

	酚苄明及新斯的明对前列腺增生相对排尿阻力的影响	医学研究通讯	10:23, 1984
	酚妥拉明与消心痛联合口服治疗高原心脏慢性充血性心力衰竭33例疗效观察	新医学	11:584, 1984
	酚妥拉明超声雾化吸入治疗肺心病急发期支气管哮喘30例	广西医学	2:76, 1985
	酚妥拉明消心痛治疗心力衰竭100例	河北医药	2:82, 1985
雌 激 素	复方炔诺酮治疗银屑病	江西医药	2:59, 1984
	炔雌醇治疗肿瘤病人放疗白细胞减少的临床评价	肿瘤临床	2:76, 1984
	黄体酮衍生物对输尿管结石的排石作用	江苏医药	4:41, 1984
	黄体酮治疗输尿管结石的初步临床总结	贵州医药	5:1, 1984
	黄体酮治疗输尿管和后尿道结石30例疗效观察	武汉医学杂志	1:61, 1985

钙通路阻滞剂的新用途

桂林南溪山医院

杨俊何

钙通路阻滞剂（钙拮抗剂）是近十多年来发展的一类新药。本类药物选择性阻滞慢通道从而抑制细胞膜对 Ca^{2+} 的转运功能、舒张冠脉平滑肌、增加心肌血流、扩张外周血管、减少周围阻力、降低动脉压、减少心脏后负荷和耗氧量，大剂量可减弱心肌收缩力以保护能量。所有这些作用能使心肌缺血引起的代谢障碍得以缓和，因而这类药物对高血压、心绞痛和心律失常等心血管疾病有明显的疗效。由于钙通路阻滞剂的降压效果平稳，又能兼治高血压的并发症，故其价值优于其他降压药。本文就这类药物发现的新用途作简单叙述。

治疗雷诺氏现象

雷诺氏现象（包括雷诺氏病和雷诺氏综合征）以发作性指（趾）苍白、发紫、反应性潮红、血管痉挛为主要临床表现。钙通路阻滞剂硫氮革酮（diltiazem）和硝苯吡啶（nifedipine）能改善雷诺氏现象的临床和自觉症状。

6例雷诺氏病和10例雷诺氏综合征患者

在双盲交叉试验中分别接受硝苯吡啶 20mg 和安慰剂，于给药后 1 和 6 小时用冷浸试验（4℃水，30分钟）判断效果：症状发作时间在 5 分钟以后者为最佳，3~5 分钟者为良好，3 分钟内者为无效。结果表明安慰剂期全部无效，硝苯吡啶期 16 例中良好以上者 14 例。给 10 例病人应用硝苯吡啶（20mg, tid）冬季试验 3 个月，平均每周发作次数从治疗前的 29.5 减至 4.3，其中 4 例全期无发作。另一双盲交叉试验表明，17 例雷诺氏现象患者口服硝苯吡啶（每二周 1~4 次，每次 40mg）或安慰剂。每天症状发作次数，硝苯吡啶期（ 1.3 ± 0.3 ）比安慰剂期（ 2.5 ± 0.4 ）明显减少。

26 例雷诺氏病患者，随机平均分成 2 组，分别接硫氮革酮（60mg, tid）或安慰剂，连续试验 2 周。改善率：治疗组 51%，对照组 17%。另一组类似病人共 17 例，口服硫氮革酮（30mg, tid），6 周内患者的自觉症状改善 69.6%，冷浸试验（10℃，10 分钟）的复温率明显增加。99 例病人进行双盲

试验, 随机接受硫氮萘酮或安慰剂, 连续 4 周。对雷诺氏现象发作的次数、持续时间、部位、范围、冷感、麻木、知觉迟钝、疼痛等自觉症状以及浮肿、硬化、溃疡、坏死等其他症状进行评定。结果表明治疗组和安慰剂组的有效率各为 41.7% 和 15.9% ($p < 0.05$), 略有效以上者各为 68.8% 和 43.2% ($p < 0.05$)。女性的有效率高于男性 ($p < 0.05$), 50 岁以下的患者疗效转优, 对雷诺氏病的疗效优于雷诺氏综合征 ($p < 0.05$)。

