

胞二磷胆碱对脑血管病人的影响

杨月菊 毛仲宝

(山东煤矿总医院 济南 250022)

胞二磷胆碱系脑代谢活化剂,为脑血管病常用药,在临床应用过程中使用不当,可出现不良后果。本文对 23 例脑血管病人使用该药所出现的反应总结报告于后,以期同道者对该药物使用中引起注意。

临床资料

自 1989 年 2 月至今,胞二磷胆碱作为促进脑代谢的常规治疗脑血管的药物使用。其中有 23 例出现不同的不良反应,8 例为脑梗塞,颈内动脉系统,15 例为脑出血,均在发病后 1 周内使用。用量为生理盐水 250ml 加胞二磷胆碱 0.5~1.5g,静脉滴注。主要表现:躁动不安 8 例,严重失眠 5 例,抽搐 7 例,谵语 3 例。23 例出现的症状在停药后自行消失。其中抽搐 7 例均为脑出血的病人。用抗癫痫药物不能控制,停用该药后自行缓解。这 7 例中有 3 例由于脑水肿逐渐加重,后因脑疝死亡。

讨论

胞二磷胆碱为胸嘧啶核苷二磷胆碱,系核酸的衍生物嘧啶核苷的代谢产物。是一种

磷酸酯基胆碱的前驱物质,为卵磷脂生物合成的重要辅酶,它直接参与脂质代谢,在脑代谢中起重要作用,因此在脑血管病的应用中较为广泛。临床上也表明该病有显著的治疗作用,特别是胞二磷胆碱可促使葡萄糖合成乙酰胆碱,后者有醒脑作用,所以对有意识障碍者作用效果更显著。有作者认为:该药物有促进脑干上行激活系统作用,使大脑皮层兴奋。本组病例也体现了这一点,主要表现为皮层兴奋性症状,以脑出血表现更灵敏,这些症状对脑出血均为不利因素,易加重出血或因抽搐使脑压剧增引起脑疝而死亡。通过以上分析,对该药的临床应用有以下几点意见:

1. 对急性期缺血性脑血管病有严重意识障碍者可大量应用,对脑出血病人慎用。
2. 对急性期脑血管病无意识障碍者不用或少用该药。
3. 对恢复期脑血管病可少量长时间应用,对病人会更有利。
4. 出现明显的兴奋症状应及时停用,可自行缓解。

日本甘草诱发假醛固酮症的症状

杜旭摘译 张佐校

甘草浸膏及其主成分甘草甜素(GL)在日本广泛作为肝病、过敏性疾病及溃疡病的治疗药。此外在常用的汉方药中大部分含有

甘草,甚至在市售的家庭用药及保健药中含甘草成分的达千种以上。由于用甘草或 GL,有时发生高血压、低血钾症、低血钾性肌病等

甘草引起的假醛固酮增多症,因而,如此广泛地使用甘草制剂说明对这类不良反应认识不足。

作者对日本近年发病的 75 例假醛固酮增多症(下称本症)进行了综合分析,探讨其发生背景及机理,以期早期发现和诊断。

一、病例简介

日本虽然也广泛应用含 GL 制剂和汉方制剂,但本症的报道相当晚。1974 年杉田等报告一例常年煎服甘草引起的病例。1976 年森木、花崎等相继报告了 4 例大量服用 GL 制剂的病例。早期报道的病例大部分是 GL 量在 500mg/d 以上的。但以后用量在 150mg/d 以下发病者占多数。特别值得注意的是经常可见到仅用含甘草 1~2g/d 的汉方药,或习惯用仁丹而发病的。

近年因普遍了解了本症的存在和大剂量用 GL 制剂的危害性,而无发病报道。最近报道的多半是 GL 制剂以外的含甘草成分的药物或民间药引起的病例及由于重症肌病或传导阻滞性心力衰竭等引起的重症病例。

二、75 例病例的统计分析

1. 性别年龄分布 75 例中男女比为 3 : 7。年龄,50~70 岁者占 77.3%,总病例数的 60%为 50~79 岁的女性,表明老年妇女较易发病。

2. 甘草制剂使用目的及原发疾病 用甘草制剂的目的主要是慢性肝炎及其他肝功能损害,占 43%。其次是慢性麻疹等皮肤病,占 15%。单纯性胃炎、消化不良及消化性溃疡等用含甘草提取物的“健胃药”而发病的占 16.5%。还有少数无明确目的或作保健药服用的。在用甘草制剂之前有高血压的病例占 29.3%,糖尿病占 16%,都因发生本症而加重。

3. 并用药物 对本症发病有影响的都是能引起低血钾的药物。在 75 例中有 29.3%并用噻嗪类降压利尿药。许多病人原有高血压,而本症发病后血压上升并浮肿,给予利尿药使病情更加恶化的也不少。因并发

糖尿病,有 5 例用胰岛素。胰岛素能促进钾向细胞内转移,引起低血钾。GL 制剂常与类固醇制剂并用,类固醇有排钾利尿作用,可引起本症发生。

4. 甘草制剂及用量 日本市售的口服 GL 制剂一般每片含 GL25mg,治疗肝病的每片含 GL91mg。大剂量用时每日 6 片还并用注射剂。也有单独注射 GL 剂而发病的。抗溃疡药或健胃药中多含有甘草提取物,有不少病例是用这类药物而发病的。小柴胡汤等仅含甘草 1~2g 亦可发病。

