

愈或改善大约占治疗病人的60%，除了一个参加中心外这种治疗效果与AMB有记录的成功率相仿。另外也评价了艾滋病人原先治疗后脑脊液培养为阴性用FCZ（一般为100或200mg/d）的维持治疗，平均随访期为10周到11月之间，在59例病人中有7例临床复发。对每日口服FCZ(200mg)和每周静注一次AMB(1mg/kg)的对照比较正在进行。

传统剂量的FCZ，在日本小规模地试用于治疗肺曲霉感染时，疗效不大满意。FCZ50或100mg每日一次单用或增加鞘内注射抗真菌药治疗球孢子菌性脑膜炎获得临床好转，不过这种真菌病仍会复发。

#### 五、副作用

FCZ一般耐受良好。临床每日应用50~400mg剂量，不良反应总发生率约为16%，最常报道的有恶心、头痛、皮疹、腹痛、呕吐、腹泻。只有1.5%病人因副作用而停止治疗，1.3%病人因实验室异常一最常见为肝功异常而停药。偶而，艾滋病人治疗中发生剥脱性皮肤反应，但是FCZ在这一反应中的作用不明。肝脏毒性罕有报告，偶见于有严重潜在疾病接受FCZ和合并其它肝毒性药物的病人。这种反应与FCZ的相关性还不清楚，因为可能是严重的，病人在治疗期间发生肝功能异常或皮肤红疹必需严密监视。

#### 六、用量与用法

每日剂量不管口服或静脉注射都是相同。对口咽部念珠菌病或食道念珠菌病推荐用量为第一天200mg，随后每日100mg，对口咽部念珠菌病至少要用2周。食道念珠菌病要用药3周，症状消退后至少要用2周。对妇女急性阴道念珠菌病推荐一次口服剂量150mg。

治疗严重的念珠菌病或隐球菌性脑膜炎推荐用量第一天400mg，以后200mg，每日一次，如果临床需要可增加到400mg。对深在部位念珠菌病病人最短治疗时间为4周。治疗隐球菌性脑膜炎病人在脑脊液培养阴性之后需要接受有效治疗10~12周，此后每日一次用FCZ200mg防止艾滋病人脑膜炎复发。

少数3岁以上儿童用FCZ3~6mg/kg/d治疗是安全的。

下列用量方案推荐用于肾功能障碍的病人：病人肌酐清除率超过0.8ml/sec (50ml/min)用全量，肌酐清除率在0.35~0.8ml/sec (21~50ml/min)用半量，肌酐清除率在0.18~0.35ml/sec (11~20ml/min)用1/4量。在每次常规血液透析方案后推荐用全量。单次用药治疗不需调整。

【Drugs《药物》，30(6)：877~916，1990(英文)】

## 酮康唑治疗花斑癣：临床试验评述

林海松 吴义杰节译 张钧校

PV是一种皮肤表面真菌感染，它能产生不同程度瘙痒的着色过少及着色过度性脱落斑，常见于躯干上部、头部及颈部。青春后期，特别是年青的成年人，更常患此病。该病复发率高，特别是处于湿热的环境中。其病因可能是正圆瓶形酵母菌，也有人认为

是卵状糠疹癣菌。糠秕马拉色氏霉菌是正圆瓶形酵母菌的菌丝体形式。

酮康唑是一种咪唑衍生物，能改变真菌细胞中膜结合酶的功能。这主要是通过抑制麦角甾醇的合成，从而使它的C-14甲基甾醇前体（羊毛甾醇）及各种饱和脂肪酸积聚

而实现。

肝毒性是应用酮康唑的一个潜在问题。尽管因长期服用酮康唑无症状却肝酶暂时的升高是相当常见,但有症状的肝炎样反应在12000名患者中仅有1例,远远低于报道的正常人群的肝炎发病率。患甲癣的老年妇女似乎更易得有症状的肝反应,其它易感因素是曾有肝炎史或药物特异反应史以及以前曾应用过灰黄霉素治疗。不良反应通常发生于治疗开始后的最初几周至一个月内,并且在治疗停止后反应减退,但在有明显的肝反应后仍继续服用酮康唑,则可能是致死性的。

PV的传统的皮肤表面治疗方法(诸如硫化硒、砒硫锌、各种角质层分离剂,1、2-丙二醇、咪唑化合物霜剂)既麻烦、又脏、又费时,并且要使治疗成功需要患者很好地配合,口服酮康唑是一种简便、易耐受的替代疗法,尤其是对于短期治疗。尽管该药物的多种疗法对于PV的治疗均有效,但在皮损消除后预防复发方面的研究较少。可供选择的治疗或预防疗法是:在能够维持疗效及预防复发或尽可能延长复发时间的同时,服用最低剂量的酮康唑(以减少肝毒性)。

### 临床研究

1980年,委内瑞拉的Borelli,首次报道了酮康唑治疗PV的大规模研究,用药量从单剂量400mg到每日1~2次200mg治疗4周,82例患者中有78例皮损消除。但没有进一步研究寻找最佳治疗方案。6例复发后重新用药或开始各种预防治疗方案。复发出现在发生于最后一次用药后的1.5~11个月。

1981年香港研究对两个治疗组进行了检查。第一组患者24名,酮康唑日剂量200mg,用药28天,并在第28天及停药后第28天,第70天作评价。第二组病人用药14天,然后检查,没有进行随访。所有患者在治疗时皮损消除,17名接受随访的患者在治疗结束后70天内未见复发。

Urcuyo与Zaias在1982年首次发表了双盲研究结果。10名患者日服酮康唑200mg,连续2周,4周后随访,有9人皮损消除,而服用安慰剂的10名患者中仅有2人皮损消除。治疗中未见任何不良反应。

瑞典的Faergemann和Djarv首先强调了治愈患者的预防复发的问題。32名患者日服酮康唑200mg,3周后疗效评估,此时26名患者皮损消除,其余患者继续治疗两周,此时,与第一组一起进行疗效评估,32名患者皮损全部消除,他们当中有30人继续进行安慰剂对照的双盲试验,以研究酮康唑的预防效果,病人日服酮康唑200mg,每月连续用药3天,随访时间从3个月到11个月不等。8例复发,其中7例出现于安慰剂组,另一例出现于用酮康唑组。

在以色列, Schewach-Millet等对101例经各种局部治疗无效的患者进行了研究,患者日服酮康唑200mg,连续用药1~4周(平均2.2周),每周检查,患者在皮损消除后即停止治疗,并在停药后2周及8周时进行随访检查,在8周时无一例复发,但在第10个月时有4例复发。

在伦敦, Hay和Midgely比较了5天、15天和25天疗程的治疗效果。患者在开始服用酮康唑后第28天和第70天进行检查,根据治疗期的长短,有67~81%的患者皮损消除,三组治疗效果并无显著性差异。

在康涅狄格州, Savin进行了一项双盲试验。患者早餐后服用酮康唑200mg,连续4周,与安慰剂比较。在开始用药后4周、8周及1年时检查。34名服用酮康唑的患者中有33名在第四周治愈并且在第八周时也这样。在这33名患者中,有21名(64%)在一年后仍未复发,但有12名(36%)复发。27名服用安慰剂的患者皮损未消失,改用咪康唑局部治疗,仅有9名(33%)患者皮损消除,且其中的6位在第二年复发。

在加利福尼亚州, Rausch和Jacobs对

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化教研室

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