

平阳霉素临床应用进展

【作者】 毛根祥 蔡年生

中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所以 (北京 100050)

【摘要】 平阳霉素自上市 30 多年来已成为我国临床常用的抗癌药物,被广泛应用于治疗头颈部鳞癌、恶性淋巴瘤、乳腺癌和宫颈癌等恶性肿瘤。近年来,平阳霉素在临床应用过程中有不少新的发现与扩展。本文综述了国内近 15 年来平阳霉素治疗良性瘤及良性病变方面的临床应用以及对其他一些恶性肿瘤如肝癌、绒癌、皮肤癌及肺癌的治疗效果。

【关键词】 平阳霉素;临床应用;良性瘤;恶性肿瘤

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-06-0053-05

中国医学科学院医药生物技术研究所以(原抗瘤素研究所)于 1969 年从浙江省平阳县土壤中分离获得一株链霉菌,经鉴定为轮枝链霉菌的一个新变种,定名为轮枝链霉菌平阳变种(*streptomyces. verticillus var. pingyangensis* var.),它所产生的具有抗肿瘤作用的抗生素定名为平阳霉素。临床研究证明,平

阳霉素是一种疗效好、毒性小的抗肿瘤新抗生素,对头颈部鳞癌、恶性淋巴瘤、乳腺癌和宫颈癌等恶性肿瘤具有显著疗效^[1]。平阳霉素于 1978 年通过鉴定投产,1982 年获国家发明二等奖。1994 年即入选国家基本药物,并被收载于中国药典。30 多年来已成为我国临床常用的抗癌药物,被广泛应用

[6]孟家居. 第二次全国脑血管病会议对脑卒中临床研究工作的建议[J]. 中华神经精神科杂志,1988,21:57.

[7]王新德. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经精神科杂志,1988,6:60-63.

[8]全国第四届脑血管病学术会议. 全国第四届脑血管病学术会议通过脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中国实用内科杂志,1997,17:313.

[9]王新志,韩群英,陈贺华. 中华实用中风病大全[M]. 北京:人民卫生出版社,1996:1037-1047

[10]Soares I,Carneiro AV. Intention-to-treat analysis in clinical trials: Principles and practical importance[J]. Rev Port Cardiol, 2002,21:1191-1198

[11]林令华,宋怀方,许金华,等. 脉络宁治疗老年急性脑梗塞的临床观察[J]. 医学信息,2001,14:606-607.

[12]耿宝剑. 脉络宁注射液治疗脑梗死 50 例临床疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志,2003,13:98-99.

[13]郭凤椅,倪永莲. 脉络宁治疗急性脑梗死 23 例临床疗效分析[J]. 中国民政医学杂志,2000,12:315

[14]许仁和. 脉络宁治疗脑梗塞临床疗效观察[J]. 中华实用中西医杂志,2002,2:1360-1361.

[15]吴焕英,王雪云. 脉络宁注射液治疗脑梗死临床疗效观察[J]. 中华今日医学杂志,2003,3:48-49.

[16]戴光华. 脉络宁治疗脑梗塞 65 例疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2000,9:602-603.

[17]刘春杰,董立琨,刘郁. 脉络宁注射液治疗急性脑梗塞疗效观察[J]. 中国医药研究,2005,3:350-352.

[18]李继英,汪琴,彭宇竹,等. 脉络宁注射液和复方丹参注射液治疗急性缺血性中风的疗效观察[J]. 中西医实用临床急救,1998,5:345-348.

[19]陈向荣,陆京伯,石汉平. 丹参的药理作用研究新进展[J]. 中国医院药学杂志,2001,21:44-45

[20]闵连秋,党立颖,马维艳,等. 复方丹参注射液治疗急性脑梗死的疗效及作用机理探讨[J]. 中国中西医结合杂志,2002,22:353-355

[21]舒建中,王恰如. 参麦注射液和复方丹参注射液治疗急性脑梗死的 Meta 分析[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17:973-976,1035.

