

6 展望

PDT 作为一种创伤小的新型方法, 随着对日光敏感性降低的新一代光敏剂的出现和连续输出的长波长激光器的完善, PDT 将可用于消灭更大范围的肿瘤。PDT 可以治愈早期肿瘤和控制晚期肿瘤发展, 为恶性肿瘤的治疗或辅助治疗提供了一条新的途径。

在可以预见的将来, 无论对化学还是生命科学而言, 光敏剂的研究都将是重要的研究领域; 而光动力治疗的方法, 将越来越成为造福人类的有力工具, “光到病除”的日子将为期不远了。

参考文献:

- [1] Henderson BW, Dougherty TJ, How does photodynamic therapy work? [J]. Photochem Photobiol, 1992, 55(1): 145.
- [2] Hampton JA, Selman SH. Mechanisms of cell killing in photodynamic therapy using a novel in vivo drug/in vitro light culture system[J]. Photochem Photobiol, 1992, 56(2): 235.
- [3] Allison AC, Magnus IA, Young MR. Role of lysosomes and of cell membranes in photosensitization[J]. Nature, 1966, 209(26): 874.
- [4] 龚秀兰. HPD 加光照对细胞核转录活性的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 1990, 12(6): 414.
- [5] Fingar VH, Siegel KA, Wieman TJ, et al. The effects of thromboxane inhibitors on the microvascular and tumor response to photodynamic therapy[J]. Photochem Photobiol, 1993, 58(3): 393.
- [6] 欧阳天祥, 陈夷, 邢新, 等. 非相干光-红光结合光动力疗法治疗葡萄酒色斑[J]. 中华整形烧伤外科杂志, 1998, 14

- (3): 163.
- [7] 陈夷, 杨红, 谢企良. GLH 红光光疗仪加血卟啉治疗体表恶性肿瘤 18 例观察[J]. 第二军医大学学报, 1989, 10(5): 496.
- [8] 李晖, 谢树森. 采用 X 射线间接激励光敏剂的光动力疗法新设想[J]. 中国激光医学杂志, 1997, 6(2): 63.
- [9] 李峻亨. 光动力疗法发展近况[J]. 基础医学与临床, 1997, 17(3): 167.
- [10] 许德余. 肿瘤光动力疗法[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1996, 167, 191, 197, 208, 215.
- [11] 金学民. 眼内肿瘤及新生血管的光动力学治疗[J]. 眼科研究, 1999, 17(3): 231.
- [12] 顾瑛, 李峻亨, 王开. 血卟啉甲醚用于光动力疗法治疗鲜红斑痣的初步临床研究[J]. 中国激光医学杂志, 1996, 5(4): 201.
- [13] Statius van Eps RG, Adili F, Watkins MT, et al. Photodynamic therapy of extracellular matrix stimulates endothelial cell growth by inactivation of matrix-associated transforming growth factor-beta[J]. Lab Invest, 1997, 76(2): 257.
- [14] Statius van Eps RG, Adili F, LaMuraglia GM, et al. Photodynamic therapy inactivates cell-associated basic fibroblast growth factor: a silent way of vascular smooth muscle cell eradication[J]. Cardiovasc Res, 1997, 35(2): 334.
- [15] 关澄宇, 刘凡光, 顾瑛等. 光动力疗法在动脉粥样硬化治疗中的应用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2000, 8(1): 72.
- [16] 王天宇, 马金石. 光到病除——介绍光动力疗法[J]. 自然杂志, 2000, 22(5): 276.
- [17] 高春记. 光动力疗法在自体骨髓移植体外净化中的研究进展[J]. 解放军医学情报, 1994, 8(2): 66.

收稿日期: 2001-11-27

纳络酮的临床新用途

姜秀云¹ 张石德² (1. 德州市人民医院急诊科, 山东德州 253014; 2. 德州泰康药业有限公司医药分公司 山东德州 253000)

摘要 本文在查阅纳络酮有关资料的基础上, 对其临床新用途作一综述。

关键词 纳络酮; 新应用; 中毒急救

中图分类号: R97 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2002)02-0070-04

盐酸纳络酮(naloxone hydrochloride 简称为纳络酮, NXL), 化学名烯丙羟吗啡酮, 为羟二氢吗啡酮的衍生物, 是阿片受体特异性拮抗剂。1960年由Fishman首先人工合成, 1963年应用于临床, 国内1983年人工合成, 1986年开始应用纳络酮以对抗吗啡类药物为主的静脉复合麻醉的呼吸抑制和催醒, 以后逐步扩大临床应用。在治疗酒精、镇静安眠药

