

受脂质体作为药物载体的研究进展

陈建明, 张仰眉, 高 申(第二军医大学药学院药剂教研室, 上海 200433)

摘要: 目的: 介绍脂质体作为药物载体的应用及最新发展动态。方法: 查阅国内外文献资料, 对脂质体作为药物载体的特性、应用及发展动态分别加以阐述。结果与结论: 脂质体作为药物载体可提高药物的治疗指数, 降低药物毒副作用。脂质体在提高药物制剂稳定性、提高药物靶向性及多途径给药等方面有了实质性进展, 具有广阔的应用前景。

关键词: 脂质体; 药物载体; 应用

中图分类号: R945 文献标识码: A 文章编号: 1006- 0111(2001)04- 0214- 05

自 1965 年 Bangham 等人发现脂质体, 特别是 1971 年英国 Gregoriadis 等人将脂质体用作药物载体以来, 脂质体作为一种新型药物载体在医药领域的研究得到了迅速的发展。脂质体是由磷脂分子构成的双分子层囊泡, 脂质体作为药物载体, 具有诸多优点: 如脂质体既能包封脂溶性药物, 又能包封水溶性药物; 能有效地保护被包裹药物, 提高生物利用度; 使药物具有靶向作用, 能降低药物的毒副作用; 脂质体具有缓控释作用, 适合多途径给药等。因此, 脂质体由于其独特的结构特点, 作为一种新型药物载体使药物制剂进入了靶向给药的新天地, 并取得可喜成果, 在医药界得到了日益广泛的关注。

1 脂质体的一般特性

1.1 脂质体组成

磷脂在脂质体中形成双分子层, 是构成脂质体的主要化学成分, 它是一个两性离子型表面活性剂。磷脂中最具代表性的是磷脂酰胆碱(PC), 亦称卵磷脂。卵磷脂的来源有天然的、也有合成的。天然卵

磷脂主要来自蛋黄和黄豆, 是制备脂质体的主要原料。合成卵磷脂有二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)等。

胆固醇(Ch)也是脂质体膜主要组成成分, 主要起到稳定脂质体膜作用。实验结果表明^[1], 脂质体在体内外稳定性与脂质体中胆固醇的含量密切相关, 随胆固醇含量的增加稳定性提高。其脂质体膜稳定作用机制可能是胆固醇使磷脂在膜中排列更紧密, 防止磷脂丢失, 从而提高脂质体膜稳定作用。

另外, 脂质体含有其它一些附加剂以提高脂质体的稳定性或提高脂质体的靶向性。如磷脂酸、磷脂酰甘油使脂质体带负电, 十八胺使脂质体带正电, 能提高脂质体的稳定性, 而脂质体表面经单克隆抗体修饰后, 能提高脂质体的特异靶向性。

1.2 脂质体的作用特点

1.2.1 脂质体的靶向作用 靶向性是脂质体作为药物载体最突出的特点。一般脂质体进入体内主要被网状内皮系统的吞噬细胞摄取, 使脂质体主要分

到了制药界的关注。

4.2 为研究和发发展中 药固体制剂提供经验

中药固体制剂如片剂、丸剂普遍存在着崩解难的问题, 这在很大程度上限制了药效的发挥。若采用新型崩解剂和稀释剂按照速崩制剂的设计思想进行中药制剂的处方优选, 一定能制出吸收快, 生物利用度高的速效中药制剂, 必将对中药的研究和开发产生深远的影响。

参考文献:

- [1] Wong SK, Kearney P. Method for making freeze-dried to drug dosage form [P]. U.S. Pat. WO. 95/01782 1995- 01- 19.
- [2] Ferrero C, Munoz N, Velasco V, et al. Disintegrating efficiency of croscamelllose sodium in direct compression formulation. [J]. Int J

Pharm, 1997, 147: 11.

- [3] Watanabe Y, Koizumi K, Zama Y, et al. New compressed tablet rapidly disintegrating in saliva in the mouth using crystalline cellulose and a disintegrant [J]. Biol Pharm Bull, 1995, 18(9): 1308.
- [4] Bi YX, Sunada H, Yonezawa Y, et al. Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity [J]. Chem Pharm Bull, 1996, 44(11): 2121.
- [5] Ito A, Sugihara M. Development of oral dosage form for elderly patient: use of agar as base of rapidly disintegrating oral tablets [J]. Chem Pharm Bull, 1996, 44(11): 2132.
- [6] Koizumi K, Watanabe Y, Morita K, et al. New method of preparing high-porosity rapidly saliva soluble compressed tablets using mannitol with camphor, a subliming material [J]. Int J Pharm, 152(1): 127.

