

[小专论]

芬氟拉明的一般药理及毒理作用

张京芳 吕宪祥 刘志民

(北京大学中国药物依赖性研究所, 北京, 100083)

芬氟拉明 (fenfluramine) 是近 20 年在我国广泛使用的抗肥胖药物 (anti-obesity drugs) 之一。该药于 1973 年获美国食品与药物管理局 (FDA) 批准作为短期用药物, 用于治疗肥胖症。同期批准的治疗肥胖症的药物还有芬特明 (phentermine)。近年芬氟拉明与芬特明联合使用 (“fen-phen”) 治疗肥胖症在美国十分流行, 但两药联用未得到 FDA 批准^[1]。

1997 年 7 月以来美国 FDA 不断接到关于应用 “fen-phen” 治疗肥胖症的患者出现心脏瓣膜病 (cardiac valvular disease) 的病例报告^[2,3]。单独应用芬氟拉明或右旋芬氟拉明 (dexfenfluramine, 为芬氟拉明之右旋异构体) 减肥时出现心脏瓣膜损伤的病例也相继出现^[4]。为此, 1997 年 9 月 FDA 发出声明敦促生产商停止芬氟拉明与右旋芬氟拉明的市场销售^[5,6]。随后这两种药物相继退出全球市场。我国也已禁止在减肥类保健品中使用芬氟拉明, 但仍允许其作为治疗单纯性肥胖症的处方药使用^[7,8]。

鉴于该药副作用严重, 且曾广泛使用, 有必要将其一般药理作用、药物代谢过程、适应症、禁忌症及药物不良反应、药物过量中毒等情况向广大读者介绍, 以防滥用和误用。

1 芬氟拉明的一般药理作用

芬氟拉明, 别名氟苯丙胺, 化学名为 N-乙基- α -甲基-3-三氟甲基苯乙胺, 为苯乙胺类食欲抑制剂^[9]。芬氟拉明是一种拟交感神经胺, 虽然它是苯丙胺的同类物, 但其药理作用与苯丙胺不尽相同, 它表现为较强的中枢神经系统抑制作用, 而其中枢兴奋作用较小^[10], 因此它具有较强的镇静、降糖、降低甘油三酯、胆固醇、总血浆脂质的作用^[11-13]。

作为食欲抑制剂, 其作用机理尚不十分清楚, 但可能与脑内 5-羟色胺 (5-HT) 水平或与增加葡萄糖的利用有关。实验结果表明, 葡萄糖利用的增加激活了大脑饱感中枢, 从而降低了食欲中枢的活性, 这或许就是芬氟拉明抑制食欲的机理^[10]。葡萄糖利用和 5-HT 之间的关系尚不十分明确。

2 芬氟拉明的体内过程

芬氟拉明经胃肠道吸收良好, 用药后 2-4 h 其血药浓度可达峰值, 在体内脱乙基成为去甲芬氟拉明, 进而氧化为 m-三氟甲基苯甲酸。芬氟拉明的半衰期 ($t_{1/2}$) 约为 20 h, 比苯丙胺 (5 h) 长, 但芬氟拉明的排泄率与 pH 值相关, 尿液呈酸性时药物排泄加速。如果尿排泄迅速且 pH 值维持在酸性范围 ($\text{pH} < 5$) 时, 芬氟拉明的半衰期将减少至 11 h。芬氟拉明的活性代谢产物为去甲芬氟拉明。长期给药, 芬氟拉明和去甲芬氟拉明 3-4 d 内在血浆中仍保持稳定浓度。服药后 6 周减轻 2-3 kg 体重者其血浆药物浓度为 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ^[10]。

3 芬氟拉明的适应症及其用法、用量

芬氟拉明适用于限制热量摄入的辅助减肥, 通常是用于外因性的肥胖, 且为短期用药 (几星期)。使用芬氟拉明的一般剂量为每次 20 mg (1 片), 每日 3 次, 饭前服用。根据药效及不良反应的发生, 剂量可在一周内由每次 20 mg, 每日 3 次增至最大剂量每次 40 mg, 每日 3 次。芬氟拉明的日剂量应不超过 120 mg。

