维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)02－0250－04

疱疹病毒感染性皮肤病的治疗进展

周 汛 综述;李桂明 审校

(重庆医科大学临床学院皮肤科,重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R752.1;R453 【文献标识码】B 【收稿日期】2002－09－15

常见的疱疹病毒感染性皮肤病有带状疱疹、复发性单纯疱疹及生殖器疱疹,分别由水痘－带状疱疹病毒(VZV)、单纯疱疹病毒Ⅰ型及Ⅱ型(HSV－Ⅰ、HSV－Ⅱ)引起。此类疾病虽然有自限性,但带状疱疹中到重度的疼痛、后遗神经痛,单纯疱疹及生殖器疱疹的经常性复发仍困扰着患者。所以,治疗的主要目的是尽快缩短病程、减轻症状、减少复发。本文就疱疹病毒感染性皮肤病的药物治疗情况作一综述。

1 阿昔洛韦(acyclovir,ACV)

到目前为止,此药仍然是首选的药物,对带状疱疹、复发性单纯疱疹及生殖器疱疹均有肯定疗效,对疱疹病毒有强抑制作用,主要通过对病毒DNA多聚酶的抑制和直接掺入病毒DNA链,抑制病毒DNA的合成而显示抗病毒活性。具有高效、低毒、对炎症细胞有高度选择性特点[1,2]。

使用阿昔洛韦治疗带状疱疹的常规剂量是:口服ACV0.2,每日5次,共7天。但Carmichael等[3]指出大剂量阿昔洛韦(口服ACV800mg,每日5次)治疗带状疱疹能减轻疼痛、缩短疼痛持续的时间,治疗越早,减轻临床症状越有效。周萍英等人[4]的临床观察亦显示口服大剂量阿昔洛韦在止疱、止痛、结痂、痊愈时间上均显著优于常规剂量,且能显著降低带状疱疹后遗神经痛的发生。表贞淑[30]报道无环鸟苷联合强的松10mg/次,每日3次能减轻疼痛、缩短病程及降低带状疱疹后遗神经痛的发生,但强调在病程早期使用,以防止播散性带状疱疹的发生。

对原发生殖器疱疹,当全身症状严重时用ACV5mg/kg/d静脉滴注,每8h1次,直至症状消失后改为口服ACV,0.2每日5次,共7－10天;而症状轻、中度者口服ACV0.2每日5次,共7－10天能明显缩短结痂时间、排毒时间及加速愈合[5,6]。Kinghorn报道在起病1周内用以治疗原发生殖器疱疹可使整个病程缩短1/3～1/2,而病程超过1周以后再用药则疗效不佳[7]。对复发生殖器疱疹,发生时使用ACV0.2口服,每日5次,共5～7天。频繁发作者用长期抑制疗法(ACV400mg,每日2次,连服1年),能减少发作次数[8]。复发性单纯疱疹的治疗基本同于复发生殖器疱疹。外用5%ACV软膏治疗生殖器疱疹的疗效报道不一,有报道认为在前驱期给药有效[7],但是也有人认为不能缩短原发和复发生殖器疱疹的病程[5],这可能与开始用药时间及用药次数有关。

大量临床试验表明,阿昔洛韦无严重不良反应。常见副作用有头昏、恶心等,均可耐受,长期用药无蓄积作用[2,9],目前尚无孕妇及幼儿用药资料,应慎用。

2 泛昔洛韦(Famciclovir,FCV)

泛昔洛韦是喷昔洛韦的前体药,口服生物利用度(77%)比喷昔洛韦(20%)高[10]。口服后泛昔洛韦在肠和肝中被酶代谢成喷昔洛韦,在单纯疱疹病毒Ⅰ、Ⅱ或水痘－带状疱疹病毒感染的细胞内,再经历疱疹病毒胸苷激酶单磷酸化、细胞酶双磷酸化和三磷酸化过程。形成的三磷酸泛昔洛韦,或与病毒DNA聚合酶竞争性结合,或掺入病毒DNA中引起链中断,起抗病毒作用。这一机制决定了泛昔洛韦对病毒的高选择性,对正常细胞影响很小。喷昔洛韦的血浆半衰期为2～3h,但在水痘－带状疱疹病毒感染的细胞内,半衰期为10～20h[11]。

