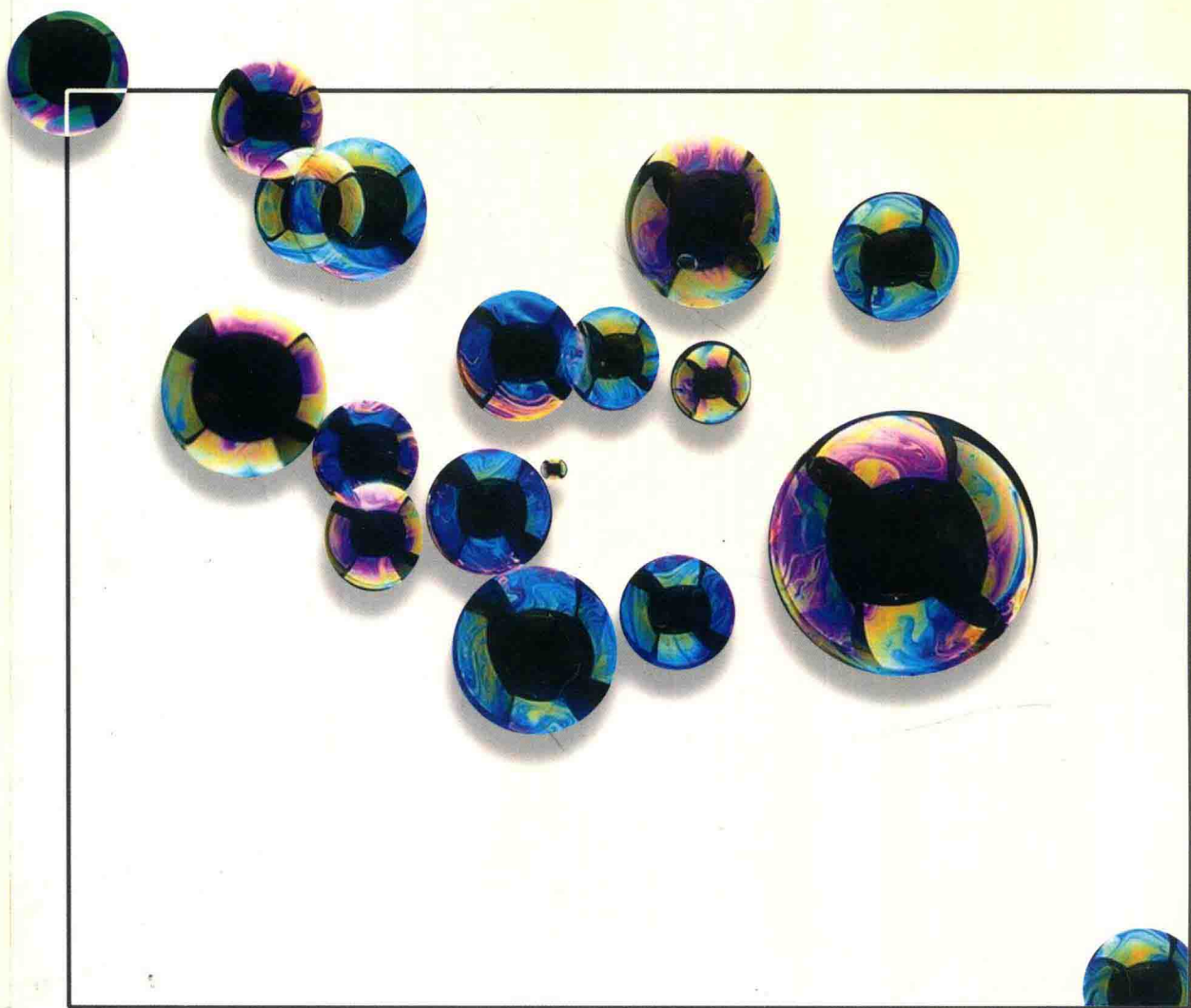


可 授 予 中 华 医 学 会 继 续 医 学 教 育 学 分



主管：中华人民共和国卫生部
主办：中华医学会

临床**药**物进展



中 华 医 学 会 继 续 教 育 部 编 辑



中华医学会

继
续
教
育
部

主管单位:
中华人民共和国卫生部
主办单位:
中华医学会
编辑:
中华医学会继续教育部
总编:
杨民 马志泰

临床药物进展

主编:
胡大一 郑企琨
责任编辑:
贺明石
美编:
樊温海 王国剑
学术推广:
北京凡石文化发展有限公司
地址:
北京市通州区北苑 155 号 417 室
邮编:
101149
电话 \ 传真:
010-69513804
版次:2003 年 7 月第 1 次印刷
定价:45.00 元

临床药物进展

目 录

急性肺动脉栓塞的诊断及治疗对策	胡大一	1
	冯新庆	
心律失常的研究与展望	胡大一	7
抗病毒药物的进展与临床应用	郑企琨	10
更年期综合征与正确使用激素代替疗法	于淑惠	19
创伤性颅内血肿的救治(附 51 例报告)	曹水江	37
交通事故致颅脑损伤 307 例的临床分析	曹水江 刘志坚 周国林	38
病毒和非典型细菌在哮喘发病机理中的作用		41
哪些原因可导致骨质疏松症?	王 跃	47
老年性骨质疏松症	袁淑君	49
密钙息和法能为主的综合疗法在原发性 骨质疏松骨折延迟愈合患者中的临床运用 ... 张乃鼎 杨子斌 洪建斌 吕 乔 张 洁		51
骨质疏松的流行病学调查及防治	孙金顺	54
维生素 D 缺乏症	顾定伟	58
老年人高血压药物治疗进展及评价	叶显华	61
圣约翰草提取物的临床研究进展	王泽剑 梁翠玲	69
威利坦药理及药效学研究	王泽剑 梁翠玲	74

急性肺动脉栓塞的诊断及治疗对策

胡大一 冯新庆

北京大学人民医院心血管病研究所 北京同仁医院心血管疾病诊疗中心

急性肺动脉栓塞(PE)是指内源性或外源性栓子堵塞肺动脉引起肺循环障碍的临床和病理生理综合征。发病率、病死率及误诊率均颇高,是国内外重要的医疗保健问题之一。其重要临床意义在于:□发病率高-在心血管疾病中仅次于冠心病和高血压;□易漏诊及误诊-国内对肺栓塞的警惕性不高,正确诊断率低,漏诊率高达80%以上;□不经治疗死亡率高-可高达20%-30%,死亡率占全死亡原因的第三位,仅次于肿瘤和心肌梗死;□诊断明确并经过积极治疗者死亡率明显下降-可降至2-8%。

肺栓塞的临床表现

肺栓塞具有多种临床表现谱,轻者可无症状,重者表现为低血压、休克,甚至猝死。常见的临床症状有呼吸困难、胸痛、咯血、晕厥等,它们可单独出现或共同表现。既往无心肺疾患的PE患者中97%的人有呼吸困难、呼吸急促、晕厥或胸痛。

迅速出现的单纯呼吸困难常是由靠近中心部位(不影响胸膜)的PE所致;有时,呼吸困难表现为在数周内进行性加重,因此无其它原因解释的进行性呼吸困难应想到PE的可能;对于既往有心力衰竭或肺脏疾病的患者,呼吸困难加重可能是提示PE的唯一症状。

胸痛有二种类型:胸膜性胸痛和心绞痛样胸痛。胸膜性胸痛较剧烈,部位明确,与呼吸运动有关,是肺栓塞的常见临床表现。这种疼痛是由于远端栓子刺激胸膜引起。有些患者表现为心绞痛样胸痛,呈胸骨后胸痛,疼痛性质不明确,可能与右室缺血有关。

