

# 目 录

## •专家论述.....1

针对阿尔茨海默病治疗的 G 蛋白偶联受体及其药物研究进展..... 1

大环内酯类抗生素的研究新进展..... 9

## •药学资讯..... 19

新型降糖药物利格列汀的研究进展..... 19

精神药物的半衰期及其临床意义..... 25

## •药物警戒..... 30

食品药品监管总局办公厅关于修订硫酸镁注射剂说明书的通知..... 30

硫酸镁注射液说明书修订要求..... 30

JAMA 报道钙通道阻滞剂与克拉霉素可能发生药物相互作用引起急性肾损伤..... 34

## • 专家论述 •

### 针对阿尔茨海默病治疗的 G 蛋白偶联受体及其 药物研究进展

何 玲, 王 聪, 孙宝娟

——摘自《国际药学研究杂志》2013 年 6 月第 40 卷第 3 期

**[摘要]** G 蛋白偶联受体(GPCR)作为体内最大的蛋白质超家族, 通过结合和调节 G 蛋白活性, 参与体内几乎所有的生理进程, 成为多种药物的重要作用靶点。目前针对阿尔茨海默病的 GPCR 靶点通路和相关药理学研究尚比较缺乏, 研究 GPCR 与阿尔茨海默病之间的关系, 对于指导开发以 GPCR 为靶点的阿尔茨海默病治疗药物具有重要意义。本文综述了近几年阿尔茨海默病的 GPCR 靶点和相关药物研究进展, 主要包括阿片受体、毒蕈碱型乙酰胆碱受体、5-羟色胺受体等, 并对本课题组开展的相关研究作了概述。

神经退行性疾病主要是由神经元退行性凋亡或病变导致的中枢神经系统损伤性疾病。患者以老年人群为主, 主要表现为个体行为异常, 大部分患者发病较晚, 且病情进展较缓慢。随着发病率不断攀升, 该病已成为近年来神经生物学的重点。神经退行性疾病主要包括克-雅氏病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿病、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和帕金森病等, 这些疾病严重威胁着人们的生命和健康。因此, 寻找和鉴定新的治疗药物及其作用靶点, 已经成为有效治疗此类疾病的关键环节。

G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR), 又称为 7 $\alpha$  螺旋跨膜蛋

白受体, 是体内最大的蛋白质超家族。迄今已报道的 GPCR 有近 2000 种, 因其能结合和调节 G 蛋白活性而得名。GPCR 的配体多种多样, 包括蛋白酶、离子、核苷酸、脂类、糖蛋白、肽类和生物胺等。目前已经发现的 500 多个药物靶点中, GPCR 占了绝大多数, 如与心血管疾病相关的蛋白酶活化受体、溶血磷脂酸受体, 与多发性硬化症相关的腺苷受体, 以及与 AD 相关的各类 GPCR 受体等。

近年来的研究显示, GPCR 表达水平与 AD 的发生和发展过程密切相关。淀粉样  $\beta$  蛋白(amyloid  $\beta$  protein, A $\beta$ ) 沉积是 AD 的主要病理特征, A $\beta$  的前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)在脑内主要有两条代谢途径: ①非淀粉样蛋白代谢途径: APP

先后被  $\alpha$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶剪切生成 p3 肽段及 APP 胞内结构域 (AICD)；②淀粉样蛋白代谢途径：APP 先后被  $\beta$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶剪切生成 A $\beta$  和 AICD，其中最为常见的残基亚型是 A $\beta_{40}$  和 A $\beta_{42}$ 。GPCR 可以通过调控  $\alpha$ -、 $\beta$ -和  $\gamma$ -分泌酶的活性调节脑内 APP 的代谢，进而影响 A $\beta$  的生成，同时 A $\beta$  可以通过负反馈机制调节 GPCR 的活性。

研究发现，与 AD 相关的 GPCR 主要包括：

①阿片受体家族，广泛分布于神经系统，主要集中在脑内、丘脑内侧、脑室以及导水管周围灰质；②毒蕈碱乙酰胆碱 (muscarinic acetylcholine, M) 受体，分为 M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub> 5 种亚型，其中 M<sub>1</sub>，主要集中在海马区 and 大脑皮质，而其他 4 种亚型主要分布在外周组织；③5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 受体，共有 7 大类，14 个亚型，在脑内均有表达；④  $\alpha_2$ -肾上腺素受体 ( $\alpha_2$ -adrenoceptor,  $\alpha_2$ -AR)，主要分布在基底节、除丘脑和相关的区域以外的脑区，其中脑桥核、蓝斑外侧、扣带回、海马旁回、臂旁核、外侧隔核、脑桥被盖网状核等处密度最高；⑤  $\beta$  肾上腺素受体 ( $\beta$ -adrenoceptor,  $\beta$ -AR)，主要分布于心、肾和脂肪组织；⑥多巴胺受体，主要在脑内的皮质、尾壳核、伏隔核、杏仁核和视束表达；⑦ N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体，其主要分布在树突棘头突触后膜的致密区 (postsynaptic density, PSD)，但近年来的研究显示，NMDA 受体还存在于突触前膜，

以及 PSD 的周围或非突触胞膜上；⑧代谢性谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptor, mGluR)，主要分布于中枢神经系统及肺等重要脏器；⑨单核细胞趋化因子受体 2 (monocyte chemokine receptor 2, CXCR2)，主要存在于单核细胞和巨噬细胞表面，在神经细胞中大量表达；⑩腺苷 A<sub>2A</sub> 受体 (adenosine A<sub>2A</sub> receptor, A<sub>2A</sub>R)，主要分布于脑中多巴胺富集区。本文对 AD 治疗的 GPCR 靶点及其相关药物研究进展进行综述。

## 1. 阿片受体

阿片受体家族包括  $\delta$ 、 $\mu$  和  $\kappa$  阿片受体，其中与 AD 相关的主要为  $\delta$  阿片受体。Teng 等<sup>[1]</sup>发现，激活状态的  $\delta$  阿片受体会与  $\beta$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶形成蛋白复合体并发生共内吞，使溶酶体小泡内的分泌酶活性增强，最终导致 APP 剪切产生的 A $\beta$  增加。同时，APP / PS 双转基因小鼠灌胃给予  $\delta$  阿片受体拮抗剂纳曲吡啶 (nalbuphine) 5 mg / kg，60 d 后，经水迷宫行为学检测发现，小鼠穿台次数和第四象限停留时间百分率增加，提示其认知功能障碍和 A $\beta$  依赖的病理学特征得到明显缓解和改善。Zhang 等<sup>[2]</sup>采用新物体再识别实验，对小鼠非空间短期记忆进行考察发现，APP/PS1 双转基因小鼠灌胃给予纳曲吡啶 5 mg / kg，90 d 后 A $\beta$  淀粉样斑块沉积减少，提示其空间学习记忆能力提高。

## 2. 毒蕈碱型乙酰胆碱受体

M 受体家族与包括 AD 在内的多种中枢神

神经系统疾病的病理生理变化有关。该家族的  $M_1$ - $M_5$  各亚型中, 与 AD 关系最为密切的  $M_1$  受体在大脑皮质和海马组织中含量最为丰富, 在海马依赖的学习记忆尤其是短时记忆和记忆巩固中起重要作用。Davis 等<sup>[3]</sup>证实,  $M_1$  受体激动剂卡巴胆碱可以抑制 AD 小鼠模型 A $\beta$  产生和淀粉样斑块形成。Jones 等<sup>[4]</sup>发现,  $M$  受体特异性的变构调节剂能够调节海马锥体细胞 NMDA 受体, 促进 APP 转移到非淀粉样代谢途径, 降低 A $\beta$  的生成。

应用  $M_1$  毒蕈碱受体激动剂 NGX267 (AF267B, 图 1) 可抑制 A $\beta$  和微管相关蛋白 (tau 蛋白) 的生成, 从而提高小鼠的认知能力。Caccamo 等<sup>[5]</sup>对双转基因 AD 小鼠腹腔注射 NGX267 3mg / (kg · d) 后, 水迷宫行为学检测发现, 穿台次数和第四象限停留时间百分率增加, 认知能力有所提高。组织学分析显示, 除杏仁核外, 脑内其他部位的 A $\beta$ , 以及海马和大脑皮质的 tau 蛋白水平均有所下降。他们还发现, NGX267 通过增加蛋白激酶 C 活性、去整合素金属蛋白酶 ADAM17 表达、细胞外调节蛋白激酶 1 (extracellular regulated protein kinase 1, ERK1) 和 ERK2 磷酸化, 以及降低糖原合成酶激酶 3B 活性, 减少 AD 模型小鼠海马和大脑皮质的 A $\beta$  及 tau 蛋白含量, 缓解海马相关的学习记忆损伤。NGX267 容易透过血脑屏障, 目前已进入 II 期临床试验, 是 AD 治疗研究的一个突破性进展。

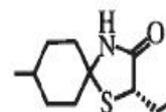


图 1 NGX267 (AF267B) 的化学结构

### 3. 5-羟色胺受体

5-HT 既是一种血管活性物质, 又是一种神经递质, 在中枢神经系统和周围组织中发挥多种生理作用。研究证实, 5-HT 受体有 7 大类, 即 5-HT<sub>1</sub>R、5-HT<sub>2</sub>R、5-HT<sub>3</sub>R、5-HT<sub>4</sub>R、5-HT<sub>5</sub>R、5-HT<sub>6</sub>R 和 5-HT<sub>7</sub>R, 并进一步分为 14 个亚型, 在中枢神经系统中的分布十分广泛, 参与各种精神活动的调节, 与许多精神疾病相关。

5-HT<sub>2</sub>R 在人脑内分布广泛, 其中 5-HT<sub>2A</sub>R 在额叶及颞叶皮质中密度最高, 而 5-HT<sub>2C</sub>R 则广泛分布于整个大脑, 包括皮质、杏仁核、基底核、海马及丘脑。5-HT<sub>2A</sub>R 与 5-HT<sub>2C</sub>R 可以促进 APP 的生成, 但是否能够调控  $\alpha$ -分泌酶, 目前还未得到证实。Price 等<sup>[6]</sup>通过 CF-1 小鼠脑室内注射 A $\beta$  (1g / L, 3  $\mu$ l) 造模, 腹腔注射 5-HT<sub>2A</sub> 拮抗剂 哌马色林 (pimavanserin), 0.3mg / kg, 3 周后小鼠海马区 硫磺素-S 染色发现 A $\beta$  斑块明显减少。Arjona 等<sup>[7]</sup>研究发现, 在豚鼠的脑脊液中注射 5-HT<sub>2C</sub>R 激动剂 右旋芬氟拉明 (dexnorfenfluramine) 1~4 mg / (kg · d), 15d 后可以显著降低脑脊液中 APP 的水平。

5-HT<sub>1</sub>R 主要分布于基底节、皮质、海马

和黑质,Robert等<sup>[8]</sup>在稳转表达5-HT<sub>4A</sub>和瞬时转染人APP<sub>695</sub>的中国仓鼠卵巢细胞中,采用免疫印迹法检测sAPP $\alpha$ , ELISA法检测A $\beta$ <sub>1-40</sub>和A $\beta$ <sub>1-42</sub>,结果发现A $\beta$ 分泌增加。AD患者的海马、基底核及杏仁核中,5-HT<sub>4A</sub>R大量表达,这可能与记忆及认知功能损伤有关<sup>[9]</sup>。Hashimoto等<sup>[10]</sup>发现,Tg2576转基因小鼠应用5-HT<sub>4A</sub>R激动剂RS67333(图2)3mg/(kg·d),10d后小鼠海马及皮质 $\alpha$ -分泌酶活性升高,进而增加A $\beta$ 生成,而这种作用可以被5-HT<sub>4A</sub>R拮抗剂GR125487(图2)抑制,提示5-HT<sub>4A</sub>R拮抗剂可通过减少A $\beta$ 生成而有助于AD的治疗。

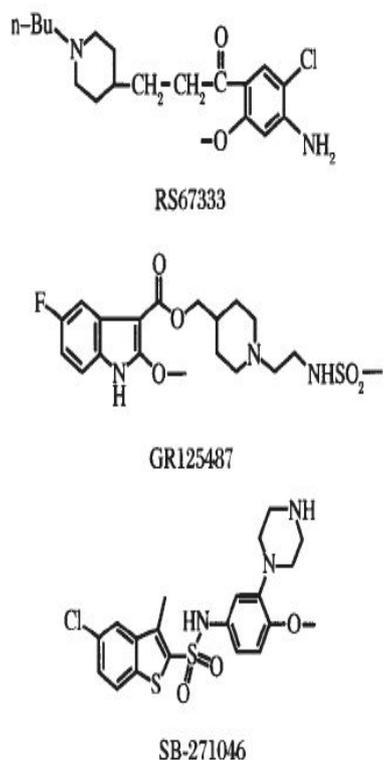


图2 RS67333、GR125487和SB-271046的化学结构

人类5-HT<sub>6</sub>R主要分布在尾状核,少量分布在海马及杏仁核,而啮齿动物5-HT<sub>6</sub>R主要

分布在纹状体、海马及皮质中,Foley等<sup>[11]</sup>发现,5-HT<sub>6</sub>R对 $\alpha$ -分泌酶无直接调控作用,但AD小鼠经腹腔给予5-HT<sub>6</sub>R拮抗剂SB-271046(图2)20mg/(kg·d),40d后,水迷宫实验检测穿台次数和第四象限停留时间均增加,提示其记忆及认知功能有所提高,该作用可能与促进谷氨酸或者乙酰胆碱的释放机制有关。

