

天花粉蛋白的临床应用近况及展望

湖北中医学院(武汉 430061) 张丽君 姜惠中

天花粉是我国传统中药,从葫芦科植物栝蒌的根块中提取。宋朝王怀隐所编《太平圣惠方》中最早提到天花粉可用来坠胎;明朝李时珍《本草纲目》中肯定了天花粉治疗“胎衣不下”和有“通月水”的功效。30年来,通过大量反复的临床观察和科学实验,从外用药物到天花粉蛋白注射液,从最初用于终止妊娠,扩大到治疗胎物残留、异位妊娠、滋养叶细胞肿瘤乃至艾滋病,其临床效应不断提高,应用例数逐年增多,副反应逐渐减轻。1987年上海金山制药厂开始生产结晶天花粉蛋白注射液,标志着该药的临床应用进入一个新阶段。本文拟就天花粉蛋白的临床应用近况及展望综述如下。

一、终止妊娠 天花粉是我国从传统中药中提取的第一个大分子植物蛋白,有高效的流产作用,它经历了近30年的研究应用,优点在于效果好,可多途径用药,适用终止24周以内妊娠(尤其适用于孕13~16周钳刮对象)以及有异常情况者,比如剖宫产史、近期或多次行刮宫术、哺乳期妊娠、宫颈发育差,有子宫畸形者。缺点是有抗原性,可发生过敏反应,并有一些副反应如发热、肌肉和关节酸痛等。刘国武等报道⁽¹⁾,30年来用天花粉终止妊娠的达50万人次之多,仅沈阳地区1976~1988年12年间应用达9156例,其中抗早孕5008例,大月份流产(13~17周)2344例,中期妊娠引产1804例,总成功率95.6%。天花粉蛋白用于终止妊娠的方法有以下4种。(1)宫腔注入:适于妊娠10周以内者。陈琳报道⁽²⁾,用该法抗早孕其有效率为89.91%。而崔淑霞报道⁽³⁾,该法抗早孕有效率可达97.14%。(2)宫颈注射:适于妊娠11~16周者。(3)羊膜腔注入:适于妊娠16~24周者。(4)肌肉注射:适用于妊娠24周以下,伴有生殖器炎症未愈不能行阴道操作,妊娠并伴有阴道出血者。天花粉蛋白的流产机理,多年来不少学者做了大量的工作,多数认为⁽⁴⁾,天花粉蛋白对绒毛滋养层细胞有选择作用,能使绒毛广泛变性坏死,纤维素沉着,绒毛间隙闭塞及阻断血循环。血循环的被阻断又加速绒毛的变性坏死,促使前列腺素释放而流产。而对于用此法流产,阴道出血量少的又一解释是,用药后血浆纤维蛋白原和血小板含量即开始

下降,以后逐步回升,所以一般出血很少⁽⁵⁾。另外其对孕周较大者,疗效较佳,流产时间较短,这与绒毛发育成熟程度有关^(6,7)。

二、用于治疗胎物残留 蒋琰琪报道⁽⁸⁾,用天花粉蛋白注射液治疗阴道分娩后胎物残留45例。用天花粉蛋白1.2~1.8mg肌肉注射后,44例阴道出血逐渐停止,子宫复旧良好,治愈率达97.7%,该作者认为本药是一种安全、有效的药物刮宫剂。

三、用于治疗异位妊娠 天花粉蛋白和其他活血化瘀中药合用治疗异位妊娠在国内已应用多年。此种方法主要适用于未破裂型以及输卵管妊娠破裂腹腔内出血不多者。姜惠中报道⁽⁹⁾,异位妊娠26例采用结晶天花粉注射液治疗,有效24例。天花粉蛋白具有杀死胚胎、降低绒毛膜促性腺激素(HCG)水平,终止妊娠的作用。HCG降至非孕期水平的天数为 9.40 ± 5.82 天。与国内报道用5-氟脲嘧啶、氨甲喋呤等化疗药物相比无明显差异。再辅以口服和外敷活血化瘀中药,可促进包块吸收及输卵管功能的恢复,降低了再次异位妊娠的可能性。高湘⁽¹⁰⁾用强化化疗方案(天花粉结晶蛋白注射液1.2mg肌肉或宫颈注射加活血化瘀中药口服)治疗宫外孕45例,取得良好效果。该作者认为本方法治疗宫外孕与用氨甲喋呤治疗比较,有不使白细胞下降的优点,且疗效可靠。

笔者认为:与目前国内外其他保守方法治疗宫外孕如腹腔镜下手术,肌肉或局部注射5-氟脲嘧啶、氨甲喋呤等化疗药相比,此法更为简便、有效,且无手术创伤和降低患者免疫功能之虞。再辅以活血化瘀中药口服和外敷,促其包块的吸收及输卵管功能的恢复。

四、抗肿瘤 由于天花粉蛋白对滋养叶细胞特异的选择作用,不少临床工作者由此而设想该药是否可用于滋养叶疾病的治疗。黄跃兰报道⁽¹¹⁾,自1970~1979年间用天花粉加手术治疗恶性滋养叶肿瘤19例,疗效较好。除2例II、III期绒癌死亡外,17例得以根治。通过临床观察及实验室验证,天花粉可直接作用于绒毛滋养叶细胞,使之变性坏死,并可提高机体的免疫功能,从而提出天花粉蛋白可作为治疗恶性滋养叶肿瘤的选用药物之一。

