

2. 水解平衡

醛肟类药物在碱性水溶液中的水解反应进行甚为完全,在药物和水解产物之间没有可逆化学平衡存在。但在酸性水溶液中的水解反应随不同药物而异。碘磷定、氯磷定、双磷定、双复磷在pH 1~4水溶液中水解时,当各药水解到一定程度后就在药物和水解产物之间形成可逆平衡。而HI-6与其它醛肟类药物不同,在酸性水溶液中水解时,水解反应可以进行完全。由此也可以看出,HI-6比氯磷定、双磷定、双复磷稳定性差。

四、酰胺磷定在抗胆碱药配方中的稳定性

HI-6水溶液稳定性差,对此问题应该引起足够的重视。为了得到一个比较稳定的含HI-6的配方,Brown等配制了四种不同配方的HI-6溶液(见表3),然后灌封于玻璃安瓿中,用高效液相色谱法和分光光度法测定室温放置不同时间后各配方溶液中HI-6的含量。经40℃贮存4周后,各配

表3 抗胆药配方的组成(mg/ml)

药 物	0.015M	0.015M	0.001M	0.015M
	柠檬酸盐	醋酸盐	盐酸*	柠檬酸盐
HI-6	12.5	12.5	12.5	12.5
盐酸阿普鲁芬	50.0	—	—	—
硫磷阿托品	1.19	—	—	—
尼泊金甲酯	0.50	—	—	—
尼泊金丙酯	0.25	—	—	—

*以稀的氢氧化钠液调节至pH 4

方变为淡绿色,HI-6水解9%,6周后,HI-6水解60%以上,10周后,HI-6水解82%。而在室温(18~20℃)贮存18个月,各配方中HI-6的含量下降均小于4%。他们指出,可以得到一个比较稳定的含HI-6的配方。

综上所述,HI-6的水解产物随着溶液pH值的改变而不同。该药水解变化主要是发生在分子结构中的醛肟基、酰胺基和二次甲基氧桥基团上。溶液的pH值、贮存温度对HI-6的稳定性有很大影响。盐酸羟胺可使该药稳定性增加。HI-6虽然比氯磷定、双磷定、双复磷等药的稳定性差,但通过调节溶液pH值等是可以得到一个比较稳定的含HI-6的复方制剂。

主要参考文献

- [1] Wilson IB, et al: Biochim Biophys Acta 1955;18: 168
- [2] Lundy PM, et al: Eur J Pharmacol 1979; 60: 47
- [3] Bincenfeld Z, et al: Rev Int serv sante Armees Terre Mer Air 1981; 54 (12): 921
- [4] 赵守孝等: 军事医学科学院院刊 1987; 11 (3): 207
- [5] Eyer P, et al: Arch pharm (Weinheim) 1985; 318: 938
- [6] 赵守孝等: 药物分析杂志 1987; 7(2): 67
- [7] 赵守孝等: 军事医学科学院院刊 1986; 1 (5): 376
- [8] 杨造萍: 防化医学简讯 1986; (76): 1

抗氧剂的抗衰老作用评价

新疆军区总院药局 麦军利
第二军医大学药理学系 宓鹤鸣

近年来国内外对抗衰老药物的研究更为重视,并已取得一定的成就,其中抗氧剂(anti-oxidants)被认为是品种较多、

机理较清楚和疗效确切的一类抗衰老药。据查仅1980年至今,美国《化学文摘》收录的用于抗衰老的抗氧剂就有十余种,其中有维

生素E、维生素C、氯酯醒、丁羟基甲苯、4-噻唑烷羧酸、2,4-二硝基酚、去甲二氢愈创木酸、二巯基乙醇、硒、胡萝卜素、五羟黄酮、谷胱甘肽、艾辛定和2-乙基-6-甲基-3-羟基吡啶等。本文试对这些药物的新近评价作一概述。