将甘草成分的用量换成 GL 量,分析本症发病情况,75 例中每日用量在 75mg 以下的发病 3 例,76~150mg 有 17 例,151~300mg 有 25 例,301~500mg 有 6 例,501mg 以上 16 例。剂量不明 8 例。作者认为本症可能只是药物代谢或排泄等个体差异引起的,与用量无关。

5. 甘草制剂的使用时间 大多数报道是由最初出现症状的日期推算开始用药的时间。发病最早的 2 例是在注射 GL 制剂(200mg/日)后 6d, 9d 确诊的。有 31 例(42.5%)在 3 个月内发病。也有用药 10 年以上才发病的。

6. 临床症状及发现契机 75 例中 52%的病例是以低血钾性肌病的四肢乏力、肌力减退为主诉就诊的。血压明显上升的也达半数。肌力减退和血压上升成为发现本症的主要契机。此外,肌痛、四肢麻木、全身倦怠、头痛、口渴、食欲不振等也多见。特别是无症状者,经检查发现低血钾而确诊为本症的也不少。有浮肿者 11 例,低血钾伴有室性心律不齐者 7 例,意识不清者 4 例,1 例 72 岁女性因急性心力衰竭而死亡。

7. 几项主要检测指标 血压:在记录了血压测量结果的 62 例中,收缩压在 160mgHg 以上的 50 例(占 80.6%),舒张压在 100mgHg 以上的 32 例(占 51.6%),血压上升者中约 38%原来是高血压患者,而血压明显上升的多数原来是血压正常者。血钾值:

平均值为 $2.08 \pm 0.61 \text{mEq/L}$ 。 1.9mEq/L 以下明显下降者占 55.9%。 1.5mEq/L 以下的超低值者占 14.7%。 像这样半数以上发生重症低血钾,即使在原发性醛固酮症也不多见,因此认为这可能与本症特有的重症肌病及室性心律不齐有关。 血浆肾素活性:在记录了基础血浆肾素(PRA)值的 53 例中,有 92.5% 呈低值,在 0.4ng/ml/hr 以下。 血浆醛固酮:在 $30 \text{pg/ml} - 50 \text{pg/ml}$ 以下者为低值,测定结果明显偏低者占 88.5%。

8. 治疗 75 例中有治疗记载的 68 例。 本症在停用甘草制剂后是可以自然恢复的。 为纠正低血钾而用钾制剂的占 60.3%,可通过口服、点滴等方法给药,日补钾量为 5—150mEq。 因低血钾是由于 GL 引起的,使用甘草制剂合并补钾无意义。 给予醛固酮拮抗剂的例数虽少,但都有血清钾升高,血压下降的趋势。 说明具有抗醛固酮作用的安体舒通等在本症血中醛固酮呈低值,盐皮质激素过剩状态时亦有效。 岡本等因推断本症属于糖皮质激素反应性高血压,对 2 例患者给予地塞米松 2mg/d ,血压及血清钾均恢复正常。 认为由于地塞米松抑制皮质醇合成可能对本症有改善作用。

9. 甘草制剂停用后的情况 若根据血清钾及临床症状恢复正常判定治愈,1 周以内恢复的占 19.1%。 即使给予了钾制剂,约半数病例恢复正常仍需要 2—3 周,也有需要 4 周以上才恢复的。 停用甘草制剂后最快恢复的是血压,血清钾的恢复稍慢些,但低血钾并发的肌病等症状恢复较快。 血浆肾素活性的恢复需要较长时间。 总之,甘草制剂使用时间越长,症状持续时间越长,恢复所需时间越长。 相反,用甘草制剂后出现症状快,早期确诊的,停用后能在短期内恢复。

三、假醛固酮症发病机理探讨

根据病例调查,表明甘草诱发的假醛固酮症与 GL 的含量、用量、使用时间几乎无关。 说明本症发病原因不在药物方面,而是由于用药者的特体质。 关于本症发病机制有两种学说。 一是甘草次酸(GA)直接作用于 I 型糖皮质激素受体,与糖皮质激素或醛固酮争肾脏的此类受体,但此种结合要求高浓度。 从一般发病者血中 GA 浓度看,不可能成为本症的发病原因。 另一学说认为,GA 抑制了参与类固醇代谢的酶系统,抑制其灭活。 熊谷、矢野等早就证明 GL 阻碍 $\Delta 4-3$ -酮类甾醇的还原,抑制糖皮质激素的灭活。 田村等也证明 GA 具有阻碍 $\Delta 4-5\beta$ -还原酶的作用。 Stewart 等提出了 11β -羟基类固醇脱氢酶(11β -HSD)阻抑说。 他们注意到假醛固酮症和先天性(11β -HSD)缺乏症的症状极相似,证明了 GA 阻碍 11β -HSD,抑制皮质甾醇灭活。 特别是由于在肾脏 11β -HSD 活性被 GA 阻滞,推测肾内过剩的的松代替醛固酮占据肾的 I 型受体,发挥电解质作用。 最近小岛等证明在大鼠肝内 GA 抑制 11β -HSD 及 $\Delta 4-5\beta$ -还原酶。 依此可以认为由于 GL 抑制类固醇灭活,使糖皮质激素作用增强而导致假醛固酮症发病。

有关发病机制虽作如上解释,但还不能说明本症患者为什么容易发病,也不清楚究竟是 GL 的吸收、代谢、排泄等的个体差异,还是类固醇代谢系统或类固醇受体的个体差异造成的。 最近加藤等报道,发现本症患者血中有 GA—单葡萄糖醛酸化物样的异常代谢产物,认为这种 GA 代谢异常很可能与发病有关,有待今后深入研究。

(摘自和汉医药学会志 1991,8(1):1—22)