和海洛因中毒等方面已取得丰富的临床经验, 此外亦广泛应用于休克、心肺脑复苏、中毒、神经系统疾病、肝昏迷等, 取得了较好的治疗效果。本文就纳络酮的临床新用途作一综述。

1 抗休克

在休克时, 机体处于应激状态, 垂体分泌内啡肽增加, β -内啡肽(EP)抑制前列腺素和儿茶酚胺的

心血管效应,导致低血压休克。纳络酮可解除阿片肽抑制效应,重建前列腺素和儿茶酚胺的循环机制,逆转低血压休克。临床应用纳络酮能降低多种原因(中毒性、失血性、过敏性和心源性)所致休克的发生率和死亡率。Peters^[1]观察纳络酮对 13 例败血症休克的升压作用,常规用药无效时,及时改用纳络酮 0.4~1.2mg iv,8 例在 1~4min 内血压平均升高 4.0±0.2kPa,其中 2 例血压再次下降时,第 2 次给纳络酮,血压再次上升。孟庆林^[2]用纳络酮 1.0~2.0mg/kg iv 治疗清醒家兔放血产生的失血性休克,可使血压增高 3.5~3.7kPa,持续 30~60min,动物存活率平均提高 75%,与对照组比较差异显著($P < 0.05$)。赵晓刚^[3]用纳络酮治疗 23 例严重创伤伴休克患者,首次剂量 0.8mg,视血压变化情况于 5,15,30,45 和 60min 各时间点可重复使用,并同时采血测定血浆 β -内啡肽。结果显示患者在收缩压(SBP)、平均动脉压(MAP)与入院即刻时相比均有显著升高,15min 以后脉压差也均明显增加。休克患者的动态血浆 β -EP 水平显示经纳络酮治疗后明显下降。内源性阿片肽对心血管系统抑制效应减轻,从而扭转休克,纳络酮是早期抗休克治疗的较理想药物。

2 心肺脑复苏

纳络酮能逆转 β -EP 所介导的心、肺、脑功能抑制,促进自主呼吸的恢复,目前用于 CPR 首选药物是肾上腺素,由于心跳骤停患者体内 β -EP 增多抑制了肾上腺素的效应,导致主动脉舒张压不能达到有效范围,心肺脑重要脏器供血不足,功能难以恢复, β -EP 通过中枢或外周交感神经节及肾上腺髓质抑制交感神经系统兴奋。纳络酮可以解除 β -EP 抑制效应,使复苏中的外源性肾上腺素效应得以更好发挥,促进心脏复苏成功。陈天铎^[4]将 42 例心跳骤停病人随机分为纳络酮组 21 例,常规复苏组 21 例,两组病例心脏停搏时间、呼吸停止时间无差异,纳络酮组在常规复苏的基础上,给予纳络酮 2mg iv,间隔半小时重复使用,常规复苏组行正规 CPR。结果纳络酮组心脏复跳 16 例,自主呼吸恢复 11 例,复苏成功 9 例,常规复苏组则分别为 13 例、4 例、3 例。纳络酮组自主呼吸恢复率和复苏成功率均明显提高。

3 治疗中毒

3.1 有机磷中毒

有机磷中毒(AOPP)最常见的死因是呼吸衰竭。主要是由于缺氧、二氧化碳潴留及内源性类阿片样活性肽大量产生,引起神经系统、呼吸系统等重

要脏器功能障碍。纳络酮可迅速通过血脑屏障,竞争性阻断内啡肽的作用,产生强有力的催醒,改善脑缺氧,增加呼吸频率,有效地防止肺水肿、休克、呼吸抑制的发生。汪敏^[5]将 60 只小鼠分 3 组,每组 20 只,1 组纳络酮联合阿托品、解磷定,ip,另 1 组只用阿托品、解磷定,ip,最后 1 组仅 ip 生理盐水,之后分别再用敌敌畏灌胃使小鼠中毒。结果纳络酮组死亡率(6.7%)明显低于只用阿托品、解磷定组(26.7%)。韩爱玲^[6]用纳络酮治疗有机磷中毒 139 例,在常规治疗基础上加用纳络酮 0.8~1.2mg iv q 0.5~1h,连用 5~10 次。与只用常规方法治疗 120 例比较,纳络酮组平均昏迷时间明显短于对照组,纳络酮组成功率(93%)明显高于对照组(72%)。胡家庭^[7]用纳络酮治疗重度有机磷中毒致中毒性心脏病,首剂 0.8~1.2mg iv,而后每小时重复给 0.4~0.8mg iv,至清醒为止。结果治疗组 34 例治愈 26 例,显效 7 例,死亡 1 例,治愈率 76.4%;对照组 32 例治愈 17 例,显效 12 例,死亡 3 例,治愈率 61.7%,治疗组优于对照组。