收稿日期: 2000- 09- 20

布在肝、脾和骨髓等网状内皮细胞较丰富的器官中,对这些器官具有天然靶向的性质。脂质体是治疗肝寄生虫病、利什曼病等网状内皮系统疾病理想的药物载体,它也广泛用于肝肿瘤等的治疗和防止淋巴系统肿瘤等的扩散和转移。另外,脂质体也可用作免疫激活剂的理想载体。

1.2.2 脂质体提高被包封药物的稳定性 实验证明,将一些不稳定或易氧化的药物包封在脂质体中,药物因受到脂质体双层膜的保护,可显著提高稳定性。同时,脂质体也增加药物在体内的稳定性,因为药物在进入靶区前被包在脂质体内,使药物免受机体酶降解和免疫系统的分解;当进入靶区后,脂质体和细胞相互作用或被细胞摄取,经溶酶体的作用,脂质体解体并释放出药物。

1.2.3 脂质体降低药物毒性 阿霉素是临床常用的被认为是疗效确切的抗肿瘤药物,在肿瘤联合化疗和综合治疗中占有很重要的地位。但由于它有较严重的毒副作用如较高的心脏毒性、骨髓抑制等限制了它的长期使用和对心脏病患者的应用。如将阿霉素包封在脂质体中,则可明显降低其毒性,不仅扩大了阿霉素的使用范围,而且提高了疗效。

1.2.4 脂质体的长效作用 由于脂质体对被包封药物的保护及缓释作用,脂质体可延长药物在体内的滞留时间,从而延长了药物作用时间。实验证明,脂质体包封的药物在血循环中保留时间,多数要比游离药物长得多。另外可根据需要,通过磷脂的选择设计具有不同半衰期的脂质体作为长效的药物载体。如果脂质体以非静脉注射进入体内,脂质体将发挥药物贮库的作用,即使脂质体已经与细胞和组织结合,甚至它们被细胞内体吞噬后,仍可以缓慢地释放药物。

2 脂质体在医药领域中的应用

2.1 作为抗肿瘤药物的载体

阿霉素脂质体(Doxil[®],美国 SEQUUS 制药公司)是世界上第一个抗癌药物脂质体,于 1995 年底在美国获得 FDA 批准,随后该产品在欧洲获得批准。阿霉素脂质体明显增加药物在固体癌增长部位、感染及炎症等病变部位的药物聚集量,而降低了心脏等敏感部位对阿霉素的摄取,从而增加药物的抗癌效果,降低药物的心脏毒性,经试验发现多次给药后可增加荷瘤动物存活时间^[2]。柔红霉素脂质体(DaunoXome[®],美国 NeXstar 制药公司)是又一个得到美国 FDA 批准的抗癌药物脂质体, DaunoXome[®]作用机制与 Doxil[®]类似,也可明显地降低药物

的毒副作用,没有心脏毒性^[3]。

1996 年,我国批准了沈阳管城制药厂的复方氟尿嘧啶多相脂质体口服液,实际该制剂为国内最早的脂质体产品。随后 β - 榄香烯脂质体也被批准生产使用, β - 榄香烯是中药温郁金(温莪术)中有效的抗肿瘤成分, β - 榄香烯对小鼠艾氏腹水癌、小鼠肉瘤、小鼠网织细胞肉瘤等均有明显效果。但 β - 榄香烯有强亲脂性、易挥发、易氧化,有强刺激性。将 β - 榄香烯包封于脂质体中,可增加药物的稳定性、减少刺激性,并能提高癌区中 β - 榄香烯的血药浓度,增强抗癌作用。我国对抗癌药物脂质体的研究较多,主要有:依托泊甙脂质体(上海医药工业研究院)、人参皂苷脂质体(大连医药科学研究所)、卡氮芥脂质体(大连医药科学研究所)、多柔比星脂质体(辽宁肿瘤研究所)及人红细胞膜脂三尖杉脂碱脂质体(中国医学科学院)等。

