

血酶元活动水平仅为正常动物的7.3%。凝血酶时间平均延长41%，个别动物达54.5秒，但与正常动物比较，差异不显著 ( $P > 0.05$ )。2.07mg/200g体重凝血酶元时间与正常动物比较差异非常显著 ( $P < 0.01$ )，

但与1.03mg/200g体重组比较差异不显著 ( $P > 0.05$ )，凝血酶元活动水平为正常动物的8%。凝血酶时间与正常动物比较显著延长 ( $P < 0.05$ ) (表2)。

表2 新抗凝对凝血因子的影响

组别	动物只数	四天总剂量 (mg/200g)	凝血酶元时间 (S)		凝血酶时间 (S)	
			给药	对照	给药	对照
1	20	2.07	159.4±151.3	12.8±4.3**	57.0±38.1	18.7±5.0*
2	20	1.03	174.4±64.1	12.8±4.3**	26.4±12.1	18.7±5.0*
3	20	0.39	30.4±20.3	12.8±4.3*	17.0±9.4	18.7±5.0

\*\*  $P < 0.01$  \*  $P < 0.05$

## 讨 论

一、四天总剂量0.39mg/200g体重，按体表面积折算法，相当成人四天总剂量22mg，为十一版《新编药理学》所载新抗凝最低剂量，《上海1980年药品标准》的中等剂量。未见出血现象，凝血酶元活动性水平42.1%，略高于治疗目的所要求的15%~25%之间的水平<sup>(5)</sup>，应认为是较为理想的给药剂量。但使用固定的剂量表是不安全的，因为个体反应有极大差别，在治疗过程中经常，甚至每天测定凝血酶元时间，以控制给药剂量，是绝对必要的。

二、四天总剂量1.03mg/200g体重，按体表面积法折算，相当成人四天总剂量58mg，为十一版《新编药理学》最大剂量。凝血酶元活动性水平仅为正常动物7.3%，有严重的出血现象，显然是不安全的。四天总剂量2.07mg/200g体重为超过文献记载最大剂

量的1倍，相当成人四天总剂量116mg，为中毒剂量。100%的动物都有出血现象，不仅凝血酶元活动水平显著降低，凝血酶时间也显著延长，反应体内纤维蛋白元合成也受到严重影响。

三、发现出血和中毒症状应立即停药，给予维生素K治疗。严重出血者为立即控制出血，输入全血或血浆是非常必要的。

## 参 考 文 献

- [1] 久保文苗等：新药の知识，P.292，第一版，1970
- [2] 陈新谦等：新编药理学，第十一版，P.595，1982
- [3] 上海卫生局：上海药品标准，P.306，1980
- [4] 徐淑云主编：药理实验方法学，第一版，P.1184，1982
- [5] L. S. 戈特曼等：治疗学的药理基础，第一版，P.943~948，1962

## 药 师 艾 滋 病 须 知

James R. Minor等 (美国国立变应性和传染病研究所临床药师)

疾病控制中心 (CDC) 在其对保健机构预防人类免疫缺陷病毒 (HIV) 传播的建议

中，就保健工作人员作了这样的定义：凡其活动涉及病人或与来自病人的血液或其它体

液相接触的人,包括学生和培训人员都属于之。药师当然也符合此定义,而且在向获得性免疫缺陷综合征(AIDS)病人提供治疗时,应熟知必要的或“不”必要的注意事项。此外,由于药物疗法在艾滋(AIDS)病处理中占有重要地位,故药师必须对迅速扩展和变化的领域有所了解。本文汇编了常见问题的答案,向药师提供简明的资料,以便他们向病人提供咨询或与其它保健专业人员交流时运用。本资料的编写是向药师提供此综合征的基本知识。我们采用问题的形式,读者可参考本文未所列参考文献,以便获得更全面的材料。同时欢迎读者向作者提出问题。答案将由国家卫生研究院专家进行审评,这可能作为此问答系列分期连载的基础。

### 一、背景

导致艾滋病的病毒即人类免疫缺陷病毒是通过性接触、接触被污染的血液或血液成份和围产期母婴途径进行传染。现已从血液、精液、阴道分泌物、唾液、泪液、乳汁、脑脊液、羊水和尿中分离出HIV,从其它体液、分泌物及排泄物中可能也会分离出。然而至今据流行病学调查证明,只有血液、精液、阴道分泌物及可能的乳汁具有传染性。

HIV的日益流行,特别是对全部病人血液和体液缺乏适当措施时,保健工作人员因接触感染HIV病人的血液而更增加危险性。因此保健工作人员应将所有的病人当作HIV或其它血液传播病原体的可能感染者,并应严格遵守建议的感染控制措施,尽量降低与血液和体液接触的危险性。

