

500ml(或生理盐水 300ml)静滴, qd, 20d 为一疗程, 间隔 7—8d, 可重复 1 个疗程。结果: 治疗组治愈、明显好转、好转、无变化、恶化例数依次为 2、20、5、0、0, 而对照组依次为 0、12、6、1、1, $p < 0.01$ 。机制可能与其改善脊髓血流、微循环, 促进前角细胞代谢, 消除神经根水肿及肿胀有关。另外, 蛇毒中含有神经生长因子, 能显著促进周围神经生长, 特别是交感神经的生长与再生。其疗效明显优于皮质激素。

治疗原发性肾小球疾病

对用激素等方法无效的 55 例原发性肾小球疾病患者^[9], 加用 Svate 0.25—0.5u 于 10%GS 500ml 中静滴, qd, 连用 7d; 肝素 50mg 加入 10% GS 250ml 静滴, bid, 连用 7d。两药交替, 疗程 4 周。对照组 32 例, 继续使用原治疗方案 8 周, 并加强全身治疗。结果: 治疗组 55 例完全缓解率 54.5% (30/55), 总有效率 92.7% (51/55)。而对照组完全缓解率 21.9% (7/32), 总有效率 56.2% (18/32), $p < 0.01$ 。机理: Svate 能降低纤维蛋白原和血粘度, 肝素有明显的抗凝作用, 两药交替使用, 可能起到抑制纤维蛋白形成, 又可使新形成的纤维蛋白溶解, 降低血粘度, 从而改善由凝血障碍及血粘度增高造成的肾小球病理损害。

治疗急性小儿偏瘫

廉毅鲜等^[10]对急性小儿偏瘫 80 例进行以蝮蛇抗栓酶为主的综合治疗。于治疗前后进行了甲襞微循环的检测, 结果表明治疗前后甲襞微循环有显著的变化。具体方法: Svate 0.012u/kg/d 加入 10% GS 100ml 静滴, 14d 为一疗程, 一般 1—2 个疗程。急性小儿偏瘫病理基础是脑动脉的栓塞使脑组织供血不足引起相应部位的缺血、坏死。而 Svate 具有去纤, 降血脂, 降低血粘度, 降低血小板粘附、聚集功能, 并有较强的抗栓、溶栓作用, 临床上也证实蝮蛇抗栓酶可治疗急性小儿偏瘫。

另外, 杨佩兰^[11]用 Svate—3 号紫外线照射自血回输疗法治疗脑血管性痴呆, 能改善记忆力、嗜睡、头痛、头晕等脑弥漫性损害症状, 总有效率达 85%。

参 考 文 献

- [1] 冯德安. 新药与临床 1991, 10(6): 382
- [2] 马集体等. 新药与临床 1992, 11(2): 111
- [3] 张晓光等. 吉林医学, 1992, 13(3): 171
- [4] 徐玉伍等. 新药与临床, 1992, 11(2): 112
- [5] 汤雁翔等. 综合临床医学 1990, 6(2): 97
- [6] 王作斌, 邓敏. 中级医刊 1990, 25(2): 87
- [7] 徐学军等. 临床泌尿外科杂志, 1990, 5(2): 104
- [8] 于贤成等. 山东医药, 1989, 29(9): 9
- [9] 朱辟疆等. 江苏医药, 1989, 15(9): 510
- [10] 廉毅鲜等. 综合临床医学, 1992, 8(2): 99
- [11] 杨佩兰. 中级医刊 1991, 18(4): 1

浅谈锂盐在非神经系统疾病的临床应用

河北省峰峰矿务局第二医院(峰峰矿区 053201) 高宏科

锂广泛存在于自然界中。人体每日约摄入锂 2mg, 但纯锂无生理活性及治疗作用, 供临床使用的多为其盐类(如碳酸锂等)。目前锂盐已是公认的防治躁狂症和双相情感性精神病的首选药物。近来发现它具有广泛的药理作用, 并用于治疗多种疾病, 取得了较理