晕厥和休克是合并严重的血流动力学紊乱的中心型PE病人的特点,体循环动脉低血压、少尿、肢端发凉和/或急性右心衰竭的临床体征。

体格检查可能发现肺动脉高压体征(P2亢进、肺动脉瓣区收缩期杂音等),右室负荷增加体征(颈静脉充盈,肝颈静脉回流征阳性),部分病人可有胸腔积液或肺实变表现。

下肢深静脉血栓是PE的标志,查体可见双下肢不对称水肿,深静脉区压痛,浅表静脉曲张,皮肤僵硬和色素沉着等。

根据病人临床表现和病理生理基础,PE可分为三种类型:大块PE,栓塞2个肺叶或以上,临床上有休克或低血压(收缩压<90mmHg,或血压下降>40mmHg,持续15分钟以上),可猝死,须及时抢救;次大块PE,有右室功能不全,无血流动力学紊乱;非大块PE,无血流动力学紊乱和右心功能不全,预后较好。

胸部X线通常有异常表现,如栓塞部位肺血减少、胸膜渗出、盘状肺不张、膈肌抬高等,典型楔型阴影少见,但这些表现均非特异。因此胸部X线检查的主要目的是除外其它原因引起的呼吸困难和胸痛,X线检查正常不能除外PE。

动脉血气分析的典型表现是低氧血症、低碳酸血症(反射性过度通气所致)和肺泡一动脉血氧分压差增大。但确诊PE的患者,超过20%的患者动脉血氧分压正常,15%-20%肺泡一动脉血氧分压差正常。因此血气分析异常有提示诊断的意义,但血气分析正常不能排除PE。

PE常见的心电图改变包括:S I Q III T III波形,V1—V3导联T波倒置,右束支阻滞,电轴

右偏,房性心律失常等。但这种改变通常与严重的 PE 相关联,且各种原因导致的右心室劳时均可以出现。

辅助检查

一 放射性核素肺扫描

放射性核素肺扫描对证实为 PE 的敏感性 92%,阳性预测价值 92%,特异性 87%,阴性预测价值 88%。因此怀疑 PE 的患者约 25%可因肺灌注正常而否定诊断,而且不用抗凝治疗可能是安全的,怀疑 PE 的患者约 25%具有高度可能的肺扫描结果,他们可能需要行抗凝治疗,其余的患者需要进一步的诊断性检查证实或排除 PE。

二 螺旋 CT(sCT)

sCT 血管造影可以直接看到肺动脉内的血栓,表现为血管内的低密度充盈缺损,部分或完全包围在不透光的血液之间;或者完全性充盈缺损,远端血管不显影。PE 的间接征象包括:以胸膜为底的高密度区、条带状的高密度区或盘状肺不张、中心或远端肺动脉扩张及面积大小不等的胸膜浸润。这些间接征象的价值尚不太清楚。

慢性 PE 的征象为肺动脉内的偏心分布的钙化的团块状物质,与管壁分离;叶或段的肺动脉截断现象、管腔不规则等。

敏感性 53~89%,特异性 78~100%。造成特异性不同有多种原因,包括研究设计的不同、研究者在 sCT 方面的经验及所研究的肺血管的解剖结构等。

sCT 可以较清晰的探测位于主、叶及段肺动脉内的血栓。对于在亚段及以远肺动脉内的血栓,sCT 的敏感性是有限的。

三 超声心动图

超声心动图对于鉴别突发的呼吸困难、胸痛、循环衰竭及需考虑 PE 诊断的其他临床情况有用。特别对除外心肌梗死、感染性心内膜炎、主动脉夹层、心包填塞有价值。

如果超声心动图发现右心负荷过重,室壁运动减弱,同时 Doppler 显示存在肺动脉高压的征象,将提示或高度怀疑 PE。有血流动力学改变的 PE 典型的超声心动图征象包括:右心室扩张、右室运动减弱、室间隔向左侧膨出导致 RV/LV 比值增大、肺动脉近端扩张、三尖瓣返流速度增快(3-3.5m/s)、右室流出道血流速度紊乱。

最近右室局部收缩室壁运动异常被认为是诊断急性 PE 的特异征象。与其他原因引起右室收缩负荷过重不同的是,急性 PE 引起的室壁运动减弱并不影响右室游离壁的心尖部分。这种征象在 85 例病人中诊断急性 PE 敏感性 77%,特异性 94%。

有血流动力学改变的 PE 病人,超声心动图不可能是正常的。在肺灌注扫描具有 1/3 以上肺野灌注缺损的病人中,90%超声心动图存在右室游离壁运动减弱。

四 肺血管造影

在所有非侵入性检查无明确结果的患者,可以选择肺血管造影。溶栓和肝素治疗有禁忌证的患者造影可用于治疗目的。此外血流动力学测量是肺血管造影的一部分。

PE 的直接征象包括:血管完全阻塞(最好是造影剂柱有凹的边缘)或充盈缺损。然而应当认识到,血管造影的可靠性随管腔口径变小而下降,也就是在亚肺段水平以下则难以做出判断。患者的选择也可能影响肺血管造影诊断的准确性。

PE 的间接征象包括造影剂流动缓慢,局部低灌注,肺静脉血流减慢或延迟。应当认识到这些征象可以引起人们对某些区域的注意,但缺乏血管造影直接征象时不应该诊断 PE。

肺血管造影的敏感性在 98%以内,特异性介于 95%-98%。由于有其它种类类似 PE 的疾病,例

如肿瘤引起的动脉阻塞,所以特异性略低于敏感性。

五 下肢深静脉检查

肺栓塞的栓子约 70%来自下肢深静脉,故下肢深静脉的检查对诊断和防治肺栓塞十分重要。由于近半数下肢静脉病患者物理检查正常,故需借助其他仪器检查加以明确。放射性核素静脉造影:与传统静脉造影符合率达 90%。血管超声多普勒检查:准确性为 88%~93%。肢体阻抗容积图:与静脉造影的符合率为 70%~95%,诊断的敏感性为 65~86%,特异性为 95%~97%,小腿静脉堵塞诊断的敏感性较低。

六 D-二聚体

血浆 D-二聚体为交联纤维蛋白降解产物,急性 PE 或 DVT 时用定量 ELISA 法检测,诊断的敏感性>99%。PE 或 DVT 时,D 二聚体多大于 500μg/L,D 二聚体<500μg/L 可以除外 PE。另一方面尽管 D 二聚体对纤维蛋白非常特异,但对静脉血栓栓塞并非特异。肿瘤、炎症、感染、坏死、术后等,D 二聚体多>500μg/L,因此 D-二聚体对 PE 的特异性差。另外,对于高龄者 D 二聚体的特异性也较低。因此,D 二聚体检测不能用于这些人群。

传统的乳胶试验及全血凝集试验敏感性及阳性预测价值较低,应该淘汰。

肺栓塞的治疗

一、肺栓塞的一般治疗

PE 伴有血流动力学不稳定者应收入监护病房,监测血压、心率、呼吸、心电图及血气分析。患者应绝对卧床,避免血栓脱落再栓塞。胸痛严重者对症给予镇痛药物。

二、呼吸及循环支持

呼吸支持:缺氧及低碳酸血症在肺栓塞病人中是常见的。若 $PaO_2 < 60-65\text{mmHg}$,且心排量降低时,应面罩给氧。如果需要机械通气,应注意避免血流动力学方面的副作用。机械通气所致的胸腔内正压可使大块肺栓塞病人静脉回流减少、右心衰恶化。

