

· 药物与临床 ·

化学抗病毒治疗带状疱疹及有关问题

虞瑞尧

(解放军总医院皮肤科 北京 100853)

一、带状疱疹概述

1. 带状疱疹的流行病学

侵犯人类的疱疹病毒现在已知的有 5 类:单纯疱疹病毒 I、II (HSV I, HSV II); 水痘-带状疱疹病毒 (Varicella-Zoster virus, VZV); 巨细胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV); Epstein-Barr 病毒 (EBV); 人类疱疹病毒 VI、VII (Human herpes virus VI, VII, HHV VI, VII)。

据研究,人类是 VZV 唯一贮主 (reservoir)。带状疱疹以侵犯周围神经为疾病的本质,皮损仅仅是疾病的体征。因为它好发于胸神经的胸部,又有难以忍受的疼痛,故俗称缠腰龙,英文名 Herpes zoster, 俗称 Shingles。

带状疱疹是皮肤科常见病和多发病。美国^[1]1974 年患带状疱疹 40 万人,总计就诊次数 175 万人次,其中 75% 患者多次复诊。复诊的主要原因为带状疱疹后遗神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN), 这种后遗症在 55 岁以上病人中的发生率为 25%。随着某些疾病 (如血液病、恶性肿瘤、结缔组织病、脏器移植等) 长期需要应用免疫抑制药物治疗,而导致严重、危及生命的 VZV 感染发生率的增高。

带状疱疹病人先受过一次 VZV 感染 (即幼时发过一次水痘), VZV 潜伏在背根神经节内。对因患带状疱疹死亡的病例尸解发现其背根神经节的神经细胞呈卫星状态 (satellitosis), 有淋巴细胞浸润和退行变, 神经节细胞出现核内包涵体。这种潜伏的 VZV

一旦受到某种刺激将其激活而发病。但是 VZV 很少再次被激活, 也就是说带状疱疹很少复发。

带状疱疹的发病率为 3.4 例/1000 人。10 岁以下发病率最低, 为 0.74 例/1000 人; 60~80 岁老人为 5.09 例/1000 人; 而 90 岁高龄发病率最高达 10 例/1000 人。带状疱疹的年度发病率为 4.8 例/1000 人, 其中 45% 为 45 岁以上的病人。孕妇患水痘, 其孩子 2 岁内可以发生带状疱疹。免疫受损病人的带状疱疹可以成为严重、危及生命的疾病。患恶性增生性疾病和脏器移植病人可以发生播散性 (或称泛发性) 带状疱疹, 其危险性很大, 也可伴发内脏 (如肺、肝、心、神经) 病毒病, 其死亡率高达 20%。

2. 带状疱疹的临床症状

带状疱疹是一种自限性疾病, 不予治疗经过 2~3 周也能自愈。多数情况它只侵犯一根神经, 临床上以胸神经和头面部三叉神经为最好发部位。在受累神经分布区内有红斑, 其上有集簇性小水疱, 偶而可演变为脓疱。自觉烧灼、针刺、绞拧、电击或抽搐样疼痛, 白天和黑夜一样持续性疼痛, 严重影响病人休息和睡眠。当免疫受损的病人病情较重时可坏疽性带状疱疹。

(1) 播散性带状疱疹 这种情况只见于免疫受损的病人。有二种临床表现: 一种是在一根受累神经分布区有皮损外, 在远隔部位有散在病毒性小水疱, 其总数超过 12 个即可确诊为播散性带状疱疹。另一种为全身广泛、

散发的病毒性小水疱,尤似小水痘一样,但它不是水痘,而是播散性带状疱疹。因为它是一种病毒血症,所以病情重笃,病人伴有发热等全身症状,病人一般情况较差。

(2)眼带状疱疹 三叉神经第一支带状疱疹可同时侵犯角膜。结膜充血,角膜上有水疱,虹膜睫状体炎,眼睛发红、羞明、流泪、疼痛,愈后残留疤痕,严重影响视力。

(3)耳带状疱疹(Ramsay-Hunt syndrome) 带状疱疹侵犯到膝状神经节时,外耳道及耳廓发生红斑、水肿、水疱和疼痛,同时伴有恶心、呕吐、眩晕、共济失调等,带状疱疹患侧出现面瘫。

