

就从21.4%降低到12.3%。

(二) 减少来自病人和商业方面的迫使医生增加用药而公开或暗中施加的压力。

(三) 提供公正的药物情报资料。

(四) 反复教育医生使之认识到, 精选和合理用药所获得的鼓舞和报酬肯定同作出正确诊断一样, 甚至可能更多些。

一旦做出了正确的诊断, 我们必须确定药物治疗是否保险。这经常是没有把握的。应当记住, 由一个管理机构指定为安全、有效的药物, 只能意味着该药在统计学上讲优于安慰剂。“统计学上优于”可能意味着只有百分之几的优越性, 而且临床效果即使有也很小。如果当你知道产生良好作用的机率只有1/20时, 你是否愿意使用这种药物治疗不太严重的症状呢? 我们有些人可能要这样做。

其次, 我们要确定一个现实的目标, 问问自己, “我使用这种药物想达到什么目的”? 这些目标应该是短期和长期兼有。例如, 治疗糖尿病的短期目标应该是控制病人的血糖, 而长期目标则应是预防视网膜病和肾病。最终目标应当确定为监护疗效和毒性。为此目的, 应当在适当的间隔测定生理、生化、行为和机体的特性。病人的状态是不稳定的, 因此, 我们必须不断回顾分析我们的治疗方案, 并做一些必要的调整, 以适应病人病情和反应的变化。我们太频繁地使用一种药, 例如治疗充血性心力衰竭开给洋地黄制剂, 并且直到几年以后, 病人一直用最初开的同样剂量。在这期间, 我们却很少考虑到这样用药或用其开始剂量是否仍然适当的。

我已简明地提出了有关药物治疗的现状, 并就其改进提出了一些概括性的建议。一个主要的要求, 是需要公正的药物情报。我们大家都应当力求使药物的合理应用达到最大限度, 而不是使药物的最大使用合理化。

[F. Bocher 等: “Handbook of Clinical Pharmacology” 《临床药理学手册》, 第1版, 1978年(英文), 美国出版]

魏水易节译 张紫洞校

## 治疗类风湿性关节炎的新药和设想

Thomas W. Bunch (美国, 罗彻斯特城美奥诊所内科副教授)

类风湿性关节炎大约影响到美国人口的3%, 它是痛苦和伤残的一个主要原因。尽管最近几年在治疗上有所进展, 但是许多病人不是对现有药物无反应, 就是仅仅作用了一个短暂的时间。因此, 对疾病机理和药物治疗的相互关系及发展的深入研究是重要的。

风湿性关节炎的治疗基本上包括休息、理疗和适当的药疗。虽然阿司匹林仍然是初步诊断为类风湿病人的“首选药物”, 但是非类固醇的抗炎药物在疾病的早期占有适当地位, 特

别是对那些不能耐受阿司匹林的病人。对于过于严重或对阿司匹林无反应的疾病，采用二线药物如羟基氯喹、金剂和 d-青霉胺已获成功，尽管药物的效力通常与毒性副作用的危险成正比。最近已注意此类药物与免疫抑制剂硫唑嘌呤和环磷酰胺的化学、代谢、功效、副作用并对其通常用于进行性类风湿性关节炎中的顺序已有评述。

尽管有这些药物，然而某些病人对这些药物的多数或全部没有反应，疾病仍然得以继续活动。最近有两种研制的药物，至今在临床试验中证明很有希望。驱虫净(Levamisole)虽然在美国尚未普遍应用，而在欧洲，却已作了广泛的研究。它是 2, 3, 5, 6-四氢-6-苯基咪唑啉[2, 1-b]噻唑盐酸盐的左旋异构体。最初曾发现该药能增强动物对流产杆菌感染的抵抗力，进一步研究则发现它是一种免疫刺激剂，于是促使人们去研究它在癌症和类风湿性关节炎治疗中的作用。

虽然它在类风湿性关节炎中的确切作用方式尚不明确，但是对其基本情况进行研究后，发现几种可能性。驱虫净具有促胸腺生成素样(thymopoietin-like)效能，而且证实来自胸腺的淋巴细胞在类风湿性关节炎的免疫致病机理中起着作用，因此这可能是更重要的效应之一。驱虫净还含有一个咪唑环，所以可影响酶对淋巴细胞核苷酸的控制水平，从而影响细胞的活性。此外，驱虫净的一种代谢产物可防止由于谷胱甘肽的缺少而对培养细胞的自动氧化，这种代谢产物还影响微小管的结构，无论这些作用之一或两者都对免疫调节起一部分作用。最后，已表明驱虫净能延缓免疫缺陷动物的过敏。奇怪的是驱虫净并不明显地改变正常有力的免疫系统。由于它是一种如金剂和 d-青霉胺一样的慢作用药物，因此，用小心控制的试验来证实不同剂量的功效，要化数月才能发生作用。每周 150mg 较安全的剂量，已减少粒细胞缺乏症的发病率，不过，可能出现严重骨髓抑制，这就将成为广泛使用的一个主要障碍。据说粒细胞缺乏症可以避免或显著减少，方法是在给予驱虫净 150mg 剂量后的 10~14 小时内测定白细胞数，如果白细胞数降到 2000 以下或者嗜中性细胞少于 25%，则不应再投药。只有时间才能说明它的疾病控制效果是否超过它的毒性。