对于天花粉抗肿瘤和提高机体免疫功能的作用,近几十年来,国内学者做了大量工作,1981年第二军医大学郭峰报道⁽¹²⁾,对5例羊膜腔注射天花粉行妊娠引产的妇女用药前后有关免疫指标的观察发现,用药后白细胞总数、嗜中性细胞、单核细胞数增高,E玫瑰花率、旧结核菌素白细胞移动抑制试验阳性程度上升,总补体含量上升,IgG、IgA有不同上升。实验结果表明,天花粉是一种免疫增强剂。1989年对天花粉的抗癌作用和对红细胞免疫功能的作用作了又一次报道⁽¹³⁾。再次指出,天花粉是一种免疫增强剂,可使荷瘤机体免疫功能包括淋巴细胞及红细胞免疫功能全面上升,对实验性小鼠艾氏腹水癌治疗也有显著效果。

五、用于治疗艾滋病 艾滋病被称为二十世纪的鼠疫和超级癌症,其病死率高达70~90%⁽¹⁴⁾,是全世界面临的巨大难题之一。1989年4月,Mcgrath等人⁽¹⁵⁾首次报道了天花粉蛋白在体外对人类免疫缺损病毒HIV-1的抑制作用以来,受到全世界极大的关注。他们所用天花粉蛋白成分是一种高度纯化的、分子量为26 KDa的蛋白,命名为GLQ223。经初步临床观察表明⁽¹⁶⁾用GLQ223治疗后,患者P₂₄抗原水平下降50~60%,CD₄⁺辅助性T细胞的百分比增高,T₄/T₈比率增高,CD₈⁺T细胞数下降,血沉率明显降低,大多数患者的 β_2 -微球蛋白增高,其作用的某些方面优于叠氮胸腺嘧啶(AZT)。Mcgrath实验表明⁽¹⁷⁾,GLQ223能切开被HIV感染的细胞中核糖体,从而消灭被HIV感染的细胞,是一种新型的不同于AZT的抗艾滋病药。据悉目前GLQ223现已进入II期临床试验⁽¹⁸⁾,Genelabs公司也成功的分离了该蛋白的基因。天花粉蛋白治疗艾滋病,拓宽了该药的临床用⁽¹⁶⁾,为艾滋病的药物治疗开创了崭新的领域,若能设法将其副作用减小到最低水平,将是一种颇有前途的治疗艾滋病的新药。

综上所述,由于天花粉蛋白对于滋养叶细胞特异性的选择作用,不论是用于终止妊娠,还是用于治疗胎物残留、异位妊娠以及滋养叶细胞肿瘤,该药都是安全、有效、简单、经济的,值得大力推广运用。至

于该药对艾滋病治疗的机制与疗效,目前尚在探索之中,极有可能发展成为一种抗艾滋病新药。

参 考 文 献

1. 刘国武,等.天花粉蛋白的临床应用.实用妇产科杂志 1990; 6(16): 282.
2. 陈琳,等.结晶天花粉蛋白抗早孕109例临床观察.中华妇产科杂志 1991; 26(5): 312.
3. 崔淑霞,等.结晶天花粉蛋白终止妊娠210例.实用中西医结合杂志 1992; 5(3): 169.
4. 杨秉炎,等.天花粉引起胎盘功能与形态的变化.生殖与避孕 1980; (12): 16.
5. 瑞金医院.天花粉针剂中期妊娠引产血凝机理探讨.上海避孕药科研参考资料 1976; (1): 125.
6. 王大增,等.天花粉蛋白终止妊娠的因素分析.中西医结合杂志 1988; 8(8): 461.
7. 熊用周,等.天花粉蛋白对体外培养人胎盘绒毛滋养层细胞的研究.动物学报 1976; 22(2): 172.
8. 蒋瑛瑛,等.天花粉蛋白注射液治疗胎盘残留45例.实用妇产科杂志 1992; 8(16): 320.
9. 姜惠中,等.结晶天花粉注射液治疗异位妊娠.湖北中医杂志 1992; 14(5): 7.
10. 高湘.强化化疗方案治疗宫外孕45例分析.实用妇科与产科杂志 1993; 9(3): 181.
11. 黄跃兰.天花粉治疗19例恶性滋养叶肿瘤的临床观察.中西医结合杂志 1987; 7(3): 154.
12. 郭峰,等.天花粉引产的几项免疫指标观察.中华妇产科杂志 1981; 16(3): 188.
13. 郭峰,等.天花粉对小鼠艾氏腹水癌的疗效和对红细胞免疫功能的影响.中西医结合杂志 1989; 9(7): 418.
14. 柳重威,等.中西医结合治疗艾滋病(AIDS)思路的探讨.实用中西医结合杂志 1991; 4(5): 296.
15. Mcgrath BS, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 2844.
16. 郑永唐,等.天花粉蛋白对人艾滋病毒的作用及临床试验.免疫学杂志 1992; 8(4): 276.
17. 吴伯平.国内外中医药防治艾滋病研究进展.中西医结合杂志 1991; 11(8): 494.
18. 李虹奇.活性多肽蛋白质研究近况.中草药 1993; 24(7): 373.

征 文 通 知

中国中西医结合泌尿外科及男性学专业委员会即将成立,定于1994年第三季度在北京召开成立大会及第一届全国学术会议。征文内容:中西医结合治疗泌尿结石、前列腺疾病、男子性功能障碍、男性不育症等疾病的临床及实验研究成果和新进展。征文要求:

主题明确,具有科学性、先进性、实用性;文字简洁、清楚,限在4000字以内全文1份;请写明详细通讯地址,自留底稿。征文截止日期:1994年7月15日。寄送地点:北京市宣武区北线阁5号,中国中医研究院广安门医院泌尿外科方敏收,邮政编码:100053。会议具体地点及报到时间另行通知。