

in osteoarthritis[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(19):2998 - 3003.

[14] Langman M, Jensen D, Harper S, et al. Lower incidence of clinically evident upper-GI perforations, ulcers and bleeds in patients treated with rofecoxib vs. nonspecific cyclo-oxygenase inhibitors[J]. *Gastroenterology*, 1999, 116(4): A232.

[15] Daniels B, Seidenberg B. Cardiovascular safety profile of rofecoxib in controlled clinical trials [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(Suppl): 143.

[16] Daniels B, Gertz B, Morrison B, et al. Renal safety profile of rofecoxib, a specific inhibitor of COX-2 in controlled clinical trials [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(Suppl): 143.

· 药物介绍 ·

# 全反式维甲酸的药理学特点

唐跃年,胡松浩,孙朝荣,毛五妹

(上海第二医科大学附属新华医院药剂科,200092)

**[摘要]** 概述全反式维甲酸(ATRA)的药理作用特点:ATRA可诱导细胞分化,诱导能力与剂量呈依赖性,与克隆刺激因子、阿糖胞苷等合用,可增加对肿瘤细胞的分化活性作用;ATRA口服吸收良好,血浆半衰期短,经肝脏代谢,代谢物经尿和粪便排泄。ATRA的耐药性可能与细胞质维甲酸结合蛋白表达增加有关。

**[关键词]** 维甲酸;药理作用;耐药性

**[中图分类号]** R986

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2002)06-0381-02

以全反式维甲酸(all trans retinoic acid, ATRA)为代表的诱导分化治疗,已为急性早幼粒细胞性白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)或其他恶性肿瘤提供了一个新的治疗方法。口服 ATRA 可使高达 90% 患者达到完全缓解<sup>[1]</sup>。其药理学基础是 ATRA 诱导恶性克隆分化成熟,已通过对成熟 APL 细胞的形态学、免疫表型、原位杂交和 DNA 多态性分析等加以证实。临床实践中,使用 ATRA 治疗多数患者平均在 6 个月(1~24 个月)内复发。这些复发患者对 ATRA 产生耐药<sup>[2]</sup>。对 ATRA 的耐药性在很大程度上限制了 ATRA 的临床疗效。因此了解 ATRA 耐药机制,对于探讨相应的防治措施具有十分重要的意义。

## 1 ATRA 对肿瘤细胞生长的影响

Breitman 1980 年描述了 ATRA 的作用,把 HL-60 细胞株连续暴露于药物中,这些细胞即失去了连续繁殖的能力,进一步实验表明,ATRA 对这一细胞株产生抗增生作用<sup>[3]</sup>。ATRA 诱导能力与剂量呈依赖性,大约 50%~95% HL-60 细胞在 ATRA 浓度为  $10^{-6}$ ~ $10^{-7}$  mol·L<sup>-1</sup> 或更低浓度时会变化。已经观察到在体外敏感度与临床 APL 患者的 ATRA 疗效间有良好的相关性。

## 2 ATRA 与其他药物合用的影响

ATRA 与克隆刺激因子合用,比单用 ATRA 对白血病细胞的诱导分化作用更好。单用细胞刺激因子 GM-CSF 可刺激 HL-60 细胞的增殖,更为重要的是 ATRA 与 GM-CSF 合用,能增加患者 APL 细胞、NB<sub>4</sub>、HL-60 细胞株的分化能力,增加碱性磷酸酶活性,增加趋化活力及抗原 CD II 的表面表达。重组人体干扰素 α 和 β 与 ATRA 合用对 HL-60 细胞生长有抑制和分化作用,但 γ 干扰素无此作用。在 APL 患者的细胞培养物中也已证明干扰素 α 能增加粒细胞的分化。有的作者观察到,干扰素 α 能恢复耐药 HL-60 细胞对 ATRA 敏感性。有许多报道指出阿糖胞苷、吡啶美辛、维生素 D<sub>3</sub> 衍生物与 ATRA 合用可增加对肿