1. 维生素E和维生素C

VE和VC由于作用机理明确、用途广泛、疗效肯定而倍受抗衰老研究者的重视,因而以VE和VC作为抗衰老药从50年代初一直延用至今。诺贝尔医学奖获得者波林博士说:“人过中年,如能每天坚持服用充足的VE,就能保持他后半生的心脏血管机能以及头脑的健康”。1980年野村喜重郎用复方VE胶囊(每粒含VE100mg、VB₂10mg、谷维素10mg)每天二次,每次一粒,连服四周治疗由体内过氧化酯类增多而引起的植物神经紊乱症,如植物神经紊乱综合症、脑动脉硬化、更年期障碍、高血脂、高血压等,总有效率达84.7%。1981年Blackett等报道,给小鼠喂消旋VE(体重的0.25%)可降低死亡率50%,有延寿作用。而后人们用大鼠、果蝇、腺虫和家蝇作了一系列实验,证实VE对这些不同种系的动物均有明显的延寿作用。

Sohal R. S. 等人用家蝇进行试验,考察了VE、VC和胡萝卜素等外源性抗氧化剂对体内内源性抗氧化剂水平、酯溶性荧光物质的浓度及其对寿命的影响。结果表明这些抗氧化剂在0.5%低浓度时对家蝇寿命没有影响,而2%的VE和VC使寿命降低;除2%VC外,其他抗氧化剂不同浓度对代谢率没有影响;2%VC可使家蝇一生中超氧化物歧化酶(SOD)活性降低,2%VE可使老年家蝇的这一酶的活性降低;VE和VC还可使谷胱甘肽浓度降低,无机过氧化物增加,2%的高浓度有降低荧光物质作用。这些结果提示,给予外源性抗氧化剂可引起机体内源性抗氧化保护作用的代偿性减弱。这对VE、VC

和其他抗氧化剂作为抗衰老药物使用时,提出了浓度和剂量的合理性问题。

由于VE和VC抗氧化、使细胞膜稳定、清除脂褐素、增强免疫和促进蛋白质合成等多方面作用的肯定,又有大量实验研究证实其延年益寿的作用,因此在临床上不免出现广泛、长期大量应用VE和VC的倾向,这就带来许多不良后果。已有人告诫:那些认为大剂量常规使用VE对人体有营养作用,以至可以预防和治疗许多严重疾病的说法是荒谬的。正常人血液及组织中VE的浓度正常,无须提高其浓度,只有那些长期限制脂肪饮食和顽固性脂肪吸收不良的患者才有可能缺乏维生素E,其他人可不必使用VE。长期大量地服用VE可引起毒副作用,如过敏、脉管炎、内分泌紊乱、肌萎缩伴有血清肌酐酶升高、肌酸尿、糖代谢紊乱、影响免疫反应以及拮抗VA、VD和VK,引起出血倾向。关于VC的毒副作用报道也很多,如胃肠道反应、草酸盐尿和尿道结石等。因此对中老年人应合理适当地补充VE和VC,才能对健康和延寿有益。

2. 类胡萝卜素和维生素A

有人认为类胡萝卜素和VA是一类最好的天然抗衰老和抗癌药。它可抑制自由基反应,清除自由基反应产生的过氧化物,是发现于机体正常组织氧分压中一种优良自由基捕获剂(radical-trapping),可保护体内抗氧化机能,防止自由基损害,发挥抗癌和抗衰老作用。用六种灵长类和七种啮齿类动物进行实验研究测定血清和脑组织中类胡萝卜素和VA的含量,发现寿命越长的动物其含量越高,胡萝卜素含量与最高寿命潜能(Maximal Life-Span Potential, MLSP)呈明显的正相关。这一实验结果提示,可通过测定血清及脑组织中胡萝卜素的含量来推断生命周期长的哺乳类动物的MLSP。同时开阔了寻找天然抗衰老药物的视野。另外不少文献还报道了VA及其一类物

