

· 药物评价 ·

654-2 (山莨菪碱) 的临床应用

第一军医大学南方医院药材科 张中一

654-2 (山莨菪碱) 是我国首先从茄科植物唐古拉山莨菪中提取出来。1965年4月中国医学科学院药物研究所、实验医学研究所与北京友谊医院小儿科协作抢救暴发型流行性脑膜炎和中毒性菌痢患儿而应用于临床。此后又在多种疾病治疗中收到良好的效果。特别是以小血管平滑肌痉挛为主要发病机理的疾病, 效果更好。

一、治疗感染性休克

654-2 治疗感染性休克, 最早是北京友谊医院等在454例暴发性流脑取得成功, 病死率从60%降至11%。少数病例用大剂量654-2后休克才得以改善⁽¹⁾。周氏用654-2辅助战伤休克复苏124例亦取得满意效果⁽²⁾。

应用654-2治疗感染性休克要本着“一及时, 二足量”的原则, 当发现病人烦躁不安, 四肢厥冷、面色发灰, 少尿等表现时, 应抓紧时机用药, 使患者出现“阿托品”化, 随后给予一定剂量维持治疗。654-2抗感染性休克的机理在于: (1) 改善和疏通微循环。654-2能迅速解除微动脉痉挛, 管袢数增多, 与症状改善呈一致性。它能降低全血比粘度, 败血症休克病人静脉推注654-2后, 停滞的血液便开始缓慢移动, 团聚的细胞疏散解聚。654-2还具有抑制血栓素A₂ (TXA₂) 的合成和血小板及粒细胞聚集的作用。(2) 调节植物神经功能, 以利于血管平滑肌舒张及微循环的改善。(3) 免疫调节作用。微循环障碍与免疫病理有关, 654-2可促进抗体生成, 增加血中补体含量及诱生干扰素, 促进淋巴细胞转化, 提

高E玫瑰花结形成的百分率。(4) 改善心功能。(5) 对抗某些休克因子。(6) 改善细胞代谢和保护细胞功能⁽³⁾。综上所述, 654-2在感染性休克的治疗中显示出多环节、多方面的治疗作用。然而, 休克是一种复杂多变的危害症, 不能设想一种药物能解决全部问题, 应根据病情, 配合扩容、纠酸、强心、利尿、抗菌、激素等综合治疗, 以获得理想疗效。

二、在呼吸系统疾病中的应用

1. 治疗支气管扩张咯血⁽⁴⁾ 用654-2和消心痛治疗支气管扩张咯血15例, 视咯血量的多少, 予以每次20mg或10mg, 一日三次或二次, 静滴或肌注; 消心痛亦根据咯血量的多少, 给予每次20mg或10mg, 一日三次或四次不等。同时应用青霉素、庆大霉素控制感染, 咳必清、必嗽平等止咳。结果, 15例均取得满意效果, 有13例原支气管扩张部位完全恢复, 有2例原为5级以下细支气管囊状扩张, 经治疗后虽咯血停止, 但形态恢复较差。认为654-2和消心痛是通过扩张肺血管, 减轻血管内压而止血的。

2. 治疗支气管哮喘⁽⁵⁾ 用654-2治疗支气管哮喘持续状态22例。方法是将654-2 20~100mg加25%葡萄糖20~60ml缓慢静注, 过10分钟左右如不缓解可重复使用1~2次。待哮喘状况改善后, 则继续采用综合措施维持治疗, 并于每晚睡前口服654-2 220mg (或静注一次) 一周, 以巩固疗效。结果, 22例中显效7例, 有效13例。654-2不仅可解除血管平滑肌痉挛, 也对全身平滑肌 (包括气管平滑肌) 有解痉作用。654-2可增

加肺循环的血流速度,减轻支气管粘膜水肿,从而达到止咳作用。

3. 治疗喘息性支气管炎⁽⁶⁾ 用654-2天突穴位注射治疗婴幼儿喘息性支气管炎67例。治疗组用0.2~0.5mg/kg/次,每天2次,哮喘音消失后可续用一天,疗程约2~7天。对照组口服氨茶碱4mg/kg/次,一日3次。结果,总有效率和治愈率治疗组分别为94.03%和52.24%,对照组为91.53%和40.68%。认为654-2有使支气管平滑肌松弛,增加纤毛运动及改善呼吸道微循环等作用。

