

# 潘生丁临床药理进展

叶关森 (上海市闵行区药品检验所, 上海 200240)

长期以来潘生丁一直作为冠状动脉扩张药和预防心绞痛药物广泛应用于防治各种血栓性疾病, 是磷酸二酯酶抑制剂中应用最广泛的一类。DPM 抑制血小板 CAMP 的磷酸二酯酶, 高浓度时可抑制由 ADP、肾上腺素等诱导的血小板聚集, 并可刺激人体内细胞合成  $\text{PGI}_2$ ; 在治疗浓度时, 它可降低血小板  $\text{TXA}_2$  的合成。近年来研究发现, 它与多种抗肿瘤药物联用有协同作用, 增强抗癌剂的抗肿瘤作用, 而毒付作用减少, 尽管大多尚为体外试验, 但启示 DPM 很可能用于多种肿瘤的联合化疗。是一种很有

前途的核苷转运抑制剂。本文将着重介绍近年来一些研究进展, 并对其多种临床用途作一简单综述。

## 1 用于多种肿瘤联合化疗

Zhen 等实验认为, DPM 可阻断乌苷、胞苷和脱氧胞苷等对肝癌细胞 3924 的保护作用, 因而不影响艾西霉素对肝癌细胞的杀伤作用。<sup>(1)</sup> Fischer 等认为,  $5\mu\text{mol}$  DPM 可阻断细胞利用核酸前体物, 使胞苷三磷酸和乌苷三磷酸难以渗入细胞, 从而保持艾西霉素对癌细胞生长的抑制作用。DPM 尤其抑制胞苷利用, 明显阻止胞苷三磷酸的转运。作者认为

DPM 能有效地阻断核苷补救途径,恢复艾西霉素对癌细胞的杀伤作用,<sup>(2)</sup>Chan 等指出,DPM 可增强 PALA 对人乳腺癌细胞株毒性,协同作用机制与癌细胞中嘧啶合成途径受到抑制、尿苷转运被阻断有关。<sup>(3)</sup>Grem 等实验表明,DPM 增强 5-Fu 对人体克隆癌细胞株 HCT116 毒性,在癌细胞中 Fdump 大量分解,而 DPM 能选择性地增加细胞内 FdUMP 值,注入 5-Fu 和 DPM 的 2—4h,细胞内 Fdump 值比单用 5-Fu 时增加约 5 倍,这是由于 DPM 有效地抑制了 Fdump 的渗出所致。此外,DPM 还阻断脱氧尿苷的渗出,延长细胞内脱氧尿苷酸半衰期,数据表明,阻断核苷渗出可增强细胞利用脱氧核糖一磷酸合成 Fdurd,所以 DPM 抑制核苷转运作用能使 5-Fu 代谢发生紊乱<sup>(4)</sup>。Van 等认为,在 HCT116 细胞株中,DPM 通过抑制胸苷转运增强氮甲喋呤(MTX)毒性,DPM 抑制 1 $\mu$ mol 胸苷的 IC<sub>50</sub> 值为 0.12 $\mu$ mol。<sup>(5)</sup>Kennedy 等人实验指出,DPM 增强 MTX 对人乳腺癌细胞株 MDAMB436 毒性是通过增强 MTX 转运且增加细胞间 MTX 多谷氨酸盐浓度而不是通过增加前列环素生物合成来调节的。<sup>(6)</sup>Muggia 等在用 MTX 对白血病 L1210 细胞进行试验时发现,阻断嘧啶嘌呤从头合成途径所需 MTX 浓度为 30 $\mu$ mol,在 10% 小牛血清中,3 $\mu$ mol DPM 即能抑制 80% (3H) 胸苷转运。<sup>(7)</sup>在人体结肠癌 HT-29 细胞中,静止期细胞对 DPM 不敏感,IC<sub>50</sub> 值为 46 $\mu$ mol,而对数期细胞对 DPM 高度敏感,IC<sub>50</sub> 值为 0.06~0.07 $\mu$ mol。两性霉素 B 可恢复静止期细胞对 DPM 敏感性,抑制胸苷转运的 IC<sub>50</sub> 值为 0.03 $\mu$ mol。DPM 与两性霉素 B 联用同样也抑制胞苷转运,因此它们与抗癌剂联用可能有临床价值。<sup>(8)</sup>另外 DPM 能有效地阻断 DNA 合成补救途径,与长春新碱或长春酰胺联用对人体骨髓性白血病和淋巴瘤细胞有协同抑制作用,DPM 能减少长春新碱自细胞中渗出,因而增加药物在细胞中积累,在人 T 淋巴瘤细胞株 MoLF3 和 BL-TH 中为 10 $\mu$ mol,对骨髓细胞株 ML-1 为 20 $\mu$ mol。<sup>(9)</sup>另外试验数据表明,<sup>(10)</sup>DPM 能增强阿霉素(ADM)细胞毒性,使用低剂量 DPM 能增强 ADM 对赫拉细胞(人宫颈癌传代细胞)毒性作用,使 ADM 的 IC<sub>50</sub> 值下降 2.4 倍,ADM 在细胞内血药浓度比单用 ADM 时高 1.5 倍,DPM 与 ADM 联用明显增强 ADM 对 S<sub>180</sub> 肉瘤细胞

