

许多小的双折射“结晶”。这些结晶也会聚成球形出现在尿里。较大的圆形棕色体亦可在偏振光条件下观察到，就象一个马尔他十字，可能与尿中游离的胆固醇酯混淆。这些异常性在停用氨苯喋啶后48小时内即消失，当再次服药时则又重现。在低pH (<6.0) 尿中常见而在中性或碱性尿中较罕见。在紫外光下许多管型象氨苯喋啶一样产生蓝色荧光。这些异常性据信为氨苯喋啶沉淀，在酸性溶液比在碱性溶液中溶解得少。Spence等人用交叉研究也观察到这些现象，即对26个高血压患者，每日或给氨苯喋啶50mg，或给氨氯吡脘5mg。每药各服一个月，并同时服用双氢克尿噻每日50mg，进行尿沉淀对比。对服氨苯喋啶患者，在常规染色操作后，很容易看到异常的尿沉淀，在显微镜下为特殊的红棕色结晶和管型。其中14名用氨苯喋啶治疗均有异常的尿沉淀，对照服氨氯吡脘组患者无一人出现异常。

1917年Ettinger等人对一名服用大剂量的氨苯喋啶并同时应用双氢克尿噻的52岁妇女，测定其排出结石中的氨苯喋啶及其代谢物。其后他们又用适当的结晶学方法从50000粒结石的181粒中鉴别出含有氨苯喋啶及其代谢物。氨苯喋啶不是形成结晶的晶核就是与草酸钙或尿酸结合。181块结石中有 $\frac{1}{3}$ 是完全或主要由氨苯喋啶及其代谢物组成。Werness等人指出，氨苯喋啶及其代谢物可能与肾结石的蛋白基质结合，并认为该药及其代谢物是扩散进入结石基质中而不是涉及到结晶的着床和生长。Sörgel等人用薄层色谱法分析了66块结石，测得原形氨苯喋啶和一种中间代谢物羟基氨苯喋啶及其硫酸酯。结石不仅含有原形氨苯喋啶作为主

要的化合物，而且含有中间代谢物和大量的硫酸酯。一半的结石含有少于5%的氨苯喋啶及其代谢物，而无一块结石完全由氨苯喋啶衍生物的物质组成。Sörgel等人总结指出在本品结石基质和结晶物质之间相互作用未弄清之前，氨苯喋啶应小心地用于肾结石患者。氨苯喋啶单独应用或与双氢克尿噻合用有关的肾石病还有其它一些报道。不过Jick等人在一个大的预付保健费机构的一些成员中，对服用氨苯喋啶、双氢克尿噻、甲状腺激素和安定的病人研究其尿结石住院的频率，没有发现因使用氨苯喋啶而增加肾结石的发生率。分析了4个服用氨苯喋啶患者的结石，没有发现氨苯喋啶。

氨苯喋啶单独或与双氢克尿噻合用是与急性间质性肾炎而导致急性肾衰有关。在许多老年病人的处方同时开给氨苯喋啶与双氢克尿噻，由于过量地使用利尿剂，从而有血容量减少的危险。这常见于住院老年患者。Lynn等人报道了服用保钾利尿剂的老年病人，其肾功能有可逆的损害。其理由尚不能肯定，尽管19名患者中有些有血容量减少，有些同时应用非甾体类抗炎药物。这些病人中有8人单独服用“dyazide”或与另一利尿剂合用。4名健康男性医学院学生服用氨苯喋啶和消炎痛，有2名出现可逆的急性肾衰。虽然对其药理学相互作用的确切机理还不清楚，但是应该避免这些两种常用药物的合用。保钾利尿剂曾经被提倡用于避免低血容量的危险及导致的室性心律失常。然而，为这点担心似乎是很不现实的。

[The Lancet《柳叶刀》，Vol I (8478) : 424, 1986 (英文)]

潘珍如 高 申译 张紫洞校

碳铂：新的铂类抗癌药

Heinrich Koch (奥地利, 维也纳大学药物化学研究所)

