维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1991年第16卷第3期

躁狂症，碳酸锂，锂比值，治疗

180-184

碳酸锂治疗躁狂症时锂比值的探讨

第一医院精神病学教研室 王克勤 张逢春
中心实验室 许 炜 唐文淦
重庆市第一精神病医院 罗晓坡 段诚凤
重庆市第二精神病医院 王宪彬

提 要 39例躁狂症病人分别单用锂盐或合并氯丙嗪治疗，在血药浓度达到稳态时及继续治疗四周后，两次测定血浆锂、钠和钾浓度，红细胞锂及锂比值；其中合并用药组第二次抽血时氯丙嗪平均已停用17±8.5天。发现单用锂盐组大多数（约83%）在病情好转或缓解后锂比值升高。合用氯丙嗪可使红细胞锂平均升高31%，锂比值升高20%。血浆锂与红细胞锂及锂比值相互呈正相关（r=0.713，0.885及0.929，P<0.001）。性别、家族史及血浆钠、钾水平与锂比值均无关

关键词 躁狂症；锂比值；碳酸锂；氯丙嗪
中图分类号 R977.41

在锂盐治疗躁狂症的过程中，寻找一个能预测疗效的指标，一直是许多学者试图解决的问题。七十年代以来，国外学者以红细胞作为外周模型，以红细胞锂/血浆锂比值（简称锂比值）作为观察指标，曾在诊断分型、预测锂盐疗效及监测锂中毒等方面进行过一些研究。本文以躁狂症病人作为研究对象，观察在锂盐治疗过程中，不同临床相及合并用药对红细胞内外锂分布的影响。

材料及方法

1. 研究对象 本组包括1986年9月～1988年2月本院精神科、重庆第一及第二精神病医院的住院躁狂症病人共39例，均符合研究用诊断标准(RDC)[1]，并经检查排除高血压、心及肾等躯体疾患。其中男13例，女26例；年龄范围为17～51岁，平均28.3岁。

2. 实验步骤 39例分为单用锂盐组和合并氯丙嗪组。

单用锂盐组 碳酸锂逐渐增加至治疗量（约1000～2500mg/d），至少7天后才第一次抽血。以后碳酸锂用量不变，继续治疗至少一月，再第二次抽血待测。

合并用药组 对部分难以管理的病人，采用碳酸锂合并氯丙嗪治疗。碳酸锂用药程序同前，氯丙嗪则在7～10天内逐渐加至100mg～300mg/d，维持约7天，待第一次抽血后，氯丙嗪逐渐减量，至第二次抽血时，氯丙嗪已停用至少7天以上。

治疗过程中，每天药量分2～3次服用，抽血前一天的末次剂量在9:00P.M.服用，第二天在8:30～9:00A.M.间抽血，每次抽血5ml，抽血前禁食。每例病人在治疗开始时及二次抽血的当天，均以Bech-Rafaelsen躁狂量表(BRMS)[2]评分，而以<5分作为临床缓解。并在第二次抽血的同时，检查记录病人的副反应。

3. 标本处理及测定 抽取静脉血5ml置肝素抗凝管中，在3h内处理。先按温氏法测定红细胞比积(Hct%)，再吸取1ml全血移入另一试管内，剩余全血经离心后，将血浆移入又一试管，然后用胶塞封闭此二试管口，置－20℃冰冻保存，待所有采样完成后一起测定。全血经低温冰冻后，红细胞会自然破碎。可在测定前先将标本摇匀，再以3000转/分离心10min，吸取上清液测定，是为全血锂。原先移置的血浆测定数值为血浆锂。使用日本岛津公

维普资讯 http://www.cqvip.com

司的AA-646型原子吸收分光光度计测定锂含量。经测定其平均回收率为95.5%，平均批内变异系数为1.9%。红细胞锂和锂比值通过计算得出：

$$\text{红细胞锂}=\frac{\text{全血锂}-\text{血浆锂}\times(1-\text{Hct\%})}{\text{Hct\%}}$$

$$\text{锂比值}=\text{红细胞锂}/\text{血浆锂}$$

在测定血浆标本锂含量后，再用美国IL公司的IL-643自动计算火焰光度计测定血浆钠、钾浓度。

结　果

1. 一般资料 单用锂盐组24例，每日碳酸锂用量为1470±550mg。完成二次抽血者18例，（男5，女13）。合并用药组15例，每日碳酸锂用量为2000±560mg，氯丙嗪每日用量为296.7±211.7mg。完成二次抽血者10例（男6，女4）。合计完成二次抽血者共28例，11例男性每日碳酸锂用量为2140±700mg；17例女性每日碳酸锂用量为1310±300mg。