循环支持:急性大块肺栓塞的病人多伴有血流动力学不稳定,主要是由于肺血管床的横截面积减少及已存在的心肺疾病所致。急性大块肺栓塞时右室缺血及左室舒张功能障碍,最终导致左室衰竭。许多大块肺栓塞的病人在出现症状后数小时即死亡。因此对于伴有血流动力学不稳定的病人支持治疗非常重要。对于低血压或休克者,可静脉滴注多巴胺、多巴酚丁胺、阿拉明等,维持体循环收缩压在 90mmHg 以上。

三、溶栓治疗

1. 溶栓治疗的指征

如果没有绝对禁忌证,所有大块肺栓塞的病人都应接受溶栓治疗。对于血压正常、组织灌注正常而有临床和超声心动图右室功能不全证据(次大块肺栓塞)的病人,如果没有禁忌证可以进行溶栓治疗。非大块肺栓塞病人不应接受溶栓治疗。

2. PE 溶栓治疗的禁忌证

绝对禁忌证
活动性内出血
近期的自发性颅内出血
相对禁忌证
大手术、分娩、器官活检或不能压迫的血管穿刺史(10 天内)

续上表

2 月内缺血性中风
10 天内胃肠道出血
15 天内严重外伤
1 月内神经外科或眼科手术
控制不好的重度高血压(收缩压>180mmHg,舒张压>110mmHg)
近期心肺复苏
血小板<100,000/mm ³
妊娠
感染性心内膜炎
糖尿病出血性视网膜病变
严重肝、肾疾病
出血性疾病

3. 溶栓治疗时间窗: 溶栓的时间窗为症状发作后 2 周内,2 周以上者也可能有效。

4. 国内常用的溶栓方案为:

①尿激酶 2 万 IU/kg, 2 小时静脉滴注; ②rt-PA 50-100mg 2 小时静脉滴注

5 溶栓的并发症及副作用

溶栓治疗的主要并发症为出血。最多见的为血管穿刺部位出血,严重颅内出血发生率约 1%。溶栓治疗过程应密切监测病人有无出血表现,如血管穿刺部位、皮肤、牙龈等部位,观察有无肉眼血尿及镜下血尿、严密观察有无新发的神经系统症状及体征。如有穿刺部位的出血,可压迫止血。严重的大出血应终止溶栓,并输血或血浆。出现颅内出血应作为急诊,迅速与神经内科或外科联系,决定治疗

四、抗凝治疗

抗凝治疗可防止肺栓塞发展和再发,靠自身纤溶机制溶解已存在的血栓。抗凝治疗 1-4 周,肺动脉血块完全溶解者为 25%, 4 个月后为 50%。常用的抗凝药物有普通肝素(UFH)、低分子肝素(LMWH)和华法令。

急性肺栓塞的 UFH 抗凝治疗,其用量须足以使部分促凝血酶原激酶激活时间(aPTT)延长至对照值的 1.5-2.5 倍(相当于 0.3~0.6 抗-Xa 因子活性的血浆肝素水平)。在无低血压、休克和右心功能不全的肺栓塞病人可用 LMWH 代替 UFH,但大块肺栓塞不能替代,因为在 LMWH 治疗肺栓塞的试验中未包括这些病人。

对于临床中度或高度怀疑肺栓塞的病人,应即刻静脉使用肝素。先给予负荷量 5,000-10,000U 静脉注射,然后 800-1250U/h 或 15-20U/kg/h 持续静点。给药速度根据体重调整,目标 aPTT 是对照值的 1.5~2.5 倍。剂量调整方法见附表。使用不同方法测得的 aPTT 有变异,所以每个实验室应根据使用的方法确定 aPTT 的范围。在一些情况下,aPTT 不能反映肝素用量,应测抗 Xa 因子活性。

按体重调整的肝素使用方案	
aPTT(秒)	剂 量
负荷量	80U/kg 静脉注射,继以 18U/kg/h

续上表

<35(<对照值的 1.2 倍)	80U/kg 静脉注射,再增加输注速度 4U/kg/h
35-45(1.2-1.5 倍)	40U/kg 静脉注射,再增加输注速度 2U/kg/h
46-70(1.5-2.3 倍)	速度不变
71-90(2.3-3.0 倍)	降低输注速度 2U/kg/h
>90(对照 3 倍)	暂停输注 1h,再降低输注速度 3U/kg/h

aPTT 监测时间按以下时间间隔进行:开始肝素后 4-6 小时,然后调整剂量;初次剂量调整后 4-6;治疗第一个 24 小时按上表进行;以后每日一次,但剂量不足时(aPTT<1.5 倍),增加剂量后 4-6 小时重复检测。

抗凝禁忌症包括:血小板减少、活动出血、凝血功能障碍、严重未控制高血压、近期手术者等。但对确诊肺栓塞的病人多是相对禁忌证。

aPTT 过于延长与出血相关。但应用肝素时出血并不多见,除非进行介入操作、局部损伤或有血液学异常,LMWH 同样如此。

肝素导致的小血小板减少症是肝素治疗的另一副作用。该血小板减少症有两种类型:早期出现者常发生于治疗后 4-7 天,可逆,呈良性经过,使用普通肝素的病人发生率约 1-2%(血小板低于正常值或血小板计数下降>50%)。可能是肝素对血小板的直接作用,无严重后果。第二种情况多发生于治疗的 5-15 天,发生率近 0.1%-0.2%,是由抗血小板 4 因子-肝素复合物抗体 IgG 免疫介导的;有时伴动静脉血栓形成,导致死亡或肢体坏死等严重并发症。因此,肝素治疗中应监测血小板数量,血小板突然不明原因的低于 10 万/UL 或下降 30%以上,此时必须小心。停用肝素后 10 天血小板逐步上升,治疗过程中应每两天测血小板数量。

LMWH 是替代 UFH 的选择之一。皮下注射 LMWH 后,生物利用度高达 90%(UFH 为 40%),这与其血浆蛋白(包括血小板 4 因子、纤维联结蛋白、玻璃联结蛋白及 vW 因子)亲和力弱有关。LMWH 与这些蛋白结合能竞争性抑制与 AT-Ⅲ的结合,同时会促进血小板聚集,削弱其抗凝作用。LMWH 产生的抗凝作用预测性好,因此不需要严密监测 aPTT 和反复剂量调整,可方便地皮下注射给药。UFH 和 LMWH 在非大块肺栓塞的治疗试验表明,两类药物静脉血栓栓塞复发率、出血和死亡率无差异。LMWH 可缩短住院日及提高病人的生活质量。

如果肺栓塞发生在术后,大手术后 12~24 小时内不能使用肝素。如果手术部位仍有出血,治疗应进一步延迟。肝素不必静推,剂量应适度低于常规剂量。开始治疗 4 小时后测 aPTT。如果病人有高度出血危险,应放置静脉滤网。

肝素治疗的第一或第二天开始口服抗凝剂。起始剂量为每天华法令 2~3mg,根据 INR 调整剂量。负荷剂量并不比维持剂量能更快达目标 INR(2.0~3.0),反而有害,因为与其它抗凝因子(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、X)相比,蛋白 C 和 S 半衰期更短,可引起暂时性高凝状态。因此,必须合并应用肝素 4-5 天,至 INR 达治疗水平至少 2 天。INR 达治疗水平前,每天应监测 INR,治疗前 2 周每周监测 2 次,其后根据 INR 达稳定的情况每周 1 次或更少。长期治疗者,每 4 周监测一次。有效治疗应使 INR 达 2.0~3.0。INR 3~4.5 时,静脉血栓栓塞复发并不减少而出血并发症增加 4 倍。

