

缬草属植物在我国分布较广,品种较多,资源丰富,特别是湖北鄂西的大片野生缬草的发现,以及分布于我国东北三省的黑水缬草,在大兴安岭地区资源丰富,为我国药用提供宝贵的资源。缬草属植物还需不断深化基础理论研究,进一步拓宽应用领域,研制出系列产品,抢占国内及国际市场。

#### 参 考 文 献

- 1 石晋丽. 国产缬草属药用植物资源的研究[D]. 北京中医药大学学位论文, 2004, 61
- 2 黄宝康, 郑汉臣, 秦路平, 等. 国产缬草属药用植物资源调查[J]. 中药材, 2004, 27(9): 632-634
- 3 陈磊. 中国缬草属药用植物的生药鉴定和资源利用研究[D]. 第二军医大学学位论文, 2002, 51
- 4 石晋丽, 刘勇, 肖培根. 缬草属植物化学成分与药理作用[J]. 国外医药植物药分册, 2003, 18(6): 231-239
- 5 Picinell AL, Arena S. New lignans from the roots of *Valeriana prionophylla* with an antioxidant and vasorelaxant activities[J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(7): 1135-1140
- 6 Fernandez S, Wasowski C. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid isolated from *Valeriana officinalis*[J]. *Pharm Biochem Behaviour*, 2004, 77(2): 399-404
- 7 吴军凯, 霍金海, 都晓伟. 黑水缬草挥发油对中枢神经系统药理作用的研究[J]. 中药材, 2007, 30(8): 977-979
- 8 黄宝康, 郑汉臣, 秦路平. 缬草属植物的镇静催眠作用及机制[J]. 药学实践杂志, 2007, 25(3): 134-135
- 9 Yuan CS, Mehendale S, Xiao Y, et al. The gamma aminobutyric acidergic effects of valerian and valeric acid on rat brainstem neuronal activity[J]. *Anesth Analg*, 2004, 98(2): 353
- 10 Malva JQ, Santos S, Macedo T. Neuroprotective properties of *Valeriana officinalis* extracts[J]. *Neurotox Res*, 2004, 6(2): 131
- 11 薛存宽, 杨静. 缬草提取物药效学研究与其工艺探讨[J]. 中药新药与临床药理, 1996, 7(3): 15-19
- 12 胡昌兴. 宽叶缬草对高脂血症家兔血脂代谢的影响[J]. 海军医学高等专科学校, 1999, 21(2): 65-68

- 13 张宝恒, 孟和平, 王彤, 等. 缬草乙醇提取物(VES)对心血管的作用[J]. 药理学报, 1982, 17(5): 382
- 14 杨晶, 薛存宽, 朱威中, 等. 86Rb 摄取示踪法评定几种中药提取物对心、肾组织微循环流量的影响[J]. 微循环学杂志, 1998, 8(1): 15-17
- 15 陈灼芳. 墨香挥发油抗心律失常作用的研究[J]. 中西医结合杂志, 1990, 10(10): 614
- 16 王玉良, 徐森根, 范世藩. 缬草抗心律失常的心肌细胞电生理学观察[J]. 中华心血管病杂志, 1979, 7(4): 275-282
- 17 袁绍华, 张宝恒, 吴凤简. 缬草提取物(V3d)抗心律失常的实验研究[J]. 中药药理与临床, 1989, 5(6): 15-18
- 18 贾健宁, 张宝恒. 缬草提取物(V3d)对心血管系统的作用[J]. 广西中医学院学报, 1999, 16(1): 40-42
- 19 黄峥嵘, 唐其柱, 李卫华, 等. 缬草单萜氧化物预处理对供心保存的实验研究[J]. 心脏杂志, 2006, 18(2): 182-184
- 20 黄峥嵘, 唐其柱, 张丽娟, 等. 缬草单萜氧化物对兔心室肌线粒体 ATP 敏感性通透性的影响[J]. 微循环学杂志, 2005, 15(1): 69-71
- 21 薛存宽, 何学斌, 张书勤, 等. 缬草环烯醚萜抗肿瘤作用的实验研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 15(15): 1969-1971
- 22 叶建明, 胡品津, 易粹琼, 等. 缬草波春诱导 MKN-45 胃癌细胞凋亡[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(1): 22-28
- 23 陈玲, 贾汝汉, 丁国华, 等. 缬草油对 2 型糖尿病大鼠肾脏氧化应激和蛋白激酶 C 活性的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(4): 192-195
- 24 陈玲, 贾汝汉, 丁国华, 等. 缬草油对 2 型糖尿病大鼠肾脏的保护作用及其机制探讨[J]. 中华肾脏病杂志, 2003, 19(3): 168-172
- 25 詹国瑛. 缬草的毒性及致突变性测试[J]. 癌变·畸变·突变, 1996, 8(3): 180
- 26 Eadie MJ. Could Valerian have been the first anticonvulsant[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(11): 1338-1343
- 27 罗国君, 何国厚, 王晚勋, 等. 宽叶缬草提取物抗戊四氮致大鼠癫痫的作用机理研究[J]. 上海中医药杂志, 2004, 12(12): 45-47
- 28 罗国君, 何国厚, 王云浦. 宽叶缬草提取物对戊四氮致大鼠海马苔藓纤维发芽的影响[J]. 中药药理与临床, 2005, 21(41): 47-49