的抑制,提高患 S<sub>180</sub> 肉瘤小鼠的存活率,这种协同作用似乎是 ADM 在细胞内浓度增加所致。近年来国外已有人将 DPM 与 Ara-c 联用有效地用于治疗急性白血病,这种治疗方法既能使用较大剂量 Ara-c 有效地杀死中枢神经系统中癌细胞又不会对骨髓组织造成过份损伤。<sup>(11)</sup>Kubota 等对人体 Mott4 和 HL-60 二株白血病细胞株进行试验发现,低剂量 DPM 可预防 Ara-c、Ara-A 等核苷类药物毒副作用,<sup>(12)</sup>Curtin 等试验指出,胸苷酸合成酶抑制剂 CB3717 抑制人体 A549 肺癌细胞的 IC<sub>50</sub> 值为 2.74 $\mu$ mol,使用 1 $\mu$ mol DPM 可使 IC<sub>50</sub> 值降至 0.98 $\mu$ mol。DPM 可增强 CB3717 所引起的脱氧尿苷酸和胸苷酸库不平衡,因而增加了其细胞毒性。<sup>(13)</sup>Thomas 等对 6 个癌症病人腹腔注射 DPM 进行药动学研究,使腹腔内药物浓度为血浆值 5—20 倍,腹膜中平均半衰期为 3.3 $\pm$ 1.9h,平均清除率为 0.4 $\pm$ 0.3l/h $\cdot$ M<sub>2</sub>,血浆平均半衰期为 2.2 $\pm$ 1.2h,平均清除率为 5.7 $\pm$ 4.7l/h $\cdot$ M<sub>2</sub>,计算得到腹腔 AUC 值为 626 $\pm$ 312 $\mu$ mol,血浆 AUC 值为 45 $\pm$ 20 $\mu$ mol,腹腔中游离 DPM 与总 DPM 的清除率是类似的,而血浆中游离 DPM 清除率为 47 $\pm$ 39l/h $\cdot$ M<sub>2</sub>。因此,滴注腹腔可使局部药物浓度比全身高得多,这也证明 DPM 可调节腹腔内抗代谢物活性。由于 DPM 在血浆中与蛋白质高度结合而在腹腔中不易结合,故腹腔中游离 DPM 浓度比全身高得多。<sup>(14)</sup>临床试验表明,腹腔注射 DPM 脂质体后生物利用度最高,C<sub>max</sub> 和 AUC 值均增加,清除常数比单用 DPM 高 2.7 倍<sup>(15)</sup>。

