

# 锂的药理学与治疗学进展

陈建明<sup>1</sup>, 高 申<sup>1</sup>, 张晓莉<sup>2</sup> (1. 第二军医大学药学院, 上海 200433; 2. 解放军第 202 医院, 沈阳 110003)

**摘要:** 本文概述了微量元素锂的体内过程、临床应用、作用机制及毒副作用等。

**关键词:** 锂; 药效作用; 临床应用; 毒副作用

**中图分类号:** R96      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1006- 0111(2001) 03- 0138- 03

锂(lithium)是一种具有高度活性的单价碱性阳离子,原子量 6. 941,比重 0. 53,与钾、钠同族。锂为人体非必需微量元素,具有广泛调节生理功能的作用,涉及神经精神、免疫、内分泌、血液等系统。本文就锂的体内过程、临床应用、作用机理及毒副作用等作一综述。

## 1 体内过程

锂在自然界以盐的形式存在,锂能沿着人体整个胃肠道被充分吸收,它在体内分布与钠、钾不同,钠主要分布在细胞外,钾主要分布在细胞内,而锂却分布于机体的整个水相中。但锂在整个水相中分布不均匀,例如脑蛋白、骨和甲状腺中锂浓度,约为血清浓度的 2 倍,而肝、脾中锂浓度仅为血清浓度的一半。在正常状态下,绝大部分锂经肾脏排泄,只有当长时间大量出汗或持续腹泻时,锂随粪、汗排泄增加。锂在人体内的生物半衰期因昼夜而异,白天 7 ~ 12h,夜间比白天长些<sup>[1]</sup>。一般人服用锂盐后,24h 内锂可随尿排除 80% 以上,说明锂在体内并无过量蓄积,人体具有维持锂代谢平衡的能力。

## 2 临床应用及作用机制

### 2. 1 抗抑郁和躁狂作用

锂盐对情感障碍的躁狂和抑郁症状均有治疗作用<sup>[2]</sup>,且长期服用可预防情感障碍复发。其作用机理为:

**2. 1. 1 锂盐与 G 蛋白** G 蛋白是一类具有受体效应活性的生物活性物质,不同 G 蛋白与不同的效应子偶联,执行不同的功能,G 蛋白的功能可能与涉及多个通路的整合相互调节有关,如情感、食欲、觉醒和推理过程等。锂盐可通过影响 G 蛋白的表达而发挥作用。

**2. 1. 2 锂盐与磷酸激酶 C (PKC)** PKC 在神经信号的突触前后传递过程中起重要作用,长期给锂则导致 PKC 介导的效应减弱。连续用药 4wk 可致

海马区 PKC 水平下降,这可能是临床连续用锂盐至 4wk 方能起效的分子机制。

**2. 1. 3 锂盐与磷酸肌醇循环** 磷酸肌醇循环在信号传递途径中起着相当重要作用,锂盐可耗竭细胞内游离肌醇,从而抑制磷酸肌醇循环。

**2. 1. 4 锂盐对即刻早期表达基因的作用** 锂盐对即刻基因的表达有不同程度的影响,从而改变基因的转录调节,进而影响靶基因的表达,产生神经递质释放和受体一效应偶联作用,这可能与锂盐需连续用药方能起效的机理有关。

### 2. 2 免疫调节及抗肿瘤作用

锂具有明显促进白介素- 2 (IL- 2) 分泌作用<sup>[3]</sup>。霍乱毒素 (CT) 及茶碱 (TP) 能促进细胞内 cAMP 水平升高,从而抑制 IL- 2 的产生,锂能阻断 CT 及 TP 对 IL- 2 产生的抑制作用,并伴随着细胞内 cAMP 水平的下降,说明锂能增强外周血单个核细胞 (PBMC) 产生 IL- 2 是通过降低细胞内 cAMP 的水平而发挥作用的。

锂具有升高白细胞的作用,主要是中性粒细胞的升高<sup>[4]</sup>。服用锂盐能使受试者的循环粒细胞明显增加,骨髓粒细胞贮存亦明显升高,而边缘粒细胞仅轻度降低,说明锂盐作用于粒细胞的机制并非由于骨髓边缘池和贮存池的再分布所致,而是粒细胞的生成增加。另外锂盐可使中性粒细胞的寿命延长,从而使血液中中性粒细胞的有效性增加。