#### 4. $\alpha_2$ -肾上腺素受体

$\alpha_2$ -AR属于最早被发现的GPCR超家族成员之一。通过分子克隆和药理学分析研究其有3个亚型,分别是 $\alpha_2A$ -AR、 $\alpha_2B$ -AR和 $\alpha_2C$ -AR。其中, $\alpha_2A$ -AR是一种最为重要的亚型,它在 $\alpha_2$ -AR介导的多种生物学功能中起关键作用。在外周组织, $\alpha_2A$ -AR主要分布在脾、肾、脂肪细胞、脊髓和血小板等部位。在脑中, $\alpha_2A$ -AR主要分布在基底节和除丘脑相关区域以外的脑区,其中脑桥核、蓝斑外侧、扣带回、海马旁回、臂旁核、外侧隔核和脑桥被盖网状核等部位密度最高。在脑干、蓝斑A4、A5和A7区仅有 $\alpha_2A$ -AR亚型分布,表明 $\alpha_2A$ -AR亚型在中枢 $\alpha_2$ -AR生理调控中起重要作用<sup>[12]</sup>。 $\alpha_2A$ -AR的生物学效应主要由Gi/Go蛋白介导。 $\alpha_2A$ -AR激活后通过Gi/Go蛋白抑制腺苷酸环化酶活性,降低细胞内cAMP的水平,抑制蛋白激酶A及其调控的蛋白质磷酸化。

目前应用较广泛的 $\alpha_2A$ -AR激动剂为可乐定、右美托咪定和胍法辛)。可乐定与右美托咪定为非选择性 $\alpha_2A$ -AR激动剂,而胍法辛为

选择性  $\alpha_2$ -AR 激动剂。Song 等<sup>[13]</sup> 体外研究发现, 原代培养神经元细胞微管相关蛋白 2 在苏氨酸及丝氨酸残基上的磷酸化作用被胍法辛抑制。Bardgett 等<sup>[14]</sup> 的研究发现, 皮下注射可乐定 (0.01~0.05) mg / kg, 可以提高 AD 模型小鼠空间记忆能力。

## 5. $\beta$ 肾上腺素受体

$\beta$ -AR 是典型的 GPCR 家族成员, 主要分布于心脏、肾脏和脂肪组织中, 对心肌收缩力、自律性和传导功能产生影响。近年来, 随着  $\beta$ -AR 在大脑皮质和海马中被大量发现, 越来越多的研究转向了  $\beta$ -AR 在中枢神经系统中的作用。 $\beta$ -AR 激活后可以通过 Gs 蛋白激活腺苷酸环化酶的活性, 增加细胞内 cAMP 的水平, 激活蛋白激酶 A 并促进其调控的蛋白质发生磷酸化, 在交感神经和中枢神经系统中对去甲肾上腺素的释放起着关键作用。

Takayanagi 等<sup>[15]</sup> 研究发现, 衰老 AD 模型小鼠的丘脑中  $\beta_1$ -AR 表达下调, 去甲肾上腺素耗竭, 引发趋化因子 CCL 2、白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6 以及肿瘤坏死因子- $\alpha$  等促炎细胞因子的释放, 进而加剧 A $\beta$  沉积。 $\beta_1$ -AR 激动剂扎莫特罗 (xamoterol) 10  $\mu$ mol / L 可降低原代培养淋巴细胞和脾细胞促炎因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的水平, 降低 A $\beta$  沉积。

此外, Ni 等<sup>[16]</sup> 发现,  $\beta_2$ -AR 激动剂克仑特罗 (clenbuterol) 或异丙肾上腺素通过与早老素 1 (presenilin 1, PS1) 特异性结合,

促进  $\gamma$ -分泌酶分泌及 A $\beta_{40}$  及 A $\beta_{42}$  生成, 增加 AD 转基因小鼠脑中 A $\beta$  沉积。选择性  $\beta_2$ -AR 拮抗剂 ICI 118551 (图 3, 与  $\beta_2$ 、 $\beta_1$  和  $\beta_3$ -AR 结合的受体亲和常数分别是 1.2、120 和 257) 能减少 AD 转基因小鼠脑中 A $\beta$  沉积。

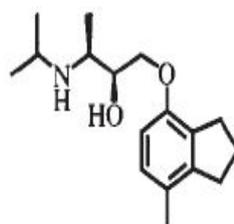


图 3 ICI 118551 的化学结构

## 6. 多巴胺受体

多巴胺受体在脑内分布广泛, 主要表达于皮质、尾壳核、伏隔核、杏仁核和视束, 该受体通过与 Gs 蛋白结合激活腺苷酸环化酶, 升高细胞内 cAMP 的水平。多巴胺 D<sub>1</sub> 受体在中枢神经系统的分布相对集中, 在大脑的运动控制、情感思维和神经内分泌方面发挥重要的生理功能, 已经成为研发治疗帕金森病、精神分裂症和药物依赖的重要靶标。

Jurgensen 等<sup>[17]</sup> 研究发现, 激动多巴胺 D<sub>1</sub> 受体在体外具有分解 A $\beta$  纤维蛋白的作用, 能减轻 A $\beta$  低聚物引起的海马长时程增强效应损伤, 保护海马神经元免受 A $\beta$  低聚物导致的突触功能障碍。而 D<sub>1</sub> 受体拮抗剂 SCH23390 能阻断加兰他敏对脑室注射 A $\beta_{25-35}$  所致 AD 模型小鼠认知功能障碍的改善效应。Xing 等<sup>[18]</sup> 对 D<sub>1</sub> 和 D<sub>5</sub> 受体基因敲除小鼠研究发现, D<sub>1</sub> 基因敲除小鼠的空间学习功能明显受

损，而D<sub>3</sub>受体基因敲除小鼠表现正常。Zarrindast等<sup>[19]</sup>对大鼠脑内注射D<sub>1</sub>受体激动剂SKF38393(图4)，通过避暗实验检测发现，激活D<sub>1</sub>受体能改善东莨菪碱(scopolamine)引起的痴呆症状。这些都提示D<sub>1</sub>受体激动剂有望用于AD防治。

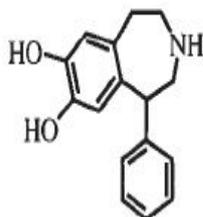


图4 SKF38393的化学结构

## 7. N-甲基-D-天冬氨酸受体

NMDA受体是离子型谷氨酸受体的一种亚型，与学习和记忆过程密切相关。大量研究表明，脑内应激可导致海马中谷氨酸(Glu)含量增加，而Glu受体过度激活是应激性AD的重要诱因，NMDA受体拮抗剂具有显著的抗AD疗效。美金刚(memantine)是一种低亲和力非竞争性的NMDA受体拮抗剂，通过减少Glu兴奋毒性作用，能显著改善重度AD患者的临床症状，美国FDA在2003年11月批准其应用于中度至重度AD<sup>[20]</sup>。但应激引起海马Glu水平升高和NMDA受体过度激活的具体机制，以及海马星形胶质细胞和Glu能神经元与Glu及其受体失调是否有关，目前尚不清楚。

## 8. 代谢性谷氨酸受体

mGluR是另一种兴奋性氨基酸受体，它

以类似神经递质的方式影响突触循环，快速精密地调节突触效应。mGluR存在至少8种亚型，分布在脑内的不同区域。根据受体所介导的信号转导机制以及氨基酸的序列形式，可以将mGluR分为3种类型：I型为mGluR1，mGluR5及mGluR1 $\alpha$ ，II型为mGluR2及mGluR3，III型为mGluR4、mGluR6、mGluR7及mGluR8。组内同源性达70%，组间的同源性也可以达到45%。I型mGluR可以激活磷脂酶C，促使细胞内的磷脂酰水解为二酰基甘油和三磷酸肌醇，而II型和III型mGluR可以使腺苷酸环化酶失活。

刺激突触小体中的I型mGluR中的mGluR1及mGluR5可以激活 $\alpha$ -、 $\beta$ -分泌酶，促进A $\beta$ <sub>40</sub>释放，而刺激I型中的mGluR1 $\alpha$ 无类似作用，仅能促进sAPP或sAPP<sub>er</sub>的生成。Kim等<sup>[21]</sup>发现，刺激II型及III型mGluR同样能够激活 $\alpha$ -、 $\beta$ -分泌酶，其中II型mGluR能够促进A $\beta$ <sub>42</sub>生成，而A $\beta$ <sub>42</sub>容易聚合并沉积形成神经毒性，II型mGluR介导A $\beta$ <sub>42</sub>的生成可以被特异性II型mGluR拮抗剂LY341495(图5)所拮抗。另外，I型mGluR与磷脂酶C偶联，参与突触可塑性调节及突触后谷氨酸兴奋，促进II型及III型mGluR与腺苷酸环化酶偶联，可以抑制cAMP生成，激活丝裂原活化蛋白激酶及磷酸肌醇-3-激酶通路，这些途径也可以促进A $\beta$ <sub>42</sub>生成。上述研究提示，特异性mGluR拮抗剂有望通过抑制脑内A $\beta$ 的生成和沉积而被开发成为新型AD防治药物。

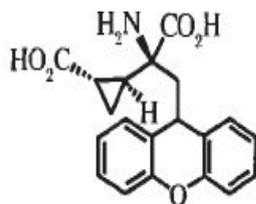


图 5 LY341495 的化学结构

### 9. 单核细胞趋化因子受体2

CXCR2在正常神经细胞中大量表达，特别在含有A $\beta$ 的神经元细胞中，CXCR2表达呈特异性升高，而CXCR2的表达异常能够导致 $\gamma$ -分泌酶的表达上调，促使A $\beta_{40}$ 及A $\beta_{42}$ 的生成增多。Bakshi等<sup>[22]</sup>发现，AD转基因小鼠在给予CXCR2拮抗剂SB-225002(图6)后， $\gamma$ -分泌酶亚基表达降低， $\gamma$ -分泌酶蛋白水解能力下降，A $\beta_{40}$ 及PS1的C端片段的生成减少。在CXCR2基因敲除AD小鼠中，A $\beta_{40}$ 及A $\beta_{42}$ 生成及 $\gamma$ -分泌酶表达均减少。

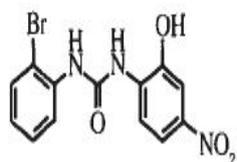


图 6 SB-225002 的化学结构

### 10. 腺苷A2A受体

A2AR对 $\beta$ -分泌酶具有一定调控作用。Dall'Igna等<sup>[23-24]</sup>发现，A2AR拮抗剂咖啡因可以下调大鼠小脑神经元细胞 $\beta$ -分泌酶的分泌，直接导致A $\beta_{40}$ 及A $\beta_{42}$ 生成减少。Espinosa等<sup>[25]</sup>采用Wistar大鼠脑室内注射链佐星(streptozocin)3 mg/kg造模后，大鼠在旷场行为学实验中的移动总距离缩短。

用含有咖啡因(1g/L)的水喂食模型大鼠2周，维持大鼠体内咖啡因的血药浓度为30  $\mu$ mol/L，再行脑室内注射链佐星发现，大鼠旷场行为学实验中的移动总距离明显增加，提示咖啡因可以改善链佐星所导致的认知功能退化。但不是所有的A2AR拮抗剂都作用于 $\beta$ -分泌酶，如Canas等<sup>[26]</sup>对Wistar大鼠研究发现，A2AR拮抗剂SCH58261(图7)0.05mg/(kg·d)灌胃15d，可通过上调大鼠神经细胞的第二信使p38MAPK，而使脑内A $\beta$ 生成减少。

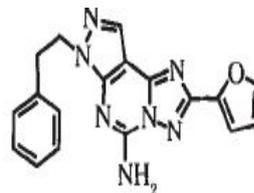


图 7 SCH58261 的化学结构

### 11. 本课题组研究进展

本课题组自2012年开始主持承担了国家十二五重大新药创制专项课题“新型GPCR靶向药物筛选体系建立及其关键技术研究”，旨在围绕重大疾病，建立一定规模的GPCR稳转细胞株和筛选模型体系，进行高通量筛选和早期成药性评价研究，对先导化合物进行结构优化，寻找符合临床前研究要求的候选药物，为开展以GPCR为靶点的新药筛选和研究工作提供技术支持和服务平台。

目前，课题组针对AD已建立稳转细胞株并筛选得到先导化合物的GPCR靶点有： $\alpha_2$ -AR、 $\beta_1$ -AR、多巴胺D<sub>1</sub>受体、多巴胺D<sub>5</sub>受体、

CCL2b受体、毒蕈碱型乙酰胆碱M<sub>2</sub>受体等。同时,采用LANCEcAMP检测技术建立了GPCR相关药物高通量筛选方法。LANCE cAMP测定法是一种基于细胞水平的高通量筛选方法,也是一种均相时间分辨荧光共振能量转移免疫分析方法,在活细胞自然条件下研究药物对生命体功能的影响,接近体内的生化过程,能比较准确地反映药物的生物学功能,因而近年来开始逐步应用于新药研发中,用以检测在GPCR调控下腺苷酸环化酶活性变化后产生的cAMP。

目前,本课题组应用上述GPCR药物高通量筛选模型对肾上腺素α<sub>2</sub>A-AR激动剂进行初筛和复筛,对筛选得到的活性化合物进行构效分析和整体功能性验证,获得37个先导化合物,其中有6个化合物对α<sub>2</sub>A-AR的激动活性优于胍法辛。进一步通过初步成药性评价和通路机制研究得到了2个候选药物,并已提交专利申请。该研究成果可为今后研究开发AD治疗的GPCR靶点药物提供实验依据和技术平台。

## 12. 结语

GPCR作为一大类具有重要生理功能的受体,参与了包括AD在内的多种疾病病理生理过程的调节。GPCR是一种高度动态的结构,并非简单的开关,通常处于活性与非活性的构象平衡之中,其配体多种多样,这使得其活化机制复杂多变。AD病因复杂,涉及中枢胆碱能神经损伤、钙稳态失调、自由基损伤、能量障碍、兴奋性毒性、基因突变、