抗凝时程取决于临床事件的类型和并存的危险因素。有暂时或可逆危险因素(例如继发于外科或创伤后的血栓)的病人,抗凝治疗 3-6 个月。对第一次发作后无诱发危险因素的

特发性静脉血栓栓塞,抗凝治疗至少 6 个月。对于恶性肿瘤或复发静脉血栓栓塞应进行无限期抗凝治疗(>2 年)。

口服抗凝剂最常见并发症是出血,其危险同抗凝强度有关。有足够证据表明 INR 大于 3.0 时出血更常见。高龄病人容易出血。出血常在治疗早期发生,尤其合并肿瘤、胃肠道溃疡、脑动脉瘤时。如果临床需要可停药,口服或注射维生素 K 拮抗。如果病人严重出血,应静脉注射维生素 K 和新鲜血浆或凝血酶原复合物。

口服抗凝剂治疗期间须行外科手术的患者,是否中止抗凝或调整抗凝剂量要权衡出血风险和抗凝获益。可根据病人的具体情况,采用以下策略:①手术前中止华法令 3-5 天,使 INR 回到正常水平,术后再开始抗凝治疗;②降低华法令剂量,手术期间维持 INR 在亚治疗水平;③中止华法令,术前和术后使用肝素抗凝(推荐使用 LMWH)直到重新开始华法令治疗。

五、经导管介入治疗

用导管破碎血栓或抽吸取栓,也可同时在肺动脉局部实施溶栓。适用于溶栓及抗凝有禁忌症者。

六、外科肺动脉取栓

适用于大块肺栓塞患者经溶栓治疗失败,或对溶栓治疗有禁忌者。在行肺动脉取栓术前,应进行肺动脉造影,以证实肺动脉堵塞的部位和范围,确保诊断正确。急性期手术风险高,死亡率接近 40%。

七、下腔静脉滤器

反复肺栓塞与下肢 DVT 有密切联系。经皮穿刺途径在下腔静脉置入滤器,有可能防止再栓塞。对有抗凝禁忌的肺栓塞高危患者、或充分抗凝治疗后仍反复栓塞者,安置下腔静脉滤器可能有益。

心律失常的研究与展望

胡大一

20 世纪心律失常的成就举世瞩目。以临床电生理检查和经导管射频消融为突出标志,多种心律失常的机制得以阐明和确认,并获得根治,突破了心血管内科无真正根治措施的历史记录。跨入新世纪,机遇和挑战并存。心律失常的研究方兴未艾,新的诊治技术不断涌现。本文展望目前几个值得重点关注的研究方向与治疗进展。

一、心房颤动

心房颤动(房颤)的研究路程漫长,达一个世纪之久。新旧世纪之交,许多较简单的心律失常得以根治,房颤重新成为关注的热点和最活跃的研究领域之一,被喻为新世纪的心律失常与亟待攻克的领域。

对房颤机制的认识,突破了多发小波学说的"一言堂"。目前认为房颤时多中节律并存,其机理已细分为始动、维持和终止机制,有局灶触发(Focal trigger)、局灶驱动(Focal driver)、主导转子(Leading rotor)和维持房颤的高速电连接(Electrical connection)等多种因素参与。这些因素既参与阵发又参与持续和永久性房颤的诱发与维持。随房颤时间延长,心房电生理特性发生重构,动作电位幅度降低,持续时间与不应期缩短、传导速度减慢,房颤更易持续,不易终止。早期电重构是离子通道适应心房率加快、容易逆转的生理现象,后期出现解剖学重构,演变为不易扭转的病理现象。电重构是房颤的结果而非原因,不易过分强调其作用。

参与房颤的机制有好发部位,如触发房颤的局灶异位激动多起源于肺静脉、终末嵴、冠状静脉窦口、上下腔静脉等处,与心脏胚胎发育时组织来源、局部神经分布、肌纤维各向异性排列等因素有关。Marshall 韧带与左肺静脉相邻,可能参与房颤的诱发与维持,Bachmann 束、横跨房间沟与冠状静脉窦的心肌桥等结构可能是房颤时左、右房间的电连接通路。

房颤在抗心律失常药物或其它因素的作用下可转为较简单、规整的节律,如心房扑动(房扑)、房性心动过速(房速)、房性早搏。简单规整的节律容易确定机制与关键部位。针对参与房颤的不同机制,以电生理证据为依据各个击破,用精炼的点状、短线、点状加短线消融已可根治房颤或减少与控制其发作。鉴于上述理论与实践的突破,迷宫术的发明者 Cox 已将原手术 12 条切口简化为 4 条切口。2000 年第 21 届北美心脏起搏与电生理会议将迷宫术列为指征正在消失的外科手术,动摇了根治房颤只有迷宫手术"一把刀"的地位。不难预见,最终攻克房颤已为期不远。

二、心室颤动与心脏猝死

心脏猝死仍在当今世界流行,是新世纪有待征服的顽症。心室颤动(室颤)直接导致心搏骤停与心脏猝死。采用多处颤动心电图的频谱标测技术和离体心脏电光耦合/激光标测技术研究室颤,将揭示室颤的始动与运行规律,奠定彻底征服猝死的基础。能否借鉴攻克房颤的对策根除室颤,值得探讨。

心脏猝死临床表现与危险分层的研究不断发展。T 波交变性与复极离散度的研究使心室复极异常与室颤的关系再度受到重视,心力衰竭发生猝死的机制正在明了。心脏猝死临床类型不同,防治对策有别。有关长 QT 综合征(LQTS)、致心律失常性右室发育不良、

Brugada 综合征、扩张与肥厚性心肌病、缺血性心脏病、运动员与小儿等发生猝死的特点与防治的研究日见增多。

体表自动电击除颤器是实现医院外心脏猝死自救与互救的重要工具。较大规模临床试验已证明其安全性与有效性,非医学人员可操作使用。不久的将来,除在车站、机场等公共场所配置外,体表自动电击除颤器可望在社会与家庭得到更广泛普及。

三、体外消融心脏与无创伤外科学

高强度聚焦超声(High-Intensity Focused Ultrasound: HIFU)是新发展的无创伤消融技术。它通过透声镜将超声能量聚集于机体深部组织的某一靶点,使局部细胞加温、空化和机械变形,最终无菌性坏死,但不损伤聚焦靶点以外的组织,包括超声束穿过的组织。无需切开皮肤,便可在体外对体内器官组织实施定点消融与隔离。其特点不为射频电流、微波电流和激光能量所具备,是开创无创伤外科学的理想技术。

体外或心外消融(Extracardiac ablation)的优点显而易见,无需导管,无介入操作的痛苦与并发症,可选择消融深层心肌而保持心内膜和心外膜的完整,真正做到开心不开胸、不麻醉、不动刀,操作简化,适应范围拓宽,病人与医务人员可免受 X 光照射之害。

HIFU 适合消融解剖基质位置固定的心律失常,如消融下腔静脉至三尖瓣环峡部治疗房扑,消融心室流出道治疗右或左室流出道室速,消融肺静脉治疗房颤等。随着心脏磁电解剖标测(Magnetic Electroanatomical Mapping)、非接触多电极阵(Non-Contact MultiElectrode Arrays)标测、篮状电极标测与心腔内超声成像等技术的临床应用,一些复杂心律失常的解剖基质将逐步确定,如心肌梗死后室速在房室环区的峡部组织,先天性心脏病手术后心律失常的狭窄通道等。发展体外或心外标测(Extracardiac Mapping)技术将为体外消融心律失常直接提供定位依据。体表电流标测以体表电位标测图的拉普拉斯变换为基础,多普勒组织成像(Doppler Tissue Imaging)以标测心肌运动时序为基础实现心律失常的体表标测定位。除心律失常外,HIFU 也适合治疗某些器质性心脏病,如消融肥厚间隔治疗梗阻性心脏病等。