锂能增强 LAK 细胞的活性<sup>[5,6]</sup>。以 C57BL/ 6 小鼠接种 B16 黑色素瘤细胞为荷瘤小鼠模型,比较了 IL- 2/LAK,单独锂及 IL- 2/LAK 合并锂三组的抗瘤作用,结果表明,单独锂及 IL- 2/LAK 组与比较组相比较均有抗肿瘤作用,但 IL- 2/LAK 和锂一起作用,其抗肿瘤作用最强,表现为能抑制肿瘤细胞的生长及延长荷瘤小鼠的存活时间<sup>[5]</sup>。蔡冬坡<sup>[6]</sup>对锂提高 LAK 细胞活性的作用机理进行了研究。能提高细

胞内 cAMP 水平的霍乱毒素(CT)可降低 LAK 细胞的活性,而锂能拮抗 CT 的抑制作用,说明锂可能通过降低 cAMP 水平进而增强 LAK 细胞的活性。另外锂能增强 TNF $\alpha$ mRNA 的水平,提示锂可能通过增强 TNF $\alpha$  的分泌,进而增强 LAK 细胞的杀瘤作用。

锂能诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[7]</sup>。锂盐能诱导人髓性细胞白血病细胞系 HL-60、人单核细胞白血病细胞系 U937 和人卵巢细胞系 A2780 产生凋亡。锂盐诱导 HL-60 凋亡过程与胞内 cAMP、PKC 有关。另外,锂盐可协同温热对人胃癌细胞抑制效应<sup>[8]</sup>。41℃温热对肿瘤细胞无显著抑制作用,锂盐与温热合并,可明显降低肿瘤细胞克隆形成率,延长细胞倍增时间,抑制癌细胞生长,产生协同抑制效应。锂可望作为一种新型的免疫调节剂,用于免疫性疾病及抗肿瘤治疗。

### 2.3 治疗糖尿病

锂盐具有明显的胰岛素样作用<sup>[9,10]</sup>。锂盐能促进糖尿病大鼠的糖代谢,降低血糖浓度,使恢复正常。Rodriguez-gil 等<sup>[11]</sup>对锂盐降血糖作用机理进行研究。锂盐与胰岛素一样能激活糖原合成酶的活性,利用血糖合成糖原,以降低血糖。但锂盐同时也能提高糖原磷酸化酶活性,促使糖原降解,使血糖浓度升高。由于高血糖时血糖能抑制糖原磷酸化酶活性,因此对于糖尿病大鼠,锂盐主要是促进糖原的合成,起降血糖的作用。但锂盐的降血糖的作用机理与胰岛素不同,这是由于(1)锂盐和胰岛素促进糖原蓄积作用具有相加性;(2)锂盐激活糖原合成酶的活性大于胰岛素;(3)在乳酸和丙酮酸存在下,锂盐能激活离体大鼠肝细胞中糖原磷酸化酶的活性,而胰岛素没这作用。另外,锂盐还具有提高胰岛素血浓度作用<sup>[12]</sup>。

### 2.4 治疗甲亢

锂盐对甲亢患者有治疗作用,服用锂盐后明显降低血中甲状腺激素的水平,可控制甲亢患者的高代谢状态<sup>[13]</sup>,能提高<sup>131</sup>碘对甲亢的一次性治愈率。锂盐特别适用于白细胞低而难以使用抗甲状腺药的甲亢患者,授予碳酸锂治疗,不仅降低 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 水平,而且具有提升白细胞的作用<sup>[14]</sup>。

### 2.5 治疗爱滋病<sup>[15]</sup>

Scotia 公司宣称,他们的  $\gamma$ -亚麻酸锂盐(EF13)将为用于爱滋病而在英国、北美和非洲进入 II 期临床研究。EF13 有一种新的抗病毒作用,无论单剂或与其它药物联用,都可能具有潜力。体外研究发现,EF13 可选择性杀死 HIV 感染的 CD4 T 细

