

慶祝實用內科雜誌創刊十周年
全國內科疾病治療經驗與教訓學術會議專輯

《實用內科雜誌》編輯部

1991·11廈門



全国内科疾病治疗经验与教训
学术会议专辑

实用内科杂志编辑委员会

1991年11月厦门

目 录

专题讲座

原发性肝细胞癌的治疗	沙文阁等 (1)
消化性溃疡治疗的进展	陈忠贵 (5)
钙通道和钙拮抗剂	纪宝华 (8)
妊娠期内科疾病用药应注意的几个问题	许 群 (10)
血液透析的临床应用	叶任高等 (13)
药物性肾脏损害的诊断和防治	孟昭义等 (15)
口服降糖药和胰岛素在治疗糖尿病中的应用	林丽香 (17)
L型细菌败血症的诊断与治疗	翁心华 (21)
慢性活动性肝炎治疗的若干问题	刘克洲 (23)
类风湿性关节炎的免疫治疗进展	曾庆馥 (26)
急性脑血管病的内科治疗	杨任民 (29)
有机磷农药中毒的抢救	蒋 健等 (34)
支气管肺癌的化疗近况	陈文彬 (36)
支气管哮喘的联合用药	陶仲为 (39)
机械通气的合理应用	刘又宁 (43)
临床疗效评价中的统计检验问题	张英远等 (46)

大会中心发言	(50)
--------------	------

大会交流	(67)
------------	------

大会例题	(184)
------------	-------

原发性肝细胞癌的治疗

中国医科大学第一医院 (110001) 沙文阁

大庆市第二医院

王朝栋

肝癌的治疗有多种, 首选为手术切除, 尤其对小肝癌; 对较大的肝癌可采用肝动脉栓塞联合化疗或放疗使瘤体缩小后, 再行手术疗法并联合其它疗法, 可延长存活率, 提高疗效。

一、外科手术切除治疗

在70年代中期, 我国上海、启东等地开展AFP普查, 发现大量无临床表现的亚临床肝癌, 手术证实其中72.4%为直径 $\leq 5\text{cm}$ 的小肝癌, 术后3年存活率为70.5%, 进而提高了外科在肝癌切除治疗中的地位。但有69.6~85.7%合并肝硬化, 既为亚洲肝癌的特点, 又是限制手术的难点, 加上来诊者多系中晚期肝癌, 这些又是过去手术切除率低的原因。1974年全国11个地区的3254例中晚期肝癌占52.6%, 763例作了手术探查, 171例(5.3%)能作手术切除。同年上海市肝癌协作组分析258例肝癌手术切除, 术后1个月总病死率为14.7%, 208例术后随访结果, 1年生存率为34.05%, 2年为22.37%, 3年为15.54%。自从广泛开展AFP普查后, 发现大量 $\leq 5\text{cm}$ 的小肝癌, 较临床肝癌的手术切除率明显提高。1986年吴孟超等总结1960~1984年肝癌切除400例的经验, 其中70例(17.5%)的肝癌 $\leq 5\text{cm}$, 其术后1、3、5年生存率分别为83.1%、73.9%和64.0%。总之小于或大于5cm的肝癌, 在积极手术治疗下, 有15~20%的病人生存至5年。

伴肝硬化的肝癌并非手术绝对禁忌证, 但切除量应限制在50%以内, 即只能作左侧或右侧肝叶、段切除或左半肝切除, 而不宜作右半肝切除。由于手术方法的不断改进, 经验不断积累, 对有肝硬化 $\leq 5\text{cm}$ 的小肝癌并多采用局部切除方法并不断改进预后。

对肝癌结节破裂内出血的急腹症患者, 亦应积极探查。汤钊猷组8例中2例肿瘤局限, 1例术后存活6年, 另1例11年。

术后肝内复发或远处局限性转移者是否再次手术的问题, 目前意见基本主张再手术。1966年Wilson报告1例肝癌15年内作13次手术共71处腹内转移灶

而仍生存。1986年吴孟超等28例肝癌中17例作2次或3次肝切除, 4例在第一次肝叶切除后, 因有肝以外远处局限性转移而作转移灶摘除术, 7例在第一次剖腹探查时, 因瘤体过大作第一期肝动脉结扎术或术中肝动脉栓塞术以减小瘤体, 第二期再作包括肝癌在内的肝叶切除。28例随访结果, 1、3、5年生存率分别为94.6%、77.8%及62.2%。

肝切除的术前准备: 应密切掌握心、肝、肺、肾功能状态、水电解质平衡、凝血机制及妥善控制感染等。在等待手术期间, 应尽可能改善其贫血及低蛋白血症。并同时静滴10~25%葡萄糖液和大剂量维生素C及注射维生素 K_1 , 术前3天应注射抗生素及做好肠道消毒准备, 对生长迅速的恶性肿瘤亦可适当地使用化疗药物。近年来采用超选择肝动脉栓塞并药物治疗后3~4周, 瘤体明显缩小且手术切除范围尤为清晰。肝切除术后肝功能可有不同程度损害, 大致在术后3~4周逐渐恢复。其中ALT术后1天起升高, 数天后至3周降至正常; 血清胆红素(尤其直接型), 术后3~7天有滞留, 随后渐降低, 术后2~3周恢复正常; 血清蛋白术后降低, 特别是白蛋白术后第一天起下降, 3周内最甚, 持续数周或更长时间。球蛋白1周内降低, 随后即升高(尤其 γ -球蛋白, 2周后高于术前), 使A/G比例缩小或倒置; 无肝硬化组白蛋白略下降, 2周内复常; 肝硬化组2周内A/G倒置; PT亦有不同程度减少; 多数患者术后BSP试验阳性; γ -GT渐降, 2周后略上升但不超过术前; 锌浊度无肝硬化组正常, 肝硬化组术后渐增, 1个月后高于术前; AFP术后2~3周降84~99%, 根治性切除2个月后AFP阴性, 姑息性切除略下降, 再发病例在出现临床症状前1~6月又开始升高。

二、不能切除肝癌的治疗

1. 肝动脉插管灌注化学药物: 首由Klopp、Bierman等报告沿用至今已30余年。对原发和继发性肝癌取得一定疗效。肝癌的血供主要来源于肝动脉, 经肝动脉注药可使药物充分灌注肿瘤, 破坏或控制癌细胞的作

用较周围静脉注入作用更强,且毒性低、副反应轻。即局部药物浓度增加1倍,杀灭肝癌细胞的数量大致增加10倍,而动脉给药在肝内的药物浓度较静脉给药约高2~6倍。肝动脉灌注化疗有两种途径,①开腹作肝动脉插管:指剖腹探查发现肝癌弥散或无法切除时的方法;②经皮穿刺动脉插管:即按Seldinger方法插入肝动脉,自导管定时定量灌注化疗药物。文献报告疗效:Ramming等报道7例肝癌,侵袭肝50%以上,经胃网膜右动脉插管灌注5-Fu 10mg/kg·d。平均灌注140天,除白细胞下降外,无其它不良反应,6/7例临床症状改善,3/6例瘤体缩小,此6例14个月后仍生存。上海中山医院47例肝癌平均灌注49.4日,有35.4%(17/47)自觉症状改善,包括肝痛减轻,食欲增加。术前作AFP定量者26例,其中有34.6%(9/26)在3个月内不同程度下降,无1例降至正常。多数报告可见有不良反应(80%):恶心、呕吐、腹泻、厌食、白细胞及血小板减少等。国外报告的并发症有:导管移位或裂开,导管皮下感染,上消化道出血,霉菌性动脉瘤,导管周围血栓形成,肝昏迷,穿刺部位出血等。施术时应注意无菌操作和密切观察病情变化。

2. 肝动脉栓塞治疗:1976年首先由Goldstein等报告用此法治疗肝癌,应用于临床有一定价值。栓塞方法有:①混合性栓塞(近端与远端都栓塞);②化疗药物性栓塞;③球囊导管阻塞性栓塞;④夹心面包性栓塞;⑤灌注化疗与碘油性栓塞;⑥动脉升压性栓塞;⑦乙醇注入性栓塞;⑧动-门联合性栓塞;⑨栓塞与灌注化疗后口服5-Fu等。

肝癌基本为肝动脉接受血供,栓塞后能引起肿瘤坏死、缩小,而不会产生肝衰,是安全的。有一过性ALT及血胆红素升高,10天可恢复。栓塞后约有87%患者肿瘤缩小50%以上,如发现增大则为复发。日本文献报告<4cm的有较厚包膜的小肝癌栓塞后多数肿瘤完全坏死。未坏死者与存在肋间动脉及膈下动脉侧支循环有关。

日本资料累计生存率1年为43.5~60.5%,2年为30.3~39.3%。预后与肝癌形态类型有关,5cm以下结节型疗效最好。25例1年生存率93%,2年为57%。

术后合并症有:①栓塞后综合征;②影响肝、肾功能;③胆囊动脉栓塞;④胃、十二指肠及脾动脉栓塞;⑤动脉内膜损伤等。

3. 肝癌的冷冻治疗:1961年Cooper应用液氮作为

致冷源,制成能控制冷冻范围的液氮冷冻机,从此冷冻技术治疗肿瘤又重新受到重视。上海中山医院在动物实验基础上用于临床不能切除的肝癌28例,收到一定的姑息疗效。术后未见肝破裂出血、胆瘘或腹腔感染等并发症。冷冻后可有ALT不同程度升高,2周内恢复术前水平,血清胆红素无异常波动。通过动物实验证实除原瘤生长受抑制外,再种瘤亦不生长或生长缓慢,提示冷冻有一定程度免疫作用。

临床多应用于肿瘤不大且局限于难切除部位,或有肝内播散或断面或余肝残余小癌结节者。上海中山医院1990年随访70例1~5年生存率为59.1%、37.5%、27.0%、17.5%、12.5%。而上述28例肝癌1年生存率58.3%,2年为18.2%,3年为12.5%。其中1例右膈顶部10×11cm肝癌及另1例主癌切除后断端残癌以冷冻为主综合治疗,分析生存4年2个月及8年6个月。前例死于肺炎,尸检肝癌区无癌,为一层白色疤痕组织。冷冻疗法安全简单,文献报告冷冻头在-80~-180℃持续冷冻2小时,可达最大冷冻效应。冷冻开始的15分钟,冷冻区体积已达最大值的80~90%。作者经验认为临床应用单次冷冻时间以15分钟为宜。

