

使去邪而不伤正。

(五) 临床应用: 三七、蚤休、玄胡、芦根、黄药子、川乌、冰片、麝香共为细末, 用大蒜汁等药物调成膏剂, 制丸口服者须把

麝香高压消毒后用, 膏剂或丸剂单位剂量为3g。贴敷药者须用膏剂, 口服者须用丸剂, 贴敷药者隔日2贴, 贴敷药的部位(痛点或经络压痛部位)。口服丸剂每日2丸。

米索前列醇简介

解放军145医院 李树备

前列腺素E1甲酯类似物米索前列醇(Misoprostol), 商品名喜克溃(Cytotex), 由美国Searle公司生产, 目前已获得FDA批准上市, 用于预防关节炎病人因服用治疗关节炎药物而引起的胃溃疡。

米索前列醇(MPT)是第一个被批准作为因服用非甾类抗炎药物所引起的胃溃疡的预防药物被FDA评定为1A最优先考虑的唯一药物。

MPT是人体内控制胃酸分泌的天然物质的复制品, 该药与关节炎药物合用可防止或减少胃溃疡及胃出血的发病, 可用于老年及虚弱病人在服用关节炎药物引起的十分危急的胃溃疡并发症。这类溃疡病人在大量出血或十分严重的情况出现之前往往无自觉症状或痛苦感觉。

有两个研究中心指出, 该药能十分有效地防止非甾类药物引起的胃溃疡, 但不一定能防止因服用此类药物而引起的腹部不适、胃痛和胃内产气。

MPT抑制胃酸分泌或代替被非甾类抗

炎药物所减少的天然物质前列腺素, 亦可影响肌肉状态变化, 包括子宫肌肉, 由此而导致流产。

MPT的作用机理是抑制胃酸分泌, 并通过胃刺激补充粘液和碳酸氢盐的分泌, 产生细胞保护作用。

MPT副作用最常见的是腹泻, 但程度较轻, 有自限性, 对子宫有收缩作用, 约有3—4%的女性患者月经期有经挛性疼痛。

在过去的十年中, 已引进许多能治愈消化性溃疡的新药。虽然这些药物作用机理不同, 但应用最广的抗溃药如H₂受体拮抗剂和制酸药, 都只能影响与侵袭因子有关的消化性溃疡的部分原因。但MPT的作用却是独特的, 它是第一个能在控制胃酸的同时产生细胞保护作用的药物。

需要长期服用NSAID的患者, 前列腺素的合成受到抑制, 对于这组高危患者, MPT可能有其优点。此外, 某些对H₂受体无效的溃疡患者, MPT亦可能有效。

新型抗癌药胺苯吡啶的临床应用

南京军区福州总院
南京军区军医学校

刘锡钧 齐荔红
许景峰

胺苯吡啶(Amsacrine, AMSA, SNE 11841) 化学名甲烷磺酰3-甲氧基苯胺盐

酸盐, 是近年来由Cain等人研究的新型抗癌药。

至今对它的药理作用进行了大量研究, 目前在美国进行的临床实验表明, 本品对白血病、柯杰金氏病, 非柯杰金氏淋巴瘤细胞瘤等各种恶性肿瘤有较好的治疗作用。本文就其作用及作用机理, 药物代谢和临床试用情况简介如下。

一、作用机理

Gormley 等人认为, 胺苯吡啶属细胞周期特异性药物, 它主要以抑制细胞生长繁殖过程中的DNA合成而发挥作用。在较低浓度时, 本品即能杀伤或阻抑细胞丝状分裂(G_2 期)。而对处在 $G_1 \sim S$ 期间影响较小。据研究表明对 G_2 期的DNA具有高度的亲和力, 它与腺嘌呤—胸腺嘧啶(F-A)硷基对相互作用, 而阻止DNA作为DNA复制和RN-A合成的模板。Issel等报道, 胺苯吡啶对中华hamster细胞(Chinesehamster cell)的增殖周期有特异性, 本品对细胞增殖周期的敏感性比细胞非增殖周期高2~4倍。