治疗进行性类风湿性关节炎的另一种慢作用物质是醋硫葡金(2, 3, 4, 6-四氧-乙酰基-1-硫代 β-D-葡吡喃糖-S) 一种含有金与三烷基磷络合的口服制剂，按重量计，金为 29%。动物研究表明，该药抑制佐剂诱发性关节炎(adjuvant-induced arthritis)、被动性皮肤过敏和溶血素血小板形成细胞。它还改变佐剂关节炎对羊红血细胞的血细胞凝集价，抑制爱-巴氏(Epstein Barr) 淋巴细胞对氘标记的胸腺嘧啶核苷的吸收，减少人和鼠白细胞释放的溶酶体酶。初步试验已积累了对类风湿性关节炎治疗有效的证据。最近在美国有 900 多个病人接受治疗。对服用四种不同剂量的醋硫葡金的 410 名病人的分析表明，每天服用 6mg 的病人，有 50% 在六个月内对关节的体征有改善，60% 在一年内有改善。大约 8% 的病人因出现严重的不良反应而必须停药。最常见的(3.9%) 是皮肤或粘膜损害。本品至少有望如肌注金剂或口服 d-青霉胺药物那样有效，而副作用更少。如果真能成为事实，它将成为治疗顽固性类风湿性关节炎的一种非常有用的药物。

除药物治疗外，正在提出其它几种引人注意的新疗法。血浆除去法以及更新近的血细胞

除去法是从类风湿病人中分别除去血浆或白细胞的技术，这些病人对所有其它治疗措施已经无效。通常的方法是把病人的血液抽入一个离心机，于是把血液分离成各个组成部分，将选定的一小部分除去。然后把其余的血液再输回给病人。

虽然血浆除去法最先应用，但对其使用的热情已有点冷淡，因为此法化费大、危险，近还由于对照试验表明，它用于住院病人无显著的治疗价值。

不过，白细胞除去法现仍继续受到评价，且优先得到考虑，因为一种类似的方法，即应用胸导管引流术除去大量淋巴细胞，使一些类风湿病人得到显著的改善。可是由于技术问题、需要外科手术并有感染的危险，胸导管引流术通常已被放弃。白细胞除去法也可看作淋巴细胞除去法，因为粒细胞计数虽然很快恢复正常，但是淋巴细胞减少是持续的，而且这种技术的初步试验，已显示出疾病抑制效果是最重要的原因。

通常，淋巴除去法可利用两种技术：连续流动或间断流动离心作用。在连续流动技术中，要作两处静脉穿刺，每臂一处，通常在臂部插入14~16号的导管。血液经过一侧的导管从病人体内抽出，随即加入抗凝剂，然后进入离心机，分离成血浆、血沉棕黄层细胞(buffy coat)和红细胞。分离机的泵控制着速度，通常用每分钟450~500转数的速率，得到1~2ml的粒细胞。平均运转2.5小时可处理8~10升的病人血液，同时病人体外可维持225cm<sup>3</sup>的血液。为提高粒细胞复原的效果，可添加羟乙基淀粉。将白细胞收集在一个袋子里并弃去，然后把其余的血液再输回到病人的另一臂中。〔注〕

间断流动离心只需要作一处静脉穿刺。血液流入机器内，分离，然后经过同一根管子输回到体内。在同样时间，病人体外的血液容积是三倍于连续流动法，但是完成间断流动技术需要的时间可能稍短。这两种技术在白细胞计数上实际没有变化，因为粒细胞很快地从边缘贮存处进入血液。然而，经过几次治疗后，由于每次平均除去 $5 \times 10^9$ 个淋巴细胞，所以淋巴细胞减少症可能要持续数月。经过最初5次治疗，血小板计数通常平均减少22000~50000，血红蛋白平均降低15%。一般来说，在几周之内，可作10~20次白细胞除去法治疗，但主要的问题是这样的治疗要进行多少次和多长时间。有点令人惊奇的是在接受这样治疗的病人中，至今还未发现有严重的感染，尽管在每次淋巴除去过程中，循环的淋巴细胞约有一半被除去。可是，这仍然不到人体淋巴细胞总贮量的1%，这也就是不发生临床感染的原因。不过，问题在于目前仅有相当少的病人得到治疗。所以，对于这种费钱、费时的方法是否应当广泛用于类风湿性关节炎，在作出决定前，进行摹拟淋巴除去法的对照试验将是必要的。