4. 肝癌的激光治疗:激光是60年代初出现的一种新颖光源。由于它的发射角小、光谱纯、相干性好和能量密度高等特点,另外对生物组织能进行凝结、气化和切割。根据它有热效应、压力效应、光效应和电磁场效应等达到治疗目的。现有两类仪器:①固体激光器(红宝石、钕玻璃、掺钕钇铝石榴石),②气体激光器(如氦、氦-氟、二氧化碳)。实验证明激光的热效应可以封闭小动、静脉和小胆管,减少手术后失血,能较易作多处肝部分切除,可能达到有效根治。经狗肝实验表明,用功率300~500瓦的二氧化碳激光器或功率150~200瓦的掺钕钇石榴石激光器辐照肝脏约30秒钟,肝组织迅速气化,形成一个0.8~1.6cm直径,深1.2~1.7cm的空穴,如阻断第一肝门血流,则气化效应提高3倍。希望能生产出轻便灵活的激光输出系统,成为目前尚不能切除的较小肝癌的治疗手段。

5. 肝癌的放射治疗:50年代开始有放疗,且其效果争论不休。我国放疗研究已有20余年,60~70年代放射源使用⁶⁰Co,而目前用直线加速器。初期为单野照射,70年代中期采用移动条野照射并联合分段治疗,而80年代用超分割的放射疗法。60年代只有20%病人接受放疗,而80年代上升到60~70%。1973年肝

癌放疗后1年生存率为19%；1981年采用移动条技术1年生存率为32%。其后用肝动脉造影定位治疗早期病人，1年生存率为70.0%，3年为35.7%，5年为12.5%。1989年超分割放疗加肝动脉插管灌注顺氯氨铂治疗无法手术切除的肝癌，1、2、3年生存率分别为94.7%、78.2%和65.2%。其中36.8%病人在放疗和化疗后获二期手术切作。在放疗期间有肝硬化和肝炎史者有71%肝功能受损伤而加重，没有肝病者受累占33%；放疗及时伍用化疗（5-Fu）具有放射增敏作用，使肝放射损伤加重，但亦有相反的报告。

放疗只能起到抑制肿瘤生长的姑息治疗作用。常规为每周5天，每天1次，每次放射量1.5Gy左右，总量不超过正常肝的放射耐量，且采用局部放射野。如肿瘤增大且AFP上升者，应中止放疗。

6. 肝癌的化学药物治疗：虽然传统的化疗给药方法是单一药物静脉注射或口服，但现已证明除少数药物如ADM、PDD、FT207等外，大多对肝癌是无效的。Falkson认为下列药物对肝癌无效：烷化剂中有环磷酰胺（CTX）、卡氮芥（BCNU）、环己亚硝脲（CCNU）及甲环亚硝脲（MC-CCNU）；抗代谢药物有5-Fu、6-Mp、ara-c、双氯甲氨嘌呤；抗生素类有MMC、放线菌素D（DACT）、色霉素（Toyacin）；生物碱有长春新碱（VCR）、长春花碱（VLB）及SPG827（一种鬼臼衍生物）；以及甲基苄肼（PCZ）等。另外杨秉辉指出常规应用5-Fu、TSPA、MMC、喜树碱（CRT）及三尖杉酯碱（HRT）等对肝癌无效。

方法有：①联合化疗；②肝动脉插管化疗；③肝动脉栓塞化疗；④肝癌化疗联合手术治疗；⑤肝癌化疗联合放疗；⑥肝癌化疗联合免疫治疗及中药治疗等。总之化疗效果不甚满意。

7. 肝癌的免疫治疗：根据免疫监视的观点，肿瘤细胞只有逃避这种监视才能生长。因为主动免疫疗法收效甚微，多采用过继免疫疗法。前者是非特异地增强网状内皮系的活性，提高机体免疫能力；后者是将抗肿瘤效应的单个核细胞输入带瘤宿主，通过直接或间接的机制使肿瘤消退。1980年首先由Rosenberg等人发现并命名的LAK细胞，证实其有强大的杀伤多种肿瘤细胞的能力，不需淋巴细胞参与而直接发挥其细胞毒作用。又据国外文献报告肝癌病人的LAK细胞数量减少，活性降低，与NK细胞活性呈正相关关系，这样就不能发挥其细胞中介免疫，难以对抗肿瘤的抑制和破坏作用。IL-2的发现使对肿瘤细胞免疫的认识更

深化一步。已知它的功能如下：①导致杀伤Tc细胞的增殖和分化；②活化NK细胞；③诱导细胞毒性T细胞的产生；④诱导并激活T淋巴细胞能化为LAK细胞等。而肝癌患者血中IL-2活性及产生量都较正常低，使肝癌的免疫状态处于恶性循环，这是因为NK-IL-2-IFN免疫调节系统的存在，NK细胞活化有赖于IL-2，IL-2诱导NK细胞增殖分化有赖于IL-2，IL-2诱导NK细胞增殖分化的同时又能刺激其产生rIFN；反过来IFN又进一步增强NK细胞活性，使产生IL-2受体，从而增强NK细胞对IL-2的反应性。一般认为，单用某一种如IL-2或LAK细胞治疗较大实体瘤效果不佳。Roderich证实LAK细胞与IL-2合用的抗肿瘤效应较单用其中之一为好；IL-2可刺激LAK细胞的增殖，维持其活性，LAK细胞尚可杀死NK细胞不能杀死的肝癌细胞。所以过继性免疫治疗将是肝癌免疫治疗重要途径之一。井田等对常规治疗无效或禁忌的9例肝癌（肝占位>60%3例、20~40%1例、<20%5例）采用LAK疗法结果瘤体缩小，1例手术肿瘤大部坏死，4例AFP下降；其中巨大肝癌1例因骨髓抑制而中止化疗，改用本法，血清GOT、ALP、AFP均降至正常，肿瘤缩小存活2年仍健在。另1例密布肝占位的肝癌经本法治疗1个月后，AFP下降，PT由40%上升至100%，白蛋白从30g/L上升至40g/L，肝脏缩小，全身状态改善。如是亦展示出LAK疗法的光明前景。

三、肝癌的酒精瘤内注射治疗（PEIT）

1983年日本杉浦首创对<3cm小肝癌在B超引导下PEIT以来已广泛应用。中日两国选择对象不同，日本为小肝癌而中国为中晚期癌，且后者注射量尚未统一。杉浦在2×4mm的大鼠肝癌内注无水酒精0.5ml，3日后瘤即有70%凝固性坏死。日本一般主张<3cm，一次注1~2ml，7~9次；2.5cm者注5~6次；2cm者注4~5次；<1.5cm者注2~4次。频度为每周2次。有人主张对中晚期者可用分割法治疗，每次注1/4象限。

疗效：上海中山医院1例1.5cm，术前PEIT2次，每次2~3ml，1周后切除，病理示几乎全部坏死，江原正明PEIT55例肝癌，共71个病变，直径<3cm者占88.6%，全部病例合并肝硬化。经B超及CT随访6个月，肿瘤坏死缩小或消失的有效率达93.8%。1年生存率88.2%，2年生存率为66.5%，3年为25.0%。PEIT后立即出现细胞变性坏死，3~7天后发生凝固性坏死。肿瘤缩小率达100%。治疗有效的早期特征即

治疗后1个月B超示瘤体边缘高回声或瘤体周围低回声,病理检查示注射处组织坏死水肿,向纤维化发展。

副作用:局部轻痛及发热,一般2~3天内消失,肝表面和腹壁之间有大网膜存在时,穿刺不慎易导致腹腔内出血,梗黄时易损伤胆管致胆汁外漏性腹膜炎。

目前多数学者认为除弥漫型外块状型、结节型中晚期不能手术或术后复发者,只要肝功尚好,无黄疸及腹水且凝血机制正常者均可进行PEIT。

四、肝癌的导向治疗。

肿瘤导向治疗(即以亲肿瘤物质作载体,以有细胞毒作用的物质作弹头)在80年代已成为肿瘤治疗研究的热点。上海医科大学肝癌研究所汤钊猷等报告实践经验及文献中所用载体有:抗人肝癌铁蛋白多克隆抗体(FtAb),铁蛋白H亚基单克隆抗体(H-MAb)和L亚基单抗(L-MAb),抗人肝细胞株(BEL-7402)单抗(Hepama-IMAb),抗甲脂蛋白多抗与单抗(AFP-MAb),吡哆醛-5-甲基色氨酸(PMT),乙二胺二乙酸(EDDA),罗丹明6GDN,抗乙型肝炎表面抗原抗体,碘化油与碘苯酯。有细胞杀伤力的弹头: ^{131}I 、 ^{125}I 、阿霉素、氨甲喋呤与长春新碱等5种。

1. 铁蛋白抗体:1980年美国学者报告铁蛋白抗体标以放射性核素作肝癌的I~II期临床试验,至1985年已积累105例。1985年起国内学者用抗人肝癌铁蛋白抗体标以 ^{131}I 进入临床研究,1989年底手术证实不能切除肝癌以 ^{131}I -抗人肝癌铁蛋白抗体经肝动脉注射作为综合治疗主要手段治疗36例,AFP下降者63.6%,肿瘤缩小者占64.0%,其中10例因肿瘤缩小由不能切除转为可切除,且手术标本证实肿瘤大多已坏死,但57.1%的标本可找出癌细胞,AFP虽下降未至正常。导向综合治疗虽杀伤大量癌细胞但难达100%的杀灭,二期切除是消灭残癌的重要手段。6/36例生存3年以上,3年生存率为28.0%。导向综合治疗适于 $\leq 8\text{cm}$ 肿瘤,二期切除率与远期生存率均较高。文献报告大系列肝癌经 ^{131}I -铁蛋白抗体治疗后缓解率为48%(41%部分缓解,7%完全缓解)。