瘤细胞的分化活性作用<sup>[4-7]</sup>。

## 3 ATRA 药代动力学特征

ATRA 口服后吸收良好,根据志愿者实验其生物利用度为 50%;单剂量口服 ATRA 每平方米体表面积 45 mg·d<sup>-1</sup>。与食物合

**[收稿日期]** 2001-02-12

**[作者简介]** 唐跃年(1958-),男,上海人,主管药师,主要从事临床药学工作。

用可增加药物的吸收,不同食物对药物的吸收影响很大。在一项儿科患者的研究报道中发现,ATRA 剂量范围在每平方米体表面积 45~80 mg·d<sup>-1</sup>,患者体内的 AUC 出现非线性增加。APL 患者口服 ATRA 的药代动力学比较研究,显示其与维甲酸耐药性之间的联系;主要存在以下特点:首先,血浆半衰期缩短,15 例 APL 患者一次口服 ATRA 每平方米体表面积 45 mg 后,血浆 ATRA 达峰浓度( $C_{max}$  0.03~2.50 μg·mL<sup>-1</sup>,中位数 0.4 μg·mL<sup>-1</sup>),达峰时间 60~210 min(中位数 90 min),其后血药浓度迅速下降,血浆半衰期中位数 30 min。其次,服用 ATRA 2~6 周的患者,测定血浆药物浓度及其 AUC,发现其血药物浓度及 AUC 进行性下降。这一现象为 ATRA 的耐药性提供了解释<sup>[8]</sup>。

## 4 代谢与排泄

ATRA 口服后对健康人与 APL 患者的代谢无明显区别。药物在肝内经细胞色素 P<sub>450</sub> 酶氧化生成 4-羟基或 4-羰基代谢产物,代谢物的排泄主要是与葡萄糖连接,在胆汁或尿中排泄,单剂量口服 ATRA 放射性标记化合物,30% 从尿中排泄,60% 从粪便中排泄。在一组连续服用 2 周 ATRA 的患者尿中,测得 4-酮基 ATRA 葡聚糖,总量少于母体的 10%,经 2~6 周治疗,4-酮基 ATRA 葡聚糖在尿中排泄大大增加。这与血药浓度的下降平行性相关,说明药物耐药的主要机制是药物代谢的增加。诱导血

浆 ATRA 浓度下降的机制可能包括细胞色素酶的催化,细胞维甲酸结合蛋白水平的增加。为克服这一现象,ATRA 与酮康唑合用,可使 ATRA 血药浓度显著性增加<sup>[9]</sup>。也有作者报道 ATRA 与干扰素合用可得到比单用 ATRA 更高的药物血浓度。已知在生理情况下,血浆中 ATRA 以被动扩散跨膜转运入细胞质内。细胞质内 ATRA 在异构酶的作用下,转化为其他类型的维甲酸;在细胞色素 P<sub>450</sub> 氧化酶的作用下转化为无活性的代谢物;与脂氧化酶系统相互作用,产生氧自由基,进而使 ATRA 氧化失活;细胞质内未经代谢的 ATRA 穿过核膜弥散于核内,与 RAR/RXR 异二聚体结合,发挥转录调节功能。可见,若 ATRA 在细胞质内氧化代谢加强,进入核内发挥效应的 ATRA 显著减少,甚至不能诱发效应。文献表明,ATRA 可诱导多种维甲酸代谢相关蛋白水平升高,如细胞质维甲酸结合蛋白(CRABP)。研究发现 CRABP 能改变分化中的胚胎细胞细胞质内维甲酸代谢物水平和类型,CRABP 水平越高,表明 ATRA 代谢越快。