想的疗效。本文就其在非神经系统疾病方面的临床应用做一介绍。

一、治疗血液系统疾病

自 1950 年 Radomski 发现口服锂盐后可使人外周血白细胞和粒细胞明显增高以来, 就其对造血系统的影响做了许多临床和

动物实验研究。发现锂盐对骨髓粒细胞的生成有明显的刺激作用,能刺激多能造血干细胞的增殖,促进外周血中各种细胞成分的恢复;增强植物血凝素(PHA)的造血刺激作用和粒细胞的吞噬作用。对某些血液病患者的造血功能障碍有一定治疗作用,对患者骨髓有明显的保护作用。可促进红细胞、白细胞和血小板的增殖。文献报道本品对肿瘤“化疗”和“放疗”后造成的白细胞减少、先天性粒细胞减少症、毛细胞性白血病、Felty氏综合症(慢性关节炎、脾肿大、下肢色素沉着和白细胞减少)、再障、各种病理性和医源性白细胞减少症等均有一定疗效。

1. 治疗再障^[1] Barrett用碳酸锂治疗1例13岁再障患儿,每次250mg,tid,用药后紫癜立即停止,血小板计数由治疗前的 $10 \sim 20 \times 10^9/L$ 升至 $80 \times 10^9/L$,网织红细胞达3.5%,口腔溃疡愈合。继续用药5个月,血象得到进一步改善。Blum给1例58岁原发性再障伴有精神病的女性患者服碳酸锂治疗,每次300mg,tid,1月后血红蛋白由治疗前的7.4g%升至11.6g%,白细胞由2100升至5100,血小板由1万升至13.4万。

2. 治疗白细胞减少症 Barrett等^[1]给2例先天性粒细胞减少症患者用碳酸锂治疗,1例用药3周停药1周,外周血中性粒细胞由治疗前的0升至 $2 \times 10^9/L$,第2周原肺部感染消失,另1例无效。Gupta等治疗8例Felty氏综合征病人,每次服碳酸锂300mg,tid,用药6周后,外周白细胞数比给药前升高38~517%。许多研究结果表明,在恶性肿瘤病人(包括恶性血液病人)化疗的同时或化疗的中断期间给碳酸锂可明显减轻骨髓抑制程度,保护中性粒细胞不受破坏,增加中性粒细胞和血小板数量,减少感染的发生率,且有利于化疗的进行。Simbirtseva等^[2]在33例何杰金氏病人的整个治疗期间每日服碳酸锂900mg,持续1~7周。结果在放疗的各阶段,治疗组19例外周血中性粒细胞平均含量为53.6%,对照组为37.6%。

其中治疗组有9例中性粒细胞增加2倍。作者认为碳酸锂治疗应从放疗开始时进行,并伴随整个放疗过程。Joffe等^[3]给21例早期情感紊乱病人服碳酸锂600~900mg/d,治疗4周后,有17例血小板数目明显增加($p < 0.025$),其中5例血小板增加超过了正常值。白细胞数亦显著增加($p < 0.01$)。结果还提示,锂盐剂量与白细胞或血小板增加数无重要关系。国内万氏等^[4]于1981年首次用碳酸锂治疗化学毒物或药物引起的白细胞减少症20例,结果18例(90%)有效,明显优于对照组($p < 0.01$),且治愈天数明显缩短($p < 0.01$)。鲁氏等^[5]报道32例住院的精神病人,在连续服用氯丙嗪等抗精神病药的同时,加服碳酸锂0.75/d,共4周。结果锂盐治疗1~4周及停锂盐1周后的白细胞数和中性粒细胞数均明显高于治疗前水平($p < 0.01$),服药4周后升高最明显。疗效优于利血生等传统升白药物。之后,国内又至少报道^[6]73例各种原因引起的白细胞减少症患者,用碳酸锂治疗均取得了显著的疗效。碳酸锂治疗白细胞减少症的剂量,约在600~900mg/d范围内,马氏等主张,口服碳酸锂250mg,tid,用药时间为白细胞升至4,000,中性粒细胞升至1,800以上,再维持2周后停药^[7]。

3. 治疗毛细胞性白血病 国内试用碳酸锂治疗本病收到了显效。Blum报告1例女性患者,脾切除后无效,血红蛋白靠输血才维持在7g左右,血小板持续降至1,800。服碳酸锂300mg,tid,1年后血红蛋白升至11.5g,白细胞计数7,000,血小板13.1万,不再需要输血,毛细胞增生现象消失,临床症状完全缓解,且无副作用^[8]。Paladine等亦以同样方法治疗1例男性患者,治疗1年后,病人在临床和病理上达到完全缓解。