[22]Moher D, MSc The CONSORT Guidelines: improving the quality of research. Consolidated standards of reporting trials. Interview by Bonnie Horrigan[J]. Altern Ther Health Med, 2002,8:103-108.

于治疗颌面部鳞癌、口腔癌、鼻咽癌、食管癌和牙龈癌等头颈部鳞癌以及恶性淋巴瘤、乳腺癌和宫颈癌等恶性肿瘤。

为进一步了解近年平阳霉素应用的情况,我们查阅的 1994—2009 年国内文献,共有 400 多篇关于平阳霉素临床使用的研究报告,发现近年来平阳霉素在临床应用过程中有不少新的扩展。本文重点综述了平阳霉素治疗头面部良性瘤如血管瘤、淋巴管瘤等以及良性病变如尖锐湿疣等的疗效。值得一提的是,平阳霉素通过剂型改造、改变给药途径或与其他药物联合应用等手段,对肝癌、肺癌、绒癌等恶性肿瘤均有一定的疗效。

平阳霉素治疗良性瘤和良性病变

1.1 平阳霉素治疗血管瘤

血管瘤是头颈部最常见的良性肿瘤之一,由胚胎血管内皮增生所致。由于口腔颌面部解剖关系复杂、功能特殊,多年来一直采用的手术、硬化剂、激光、冷冻等治疗方法均有其局限性,常致组织缺损、外观畸形和肿胀疼痛等。近年有 100 多篇国内文献报道平阳霉素治疗血管瘤疗效显著,如川北医学院附属医院^[2]在 1997—2008 年期间以平阳霉素注射治疗小儿体表血管瘤 1 658 例,治疗后患者血管内皮细胞变性、萎缩、退化,血管瘤消退,总有效率为 97.09%。表明平阳霉素治疗血管瘤疗效确切,且不留瘢痕,是一种简便、安全、有效的方法。

此外,对于头面部血管瘤的治疗,临床较常用的联合用药是平阳霉素联合地塞米松和鱼肝油酸钠方案与平阳霉素联合地塞米松方案^[3]。鱼肝油酸钠是传统的硬化剂,可导致瘤体血管血栓形成,阻塞血管,使瘤体消失。平阳霉素、地塞米松及鱼肝油酸钠联合方案可提高疗效、缩短疗程;平阳霉素联合地塞米松治疗海绵状血管瘤对机体免疫功能影响小,对造血功能亦无明显损害,不抑制肝肾功能。且瘤腔内注射方便,不溶血、不破坏周围正常组织,可重复用药。与鱼肝油酸钠比较,因其引

起的组织肿胀轻,故对位于口、咽、舌等部位的血管瘤较安全。总之,平阳霉素加地塞米松瘤内注射治疗海绵状血管瘤是一种安全、有效、简单易行的方法。局部注射时配以少量利多卡因几乎可达到无痛状态,且能最大限度地保留颌面部正常的解剖形态和功能,患者易于接受。对于其他方法治疗失败的患者仍可治愈,与其他治疗方法相比具有突出的优点。

1.2 平阳霉素治疗淋巴管瘤

用平阳霉素水剂瘤内注射治疗淋巴管瘤,疗效显著,治愈率 > 90%,且无需住院,尤其在颜面美容、肢体功能保全等方面,更具优越性。南京军区总医院^[4]采用平阳霉素治疗口腔颌面部淋巴管瘤 235 例,治愈率为 85.53%,总有效率为 95.74%,其中毛细管型、海绵状型和囊型淋巴管瘤的治愈率分别为 80.33%、88.00%、93.37%。;佳木斯大学附属口腔医院颌面外科^[5]采用瘤内注射平阳霉素治疗舌淋巴管瘤 16 例,治愈率达 81.3%。此外,多家医院报道采用平阳霉素治疗舌下腺囊肿疗效显著,治愈率亦 > 90%。平阳霉素与地塞米松联合注射也是治疗舌下腺囊肿的主要手段之一。南京军区总医院口腔颌面外科采用平阳霉素联合地塞米松治疗舌下腺囊肿 165 例,治愈率为 95.76%,具有疗效高,毒副作用小,操作简单易行等优点^[6]。对于其他多种囊肿如肾囊肿、鼻唇囊肿、耳廓假性囊肿、妇科术后盆腔假性囊肿等平阳霉素均有治疗效果。