4. 治疗急性肺水肿⁽⁷⁾ 急性肺水肿是由多种原因引起肺静脉和肺毛细血管压力突然升高所致。用654-2治疗原发性肺水肿,20~40mg/次,静脉滴注,每15~20分钟一次,用2~4次即可治愈。这可能是因为654-2有扩张肺血管的作用,降低了肺静脉和肺毛细血管压力,从而减少了浆液由毛细血管渗出至肺间质和肺泡内,使肺水肿缓解。

此外,654-2对呼吸衰竭、暴喘型肺炎、肺气肿亦有疗效。

三、在消化系统疾病中的应用

1. 治疗急性胰腺炎⁽⁸⁾ 用654-2治疗急性水肿型胰腺炎63例。654-2每日总量按1~3mg/kg体重计算,入院后头三天,将全日的量加入输液中静滴,余量分次口服。疼痛缓解后口服维持治疗,直至痊愈,总剂量180~900mg,不用抗生素,不禁食,对照组采用禁食、输液及抗生素等综合治疗。结果,治疗组腹痛缓解天数、体温及尿淀粉酶恢复正常的天数较对照组大大提前。

2. 治疗消化性溃疡⁽⁹⁾ 对23名住院病人用654-2治疗消化性溃疡,其中十二指肠球部溃疡19例,胃溃疡2例,复合性溃疡2例。方法是654-2片100~120mg/日,每餐前服20mg,一日3次,睡前服40~60mg,3周为一疗程。结果12例治愈(52.0%),好转9例(40.0%)。认为654-2治疗消化

性溃疡除了解痉、制酸外,还有疏通微循环,降低毛细血管通透性,减少渗出的作用,有利于溃疡面的愈合。

3. 治疗萎缩性胃炎⁽¹⁰⁾ 用能量合剂并654-2治疗萎缩性胃炎,临床观察收到一定效果,突出表现在患者症状改善,胃镜检查:胃粘膜小动脉血管扩张,粘膜由发白转为红润。病理活检表示,肠上皮化生增生消失,不典型增生消失,萎缩腺体减少。治疗方法为,用654-2 20mg,ATP 40mg,辅酶A100单位,胰岛素10单位,加10%葡萄糖500ml静点,每日一次,一个月为一疗程。两疗程结束后口服654-2或莨菪浸膏片,每次10mg,每日三次,维持3~6个月。

4. 治疗结肠炎⁽¹¹⁾ 用中药菊花、地榆、十大功劳各15g,苦参、黄芩、大飞扬各9g煎成100ml,加654-2 10~20mg,每晚睡前保留灌肠治疗非特异性溃疡性结肠炎55例,15次为一疗程。其中38例治疗一个疗程,17例治疗二个疗程。结果治愈31例,占56.36%,总有效率为94.54%。中药有抑菌、消肿、收敛、镇痛、减轻水肿、渗出等作用,加入654-2具有解痉止痛,改善局部微循环,降低血管通透性和减少粘液分泌的作用。

5. 治疗婴儿腹泻⁽¹²⁾ 以654-2穴位注射为主,配合液体口服治疗婴儿腹泻144例,有效率99.3%,痊愈率85.4%,平均疗程为3.2天。与对照组比较,疗效显著提高且疗程短。方法是,用2mg/kg/次的654-2分别注射于双侧足三里穴位,每日1次,疗程2~6天,剂量视患儿体质及病情轻重而异,以达“莨菪化”为准。除面红、口干、烦躁等外,未见其他副作用。654-2能改善胃肠道微循环,还能活跃肾脏微循环,调节酸碱平衡,抑制肠道腺体分泌,反射性地促进肠壁粘膜的吸收与运转。

6. 治疗肝炎和肝硬化腹水⁽¹²⁾ 用654-2治疗急性病毒性肝炎14例,除采用保肝

治疗外,根据体重加用654-2 5~10mg,加入500ml葡萄糖静滴,一日一次。二周为一疗程。结果,治疗组与对照组比较,症状改善平均时间分别为7.4天及10天($0.05 > P < 0.01$),转氨酶恢复平均时间为12.2天及15.1天($P < 0.01$)。作者认为,654-2对微循环有疏通作用,它通过胆碱能阻滞作用使肝炎对胆碱脂酶活性降低造成的微血管痉挛解除,组织血流增加,有害物质消除加速,从而促进炎症消退,加速肝细胞再生修复。另外,它具有免疫调节作用,肝细胞因免疫反应造成的破坏减轻,转氨酶、黄疸指数及症状加速恢复,病程缩短。