### 二、传染途径

**问:** 艾滋病是否可以通过偶然接触或蚊子叮咬而传播?

**答:** 艾滋病不是通过偶然接触、也不是通过接触无生命物如厕所、门手柄、铅笔而传播。然而牙刷、剃须刀或其它可能被血液污染的物品不应与他人合用。艾滋病也不会

于打喷嚏或咳嗽而经空气传播。

现在还没有科学证据表明蚊子可传播HIV,虽然知道这种病毒可寄宿在蚊子体内,但没迹象表明这种病毒可在蚊子体内复制。另外,蚊子的喙或臭虫的嘴部显然留不住足够的残余血液去传播一种感染剂量的HIV。

### 三、HIV阳性检测的意义?

**问:** HIV感染的阳性检测的意义是什么?

**答:** 目前广泛采用的检测方法是ELISA(酶联免疫吸附法),检测HIV形成的抗体。此试验表明受检者已接触到或受到艾滋病毒的感染,同时抗病毒的抗体已经产生(据报道在最适宜条件下假阳性率为 $\leq 1\%$ )。对开始反应的标本需要重复测定。然后必须进行第二个补充试验如Western印迹检测法去重复证实酶联免疫测定的阳性结果。如果某些个体酶免疫测定结果连续阳性,且Western印迹检测阳性,那么就认为他们具有将病毒传播给别人的能力;他们的行为就应当受到预防性限制,以便确认得以防止或尽量减少传染给他人的办法。更新的检测方法正在研究中,这将有可能检测出血液中真正的病毒抗原。

艾滋病的确诊是依赖于HIV抗体阳性试验以及出现机会性疾病或某些肿瘤而已丧失免疫应答者。免疫系统各种组分损伤的证实如循环中某些特异型白细胞水平的下降,就可以支持此诊断。

### 四、检测抗体的时间

**问:** 接触过已知或怀疑感染上艾滋病病毒的人的血液或体液后,该接触者何时应做此病毒抗体检查?

**答:** 一旦接触后应尽早做检查,以便证实血清阴性。如果该接触者为血清阴性,则应在第6周和第12周时重复此试检,此后进行定期复查,例如每隔6个月一次。在接触此病毒后,通常4至12周之间抗体产生达到高

峰。但是近来证明,性行为传播的HIV,其HIV感染潜伏期可能更长些。隐性感染只有通过比ELISA更复杂的检测方法才可能查出。隐性HIV感染期的长短可能由于毒力、感染量、传染途径、宿主的反应及接触频率的不同而有差异。研究工作正在进行以证实这些发现。

### 五、潜伏期的长短

**问:** 艾滋病潜伏期有多长?

**答:** 大多数患有艾滋病的人都是在感染此病毒后6个月到5年发病。有少部分人可能在更长或更短的时间发病。据报道,少数艾滋病的病例在接触病毒后长达7年才发病。现在对接触此病毒并发展为临床的艾滋病的确切比例尚不清楚。

### 六、艾滋病相关症群如何同艾滋病区别

**问:** 艾滋病与艾滋病相关症群(ARC)间有何不同?

**答:** 艾滋病是一种医学状态,在此状态下机体不能保护自己免受某些罕见肿瘤和机会性感染的侵袭。ARC是一种具有与艾滋病症状相似的状态,患者不会发展成为严重的或威胁生命的符合目前公认的艾滋病条件的疾患。在某些个体中ARC可能转化为艾滋病,而其它多数则不会发展成为完全的艾滋病。

### 七、乳胶和天然避孕套的保护程度

**问:** 避孕套是否可以防止艾滋病病毒的传播以及天然膜和乳胶避孕套两者是否具有同样的保护作用?

**答:** 至少有一项研究表明艾滋病病毒不能通过避孕套(乳胶的和天然的)。因此可以设想,若使用正确,避孕套对防止艾滋病病毒的传播具有高度的防护作用。1987年4月7日食品药品监督管理局向美国所有避孕套制造商、进口商及包装商发了一个文件,要求他们提供含有避孕套正确使用的指导,以便最大限度地发挥保护作用。在此文件中还就正确的说明书提出指导原则。FDA进一步

说明自然膜避孕套的通透性可能不同于乳胶避孕套,而且天然膜在制造时可能不象合成材料如乳胶那样具有相同均匀度。因此FDA要求制造厂不要在天然膜避孕套上贴有防止性传染病的标签。有一研究确实证明了天然膜可以使B型肝炎病毒通过,尽管肝炎病毒比艾滋病病毒要小些。现有资料表明天然膜避孕套也许应该避免使用,以保证对性传染病的最佳预防。

