DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.09.039
第22卷第9期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 9
908 2000年9月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Sep. 2000

综述

文章编号:1000-5404(2000)09-0908-04

血管生成抑制剂 TNP-470 抗肿瘤作用的研究进展

Progress on the antitumor effect of angiogenesis inhibitor TNP-470

杜琳琳 综述,陈意生,史景泉,卞修武 审校 (第三军医大学附属西南医院病理学研究所,重庆 400038)

原发性实体肿瘤的生长和转移依赖于血管生成(Angiogenesis)。肿瘤细胞既可通过肿瘤血管从宿主获得营养和氧气,又可通过肿瘤血管源源不断地向宿主输送肿瘤细胞,并在机体的其它部位继续生长和诱导血管生成,导致肿瘤转移[1]。因此,若能阻止肿瘤血管的形成,也就可能抑制肿瘤的生长。近年来人们已开发和研究能破坏和抑制血管生成、有效地阻止肿瘤生长和转移的药物[2,3]。TNP-470以其高效低毒的特性被认为是目前最有前途的血管生成抑制剂之一,本研究拟对TNP-470的抗肿瘤作用研究进展作一综述。

1 烟曲霉素的发现和 TNP-470 的合成

1990年Ingber[4]在牛毛细血管内皮细胞的常规培养中,发现一种霉菌污染,这种霉菌能明显地抑制血管内皮细胞的生长和增殖。随后他们将其分离、鉴定为烟曲霉菌(Aspergillus fumigatus),并发现可抑制生长中的鸡胚绒毛膜尿囊膜的血管生成。从大量的该霉菌培养物中提纯其活性成分,经鉴定为烟曲霉素(Fumagillin)。纯化的烟曲霉素可完全抑制碱性成纤维细胞生长因子(Basic fibroblast growth factor, bFGF)存在状态下的血管内皮细胞的生长,对人脐静脉内皮细胞(Human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)50%抑制剂量(IC_{50})为0.5 ng/ml。烟曲霉素亦能抑制小鼠肿瘤血管生成,但可引起体重减轻等明显的毒副作用。为改良烟曲霉素,Folkman与日本Takeda Chemical Industries, Ltd.合作,人工合成了一百多种烟曲霉素的类似物,并从中筛选出高效低毒的O-(氯乙酰-氨甲酰基)烟曲霉醇[O-(chloroacetylcarbamoyl) fumagillol]或称AGM-1470,即TNP-470。这种血管抑制素(Angioinhibin)对内皮细胞增殖的50%抑制浓度为10 pg/ml,较烟曲霉素强50倍以上,并能抑制多种鼠肿瘤细胞系的体外增殖和实体瘤的生长,且无明显的毒副作用。

2 TNP-470 对内皮细胞生长的影响[4]

体外试验表明,TNP-470对多种内皮细胞的增殖、迁徙和毛细血管腔形成均有明显抑制作用,包括HUVEC、牛主动脉内皮细胞以及来自大鼠血管内皮细胞[3]。对于由于生长因子激活的内皮细胞生长,TNP-470的抑制作用存在剂量依赖性,IC_{50}为15 pg/ml。完全抑制内皮细胞增殖所需的浓度为300 pg/ml至3 μg/ml,而这一浓度范围的抑制作用是可逆的;从培养基中撤除TNP-470 4 d后,内皮细胞便开始恢复增殖,在此期间DNA合成受到选择性的抑制。当TNP-470的浓度大于30 μg/ml时,对内皮细胞增殖的抑制性就转变为不可逆的细胞毒性作用,内皮细胞所有DNA、RNA及蛋白质合成均被抑制。这显示TNP-470对血管内皮细胞的作用是一种双阶段作用,浓度低时以抑制细胞生长为主,浓度高时以细胞毒性为主;但高浓度在临床应用上是达不到的。

3 TNP-470 对肿瘤生长和转移的作用

3.1 TNP-470 对啮齿动物肿瘤模型的抗肿瘤作用

Osawa[2]应用TNP-470对N-β-N-(4-羟基丁酰)-亚硝胺(BBN)诱发大鼠膀胱癌的抗肿瘤作用进行了研究。结果显示,腹腔注入TNP-470(30 mg/kg体重)后肿瘤平均数目、体积和微血管数目显著减少,癌的发生率显著降低表明TNP-470可抑制BBN诱发的大鼠膀胱癌的生长和恶性进程,这种抑制作用主要是由于抑制了肿瘤的血管形成。Ahmed等[5]研究显示,TNP-470可显著抑制大鼠AH-130细胞系肝转移结节的数目和体积,TNP-470治疗后,转移结节的细胞表现为坏死和凋亡。

