

· 药物与临床 ·

他莫昔芬的临床新用途

苏佳(广西壮族自治区南溪山医院, 桂林 541002)

关键词 他莫昔芬; 非肿瘤治疗; 新用途

中图分类号: R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2002)06-0323-02

他莫昔芬(tamoxifen, TAM)是一种人工合成的非固醇类雌激素受体拮抗剂,在下丘脑-垂体-卵巢轴、子宫等靶器官对雌激素有较强的拮抗作用。其作用主要是与循环血液中的雌激素争夺雌激素受体, TAM与雌激素受体结合后使雌激素不能再进入靶细胞核内,从而不能发挥其作用。临床主要用于治疗乳腺癌、卵巢癌,此外 TAM对大肠癌、结肠癌、膀胱癌、肺癌等均有一定的治疗作用,随着科学研究的不断进展,尤其是激素与疾病的关系研究的不断深入, TAM的临床用途不断增多,现将 TAM的非肿瘤治疗的临床研究介绍如下:

1 用于创伤性牙周炎的治疗

大量研究表明,性激素在牙周炎的发病过程中发挥了重要的促进作用,它影响了牙周组织对菌斑等外来刺激的反应性。牙龈是性激素的靶组织,激素是通过受体而发挥作用的。鄢明明等^[1]应用丝线缝扎的方法建立大鼠创伤性牙周炎动物模型,试验性给大鼠服用 TAM,然后进行临床指标观察、组织学观察以及雌、孕激素受体免疫组化观察。其结果,给药组牙龈指数值、牙周袋深度值明显低于牙周炎组,二者间有极显著差异($P < 0.001$);经免疫组化 SP 法观察,给药组雌激素受体孕激素受体阳性率明显低于牙周炎组,二者间有显著差异($P < 0.05$)。从而说明性激素及其受体参与了牙周炎的致病过程,并发挥了促进作用。此实验说明,口服 TAM在创伤性牙周炎的形成过程中具有一定的抑制效应,提示可用内分泌方法治疗牙周炎,具有一定作用。

2 预防绝经后骨质疏松症

王素伟等^[2]选用健康 2 月龄雌性大鼠 30 只,随机分为假手术组、卵巢切除组(去势组)和 TAM 治疗组,应用静态、动态相结合的骨组织形态计量学的方法,来观察雌激素缺乏时骨骼的计量变化及 TAM 的防治作用。静态测定数据显示:去势大鼠 12wk 后, TBV% 较正常下降了 42.4%, 而 TAM 治疗组 TBV% 值接近正常组,表明 TAM 可有效抑制小梁

骨的丢失,与去势组比较有统计学差异($P < 0.05$),雌激素在维护骨平衡方面起重要作用。正常骨再建是骨形成和骨吸收周而复始进行且二者维持平衡,雌激素的缺乏,使骨形成和骨吸收这一偶联失衡,骨吸收的作用超过了骨形成的作用,最终导致骨量的减少。

研究证明^[3],卵巢切除后可使小梁骨体积的百分比下降 31%~81%, 17β -雌二醇可以使骨小梁体积增加 121%,说明骨骼对雌激素较为敏感。成骨细胞上存在有雌激素受体,并发现雌激素通过调节骨基质蛋白、细胞因子和转录因子对成骨细胞产生作用,为雌激素直接作用于成骨细胞,参与骨代谢提供了有力的依据。TAM 可以有效地抑制因卵巢切除后雌激素缺乏引起的骨量变化,其作用途径可能是:①通过直接作用于成骨细胞和破骨细胞,促进骨形成,抑制骨吸收;②通过抑制甲状旁腺激素和骨吸收调节因子(IL-1、IL-6 等)间接抑制骨吸收,以此来提高小梁骨体积。近来研究表明,雌激素还可通过受体结合途径直接作用于破骨细胞前体形成细胞的聚集和分化,产生抑制破骨细胞活性的作用,从而抑制骨吸收。绝经后骨质疏松症是一种高转换型骨质疏松症, TAM 是绝经后骨质疏松症的良好抑制剂。

3 抑制瘢痕成纤维细胞 DNA 及胶原合成^[4]

现代烧伤治疗中,瘢痕仍为一尚未解决的难题。烧伤后出现的增生性瘢痕,其病理特征为成纤维细胞过度增生及大量胶原形成。这些病理改变与全身激素代谢、多种细胞因子等导致成纤维细胞表型的转化有密切关系。TAM 系雌激素拮抗剂,可阻断细胞的 DNA 合成干扰各种生长因子,如 TGF- β 、IGF 等刺激细胞增殖效应。胡大海^[4]等利用体外分离及培养正常皮肤及烧伤后增生性瘢痕组织内的成纤维细胞;采用 ^3H -TdR 掺入和脯氨酸比色法,比较两种成纤维细胞经不同浓度 TAM 作用后 DNA 及胶原合成的变化。其结果表明, TAM 可抑制正常皮肤