### 八、避孕套的检验

**问:** 最近的公开宣传暗示许多避孕套质量检验不合格,请澄清

**答:** 最近由FDA出版办公室的“论坛报”澄清了一些新闻报道,即美国制造的避孕套有“20%的失败率”,而外国制造的避孕套为“30%的失败率”。该报认为这些数据应当继续予以解释。FDA规定的避孕套标准和工业生产标准均要求最轻微渗漏的避孕套也不得超过千分之四只,不符合这一标准的批量产品禁止出售或收回。该局还对国产和进口避孕套的制造厂加强了监督和检验程序。结果FDA从219批量或批次中随机抽样检验了54,000以上的避孕套。从每一批抽取和检验的避孕套数量根据一种能保证结果在统计学有效的公式而确定的。令人迷惑不解的是这些报道讲有20%批量的避孕套不合格,因为此结果远大于批内千分之四的漏出或失败率。原因是在这个系统中,如果一批避孕套的不合格率只有千分之五(0.5%),那么该整批也将以不合格处理,从而要没收、扣留或收回。因此这样个别批避孕套的真正不合格率远低于20~30%的范围。即使在禁止出售的不合格的批量内,渗漏或失败率的仅为千分之五,至多千分之二十(0.5~2%)。在那些批准出售的避孕套批量中,平均渗漏率仅为每千只的3.3(0.33%)。

### 九、FDA对艾滋病药物的批准过程

**问:** FDA是否对艾滋病药物方面关于研制中新药及“新药申请”的加速批准有

### 特殊程序?

**答:** FDA正尽最大努力给艾滋病药物的审查以优先。过去将最优先的药物标为1-A类。现在已把艾滋病药物定为1-AA类。实际上FDA正在为促进制造商发展艾滋病药物提供帮助。在某些情况下,与艾滋病相关的有前途的治疗药物都已取得了稀有病药物身份。以戊烷脒(Pentamidine)为例, FDA和CDC甚至进行一些必要的临床工作以促使药物的批准。其它已获得稀有病身份的药物有heteropolyanion (HPA-23)、叠氮胸甙(AZT)和ganciclovir (BW-759)。FDA也正致力于为艾滋病新药的研制中新药审批程序建立一个“紧急处理”的概念,并期望在180天内完成新药申请的审批手续。最近FDA已修改了程序,使得危重病人在无其它疗法可供选择时能早日接受新研制药物的治疗。这种研制中新药的审批手续对许多需要此药的医生和病人确实是很有价值的。

### 十、可能有效的抗病毒药物

**问:** 正在研究中的抗病毒药物,哪些可能对艾滋病患者体内的艾滋病病毒和其它常见病毒有效?

**答:** 已经表明,叠氮胸甙可以有效地延长艾滋病人或艾滋病相关症群病人的寿命,并降低发病率。另外,有许多抗病毒药物目前正在评价中,如:双去氧胞苷(DDC)、rifabutin (ansamycin)、三唑核苷(ribavirin)、ampligen、ganciclovir (DHPG)、膦甲酸三钠(foscarnet sodium)、青霉胺、T肽及重组体 $\alpha$ -干扰素。

### 十一、研究中的免疫调节剂

**问:** 目前研究的可能成为免疫调节剂用于逆转和改善艾滋病病人所表现的严重免疫缺陷的化合物有哪些?

**答:** 目前有许多天然衍生物和重组产物在临床试验中,以评定它们在质和量方面改善艾滋病病人免疫缺陷的能力。这些药物包

括白细胞介素-2、胸腺提取物、克隆刺激因子以及高免疫球蛋白。其它正在研究中的药物还有imuthiol、胞壁酰三肽(muramyl tripeptide)和纳屈酮(naltrexone)。