2. 甲脂蛋白抗体:作为导向治疗研究已10年,近来应用AFP单抗对13例肝癌作定位研究,总的阳性显示率为84%。18例AFP阳性肝癌,癌组织的摄取强度与癌周肝相同;3例AFP阴性肝癌的结果与AFP阳性肝癌相同,认为可能与AFP是分泌蛋白而不表达在细胞膜上有关。刘由庚报告以 ^{131}I -AFP抗体经肝动脉灌注治疗11例肝癌,平均生存9.5个月以上,而肝动

脉化疗3例仅4.6个月。阿霉素-AFP单抗或多抗交联物作裸鼠人肝癌实验性治疗亦有报道,认为交联物毒性低于阿霉素,动物生存期明显延长,并发现对小的残癌疗效较好,说明交联物确有导向作用。

3. 抗人肝细胞癌抗体:汤钊猷用抗人肝细胞癌株BEL-7402的单抗Hepama-I在裸鼠人肝癌模型作定位,1、4、7天肿瘤放射摄取率由每克11.3%增至21.5%,其癌/肝比由1.3增至3.03,而 ^{131}I -IgG组癌/肝比始终小于1,最大肿瘤放射摄取率为每克11.95%(第4天),并迅速降至每克7.1%(第7天)。以 ^{131}I -抗人肝癌单抗作裸鼠人肝癌模型的实验性治疗,0.0135MBq/鼠(0.5mCi/鼠),腹腔内注射,第4周肿瘤抑制率为70.5%。此 ^{131}I -Hepama-I对接肿瘤3天的裸鼠的疗效明显优于接种21天的裸鼠。 ^{131}I -Hepama-1组裸鼠中位生存期为71天,明显长于 ^{131}I -IgG组的28.3天的对照组的27.5天。用此剂量未见明显毒性。

4. 抗乙型肝炎表面抗原(HBsAg)的抗体:1982年Shouval发现抗HBsAg单抗对伴乙肝感染人肝癌细胞株有识别和溶解作用,但对不表达HBsAg的人肝癌细胞株则无溶解作用,并观察到此种抗HBsAg单抗在伴乙肝感染肝癌的癌周肝细胞有较多HBsAg的表达,故以HBsAg单抗为载体作肝癌导向治疗在理论上还有问题。

5. 碘油作导向治疗:近年来引人注目的较简单的载体为碘油(Lipiodol),以 ^{131}I 碘油肝动脉内注射治疗15例肝癌,AFP有下降,肿瘤缩小50%者占60%,随访5~12个月,40%仍生存,其中1例经3次注射后切除,标本呈现明显的治疗作用。此外有用阿霉素-碘油治疗16例肝癌,其1年生存率为56%。汤钊猷用碘油作TAE,用PDD-碘油肝动脉内注射治疗的基础上并试用 ^{131}I -碘油或碘苯酯,或 ^{125}I -碘油或碘苯酯肝动脉注射治疗。到1989年底共治肝癌24例中 ^{125}I -碘油14例, ^{125}I -碘苯酯4例,有效半衰期碘油均长于碘苯酯。72%AFP下降,50%肿瘤缩小50%以上,6例获得肿瘤切除,切除标本示坏死与坏死周围的纤维化。坏死范围达85~95%,在脂剂周围有巨噬细胞与巨细胞浸润,切除例仅1例未找到残癌,其余5例均有残癌,说明本法难以彻底消灭癌,故序贯切除十分必要。

此外还有:吡哆醛-5-甲基色氨酸(PMT)、罗丹明6GDN及EDDA经实验证明均有一定效果。

上海医科大学肝癌研究所80年代探索10种对肝

癌有导向性能物质,其经验总结是:①体内体外实验有显著区别;②任何专一性高的载体均有非特异性吸附问题;③导向治疗是杀伤手段但难达100%消灭癌;④单、多抗在体内实验差别并不显著;⑤简易的不亚

于复杂的导向治疗;⑥综合导向是需要治疗途径,二期切除为最终消灭残癌手段;⑦导向治疗可能是使不能切除的大小肝癌转变为能切除的治疗手段。

消化性溃疡治疗的进展

武汉市第二医院 (430014) 陈忠贵

随着消化性溃疡病因及发病机制研究的不断深入,本病的药物治疗亦有了新的进展, H_2 受体阻滞剂的应用使本病跨入了一个新的治疗阶段,此类药物不仅可使溃疡愈合,而且在一定程度上预防溃疡的复发。细胞粘膜保护剂—硫糖铝和枸橼酸铋钾对消化性溃疡的治疗亦取得了显著的疗效。已束之高阁的传统抗酸药亦有了新的认识和令人喜悦的进展。尽管目前治疗本病的药物较多,但没有一个能治愈本病,复发仍为当前未解决的难题。在选择药物时,应了解每个药物的药理作用及其可能发生的副作用,以期做到合理用药,收到较好的治疗效果。兹将近年来国内外治疗消化性溃疡的药物重点分类介绍如下。

一、 H_2 受体阻滞剂。

胃壁细胞有3种受体:组织胺受体、乙酰胆碱受体及胃泌素受体,这3种受体兴奋后均可引起胃酸分泌增加, H_2 受体阻滞剂均具有阻断 H_2 受体,显著抑制胃酸分泌的作用。治疗消化性溃疡,目前常用的 H_2 受体阻滞剂有下列几种:

(一) 甲氰咪胍

为最早用于临床的抗溃疡病,口服此药200mg可使基础胃酸分泌(BAO)抑制90%,夜间胃酸分泌90%,组织胺刺激引起胃酸分泌70%,其作用时间可持续6~8小时。

用以治疗十二指肠溃疡,此药疗效显著,标准疗法为每日3次,每次200mg在餐后或与进食同时服用,睡前加服400mg,每日总量共1000mg,4~6周为一疗程。国外报告4周溃疡愈合率为80~90%,对照组为60~70%。国内观察4周溃疡之愈合率为70%左右,较国外为低。为了防止复发,有人主张在溃疡愈合后,继续维持治疗,每晚给药400mg,持续半年可显著地减少本病的复发率。近年来国外观察到即使在持续服药2年仍有15~20%左右的复发率,最近根据国内149例的经验表明每晚睡前服用甲氰咪胍800mg,4周后十二指肠的愈合率为85%,8周为94%,此法

不仅提高了疗效,而且减少服用的次数,患者更易于接受。

对甲氰咪胍标准疗法4周后溃疡不愈合者有所谓“抗甲氰咪胍溃疡”之称,其发病率约占十二指肠溃疡的11.8%,对“抗甲氰咪胍溃疡”患者若延长疗程或增加剂量每日达1.6g,约有1/3患者的溃疡可以愈合或缩小,Lam等称这类溃疡为“迟反应性溃疡”。延长甲氰咪胍疗程,达3个以上溃疡仍不愈合者称为“难治性溃疡”。有人认为对这类难治的患者,胃酸可能不是致病的主要因素,对“难治性溃疡”目前还没有很好的经验。一般主张可更换其它抗溃疡药如枸橼酸铋钾,硫糖铝以及亚砷咪唑等。有人主张呱吡氮平加用 H_2 受体阻滞剂联合用药,对这类溃疡或可收到一定疗效。此外,对“难治性溃疡”应仔细寻找难治的原因,有些是由于不坚持服药,大量吸烟和酗酒,有的是合并有幽门螺旋菌,有的是同时服用非固醇类抗炎药(NSAIDs)。此外某些内分泌疾病如 Zollinger-Ellison 综合征、甲状旁腺机能亢进亦可引起难治的十二指肠溃疡征。

甲氰咪胍的副作用涉及的范围虽广但不严重,一般不至于导致治疗期间的停药,短程治疗更为安全。有人报告长期用药达5年者,亦未发现严重副作用。常见的副作用有头痛、头昏、腹泻、恶心、呕吐及皮疹。此药尚可有如下副作用:

1. 干扰其它药物的代谢:肝脏对药物代谢作用有二:即氧化(I期)及结合(II期)。甲氰咪胍可通过细胞色素 P_{450} 酶系统抑制肝脏对药物的氧化作用,使药物的半衰期延长,最严重的是抑制抗凝剂的新陈代谢,可使凝血酶原时间延长20~30%,此外尚可抑制安定、苯妥英钠、心得安以及氨茶碱等药的代谢作用。并可显著地减少酮康唑的口服吸收量,致使抗霉菌治疗失败。

此外,此药尚可引起轻度的转氨酶增高,其水平一般不超过正常高限度的2倍,停药后可回复正常,在

儿童中有少数发生胆汁淤积的报告。在内分泌系统甲氧咪胍尚可引起男性乳房肥大,其发生率约为1.03%。

2. 中枢神经系统的副作用:甲氧咪胍可通过血脑屏障引起精神状态异常,是否此药阻断了中枢神经系统的 H_2 受体或与中枢神经系统其它受体相结合所引起,目前还不得而知。精神异常的表现有:精神错乱、嗜睡、不安、定向障碍、激动、幻觉、全身或局部癫痫、语言不清、周期性呼吸暂停等,多见于儿童、老年及肾功能不全以及接受极大剂量治疗的患者。在作者的的经验中,老年患者即使是使用常规剂量,少数病例亦可引起精神错乱及定向力障碍。1例青年患者静脉滴注甲氧咪胍每日1200mg,第3天出现精神错乱及局灶性癫痫。鉴于患者无癫痫病史,停药后症状消失,未再发,故其发作可能与甲氧咪胍有关。中枢神经系统副作用的发生率与剂量有关,特别是与甲氧咪胍的血浓度有关。Ritschel认为年龄亦与甲氧咪胍的半衰期有关,并指出:35岁的患者每日4次,每次300mg,65岁每日3次,每次200mg,与80岁每日2次,每次100mg,血液中均可达到同样有效的治疗水平。因此在老年及肾功能受损患者以用小剂量为宜。

