

·老药新用·

甲氨喋呤的临床新用途

济宁医学院(山东 272113) 任淑敏 李 健 刘盼英

甲氨喋呤(MTX)为叶酸对抗剂,主要通过二氢叶酸还原酶的竞争性抑制而阻碍DNA合成,临床主要用于治疗急性白血病、绒毛膜癌、恶性葡萄胎、头颈部肿瘤、原发性肝癌等。本世纪60年代开始应用于非肿瘤疾病,近年来它的用途更加广泛,现将国内外报道的甲氨喋呤的临床新用途综述如下。

一、治疗类风湿性关节炎

从本世纪五十年代起,MTX首先在治疗银屑病关节炎方面获得了较好的效果。以后许多无对照及双盲对照研究均提示MTX治疗类风湿性关节炎(RA)疗效佳、毒性小、优于硫唑嘌呤^[1]。

1986年,Kremer^[2]对29例顽固性RA患者,采用每周冲击法(口服MTX 7.5~15 mg/周)治疗,平均疗程29.1个月。患者在服药1个月,所有临床指标明显改善。11例患者在治疗前、治疗后2年及以后每年X光检查,7/11例患者关节显示侵蚀改善。这些改善均在治疗后2年出现,以后趋于稳定。该研究对MTX治疗RA提供了疗效的明显证据。

1989年葛民泽^[3]用MTX治疗重型RA 35例每周一次,每次15~20mg,肌注或口服,3个月为一疗程。疗程结束时,晨僵、握力、关节指数和关节功能显著改善,血沉显著下降,多数病例类风湿因子转阴或滴度下降,缓解与明显进步率68.6%,总有效率97%。

据国外资料表明:其它治疗效果不佳的RA病人经MTX治疗,总有效率可达90%。

美国1988年已批准甲氨喋呤用于治疗类风湿性关节炎。RA的病变特征是滑膜组织和血管内皮细胞增生。后者增生可形成新生血管及滑膜表层下炎症细胞浸润。MTX能抑制血管内皮细胞DNA的合成,故有抗血管新生作用,通过这种作用,可抑制炎症细胞在滑膜表层下小血管周围聚集,阻止滑膜组织增殖,从而使其炎症消退^[4]。

二、治疗严重哮喘

美国一项研究表明:每周口服15mg MTX,3个月为一疗程,共治疗40例严重哮喘患者,大多数患者的症状明显改善,仅3例无效。

中国医学论坛报1988年报告^[4]:对11名长期服用强效松的哮喘患者进行为期24周的随机交叉研究,在每周加服MTX 15mg期间,患者需要的强的松剂量比服用安慰剂期间平均减少36.5%,在服用MTX期间,患者自觉呼吸道通气显著改善。研究结束后,有9例继续服用MTX 3~10个月,其强的松需要量更为减少,有4例已停用,这些患者所表现的激素副作用(满月脸)消失。

哮喘属局部炎症反应。MTX有免疫抑制与抗炎症作用。实验证明人类局部炎症的单核细胞期为MTX明显抑制。

三、治疗异位妊娠

1982年,日本田中等报道^[5]:1例在剖腹探查时证实为左输卵管间质部妊娠3×3cm,未破裂未做任何手术即关闭腹腔,并立即用MTX 30肌肉注射。以后每天肌注5mg连续5d,然后停药2d,再开始第二疗程。

但第二天因血清谷一草转氨酶增高而停药。术后 11 d 尿绒毛膜激素已明显下降,此时,子宫输卵管造影提示左输卵管间质部仍有一充盈缺损符合妊娠部位。因此开始第三个 5d 疗程,结束后尿绒毛膜激素继续下降又连续 5d 每天给予 Premarin (马雌激素) 1.25 mg 共 5d 天以引起撤退性出血。1 个月后进行第二次子宫输卵管造影术,双侧输卵管通畅,未见间质部妊娠的痕迹。后来,他们又报告了 8 例输卵管妊娠,其中 7 例用 MTX 以治疗成功,第 8 例因为出血需作剖腹探查术。

1987 年,濮航林^[6]对综合确诊的 5~9 周输卵管妊娠患者 7 例,用肌注 MTX 作非手术保守治疗, 15~20 mg/d, 5 d 为一疗程,隔 5 d 再用一疗程,一般用 2 个疗程,结果 6 例成功,总剂量为 200 mg 以上;1 例失败。总剂量为 75 mg。可能是药物抑制滋养层细胞的分裂增殖,起到摧毁存活胚胎的作用。

四、治疗银屑病

1980 年,李世泰^[7]对银屑病患者 20 例应用 MTX 治疗,其中,脓疱型 6 例;基愈 4 例,显效 1 例,有效 1 例;红皮病型 7 例;基愈 4 例,显效 3 例;关节型 2 例均显效,寻常型 5 例均基愈,总有效率 100%。治疗方法:他们认为以每周 7.5 mg~25 mg 一次口服或肌注法较妥,在有条件的情况下,尽量采用每周一次 10~25 mg 溶于 5% 葡萄糖溶液 500 mg, 6~8 h 内滴完。1 次为一疗程,显效时间一般 4 周左右。通过观察得出甲氨喋呤主要适用于:1. 慢性久治未愈的银屑病性红皮症; 2. 泛发性久治未愈的脓疱型银屑病; 3. 广泛性关节病型银屑病。在应用期间,合并维生素 C, 复合维生素 B 及保肝药物,对减少副作用有利。

1988 年,杨擎宇等^[8]应用一组包括抗 T 淋巴细胞亚群在内的单克隆抗体对一组寻常型银屑病患者接受 MTX 治疗前后皮损的淋巴细胞亚群进行原位标记。结果提示:静止