### 十二、药师与艾滋病病人的接触

**问:** 当我给艾滋病病人配药或在药房咨询接触病人时,是否有感染的危险?

**答:** 不会,除非你处在上述列出的基本情况下接触病毒,否则不会有传染的危险。不过你应当理解和遵守医院所有的感染控制措施。如果艾滋病病人经过空气成粪便或经口途径也受到其它细菌感染的话,则应倍加警惕。

### 十三、血液处理原则

**问:** 我们药物动力学室经常处理血液,我们应采取特别措施吗?

**答:** 保健工作人员应当把所有病人的血液和其它体液当作隐性传染源对待。处理血液和体液样本时应戴手套。如果在操作过程中血液或体液可能产生液滴或溅液时,则应戴口罩和防护眼镜。如果血液或体液有污染衣服的可能,则应穿隔离衣。

### 十四、卡氏肺囊虫性肺炎的药物治

**问:** 卡氏肺囊虫性肺炎(PCP)的首选药物是戊烷脒(Pentamidine)还是复方新诺明?

**答:** 虽然有一项研究表明戊烷脒用于艾滋病病人治疗PCP有较大疗效,不过由于复方新诺明效力高且相对无毒,所以后者似乎是首选药。然而艾滋病病人比非艾滋病病人对这两种给药方案的毒性发生率都较高。由于毒性发生率的增高,再加上复发率也高,所以引起人们开发效力更高、毒性更小的PCP治疗药物的兴趣。目前正在评价的实验药物包括氨基苯砒(dapsone)、difluoromethylornithine (DFMO)、吸入用的戊烷脒气雾剂如trimetrexate。

### 十五、疫苗开发

**问:** 既然艾滋病病毒已被分离鉴定,为

什么至今尚未开发出一种疫苗?

**答:**充分回答这个问题已超出了本文的范围,许多出版刊物曾经对艾滋病疫苗的开发进行过讨论。开发一种艾滋病疫苗的部分困难在于此病毒的遗传变异性,而且因为此病毒突变很快,新的HIV株不断出现。研究人员正试图鉴定可能诱发保护性免疫反应的普遍病毒蛋白或蛋白片段,并且可作为疫苗的亚单位来有效地防护各种病毒株的感染。目前正在研究HIV病毒的被膜蛋白和内核蛋

白。人类疫苗试验存在许多问题:疫苗在谁身上试验?效力试验需要多少志愿者?随防时间要多长?谁来承担研制中疫苗应用的责任?尽管疫苗的第一期研究正在进行中,但它的广泛应用至少还需5至7年。

(参考文献11篇略)

[AJHP《美国医院药学杂志》,45(1):153~156,1988(英文)]

李萍译 张紫洞校

## 阿司匹林疗法病人须知

毫不惊奇,阿司匹林—乙酰水杨酸通常的名子(ASA),长期以来已成为关节炎病人最重要的朋友和医疗业务的主要支柱之一。考虑到美国人每天仅此一药就用大约九千万片,它或许是所有药物中最安全的。

### 柳树和冬绿树

古时人们曾使用罂粟属植物的鸦片,同时他们也一定熟悉柳树和冬绿树而使用其中的水杨酸盐。早先的罗马人和古希腊医师们很熟悉柳树皮作为一种治疗疼痛和发热的药物。早期的美国殖民地居民曾发现美国印第安人用柳树叶和根治疗发热、头痛和腰痛。

阿司匹林是我们最熟知的水杨酸盐,长期以来已成为衡量止痛、抗炎及解热药物有效与否的标准对照品。1853年由一位阿尔萨斯的化学家Charles Frederik Von Gerhardt首次合成ASA。当时认为是一种实验室的偶然发现,因此本药被遗忘了。直到1893年,当德国拜耳公司的年轻职员化学家Felix Hoffman为他父亲治疗类风湿关节炎,寻找某种东西代替令人厌恶的水杨酸钠时才被发现。他恢复了长期被遗忘的ASA,并且很快生产并以阿司匹林的名子上市销售。

仅是相当近的时期,阿司匹林的大部分作用未被理解。ASA阻断机体产生前列腺素类物质,这种激素样的物质在疼痛、发炎和发热的生成中起着主要的作用。

在它控制疼痛和炎症方面,ASA具有象其它水杨酸盐类和非甾体抗炎药类(NSAIDS)一样的作用。当一位关节炎病人不能耐受阿司匹林时,医生可以开一种其它的NSAIDS或水杨酸盐类药。但是阿司匹林仍然是许多药物中的首选药和关节炎治疗中的一种重要药物。

### 副作用

有时有一些副作用,这些包括胃灼热、不舒适、消化不良、恶心、呕吐和甚至出血等的胃刺激。也能出现过敏反应和可以发生皮疹、荨麻疹甚至气喘病的症状。对ASA过敏的人们,决不应以任何形式使用它。一个过敏的人,如果用其它NSAIDS代替需要非常当心,因为它们很可能产生相同的作用。

大剂量的阿司匹林也能引起耳鸣,尽管减至很小的服用量可以缓解耳鸣。任何反应都应立即报告医生,他可以采取适当措施预防此类副作用,在控制下治疗病人的关节