细胞凋亡、病毒感染、炎症、铝中毒和代谢紊乱等多个方面。AD患者的脑内病理特征主要为Aβ沉积形成的老年斑、微管相关蛋白过度磷酸化所致的神经纤维缠结及神经元缺失。目前,对AD确切有效的药物尚少,也没有针对病因根治AD的药物。因此,有关AD预防和治疗靶点的研究成为当今热点。近年来,随着多种与AD发生和发展过程密切相关的GPCR靶点的研究和发现,必将为新型AD治疗药物的研发带来新的希望。

## 【参考文献】

- [1] Teng L, Zhao J, Wang F, *et al.* A GPCR/secretase complex regulates beta-and gamma-secretase specificity for Abeta production and contributes to AD pathogenesis[J]. *Cell Res*, 2010, 20(2): 138-153.
- [2] Zhang R, Xue G, Wang S, *et al.* Novel object recognition as a facile behavior test for evaluating drug effects in Aβ PP/PS1 Alzheimer's disease mouse model[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31(4): 801-812.
- [3] Davis AA, Fritz JJ, Wess J, *et al.* Deletion of M1 muscarinic acetylcholine receptors increases amyloid pathology *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(12):

- 4190-4196.
- [4] Jones CK, Brady AE, Davis AA, *et al.* Novel selective allosteric activator of the M1 muscarinic acetylcholine receptor regulates amyloid processing and produces antipsychotic-like activity in rats[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(41): 10422-10433.
- [5] Caccamo A, Oddio S, Billings LM, *et al.* M1 receptors play a central role in modulating AD-like pathology in transgenic mice[J]. *Neuron*, 2006, 49(5): 671-682.
- [6] Price DL, Bonhaus DW, McFarland K. Pimavanserin, a 5-HT<sub>2A</sub> receptor inverse agonist, reverses psychosis-like behaviors in a rodent model of Alzheimer's disease[J]. *Behav Pharmacol*, 2012, 23(4): 426-433.
- [7] Arjona AA, Pooler AM, Lee RK, *et al.* Effect of a 5-HT<sub>2C</sub> serotonin agonist, dexnorfenfluramine, on amyloid precursor protein metabolism in guinea pigs[J]. *Brain Res*, 2002, 951(1): 135-140.
- [8] Robert SJ, Lezouale' h F. Distinct functional effects of human 5-HT<sub>4</sub> receptor isoforms on beta-amyloid secretion[J]. *Neurodegener Dis*, 2008, 5(3/4): 163-165.

## 大环内酯类抗生索的研究新进展

——摘自《国外医药抗生索分册》2013年1月第34卷第1期  
李喆宇<sup>1</sup>, 崔玉彬<sup>2</sup>, 张静霞<sup>1</sup>, 唐克慧<sup>1</sup>

(1 中国医药集团四川抗菌素工业研究所; 2 四川科伦药业股份有限公司)

**[摘要]:** 大环内酯类抗生索在呼吸道感染的治疗上起着十分重要的作用。目前上市的治疗呼吸道感染的药物都存在着不同程度的局限性, 故随着新耐药菌的不断出现, 研制出新型大环内酯类抗生索迫在眉睫。近年来大环内酯类抗生索的研究重点主要集中在通过对高活性化合物进行结构修饰、改善药索活性及改变剂型、提高生物利用度等几个方面。本文就近10年来大环内酯类抗生索研究上的新进展作一简要综述, 包括新型大环内酯类抗生索—酮内酯类、2001年上市的泰利霉索及各候选药物: 可利霉索、cethromycin、solithromycin和modithromycin。其中solithromycin为第四代大环内酯类即氟酮内酯类抗生索, modithromycin为双环内酯类抗生索。

社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)是一种主要由肺炎链球菌

引起，威胁人类健康的常见感染性疾病。在当今社会，由于人口老龄化、免疫损害宿主增加、病原体变迁和抗生素耐药率上升等因素，使得CAP的治疗面临许多新的问题。大环内酯类抗生素对肺炎链球菌的抑制作用强，在CAP的治疗中一直扮演着举足轻重的角色。此类药物是一组庞大的抑制蛋白质合成的快速抑菌药，不仅对需氧革兰阳性菌、部分革兰阴性菌具有很好的抗菌效果，对非典型致病菌如衣原体、支原体、军团菌以及幽门螺杆菌等也具有较好的抗菌作用。自1952年<sup>[1]</sup>第一个大环内酯类抗生素红霉素A应用于临床以来，迄今为止发现的大环内酯类抗生素已逾百种，目前上市的产品已发展到第三代，在研品种也发展至第四代。现阶段大环内酯类抗生素的研究热点主要在于对高活性化合物进行结构修饰、改善药学活性及改变剂型、提高生物利用度等方面。

通常，大环内酯类抗生素是指14至16元大环内酯类抗生素(如红霉素类衍生物、乙酰螺旋霉素等)。而实际上，广义的大环内酯类抗生素药物包括：14至16元大环内酯类抗生素、24元或31元大环内酯内酰胺类抗生素(如他克莫司tacrolimus和西罗莫司sirolimus，免疫抑制剂)、多烯大环内酯类抗生素(如两性霉素B和喷他霉素(pentamycin)，抗真菌抗生素)以及18元新型大环内酯类抗生素(非达霉素fidaxomicin，艰难梭菌感染治疗药物)等。

本文涉及的大环内酯类抗生素仅包括

14至16元大环内酯类抗生素，下面就新型大环内酯类抗生素——酮内酯类及近十年来大环内酯类抗生素研究的新进展作一综述。

### 1. 现有大环内酯类上市药物

通常所说的大环内酯类抗生素是指链霉菌产生的广谱抗生素，具有基本的内酯环结构，对革兰阳性菌和革兰阴性菌均有效，尤其对支原体、衣原体、军团菌、螺旋体和立克次体有较强的作用。按其内酯结构母核上含碳数目不同，可分为14元、15元和16元环大环内酯抗生素。上市的大环内酯抗生素主要分为三类，即红霉素类、麦迪霉素类和螺旋霉素类。红霉素及其(酯)衍生物(如琥乙红霉素、依托红霉素、罗红霉素、克拉霉素、地红霉素和氟红霉素)属于14元大环内酯类抗生素，但由红霉素衍生得到的阿奇霉素则为首个上市的15元氮杂大环内酯类(氮杂内酯类)抗生素，而麦迪霉素及其衍生物，以及螺旋霉素及其衍生物则属于16元大环内酯类。此外，国外新上市的酮内酯类(ketolides)产品泰利霉素(telithromycin)也属于14元大环内酯类。

所谓的第一代大环内酯类抗生素，是指红霉素及其酯类衍生物，产品包括红霉素、琥乙红霉素、硬脂酸红霉素、红霉素碳酸乙酯、醋硬脂红霉素、乳糖酸红霉素、依托红霉素等。第二代大环内酯类抗生素品种则包括阿奇霉素、罗红霉素、克拉霉素、地红霉素和氟红霉素等。而第三代大环内酯类抗生素上市品种目前仅有泰利霉素。

## 2. 酮内酯类大环内酯抗生素

多种耐药菌的迅速出现使第一代和第二代大环内酯类抗生素的应用受到了极大限制, 故而第三代大环内酯类抗生素——酮内酯(ketolide)应运而生。为克服红霉素类药物的耐药性问题, 可通过增加药物与靶点间的有效结合位点, 对大环内酯进行进一步修饰。

### 2.1 酮内酯类药物的构效关系

酮内酯类药物是以红霉素A为原料, 酮内酯母核结构不变, 结合新的药理学耐药机制及构效关系, 在环上相关位点进行定向修饰, 从而得到的高活性实体<sup>[2]</sup>。基本特征为红霉素A的3位克拉定糖被羰基取代(见图1), C-11和C-12形成环状碳酸酯, 并在环状碳酸酯的氮原子上连接不同杂环, 从而得到不同种类的酮内酯类药物。

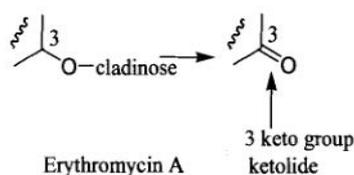


图1 红霉素A的3位克拉定糖被羰基取代  
Figure 1 A 3-keto group replaces the L-cladinose moiety of Erythronylide A

3位酮基的存在使酮内酯类药物有了超越普通大环内酯类抗生素的新特性。其特点<sup>[3]</sup>在于: ①增强了对Erm介导诱发的耐药菌株、对由Mef外排泵介导的耐药菌株如肺炎链球菌、化脓性链球菌等的抑制, 提高了抗菌活性; ②在酸性环境中具有很高的稳定性。因酮内酯类抗生素——泰利霉素和喹红霉

素的6、11、12号位的羟基分别被不同基团取代, 有效阻止了酸性条件下内酯环的缩酮化; ③不易诱导大环内酯-林可酰胺-链阳霉素-B(MLS<sub>B</sub>)耐药。核糖体甲基化酶由Erm基因编码, 能够阻止键合MLS<sub>B</sub>而产生的耐药<sup>[4]</sup>。酮内酯类药物也可与23sRNA亚基区域V相互作用, 从而克服MLS<sub>B</sub>耐药。

### 2.2 酮内酯类药物的作用机制

本品作用机制<sup>[5]</sup>与其他大环内酯类抗生素相似, 主要通过直接与细菌核糖体的50S亚基结合抑制蛋白质的合成。但其具有独特的优势, 在23SrRNA II区的A752和V区的A2058有两个作用靶点, 酮内酯类抗生素不仅可通过5位上的氨基去氧糖与A2058靶点结合, 其C-11、C-12氨基甲酸酯侧链还能与第2靶点A752结合, 且结合力更强, 从而发挥抗耐药菌活性(见图2)。

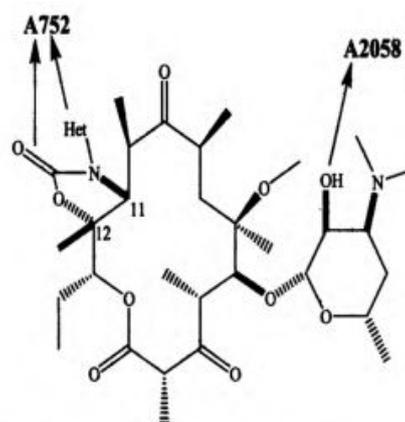


图2 酮内酯类药物的作用机制  
Figure 2 The mechanisms of ketolide

## 3. 近年来新上市的大环内酯类抗生素——泰利霉素

泰利霉素(telithromycin)是首个上市的酮内酯类药物, 该药由原安万特(Aventis)

公司开发，并于2001年首次以Ketek为商品名上市，对 $\beta$ -内酰胺酶、大环内酯耐药菌和潜在的诱导耐药菌株均有活性。但因其严重的不良反应(如肝毒性等)，美国食品药品监督管理局(FDA)取消了原批准的3个适应证中的2个(急性细菌性鼻窦炎和慢性支气管炎急性加重期)，仅保留了轻、中度社区获得性肺炎(communitary acquired pneumonia, CAP)这一适应证<sup>[6]</sup>。

泰利霉素是半合成MLS<sub>B</sub>家族中的第一个药物，结构中具14元大环内酯母核，3位的L-克拉定糖(L-cladinose)被酮基取代，并在6位代入甲氧基，11、12位扩展形成氨基甲酸内酯。上述结构修饰不仅增加了其酸稳定性，还大大提高了其抗菌活性，降低诱导耐药风险。在目前社区获得性呼吸道致病菌对大多数大环内酯类抗生素耐药时，泰利霉素的研究开辟了一条重要的治疗途径。

研究表明<sup>[7]</sup>因泰利霉素的咪唑-吡啶侧链在23SrRNA区域II键合形成发夹式结构进而环构成肽基转移酶中心，故可结合核糖体，阻止rRNA转运，进而阻碍肽链的延伸；也可通过阻碍部分50S亚基前体的合成而干扰蛋白质早期的合成(见图3)，其对核糖体结构V区修饰的微小差异就可使MLS<sub>B</sub>类抗生素对细菌的耐受能力提高20倍<sup>[8]</sup>。泰利霉素与II、V结构区的高效结合，使之成为一种对所有大环内酯耐药菌均有效的广谱抗生素。

泰利霉素的目标抗菌谱是对MLS<sub>B</sub>具有

诱导或选择性耐药的呼吸道或非呼吸道病原体<sup>[10]</sup>。体外研究表明<sup>[11]</sup>，其对引起社区获得性肺炎的上呼吸道感染病原体(对青霉素耐药、肺炎链球菌及细胞体内的病原体)具有高活性。Micheal等的研究表明<sup>[12]</sup>，对于那些对70%的青霉素不敏感、耐左氧氟沙星和大环内酯类药物的菌株，泰利霉素也具有良好的临床活性。

因此，虽然泰利霉素的毒性限制了其在临床上的使用，但其显著的结构特点可以为新的高效、低毒大环内酯类药物开发所借鉴。

#### 4. 处于注册前阶段的大环内酯类抗生素

目前，国内外处于研发前沿的大环内酯类抗生素药物为喹红霉素(cethromycin)和可利霉素(kelimycin)，这两种药物均处于注册前阶段，其中可利霉素为国内自主研发。

##### 4.1 喹红霉素

泰利霉素的严重不良反应，使得喹红霉素在酮内酯类药物中具有更强的竞争优势，并被认为是酮内酯类抗生素中的新星，为业界看好，但其研发之路仍然一波三折。

喹红霉素(ABT-773，结构见图4)，又名噻红霉素，商品名为Restanza，是一种广谱大环内酯类抗生素，于1997年由雅培公司(Abbott Laboratories)和日本大正制药(Taisho Pharmaceuticals)联合研发，用于治疗社区获得细菌性肺炎。