采用腹腔注射莨菪类药物配用小剂量利尿药治疗肝硬化腹水,取得了腹水消退迅速、经济安全、副作用小的效果。方法是腹腔注射654-2 40mg、东莨菪碱0.6mg,以后每日静点或静推654-2 40mg,同时给予小剂量利尿药,如双氢克尿塞25mg,安体舒通20mg,每日三次,口服,结果治疗16例,15例治愈,无效1例⁽¹³⁾。

四、在中枢神经系统疾病中的应用

1. 治疗多发性神经炎⁽¹⁴⁾ 用丹参、654-2治疗多发性神经炎4例,短期内全部治愈。方法是丹参注射液4ml、654-2注射液10mg,各于6小时肌注一次,或用10%葡萄糖250ml加丹参20ml和10%葡萄糖250ml加654-240mg,每日各静滴一次。用药三天后视病情及有无654-2毒副作用而逐渐减654-2为每日30mg、20mg或停药(丹参量不变),疗程20~75天。认为丹参、654-2配合有改善末梢血管神经营养障碍的协同作用。

2. 治疗坐骨神经痛⁽¹⁵⁾ 以654-2 20mg加5%葡萄糖500ml静滴治疗30名坐骨神经痛患者,每日一次,10次为一疗程,中间休息3~7天后进行第二疗程。对照组以强的松、消炎痛、理疗等综合治疗。结果,治疗组治愈24例,治愈率为80%,而对照组为

70%。

3. 治疗化脓性脑膜炎⁽¹⁶⁾ 以654-2为主抢救化脓性脑膜炎呼吸心跳停止6次,最长一次达13分钟幼婴一例获得成功。654-2共72mg,静脉推注,紧密配合抗菌、扩容、纠酸、强心等综合措施。

4. 治疗脑动脉硬化和脑血栓⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

用654-2, 20mg/次,肌注,一日2次,半个月为一疗程,治疗动脉硬化50例,显效32例,有效13例,总有效率为90%。

用654-2治疗脑血栓39例,基本治愈18例,总有效率为92.4%。与低分子右旋糖酐加丹参4g的对照组比较无显著差异。方法是654-2 20~40mg加入5%葡萄糖内静滴,每日一次,晚睡前再服654-2 20mg,15天为一疗程,共二个疗程。关于654-2治疗脑血栓的机理可能与其降低血液粘度,疏通微循环,促进侧枝循环建立,改善脑缺血区的血供有关。

5. 治疗蛛网膜下腔出血⁽¹⁹⁾ 用654-2治疗蛛网膜下腔出血34例。发现入院时无脑血管痉挛患者在治疗中无一例发生脑血管痉挛,而对照组则3例在治疗中发生脑血管痉挛,表明654-2对防止蛛网膜下腔出血并脑血管痉挛,降低病死率有一定效果。

五、在血液和心脏疾病中的应用

1. 治疗再生障碍性贫血⁽²⁰⁾ 用654-2治疗再生障碍性贫血16例,方法是654-2每日1~2mg/kg,加10%葡萄糖250~500ml静滴,2~3小时内滴完,每日一次,每晚睡前口服654-2 10~20mg,一月为一疗程,共二个疗程。结果,16例中完全缓解者5例,明显进步8例,无效3例。认为654-2治疗再障,可能通过解除微血管痉挛,调整骨髓血流,改善骨髓的微循环,使骨髓组织得到足量而丰富养料的血流灌注,有利于造血干细胞的生长。血流量的增加,使骨髓微环境中酸性粘多糖增多,也有利于粒细胞造血,但也有人指出654-2可能通过调节植物神经的作

