

复合核苷的生产及临床应用

“复合核苷”协作组

近年来核苷及其碱基在国外已用于肝病、脑血管、和心血管等疾病的治疗。这些报导中很少以一种成分单独使用,多配成合剂,利用它们的协同作用达到较好的疗效。在国内次黄嘌呤核苷(肌苷)和腺嘌呤(维生素 B_4)已分别做为成药,用于治疗肝炎,心脏、血液疾病和提升白血球。而生产核苷类药物的方法概括起来有:发酵法、有机化学合成法、化学或酶降解核糖核酸法。本文将介绍一种经济、适用的酶解核糖核酸生产核苷及其碱基的方法。此法特点为:操作简便,不需要提取和纯化酶,直接用首都啤酒厂的生产下脚料——大麦芽根做酶源,一步连续降解酵母核糖核酸为核苷及其碱基。本文介绍的复合核苷有两种剂型,即复合核苷口服液和复合核苷注射液。(复合核苷口服液系将酵母核糖核酸经大麦芽根降解为核苷及其碱基后浓缩而成。此酶解液经进一步纯化,制得复合核苷注射液。)该注射液含有七种成分:尿嘧啶核苷、次黄嘌呤核苷、鸟嘌呤核苷、次黄嘌呤、尿嘧啶、腺嘌呤和微量鸟嘌呤。

经二年的临床实践,证明该制剂对放射治疗、化学治疗(简称放疗、化疗)引起的白细胞减少,其它原因的白细胞减少,急、慢性肝炎,迁延性肝炎,肝硬化,再生障碍性贫血,各种器质性脑损害所引起的意识障碍和精神障碍等确有疗效。

生产工艺*

大麦芽根含有丰富的降解核糖核酸的酶类,诸如核糖核酸酶、3'或5'-核苷酸酶、磷酸

二酯酶、磷酸单酯酶、核苷酶、核苷脱氨酶等。只要选择适宜的反应条件如:pH值、反应温度、底物浓度、反应时间等等,就有可能利用这个“酶库”将核糖核酸一步连续酶解为核苷及其碱基。即核糖核酸酶先将核糖核酸降解为单核苷酸,3'或5'-核苷酸酶和磷酸单酯酶接着将单核苷酸脱磷酸基团成核苷,核苷脱氨酶再将带氨基的核苷部分脱氨基为对应的核苷,最后核苷酶部分地将核苷去戊糖环为相应的碱基。而无需照常规去抽提纯化酶,再行核糖核酸的分步降解。这样既减少了操作步骤,节约了时间和成本,在生产上又简化了设备安装,缩短了生产周期,提高了劳动生产率。

一、口服复合核苷液的生产

1. 酵母核糖核酸的酶降解

(1) 配制1.5%的酵母核糖核酸溶液(以下简称“核酸液”)按核糖核酸实际含量计算,用热水溶解配成1.5%的核糖核酸溶液,加NaOH调pH至8.5—9.0,预热至70℃左右。

(2) 大麦芽根的洗涤 取首都啤酒厂烤炉二层干大麦芽根(鲜麦芽根更好,但用量不同),按“核酸液”重量的1/4.5称量,用水浸泡20分钟,自来水洗二次,无离子水漂洗一次,挤干备用(挤干程度为大麦芽根的干重:湿重=1:4.5)。

(3) 酶降解反应 将漂洗好的大麦芽根立刻投入预热的“核酸液”中,迅速搅拌,调温度至50℃,pH6.5左右(最好“核酸液”的pH调到投

* 生产工艺取自北京市首都啤酒厂现行生产工艺。

入大麦芽根后的反应 pH 值恰好达到 6.5 左右, 预热程度到投入麦芽根后的温度恰好 50℃)。每隔 30 分钟搅拌一次。50℃ 保温反应 4.5 小时后, 用厚绒布袋压滤出反应液, 再加适量无离子水洗麦根一次, 压出滤液。两次滤液合并, 煮沸 30 分钟终止反应, 并使混杂蛋白质变性。此即为“酶解液”。

(4) 纸电泳检查降解是否完全 电泳溶液为 0.05M、pH3.5 的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液, 点样 20 微升左右 (通电湿点), 电压 300—400 伏, 泳动 3 小时。在 260nm 紫外灯下没有往正极移动的紫外吸收点, 即为降解完全。