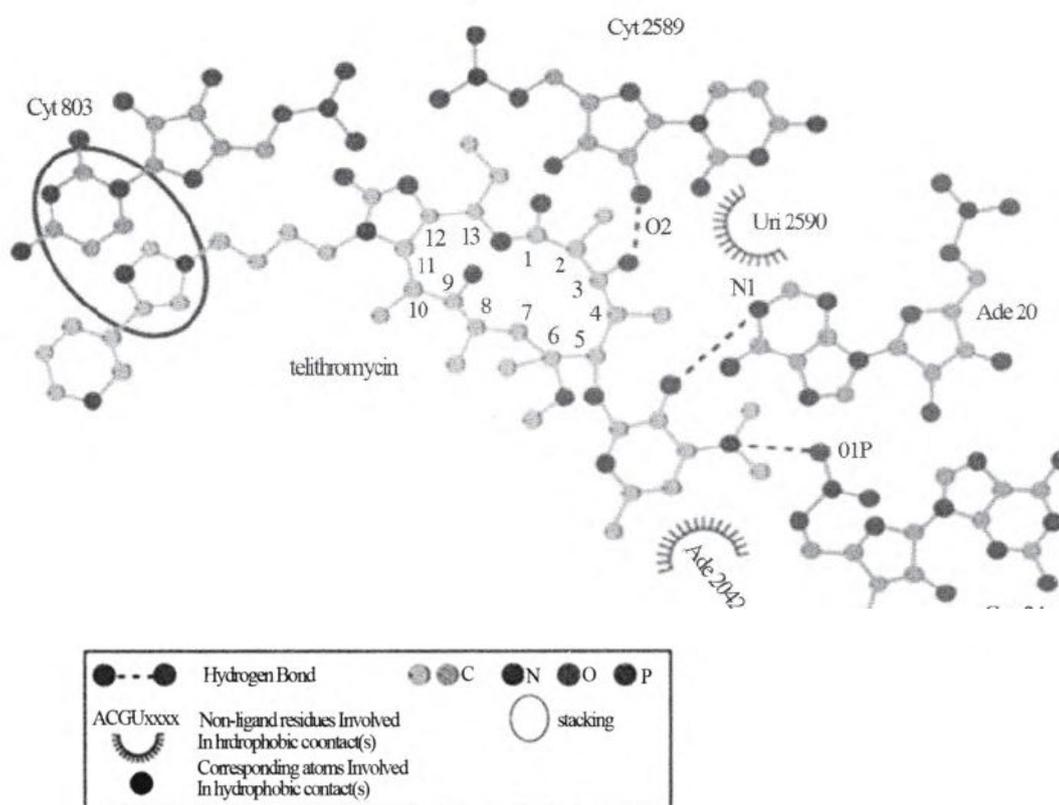


图3 泰利霉素与耐辐射球菌23SRAN的50S亚基相互作用的二维简图<sup>[9]</sup>

Figure 3 Two-dimensional sketch of telithromycin interactions with dinococcus radiodurans 50S subunit of the 23S RNA

(community

acquired bacterial pneumonia, CABP), 但这两家公司先后终止了对该药物的后续研究<sup>[13-14]</sup>。2005年9月, 尖端生命科学公司(Advanced Life Sciences)获得喹红霉素的独家授权, 并于2008年向FDA提交了新药上市申请(NDA)。然而在2009年美国FDA抗感染药物咨询委员会上, 两项通过与克拉霉素对比治疗轻、中度CABP得到的III期临床试验结果的安全性得到专家们的认可, 但却被认为缺乏药物的有效性证据, 暂未批准该药用于治疗CABP<sup>[13]</sup>。2010年, 该公司接受了FDA关于此药的特殊试验方案评价(SPA)程序, 进行补充性临床试验并向FDA申请快速审批

盟的研发处于III期临床试验阶段, 但2011年5月, 尖端生命科学公司却因资金不足而暂停运营<sup>[17]</sup>。

喹红霉素的作用机制与泰利霉素大致相同。喹红霉素母环结构中3位去克拉定糖基被氧化为酮基, 6位为羟基醚化, 即引入3-(3-喹啉基)-2(E)-丙烯基, 11、12位的两个羟基转变为具有立体选择性的环氨基甲酸酯, 但其中胺基氢未被取代。上述结构修饰使其对含甲基化酶的耐药菌株有较高的抑制活性, 同时提高了对含有药物泵的肺炎链球菌菌株和化脓性链球菌菌株的药理活性; 与某些细菌核糖体的结合力也较红霉素

A 强 20 倍<sup>[18]</sup>，这种强结合力可使核糖体解离缓慢，表现出较强的抗菌后效应 (postantibiotic effects, PAE)。引入的喹啉烯丙基团可提供药物与 rRNA 的第二个结合位点，提高其对核糖体的亲和力。桥架在 11、12 位上的氨基甲酸酯可通过稳定酮内酯骨架结构或该基团与核糖体的相互作用，提高对红霉素敏感菌和耐药菌的抗菌活性。

喹红霉素与细菌核糖体的 23SrRNA 和甲基化 23SrRNA 的结合力均远强于红霉素，最终导致药物在菌体内迅速积聚，与细菌核糖体 RNA 上的两个位点结合从而抑制蛋白质的合成，在维持大环内酯类抗生素抗菌谱的同时提高了抗菌活性、延长了抗菌后效应的影响<sup>[19]</sup>。

Naoyuki 等<sup>[20]</sup> 研究比较了 ABT-733 与泰利霉素、阿奇霉素、克拉霉素、红霉素 A 对 20 株肺炎衣原体的抗菌活性。结果表明，喹红霉素的抑菌活性最高，90% 的菌株被喹红霉素抑制，其中最低抑菌浓度为 0.016mg/mL。对耐药的呼吸道致病菌如肺炎链球菌、黏膜炎莫拉菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、酿脓链球菌、肺炎支原体和嗜肺军团菌等也有很强的抑制活性，且具有良好的生化特性和药代动力学特征及毒性小等特点<sup>[2]</sup>，有望成为新一代大环内酯类抗生素。

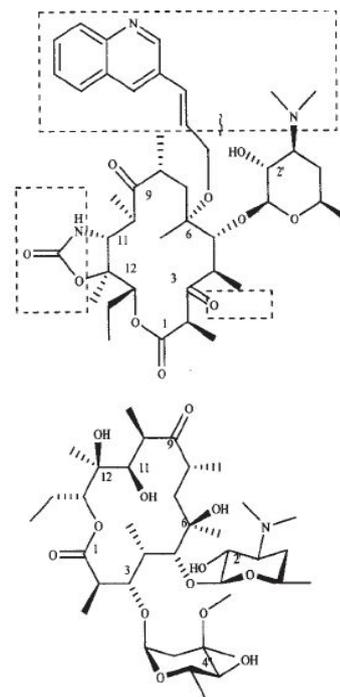


图4 喹红霉素和红霉素的结构  
Figure 4 The structure of cethromycin and erythromycin

#### 4.2 可利霉素

可利霉素，曾用名必特螺旋霉素 (bitespiramycin)、生技霉素 (shengjimycin)，是利用基因工程技术将碳霉素的 4'-异戊酰转移酶基因克隆到螺旋霉素产生菌中，在微生物体内定向酰化螺旋霉素 (spiramycin, SPM) 得到以 4'-异戊酰螺旋霉素 (4'-O-isovalerylspiramycin, ISV-SPM) 为主体的多组分 16 元大环内酯类抗生素。可利霉素是由中国医学科学院医药生物技术研究所研制，而后转让给江西同联集团。该集团在 2010 年向国家食品药品监督管理局 (SFDA) 提交了国家 1.1 类新药可利霉素 (原料药和片剂) 的上市申请，目前处于审评中，有望于今年进入市场。

螺旋霉素的体外抗菌活性强，但体内血药浓度低，甚至低于其最低抑菌浓度。其结构中碳霉糖 4' 羟基酯是亲脂基团，对药物分

子向细胞的渗透有重要作用，其碳链越长，在体内的抗菌活性和稳定性就越好<sup>[21]</sup>。因此，在螺旋霉素的氨基糖4"位添加较长的酰基碳链，可提高药物分子对细胞的渗透能力，改善其体内血药浓度低的缺点。

药效学试验表明<sup>[22]</sup>，其疗效优于乙酰螺旋霉素、麦迪霉素、红霉素，与阿奇霉素相当，且仅对极少的临床耐红霉素金黄色葡萄球菌有交叉耐药性。在体内有良好的抗菌活性，且毒性低，服用比较安全<sup>[23]</sup>。

## 5. 处于II或III期临床试验的候选物

目前，处于II或III期临床研究阶段的药物主要有solithromycin、modithromycin和ISV-502。

### 5.1 Solithromycin

Solithromycin(CEM-101，OPT-1068)属于第四代大环内酯类抗生素-4"氟酮内酯类(fluoroketolides)，用于治疗社区获得细菌性肺炎(CABP)，是继阿奇霉素之后又一可口服和静脉注射给药的大环内酯类抗生素<sup>[24]</sup>。本品原由美国Optimer Pharmaceuticals公司研制，Cempra Pharmaceuticals公司在2006年获得了其在除东南亚以外全世界范围内的专利权<sup>[25]</sup>。

与泰利霉素不同的是，Solithromycin的侧链为3-氨基-[1, 2, 3]-三唑，而非咪唑-吡啶基，因此不存在严重的不良反应，且该侧链与细菌核糖体的II区域相互作用，推测认为正是这种相互作用导致了其对耐药菌仍具有强大的抗菌活性<sup>[26]</sup>。不同于其它

大环内酯类抗生素只键合一或两个细菌核糖体位点，Solithromycin键合了三个细菌核糖体的位点，此额外的结合位点被认为是Solithromycin能够更加紧密地与核糖体结合的原因，因此相比于其他大环内酯类抗生素，其可最大程度的减小耐药性、增强抗菌活性。

氟酮内酯类药物通常用于治疗对大环内酯类药物耐药的呼吸道感染，尤其对由肺炎双球菌引起的呼吸道感染疗效更佳；还被证实对MLS<sub>B</sub>具有耐药性的其他菌种也有效<sup>[27-28]</sup>。因而此药对呼吸道病原体及耐药菌株均具有较高的抑制活性，在治疗社区获得细菌性肺炎上具有巨大潜力，对其他病原体感染如泌尿生殖器感染、皮肤结构感染也具有良好的广谱抗菌活性<sup>[29]</sup>。Cempra公司现已完成该药口服制剂的II期临床试验，其注射剂也正处于I期临床试验研究中<sup>[30]</sup>。该药的口服胶囊剂的I期临床实验结果表明<sup>[31-32]</sup>，其安全性及耐受性良好，且食物对该药的生物利用度无影响，与食物同服还可提高其耐受性。2011年9月，该公司完成了对比口服本品与口服左氧氟沙星治疗CABP的有效性与安全性的II期临床试验，结果表明<sup>[33]</sup>：solithromycin具有更好的有效性、安全性和耐受性且不良反应发生率也较低。注射剂的I期临床试验也显示<sup>[32]</sup>，当静脉注射单一剂量达到800mg时，其具有良好的耐受性及药动学特征，血药浓度达到4mcg/mL；同等剂量给药，静脉注射进入体内的药量比口服进

入体内的药量高1.3~3倍;多剂量递增试验和绝对生物利用度的测定试验现正在进行中。

据相关报道称,OPT-1273与solithromycin同为Optimer Pharmaceuticals 授 让 给 Cembra Pharmaceuticals公司的大环内酯类抗生素,其对具多药耐药性的肺炎链球菌和酿脓链球菌有较强抗菌活性,用于治疗上、下呼吸道感染。2008年OPT-1273已处于临床前研究阶段,但目前未见其研究进展报道。

## 5.2 Modithromycin

Modithromycin(EDP-420, EP-013420, S-013420)是EnantaPharmaceuticals公司合成的一系列桥环内酯类药物中的一种,为6,11-桥连双环酮内酯(bridged bicyclicolide),即新型酮内酯类抗生素——双环内酯类(bicyclicolides)。该药的抗菌谱包括典型的和非典型的上呼吸道病原体,可用于治疗急性细菌性皮肤与皮肤组织感染(ABSSSIs)、CAP<sup>[34]</sup>。该药最初由美国Enanta公司研制,2004年7月,Shionogi公司得到了其在亚洲区的独家授权<sup>[35]</sup>。

Modithromycin为红霉素衍生物,其结构中的9位酮基被乙酰亚胺基取代,该修饰避免了可发生在9位酮基与6位或3位羟基的缩酮化反应。芳杂环侧链无克拉定糖,故对酸稳定,因而口服利用度较高<sup>[36]</sup>。然而,modithromycin含有6,11-O, O-三碳桥联(E)脞侧链亚基,结构复杂,使之在临床前

毒理学研究和临床试验中很难得到高纯度的药物活性成分(API)<sup>[37]</sup>。

Modithromycin通过键合23SrRNA上的50S亚基的V区域上的两个位点和II区域上的一个位点,进而抑制蛋白质的合成。对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐大环内酯类革兰阳性菌、对具有多药耐药性的肺炎链球菌均有显著的活性<sup>[34,38]</sup>。Tsuji等<sup>[39]</sup>的研究显示,在感染了耐红霉素的肺炎链球菌的动物(体内)模型中,modithromycin的体内保护作用强于克拉霉素和阿奇霉素,与泰利霉素等效。Maki等<sup>[40]</sup>的研究也表明,其对肺炎链球菌、化脓性链球菌及新青霉素敏感性金黄色葡萄球菌的MIC<sub>90</sub>≤0.063~0.25 μg/mL,抗菌活性强于阿奇霉素和克拉霉素(MIC<sub>90</sub>=1~>64 μg/mL),与泰利霉素相当。