单用锂盐组开始用药至第一次抽血，共间隔16±3.2天，第一次抽血与第二次抽血，又间隔37±8.7天。合并用药组开始用药至第一次抽血，共间隔19±7.8天，第一次抽血与第二次抽血，间隔43±18天，第二次抽血时氯丙嗪已停用17±8.5天。

2. 红细胞内外锂浓度及相互关系 39例病人血浆锂为0.355～1.439mmol/L；红细胞锂为0.065～0.699mmol/L；锂比值为0.096～0.639，平均锂比值为0.36±0.144。血浆锂、红细胞锂及锂比值三者之间相互呈正相关（r=0.713，0.885及0.929，p均<0.001），其中以红细胞锂与锂比值相关性最高（r=0.929）。

3. 各组锂比值的比较 将28例完成二次抽血者的前后二次血浆锂、红细胞锂及锂比值进行比较，结果见表1。单用锂盐组第二次锂比值显著高于第一次锂比值（p<0.01）。合并用药组第一次测得的红细胞锂较停用氯丙嗪后第二次测得者平均高31%（p<0.01），而锂比值平均高20%（p<0.01）。然而，比较两组前后二次血浆锂则无显著差异（p均>0.05）；故两组前后二次的锂比值差异可以排除血浆锂的影响。此外，前后两次测定的血浆钠、钾均无显著差异。

全组第二次抽血者共28例，男11例，女17例；有精神病家族史者11例（二级以内亲属），无家族史者17例；有副反应者10例，无副反应者18例。据此比较血浆锂及锂比值的结果见表2。男女之间的血浆锂有显著差异（p<0.01），而锂比值却无显著差异。至于是无精神病家族史和副反应对血浆锂及锂比值均无明显影响。

4. 疗效 单用锂盐组，开始用药时BRMS评分为16.5±4.9分，第一次抽血时评分为11.8±4.5分。第二次抽血时，有15例临床已见缓解，BRMS评分均<2分；3例病情好转，BRMS评分从开始用药时的24、17及22分分别降至8、6及14分。15例缓解者

表1　二次血标本的血浆锂、红细胞锂及锂比值比较

	例数	碳酸锂用量	第一次血标本		
		(mg)	血浆锂(mmol/L)	RBC锂(mmol/L)	锂比值
单用锂盐组	18	1470±610mg	0.80±0.266	0.266±0.182	0.303±0.126*
锂盐+氯丙嗪组	10	1920±600mg	1.04±0.260	0.487±0.263*	0.437±0.157*
	例数	碳酸锂用量	第二次血标本		
		(mg)	血浆锂(mmol/L)	RBC锂(mmol/L)	锂比值
单用锂盐组	18	1470±610mg	0.79±0.259	0.295±0.180	0.350±0.135*
锂盐+氯丙嗪组	10	1920±600mg	0.96±0.210	0.371±0.231*	0.365±0.177*

* P<0.01

维普资讯 http://www.cqvip.com

表2 性别、家族史及副反应与血浆锂、锂比值的关系

	例数	血浆锂(mmol/L)	锂比值
男	11	1.0 ±0.234*	0.423±0.147
女	17	0.75±0.219*	0.312±0.135
有副反应者	10	0.91±0.321	0.363±0.139
无副反应者	18	0.82±0.210	0.351±0.152
有家族史者	11	0.84±0.265	0.365±0.118
无家族史者	17	0.86±0.253	0.349±0.168

*P<0.01,

中，有3例的第二次锂比值低于第一次锂比值，其它12例病情缓解者及3例病情好转者第二次锂比值均高于第一次锂比值。合并用药组开始用药时，BRMS评分为18.5±5.3分，第一次抽血时评分为9.8±4.5分，第二次抽血时，9例缓解，BRMS评分均<4分；1例好转，BRMS评分从开始用药时的26分降至14分。单用锂盐组未完成二次抽血者6例，2例因病情缓解自动出院，4例因中途加用氯丙嗪。合并用药组未完成二次抽血者5例，均因氯丙嗪减量后病情波动，以致无法停用氯丙嗪。由于临床条件的限制，病人未能随机分组，因此两组疗效不宜对比。