Bergers等[6]最近的研究显示,在RIP1-Tag2转基因小鼠诱发胰岛细胞癌的不同阶段应用TNP-470、血管抑制素、BB-94(Batimastat)和内皮抑制素(Endostatin)4种血管生成抑制剂,观察其对肿瘤血管生成与肿瘤体积的影响。从5~10.5周后,TNP-470对血管生成没有影响,从10~13.5周,TNP-470可使肿瘤生成率降低达82%;从12周开始,未经血管生成抑制剂处理的小鼠在13.5周全部死亡,应用血管生成抑制剂组其生存时间至少超过2周,TNP-470、血管抑制素合用内皮抑制素可使肿瘤体积显著减小。

Matsumoto等[7]对兔舌癌VX2移植瘤的研究发现,静脉注射TNP-470对肿瘤生长的抑制呈剂量依赖性,20 mg/kg体重和40 mg/kg体重TNP-470对肿瘤生长的抑制率分别为23%和53%;肿瘤内注射TNP-470可显著抑制肿瘤的生长,5 mg/kg体重对肿瘤生长的抑制率为71%,10 mg/kg体重或20 mg/kg体重

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39570295)

作者简介:杜琳琳(1969—),女,山西省介休市人,博士,助教,主要从事胶质瘤诱导分化和血管生成方面的研究。电话:(023)68752246

收稿日期:2000-02-25;修回日期:2000-04-02

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

剂量使肿瘤完全消退, 肿瘤微血管密度显著减小, 转移灶数目显著减少。

3.2　TNP-470 对人源性肿瘤的治疗作用

TNP-470 可在动物体内抑制多种人肿瘤细胞系的生长。不同的肿瘤细胞对 TNP-470 有不同的敏感性。TNP-470 对肿瘤的生长抑制作用不但存在剂量依赖性, 还存在时相依赖性。Konno[3] 对人胃癌细胞系(MT-2 和 MT-5)及结肠癌细胞系(TK-4 和 TK-13)的研究发现, 肿瘤细胞接种至裸小鼠 10 d 后皮下注射 30 mg/kg 体重剂量 TNP-470 对肿瘤的生长没有影响; 而 MT-2 和 MT-5 细胞接种后 7 d 应用同等剂量的 TNP-470 可显著抑制肿瘤的生长。

Yoshida 等[8] 发现, TNP-470(20 mg/kg 体重)可显著抑制 PLC/PRF/5 肝细胞瘤细胞移植瘤的生长, 治疗的第 3 ~ 4 周, 肿瘤体积明显小于对照组。TNP-470 抑制肿瘤形成, 同时微血管形成和巨噬细胞浸润显著减少。体外试验发现 TNP-470 可抑制肝细胞瘤的生长和有丝分裂, IC_{50} 为 2 μg/ml, 而抑制血管内皮细胞(VE)的 IC_{50} 为 200 ng/ml, 提示肝细胞瘤细胞系对 TNP-470 相对不敏感。Tsukamoto 等[9] 亦发现皮下注射 TNP-470(30 mg/kg 体重)可显著抑制人肝细胞癌细胞系 PLC 皮下移植瘤的肿瘤体积, 并抑制 PLC 和 Huh7 肝细胞瘤细胞系的微血管数目。

Qian 等[10] 对人鼻咽癌细胞系 CNE-2 移植瘤, 应用 TNP-470(30 mg/kg 体重)皮下注射后 15 d, 肿瘤体积明显减小、T/C 比率(治疗组肿瘤体积/对照组肿瘤体积)为 0.73, 组织学检查示肿瘤中心坏死明显。对人鼻咽癌细胞系 NPC/HK1 的研究发现, TNP-470 对 NPC/HK1 细胞的 IC_{50} 是人皮肤微血管内皮细胞(Human dermal microvascular endothelial cells, HDMEC)的 3.8 倍。体内试验结果显示, TNP-470 可显著降低肿瘤的体积和肿瘤重量, 组织学检查显示对照组肿瘤坏死的面积占肿瘤面积的 0% ~ 5%, TNP-470 治疗后坏死面积占总面积的 20% ~ 40%[11]。