2. 浓缩, 除蛋白

将上述“酶解液”用“薄膜减压浓缩器”浓缩至“核酸液”体积的 1/2。1℃ 左右冰水浴中放置 12 小时以上, 离心除去蛋白沉淀, 上清液再经抽滤 (一层尼龙布, 二层滤纸) 除去悬浮物, 得“棕色核苷混合液”。调 pH 至 7.0, 高温加压 (1.5 千克/厘米², 30 分钟), 进一步使蛋白变性, 冷却后同前抽滤, 调浓度为每毫升 O. D.₂₆₀ = 670*, 按 0.2% 加苯甲酸防腐, 分瓶包装, 1.0 千克/厘米², 加压灭菌 30 分钟, 即得到“口服复合核苷液”。此成品浓度为 15 毫克/毫升。

二、复合核苷注射液的生产

1. 阴离子交换柱纯化

树脂: 聚苯乙烯-二乙烯季胺型 (100—200 目, 交联度 1 × 8, 交换当量 3.5)。

柱子: 直径 40 厘米, 柱床高度 24 厘米。

先用三倍树脂体积的 2N NaOH (工业) 流洗柱子, 水洗至 pH7.0 后, 再用三倍树脂体积的 2N 工业 HCl 流洗, 无离子水洗至中性, 0.1N AgNO₃ 检查基本无 Cl⁻, 即可待用。

将上述 (一、2 中) “棕色核苷混合液”调 pH 至 10.5, 低温放置 2 小时, 同上抽滤, 稀释至每毫升 O. D.₂₆₀ = 350 后上柱 (按每厘米³处理好的树脂吸附 4 毫升此浓度核苷混合液估计上柱量)。测流出液的 pH 值和 O. D.₂₆₀ 检查吸附情况。上柱毕, 用无离子水洗柱至中性后 (约需相当树脂体积 2 倍的水), 用 0.1N HCl (化学纯) 洗脱

核苷及其碱基。收集 O. D.₂₆₀ > 50 的流出液。调收集液 pH 至 7.0, 高温加压 (1.5 千克/厘米²) 30 分钟, 进一步使蛋白变性, 冷却后抽滤去悬浮物, 再调 pH 至 10.5, 低温放置 2 小时后, 再抽滤一次, 待柱浓缩。

2. 阴离子交换柱浓缩

柱子: 直径 20 厘米, 柱床高度 50 厘米。柱子准备同前。

将待浓缩的初纯核苷液上柱, 后用无离子水洗柱至中性, 改用 0.1N HCl (分析纯) 洗脱, 至流出液 O. D.₂₆₀ > 50 时, 换 0.2N HCl (分析纯) 洗脱。将洗脱流出液混合, 使混合后的浓度为每毫升 O. D.₂₆₀ = 650。

3. 除热源质、灌封、灭菌、检验

将上述浓缩的核苷混合液调 pH 至中性, 加 1.5% 硅藻土通气搅拌 30 分钟, 布氏漏斗过滤除去硅藻土。一般重复此步操作三次, 热源质检查即可合格。随即用 G₅ 滤棒 (或漏斗) 过滤, 调整浓度至每毫升 O. D.₂₆₀ = 550 后, 加 NaOH (一级) 至 pH 为 10.5, 按 1.5% 加苯甲醇, 充分搅匀, 煮沸 5 分钟, 冷却后用 G₅ 滤棒 (或漏斗) 再行抽滤, 即得到黄色澄明的“复合核苷液”。每安瓶按 2 毫升灌封, 流通蒸汽灭菌 20 分钟。经检验无菌、毒性、热源质、蛋白质、澄明度等合格后, 即得成品“复合核苷注射液”。

针剂复合核苷生产的整个操作过程中, 凡 pH 值调整时, 要求一次调到所需数值, 避免来回反复。否则, 就会影响上柱的吸附量, 或影响成品的渗透压和保存期。

“复合核苷注射液”成品分析

一、双向纸层析法 (两向均上行层析) 测定组成成分

层析溶剂: 第一向 0.1 M pH7.4 磷酸氢二钠-磷酸二氢钾缓冲液: 硫酸铵: 正丙醇 = 97 毫升: 1.8 克: 3 毫升。第二向 异丁酸: 1M 氢氧化铵: 0.2M E.D.T.A.** = 100 毫升: 60 毫升: 0.8 毫升。