3. 其它:甲氧咪胍治疗期有引起粒细胞缺乏的病例报告,因此认为此药可能对骨髓有一定的抑制作用。但是,有人认为这些病例均同时患有其它严重疾病,放射治疗及同时应用其它药物治疗,故其因果关系尚难肯定。Morrison等发现1例用甲氧咪胍治疗3周后发生再生障碍性贫血而死亡的患者。他们认为此系一罕见的药物特异性反应所致。

4. 致胃癌的问题:长期使用甲氧咪胍是否引致胃癌,这是医学界一个极为关注的问题。恶性贫血或胃切除后的无酸患者中胃癌的发病率增高,低酸引致胃癌的机制有二:(1)甲氧咪胍引起的低酸可使胃内细菌的活性增加,饮食中硝酸盐还原为亚硝酸盐,后者再与食物中的酰胺、胺及酚形成N-亚硝基化合物。已证明有些N-亚硝基化合物可使动物致癌;(2)甲氧咪胍本身也可N-亚硝基化而产生致癌化合物,在体外试验中亦证实甲氧咪胍可在体外N-亚硝基化,产生的N-亚硝基甲氧咪胍。但到目前,在动物或人的胃液中并没有检测出有亚硝基甲氧咪胍存在;在用N-亚硝基甲氧咪胍饲养动物,亦未发现与饲养有关的胃癌。此外利用正常志愿者长期服用甲氧咪胍后,收集24小时胃液检查,结果表明:(1)服用甲氧咪胍所引起的低酸状

况($PH \geq 4$)是罕见的,此点与恶性贫血或胃切除后的持续性低酸是不同的。(2)胃内细菌含量低。(3)亚硝酸盐与N-亚硝基化合物的浓度亦未见增加。由此可见此药的致胃癌作用,还是一个理论上问题,目前还不能予以证实,待进行广泛的深入研究。至于那些曾在临床上出现的一些甲氧咪胍治疗中所伴随的胃癌的病例报告,很可能本身就是胃癌,而误认为良性溃疡,而给予甲氧咪胍治疗,使癌溃疡愈合,最后导致甲氧咪胍致癌的误解。

(二) 呋喃硝胺

此药是继甲氧咪胍之后一个新的 H_2 受体阻滞剂,其抑制作用比甲氧咪胍大5~8倍,口服吸收快而完全。对十二指肠溃疡患者每次口服150mg,每日2次,对24小时的胃酸分泌抑制为70%,夜间6小时胃酸分泌的抑制为90%。此药较甲氧咪胍作用时间长,每日给药2次即可。在老年患者其半衰期可延长50%,肝病患者不影响其用量,肾病患者可减半量使用,每日2次,每次75mg即可。

对十二指肠溃疡患者一般为每日服药2次,每次150mg,4周溃疡的愈合率为70%,8周为80~90%,但亦有“抗呋喃硝胺溃疡”的病例,作者近来发现有些十二指肠溃疡患者常规剂量用此药4周后,溃疡未愈合。此药与甲氧咪胍相似,停药后亦易于复发,预防复发剂量为每晚服150mg,即使在服用维持量的患者半年内的复发率仍有10%。由于呋喃硝胺的作用时间长,有人主张每晚300mg一次给药治疗方法,其疗效与每日服药2次,每次150mg的愈合率相似。溃疡愈合后,预防复发为每晚服药1次,每次150mg。

在副作用方面,此药的副作用与甲氧咪胍不同。此药因通过血脑屏障少,故不产生中枢神经系统的副作用,对肝细胞色素P₄₅₀酶系统的影响不大,故对某些药物无干扰作用,此外亦无骨髓抑制作用。常见的副作用有头痛、乏力、头晕、恶心、便秘及皮疹等,但多不严重,不影响治疗。

(三) 其它 H_2 受体阻滞剂

继呋喃硝胺之后最近用于临床的新型 H_2 受体阻滞剂有Famotidine及Nizatidine二种,其抑酸作用均较甲氧咪胍强大而持久。

1. Famotidine:用于治疗十二指肠溃疡,每晚给药40mg或20mg每日2次,4周为一疗程,绝大部分患者的溃疡可以愈合,需延长疗程至6~8周者不多,溃疡愈合后需采用维持治疗者,每晚用药为20mg。

2. Nizatidine: 此药对由氨基吡唑 (Betazole) 引起胃酸分泌的抑制作用较甲氧咪胍强 4 倍, 用于治疗十二指肠溃疡为 150mg, 每日 2 次或 300mg, 每晚 1 次, 4 周之愈合率与甲氧咪胍相当, 维持疗法为每晚 150mg。此药无中枢神经系统副作用, 亦不干扰肝细胞色素 P₄₅₀ 酶系统, 故对华法令、氨茶碱、苯妥英钠、利多卡因等药无互相干扰作用。

研究结果表明: 十二指肠溃疡的发病主要与夜间胃内酸度有关, 近年来 H₂ 受体拮抗剂的用药方案有了重要的改进。由传统的每日多次剂量的给药, 改为每日临睡前 1 次给药, 如甲氧咪胍每日 4 次, 每次 200mg 加上晚上 1 次 400mg, 改为每晚临睡前 800mg 1 次给药; 雷尼替丁每日 2 次, 每次 150mg 改为每晚 300mg 1 次给药; 法莫替丁每日 2 次, 每次 20mg, 改为 40mg 睡前 1 次, 证明这种将每晚日总量改为临睡前 1 次投药的方法对溃疡的愈合速度、症状改善和安全性上, 均与每日多次剂量给药法相同。夜间单一剂量给药即可有效地抑制夜间胃酸分泌, 而对日间胃酸分泌影响很小。此外, 日间胃酸不但与溃疡的发生无关, 而且还具有重要的生理作用, 如蛋白质的消化, 钙、铁的吸收, 保持胃内无菌的环境等, 都靠正常的日间胃酸分泌来完成。因此, 睡前 1 次给药法既有效地抑制夜间的胃酸分泌, 使溃疡加速愈合, 又使日间胃酸分泌影响不大, 合理地保证了日间胃酸的生理功能。

二、亚砷咪唑

亚砷咪唑, 商品称洛赛克 (Losec), 是最近才使用于临床的抗溃疡新药, 抗胃酸分泌作用强大, 系通过抑制壁细胞表面的 H⁺、K⁺、ATPase 来抑制胃酸分泌, 作用强而且持续时间长, 正常人 1 次口服 60mg 可抑制五肽胃泌素所刺激的胃酸分泌的 95%, 十二指肠溃疡患者每日服药 30mg, 抑酸作用可持续 24 小时, 胃酸 PH 值由 1.4 升高至 5.3, 在停药 7 天后仍保持一定的抑酸作用。治疗十二指肠溃疡每日用量 40mg, 溃疡 2 周的愈合率为 90%, 4 周的愈合率为 100%, 明显优于甲氧咪胍及吡喃硝胺, 故此药为一种很有前途的抗溃疡药, 目前尚未发现重要副作用, 亦未见长期随访病例报告。亚砷咪唑治疗十二指肠溃疡有下列 4 个优点: (1) 抑酸作用强大, 比目前的任何一个单剂量抑酸药强大。(2) 高 PH 值 (PH5.3) 的胃液中, 胃蛋白活性消失。(3) 每日服单一剂量, 抑酸作用可保持 24 小时。(4) 作用可持续数日, 即使停药数日对治疗也无影响。目前此药价格昂贵, 国内仅少数单位使用。此外, 由

于此药对胃酸的强大抑制作用, 在动物实验中有引起胃酸缺乏高胃泌素血症以及胃类癌的报告, 同时与 H₂ 受体阻滞一样, 此药亦不能根治消化性溃疡。作者认为不能作为第一线药物来治疗消化性溃疡病。

三、新的抗胆碱能药物

抗胆碱能药物具有阻断迷走神经节后纤维, 释放乙酰胆碱抑制胃酸及胃蛋白酶的分泌作用。此类药物单独应用效果差, 常与抗酸药联合应用。传统的抗胆碱药物有颠茄、阿托品、普鲁本辛及长效的羟苯环亚胺 (Daricon), 这些药对返流性食管炎、幽门梗阻、青光眼、前列腺肥大等忌用, 近年来新的抗胆碱能药—呱吡氮平已用于临床。

呱吡氮平为一选择性的毒蕈碱受体 (M₁ 受体) 阻滞剂, 对胃壁细胞 M₁ 受体有高度的亲和力。能选择性地抑制胃酸分泌, 而对平滑肌、心肌和唾液作用影响较小, 与传统的抗胆碱能药物相比副作用少, 亦无上述禁忌证, 使用较安全。1 次口服此药 50mg, 可抑制基础胃酸分泌 40%, 五肽胃泌素刺激后胃酸分泌的 40%, 食物刺激的 30%。国外报告此药对十二指肠溃疡的近期疗效较好, 溃疡的愈合率一般在 70~90%。国内临床双盲对照研究表明, 对十二指肠溃疡的愈合率与安慰剂相比无显著差异, 故其疗效尚待进一步观察, 每日用量为 70~150mg, 分 2~3 次服用, 4~6 周为 1 疗程。

四、对抗酸剂的新认识和再评价

(一) 抗酸剂对溃疡有愈合作用: 长期以来抗酸剂为治疗消化性溃疡的重要药物, 自 H₂ 受体阻断剂应用以来, 使此类药面临一个被淘汰的局面。近年来不少研究结果表明抗酸药在消化性溃疡的治疗中仍占重要地位, 治疗十二指肠溃疡时抗酸剂不仅能缓解疼痛, 也可使溃疡愈合。在预防应激性溃疡和消化道出血方面尤为 H₂ 受体阻断剂所不及。临床观察指出用强流体抗酸剂与标准剂量甲氧咪胍治疗十二指肠溃疡 4~6 周的疗效无差异, 抗酸剂治疗组溃疡愈合率为 52~87%, 甲氧咪胍组为 59~86%。

(二) 抗酸剂的合理用量: 根据抗酸剂对胃酸中和和能量的大小, 分大剂量抗酸疗法和小剂量抗酸量疗法。近来研究证明, 小剂量抗酸疗法 4~6 周治疗十二指肠溃疡的愈合率为 77~92%, 其中有些患者是用的抗酸片剂, 尚有人指出胃酸中和能力仅为 207~280mmol/d 的抗酸乳剂, 亦可获得 81~85% 溃疡愈合效果。这些观察指示治疗十二指肠溃疡最小有效的抗酸中和量可