国内的多中心临床试验观察口服FCV250mg,每日3次治疗带状疱疹,在症状与体征改善(止疱、结痂、止痛等)的平均时间,均比ACV(200mg,每日五次)快,且1周内痊愈率高于ACV。说明FCV治疗带状疱疹比常规剂量ACV起效快,能有效缩短病程[12]。Tyring[13]报道用FCV500mg,每日3次对比大剂量ACV(800mg,每日5次)治疗带状疱疹,在水疱消失、结痂、脱痂时间上均无显著差异,但FCV的疼痛消除比ACV快,且更方便服用,患者依从性较好。

有报道FCV250mg,每日2次与ACV200mg,每日5次治疗初发生殖器疱疹,治愈率均为100%,在止疱、结痂、痊愈时间及治疗后病毒排放时间均无显著性差异,说明二者对初发生殖器疱疹的疗效相当[14]。Mertz等人[15]比较不同剂量FCV(125mg,每日1次;250mg,每日1次,250mg,每日2次;500mg,每日1次,共4月)治疗复发生殖器疱疹的疗效,

作者介绍:周 汛(1970－),女,主治医师,
主要研究方向:疱疹病毒感染性皮肤病的治疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

结果表明:FCV250mg,每日 2 次对反复发作的生殖器疱疹是一种有效且耐受好的治疗方法。Dina[16]在她的研究中用 FCV500mg,每周 3 次,共 12 月治疗复发生殖器疱疹及口唇单纯疱疹,75%的病例在治疗期间及停止治疗后 4 个月随访期内未复发,余 25%的病例在上述期间平均有 1.7 次发作,但较治疗前(平均 7 次)发作次数减少,且病程缩短。Dina 同时发现,试验中 85%的生殖器疱疹免于复发,而仅有 44%的口唇单纯疱疹未复发,提示 FCV 对于生殖器疱疹疗效更好。

泛昔洛韦的主要不良反应为轻微头痛、一过性恶心及口干等,但反应轻微,能耐受,不影响治疗[12]。

3 喷昔洛韦(Penciclovir,PCV)

Spruance[17]报道单用喷昔洛韦乳膏治疗口唇单纯疱疹疗效确切。曹仁烈[32]以阿昔洛韦乳膏治疗单纯疱疹和带状疱疹取得了较好疗效。我科应用 PCV 乳膏和 ACV 乳膏治疗口唇单纯疱疹,结果表明二者的有效率均为 100%,但 PCV 比 ACV 起效快,并能缩短病程。

4 万乃洛韦(Valaciclovir,VCV)

VCV 是 ACV 的前体药物。是由阿昔洛韦和 L-缬氨酸所形成的酯的盐酸盐,其水溶性比 ACV 提高了 150 倍,吸收更迅速,具有更高的生物利用度和更高的 ACV 血药浓度,是口服 ACV 的 3~4 倍[18]。故临床上用量较 ACV 少,而疗效有所提高。

梁虹等人[19]报道用 VCV300mg 口服,每日 2 次,共 10 天,对比 ACV200mg 口服,每日 5 次,共 10 天治疗带状疱疹,VCV 在止疱、结痂、止痛及痊愈时间均较 ACV 短,提示 VCV 比 ACV 起效快,并能有效缩短病程。国外报道口服 VCV1000mg,每日 3 次,共 7~10 天与口服 ACV800mg,每日 5 次,共 7~10 天相比,能明显缩短带状疱疹后遗神经痛消除的时间[20]。

据 Bodesworth[21]的报道,对于复发生殖器疱疹发作期的治疗,VCV500mg,每日 2 次,共 5 天,与 ACV200mg,每日 5 次,共 5 天,在其疗效及安全性上是相近的,但 VCV 更方便服用。国内赖伟红[31]的临床研究结果与国外相似,但 VCV 起效较 ACV 快。文献报道 VCV1000mg,每日 1 次及每日 2 次,与 VCV500mg,每日 2 次的疗效相当[22,23]。

万乃洛韦与阿昔洛韦的副反应相似,主要为头昏恶心、胃部不适,不影响继续治疗[19,23]。

5 更昔洛韦(Ganciclovir,GCV)