* O. D.₂₆₀ 即在 260 毫微米波长处的光密度。

** E.D.T.A.——乙二胺四醋酸二钠。

层析纸：国产新华中速滤纸，裁成 30.5 厘米²。

点样：5—10 微升。

层析结果：含有七种成分(见图 1)。

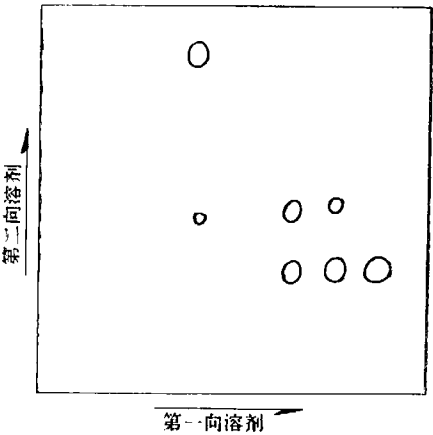
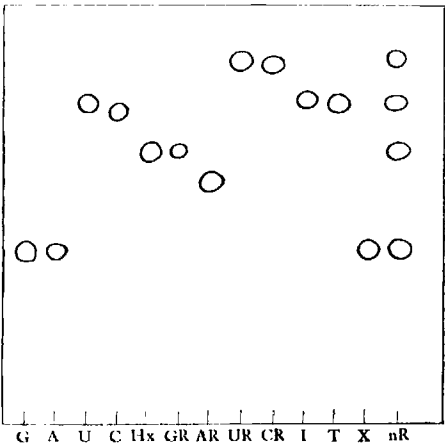


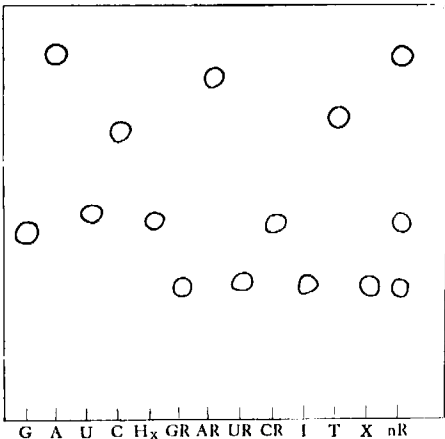
图 1 复合核苷注射液双向层析图
(两向均上行层析)

1. 与标准样品层析结果比较

我们使用 12 种已知的核苷和碱基做标准样品，分别对两种溶剂系统作了单向纸层析(用于第二向溶剂系统的纸，先经第一向溶剂系统浸湿，风干后再行点样)，结果如图 2 所示。



a. 第一向溶剂



b. 第二向溶剂

图 2 标准品单项层析图

图中 G：鸟嘌呤； A：腺嘌呤； U：尿嘧啶； C：胞嘧啶；
Hx：次黄嘌呤； GR：鸟嘌呤核苷； AR：腺嘌呤核苷； UR：尿嘧啶核苷；
CR：胞嘧啶核苷； I：次黄嘌呤核苷； T：胸腺嘧啶； X：黄嘌呤；
nR：针剂样品。

根据以上单向层析结果，可绘出双向层析示意图(图 3)。

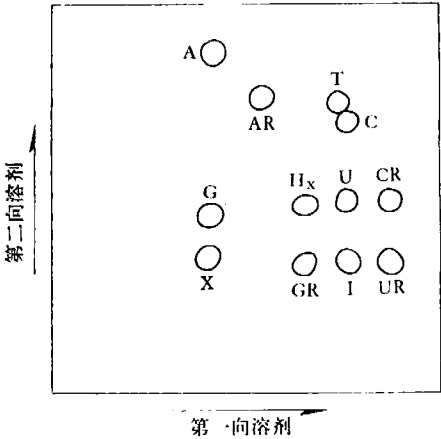


图 3 标准品的双向层析示意图

图 3 与针剂样品双向层析图谱比较，初步推断，七种成分应为：尿嘧啶核苷，次黄嘌呤核苷，鸟嘌呤核苷，次黄嘌呤，尿嘧啶，腺嘌呤和鸟嘌呤。

2. 测定七种成分消光系数的比值($\epsilon_{250}/\epsilon_{260}$ ， $\epsilon_{280}/\epsilon_{260}$ ， $\epsilon_{290}/\epsilon_{260}$)与标准品比值比较

