

与血小板生成的 TxA_2 具有相同生物效应的化合物而加以确证。 TxA_2 生物合成的前体,即前列腺素内过氧化物 PGG_2 和 PGH_2 ,对血小板和多种平滑肌制品能引起与 TxA_2 相似的反应。由于 TxA_2 和 PGH_2 的血小板刺激及血管痉挛作用可被同样的拮抗剂所阻断,因此认为它们作用于同一受体即 $\text{TxA}_2/\text{PGH}_2$ 受体,这一受体也被称作TP受体(T指 TxA_2 ,P指前列腺素类受体或TX受体)。有些研究发现,许多 TxA_2 和 PGH_2 的对血小板及血管平滑肌具有不同的生物活性,表明血小板和平滑肌细胞上的 $\text{TxA}_2/\text{PGH}_2$ 受体可能具有不同的亚型。这一观察使得Mais等将TP受体区分为血小板受体($\text{TxA}_2/\text{PGH}_2$) α (α 指聚集)和血管受体($\text{TxA}_2/\text{PGH}_2$) t (t 指紧张性)。但因为有些 $\text{TxA}_2/\text{PGH}_2$ 受体激动剂及拮抗剂的效应顺序及结合度在不同组织及动物种属中很相似,也有人认为TP受体不分亚型。

TxA_2 能迅速水解(37°C, $t^{1/2} = 30\text{s}$)为无生物活性的稳定产物 TxB_2 。生理血浆中 TxB_2 的最大浓度估计只有1~2 Pg/ml,低于毫微摩尔水平。 TxA_2 主要酶代谢产物11-dehydro- TxB_2 的血浆浓度与 TxB_2 类似。 TxB_2 在尿液中的主要代谢产物为2,3-dinor- TxB_2 ,可用气相色谱-质谱法(GC-MS)检测。应用这些方法已证实许多疾病(如:严重的外周血管疾病、不稳定型心绞痛、妊娠高血压和子痫前期等)能引起

TxA_2 生物合成的增加。低剂量阿司匹林可使健康者及某些病人尿中2,3-dinor- TxB_2 的排出量减少约80%。阿司匹林主要抑制血小板内环氧酶,据认为血小板在生理及病理条件下都是 TxA_2 生物合成的主要场所。因此体内血小板不仅是 TxA_2 的重要靶细胞,而且是其主要来源。所以在 TxA_2 的药理实验研究中血小板是一种常用的细胞模型。另一方面,某些肾性疾疾病如狼疮肾炎或肾移植排斥中常伴有 TxB_2 排出增多,而这种增加不能被阿司匹林所抑制。这可假设 TxB_2 的增加不是来自于肾内外的血小板。

在某些心血管病理机制中如缺血性心脏病的 TxA_2 生成增加常伴有 PGI_2 生成增加。由测定标准皮肤出血时间的伤口流出的血也含有 TxA_2 和 PGI_2 两种代谢物。 PGI_2 主要由血管内皮细胞合成,是最强的血小板聚集和血管平滑肌收缩的生理性抑制剂之一,据认为能有效对抗 TxA_2 的作用。因为抑制 TxA_2 合成的阿司匹林和抑制 TxA_2 作用的 $\text{TxA}_2/\text{PGH}_2$ 受体拮抗剂都能延长出血时间,看来 TxA_2 可能与正常的止血功能有关。另一方面, TxA_2 可认为能支持并加强与血小板激活及血管收缩有关的病理过程。因此,对伴有 TxA_2 增加的疾病,应用药物诱导的抑制对抗 TxA_2 的生物作用有一定的治疗意义。这些抑制药物如不影响 TxA_2 的功能拮抗剂 PGI_2 的合成,那就会特别有效。

[Blut《血液》, 60:261-268, 1990(英文)]

1, 6-二磷酸果糖的药理和临床应用

第二军医大学 朱全刚综述 张紫洞审核

果糖(Fructose)具有直接供给热能、补充体液及营养全身的功效,临床应用已较广;但是其磷酸化物1,6-二磷酸果糖(Fructose-1,6-Diphosphate, FDP)