(4)肠带状疱疹 当腰神经受累发生带状疱疹的同时,脊髓前角运动支受累发生肠蠕动减弱,造成肠麻痹。发生严重的鼓胀,腹部膨隆,叩诊呈典型鼓音,X线拍片可有液平面出现。

(5)膀胱带状疱疹 当骶神经发生带状疱疹,同时累及前角运动支,发生膀胱括约肌麻痹、不能自动排尿,逐渐发生尿潴留,需要导尿

3. 带状疱疹的并发症与后遗症

(1)并发症 免疫功能低下的病人,因发生病毒血症可以出现VZV脑炎、肝炎、肺炎、葡萄膜炎、此时病情重笃,有一定的死亡率。

(2)后遗症 PHN是最常见最棘手的后遗症。PHN是指带状疱疹皮损吸收消退后仍持续神经疼痛。这种情况多见于老年人,年龄越大发生率越高。疼痛的部位比较深,不在皮肤上而在深处。疼痛呈针刺样、烧灼样,疼痛难忍,不得安宁。同时皮肤伴有感觉异常,薄薄的内衣碰在皮肤上也有刺痛感、不适感。PHN在治疗上非常棘手。50岁以上患者PHN的发生率为60%。

4. 带状疱疹的诊断

带状疱疹在出疹前诊断非常困难,发疹之前受累神经分布区域有疼痛,这种疼痛部

位较深、较重。发生在不同部位就容易误诊为不同的疾病,如心绞痛、急性胰腺炎、胸膜炎、胆囊炎、阑尾炎、肩周炎、肌纤维织炎等等,给予针灸、拔火罐、贴膏药及相应的治疗措施。这种疼痛一般要经过2~3天才开始发疹。

带状疱疹在出疹之后诊断非常容易。发病前局部有疼痛,沿神经走行的分布区域内有红斑、集簇性小水疱。一般无需做什么特殊化验,根据临床症状即可确诊。

二、带状疱疹的治疗指导原则

1. 带状疱疹治疗的目的

带状疱疹为自限性疾病,故治疗目的是:减轻痛苦,缩短病程,减少并发症和后遗症。

2. 带状疱疹治疗的目标

首先要清楚地认识到带状疱疹侵犯的是神经,而皮肤只是受害的靶器官。换句话说疾病的根在神经上,不是在皮肤上,因此治疗的目标是神经,而不是皮肤。

3. 带状疱疹治疗的正确方法

过去用维生素B₁、B₁₂,板兰根肌注治疗带状疱疹,这些都是低水平、非治本的办法。更有甚者寻找各种各样的偏方在皮肤上涂得厚厚的。这种错误的治疗方法非但不利于病,反而使病情加重。正确的治疗方法是针对VZV进行抗病毒治疗。

三、带状疱疹化学抗病毒治疗

Snoeck等^[1]介绍的抗病毒化学药物有20个(见图2),限于篇幅,本文只介绍安全、可靠、毒性低、疗效高、剂型多、使用方便、临床已广泛应用的阿昔洛维(无环鸟苷 acyclovir,商品名舒维疗 zovirax),结构式见图1。