方法：走数张针剂样品双向层析，在紫外灯下划出每种成分的紫外吸收点，剪下各紫外

吸收点,将对应位置的放在同一试管中。从层析纸上无紫外吸收点处剪下同样大小的纸,做为空白对照。分别加 5 毫升 0.01N HCl, 50℃ 左右保温 3 小时,后调 pH 到 2.0, G₅ 漏斗过滤,测 O.D.₂₅₀, O.D.₂₆₀, O.D.₂₈₀, O.D.₂₉₀, 计算消光系数的比值,与标准品比值比较,结果如表 1 所示。

表 1 针剂成品和标准品消光系数比值的比较表

成分 \ 比值 pH2.0	$\epsilon_{250}/\epsilon_{260}^*$		$\epsilon_{280}/\epsilon_{260}$		$\epsilon_{290}/\epsilon_{260}$	
	标准品	针剂成品	标准品	针剂成品	标准品	针剂成品
尿 嘧 啶 核 苷	0.74	0.746	0.35	0.35	0.03	0.031
次黄嘌呤核苷	1.68	1.58	0.24	0.297	0.025	0.09
鸟 嘌呤 核 苷	1.02	1.026	0.68	0.681	0.40	0.40
次 黄 嘌 呤	1.40	1.42	0.07	0.053	0.005	0.003
尿 嘧 啶	0.84	0.84	0.175	0.20	0.01	0.02
腺 嘌 呤	0.76	0.766	0.375	0.374	0.035	0.037
鸟 嘌 呤	1.37	1.40	0.84	0.877	0.50	0.41

* pH2.0 时标准品消光系数的比值引自 David Glick: *Methods of Biochemical Analysis*, 1, 305, 1954 年。

由 1 和 2 的测定结果,确定七种成分应为: 尿嘧啶核苷、次黄嘌呤核苷、鸟嘌呤核苷、次黄嘌呤、尿嘧啶、腺嘌呤和鸟嘌呤。

二、纸层析法测定含量

1. 测定各组成成分的百分含量

方法:平行走三张双向层析,每张定量点该针剂 10 微升。在紫外灯下划出每种成分的紫

外吸收点,将三张纸上对应各组分剪下,分别放入试管中。再从无紫外吸收点处剪同样大小的滤纸作空白对照。分别加 4 毫升 0.01N HCl, 50℃ 保温 3 小时后调 pH 至 2.0, G₅ 漏斗过滤后测 O.D.₂₆₀。按各成分在 pH2.0 时的消光系数(ϵ_{260} , pH2.0)及分子量(M)(表 2),计算所洗下的微克数,再由其总含量计算出百分含量(表 3)。

表 2 各组分的消光系数和分子量表

成分 项目	尿嘧啶核苷	次黄嘌呤核苷	鸟嘌呤核苷	次黄嘌呤	尿 嘧 啶	腺 嘌 呤	鸟 嘌 呤
$\epsilon_{260}^* \text{ pH2.0} \times 10^{-3}$	9.9	7.4	11.8	7.7	8.2	12.7	8.1
M	244.2	268.2	283.2	136.1	112.1	135.1	151.1

* 引自 David Glick: *Methods of Biochemical Analysis*, 1, 305, 1954 年。

表 3 各组分的百分含量表*

成 分	尿嘧啶核苷	次黄嘌呤核苷	鸟嘌呤核苷	次黄嘌呤	尿 嘧 啶	腺 嘌 呤	鸟 嘌 呤
百分含量	54.8	13.2	4.7	7.6	11.9	7.6	0.2

* 鉴于本文生产特点,各组分含量允许有一定波动范围。

30 微升针剂样品中各组分含量的计算公式为:

$$W = 4 \times \frac{O.D._{260} \times M}{\epsilon_{260} \text{ pH2.0}} \text{ 微克} \quad (1)$$