低至每天仅 200mmol，抗酸剂由传统的胃酸最大中和量到最小量是抗酸治疗的一大进步，不仅克服减少了服药的不便，也减少了抗酸剂的副作用。

(三) 常用的抗酸剂及用法：抗酸剂的种类较多，一般将其分为吸收性及非吸收性两大类，前者有碳酸氢钠及碳酸钙，后者为氢氧化镁和氢氧化铝。目前一般均推荐使用流体抗酸剂，其中和胃酸的作用较片剂为大。由于碳酸氢钠及碳酸钙的副作用较多，单独使用不多，常在商品药的配方中使用。近来国外销售市场销售的多为镁、铝混合浓缩液体抗酸剂，如 Maalox ($MgO : Al_2O_3 = 1 : 1$)，Mylanta II ($MgO_2 : Al_2O_3 = 1 : 3$) 以及以三矽酸镁为主的 Gelusil 等。镁、铝配合可克服腹泻与便秘的副作用，对患者最好不采用最大胃酸中和能力的治疗，为了减少副作用和增加患者对药物的耐受性，有些患者虽用小剂量亦可达到满意的治疗效果，尤其在国人更如此。抗酸剂应在餐后 1~1.5 小时服用，始可充分发挥其抑酸作用。进餐后食物对胃酸也是一次中和缓冲作用，无需立即服药。胃排空过快者须增加服药次数，睡前加服一次，也有助于中和夜间的胃酸分泌。

(四) 抗酸剂是否具有胃粘膜细胞保护作用？

晚近研究，抗酸剂对溃疡的愈合作用和对应激溃疡消化道出血的预防效果，不能仅以其胃酸中和作用

来解释，有动物实验和人体观察表明抗酸剂具有胃粘膜保护作用 and 修复作用，已证实含铝的抗酸剂可预防酒精对胃粘膜的损害，促进胃粘膜的修复，刺激正常胃粘膜分泌前列腺素。酒精对胃粘膜损害与胃酸无关，因此 H_2 受体阻滞剂对其无预防作用，这是抗酸剂不同于后者的一个重要作用。此外，还发现即使抗酸剂与胃酸作用后，其仍然具有保护酒精对胃粘膜的损害作用，抗酸剂在中和胃酸后，其作用减到最低甚至消失，如何仍具有胃粘膜保护作用，是当前消化科专家们极为关心的一项重要课题。抗酸剂中所含的铝盐具有胃粘膜保护作用，Preclick 等观察到含铝的抗酸剂可使人胃粘膜合成前列腺素，已知内源性前列腺素对胃粘膜具有保护作用。

近来研究还表明，含铋的制剂亦可刺激人胃粘膜释放前列腺素而具有粘膜保护作用，至于铝盐和铋剂对胃粘膜的保护作用是否通过同一途径来完成，目前尚不清楚，仅已知此二元素可与胃粘膜保护作用的其它物质有关。Tarnawski 等进一步观察到即使是单一剂量的抗酸剂亦可引起胃粘膜形态的改变，增进胃的分泌，这些重要的发现为深入研究抗酸剂对胃溃疡的愈合作用和胃粘膜保护作用开辟了一条新的途径，也给传统的抗酸剂在消化剂溃疡的治疗中带来新的生命力。

钙通道和钙拮抗剂

北京协和医院

(100730)

纪宝华

细胞在静息状态时由于某些带电离子不均匀分布在细胞膜两侧造成跨膜电位(细胞内呈负电压)。细胞具有的功能(肌细胞收缩、腺体细胞分泌)都是由于细胞膜内外离子交换,如心肌细胞 Ca^{++} 内流致心肌细胞兴奋-收缩偶联反应。每个细胞的细胞膜上存在成千上万个小通道是离子交换必经之路,至今还没有人能见过它,但毫无疑问是存在的。自然情况下离子移动方向是根据离子浓度差决定(Na^+ 、 Ca^{++} 进入细胞, K^+ 从细胞内泵出)。近年来分子生物学进展很快,得知离子通道是细胞上的大分子蛋白质埋在富于脂质的膜上,对特殊刺激(如细胞膜电位变化、神经递质或化学刺激)可发生反应—离子通道的开放或关闭,当关闭时离子不能通过,开放时一个通道每秒钟可通过数百万个离子。由于科技进展已能记录单个离子通道开放和关闭所致的电活动(门电流)。

离子通道和分类:根据通道对离子的选择性、对阻滞剂的敏感性和激活速度可分为快慢通道(有些通道仅需几毫秒可以完全被激活,有些通道激活较慢需几百毫秒)。快通道主要通过的是 Na^+ ,慢通道主要是 Ca^{++} 。通道有门(gate)和感受器(sensor)。后者能感受膜内外电压差别来控制门的启闭。慢通道又称钙通道,对离子选择性 $Ca^{++} > Ba^{++} > Sr^{++} > Na^+$,特点是①通道开关(激活和恢复)均慢。②快慢通道的激活阈不同,快通道激活阈是-60mV,慢通道激活阈是-40~-50mV,也就是说细胞膜电位差由正常静息水平-90mV降至-60mV,快通道开放, Na^+ 进入细胞内,细胞除极,钙通道开始激活。

Ca^{++} 具有重要人体生理功能与 cAMP 共同起到第二信使作用,与细胞功能的始动、代谢和凝血过程关系密切。细胞静息时细胞外 Ca^{++} 浓度为 $10^{-3}M$,细

胞内 Ca^{++} 浓度为 10^{-7}M 以下。动物实验将血管条浸在含高钾溶液中使细胞膜除极, 激活(张开)电势依赖通道, 血管条随着浴液中 Ca^{++} 增多, 增加张力, 随着添加钙拮抗剂而被抑制, 抑制的程度与钙拮抗剂浓度相关。

科学家们采用 Fura-2 荧光 Ca^{++} 指示法可以形象地观察在人工培养的单个心肌细胞收缩和舒张时细胞内 Ca^{++} [Ca^{++}]_i 分布的快速改变。Fura-2 呈二种形式存在, Fura-2AM 和游离 Fura-2。前者能透过细胞膜但不能与 Ca^{++} 结合, 后者不能透过细胞膜却能与 Ca^{++} 结合, 在与 Ca^{++} 结合后使 Fura-2 的荧光光谱发生量的变化, 可藉以计算出 Ca^{++} 浓度, 说明心肌和平滑肌细胞收缩和舒张是通过 (Ca^{++})_i 浓度瞬间改变所致。

细胞膜上有三种 Ca^{++} 转移系统:

1. 钙 ATP 酶, 它利用 ATP 高能磷酸键逆离子梯度将 Ca^{++} 由细胞内泵出到细胞外。

2. Na^{+} - Ca^{++} 交换系统, 这种交换有双向性, 与细胞内外 Na^{+} 和 Ca^{++} 的浓度有关, 如洋地黄类药物能抑制 Na^{+} 、 K^{+} 、ATP 酶, 致细胞内 Na^{+} 增高, 此时 Ca^{++} 能进入细胞交换 Na^{+} , 加强心肌收缩。

3. 钙通道是细胞外 Ca^{++} 内流的途径, Ca^{++} 内流可触发细胞内贮存 Ca^{++} 释放使 (Ca^{++})_i 浓度升高, 是心肌、血管平滑肌兴奋-收缩过程必不可少的步骤。目前研究细胞钙通道电活动的方法有二种: (1) 膜电压固定术 (Voltage clamp technique) 用来测定单个细胞 Ca^{++} 内向电流, 是用一对微电极插入细胞内通过一定装置使膜电位由 -90mV 变成 -30mV , 并固定在 -30mV , 此时膜除极化, 钙通道开放, Ca^{++} 内流, 记录到的内向电流为 Ca^{++} 电流。(2) 膜片电压固定术 (Patch clamp technique) 用来研究单通道 Ca^{++} 活动, 是利用玻璃微电极尖端吸引一部分细胞膜形成高阻抗密封 (high resistance gigaohm seal), 通过一定装置使膜电位固定在一定水平上, 并以同一微电极将膜片上单个离子通道的跨膜离子流记录下来, 可用来研究单个钙通道启闭。自应用膜片电压固定术后发现心血管肌细胞膜含有四种类型的钙通道。①渗漏 (Leak) 通道。②电压依赖 (voltage dependent) 通道。③受体控制 (receptor operated) 通道。④牵扯控制 (stretch operated) 通道。

①渗漏通道又称静息钙通道 细胞膜在静息状态时不断有小量 Ca^{++} 内流, 对双氧吡啶类钙拮抗剂不敏感。其余三种都在特殊刺激下开放, 统称可兴奋通道。

②受体控制钙通道 心肌细胞被 β_1 受体激动剂激活、血管平滑肌细胞被 α 受体激动剂激活后 Ca^{++} 内流使多磷酸肌醇 (Polyphosphoinositides) 在磷脂酶 C 作用下产生三磷酸肌醇 [Inositol triphosphate (IP_3)]_i, 后者能使肌浆网状体 (SR) 释放 Ca^{++} , 增加 (Ca^{++})_i。SR 是细胞内 Ca^{++} 主要贮存处, 此过程不被钙拮抗剂抑制。