3.2 急性一氧化碳(CO)中毒

急性 CO 中毒可引起脑组织缺血缺氧,循环障碍,并且由于缺氧应激, β -EP 的分泌和释放增加,过量的 β -EP 破坏了体液免疫功能的平衡,并直接损伤神经细胞,抑制神经冲动的传导,纳络酮可以阻断 β -EP 促进缺血性脑水肿形成与发展的作用,改善脑血流灌注,同时还能抑制脂质过氧化效应,因而减轻了脑缺血再灌注损伤,逆转急性重度 CO 中毒的昏迷效应。曹建崇^[8]用盐酸纳络酮治疗 CO 中毒 48 例,结果显示纳络酮组清醒快($P < 0.01$),血 HbCO 浓度下降快($P < 0.05$),CO 中毒病人血浆 β -EP 较正常人升高 43.6%以上($P < 0.01$),纳络酮治疗后病人血浆 β -EP 水平略高于正常人,无显著性差异($P > 0.05$)。并且 CO 中毒经纳络酮治疗后,不仅促醒时间明显缩短,迟发性脑病的发生率亦大大降低。华高松^[9]应用纳络酮 2mg iv q 0.5~1h,治疗重度 CO 中毒 303 例,对照组采用常规方法治疗 232 例,纳络酮组治愈率 100%,对照组 95%,纳络酮组平均昏迷时间 5.13h,对照组 12.12h,疗效显著。纳络酮能明显缩短昏迷时间,降低重度 CO 中毒患者的致残率、植物人状态和死亡率。

4 治疗脑梗塞、脑外伤、脑病

4.1 脑梗塞

脑梗塞时 β -EP 过多释放是造成神经元损伤的主要原因。 β -EP 能降低梗死灶周围缺血区血流

量,抑制该区神经元的电活动,继而加速神经元向不可逆方向发展,纳络酮通过抑制 β -EP的释放,增加缺血区血流量,同时抑制花生四烯酸代谢,并且纳络酮可提高缺氧脑组织中超氧化物歧化酶(SOD)的含量,增强清除氧自由基的能力,减少对脑的损伤。鱼桂芳^[10]用纳络酮4.0mg ivgtt qd治疗30例急性脑梗塞患者,基本治愈8例,显效9例,总有效率90%,血浆 β -EP由治疗前的(94±84) μ g/L下降为(24±18) μ g/L($P < 0.01$),其中2例重型昏迷患者纳络酮治疗后48h意识清醒,肢体功能恢复。与同期复方丹参治疗急性脑梗塞30例比较,纳络酮组总有效率(90%)显著高于对照组(67%),纳络酮组治疗后 β -EP水平下降更为明显。

4.2 脑外伤

脑外伤后 β -EP水平增加是造成继发性颅脑损伤、神经元坏死的重要因素,早期大剂量应用纳络酮可竞争性阻断 β -EP与中枢和外周神经的阿片受体结合,增加脑血流和脑灌注压,抑制氧自由基的产生和抗脂质过氧化作用,增加细胞膜的稳定性,恢复线粒体氧化磷酸化和能量供给^[11],减轻心血管神经中枢功能抑制,从而调节血压,改善创伤后休克状况,逆转 β -EP对中枢神经系统的抑制和损害。漆松涛^[12]用纳络酮治疗重型颅脑外伤75例,入院后立即给纳络酮2mg ivgtt,以后0.4mg/kg·d,逐渐减少用量,疗程10d,并与常规治疗71例比较。纳络酮组病人呼吸循环较快恢复稳定,呼吸异常(29.3%)和心律失常(30.7%)明显少于对照组(62%,57.7%),纳络酮组颅内压显著升高者(20%)较对照组(43.7%)少,动态头颅CT平扫纳络酮组病人发生重度脑水肿(20%)较对照组(42.3%)明显减少,纳络酮组恢复良好率(42.7%)高于对照组(31%),且重残率及死亡率明显减少。

