

文章编号:1003-2754(2005)03-0196-04

中图分类号:R742.4



# 肝豆状核变性的药物治疗

杨任民

编者按:杨任民教授,毕生致力于肝豆状核变性的研究,有丰富的临床经验,特约此讲座,以飨读者。

肝豆状核变性(WD)是常染色体遗传的铜代谢障碍疾病,人群中携带者频率约为0.011,基因频率为0.0056,发病率平均约3/10万人口。本病属少数可以治疗的神经遗传病之一,早期(尤其是症状前)诊断和及时、确切的药物治疗常可获得与健康人一样的生活和寿命。

## 1 金属络合剂

WD的治疗,目前仍以金属络合剂为主。业已证实,一个A离子(或原子)与几个B离子(或分子),或几个B离子和C离子(或分子)以配位键的方式结合,形成具有一定特性的复杂化合物,称做络合离子。在任何状态下,由络合离子或络合分子组成的化合物,称做络合物。络合物的中心离子(M)同配位体(L)之间是依赖配位键相结合(L→M),这种结合也称络合。作为金属络合剂就是属于络合物中所含的原子,它提供电子对中心离子(有毒金属离子)以配位键相结合,生成络合物。值得注意的是,有害金属离子进入机体后,绝大部分与体内各脏器内的各种氨基酸、蛋白质和核酸的氨基、羟基及磷酸根等所谓“内源性络合剂”相结合,仅很少部分以游离金属离子存在。因此,作为治疗WD的络合剂,首先必须具有取代已在脏器内与金属离子相结合的“内源性络合剂”进行配位基交换反应。其次,体内还存在着原有的多种金属离子,如Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>等,也与有毒金属离子Cu<sup>2+</sup>竞争络合。因此,络合剂对铜离子的促排效果,可用下列公式说明:

$$E = K_{ML} \cdot D_L / aL + [Ca^{2+}] \cdot K_{cal}$$

E:金属络合剂对Cu<sup>2+</sup>促排效果;M:进入机体内的Cu<sup>2+</sup>;L:金属络合剂;K<sub>ML</sub>:络合物稳定常数;D<sub>L</sub>:络合剂的剂量;K<sub>cal</sub>:Cal(Ca<sup>2+</sup>,代表体内原有金属离子)的稳定常数

由此可见:E值越大,络合剂的排铜效果越好。影响驱铜效果与以下几点有关:(1)络合剂的毒性:因WD需长期驱铜,且D<sub>L</sub>越大,E值也越大,因此络合剂必须毒性小,能长期及较大剂量应用。(2)络合剂排出速度:如排出速度>体内络合配位基交换反应的速度,那么应无络合效果。(3)络合剂与金属离子的亲和力:络合剂与体内金属离子的亲和力必须小于与铜离子的亲和力,否则不仅不能有效排出体内累积的铜离子,反而将体内必须的金属离子排出体外,引起后者缺乏。如依地酸钠在体内排锌、钙等体内金属离子作用超过排铜作用10倍以上,因此,虽亦有排铜作用,而不能改善临床症状,甚至反而使症状加重。(4)在机体正常体温和体液pH值条件下,能进行配位基交换反应。(5)络合剂分子本身的极性小,亲脂性强,则易于透过细胞膜,将与细胞内“内源性络合剂”结合的铜,进行配位基交换反应(AM+L⇌A+ML;M:Cu<sup>2+</sup>,L:络合剂,A:“内源性络合剂”),才能将体内已结合的铜排出体外,以恢复“内源性络合剂”的正常生理功能,改善临床症状。(6)与Cu<sup>2+</sup>结合形成的络合物的稳定常数>Ca<sup>2+</sup>等体内金属离子的稳定常数。

因此,临床曾先后应用二巯基丙醇(BAL),二乙烯三胺五醋酸、三乙烯-羟化四甲胺和依地酸钙钠等金属络合剂治疗WD,但大多因副作用大,或驱铜作用低,或与体内其它金属离子结合大于与Cu<sup>2+</sup>结合等原因,临床疗效不佳,而被淘汰。故金属络合剂种类繁多,按其化学结构将临床曾用于治疗WD的络合剂分为:(1)巯基或含硫化合物:如二巯基丙醇、二巯基丁二酸和二巯基丁二酸钠、二巯基丙磺酸钠和青霉胺等;(2)多胺多羧类化合物,如依地酸钙钠和依地酸钠等;(3)其他类化合物,如盐酸三乙四胺双盐酸盐等。根据大量临床资料证明,WD的驱铜治疗,以巯基络合剂的疗效最佳。