③牵扯控制钙通道 由机械刺激细胞膜使 Ca^{++} 内流, 此过程也不被钙拮抗剂抑制, 目前知道不多。

④电压依赖钙通道 目前研究较多, 利用膜片电压固定术研究发现跨膜电位由 -90mV 增加到 -50mV 时 Ca^{++} 电流开始出现, 根据电导 (conductance) 大小—携带电流容量 (current—carrying capacity), 激活所需电压不同, 对钙拮抗剂敏感度, 对天然毒素的反应和衰减的快慢可将电压依赖钙通道分为 L 型 (long lasting)、T 型 (transient) 和 N 型 (初始阶段指非 L 非 T, “neither T or L”, 现指神经元型 “neuronal”)。有的组织细胞含所有三种通道, 一般 N 型存在于神经末梢, 心肌、动静脉平滑肌细胞和起搏细胞只含 L 和 T 型, 它们都能选择性通过 Ca^{++} , 对钠通道阻滞剂的河豚毒素 (tetrodotoxin) 和石房蛤毒素 (saxitoxin) 不敏感, 后者存在于一种浮游生物被淡菜贝类动物吞食后聚集在体内, 一只淡菜含有毒素有时足以毒死 50 人, 三型通道中只有 L 型对有机钙拮抗剂敏感, 又根据是否能被 Omega-Conotoxin (一种食鱼类蜗牛的毒汁) 阻滞将 L 型分为 L_n (神经元型) 和 L_m (肌肉型), 即使是 L_m 型通道, 骨骼肌的比心肌的慢 10~100 倍, 说明 L 型通道是多源性的, 门控机制不完全相同。

肌肉收缩 (包括骨骼肌、心肌和平滑肌) 都是由于 (Ca^{++})_i 突然增多所致, 骨骼肌收缩时 (Ca^{++})_i 增多是从细胞内贮存在 SR 的 Ca^{++} 释放而来, 再贮存时肌细胞舒张, 不依赖细胞外 Ca^{++} 内流。心肌和平滑肌则不同, 一部分 (Ca^{++})_i 需要来自细胞外, 主要通过细胞膜钙通道进入细胞内激发 SR 释放 Ca^{++} 起到增益效果。无论哪种肌肉收缩都需要能量, 后者来自 ATP 分解。ATP → ADP + 非有机磷 (P_i) + 能量。

心肌、骨骼肌在静息状态时肌凝蛋白 (myosin) 和肌动蛋白 (actin) 被肌钙蛋白 (Troponin) 抑制而不产生相互作用, 肌钙蛋白和 Ca^{++} 亲和力高, 当 (Ca^{++})_i 浓度增高时与肌钙蛋白结合后, 肌凝蛋白和肌动蛋白相互作用可致肌凝蛋白磷酸化, 肌动蛋白于是才能激活肌凝蛋白 ATP 酶使 ATP 分解, 肌肉收缩。

心肌细胞兴奋初始 Ca^{++} 通过电势控制钙通道内流, 钙拮抗剂可调节通道功能减少 Ca^{++} 内流, 减少细胞内有效 Ca^{++} 与肌钙蛋白结合。骨骼肌不依赖 Ca^{++} 内流, 因此钙拮抗剂不影响骨骼肌收缩。

平滑肌细胞兴奋-收缩偶联过程略有不同, 平滑肌细胞兴奋时 Ca^{++} 内流激发细胞内贮存 Ca^{++} 释放, $(\text{Ca}^{++})_i$ 浓度增高与调钙素 (Calmodulin) 结合, Ca^{++} -调钙素可激活肌凝蛋白激酶致肌凝蛋白磷酸化, 肌动蛋白才能激活肌凝蛋白 ATP, 使 ATP 分解, 释放能量, 使肌肉收缩。

原发性高血压 (EH) 病人的主要病理生理改变是周围血管阻力增高, 至今机制不完全清楚。Aoki 提出细胞膜钙学说认为 EH 的根本生理缺陷在于血管平滑肌细胞膜钙通道过多开放, Ca^{++} 内流过多导致血管平滑肌张力增加, 阻力增高。钙拮抗剂能调节钙通道功能, 缓和 Ca^{++} 流入细胞内, 可纠正 EH 的根本缺陷。

临床用于治疗心血管疾病的钙拮抗剂有三种: ①异搏停类 ②硫氮革酮, 除能降低血压外还作用于心肌和心脏传导系统。③双氢吡啶类主要作用于周围血管平滑肌, 降低外周阻力和血压, 一般剂量不影响心肌收缩力和传导。临床治疗 EH 多选用双氢吡啶类钙拮抗剂 (包括心痛定、尼群的平、尼卡的平、尼莫的平、尼索的平等十余种)。有以下特点: ①对老年和低肾素性高血压病人的疗效较好, 一般不产生耐药, 能改善生活质量。②不产生明显代谢异常, 不影响血脂、尿酸和胰岛素分泌适用于糖尿病患者。③能扩张冠状动脉, 不引起周围血管收缩和支气管痉挛, 适用于合并哮喘、雷诺氏病和心绞痛病人。④副作用少, 一般不严重, 由于周围血管扩张可致头痛、面部充血, 个别病人不能耐受需要停药, 多数病人通过自我调节症状可逐渐消失。由于毛细血管前小动脉扩张能增加毛细血管过滤致踝部浮肿, 发生率为 15% 左右, 多发生在晚间, 个别病人可以波及手背和手指。新的长效制

剂起效慢这方面副作用较少。因为有排钠利尿作用, 无血容量超负荷, 一般不降低心排出量, 不产生位置性低血压。便秘多见于应用异搏停和硫氮革酮时, 在应用双氢吡啶类少见而比较容易解决。⑤能增加肾血流量和保护肾功能, 不影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统和心钠素。⑥对脑有保护作用, 减少脑卒中和脑出血。

动物实验: 给 EH 大鼠喂以钙拮抗剂可以达到明显降压和延缓产生心脏肥大, 后者是心血管疾病的危险因素。还有不少动物实验报道以高胆固醇喂养的动物给予钙拮抗剂可延缓产生动脉粥样硬化, 可能机制是防止血管壁 Ca^{++} 超负荷损伤和防止血小板聚集。将狒狒的冠状动脉左前降支手术结扎, 对照组剩余 59% 活的心肌组织, 在结扎前或结扎后一小时, 服用尼卡的平剩余活的心肌组织分别为 78% 和 79%。以上这些动物实验结果尚有争论, 尚未在人体得到证实。但提示钙拮抗剂有防治动脉粥样硬化的可能。

有些双氢吡啶类钙拮抗剂对周围血管床有特殊选择性, 增加临床效用。尼莫的平主要作用于脑血管; 尼卡的平能扩张周围血管、脑血管和冠状动脉; 尼索的平主要扩张冠状动脉, 比心痛定效用大 50 倍。心痛定、尼群的平、felodipine 和 amlodipine 等对周围血管无选择性。选择性的机制可能是由于各种钙拮抗剂结构不同, 不同组织对细胞外 Ca^{++} 内流依赖程度各异和不同组织的钙通道数目和结构有差异。Whiting 还认为选择性钙通道上药物受体有关, 有特殊的双氢吡啶类药物的结合点, 不同组织与不同药物的亲和力各异。

多数双氢吡啶类钙拮抗剂暴露于日光或紫外线后, 可很快产生光氧化反应 (photo-oxidation) 失去活性, 应避光保存, 这点应引起足够重视, 否则影响疗效。钙拮抗剂单药治疗效果欠佳时可加用 β 阻滞剂, 可以减轻副作用和取得良好的降血压效果。

妊娠期内科疾病用药应注意的几个问题

上海第一人民医院内科

(200085) 许群

妊娠期患内科病用药时既要考虑母体疾病的需要, 也要考虑到药物对胎儿的影响。妊娠期特别在早孕 3 个月内, 胎儿处于器官发生阶段, 用药不当可导致胎儿畸形, 或其它不良影响。但如果孕妇患内科疾病得不到及时治疗, 也同样可导致胎儿畸形、残疾或

生长迟缓, 故用药时必须权衡利弊, 熟悉药物的作用和副作用, 合理用药, 以保障母婴安全。

妊娠合并心脏病

已知育龄妇女常见的心脏病有: 急性风湿热, 慢性风湿性瓣膜疾病, 先天性心脏病 (包括房缺、室缺、

动脉导管未闭、肺动脉瓣狭窄等),二尖瓣脱垂,马凡氏综合征,围产期心肌病以及高血压、心律失常等。

妊娠影响母体心血管系统,而母体所患的心脏病又可影响孕妇本身和胎儿。要强调这相互作用,必须了解正常妊娠时的心肺变化。首先,心排量明显增加,从妊娠12周到24周为高峰,约增加30~50%,一旦达到高峰则维持整个妊娠期。血浆容量在妊娠第6周即上升,到妊娠中期增加明显,以后逐渐减慢。妊娠期总的血容量约增加40~50%。血压在早孕时稍有下降,特别是舒张压,故脉压差增大。肺动脉压力则在整个妊娠期不变。

患有心脏病的妇女一旦妊娠,面临的主要问题是原来的心脏负担会因妊娠而加重,心功能会加剧恶化。母体的心脏储备又因本身心脏病附加妊娠的循环需要而明显受限。而母体的病死率直接关系到心功能的级别,如Ⅰ~Ⅱ级,病死率为0.4%,而Ⅲ~Ⅳ级上升为6.8%。故内科的药物处理主要是保存和恢复心脏的代偿功能,如药物治疗无效则必须终止妊娠,一般要求在妊娠3个月内进行。

妊娠合并心脏病患者药物治疗时,首先必须了解妊娠病人对心血管药物的反应,特别是作用于子宫与胎盘的血流、作用于子宫肌的张力(分娩时)和作用于胎儿(经胎盘传递)的药物。如孕妇口服抗凝剂将威胁着胎儿的生存(致命的出血),且可增加胎儿的先天性畸形的发生率,故尽量避免在妊娠12周内用药。又如血管活性药物, α -肾上腺素刺激剂, β -肾上腺素兴奋剂和同时具有 α 和 β 作用的药物可影响子宫血流和收缩。一种血管收缩剂用于低血压的孕妇,藉提高灌注压增加子宫与胎盘血流,如将这种药物作用于正常血压的病人时,所诱发的血管收缩则适得其反。 β -肾上腺素兴奋剂如异丙肾,抑制平滑肌收缩,因而抑制自主或催产素刺激的子宫收缩。

关于洋地黄的应用:已知用同样剂量的洋地黄,妊娠妇女血液中的浓度比之非妊娠妇女为低。洋地黄可自由通过胎盘屏障,但无证据有害于胎儿,因胎儿的心肌对洋地黄敏感性低,故无明显不良作用。临床上有个印象,即洋地黄化的病人分娩期较短,可能说明洋地黄不仅增加心肌收缩力而且作用于子宫肌层。使用洋地黄的心脏病孕妇所出现的副作用与未孕妇女相似。母体洋地黄中毒时对胎儿也有一些不利影响,特别是呕吐及心律失常可导致胎盘血流量减少而使胚胎生长受抑,甚至造成胎儿死亡。妊娠期可诱发洋地黄