(2007-12-21 收稿 2008-01-28 修回)

## 肽类药物国内外研究进展

朱延焱 黄绳武 (浙江中医药大学 杭州 310053)

关键词 肽类药物; 药效学; 制剂学; 临床应用; 研究进展

中图分类号: R977.4 文献标识码: A 文章编号: 1008-049X(2008)07-0796-04

多肽是指由氨基酸组成, 氨基酸用肽键连接而成的一类化合物, 其在连接方式上与蛋白质相同, 通常将少于 100 个氨基酸组成的称为多肽, 而由 100 个以上氨基酸组成的为蛋白质。但在某些性质方面多肽又有别于蛋白质, 如其空间结构较简单、稳定性较高、免疫原性较低或无免疫原性等。所有生物细胞都能合成多肽, 同时也受各种多肽的调节。多肽的生物活性广泛而重要, 它广泛作用于内分泌系统, 免疫系统, 心血管系统等。对多肽类药物的开发已成热点。本文从药效学, 制剂学及临床应用等角度介绍肽类药物国内外研究现状。

### 1 肽类药物的药效学研究

#### 1.1 抗肿瘤多肽

蝎毒多肽提取物对(PESV)对 W256 荷瘤大鼠肿瘤有明

显抑制作用, 蝎毒活性多肽(SVAP)对大鼠脑缺血一再灌注损伤具有保护作用<sup>[1]</sup>。米非司酮(mifepristone, MIF)可抑制人子宫内膜癌 HHUA 细胞株裸鼠移植瘤生长, 影响内膜癌中存在的环氧合酶(COX-2), 周期素依赖性激酶 4(cyclin dependent kinase 4, CDK4)的表达。肽类药物的抗肿瘤作用机制主要有以下几点: ①细胞毒作用, 使肿瘤细胞的细胞膜双分子层发生溶解, 破坏微管的正常功能, 影响细胞骨架的完整性, 阻止纺锤丝形成, 阻断有丝分裂, 破坏细胞器, 从而杀伤肿瘤细胞。②对肿瘤细胞的染色体 DNA 产生断裂作用而杀伤肿瘤细胞, 诱导肿瘤细胞的凋亡。③提高细胞免疫功能, 改变机体免疫状态, 发挥抗肿瘤作用。相比于普通抗肿瘤药物, 肽类药物不良反应少, 它可识别突变细胞, 对异常细胞有杀伤作用, 而对正常细胞无识别作用。

