

碳酸锂治疗白细胞减少22例的临床观察结果

温春光 谭锡勋 梁耀荣 潘安丽 谭路坚

指导: 黄葆钧

(第一附属医院内科)

近年国外曾有应用碳酸锂治疗白细胞减少症^[1,2], 国内有关这方面的报道尚少。我们选择一些血液病病人在白细胞减少时, 给予碳酸锂治疗, 采用自身前后对照的方法, 共观察22例, 现将其临床效果和副作用报道如下。

临床材料与方法

(一) 病例选择条件 凡血液病病人在1周内间歇2~3天连续取末梢血2~3次, 其白细胞总数均低于3,500/立方毫米, 且中性成熟粒细胞(杆状+分叶)少于1,700/立方毫米者, 选为观察对象。

(二) 基础疾病 观察病例的基础疾病计有: 急性白血病13例, 再生障碍性贫血(简称再障)5例, 淋巴瘤2例及铁粒幼红细胞贫血、活动性红斑狼疮各1例, 共22例。

(三) 治疗和观察方法 本组病例均采用自身对照方法进行观察。在最后一次末梢血检查后2~3天开始先应用其他升白细胞药物(计曾应用有肌苷, 利血生, 维生素B₄、B₆和B₁₂, 胱氨酸, 灵芝, 核苷酸, 鲨肝醇和中药以及输血等)治疗, 治疗时间为1~5个月, 作为自身对照观察; 停药后继续检查其白细胞总数及中性成熟粒细胞绝对值, 当发现达到上述选择标准时则开始应用碳酸锂治疗, 本组病例从停用其他升白细胞药物至开始应用碳酸锂治疗的相隔时间为30~40天。口服碳酸锂开始剂量每日0.6克, 连用2~3天后如无特殊不良反应, 则改为每日口服0.9~1.0克, 直至有效为止。有效后按病情需要继续投用或停用。本组病例应用碳酸锂治疗的总剂量5.4~119.3克。在整个观察阶段至少每周2次于上午早餐后卧床取末梢血作血常规检查(由同一个检验员操作)。本组在应用碳酸锂前有14例曾检查心电图、肝(血清谷丙转氨酶和脑絮试验)和肾(包括尿常规、血尿素氮、二氧化碳结合力)功能及血钾、钠、血糖, 均在正常范围, 余8例未测。对每例的基础疾病的治疗方案, 在两个治疗观察阶段内均大致相同。

治疗结果

本组病例在两个治疗阶段前的白细胞总数和中性成熟粒细胞数见表1。

表 1 治疗前的白细胞检查结果

	白细胞总数 (个/立方毫米) 平均值(范围)±标准差	中性成熟粒细胞数(个/立方毫米) 平均值(范围)±标准差
锂治疗阶段	1,934(400~3,250)±770	751(240~1,300)±464
对照阶段	2,913(2,000~3,340)±397	1,311(560~1,597)±311

在两个治疗阶段于开始用药后 9~10 天 (因星期日不采血检查, 致有些病例相差 1 天), 白细胞总数和中性成熟粒细胞数的增加值见表 2。

表 2 用药 9~10 天后的白细胞总数和中性成熟粒细胞增加值

	白细胞总数增加值(个/立方毫米) 平均值(范围)±标准差	中性成熟粒细胞增加值(个/立方毫米) 平均值(范围)±标准差
锂治疗阶段	3,832(900~9,400)±2,559	2,525(150~8,126)±2,340
对照阶段	335(-900~2,307)±844	236(-302~964)±374
P 值	<0.001	<0.001

从表 2 可见, 无论是白细胞总数抑或中性成熟粒细胞数, 用锂治疗后 9~10 天, 二者的增加值均比对照药物治疗后的增加值高, 经统计学处理, 有非常显著差异 ($P<0.001$)。

本组应用锂治疗的最低有效总剂量为 2.7 克, 最大有效总剂量为 33 克, 平均为 15 克。锂治疗阶段的最短有效时间为服药后 3 天, 最长有效时间需 53 天, 平均有效所需服药时间为 15.9 天; 对照治疗阶段最短有效时间为服药后 6 天, 最长需 119 天, 平均需 24.6。因此, 看来锂治疗的时间较短即能显效。锂治疗阶段在 96 例次白细胞检查仅 2 例次在服药 7 天后白细胞总数减少 (绝对值减少分别为 200 及 336), 另 1 例次在服药后 4 天中性成熟粒细胞减少 (绝对值减少为 158); 而对照阶段在服药 96 例次中有 26 例次于服药后 7~68 天白细胞总数仍见减少 (绝对值减少为 100~1,432), 有 31 例次于服药后 12~90 天中性成熟粒细胞仍见减少 (绝对值减少为 12~570)。