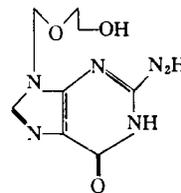


图1 无环鸟苷

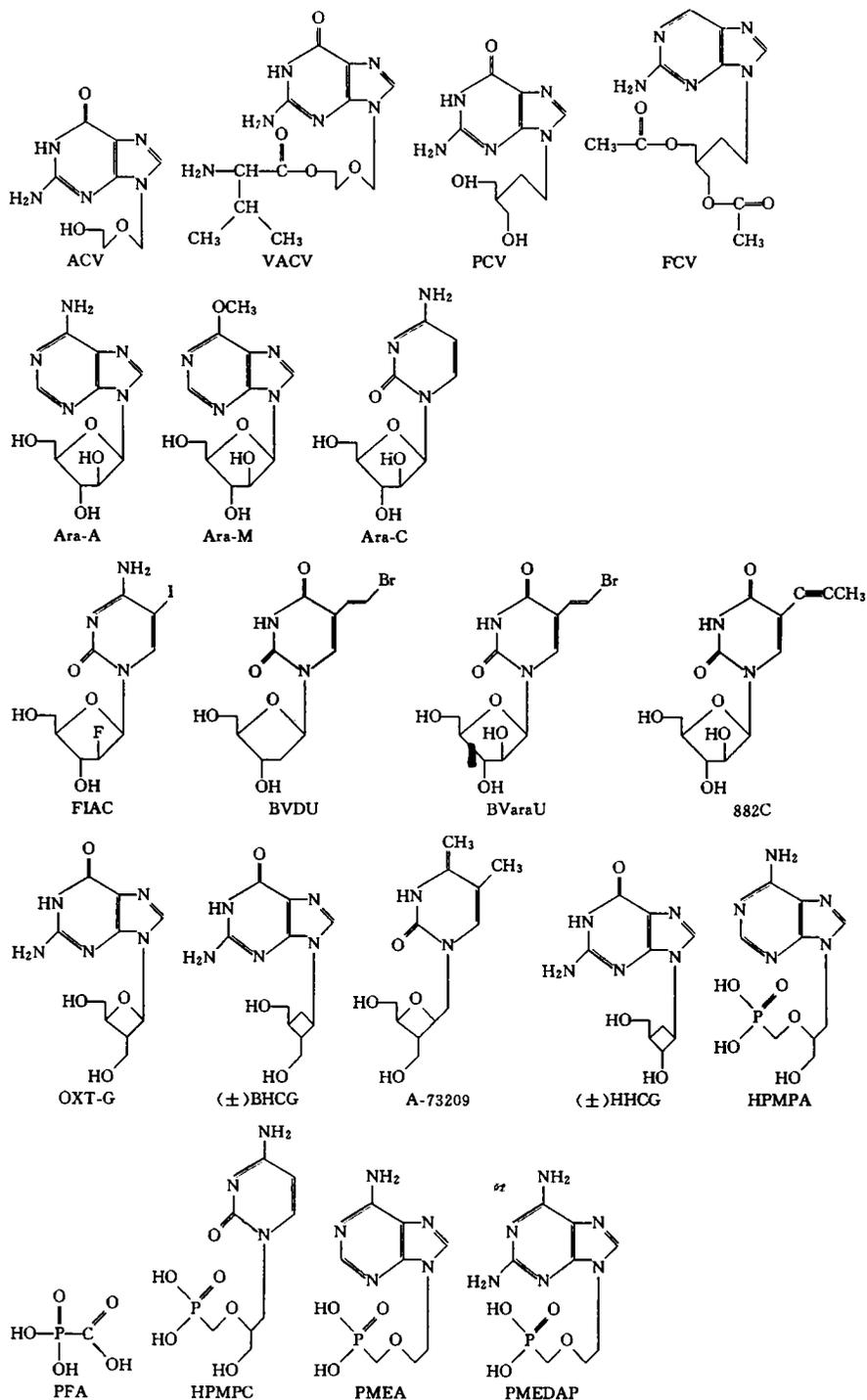


图 1 Snoeck 等介绍的 20 个抗疱疹病毒药结构式

1. 阿昔洛维的药效学及药动学

阿昔洛维为无环鸟嘌呤核苷 (acycloguanosine), 原代号为 BW-248U, 化学名

2-氨基-1, 9-二氢-9-[(2-羟乙氧基)甲基]-6H-鸟嘌呤-6 酮, 它是在 9 位上带有无环侧键的鸟嘌呤衍生物, 是一种人工合成的嘌呤

核苷抗病毒药,1982年由英国 wellcome 公司研制生产,并获专利。阿昔洛维有较好的抗病毒活性(见表1)^[3],比阿糖腺苷强160倍。阿昔洛维的终末半衰期为2.9小时,因之需要每4小时口服一次。大部分药物以原形通过肾脏排泄,它的肾脏清除率大于肌酐。阿昔洛维口服后吸收既慢又差,口服后的生物利用度只有10%~20%,口服200mg,其血浆浓度只有1~3 μ M/L

表1 阿昔洛维抗病毒活性

病毒	IC ₅₀ (μ M)
HSV 1, HSV I	0.1-3
VZV	5-12
CMV	20-200
EBV	0.3-7
HHV Ⅷ, HHV Ⅷ	18-100

*IC₅₀是抑制50%病毒复制所需的浓度

(ID₅₀是抑制50%病毒所需的剂量)

2. 阿昔洛维的作用机理

阿昔洛维可在病毒胸腺嘧啶激酶(TK)作用下形成单磷酸盐,再在GMP激酶作用下形成双磷酸盐,然后在细胞胸腺嘧啶激酶作用下形成三磷酸盐,见图3。ACV三磷酸盐作为鸟嘌呤三磷酸盐的竞争抑制剂,它终止了病毒DNA链的延长,对病毒DNA多聚酶产生强大的抑制作用,阻止了病毒的复