2.2 作为抗寄生虫药物载体

寄生虫病是因寄生虫侵入人体正常细胞引发的疾病,常需要使用较大剂量的药物来治疗,而治疗这些疾病的药物毒性也很大。例如,含五价锑的药物是治疗利什曼病的特效药,它的中毒剂量和治疗有效剂量相当接近,又能引起心肌炎和肾炎的发生。由于脂质体可迅速被网状内皮系统所摄取,当将这些药物包封成脂质体后,可以迅速到达治疗部位。不仅能减少药物剂量,还能有效地杀死寄生虫,同时也极大地降低药物的肝毒性。Frezard 等人^[4]报道将包裹锑的脂质体注入大鼠体内后,与相同剂量游离型的锑剂相比较,疗效具有非常显著的差异。而且包入脂质体的药物尚有对利什曼病明显的预防效果,对此游离药物是不具备的。在对其它寄生虫病如疟疾、包虫病和蠕虫病等的治疗研究中也发现脂质体药物具有同样的特性。特别对抗疟药物来说,脂质体制剂能较好的解决它的毒性作用和疟原虫的抗药性。

2.3 作为抗菌药物和抗病毒药物的载体

脂质体与生物细胞膜具有较强的亲和力,将抗菌药物和抗病毒药物包封在脂质体内可明显提高药物的抗菌和抗病毒效果^[5]。两性霉素 B 脂质体(AmBisome[®],美国 NeXstar 制药公司)是第 1 个批准使用的脂质体产品,它在提高药物抗感染作用的同时,能有效地降低药物的急性肾毒性,目前两性霉素 B 脂质体已有 4 种商品上市。我国北京 302 医院将无环鸟苷亲脂性前体药即月桂酸酯和棕榈酸酯制成脂质体后,增加了药物进入细胞的能力,从而增加了

抗病毒作用。

2.4 作为解毒剂的载体

重金属过量进入体内引起中毒时,往往会使用一些阴离子制剂如 EDTA、DTPA(二乙撑三胺五醋酸)、DFO(去铁敏)可以螯合溶解金属,治疗金属贮积病。但由于这些螯合物不能透过细胞膜,并且很快排出体外,DFO则在血浆中容易降解,影响了它们的体内效果。如果将这些螯合物制成脂质体制剂,脂质体则可将螯合物转运到贮积重金属的细胞中,例如将 EDTA、DTPA、DFO 包封在脂质体中,即可有效地从肝、骨等器官中除去钷,从肾中除去汞和金,并随粪便排出。另外将螯合剂包入脂质体后,能提高螯合剂局部药物浓度及并能延长药物在体内的存留时间。Postam 等人^[6]报道游离 DFO 皮下注射后 2h 即被消除 90%;而其脂质体制剂 4h 后消除 40%,24h 消除 50%,6d 以后还剩 25%。这些结果说明脂质体是金属贮积解毒剂的理想载体。

2.5 作为生物活性物质载体

随着生物技术的发展,脂质体在生物技术中的应用也越显得重要。脂质体能有效地将生物活性分子如蛋白质、多肽和寡核苷酸类物质、脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA)等引进各种细胞以调节其生物合成、代谢等^[7]。同时脂质体能包裹间期染色体及真核细胞核那样的亚细胞组分,通过内吞、融合的机制将它们传递给大量的培养细胞,并可以做到人为控制。另外目前在临床应用中,大部分多肽需注射给药,这造成使用不便,给患者带来痛苦。为防止口服多肽制剂在胃肠道的破坏,常选择脂质体作为载体^[8]。当胰岛素包入脂质体后给患糖尿病大鼠口服时,发现胰岛素从小肠中吸收,尽管吸收量小,但已可使血糖明显降低,而相同剂量的游离胰岛素口服对血糖无影响。脂质体的天然靶向性能使包封酶的脂质体主要被肝摄取,使得脂质体是治疗酶原贮积病最好载体。

2.6 其它

将血红蛋白包封于脂质体中可作血液代用品使用^[9]。该制品能贮存较长时间,且无抗原性,易于运输,使用安全方便。

3 脂质体的发展动态

3.1 前体脂质体的研究

脂质体作为一种有效的药物载体,因其稳定性使得应用程度受到一定的限制:如药物的渗漏、粒子的聚集以及磷脂的氧化、水解,这些都影响了脂质体在临床上的应用。而前体脂质体能保证脂质体在长

期贮存中的稳定性,研究开发前体脂质体是使脂质体走向工业化生产和商品化的方向,目前在国内已经引起了重视^[10]。所谓前体脂质体是将构成脂质体的膜材、药物及支撑剂用适当方法制成颗粒状、冻干状等干燥形式,用前加水水化后形成脂质体。从而可解决普通脂质体的聚集、沉降、融合、渗漏和高温灭菌等的稳定性问题。