二、治疗消化系统疾病

1. 治疗腹泻 Owyang^[10]报告1例病因不明的慢性分泌性腹泻患者,严重水样腹泻(每天2~4L)达40d之久,多种药物治疗

无效。试服碳酸锂300mg, bid, 48h内水样便明显减少,第4天腹泻停止。Pandol等^[11]给1例患胰源性腹泻综合征伴转移性肿瘤患者,严重腹泻、脱水、低钾和酸中毒;口服碳酸锂300mg, q8h, 结果病人大便从3.5L/d减至1.2L/d,严重腹泻与低钾等合并症消失,临床症状改善。锂盐能抑制小肠粘膜细胞腺苷酸环化酶的活性,使细胞内环磷酸苷(cAMP)生成减少,故能减轻腹泻。

2. 治疗急性菌痢 林氏等^[12]用小剂量碳酸锂治疗本病14例,大部分患者在服药后数小时腹泻开始减少、减轻,粪便性状趋向好转,部分患者腹痛、纳差等亦减轻;少数于服药后半小时内病情明显好转。经半年以上随访,远期疗效也较满意。治疗方法:碳酸锂100mg, tid, 口服,首剂加倍。症状较重者,头1~3天每次剂量可加倍。病情明显好转后,原剂量维持2~3d,然后逐渐减量约3~4d停药,共7~10d。作者认为,锂盐能减少组织中乙酰胆碱含量,能迅速缓解痢疾患者的腹痛、腹泻症状。研究发现,服锂盐后,人的血清出现或提高对痢疾杆菌的抑制作用。

三、治疗内分泌系统疾病

1. 治疗甲亢 无论正常人或甲亢患者,碳酸锂均可有效地抑制甲状腺素的合成和释放,使血中甲状腺激素下降,故对甲亢有显效。日本学者报道^[13]用¹³¹I和碳酸锂联合治疗甲亢,取得良效。国内向氏等报道^[14]23例甲亢伴白细胞或粒细胞减少症患者,服碳酸锂750~1,000mg/d,分2~3次服;症状控制2周后渐减量,全疗程约半年。结果20例症状完全缓解,在复查T₃、T₄的18例中有15例恢复正常;22例白/粒细胞计数达正常范围。之后,向氏等^[15]又用小剂量碳酸锂联合他巴唑治疗甲亢20例,结果疗效明显优于单用二药者。方法:口服碳酸锂250mg,他巴唑10mg,中度每日2次,重度每日3次。

2. 治疗抗利尿激素分泌异常症(SIADH) white报道1例SIADH,口服碳酸

锂300mg, q3h或q6h,共5天。结果在服首剂后数小时即出现利尿、排水和排钠。以后继续排尿,但钠排出明显减少;尿渗透压显著降低,临床症状改善^[16]。碳酸锂能干扰利尿激素对远曲小管和集合管的作用,使水分重吸收减少,疗效迅速,且治疗时不需限制液体。

四、治疗其他疾病

1. 治疗月经过多症 116例各种原因引起的月经过多症患者用小剂量碳酸锂治疗,总有效率为75%^[17]。其中以功能性子宫出血的效果最好,有效率为78.8%。方法:月经第1天服碳酸锂600mg,以后每天300mg,均分3次服,3d为一疗程。每一月经周期服一疗程,如无效,则停药,如有效,下一周期仍需再服,连服5~6周期后停药观察。若停药后月经又增多,则继续服,剂量、用法同前;若不增多,最好每隔2~3个周期再服药一疗程,以巩固疗效。作者认为,锂盐止血或减少出血的作用可能系通过出血性疾病病理生理的某些环节有关的一些物质变化,从而影响其血窦或小血管的闭合或收缩而产生。

2. 治疗经前期紧张症和痛经 碳酸锂能改变中枢神经系统兴奋性和神经突触传递功能,纠正水盐代谢紊乱,并具有排钠、排水的利尿作用。患者服药后,痛经缓解,头痛、精神紧张和抑郁症消失,乳房胀痛和腹部饱胀感亦不存在,疗效肯定。治疗方法:预计月经来潮前10d开始口服300mg, tid, 到月经来临时停药^[18]。

3. 治疗贪食症 14例贪食症患者每日服碳酸锂450~1350mg,分3次服。治疗4周后有12例获得显著或中度改善,贪食发作次数下降75~100%。随访6~16个月,有2例复发,但发作程度和时间明显减轻^[19]。