式中: W 为所计算的该种组分的含量,以微克计; M 为所计算的该组分的分子量;

O.D.₂₆₀ 为所计算的该种组分在 260nm 波段的光密度; ϵ_{260} pH2.0 为所计算的该种组分在 260nm 波段和 pH2.0 时的消光系数。

2. 针剂成品中复合核苷含量的计算和封针浓度的规定

(1) 计算方法 根据每种成分的百分含量、消光系数、分子量计算出平均消光系数和平均分子量。

平均分子量

$$\bar{M} = \Sigma(M_x \times \text{百分含量}_x) = 218.3$$

平均消光系数

$$\bar{\epsilon} = \Sigma(\epsilon_x \times \text{百分含量}_x) = 9.6$$

式中 M_x : 某样品的分子量;

百分含量 $_x$: 某样品的百分含量;

ϵ_x : 某样品的消光系数。

每安瓿针剂(2毫升)含量计算公式:

$$W = 2 \times \frac{\bar{M} \times \text{O.D.}_{260}}{\bar{\epsilon}} \text{ 毫克} \quad (2)$$

式中: W 为每安瓿针剂(2 毫升)中复合核苷的含量,以毫克计; O.D._{260} 为每毫升针剂在 260nm 波段的光密度。

(2) 封针浓度的规定 我们规定的封针浓度是: $\text{O.D.}_{260} = 550 \pm 10\%$ 。当 $\text{O.D.}_{260} = 550$ 时,按式(2)每安瓿(2 毫升)的含量为:

$$W = 2 \times \frac{218.3 \times 550}{9.6 \times 1000} = 25.0 \text{ 毫克}$$

针剂含量波动范围规定为: 25 毫克 ± 2.5 毫克。

三、检查

【pH】 应为 9.5—10.5(用 pH9.5—pH13.0 的试纸测)。

【重金属】 按中国药典 1963 年 2 部 545 页磺胺嘧啶重金属测定法测定,每 4 支针剂(100 毫克 样品)含量不得超过百万分之十。

【氯化物】 按中国药典 1963 年 2 部附录 37 页氯化物检查法鉴定,含量小于 0.4%。

【硫酸盐】 按中国药典 1963 年 2 部附录 38 页硫酸盐检查法鉴定,含量小于 0.5%。

【蛋白质含量】 用 30% 磺基水杨酸法鉴定,不得有蛋白反应。

【热原质】 取本品用生理盐水稀释成 2 毫克/毫升的溶液,按家兔每公斤体重注射 1.5 毫升,照中国药典 1963 年 2 部附录 60 页热原质检查法检查,应符合规定。

【无菌试验】 照中国药典 1963 年 2 部附

录 61 页无菌检查法检查,应符合规定。

【其它】 应符合中国药典 1963 年 2 部附录 4 页注射剂项下有关的各项规定。

临 床 结 果*

一、血液疾病

共收集 79 份较完整的病例**,总有效率为 69.6%。

用药剂量: 口服一般每日 30—45 毫升,肌注每日 2—4 毫升。

疗效标准:

1. 放疗

显效: 用核苷后能一直坚持放疗,并且白血球上升至 5000 以上。

有效: 用核苷后能一直坚持放疗,白血球有所提高或维持在用核苷时的水平。

2. 化疗

显效: (1)用核苷后能一直坚持化疗,白血球上升至 5000 以上;

(2)用核苷后白血球上升至正常水平后,再开始化疗并能持续进行,最后白血球仍在 5000 以上。

有效: (1)用核苷后能一直坚持化疗,白血球有所提高或维持在用核苷时的水平;

(2)用核苷后能断续进行化疗,但间断时间较用核苷前明显缩短,最后白血球仍能维持在用核苷时水平或有所提高。

3. 放疗或化疗后遗症

显效: 用核苷后白血球能于 3—4 周内上升至 5000 以上。

有效: 用核苷后白血球上升幅度在 1000 以上。

4. 贫血

显效: 用核苷后白血球上升至 5000 以上,血红蛋白也有明显提高。

有效: (1)用核苷后白血球上升幅度在

* “复合核苷注射液”在临床疗效观察期间使用的名称是“核苷注射液”。

** 这些病例来源于北京友谊医院、北京首都医院、北京医学院附属人民医院、北京医学院第一附属医院、中国人民解放军总医院的临床报告。

1000 以上,血红蛋白或血小板也有所提高;