TNP-470 对神经源性肿瘤也有抑制作用。Wassberg 等[12] 对人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 的研究发现, TNP-470(0 ~ 1 μg/ml)对成神经细胞瘤的体外增殖和嗜铬细胞分化没有作用。肿瘤血管生成定量研究显示, TNP-470 可显著抑制移植瘤肿瘤的血管长度(Lv)、肿瘤血管的体积(Vv)和肿瘤血管的表面积(Sv)。与对照组相比, TNP-470 可使移植瘤的凋亡指数增加 3 倍以上, 经 TNP-470 治疗的移植瘤, 瘤细胞围绕血管中心呈袖套样重构, 形成 10 ~ 15 层细胞的血管周套。增殖细胞主要位于血管周套的内层和中层, 凋亡细胞位于外层。血管周套中层和外层的瘤细胞呈典型的肾上腺外嗜铬细胞分化, IGF-2 和酪氨酸羟化酶(TH)表达明显增加。相关分析显示, IGF-2 和 TH 表达、凋亡指数与各种血管分析参数呈负相关。

3.3　TNP-470 对肿瘤转移的抑制作用

癌细胞转移需要血管生成。由于新生毛细血管的渗漏性, 增加了肿瘤细胞进入循环的机会。原发灶新生血管的早期抑制可防止肿瘤细胞进入循环; 阻断血管生成可使肿瘤细胞休眠, 使肉眼能见的转移得到抑制。Watson 等[13] 将大鼠结肠腺癌 K12/TRb 细胞注入 BD-Ⅸ大鼠脾脏, 发现皮下注射 TNP-470 可抑制结肠癌的肝转移。Yatsunami 等[14] 的研究也发现, TNP-470 可显著抑制 B16BL6 黑色素瘤细胞的体外增殖, 对黑色素瘤移植瘤生长和血管生成以及肺内转移结节均有明显抑制作用。Ohta 等[15] 以人纤维肉瘤细胞株 HT-1080 建立裸小鼠淋巴结转移模型, 以 PCR 检测和 Southern 印迹技术分析人珠蛋白相关基因片段来鉴定肿瘤淋巴结转移, 发现 TNP-470 对淋巴结转移有显著抑制作用, 且存在剂量依赖性。作者还发现 TNP-470 对淋巴结转移的抑制效果比对原发瘤生长的抑制更为明显。Qin 等[16] 对人转移性肝细胞癌细胞系(LCI-D20)裸鼠模型的研究发现, 在肿瘤接种后 1 ~ 15 d, 每两天皮下注射 30 mg/kg 体重剂量的 TNP-470 后, 可显著抑制肿瘤的生长和肺转移。

4　与其它肿瘤治疗模式联合应用

虽然血管生成是肿瘤生长所必须的, 但单凭这种治疗模式很可能不能治愈肿瘤。如何将抗血管生成治疗与现行的其它治疗模式有机地结合, 进行多靶攻击以提高抗肿瘤治疗的疗效, 已成为目前研究的热点。

动物体内实验已发现 TNP-470 可增强丝裂霉素(MMC)、阿霉素(ADM)、环磷酰胺(CTX)、顺铂(CDDP)、BCNU 和 5-FU 对部分肿瘤的疗效。TNP-470 合用米诺环素后可增加化疗药物的抗肿瘤作用, 移植瘤皮下注射 TNP-470 和米诺环素 4 ~ 8 d 后, 再用单剂量 CTX, 虽对原发瘤的生长没有影响, 但能使肝和肺内 EMT-6 肿瘤细胞杀伤增加 10 ~ 100 倍, 骨髓中增加 5 ~ 8 倍, 脑内增加 2 ~ 5 倍。Satoh 等[17] 研究发现, TNP-470 对人非小细胞癌细胞系 TKB-13 和 TKB-30 的增殖有抑制作用, 其 IC_{50} 分别为 50 μmol/L 和 62.5 μmol/L。TNP-470 合用紫杉酚后对这两个细胞系可产生协同或加成性抑制作用。Shishido 等[18] 的研究发现, TNP-470 合用 CDDP 后可显著抑制人胰腺癌细胞系 HPC-3H4 皮下移植瘤的肿瘤生长; 90 mg/kg 体重 TNP-470 合用 CDDP(0.25 mg/kg 体重)可显著抑制小鼠肿瘤肝转移的数目; 且未观察到体重减轻, 肝、肾、肺和心脏无明显组织学异常, 也未发现由于药物副作用引起的死亡。