胞,且不会释放感染性的毒素,它能减少 HIV 在细胞间的传播。

### 2.6 治疗急性菌痢

实验所选择的病例症状条件基本相同,有发热、腹痛、里急后重、脓血便等临床特征。治疗组口服小剂量碳酸锂片,0.125g, tid, 对照组应用常规治疗药物。治疗组总有效率为 97.5%, 对照组 78.5%, 两组总有效率相比,有显著性差异( $P < 0.05$ ),说明碳酸锂治疗急性菌痢的疗效明显,疗程短,优于对对照常规组,且在治疗过程中未出现不良反应<sup>[16]</sup>。另有文献报道,锂盐体外无抑菌作用,在体内却有较好治疗急性菌痢作用,推测其作用机理为锂盐减少组织中乙酰胆碱的含量所致。

### 2.7 其它

锂盐具有治疗偏头痛的作用<sup>[17]</sup>,它可消耗由于血小板聚集而释放的 5<sup>4</sup>/羟色胺、去甲肾上腺素和花生四烯酸等物质,起到止痛的效果。锂盐具有神经保护作用,长期使用锂盐可防止神经变性<sup>[18]</sup>。锂盐也可用于妇产科经前紧张症、功能性子宫出血和子宫肌瘤合并月经过多等。

### 3 毒性作用

长期大量使用锂盐,会引起一定的副作用甚至毒性反应。锂治疗时不良反应较多,有个体性差异。如碳酸锂能引起眼球突出,眼睑水肿,有的尚伴有颅内压升高和视力模糊,停止治疗可使其症状及眼睑水肿消退。也有锂中毒引起重度畏光。锂盐能促进甲状旁腺激素分泌,促进甲状旁腺细胞增殖,长期使用锂盐,个别患者可导致甲状旁腺肿瘤<sup>[19]</sup>。另有报道,氯丙嗪合并碳酸锂治疗心脏障碍,导致血栓形成。在锂盐治疗中,还可能出现肾原性尿崩症,这可能是由于肾远曲小管对于抗利尿激素失去反应所致。

### 参考文献:

- [1] 张红. 锂的代谢平衡及糖代谢的关系[J]. 国外医学生理、病理科学与临床分册, 1997, 17(4): 316.
- [2] Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, et al. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania[J]. Am J Psychiatry, 1992, 149: 108.
- [3] 蔡冬坡. 锂对人 TMC - PBMC 产生 IL - 2, IL - 2Ra 和 TNF $\alpha$ mRNA 表达的影响[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1993, (3): 173.
- [4] 包兴才. 碳酸锂升白细胞作用机理及临床应用进展[J]. 中国医院药学杂志, 1990, (6): 277.
- [5] 蔡冬坡, 吴易元. 锂增强小鼠 LAK 细胞活性及其体内抗肿瘤作用的研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1994, 14(1): 37.
- [6] 蔡冬坡. 锂增强人 LAK 细胞活性及其机理研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1992, (4): 228.

## 复发性口腔溃疡的药物治

张丽梅<sup>1</sup>, 王卓<sup>2</sup>, 徐慧欣<sup>2</sup>, 杨樟卫<sup>2</sup>, 胡晋红<sup>2</sup>(1. 海军北戴河疗养院药剂科, 秦皇岛 066001; 2. 第二军医大学附属长海医院药学部, 上海 200433)

**摘要:** 本文收集了近年来临床治疗复发性口腔溃疡的药物, 供临床治疗该病时选药参考。

**关键词:** 复发性口腔溃疡; 复发性口疮; 药物治疗

**中图分类号:** R988.2      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1006-0111(2001)03-0140-03

复发性口腔溃疡是口腔粘膜病中最常见、易反复发作、病因不明的疾病。同义名有复发性阿弗它溃疡、复发性口疮等。临床上根据溃疡表现的大小、深浅及数目不同又可分为复发性轻型口腔溃疡, 复发性口炎型溃疡及复发性坏死性粘膜腺周围炎。其治疗原则是消除致病诱因, 增进机体健康, 减轻局部症状, 促进溃疡愈合。临床上治疗方法及所用药物虽然较多, 但还没有特效药物。轻型口疮偏重于局部治疗, 全身治疗一般采取支持治疗、调整免疫治疗。国内有关此病的治疗方法文献报道较多, 现选述局部治疗简述如下, 供临床参考。