Modithromycin的I期临床实验结果表明<sup>[41]</sup>,其具有良好的耐受性及药动学特征,且在健康志愿者肺组织中浓度高,这有力的证明了EDP-420可用于治疗上呼吸道感染且药效较好。2005年12月,Shionogi开始了在亚洲地区的II期临床实验<sup>[42]</sup>,而Enanta公司也于2006年1月19日宣布正式启动EDP-420在美国和加拿大的II期临床试验,并将进一步评价其治疗CAP、慢性支气管炎急性恶化、急性鼻窦炎、扁桃体炎、咽炎等适应症的安全性、有效性和耐受性<sup>[43]</sup>。后据报道<sup>[44]</sup>,Shionogi公司在此药的II期试验过程中终止了对其的开发,具体原因未透露。

## 5.3 ISV-502

ISV-502(即AzaSite Plus)是由美国InSite Vision公司开发的一种新型复方制剂,为1.0%阿奇霉素(大环内酯类)和0.1%地塞米松(糖皮质激素类)固定剂量联合给药,采用DuraSite技术研制而成,用于治疗眼睑炎和眼睑结膜炎。现已完成IIIa期临床<sup>[45]</sup>,为广谱抗菌药AzaSite(1%阿奇霉素滴眼液)的升级版。ISV-502同时具有皮质激素类或抗生素类药物用于缓解炎症征象和清除细菌方面的临床疗效。临床前和临床研究表明<sup>[46]</sup>,其具有良好的耐受性及安全性,但有轻度至中度不良反应。InSite Vision公司于2011年接受了FDA对ISV-502的III期临床试验特殊试验方案评价(Special Protocol AssESsMEnt, SPA)程序。该公司总裁Timothy Ruane认为,通过与FDA的紧密合作,该药获批准上市的可能性很大<sup>[47]</sup>。现该公司正努力寻求该产品在最后阶段的研发和营销伙伴。

## 6. 其他候选物

处于I期研究阶段的候选药物比较少,主要为EDP-322,其他处于临床前研究或药物发现阶段的主要有ISV-405、RX-02、RBx-14255。

### 6.1 EDP-322

EDP-322与EDP-420同为Enanta公司研发的新型桥双环内酯类药物,用于医院和社区获得性革兰阳性菌感染、皮肤与软组织感染(SSTI)、MRSA感染。临床前实验证明<sup>[49]</sup>,该药对万古霉素、噁唑烷酮类、达托霉素耐药的医院获得性MRSA菌株有很强的体外活

性。2008年9月Enanta公司开始该药口服制剂的Ia期临床试验,2009年10月完成了其在健康成年志愿者体内的多剂量递增试验,实验结果表明其耐受性很好。

此外,Enanta公司也在研究第二代双环内酯类抗生素EP-017796,为9-羟基-6,10-双环内酯类,目前处于药物发现研究阶段。

### 6.2 RX-02

RX-02(RX-201, RX-202)是一种新型大环内酯类药物,由美国Rib-X Pharmaceuticals研发,用于克服已知细菌的耐药性修饰。该公司通过改变核糖体的晶型结构,识别出细菌耐药性修饰的结合位点。同时也研制出结构截然不同的多种系列化合物,这些化合物能有效对抗多种病原体引起的感染,包括革兰氏阳性菌医院感染、社区呼吸道感染、非复杂性医院和社区皮肤与软组织感染(uSSTIs)。现处于药物发现研究阶段。

### 6.3 ISV-405

ISV-405又称为AzaSite Extra,是InSite Vision公司研制的另一种治疗眼部感染的广谱抗菌药,该药是采用DuraSite给药系统研制而成的高剂量阿奇霉素(2%)滴眼液,可降低给药频率。目前,据该公司网站报道,该药已完成临床研究申请(IND)的全部工作,计划进入临床试验研究阶段。

### 6.4 RBx-14255

RBx-14255是印度Ranbaxy Laboratories公司(已被日本第一三共制药

公司收购)研制,属于酮内酯类化合物。在小鼠和狗实验中该药物表现出很好的药动学特征,与泰利霉素相比,具有更好的安全性;目前已完成了探索性毒性研究,处于临床前研究阶段,但近来未见进一步报道。

#### 6.5 PF-4287881

PF-4287881是由美国Pfizer公司开发的酮内酯类新型候选化合物,其于2010年完成了用于治疗呼吸道感染的I期试验。但在2010年9月的公司在研产品报告中显示,公司已停止了该药物的开发。

### 7. 小结

红霉素是由红霉素链霉菌(*Streptomyces erythreus*)产生的大环内酯(macrolide)类抗菌素。对上呼吸道病原体如支原体、衣原体、嗜肺军团菌具有广谱抗菌活性,在超过四十年的时间内被广泛用于治疗上呼吸道感染。红霉素活性降低被认为是其6位氢氧根、9位羰基、8位氢相互作用的结果,故而在胃酸中不稳定,很快降解为无活性的副产物。这种酸不稳定性使红霉素失去了抗菌活性且生物利用度大为降低。因此,对这些位点的结构修饰、克服其酸不稳定性成为了19世纪八十年代的研究热点,由此第二代大环内酯类抗生素—克拉霉素、阿奇霉素、罗红霉素、地红霉素和氟红霉素应运而生,并于上世纪九十年代相继上市,与红霉素相比,第二代大环内酯类抗生素具有以下特点:(1)对胃酸稳定,口服生物利用度高;(2)血浆药物浓度、组织液及细胞内药物浓度高

且持久;(3)血浆半衰期延长,除罗他霉素、米欧卡霉素的半衰期与红霉素接近外,其余均较红霉素长,其中罗红霉素、阿奇霉素的血浆半衰期分别为8.4~15.5 h和48~72 h,使患者的依从性增强;(4)所致的胃肠道不良反应也较轻。

前两代大环内酯类抗生素抗菌效果优异,但随着耐药菌的不断出现,也亟待“升级改造”,第三代大环内酯类抗生素—酮内酯的出现为寻找抗菌新药提供了新的途径。以酮内酯为母核,通过半合成途径对其进行结构修饰已然成为近年来的研究热点。新型酮内酯类抗生素,不仅保留了对非耐药菌的良好抗菌活性,还克服了前两代大环内酯类抗生素会诱导细菌产生耐药性的问题。但是现阶段的大环内酯类抗生素还存在以下问题:①目前世界上报道的酮内酯类化合物抗菌谱较窄,对某些常见的耐药菌活性仍然不高。②仍不能很好地抑制对MLS。耐药的金黄色葡萄球菌等。③由于近年来抗生素的大量使用,导致细菌耐药性(特别是多重耐药性)不断发展,细菌耐药有逐步向酮内酯类等第三代大环内酯类抗生素渗透的趋势,所以临床上细菌性感染的治疗正面临着巨大挑战,开发出更具疗效的大环内酯类药物迫在眉睫。

#### [参考文献]

- [1] McGuire JM, Bunch PL, Anderson RC, *et al.* A new antibiotic[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1952, 2, 281

- [2] 郑忠辉. 大环内酯类抗生素 Cethromycin 与氨基甲酸酐型大环内酯(酮内酯)新化合物的合成、抗菌活性测定、构效关系及 11,12-环酞红霉素的合成工艺研究[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2005
- [3] Bryskier A. Ketolides-telithromycin, an example of a new class of antibacterial agents[J]. Clin Microbiol Infect, 2000, 6: 661
- [4] 郑忠辉, 石和鹏, 金洁, 等. 大环内酯类抗生素发展与展望[J]. 药学进展, 2005(29):
- [5] 李赞, 徐进宜, 顾觉奋. 酮内酯类抗生素的结构修饰研究进展[J]. 今日药学, 2010, 5(20): 1
- [6] 编辑部. 泰利霉素已被 FDA 要求限制使用[J]. 药学进展, 2007, 31(5): 238
- [7] Douthwaite S, Hansen LH, Mauvais P. Macrolide-ketolide inhibition of MLS-resistant ribosomes is improved by alternative drug interaction with domain II of 23S rRNA[J]. Mol Microbiol, 2000, 36(1): 183
- [8] 孙忠实, 朱珠. 新型抗生素泰利霉素[J]. 中国新药杂志, 2002, 11(7): 5

## • 药学资讯 •

### 新型降糖药物利格列汀的研究进展

谭飞龙, 刘旭

**[摘要]** 二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂利格列汀 (linagliptin, Tradjenta) 2011 年 5 月 2 日获得美国 FDA 批准上市, 是一种具有新型作用机制的 2 型糖尿病 (T2DM) 治疗药物。临床试验结果证实, 利格列汀单用或与其他抗糖尿病药物联用, 均能有效降低 T2DM 患者的糖化血红蛋白水平、空腹血浆葡萄糖浓度和餐后 2 h 血浆葡萄糖浓度, 对体重无明显影响, 发生低血糖的风险低, 肝功能下降和肾功能不全的 T2DM 患者无需调整给药剂量, 具有较好的安全性及

耐受性。

2010 年全球糖尿病患者约为 2.85 亿，预计到 2030 年，这一数值将升至 4.38 亿，其中 2 型糖尿病 (T2DM) 占糖尿病总数的 90%~95%，而中国的 T2DM 患者居全球之首。持续的高血糖会导致严重的并发症，如心血管疾病、神经系统及肾功能的损伤等。常用的口服降糖药物为双胍类、磺酰脲类、噻唑烷二酮类和  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂等，但它们常具有不同程度的副作用，如低血糖、体质量增加、心血管事件等。因此，急需研发具有新作用途径的有效降糖药物。

近年来，T2DM 的新药研究进展迅速，如胰高血糖素样肽-1 (glucagons-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂、二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP4) 抑制剂、G 蛋白偶联受体 119 (G-protein coupled receptor 119, GRP119) 激动剂、钠-葡萄糖同向转运体-2 抑制剂 (sodium glucose cotransporter 2, SGLT2) 等，其中 DPP-4 抑制剂的研究进展最快，由于其不良反应小，对 T2DM 引起的诸多并发症有很好的改善作用，特别是对胰岛  $\beta$  细胞的保护作用，已引起世界各大制药公司的广泛关注，研发了不同类型的 DPP-4 抑制剂。最具代表性的是默克公司研发的西格列汀 (sitagliptin, Januvia)，是第 1 个上市 DPP-4 抑制剂，于 2006 年 10 月 17 日在美国上市，单用或与传统抗糖尿病药物合用治疗 T2DM。诺华 (Novartis) 公司研发的维格列汀 (vildagliptin, Galvus) 于 2007 年获欧盟批准上市，由于维格列汀在动物实验中出现过肾功能损伤和皮肤坏死等严重副作用，美国 FDA 希望诺华公司能提供更多的临床数据证明其安全性，该药尚未在美国上市。Bristol-Myers Squibb 公司研发的沙格列汀 (saxagliptin, Onglyza) 于 2009 年 7 月被美国 FDA 批准上市，用于治疗 T2DM。经过数年来的反复审查和驳回，武田公司的阿格列汀 (alogliptin, Nesina) 最终于 2013 年 1 月在美国上市。另外还有大量的 DPP-4 抑制剂处于临床试验中 (表 1)，其中值得注意的是由我国科研人员自主研发的瑞格列汀 (retagliptin)，正在美国进行 I 期临床试验。

利格列汀是 Boehringer Ingelheim 公司研发的一种强效、选择性 DPP-4 抑制剂，2011 年 5 月获美国 FDA 批准上市，2011 年 6 月，在欧洲获准上市，2012 年 1 月，美国 FDA 批准一种复方药 Jentadueto (利格列汀 / 盐酸二甲双胍) 上市，用于治疗成人 T2DM 患者。2012 年 10 月，欧洲批准利格列汀作为胰岛素的联合治疗药物应用于 T2DM 成年患者。利格列汀与其他已上市 DPP-4 抑制剂具有大致相似的药效，但其优势在于主要经粪便排泄，其经口服药后，经肾排泄的量仅为用药量的约 5%，即使静脉注射给药，也只有 30.8% 经肾排泄，因此其使用者无需定期检查肾功能和相应调整用药剂量，所有用药者可统一固定剂量，更便于开处方。此外，本品耐受性良好，对体质量无影响，不会增加药物间相互作用风险，而更为重

要的是,其单用或与其他降糖药物联用均不会增加低血糖风险,且与二甲双胍联用时可产生强效作用。本文就利格列汀的药理作用、药代动力学、临床疗效、不良反应等方面的研究进展进行综述。

表 1 部分进入临床试验及已上市的 DPP-4 抑制剂

| 研发代号        | 药品名称                          | 研发单位                        | 研发进程                  |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| MK-0431     | 西格列汀 (sitagliptin, Januvia)   | Merck                       | 2006 年 10 月 17 日在美国上市 |
| LAF-237     | 维格列汀 (vildagliptin, Galvus)   | Novartis                    | 2007 年 09 月 28 日在欧盟上市 |
| BMS-477118  | 沙格列汀 (saxagliptin, Onglyza)   | Bristol-Myers Squibb        | 2009 年 07 月 31 日在美国上市 |
| SYR-322     | 阿格列汀 (alogliptin, Nesina)     | Takeda                      | 2010 年 04 月 16 日在日本上市 |
| BI 1356     | 利格列汀 (linagliptin, Tradjenta) | Boehringer Ingelheim        | 2011 年 05 月 02 日在美国上市 |
| GSK-823093C | 地格列汀 (denagliptin)            | GlaxoSmithKline             | 终止试验                  |
| GRC 8200    | 美格列汀 (melogliptin)            | Oenmark Pharmaceuticals Ltd | Ⅲ期临床试验中               |
| PHX-1149    | 度格列汀 (dutogliptin)            | Phenomix Corp               | 终止试验                  |
| R-1579      | 卡格列汀 (carmegliptin)           | Roche                       | Ⅲ期临床试验中               |
| NVP-DPP728  |                               | Novartis                    | 终止试验                  |
| SK-0403     |                               | Sanwa Kagaku Kenkyushu      | Ⅱ期临床试验中               |
| KRP-104     |                               | ActiveX Biosciences Inc     | Ⅱ期临床试验中               |
| BMS-686117  | 瑞格列汀 (retagliptin)            | Bristol-Myers Squibb        | Ⅰ期临床试验中               |
|             |                               | 恒瑞医药                        | Ⅰ期临床试验中               |
| SSR-162369  |                               | Sanofi-Aventis              | Ⅰ期临床试验中               |
| TAK-100     |                               | Takeda                      | Ⅰ期临床试验中               |
| E-3024      |                               | Eisai Co Ltd                | Ⅰ期临床试验中               |