讨　论

使用锂盐治疗躁郁症时，红细胞锂浓度明显低于血浆锂浓度，与脑脊液锂浓度相接近，红细胞锂/血浆锂比值一般在0.2～0.6之间[3]。本研究对39例躁狂症病人测定所得的锂比值范围与国内外报道相似。为排除血浆锂的高低对锂比值的影响，本文从两组第二次抽血者中选出血浆锂在0.8～0.9mmol/L之间者6例，其锂比值范围为0.196～0.482，最低者与最高者相差2.5倍。说明不同病人的锂比值在血浆锂相差不大的情况下，可以存在较大的个体差异。

在临床工作中，一般通过测定血浆锂浓度来调整药量，而血浆锂与细胞内锂的关系目前报道尚不一致。本文将两组各次抽血所得的数据分别做血浆锂与红细胞锂、锂比值的相关分析，发现随着血浆锂浓度的升高，红细胞锂和锂比值均有明显的升高趋势。这表明在临床工作中，以血浆锂浓度作为指导临床用药的依据，对大多数病人仍有一定价值。而在用锂比值作为观察指标进行临床研究时，则需考虑血浆锂不同所造成的影响，否则将会影响研究结果的准确性

对单用锂盐组病人二次测得的锂比值进行比较，大多数（约83%）病人的第二次锂比值高于第一次锂比值，同时这部分病人均获得临床好转或缓解。Elizur等[4]对31例双相情感性病人的研究也发现在排除血浆锂的影响后，缓解期病人的锂比值明显比躁狂期和抑郁期高。这提示锂比值在双相情感性疾病中具有状态性指标的特征。Swann等[5]发现躁狂症病人在锂盐治疗过程中，红细胞锂及锂比值均有升高，而在治疗5天和16天后，疗效好的病人，其锂比值高于疗效差者。本组病人由于临床条件的限制，单用锂盐组完成二次抽血的病人均为有效者，故未能探讨这问题。对3例第二次锂比值低于第一次锂比值者，主要考虑与个体差异有关。

对合并用药组，同样采用自身对照法。根据文献报道，单用锂盐治疗时，早期锂比值较低[3,5]。我们在治疗早期用氯丙嗪合并锂盐，以观察氯丙嗪能否升高锂比值，这样可排除锂盐治疗过程和病情好转对锂比值的影响。至于停用氯丙嗪至第二次抽血的间隔时间，本文的实际停药时间为17±8.5天，最短者也在8天以上，已大大超过了氯丙嗪的7个半衰期，从药理基础理论上讲，可以认为氯丙嗪已从体内基本消除，而失去其药理作用。实验结果发现，合用氯丙嗪时测得的红细胞锂较停用氯丙嗪后测得者平均高31%，锂比值平均升高20%。Ostrow等[6]在体外实验中发现氯丙嗪浓度为3×10^{-5} M时可使锂比值升高50%，本研究的结果基本与其一

维普资讯 http://www.cqvip.com

致。这提示在治疗早期合用氯丙嗪可以加快锂进入细胞；在血锂浓度稍低时，合用氯丙嗪有可能使细胞内锂达到有效水平。目前已发现锂主要通过可饱和性被动扩散进入神经细胞[7]。Thellier 等[8]用鼠脑研究发现，当血锂浓度超过 1mmol/L 后，神经细胞体内锂浓度达到饱和，即使再升高细胞外锂浓度，神经细胞体内锂浓度也不再升高，在新皮质、纹状体及丘脑这种饱和效应尤其明显。由于锂在红细胞内外的转运方式与神经细胞类似[3,7]，Pandey等[9]的体外实验已发现酚噻嗪类药物能使被动扩散进入红细胞的锂增加。结合本研究的结果可以认为，当血锂浓度超过 1mmol/L 后，合用氯丙嗪有可能改变神经细胞体内的饱和效应，使神经细胞体内的锂浓度升高，造成中毒危险。

在28例完成第 2 次抽血者中，对有无副反应者进行比较，血浆锂及锂比值均无显著差异。说明副反应可能是个体之间对锂盐的耐受性不同。根据性别分组，男性血浆锂显著高于女性，这与男性锂盐用量高于女性有关。男性平均锂比值似乎高于女性，但统计分析无显著意义。

总之，通过本研究可初步得到以下结论，红细胞锂和锂比值在一定程度上受血浆锂的影响，表现为显著正相关。在锂盐治疗过程中，随着病情的好转及缓解，大部分病例的锂比值可见升高。合用氯丙嗪可明显升高红细胞锂和锂比值。有关锂比值的临床意义问题值得进一步研究探讨。