### 1 散剂

将不溶解的细微粉末用于溃疡面, 能吸附溃疡表面的渗出液, 起到吸附剂的作用, 可减少外界的刺激, 减轻疼痛, 促进愈合。

#### 1.1 思密达

思密达是从天然蒙脱石中提取的一种药物, 对溃疡面有覆盖能力, 可将细菌、病毒粘附在粘膜表面

后随唾液排出, 减轻细菌所致的粘膜组织损伤, 并具有抗酸止血作用, 能修复损坏的细胞间桥, 使细胞紧密连接, 促进受损细胞再生。有人<sup>[1]</sup>将 118 例复发性阿弗它溃疡随机分为两组, 思密达治疗组 60 例, 用思密达粉剂, tid, 均匀地涂布于创面; 对照组 58 例, 用中药锡类散粉剂, 用法同前。用药 2d 后思密达组显效 42 例, 有效 16 例, 无效 2 例, 总有效率 96.7%; 对照组显效 21 例, 有效 25 例, 无效 12 例, 总有效率 79%。两者有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。另有报道<sup>[2,3]</sup>用蒙脱石和氯己定或硫酸锌治疗口腔溃疡, 有效率分别为 97%、100%。

#### 1.2 硫糖铝<sup>[4]</sup>

收治轻型复发性口腔溃疡病人 83 例, 随机分成治疗组 52 例, 对照组 31 例。治疗组用棉签浸蘸硫糖铝混悬液轻轻涂在溃疡面上, qid, 疗程 1wk, 治疗期间停用其他药物。对照组用锡类散敷患处, 用法同上, 结果治疗组总有效率为 96%, 对照组总有效率为 65%。1 年复发例数及例次均较对照组少。

[7] 钟梅, 吴易元, 朱岩, 等. 锂诱导肿瘤细胞凋亡及其机理初探[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1998, 18(1): 5.

[8] 陶惠红, 娄靓珂, 杨虎川, 等. 氯化锂协同温热对人胃癌细胞抑制效应的实验研究[J]. 实用肿瘤杂志, 1999, 14(4): 200.

[9] Rossetti L, Giacari A, Klein- Robbenhaar E and Vogel LR. Insulinomimetic properties of trace elements and characterization of their in vivo mode of action[J]. Diabetes, 1990, 39: 1243.

[10] Rossetti L. Normalization of insulin sensitivity with lithium in diabetic rats[J]. Diabetes, 1989, 38: 648.

[11] Rodriguez- Gil JE, Guinovart JJ and Bosch F. Lithium restores glycogen synthesis from glucose in hepatocytes from diabetic rats[J]. Arch Biochem. Biophys, 1993, 301(2): 411.

[12] Rodriguez- Gil JE, Fernández- Novell JM, Barberá A, et al. Lithium effects on rat liver glucose metabolism in vivo. Arch Biochem[J]. Biophys, 2000, 375(2): 377.

[13] Ang ES, Teh HS, Sundram FX, et al. Effect of lithium and thyrotrophin release hormone (TRH) on serum thyrotrophin (TSH)

and radioiodine uptake in patients with well differentiated thyroid carcinoma[J]. Singapore Med J, 1995, 36(6): 606.

[14] 林真. 小剂量碳酸锂治疗急性菌痢初步观察[J]. 药学通报. 1983, (9): 22.

[15] 王红. Scotia 公司用于 AIDS 的 EF13 进入 II 期临床[J]. 药学进展. 1996, 20(1): 57.

[16] 邢孔庚, 丁兴宇, 邢孔祥, 等. 硫酸锂短程治疗急性菌痢 39 例[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(5): 299.

[17] 夏杰. 对本刊刊登“Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 治疗偏头疼”一文的临床验证[J]. 中国新药与临床杂志, 1999, 18(5): 333.

[18] Chen RW, Chuang DM. Long term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increases Bel-2 expression: A prominent role in neuroprotection against excitotoxicity[J]. J Biol - Chem, 1999, 274(10): 6039.

[19] Celis GD, Fiter M, Latorre X, et al. Oxyphilic parathyroid adenoma and lithium therapy[J]. Lancet, 1998, 352(9133): 1070.