二、药代动力学研究

胺苯吡啶在胃肠道吸收较差, 因而通常经静脉给药, 口服本品剂量在 $120\text{mg}/\text{m}^2$ 时吸收最完全, 药物主要分布在肝脏, 胆囊和肾脏, 肺和脑以及肌肉、脂肪、膀胱、结肠等组织器官分布较少。在人体内, 本品以双室模型消除, $t_{1/2}$ 在 $0.27 \sim 1.4\text{h}$, $t_{1/2\beta}$ 为 $5.3 \sim 7.4\text{h}$ 。清除率为 $150\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$, 分布容积为 $87.12/\text{m}^2$, 有严重功能障碍的患者, 药物血象清除率降低, 半衰期则延长至 17.2h 。Stewart等人用同位素 ^{14}C 标记的胺苯吡啶对19名白血病患者和白血病伴有肝功能不全患者的研究也得到相同的结果。他们测定到 ^{14}C 标记物在白血病患者体内消除半衰期($t_{1/2}$)为 33.7h , 清除率为 $19.121/\text{min}/\text{m}^2$, 分布容积为 $57.82/\text{m}^2$ 。48h尿中测到31.6%的原型药物。而伴有严重肝功能不全的白血病患者其 $t_{1/2\beta}$ 为 146.2h , 清除率为 $9.91\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$, 分布容积为 $58.7/\text{m}^2$, 48h尿中测到42.4%的原型药物。由

此说明, 本品在肝脏中代谢。有严重的肝功能障碍的患者, 药物血浆清除率降低, 导致半衰期延长, 尿中原型药物增加。因此认为: 胆红素 $>2.0\text{mg}/\text{dl}$ 的患者使用本品治疗时剂量应减少25%。胺苯吡啶的消除方式: 主要在肝脏与谷胱甘肽结合、而后进入胆汁进行排泄。另据Hell等人报道, 肾脏的消除也很重要, 严重肾功能不全也会导致药物排泄的显著减小, 所以, 推荐尿素氮 $>20\text{mg}/\text{dl}$ 或血浆肌酸水平 $>1.5\text{mg}/\text{dl}$ 的患者, 使用本品时剂量应减少25%。

三、临床评价

研究证实, 胺苯吡啶对治疗急性淋巴细胞白血病和非淋巴细胞白血病具有良好的疗效。一个疗程给予 $500 \sim 750\text{mg}/\text{m}^2$, 161例顽固性或复发性非淋巴细胞白血病患者有28%完全缓解。缓缓平均时间为12周(3—27星期)。本品加高剂量的阿糖胞苷合并治疗复发性急性非淋巴细胞白血病40例, 完全缓解率达70%, 其疗效与常规的柔红霉素复合剂疗法一致(柔红霉素+阿糖胞苷+巯基嘌呤)。本品与阿糖胞苷和5-巯基嘌呤联合使用治疗早期粒性白血病7例, 完全缓解率为100%。对急性淋巴细胞白血病, 单用胺苯吡啶, 完全缓解率仅为17%, 但与阿糖胞苷联用, 37例患者的初步缓解率为60%, 完全缓解率为46%。但与氮杂胞苷合并使用较不成功, 完全缓解率仅为6~38%。另外, Reating等人发现, 胺苯吡啶与长春新硷、阿糖胞苷和强的松联合治疗急性淋巴细胞白血病的疗效是柔红霉素+长春新硷+阿糖胞苷+强的松疗效的2倍, 但其毒性也比柔红霉素合并疗法要高。在另一项研究中, 82例非淋巴细胞白血病患者在用其它药物, 包括蒽环类药物治疗无效而改用本品, 其完全缓解率高达30%, 说明胺苯吡啶和蒽环类药物之间无交叉耐药性反应。另据报道, 胺苯吡啶治疗对anthraeyline反应性低的患者尤其有效。但限于病例数较少, 尚待进一步临