### 1.1 青霉胺(D-penicillamine, PCA)

青霉胺为青霉素的分解产物,是含有巯基的氨基酸。临床应用的是正-乙酰-消旋-青霉胺(N-acetyl-DL-penicillamine)或右旋-青霉胺(D-penicillamine)。PCA为白色或近白色的细微结晶性粉末,极易溶于水。口服1h约57%被吸收,并很快达血液浓度的高峰,分布全身,但仍以血浆为主。PCA在WD患者体内与血浆和组织中沉积的一价和二价铜离子结合成稳定的青霉胺-一价铜复合物和Cu-PCA混合价复合物从肾脏排出;另一方面,PCA可诱导MT合成,后者与铜形成无毒性复合物,以降低铜累积引起的症状。作者等对62例WD用PCA 30mg/(kg·d),分3次服以驱铜治疗,尿排铜从治疗前的69±4μmol/L增至312±27μmol/L。由于PCA排铜效果显著,因此,自Walshe(1956)率先用PCA治疗2例WD以来,长期为国内、外临床医师治疗WD的首选药物。但是,近半个世纪的临床实践证明,PCA的不良反应较多,早期可发生消化道症状和过敏反应,少数可引起白细胞或(及)血小板减少、溶血性贫血等;尤其是长期服用PCA过程中,往往发生皮肤紫癜,少数可引致粒细胞缺乏和再生障碍性贫血;部分患者还可引致系统性红斑狼疮、重症肌无力及胃炎-肺出血综合征(Goodpasture syndrome)等免疫性疾病。不少患者由此而被迫停药。正如Walshe在柳叶刀杂志指出:“WD的治疗必须期待有新的驱铜药以补充PCA的不足”。作者等用PCA治疗128例WD,45例(35.2%)发生一种或一种以上不良反应,出现不良反应的时间为数小时~66天,其中66%于1~14天间发生。不良反应的临床表现为:18例白细胞减少,其中1例骨髓象呈明显抑制,符合再生不良性贫血;药疹10例,其中2例伴高热;皮肤紫癜6例,其血小板降至60×10<sup>9</sup>/L以下,2例伴鼻衄和齿龈出血;食欲不振与恶心呕吐各2例,腹胀腹泻与便秘各1例。

收稿日期:2005-01-07

作者单位:(安徽中医学院神经病学研究所,安徽合肥230061)

1.2 二巯基丁二酸钠 (sodium dimercaptosuccinate, DMS-Na)及二巯基丁二酸(dimercaptosucci acid, DMSA)

DMS-Na 是1954年中国医学科学院上海药物研究所为治疗锑剂中毒而筛选出来的一种供静脉使用的广谱金属解毒药,并于近年合成DMSA口服胶囊。

1.2.1 理化性状与体内过程 白色粉末,具硫臭味;易吸水潮解,水溶液呈无色或微红色,如呈土黄色或混浊则不能使用。溶液性质不稳定,久置毒性增大,必须使用前临时新鲜配制。静脉注射DMS-Na 1g后30min,尿中排泄的巯基量约为注入量的40%,4h内80%排泄。故重复注射体内无蓄积。进入体内后,DMS-Na含有2个-SH,可将已与体内“内源性络合剂”结合的金属离子夺出,生成离解度低、毒性也低的硫醇化合物(mercaptide),从肾脏排出,以解除金属离子对

组织的损害。

1.2.2 尿排铜及临床疗效 作者等(1987)用DMS-Na治疗65例WD,以1g静注每日2次,4周为1疗程,尿排铜从疗前的平均431.80±25.41μg/24h,显著增高至920.75±88.90μg/24h;52例(88%)临床症状改善。作者等1990年又以同样方法,6周为1疗程,治疗25例WD患者,尿排铜从疗前平均334.28±100.48μg/24h增至783.97±392.81μg/24h;18例(72%)临床症状改善(见表1、表2)。

作者等(1995)对20例WD口服DMSA 70mg/(kg·d)8周,结果为7例显效,12例改善,仅1例无效。尿排铜量:疗前为6.65±1.26μmol/24h,疗后平均为11.95±1.04μmol/24h,较疗前显著增高(P<0.01)。每周间尿排铜量比较,以第4、5周排铜量最高,第8周最低(见表3)。

