

表5显示:①我院抗菌药物消耗总日剂量数88年明显高于85年,前者为后者的1.43倍;口服用量与注射用量比,88年与85年均约2:1。②口服药物用量,85年以磺胺类居首位(35.2%),其余依次为喹诺酮类、大环内酯类、第一代头孢菌素(主要为头孢氨苄)等;而88年大环内酯类跃居首位,由85年的8.9%增至20.7%,第一代头孢菌素居第2位(主要为头孢氨苄和头孢拉定),磺胺类则由85年的35.2%降至11.2%退到了第4位。③注射剂用量,85年与88年均以青霉素类居首位,其次是林可霉素类、氨基糖甙类。氨基糖甙类由85年的4.4%升至88年的8.6%,其原因如表3所示,主要是丁胺卡那霉素用量大幅度增加之故。第三代头孢菌素88年虽仅占1.5%,但已比85年的0.08%增加了约18倍。④88年抗菌药物消耗的总金额中头孢菌素类约占70%居第1位,其中仅第三代头孢菌素费用就占了44.4%。因此,第三代头孢菌素除注意控制使用外,应尽快开发和选用国产品种,以降低药品费用。

小 结

1. 我院近年来抗菌药物的使用无论品种结构或数量均有一定变化。第三代头孢菌素、喹诺酮类以及利福平、大环内酯类等药物用量有显著增加,与此同时,氨基糖甙类中链霉素、卡那霉素、妥布霉素及四环素类如四环素、强力霉素等都有较大幅度下降;青霉素用量仍保持稳定。

2. 88年与85年比较:口服抗菌药物,大环内酯类及口服第一代头孢菌素用量有显著上升,磺胺药明显下降;注射剂中第三代头孢菌素用量显著增加,且其消耗金额在抗菌药物总费用中占有较高比例。临床应采取有效措施控制使用。

3. 细菌耐药性是临床治疗中的重要问题,应加强细菌耐药性监测,注意合理用药,防止滥用抗菌药物。

参 考 文 献

1. 戴自英主编:临床抗菌药理学,第一版,人民卫生出版社1985年8月
2. 郑绳一:近年世界新药进展,药学期报通讯1988年第6卷〈新药专辑〉39~46

环取代8-氨基喹啉类抗疟药研究进展

徐 邦 潜

1891年Ehrlich等发现亚甲蓝对间日疟有一定抑制作用,进而用碱性的二烷基氨基取代其环外的一个甲基,抗疟作用明显增强,从而确定碱性侧链在抗疟作用上的意义。为了寻找更理想的抗疟药,研究者将类似的碱性氨基侧链接到喹啉环的8-位氨基上,导致了扑疟喹的问世。

间日疟是四种人疟中发病率极高、地域分布最广的一种,未经根治的间日疟患者即为继续传播的传染源。因为奎宁等药物都是

杀血液期原虫的抑制性药物,不能解决间日疟的复发问题,由于曾发现因毒性大而放弃的扑疟喹能降低间日疟的复发,于是研究工作者的注意力便集中到8-氨基喹啉类化合物上,力求找到比扑疟喹疗效好、毒性低的化合物。其后,美国和苏联相继找到了戊喹(Pentaquine)、异戊喹(Isopentaquine)和伯喹(Primaquine)及其同分异构体喹诺奇特(Quinocide)。

对这些过渡人体试验的8-氨基喹啉类

药物反复评价的结果,发现伯喹是其中毒性较低,根治疗效最好的一种。然而自其作为复发性疟根治药应用于临床的三十多年来,越来越多的工作证明了它的毒性,特别是其治疗剂量与中毒剂量太接近,对葡萄糖-5-磷酸脱氢酶缺陷患者的溶血反应以及吸收、代谢和排泄快等缺点,使它的临床应用受到了很大的限制。因而继续寻找毒性小、疗效高的根治药物是控制和消灭间日疟的一项极为重要的研究课题。

迄今为止,尽管国内外研究了大量可能有根治间日疟效果的不同结构类型的化合物,但具有实际应用价值的只有8-氨基喹啉一类。因此,近年来国内外研究间日疟根治药的重点由寻找新结构类型化合物重新转向8-氨基喹啉类,特别是伯喹的研究,希望能获得理想的具病因性预防和根治多相作用的抗疟药。

研究工作主要包括:药理作用、毒性反应、抗疟作用方式、药物代谢、药物动力学、药物载体、光学异构体及化学结构修饰等并取得了一些进展,尤其在化学结构修饰方面,已找到了一些有希望的化合物。

8-氨基喹啉类抗疟药的结构修饰主要可分为:喹啉母核的替换、8-位氨基侧链的改造以及喹啉环上不同位置引入各种取代基。

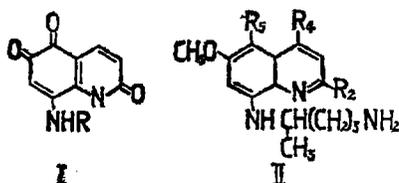
用其它环代替8-氨基喹啉抗疟药的喹啉环以保持其抗疟作用和降低毒性的尝试至今尚未取得成效;8-位氨基侧链的改造亦未得出明确的结果,而喹啉环上的取代效果则取决于取代基的位置和结构,已有不少工作证明在伯喹的喹啉环上引入某些单取代或双取代基则可明显提高抗疟疗效或降低毒性。现将环取代的8-氨基喹啉类化合物的研究进展作一简要介绍。