4. 治疗生殖器官疱疹 Skinner用锂盐软膏(含8%琥珀酸锂、0.05%硫酸锌、0.1%维生素E,羊毛脂为基质)和安慰剂治疗73例复发性生殖器官疱疹患者,结果锂盐软膏治疗的疼痛和不适时间、愈合时间均

明显短于安慰剂组,分泌病毒者和分泌量也明显少于安慰剂组^[20]。用药方法:于发病后48h内开始用药, qid, 共7d。

5. 治疗簇性头痛和偏头痛 渡边肾等报道1例偏头痛患者,用一般镇痛药和麦角生物碱无效,给予碳酸锂400mg/d,1周后发作渐减直至消失;1月后又有极弱的发作,经剂量加至500mg/d,1周后消失,其后1年3个月未再复发。作者认为碳酸锂对周期性偏头痛效果明显,可作为预防发作的首选药物^[21]。32例常规治疗无效的慢性簇性头痛患者,口服碳酸锂300mg, tid, 结果27例有效,4例因副作用而停药。锂盐能抑制去甲肾上腺素和5-羟色胺的释放,促进去甲肾上腺素的回收,增加5-羟色胺合成,加快其更新率。锂盐还可妨碍前列腺素的释放,故对周期发作的偏头痛有效。

五、副作用及注意事项

副作用

锂盐常见的副作用有:胃部不适或腹痛、腹泻、恶心、呕吐、食欲不振等消化系统症状;头痛、头晕、耳鸣、倦怠、焦虑、紧张、震颤、精神错乱、视力模糊等神经精神症状;以及口渴、多尿、尿频、心电图改变、甲状腺异常、脱发、皮疹、牛皮癣加重等症状。锂盐治疗非精神系疾病时剂量小,疗程短,故很少发生副作用。出现副作用时,停药或减量常可消失。

注意事项

1. 碳酸锂的治疗量与中毒量较接近,故应严格掌握用量。一般血锂浓度维持在0.6~1.4mmol/L较好,在0.4~0.6mmol/L以下时效较差,当超过2.0mmol/L时,即可发生中毒。可采用(1)小剂量多次给药法;(2)中午给全日量的1/3,晚服其余2/3量^[22];(3)先给小剂量,逐渐递增,产生疗效后再维持治疗,减量或停药,但停药速度宜缓;(4)口服缓释剂型^[23]。

2. 严重心血管疾病、肾病变、脱水、钠耗竭及使用利尿剂的患者,宜禁用锂盐,以防

中毒。

3. 由于锂盐在老年患者体内的半衰期明显延长,且对锂的敏感性增强,故其用量应随年龄增大而减小。

4. 碳酸锂与氟哌啶醇、甲硫哒嗪、卡巴咪嗪等抗精神病药合用,可引起神经系统毒性。

5. 碳酸锂与利尿剂、非甾体抗炎药、甲基多巴等合用,可提高血锂浓度,引起中毒,应避免合用。必须合用时,应调整锂盐剂量。

6. 碳酸锂与三环类抗抑郁药合用可提高疗效,减少不良反应,与心得平合用,可有效地消除碳酸锂引起的震颤,而对血锂无明显影响^[24]。茶碱能增加锂的廓清率,故可用于锂中毒的治疗^[25]。

7. 妊娠初期及哺乳期妇女,12岁以下儿童及急性传染病者,应禁用锂盐治疗。

8. 锂盐可使甲状腺机能减退,如与碘剂合用,可加速甲状腺功能下降。用药期间若发现甲状腺机能减退者,可适当补充甲状腺素。

参 考 文 献

- [1] 罗庆良综述. 国外医学输血及血液学分册, 1981, 4(3):147
- [2] Simbirtseva L P et al. Med Sci Res, 1988, 16(9):447
- [3] Joffe RT et al. N Engl J. Med, 1984, 311(10):674
- [4] 万章望等. 中华血液学杂志, 1981, 2(6):392
- [5] 鲁德明等. 新药与临床, 1989, 8(1):30
- [6] 周天辛等. 新药与临床, 1984, 3(1):22
- [7] 马献因等. 中华内科杂志, 1983, 22(6):322
- [8] 周棠馨. 中华血液学杂志, 1983, 4(5):277
- [9] Blum SF. N Engl J Med, 1980, 303(3):464
- [10] Owyang C. Gastroenterology, 1984, 87:714
- [11] Pandol ST et al. Gastroenterology, 1980, 78:1232
- [12] 林真等. 药学期报, 1983, 18(9):22
- [13] 佐藤贤士. 核医学, 1983, 20(2):171

