

然而单次给药超过治疗剂量时,也会出现非线性药动学现象。食物可加速依西美坦的吸收。

3.3.2 临床疗效评价 一项双盲、多中心、随机的三期临床试验,以醋酸甲地孕酮为对照药,纳入的 769 例患者均为 TAM 治疗无效或治疗后复发的绝经后妇女乳腺癌患者。治疗组 366 例,口服本品 $25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 对照组 403 例,每次口服醋酸甲地孕酮 40 mg, qid。结果表明,治疗组总有效率为 15.0%, 对照组为 12.4%; 治疗组平均生存时间明显长于醋酸甲地孕酮组; 平均有效持续时间治疗组为 60.1 周, 对照组 49.1 周, 差异有显著性; 经过本品治疗的患者, 肿瘤再恶化的时间晚于醋酸甲地孕酮治疗的患者(分别为 20.3 和 16.6 周); 依西美坦作为绝经后妇女晚期乳腺癌的二线治疗药物, 疗效优于醋酸甲地孕酮^[11]。

3.3.3 不良反应与注意事项 主要有轻中度恶心、面部潮红、眩晕、多汗和头痛(发生率约 5.0%); 失眠、皮疹、全身及腹部疼痛、厌食、呕吐、抑郁、脱发、双足水肿、便秘、消化不良及体重改变(发生率约 2.0%)。严重不良反应较少见。

第 3 代 AI 具有较高的疗效和较好的耐受性, 明显优于标准的抗雌激素药物 TAM 和孕激素药物醋酸甲地孕酮。非甾体类和甾体类药物与 AI 之间无交叉耐药性, 因此使用依西美坦治疗失败者再使用阿那曲唑或来曲唑仍有效, 对使用阿那曲唑或来曲唑无效的患者, 应用依西美坦也可能有效, 两类药物可以交叉选择, 为乳腺癌患者提供更多可选择的治疗手段。

[参考文献]

- [1] Masamura S, Adlercreutz H, Harvey H, et al. Aromatase inhibitor development for the treatment of breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*

Treat, 1995, 33:19.

- [2] 杨静华. 乳腺癌治疗药——芳香化酶抑制药的研究进展[J]. 中国新药杂志, 1995, 4(2):6.
- [3] 张艳华, 汤致强. AI 治疗乳腺癌的研究进展及临床评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2004, 4(1):9-11.
- [4] Goss P E, Tye L M. Anastrozole[J]. *Oncology*, 1997, 54(11):1697.
- [5] Geisler J, King N, Dowsett M. et al. Influence of anastrozole (arimidex), a selective non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 1996, 74(8):1286.
- [6] Blamey R W. The role of selective non-steroidal aromatase inhibitors in future treatment strategies[J]. *Oncology*, 1997, 54(Suppl 2):27.
- [7] 刘萍. 乳腺癌治疗药——阿那托唑[J]. 国外医学合成药生药制剂分册, 1997, 18(15):274.
- [8] 徐兵河, 冯奉仪. 新一代芳香化酶抑制药——瑞宁得[J]. 国外医学肿瘤分册, 1998, 25(6):3.
- [9] Roseman B J, Buzdar A U, Sihgletary S E. Use of aromatase inhibitors in postmenopausal women with advanced breast cancer[J]. *J Surg Oncol*, 1997, 66(3):215.
- [10] 王坤, 杨学宁. 来曲唑治疗绝经后期晚期乳腺癌优于三苯氧胺[J]. 循证医学, 2003, 3(3):163.
- [11] Kaufmann M, Bajetta H, Dirix L Y, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate following tamoxifen failure in advanced breast cancer: result of a phase III randomized double-blind trial[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(7):1399.

瘢痕的药物治理进展

王志强, 黄学荪, 张秀华

(温州医学院附属第一医院药剂科, 325000)

[摘要] 伴随创伤修复而产生的增生性瘢痕和瘢痕疙瘩, 一直是临床治疗的棘手问题。近年来用于瘢痕治疗的药物和治疗方法主要有传统中药、肾上腺皮质激素、抗肿瘤药物、钙离子通道阻滞药、前列腺素 E_2 、糜蛋白酶、玻璃酸、聚硅酮、细胞因子和基因疗法等。创伤的修复是一个极其复杂的生物学过程, 影响瘢痕产生、发展的因素很多, 且瘢痕的形成机制尚未完全清楚, 对治疗瘢痕药物的研究主要集中在生化和细胞水平, 对分子机制和基因水平的研究还不够深入。