中毒的几个因素必须加以注意:①电解质紊乱:低血钾、低血镁可促使洋地黄与心肌结合而出现洋地黄中毒。血钙过高易致洋地黄中毒,故妊娠期间补充钙盐时要注意患者是否正在使用洋地黄。②肾功能受损。③在缺氧和酸中毒时心肌反应的敏感性增高。④药物之间的相互作用,如洋地黄合并使用抗心律失常药物如奎尼丁、异搏定和乙胺碘呋酮等时,洋地黄血浓度常明显增加易发生洋地黄中毒。总之凡合并有心脏病的孕妇,尤其是有心功能不全的征象或在分娩过程中有可能出现心衰危险的患者,在分娩前给予一定剂量的洋地黄,可以预防分娩过程中出现急性心力衰竭或急性肺水肿。慢性充血性心衰的孕妇可使用“维持量疗法”口服地戈辛。口服地戈辛的用量一般为0.25mg,每天2次,3天后改为0.125mg,每天1次,目前一般不主张达到饱和量,以备在用药过程中再发生心衰时留有加大剂量的余地。

服用利尿剂对晚期妊娠不产生明显的有害作用,但在妊娠早期,不要仅仅为了轻度的踝部水肿就给予利尿剂,因为这在正常孕妇中是常见的。不适当地用利尿剂,减少胎盘的血浆容量,将明显有害于胎儿。

妊娠诱发高血压

少数妇女进入妊娠期伴有高血压,而多数妇女在妊娠期发生高血压。在妊娠的任何时期,舒张压超过11.2kPa,胎儿死亡率增加,如伴有蛋白尿则更甚。虽然妊娠诱发高血压的原因尚不清楚,但及早治疗,对母婴双方有利。

在正常妊娠期间,血压比之非妊娠妇女为低,故高血压的标准有所不同。大多数病例血压上升 $\geq 4.0/2.7$ kPa,或在二次、多次至少相隔6小时测得血压的绝对值 $>18.7/12$ kPa时。

高血压的类型有:

(1)先兆子痫:高血压伴蛋白尿和/或浮肿发生在妊娠24周以后。

(2)子痫:上述情况再加上不是由神经系统疾病所引起的惊厥。

(3)任何原因引起的慢性高血压:这种病人大多数为妊娠前已患有未被识别的原发性高血压。妇女在妊娠17~20周时血压 $>14.7/9.3$ kPa有很大可能发展为妊娠高血压。

(4)先兆子痫叠加于慢性高血压,称之为原发性先兆子痫,胎儿死亡率明显增加。故必须用适当的抗高血压药物,并密切随访观察。如出现恶性高血压

(舒张压 $>12\text{kPa}$),蛋白尿或浮肿,必须立即收住入院。

抗高血压治疗:孕妇在卧床休息后舒张压仍不低于 14.7kPa 时才用抗高血压药物治疗,此时用利尿剂和限制钠盐无效。常选用甲基多巴或肼苯哒嗪。甲基多巴因不影响肾血流量和肾小球滤过率,故适用于肾功能不全的病人。甲基多巴能通过胎盘,有原发性高血压的孕妇,用甲基多巴治疗可改善胎儿的存活率,即降低流产率及死胎发生率。一般均经口服给药,初量每次 0.25mg ,每日2次或3次,以后可按病情作适当调整。肼苯哒嗪系血管扩张剂;适用于孕后期高血压病人,并能防止原发性高血压加重,但不影响子宫胎盘血流量或略有改善。临床上常口服用药,妊娠期用量 $100\sim 200\text{mg/d}$ 。当血压过高,为防止孕妇发生脑血管意外可静脉给药,首次剂量 $5\sim 20\text{mg}$,必要时 $15\sim 30$ 分钟后重复,务使血压能降至 $22.7/9.9\text{kPa}$ 以下,然后以 20mg 置于 500ml 葡萄糖液中静滴维持。目前尚未发现 β 受体阻滞剂有致畸作用,但孕妇用心得安会诱发新生儿低血糖,心动过缓和呼吸抑制,应尽量避免使用。对先兆子痫者,严密观察,可预防性地给予硫酸镁。另外,以抗高血压控制血压则可防止发生子痫。

妊娠合并心律失常

在妊娠和产褥期,房性早搏或室性早搏相对多见。没有明显器质性心脏病的孕妇中偶有室早,甚至呈二联律或三联律,一般无临床重要意义,但多源性室早或有竞争心律,特别接近临产期或产褥期,要高度疑及围产期心肌病。房颤或房扑都提示存在器质性心脏病。在没有明显心脏病的孕妇中出现房扑或房颤则要疑及预激综合征。

抗心律失常的药物治疗:治疗原则基本上与非妊娠病人类似。但为了避免对胎儿的不利作用,药物的选择要慎重考虑。抗心律失常药物如奎尼丁,普鲁卡因酰胺,利多卡因等,没有发现对胎儿有副作用,但作为一个原则,最好在妊娠3个月内避免使用。异搏定系钙通道阻滞剂,适用于治疗室上性心动过速,对胎儿无致畸作用,但可松弛子宫平滑肌,故在分娩前3天之内不能使用。乙胺碘呋酮对室上性和室性心律失常均有效,对阵发性房颤亦有效。此药可通过胎盘,已发现本药可导致胎儿甲状腺肿、甲状腺功能减退及智力迟钝,故一般在围产期不使用此药。另外,Szlachcic等报道在原患有器质性心脏病的孕妇中,麦角新碱(ergonovine)可诱发室性早搏、二联律、心脏传导阻滞

和不同程度的心绞痛发作,这主要是麦角新碱可使冠状动脉发生痉挛,从而导致心肌缺血。为此,对原有心脏病的孕妇,在用本药催产时要注意诱发心绞痛及严重心律失常。

妊娠合并内分泌疾患

妊娠期如合并糖尿病,其处理的基本原则是控制血糖。口服降糖剂磺脲类药物可以通过胎盘,妊娠动物用大剂量甲磺丁脲及氯磺丙脲会引起畸胎,但临床观察,引起胎儿异常的并不比没有用过磺脲药者多。对轻型糖尿病患者,于妊娠期可用甲磺丁脲治疗, 0.5g 每日2~3次,若用氯磺丙脲,每日用量不超过 100mg 。忌用药效较强持续作用时间较长的口服降血糖药,以免引起胎儿低血糖症。分娩前2~3周,停用磺脲药,改用胰岛素,以防新生儿低血糖。总之,妊娠并发糖尿病尤其是中重型糖尿病以用胰岛素为好。胰岛素需要量为非孕妇的一倍。临产时,胎盘剥离,全身内分泌激素逐渐恢复到非孕期水平,故应注意立即减少胰岛素用量以防低血糖。

抗甲状腺药物,硫脲类或咪唑类均可通过胎盘,影响胎儿甲状腺激素的合成,故妊娠期患甲亢,硫脲类或咪唑类药物宜减少到最小的有效维持量,如他巴唑每日 $5\sim 10\text{mg}$,丙基硫氧嘧啶 $50\sim 100\text{mg}$ 。特别是后者可抑制 T_4 转化为 T_3 ,对控制甲亢更有效。

碘化物能通过胎盘,引起胎儿甲状腺肿和甲状腺功能减退,出生时可造成新生儿窒息死亡。故妊娠伴甲亢如需手术时,应作快速准备,以减少对胎儿的影响。手术后孕妇宜补充左旋甲状腺素每日 0.2mg ,因为甲状腺片是否通过胎盘屏障尚不明确,对防止手术后胎儿甲减而与抗甲状腺药并作,效果不可靠。

妊娠后并消化道疾患

育龄妇女消化性溃疡的患病率明显低于同年龄的男性,并发症也较低。动物实验证实女性激素中的孕酮对消化性溃疡有保护作用。妊娠期合并消化性溃疡的基本治疗原则与未孕妇女相同,常用的药物主要是二大类,即抗酸药和抑制胃酸分泌药(H_2 受体阻滞剂如甲氰咪胍)。个别报道服用抗酸药可增加畸形儿发生率,但不能确定究竟是抗酸药的何种成分所致,究竟是药物致畸还是药物干扰营养吸收而致畸也不清楚,总之,为安全起见这类药物在妊娠早期慎用。妊娠期忌用含碳酸氢钠的抗酸药以及生胃酮等,因可致水钠潴留,易诱发高血压。不用具有导泻的抗酸药如镁盐,乐胃片,乐得胃等,以免引起腹泻而致流产。甲氰咪

胍的主要作用机理是竞争性抑制胃粘膜壁细胞 H_2 受体,以减少胃酸分泌。据目前所知无明显致畸作用,有报道每日总量 1g 对胎儿无不良影响。但因妊娠加重肾负荷,而 H_2 受体阻滞剂对肾脏可发生一定作用,特别是肾脏在损害或负荷增加情况下更容易发生肾脏损害,故必须慎用。如确需用此药,仅限于短期或急症时使用,不宜长期服用。

妊娠合并胆道疾病同样不宜用导泻利胆药,以防腹泻早产。鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸亦不宜应用,以免引起母婴胆固醇代谢紊乱。

妊娠合并感染性疾病患

妊娠合并感染性疾病如肾炎,急性胆囊炎及妇科疾病如盆腔炎等均须使用抗生素时,应尽可能选择对病原菌有杀菌作用,但对孕妇和胎儿无害或毒性较小的药物。对孕妇和胎儿较安全的抗生素为青霉素类,头孢菌素类及红霉素。氨基糖甙类抗生素包括链霉素,庆大霉素,卡那霉素及新霉素等,动物实验未发现有致畸作用,但链霉素长期使用有损害胎儿第一对颅神经的危险。四环素类包括四环素,土霉素,金霉素以及

