

高效、长效 $C_{ys} LT_1$ 受体特异性拮抗剂。

Montelukast 也可抑制运动引起的支气管收缩, Bronsky EA 等^[14] 在哮喘患者身上试验了 Montelukast 对运动诱发的支气管收缩的抑制情况, 受试者 27 名, 均为稳定的轻度哮喘患者, 以 FEV_1 的下降百分率对时间作图, 此曲线 0~60min 的曲线下面积(AUC)、运动后 FEV_1 下降的最大值及由此最大值回复到运动前水平所需的时间作为三项观察指标, 受试者口服 Montelukast 50mg、100mg、4mg、2mg、0.4mg 及安慰剂后, 这三项观察指标均依次递增, 各治疗组与对照组比较, 差异显著, 结果表明 Montelukast 以剂量——效应相关方式抑制运动诱发的支气管哮喘。

总之, 白三烯是慢性气道炎症的重要介质, 慢性气道炎症又是哮喘的根本原因。随着人们对这一领域的研究和认识的逐步深入, 哮喘治疗进入了一个崭新的阶段。LTs 合成抑制剂和受体拮抗剂有望成为哮喘治疗的理想药物, 尽管它们与支气管扩张剂不同, 不能缓解哮喘的急性发作, 需要长期使用, 以消除气道炎症, 达到防治哮喘和改善肺功能的目的, 但抗白三烯药物的开发成功无疑为哮喘病的治疗展现了新的广阔前景。

参考文献

- Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. Am J Med, 1995, 98: 196
- Smith LJ, Greenberger PA, Patterson R et al. The effect of inhaled leukotriene D_4 in humans. Am Rev Respir Dis, 1985; 131: 368
- Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T et al. Leukotriene E_4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways. Lancet, 1993, 341: 989
- Hui KP, Barnes NC. Lung function improvement in asthma with a

- cysteinyl-leukotriene receptor antagonist. Lancet, 1991, 337: 1062
- Israel E, Cohn J, Dube L et al. Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma. JAMA, 1996, 275: 931
- Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin sensitive asthmatics to aspirin. Am Rev Respir Dis, 1993, 148: 1447
- Awmi WM, Wong S, Chu SY et al. Pharmacokinetics of zileuton and its metabolites in subjects with renal impairment. Clin Pharmacol Ther, 1997, 61(2): 217
- Wong SL, Drajeski J, Chang M et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and multiple oral doses of a novel 5-lipoxygenase inhibitor (ABT-761) in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther, 1998, 63: 324
- Smith LJ, Glass M, Minkwitz M. Inhibition of leukotriene D_4 -induced bronchoconstriction in subjects with asthma: A concentration-effect study of ICI 204, 219. Clin Pharmacol Ther, 1993, 54: 430
- Spector S, Smith LJ, Glass M. Effect of 6 weeks therapy with oral doses of ICI 204, 219, a leukotriene D_4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 150: 618
- Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H et al. Role of leukotriene in exercise-induced asthma: inhibitory effect of ICI 204, 219 a potent leukotriene D_4 receptor antagonist. Am Rev Respir Dis, 1992, 145: 746
- Taylor IK, O'Shaughnessy KM, Fuller RW et al. Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist ICI 204, 219 on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperactivity in atopic subjects. Lancet, 1991, 337: 690
- Lepeleive ID, Reiss TF, Rochette F et al. Montelukast causes prolonged, potent leukotriene D_4 -receptor antagonism in the airways of patients with asthma. Clin Pharmacol Ther, 1997, 61: 83
- Bronsky EA, Kemp JP, Zhang J et al. Dose-related protection of exercise bronchoconstriction by montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist, at the end of a once-daily dosing interval. Clin pharmacol Ther, 1997, 62: 556

(收稿: 1998-11-09)

表皮生长因子的药理研究进展

孟凡振(山东省单县中心医院 单县 274300)

摘要 目的: 介绍近年来国内对表皮生长因子的药理学研究的进展。方法: 根据有关资料分析, 归纳了表皮生长因子在促进损伤组织愈合, 癌基因表达, 胃粘膜保护作用, 女性激素的影响等方面的

药理学特性。结果与结论:表皮生长因子具有明确的药理作用,为临床应用提供了药理学基础。

关键词 表皮生长因子;药理作用;癌细胞;应激性溃疡;角膜;孕酮

表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)是一类多肽类物质,作为上皮细胞和某些组织细胞的分裂原,有促进靶细胞分裂增殖,加速损伤组织再生和修复的作用。对胃粘膜上皮而言,它能抑制体细胞分泌胃酸,增加胃粘膜的血流量,促进受损的胃粘膜细胞再生。在癌基因的表达等方面显示出多种药理作用,本文就国内近年来对其药理作用的研究状况综述如下:

1 EGF对肿瘤细胞的调控^[1~4]

EGF对人卵巢细胞系HO-8910体外生长有明显的促进效应。对卵巢癌细胞的生长调控,是通过细胞内信号传导而改变细胞内核酸合成状态及诱导细胞周期时相变化。癌细胞内环状腺苷酸含量的变化,在EGF对卵巢癌细胞生长调控过程中具有双向调节功能,EGF能显著增强表皮生长因子受体(EGFR)基因的表达,同时对c-myc及c-erbB2的转录亦有一定的促进作用。在肺癌组织中EGF及EGFR复合表达率显著高于正常肺组织。EGF能够促进人B淋巴细胞白血病系(Raji)、人宫颈癌细胞系(HeLa)细胞的增殖。对K562细胞的生长没有促进作用。EGF与顺铂同时接触癌细胞,不能增高癌细胞对顺铂的敏感性,但提前24h接触癌细胞,Raji、HeLa细胞对顺铂敏感性明显增高。

2 EGF对应激性溃疡的保护作用^[5~8]

应激时交感神经兴奋,引起消化系统的内脏血管收缩,粘膜的血流量减少,胃的缺血缺氧是导致胃粘膜的重要原因。EGF能够增加胃粘膜的血流量,增强胃粘膜细胞抵抗胃酸的侵蚀能力。sc或po EGF均可减轻胃粘膜的损伤,而直接灌注则无保护作用。EGF sc不抑制胃酸分泌,亦不影响胃粘膜内前列腺素E₂(PGE₂)和生长抑素(SS)的含量,但可促进胃粘膜表面粘液的分泌。内源性EGF在维持胃粘膜完整性方面起重要作用,外源性EGF对乙醇引起的胃粘膜损伤有保护作用,此保护作用不通过抑制

胃酸分泌,亦不通过PGE₂和SS的介导。当发生应激性胃粘膜病变而未用药时其溃疡指数高而跨膜电位(PD)值较低,当用EGF预防后,PD值明显高但尚未达到正常值。也表明EGF对应激性胃粘膜病变具有一定的预防作用,但不能完全阻止病变发生。标准全胃肠外营养(TPN)可导致血浆及各组织脏器谷氨酰胺(Gln)浓度明显下降,肠粘膜淋巴细胞IL-2活性明显下降,细菌易位增高;而TPN过程中同时加用EGF可防止肠道Gln水平下降;同时EGF可提高Gln的摄取率,并可有效防止粘膜淋巴细胞IL-2活性的下降,减少细胞易位。提示:对长期采用TPN支持的病人,同时应用EGF可作为一项保护肠粘膜的措施。

3 EGF对创面的作用^[9,10]

EGF能够促进皮肤快速生长,加速创面愈合。EGF对创面皮肤具有明显的调控作用。皮肤生长面积与EGF浓度呈抛物线形相关。创面愈合后上皮角质细胞及乳头增多。应用EGF的创面不论与刃厚供皮区创面比较,还是与磺胺嘧啶银比较,都显示了愈合提前。显示了EGF在促进皮肤快速生长方面有潜在的临床应用价值。

4 EGF促进角膜损伤的愈合^[11]

EGF能促进角膜上皮细胞损伤的愈合,促进角膜基质的修复,增加角膜创口的张力强度。组织学显示:EGF促进角膜上皮细胞的有丝分裂,增加角膜厚度和胶原纤维的增生。临床用于角膜异物剔除术后、角膜炎、角膜外伤等都取得了良好的效果。

5 EGF对鼓膜的影响^[12]

EGF对内、外纤毛细胞损伤的修复具有促进作用。研究显示正常豚鼠耳蜗内、外纤毛有散在的EGFR表达,阳性反应位于听毛,呈节段性分布。爆震后24hEGFR阳性反应分布于内毛细胞浆;爆震后72h内毛细胞听毛和外毛细胞皮板呈阳性反应;震后7d内毛细胞阳性反应

明显增多,部分外毛细胞听毛呈阳性反应。EGF 及地塞米松对爆震性耳聋均有一定的治疗作用,二者合用可使豚鼠听力明显恢复。在鼓膜成型术应用 EGF 后,提前愈合时间。

6 EGF 对孕酮的分泌作用^[13]

EGF 可参与妊娠早期绒毛促性腺激素(hCG)分泌的调控作用。EGF 可明显刺激绒毛分泌 hCG,显著增加 hCG β - mRNA 含量。SS 虽然对绒毛 hCG 分泌及 hCG β - mRNA 含量无明显影响,但可明显抑制 EGF、GnRH 刺激的早孕 hCG 分泌及 hCG β - mRNA 水平。

