

抗结核药异烟肼的药理作用及临床应用的研究进展

孙海洋 李卓轩 杜梁琪

(华北理工大学药学院 河北 唐山 063210)

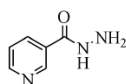
[摘要] 异烟肼是一种治疗结核病的特效药, 在国内外结核病防治中起到不可或缺的作用。本文旨在以异烟肼的药理作用为导向, 探索异烟肼的临床应用效果, 进一步分析研究其作用机制, 将近些年来异烟肼抗结核临床应用方面的研究进展作一总结综述。

[关键词] 异烟肼; 合成方法; 药理作用; 临床应用

[DOI] 10.12252/j.issn.2096-6261.2021.03.328

1 异烟肼的合成方法

异烟肼(Isoniazid), 又称作雷米封、异烟酸肼、4-吡啶甲酰肼, 它的分子式为 $C_6H_7N_3O$, 是异烟酸的酰肼类化合物, 结构如图所示。表现为有色结晶或白色结晶粉, 略微苦味, 性质自然稳定, 容易溶解在水里。是当前治疗结核病的第一线药物^[1]中的主药, 目前经临床观察还具有抗炎、抗病毒作用, 对消化道、神经系统等疾病具有明显疗效。



异烟肼

图异烟肼的化学结构

异烟肼早期的合成一般都是用4-甲基吡啶氧化生成异烟酸, 将其与水合肼酸化得到最终产物。戚晓菲等人^[2]将氧化步骤中用高锰酸钾的水溶液氧化之后变成苯溶液, 应用冠醚作为催化剂的相转移氧化法进行氧化, 该法操作简便, 条件温和, 收率比之前大幅提高; 在酰化反应中加入二环己基碳二亚胺(DCC)作为活化剂, 使异烟酸酰化活性增强, 异烟酸与水合肼在室温下反应即可进行, 产品质量和收率均好。

2 异烟肼的药理作用及作用机制

异烟肼分子小, 渗透力强, 能透入病变组织中及细胞内, 对细胞内外的结核菌均有很强的杀菌作用。异烟肼对治疗结核杆菌方面有抑制和杀伤效果, 生物膜渗透性优秀, 治疗效果好, 毒性低, 价格低廉, 口服注射方便, 正因如此许多低收入的国家 and 人群都得以消费得起。异烟肼杀菌的特别之处在于它可以阻碍结核菌菌壁分枝菌酸成份的合成过程来达到抑制的效果, 结果使结核菌失去了很多能力, 例如耐酸性染色能力、增殖能力、疏水能力等而致其死亡。异烟肼还可以和结核菌菌体辅酶进行结合反应, 表达出一种干扰脱氧核糖核酸和核糖核酸合成的特殊效应, 进而达到杀死结核菌的目的。研究表明, 异烟肼对代谢活动强的结核菌有更大的影响。

同时异烟肼具有强大的抗菌力, 对分枝杆菌的选择性高, 抗菌效果强。试管内的浓度为0.025-0.05mg/L时就可以抑制细菌, 浓度达到10mg/L时对繁殖期的细菌也有杀灭作用。对于静止期中的结核杆菌, 提高药物的浓度或者延长细菌与药物接触的时间也有灭菌作用。异烟肼对细胞内外的结核杆菌有同样的杀伤性效果。异烟肼单独使用时容易产生药物耐药性, 与其他药物联合使用可延缓药物耐药性的产生, 提高治疗疾病的效率和能力, 并且异烟肼没有对其他抗结核药的交叉抵抗力。

绝大多数医生仍然认为, 在新的特效药出现以前, 异烟肼是治疗结核病的一个不可缺少的主药。主要作用机制是抑制结核菌的DNA合成, 特别是对生长代谢旺盛的繁殖菌, 杀菌作用更强, 故称为“全能杀菌药”, 而且耐药率低。