表1 口服DMSA治疗WD 4周(1疗程)的疗效观察

报告者	报告年份	例数	用量	临床疗效	尿排铜效果	
					治疗前	治疗后
张颖冬、杨任民	1990	22例	成人2gBid、儿童1gBid	改善13例(59%)	289.48±120μg/24h	1169.38±588.53μg/2h
杨任民等	1990	20例	70mg/(kg·d)	改善19例(95%)	6.65±1.26μmol/24h	11.95±1.04μmol/24h
何光远、杨任民等	1998	60例	40mg/(kg·d)	改善47例(78.3%)	4.71±2.30μmol/L	16.44±9.10μmol/L
任明山、杨任民等	1998	40例	75mg/(kg·d)	改善30例(75%)	5±4μmol/L	17±8μmol/L

表2 DMS-Na静注治疗WD的疗效

报告者	报告年份	例数	用量	临床疗效	尿排铜	
					治疗前	治疗后
韩咏竹、杨任民等	1998	28	成人1.0~2.0g、儿童0.5~1.0g 静滴	26例(92.8%)	5.399±2.588μmol/L	16.993±7.903μmol/L
杨任民等	1987	65	1g, Bid 静推	52例(80%)	6.8±0.4μmol/L	14.5±1.4μmol/L

表3 服DMSA前与疗后逐周尿排铜量比较(平均值)

	尿排铜量(μmol/24h)	P值(与疗前比较)
疗前	6.65	
服药后第1周	12.45	<0.01
第2周	12.03	<0.05
第3周	10.85	<0.01
第4周	12.69	<0.01
第5周	13.18	<0.01
第6周	12.45	<0.01
第7周	12.3	<0.01
第8周	8.97	<0.05
平均	11.95	<0.01

LD<sub>50</sub>为2730mg/kg;犬和猴分别注射DMS-Na 1.5g/kg和3.0g/kg均能耐受;人静注3.2g/2h后,亦无异常反应。常见的不良反应有:(1)胃肠道反应:如轻度恶心、呕吐、腹胀、食欲减退等。作者等用DMS-Na治疗65例,9例(13.8%)出现胃肠道反应;1990年2组42例口服DMSA病例中,仅7例(16.6%)出现轻度腹胀、食欲减退,但不需停药,数天后上述症状自行消失。(2)过敏反应:主要表现为伴有发热的药物性皮疹,65例静注DMS-Na组仅发生2例(3%),1990年2组42例DMSA口服组也发生2例(4%)。(3)皮肤粘膜出血:文献中未见皮肤粘膜出血的报道,但作者等65例Na-DMS组中14例(21.5%)发生鼻衄或(及)牙龈出血,4例(6%)发生明显皮肤紫癜;20例DMSA组中12例(60%)发生鼻衄或(及)牙龈出血,皮肤紫癜2例(10%)。究其原因,主要为药物引致血小板减少所致,输注血小板后迅速恢复(见表4、表5)。

1.2.3 不良反应 本药毒性较小,小白鼠腹腔注射,

表4 DMSA治疗WD的副反应

报告者	报告年份	例数	用药剂量及时间	胃肠道反应	皮肤紫癜	鼻衄/齿龈出血	过敏反应
张颖冬、杨任民	1990	22	成人4g/d×4w、儿童2g/d×4w	18.2%	45.5%	18%	9%
杨任民、江停战等	1995	20	70mg/(kg·d)	0	5%	30%	0
任明山、杨任民等	1998	42	70mg/(kg·d)	16.6%	10%	60%	4%
何光远、杨任民等	1998	60	70mg/(kg·d)	5%	18.3%	33.3%	3.3%

表5 DMS-Na 治疗WD的副反应

报告者	报告年份	例数	用药剂量及时间	皮肤粘膜出血	胃肠道反应	过敏反应	无力及(或)关节病痛
任明山、杨任民等	1998	42	2g/d	21.5%	13.8%	3%	
韩咏竹、杨任民等	1998	28	成人1.0~2.0g/d, 儿童0.5~1.0g/d	39.2%	15.7%	7.1%	7.1%
杨任民等	1987	64	1g Bid	28.12%	17.1%	3.1%	