强力霉素等,孕妇在任何时期使用四环素类药物(尤其是四环素)均具有危害性。动物实验发现,妊娠早期使用四环素可导致胎儿四肢发育不良和短肢。临床上若于妊娠早期使用大量四环素,可使初生儿畸形率显著增加。妊娠中期使用四环素可以使骨、软骨生长受抑,胎儿牙槽发育不良,从而使婴幼儿的乳牙出现荧光,呈棕黄色或牙釉发育不全,同时对恒牙的发育也不利,故妊娠期四环素属禁用。

妊娠合并严重支气管哮喘

妊娠合并严重支气管哮喘时需用肾上腺皮质激素控制,特别是出现哮喘持续状态必须立即抢救。皮质醇,强的松,强的松龙,倍他米松和地塞米松均能通过胎盘,其中应用强的松或强的松龙后胎儿血药有效浓度仅为母体血药浓度的 10%,比后二者均低,故较为安全。但过量使用糖皮质激素有可能导致如下后果:①过期妊娠,②胎儿宫内生长迟缓,③死胎发生率增高,有可能产生免疫抑制和感染发生率增高。故必须用激素治疗时,尽可能疗程要短,剂量不宜过大。如病情确需长期应用,原则上应以小剂量为妥。

血液透析的临床应用

中山医科大学第一医院 (510080) 叶任高 吴培根

血液透析(简称血透)用以治疗各种原因引起的急、慢性肾功能衰竭,急性药物中毒等效果较好。通过血透能清除患者体内的代谢产物、毒物,并使水电解质及酸碱平衡得到保持,维持体内内环境平衡,使病人的生命得以挽救及延长,部分慢性肾功能衰竭患者还可以恢复工作,也为肾移植病人提供较好的术前身体条件。

70 年代后发明了空心纤维,小型化、高效能透析器及滤过器。透析机也从简单、大型向复杂、小型、自动化发展。由于透析装置和技术发展,透析疗法得到广泛的开展,现在血透已成为治疗急、慢性肾功能不全的重要手段。1990 年估计全球有近百万人依靠血透维持生命。同时许多国家及地区开展了家庭透析,以后人工肾发展方向是向小型化、携带式发展,现已初步用于临床。

急性肾功能衰竭: 目的为帮助病人渡过无尿(或少尿)期。急性肾功能衰竭在过去病死率很高,死亡原因常常是原发病所致,但大约有 30% 左右死亡原因是与急性肾衰有关,如水钠潴留引起的充血性心力衰

竭,高血钾症,感染等。近年来早期应用透析疗法治疗急性肾衰,其病死率明显下降,故认为透析是治疗急性肾衰的一种重要方法,同时许多学者认为在急性肾衰早期就要进行透析治疗,能及早纠正或预防尿毒症引起的病理生理改变,有利于患者机体生理功能的恢复。早期透析能使患者体力、机体免疫功能较快恢复,减少高钾血症、心衰、感染等机会,减少病死率。早期透析是指在急性肾衰时有下列症状之一者即行透析治疗:①急性肾衰少尿无尿 2~3 日(儿童 24 小时);②出现尿毒症症状;③有明显水钠潴留表现(心衰、肺瘀血、脑水肿等);④有高血压危象表现;⑤高分解代谢型患者(每日血尿素氮上升 30% 以上者);⑥血钾 $\geq 6.5 \text{ mmol/L}$;⑦肌酐 $530.4 \mu\text{mol/L}$,血尿素氮 $\geq 28.6 \text{ mmol/L}$;⑧误型输血,血游离血红蛋白 $> 800 \text{ g/L}$ 者;⑨碱储 $< 15 \text{ mmol/L}$,血 $\text{PH} < 7.25$ 。如能早期并充分透析,使患者肌酐在 $530 \mu\text{mol/L}$ 以下,血尿素氮在 21.4 mmol/L 以下,急性肾衰病死率会进一步下降。急性肾衰时选择血透或腹膜透析,应根据病例的具体情况及设备条件选择应用,血液透析和腹膜透

析各有其优缺点。据作者经验〔中华肾脏病杂志 1985; 1 (3): 8〕对高代谢型的急性肾衰患者, 腹腔内有严重粘连, 腹腔手术后 3 日内者, 腹腔脏器外伤等则先考虑作血透治疗。除此之外, 因腹透有较多优点, 设备简易, 便于基层医院就地抢救, 如果 24 小时持续透析, 腹透的效果并不差于血透, 故急性肾衰病者, 应以腹透为首选。

慢性肾功能衰竭:目的是长期维持病人的生命, 恢复体力, 部分参加社会工作。对可逆性肾衰者用透析疗法争取时间, 去除可逆因素, 帮助病人渡过危险期。

患者经中西医结合治疗后, 血肌酐清除率仍为 10ml/min 左右应作动静脉内瘘手术, 为血透作好血管通路准备。如病情恶化, 随时可以进行透析治疗。慢性肾衰患者开始透析指征: ①具有尿毒症的表现; ②血肌酐 $> 884 \mu\text{mol/L}$, 血尿素氮 $> 35.1 \text{ mmol/L}$, 内生肌酐清除率 $\leq 5 \sim 10 \text{ ml/min}$ 。但如果有下述情况, 应及早进行血透, 而生化指标及尿毒症症状等仅作为参考: ①肾衰进展迅速, 病者全身状态明显恶化, 不能进食; ②严重贫血, 红细胞压积 < 0.15 ; ③糖尿病患者或胶原性疾病引起慢性肾衰; ④可能有可逆因素者; ⑤儿童及老年病者; ⑥出现周围神经病变者。

下列情况需要紧急透析: ①高钾血症 ($> 6.5 \text{ mmol/L}$); ②出现明显水钠潴留、浮肿, 伴充血性心衰、肺水肿、脑水肿; ③不能纠正的代谢性酸中毒 ($\text{pH} < 7.25$); ④药物不能控制高血压 ($> 26/16 \text{ kPa}$); ⑤发生心包炎; ⑥出现中枢神经系统症状 (嗜睡、抽搐、精神症状、昏迷等)。过去曾认为慢性血透病人不存在紧急透析问题, 现认为如果病人出现上述情况之一, 必须进行透析治疗, 否则病人容易导致死亡。

慢性肾衰的透析指征虽已如上述, 但据作者经验, 仍有一些特殊的问题。如慢性肾小球肾炎, 多囊肾, 良性高血压肾动脉硬化, 尿酸肾病等, 内生肌酐清除率已达到透析指征, 但患者仍有较多尿, 无水钠潴留、高血钾、心衰等情况, 常常可以延迟开始透析时间。而恶性高血压、糖尿病、狼疮肾炎等其内生肌酐清除率虽 $> 10 \text{ ml/min}$, 亦应给予透析, 配合相应药物治疗, 这样可能会减少并发症或者有可能恢复一定肾功能〔叶任高、中华肾脏病杂志, 1991; 7 (3): 154〕。此外, 我们的经验是, 在慢性肾衰而无可逆因素患者, 已达到透析指征者, 即使无明显症状, 也要动员病人作好透析准备, 如内瘘建造等, 因内瘘建造后要等待 3~4 周才能使用。一旦需要透析时, 就能较为顺利接受治

疗。

配合肾移植:透析作为肾移植术前准备是不可避免的。慢性肾衰晚期患者在等待作肾移植时, 要用透析纠正患者尿毒症的各种症状及并发症, 如贫血, 高血压, 心脏扩大, 水、电解质紊乱, 酸碱平衡紊乱, 使病人维持在较良好健康状态, 以等待适合机会作肾移植术, 这类病人最好能作半年透析, 这可提高肾移植存活率, 目前使用环孢素 A 后, 有学者认为肾移植术前透析了 1 个月即可。在作肾移植术前 24 小时内, 必需血透 1 次。对于要作肾移植的病人来说, 采用血透或腹透效果相同。肾移植后, 无论是发生急性肾小管坏死或肾移植失败亦需要作透析来维持。

急性药物中毒抢救:急性药物中毒, 估计会危及病者生命, 在常规急救治疗同时, 争取在中毒后 16 小时内进行血透治疗, 透析指征取决于病人情况, 药物中毒剂量、血中浓度及药物可透性。药物分子量大多为中、大分子物质为多, 透析只能清除血中游离状态药物, 而与蛋白结合的则不能清除。下列药物急性中毒可以试用透析治疗: ①巴比妥类药物: 巴比妥、苯巴比妥、戊巴比妥、鲁米那、速可眠。②镇静药和安定药: 眠尔通、安眠酮、导眠能、冬眠灵、利眠灵、安定。③镇痛去热药: 阿斯匹林、扑热息痛、非那西丁。④醇类: 乙醇、甲醇、乙二醇、异丙醇等。⑤抗生素: 先锋类、青霉素类、氯霉素、粘菌素、金霉素、庆大霉素、卡那霉素、林可霉素、土霉素、新霉素、链霉素等。⑥其它药物: 地高辛、心得安、苯海拉明、乙胺醇、异烟肼、甲基多巴、降糖灵、大仑丁等。

其它疾病:①严重的顽固的肾性或心性水肿: 如肾病综合征患者, 高度浮肿, 用利尿剂无效, 症状严重或有心衰时, 或心衰患者用利尿剂, 强心剂无效, 可行血透治疗, 以清除体内过多的水分。②严重的水、电解质和酸碱平衡紊乱: 主要为肾衰所引起高钾血症、严重稀释性低钠血症、严重酸中毒等经内科治疗无效时可用血透纠正。③肝脏疾病: 肝功能衰竭出现昏迷, 血透可清除一部分血氨和胆红素。④急性高尿酸血症、牛皮癣、精神分裂症等。

血透没有绝对禁忌症, 相对的禁忌症有: ①严重感染, 如败血症, 血透可使感染加重; ②休克收缩压 $< 10.67 \text{ kPa}$ 或心血管功能不能耐受体外循环者, 透析时血压不能维持病人生命; ③心肌梗塞早期; ④脑出血; ⑤晚期肿瘤; ⑥极度衰竭; ⑦精神分裂症不合作者; ⑧年龄: 一般来说儿童及 65 岁以上之老人以作腹