1.3 平阳霉素治疗眼部良性瘤及良性病变

眼睑黄色瘤又称黄斑瘤,为良性肿瘤,其生长速度缓慢,但严重影响患者颜面外观,常用手术切除、激光、冷凝等方法治疗,因易复发及形成瘢痕、色素沉着明显等并发症,效果不理想。国内多家医院报道,用平阳霉素局部注射治疗眼睑黄色瘤,疗效确切,方法简便,安全易行。中国人民解放军第 180 医院眼科^[7]局部注射平阳霉素治疗眼睑黄色瘤患者 22 例,治愈率为 81.8%,有效率为 95.5%;

黑龙江省红兴隆管局 597 医院应用平阳霉素局部注射治疗黄斑瘤患者 21 例,治愈率为 85.7%,全部病例均随访 >1 年,未见复发者^[8]。亦有报道采用平阳霉素治疗睑黄疣疗效较常规疗法好。南华大学第一附属医院医疗美容科^[9]对 87 例睑黄疣患者采用平阳霉素联合利多卡因局部注射治疗,总有效率 95.4%,显著高于对照组二氧化碳激光治疗 45 例的总有效率 66.7%。

翼状胬肉也是眼科常见疾病,可引起眼部刺激症状,累及瞳孔区时可造成严重视力障碍。而严重的复发性翼状胬肉可致睑球黏连、穹窿部结膜变短、眼球运动受限等并发症。主要以手术治疗为主,但术后复发率高,且复发的胬肉进展快。近年国内有 20 多篇报告报道了平阳霉素用于翼状胬肉的治疗,云南省曲靖市第二人民医院眼科采用平阳霉素局部注射治疗翼状胬肉 1000 例^[10],有效率 96.4%。据报道统计,平阳霉素治疗翼状胬肉共 3818 例 5628 只眼,其疗效显著,复发率低于手术治疗,且简单易行,适用于农村广大患者集中治疗,是一种较理想的非手术治疗方^[11]。

1.4 平阳霉素治疗鼻息肉

鼻息肉是一种常见病,传统的治疗方法是以手术摘除为主,易复发。国内最早采用平阳霉素治疗的报道是中国人民解放军 224 医院应用平阳霉素鼻腔内局部注射法治疗不同年龄、不同类型的鼻息肉 17 例,取得了良好的临床近期及远期疗效,为治疗鼻息肉开辟了一条新途径^[12];安徽省滁州市第一医院^[13]采用鼻息肉体内注射平阳霉素治疗 184 例,痊愈率 84.8%,有效率 93.5%;武警医学院附属医院采用平阳霉素联合地塞米松注射治疗鼻息肉 24 例,有效率达 100%,且方法简单,患者痛苦少,经济负担轻^[14]。

1.5 平阳霉素治疗牙龈瘤

深圳市人民医院口腔医学中心颌面外科临床随机选取牙龈瘤患者 42 例,应用平阳霉素瘤体内注

射,1 个月内全部消失,随访 13 年未见复发。治疗后观察发现组织内有大量的淋巴细胞,瘤体中毛细血管管腔变小,上皮层散在性坏死,且未见明显不良反应^[15];此外,重庆市第九人民医院口腔科采用平阳霉素联合地塞米松瘤体内注射治疗牙龈瘤患者 54 例,两次药物注射治愈率达 100%,且随访 2 年无复发。而手术组 54 例治愈 52 例,有效 2 例,1 年左右 2 例复发^[16]。表明平阳霉素治疗牙龈瘤,既保留了患牙,又无手术痛苦,是简便、有效的方法。