贵金属铂的第一个络合物作为细胞毒剂引入就是顺铂或顺铂(II)二氨三氯，在

某些抗肿瘤的治疗中显示出有一定的治疗价值。此后有大量的铂络合物制备和研究出

来，结果对于这一大类细胞毒剂的化学性质和生物活性有了更深入的了解。

总的来说， PtX_2A_2 类型络合物（此处X指两个单配位基或一个双配位基阴离子配位体，而A指两个对应的氨配位体）具有企望的抗癌活性。方向必须顺式，因为相应的反式化合物无细胞生长的抑制作用，不过有点矛盾，它们仍保留着顺式异构体的一般全身毒性。就是这些毒性又应主要是肾毒性、耳毒性、周围神经病和胃肠道紊乱等可引起严重的副作用，所以限制了顺铂的治疗价值。第二代铂衍生物中的第一个化合物——碳铂的出现，经实验并在近期投入临床使用，现在看来已克服上述毒性反应。碳铂由英国Johnson Matthey研究中心开发，经英国癌症研究学会进行临床前鉴定，将由Bristol Myers有限公司承担本品的生产销售。碳铂的化学名为顺-二氨-(1,1-环丁烷羧酸)铂。前已知代号为CBDCA、JM-8和NSC-241240，将用商品名Para-Platin在市场销售。

作为顺铂类似物的碳铂，显现相似的抗癌活性而毒性大减。到目前为止，在治疗晚期卵巢癌、头颈癌、小细胞肺癌和睾丸癌已取得了丰富的经验。但碳铂与同类其它化合物所不同之处是它大大地降低了毒性。虽然应用碳铂可发生恶心和呕吐，但与具有较高催吐性的顺铂相比则轻得多，因顺铂的催吐性几乎任何止吐剂都无效。不能耐受顺铂治疗的病人亦可给予碳铂，例如因肾毒性不能用顺铂治疗的输尿管阻塞的晚期卵巢癌病人。碳铂剂量限度的毒性是骨髓抑制、常见血小板减少，但在单剂量的药物治疗中通常不成为问题。顺铂必须用于住院病人治疗，因为减少肾毒性需要多饮水或输液，而碳铂可给门诊病人用，这是一个大优点。

铂络合物类与烷基化细胞生长抑制剂作用方式相似，作用于脱氧核糖核酸，形成核

酸的交联互补链。铂络合物类对不同癌细胞、培养细胞和动物组织在体外结合的时间过程，在它们细胞周期的不同阶段，显示出在靶细胞合成前期(G1)最敏感。而且铂与肿瘤和肝细胞的脱氧核糖核酸结合的时程，提示了在体内手术切除修复过程的可能性，并且正常细胞对完成这种修复比肿瘤细胞具有更大的能力。碳铂及其几种同族元素对啮齿动物的临床评价，应用测量在肿瘤和宿主组织中的铂诱导核蛋白磷酸化作用作为组织损伤的指示剂，确证碳铂有选择性更好的抗癌活性，比任何其它铂化合物所致的损伤要小。

对几种患不同癌症病的良好临床研究已有报道。其中一项研究中，47名患有卵巢癌的病人接受了高达 $520\text{mg}/\text{m}^2$ 的碳铂，将其溶于5%葡萄糖溶液中静脉滴注。间隔4周可重复用药。所有病人接受碳铂大于 $120\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量都有恶心发生，比顺铂观察到的要轻。主要限制碳铂剂量的因素是骨髓抑制，同时确定可接受的治疗剂量是 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 。

在第二个临床研究中一对40名患有晚期卵巢癌的病人进行第1期和第2期试验，每个病人接受碳铂超过 $120\text{mg}/\text{m}^2$ ，40%以上的病人治疗反应良好，甚至包括顺铂治疗未成功的一些病人，副作用很小。

在碳铂和顺铂比较的研究中，随机分组，一组给顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量5个月，接着给予 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 5个月，另一组给碳铂 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 10个月，进行疗效比较。虽然两种药物反应看起来非常相同，但接受碳铂治疗组的副作用明显降低。这一实验说明，在所有癌症病人的治疗中，把铂化合物看作是唯一的疗法，那末碳铂也许是值得推荐的药物。〔Pharmacy International《国际药理学》，7(6):133,1986(英文)〕

贾丹兵译 高平校 张紫洞审