期银屑病可能为一慢性炎症过程,进行期银屑病的发生可能与 T_4^+/T_8^+ 比例失调有关,口服 MTX 可能通过抗炎及调节免疫过程而发挥治疗作用。这项研究为 MTX 治疗银屑病提供了可靠的依据。

MTX 是通过抗炎及调节免疫过程而发挥治疗作用的^[9]。也有人认为, MTX 能抑制细胞的核酸、蛋白质及核蛋白的合成,从而使细胞增殖减慢或停止,因此可以抑制银屑病组织的细胞增殖^[9]

五、治疗疱疹样脓疱病

1989 年,屠善庆等人报道^[10]: 1 例疱疹样脓疱病人,入院后单独应用地塞米松 10 mg/d, 皮损未能控制,后加 MTX 每周静滴 1 次,共 6 次,总量 75 mg,痊愈出院。后因感冒、劳累过度,又先后住院 4 次,均用强的松 30 mg~15 mg/d, MTX 静滴,每周一次,总量为 60~75 mg。一般住院治疗 6 周左右,均痊愈出院。

MTX 作为免疫抑制剂与抑制白细胞趋化因子而起到治疗作用,同时又加强了皮质激素的疗效,减少其用量。

六、治疗肠道炎性疾病

1990 年,医药信息报报道^[11]: 应用 MTX 2.5 mg, 肌肉注射,每周一次,为期 12 周,治疗其它药物无效的 14 例节段性回肠炎和 7 例慢性溃疡性结肠炎。结果 11 例节段性回肠炎和 5 例慢性溃疡性结肠炎病人症状明显改善,其中 9 例病人经内窥镜检查证实缓解。

另外,国外尚有报道 MTX 用于治疗胆汁性肝硬化和硬化性胆管炎, MTX 可使病人的肝功能指标稳定改善,症状缓解,肝组织学明显进步。研究人员认为,该药是治疗原发性硬化性胆管炎的有效药物。国内还未见报道。

甲氨喋呤的副作用主要有:厌食、恶心、呕吐、胃部不适、口腔炎、脱发、困倦、白细胞或血小板减少,暂时性血清转氨酶增

高。如采用脉冲疗法,副作用一般较轻,且为可逆性。因此,MTX 在临床上的新用途逐渐被采用。

参考文献

- [1] 杨嘉林. 中华内科杂志,1988,27(12):772
 [2] Kremer JM & Lee JK. Arthritis Re Rheum,1986,29:822
 [3] 葛民泽. 中华内科杂志,1989,28(2):81
 [4] 中国医学论坛报,1988,10(2):10

- [5] J, Stangel. 国外学者来访报告,1986,6(5):45
 [6] 濮航林. 实用妇产科杂志,1987,3(2):94
 [7] 李世泰. 中华皮肤科杂志,1980,13(4):199
 [8] 杨擎宇. 中华皮肤科杂志,1988,6:363
 [9] McDonald CJ. J Am Acad Dermatol,1935,12(6):935
 [10] 屠善庆. 铁道医学,1939,17(3):149
 [11] 医药信息报,1990,3

黄连素的新用途——抗心律失常

山东省广饶县人民医院内科(广饶 257300) 王敬东

两千多年来,黄连素(Berberine,简称Ber)一直被作为清热解毒或抗菌药物应用于临床,虽早在四十和五十年代,就有人报道Ber对哺乳动物的心脏有与剂量有关的兴奋或抑制作用^[1,2],可惜未能进一步深入研究和应用于临床。直到近年来,人们通过大量的实验研究和临床应用,发现Ber是一种很有前途的抗心律失常药物,本文就此作一概述。

实验研究

1. 对心肌电生理的影响 实验研究表明,Ber可使豚鼠右心室乳头肌动作电位(APD)时程增宽,快反应心肌细胞有效不应期(ERP)延长^[3,4]。最近赵学忠等^[5]在狗身上先以1 mg/kg的硫酸Ber作为负荷量静脉注射,继以0.2 mg·kg⁻¹/min恒速静脉输入,结果使心室有效不应期延长平均达32.57ms、心室功能不应期平均达34.86ms、心房有效不应期平均达49.71 ms、心房功能不应期平均达46 ms。平均延长Q—T间期50 ms。而对窦房传导时间、窦房结恢复时间、校正窦房结恢复时间以及P—A、A—

H、H—V、P—R间期和QRS时间皆无影响。

2. 对血流动力学的影响 国外研究资料表明,Ber对心脏具有正性肌力和负性频率作用^[6],能改善充血性心衰狗的心功能^[7],国内唐青云等^[8]以狗为实验标本,恒速静滴0.1%盐酸Ber,通过观察左室内压峰值、左室内压最大变化速率、心电R波峰对应至曲线顶峰的时间间隔的变化,表明小剂量Ber(1~5 mg/kg)能兴奋狗的心肌,增强其收缩力;大剂量(10~30mg/kg)则抑制心肌,减弱其收缩力。智光等^[9]研究表明,静注和口服Ber均可使狗心衰模型产生有益的血流动力学作用,心排血量(CO)增加,左室舒张末压(LVEDP)下降,心率减慢。近来有动物实验表明^[10],Ber能增加狗和离体豚鼠颤动心脏冠状动脉血流量,能改善垂体后叶素引起兔心肌缺血性心电图改变,能预防和治疗麦角新碱引起的离体猪冠状动脉的收缩,Ber为0.1、1、10和100 μmol/L能使去甲肾上腺素的量—效曲线平行右移(呈特异性抑制)、为30和100 μmol/L能抑制5-羟色