4 芬氟拉明的禁忌证和使用注意事项

芬氟拉明禁用于青光眼及对本药以及其他拟交感药过敏者。不能在服用单胺氧化酶抑制剂的同时或之后 14 d 内服用芬氟拉明, 否则可导致高血压危象。有药物滥用史的病人禁用本品。酒精中毒者禁用芬氟拉明。研究表明, 一些酒精中毒者服用芬氟拉明后可产生精神病样症状, 如妄想症、抑郁症和其它精神障碍。精神病患者应避免使用芬氟拉明。有报告表明精神分裂症患者应用此药后会变得激动, 产生妄想及具有攻击性。

有一例患者在手术前服用了芬氟拉明, 在进行诱导麻醉后, 心脏骤停 (cardiac arrest), 因此对服用芬氟拉明的病人给予强效麻醉剂时须十分谨慎。如必须使用麻醉剂, 全面的心脏监护和及时的复苏措施是必不可少的。

高血压患者应用芬氟拉明应监测其血压, 因为不能排除该药对高血压患者的血压是否有不良影响。心律失常患者不宜使用该药。

有抑郁史的患者应用芬氟拉明需特别谨慎。因为芬氟拉明的中枢神经系统抑制作用会加重患者的抑郁症状。

服用芬氟拉明影响操作机器或驾驶摩托车的能力。服用芬氟拉明时应避免饮用含酒精的饮料和其他中枢神经系统抑制剂, 因为芬氟拉明可使后者的作用增强。

怀孕妇女和哺乳期妇女应用芬氟拉明对胎儿和婴儿的影响尚不明确。12 a 以下儿童应用此药的安全性和有效性尚无报道。

5 药物不良反应

芬氟拉明最常见的不良反应为嗜睡、腹泻和口干。但服用芬氟拉明各系统都有反应。中枢神经系统反应有眩晕、昏迷、协调功能下降、头痛、过度兴奋、抑郁、焦虑、紧张、有压力感、失眠、虚弱、疲倦、性欲增强或降低、激动不安和口吃。胃肠道反应有便秘、腹痛、恶心。植物神经系统反应有出汗、寒战、视物模糊。泌尿生殖系统反应有排尿困难、尿频。心血管系统反应有心悸、低血压、高血压、晕厥、肺动脉高压症。皮肤反应有皮疹、荨麻疹、烧灼感等。其他不良反应尚有眼炎、肌肉痛、发热、胸痛、味觉差等。

6 药物滥用和依赖性

盐酸芬氟拉明是列于联合国精神药物管制公约表 IV 中的管制药物。尽管芬氟拉明与苯丙胺类兴奋剂的药理性质不尽相同, 但二者化学性质相似, 很可能象苯丙胺类兴奋剂一样具有耐受性、精神依赖性和滥用潜力。有报道, 滥用 80 - 400 mg 芬氟拉明可产生欣快、意识丧失和知觉改变。滥用芬氟拉明的人具有其他药物滥用史^[10]。

8 参考文献

- 1 Lumpkin MM. FDA public health advisory. <http://www.fda.gov/cder/news/phen/fenphen.htm>. 1997 - 08 - 28
- 2 Bachorik L. FDA announces withdrawal of fenfluramine and dexfenfluramine. <http://www.fda.gov/cder/news/phen/fenphenpr81597.htm> Sep. 1997 - 09 - 15
- 3 Mast ST, Jollis JG, Ryan T, et al. The progression of fenfluramine - associated valvular heart disease assessed by echocardiography. *Ann Intern Med*, 2001, 134: 261 - 266
- 4 Napier, Kristine. The demise of diet pills. *Prevention*, 1997, 49(12): 40
- 5 Alicia A. Anti - obesity drugs recalled from global market. *Lancet*, 1997, 350 (9081): 867
- 6 Kathleen F. Diet drug debacle. *Sci News*, 1997, 152(16): 252 - 253