## 1 理化性质

利格列汀(图 1)是一种以黄嘌呤为母体结构的新型降糖药物,其化学名为 8-[ (3R)-3-氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-噻唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮,分子式为  $C_{25}H_{28}N_8O_2$ , 相对分子质量 472.5。

## 2 药理作用

由胃肠道细胞分泌的肠促胰素包括 GLP-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP), 它们有促进胰岛素生物合成和分泌, 促进胰岛  $\beta$  细胞增值并抑制其凋亡等功能。DPP-4 酶可特异性识别并切除 GLP-1 的 N 端第 2 位丙氨酸残基使其降解失活, 使体内产生的活性 GLP-1 半衰期为 1.5~2 min, 无法在体内达到治疗浓度。利格列汀是一种强效, 高选择性的 DPP-4 抑制剂, 可特异性抑制 DPP-4 酶的活性, 增加 GLP-1 的半衰期, 从而延长内源性 GLP-1 和 GIP 持续作用时间, 降低血糖。

利格列汀与其他 DPP-4 抑制剂相比, 有更强的体外活性。西格列汀、沙格列汀和维格列汀的  $IC_{50}$  值分别为 19、50、62 nmol/L, 而利格列汀却仅为 1 nmol/L。另外, 利格列汀对 DPP-4 酶的选择性更高, 是其他 DPP 酶 (包括 DPP-2, DPP-8 和 DPP-9)、氨肽酶 N 和 P、脯氨酸寡肽酶、胰蛋白酶、凝血酶、纤维蛋白溶酶的一万倍以上。

在一项大鼠体内研究中, 通过放射自显影技术分析显示, 利格列汀特异性可逆地结合在肾、肝和小肠组织中, 而 DPP-4 酶在这些组织中均有表达, 在小肠中高表达。另外, 放射性

元素标记的利格列汀在肾中的分布呈时间和浓度依赖性。在另一项肥胖、胰岛素抵抗 Zucker 大鼠实验中,与西格列汀、维格列汀、沙格列汀相比,利格列汀对葡萄糖耐受有更加持久的改善作用。T2DM 患者口服利格列汀(2.5-10 mg)24 h 后,对 DPP-4 酶的抑制率维持在 82%-90%。这些特性使利格列汀每日仅服用 1 次即可达到对 DPP-4 酶的持续抑制。

### 3 药代动力学

利格列汀在 T2DM 患者中的药代动力学参数通过一种两室模型进行测量,该模型中利格列汀以目标介导的方式在中央室和周边室进行设置。利格列汀在 T2DM 患者中的吸收较快,在 5 和 10 mg 给药剂量下峰浓度分别为 11.1 和 13.6 nmol/L,达峰时间分别为 1.5 和 1.3 h,曲线下面积分别为 158 和 190nmol·h/L,终末半衰期分别为 131 和 130 h,肾脏清除率分别为 70 和 59.5 ml/min。另一项研究中,对健康受试者静脉注射 5 mg 剂量的利格列汀得到平均表观分布容积约为 1100 L,在大脑中只能检测到极低水平的利格列汀,说明利格列汀不通过血脑屏障。

利格列汀的 80%通过粪便排泄,仅有 5%通过尿液排泄,虽然利格列汀主要通过肝脏代谢,但其主要的代谢产物 CD1790 无药理活性,因此,对于肝功能损害的患者无需调整利格列汀的给药剂量。

一项 III 期临床试验中,比较了利格列汀在肾功能正常自愿者[肾小球滤过率(GFR)>90 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>), n=455]及轻[GFR 60~90 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>), n=429]、中[GFR 30~60 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>), n=45]、重[GFR<30 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>), n=58]度肾功能损害的 T2DM 患者中谷浓度的几何平均值,结果发现各组值分别为 5.9、6.2、7.2 和 8.0nmol/L,利格列汀的代谢只在重度肾功能损害的 T2DM 患者中有微小变化,因此,肾功能不全的 T2DM 患者的利格列汀给药剂量无需调整。

### 4 药物相互作用

大量药物相互作用的药代动力学研究表明,利格列汀是 CYP3A4 和 P-糖蛋白的弱竞争性抑制剂,同时利格列汀自身无法代谢,因此其抑制其他药物代谢的可能性极小。

健康志愿者多次口服利格列汀和地高辛后药代动力学相互作用研究显示,在与利格列汀联用时,地高辛的临床稳态动力学参数并没有发生变化,其血药浓度-时间曲线下面积、稳态血药峰浓度、肾脏清除率 90%置信区间均在生物等效范围(80%-125%)内。表明利格列汀没有抑制 P-糖蛋白或其他与地高辛药代动力学相关的转运蛋白。

在其他有关利格列汀药物相互作用研究中,利格列汀与二甲双胍、华法林、吡咯列酮、辛伐他汀和格列苯脲联用均安全,因此,无需调整利格列汀的用药剂量。

## 5 临床疗效

为对利格列汀的降糖疗效进行评价,进行了包括 4000 余名 T2DM 患者的 II/III 期临床试验。研究方案包括利格列汀单独使用及其与二甲双胍、吡咯列酮、磺酰脲类降糖药物联用。

### 5.1 单独使用

一项为期 4 周的随机、双盲、安慰剂控制的 II a 期临床研究中,患者随机分组使用利格列汀(0.5~10 mg/d)和安慰剂治疗 4 周,利格列汀 0.5、2.5 和 10 mg 组糖化血红蛋白(HbA1c)较基线分别平均下降 0.31%、0.20%和 0.44%,安慰剂组却上升 0.04%,治疗组与安慰剂组相比,差异显著( $P<0.01$ )。利格列汀各组的空腹血糖葡萄糖浓度较基线分别下降 0.64、0.75 和 1.39 mmol/L,安慰剂组仅下降 0.18 mmol/L,治疗组与安慰剂组相比,具有统计学差异( $P<0.05$ )。

另一项类似的为期 4 周 II a 临床试验中,患者随机分为使用利格列汀 2.5~10 mg/d 和安慰剂治疗 4 周,结果利格列汀 2.5、5 和 10 mg 组的 HbA1c 较基线分别平均下降 0.31%、0.37% 和 0.28%,与安慰剂组相比,差异显著( $P<0.05$ )。利格列汀各组治疗后的空腹血糖葡萄糖浓度平均下降范围为 0.92~1.19 mmol/L,而安慰剂组只下降了 0.18 mmol/L,显示利格列汀疗效显著优于安慰剂组( $P<0.01$ )。

在日本进行的一项为期 26 周的 II b/III 临床试验中,比较利格列汀与安慰剂或伏格列波糖对血糖的控制作用。治疗 12 周后,与安慰剂组相比,利格列汀 5 和 10 mg 组治疗后的平均 HbA1c 水平分别下降 0.87%和 0.88%( $P<0.01$ ),两组达到 HbA1c<7%的患者分别为 26.4% 和 35.7%( $P<0.01$ ),安慰剂组为 10.0%。治疗 26 周后,与伏格列波糖相比,利格列汀 5 和 10 mg 组治疗后的平均 HbA1c 水平分别下降 0.32%和 0.38%( $P<0.01$ ),利格列汀 10 mg 组达到 HbA1c<7%的患者为 34.4%( $P<0.05$ ),利格列汀 5 mg 和安慰剂组分别为 30.2%和 22.2%。

DelPrato 等报道了一项 III 期临床试验,患者随机分利格列汀(5 mg/d)和安慰剂组,治疗 24 周后,与安慰剂组相比,利格列汀组 HbA1c 较基线平均下降 0.69%( $P<0.01$ ),空腹血浆葡萄糖浓度和餐后 2 h 血浆葡萄糖浓度分别下降 1.3 和 3.2 mmol/L ( $P<0.01$ )。

### 5.2 联合用药

在一项为期 24 周的 III 期临床试验中,对单用二甲双胍血糖控制不佳的患者,加用利格列汀 5 mg 后 HbA1c 较基线水平下降 0.49%,而安慰剂组上升 0.15%( $P<0.01$ ),两组分别有 26.0% 和 9.0% 患者的 HbA1c<7.0%( $P<0.01$ )。利格列汀组的空腹血糖浓度和餐后 2 h 血糖浓度分别下降 0.59 和 2.7 mmol/L,而安慰剂组分别上升 0.58 和 1.0 mmol/L ( $P<0.01$ )。

另一项为期 24 周的 III 期临床试验将患者随机分为使用利格列汀 5 mg+吡咯列酮 30 mg 和安慰剂+吡咯列酮 30 mg 两组,治疗 24 周后,利格列汀和安慰剂组 HbA1c 较基线分别下降

1.06%和 0.56%( $P<0.01$ ), 两组分别有 42.9%和 30.5%的患者  $HbA_{1c}<7.0\%$ ( $P<0.01$ ), 两组空腹血糖浓度分别下降 1.8 和 1.0 mmol/L( $P<0.01$ )。

Owens 等报道的一项 III 期临床试验, 对联用二甲双胍和磺酰脲类血糖控制不佳的患者分别加用利格列汀 5mg 和安慰剂治疗 24 周, 结果与安慰剂组相比, 利格列汀组  $HbA_{1c}$  值和空腹血糖浓度显著降低( $P<0.01$ ), 两组分别有 29.8%和 8.1%的患者  $HbA_{1c}<7.0\%$ ( $P<0.01$ )。

另一项 III 期临床试验中, 患者随机分为利格列汀 2.5 mg+二甲双胍 1000 mg 组、利格列汀 2.5mg+二甲双胍 500 mg 组、二甲双胍 1000 mg 组、二甲双胍 500 mg 组、利格列汀 2.5 mg 组和安慰剂组, 治疗 24 周后, 联合治疗组比单一治疗组能更好地降低  $HbA_{1c}$  和空腹血糖浓度( $P<0.01$ )。

## 6 不良反应

利格列汀的安全性和耐受性较好, 在评价利格列汀的 III 期试验中报告最多的不良反应为鼻咽炎、上呼吸道和尿路不适、肌痛和头痛, 其单用不良反应总发生率与安慰剂相似, 与磺酰脲类联用有导致胰腺炎报道。利格列汀无论作为单药治疗或联合治疗时, 不良反应特征均相似。尤其是在联合治疗研究中, 利格列汀和安慰剂的不良反应发生率相近。值得注意的是, 利格列汀不应用于治疗 I 型糖尿病患者或糖尿病酮症酸中毒患者。

### 6.1 低血糖

利格列汀以葡萄糖依赖方式刺激胰岛素释放和降低胰高血糖素水平, 从而有效地控制血糖, 不会增加低血糖的发生率。利格列汀单药治疗各剂量出现低血糖事件的比例与安慰剂相似; 与二甲双胍联用, 利格列汀组 0.6%、安慰剂组 2.8%的患者出现确认的低血糖 IIIJ。而当利格列汀联合吡咯列酮治疗, 出现中等程度低血糖的患者占 1.2%, 而安慰剂联合吡咯列酮组没有发生低血糖。目前临床试验中未见严重低血糖事件的发生。

### 6.2 心血管事件

利格列汀的一项回顾性分析纳入 8 项 III 期临床试验, 共计包括 5239 例患者, 随机分为利格列汀 (5~10 mg/d) 组 3319 例和对照组 1920 例 (安慰剂组 977 例, 格列美脲组 1-4 mg 781 例, 伏格列波糖组 0.6mg 162 例), 结果有 34 例患者 (利格列汀组 11 例, 对照组 23 例) 出现心血管事件, 与对照组比较, 利格列汀组显著降低心血管事件的发生率。

### 6.3 体质量增加

大多数治疗 T2DM 的药物均可导致体质量增加, 而 DDP-4 抑制剂对体质量影响轻微, 在目前的 III 期临床试验中, 利格列汀无论是单用还是与吡咯列酮或磺酰脲类联用, 均未导致体质量明显变化。

## 7 结语

利格列汀是继西格列汀、维格列汀和沙格列汀之后第 4 个美国 FDA 批准上市的 DPP-4 抑制剂,它对 DPP-4 酶具有高亲和力和选择性。在目前有关临床试验中,利格列汀可显著控制血糖,副作用的发生率与安慰剂相当。利格列汀有效改善 T2DM 患者的 HbA1c 水平、空腹血糖和餐后 2 h 血糖浓度,发生低血糖、心血管事件和体质量增加的风险低,且肝肾功能不全的 T2DM 患者给药剂量无需调整,显示该药良好的安全性、有效性及耐受性,具有广阔的应用前景。但利格列汀上市时间不长,尚需进一步深入的临床验证。

——摘自《国际药学研究杂志》

## 精神药物的半衰期及其临床意义

**【摘要】**药物清除半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 是确定给药剂量和服药次数的主要依据,但许多精神药物具有独特的使用方法,某些精神药物的 ( $t_{1/2}$ ) 还有其特殊的临床意义。通过对精神药物的  $t_{1/2}$  与服药次数、达稳态血浓度和清除时间、不良反应、长效注射剂、抗焦虑药的应用及其依赖等 6 个方面的关系进行阐述认为精神药物的使用应个体化,在参考药物的  $t_{1/2}$  同时,还应结合药物的剂型、药理作用、不良反应、治疗指数、治疗适应证以及个体差异等因素,以滴定合适的药物总量、制订最佳的给药方法和服药次数,从而充分发挥药物的治疗作用,并避免药物不良反应的发生,这对精神科的合理用药具有重要意义。