通讯作者: 黄绳武, 男, 硕士生导师, 主要从事药物新制剂与新剂型的研究。 Tel: (0571)86613645 E-mail: hsw55@163.com

## 1.2 抗菌抗病毒多肽

抗菌肽 (Antimicrobial peptide) 是一类小分子多肽, 它广泛存在生物体内, 具有抵御外界微生物侵害, 清除体内突变细胞。其抗菌谱广, 对革兰阴性菌及阳性菌均有较强的抑制杀灭作用。对高度耐药的伤寒杆菌, 金黄色葡萄球菌也有抑制作用。糖肽类抗生素雷莫拉宁 (Ramoplanin) 对葡萄球菌、链球菌、放线菌、棒状杆菌、梭菌、乳杆菌等多种菌属都具有很强的抗菌活性。对耐甲氧西林葡萄球菌具有显著的抑菌效果, 对苯唑西林耐药菌、青霉素耐药菌以及庆大霉素耐药菌等也都表现出良好的抑菌活性<sup>[2]</sup>。多肽还有抗病毒作用, 如抗流感病毒、抗疱疹病毒、抗乙型肝炎病毒、抗 HIV-1 病毒<sup>[3]</sup>等。

肽类药物抗菌抗病毒主要作用机制有: 通过形成细胞膜电势依赖性通道, 破坏细胞膜双分子层结构使细胞失去膜势, 不能保持正常的渗透压而死亡; 通过抑制细胞呼吸; 抑制细胞壁的合成, 膜外蛋白的合成; 影响染色体 DNA 的表达而产生抗菌作用。

## 1.3 疫苗多肽

按照病原体抗原基因中已知或预测的某段抗原表位的氨基酸序列, 用人工方法合成抗原肽, 或通过化学分解和有控制的蛋白水解, 使天然蛋白降解为小片段, 筛选出具有免疫活性的片段或有中和特性的单克隆抗体识别相关抗原表位, 这种保护作用类似天然抗原决定簇的多肽, 配以适当载体与佐剂制成的疫苗称多肽疫苗。如乙肝多肽疫苗, 结核分枝杆菌多肽疫苗, AIDS 多肽疫苗。此外还有肿瘤多肽疫苗, 通过提取高纯度的肿瘤细胞特异性抗原多肽, 即所谓的优势表位, 来激发特异性更强的针对肿瘤的 T 细胞免疫, 克服了肿瘤细胞疫苗中弱势表位或抑制性表位对免疫系统的负性作用。

## 1.4 诊断多肽及其他

急性心肌梗死时, 患者血浆中脑钠素的水平会高出正常人很多倍, 因此血浆脑钠素可用于临床上急性心肌梗死的诊断, 疗效与预后的测定。生长抑制素 (Somatostatin) 可治疗心肌梗病并发肢端巨大症, 并且可严密控制形态学和机能血液动力学参数阳性的肢端巨大症患者的血清生长激素/胰岛素样生长因子 I (GH/IGF-I) 水平, 长效生长抑制素类似物可治疗糖尿病性视网膜病, Hassan 等研究表明醋酸奥曲肽 (Octreotide acetate) 可以阻止由于超剂量服用磺胺类药物引起的低血糖<sup>[4-6]</sup>。

## 2 肽类药物的制剂学研究

### 2.1 提取、合成、与基因生物技术

多肽广泛存在于生物细胞中, 从生物资源中提取多肽是肽类药物生产的主要途径。用蛋白酶水解法或有机试剂提取法从动物的内脏或肌肉组织中提取多肽, 再经过一定的分离纯化技术得到肽类药物。水解的蛋白酶有胰蛋白酶、胃蛋白酶、木瓜蛋白酶等。刘玉红等<sup>[7]</sup>用甲醇从中国林蛙 (*Rana chensinensis*) 蛙皮中提取抗菌肽, 考察了溶剂的浓度与用量、浸提时间与次数等因素, 用  $L_9(3^4)$  正交试验分析, 所得提取林蛙抗菌肽的最佳工艺条件为: 甲醇浓度 80%、甲醇体积为蛙皮重量的 6 倍、提取时间 24 h, 提取次数 3 次。提取的粗提物经凝胶过滤后得到抗菌肽。