7 药物过量

7.1 药物过量的症状和体征

芬氟拉明过量应用时可出现过分激动、嗜睡、昏迷、面部潮红、震颤(或颤抖)、发热、出汗、腹痛和非反应性的瞳孔扩张、反射亢进或减弱, 一些病人可出现旋转性眼球震颤。可出现心动过速, 但血压正常或轻微升高。大剂量应用时可出现惊厥、昏迷、心室期外收缩、强烈的心室纤维性颤动和心脏骤停。一些病人使用芬氟拉明可出现轻微的血糖降低, 所以此药有产生低血糖的可能性, 但这种可能性在临床过量应用病例中尚无报道。

7.2 使用剂量超过 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 就会对人体产生毒性, 但个体的过量中毒剂量从 300 - 2000 mg 都有报道。有些滥用者使用 $5 - 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时会出现昏迷和惊厥。一般芬氟拉明的毒性作用发生在过量服用的 30 - 60 min 内, 在 90 - 240 min 内可迅速发展, 出现致命的并发症^[10]。服用芬氟拉明死亡的原因多为呼吸衰竭和心脏骤停。

7.3 过量中毒时采取的措施

过量服用后, 只有少量药物从尿中排泄。若采用其他抢救措施效果不明显时, 可采用强迫性的酸化尿液脱毒法。血液透析和腹膜透析理论上可行, 但临床尚未应用。

过量中毒也可采用洗胃解毒。如患者牙关紧闭而不能洗胃时, 可请麻醉师使用肌肉松弛剂后再施行气管插管术, 保持患者呼吸道通畅, 再试着采用洗胃法。呕吐或洗胃后可用活性炭减少药物吸收。根据临床症状还可采用人工呼吸及心脏除颤法。但是当药物引起呕吐时, 不宜采用洗胃措施, 以免造成患者早期意识丧失。

过量中毒伴并发症时可试用以下药物: 用地西泮或苯巴比妥治疗惊厥; 心动过速可用普萘洛尔 (propranolol) 治疗; 心室期外收缩用利多卡因; 高热用氯丙嗪治疗。

- 7 杨会扬. 用芬氟拉明减肥是否安全. <http://east.999.com.cn/professiona./drug/pharmacy/200104/8264520010420.htm>. 2002 - 06 - 05
- 8 杨文瑾. 芬氟拉明出局. <http://health.bta.net.cn/public/fitness/means/200105/886920010529.htm>. 2002 - 06 - 05
- 9 陈佳鼎, 编. 英汉药物滥用与艾滋病词汇. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1999. 345
- 10 Robins AH. Products. In: Physicians' desk reference. 44th ed. Medical Economics Company Inc, 1990. 1759 - 1760
- 11 周志镨. 消化系统药物. 见: 李大魁, 主编. 现代临床药物手册. 北京: 中国医药科技出版社, 1993. 326 - 327
- 12 管雅清, 刘超, 李长宝, 等. 减肥药物. 见: 吴景时, 主编. 新药手册. 北京: 中国科学技术出版社, 1993. 226 - 227
- 13 赵克健, 主编. 实用新药手册. 天津: 天津科学技术出版社, 1995. 469

收稿日期: 2002 - 07 - 02

修回日期: 2002 - 09 - 03

[病例报告]

海洛因依赖者合并性偏好多相障碍一例

吴乐平¹ 何国庆² 周彬¹ 赵斌³¹(贵州省安宁医院, 贵阳, 550004)²(贵州省人民医院, 贵阳, 550002)³(南明分局成医所, 贵阳, 550003)

患者男, 35 a, 汉族, 初中文化, 已婚。1 a 前受人诱惑吸毒成瘾, 每日滥用剂量 0.5 - 1 g, 近 3 个月来由烫吸改为静脉注射, 每天 3 - 4 次。既往史和家族史无特殊。个人史: 因犯罪 2 次被拘役, 嗜烟酒及赌博。病前性格: 外向忤逆。