属新型开环类核苷类药物,GCV 进入宿主细胞后主要有敏感诱导的一种或多种细胞激酶磷酸化为 GCV 三磷酸,它在病毒感染细胞内的浓度可以高于非感染细胞 100 倍,并通过竞争性抑制病毒 DNA 聚合酶和直接掺入病毒 DNA,终止病毒 DNA 延长的方式来抑制病毒复制。它对巨细胞病毒(CMV)、单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒及 EB 病毒高度敏感,故比 ACV 抗病毒谱更广、作用更强、起效更快。但因目前只有注射剂,价格昂贵,所以多用于 HBV、CMV 等感染的治疗。

6 干扰素(interferons,IFN)

IFN 能诱导产生寡腺苷酸合成酶及蛋白激酶等,这些酶可抑制病毒的转录、复制及释放等过程。同时还可增强自然杀伤淋巴细胞(NK)的淋巴毒素的活性,加强宿主的免疫力。这种 NK 细胞具有抗病毒和抗肿瘤作用。有报道用 IFN-α5 万 u/kg/d 肌注 1~2 周治疗原发生殖器疱疹可缩短排毒时间,对复发性生殖器疱疹单剂量 IFN-α10 万 u/kg 皮下注射可缩短病程达 50%[24]。外用 IFN-α 霜剂在前驱期搽药对复发生殖器疱疹有效,且高浓度疗效优于低浓度[25]。副作用主要为一过性转氨酶升高、发热、关节痛、肌痛及白细胞、血小板减小,停药后可恢复。

7 病毒唑(ribavin)

是一种广谱抗病毒药物,主要是竞争性抑制肌苷磷酸脱氢酶,逐步减少细胞内的嘌呤核苷酸,从而抑制病毒 DNA 及 RNA 的合成。常用量为 0.4,每日 4 次,3 天后改为 0.4,每日 2 次,共 5 天。治疗复发性生殖器疱疹,效果肯定。由于本药对免疫功能无影响,因而可用于 ADIS 合并 HSV 感染者,无严重副作用[26]。

8 聚肌胞(polyI:C)

系多聚肌苷酸及多聚胞苷酸的共聚物,为干扰素诱导剂,即诱导机体产生干扰素而发挥抗病毒、抗肿瘤及增强(调节)机体免疫功能。可用于单纯疱疹、生殖器疱疹及带状疱疹,具有一定疗效。用法:肌注 1~2mg/次,隔日 1 次,共 10 次。偶尔有低热、乏力等不适。

9 丙种球蛋白(garmmaglobulin)

能直接提高机体被动免疫力,陈家秀[27]报道 ACV200mg,每日 5 次,加用人体丙种球蛋白 2.5g 或 5.0g 静脉滴注 1 次治疗带状疱疹,较单用 ACV 起效更快,能有效缩短病程,并能减少后遗神经痛的发生。

10 转移因子(transfer factor,TF)

维普资讯 http://www.cqvip.com

系正常人末梢血的淋巴细胞,或脾、扁桃体、淋巴组织等提取的一种核酸肽。能传递多种抗原的细胞免疫反应物,包括病毒、细菌、真菌及肿瘤特异性抗原等,可增强机体细胞免疫反应。还能促进巨噬细胞的趋化性,提高机体对肿瘤的杀伤力。可用于带状疱疹和生殖器疱疹。用法:肌注 3～6u/次,每周 2～3 次。一般无不良反应,偶有皮疹发生。

11 消炎痛(indomethacin)

通过免疫增强作用促进 ConA(刀豆素)及 PHA(植物血凝素)刺激所发生的细胞增殖作用,加强细胞的杀伤能力,可用于复发性生殖器疱疹的治疗[28],同时亦可用于带状疱疹神经痛的止痛。方法为消炎痛 25mg,每日 3 次口服。

12* 中药(Chinese traditional medicine)