## 2 诱生干扰素

近年来回内外学者多次实验证明,DPM 是干扰素诱导剂。欧洲专利 EP84953 指出静注或口服 DPM 12.5—100mg/kg 能在人体和小鼠体内诱生干扰素。作者给 40 个健康自愿者一次口服 DPM 100mg,24—28h 后,有 36 人其血中干扰素浓度明显增加,其中 7/8 为  $\alpha$ -干扰素。<sup>(16)</sup>但有人对 43 个健康自愿者和癌症病人进行临床试验,剂量为口服 150mg 或静注 887mg,未发现诱生干扰素。<sup>(17)</sup>国内周淑琴等用回产 DPM 在人脐血白细胞内和自愿者体内进行诱生干扰素活性试验,结果表明,20—600 $\mu$ mol, DPM 有明显诱生活动最适浓度为 100 $\mu$ mol,成人自愿者口服 100mg (1.7mg/kg)

DPM, 12h 后血内干扰素达峰值 (68IU/ml)<sup>(18)</sup>。

### 3 用于多种病毒性感染

DPM 也能治疗多种病毒性感染, 体外试验可抑制所有小核糖核酸病毒及正付粘液病毒, 对某些 DNA 病毒也有抑制作用。用于小儿上呼吸道感染 43 例, 总有效率 93%, 按 3mg/kg · d 给药, 分 2—3 次口服, 治疗小儿疱疹性咽炎也取得较好疗效, 对 39 例恶性黑色素细胞瘤, 按 100mg/d 口服, 其中存活 5 年以上者有 30 例。治疗新生儿硬件, 痊愈好转率 55.8%<sup>(19)</sup>。

### 4 用于肾病综合症和肾小球性肾炎

对肾小球性肾炎, 使用 DPM 150—300mg/d, 20%—45% 的患者尿蛋白排泄量减少 25% 以上, 主要适应于肾病综合症, 目前也广泛用于各种慢性肾小球肾炎的治疗, 一般认为甲 (MG) 是尿毒症起因物质之一,  $\mu\text{mol}$  数量级可减少 MG 产生, 因而脑苷转运抑制剂 DPM 能增强其效果。<sup>(20)</sup>

### 参 考 文 献

- 1 Zhen YS et al. Cancer Res, 1983, 43 (4): 1616
- 2 Fischer PH et al. Ibid, 1984, 44 (8): 3355

- 3 Chan TCK et al Ibid 1985, 45 (8): 3598
- 4 Grem JL et al Ibid 1986, 46 (12): 6191
- 5 Van M et al Biochem Pharmacol, 1987, 36 (6): 809
- 6 Kennedy DG et al Ibid 1986, 35 (18): 3053
- 7 Muggia FM et al Anticancer Res, 1987, 7 (2): 161
- 8 Zhen YS et al Biochem Pharmacol, 1987, 36 (21): 3641
- 9 Hirose M et al Br J Cancer, 1987, 56 (4): 413
- 10 Kusumoto H et al Cancer Res, 1988, 48 (5): 1208
- 11 叶关森. 医药简讯, 1989, (6): 29—30
- 12 Kubota M et al Anticancer Res, 1988, 8 (3): 339
- 13 Curtin NJ et al Biochem Pharmacol, 1988, 37 (11): 2113
- 14 Thomas CKC et al Cancer Res, 1988, 48 (1): 215
- 15 Stozek T et al Pharmacazic, 1986, 41 (9): 645
- 16 Galabov AS et al Biomed Pharmacother, 1984, 38 (8): 412
- 17 Havlin KA et al J Interferon Res, 1988, 8 (2): 135
- 18 周淑琴等. 安徽医科大学学报, 1986, 21 (2): 85—87
- 19 张峰林. 中国药理学通报, 1986, 2 (5): 33
- 20 陈杰. 国外医学情报, 1989, (6): 16—17