3.2 长效脂质体的研究

普通脂质体进入体内后,由于血中的白蛋白、调理素、抗体等各种因素的作用,脂质体发生破裂,包封药物快速渗漏,导致脂质体在血液循环中的滞留时间较短。将脂质体用一些保护性聚合物如聚乙二醇(PEG)、聚丙烯酰胺(PAA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等进行表面修饰,它们在脂质体表面交错重叠覆盖,形成致密的构象云,构成空间位阻^[11]。这种立体位阻保护脂质体不被血液中的调理素识别、摄取,从而延长脂质体在血液中滞留时间,延长药物的作用。这种立体稳定的脂质体即为长效脂质体。如 PEG 修饰的多柔比星脂质体在动物试验及人体临床试验中均取得显著效果,且已有产品长效脂质体多柔比星(Doxil[®])上市,表明了长效脂质体是一种很有前景的药物传递系统^[12]。

3.3 阳性脂质体作转基因载体的研究

基因转移是基因工程技术中的一个不可缺少的重要环节,目前转基因的常用方法有钙盐沉淀法、反转录病毒法等。这些方法尽管都有其适用性,但各有缺点,如钙盐沉淀法虽然使用较早,但对细胞膜有较大的破坏性,反转录病毒法效率较高,却存在病毒潜在感染的危险。脂质体是由可生物降解的磷脂组成的双分子层结构,与生物膜有较大的相似性和组织相容性,无毒、无免疫原性,具有生物惰性。阳性脂质体是由双链季胺盐阳性成分及中性磷脂等组成的脂质囊泡,其本身带有电荷,它可作为转基因载体,具有高效、低毒、无潜在感染以及能把目标基因转移到特定组织的潜在优势。但由于体内存在着许多因素的干扰,阳性脂质体介导的体内基因转染率一般明显低于体外结果,而且不同阳性脂质体介导的体内转染率结果与体外并不相一致。

3.4 非磷脂脂质体的研究

迄今,大多脂质体是由磷脂所构成,而磷脂脂肪链中不饱和双键易氧化及易受生物界各种酶降解,导致脂质体的不稳定性,从而使脂质体难以成为产品。非磷脂脂质体解决了磷脂脂质体的不稳定性问题,非磷脂材料是一类由饱和脂肪链组成的非离子

型表面活性剂,如聚氧乙烯脂肪醇醚等。非磷脂脂质体一方面提高脂质体稳定性,另外还具有成本低,制备简单等优点。

3.5 经大豆甾醇及其葡萄糖苷修饰的脂质体研究

大豆甾醇葡萄糖苷(SG)是从经提炼完豆油的大豆残渣中分离出的甾醇葡萄糖苷的混合物,大豆甾醇(SS)是SG去葡萄糖残基的水解产物。SS对脂质体具有膜稳定作用,其膜稳定作用大于胆固醇。另外与胆固醇作用相似,SS对脂质体膜流动性也具有双向调节作用,即当周围温度高于脂质体相转变温度时,SS降低脂质体膜的流动性,当周围温度低于脂质体相转变温度时,SS提高脂质体膜的流动性。SS可通过提高脂质体的膜稳定性而增加被包封药物的胃肠道吸收。经SG修饰的脂质体易被肝实质细胞摄取,能明显提高脂质体的肝脏靶向性,使脂质体在肝脏的分布从15%提高到80.6%^[13]。另一方面,SG修饰的脂质体能明显促进药物的鼻粘膜吸收,由于脂质体与生物膜具有良好的相似性和组织相容性,脂质体在促进药物吸收的同时,无其它吸收促进剂样的刺激性。

3.6 提高脂质体靶向性研究

3.6.1 脂质体表面掺入特异性成分 脂质体表面结合上天然或人工合成的糖脂或糖蛋白,将改变脂质体在体内的分布,起到对局部组织的靶向作用。如表面带有半乳糖残基或葡萄糖残基的脂质体易被肝实质细胞所摄取,提高脂质体的肝靶向性;带有甘露糖残基的脂质体易被K细胞所摄取,从而提高脂质体的肺靶向性。另外,在脂质体表面接上某种抗体也可提高脂质体的专一靶向性。