固相合成法作为多肽类药物合成的方法之一, 具有快

速、简便、高效的优点。唐宏琨等<sup>[8]</sup>采用固相合成法合成多肽 JFT, 以 Fmoc-氨基酸为原料, Fmoc Rink-Amide MBHA 树脂为载体, 用 1-氧-3-二甲胺羧基苯并三氮唑四氯化硼盐 (TBTU)/苯并三氮唑 (HOBt)/二异丙基乙胺 (DIEA) 混合试剂缩合, 用切割试剂 (三氟乙酸/苯甲硫醚/巯基乙醇/苯酚/水) 将多肽从 MBHA 树脂上切割下来, 所得粗肽经 RP-HPLC 纯化分析, 即可获得纯度在 98% 以上的目标肽。经 MALDI-MS 质谱分析其分子量与理论值一致。载体树脂还有 Wang 树脂和二氯三苯甲基树脂。孙立枢<sup>[9]</sup>比较研究了二氯三苯甲基树脂和 Wang 树脂在合成丙型肝炎疫苗多肽时的影响, 从第一个氨基酸残基连接率, 粗肽得率, 纯品纯度及目标肽的活性上比较两者的优劣。Wang 树脂与二氯三苯甲基树脂的第一个氨基酸残基连接率分别为 2 h, 1.5 h, 粗肽得率分别为 46.05% 与 63.02%, 纯品纯度分别为 96.7% 与 98.5%, 而二氯三苯甲基树脂合成的疫苗多肽的生物活性也高于 Wang 树脂合成的多肽。

随着基因生物技术的发展, 利用半生物合成技术以及重组 DNA 技术合成人胰岛素, 与动物胰岛素如牛胰岛素、猪胰岛素等相比, 人胰岛素的免疫原性显著下降, 生物活性提高, 吸收速率增快, 注射部位的脂肪萎缩发生率降低。对人胰岛素的氨基酸序列及结构进行局部修饰, 合成了人胰岛素类似物。如赖谷胰岛素: 用赖氨酸替代 B<sub>3</sub> 位天冬氨酸, 谷氨酸替代 B<sub>29</sub> 位赖氨酸。Raym<sup>[10]</sup>对 892 例 2 型糖尿病受试者研究后发现, 赖谷胰岛素能更好地控制餐后血糖, 且夜间低血糖发生率降低。

### 2.2 载体材料

维生素 B<sub>12</sub> (Vitamin B<sub>12</sub>) 在核糖酸的 5'-羟基和氨基甲酸酯的 e 位点通过酯/酰胺键的链合, 链合后的氨基羟基 VB<sub>12</sub> 衍生物再配对琥珀酸修饰的葡聚糖纳米粒交联体, 适合口服给药药物的载体材料。Chalasan<sup>[11]</sup>报道将此 VB<sub>12</sub> 衍生物的葡聚糖纳米粒交联体用于口服胰岛素的载体, 可促进药物的转运及控制药物的释放率。在双相性链脲霉素模型的糖尿病小鼠中, 与对照组相比, 能更好的控制血糖 (降血糖 70% ~ 75%) 和延长有效时间 (54 h)。

羟基磷灰石 (Hydroxyapatite, HA), 无毒且有良好的生物相容性, 能吸附多肽类药物, 并在无机离子的作用下将吸附的药物释放出来, 能促进该类药物的黏膜吸收。Eudragit 丙烯酸类包衣材料, 有 E, L, S, RS, 和 RL 等多种型号, 其中 E 型是胃溶性的, L 和 S 型是肠溶性的。用 HA 制备胰岛素载药微球, 联用 Eudragit E 或 L 型包衣, 可有效的控制药物渗透程度及胃中或肠中药物的释放率, 达到口服给药及缓释控释的目的, 是肽类药物口服给药的良好载体。作为口服胰岛素新的载体材料还有关于聚乳酸嵌段共聚物小囊泡, PLGA-Hp55<sup>[12,13]</sup>的报道。