(2)用核苷后网织红细胞有明显提高,血红蛋白也有所提高。

5. 肝病(脾功能亢进者)

显效: 用核苷后白血球上升至 5000 以上。

有效: 用核苷后白血球上升幅度在 1000 以上。

6. 其它原因

显效: 用核苷后白血球 3—4 周内即上升至 5000 以上。

有效: 用核苷后白血球上升幅度在 1000 以上。

疗效判定过程中,在应用上述标准的同时,非常注意用核苷后血相变化的总趋势(表 4)。

表 4 血液疾病的疗效表

类 别	总例数	显效	有效	显效、有效百分率	无效	无效百分率	不定	不定百分率
放 疗	22	6	12	81.8	3	13.6	1	4.5
化 疗	10	4	4	80.0	2	20.0		
放疗、化疗后遗症	13	3	5	61.5	2	15.4	3	23.0
贫 血	17	1	7	47.1	6	35.2	3	17.5
肝 病	6		3	50.0	3	50.0		
其它原因	11	4	6	90.9	1	9.1		
总 计	79	18	37	69.6	17	21.5	7	8.9

副作用问题: 口服无不良反应,注射者除个别有局部疼痛外,均无不良反应。

二、肝脏疾病

1. 北京医学院附属人民医院 70 例

其中多数为迁延性、慢性肝炎,少数急性肝炎是经一般治疗不能顺利恢复者,少数重症急性肝炎和肝硬变患者。

用药剂量: 除少数重症每日肌注 4 毫升外,其余均每日肌注 2 毫升。

(1) 用药期间和用药前后以血清谷丙转氨酶(GPT)为指标,判定疗效。

显效: GPT 下降至正常(100 单位以下)或对顽固病例 GPT 下降至 150 单位以下,下降幅度超过 100 单位。

进步: GPT 下降幅度超过 50 单位以上,但尚未降至正常。

无效: GPT 下降不明显,或有波动上升,上升的水平等于或超过用核苷前的水平。

不定: 因同时使用其它特殊药物而出现有效,无法判定是何种药物的疗效(表 5)。

表 5 人民医院 70 例肝病疗效表

病 种	总例数	显效	进步	无效	不定	有效百分率	显效百分率
急性黄疸型肝炎	5	4	1			90.9	63.6
急性无黄疸型肝炎	6	3	2	1			
迁延性肝炎	37	12	13	12		67.6	32.4
慢性肝炎	12	5	4	3		75.0	41.7
肝 硬 变	10	3	1	5	1	40.0	30.0
总 计	70	27	21	21	1	68.6	38.6

(2) 核苷对麝浊(T.T.T.)指标的影响

疗效标准: 由异常降低 3 马氏单位以上或继续维持正常者为进步(表 6)。

表 6 65 例核苷治疗对麝浊影响的观察

项 目	疗 效	例 数	进 步	无进步	进 步百分率
麝 浊 (T.T.T.)		65	40	25	61.5

副作用问题: 注射核苷后除 1 例(未统计在本文内)感到有局部疼痛明显,而注射二次后自动停用外,全部病例均未发现局部或全身症状,对原来血相正常者,亦无升降血细胞的作用。

2. 北京积水潭医院 100 例

其中大多数为迁延性、慢性肝炎,少数为急性肝炎,个别为肝硬化患者。各例均在用核苷前用过一般保肝药、中药或新针疗法而无疗效者。

用药剂量: 每日肌注 2 毫升

疗效标准

显效: (1)肝功能已恢复正常;

