

· 药物评价 ·

### 重组人GM-CSF 临床应用研究近况

第二军医大学长征医院(上海 200433) 王皓

第二军医大学药学院(上海 200433) 宋赵军

主要的集落刺激因子有粒细胞——巨噬细胞集落刺激因子(GM—CSF)、粒细胞集落刺激因子(G—CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M—CSF)和多能集落刺激因子(Multi—CSF 又称 IL—3),它们效果多样,能刺激各种前体细胞分化成熟(见图1)。

GM—CSF 是一种调节造血和白细胞功能的重要细胞因子,能作用于造血前体细胞,促使其增殖和分化,增加粒细胞和巨噬细胞的集落形成单位,能刺激粒、单核(巨噬)和淋巴细胞的生成和成熟,同时也能促进巨核细胞和嗜酸性粒细胞的生成,辅助红细胞系的

生长。天然 GM—CSF 由 17 个氨基酸的前导肽以及 127 个氨基酸残基的核心蛋白组成,并且有 N 端和 O 端两个糖基化位点。临床研究表明 GM—CSF 蛋白的糖基化或非糖基化对其活性效果并无影响<sup>[1]</sup>。而在 54 与 96 和 88 与 121 位的两对半胱氨酸间各有一个二硫键,这对 GM—CSF 的生物活性是重要的。rhGM—CSF 在美国, FDA 已批准其投放市场,用于经自身骨髓移植治疗的淋巴瘤患者,以促进其造血功能重建<sup>[2]</sup>。本文仅就 GM—CSF 的临床应用进展作简单介绍。