水母 II (Medusa II) 有一个聚合的 L-谷氨酸骨架和疏水的维生素 E 分子 (alpha-tocopherol)。在水中产生纳米粒径的胶体悬浮液 (10-50 nm), 纳米疏水粒子在药物相互作用下使药物持续释放, 是肽类药物缓释/控释的良好载体<sup>[14]</sup>。此外有研究报道用三维打印技术生物陶瓷和生物复合物 (3D printed bioceramics and biocomposites) 作为药物释放基质<sup>[15]</sup>, 类姜黄色素作为固体纳米脂质的载体<sup>[16]</sup>。

### 2.3 制备工艺

多肽是一类亲水性物质,在肽类药物制备过程中,采用乳化的原理,将药物先与蒸馏水、磷酸缓冲液或无机盐离子溶液等水溶性介质相溶形成水相,再将一定的载体材料、助溶剂、增溶剂、乳化剂等有机溶剂形成一定的油相,水相与油相混合形成初乳,将初乳与一定的基质混合,一般采用 W/O/W 型或 O/W/O 型复乳法。或者将载体材料、助溶剂等辅料制备一定的载药材料再载药肽类药物。而在制备过程中采用机械搅拌、超声波法、高剪切法、高压匀质法等制得乳液或载药材料。

杨巨飞等<sup>[17]</sup>用改良的 O/O 液中干燥法制备胸腺肽(Thymus Peptide)肠溶微球,以聚丙烯酸树脂 II 号为载体材料。将胸腺肽溶于蒸馏水中,聚丙烯酸树脂 II 号溶于无水乙醇中;两种溶液按一定比例搅拌混合均匀为内油相。该内油相于机械搅拌下缓缓加入含乳化剂的液体石蜡中,乳化 15 min 后改为磁力搅拌,持续搅拌使乙醇完全挥发。离心收集微球,石油醚洗涤 3 次,真空干燥。与 W/O/W 液中干燥法相比,O/O 液中干燥法完全使用了油性介质,可以避免水溶性药物扩散至外水相的损失。同时,提高载体材料聚丙烯酸树脂 II 号溶液的浓度,可以提高药物包封率。

邓英杰等<sup>[18]</sup>采用无水反胶束法制备胰激肽原酶(Pancreatic kininogenase)油溶液。取一定量大豆卵磷脂和氢化大豆卵磷脂溶于叔丁醇中作为有机溶剂相,另取胰激肽原酶、胆盐、柠檬酸钠适量溶于蒸馏水中作为水相,两相混合得单一溶液,用 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜过滤,冷冻干燥除去溶剂之后,加入甘油单酯溶解即得胰激肽原酶油溶液。此方法制备胰激肽原酶的油相制剂,水溶性药物是以类似反胶束样结构被增溶在油相中的。该体系与反胶束和 W/O 型微乳的主要差别是油溶液中没有内水空间(即水和表面活性剂的物质的量之比,值在 0~1 之间,表明无内水空间的存在)。经测定该油相制剂的内水空间值在 0.8 左右。药物被包裹在无水空间中,提高了药物的稳定性,同时减弱了水溶性生物大分子与生物屏障间的相斥性,增加了药物对肠黏膜的通透性,有利于药物的吸收。可将油溶液制成软胶囊等,作为肽类药物促吸收剂型制备的新方法,是肽类药物非注射给药剂型的一种很有应用前景制备方法。