甲,改善造血微环境,刺激造血干细胞生长⁽²¹⁾。

2. 治疗原发性血小板减少性紫癜⁽²²⁾ 据报道用654-2、强的松、左旋咪唑联合治疗原发性血小板减少性紫癜,具有疗效高、好转快、效果巩固和副作用小的优点。方法是,强的松1~2mg/kg/d,左旋咪唑50mg,一日3次,用3天停4天,654-2 0.5~1mg/kg/d,三个月为一疗程,当复查血小板下降至8万以下,可进行第二疗程。血小板回升和紫癜消失时间大多数为7~14天,鼻衄1周可控制。

3. 治疗白细胞减少⁽²³⁾ 654-2治疗原因不明的白细胞减少症35例,病程3个月至11年,给药前WBC均低于3500,所有病例均有用其它升白药无效史。以654-2 40~60mg加10%葡萄糖500ml静点,每日1次,疗程最短为10天,最长80天。结果显效68.6%,有效28.6%,总有效率为97.2%。

4. 治疗心肌梗塞⁽²⁴⁾ 用654-2抢救急性心肌梗塞休克一例。患者男,55岁,入院后绝对卧床休息,中等流量吸氧,因剧痛持续2小时,经用心痛定、吗导敏、罂粟碱、复方丹参等药物治疗后,症状缓解。住院第3天,寒战高热,体温达42.2℃,经2次肌注安热静后,体温降至正常。但血压逐渐下降,用多巴胺、阿拉明等治疗血压未回升,加用多巴酚丁胺及地塞米松仍无效,次晨血压降为40/20mmHg,立即给654-2 10mg,10分钟后注射30mg,以后每隔15分钟一次,注射8次后血压开始回升,剂量改为40mg/次,3次后,血压升至70/60mmHg,但心率增加至160次/分,将剂量减少到20~15mg/次,并逐渐延长注射时间,同时采取缩小梗塞范围的治疗措施,减少多巴胺及阿拉明用量,血压渐渐升到98/90mmHg,心率恢复到80次/分,住院76天痊愈出院。有人用654-2对缺氧心肌超微结构进行研究,发现654-2可减轻缺氧对大鼠离

体心脏的损害,对心肌细胞有普遍的保护作用,尤其对缺氧时间短、损伤程度轻的细胞更为显著⁽²⁵⁾。也有人提出654-2能减少左室做功,从而降低心肌耗氧量,654-2在减少心脏做功的同时,尚能维持心输出量⁽²⁶⁾。

此外,654-2对冠心病,心力衰竭等亦有疗效。

六、在其他疾病中的应用

1. 治疗青少年近视⁽²⁷⁾ 根据山莨菪碱具有松弛睫状肌痉挛和缓解眼底小血管痉挛的作用,用654-2制成眼药水,用于青少年的假性近视。其处方为654-2 2g、氧化钠8.5g、甲基纤维素2.5g,滴眼溶媒加至1000ml。观察54例共108只眼,年龄9~12岁,总有效率为63%。

2. 治疗冻伤⁽²⁸⁾ 鉴于冻伤是由于局部微循环发生障碍而引起的,局部小动脉因受冻而发生痉挛性收缩,血流受阻,组织缺氧,以致组织细胞受损,随后小静脉也痉挛,导致该处小动脉、静脉间的毛细血管扩张,郁血渗透性增加,形成紫红色水肿性红斑等一系列临床症状。采用654-2制成0.3~0.5%的冻疮膏涂抹或敷患处或口服片剂5~10mg/次,3次/日。治疗121例,口服片剂6例,外用冻疮膏115例,痊愈120例,显效1例。

3. 治疗银屑病⁽²⁹⁾ 用654-2注射加外用芥子气膏对20例各期银屑病进行观察,认为此法疗效简单,治愈时间短,疗效高,复发率低。方法是采用1/万芥子气软膏外涂,一日2次,注射654-2 20~40mg,2次/日,一月为一疗程或静滴15次为一疗程,休息3~5天,进行第二疗程。结果,20例全部治愈,经1年多随访,5例1年半未复发,3例半年后复发,其余失去联系。

4. 治疗急性肾炎⁽³⁰⁾ 采用654-2治疗小儿急性肾炎110例,并与同期传统方法住院治疗的50例对照,两组均用一般疗法,如卧床休息,低盐饮食、控制感染,口服B