表2 肾功能损害服药调整量

肌苷清除	肾功能障碍程度	用量
25~50ml/分	轻度肾功能障碍	每12小时用药1次
10~25ml/分	中度肾功能障碍	每24小时用药1次
0~10ml/分	重度肾功能障碍	每24小时用半量

(3)静滴 适用于免疫受损、病情较重的病人,特别是眼带状疱疹、坏疽性带状疱疹、播散性带状疱疹或VZV发生内脏感染(如脑炎等)。

剂量:成人250mg,白天每8小时一次。儿童250 μ g/m²体表面积或5mg/kg,用药5~7天。肾功能障碍病人应对剂量进行调整。

4. 阿昔洛维治疗带状疱疹的疗效

制。这种对病毒的抑制具有高度选择性,就是说对哺乳正常、非病毒感染细胞内胸腺嘧啶激酶(thymidine kinase, TK)不起作用,因此它对人类无毒性。

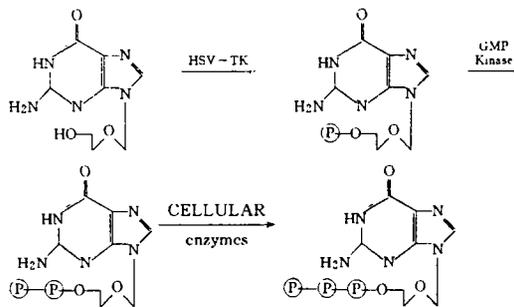


图3 形成ACV单磷酸盐、二磷酸盐及三磷酸盐的途径

3. 阿昔洛维的用法

(1)软膏、眼膏外用 皮肤外用软膏为5%。供眼睛外用眼膏为3%,它适用于眼单纯疱疹或带状疱疹角膜炎,外用每次日5次。

(2)口服 有片剂或口服液,100~200mg/片,200mg/5ml。口服白天每日5次,间隔4小时,即6,10,14,18,22点各服1次,一般连服5~7天。口服阿昔洛维适用于免疫正常或病情相对较轻患者。肾功能受损患者的阿昔洛维排出减少,容易发生蓄积,剂量应予调整,以肌酐清除率为标准:

因为带状疱疹为自限性疾病,疗效不能用治愈率来比较,而要用止疱天数、止痛天数、结痂天数、脱痂天数、治愈天数与全病程天数来比较。不论是口服,还是静滴,临床上应用阿昔洛维后一般用药5~7天均能达到止痛、缩短病程的优异效果,还可以防止和治疗严重并发症,但不能防止PHN的发生。不论病情如何严重、复杂,我科一般住院5~7

天即能让病人治愈出院,带状疱疹治疗越早,效果越好。

5. 阿昔洛维的安全性

阿昔洛维在临床已应用 15 年,已用于 3000 万患者,证明阿昔洛维的安全性极佳。Huff 等^[4]对 252 例的观察结果不良反应发生情况见表 3。从表 3 中可以看出阿昔洛维不良反应的发生率很低,其发生率与安慰剂相同,我科使用至今未发现 1 例不良反应发生。

6. 加大阿昔洛维的剂量问题

为什么要加大阿昔洛维的用量? 理由有 2 个:1. 阿昔洛维口服吸收极差,其生物利用度只有 15%,血峰浓度只有 1.8~3.1 $\mu\text{M}/\text{L}$ ^[6],而实验研究表明只有当血浆峰值浓度

达到 5.05 $\mu\text{M}/\text{L}$ 。才能有效抑杀病毒。口服 800mg、每日 5 次、血浆峰值才能达到 4~8 $\mu\text{M}/\text{L}$ 。因此大剂量口服阿昔洛维是保证达到有效抑杀浓度的需要。2. 因为长期以来小剂量应用阿昔洛维,世界上出现了阿昔洛维的耐药病毒株。要提高疗效,防止耐药病毒株的产生就需要加大剂量。Morton 等^[6]报告 40 例带状疱疹用 800mg 阿昔洛维、每日 5 次、连服 7 天,用 43 例安慰剂对照。阿昔洛维止疱 1.9 天,安慰剂 4.2 天。阿昔洛维治愈 18 天、安慰剂 28 天。大剂量比小剂量阿昔洛维更能明显止痛,缩短病程,促进愈合。

四、带状疱疹后遗神经痛的治疗

首先说明 PHN 的治疗是非常棘手的。

表 3 阿昔洛维治疗 252 例不良反应情况

不良反应	400mg 5 次/日		800mg 5 次/日	
	阿昔洛维	安慰剂	阿昔洛维	安慰剂
恶心	2(4.7)	0	4(4.3)	8(10.6)
腹泻	0	0	5(5.4)	1(1.1)
头痛	0	0	3(3.2)	3(3.2)
便秘	0	0	2(2.2)	3(3.2)
肌酐升高	1(2.3)	0	2(2.2)	1(1.1)
气胀	0	0	2(2.2)	0
瘙痒	0	0	2(2.2)	1(1.1)
厌食	0	0	1(1.1)	1(1.1)
头晕	0	1(4.5)	1(1.1)	0
口干	0	0	1(1.1)	2(2.1)
眼周水肿	0	0	1(1.1)	1(1.1)
眼病	0	0	1(1.1)	0
尿少	0	0	1(1.1)	0
出汗	1(2.3)	0	1(1.1)	0
呕吐	0	0	1(1.1)	6(7.4)
低血压	1(2.3)	0	0	0
眩晕	0	1(4.5)	0	0
晕厥	1(2.3)	0	0	0
体重下降	0	0	1(1.1)	0