3.6.2 温度敏感性脂质体 不同组成的脂质体具有不同的相转变温度,当介质温度高于脂质体的相转变温度时,脂质体膜流动性增加,这时包封在脂质体中的药物具有最大的释放速率。据此人们提出使肿瘤或局部感染病灶升温,使局部温度高于相转变温度,使脂质体包封的药物在局部快速释放,以提高脂质体的靶向性^[14]。

3.6.3 pH敏感性脂质体 pH敏感脂质体是基于肿瘤间质pH比正常组织低的事实而设计的。pH敏感脂质体是用pH敏感的脂质制备的。如二油酰磷脂酰乙醇胺(dioleoyl-phosphatidylethanolamine DOPE),为典型pH敏感脂质。当脂质体处于中性pH时,DOPE的脂肪酸羧基离子可提供有效静电排斥而使脂质体稳定,当pH下降时,可导致脂肪酸羧基质子化而引起六角方晶相,又称H_{II}相(非稳定相

层结构)的形成,引发脂质体膜不稳定、聚集、融合、释放内容物,从而提高肿瘤部位的药物浓度,提高药物的靶向性。应用不同的膜材或通过调节脂质组成比例,可获得具有不同pH敏感性的脂质体^[15]。

3.7 脂质体经皮给药研究

近年来,脂质体以其良好的生物相容性和促进药物透皮吸收的特性受到人们的高度重视,脂质体作为经皮给药载体已成为一个研究热点。1988年瑞士Cilag公司成功上市益康唑脂质体凝胶(Pevaryl lipogel),日本绿十字公司和吉富公司也上市地塞米松脂质体(Limethasone)。根据现有的研究成果,脂质体的透皮机制有以下一些观点:①使角质层湿化和水合作用加强,使角质细胞间的结构发生改变,脂质双层中疏水性尾部排列紊乱,脂溶性药物可通过扩散和毛细吸力作用进入细胞间隙;②完整的脂质体不仅能通过角质层,而且能穿透到皮肤深层;③脂质体的类脂可与表皮屏障中的脂质板层结合,形成一种扁平颗粒状小泡结构,逆转形成屏障功能的生理学过程,通过这种脂质颗粒的间隙,脂质体包封的药物进入皮肤。在脂质体组分中加入少量适宜的表面活性剂可以形成柔性脂质体,这种脂质体具有变形性,能明显促进水溶性大分子和脂溶性大分子经皮渗透。

3.8 其它给药途径的研究

脂质体药物做成滴眼剂可解决药物浓度在眼球中波动较大的问题。而做成气雾剂则克服以往气雾剂吸收很快,必须频繁给药的弊病,并且减少了药物对呼吸道和肺部的刺激性及毒性,增加了药物的疗效^[16]。如沙丁胺醇用脂质体包封后可延长药物在肺部的滞留时间,而被吸收进入全身血液循环的量可减少至最小程度。另外脂质体还可用于影像诊断。综上所述,在广大医药科技工作者的共同努力下,脂质体的研究和临床应用得到了迅速发展,特别是近几年开发的新型脂质体克服了脂质体原来存在的问题:如包封率、稳定性以及靶向性等。随着脂质体研究的不断深入,科研思路的不断拓宽,不同剂型间的理论互相渗透,互相补充,新的脂质体也不断出现。如先制备含药明胶微球或环糊精包含物,外面包上脂质双层,构成有固态核心的脂质体;还可以先制备含药脂质体作为核心,外面包上适宜的高分子材料为衣膜,既可提高脂质体稳定性,又可控制药物释放达到长效的目的。今后随着科学技术的进一步发展和脂质体生产工艺研究的不断深入,相信会创造出更多更好的新型脂质体,使脂质体成为临床治

疗中的一种重要手段。

参考文献:

- [1] Kirby C, Clarke J, Gregoriadis G. Effect of cholesterol content of small unilamellar liposomes on their stability in vivo and in vitro[J]. *Biochem J*, 1980, 186(2): 591.
- [2] Northfelt DW, Martin FJ, Working P, et al. Doxorubicin encapsulated in liposomes containing surfacebound polyethylene glycol: pharmacokinetics, tumorlocalization, and safety in patients with AIDS related Kaposi sarcoma[J]. *J Clin pharmacol*, 1996, 36(1): 55.
- [3] Cill PS, Espina BM, Muggia F, et al. Phase I / II clinical and pharmacokinetic evaluation of liposomal daunorubicin[J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(4): 996.
- [4] Frezard F, Michalick MS, Soares CF, et al. Novel methods for the encapsulation of meglumine antimoniate into liposomes[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2000, 33(7): 841.
- [5] Desormeaux A, Bergeron MG. Liposomes as drug delivery system: a strategic approach for the treatment of HIV infection[J]. *J Drug Target*, 1998, 6(1): 1.
- [6] Postma NS, Boerman OC, Oyen WJ, et al. Absorption and biodistribution of ¹¹¹In-diuron labelled desferrioxamine (¹¹¹In DFO) after subcutaneous injection of ¹¹¹In DFO liposomes[J]. *J Controlled Release*, 1999, 58(1): 51.
- [7] Pak CC, Erukulla RK, Ahl PL, et al. Elastase activated liposomal delivery to nucleated cells[J]. *Biochem Biophys Acta*, 1999, 1419(2): 111.
- [8] Anderson KE, Stevenson BR, Rogers JA. Folic acid PEO-labelled liposomes to improve gastrointestinal absorption of encapsulated agents[J]. *J Controlled Release*, 1999, 60(2-3): 189.
- [9] Kimura T, Kurosawa H, Goto H. Oxygen carrying capacity and oxygen supply rate of artificial oxygen carrier, Neo Red Cell (NRC) [J]. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*, 1998, 26(5-6): 455.
- [10] 全东琴, 苏德森, 顾学裘. 药物载体空白脂质体的制备及性质的研究[J]. *沈阳药科大学学报*, 1999, 16(3): 160.
- [11] Kim IS, Choi HG, Choi HS, et al. Prolonged systemic delivery of streptokinase using liposome[J]. *Arch Pharm Res*, 1998, 21(3): 248.
- [12] Ng KO, Zhao L, Lin Y, et al. The effects of polyethylene glycol (PEG)-derived lipid on the activity of target sensitive immunoliposome[J]. *Int J Pharm*, 2000, 193(2): 157.
- [13] Shimizu K, Maitani Y, Takayama K. Formulation of liposomes with soybean derived sterylglucoside mixture and cholesterol for liver targeting[J]. *Biol Pharm Bull*, 1997, 20(8): 881.
- [14] Hayashi H, Kono K, Takagishi T. Temperature sensitization of liposomes using copolymers of N-isopropylacrylamide[J]. *Bioconjug Chem*, 1999, 10(3): 412.
- [15] Duzgunes N, Pretzer E, Simoes S, et al. Liposome mediated delivery of antiviral agents to human immunodeficiency virus infected cells[J]. *Mol Membr Biol*, 1999, 16(1): 111.
- [16] Saari M, Vidgren MT, Koskinen MO, et al. Pulmonary distribution and clearance of two beclomethasone liposome formulations in healthy volunteers[J]. *Int J Pharm*, 1999, 181(1): 1.

收稿日期: 2001-03-14

• 药物不良反应 •

葛根素致血管神经性水肿 1 例

秦际芳(乌鲁木齐市养老福利院, 乌鲁木齐 830016)

关键词: 葛根素; 血管神经性水肿

中图分类号: R972

文献标识码: D

文章编号: 1006-0111(2001)04-0218-01

1 临床资料

患者, 男, 81a, 在我院治疗与养老已 4 年, 既往诊断冠心病已 10 年。无药物过敏史。反复多次心电图示: 心房纤颤。近 2d 患者主诉头晕、心慌、气短。查体: T 36.7℃, R 20 次/min, P 平均 80 次/min, BP 20/12 kPa(150/90mmHg), 双肺未闻及干湿性啰音, 心律明显不齐, 心音强弱不等, 心尖部可闻及 II 级收缩期吹风样杂音。心电图示: 心房纤颤。给予葛根素 200mg 加入 5% 葡萄糖注射液 250ml g.d, iv gtt, 24h 后患者自感到双手、眼睛有些发痒, 未在意, 也未告诉医护人员。48h 后患者眼睛痒、痛难

忍, 面部、双手肿胀感, 急忙叫护理人员。医生检查: 患者双眼睑充血、水肿, 面部、双手潮红、水肿、无皮疹。立即停用葛根素, 给予地塞米松、氯苯那敏、维生素 C 抗过敏, 4h 后患者病症减轻, 3d 后症状完全消失。

2 讨论

葛根素是目前治疗心脑血管疾病临床应用较为广泛的药物, 此例患者出现的不适症状是葛根素引起的药物变态反应, 由于及时停药并应用糖皮质激素类药物及抗过敏药物治疗, 即告痊愈。

收稿日期: 2001-04-02