四、埋植式心脏节律器

体内埋植电子器件治疗心律失常,经历了不断发展与完善的过程。从最初的模拟电路单腔起搏器治疗缓慢性心律失常和心脏阻滞,到混合电路单或双腔生理性起搏、抗心动过速起搏终止快速心律失常、单腔或双腔自动电击除颤治疗室颤与房颤、多部位起搏调整心脏激动顺序、改善血流动力学治疗心肌病与心力衰竭。目前新型器件多为数字电路,不仅体积减小,寿命延长,而且将多种功能集于一体,具备自动夺获、自动感知、双感知器算法、起搏和电击多模式、模式自动转换等多种性能。不仅在心动过缓时可发放起搏脉冲替代心脏节律,而且心动过速时可终止异常节律,心律不规整时可补充与调整心律,室颤与房颤时可电击恢复心脏节律。其功能早已超越心脏起搏器所能表达的范畴,形成了具备起搏心脏、调整心律、电击除颤、调整心脏激动顺序、预防和治疗心律失常等多种功能的心脏节律器(Cardiac Rhythm Devices)。

新世纪随着生物、电子与计算机技术的不断发展,心脏节律器在发生器、处理器、电极与感知器方面将不断完善。自动模式识别与人工智能技术的应用,将使心脏节律器具备更加精密的诊断、监测与治疗功能,用以治疗心脏节律与激动顺序的多种异常,并满足治疗 LQTS、心肌病、心力衰竭、血管迷走性晕厥等特殊情况的需求。

五、心律失常的分子与基因研究

新旧世纪之交 LQTs 分子与遗传基础的研究,架起了连接基础与临床心脏病学桥梁。除发现 LQTs 的 SCN5A、HERG、KvLQT1、Mink 等基因突变外,相继揭示了其它一些致心律失常遗传性疾病的基因异常,如 X-相连性扩张心肌病的 Dytropin 基因, Barth 综合征的 G.4.5 基因,常染色体显性遗传扩张性心肌病的 Actin 基因,家族性肥厚性心肌病的 cTNT、MELC、MYPBC、MRLC、 β -MHC 和 X-TM 基因,家族性原发性室颤与 Brugada 综合征的 SCN5A 基因等。一些疾病的基因突变位点已确定,突变基因尚待确立,如家族性房颤的 10q22-q24 位点,家族性进行心脏阻滞的 19q13.2-q13.3 位点,致心律失常性右室发育不良的 1q42-q43、14q12-q22、14q23-q24、2q32.1-q32.2 位点, Naxos 疾病的 17q21 位点,家族性预激综合征的 7q3 位点等。一些获得性心律失常的表现与遗传性心律失常相似,推测可能是突变基因非外显型携带者在环境因素作用下的外显表现,如药物所致的 LQTs,缺血性多形室速、孤立性房颤等。

确立促心律失常遗传性疾病的突变基因,是成功治疗病人及其亲属与后代的先决条件。基因筛查将提供灵敏度高、特异性好的流行病学调查手段,可望以精确的数字取代少见、常见与多见等含糊术语描述心律失常的发生率。研究疾病的基因突变及每一疾病的基因变异,有助于尽早识别尚无临床症状的疾病基因携带者,防止一旦室颤便是生命全或无的高危代价。

由于误议突变及受环境因素的影响,同一疾病可有多个基因突变,同一基因突变可有多个位点异常和外显形式,如 SCN5A 基因突变既可表现为 LQTs,也可表现为原发性室颤或 Brugada 综合征。研究人群中同一基因的多种表现形式而不是确定基因型与表型的关系,将有助于确立同一疾病的特殊基因异常,最终实现基因特异性治疗。

基因编码离子通道蛋白,后者控制心肌细胞的离子流。基因突变导致离子通道装配与表达异常,细胞离子流异常,从而促发心律失常。确立异常基因与通道缺陷后可通过基因工程生产通道特异性药物,克服现有非通道特异性的抗心律失常药物疗效高者副作用大,副作用少者疗效差的缺点。利用定点基因突变技术可对病变或异常基因实施校正手术,但如何在活体安全实施定点基因突变尚需长期不懈地努力。

20 世纪我们亲历了科技进步为人类健康带来的益处。回顾过去,光荣而自豪,展望未来,信心百倍。科技浪潮推陈出新,势不可挡,催人奋发向上。

抗病毒药物的进展与临床应用

郑企琨

广州市红十字会医院

病毒性传染病,如艾滋病、病毒性肝炎、出血热、流感等流行广泛,严重威胁人类健康,例如 WHO 已把乙型肝炎列为世界第九死因,因而抗病毒药物的研究是当前国际新药研究热点之一。近 20 年来,抗病毒药物有了较大的发展,新化合物不断涌现,随着临床应用日益广泛,医师和病人对抗病毒药物要求越来越高,而目前对多数病毒性疾病尚无特效的治疗方法,因此,寻找新的有效的抗病毒药物越来越受到人们的关注。

病毒是病原微生物中最小的一种,其核心是核酸(核糖核酸 RNA 或脱氧核糖核酸 DNA),外壳是蛋白质,结构极为简单,本身无细胞结构,大多数病毒缺乏酶系统,不能独立自营生活。因此病毒是细胞内寄生的微生物,利用宿主细胞代谢系统进行增殖复制,按病毒基因提供的遗传信息合成病毒的核酸与蛋白质,然后再装配成完整的病毒颗粒,并从细胞内释放出来。病毒感染宿主细胞主要经过吸附、穿入、脱壳、基因及蛋白的复制、装配和释放等过程,理论上凡能阻断上述任何一个环节的药物都具有抗病毒作用,但是病毒复制增殖周期和方式有其特殊过程,在药物治疗过程中,能抑制病毒复制的药物也干扰细胞的代谢,因此要求抗病毒药物必须有高度选择性,既能阻断病毒的复制而又不损害未感染的细胞。

抗病毒药物作用途径:①阻断病毒感染宿主细胞;②阻断病毒复制;③对病毒复制的负调控;④使宿主细胞处于抗病毒状态;⑤使机体处于免疫状态。

病毒感染能引起多种疾病,严重危害人类的健康和生命。迄今,全世界已发现的病毒超过 3000 种,而且新的病毒仍不断被发现,1993 年由国际病毒分类委员会提出的报告收录了 3600 多种病毒,其中使人类致病的病毒有 1200 多种,分为 21 个科,7 个亚科,43 个属。

1991~1997 年新发现的人类传染性病毒有庚型肝炎病毒、人疱疹 7~8 型病毒,引起成人型呼吸窘迫综合征的 Sin nombre 病毒,巴西出血热 Sabia 病毒和委内瑞拉出血热 Guanarito 病毒等。

据不完全统计,约 60%流行性传染病是由病毒感染引起的,其中发病率高、危害性大的病毒性疾病有 6 种肝炎病毒所致的急、慢性肝炎;8 种人疱疹病毒引起的视网膜炎、间质性肺炎、脑炎、角膜炎、生殖器疱疹、带状疱疹和唇疱疹等;呼吸道病毒感染引发的支气管炎、肺炎、麻疹、腮腺炎和脊髓灰质炎等;肠道病毒所致急性肠胃炎和婴幼儿腹泻等。甲、乙型流感病毒常导致季节性全球或局部地区大流行;由多种病毒引起的肾综合征出血热、拉萨热、埃博拉出血热和登革热等死亡率较高。80 年代发现的人免疫缺陷病毒(HIV)所致艾滋病是危害性极大,死亡率很高的传染病。