一、2-取代衍生物

喹啉类药物可经生物转化生成相应的喹诺酮而降低毒性。据此Holmes等认为在8-

氨基喹啉的2-位引入含氧基则可能在体内有利于生成相应的喹诺酮(8-Aminocarbostyryl)并结合8-氨基喹啉类抗疟药的代谢形式而设想与8-氨基喹啉药物有关的喹啉醌和喹诺酮的结合可能会显示出较高的抗疟活性和较低的毒性。Talati曾试图合成这一具双重意义的结构(I),由于化学稳定性因素未能获得这一化合物,而所获得的伯喹的喹诺酮前体-2-苄氧基伯喹衍生物(II),经筛选发现:其在鼠疟抑制性治疗试验中,于640mg/kg(体重)的剂量下,一组实验鼠无一中毒死亡,伯喹则在160mg/kg(体重)剂量即显示毒性。II对感染食猕猴疟原虫(*Plasmodium Cynomolgi*)的猴亦具有较好的根治作用。进一步合成一系列2-苄硫基、氨基、甲氧基、羟胺基、乙酰胺基、烷基、卤素和乙烯基衍生物,大多数对猴疟无根治疗效,部分具有鼠疟抑制作用,毒性都低于伯喹。Pefers等报道WR205,439在约氏鼠疟原虫(*P.yoelii*)——斯氏按蚊(*Anopheles Sfehenzi*)——小鼠系统上的病因性预防作用优于伯喹。2-苄氧基伯喹衍生物的毒性也较伯喹低,其病因性预防作用及对猴疟的根治作用与伯喹相当。

2-位取代的伯喹衍生物一般活性和毒性均低于伯喹,而以苄氧基,苄氧基取代不仅可使毒性降低,并可获得相当或优于伯喹的抗疟活性。



二、4-取代衍生物

4-甲基伯喹经重新评价,发现对猴疟的根治作用约为伯喹的二倍而毒性低。La-Montagne及Carroll等由此合成了一系列4-取代苄氧基、苄硫基、氨基、甲氧基、

烷基、烯基和烷烯基伯喹衍生物, 筛选结果表明: 这些化合物的抗疟活性一般均比伯喹低, 仅以乙基和乙烯基取代时, 才具有相当或略优于伯喹的根治活性。

三、5-取代衍生物

8-氨基喹啉类抗疟药的抗疟活性和溶血反应都与其在宿主体内生物转化成活性代谢物一喹啉醌以及后者在生物氧化一还原系统中的作用有关。扑疟喹的代谢物一扑疟喹-5.6-醌 (Pamaquine-5.6-quinone) 的抗疟作用比母体药物强16倍。Greenberg等在6-甲氧基和6-羟基-8-氨基喹啉药物的5-位分别引入羟基后, 其体内外抗疟活性均大于前二者, 与戊喹相应的醌型化合物在体外也具有很强的抗疟作用。

但是, 5-位若以甲基或苯基取代, 则可能阻碍了醌体的生成而失去抗疟作用。

近年来, 关于5-取代苯氧基、烷氧基等伯喹衍生物的合成及抗疟作用评价屡见报道, 其中部分取代苯氧基伯喹具有比伯喹更强的根治作用和更低的毒性反应。5-甲氧基伯喹的抗疟作用和毒性都高于伯喹。这些结果提示: 5-位含氧基团的存在似与8-氨基喹啉类抗疟药活性代谢物的生成速率有直接的关联。因此, 通过改变5-位苯氧基上取代基的结构和位置来探索该系列化合物的最适取代模型, 以期获得理想的调节伯喹活性代谢物的生成速率, 希望使生成的活性代谢物足以对组织期原虫产生强烈的抑制作用而对宿主的红细胞酶系的作用保持于临界范围之内之内的研究是有意义的。

四、二取代衍生物

1. 2,4-二取代衍生物

Carroll等根据2-或4-烷基取代的6-甲氧基-8-氨基喹啉衍生物具有与伯喹相当或略优的抗疟活性而设计合成了一系列2,4-二烷基-8-氨基喹啉衍生物, 鼠疟和猴疟筛选结果表明: 伯喹母核的2,4-位同时引入烷, 烯基后并未增强抗疟活性。

2. 2,5-二取代衍生物

Davidson报道, 2-甲基-5-苯氧基伯喹衍生物对猴疟的根治作用优于伯喹, 毒性也比伯喹低, 对鼠疟的抑制性作用较差, 并且无病因性预防作用。

作者根据8-氨基喹啉类抗疟药的代谢特点, 设计合成了一系列2,5-双取代苯氧基伯喹衍生物。初筛结果表明: 在20mg/kg (体重) 剂量有很好的病因性预防作用, 2,5-二对氟苯氧基伯喹在10mg/kg (体重) 剂量便可使实验鼠都得到保护; 此外对感染红内期伯氏原虫的小鼠均有一定的抑制性治疗作用; 对猴疟的根治作用也优于伯喹。2,5-双取代苯氧基伯喹衍生物对鼠疟的作用比相应的2-位无苯氧基取代的同源物强。