Kakeji 等[19] 研究数种血管生成抑制剂(TNP-470、米诺环素、苏拉明、5, 7, 4-三羟基异黄酮)与化疗联合应用, 发现当联合两种血管生成抑制剂作为化疗辅助剂时, 抗癌作用明显增强, 且 TNP-470 和米诺环素组合最佳。TNP-470 和米诺环素及环磷酰胺合用可治愈 40% 的 Lewis 肺癌鼠。

5　TNP-470 的作用机制

TNP-470 对内皮细胞增殖抑制作用的确切机理尚未阐明。有研究表明, TNP-470 的主要作用靶点是正常内皮细胞的细胞周期。流式细胞计数分析证实, TNP-470 特异性阻滞正常内皮细胞进入周期的 G_1 期, 使 G_0 期细胞所占百分数上升。TNP-470 处理的 HUVEC 孵育超过 21 h 后, G_0/G_1 期细胞比例上升, 而 $G_2/$

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

M 期和 S 期细胞比例下降。TNP-470 可完全阻滞血管生长因子 bFGF 诱导的内皮细胞增生，而转化后的内皮细胞 Ea. hy926 和 cEnd. 1 对 TNP-470 不敏感，说明 TNP-470 可能影响一种在正常内皮细胞进入 G_1 期的过程中起关键作用的细胞周期调控通道，而转化的细胞可通过其它旁路绕开这种抑制作用。TNP-470 可抑制内皮细胞周期素依赖性激酶 cdc2、cdk2 的激活及 Rb 蛋白磷酸化，但不影响早期有丝分裂因素如细胞蛋白酪氨酰基磷酸化、c-fos、c-myc、cdk4、cdk2 及 $CyclinD_1$ 的表达。因而认为 TNP-470 的作用点在 G_1 晚期。而 Hori 等[20] 报道以 bFGF 诱导 HUVEC 后 2～6 h 给予 TNP-470 可抑制其 DNA 合成及 $CyclinD_1$ mRNA 的表达而不影响 c-myc mRNA 表达。在 TNP-470 不敏感的 Wipr 细胞，刺激后 2～6 h 给予 TNP-470 并不抑制 $CyclinD_1$ mRNA 表达，由此认为 TNP-470 对 HUVEC 增殖的抑制作用是通过 G_1 中期 $CyclinD_1$ mRNA 表达而实现的。这些结果的差异可能与实验设计方法有关，包括刺激时间以及接种时间的差异，表明TNP-470 作用的复杂性。有关 TNP-470 对内皮细胞周期的调节尚有待进一步研究。

近来的研究表明，TNP-470 可与Ⅱ型蛋氨酸氨基肽酶(MetAP$_2$)结合而抑制 $MetAP_2$ 的蛋氨酸氨基肽酶活性，却不影响 $MetAP_2$ 对 ELF-2α 磷酸化的抑制作用。在烟曲霉素类似物中，同时测定其对 $MetAP_2$ 的抑制活性及对内皮细胞增殖的抑制活性发现二者间有明显相关性，提示 TNP-470 作用机制可能与 MetAP-2 有关。

另有作者报道，TNP-470 可抑制细胞端粒酶活性并诱导细胞凋亡。Yamamoto 等[21] 用二十碳五烯酸(EPA)联合TNP-470 对 5 个人乳腺癌细胞系的研究发现，TNP-470 处理 60 h 后，出现 G_1 亚群，合用 EPA 后 G_1 亚群进一步增加。在 72 h，G_0/G_1 期细胞比率增加，S 期和 G_2+M 期细胞减少。电镜观察示 TNP-470 处理24 h 后，可见细胞皱缩，核碎裂，微绒毛消失，胞膜泡状化，邻近的肿瘤细胞胞浆内可见被吞噬的凋亡细胞。用流式细胞仪对 Bcl-2、Bax 蛋白表达的研究发现，TNP-470 可使 Bcl-2 表达显著下降，Bax 表达显著增加。Western blot 分析显示 TNP-470 处理 60 h 后 Bcl-Xs 表达显著上调，Bcl-XL 表达显著下降。

Fujimoto 等[22] 应用酶联免疫吸附技术和 RT-PCR 技术，观察了TNP-470 对子宫内膜癌细胞系 bFGF 的影响，发现 TNP-470 可使未分化的子宫内膜癌细胞系 AN3CA 的 bFGF mRNA 表达降低，而对分化好的子宫内膜癌细胞系 Ishikawa 没有影响，提示在未分化的子宫内膜癌中，TNP-470 可能通过抑制肿瘤源性 bFGF 而间接抑制血管生成。