1.6 平阳霉素治疗尖锐湿疣、寻常疣、跖疣与扁平疣等

疣是皮肤科的常见多发病。国内多家医院报道,采用平阳霉素于皮损基底部注射治疗尖锐湿疣共 97 例^[17-18],治愈率 >70%,疗效确切,不良反应轻微,宜在皮损少的患者中使用。平阳霉素联合干扰素治疗尿道口、肛周、宫颈口等特殊部位尖锐湿疣患者 114 例,治愈率为 85.96%,且复发率低^[19]。济南市皮肤病防治院将平阳霉素制成霜剂、凝胶剂和栓剂等外用制剂治疗尖锐湿疣共 210 例,治愈率 >90%,且用药方便,患者顺应性较高^[20-22]。采用平阳霉素局部注射治疗寻常疣、跖疣及扁平疣疗效亦显著,如中国人民解放军第四医院^[23]采用平阳霉素注射治疗多发寻常疣 110 例,有效率 100%,复发率 1.82%;南方医科大学南方医院皮肤科采用平阳霉素局部注射治疗跖疣 110 例(536 个疣体),治愈率为 85.4%,有效率为 92.7%,且未见严重不良反应^[24];中南民族学院医院^[25]采用平阳霉素局部注射法治疗扁平疣患者 42 例,有效率 100%,其中显效率达 71.6%。

1.7 平阳霉素治疗子宫肌瘤

国内多家医院报道,采用平阳霉素乳剂栓塞治疗子宫肌瘤等子宫腺疾病效果较好。大连医科大学附属第二医院采用平阳霉素碘油乳剂(PLE)子宫动脉栓塞治疗子宫腺疾病,可控制或缓解相关症状,缩小子宫体积,具有微创、安全、疗效好且能保

留子宫及其卵巢功能等优点^[26];河北工程大学临床医学学院使用黄体酮—平阳霉素乳剂栓塞子宫动脉治疗 86 例子宫肌瘤患者,发现其疗效与聚乙烯醇颗粒相当,但其不良反应较少,且该栓塞剂价格较低^[27];南京中医药大学附属盐城市中医院采用碘油平阳霉素乳剂联合利多卡因浸泡明胶海绵栓塞治疗子宫肌瘤 68 例,术中、术后患者疼痛反应较轻,症状缓解率为 92.3%,其中 89.5% 的月经异常得以恢复,盆腔疼痛与腹胀及压迫症状消失率达 90.8%,3~6 个月随访肌瘤平均缩小 78.9%,子宫体积平均缩小 47.5%,疗效显著,减少了患者的痛苦^[28]。

2 平阳霉素治疗恶性肿瘤

2.1 平阳霉素治疗肝癌

用平阳霉素碘油乳剂肝动脉栓塞治疗原发性肝癌国内多有报道。第一军医大学附属南方医院^[29]对 11 例原发性肝癌肝动脉注射平阳霉素碘油乳剂,同期 18 例原发性肝癌以丝裂霉素碘油乳剂(MLE)作对照,PLE 组和 MLE 组栓塞后肿瘤血管数量均明显减少,而前者较后者减少更显著。栓塞后 1~3 个月复查两组肿瘤血管均明显缩小,PLE 对原发性肝癌肿瘤血管有祛血管作用,其强度大于 MLE,祛血管的同时伴随肿瘤体积缩小。汕头大学医学院第一附属医院放射科也报道了相似的临床试验结果^[30]。

2.2 平阳霉素治疗绒癌

北京大学第一医院自 1991—2001 年采用长春新碱+平阳霉素+顺铂(VPB)方案治疗绒癌,共收治 43 例恶性滋养细胞肿瘤患者,其中 28 例侵袭性葡萄胎中 26 例治愈;15 例绒癌 12 例治愈,临床治愈率分别达到 92.9%、80%。39 例恶性滋养细胞肿瘤应用 VPB 方案与同期采用氟尿嘧啶方案的治疗效果相当,有效率均可达 91.3%,但 VPB 方案不良反应发生率较低^[31]。

2.3 平阳霉素治疗皮肤癌

南通医学院附属医院对 12 例晚期皮肤癌患者采用平阳霉素瘤内注射加局部常规分割放疗,结果局部控制率达 100%,5 年生存率 55.6%,表明平阳霉素瘤内注射加放疗治疗晚期皮肤癌有显著疗效^[32]。