#### 1. 用于化疗后粒细胞缺乏症

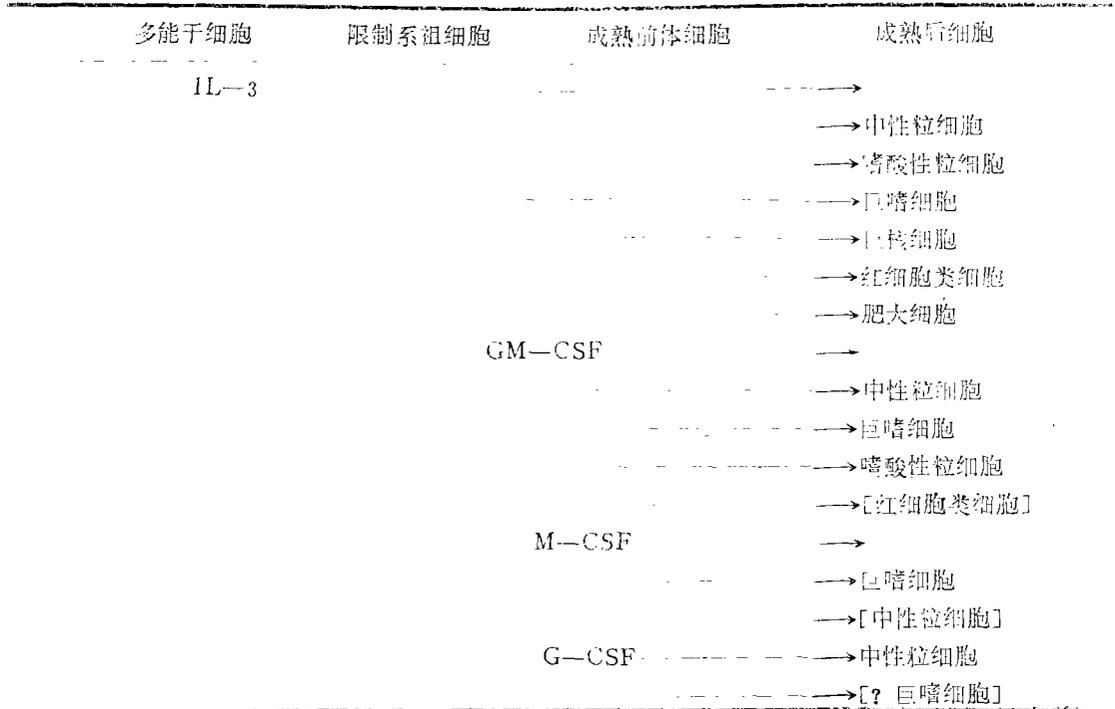


图 1 造血细胞生长因子作用的靶细胞

大剂量化疗主要并发症是由于抑制粒细胞系的生长,导致细菌和真菌感染,以至出现发热和脓毒血症,这显然与中性粒细胞下降

程度和持续时间的长短有关。一般化疗后 3~4 个月是中性粒细胞下降期,可导致 30%~60% 的患者发生感染,高达 10%~15%

的死亡率<sup>13</sup>。而 rhGM-CSF 能安全有效地 抗感染能力。(见表 1)  
促进粒细胞迅速增殖分化, 从而增强病人的

2. 配合骨髓移植(BMT)治疗

表 1 癌症化疗后联用 GM-CSF 的临床效用

类 型	患 者 治疗/对照	GM-CSF 剂 量	效 用			
			中性粒 细 胞	血小板	发热 时间	抗生素使 用时间
1. 癌症 <sup>[4]</sup>	45/15	1.3-22ug/kg (IV)	上升至 ≥1.5×10 <sup>9</sup> /L	—	—	缩 短
2. 实体瘤与 淋巴瘤 <sup>[2]</sup>	20/0	250ug/m <sup>2</sup> (10天 SC)	上升	—	缩短	缩 短
3. 卵巢癌 <sup>[6]</sup>	9/6	1.5-6ug/kg (7天 SC)	上升	上升	—	—
4. 乳腺癌与 淋巴瘤 <sup>[2]</sup>	15/21	5.5ug/kg (14天 IV)	上升	上升	—	—
5. 骨髓瘤 <sup>[2]</sup>	23/43	250-750ug/m <sup>2</sup> (SC)	上升至 ≥2×10 <sup>9</sup> /L	上升	—	—
6. 淋巴瘤, 非 何杰金氏 <sup>[2]</sup>	23/14	250ug/m <sup>2</sup> (IV)	上升至 ≥2×10 <sup>9</sup> /L	—	—	—

骨髓移植后应用 GM-CSF 治疗能加速  
白细胞增殖和功能的恢复, 显著缩短中性粒  
细胞恢复正常的时间, 并减少抗生素的应用  
和住院时间(见表 2)。有文献报道, 在自身

骨髓移植后用 rhGM-CSF 来配合 治疗 实  
体肿瘤, 能明显看出给药组中性粒细胞的恢  
复大大优于对照组(见图 2)。

3. 用于非骨髓抑制的疾病

表 2 化疗、放疗后骨髓移植联用 GM-CSF 对造血功能重建的临床效用

类 型	患 者 治疗/对照	GM-CSF 剂 量 (IV)	效 用(用药/对照)				
			中性粒细 胞上升(天)	血小板 上升(天)	发热时 间(天)	抗生素使 用时间(天)	住院时 间(天)
1. HD <sup>[5]</sup>	12/12	10ug/kg (4-30天)	>1×10 <sup>9</sup> /L 16/27	至正常 13.5/21	—	—	32/40.5
2. ALL, NHL CML <sup>[7]</sup>	9/18	5ug/kg (30天)	>1×10 <sup>9</sup> /L 18/29	至正常 29/31	6/9	—	—
3. ALL, NHL <sup>[2]</sup>	14/86	15-240ug/m <sup>2</sup> (14天)	至安全线 14/25	上升	8/12	—	29/41
4. ALL, NHL HD, AML <sup>[2]</sup>	65/63	250ug/m <sup>2</sup> (21天)	至安全线 19/26	上升 26/29	—	24/27	27/33
5. ALL, AML CML, HD <sup>[8]</sup> NHL	45/93	30-500ug/m <sup>2</sup> (21天)	上升	—	缩短	—	缩短