6 存在的问题

有关TNP-470 的抗肿瘤作用的研究已有不少报道，并显示了其良好的应用前景，但也存在不少问题。TNP-470 对宿主组织的作用知道尚少，早期的研究显示，抑制内皮细胞增殖的浓度亦可抑制正常成纤维细胞的增殖。TNP-470 对免疫系统作用的研究结果显示其可调节体外培养的小鼠和人 T 细胞功能，且具有时间依赖性[1]。研究亦表明 TNP-470 可诱导人和小鼠 B 淋巴细胞增殖能力，但对 T 细胞的增殖作用不明显，而且 TNP-470 需 T 淋巴细胞的参与(T 细胞与 B 细胞直接接触)以启动 B 淋巴细胞的增殖，进而引起其数量的增加。皮下或腹腔内注射药物学剂量的 TNP-470，分别导致腋窝和肠系膜淋巴结显著增大。TNP-470 亦可明显减低荷瘤小鼠的脾重。

由于 TNP-470 没有高度选择性，它不仅抑制肿瘤血管生成，也抑制正常血管生成。初步研究显示，TNP-470 对伤口愈合的影响存在一定的时间范围，给非妊娠小鼠长期用药会抑制黄体和子宫内膜的成熟；给妊娠小鼠用药则会干扰蜕膜化、抑制胎盘和卵黄囊的形成、抑制胚胎血管发育，最终阻断胚胎生长[1]。

关键词：血管生成抑制剂；TNP-470；抗肿瘤作用
中图法分类号：R979.1 文献标识码：A

参考文献：

[1] Castronovo V, Belotti D. TNP-470(AGM-1470): Mechanisms of action and early clinical development[J]. Eur J Cancer, 1996, 32A(14): 2 520—2 527.

[2] Osawa S, Terashima Y, Kimura G, *et al*. Antitumour effects of the angiogenesis inhibitor AGM-1470 on rat urinary bladder tumours induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine[J]. BJU Int, 1999, 83(1): 123—128.

[3] Konno H. Antitumor effect of the angiogenesis inhibitor TNP-470 on human digestive organ malignancy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1999, 43(Suppl): 85—89.

[4] Ingber D, Fujita T, Kishimoto S, *et al*. Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumour growth [J]. Nature, 1990, 348(6 301): 555—557.

[5] Ahmed M H, Konno H, Nahar I, *et al*. The angiogenesis inhibitor TNP-470 (AGM-1470) improves long-term survival of rats with liver metastasis[J]. J Surg Res, 1996, 64(1): 35—41.

[6] Bergers G, Javaherian K, Lo K M, *et al*. Effects of angiogenesis inhibitors on multistage carcinogenesis in mice[J]. Science, 1999, 284(5 415): 808—812.

[7] Matsumoto K, Ninomiya Y, Inoue M, *et al*. Intra-tumor injection of an angiogenesis inhibitor, TNP-470, in rabbits bearing VX2 carcinoma of the tongue[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 1999, 28 (2): 118—124.

[8] Yoshida T, Kaneko Y, Tsukamoto A, *et al*. Suppression of hepatoma growth and angiogenesis by a fumagillin derivative TNP470: Possible involvement of nitric oxide synthase[J]. Cancer Res, 1998, 58(16): 3 751—3 756.

[9] Tsukamoto A, Kaneko Y, Yoshida T, *et al*. Regulation of angiogenesis in human hepatomas: possible involvement of p53-induc-

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

ible inhibitor of vascular endothelial cell proliferation[J]. Cancer Lett, 1999, 141(1—2): 79—84.

[10] Qian C N, Min H Q, Lin H L, *et al*. Primary study in experimental antiangiogenic therapy of nasopharyngeal carcinoma with AGM-1470 (TNP-470)[J]. J Laryngol Otol, 1998, 112(9): 849—853.

[11] Qian C N, Min H Q, Lin H L, *et al*. Anti-tumor effect of angiogenesis inhibitor TNP-470 on the human nasopharyngeal carcinoma cell line NPC/HK1[J]. Oncology, 1999, 57(1): 36—41.

[12] Wassberg E, Hedborg F, Skoldenberg E, *et al*. Inhibition of angiogenesis induces chromaffin differentiation and apoptosis in neuroblastoma[J]. Am J Pathol, 1999, 154(2): 395—403.

[13] Watson J C, Sutanto Ward E, Osaku M, *et al*. Importance of timing and length of administration of angiogenesis inhibitor TNP-470 in the treatment of K12/TRb colorectal hepatic metastases in BD-IX rats[J]. Surgery, 1999, 126(2): 358—363.