1.3 二巯丙磺酸钠 (sodium dimercaptosulphonate, DMPS)

DMPS 又名 Unithol, 是BAL 分子中的羟基被磺酸基取代而成, 它由前苏联 Петрунькин 等(1951)合成。

1.3.1 理化性状 白色结晶状粉末, 易溶于水, 呈无色透明溶液, 具有轻微硫化氢(HS)的臭味。性质稳定, 耐热, 140℃经2h 仍不分解。毒性低于BAL。用<sup>35</sup>S标记的DMPS皮下注射后30min 血浓度达高峰, 2h 则降低为14.2%, 6h 下降至2.4%, 24h 完全消失, 多次重复给药, 血浓度似第一次一样, 说明无蓄积作用。DMPS 进入体内后, 被氧化为四硫化化合物, 后者仍具有2个-SH, 故仍能将与“内源性络合剂”已结合的铜离子夺出, 络合后自肾脏排出, 以解除铜离子对细胞酶系统的抑制作用。

1.3.2 尿排铜及临床疗效 Kononov(1957)首先报道应用DMPS 治疗WD 患者, 疗效不明显。国内赵葆洵(1964)以DMPS 治疗5例WD 患者, 其使用DMPS 0.125g, 肌内注射, 每日2次, 共注射10~50d 不等, 临床改善3例, 2例无效。作者等(1998)应用DMPS, 1g 溶于5%葡萄糖溶液40ml 静推, 1d q6h, 2d q8h, 3d~6d bid, 6d 为1疗程, 共8个疗程, 治疗50例WD 患者, 疗前尿排铜平均为4.882±2.794μmol/L, 疗后平均为41.943±3.296μmol/L, 较疗前平均增加8倍, 39例(78%)临床症状改善, 其中显效21例(42%)。

1.3.3 不良反应 一般认为DMPs 毒性小, 安全度大, 治疗量与中毒量之比为1:20; 小鼠皮下注射DMPS 的LD50 为2000mg/kg, 而BAL 仅为113mg/kg, 即DMPS 较BAL 毒性小20倍。文献报道的不良反应有: 头晕、头痛、食欲不振、恶心、呕吐等胃肠道反应, 药物性皮炎, 口腔发炎, 四肢酸痛, 心悸, 血压升高等。作者等50例统计为: 白细胞减少(<3.0×10<sup>9</sup>/L)3例(6%), 胃肠道反应9例(18%), 轻度鼻衄及牙龈出血12例, 发生皮疹13例(26%), 其中5例(10%)伴发热。

1.4 三乙四胺双盐酸盐 (Trethylene tetramine dihydrochloride, TETA)

又称曲恩汀 (Trientine), 此药主要作用为排铜和排镍, 作用机制与青霉胺相似, 起效虽快, 排铜效果不如青霉胺。TETA 是一种白色粉末, 易溶于水。口服易吸收。大鼠经口给药LD50 为270mmol/kg(5.535mg/kg)。临床用量为12g/d 分3次饭前口服。其不良反应有: 骨髓抑制、肾毒性(狼疮性肾炎)、EPS 皮肤损害、幼红细胞贫血、横纹肌溶解症等。由于TETA 价格昂贵, 有严重不良反应, 且排铜效果较差等缺点, 自1969年Walshe 首先用于对PCA 有毒性反应的WD 患者, 1982年美国食物与药物管理局(FDA)指定TETA 为不能耐受PCA 治疗的WD 患者的专门药物以来, 迄今仍未能被广泛应用。

2 硫酸锌和葡萄糖酸锌

Schou Wink(1961)首先给2例口服青霉胺的WD 患者加服硫酸锌, 认为可增强前者疗效。Hoogemaad(1978~1984)对2例接受硫酸锌治疗的WD 患者长期观察, 疗效较显著。近代研究证实, 锌制剂的驱铜机制为: (1)锌制剂在肠道内竞争性地抑制食物中的铜吸收, 使后者从粪便中排出增加; (2)锌制剂能强力促进小肠粘膜细胞内合成金属硫蛋白(MT), 后者与Cu<sup>2+</sup>结合高于Zn<sup>2+</sup>的结合, 使铜形成无毒性的结合态, 然后随肠粘膜脱落从粪便排出; (3)锌可诱导肝细胞生成MT, 后者与肝铜结合形成无毒的复合物沉积肝脏。