3 异烟肼的临床应用

该药是最适合治疗结核病的药物, 适用于肺结核、淋巴、骨头、肾脏、肠、结核性脑膜炎、胸膜炎、腹膜炎等所有种类的结核。为了预防和延缓药物耐药性的发生, 必须与其他一线抗结核药一起使用。急性结核类及结核性脑膜炎需要增

加药物用量, 必要时需要使用静脉注入。异烟肼可以用来作为活动性结核患者的预防。

3.1 治疗细菌性痢疾

近年来的研究表明异烟肼在痢疾杆菌和一些肠道致病菌治疗上面有明显的抗菌效果。抗菌机制会妨碍细菌中金属离子的生理代谢, 减少细菌中相关酵素的活性, 抑制氨基酸的代谢过程, 妨碍细菌蛋白质的合成, 一般使用一天三次0.2g口服, 治疗过程3~5天, 每日添加0.4g甲氧苄啶, 分成两次, 效果会更好。

3.2 治疗百日咳

异烟肼抑制了百日咳杆菌磷脂的合成, 增加细胞膜的结构性缺陷和透析性, 使细菌无法产生, 因此对百日咳有效^[3]。百日咳一般发生在冬季和春季等流感流行季节, 发病年龄大部分是不到5岁的儿童。应用异烟肼疗法服用三天后症状明显减轻, 呕吐停止, 4~8天后痉挛咳消失, 偶尔会出现一些轻微咳嗽。如果患者患有支气管肺炎, 需要添加青霉素、链霉素或其他抗生素。

3.3 治疗麦粒肿

麦粒肿是由眼睑汗腺或化脓性眼睑组织细菌感染引起的炎症性疾病。过去, 局部抗炎及外科切开经常用于治疗此类病症, 缺点是治疗过程较长、患者过于痛苦。异烟肼的分子量小, 渗透力强, 容易渗透到细菌细胞的细胞膜中。生长期细菌分裂的同时, 可以抑制第二代细菌细胞膜的脂质代谢, 具有强烈的抗菌效果。近些年来各国尝试麦粒肿的治疗, 得到了很好的效果, 每天的剂量为4-10mg/kg, 口服三次, 治疗过程为一周, 不需要外部应用及其他抗生素。

3.4 治疗上呼吸道感染

异烟肼的分子结构与一些病毒蛋白质代谢中重要的酵素成分吡哆醛非常相似。而且, 异烟肼分子小而且具有强大的渗透力, 直接进入呼吸道粘膜细胞, 与病毒竞争。合成的辅酶为了捕获与同一酵素结合的部位, 没有转氨、脱羧等活性行为, 以此来抑制病毒复制。异烟肼疗法将病毒性上述感染患者一天分为0.3~0.6g的剂量, 分三次进行治疗, 百分之九十二的患者发热, 三天内上述感染症状有所缓解或消失。

3.5 治疗肺结核

异烟肼是临床上最广泛使用的结核杆菌治疗剂, 结核是体内抵抗低时感染结核菌而产生的慢性感染症。结核杆菌属于分枝杆菌类别的一种, 有抗酸性。病灶常有干酪样坏死, 与原发结核的干酪样坏死有所区别。肺结核共分为五种类别: 原发性肺结核、急性粟性肺结核、浸润性肺结核、慢性纤维空洞性肺结核、结核性胸膜炎。这五种类型, 所治疗药物中异烟肼最为重要, 本品可很快在胃肠道吸收, 1-2小时血清浓度达到高峰, 以后逐渐下降。异烟肼治疗肺结核为首选药物。它的有效率占75.5%。

参考文献

- [1] 李琼. 共振瑞利散射光谱法测定异烟肼[J]. 化学研究与应用, 2012, 24(11): 1758-1761.
- [2] 戚晓菲, 缪月英, 王丽敏. 异烟肼合成方法的改进[J]. 黑龙江医药科学, 1998(05): 36-37.
- [3] 田凤英, 倪根珊. 异烟肼的临床应用进展[J]. 医药导报, 1991(04): 23-25.