查体: 一般情况可, 背部和腹部有 5 处刀伤疤痕, 左上肢沿浅表静脉走向密布褐色针痕, 右大腿内前侧文有一幅 20 cm × 10 cm 彩色裸女像, 神经系统检查未发现异常。

精神系统检查: 意识清晰, 表情焦虑, 情绪不安, 面容窘迫, 衣饰整洁, 着彩色花衬衫, 花哨内裤和肉色女长筒丝袜。接触有礼, 对答切题。但好纠缠。无感知觉障碍。自称是大学毕业, 来内地投资办厂, 有夸大观念和强迫观念以及行为, 自知力存在。回避谈性方面问题, 经医生解释后, 承认吸毒前性欲旺盛有不良性行为。称 20 多年前, 开始对女性乳罩、内裤等衣物产生神秘感和占有欲, 常利用各种机会偷窃藏匿, 无人时拿出来, 对镜试穿、涂口红、扮女装。在性活动中喜口衔女性的内裤、丝袜等, 称有兴奋莫名的效果。每当看到大腿所文裸女像时可提高性欲, 并获得性满足。在变态性活动中, 常对性伙伴进行殴打虐待以增强满足感; 海洛因成瘾后自慰现象减少, 但仍受裸女性感形像联想的驱使, 控制不住经常凝视抚摸, 以提高性欲。曾试图对上述行为进行节制, 但均失败。实验室检查: 明尼苏达人格测验显示强迫性意向、焦虑及忧虑等特征, 有明显的人格偏离, 脑电图和头颅 CT 检查无异常发现。

讨论: 该病例的性偏好障碍呈进行性发展, 最早可追溯到其儿童期, 由于受不良性知识的误导和认知能力有限, 幻想成了当时满足性欲的主要方式, 而这种性幻想未能得到及时纠正, 阉割焦虑深藏其潜意识中, 导致其性欲得不到正常

疏导, 将对女性的神秘感转化为对有关异性用品的占有欲, 并尝试女性化, 直至追求体验各种非正常的性刺激活动来获得满足。成年后仍继续延伸。发展上述模式, 如采取性变态行为和施虐等。为追求更强烈的性兴奋, 而滥用海洛因, 在性功能受损后转而强化与性幻想有关的强迫观念和和行为, 此时采取的这种性释放方式, 是一种幼稚或为病态的防御机制。

这种异常性行为模式不是短时间内形成的, 而是在人格发展过程中, 特别是童年期形成的, 是性压抑的结果。其后的生活经历和环境导致正常的性释放途径受阻, 演变为强迫性观念和行为的出现, 靠使用幼稚的防御机制来解决性压抑和吸毒后的性功能减退问题, 在幻想和联想中获得性的满足。并陷入恶性循环中不能自拔。此种表现的核心问题是阉割焦虑, 表现为缺乏竞争力和活力, 性障碍仅是其中的一个方面, 成年后其所作所为得不到社会认可, 不能获得正常社会的正面地位, 导致其内心强烈失衡和严重自卑, 本人谎称大学文化和投资办厂即是这种心态作祟。

综上所述, 本例发生的恋物、异装、意淫、施虐和裸体文身像等都是作为性唤起, 性增强及性满足的刺激物或手段。几种偏好建构过程中虽有所发展, 但却共存, 其中无论那种方式均未占据绝对优势, 本人无交换性别的要求, 有悔疚感但不能自我控制, 根据 ICD - 10 诊断为性偏好多相障碍。因本例生活经历复杂, 人格偏离明显, 强迫观念突出, 其性偏好障碍的矫正不排除行为治疗的良好效果, 但应用认知矫正技术和隐匿性强化厌恶疗法更有效。

收稿日期: 2001 - 09 - 11

修回日期: 2001 - 11 - 27