

的复苏和救活的比率未有显著差异。

四名地高辛中毒的病人,一人曾有食欲缺乏的三个月病史,一人是糖尿病,二人为慢性肺阻塞疾病。三人接受过利尿治疗而二人补充过钾。

讨 论

地高辛中毒是临床常遇到的问题。6~25%的住院病人服用地高辛都出现中毒症状,约1/3的病人在住院期间死亡。几篇回顾性研究报道地高辛对于新近的心肌梗塞后可增加死亡率。通常伴随利尿剂治疗的低钾和低镁均知有可能增强洋地黄毒性的节律。地高辛也与奎尼丁、安体舒通和抗胆碱能药相互作用,结果增加地高辛的毒性浓度。地高辛毒性基本是医源性的结果造成错误或增加肾衰。

血清浓度大致与毒性有关,可是在治疗和中毒浓度之间有相当大的重叠。病人的中毒和未中毒浓度的平均值与个体对剂量反应所形成的重叠之间在统计学上有显著差异。尽管这样,大家公认治疗剂量的地高辛的血清浓度对大多数洋地黄化的病人为0.5~0.2 ng/ml,其值若大大超过2.0 ng/ml就应考虑认为是可能中毒。诊断“洋地黄中毒”的最好特征,就是病人已服洋地黄而由于停用洋地黄出现节律障碍。不过对于猝死的病人这一定义是适用的。本研究设想地高辛浓度用放射免疫法测定超过2.0 ng/ml即表示洋地黄中毒。同时要承认真正的中毒可以发

生在浓度较低的病人,而且偶尔病人具有实验中毒范围的浓度却未发生中毒。

低钾和其他电解质紊乱与洋地黄中毒的严重程度相关。这些病人多数在复苏时接受碳酸氢钠治疗,在心搏停止时钾浓度确实降低。

出人意料,我们发现突然猝死综合征病人中有10.2%检验为洋地黄中毒。虽然早期复苏率相似,但中毒浓度的病人直至出院也未救活。当然在病人群体中猝死综合征尚有其他因素。接受地高辛的全部病人要谨慎地监测中毒的证据。当对服用过地高辛病人进行复苏时,经治医生必须考虑同地高辛中毒有联系的可能逆转的因素,例如钾的置换。据报道,苯妥英在治疗与地高辛中毒相关的心律不齐时是有价值的。

当已知病人用过地高辛制品而突然猝死时,必须考虑是地高辛中毒。在临床上要进一步研究以便确定地高辛中毒的参数。

总 结

在老年病人中已知接受地高辛而发现心搏停止,急救医疗站人员应考虑为地高辛中毒。我们的资料提示老年病人应用地高辛必须密切监测地高辛的毒性。

[The Journal of Clinical Pharmacology 《临床药理学杂志》, 26 (3) : 184~186, 1987 (英文)]

刘锡钧译 苏开仲校 张紫洞审

新抗凝临床剂量的实验研究

第一军医大学中西医结合研究所实验研究室 孟庆林 陈育尧

新抗凝 (Acenocumarol, Sintrom, Nicoumalone) 为抗凝血药, 1956年在双香豆素基本结构基础上改造而成。主要抑制

凝血酶元的合成, 作用比双香豆素快, 排泄也较快, 服后24~48小时产生高效。停药48小时后凝血酶原可恢复正常水平, 适用于防止

血管栓塞、肺血栓、静脉或动脉血栓及伴有心肌梗塞的血栓症、冠状动脉血栓以及用于心血管手术。

美国以Acenocumarolum收入《国家药品集》Ⅳ,英国以Nicoumalone命名收入《英国药典》(1973),北欧及日本亦有商品出售,我国已合成,于沪Q/ws-1-116-80号批准,并收入《上海1980药品标准》,广泛供应临床使用。

本品可引起凝血酶元显著减少,故用药不当有可能造成严重出血,甚至死亡。因此如何控制给药剂量是一个值得探讨的问题,对于治疗剂量,文献记载不尽一致,日本文献记载⁽¹⁾第一日剂量16~24mg,第二日8~16mg,第三日以后2~6mg维持量。我国《新编药理学》⁽²⁾记载,第一日16~28mg,第二日后2~16mg维持量。《上海药品标准》⁽³⁾1980规定,第一日8~16mg,第二日后2~10mg维持量。本文以不同剂量新抗凝对大白鼠的凝血时间及凝血因子的影响作了观察,兹将结果提出以供临床工作者参考。

材料和方法

药物及试剂:新抗凝为上海信谊药厂出品,批号8702015。试剂均为上海医科大学华山医院出品。凝血酶,批号87716。凝血活酶,批号87119。人参比血浆,批号8778,使用前均用参比血浆标定。

动物:为SD纯种大白鼠,雌雄各半,体重 192.9 ± 25.7 gm。

测试仪器:FB-2凝血仪

给药剂量:分为三个剂量组,第一组为四天总量 $0.39\text{mg}/200\text{g}$ 体重(相当成人四天总量22mg)⁽⁴⁾;第二组四天总量 $1.03\text{mg}/200\text{g}$ 体重(相当成人四天总量58mg);第三组四天总量 $2.07\text{mg}/200\text{g}$ 体重(相当成人四天总量116mg)。

实验方法:正常大白鼠按体重计算给药量,连续给药四天,停药8小时后,在乌拉坦麻醉下,股动脉取血,以3.8%枸橼酸钠抗凝,以3000转/分离心10分钟,取血浆按常规测定凝血酶元时间、凝血酶时间、复钙时间。同时取血用玻片法测定凝血时间,并观察动物的出血情况。

实验结果

一、新抗凝对凝血时间的影响

新抗凝四天总量 $0.39\text{mg}/200\text{g}$ 体重,凝血时间显著延长,未见出血现象,仅一例腹腔有少量瘀血。四天剂量 $1.03\text{mg}/200\text{g}$ 体重,20%动物有腹腔出血现象,70%动物鼻粘膜、足跖及脚爪出血,20%血液颜色变淡,离心后血球容积显著减少。四天剂量 $2.07\text{mg}/200\text{g}$ 体重,凝血时间均为25分钟以上,100%出现鼻粘膜、足跖及脚爪出血,40%腹腔出血及血球容积显著减少。各剂量组凝血时间见表1。

表1 新抗凝对凝血时间的影响

| 组别 | 动物只数 | 四天总剂量(mg/200g) | 凝血时间(S) | | 复钙时间(S) | |
|----|------|----------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| | | | 给药 | 对照 | 给药 | 对照 |
| 1 | 20 | 2.07 | 71500.0 | 411.0±57.2** | 280.9±113.2 | 91.0±19.7** |
| 2 | 20 | 1.03 | 1347.0±158.4 | 411.0±57.2 | 307.0±61.0 | 91.0±19.7 |
| 3 | 20 | 0.39 | 492.7±109.2 | 411.0±57.2* | 107.0±46.0 | 91.0±19.7 |

** P<0.001 * P<0.01

二、对凝血因子的影响

新抗凝 $0.39\text{mg}/200\text{g}$ 体重,凝血酶元时间显著延长(P<0.05)。凝血酶元活动

水平为正常动物的42.1%,凝血酶时间与正常动物无显著差异。 $1.03\text{mg}/200\text{g}$ 体重凝血酶元时间延长非常显著(P<0.01),凝

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⁽⁵⁾，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