的药理和临床应用却与之大不相同,具有调节糖代谢中若干酶活性的功效,成为恢复、改善细胞代谢的分子水平药物。FDP由意大利福斯卡玛生化制药公司(Biomed)

ca Foscam) 制造, 商品名Esafoflina, 系冻干粉剂。我国1989年开始进口供临床应用。本文就其药理和临床应用及副作用加以综述, 以便在临床上得到更为合理的应用。

一、药理作用

外源性FDP可否进入细胞内仍有争论。一种意见认为FDP无法跨越细胞膜, 仅仅结合于细胞膜上, 通过与膜相互作用而诱导细胞内的“内源性”FDP、二磷酸甘油酸(DPG)、三磷酸腺苷(ATP)数倍地增高; 其后有人证明外源性FDP可进入红细胞内; 第三种看法是外源性FDP在缺血、缺氧或酸中毒时能进入心肌细胞内。无论上述何种作用方式, FDP促进细胞内FDP、DPG、ATP成倍增高, 使pH内/pH外比值上升, 保持细胞内钾离子浓度, 改善细胞膜的极化状态, 促进缺血组织、器官的活动, 维持细胞完整性, 恢复细胞膜功能。FDP的作用与胆碱能或肾上腺素能受体外的外周机制无关。

FDP具有明显的钙拮抗作用, 既包括它早期抑制钙离子内流的钙通道阻滞作用, 又可能在较后期促进钙离子细胞内外交换的稳态调整, 后者可能由于使细胞内的ATP酶激动的机制如 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP酶(钠泵)激活, 使排钠保钾加强, 而外 Na^+ 和ATP酶又进一步激活 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换, 促进细胞内 Ca^{2+} 负荷排出。Farias等在家兔两侧性颈总动脉阻塞再灌注实验模型中, 证明缺血性大脑坏死病变及兔死亡率被FDP治疗显著减轻, 认为与其所致的泵激活作用拮抗了脑细胞的钙积聚和防止氧自由基合成有关。另外, FDP可刺激体内巨噬细胞的溶菌酶产生, 增加血清溶菌酶浓度, 增强巨噬细胞的吞噬作用。

对运动能力和运动耐量的影响: 已在心绞痛病人中进行了研究, FDP可改善运动持续时间、运动起始至心绞痛或劳累时间、

运动起始至ST段下降1mm时间及运动起始至最大ST段下降时间。静滴FDP可在一定程度上改善心绞痛患者的运动能力、增加运动耐量。另有报告认为, 在糖酵解被阻止的情况下(酸中毒、缺氧或局部缺血), FDP并不影响健康成人适当强度锻炼时的气体交换、激素或酶作用物的反应。

对心功能的影响: FDP能明显改善衰竭心肌的舒张和收缩功能, 调节缺氧心肌细胞的能量代谢, 保护缺氧心肌。在缺血性心脏病以及其他各种原因所致的心功能不全时, 细胞内供氧不足, 发生代谢障碍, 酸性代谢产物增加, 糖代谢的关键受酶抑制, ATP产生不足, 钙离子内流受阻, 导致心肌收缩下降, 细胞内钾外流增加, 膜电位下降, 导致心肌兴奋、传导、收缩、舒张几方面的功能下降。输注FDP可直接提供1,6-二磷酸果糖, 促进磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶的活性, 促使糖酵解产生足够的ATP, 增加细胞膜的稳定性, 加强心肌收缩, 射血分数提高, 心排血量增加, 舒张功能得到改善。肺毛细血管嵌压下降, 外周阻力下降。输注FDP后, DPG增加有利于保持红细胞的韧性, 促进红细胞向组织释放 O_2 , 可使衰竭心肌得到更多的氧供, 从而进一步改善心肌功能。FDP可明显改善缺氧后心肌细胞SDH和LDH活性, 加速能量代谢, 减轻缺氧后心肌细胞和线粒体肿胀, 具有抗心肌缺氧后的脂质过氧化作用, 改善细胞搏动, 从而保护缺氧、缺血心肌。FDP能减轻缺血后再灌注损伤, 降低血浆心肌抑制因子(MDF)水平。