[关键词] 瘢痕; 成纤维细胞; 药物治疗

[中图分类号] R619.6; R982

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2005)08-0707-03

瘢痕是创伤修复的必然结果。伴随着伤口愈合而产生的瘢痕疙瘩或瘢痕增生, 既影响美观又导致组织和器官不同程度的功能障碍。虽然治疗瘢痕的方法多种多样, 但迄今尚无一种方法可以完全治愈。药物治疗在瘢痕的治疗中占有重要地位, 现就近年来瘢痕的药物治理进展综述如下。

[收稿日期] 2004-09-07 **[修回日期]** 2004-10-21

[作者简介] 王志强(1975-), 男, 浙江温州人, 主管药师, 学士, 从事药物分析和临床药学工作。电话: 0577-86550290, E-mail: wzqfne@163.com。

1 治疗瘢痕的中药与中药制剂

1.1 丹参 丹参能抑制成纤维细胞的生长, 并能使细胞形态发生明显改变, 使细胞停滞在分裂周期的 G_2 -M 期, 并抑制 DNA 的合成。抑制瘢痕成纤维细胞分泌细胞外基质, 使其分泌的 I、III 型胶原量明显减少^[1]。张玄等^[2]用丹参药膏外涂治疗增生性瘢痕, 瘢痕厚度减少, 瘢痕组织内羟脯氨酸含量明显下降。

1.2 苦参碱和川芎嗪 苦参碱能抑制胶原原形成的必需氨基酸——羟脯氨酸的合成, 从而减轻瘢痕的纤维化, 诱导瘢痕细胞的凋亡, 延长瘢痕细胞群体倍增时间^[3]; 川芎可以活血行气、

祛风止痛,体外实验表明川芎对瘢痕成纤维细胞的生长有抑制作用。于游等^[4]采用川芎嗪注射液治疗30例瘢痕疙瘩患者,用药组治疗后瘢痕硬度较用药前明显降低,瘢痕组织羟脯氨酸含量明显低于对照组($P < 0.01$)。

1.3 积雪苷 积雪草具有清热解暑的功效,积雪苷从积雪草中提取而来,具有抑制成纤维细胞增殖和促进伤口愈合的作用。何国等^[5]用积雪苷治疗增生性瘢痕,成人口服积雪苷片,每次36 mg,儿童每次12~18 mg,均每天3次,外用积雪苷乳膏涂于患处,每天3次。治疗后瘢痕变薄,症状缓解。张红卫等^[6]用芫原(从积雪草中提取的积雪总苷)治疗烧伤后瘢痕增生患者200例,烧伤患者入院经常规治疗21~33 d,创面基本愈合后开始应用芫原治疗,将芫原乳膏外涂于清洗后的创面瘢痕部位,每天2次,外加芫原片口服,1个月为1个疗程,总有效率达94.0%。

1.4 汉防己甲素和雷公藤提取物 杨新蕾等^[7]取第6~11代体外培养的增生性瘢痕成纤维细胞,经不同浓度的汉防己甲素处理后,用MTT法测定该药对瘢痕成纤维细胞增殖能力的影响,用乳酸脱氢酶(LDH)法测定该药对细胞的毒性作用。结果经汉防己甲素作用后,成纤维细胞的增殖活性下降,而且随药物浓度的增高,细胞活力逐渐下降,药物浓度 $< 80 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时对细胞没有毒性作用。黄慧伟等^[8]通过实验发现, $5 \times 10^{-5} \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的雷公藤提取物作用24 h后,对成纤维细胞的形态和增殖都具有负性调节作用。

1.5 其他 陈丛柏等^[9]在仙人掌泥中加入冰片、地塞米松各5 mg,搅匀涂于瘢痕处,加压包扎,1~2 d更换1次,疗程1~2个月,取得了良好的疗效。此外,五倍子具有脱水、收敛的功效,其所含的鞣质对瘢痕表面蛋白有沉淀作用,可在瘢痕组织表面形成被膜;蜈蚣能消肿、通络、止痛、解毒、散结;冰片具有清热解暑、收敛生肌等作用;都是传统治疗瘢痕的常用辅助药物。