- [14] 向明珠等. 中华内分泌代谢杂志, 1986, 2(4): 222
- [15] 向明珠等. 中华内分泌代谢杂志, 1990, 6(2): 111
- [16] 舒言达摘. 国外医学(内科学分册), 1976, 3(3): 143
- [17] 施丽民等. 药学报, 1983, 18(6): 16
- [18] 山东省人民医院主编. 实用妇产科学, 第1版. 济南: 山东科学技术出版社, 1979, 381
- [19] HS J LKG. A. a J Psychiatry, 1984, 14 (10): 1260
- [20] Skinner GRB. Lancet, 1983, (8344): 288
- [21] 渡边贤. 他. 诊疗の新薬, 1986, 23(5): 924
- [22] Reinberg A et al. Clin Pharmacok, 19982, 7(5): 401
- [23] 郭建兰等. 药学通报, 1987, 22(9): 230
- [24] 高桥伸忠. 他. 临床精神医学, 1979, 79(7): 855
- [25] Derry PJ et al. Acta Psychiatry Scand, 1984, 69(6): 528.

1991 年美国上市新药(二)

苗 红泽 张 钧校

三、治疗慢性肉芽肿的药物

γ -1b 干扰素 (Interferon gamma-1b)

γ -1b 干扰素是将在美国上市的第一个 γ 干扰素, 销售的三种 α 干扰素—— α -2a 干扰素 (Roferon A)、 α -2b 干扰素 (Intron A) 和 α -n3 干扰素 (Alferon N) 用于治疗毛细胞白血病、与爱滋病有关的卡波济氏肉瘤、外生殖器疣及慢性非甲型、非乙型/非丙型肝炎等疾病。虽然 γ -1b 干扰素具有 α 干扰素的某些性质, 但它还表现出不同于其它药物的作用, γ -1b 干扰素与 α 干扰素最重要的区别是 γ -1b 干扰素具有免疫调节作用, 包括较强的激活吞噬细胞作用。

γ -1b 干扰素是重组 DNA 产品, 用于降低慢性肉芽肿引起的严重感染率和感染程度。慢性肉芽肿是以巨噬细胞氧化代谢缺陷为特征的少见的遗传性疾病, 其后果是出现严重且反复感染以及炎症反应, 通常见于婴幼儿, 并可导致儿童死亡。

患慢性肉芽肿的病人, 其巨噬细胞仍正常地吞噬微生物, 然而不能有效地杀死微生物, 因为吞噬细胞产生对微生物细胞具有毒性的超氧化物及其它氧的中间体的能力受到损害。 γ -1b 干扰素可增强巨噬细胞的功能, 包括提高超氧化物水平并增加对金黄色葡萄

球菌的杀伤, 临床研究中, 它可使慢性肉芽肿病人的严重感染率降低 67%, 使病人住院治疗的总时间缩短 67%, 使发生严重感染病人的平均住院时间减少 33%, 因此, γ -1b 干扰素代表了治疗该病的一个重大突破。

同时正在研究 γ -1b 干扰素对恶性黑瘤、小细胞肺癌, 烧伤和创伤引起的感染。特应性皮炎及艾滋病人的卡氏肺囊虫肺炎 (与喷他脲合用) 的治疗作用, 不过, 目前这些都还不是其标明的适应症。

最常见的不良反应是“感冒样”的症状, 如发热、头痛、寒战、疲劳和肌痛。一半以上的病人可有一种或几种这些不良反应。继续治疗症状可能减轻, 睡前用药可使某些症状减至最小, 扑热息痛可预防或减轻发热和头痛, 某些症状如发热和寒战可加重某些其它疾病, 先前有心脏病的病人, 包括局部缺血、充血性心衰或心律失常, 应慎用 γ -1b 干扰素。

其它不良反应有疹 (17%), 注射部位红斑或触痛 (14%)。恶心 (10%)、呕吐 (13%), 大剂量可出现头昏、步态失调、精神不振。如有癫痫或 CNS 功能损伤, 应密切监测。据报道, 大剂量还可出现可逆性中性粒细胞减少和肝酶升高, 如有髓抑制或还服用其它髓