及烧伤后增生性瘢痕成纤维细胞 DNA 及胶原合成,但对两种不同来源的成纤维细胞的抑制率显示明显的差异。相同浓度的 TAM 对增生性瘢痕成纤维细胞的抑制幅度显著大于正常皮肤成纤维细胞。TAM 使正常皮肤和增生性瘢痕成纤维细胞的 50% DNA 合成速率受抑制的浓度分别为 $(19.2 \pm 0.7) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(8.3 \pm 0.3) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$); 使 50% 胶原合成受抑制的浓度分别是 $(25.3 \pm 0.2) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(8.3 \pm 0.3) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$)。TAM 能有效地抑制体外培养的皮肤成纤维细胞的生长增殖及胶原合成;与正常细胞比较,烧伤后增生性瘢痕成纤维细胞对 TAM 的抑制作用更为敏感;药代动力学实验说明 TAM 的体内分布具有集中于皮肤组织的特异性。Lien 等^[5]的测定结果显示,TAM 在皮肤及皮下组织内的浓度比血清浓度高 9 倍及 16 倍,其代谢产物去甲基苯氧胺在皮肤内亦可达到血清浓度的 7 倍,而其他组织器官内未见升高。此外,TAM 可经表皮用药的方式,在皮肤局部内达到有效的治疗浓度,这对探讨应用该药治疗包括烧伤后增生性瘢痕在内的皮肤过度瘢痕化提供了有用的参考依据。虽然目前尚无 TAM 对烧伤后增生性瘢痕作用的临床应用报道,但实验发现其一定浓度时对烧伤后增生性瘢痕成纤维细胞显示的特异性抑制效应,对深入研究该药物的作用机制及临床应用提供了新的有价值的实验资料。

4 与米索前列醇合用抗早孕

霍琰等^[6]采用 TAM 配伍米索前列醇抗早孕与米非司酮合并米索前列醇抗早孕作随机比较,观察流产效果、完全流产后出血时间和用药后的副反应。研究组(TAM 组):TAM20mg 每日 2 次,共 4d,总剂

量 160mg。第 5 天上午阴道放米索前列醇 800 μg ,若 24h 内胎囊未排除,则第 6 天重复放置米索前列醇 800 μg 。对照组(米非司酮组):米非司酮 50mg,每日 1 次,共 3d,总剂量 150mg。于第 4 天晨口服米索前列醇 600mg。结果:完全流产率 TAM 组为 84.7%,说明米索前列醇与 TAM 有协同作用,能有效终止早孕。虽然完全流产率低于米非司酮组(90.9%),但统计分析两者间差异无显著性($P > 0.05$)。米非司酮合并米索前列醇终止早孕已广泛用于临床,但其完全流产后出血时间较长,平均时间多在 (14.0 ± 6.6) d 以上,而 TAM 组为 (10.3 ± 5.1) d 较米非司酮组明显缩短,差异非常显著($P < 0.01$);流产后一半以上在 8d 内,77.1% 在 15d 血止,出血时间明显缩短为该方法的优点。此方法的不足之处在于用药时间较长,且胎囊排出缓慢,病人等待时间较长。

参考文献:

- [1] 鄢明明,刘泓,詹乃茹,等. 三苯氧胺对创伤性牙周炎的抑制作用[J]. 中国急救医学,2002,20(3):155.
- [2] 王素伟,李海平. 三苯氧胺治疗去势大鼠骨质疏松的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2001,7(3):244.
- [3] Turner RT. Tamoxifen inhibits osteoclast mediated resorption of trabecular bone in ovarian hormone - deficient rat [J]. Endocrinology,1988,122:1146.
- [4] 胡大海,汤朝武,陈壁. 三苯氧胺抑制瘢痕成纤维细胞 DNA 及胶原合成[J]. 第四军医大学学报,2000,21(12):1527.
- [5] Lien EA, Solheim E, Ueland PM. Distribution of tamoxifen and its metabolites in rat and human tissues during steady - state treatment [J]. Cancer Res,1991,51(18):4837.
- [6] 霍琰,于凤华,王秀丽,等. 三苯氧胺、米非司酮并用米索前列醇抗早孕效果观察[J]. 河北医药,2001,23(11):810.

收稿日期:2002-07-01

表皮生长因子的临床应用

徐芳¹, 信艳红¹, 段艳冰², 屈岩³(1. 第二军医大学东方肝胆外科医院, 上海 200438; 2. 成都军区成都总医院, 成都 610083; 3. 解放军第 203 医院, 齐齐哈尔 161000)

摘要 目的:对表皮生长因子的临床应用作一综述,供研究者参考。方法:查阅国内外文献,对表皮生长因子作详细的介绍。结果:通过分析研究现状,总结表皮生长因子的临床应用。结论:近年来,表皮生长因子被广泛应用于临床,并在多方面取得了满意效果。

关键词 表皮生长因子;多肽;临床应用

中图分类号:R97

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2002)06-0324-03

表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)

是由 53 个氨基酸组成的低分子量单链多肽,具有多