2 肾上腺皮质激素

大量研究表明,糖皮质激素能抑制成纤维细胞的增殖,降低瘢痕组织中毛细血管内皮的增生^[10]。该类药物经常单独或联合其他药物治疗瘢痕疙瘩和瘢痕增生,最常用的糖皮质激素有曲安奈德、倍他米松等。郭振荣^[11]采用曲安奈德20 mg加2%普鲁卡因2 mL瘢痕内注射治疗烧伤后瘢痕增生412例,总有效率达99.5%。葛殿奎^[12]以曲安奈德注射液作皮内注射,每1~2周注射1次,共2~4次,注射剂量视具体情况而定,但每次不超过 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,共治疗66例,均取得了较好的疗效。康小平等^[13]采用倍他米松20 mg加2%普鲁卡因2 mL加玻璃酸酶1 500 U混合注入瘢痕疙瘩行局部封闭,剂量根据皮损大小而定,并将鸦胆子、黄连、丹参、甘草各100 g配以蜂蜜、蜂蜡制成软膏,每日外敷,总有效率达98.6%。

3 抗肿瘤药物

3.1 平阳霉素 平阳霉素是较早用于治疗瘢痕的抗肿瘤药物,该药注入瘢痕疙瘩组织内后,直接干扰瘢痕细胞的新陈代谢,抑制成纤维细胞的增殖,同时可使血管闭塞、血流中断、营养缺乏,最后使瘢痕组织萎缩,达到治疗效果^[14]。刘文春等^[15]使用盐酸平阳霉素注射液8 mg加1%普鲁卡因10 mL行瘢痕

组织内注射,每处瘢痕注射3~5个点,每点注射0.2~0.5 mL,总量 $\leq 10 \text{ mL}$,每周注射1次,2次为1个疗程,总有效率达83.33%。

3.2 丝裂霉素 丝裂霉素是强有力的成纤维细胞抑制药,广泛用于眼科术后防止瘢痕粘连。姚建等^[16]认为丝裂霉素的抗瘢痕增生作用可能与抑制成纤维细胞整联蛋白的表达有关。

4 钙离子通道阻滞药

钙离子通道阻滞药维拉帕米和三氟拉嗪可诱导成纤维细胞胶原酶合成增加,还可抑制胶原的合成,同时钙离子通道阻滞药可抑制生长因子对成纤维细胞增殖的刺激作用,对增生性瘢痕成纤维细胞增殖,胶原合成及I、III型前胶原基因表达均呈剂量依赖性抑制^[17,18]。有研究表明,局部注射维拉帕米可以降低瘢痕内胶原的含量,导致瘢痕萎缩。Raphael等^[19]向瘢痕内注射 $0.1 \sim 0.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的维拉帕米,共30例患者接受了治疗,耐受性均较好,未发现并发症,均达到了很好的治疗效果。尤维涛等^[20]亦通过实验证实维拉帕米可使瘢痕变软、变平,色泽变浅。

5 前列腺素 E_2 和糜蛋白酶

创伤愈合时活化的成纤维细胞合成的细胞外基质(EMC)在伤口局部的过度沉积是瘢痕增生的病理学基础。I、III型胶原是EMC的主要成分。汪涌等^[21]通过实验发现前列腺素 E_2 可显著抑制正常皮肤和瘢痕组织成纤维细胞的增殖和胶原合成,通过抑制瘢痕成纤维细胞I、III型胶原mRNA的表达,在基因转录水平抑制其胶原的合成。糜蛋白酶具有分解蛋白质的作用,能溶解纤维蛋白,促进血凝块松解和液化,早期可消除创面坏死组织,消化异物,从而助长新生肉芽^[22]。马规划等^[23]采用以糜蛋白酶为主药的瘢痕膏治疗深II度烧伤患者114例,总有效率99.12%。

6 玻璃酸

随着对胎儿无瘢痕愈合研究的深入,大量研究证明,玻璃酸是引起胎儿无瘢痕愈合的重要物质。成年患者皮肤伤口中的玻璃酸在一定程度上对创面愈合起抑制作用,适当减少伤口中的玻璃酸含量能加速创面愈合。但玻璃酸可以促进成纤维细胞的分裂,抑制其分化,抑制I型胶原的合成,促进II型胶原的合成,抑制炎症反应和毛细血管增生,说明玻璃酸可以提高成年患者皮肤伤口愈合的质量^[24]。李希军等^[25]通过实验证实,玻璃酸有预防瘢痕增生的作用。创面外用玻璃酸不能减轻愈合后瘢痕增生。也有人通过注射玻璃酸刺激因子提高烧伤创面内的玻璃酸取得了良好的治疗效果。