任何临床医师处理进行性而非致命的疾病时，在作出治疗决定过程中，必须经常记住“生命质量对生命长短的价值”的概念。有关放射治疗的最新研究无疑更适用于类风湿性关节炎。对患者自动免疫性疾病的小白鼠采用全身淋巴照射所产生的使人鼓舞的结果，以及接受同样放射治疗的何杰金氏病患者在完成治疗后，T淋巴细胞数目降低达10年之久的事实，是促使应用放射疗法的原因。此外，在何杰金氏病的患者中，其外周淋巴细胞对植物血细胞凝集素刺激的反应显著减小，就象它们在混合白细胞反应中的反应一样。斯坦福医学中心开始了一种探索性研究，方法是对患有进行性糜烂的类风湿性关节炎而又对常规治疗无反应的病人，

采用膈下放射治疗，治疗结果表明六个病人中有三个获得长期持续的临床改善，如滑膜炎、早晨僵硬的减少以及关节功能的增强。全部六个病人的周围血液淋巴细胞都有显著的降低，并持续达6个月或更久。所有病人对放射治疗耐受良好，研究者为此受到鼓舞，将试验扩大到12个病人，并且扩大他们的辐射野，以便全身淋巴得到照射。对何杰金氏病患者全身淋巴照射总量4000拉得，包括所谓“外罩”(mantle)，亦即膈上的淋巴组织包括腋的、颈的和纵膈的淋巴结以及胸腺组织，每天每部分给予200拉得的治疗，每周5天，共4周。经过一个适当的休息期之后(通常为10~14天)，膈下淋巴组织，即主动脉周围、髂和腹股沟的淋巴结(倒置y)以及脾脏再采用类似的分段方案另加照射4000拉得。在放射治疗期间要对肺、肾、心脏和其它重要器官加以防护。虽然在随访达10年的那些病人中，主要副作用如严重感染或白血病的发病率少于1%，但是这种治疗并非没有长期毒性。许多病人报告有疲劳，很易患感冒。20%的病人在放射治疗后的头18个月内产生带状疱疹。肺功能试验在大部分病人中显示出限制性通气紊乱，但是显然只有约为治疗总数的1/4引起功能减弱。“外罩”治疗后，20%的病人产生化学性甲状腺机能减退(即对甲状腺取代的反应)。

在斯坦福对类风湿性关节炎病人作总淋巴照射，采用较小的总剂量2000拉得(首先给予“外罩”区照射，休息几天后，再照射包括脾脏的倒y区)。据报道，八位病人中的七位主、客观反应均良好。

直至最近，在哈佛医学院的一个小组，治疗了9位曾使用青霉胺或金剂无效的病人，全身淋巴照射剂量为3000拉得，在“外罩”照射或倒y照射之间休息两周。他们报告说，除2名病人外，其余在主观和客观上都有改善，但9名病人中的8人约在8个月复发关节症状，不过，疾病状况比放射治疗前明显好转。虽然在T细胞数目、功能的抑制和风湿症状改善之间似乎存在着一种因果关系，但是否这些变化本身导致活动性类风湿病的缓解还不清楚。如果要作进一步的放射治疗试验，那么必须仔细地控制试验，而且要长期随访。

应当提到淋巴细胞表面抗原免疫谱(mapping)研究这一新发展，尽管它本身不是对关节炎的“治疗”，但是由于它对类风湿疾病研究的令人兴奋的结果及进一步发展的可能，也许对类风湿性关节炎和其它疾病作出更明智的药物治疗的临床决策。抗体生成细胞与骨髓瘤(meyloma)细胞融合，形成的杂种瘤及随后由于这些恶性细胞所产生的单细胞无性系(monoclonal)抗体(或译为单克隆抗体——校者)，就可以对淋巴细胞表面的抗原进行更精确的鉴别。由于淋巴细胞在类风湿性关节炎的滑膜异常的病因中极为重要，因此，这些表面抗原的免疫谱可使不断发生的免疫病因得到更明确的解释。换言之，这将有助于促进药物的开发；同时证明这种非常精确的免疫作用，使得我们能够减少直至目前仍在使用的以经验方法发展新药的依赖。

注：此项装置的详细结构和应用，请参阅“连续血细胞分离机及其临床应用”一文(刊于第二军医大学科技情报室：《医学情报资料汇编》，1982年第103页)。——编者

[Pharmacy International 《国际药学》，2(8): 170, 1981(英文)]

陈盛新译 张紫洞校 由品英审