1. 全身治疗

(1)三环抗抑郁药 多虑平(Doxepin) 25mg,每日 3 次,它有瞌睡、口干、便秘等副作用。阿米替林(Amitiptyline)50~100mg,

每日 2 次,它也有上述不良反应。

(2)卡马西平(Carbamazepine,商品名 Tegretol) 它是强劲的抗癫痫、抗神经痛药。口服 200mg,每日 3 次,有较好的抗 PHN

效果;但它有共济失调的副作用,可引起严重药物不良反应,包括中毒性肝炎,使用宜谨慎。

(3)强的松 口服强的松有抗纤维化、消炎作用,有使 PHN 减轻的功效,每日口服 15~20mg 已足,但不宜长用。

(4)肌注维生素 B₁、B₁₂ 有抗神经炎的作用。

(5)止痛药 象吗啡、呱嗪定、安依痛、强痛定等能暂时止痛,但极易成瘾,以不用为好。

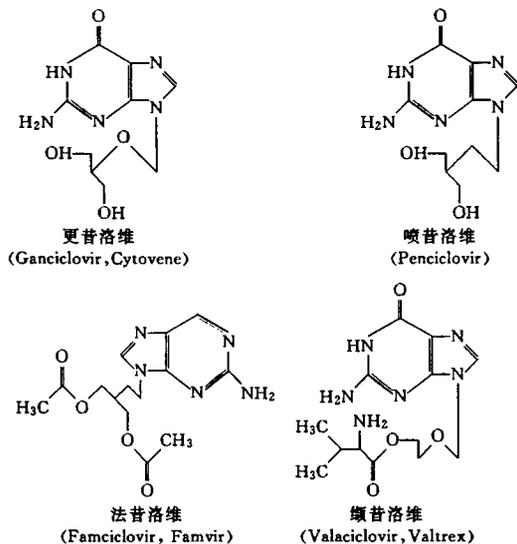
2. 局部用药

辣椒辣素^[5](Capsaicin) 外用辣椒辣素可以耗尽 P 物质,而达到止痛目的。外用 0.025% 辣椒辣素,第 1 天外用 5 次,以后每日外用 3 次,其止痛效果可达 75%。

其它可采用针灸、拔火罐、理疗、普鲁卡因神经封闭等治疗。

五、新开发的鸟嘌呤核苷类抗病毒药

新开发的鸟嘌呤核苷类抗病毒药有 4 种:



1. 更昔洛维^[7] 更昔洛维虽然能抗 HSV、VZV,但它主要抗 CMV。主要用于治疗由 CMV 感染引起致盲性视网膜炎和脏器移植中预防 CMV 感染。因其副作用较严重,除血细胞减少之外,还有致癌性,故严重影响

其开发。更昔洛维在国内已获准试生产。

2. 喷昔洛维^[7,8] 由美国 Smithkline-Beecham 公司研制。它是法昔洛维前体药,能抗 HSV, VZV, 而且作用很强,其半衰期虽为阿昔洛维的 15 倍,但它的生物利用度仍很差,现仍在研究中。

3. 法昔洛维 也是由 Smithkline-Beecham 公司研制生产。主要优点是大大地提高了生物利用度,可达到 77%。Degreef 等^[9]率先报告了法昔洛维治疗带状疱疹的疗效与安全性。他们对 545 例带状疱疹分成 4 个组进行观察: I 组法昔洛维 250mg, 3 次/日; II 组法昔洛维 500mg, 3 次/日; III 组法昔洛维 750mg, 3 次/日; IV 组阿昔洛维 800mg, 5 次/日。以上均服药 5 天。虽然结痂天数 4 组均为 6 天,止疱天数均为 3 天,水疱消失天数均为 5 天,结痂脱落天数均为 21 天(只有 500mg 组为 20 天);不良反应发生率法昔洛维组为 21.7%,阿昔洛维组为 20.9%,但法昔洛维(500mg)每日只需服药 3 次,而且止痛效果比阿昔洛维更快。

4. 缬昔洛维^[9] 是英国 Burroughs-Wellcome 公司的产品。它为阿昔洛维的 L-缬氨酸酯,它大大地提高了阿昔洛维的生物利用度,口服后高达 63%。Beutner 等对 1141 例带状疱疹病人口服缬昔洛维 1000mg, 3 次/日, 7~14 天;与阿昔洛维 800mg, 5 次/日, 7 天进行双盲对照疗效比较,止痛疗效明显优于阿昔洛维,其耐受性比阿昔洛维更好,现已完成临床验证,即将投放市场。