7 聚硅酮

聚硅酮是有机聚硅氧烷的总称,医用聚硅酮制品大多为二甲硅油。聚硅酮可用于治疗增生性瘢痕和瘢痕疙瘩,其治疗作用与是否加压无关,虽然该药治疗瘢痕的作用机制尚未明了,但较普遍的观点认为其封闭和保水作用使硅凝胶膜后皮肤角质层含水量增加,发生水合作用,使瘢痕变软、成熟,达到治疗目的^[26]。

8 细胞因子

在创伤修复与瘢痕增生的过程中,有多种生物活性因子如

表皮生长因子(EGF)、神经生长因子(NGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、 β 转化生长因子(TGF- β)、白细胞介素 1(IL-1)、IL-2 和干扰素等参与并影响了其进程。目前研究较多的主要是 TGF- β_1 、TGF- β_2 和干扰素在瘢痕治疗中的应用。TGF- β_1 和 TGF- β_2 有不同程度的促进瘢痕增生的作用, TGF- β_1 不仅可以刺激成纤维细胞中葡萄糖与氨基酸的转运和糖酵解, 使 EMC 的合成增加, 还可以通过抑制胶原酶等基质降解酶的产生来加快基质的沉积及其与细胞的结合, TGF- β_1 的过度表达可引起局部纤维组织的过度增生进而形成瘢痕。有实验证实, 用已知序列合成的 TGF- β_1 II 型受体同源序列 1(TRH1) 可以明显抑制 TGF- β_1 II 型受体的结构来竞争性结合 TGF- β_1 , 从而拮抗或降低 TGF- β_1 对细胞的诱导作用^[27]。因此, 通过 TGF- $\beta_{1,2}$ 抗体阻断 TGF- $\beta_{1,2}$ 可以阻止其致瘢痕效应。干扰素可以抑制成纤维细胞的增殖, 抑制胶原合成所需的脯氨酸羟化酶, 减少胶原的产生; 还能刺激胶原酶的分泌, 促进其降解, 达到阻止瘢痕增生的目的。肿瘤坏死因子(INF)局部注射治疗瘢痕短期效果明显, 长期疗效还需继续观察^[28]。

9 基因疗法

瘢痕的发生、发展和基因的调控密切相关, 可将某些生长因子基因转染到角质形成细胞或成纤维细胞, 使之大量表达, 利用高表达的生长因子对创面愈合与瘢痕形成过程发挥影响, 达到促进愈合、抑制瘢痕产生的治疗效果。基因研究为根治瘢痕提供了新的途径^[29]。

创伤的修复是一个极其复杂的生物学过程, 影响瘢痕产生、发展的因素很多, 瘢痕的形成机制尚未完全清楚。目前对治疗瘢痕药物的研究主要集中在生化、细胞水平, 对分子机制和基因水平的研究还不深入。虽然在大多数药物治疗瘢痕的过程中没有严格区分增生性瘢痕和瘢痕疙瘩, 没有统一的疗效判断标准, 也无公认可靠的动物模型, 但近几年对瘢痕的研究已经有了很大的进步, 也发现了很多具有良好疗效或可能用于治疗瘢痕的新药。随着研究的不断深入, 对瘢痕的治疗必将不断完善。