3. 4,5-二取代衍生物

La Montagne等根据5-取代苯氧基伯喹和4-甲基伯喹具有较好的抗疟作用而合成了一系列4-甲基-5-取代苯氧基伯喹衍生物, 经筛选发现其对猴疟的根治疗效约为伯喹的五倍, 对鼠疟有较强的病因性预防和杀血液裂殖体作用。4-甲基-5-烷氧基伯喹衍生物和4-甲基-5-氟伯喹衍生物也具有较强的活性, 这些化合物一般毒性比伯喹有大。

伯喹结构的化学修饰结果表明: 喹啉环上的取代效果取决于取代基的位置和结构。2-位引入含氧基团一般可降低毒性; 引入苯氧基、苄氧基对猴疟有相当于伯喹的根治作用; 引入甲基、氨基、卤素对鼠疟有效, 对猴疟无根治作用。4-位引入低级烷基、烷烯基后具有与伯喹相当或更优的根治作用。5-位引入苯硫基、苯胺基可降低毒性; 引入某些烷氧基、苯氧基则具较高的抗疟作用, 其中取代苯氧基衍生物不但抗疟作用优于伯喹且毒性也低。在二取代衍生物中, 2,4-位同时引入低级烷基并不能增强抗疟作用。2,5-位同时引入苯氧基后对鼠疟的病因性预防作用和对猴疟的根治作用优于伯喹。4-甲基-5-苯

氧衍生物的抗疟活性较强,但部分化合物毒性也较大。

8-氨基喹啉类抗疟药的研究,特别是伯喹分子2-、4-、5-位的化学结构修饰工作至今已取得了一些可喜的成就,其中以4-甲基-5-苯氧基,4-甲基-5-烷氧基和2,5-双取代苯氧基伯喹衍生物最有希望成为

比伯喹抗疟活性强,毒性低的抗疟新药或其先导化合物,其中部分衍生物已进入前期临床研究,从而为人们继续对8-氨基喹啉类抗疟药进行深入的研究和疟疾的防治提供了新的希望。

(参考文献略)

人工肾透析液临床应用的安全性评价

上海医科大学华山医院药剂科 张莉莉 何 娅 陈妙英

提要 本文报告了按普通制剂工艺生产的5批浓人工肾透析液,按输液质量要求进行细菌学检查,结果均为无菌生长;将其稀释34倍后,加入25Eu/ml内毒素后进入人工肾透析器,经透析平衡后,半透膜内液对鲎试剂仍呈阴性反应,提示半透膜内未透入内毒素。因此作者等认为浓人工肾透析液制备后不经消毒灭菌,用于临床是安全的。

人工肾透析液系一种含 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Cl^- 、 Ac^- 及葡萄糖的溶液,通过人工肾透析器与人体血液进行透析,交换内容物而清除代谢产物,用于急性肾功能衰竭及慢性肾机能不全等。为了使用方便,临床上常以浓人工肾透析液(34倍浓)通过人工肾透析机稀释34倍后进入人工肾透析器。我院浓人工肾透析液内含氯化钠20.27%、无水醋酸钠9.47%、氯化钾1.04%、无水氯化钙0.73%及葡萄糖7.70%。多年来,浓人工肾透析液一直采用普通制剂的生产工艺及质量要求,使用于临床后没有发生不良反应,文献⁽¹⁾也采用这一方法制备。但亦有文献⁽²⁾⁽³⁾规定浓人工肾透析液为灭菌溶液,质量要求类同输液。因此浓人工肾透析液要不要进行消毒灭菌是人们十分关注的问题,因为在该制剂的处方中,葡萄糖处于 $\text{pH} > 6$ 的介质中,而葡萄糖在 $\text{pH} > 6$ 的溶液中,经热压消毒后分解变色更显著⁽³⁾⁽⁴⁾,在目前医院制剂室的条件下无法将该制剂进行消毒灭菌,如欲按文献的生产工艺进行⁽²⁾则必须将葡萄与

处方中其他成份分别配制成甲、乙两种溶液后各自进行消毒灭菌,使用时又将甲、乙两种溶液合并后进入人工肾透析机,这将给实际生产和临床使用带来不便,且在合并甲、乙两液时易造成遗漏某一液的差错和剂量上的误差。为了进一步查明人工肾透析液的质量对临床应用的安全性,我们采用细菌学检查和细菌内毒素检查进行了以下试验。

一、材 料

空心纤维人工肾透析器:上海医用诊察仪器厂,批号880729

鲎试剂:厦门鲎试剂厂,批号880724,灵敏度0.5Eu/ml

大肠杆菌内毒素:卫生部上海生物制品研究所,批号880102

灭菌注射用水:长征制药厂,批号880620

硫乙醇酸盐培养基:卫生部上海生物制品研究所,批号881214

霉菌培养基:按文献⁽⁵⁾配制

浓人工肾透析液(34倍浓):本院自制