药物清除半衰期 (half life,  $t_{1/2}$ ) 是血浆药物浓度下降一半所需要的时间,经过 5 个  $t_{1/2}$  后药物基本从体内消除,其长短可反映体内药物清除速率。因此,  $t_{1/2}$  对于掌握药物在体内的停留时间、积蓄程度,特别是确定给药的间隔时间,调整给药方案,指导合理用药具有重要意义。然而,精神药物是以中枢神经系统作为靶点,并影响精神活动的药物,在临床上具有独特的使用方法,其  $t_{1/2}$  也有着某些特殊的临床意义,如有效剂量需要滴定、不良反应的发生、药物的相互作用、抗焦虑药的依赖等都涉及药物的  $t_{1/2}$ 。我们通过复习文献资料,并结合临床经验,就有关精神药物的  $t_{1/2}$  与临床应用中的相关问题进行阐述,以促进精神科的合理用药。

### 1 精神药物的 $t_{1/2}$ 与服药次数

众所周知,临床上药物的给药间隔时间是根据  $t_{1/2}$  来确定的。为了使药物能够维持有效的血药浓度,通常给药间隔时间定为 1 个  $t_{1/2}$ 。然而,从药物效应动力学方面考虑,仅凭  $t_{1/2}$  来确定给药间隔不一定合适所有药物。对于治疗指数高而  $t_{1/2}$  又很短的药物,建议采用大剂

量、延长给药间隔时间的方式给药。这样给药间隔时间可以很大程度上长于  $t_{1/2}$ ，而仍可保持有效的血药浓度。如硫必利  $t_{1/2}$  仅为 4h，临床上通常用较大剂量一天 2-3 次给药。对于治疗指数较低而  $t_{1/2}$  足够长的药物，虽然根据  $t_{1/2}$  可以做到每日服药 1 次，甚至两日服药 1 次，如阿立派唑 ( $t_{1/2}=75h$ )、碳酸锂 ( $t_{1/2}=24h$ ) 等，单剂剂量用药后峰浓度的突然增加会产生毒性作用，并且因服药间隔时间较长，其谷浓度可能会低于最小有效血药浓度而影响疗效，故采用每日服药 2-3 次更为合理。

考虑到许多精神药物有镇静或兴奋作用，可能会影响患者的生活和睡眠质量，故也不能完全按照  $t_{1/2}$  的长短服药。对于有镇静作用的药物一般早上不服用中午服用总量的 1/3，晚上服用总量的 2/3，如氯丙嗪、奋乃静、氯氮平、奥氮平、喹硫平等；对于有可能影响睡眠或有兴奋作用的药物，一般在早上和中午服用，晚上不宜服药，如苯丙胺、哌甲酯、舒必利、安非他酮等。

即使按  $t_{1/2}$  服用的药物，由于精神药物的个体耐受性差异很大，药物剂量也是需要滴定的原则上都是从小剂量起始、逐渐递增，一般需 2-3 周才能确定滴定剂量，然后再按  $t_{1/2}$  服药。有的药物由于胃肠道不良反应较大，不论其  $t_{1/2}$  长短，一般都一日 3 次并饭后服药，如碳酸锂 ( $t_{1/2}=24h$ )、丙戊酸钠 ( $t_{1/2}=24h$ ) 等。

## 2 精神药物的 $t_{1/2}$ 与达稳态血浓度和清除时间

按一级动力学消除的药物用固定剂量、固定给药时间经过 5 个  $t_{1/2}$  基本达到稳态血药浓度，增加剂量或缩短给药间隔时间均不能提前达到稳态血药浓度，只能提高药物浓度。可见， $t_{1/2}$  短的药物，服药间隔时间短达到有效血药浓度快，相对起效也较快，反之起效就较慢如阿立派唑、氟西汀等需 2 周才能达到稳态血药浓度。但是  $t_{1/2}$  长的药物清洗期也长，如氟西汀  $t_{1/2}$  为 1-3d，其活性代谢产物——去甲氟西汀  $t_{1/2}$  为 4-16d，为避免产生 5-羟色胺 (5-HT) 综合征至少停药 5 周才能换用单胺氧化酶抑制剂，而其他选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRI<sub>s</sub>) 停药只需 2 周。因此，双相情感障碍的抑郁发作者可选用 SSRI<sub>s</sub> 但不宜用氟西汀，由于其半衰期过长，停药后药理作用仍持续相当长的时间。一旦转为躁狂相治疗相当困难。有时为了急需达到稳态治疗血浓度以迅速控制病情，可用负荷量给药法，即首次剂量加大，然后再给予维持量，使稳态治疗血浓度提前产生或先用冲击剂量达到有效血浓度，如用大剂量的奥氮平控制急性兴奋躁动患者，用较大剂量的舒必利静脉滴注治疗木僵患者。但使用负荷量治疗要注意患者对药物的耐受性和药物的不良反应，只适用于治疗指数较高、安全性好的药物。

骤停精神药物都会出现撤药反应。由于中枢神经是处于复杂的稳态中的神经元交互作用网络，突然停用任何精神药物实际上都有可能进一步破坏脑功能，尤其是短  $t_{1/2}$  的药物。一般

长  $t_{1/2}$  的药物血药浓度下降较慢撤药反应出现较少或程度较轻, 但是短  $t_{1/2}$  的药物可能会出现严重的撤药反应, 故应缓慢逐渐停药。

### 3 精神药物的 $t_{1/2}$ 与不良反应

由于多数精神药物的治疗指数较低, 不良反应常与剂量相关也与药物的峰谷浓度差相关。 $t_{1/2}$  短的药物吸收快清除也快, 峰谷浓度差大, 其峰浓度可能超出治疗窗而出现不良反应。如抗精神病药物, 当其对多巴胺  $D_2$  受体的占有率在 65%–78% 时治疗有效, 且无明显的锥体外系不良反应 (EPS<sub>s</sub>) ; 当其对多巴胺  $D_2$  受体的占有率超过 78% 时, EPS<sub>s</sub> 和催乳素升高的发生率明显升高。一些精神药物制成缓释制剂后, 使其  $t_{1/2}$  延长至 24h, 峰谷浓度差缩小, 可减少药物的浓度依赖性不良反应, 且只需口服一次, 如帕利哌酮缓释剂  $12\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$  的峰谷浓度波动指数是利培酮  $4\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$  的 1/3; 安非他酮缓释剂的血浓度峰值比一次给予快速释放剂型要低 50%, 比多次给予快速释放剂型要低 15%。因此, 对于治疗指数低的药物开发缓释制剂, 延长药物的  $t_{1/2}$ , 应该是未来药物制剂发展的方向。五氟利多虽然  $t_{1/2}$  为 70h, 按理说 1 周的剂量可一次服用, 但其并非以固定速率释出, 峰谷浓度差较大, 一般在服用的第 2–3 天不良反应最重。据李身录报道用五氟利多分割治疗精神分裂症的对照研究, 分割组将每周的剂量平均分成 7 分每日服用 1 次, 对照组按常规每周服用 1 次, 疗程 8 周, 结果分割组静坐不能的发生率较对照组低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) 认为分割治疗后其血药浓度不致骤然升高有关。因此, 如果单位时间内药物总量不变, 增加服药次数可使峰谷浓度差缩小, 这对于治疗指数低的药物来说可以减少不良反应的发生。同样, 对于长  $t_{1/2}$ 、治疗指数低的药物剂量滴定应缓慢, 如多奈哌齐 ( $t_{1/2}=70\text{h}$ ) 用  $5\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$  给药达到稳态, 如无明显不良反应, 1 个月后可增至  $10\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

### 4 精神药物的 $t_{1/2}$ 与长效注射剂

氟哌啶醇癸酸酯 (HD)、哌泊噻嗪棕榈酸酯 (PP) 等第一代长效注射剂, 能延长药物的吸收时间, 使达峰时间延迟达峰后由于药物还在不断的吸收, 甚至经过多次注射的患者同时从多个注射部位仍在继续吸收, 从而使  $t_{1/2}$  延长, 有效血浓度能维持至 2–3 周。因此, 长效注射剂达到稳态血浓度所需时间较长, HD、PP 等需要 3 个月 (5 个  $t_{1/2}$ )。由于第一代长效注射剂是用酯类结合形式限制药物的扩散速度, 并非以固定速率释出, 故血药浓度峰谷差较大, 易出现 EPS<sub>s</sub>, 多在注射后 1 周内发生, 特别是第 3–4 天。

第二代长效注射剂利培酮微球是采用了 Medis-orb (微球体) 药物控释技术, 以固定速率释出, 具有更为精确和稳定的血药浓度, 其最高血药浓度较口服药低 30%, 峰谷比为 1.8–2.0, 稳态血浓度的  $D_2$  受体占有率平均为 71%, 因此疗效比较稳定, 不良反应轻安全性更

高，但也需要 4-5 个吸收周期才能达到稳态血药浓度。

由于长效注射剂是低剂量缓慢吸收，药物  $t_{1/2}$  长，需要多次注射累积剂量才能达到治疗的稳态血药浓度，在开始用药的 3 个月内低于最低有效浓度。因此，如果是换药可能会因为药物浓度低于最低有效浓度而出现病情波动，应暂时服用母药补充，尤其是利培酮微球在首次注射的 3 周内，仅 1% 的利培酮释出，必须口服全量的利培酮 然后在第 4-6 周逐渐减量直至停用。长效注射剂由于  $t_{1/2}$  长，其清除时间也长停止治疗数月后仍能检测到相当平的血药浓度，故不宜联合使用具有潜在严重不良反应的药物，如氯氮平、卡马西平、三环类抗抑郁药等。以免在发生不良反应时给治疗上带来困难。

## 5 精神药物的 $t_{1/2}$ 与抗焦虑药的应用及其依赖

对于苯二氮卓类药物而言，一般是根据药物的  $t_{1/2}$  选择治疗适应证。对于入睡困难者建议选择短  $t_{1/2}$  ( $< 6h$ )、起效快、作用时间短的药物，如三唑仑、咪达唑仑、唑吡坦等；对于睡眠时间过短、醒后不能再入睡者建议选择中  $t_{1/2}$  (6-20h) 的药物，如阿普唑仑、劳拉西泮、艾司唑仑等；对于持续性焦虑、紧张和躯体症状，则建议选择长  $t_{1/2}$  ( $> 20h$ ) 的药物，使 24h 都有作用，如地西泮、氯硝西泮等。BZD 药物长期使用可成瘾，一般而言高效价、短  $t_{1/2}$  峰谷浓度差大者易产生依赖和戒断症状。如三唑仑， $t_{1/2}$  只有 2-4h，催眠较快，但可引起下半夜反跳性失眠和兴奋容易成瘾，也容易引起记忆损伤。有观察表明，中  $t_{1/2}$  的阿普唑仑、劳拉西泮等也可在两次用药之间出现焦虑症状。但多数情况下治疗剂量的长  $t_{1/2}$  的 BZD 药物如果采用缓慢停药可不出现停药症状，即使出现也较轻。如连续用药  $> 6$  个月者有 5%-50% 产生躯体依赖，短  $t_{1/2}$  的 BZD 于停药后 2-3d 内发生，长  $t_{1/2}$  者可在 7d 内发生，当然还与停药的速度、剂量、疗程等有关。因此，药物如要停药最好先改为长  $t_{1/2}$  的药物，如已经成瘾者那么应改为长  $t_{1/2}$  的药物作脱瘾治疗，可用地西泮 ( $t_{1/2}=20-80h$ ) 或去甲地西泮 ( $t_{1/2}=35-200h$ ) 替代，然后逐渐减量，每 2-3 天可递减总量的 10%，直至停用。治疗巴比妥类药物依赖和乙醇依赖也是推荐长  $t_{1/2}$  的地西泮作脱瘾治疗，一方面使药物持续有效，另一方面避免发生依赖。因此对于短  $t_{1/2}$  的 BZD 不应长期应用和骤然停药，但是长  $t_{1/2}$  的 BZD 在体内维持作用时间长，药物容易蓄积往往有后遗效应，影响次日的工作和生活，还增加老年患者摔倒的危险。

## 6 精神药物的 $t_{1/2}$ 与影响因素

6.1 药物的相互作用 精神药物大多通过肝脏细胞色素 P450 (CYP) 酶代谢，主要有 CYP1A2\CYP2D6\CYP3A4 等酶。当它们与 CYP 酶的抑制剂合用时，可使药物  $t_{1/2}$  延长，血药浓度升高，如氟伏沙明是 CYP1A2 酶的强抑制剂，可使氯氮平的血药浓度升高 5-10 倍；当它们与 CYP 酶的诱导剂合用时，可使药物的  $t_{1/2}$  缩短，血药浓度下降，如卡马西平诱导

