

每月一次服用酮康唑400mg做为PV的初始治疗和预防治疗剂量的疗效进行了研究。所有的22名患者在一次性服用400mg酮康唑后一个月时随访,皮损均消除,以后继续每月单剂量400mg,连续4~15个月,其中2名患者未能随访,一名患者复发未确诊的色素沉着缺乏斑,19名(95%)未再出现症状。该疗法耐受性好,无不良反应。

在迈阿密Beach、Zaias进行的双盲实验,与安慰剂作比较,研究了日服酮康唑200mg 5d及10d疗程的疗效。39名病人中有35名在治疗后20天的随访时不见皮损,两种治疗方案的疗效并无显著差异。

不良反应

上述研究中涉及的400例病例中,不良反应发生率为11%,然而仅有3例严重不良反应而被迫停药,其中1名因头痛及其他不适于4天后停药,症状立即解除,另一名病人服用一片后即发生非特异的病物过敏反应,还有一名病人因腹痛及腹泻而停药。无症状的短期肝酶升高是最常见的不良反应,见于其中9名病人(2.25%),也常见于长期用药者。

上述各项研究均记述了酮康唑治疗PV的不同方法,临床最低剂量及治疗方案应根据病人状况及气候条件而定。采用本文述及的低剂量疗法(如每月单剂400mg,疗程15个月或每日200mg,疗程5d)可使明显的肝毒性降至最低。在英国有关82名病人发生可能与酮康唑相关的肝反应,其中仅有1名

在治疗的前10d就发生反应(该病人患有术后败血症,并正在服用多种具有肝毒性的药物)。据报道,1例与酮康唑有关的死亡病例见于1名日服酮康唑200mg,疗程8周的老年妇女。另1例死亡报道是1名有肝炎史的52岁妇女,她在治疗甲癣的第9周时便产生黄疸,继续用药,5周后死于肝功能衰竭。使用酮康唑偶有过敏反应,还有一名病人患有咪唑类抗真菌药物交叉过敏反应。Boreui特别提到单剂量200mg即可解除症状, Jones也推荐用“两个周六”疗法,即连续在两个周六服用酮康唑400mg,然后稍微加大剂量治疗。这种方法可使间质层中药物有效浓度保持14天以上,并使全身毒性降至最低。

建议

治疗方案必须根据具体病例而定。在决定使用较安全但又较麻烦的局部治疗或使用酮康唑全身治疗时,必须衡量治疗所带来的益处及风险大小。对某些特定病人,单剂400mg或短期(日剂量200mg,5天)酮康唑治疗对PV有很高的疗效,在此剂量下,似乎不必进行肝功能监测。当患者对以上方案治疗无效时,应考虑继续服用酮康唑(有风险)或改用较安全的局部治疗。其他疗法包括一开始用酮康唑全身治疗,然后每月一次局部治疗以防病情复发。