对心律的影响: FDP可稳定细胞膜电位, 改善心肌传导, 降低心肌兴奋性, 对快速心律失常效果较好, 尤其是室性早搏疗效更显著。

对血液流变学的影响: FDP能降低全血粘度, 使高切变率(反映红细胞可变性)、低切变率(反映红细胞聚集性)下降。FDP

具有保护血小板膜的功能,抗血栓形成,减少红细胞集聚,明显改善患者的微循环状况。FDP可防止白细胞产生有害的氧自由基,抵制因正定霉素及各种不良刺激作用于干细胞而造成的组胺释放作用,从而减少细胞损伤。FDP可使血液动力学指标明显好转,但对血常规、血电解质、血脂影响不大。

对脑组织及神经系统的影响: FDP促进细胞内高能基因的重建,参与细胞代谢调节,有利于脑能量供应,补充脑缺血再灌注时的ATP明显减少,改善梗塞区脑组织的能量代谢和微循环,改善脑组织的缺氧缺血状态。FDP有利于低碳酸血症的调整;抑制中性白细胞产生氧自由基,以减少氧自由基对脑细胞的毒性,防治氧自由基所致的肺水肿;增强红细胞韧性,改善外周微循环,改善外周血管神经营养障碍。FDP亦能促进受损神经细胞的无氧糖代谢,有利于受损神经细胞的再生,改善细胞缺血、缺氧程度及其功能,从而加快瘫痪肢体肌力的恢复和意识障碍者的苏醒。

氯化钾等的急性毒性主要是引起严重心律失常所致, FDP对此有明显的预防作用。长期饮酒可引起胃溃疡、血清转氨酶水平升高及其他中枢症状如利尿、麻醉状态、依赖性和戒断症状, FDP对此有抵制作用。另外, FDP对阿霉素引起的急、慢性心脏毒性有防护作用。FDP还可阻止庆大霉素肾毒性引起的肾皮质 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性的下降。

二. 临床应用

1. 休克、急性心肌梗塞及心肌缺血

FDP对急性心肌梗塞特别是合并心力衰竭及外周低灌注者有明显疗效,对急性心肌梗塞并心源性休克疗效亦显著。FDP用药后,心肌收缩、舒张功能明显改善,心电图的缺血表现明显好转,从而有利于缺血心脏,并改善心肌传导、预防室性心律失常的发生。FDP的抗钙作用与维拉帕米(Vera-

pamil)的钙通道阻滞作用相加。FDP与洋地黄类可起协同作用,增加利尿、减慢心率,使单用洋地黄无效或难治性心力衰竭患者获益。但因FDP价格高,需静脉给药,对许多轻、中度心衰患者的治疗不如常规强心类药简便、易行、有效,所以不可能为长期首选药治疗,可作为一个优良而有效的辅助治疗药物。一般每日用FDP20~30g,分2~3次用完,以2~7天为一疗程。

2. 缺血性脑血管意外及神经细胞的损伤

FDP可改善梗塞区脑组织的能量代谢及微循环,改善受损神经细胞的缺血、缺氧程度及其功能。因此在治疗脑梗塞、脑卒中和颅脑损伤患者时可常规使用FDP,尤其适用于常见的周围神经损伤和神经脱髓鞘病。每天10g,连用10天左右。由于FDP可抑制入血小板聚集、有抗血栓作用,故对脑出血病人应慎重使用。

3. 慢性病毒性肝炎和梗阻性黄疸时的急性肾功能衰竭的预防

FDP对慢性肝炎伴肝功能异常及改善临床症状等均有较好的治疗作用,今后联合应用抗病毒药物治疗,可能会提高本品疗效。在梗阻性黄疸时肾脏的能量代谢存在某种程度的障碍,内毒素血症可加重这种障碍, FDP的应用可使上述障碍获得相当程度的改善,提示在梗阻性黄疸时 FDP可能对ARF的发生有一定的保护作用。静滴FDP对急性局部缺血肾损害可提供一种显著的、不完全的功能和组织保护作用。