HD: 何杰金氏病, ALL: 急性淋巴母细胞白血病, NHL: 非何杰金氏淋巴瘤,  
CML: 慢性髓性白血病, AML: 急性髓性白血病

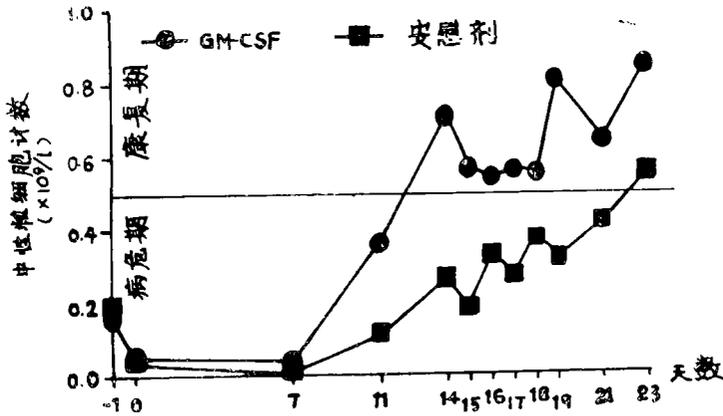


图2 GM-CSF或安慰剂对自身骨髓移植后的实体瘤患者中性粒细胞恢复的影响

用rhGM-CSF对再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性和先天性粒细胞缺乏症与急性淋巴、髓性白血病等都有不同程度的疗效。MDS为一组造血干细胞障碍疾患，病人常伴有全血细胞或粒细胞减少，约1/3病人死于感染和出血并发症。rhGM-CSF可明显提高MDS病人血液中的粒细胞水平。Gerhartz等报道了用rhGM-CSF和低剂量阿糖胞苷(AraC)治疗高危MDS患者，皮下注射rhGM-CSF  $2 \times 150 \mu\text{g}/\text{d}$  (8~14d)，阿糖胞苷  $2 \times 10 \text{mg}/\text{m}^2$  (1~14d)。82例患者中完全有效或部分有效而达到病情缓解的为46%<sup>[9]</sup>。再生障碍性贫血患者32例，用  $1.5 \sim 6.4 \mu\text{g}/\text{kg}$  rhGM-CSF连续治疗14d，其中29例病人中性粒细胞短期增长了一倍，20例中性粒细胞数  $> 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ，嗜酸性粒细胞、网织红细胞和单核细胞也都有升高。用药组患者感染率明显较低。<sup>[10,11]</sup>

#### 4. 获得性免疫缺陷综合症(AIDS)的辅助治疗

艾滋病是由于人免疫缺陷症病毒(HIV)直接破坏造血组织和干细胞，致使淋巴细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞增高。据报道rhGM-CSF每日  $0.065 \sim 1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 与IFN- $\alpha$ 和叠氮胸苷(AZT)联用治疗AIDS引起

的中性粒细胞减少症，在抗病毒治疗期间可使中性粒细胞保持在  $1.5 \times 10^9/\text{L}$ 以上。<sup>[12]</sup> GM-CSF的应用通常是能够保护中性粒细胞和单核细胞的功能。

现今国外rhGM-CSF已开始大量运用于临床，取得较为显著的疗效。且对患者是安全的，很少有副作用。常见反应有发热(低至中度热)、寒战、腹泻、肌肉酸痛、头痛、呕吐和注射局部浅静脉炎等，大多能为病人耐受，或降低用药剂量和适当对症治疗即可缓解，故病人一般可长期使用。极少见的严重副作用包括低血压、肺和静脉血栓形成以及体液滞留。一般认为剂量在  $250 \mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$ 以下是安全的。

#### 参考文献

- [1] Moonen P. et al. Proc Natl Acad Sci USA 1987, 84: 4428
- [2] Lieschke GJ. et al. N Engl J Med, 1992, 327: 99
- [3] Molgramostim GM-CSF. possibilities and Perspectives, edited by N.C Corin 1992. Published by Royal Society of Medicine Services Limited P.1
- [4] Gerhartz. HH. et al. Leukemia Res, 1993, 17(2): 175
- [5] Gulati S. et al. Stem Cells, 1993, 11:20
- [6] De Vries EGE. et al. Cancer Res, 1991, 51:

- [7] Tapp H. et al. Transplantation Proceedings, 1992, 24(5):2267  
 [8] Nemunaitis J. et al. Blood, 1991, 77:2035  
 [9] Molgramostim GM-CSF: possibilities and perspectives, edited by N.C Corin 1992.