【参考文献】

- [1] 兰海, 王臻, 张琳西. 川芎嗪抑制瘢痕成纤维细胞增殖及胶原的合成[J]. 第四军医大学学报, 1999, 20(11):964-965.
- [2] 张玄, 李世荣, 李荟元. 丹参治疗增生性瘢痕的临床研究[J]. 中国药理学杂志, 1999, 24(3):180-181.
- [3] 汤苏阳, 蔡仁宝, 黄高升, 等. 苦参碱对增生性瘢痕成纤维细胞抑制增殖和促进凋亡的实验观察[J]. 中国临床康复, 2002, 6(6):806-807.
- [4] 于游, 贺光照. 川芎嗪治疗瘢痕疙瘩的临床研究[J]. 中国美容医学, 2001, 10(3):194-195.
- [5] 何国, 利天增, 曾运泉, 等. 积雪苷加中药外洗剂治疗烧伤增生性瘢痕[J]. 实用医学杂志, 2000, 16(8):690-691.
- [6] 张红卫, 孙志宏, 王明磊. 芩原治疗烧伤后瘢痕增生 200 例报告[J]. 现代康复, 2001, 5(8):79.
- [7] 杨新蕾, 徐明达, 董茂龙, 等. 汉防己甲素对瘢痕成纤维细胞增殖的抑制作用[J]. 现代康复, 2001, 5(9):30.
- [8] 黄慧伟, 彭聿平, 朱俐, 等. 雷公藤提取物对增生性瘢痕成纤维细胞的负性调节作用[J]. 南通医学院学报, 2002, 22(1):13.
- [9] 陈丛柏, 黄晓帆, 李振刚, 等. 仙人掌泥外敷治疗增生性瘢痕[J]. 中国美容医学, 2000, 9(2):103.
- [10] 鲍卫汉, 徐少骏. 激素治疗瘢痕的机制研究[J]. 中华外科杂志, 2000, 38(5):378-381.
- [11] 郭振荣. 醋酸去炎松治疗烧伤增生性瘢痕的临床观察及机制探讨[J]. 解放军医学杂志, 1993, 18(6):430.
- [12] 葛殿奎. 去炎松皮内注射治疗增生性瘢痕及瘢痕疙瘩[J]. 临床皮肤科杂志, 2000, 29(4):251.
- [13] 康小平, 古青. 中西医结合治疗瘢痕疙瘩 102 例[J]. 湖北中医杂志, 2000, 22(11):36.
- [14] 陈从绪, 夏宏才, 雍泽思, 等. 平阳霉素治疗瘢痕疙瘩[J]. 南京部队医药, 1994, 20(5):53.
- [15] 刘文春, 童应强, 杨卫兵, 等. 平阳霉素治疗瘢痕疙瘩的疗效观察[J]. 中国皮肤性病学期刊, 2001, 15(2):99-100.
- [16] 姚建, 赵焯德, 高萍, 等. 醋酸曲安缩松及丝裂霉素对瘢痕成纤维细胞整联蛋白表达的影响[J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(11):1087-1089.
- [17] 夏修金, 黄辉, 鲍卫汉. 钙通道阻滞药与瘢痕治疗[J]. 中华整形外科杂志, 2002, 18(6):371-373.
- [18] 王臻, 郭树忠, 鲁开化, 等. 维拉帕米对瘢痕增生性纤维细胞的增殖与胶原合成的影响[J]. 中华整形外科杂志, 2001, 17(6):328-331.
- [19] Raphael C L, Howard D, Aileen F, et al. The response of burn scars to intralesional verapami[J]. Arch Surg, 1994, 129:107-111.
- [20] 尤维涛, 秦萍莲, 牛星焘, 等. 维拉帕米对兔耳增生性瘢痕作用的实验研究[J]. 中华医学美容杂志, 2000, 6(5):252-255.
- [21] 汪涌, 何清源, 林子豪. 前列腺素 E₂(PGE₂)对瘢痕成纤维细胞 I、III型前胶原基因表达的影响[J]. 实用美容整形外科杂志, 2001, 12(1):35-37.
- [22] 贾公孚, 谢惠民. 药物联用禁忌手册[K]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2001. 456.
- [23] 马规划, 侯文启. 瘢痕膏的制备及治疗烧伤瘢痕增生的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(9):565-566.
- [24] 蒋立坚, 马健. 无瘢痕愈合研究的新进展[J]. 广东牙病防治, 2000, 8(1):72-74.
- [25] 李希军, 柳大烈, 张阳. 玻璃酸及玻璃酸酶对兔耳创面增生性瘢痕形成影响的对比研究[J]. 中华医学美容杂志, 2001, 7(4):194-197.
- [26] 刘宁. 聚硅酮在瘢痕防治中的应用[J]. 华西医学, 2002, 17(1):140-141.
- [27] 韩军涛, 陈壁, 张晓辉, 等. 转化生长因子- β_1 II 型受体同源序列 1 对瘢痕疙瘩中成纤维细胞胶原合成的影响[J]. 中华创伤杂志, 2000, 16(8):485-487.
- [28] 姜淘, 崔连军, 张静. 肿瘤坏死因子和干扰素对外培养瘢痕成纤维细胞的生物学作用[J]. 山东医药, 2000, 40(3):20-21.
- [29] 谢临举, 利天增, 祁少海, 等. $\alpha_1(I)$ 前胶原基因反义重组质粒对成纤维细胞的影响[J]. 中华整形外科杂志, 2001, 17(3):157-160.