质具有抗癌活性。饮食中胡萝卜素和VA的含量直接与血、脑中的含量有关,因此人们可以从饮食中获得足够的 β -胡萝卜素,保护机体预防癌患,延长寿命。但如果想通过服用大量的VA达到抗老延年是不明智的,VA的有效剂量与中毒剂量非常接近,安全范围小,若服用过量可引起食欲不振腹泻、眼球突出、骨质增生、凝血酶减少和VC代谢障碍等。

3. 氯酯醒 (Centrophenoxin)

它对机体中的一些氧化酶活性具有抑制作用,并有清除细胞中脂褐素的作用。尽管细胞内脂褐素的积蓄究竟是衰老的原因还是衰老的结果尚不明确,但已肯定衰老几乎都伴随着脂褐素的增加,它的积蓄使细胞功能下降或丧失。1966年Nandy首次报告氯酯醒可以清除动物神经细胞中的脂褐素,从而逆转衰老有关的生理变化,经过一系列抗衰老实验研究,认为该药确实有抗老延寿作用。几年来Nandy又多次对大鼠前额皮质神经细胞中的脂褐素进行定量分析,比较了使用氯酯醒前后的含量变化,发现用药者(80mg/kg,连续8周)脂褐素减少40%,细胞功能恢复或改善。然而Martin等于1983年对氯酯醒的上述作用提出了疑问,认为接受氯酯醒治疗组鼠额皮质中的脂褐素无消除作用,对117周龄老年鼠神经细胞中的脂褐素无明显减少。另外Nandy未发表实验细节和数据而令人难以信服。也有人指出氯酯醒可以清除中枢神经系统某些部位的脂褐素,但不可以此而推论它对衰老期间所有存在脂褐素积蓄的细胞都有清除作用。氯酯醒可以改善记忆、提高人的学习和识别能力是由于它本身对胆硷的刺激作用,并不是清除脂褐素后的衰老逆转作用。看来氯酯醒对人类是否有延寿作用,至今尚无定论。

4. 硒

微量元素硒的抗衰老作用不可忽视,不论于食物中、饮水中或皮下注射均可显著加

强体液免疫,并有抗炎作用。硒有很强的抗氧化作用。Frost等许多学者指出,硒可以保护细胞和细胞膜不受氧化作用的危害,延缓细胞的衰老;促进呼吸链末端的氧和氢的联结并在细胞内蛋白质的合成、免疫球蛋白合成和辅酶Q合成中,通过它穿过细胞膜传递电子。Shamberger等观察到,硒能破坏过氧化物,从而防止了过氧化物作用造成组织损伤及致癌物质丙二醛的形成。硒与VE有协同作用,它可以通过三条途径节省VE的用量:硒能维持胰腺的功能,胰腺通过保障脂类的消化和脂肪的胆汁酸盐微粒的形成而促进脂溶性VE的吸收;硒是谷胱甘肽过氧化酶的成分,该酶可将过氧化物转变成无损害性的醇类,避免过氧化物对生物膜的破坏作用而大大减少了为维持脂膜的完整性所需VE的用量。硒可通过某种尚未了解的途径有助于VE在血浆中的滞留。芬兰曾用硒和VE配伍给老年人服用(每日口服硒酸钠8mg、有机硒45mg和VE400mg),一年后他们的心理健康十几项指标较安慰剂组均有显著或非常显著的改善。

硒摄入不足,若长期低于5mg/日就可能引起贫血、心肌损害和癌症等。摄入过量的硒也会引起中毒现象,如脱发、脱指甲,引起老年性白内障、肝硬化和糖尿病等。成人每天摄入硒的推荐量为7~14 μ g。

5. 丁羟基甲苯 (BHT)

BHT被称作自由基净化剂,用作抗衰老药由来已久。0.5%BHT加入食物中,可延长小鼠平均寿命45%。在培养基中加入各种浓度(10、10²、10³ μ m) BHT均可增加果蝇的平均寿命和最高寿命。然而近年有人提出BHT为断链抗氧剂,对轮虫具有毒性,而且广泛使用BHT可导致肝脏损害。因此BHT用于抗衰老未被临床推广。