(2)肝功能基本恢复正常(即 GPT 下降至 150 单位以内, T.T.T. 在 7 单位以下),且 GPT 下降幅度超过 50%。

进步: 肝功能有所恢复, GPT 下降幅度超

过 25% 以上, T.T.T. 下降超过 2 单位以上。

无效: 肝功能下降不明显或上升, GPT 波动在 25% 幅度内, T.T.T. 波动在 ± 2 单位以内(表 7)。

表 7 北京积水潭医院 100 例肝病疗效表

疗效项目	例数	百分率	有效率百分率
显效	19	19	62
进步	43	43	
无效	38	38	
总计	100	100	62

副作用问题: 应用核苷治疗期间, 除有部分患者感觉注射部位疼痛, 药物吸收较慢外, 其余无明显副作用。

三、神经系统疾病

北京宣武医院神经内科应用该制剂治疗脑器质性疾患共 32 例, 总有效率 84.4% (表 8)。

使用方法和疗效的评定: 根据病情除了针对病因进行特殊治疗外, 同时并用核苷。在病程的某一阶段(主要是恢复期), 突出应用核苷治疗, 并有针对性的重点观察意识、精神状态、思维和记忆等能力, 与核苷治疗前进行比较, 以评定疗效。

给药途径: 急性期多做静脉点滴(从小壶中加入), 恢复期改用肌肉注射或口服。

剂量: 通常成人静点每次用 6 毫升, 每天一次; 肌肉注射每次 2—4 毫升, 每天 1—2 次; 口服每次 10—20 毫升, 每日三次。根据病情需要可酌量调整。

疗程: 根据具体病情而定, 一般 20—30 天, 少数病例连续应用两个月。

结论: 核苷对各种脑部器质性损害所引起的意识障碍和精神障碍有不同程度的改善, 能促进昏迷病人的较早复苏, 对思维、记忆、计算能力的恢复也有帮助。

讨 论

核苷及其碱基往往以中途插入“应急”的方

表 8 神经系统疾病 32 例疗效表

病种	疗效	例数	显著进步	进步	无效	有效率百分率
感染-中毒性脑病		4	2	2		
缺氧性脑病		6		5	1	
脑膜脑炎		5	1	4		
脑血管病	脑出血	7	3	8	1	
	脑血栓	3				
	脑动脉硬化病	2				
脱髓鞘病		2		2		
脑萎缩		1			1	
肝豆状核变性		2			2	
总计		32	6	21	5	84.4%

式参与对应的核苷酸类物质的合成。核苷是核酸的组成成分, 而游离核苷酸物质本身或其作为辅酶的组成时又各有其生理活性。例如: 在肝糖元的合成中必须要有 UTP* 参加, GTP 参与蛋白质的生物合成, 磷脂的合成需要 CTP, 腺嘌呤作为 ATP、黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)、辅酶 I (NAD)、辅酶 II (NADP) 的组成成分而参加到能量代谢和生物氧化过程中去。“复合核苷”中虽不含胞嘧啶核苷或胞嘧啶, 但尿嘧啶核苷却可在不同水平上胺化而成相应的胞嘧啶化合物。如尿嘧啶核苷可加氨而成胞嘧啶核苷, UMP 可胺化为 CMP, UTP 可胺化为 CTP 等。

临床应用中, 核苷较相应的核苷酸疗效快而明显, 似乎与核苷分子量比核苷酸约小 1/3、又去掉了带负电的磷酸基团、从而利于透过带负电荷的细胞膜有关。

据报导, 有人在心脏代偿功能的研究中, 发现心脏收缩机能亢进时, 蛋白质和能量的消耗大增, 肝糖元、ATP 和脂肪的含量大减, 线粒体分解破坏, 从而造成心脏功能的损伤, 而注射尿嘧啶核苷、次黄嘌呤核苷和它们碱基的合剂后, 能维持心肌的代偿功能不致降低。这表明核苷的注射能促进心肌细胞代谢, 刺激能量、蛋白质

* UTP: 尿嘧啶核苷三磷酸; GTP: 鸟嘌呤核苷三磷酸;
CTP: 胞嘧啶核苷三磷酸; ATP: 腺嘌呤核苷三磷酸;
UMP: 尿嘧啶核苷一磷酸; CMP: 胞嘧啶核苷一磷酸。