### 5 患者的耐药

维甲酸耐药的发生,有赖于维甲酸诱导细胞分化的机制。已知维甲酸生物活性是通过核受体蛋白——维甲酸受体(RAR)介导的。研究表明,RAR 的有效转录调控活性要求和 1 个与 RAR 相关而不同的核受体蛋白——维甲酸 X 受体(RXR)相互作用,形成 RAR/RXR 异二聚体。RAR 和 RXR 分别存在 3 种不同的亚型,即  $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$ 。HL-60 髓系白血病细胞株主要表达 RAR $\alpha$  和 RXR $\alpha$ 。维甲酸与 RAR $\alpha$  结合是维甲酸诱导 HL-60 细胞分化的主要分子途径。一些研究者培养出维甲酸耐药性 HL-60 细胞,并发现该细胞株的 RAR $\alpha$  受体显示一种单碱基置换。这一结果提示,获得性 RAR $\alpha$  突变至少是体外维甲酸耐药性发生的主要原因。由于 APL 患者存在 t<sub>15,17</sub> 位染色体的异常与 ATRA 治疗有较好的相关性,使用 PT-PCR 技术测定 CRABP,不仅仅可测定其特殊性和敏感性,更重要的是能帮助预测和监视患者对药物的耐药性和临床疗效。APL 初诊患者白血病细胞并不存在 CRABP,但经 ATRA 治疗 30 d 后出现 CRABP 表达,推测在 ATRA 长期治疗过程中,CRABP 表达增加,ATRA 代谢加速,使血浆药物浓度和进入核内的 ATRA 减少,这可能是维甲酸耐药性发生的重要原因<sup>[10,11]</sup>。

[参考文献]

- [1] 刘艳荣,付家瑜,常 艳,等. 急性早幼粒细胞白血病基因分析[J]. 中华血液学杂志,1997,18(8):400-402.
- [2] Lazzarino M, Regazzi M B. Clinical relevance of all-trans retinoic acid pharmacokinetics and its modulation in acute promyelocytic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 1996,23(5-6):539-543.
- [3] Gillis J S. Tretinoin A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use in the management of acute promyelocytic leukaemia[J]. *Drugs*, 1995,50(5):897-923.
- [4] Wadler S, Schwartz E L, Haynes H, et al. All-trans retinoic acid and interferon-alpha-2a in patients with metastatic or recurrent carcinoma of the uterine cervix: clinical and pharmacokinetic studies [J]. *Cancer*, 1997,79(8):1574-1580.
- [5] Xu X C, Liu X, Tahara E, et al. Expression and up-regulation of retinoic acid receptor-beta is associated with retinoid sensitivity and colony formation in esophageal cancer cell lines [J]. *Cancer Res*, 1999,59(10):2477-2483.
- [6] Lazzarino M, Corso A, Regazzi M N, et al. Modulation of all-trans retinoid acid pharmacokinetics in acute promyelocytic leukaemia by prolonged interferon-alpha therapy [J]. *Br J Haematol*, 1995,90(4):928-930.
- [7] Muto A, Kizaki M, Yamato K, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces differentiation of a retinoic acid-resistant acute promyelocytic leukemia cell line(UF-1) associated with expression of p21(WAF1/CIP1) and p27(KIP1) blood, 1999,3(7):2225-2233.
- [8] Regazzi M G, Iacona I, Gervasutti C, et al. Clinical pharmacokinetics of tretinoin[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1997,32(5):382-402.
- [9] Rigas J R, Francis P A, Muindi J R, et al. Constitutive variability in the pharmacokinetics of the natural retinoid, all-trans-retinoic, and its modulation by ketoconazole[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993,85(23):1921-1926.
- [10] Zhou D C, Hallam S J, Lee S J, et al. Constitutive expression of cellular retinoic acid binding protein II and lack of correlation with sensitivity to all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia cell[J]. *Cancer Res*, 1998,58(24):5770-5776.
- [11] 陈国强,仲豪杰. 维甲酸耐药性的发生机制及其可能对策[J]. 实验血液学杂志,1995,3(3):245-250.

## 二氢吡啶类钙拮抗药治疗高血压病的利弊

黄枝优

(广西壮族自治区百色地区人民医院药剂科,533000)

[摘要] 概述二氢吡啶类钙拮抗药的分类及特点,比较短效钙拮抗药与长效钙拮抗药的安全性。钙拮抗药的安全性问题仍未定论,但这类药物降压效果明显,服药依从性好,价格便宜,未发现心肌梗死、癌症、出血增加,将其作为一线药物是合适的。

[关键词] 二氢吡啶类药;钙拮抗药;高血压/药物疗法

[中图分类号] R972.4;R544.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2002)06-0382-02