[14] Yatsunami J, Tsuruta N, Fukuno Y, *et al*. Inhibitory effects of roxithromycin on tumor angiogenesis, growth and metastasis of mouse B16 melanoma cells[J]. Clin Exp Metastasis, 1999, 17(2): 119—124.

[15] Ohta Y, Watanabe Y, Tabata T, *et al*. Inhibition of lymph node metastasis by an anti-angiogenic agent, TNP-470[J]. Br J Cancer, 1997, 75(4): 512—515.

[16] Qin L X, Tang Z Y, Li X M, *et al*. Effect of antiangiogenic agents on experimental animal models of hepatocellular carcinoma [J]. Ann Acad Med Singapore, 1999, 28(1): 147—151.

[17] Satoh H, Ishikawa H, Fujimoto M, *et al*. Combined effects of TNP-470 and taxol in human non-small cell lung cancer cell lines [J]. Anticancer Res, 1998, 18(2A): 1 027—1 030.

[18] Shishido T, Yasoshima T, Denno R, *et al*. Inhibition of liver metastasis of human pancreatic carcinoma by angiogenesis inhibitor TNP-470 in combination with cisplatin[J]. Jpn J Cancer Res, 1998, 89(9): 963—969.

[19] Kakeji Y, Teicher B A. Preclinical studies of the combination of angiogenic inhibitors with cytotoxic agents[J]. Invest New Drugs, 1997, 15(1): 39—48.

[20] Hori A, Ikeyama S, Sudo K. Suppression of cyclin D1 mRNA expression by the angiogenesis inhibitor TNP-470 (AGM-1470) in vascular endothelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1994, 204(3): 1 067—1 073.

[21] Yamamoto D, Kiyozuka Y, Adachi Y, *et al*. Synergistic action of apoptosis induced by eicosapentaenoic acid and TNP-470 on human breast cancer cells[J]. Breast Cancer Res Treat, 1999, 55(2): 149—160.

[22] Fujimoto J, Hori M, Ichigo S, *et al*. Plausible novel therapeutic strategy of uterine endometrial cancer with reduction of basic fibroblast growth factor secretion by progestin and O-(chloroacetylcarbamoyl) fumagillol (TNP-470; AGM-1470)[J]. Cancer Lett, 1997, 113(1-2): 187—194.

(编辑　郭建秀)

(上接 907 页)

甲组: 单服速效枣仁安神胶囊 1 粒/d。乙组: 单服安定片 2.5 mg/d。丙组: 两药同时服用。在经期前临睡前 30 min, 选择连续服药 2~3 d。

患者平时月经均按月来潮, 偶尔出现月经提前 2~3 d 或延后 2~3 d 情况。无论提前或延后, 都有不同程度烦燥、失眠。由于体力不支, 始终在兴奋与嗜睡状态中。月经来潮后, 症状又自然缓解或消失。

2　结果

甲组服速效枣仁安神胶囊 1 粒, 入睡快、疗效短, 但清醒后仍疲倦, 有睡意, 处于半睡半醒状态。

乙组服安定后, 入睡前较慢, 但疗效长, 一觉醒来精神恢复好。

丙组两种药同时服用, 效果明显较好。

3　讨论

速效枣仁胶囊, 作用迅速、温和、主要成份为酸枣皂甙, 酸枣皂甙具有明显镇静、安神、宁心、催眠作用[1], 单用药效短, 睡眠时间维持 2~3 h, 采取加倍剂量, 患者达不到足够睡眠时间。安定为镇静催眠药。作用于大脑边缘系统, 可缩短睡眠诱导时间[2], 延长睡眠持续时间, 与枣仁安神胶囊共同对大脑中枢起抑制作用, 区别只在于作用时间长短, 可产生优势互补效果。

安定口服吸收 1~2 h 后, 血浓度达高峰[2]。每晚服 2.5 mg, 可达到疗效, 两药协同应用可起积极巩固作用。

妇女经前用药, 要因人而异, 但不排除妇女因失血引起血虚的失眠症, 最好注意在食物中吸收营养, 及时补血养血, 做到以血养神, 以神安而生血弥补血液损失。

关键词: 失眠症; 优势互补; 依赖性

中图法分类号: R971.3　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 王筠默. 中药药理学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1983. 91—92.

[2] 王建华. 药理学[M]. 上海: 海天出版社, 1989. 81.

(编辑　郭建秀)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net