和核酸的合成。还有人报导了尿嘧啶核苷和次黄嘌呤核苷能刺激核酸的合成和能量的形成,解除兔心肌收缩的缺陷。日本有人用 ^3H 和 ^{14}C 标记的尿嘧啶核苷处理小鼠,发现标记同位素不仅掺入到肝 RNA 中,而且也掺入到肝蛋白质中,主要掺入到门冬氨酸、谷氨酸、丙氨酸、甘氨酸中。在用大鼠的研究中,发现尿嘧啶核苷掺入到肾脏蛋白质中。这些报导说明核苷类物质不仅参与核酸的代谢,而且也参与蛋白质的代谢。在供输血用的保藏血液中加入腺嘌呤而发现血液中 ATP 含量增加。保藏血液中红血球因老化呈圆球形,加入肌苷和腺嘌呤合剂,红血球重新恢复原来的双面凹形状,人们把这种现象叫做血液的“返青”现象。这表明肌苷和腺嘌呤改变了老化的红血球的代谢,促进了细胞的修复。这些报告对“复合核苷”提升白细胞的作用可能有所启示。在连续做肝切除的动物实验中,发现注射核苷和维生素 B_{12} 合剂可促进肝细胞的再生。无论是病毒感染引起的肝炎或中毒性肝炎,肝细胞中核糖核酸、ATP、嘧啶核苷酸及蛋白质含量均下降,肝细胞代谢异常,甚至坏死。临床表现为肝功能异常,如血清谷-丙转氨酶活力增高等。治疗肝炎时“复合核苷”的使用可能刺激能量形成,加速核酸和蛋白质的合成,提供核酸合成的原料,促进受损细胞的修复和细胞的再生,使紊乱的代谢得到适当的调整和恢复,从而收到良好的疗效。

至于核苷的解毒作用,也有报导,如解氨中毒,防护和解除四氯化碳中毒等。据意大利报导有人认为核苷可使肝细胞中巯基正常化,使酶整体化作用增强,从而有利于肝脏的解毒作用。而有些核苷的衍生物则直接参与肝脏的解毒过程。例如:

有毒物质 + UDP-葡萄糖醛酸 $\rightleftharpoons$ 毒物-葡萄糖醛酸 + UDP*。当急性黄疸型肝炎时,血中游离胆红素增高,不仅皮肤和眼结膜胆红素沉着,形成黄疸,严重时甚至可能出现显著的

神经中毒症状。肝脏中能将有毒的游离的胆红素转变为无毒的结合胆红素,就是靠上述反应,即:

胆红素 + UDP-葡萄糖醛酸 $\rightleftharpoons$ 胆红素-葡萄糖醛酸 + UDP。肝昏迷时,血氨骤增。前边讨论到的尿嘧啶核苷在不同水平上胺化而成相应的胞嘧啶化合物时,能利用游离的氨,这可能也是“复合核苷”治疗肝昏迷时解除氨中毒的一点原因。

国外有人报导注入 UR 可引起机体抗体合成水平的增高。也有人报告红斑狼疮病人实验的结果,发现用人血清加 UR 可诱导产生对 RNA 特异的抗体。这些报导对“复合核苷”用于治疗病毒感染疾病,提高机体产生特异抗体的能力方面是有参考价值的。

日本人报导在灌注试验中脑组织很快表现出脑电波失常,葡萄糖和磷脂含量迅速下降,乳酸大量积累,但如在灌注血液中加入 UR 和 CR,则可迅速提高脑电波活性以及脑中葡萄糖和磷脂的浓度,而乳酸的浓度则在 10 分钟内降到正常值。“复合核苷”对各种器质性脑损害引起的意识障碍和精神障碍的改善,其作用可能是通过促进和改善脑细胞的代谢状况而显示疗效的。

核苷及其碱基的临床应用范围颇广,我们试用的范围还很有限。“复合核苷”在治疗肾炎、视神经萎缩、促进肉芽新生等方面虽有可喜苗头,但还缺乏病例的积累,疗效尚难肯定。至于心、血管疾病等方面还远未开展研究,有待进一步扩大试用范围。

由于对“复合核苷”的药物作用原理了解不够,在用药剂量、给药时限、施药途径和其他药物合理配伍使用等方面均有待进一步研究。“口服复合核苷”的剂型有待改进,“注射复合核苷”的质量也有待进一步提高。

* UDP: 尿嘧啶核苷二磷酸。