4. 外周血管疾患和微循环障碍

FDP改善缺氧细胞对葡萄糖的利用,有利于红细胞释氧的能力及对血液流变学的影响,使FDP可用于微循环障碍和外周血管疾病。FDP可增加缺血性下肢的节段供血,改善肌肉功能,减少休息中及运动后的肢体疼痛。剂量每日10g,疗程5~7天。

5. 体外循环及多次输血中的辅助治疗

FDP可减少红细胞的僵硬度,增加细胞内的ATP产生,维持红细胞正常DPG浓度,有利于对抗溶血的能力和红细胞的释氧作用,故FDP可有效阻止体外循环对红细胞的损伤,并可用于多次输血的患者。一般每天给药10~20g,连用3~5天。

6. 全静脉营养中的应用

重危病人如复合外伤、大面积烧伤等接受全静脉营养疗法(TPN)中,本品可改善氮平衡,使尿素氮和血糖正常化、减少外源性胰岛素的用量,增加细胞内DPG浓度,从而增加红细胞的释氧作用,有利于手术后全静脉营养病人的健康状态。通常每日用10~20g,3~7天为一疗程。

三、副作用及注意事项

本品偶见局部注射部位有一过性疼痛,可能与该药所含的果糖成分有关,控制滴速可避免减轻对血管壁刺激的发生。未见其他不良反应。

本品单次剂量100~250mg/Kg体重,静滴速度为5gFDP以5分至10分钟滴完。该药存在效应与剂量的依赖性,认为只有大量快速静滴,才能达到治疗高浓度,否则效果不明显。但是给药太快可能对病情无益,尤其是大多数中老年病人。本品宜单独使用,勿溶入其他药物,尤其不可溶入碱性液、钙盐等。禁用于对本品过敏及高磷酸症、高磷血症、肾功能衰竭患者。肌酐清除率低于50%者应监测血磷。

FDP作为一种紧急抢救药物,可建议用于心肌梗塞、心肌缺血发作、休克及外科危病中。此外对严重心力衰竭、肝脏疾病及肾缺血疾病等也可作为联合用药中的一种有益药物。但因本品价格高,且仅是辅助治疗药,根据我国目前卫生条件,建议多用在紧急状态下,不宜当补药滥用。

(参考文献34篇略)

围绕急性心肌梗塞溶栓治疗的临床争论

Kline EM (美国密执安大学医学中心临床研究员)

陈健译 张紫洞校

摘要: 由于溶栓治疗已经成为急性心肌梗塞病人的首选疗法,因此过去十年里急性心肌梗塞的治疗也已发生了极大的变化。虽然许多问题已经解决,但仍有几点悬而未决。本文讨论溶栓药对梗塞血管的开放和降低死亡率的优越性,也论及胸痛持续6小时以上病人,老年病人和下壁心肌梗塞病人的溶栓作用。

在过去十年里,尤其是溶栓治疗选用急性心肌梗塞(AMI)病人以来,AMI治疗发生了很大变化。溶栓治疗的发展最早始于1912年,当时Herrick首先推论出急性血栓阻塞是后来描述为AMI临床综合征的原因。然而Dewood等在1980年发表的具有代表性文章中才证实了这种临床现象。他们的研究结果引起了对AMI溶栓治疗的极大关注,并且以死亡率、左室功能和梗塞有关动脉畅通为观测指标的多次临床试验使它达到顶峰。虽然有关AMI应用溶栓疗法的许多问题得以解决,但仍有几个问题处于争论之中。这些临床争论包括后期症状即胸痛6~24小时内的病人、老年人和下壁梗塞病人的溶栓作用。另外何种溶栓剂或何种复合溶栓剂对梗塞血管畅通和减少死亡率更有优势?下面的讨论将举出这些争论点的最近临床发现。

溶栓剂的比较

当今许多溶栓剂在研制之中,各自都有其优缺点。现只根据它们的发展或某“代”药叙述如下(表1),第一代药有链激酶和尿激酶。

表1 三代溶栓药

第一代	链激酶 尿激酶
第二代	TPA APSAC
第三代	前尿激酶(SCU-PA) 增效复合物(如TPA+SCU-PA) 混杂体 嵌合物 结合SCU-PA、TPA的纤维蛋白元 抗体复合物