参 考 文 献

[1] 杨权，等译. 华西医科大学精神病学研究室 1986；13

[2] Bech P, et al. Acta Psychiat. Scand. 1979；59:420

[3] Goodnick PJ, et al. Lithium. In:Lajtha A.(ed). Handbook of Neurochemistry Vol 9(Sec). New York Plenum Press 1985；105

[4] Elizur A, et al. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 1985；9:167

[5] Swann AC, et al. Psychiatry Res. 1987 20:1

[6] Ostrow DG, et al. Biol. Psychiatry 1980 15:723

[7] Reiser G, et al. Brain Res. 1982 252:247

[8] Thellier M, et al. Brain Res. 1980 199:175

[9] Pandey GN, et al. Clin. Pharmacol. Ther. 1979 26:96

（收稿日期 1991—01—29）

LITHIUM RATIO IN LITHIUM CARBONATE TREATMENT OF MANIA

Wang Keqin, et al

Department of Psychiatry, The First Hospital

This paper reports 39 cases of manic patients treated with lithium carbonate or lithium carbonate plus chlorpromazine. Levels of plasma lithium, sodium and potassium, erythrocyte lithium and lithium ratio were determined when the blood lithium had reached the steady state and continued 4 weeks of treatment respectively. The mean duration of ditcontinuing chlorpromazine at the second time of determination in the combined drug group was 17±8.5 days. We found most lithium treated patients (83%) who got improvement or remission showed elevation of their lithium

维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1991年第16卷第3期

卵巢，去甲肾上腺素，雌激素，孕激素

184-188

卵巢中去甲肾上腺素含量和血清雌、孕激素水平相互关系的研究

生殖生理教研室 文 慧* 沈稚芳 R335.5

提 要 利用荧光分光光度法测定了动情周期中大鼠与未成熟鼠卵巢组织中的NE含量，同时用放射免疫法测定其血中雌、孕激素的水平。结果表明动情周期中大鼠卵巢NE含量与血清雌、孕激素水平均有周期性波动，其中NE含量变化与孕激素水平变化间有显著的直线依存关系。未成熟鼠的NE与性激素含量明显低于成年大鼠。作者认为，性成熟前卵巢NE含量低，其内分泌功能处于相对静止状态；而性成熟后，NE含量增多，可能促进卵巢内孕激素的合成

关键词 卵巢；去甲肾上腺素；雌激素；孕激素；大鼠

中图分类号 R335.5

很多学者对支配卵巢的神经的来源及其在卵巢组织中的分布进行了形态学的研究，组化法显示卵巢组织中有丰富的肾上腺素能神经[1~3]，但对于卵巢肾上腺素能神经的生理作用则研究较少。Fyling[4]首先提出，肾上腺素能神经可以调控孕酮的合成。也有学者指出，卵巢中的儿茶酚胺在某些方面参与卵巢功能的调控，如卵泡生长、排卵以及孕酮合成等，故卵巢中的儿茶酚胺可能和垂体—性腺轴的功能活动有关[5]。Farrar[6]与Garris[7]先后研究了豚鼠卵巢中去甲肾上腺素（NE）水平和卵巢活动有无关系，但意见不一。Ben-Jonathan[8]和Bahr[9]分别对大鼠和猪卵泡液中的NE含量进行了测定，并认为卵泡液中的NE水平和卵巢功能活动有关。但是，卵泡液中的NE水平并不能完全反应卵巢组织中作为神经递质的NE水平，关于大鼠卵巢内的神经递质在动情周期中的变化以及这种变化和卵巢功能的关系，至今鲜见报道。本工作即利用荧光分光光度法测定了动情周期中各期大鼠和未成熟幼鼠卵巢组织中的NE含量，并用放射免疫分析法测定了血清中的雌二醇（E_2）和孕酮(P)水平，以观察大鼠卵巢中NE含量变化和卵巢合成甾体激素之间的关系，分析神经因素在性成熟后卵巢内分泌调节中的作用。

材料和方法

1. 动物

（1） 选用体重180～250g雌性wistar大鼠，自然光照，室温25℃左右。每日进行阴道涂片，以监测其动情周期，1～2周后，选择具有规则4～5天

* 研究生

ratio. On the average, chlorpromazine can increase the erythrocyte lithium by 31% and lithium ratio by 20%. Plasma lithium, erythrocyte lithium and lithium ratio were in positive correlation. Sex, family history, Plasma sodium and potassium level showed no correlation with their lithium ratio

KEY WORDS Mania; Lithium Ratio; Lithium Carbonate; Chlorpromazine