2.4 平阳霉素对肺癌症状有一定的缓解作用

盐城市第一人民医院对 12 例中央型肺癌患者经纤支镜肿瘤局部注射平阳霉素,注射后第 1 周内患者咳嗽、胸痛、咯血症状明显好转。2~3 次注射后发现注药局部肿瘤组织凹陷,9 例肺不张均有不同程度复张,效果满意^[33];采用胸腔内注射平阳霉素治疗恶性胸腔积液屡有报道,如攀枝花攀钢密地医院单独用平阳霉素治疗肺癌性胸腔积液,有效率达 85.7%,其中显效率达 28.6%,Karnofsky 生活状态(KPS)评分较治疗前提高了 25 分,不良反应轻微^[34]。

3 平阳霉素的优点及其不良反应

平阳霉素最突出的优点是在治疗剂量下,对骨髓没有损害,通常不抑制造血功能,不引起白细胞减少,也不抑制机体的免疫功能,适用于因曾接受其他抗肿瘤药物或放射治疗而骨髓受损的病例,并适合与多种药物联合应用。

平阳霉素的不良反应主要有发热、胃肠道反应(恶心、呕吐、食欲不振)、皮肤反应(色素沉着、角化增厚、皮炎皮疹等)、脱发、肢端麻木、口腔炎症、肺炎样病变或肺纤维化,其不良反应低于博来霉素。用地塞米松及吲哚美辛可消退高热;胃肠道反应可以用维生素 B₆ 缓解;口腔溃疡、脱发等不良反应,一经停药,可立即好转;应用复方丹参注射液可预防平阳霉素化疗后肺纤维化的发生。