〔DICP, Ann Pharmacother《药物治疗学纪事》,25(4):395~8,1991(英文)〕

黄连素药理的研究进展

上海第二军医大学生物教研室

黄才国 储钟禄 杨志铭

黄连素为多种中药材的有效成份,它的药理作用非常广泛。近年来黄连素药理作用的研究相当活跃。本文旨在综述八十年代后期国内外黄连素药理作用研究的进展。

一、黄连素的抗心律失常作用

黄连素对心律失常的治疗范围非常广泛,包括对急性冠脉阻塞或药物所致的(如洋地黄类)折返或自主节律所致的、室性及

室上性的各种类型的心律失常均有预防和中止作用。关于黄连素抗心律失常作用机理现在还众说不一,有待进一步研究。

象多数抗心律失常药物一样,黄连素不仅延长动作电位时程(APD),而且也延长有效不应期(ERP)⁽¹⁾。心肌的不应期延长可使前期冲动不易引起折返激动,也可能中止折返激动的持续进行,黄连素主要通过延长APD的平台期而使APD和ERP延长,其作用机理可能在于小剂量的黄连素能直接或间接地促进钙穿膜内流,⁽²⁾这与大多数抗心律失常药物抑制心肌功能不同。黄连素具有正性肌力作用,这对于伴有心衰之心律失常者似更有利。但是较大剂量或较长时间的黄连素作用于心肌,反而阻滞了Ca²⁺通道,抑制细胞外Ca²⁺内流,使细胞内Ca²⁺浓度减少,心肌收缩力下降,这可能是黄连素超过一定剂量或长时间给药造成心肌收缩下降的原因,也可能是临床上静滴黄连素曾引起患者心肌受抑制甚至死亡的主要原因。

黄连素的抗心律失常还可能与它抑制心肌细胞快Na⁺内流⁽³⁾与增加心肌细胞钾的外流有关。⁽⁴⁾心室肌细胞动作电位的V_{max}可以间接地代表心肌快Na⁺内向离子流[iNa],黄连素降低心室肌的V_{max},表明其可能有抑制心肌快Na⁺内流的作用,小剂量的黄连素有增强乙酰胆碱的作用,可增加膜的钾电导而增加细胞内钾的外流。

Sheridan⁽⁵⁾等报道,心肌缺血时 α -肾上腺素能受体反应增强,并因此而导致电生理紊乱,产生儿茶酚胺导致对缺血性心肌引起的心律失常,而且 α -受体阻断剂可以明显地减轻因冠状动脉阻断所致的室性心律失常,黄连素对 α -受体有抑制作用⁽⁶⁾,这可能是它抗心律失常的又一重要机理。

二、黄连素的降血压作用

黄连素能使麻醉犬、猫、兔、大鼠、蛙及不麻醉大鼠,产生明显降压,且随剂量增加降压幅度与时间也增加,反复给药无快速

耐受性⁽⁷⁾,降舒张压的程度较收缩压大。

对于黄连素的降压作用机理,许多学者作了有益的探讨,归纳为以下几点:

1. 黄连素对心脏及其它组织的作用

黄连素能与胆碱酯酶的活性中心的 γ -阴离子部位结合,竞争性抑制了多种动物血清、脑、心房、脾等组织的真性和假性胆碱酯酶活性,且对真性胆碱酯酶的抑制更为强烈,故能增强和延长乙酰胆碱及迷走神经的降压反应。

黄连素对心率的影响,虽以负性频率为主,但因其竞争阻断突触前膜的 α_2 受体,促进交感神经释放去甲肾上腺素,在降压时也能使心率变化不大,甚至加快。而且黄连素对心脏产生正性肌力作用,因此减慢心率不是重要的降压机理。

2. 对血管平滑肌的作用

早先报告黄连素能直接作用于血管平滑肌,使四肢皮肤及部分内脏血管扩张,也能扩张冠状动脉,增加冠脉流量⁽⁷⁾,以后用离体兔主动脉和肺主动脉及猫冠状动脉实验证明黄连素(0.1~100 μ g)无直接扩张血管作用,但能拮抗肾上腺素、去甲肾上腺素,麦角新碱和苯福林引起的收缩。黄连素可使大鼠肛尾肌和兔主动脉条对去氧肾上腺素的累积量一效曲线平行右移,不降低最大反应⁽⁸⁾,表现为竞争性抗 α_1 受体。对非 α 受体激动剂血栓素A₂、5-羟色胺及氯化钾引起的收缩反应无拮抗作用。据此认为,黄连素的血管舒张作用与 α 受体阻断作用有关,黄连素阻断 α_1 受体的作用可以解释其降低舒张压的作用。

三、黄连素的抗血小板作用

陈其明等⁽⁹⁾在研究黄连素降血糖作用的同时,发现黄连素对由ADP诱导的家兔血小板聚集有明显的抑制作用。储钟禄等⁽¹⁰⁾报道黄连素对ADP、胶原、花生四烯酸和钙离子载体A₂₃₁₈₇诱导的兔血小板聚集和ATP释放均有抑制作用,其中以对胶