床观察。

胺苯吡啶对其它白血病的疗效较低,据报道,一个疗程给予 $840\sim 1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的8例病人中有2例(25%)完全缓解。另外8例给药剂量在 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 的患者均未完全缓解,且时间短暂。胺苯吡啶对儿童白血病的作用也进行了初步的临床观察,一疗程给予 $140\sim 750\text{mg}/\text{m}^2$,49例淋巴细胞白血病完全缓解率为22%,21例非淋巴细胞白血病完全缓解率为30%。对复发性淋巴瘤,单剂量给予胺苯吡啶经约200例临床研究表明,51例何杰金氏病患者使用本品未见完全复介,部分缓解率也仅达18%。116例非何杰金氏淋巴瘤,总缓解率为19%,完全缓解率仅4例。胺苯吡啶等鬼臼乙叉苷(Etoposide)联合使用治疗淋巴瘤的总有效率达54.7%,但有人认为这可能是鬼臼乙叉苷所起作用的结果。另外本品对实体瘤可能无效,在已进行的2000名成年人和儿童实体瘤患者的临床研究中,本品的总有效率仅为4.2%。Ioule等人详细分析了75例包括肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、肾细胞癌、颈十癌和胰腺癌等肿瘤患者的病例后认为,本品对实体瘤无效。使用高剂量胺苯吡啶继之进行自体骨髓移植,可能会提高效果,但也未必具有很大的临床意义。

四、不良反应

胺苯吡啶不良反应等剂量相关,用于治疗肿瘤时,主要剂量限制性毒性为骨髓功能的抑制。此种毒性反应在每3~4周给予剂量 $20\sim 120\text{mg}/\text{m}^2$ 时即会出现。粒细胞平均最低计数为 $1200\sim 1800/\text{mm}^3$,血小板

计数为 $192000\sim 209000/\text{mm}^3$,给药后7~15天达最低水平,21~23天有所恢复,由于骨髓抑制,感染常有发生,也可能发生出血。但对于白血病,胺苯吡啶抑制骨髓这一毒性并不重要。

本品也产生明显的胃肠道反应。最主要和常见的是粘膜损伤,当剂量 $< 450\text{mg}/\text{m}^2$ /疗程时,只有少数病例发生。当剂量 $> 650\text{mg}/\text{m}^2$ /疗程时,则很常见。 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 或更大剂量时约有80%患者出现口腔粘膜损伤,增加了感染的机会,发生恶性溃疡,因此限制了患者的口服用药。恶心和呕吐可能出现,但较轻微,给予止吐药即可控制。本品大剂量时可见腹泻发生。

胺苯吡啶对肝脏,心脏和神经毒性已有报道,使用本品约有30%临床表现如胆红素水平增加,偶见肝脏毒性致死。心脏毒性反应在最初级动物研究中未观察到,但是在使用本品的患者中,观察到约有2.3%的人出现心脏毒性反应,如充血性心衰,低血钾,严重心律失常,使心电图QT间期延长。Steithrz等研究认为,胺苯吡啶产生心脏毒性的一般情况是在48h已接受anthracycline $240\text{mg}/\text{m}^2$,使用本品的剂量超过 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 时,或本品与anthracycline联合用药的总剂量超过 $900\text{mg}/\text{m}^2$ 时出现。胺苯吡啶的神经毒性一般较为少见,使用本品后仅见4例癫痫发作报告。其它中枢神经系统付作用包括头痛、嗜睡以及外周神经萎缩、中枢抑制和轻度听力丧失只有少数病例发生。

致谢: 本文经苏开仲同志修改。

(参考外文文献13篇略)

“全国中药新药审批研讨会”在杭举行

卫生部于10月25~31日在杭州召开了“全国中药新药审批研讨会”。来自全国30个省市自治区及解放军的药政、药检、研究单位及药厂等170余名代表参加会议。卫生部药政局栗福民副局长、浙江省卫生厅王绪鳌副厅长参加了会议。栗副局长就中药新药审批的存在问题、中医经验方和中药新药开发的关系问题及今后的研究方向作了重要讲话,有关专家作了“中药新药审批的管理要求”,“中药新药审批现状及有关问题”,“中药的质量标准研究”及“中药的药理、临床研究”等讲座。

浙江中医药研究院 戴诗文