6. 4-噻唑烷羧酸 (TCA)

400 μ M到800 μ M的TCA可延长轮虫平均寿命7.8%,对最高寿命没有影响。将几

种有延寿作用的抗氧化剂 (VE、2,4-二硝基酚、去甲二氢愈创木酸和TCA) 分别饲喂果蝇, 发现用药果蝇耗氧率降低, 平均寿命与代谢率之间存在显著负相关性。由此认识到这些抗氧化剂是通过抑制代谢率而延长果蝇寿命。实验数据表明TCA的延寿作用最明显。

7. 2-乙基-6-甲基-3-羟基吡啶及其盐

本品为一种新的抗氧化剂, 结构与B₆类似。以150~200mg/kg给小鼠服用, 可使2月龄鼠的寿命从25.4个月延长到29个月; 使8月龄鼠的寿命从18个月延长至28个月。实验证明该药可延长不同种系鼠的平均寿命并显著延长最高寿命。另外, 尽管实验观察到存在遗传差异, 但仍看到该药有防止DNA二级结构中损伤的积累。

8. 二巯基乙醇

一种增强免疫功能的抗氧化剂。将二巯基乙醇加入小鼠饲料喂2.5年, 每三个月处死一组, 取脾淋巴细胞测定免疫功能和脂质过氧化物, 发现幼鼠的T细胞免疫反应增强, 在寿命中期, 实验组和对照组免疫功能相似, 而在老年期, 免疫功能虽都下降, 但用药组下降得少, 而且由于脂褐素蓄积所引起的淋巴细胞损害也受到药物抑制。结果表明二巯基乙醇具有抑制自由基蓄积引起的淋巴细胞损害和对免疫功能衰退的作用, 降低肿瘤发生率, 从而延长寿命。

9. 槲皮素 (Quercetin, 五羟黄酮)

是一种从天然药物中提取的多羟基黄酮类物质。Jones等用槲皮素和茶藨子(black currant) 提取液(一种含有槲皮素的黄酮类混合物) 饲喂濒临老死的雌性鼠, 可明显延长其寿命。另外槲皮素具有较好的祛痰平喘、降血压、增强毛细血管抵抗力, 减少脆性、降血脂, 扩张冠状动脉, 增加冠脉血流量等作用, 对老年多发病, 如冠心病、高血压和老慢支患者有效。

10. 内源性抗氧化剂

体内尿酸、超氧(化)物质歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(PHD)和谷胱甘肽过氧化酶(GPD)等作为内源性抗氧化剂在体内构成一个完整的系统, 分别对氧化过程的开始到最终生成过氧化氢自由基这一连锁反应的不同环节起保护作用。其中值得一提的是超氧(化)物质歧化酶, 它被誉为治疗酶中一颗新星, 对于由超氧离子引起的疾病都可用它治疗。它对人体无毒、无抗原性, 安全有效。国外对它进行了大量的研究, 目前国内也有几个部门试制成功了药用SOD, 但尚处于临床试验阶段。SOD的最大缺点是在入血浆中存在的生理半衰期只有6分钟, 这就限制了临床应用。当前对SOD的研究主要针对这一问题, 对其进行分子工程, 如与聚乙二醇结合形成聚乙二醇SOD共价物, 使半衰期从6分钟延长到35小时, 为药用SOD的临床应用打开了方便之门。

综上所述, 在80年代抗氧化剂的抗衰老作用研究仍是抗衰老物筛选中较为活跃的课题。对上述一些药物抗衰老作用的评价, 各家的实验结果颇有争议。可见即使有些药物对于动物的延寿作用经实验得以肯定, 但对于人类是否具有同样的作用以及所需的最佳剂量等尚有不少问题有待研究解决。

主要参考文献

- [1] 野村喜重郎, 新药与临床, 29(5): 158, 1980
- [2] Blacktt, A. D. et al: Gerontology 27(3): 133, 1987
- [3] Sohal K. S. et al: Mech Ageing Dev 31(8): 329, 1985
- [4] Richard G: Proc Natl Acad Sci USA 81: 7627, 1984
- [5] (5) Ames B. N.: Science 221: 1256, 1983
- [6] Hicks K. M.: Proc Nutr Soc 42: 83, 1983