对病毒性疾病的治疗至今仍缺乏理想的药物,临床上常用的药物有如下几类:抑制病毒复制的抗病毒药,增强机体免疫功能的免疫调剂药,针对临床症状的止咳、镇痛、退热和消炎等治疗药,防止继发感染的抗感染药,预防病毒感染的疫苗及阻断病毒传播的消毒药等。

抗病毒药在某种意义上说只是病毒抑制剂(virustatic agentis),不能直接杀灭病毒、破坏病毒体的传染性,否则也会损伤宿主细胞。其次,病毒侵入人体后,机体的免疫系统将对

病毒感染产生免疫应答,若病毒繁殖的数量和引起组织损伤超过某一限度,将发生疾病。抗病毒药的作用在于抑制病毒的繁殖,使宿主免疫系统抵御病毒侵袭,修复被破坏的组织,或者缓和病情使之不出现临床症状。至今,某些病毒性疾病如脊髓灰质炎和狂犬病还没有抗病毒治疗药,只能靠疫苗预防,一旦错过防疫期,后果十分严重。

近 50 年来,经试验过的具有一定抗病毒活性的物质数以百万计,但在临床上确证安全有效的药物为数极少。1962 年美国 FDA 批准第一个抗病毒药“碘苷”用于治疗疱疹性眼角膜炎,截至 1998 年 9 月底,经世界各国批准使用的合成抗病毒药共 41 个品种,其中抗 HIV 药为 12 个,广谱抗病毒药 2 个,抗疱疹病毒药 20 个,抗流感病毒药 3 个,其他类别 4 个。我国投产的抗病毒药有 13 个品种,其中抗疱疹病毒药占 61.5%。1993 年日本上市的抗疱疹药索立夫定(sorivudine)治疗带状疱疹有很好的疗效,但若与 5-氟尿嘧啶合用会产生严重的肝毒性,甚至导致死亡,上市仅 3 个月已从市场撤销。

1997~1998 年国外正在研制的抗病毒药总数 457 个,其中抗 HIV 药 241 个,其他抗病毒药 216 个,进入 I~III 期临床研究的药物分别为 68 个和 36 个。预计在 2000 年前可批准上市的有 6 个品种,除了 3 个抗 HIV 药外,有广谱抗病毒药阿地福韦双吡呋酯(adefovir dipivoxil)、抗流感病毒药扎那米韦(zanamivir)和治疗巨细胞病毒视网膜炎的更昔洛韦缬氨酸酯(valganciclovir)等。

一、化学制剂

(一) 抗流感病毒药物

1. 金刚烷胺(Amantadine, Symmetral) (改变细胞膜电位,阻止病毒进入细胞内的药物)

药理及应用 本世纪 60 年代初发现金刚烷胺对 A 型流感病毒具有抑制作用,美国于 1966 年批准金刚烷胺用于流感病毒亚型 H₂N₂ 引起的流感防治,之后在世界各地均有不同范围的临床运用。由于具有毒副作用,在 1968 年 H₃N₂ 亚型毒株出现时,美国等国家不再提倡将其应用于流感的临床预防与治疗。1976 年,在全面考察金刚烷胺对流感治疗和帕金森病发病作用的临床资料基础上,美国 FDA 又批准金刚烷胺应用于流感的防治。目前,金刚烷胺及其类似物金刚乙胺(Rimantadine)被认为是治疗 A 型流感的首选药物,有效率达 70%~90%,同流感疫苗的预防效果相当。但金刚烷胺和金刚乙胺对 B 型流感无效。

它对流感病毒的抑制作用,可能为阻止病毒的脱壳和核酸的释出,从而抑制病毒的复制、增殖。

金刚烷胺类药物的毒副作用主要表现为失眠、注意力分散和神经质,一般在用药后几小时出现。金刚乙胺的毒副作用相对较小。另外金刚烷胺类药物在临床应用和实验条件下易产生药物抗性毒株。这限制了金刚烷胺类药物在临床上的广泛应用。

用法 治疗时须在发病 1~2 天内使用,否则无效。预防用药必须在流感流行全程中每日服药(通常 4~8 周),可防止半数接触者发病。治疗用量:0.1/次,1 次/12h,连服 5~7 天。预防用药:0.1/次,1 次/天。

制剂 片剂、胶囊:0.1g

注意事项 孕妇和哺乳妇女禁用。用量过大可致中枢症状。服药期间避免驾车和操纵机器。

2. 金刚乙胺(Rimantadine)

药理及应用 本品为抗病毒药,主要对 A 型流感病毒具有活性,可能通过抑制病毒颗粒在宿主细胞内脱壳而在病毒复制周期的早期起作用,并不抑制暴露于 A 型流感病毒后的免疫反应。对其他型流感病毒仅有轻微作用。本品吸收较快,而且完全,在给药后 3~8 小时血药浓

度达到峰值。平均消除半衰期约 25 小时。用于预防 A 型流感病毒株引起的感染。可补充接种的预防作用,可用于儿童及成人,特别推荐用于具高度危险性的个体如老年人、免疫缺陷患者以及慢性病人,以及胰管粘稠物阻塞症和禁忌或不可能接种的个体。

用法 口服。(1)成人及 10 岁以上儿童 200mg/日,1 次或分 2 次给药。老年人剂量应减至 100 mg/日,1 次或分 2 次给药。(2)1~10 岁儿童每日 5mg/kg (不超过 150mg),1 次或分 2 次给药。(3)预防性治疗的开始及持续时间依接触类型而定:①与病毒性流感患者密切接触,如为同一家庭成员时应在 24~48 小时内开始给药,并持续 8~10 日。②无密切接触而进行季节性预防,在病原体鉴定为 A 型流感病毒后即开始给药;预防性治疗应持续 4~6 周。

制剂 片剂:100mg 糖浆剂:1%100ml

注意事项 ①胃肠道障碍:恶心、呕吐、食欲不振、腹痛、腹泻。②神经系统障碍:神经过敏、失眠、注意力差、头晕头痛、老年人步态失调。③其他尚有口干、无力等,这些副作用继续用药时均可消失。④禁用于对金刚烷类药物过敏者、严重肝功能不全者。⑤慎用于癫痫或肾衰患者以及老年人、妊娠妇女。⑥1 岁以下婴儿不推荐使用。⑦与中枢神经系统药物(如吩噻嗪类、抗组胺类、抗抑郁药及安定药)并用时副作用增强。

(二) 广谱抗病毒药

1. 利巴韦林(三氮唑核苷,病毒唑; Ribavirin, Virazole)

药理及应用 为一种强的单磷酸次嘌呤核苷(IMP)脱氢酶抑制剂,阻碍病毒核酸的合成,对多种病毒如呼吸道合胞病毒、流感病毒、单纯疱疹病毒等有抑制作用。

与干扰素联合治疗丙型肝炎,明显增加干扰素的疗效,对流行性出血热也有治疗效果。

用法 口服,0.8-1.0g/d,3-4 次分服。肌注或静脉滴注 10-15mg/kg/d,分 2 次缓慢注入。预防流感可予 0.5%溶液滴鼻,1 次/h。治疗眼部疱疹病毒感染,可用 0.1%溶液每日数次滴眼。

制剂 滴眼液:0.1%,滴鼻液:0.5%,注射液:100mg/1ml/支

注意事项 1. 本品有较强的致畸作用,孕妇和即将妊娠的妇女禁用(本品体内消除很慢,停药四周尚不能完全由体内消除)。2. 大剂量应用可致心脏损害,对有呼吸疾病患者可致呼吸困难和胸痛等。3. 大剂量或长期服用可引起溶血。应引起注意。