4.3 治疗新生儿缺氧缺血性脑病

新生儿缺氧缺血性脑病的主要致死与致残因素是由缺氧缺血性病理损害引起的急性脑功能衰竭,治疗中适时注射纳络酮能解除 β -EP对心血管和呼吸中枢的抑制作用,使中枢性呼吸得到改善,心输出量增加,同时增加了脑的血氧供应,减轻脑水肿及脑细胞坏死,从而促进清醒,有利于止惊、肌张力和原始反射的恢复。李云兴^[13]用纳络酮治疗22例新生儿缺氧缺血性脑病,在常规治疗基础上加用纳络酮0.01~0.02mg/kg·次,每6~8h静推1次,逐渐减少给药次数,疗程4~8d,并与常规治疗20例比较。结果治疗组神经系统症状消失及平均住院天数

明显缩短,差异有显著性($P < 0.01$)。头颅CT复查结果纳络酮组好转率明显高于对照组。

4.4 治疗肺性脑病

机体在严重缺氧、感染等应激状态下,垂体前叶释放 β -EP等内源性阿片肽增多,纳络酮可拮抗内源性阿片肽而兴奋呼吸中枢,并能增加呼吸中枢对CO₂的敏感性,从而解除呼吸抑制和高碳酸血症,解除肺性脑病患者的CO₂麻醉状态,促进肺脑患者神志、意识障碍的苏醒。胡湘明^[14]用纳络酮治疗肺性脑病17例,并与常规治疗15例比较,同时对患者动脉血气和血浆中 β -EP含量进行测定分析。结果发现肺性脑病患者血浆 β -内啡肽含量明显高于正常人,随着病情好转有下降趋势,说明 β -内啡肽参与呼吸衰竭肺性脑病的发生发展过程。纳络酮组精神神经障碍改善和消失时间优于对照组($P < 0.01$),血气分析各项指标(pH值、PaO₂、PaCO₂)在治疗12h后同一时间比较均优于对照组($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。

5 治疗胆汁淤积性瘙痒

治疗胆汁淤积性瘙痒一般用针对胆盐的药物或H₁受体拮抗剂。袁苏徐^[15]应用纳络酮治疗胆汁淤积性瘙痒15例,方法为纳络酮0.8mg ivgtt,10 μ g/min;每天1~2次,5d后停药,停5d再次应用,剂量同前。结果经治疗后全部有效,且疗效显著($P < 0.001$)。实验表明,胆汁淤积使内源性阿片物质增多,这可能是瘙痒的原因之一,为纳络酮治疗提供了依据。

6 治疗阿片类药物相关的便秘

慢性疼痛病人用阿片类药物后常见便秘。有报道^[16]应用口服纳络酮治疗17例因慢性疼痛口服阿片类药物而发生便秘病人。结果17例病人中14例大便次数增加,9例轻泻剂减量。治疗前后疼痛强度计分并无差别,表明口服纳络酮可以改善长时间用阿片类药物的便秘。

7 治疗流行性乙型脑炎

目前流行性乙型脑炎尚缺乏特异性治疗方法。乙脑昏迷患者内啡肽明显增加,纳络酮对内啡肽起抑制作用,可以促使患者神志清楚。此外纳络酮能直接作用于神经细胞,通过抑制蛋白水解,稳定溶酶体膜,抑制脂质氧化,稳定细胞膜对Ca⁺⁺的通透性,增加环磷酸腺苷的含量,改善细胞水平的代谢,减轻细胞损伤。张群生^[17]应用纳络酮联合利巴韦林治疗乙脑患者,治疗组采用纳络酮0.01~0.015mg/(kg·d) iv gtt,2~3次/d,连用3~5d,利巴韦林10~15mg/(kg·d) iv gtt,连用5~10d,治疗组

乙脑初期患者体温正常及脑膜刺激症消失时间短于对照组,治疗效果存在明显差异($P < 0.05$)。

8 治疗肝硬化合并肝昏迷

肝硬化患者免疫功能下降,内毒素可刺激机体产生内啡肽,其对中枢神经有明显抑制作用,从而加重肝昏迷。纳络酮除能解除内啡肽对中枢神经的抑制,还能中和内毒素,使肝昏迷的苏醒时间缩短,存活率增加。谭跃^[18]用纳络酮治疗肝昏迷19例,并与常规使用左旋多巴、精氨酸、促肝细胞生长素治疗11例比较,纳络酮组平均苏醒时间(8.89 ± 2.65)h,明显短于常规治疗组(35.09 ± 20.98)h($P < 0.01$)。

9 用于阿片类药物依赖性的诊断

纳络酮可用于服用阿片类药物患者是否有依赖性进行鉴别诊断。如对阿片类已出现依赖的患者,则对纳络酮相当敏感而引起戒断症状;如若对阿片类药物依赖性已经解除的患者,则对纳络酮不再出现任何反应。