朱丹丹等<sup>[19]</sup>比较了超声波法、高剪切法、高压匀质法制备磷脂纳米囊泡。将大豆卵磷脂、丙二醇、磷酸缓冲溶液,制成均一的初乳。将初乳分别用超声波法、高剪切法、高压匀质法制备磷脂纳米囊泡。实验结果表明,高压匀质法为最优的制备方法,在电镜照片下,高压匀质法制备的磷脂纳米囊泡呈球形,其粒径小于 100 nm,多分散指数均小于 0.4,体系稳定。高压匀质法制备的磷脂纳米囊泡,有望成为一种新型胰岛素等肽类药物透黏膜纳米载药材料。

### 3 肽类药物的临床应用

生长抑素类似物奥曲肽(octreotide),能够显著地抑制肿瘤细胞的增殖,有效的降低晚期消化道肿瘤患者血清血管内皮生长因子(VEGF)水平,延长患者的生存期,且不良反应轻微。胸腺五肽(thymopentin)与干扰素联合应用,能提高 T 细胞功能,使慢性乙型肝炎患者 HBV-DNA 及 HBeAg 指标转阴,肝功能恢复正常。醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)一种合成的九肽,是促性腺激素释放增效剂,可刺激垂体分泌促

性腺激素,诱发生殖器官生成类固醇。长期使用会抑制促性腺激素及性腺甾体生成。在临床上用于治疗前列腺癌,子宫内腺异位症,子宫平滑肌瘤,性早熟,体外受精等。目前研究醋酸亮丙瑞林用于治疗老年性痴呆,多囊卵巢综合症,肠机能疾病,侏儒症,月经前综合征,甚至作为避孕的一种选择措施也具有良好的疗效<sup>[20]</sup>。

有报道,使用肽类药物产生不良反应,有 1 例慢性乙型肝炎患者使用肝水解肽注射液(由健康牛、猪的肝脏经酶水解提取制得,含有多肽类、核酸类物质)后发生高热,体温在 38.8~39.5  $^{\circ}\text{C}$ ,持续 2 d,呈弛张热,诊断为药物热。停药两天后高热自行消退<sup>[21]</sup>。有 1 例骨折患者因注射鹿瓜多肽注射液(松梅乐)而出现过敏反应,出现胸闷,喉头水肿,呼吸困难等症状。停药且通过对症、抗过敏处理后,症状明显改善<sup>[22]</sup>。对比临床医生应引起注意。

### 4 展望

肽类药物常规的给药方式是注射给药,然而注射给药患者的顺应性差,将肽类药物开发成方便、高效、安全的剂型已是现代药剂学研究的热点。结合肽类药物的研究现状,应大力发展肽类药物克服口服给药的酶降和膜障,提高生物利用度的安全剂型,以及研究肽类药物在体内的药物动力学。需深入研究透皮给药途径的药物渗透皮肤在皮肤内的酶解动力学,及透皮吸收与传统中医理论经络穴位理论的联系。

### 参 考 文 献

- 林宇明,肖阳,陈宁,等. 蝎毒活性多肽对大鼠脑缺血一再灌注后 IL-1B 蛋白表达和神经功能的影响[J]. 中国药师,2006,9(7):583-586
- 武航海,舒水全. 糖肽类抗生素雷莫拉宁(Ramoplanin)的研究进展[J]. 中国药师,2007,10(1):64-65
- Chang TL, Vargans JR, Deijportilloa, et al. Dual role of alpha-defensin-1 in anti-HIV-1 innate immunity[J]. Clin Invest, 2005,1(15):765-773
- Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, et al. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly metaanalysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007,92(5):1743-1747
- Boehm BO. Use of long-acting somatostatin analogue treatment in diabetic retinopathy[J]. Dev Ophthalmol, 2007,39:111-121
- Hassan Z, Wright J. Use of octreotide acetate to prevent rebound hypoglycaemia in sulfonylurea overdose[J]. Emerg Med J, 2007,24(8):580-581
- 刘红玉,崔洪斌. 中国林蛙(Rana chensinensis)蛙皮抗菌肽的制备及抗菌作用研究[J]. 中国食品卫生杂志,2007,19(3):217-220
- 唐宏琨,孙立枢,陈五岭. Fmoc 固相合成 JFT 的工艺研究[J]. 现代生物医学进展,2007,7(1):85-88
- 孙立枢,唐宏琨,陈五岭. 两种树脂对固相法合成丙型肝炎疫苗多肽的影响[J]. 中国生物工程杂志,2007,27(2):80-84
- Raymn G. Insulin provides superior postprandial glucose control with less nocturnal hypoglycaemia is compared with regular human insulin in subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2005,48(7):44
- Chalasani KB, Russell-Jones GJ, Jain AK, et al. Effective oral delivery of insulin in animal models using vitamin B12-coated[J]. J Control Release, 2007,122(2):141-50
- Xiong XY, Li YP, Li ZL, et al. Vesicles from Pluronic/poly(lactic acid) block copolymers as new carriers for oral insulin delivery[J]. J Control Release, 2007,120(1):11-17
- Cui FD, Tao AJ, Cun DM, et al. Preparation of insulin loaded PLGA-Hp55 nanoparticles for oral delivery[J]. J Pharm Sci, 2007,96(2):421-427
- Chan YP, Meyreux R, Kravtsov R, et al. Review on Medusa: a polymer-based sustained release technology for protein and peptide drugs[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2007,4(4):441-451