参考文献

- [1] Whiteley RJ. Therapeutic approaches to varicella-zoster virus infections. *J Infect Dis.* 1992, 166(suppl 1): s51~7
- [2] Snoeck R, Andrei G, Clercq ED. Chemotherapy of varicella zoster virus infections. *Int J Antimicrob Agents.* 1994, (4): 211~66
- [3] Croock RJ, Murray A. Valaciclovir-a new of promising new antiherpes agent. *Antivir Chem Chemother.* 1994 (5): (Suppl 1): 31~7

- [4] Huff JC, Bean B, Balfour HH et al. Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am J. Med.* 1988, 85 (suppl 2A): 84~9
- [5] Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR, et al. Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol.* 1989, 21(2): 265~70
- [6] Morton P, Toomson AN. Oral acyclovir in the treatment of herpes zoster in general practice. *New Zeal Med J.* 1989, 102(863): 93~7
- [7] Nikkels AE, Pierard GE. Recognition and treatment of shingles. *Drugs.* 1994, 48(4): 528~48
- [8] Dabry GAA History of antiherpes research. *Antivir Chem Chemother.* 1994, 5(Suppl 1): 3~9
- [9] Degreef H, Andrejevic L, Aoki F, et al. Famciclovir, a new oral antiherpes drug; Results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents.* 1994(4): 241~6

瑞香狼毒抗肿瘤作用

樊俊杰 贾正平 谢景文

(兰州军区总医院 兰州 730050)

摘要 瑞香狼毒水提物(ScL)抑制小鼠移植肿瘤 S-180 生长, 5—20g/kg(相当生药)ip10d, 抑制率为 16.2—47.8%。ScL 对体外培养的 S-180 细胞生长、集落形成和 MTT 甲臜化合物生成有显著抑制作用, 并和剂量呈正相关。表明 ScL 的抗肿瘤作用是其直接作用于肿瘤细胞所产生。

关键词 瑞香狼毒; 抗肿瘤作用; S-180

Antitumor activity of Chinese *Stellera* (*Stellera chamaejasme* L.)

Fan Junjie, Jia Zhengping, Xie Jinwen

(Lanzhou Military General Hospital, PLA, Lanzhou 730050)

ABSTRACT Effects of Chinese *Stellera* (*Stellera chamaejasme* L. ScL) on the growth of mouse tumor S180 in vivo and in vitro were studied. It was found that ScL inhibited the growth of transplanted mouse tumor S180, 5—20g/kg (equivalent crude drug) ip for 10d, the inhibition rates of it against S180 were 16.2—47.8%. ScL inhibited the proliferation, MTT formazan formation and clonal formation of S-180 cells. The inhibition rate had a positive interrelationship with the concentration and exposure time. These results showed that ScL had an effective antitumor activity in vitro and in vivo.

KEY WORDS Chinese *Stellera* (*Stellera chamaejasme* L.), antitumor activity, S-180

我国民间用狼毒治疗肿瘤已有较久历史^[1]。有关狼毒大戟提取物抑制小鼠移植性肿瘤已有文献报道^[2], 临床用于治疗实体瘤也取得了较好疗效^[3]。不同品种的狼毒产地有异, 所含化学成份也有较大差别^[1]。但关于瑞香狼毒的抗肿瘤研究未见文献报道。本文

以小鼠肉瘤 S-180 为靶细胞, 研究了瑞香狼毒水提物的体内外抗肿瘤作用。

一、材料

1. 动物 昆明种小鼠, 18—22g, 雄雌兼用, 购自甘肃省肿瘤研究所实验动物室。
2. 瘤株 小鼠移植肿瘤 S-180 从甘肃