多种中药具有抗病毒作用,其中鱼腥草兼有抗病毒及增强免疫力作用。我科的临床试验表明:用 ACV200mg,每日 5 次,疗程 7 天,加鱼腥草注射液 100ml,静滴,每日 1 次,共 5 天治疗带状疱疹,较单用 ACV 能缩短止疱、结痂及痊愈时间,并能减少后遗神经痛的发生[29]。未发现明显不良反应。张宁[32]报道外用藤黄治疗生殖器疱疹与阿昔洛韦软膏具有相等疗效。

总结:疱疹病毒感染性皮肤病常选用阿昔洛韦,但症状重者宜使用新一代抗病毒药物,即泛昔洛韦、万乃洛韦,亦可加用免疫增强(调节)剂,如聚肌胞、丙种球蛋白、转移因子及消炎痛等,中药也有很好疗效。外用抗病毒制剂,可选用 PCV 或 ACV 乳膏,可减轻症状,缩短病程,疗效较好。

参 考 文 献

[1] 姚光弼,黄晓莉,范 正,等. 无环鸟苷的药理及临床应用[J]. 中华传染病杂志,1985;3:119.

[2] Moore HL, Szczech GM, Rodwell DE, et al. Preclinical toxicology studies with acyclovir: teratologic, reproductive and neonatal tests[J]. Fundam Appl Toxicol, 1983;3:560.

[3] Carmichael JK. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia[J]. Am Fam physician, 1991;44:203.

[4] 周萍英,朱光斗. 常规与大剂量阿昔洛韦治疗带状疱疹临床疗效对比[J]. 临床皮肤科杂志,1997;6:369.

[5] Lafferty W. Genital herpes. Recommrndations for comprehensive care[J]. Postgrad Med, 1988;80:157.

[6] 顾 恒. 生殖器疱疹:治疗的时间和方法[J]. 国外医学皮肤病学分册,1991;17:225.

[7] Kinghorn GR. Genital herpes: Natural history and treatment of acute episode[J]. J Med Virol(s), 1993;1:33.

[8] Mattison HR, Reichman RC, Benedetti J, et al. Double-blind, placebo-controlled trial comparing long-term suppressive with short-term oral acyclovir therapy for management of recurrent genital herpes[J]. Am J Med, 1988;85(2A):20-25.

[9] Leonard HG, Raymond K. Long-term suppression of recurrent herpes with acyclovir[J]. Arch Dermatol, 1993; 129: 582.

[10] 陈历胜. 抗病毒新药法昔洛韦[J]. 国外医学合成药、生化药、制剂分册(World Pharmacy), 1996;17:349-353.

[11] 虞瑞尧. 一种新的口服抗疱疹药——法昔洛韦多中心对照评价其对免疫正常无并发症的带状疱疹的疗效及安全性[J]. 国外医学皮肤性病学分册,1996;22:41-43.

[12] 林 麟,陈祥生,崔盘根,等. 国产泛昔洛韦与阿昔洛韦治疗带状疱疹的多中心临床试验[J]. 中华皮肤科杂志,2000;33(1):65.

[13] Tyring SK. Efficacy of famciclovir in the treatment of herpes zoster[J]. Semin Dermatol, 1996;15(2 Suppl 1):27-31.

[14] 赖伟红,韩国柱,张传福,等. 泛昔洛韦与阿昔洛韦治疗初发生殖器疱疹的对比研究[J]. 中国皮肤性病学杂志,2000;14(1):34-35.

[15] Mertz GJ, Loveless Mo, Levin MJ, et al. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women[J]. Arch Intern Med, 1997;157(3):343-349.

[16] Dina N. Anderson. Alternate-day famciclovir controls herpes simplex[J]. Interm Med, 1998;29(3):34.

[17] Spruance SL, Rea TL, Thoming C, et al. Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis[J]. JAMA, 1997;277:1374-1379.

[18] Weller S, Blum MR, Doucette M, et al. Pharmacokinetics of the acyclovir pro-drug valaciclovir after escalating single and multiple-dose administration to normal volunteers[J]. Clin Pharmacol Ther, 1993;54(6):595.

[19] 梁 虹,胡英姿,渐冬梅,等. 万乃洛韦和阿昔洛韦治疗带状疱疹临床对比观察[J]. 临床皮肤科杂志,2000;29(1):42.