## 免疫抑制药与移植后糖尿病

辛华雯 吴笑春 (广州军区武汉总医院临床药理科 武汉 430070)

**关键词** 免疫抑制药;环孢素;他克莫司;皮质类固醇激素;器官移植;糖尿病

**中图分类号**:R979.5 **文献标识码**:A **文章编号**:1008-049X(2008)07-0799-04

实体器官移植术后新发糖尿病很常见,且发病率和死亡率不断增加。几种易导致移植后糖尿病(post-transplantation diabetes mellitus, PTDM)的危险因素中,免疫抑制药起主要作用,如皮质类固醇激素、高剂量环孢素、他克莫司都是主要的危险因素。移植所面临的挑战是要降低免疫抑制方案的致糖尿病作用和减少移植受者的心血管危险因素,同时要维持低的急性或慢性排斥反应。

### 1 移植后糖尿病

PTDM 是肾移植后常见的并发症,是移植后心血管疾病的关键危险因素,虽然 PTDM 的发生率、危险因素和临床相关性在各类报道中有所不同<sup>[1]</sup>,但是预防 PTDM 的发生可能对存活率有积极影响。

Montori 等进行的一项系统文献综述<sup>[2]</sup>包括了 27 篇全文报道,涉及 19 个研究中 3 611 个移植受者。分析结果显示:大多数 PTDM 都是在移植后头三个月被诊断的。在 12 个肾移植研究中,PTDM 的发生率为 2%~50%。各研究间 12 个月 PTDM 累计发生率差异的 74% 与免疫抑制剂方案的类型有关。

发生 PTDM 的主要危险因素是移植受者年龄、有色人种、免疫抑制药。在移植的最初年代,常规免疫抑制方案包括高剂量激素,它可导致高的 PTDM 发生率。在近些年的报道中,也发现激素治疗急性排异和 PTDM 的关联,高达 76% 的 PTDM 病例在抗排异治疗后的当月被诊断。高剂量他克莫司也被发现与增加的 PTDM 危险相关,最初在肾移植患者中进行的他克莫司和环孢素的三期临床研究中,PTDM 发生率在高剂量他克莫司组明显高于环孢素三联方案组<sup>[3]</sup>。但是,在近期的试验中,与环孢素三联方案组比较,低剂量他克莫司(0.15~2.0 mg·kg·d<sup>-1</sup>)不是危险因素。另外一个 PTDM 的危险因素是急性排异,特别是那些在移植后首年经历了排斥反应的患者有发生 PTDM 的高危险性。

关于预后,曾有结果显示,患糖尿病的患者死亡率有小幅增加。但是,患者随时间延长而增加的存活率提示预后已得到改善,最令人鼓舞的是部分 PTDM 患者能停止降糖治疗,这在他克莫司和环孢素组都占很大比例。