原诱导的血小板聚集和ATP释放抑制作用最强。黄伟民⁽¹¹⁾等首先应用黄连素治疗血小板高聚集率患者,黄连素可显著地降低患者的血小板聚集率,有效率为95%,应用黄连素与应用潘生丁合并阿司匹林几乎有相同的疗效。

关于黄连素抗血小板作用的机理,目前这方面的报道还相当少。黄伟民等⁽¹¹⁾认为黄连素的抗血小板作用是因为它能升高血小板的CAMP,他们的另一项研究(尚未发表)已证明黄连素具有与放射性配基³H—育亨宾竞争抑制血小板 α_2 受体的作用,可以解除 α 受体的兴奋而引起的对腺苷酸环化酶的抑制作用,使CAMP含量升高。

我们也对黄连素的抗血小板作用进行了初步探讨⁽¹¹⁾,结果发现黄连素显著抑制了由胶原、ADP和AA引起的家兔血小板TXA₂的合成,静脉给药显著降低了血浆中PGI₂的含量,但不影响家兔静止血小板CAMP的含量。据此我们认为黄连素的抗血小板作用可能是抑制了磷脂酶A₂、磷脂酶C和/或环氧化酶,有待实验进一步证明。

四、黄连素的抗菌作用

黄连素最早是作为抗肠道细菌药来应用的,用于治疗腹泻、阿米巴病、咽部化脓性感染等,显示了广谱的抗菌作用。对人体没有什么毒性,黄连素抗菌作用的机理是它能嵌入DNA和磷脂双层⁽¹³⁾以及抑制了乙醇脱氢酶和黄嘌呤氧化酶,从而抑制了逆转录酶的活性,阻滞了某些病毒的复制。

但是在某些情况下,即使很高浓度的黄连素也不能抑制某些细菌的生长,说明黄连素除了直接抗菌外,还有其它作用机理。

Rabbani, G. H. T⁽¹⁴⁾和Sack, B. B⁽¹⁵⁾发现黄连素治疗肠毒性大肠杆菌感染

所以有效,主要不是作用于这种大肠杆菌,而是抑制了宿主的分泌。1988年Daxi Sun⁽¹⁶⁾的研究发现,黄连素抑制了化脓性链球菌与上皮细胞,纤维连接蛋白和十六烷的粘附,而这些粘附与链球菌表面上存在的脂磷壁酸质(Lipoteichoic acid, LTA)有关。而黄连素能促使LTA从链球菌细胞释下或直接影响了链球菌表面LTA与宿主细胞表面的纤维连接蛋白形成复合物,从而阻滞了链球菌的粘附作用。

(本文承谈一中教授审阅,特此致谢)

参 考 文 献

1. 黄伟民等: 心电学杂志, 1987; 6: 49
2. Shaffer JÉ. Fed Proc 1983; 42: 1131
3. 汪永孝等: 西北药学杂志 1987; 2(4): 11-14
4. 温柏林: 中华心血管杂志 1988; 16(5): 277
5. Sheridan DJ, et al. J Clin Invest 1980; 65: 161
6. Greco, PJ et al. IRCS Med Sci 1983; 11: 570
7. 王浴生: 中药药理与应用. 第1版 北京: 人民卫生出版社, 1983: 968
8. 罗来源等: 中国药理学报 1986; 7: 407
9. 陈其明等 药学报1987; 22(3): 161
10. 储钟禄等: 第二军医大学学报 1989; 10(2): 193
11. 黄伟民等: 中华血液学杂志 1989; 10(5): 228
12. 黄才国等: 中国药理通讯 1990; 7(2): 19
13. Chaudhuri, K, R. et al: Indian J Biochem Biophys 1983; 20: 188
14. Rabbani, G, H, T et al: J. Infect Dis. 1987; 155: 979
15. Sack, B, B. et al: Infect Immun 1982; 35: 471
16. Daxi Sun et al: Sept, 1988; 32(9): 1370