参考文献:

[1] Peters UP. Pressor effect of naloxone in septic shock[J]. Lancet, 1981, 1: 529.
 [2] 孟庆林,龚正华,贾永和. 纳络酮对清醒家兔失血性休克的治疗作用[J]. 急诊医学, 1998, 7(1): 30.
 [3] 赵晓刚,徐少明,江观玉,等. 创伤低血容量性休克时血浆 β -内啡肽含量的变化及纳络酮的治疗作用[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(10): 633.
 [4] 陈天铎,董晨明,李培杰. 纳络酮用于心肺脑复苏21例疗效观察[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(3): 182.

[5] 汪敏,陈应康,牟德英,等. 纳络酮对有机磷农药中毒小鼠治疗作用的观察[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(7): 389.
 [6] 韩爱玲,袁剑萍. 盐酸纳络酮在急诊中的应用[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(3): 154.
 [7] 胡家庭,濮艳姑. 纳络酮治疗重度急性有机磷农药中毒致中毒性心脏病34例临床分析[J]. 中国急救医学, 2001, 21(7): 414.
 [8] 曹建崇,别琳,张红,等. 纳络酮在急性一氧化碳中毒综合抢救中的疗效分析[J]. 北京医学, 2000, 22(1): 30.
 [9] 华高松,乔宝田,李奎,等. 纳络酮对急性重度一氧化碳中毒疗效观察[J]. 中国急救医学, 2001, 21(5): 293.
 [10] 鱼桂芳,刘秋杰,刘晖,等. 纳络酮治疗急性脑梗塞的临床研究[J]. 中华神经科杂志, 2000, 33(3): 190.
 [11] Chang RC, Rota C, Glover RE, et al. A novel effect of an opioid receptor antagonist, naloxone, on the production of reactive oxygen species by microglia: a study by electron paramagnetic resonance spectroscopy[J]. Brain Res, 2000, 31: 224.
 [12] 漆松涛,邱炳辉,徐博昆,等. 金尔伦(盐酸纳络酮)治疗急性重型脑外伤的临床研究[J]. 中华神经外科杂志, 2001, 17(3): 149.
 [13] 李云兴. 纳络酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病22例观察[J]. 北京医学, 2000, 22(5): 314.
 [14] 胡湘明,刘洁. 纳络酮治疗肺性脑病的临床及实验观察[J]. 中国急救医学, 2000, 20(8): 488.
 [15] 袁苏徐,朱兰香,郑黎. 纳络酮治疗胆汁淤积性瘙痒的疗效观察[J]. 中华内科杂志, 1996, 35(7): 450.
 [16] 陈力. 口服纳络酮治疗阿片类药物相关的便秘[J]. 国外医学·麻醉学与复苏分册, 2000, 21(5): 319.
 [17] 张群先,王海燕. 利巴韦林联合纳络酮治疗流行性乙型脑炎183例分析[J]. 山东医药, 2000, 40(16): 47.
 [18] 谭跃,赵胜利,黎振林,等. 纳络酮在肝硬化合并肝昏迷中的作用[J]. 中国急救医学, 2000, 20(7): 421.

收稿日期: 2001-02-12

芬太尼、氟哌利多治疗晚期癌痛临床疗效观察

陈如东(浙江省苍南县第三人民医院, 苍南 325804)

关键词 芬太尼; 氟哌利多; 晚期癌痛

中图分类号: R971 文献标识码: B 文章编号: 1006-0111(2002)02-0073-02

目前,癌症仍是困扰人类的一大课题,随着癌症患者的增加,疼痛困扰着他们,为了提高癌症患者的生存质量,就需要用药物来缓解疼痛。如不控制疼痛,疼痛就会干扰治疗,抑制病人免疫系统。治疗晚期癌痛的药物有哌替啶、控释吗啡(美施康定)等。就哌替啶来说,因病人的抗药性,使用量必须逐渐增加;而美施康定价格昂贵,病人负担过重。故从治疗

效果、药物经济学角度考虑,我们采用芬太尼、氟哌利多配伍治疗晚期癌痛。现就我院60例晚期癌痛治疗疗效分析如下:

1 资料与方法

晚期癌症患者60例,其中男性25例,女性35例,最大年龄86y,最小年龄32y;疾病分类:胃癌20例,直肠癌13例,宫颈癌12例,肝癌10例,卵巢癌