作者等(1986)对60例WD 患者口服10%硫酸锌10ml, 每日3次, 3周为1疗程, 48例(80%)症状改善; 其中50例治疗前后尿排铜从疗前平均360.84±27.69μg/24h 增至515.88±55.49μg/24h(P<0.01)。硫酸锌的不良反较轻, 60例口服硫酸锌组中, 21例(35%)在治疗过程出现一过性不良反应, 其中上腹部隐痛7例次, 恶心呕吐及口唇发麻各6例次, 食欲减退2例次。这些胃肠道反应可能是由于硫酸锌在胃内易与胃酸发生化学反应产生氯化锌, 后者引起胃粘膜刺激、出血性糜烂所致。因此, 我们改用葡萄糖酸锌替代硫酸锌。

作者等(1989)对31例WD 患者口服葡萄糖酸锌观察4周, A组20例口服1.6g/d, B组11例口服0.8g/d, 结果为: A组尿排铜均较疗前显著增高; 而B组尿排铜略增高, 统计学无显著性。临床症状, A组14例(70%)改善, B组8例(66%)改善。不良反应: 葡萄糖酸锌A组20例中4例(20%)出现一过性恶心、呕吐、纳差及上腹部不适, B组未出现有不良反应。

3 肝豆汤(片)

中医古代文献对本病缺乏系统的阐述。内经云: “诸风掉眩皆属于肝”。本病一般有肢体震颤、肌僵直、易暴易怒、言语不清、口臭涎流、大便燥结诸症。作者等发现WD 患者多具有舌质红或偏红, 舌苔黄或黄腻, 脉弦数或弦滑。在治疗过程中出现面红、身热、头目眩晕、呕吐苦水, 我们曾采用了平肝熄风法予以龟板、鳖甲、牡蛎、珍珠母、僵蚕、全蝎、地龙一类药物治疗, 患者症状反趋严重。分析其原因, 这类药物含铜量均较高。实践证明, 传统的“平肝熄风”法治疗本病无益有害。内经又云: “诸逆冲上, 皆属于火”, 因此从中医辩证而言, 苦泄清热亦适合本病治疗。据此理论, 改用清热解毒, 通腑利尿, 收到了一定的效果。肝豆I号<14岁者给予4~8片, >14岁者9~12片, 每日3次, 4周为1疗程。

3.1 近期临床疗效 作者等(1998)以肝豆片治疗34例WD 患者, 显效3例(8.82%), 好转21例(61.76%), 无效6例(17.65%), 恶化4例(11.76%), 总有效率为70.59%。

3.2 尿排铜效果 作者等(1998)对34例WD 患者治疗4周, 每周的尿排铜均较疗前增加(见表6)。

表6 34例WD患者治疗前及疗后每周24h尿排铜量的比较

	尿排铜量
疗前	4.82±2.98μmol/L
疗后第1周	9.40±6.25μmol/L*
第2周	8.38±4.62μmol/L*
第3周	8.13±4.85μmol/L*
第4周	7.64±4.35μmol/L*

与疗前比较 \*P<0.01

4 几种排铜药疗效的比较

作者等先后对5种常用排铜药和3种排铜药比较,尿排铜疗效以青霉胺最佳,DMS-Na次之,肝豆片、硫酸锌的尿排铜量与BAL相仿(见表7、表8)。

表7 5种驱铜药对WD的疗效比较(1987)

药物	例数	服药前(μmol/L)	服药后(μmol/L)	排铜量加量(μmol/L)	P值
肝豆汤	30	7.6±0.7	9.9±1.0	2.3±0.9	<0.05
硫酸锌	49	5.7±0.8	8.1±1.2	2.4±0.6	<0.05
BAL	63	6.8±0.4	10.1±1.2	3.2±1.2	<0.01
DMS-Na	64	6.8±0.4	14.5±1.4	7.7±1.4	<0.01
青霉胺	62	6.9±0.4	31.2±2.7	24.4±3.4	<0.01

表8 3种驱铜药对WD治疗4周时的临床疗效比较(1998)

药物	例数	显效(%)	好转(%)	无效或恶化(%)	总有效率(%)
DMPS	50	10(20)	29(58)	11(22)	39(78)
DMSA	40	9(22)	21(53)	10(25)	30(75)
PCA	40	4(10)	19(48)	17(42)	23(58)