[20] Perry CM, Faulds D. Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpes virus infections[J]. Drugs, 1996;52(5):754-772.

[21] Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, et al. Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomized, double blind clinical trial[J]. Genitourin Med, 1997;73(2):110-116.

[22] Saiag P, Praindhui D, Chastang C. A double-blind, randomized study assessing the equivalence of valacyclovir 1000mg once daily versus 500mg twice daily in the *episodic treatment* of

维普资讯 http://www.cqvip.com

recurrent genital herpes[J]. J Animicrob Chemother, 1999; 44 (4): 525 - 531.

[23] Spruance SL, Tyring SK, Degregorio B, et al. A large - scale, placebo - controlled, dose - ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis[J]. Arch Intern Med, 1996; 156(15): 1729 - 1735.

[24] 罗公超,徐文严. 干扰素治疗复发性生殖器疱疹的疗效观察[J]. 国外医学皮肤病学分册, 1987; 14: 785.

[25] Shupack J. Topical alpha - interferon in recurrent genital herpes simplex infection: A Double - blind placebo controlled clinical trial[J]. Dermatologica, 1990; 182: 134.

[26] Eranklin PF, Oscar EA, Lisa A. Recent advance in antiherpetic drugs[J]. Int J Dermatol, 1988; 27: 612.

[27] 陈家秀,李桂明. 静脉丙种球蛋白治疗带状疱疹疗效观察[J]. 中华皮肤科杂志, 1998; (2): 128.

[28] 靳培英. 免疫增强剂在皮肤病治疗中的应用[J]. 中华皮肤科杂志, 1992; 25: 284.

[29] 周 汛,陈家秀,李桂明. 鱼腥草注射液治疗带状疱疹疗效观察[J]. 重庆医科大学学报, 1998; (4): 408 - 409.

[30] 表贞淑,谷秀香,郭英军. 无环鸟苷与泼尼松联用治疗带状疱疹 40 例[J]. 中华皮肤科杂志, 1999; (4): 273.

[31] 赖伟红,韩国柱,王 千. 万乃洛韦与阿昔洛韦治疗复发性生殖器疱疹[J]. 中华皮肤科杂志, 1999; (1): 64.

[32] 曹仁烈,赵俊英. 无环鸟苷乳膏治疗单纯疱疹和带状疱疹[J]. 中华皮肤科杂志, 1998; (5): 340.

(上接第 241 页)

插入导管,速度宜缓,边推边向外移动头皮针,并注意将头皮针退至只留针尖在肝素锁内,以保证肝素液充满整个管腔,从而避免相对降低肝素液浓度导致堵塞[3]。本组病例中 4 人在灌注肝素液时,有头昏、眼发黑反应,灌注速度减慢,病人上述症状消失。由于熟练掌握了肝素液灌注方法,本组病人无 1 例出现导管堵塞。

3.4.5 防止化疗药物返流 每次灌注抗癌药物时,用 5% 葡萄糖溶液 10～20ml 稀释化疗药物,灌注时必须在上臂最高处用血压计袖带加压至 180mmHg 左右(收缩压以上),阻断手臂动脉血流,防止化疗药物经手臂动脉扩散至上肢,引起上肢肌肉萎缩,灌注完化疗药物后再用肝素液封管,松开血压计袖带。

3.4.6 副反应的观察 本组病例中插管后 5 人出现肢体局部轻微疼痛、麻木感,可能与导管对血管壁的刺激有关,给予心理安慰,病人能忍受,未作特殊处理。灌注化疗药物后,病人均有程度不等的恶心、呕吐、食欲减退等胃肠道反应以及头昏、乏力不适,这与化疗药物本身的副作用有关,给予对症处理后,症状减轻。

参 考 文 献

[1] 吴心愿,张祥福,殷凤峙,等. Ⅲ期晚乳腺癌动脉内灌注化疗的临床研究[J]. 中华普通外科杂志, 2001; 16(3): 187 - 188.

[2] 马 敏. 甲状腺动脉栓塞术患者的护理[J]. 中华护理杂志, 2001; 36(10): 749 - 751.

[3] 王丽姿,叶文胜. 腋静脉置管的临床应用[J]. 中华护理杂志, 1999; 34(2): 103 - 104.