- [7] Martin L. et al: *Journal of Gerontology* 38 (5) : 525, 1983
- [8] 段奇玉等: *老年学杂志*, 7 (1) : 61, 1987

- [9] Bozovic Vera et al: *Age*, 9 (2) : 41, 1986
- [10] Heidrick Margraet L. et al: *Mech Ageing Dev*, 27 (3) : 341, 1984

碘 的 络 合 物

广州市南方医院药局

李国锋 石兴华

碘为合成甲状腺激素的原料,当人体缺乏碘时,引起地方性甲状腺肿,大量的碘有抗甲状腺的作用,在甲亢病人表现尤为明显。碘的另一特点是杀菌作用,不仅杀菌谱广而且杀菌效力强,对原虫、细菌、真菌以及孢子都有效,文献报道认为碘是最有效的局部消毒剂。然而用碘作消毒剂有如下缺点:碘有异臭,易挥发,难溶于水(25℃为0.034%),故增加碘的溶解度及稳定性等实质目的是提高碘的效用。碘与其它化合物的络合,一定程度上可满足这些要求。

1. 碘—碘化钾 (KI-I₂)

在水溶液中碘与碘化钾能形成易溶于水的碘—碘化钾络合物,一则增加了碘在水中的溶解度,二则提高了碘的稳定性。用碘化钾作碘的助溶剂、稳定剂配制碘溶液时应注意如下问题:碘化钾在近饱和水溶液中才有助溶作用,故应先用少量水溶解碘化钾,再加入碘使络合溶解。另外,碘化钾溶解为吸热反应,低温时(12℃)不易溶解,加热后才能溶解,但此时不应即刻加入碘,应让碘化钾溶液冷却后再加入碘以减少碘的挥发。临床上常用的制剂有碘酊、复方碘溶液、碘注射液等。碘化钾的主要缺点是对肌肉组织有较强的刺激性。如碘酊用于手术前的皮肤消毒,能有效地杀灭皮肤表面的细菌,但对于局部的伤口,刺激性就大。因此使用碘化钾配制碘溶液的另一个问题是,在保证疗效的

同时(也即能保证定量的碘溶解、稳定的条件下),如何最低限度地减少碘化钾的用量。侯氏⁽¹⁾对不同碘化钾量的碘酊进行了碘的稳定性研究,结果表明碘化钾与碘的用量比降至20%,半年内碘的含量无明显变化。据此认为碘与碘化钾在水溶解中发生三级络合反应,除有KI₃形式的络合物外,还有KI₅和KI₇形式的络合物,而且在碘酊中三种络合物都是稳定的。另外,碘与碘化钠可形成和碘与碘化钾相似的络合物,而且使用碘化钠可明显地降低对皮肤粘膜的刺激性,但碘化钠的造价较高。

2. 碘伏 (PVP-I)

碘伏又称聚乙烯吡咯烷酮碘,其制备方法是⁽²⁾:将干的聚乙烯吡咯烷酮(PVP)与碘经长时间固相混合与加热反应后,碘完全与PVP形成复合物,此复合物即PVP-I。PVP-I国内也有合成报道⁽³⁾。本品为棕褐色粉末,其主要优点是:作用与碘相似,但无碘的特臭,失去了碘的挥发性质,易溶于水,在水溶液中缓慢游离出碘而起作用。效力持久,浓度稳定。对皮肤粘膜无刺激性,不引起过敏反应,局部应用时,不与蛋白结合。Saggers⁽⁴⁾报道,PVP-I对150多株从临床上分离的细菌有杀菌作用。10分钟内所有细菌均杀灭;5分钟内,除7株(其中5株为金黄色葡萄球菌)外,其余均被杀灭;30秒钟内也可杀灭大多数细菌。六十年代