### 2 皮质类固醇与移植后糖尿病

已往的研究已证明:皮质类固醇增加肝脏葡萄糖生成的作用是通过糖原异生作用和外周胰岛素抵抗实现的,这被认为是皮质类固醇致糖尿病作用的主要原因。最近的研究则明确了皮质类固醇对胰岛素分泌的有害作用<sup>[4]</sup>。体外实验将小鼠  $\beta$  细胞或人类细胞系与地塞米松共同培养,提出了几种作用机制:增加  $\alpha_2$ -肾上腺素能受体表达,减少 cAMP 浓度,降低  $\beta$  细胞膜上的 GLUT2 蛋白,下调葡萄糖激酶 mRNA,增强电压门控性 K<sup>+</sup> 通道活性,活化钙调磷酸酶和皮质类固醇受体来诱导  $\beta$  细胞凋亡等<sup>[5]</sup>,从而抑制胰岛素分泌。

### 3 钙调蛋白抑制药(环孢素、他克莫司)与移植后糖尿病

#### 3.1 体外和动物实验

在应用两种钙调蛋白抑制药的啮齿动物  $\beta$  细胞中,观察到形态学异常和细胞死亡,而且两种钙调蛋白抑制药都能通过抑制钙调蛋白信号影响胰岛素基因转录调节。此外,还可能存在如下几种作用机制<sup>[3]</sup>:关闭 ATP 敏感性 K<sup>+</sup> 通道,干扰胰腺  $\beta$  细胞的线粒体功能(环孢素),葡萄糖刺激胰岛素分泌下游区的损伤,降低 ATP 产生和葡萄糖激酶活性下降引起的糖酵解,通过下调新鲜分离的人胰岛培养液中抗凋亡因子的含量或前细胞凋亡介质的累积降低胰岛细胞活力。

Heit 等最新研究表明<sup>[6]</sup>,钙调磷酸酶调节亚单位-钙调蛋白 b1,在小鼠控制生长和  $\beta$  细胞功能的多种因素的调节中起关键作用。在  $\beta$  细胞特异性消除这一亚单位会导致年龄依赖性糖尿病(1 型糖尿病),该糖尿病以  $\beta$  细胞增殖降低,胰腺胰岛素含量下降和血中胰岛素不足为特征。

**作者简介**:辛华雯,主任医师,主要从事临床药学工作。 Tel:(027)68878688 E-mail:huawenxin@163.com

- 15 Gbureck U, Vorndran E, Müller FA, et al. Low temperature direct 3D printed bioceramics and biocomposites as drug release matrices[J]. *J Control Release*, 2007, 122(2):173-180
- 16 Tiyaaboonchai W, Tungpradit W, Plianbangchang P. Formulation and characterization of curcuminoids loaded solid lipid nanoparticles[J]. *Int J Pharm*, 2007, 337(1):299-306
- 17 杨巨飞,邱利焱,金一,等.口服胸腺肽肠溶微球的制备及其体内外评价[J]. *中国药学杂志*, 2006, 41(21):1638-1642
- 18 李吉吉,邓英杰.胰激肽原酶油相制剂的制备及稳定性研究[J]. *中国新药杂志*, 2006, 15(1):35-38

- 19 朱丹丹,陈华兵,郑静南,等.磷脂纳米囊泡的制备工艺及透黏膜能力[J]. *中国医学科学院学报*, 2006, 28(4):492-497
- 20 Wilson AC, meethal SV, bowen RL, et al. Leuprolide acetate: a drug of diverse clinical applications[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 16(11):1851-1863
- 21 刘顺良.肝水解肽注射液致药物热 1 例分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2007, 7(7):1649
- 22 祝崇雪,鲍仕慧.鹿瓜多肽注射液致过敏反应 1 例[J]. *药物流行病学杂志*, 2007, 16(3):183

(2007-12-26 收稿 2007-01-24 修回)