2. 阿糖腺苷(Vidarabine)

药理及应用 为嘌呤核苷,静滴后于体内迅速去氨成为阿拉伯糖次黄嘌呤,并可透过脑膜和脑脊液,自尿排泄,肾功能不全者可在体内蓄积,为正常人数倍。有抗 HSV1 和 HSV2 作用,用以治疗单纯疱疹病毒性脑炎,也可治疗免疫抑制患者的带状疱疹和水痘感染。但对巨细胞病毒无效。其单磷酸酯有抑制 HBV 作用。

用法 1. 用于单纯疱疹病毒性脑炎:剂量为 15mg/kg/d,按 200mg,500ml 输液(预热至 35-40℃)的比率配液作连续静脉滴注,疗程为 10 日。2. 带状疱疹:10mg/kg,连用 5 日,用法如上。3. 本品不可静脉推注或快速滴注。4. 配得的输液不可冷藏,以免析出结晶。

制剂 注射液(混悬液):200mg/1ml,1000mg/5ml,加入输液中滴注;注射用阿糖腺苷每瓶:200mg

注意事项 1. 消化道反应:恶心、呕吐、厌食、腹泻等。2. 中枢神经系统反应:震颤、眩晕、幻觉、共济失调、精神变态等。3. 肝功损害和骨髓抑制。4. 用量超规定时出现反应较严重。5. 大量液体伴本品进入体内,应注意水、电解质平衡。6. 不得与别嘌呤醇合用,因其可抑制黄嘌呤氧化酶,而使阿拉伯糖次黄嘌呤蓄积,可致严重的神经系统毒性反应。

(三) 抗疱疹病毒药

1. 阿昔洛韦(Aciclovir, 无环鸟苷, Acyclovir, Zovirax)(是治疗疱疹病毒感染的首选药

物)

药理及应用 在体内转化为三磷酸化合物,干扰单纯疱疹病毒DNA聚合酶的作用,抑制病毒DNA的复制,对细胞的 α -DNA聚合酶也有抑制作用,但程度较轻。临床应用于防治单纯疱疹病毒HSV1和HSV2的皮肤或粘膜感染,还可用于带状疱疹病毒感染,尚用于治疗乙型肝炎,对VZV、EBV、CMV和HBV也有抑制作用。

用法 口服200mg/次,q4h或1g/d分次给予。根据病情,疗程短为数日,长者半年,肾功能不全者酌情减量。静滴5mg/kg/次,缓慢滴注持续1h,q8h,连续7日,12岁以下儿童1次按250mg/m²给予。治疗乙型肝炎以10-15mg/kg静脉滴注,连用30天或间歇用药,总疗程为60天。

制剂 胶囊:200mg/粒;注射用阿昔洛韦(冻干品):500mg/并,含钠盐549mg,折合纯品500mg;滴眼液:0.1%;眼膏:3%;霜膏剂:5%

注意事项 一过性血清肌酐升高、皮疹、荨麻疹、出汗、血尿、低血压、头痛、恶心等,静脉给药可发生静脉炎。与丙磺舒、青霉素和头孢菌素合用可提高阿昔洛韦浓度,其 $t_{1/2}$ 延长,毒性增加。用时应注意。

2. 泛昔洛韦 (Famciclovir)

药理与应用 是喷昔洛韦的前体药,口服后被代谢为喷昔洛韦,和阿昔洛韦一样也是鸟苷类似物,可通过干扰病毒聚合酶的活性,抑制疱疹病毒的合成。在美国用于治疗急性无合并症的带状疱疹,也缩短带状疱疹后神经痛病程,初步资料显示,泛昔洛韦对防治再发性的生殖器单纯疱疹感染有效。

用法 口服:1. 治疗HBV感染:500mg,3次/d,疗程4个月。2. 治疗带状疱疹则以250mg,3/d,连服7天。3. 治疗复发性生殖器疱疹:125mg,2次/d。

制剂 片剂:125mg/片

注意事项 少见不良反应,有乏力、恶心、头痛和腹部不适。由于对妊娠或哺乳期用药的安全性还不清楚,故应避免使用。18岁以下患者,一般不推荐使用本品。与丙磺舒或其它由肾小管主动排泄的药合用时可能导致本品的血药浓度升高。

3. 喷昔洛韦 (Penciclovir, Denavir, Vectavir)

药理与应用 本品为无环鸟苷活性衍生物,也是泛昔洛韦的活性代谢物,能抑制单纯疱疹病毒(HSV)和水痘带状疱疹病毒(VZV)。本品口服难以吸收,多为外用,故仅获得外用治疗成人复发性口唇单纯疱疹感染。

用法 外用。

注意事项 主要为头痛、恶心、腹泻。

4. 万乃洛韦 (Valaciclovir, 伐昔洛韦, 丽珠威, 明竹新) (是较好的抗疱疹病毒药物)

药理与应用 万乃洛韦(VCV)为阿昔洛韦的前体药物,口服后迅速被吸收,并立即水解为ACV和L-缬氨酸。VCV的抗病毒活性谱和作用机制类同于ACV。健康受试者一次口服VCV1000mg,其ACV绝对生物利用度为54.2%,比一次口服200mg或800mgACV的生物利用度高3.0~4.5倍。口服VCV1000mg,一日4次,其ACV的平均C_{max}为5mg/L,是口服ACV800mg,一日5次的3倍;口服VCV1000mg或2000mg,一日4次,24小时体内ACV的AUC平均值分别为63mg/(L·h)和109mg/(L·h),相当于静脉注射ACV5mg/kg或10mg/kg,一日3次的AUC值。VCV的蛋白结合率为13%~18%,24小时的尿样中未转化的VCV低于1%。本品用于治疗带状疱疹、皮肤及黏膜HSV感染、原发或复发性生殖器疱疹,预防复发性生殖器疱疹。

用法 美国FDA推荐的剂量:带状疱疹,口服1000mg/次,3次/日,疗程7天。肾功能不全

的病人剂量酌减,肌酐清除率为 30~49ml/min, 1000 mg/次, 2 次/日;肌酐清除率为 10~29ml/min, 1000 mg/次, 1 次/日;清除率小于 10ml/min, 500 mg/次, 1 次/日。皮肤及粘膜 HSV 感染、原发或复发性生殖器疱疹, 500 mg/次, 2 次/日, 疗程 5 日, 严重感染者治疗 10 日。预防复发性生殖器疱疹, 500 mg/次, 1 次/日;复发次数一年在 9 次以上者 1000 mg/次, 1 次/日或 500 mg/次, 2 次/日。中国推荐剂量:口服 300 mg/次, 2 次/日。疗程:带状疱疹 10 日;生殖器疱疹 5~7 日。

制剂 片剂: 300mg, 500 mg; 胶囊: 300 mg, 500 mg

注意事项 常见头痛、恶心;偶见便秘、腹泻、头晕、食欲减退、胃痛、疲倦或呕吐。极少数病人出现中性白细胞减少、嗜睡等。

5. 更昔洛韦 (Gancilovir)

药理与应用 在体内外均可抑制疱疹病毒复制,其主要点是对人的巨细胞病毒的活性较强,更昔洛韦三磷酸在巨细胞感染细胞内的浓度高于非感染细胞的 10 倍,其抑制病毒 DNA 合成的机制在于:1. 竞争抑制脱氧鸟苷的三价磷酸盐与 DNA 聚合酶的结合。2. 丙氧鸟苷的三价硝酸盐与病毒 DNA 的结合最终导致 DNA 延长的停止。