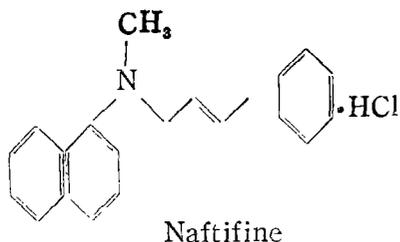
Published by Royal Society of Medicine Services limited P.43

- [10] Champlin RE. et al. Blood, 1989, 73:694  
 [11] Antin JH. et al. Blood, 1988, 72:705  
 [12] Davey RT Jr. et al J Infect Dis, 1991, 164:43

## 局部抗真菌新药——萘替芬

第二军医大学药学院(上海 200433) 吴义杰 周廷森

萘替芬(naftifine), 化学名(E)-1-甲基-(3-苯基-2-丙烯基)-1-萘甲胺盐酸盐, 商品名 Exoderil, 是一种烯丙胺类衍生物, 具有广谱的抗真菌活性, 局部用药耐受性良好, 无全身性毒性, 对皮肤癣菌病的疗效特别好, 优于或至少与发癣退、克霉唑、益康唑、咪康唑等临床上常用的局部抗真菌药物相当。国外于 1985 年上市, 我院于 1989 年研制成功。分子式为  $C_{21}H_{19}N \cdot HCl$ , 其化学结构式为:



### 作用机理

萘替芬是一个烯丙胺类衍生物, 其抗真菌作用机理复杂并且至今仍未完全了解。烯丙胺类化合物是角鲨烯环氧化酶的特异性抑制剂, 因而萘替芬与角鲨烯环氧化酶结合后, 阻断了麦角甾醇生物合成反应中的角鲨烯环氧化反应, 角鲨烯积聚, 而真菌细胞壁所必需的麦角甾醇缺乏, 真菌的生长繁殖受到抑制。这一机理可能是主要的。

萘替芬也具有一定的抗炎作用。与氮唑

类药物不同, 萘替芬不影响肝的药物代谢。

### 药效学研究

体外研究表明, 萘替芬是皮肤癣菌强抑制剂, 对毛癣菌属、小孢子菌属、絮状表皮癣菌属的最低抑菌浓度 (MICs) 均  $< 0.2 \mu\text{g/ml}$ , 对曲霉属 (MIC  $0.25-12.5 \mu\text{g/ml}$ ), 申克氏孢子丝菌 (MIC  $0.06-8 \mu\text{g/ml}$ ) 以及一些近平滑念珠菌、布伦念珠菌和 *Candida ceylanoides* (MIC  $1-8 \mu\text{g/ml}$ ) 的活性为中等, 但一般地讲对念珠菌属及其它酵母菌的活性很差。萘替芬既有抑制真菌活性, 也有杀真菌活性。体外试验表明, 对红色毛癣菌、白色念珠菌 (MIC  $50 \mu\text{g/ml}$ )、皮炎芽生菌、荚膜组织胞浆菌及申克氏孢子丝菌在 MICs 时即有杀真菌作用。体内研究表明, 萘替芬能在 3d 内完全清除豚鼠毛囊感染, 而益康唑在 7d 后才产生 80% 的真菌学疗效, 这间接地证明了萘替芬的杀真菌作用。有迹象表明, 在临床上萘替芬能比其它抗真菌剂更快地发挥疗效, 这也归因于萘替芬的杀真菌活性及抗炎作用, 但抗炎作用需要进一步确证。

### 药物动力学性质

体外体内包括人的皮肤的研究表明, 萘替芬能够通过表皮并达到抑制真菌生长的浓度, 未见有关萘替芬全身吸收的报道, 也未见有全身副作用的报道。健康志愿者身上, 放