表9 HLD 预后的长期随访

随访时间	例数	临床痊愈	显效	改善	无效、恶化	总有效率
出院后6月~1年	23	4(17.39%)	7(30.43%)	9(39.13%)*	3(13.04%)	20(86.95%)
出院后1~5年	102	22(21.57%)	32(31.37%)**	35(34.31%)**	13(12.74%)*	89(87.25%)*
出院后5~10年	58	17(29.31%)**	11(18.97%)	18(31.03%)**	12(20.68%)**	46(79.31%)**
出院后10年以上	12	4(33.33%)	2(16.67%)	6(50%)		12(100%)
合计	195	47(24.1%)**	52(26.67%)**	68(34.9%)**	28(14.4%)*	167(85.6%)

与出院6个月时比较 \*P<0.05, \*\*P<0.01

6.2.1 随访6+个月~1年 临床痊愈及显效与出院后6个月时比较,差异无显著性;改善9例,较出院后6个月时下降(P<0.05)。另3例无效或恶化的病例中,1例虽坚持服药,但仍与出院后6个月时无变化,另2例自动停药后,病情恶化或死亡。

6.2.2 随访1+~5年 与出院后6个月时比较,总有效率有所下降(χ²=5.63, P<0.05),但显效率上升(χ²=10.8, P<0.01)。无效或恶化的13例中,由于完全停药4例,不规则服药2例,不慎骨折后症状加重1例;虽坚持服药仍未改善4例;停药后症状恶化、死亡2例。

6.2.3 随访5+~10年 与出院后6个月时比较,总有  
万方数据

5 中西医结合治疗的近期疗效观察

作者等(1996)采用DMS-Na、青霉胺、葡萄糖酸锌结合中药肝豆片1号治疗418例WD患者4~20个疗程,结果为:显效103例(26.64%),好转286例(68.42%),无效22例(5.26%),死亡7例(1.68%),总有效率达93.06%。

6 中西医结合治疗WD的远期随访观察

作者等(2002)对198例WD患者以DMPS和肝豆片进行中西医结合治疗后,观察近期疗效并随访6个月~24年。

疗效评定标准 参照作者等改良的Goldstein ADL 分级法:0级:无明显临床症状及体征;I级:极轻微震颤、肌僵直,但尚能正常工作与学习;II级:轻度至中度震颤、肌僵直,紧张时加重;或轻度至中度肝脾肿大,肝功能轻度损害,尚能自理简单日常生活;III级:中度震颤或轻度至中度扭转痉挛;轻度至中度腹水及(或)黄疸,肝功能中度损害,需他人部分协助生活;IV级:高度震颤或严重扭转痉挛;高度腹水及(或)黄疸,肝功能高度损害,完全需他人帮助才能卧床生活。

疗效判断 临床痊愈:凡治疗后达到0级者;显效:治疗后达I级,或症状改善2级和2级以上者;改善:治疗后达II级,或症状改善I级以上者;无效及恶化:无效是指治疗后改善不足I级,或症状不能达II级者,恶化指症状反而加重或死亡者。

6.1 疗程结束时和出院后6个月随访时的疗效比较 198例HLD患者均于出院后6个月时随访,显效率及总有效率与疗程结束时比较,差异有显著性(χ²=5.58, P<0.05; χ²=11.12, P<0.01)。无效及恶化的10例中,症状的改善不足I级7例,症状加重的3例(其中1例死亡),均因各种原因未坚持服药所致。

6.2 长期随访疗效 195例随访6+个月~24年,3例失访。病程中症状恶化者,大多为不规则服药或自行停药者;坚持在医师指导下服药的,绝大多数可获得长期缓解(见表9)。

效率下降,差异有显著性(χ²=13.97, P<0.01),与出院后6+个月~1年及1+~5年比较差异无显著性;但临床痊愈率明显上升。无效或恶化的12例中,由于停药2例,不规则服药5例,反复癫痫发作1例,坚持服药而无改善者3例;另1例因上消化道出血死亡。

6.2.4 随访10+~24年 12例全部获得良好疗效。

6.3 不良反应 出院后用药过程中,肝功能异常(GPT升高)7例,鼻衄3例,血小板减少4例,白细胞降低2例,恶心、呕吐2例,牙龈出血1例。

(文中计量单位,均按原报告所列)