4 结语

平阳霉素自投产上市以来经过 30 多年的临床应用,其治疗范围已大大的扩展,进一步得到了广泛的应用,造福了广大患者,提高了他们的生命和生活的质量。

【参考文献】

- [1] 争光霉素协作组. 平阳霉素治疗恶性肿瘤的疗效评价[J]. 中华肿瘤杂志, 1979, 1: 172-174.
- [2] 郑江华, 陈开. 平阳霉素治疗小儿体表血管瘤 1658 例临床分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2009, 16: 226-229.
- [3] 王新俊, 李庆洪. 平阳霉素联合应用其它药物治疗颌面部血管瘤的研究进展[J]. 武警医学院学报, 2003, 12: 404-405.
- [4] 寿柏泉, 寿卫东, 杨震, 等. 平阳霉素治疗口腔颌面部淋巴瘤 235 例的临床总结[J]. 口腔医学研究, 2004, 20: 186-188.
- [5] 李德超, 苗波, 关键, 等. 瘤内注射平阳霉素治疗舌淋巴管瘤的临床体会[J]. 黑龙江医药科学, 2005, 28: 7.
- [6] 寿卫东, 胡勤刚, 寿柏泉, 等. 平阳霉素和地塞米松联合注射治疗舌下腺囊肿 165 例临床总结[J]. 南京部队医药, 2002, 4: 39-40.
- [7] 梁碧玲, 徐建锋, 黄丽萍. 局部注射平阳霉素治疗眼睑黄色瘤的临床效果及护理[J]. 东南国防医药, 2008, 10: 298-299.
- [8] 刘艳桦. 平阳霉素局部注射治疗眼睑黄色瘤 21 例[J]. 黑龙江医药科学, 2002, 25: 90.
- [9] 魏耕耘, 陈碾, 谢红矩, 等. 平阳霉素局部注射治疗睑黄疣的临床疗效观察[J]. 南华大学学报, 2002, 36: 103-104.
- [10] 许春雨, 陈萍. 平阳霉素局部注射治疗翼状胬肉 1000 例的护理[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9: 1893-1894.
- [11] 法逸颖, 李丽华, 包汉荣, 等. 平阳霉素治疗翼状胬肉 3818 例临床研究[J]. 临沂医学专学报, 1994, 16: 273-275.
- [12] 孙广和, 王衍, 郭丰霞. 平阳霉素治疗鼻息肉 17 例[J]. 中国肿瘤临床, 1992, 19: 57-58.
- [13] 章道彬. 平阳霉素注射治疗鼻息肉 184 例[J]. 中国厂矿医学, 1996, 4: 257.
- [14] 冯艳. 平阳霉素联合地塞米松注射治疗鼻息肉 24 例疗效探查[J]. 武警医学, 2002, 13: 211.
- [15] 陈鹏, 张国志, 黄盛新, 等. 平阳霉素治疗牙龈瘤的临床研究[J]. 临床口腔医学杂志, 2002, 18: 269-270.
- [16] 李登远. 牙龈瘤 108 例非手术与手术治疗疗效观察[J]. 现代口腔医学杂志, 2005, 19: 213.
- [17] 何锋, 陈红华. 平阳霉素局部注射治疗尖锐湿疣一附 35 例临床分析[J]. 岭南皮肤病科杂志, 1995, 4: 27-28.
- [18] 卢木荣, 吴克林. 两种剂量平阳霉素治疗尖锐湿疣疗效观察[J]. 岭南皮肤病科杂志, 2008, 15: 95-96.
- [19] 段晓玲, 王予平, 马松臣, 等. 平阳霉素联合干扰素治疗特殊部位尖锐湿疣疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2000, 14: 403-404.
- [20] 闫军, 杨延安, 李昌生, 等. 平阳霉素凝胶剂的制备及临床观察[J]. 中国药房, 2001, 12: 27-28.
- [21] 闫军, 张君仁, 王海纳. 平阳霉素霜的研制[J]. 中国药业, 2001, 10: 46-47.
- [22] 闫军, 赵桂华, 李昌生. 平阳霉素栓剂的制备及临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21: 757-758.
- [23] 刘军. 平阳霉素注射治疗多发寻常疣 110 例[J]. 皮肤病与性病, 2004, 26: 33.
- [24] 伍香梅, 孙乐栋, 孟卫东. 平阳霉素皮损内注射治疗跖疣 110 例疗效分析[J]. 中国医疗前沿, 2008, 3: 63-64.
- [25] 孟朝峰. 平阳霉素局部注射治疗疣 124 例临床分析[J]. 中南民族学院学报(自然科学版), 1998, 17: 86-88.
- [26] 张喜友, 王忠民. 子宫动脉栓塞治疗子宫肌瘤的临床探讨[J]. 中外健康文摘·医药学刊, 2007, 4: 79.
- [27] 唐英杰, 郝海庆, 郝占平, 等. 黄体酮-平阳霉素乳剂在子宫肌瘤子宫动脉栓塞术介入治疗中的应用[J]. 实用放射学杂志, 2008, 24: 1104-1107.
- [28] 花村, 周广德, 滕君, 等. 碘油平阳霉素乳剂联合利多卡因浸泡明胶海绵栓塞治疗子宫肌瘤的临床观察[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 215-217.
- [29] 曾庆乐, 李彦豪, 陈勇, 等. 平阳霉素碘油乳剂栓塞治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 放射学实践, 2000, 15: 96-98.
- [30] 夏伟陈, 俊辉胡, 瑞霞, 等. 平阳霉素碘油乳剂介入治疗原发性肝癌[J]. 中国基层医药, 2005, 12: 1327-1328.
- [31] 张岩, 刘亚玲, 刘朝晖, 等. 5-FU 和 VPB 方案对 43 例恶性滋养细胞肿瘤治疗的比较[J]. 中国妇产科临床, 2002, 3: 16-18.
- [32] 季斌, 蔡品, 马煌如, 等. 平阳霉素瘤内注射加放疗治疗晚期皮肤癌 12 例临床报告[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2000, 7: 71-72.
- [32] 周志祥, 穆传宣. 经纤支镜肿瘤局部注射平阳霉素治疗肺癌 12 例报告[J]. 南通医学院学报, 1997, 17: 130.
- [34] 李炜. 单独用平阳霉素胸腔黏连治疗肺癌性胸液临床观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6: 128.