用法 巨细胞病毒感染的治疗:预防和诱导期, 5mg/kg/次, Bid, iv 每次注射时间应超过 1h, 维持 14~21 天。维持期:6mg/kg/日, 每周 5 天或 5mg/kg/日, 每周 7 天, iv。巨细胞病毒感染疾病的预防:诱导量 5mg/kg, q12h 一次, 维持 7~14 天。

制剂 注射粉剂: 500mg/瓶

注意事项 1. 怀孕及哺乳期妇女、先天性或新生儿巨细胞病毒感染患者禁用。2. 本药呈碱性, 有潜在的致畸、致癌作用, 应避免食入、吸入或直接与皮肤粘膜接触。3. 不良反应为较易发生粒细胞减少症/中性白细胞减少症, 偶见视网膜剥落、头痛、头昏及消化、心血管、泌尿系统反应。

在核苷类药最常用的为阿昔洛韦、万乃洛韦、更昔洛韦, 万乃洛韦是阿昔洛韦的前体, 疗效与阿昔洛韦相同, 泛昔洛韦是喷昔洛韦的前体, 由于本品治疗后复发率低, 加之本品系嘌呤核苷类似物, 对线粒体毒性小, 一般患者可耐受, 可长期使用。其中更昔洛韦止痛效果较好, 但价格较贵, 可用于预防及治疗免疫功能缺陷病人的巨细胞病毒感染, 如艾滋病患者、接受化疗的肿瘤患者、使用免疫抑制剂的器官移植病人。

6. 膦甲酸钠 (Fascarnet Natrium, PFA, 可耐)

药理及应用 膦甲酸钠 (PFA) 能特异性抑制病毒 DNA 聚合酶和逆转录酶, 在组织培养内对 5 种疱疹病毒有抑制作用;在 MRC-5 细胞系抑制 HCMV 的 IC_{50} 为 4.8~6.7 μ g/ml。动物试验对 MCMV 和鸭乙型肝炎病毒感染有治疗作用。小鼠静脉注射 PFA, 血中 $t_{1/2}$ 为 0.7 小时, 约 30%沉着于骨和软骨。猴静脉或皮下注射, 血中 $t_{1/2}$ 为 1.2 小时, 代谢物以原药从尿中排泄。PFA 在人体内受肾毒性及骨沉着与沉着后释放的影响, 其药代动力学参数变化较大。PFA 的蛋白结合率 14%~17%, 无致畸、致突变和致癌作用。本品治疗免疫功能缺陷患者 CMV 感染, 艾滋病患者对 ACV 治疗无效的 HSV-I、HSV-II 感染。

用法 治疗 CMV 感染:首日连续静脉滴注 24 小时, 剂量 180mg/kg, 第 2 天起 60mg/kg, 3 次/日, 每次滴注 2 小时, 疗程 4 周。维持治疗 90~120mg/kg, 1 次/日。肾功能不全者剂量酌减, 治疗过程中应检测肌酐值的变化, 清除率每分钟减少 20ml, 剂量递减 25%。治疗 AIDS 患者 HSV 感染, 静脉滴注 40~60mg/kg, 1 次/日, 疗程 7~10 天。

制剂 静脉注射剂: 2.4%(100ml、250ml、500ml)

注意事项 常见肾功能损害、电解质失衡(低钾、低钙、低镁、低磷酸盐或高钙、高磷酸盐血症)和静脉炎;偶见疲劳、寒战、不适、头痛、痉挛、恶心、贫血、粒细胞减少、皮疹、口腔和阴茎溃疡等。少数病例出现低血糖或癫痫发作。发生急性肾衰竭时需血液透析。

(四) 其他抗病毒药

1. 齐多夫定(Zidovudine, 又名叠氮胸苷, Azidothymidine, AZT, Retrovir)

药理及应用 系人工合成的嘧啶类核苷类似物与病毒的 DNA 聚合物结合,中止 DNA 链的增长,从而阻止病毒的复制,对人的 α -DNA 聚合酶影响小,故不抑制人体细胞的增殖,主要用于人免疫缺陷病毒(HIV)感染,早期用药效果较好,可延缓艾滋病的进展,降低机会感染发病率,但不能清除 HIV,因此不能治疗艾滋病。

用法 成人常用量:200mg, 1次/4h,有贫血者可一次 100mg, 但均需按时给药,不能中断。

制剂 胶囊:100mg

注意事项 主要不良反应为骨髓抑制、神经系统、肝损害等。避免与醋氨酚、阿司匹林、西咪替丁、保泰松、吗啡、磺胺类药联合应用。与阿昔洛韦合用,引起神经系统毒性。丙磺舒能减少齐多夫定从肾脏排泄,有引起中毒的危险。

2. 双脱氧胞苷(2',3'-dideoxycytidine, ddc)

药理及应用 为人工合成的嘧啶类核苷类似物,经宿主细胞激酶作用磷酸化后,成为有活性的 ddc-5'-三磷酸盐(DDCTP),抑制 HIV 的逆转录酶而具有抗病毒效果,生物利用度为 87-100%,由于其抑制 HIV 的浓度,仅为抑制宿主细胞增殖活性的 1/10-1/20,且对血液系统毒性反应轻(为可逆性),是目前已知抗 HIV 最强有力的药物, 但其缺点是易于产生抗药性,故常与 AZT 等伍用,可减少毒副反应,阻止病毒耐药株的产生。

用法 口服每次 0.005-0.006/kg, 4次/d,如与 AZT 联合用药则 ddc 为 0.03mg/kg, 6次/d, AZT 每次 200mg, 6次/d,疗程 7 天,两药交替使用。

注意事项 主要毒性反应为末梢神经炎,自双脚开始,渐渐累及双手,灼痛、刺痛,呈手套和袜子样分布,剂量越大,症状出现越早、越严重,恢复越慢。其它尚有皮疹、发热等反应。

3. 双脱氧肌苷(2',3'-dideoxyinosine, ddI, 地丹诺辛)

药理及应用 系人工合成的抗 HIV 药物,口服后能较好的吸收,生物利用度可达 40%,虽然它的血清半衰期仅平均为 1.6h,但它的活性成分(ddA-5'三磷酸)在细胞内的半衰期>12h,因此可以每天两次给药,治疗后可见 CD4 计数上升, HIV 病毒量减少, 如果先予 AZT 治疗 8 周后再用 ddI 则可更有效地防止病情进展和提高存活期。本品对细胞毒性低,故治疗指数大。

用法 剂量为 3.2-9.6mg/kg/d。

注意事项 治疗 2 个月时约 1/3 患者发生外周神经痛,约 5-10%可发生胰腺炎,其它不良反应有头痛、失眠、恶心、呕吐、发热、皮疹等。

4. 斯大夫定(Stavudine, D4T; 净瑞特 Zerit)

药理及应用 是人工合成的另一种逆转录酶抑制剂,实验证明斯大夫定能防止 HIV 感染新的细胞,但不能阻止病毒感染的细胞死亡, 此药可部分地通过血脑屏障,抗 AZT 的病毒株对斯大夫定似敏感,且对骨髓毒性小,大剂量应用时毒性明显。

用法 体重>60kg 者,每次 40mg, 2次/d,口服。对体重<60kg 者,则剂量减半。如手足灼痛和刺痛及有胰腺炎症状时,可减至每次 15-20mg。

注意事项 不良反应为胃部不适、周围神经疾患和肝功能损害,有些患者出现失眠、胰腺炎等。

5. 拉米夫定[Lamivudine, 3TC; Heptodin (葛兰苏威康)贺普丁](是治疗慢性乙肝的一种特