族维生素及Vc等。治疗组用654—2 0.5~1 mg/kg/d,分1~2次加入5~10%G·S 100~200ml静滴,滴速控制在15滴/分钟,连用5~7天。待观察指标控制后,再继续口服654-2,维持在一周内停药。结果,治疗组从开始用654-2治疗到尿量增多时间平均为4.2±2.6天。浮肿消退平均为4.8±2.1天,血压恢复为5.5±1.6天,尿常规转为正常6.8±3.1天,比对照组均有明显的缩短。

此外,报道用654—2治疗并取得一定疗效的疾病尚有新生儿硬肿症、过敏性紫癜、输液输血反应、斑秃、先天性喉骨发育不良、特发性耳聋、肢体抽搐、妊娠中毒症、眩晕病、流行性出血热、偏头痛、血管性头痛、视神经萎缩、眼底动脉阻塞等。

654—2治疗时常见的副作用有口干、面红、轻度扩瞳、视近物模糊、心跳加快、排尿困难、荨麻疹及神经兴奋等,一般在减量或停药后不久即可缓解消失。青光眼、脑出血急性期患者、前列腺肥大者禁用。

参 考 文 献

1. 袁曼等:中华传染病杂志 1985, 3(4): 201
2. 周正东:解放军医学杂志 1987, 12(3): 239
3. 杨国栋等:中华内科杂志 1985, 24(3): 171
4. 张春峰:重庆医药 1987, 16(1): 33
5. 孟磊等:中华内科杂志 1987, 26(5): 275
6. 谭峰等:实用儿科杂志 1987, 2(1): 27
7. 杨国栋等:中华内科杂志 1980, 19(4): 303
8. 高从光等:中华内科杂志 1982, 21(12): 755

9. 毕海祥等:中国医院药学杂志 1989, 9(1): 14
10. 吴敏:中国初级卫生保健杂志 1987, 9: 11
11. 刘鼎清:中西医结合杂志 1987, 7(8): 502
12. 卢建新:南京医学 1987, 4(2): 36
13. 刘会方等:中国初级卫生保健杂志 1987, 9: 35
14. 刘世杰等:中西医结合杂志 1987, 7(6): 359
15. 杨志雄:人民军医 1984, 1: 44
16. 刘玉杰:甘肃医药 1986, 6(3): 封三
17. 游鼎元:中国神经精神病学杂志 1984, 10(4): 236
18. 唐浩等:人民军医 1987, 6: 34
19. 许贻白:实用内科杂志 1987, 7(3): 144
20. 周英杰等:实用内科杂志 1982, 2(2): 84
21. 吕淑芳等:中华内科杂志 1986, 25(1): 10
22. 赵克然:新医学 1984, 15(6): 217
23. 郑华金等:中华血液学杂志 1985, 6(7): 430
24. 刘有望等:福建医药杂志 1987, 9(3): 5
25. 李长春等:临床医学杂志 1986, 2(3): 176
26. 韩启德等:西安医学院学报 1985, 6(1): 12
27. 孙文松等:药学通报 1981, 16(11): 19
28. 沈雪霞:中级医刊 1983, 12: 12
29. 孙林森等:中华皮肤科杂志 1985, 18(1): 55
30. 杨文润等:中国农村医学 1984, 4: 24

· 文摘 ·

口服氟啶酸治疗肛门或咽淋病

叶金朝摘译 贾秋枫校

作者报道两种剂量方案口服氟啶酸(enoxacin)对比治疗咽或肛门淋病的疗效。

50例确诊为淋病的男性病人:肛门淋病4例,咽淋病6例,肛门和咽淋病4例。随机双盲一次口服氟啶酸400mg或一日两次200mg剂量(每12小时一次)。两组病人呈可比性。治疗后3~5天和7~14天进行临床评价,肛门和咽拭培养。结果:44例治疗后3~5天临床症状消失和细菌学治愈,共

中包括产生青霉素酶的奈瑟氏淋球菌。两组病人3~5天随访治愈率相同,7~10天随访相似。未见血液学和生化方面的异常变化。

本文研究表明,试验期间9个病人有轻微不良反应。氟啶酸400mg一次或分两次口服给药方案治疗肛门或咽淋病均有疗效。

〔Genitourin Med《泌尿生殖医学》, 64(6) 364, 1988(英文)〕