在锂治疗后 14 例再复查心电图、肾和肝功能以及血钾、钠、血糖, 与治疗前对比无大变化, 仍在正常范围。

在锂治疗期间均严密观察有无副作用。发现主要有胃肠道反应, 计恶心 13 例, 呕吐 1 例, 食欲下降 11 例, 胃区疼痛 1 例。胃肠反应多发生在服药后 2~4 天开始出现, 继续服药, 反应可减轻, 大多数病人能耐受, 少数病人加用胃复安后反应可减轻。其次副作用有口渴和尿量增加 11 例: 每日饮水量从锂治疗前平均 1,000 毫升增至 2,800 毫升; 尿量从平均每日尿量 1,700 毫升增至每日 2,800 毫升 (2,100~3,800 毫升/日)。口渴及尿量增多对患者无多大负担, 仍能继续接受治疗。其余少见副作用有手震 2 例, 头晕 1 例。手震 2 例是在每天口服碳酸锂 1 克, 在服药后第 52 和 64 天分别出现, 于停药后

第8及12天后消失。再次服药2周后未见手震再出现。此外, 锂治疗未见其他严重副作用。有1例何××(住院号277767)在135天内连续服用碳酸锂119.3克, 仅见轻度食欲下降、口渴及尿量增加, 但能耐受, 治疗前后作心电图、肝和肾功能、血钾、钠、血糖均在正常范围。

讨 论

一、锂盐治疗作用: 锂盐可用来治疗各种原因所致的中性粒细胞减少症, 如Felty综合征, 白血病及恶性肿瘤病人化疗期或化疗后的白细胞减少, 可以缩短白细胞减少时间和减轻中性粒细胞的减少。Lyman^[2]在20例小细胞支气管癌接受联合化疗和放射治疗的病者加用碳酸锂, 结果发生严重中性粒细胞减少症的持续天数较对照组明显缩短。从本组病例的观察, 13例急性白血病和2例淋巴瘤无论在化疗期及化疗后白细胞减少时给予碳酸锂, 都见有白细胞及中性成熟粒细胞增多, 因而可减少感染机会和缩短因白细胞减少所需的化疗休息期。此外, 据报道, 锂盐还用于治疗再障、先天性中性粒细胞减少症亦有一定疗效。本组再障5例以及活动性红斑狼疮、铁粒幼红细胞贫血各1例, 在用锂盐后都有白细胞总数及中性成熟粒细胞增加, 亦显示一定疗效。

二、锂盐的副作用: 锂盐常见副作用有恶心、呕吐、头晕、腹痛、腹泻、多尿及口渴等, 少见副作用有步态不稳、震颤、抽搐, 严重时出现意识模糊、谵妄, 甚至昏迷^[4]。本组所见的副作用有恶心、呕吐、胃区疼痛共15例(15/22), 与Lyman^[2]报告20例中有14例(14/20)恶心或呕吐相近; 至于本组所见的食欲下降、口渴、尿量增加则在Lyman报告中却未提及。本组还有手震2例(2/22), 与Lyman报告(1/20)相近。此外在Lyman报告还有衰弱(16/20)、吞咽困难(9/20)、嗜眠症(7/20)、粘膜炎(2/20)及可逆性尿崩症(1/20), 而在本组病例则未有见到。根据我们对本组病例治疗的观察, 副作用一般不属严重, 病人可以耐受, 且继续用药未见增剧, 甚至可以减轻或消失。

三、锂盐使白细胞增高机制: 1973年Tisman^[3]等报告锂能刺激粒系集落形成细胞(CFU-C即粒系定向干细胞)的数目, 使生长速度增加; 在集落刺激活力(Colony-stimulating activity, CSA)缺乏时, 锂对CFU-C不发生刺激作用。这可解释锂盐在多数情况下有使粒细胞增加的作用, 而在少数情况下也有可能无效的原因。本组有2例次无效, 推测可能属此原因。Rothstein^[1]曾报告在12例用锂盐治疗的患者证明, 在血液中性粒细胞升高的同时, 全血中性粒细胞池、循环池和边缘池均比正常对照组明显升高。锂盐还可使中性粒细胞的寿命延长和增强中性粒细胞向炎症区迁移的能力。

参 考 文 献

- [1] Rothstein G et al, N Engl J Med 298:178, 1978
- [2] Lyman G H et al, N Engl J Med 302(5):256, 1080
- [3] 国外医学(输血及血液学分册): 4(2):110, 1981
- [4] 甄中科: 护理杂志 第4期172页, 1980年