CYP3A4 酶可降低阿立哌唑的剂量标准化浓度的 88%。

- 6.2 活性代谢产物影响 具有活性代谢产物的精神药物有氟西汀、舍曲林、利培酮、文拉法辛、地西泮等。当药物的代谢产物产生效应时,尽管原形药的浓度下降但药理效应仍增强,其具有与原形药相当或更长的半衰期,如去甲氟西汀的  $t_{1/2}$  为 8-9d 去甲地西泮的  $t_{1/2}$  为 35-200h。
- 6.3 生理因素 老年人生理功能减退,肝脏的 CYP 酶功能低下,药物代谢减慢,  $t_{1/2}$  明显延长 65 岁老人较 25 岁者清除率减少 40%。肥胖者对脂溶性药物延长,药物在脂肪内溶解积蓄易引起不良反应。遗传基因的多态性使药物的生物利用度存在个体差异,如服用同等剂量的氯氮平血药浓度可相差 4-5 倍。男性的血药浓度比女性约低 30%
- 6.4 病理因素 肝功能损害时, CYP 酶的活性下降,药物的  $t_{1/2}$  明显延长;肾脏功能减退时,经肾脏排泄为主的药物不能有效排泄,如碳酸锂、帕利哌酮、加巴喷丁等,使它们的  $t_{1/2}$  延长极易产生积蓄中毒。心脏衰竭可导致全身脏器淤血,使药物的  $t_{1/2}$  明显延长。
- 6.5 食物的影响 如舍曲林与食物同服血药浓度可升高 25%齐拉西酮食物同服血药浓度可增加 1 倍;食用含咖啡因的食物可使氯氮平和奥氮平血浓度明显升高包括咖啡、茶、可乐和所谓的“能量”饮料等;食用碳烤肉、柠檬汁、葡萄柚汁等可使氯氮平和奥氮平血浓度明显下降。
- 6.6 其他因素 中等剂量的噻嗪类利尿药可提高血锂浓度 60%-70%;吸烟者的血药浓度明显低于不吸烟者;尿液 PH、胃肠道功能障碍等也可影响药物的  $t_{1/2}$ 。

## 7 结语

药物  $t_{1/2}$  是确定给药剂量和服药次数的主要依据,大多数药物都是根据  $t_{1/2}$  的长短给药。然而,精神药物主要是影响中枢神经递质系统和(或)受体而发挥治疗作用,而精神药物的治疗窗较窄或治疗指数较低,且中枢神经元交互作用的网络十分复杂,故精神药物的使用有许多特殊性。在精神科临床工作中,既要参考精神药物的  $t_{1/2}$  而许多药物又不能完全按照药物的  $t_{1/2}$  给药且在某些药物的使用上还要注意药物的  $t_{1/2}$  特殊意义,如长效制剂、BZD 药物等。因此,对精神药物的使用,在参考药物  $t_{1/2}$  的同时,还要结合药物的剂型、药理作用、不良反应、治疗指数、治疗适应证以及个体差异等因素综合考虑,以滴定合适的药物总量、确定合理的给药方法和服药次数,从而充分发挥药物的治疗作用,并避免药物不良反应的发生,这对精神科合理用药具有重要意义。

——摘自《中国临床药学杂志》

## ● 药物警戒 ●

# 食品药品监管总局办公厅关于修订硫酸镁注射剂说明书的通知

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局：

为适应科学用药需要，保障公众用药安全，根据食品药品监管总局监测评价结果，决定对硫酸镁注射剂（包括注射用硫酸镁、硫酸镁注射液和硫酸镁葡萄糖注射液）说明书【适应症】、【用法用量】、【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】、【孕妇及哺乳期妇女用药】、【儿童用药】、【老年用药】、【药物相互作用】、【药物过量】、【药理毒理】及【药代动力学】项进行修订（详见附件）。请通知行政区域内相关药品生产企业做好以下工作：

一、在 2014 年 7 月 1 日前，依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照附件要求提出修订说明书的补充申请。说明书的其他内容应当与原批准内容一致。补充申请获准后生产的药品，不得继续使用原药品说明书。

二、应当将说明书修订的内容及时通知相关医疗机构、药品经营企业等单位，并在补充申请批准后 6 个月内对已出厂的药品说明书予以调整。

三、药品标签涉及相关内容的，应当一并修订。

国家食品药品监督管理总局办公厅

2014 年 5 月 23 日

## 硫酸镁注射液说明书修订要求

### 硫酸镁注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

#### 【适应症】

可作为抗惊厥药，用于妊娠高血压，用以降低血压，治疗先兆子痫和子痫。

#### 【用法用量】

首次负荷剂量为 2.5~4g, 用 25%葡萄糖注射液稀释至 20ml 后, 5 分钟内缓慢静脉注射, 以后每小时 1~2g 静脉滴注维持。治疗应持续至发作停止。控制抽搐理想的血清镁浓度为 6mg/100ml。24 小时用药总量不应超过 30g, 根据膝腱反射、呼吸频率和尿量监测调整用量。

#### 【不良反应】

1. 静脉注射硫酸镁常引起潮红、出汗、口干等症状, 快速静脉注射时可引起恶心、呕吐、心慌、头晕, 个别出现眼球震颤, 减慢注射速度症状可消失。

2. 肾功能不全, 用药剂量大, 可发生血镁积聚, 血镁浓度达 5mmol/L 时, 可出现肌肉兴奋性受抑制, 感觉反应迟钝, 膝腱反射消失, 呼吸开始受抑制。血镁浓度达 6mmol/L 时可发生呼吸停止和心律失常, 心脏传导阻滞, 浓度进一步升高, 可使心跳停止。

3. 连续使用硫酸镁可引起便秘, 部分病人可出现麻痹性肠梗阻, 停药后好转。

4. 极少数血钙降低, 出现低钙血症。

5. 镁离子可自由透过胎盘, 造成新生儿高血镁症, 表现为肌张力低, 吸吮力差, 不活跃, 哭声不响亮等, 少数有呼吸抑制现象。有文献报道, 妊娠期间连续应用硫酸镁注射液超过 5~7 天治疗早产, 有导致新生儿低钙和骨骼异常的风险, 包括骨量减少和骨折。

6. 少数孕妇出现肺水肿。

7. 还可引起皮疹、低血压及休克。

#### 【禁忌】

1. 哺乳期妇女。

2. 有心肌损害、心脏传导阻滞者。

#### 【注意事项】

##### 警告:

1. 使用限制: 静脉使用治疗子痫应限于为立即控制危及生命的抽搐。

2. 对胎儿的危害: 孕妇在妊娠期间连续使用硫酸镁注射液超过 5~7 天可能导致发育中的胎儿低钙和骨骼异常。骨骼异常包括骨骼的脱矿物质化和骨量减少, 并有新生儿骨折的报道。更短时间的治疗所导致的危害还不清楚。怀孕期间只有在确实需要时才可使用硫酸镁。如果硫酸镁被用于早产, 应告知孕妇其有效性和安全性还不确定, 并且硫酸镁使用超过 5~7 天可能导致胎儿异常。

3. 高镁血症: 肾功能不全, 用药剂量大, 可发生血镁积聚, 血镁浓度达 5mmol/L 时, 可出现肌肉兴奋性受抑制, 感觉反应迟钝, 膝腱反射消失, 呼吸开始受抑制。血镁浓度达 6mmol/L 时可发生呼吸停止和心律失常, 心脏传导阻滞, 浓度进一步升高, 可使心跳停止。

**注意事项:**

1. 肾功能不全者慎用，用药量应根据肾功能情况进行调整。严重肾功能受损时，48 小时内用药剂量不应超过 20g，并密切监测血镁浓度。

2. 每次用药前和用药过程中应定时观察膝腱反射、呼吸频率、排尿量及血镁浓度，若发现膝腱反射明显减弱或消失，呼吸频率低于 14~16 次/分，尿量少于 25~30ml/小时或 600ml/24 小时等任一情况，应及时停药。

3. 用药过程中突然出现胸闷、胸痛、呼吸急促，应警惕肺水肿，及时听诊，必要时行胸部 X 线摄片检查。

4. 保胎治疗时，不宜与肾上腺素  $\beta$  受体激动剂，如利托君 (ritodrine) 同时使用，否则容易引起心血管系统不良反应。

**【孕妇及哺乳期妇女用药】**

妊娠分级为 D 级（见【注意事项】下警告）。

分娩 硫酸镁持续用药治疗早产的安全性和有效性尚未确立，这种用法应在医院适当的设备监护下，由经过训练的产科医生使用。

哺乳 哺乳期慎用，由于镁可以分泌入母乳，故用药期间避免哺乳。

**【儿童用药】**

用于儿童的有效性和安全性尚不明确。

**【老年用药】**

老年人由于肾功能受损，常需要降低硫酸镁剂量。老年患者尤其年龄在 60 岁以上者慎用本品。

**【药物相互作用】**

1. 与硫酸镁配伍禁忌的药物有硫酸多粘菌素 B、硫酸链霉素、葡萄糖酸钙、盐酸多巴酚丁胺、盐酸普鲁卡因、四环素、青霉素和萘夫西林（乙氧萘青霉素）。

2. 硫酸镁与含下列成分溶液合用时，可能形成沉淀：

|           |            |
|-----------|------------|
| 酒精（高浓度）   | 重金属        |
| 碱碳酸盐和碳酸氢盐 | 氢化可的松琥珀酸钠  |
| 碱金属氢氧化物   | 磷酸钠        |
| 砷酸盐       | 硫酸多粘菌素 B 盐 |
| 钡盐        | 盐酸普鲁卡因     |

|         |      |
|---------|------|
| 钙盐      | 水杨酸盐 |
| 克林霉素磷酸酯 | 锶盐   |
| 酒石酸盐    |      |

潜在配伍禁忌通常受反应物浓度和溶液 pH 值变化的影响。据报告，镁可降低链霉素、四环素和妥布霉素的抗菌活性。对于肠道外应用的药品，如溶液和包装允许，应在使用前肉眼检测颗粒物质和有无变色。

3. 硫酸镁应慎用于接受洋地黄治疗的患者，因为如果要求给予钙剂治疗镁中毒，则可能发生导致心传导阻滞的严重心传导变化。

4. CNS（中枢神经系统）抑制剂-当巴比妥类药物、麻醉药或其他的安眠药（或全身麻醉药）或其他 CNS 抑制剂与镁剂同时使用时，应该谨慎调整剂量，由于镁剂可增加对 CNS 的抑制作用。钙可拮抗镁剂产生 CNS 的抑制作用和外周传输缺陷。

#### 【药物过量】

急性镁中毒表现为血压急剧下降和呼吸麻痹。腱反射消失是观察镁中毒的一个有用体征。硫酸镁用药过量，应施以人工辅助通气，并缓慢注射钙剂解救。常用的为 10%葡萄糖酸钙注射液 10ml 缓慢注射。

新生儿的高镁血症常需要气管内插管人工辅助通气和复苏术，或者间歇正压通气，同时施以静脉钙剂救治。

#### 【药理毒理】

镁离子可抑制中枢神经的活动，抑制运动神经-肌肉接头乙酰胆碱的释放，阻断神经肌肉联接处的传导，降低或解除肌肉收缩作用，同时对血管平滑肌有舒张作用，使痉挛的外周血管扩张，降低血压，因而对子痫有预防和治疗作用，对子宫平滑肌收缩也有抑制作用。

#### 【药代动力学】

肌内注射后 20 分钟起效，静脉注射几乎立即起作用。作用持续 30 分钟，治疗先兆子痫和子痫的有效血镁浓度为 2~3.5mmol/L，个体差异较大。肌注和静脉注射药物，均由肾脏排出，排出的速度与血镁浓度和肾小球滤过率相关。

来源：国家食品药品监督管理局网站

## JAMA 报道钙通道阻滞剂与克拉霉素可能发生药物相互作用引起急性肾损伤

2013 年 12 月 18 日,《美国医学会杂志》(The Journal of the American Medical Association, JAMA)上发表了一篇研究文章,提示钙通道阻滞剂与克拉霉素可能发生药物相互作用而引起急性肾损伤。钙通道阻滞剂由细胞色素酶 P450 3A4 CYP3A4 代谢。当 CYP3A4 活性被抑制时,这些药物的血药浓度可能上升至有害水平。克拉霉素是 CYP3A4 抑制剂,而阿奇霉素不是,该研究比较了克拉霉素与阿奇霉素治疗服用钙通道阻滞剂老年人后发生急性不良事件的风险特征。

该研究是在加拿大安大略省进行的基于人群的回顾性队列研究,研究人群为从 2003 年至 2012 年间新处方克拉霉素 (n = 96,226) 或阿奇霉素 (n = 94,083),同时服用钙通道阻滞剂(氨氯地平、非洛地平、硝苯地平、地尔硫卓或维拉帕米)的老年人(平均年龄为 76 岁)。研究对共同处方 30 天内发生的不良事件进行评估,主要评估因急性肾损伤导致住院、因低血压导致住院以及全因死亡率的差异。

该研究结果表明,克拉霉素组和阿奇霉素组的测量基线特征无显著差异。氨氯地平是处方中最常见的钙通道阻滞剂(超过 50% 的患者)。相对于阿奇霉素,同时服用克拉霉素与钙通道阻滞剂与因急性肾损伤导致住院风险增高相关(96,226 名服用克拉霉素的患者中 420 名患者[0.44%]与 94,083 名服用阿奇霉素的患者中 208 名患者[0.22%]相比,绝对风险增加 0.22% [95% CI: 0.16%-0.27%]; 比值比[OR]: 1.98 [95% CI: 1.68-2.34])。在亚组分析中,二氢吡啶类风险最高,特别是硝苯地平(OR: 5.33 [95% CI: 3.39-8.38]; 绝对风险增加 0.63% [95% CI: 0.49%-0.78%])。同时服用克拉霉素也与因低血压导致住院的风险增加相关(96,226 名服用克拉霉素的患者中 111 名患者[0.12%]与 94,083 名服用阿奇霉素的患者中 68 名患者[0.07%]相比,绝对风险增加 0.04% [95% CI: 0.02%-0.07%]; OR: 1.60 [95% CI: 1.18-2.16])和全因死亡率(96,226 名服用克拉霉素的患者中 984 名患者[1.02%]与 94,083 名服用阿奇霉素的患者中 555 名患者[0.59%]相比,绝对风险增加 0.43% [95% CI: 0.35%-0.51%]; OR: 1.74 [95% CI: 1.57-1.93])。

该研究提示,在服用钙通道阻滞剂的老年人中,虽然同时使用克拉霉素比阿奇霉素出现因急性肾损伤导致住院治疗的 30 天风险增加的程度较小,但有统计学差异。这些研究结果支持了关于同时使用 CYP3A4 抑制剂和钙通道阻滞剂的安全性警示信息。

来源: 国家食品药品监督管理局网站