7 EGF 对肝细胞的作用^[14]

EGF 可显著降低丙氨酸转移酶、天门冬氨酸转移酶及丙二醛水平,增加中毒肝细胞 RNA 和 DNA 的合成,且 K⁺ 漏出与 DNA 的合成呈正相关。细胞病理显示:EGF 对四氯化碳所致原代培养肝细胞损伤有拮抗作用,肝细胞内 K⁺ 转运是 DNA 合成起信息传递的启动因子。

8 其它^[15~18]

EGF 具有刺激成骨细胞合成、分泌骨钙素的作用,参与了调节骨细胞的功能分化和抑制骨基质的成熟钙化。EGF 能使麻醉大鼠平均肺动脉压及平均动脉压上升,心输出量、肺循环总阻力及体循环总阻力增加。心率不受其影响。但抗 EGFR 单抗能完全阻断 EGF 的作用,提示了 EGF 可能通过其特异性受体而参与某些生理或病理生理状态下心血管活动的调节。EGF 对人胚胎成纤维细胞、衰老细胞、年轻细胞的³H 脱氧胸苷的掺入均有促进作用。人腹膜间皮细胞(HMC)表面有 EGFR 存在,EGF 能促进 HMC 增殖,且 HMC 的增殖程度和 EGF 呈时间与剂量依赖关系,提示 EGF 可能通过与 HMC 表面的 EGFR 结合,促进细胞内 DNA 合成,加速细胞的增殖,对损伤腹膜的修复起重要作用。

参考文献

1 陈旭峰,高康良,孙永正等. 生长因子对卵巢癌细胞系 HO-8910 体外生长的调控作用. 中华妇产科杂志, 1996, 31

(12):740

- 2 陈旭峰,戴惠芳,魏黎等. 生长因子对人卵巢癌 HO-8910 细胞中基因表达的影响. 中华肿瘤杂志, 1996, 18(5): 351
- 3 王春连,李建国,肖阳娥等. 表皮生长因子及其受体在肺癌组织中的表达. 解放军医学杂志, 1996, 21(6): 453
- 4 洪新,宋淑云,仲来福等. 表皮生长因子对体外建株瘤细胞的促增作用及其对瘤细胞顺铂敏感性的影响. 大连医科大学学报, 1997, 19(1): 1
- 5 徐放, David B., Bowne Steven Wei. 上皮生长因子对应激性溃疡的保护作用. 中华实验外科杂志, 1995, 12(6): 376
- 6 杨春敏,陈寿坡. 表皮生长因子对大鼠胃粘膜的保护作用及机制探讨. 中华消化杂志, 1996, 16(4): 200
- 7 乔文,胡家露,王胜春等. 表皮生长因子对应激性胃粘膜跨膜电位的影响. 第四军医大学学报, 1995, 16(6): 465
- 8 宋维亮,王俊义,张雷华等. 表皮生长因子对应用 TPN 大鼠肠道免疫功能的作用. 普外临床, 1996, 11(4): 223
- 9 孙同柱,吴志谷,周宝桐. 重组人表皮生长因子对皮片体外培养生长的影响. 中华整形烧伤外科杂志, 1996, 12(6): 431
- 10 钱汉根,唐忠义,陆兴安. 上皮生长因子对 II° 创面愈合影响的实验研究. 苏州医学院学报, 1996, 17(3): 411
- 11 洪晶,田钟秀,刘玉艳等. 表皮生长因子对角膜损伤愈合影响的实验研究. 中国医科大学学报, 1996, 25(2): 173
- 12 王锦玲,姜鸿颜,刘顺利等. 表皮生长因子及地塞米松对爆震性耳聋治疗作用的实验研究. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1996, 31(3): 136
- 13 陈敏,时宇,史凌云等. 表皮生长因子、生长抑素对人早孕胎盘 hCG 分泌及基因表达的影响. 生物化学杂志, 1995, 11(4): 483
- 14 吴斌,王崇文,徐家瑞等. 表皮生长因子对四氯化碳中毒的大鼠培养肝细胞作用. 中国药理学报, 1996, 18(2): 176
- 15 张炜真,于世凤,郑麟蕃. 表皮生长因子调节成骨细胞分化的实验研究. 北京医科大学学报, 1995, 27(增刊): 145
- 16 冉丕鑫,段生福. 表皮生长因子对麻醉大鼠肺血流动力学的影响. 同济医科大学学报, 1995, 24(1): 12
- 17 唐左勤,张宗玉,童坦君等. 表皮生长因子对人衰老成纤维细胞 EGFR 基因及 HER-2 基因表达的诱导. 中华老年医学杂志, 1995, 14(2): 102
- 18 藏燕,候凡凡,张训等. 表皮生长因子对间皮细胞增殖的影响. 中华内科杂志, 1996, 35(2): 92

(收稿: 1998-10-21)