心外科的心肌保护作用

心脏手术期间心肌处于局部缺血状态, 心肌细胞内钙离子泵出减少, 导致胞浆内钙离子浓度升高, 继而引起三磷酸腺苷 (ATP) 利用增加。同时由于钙离子异常流入线粒体, 损害了线粒体产生 ATP 的功能。这些结果可引起心肌细胞和线粒体超微形态的崩坏。因此, 保护心肌, 尤其是限制钙离子内流非常重要。

心脏手术前用钙通路阻滞剂进行治疗, 对保护心肌有重要作用。据报道给冠状动脉搭桥术的病人, 应用硫氮萘酮静脉注射液注入体外循环稀释液中, 剂量为 $100\mu\text{g}/\text{kg}$, 在心脏停跳前 10~15 分钟对心肌进行前治疗。结果表明术后患者的心搏量与左心功能比对照组明显升高。

钙通路阻滞剂具有与钾相似的心肌停搏作用, Clark 经过 3 年的临床研究, 对 205 例开术术进行比较, 表明硝苯吡啶联合心肌停搏液组比安慰剂联合组的术后死亡率显著下降 (各为 4% 和 11%)。此种联合用药可使心肌局部缺血损伤减少 3 倍, 因为冠状动脉狭窄部位的 ATP 含量较低, 加上心肌停搏液不易进入狭窄部位, 使此区域的心肌保护极其困难, 故在心肌停搏液中加入硫氮萘酮 ($15\mu\text{g}/\text{L}$), 使冠状动脉的狭窄区域扩张, 增加心肌停搏液在该部位的灌流量, 可有效地增加心肌保护作用。

28 例心脏手术后心房纤颤和震颤的病

人, 随机接受静脉注射异搏定 ($0.075\sim 0.15\text{mg}/\text{kg}$) 或安慰剂, 进行双盲交叉试验, 表明异搏定期的心率大大低于安慰剂期。另报告 2 例人工心肺术期发生室性心动过速和纤颤患者, 经用利多卡因、溴苄胺、硝酸甘油等无效, 以硝苯吡啶 ($0.1\sim 0.2\text{mg}$) 注入痉挛的动脉后, 症状解除, 且无复发。

预防动脉硬化

实验证明口服硝苯吡啶 ($40\text{mg}/\text{kg}$)、异搏定 ($80\text{mg}/\text{kg}$)、硫氮萘酮 ($103\text{mg}/\text{kg}$) 均能显著降低实验性粥样硬化动物的高血脂症。常用量的硫氮萘酮和硝苯吡啶, 长期治疗可使冠脉造影硬化消退。研究证实给动物注射大剂量维生素 D 等药物, 使大动脉石灰化后, 用异搏定、硫氮萘酮和硝苯吡啶都可抑制动脉硬化。这些结果表明钙通路阻滞剂可阻止动脉壁平滑肌的 Ca^{2+} 过负荷, 防止 Ca^{2+} 沉着。

改善心功能

钙通路阻滞剂对心功能有直接的阴性变力作用、阴性变时作用、血管平滑肌弛缓和扩张作用。10 例特发性心脏病引起的心功能不全患者, 在恒定的狄戈辛/速尿治疗中加服硝苯吡啶 (每 6 小时 20mg , 连续 2 个月), 使心搏量、心功能明显改善。左心舒末压、平均血压、末梢及肺血管阻力明显下降。硫氮萘酮也有减轻后负荷、增加心搏量的报告。

增强抗癌药的效果

据报道钙通路阻滞剂硝苯苄胺定 (Nicardipine) 可助于抗癌药物的治疗效果。2 例复发性淋巴白血病患者, 经长春新碱或正定霉素治疗效果不显著, 加服硝苯苄胺定 (每天 $80\sim 160\text{mg}$) 后几周内血细胞状况明显好转。1 例 79% 的白血病细胞几乎消失、另 1 例骨髓有核细胞从治疗前的 $25\text{万}/\text{mm}^3$ 减至 $26,000/\text{mm}^3$, 末梢白血球从 $7,200/\text{mm}^3$ 减至 $0/\text{mm}^3$ 。有 1 例转移性

食道癌患者，用本品联合抗癌药后使癌肿缩小50%。以上3例病人的存活期都比通常者延长。

此外，钙通路阻滞剂对心肌肥大症、胰

岛素瘤、食道弛缓不能等均有改善症状的效果，对哮喘症也可得到暂时性的缓解。对某些过敏性疾病（如鼻炎、皮炎等）、溃疡性大肠炎等也有成功的报道。（参考文献略）

* * * * *

· 文摘 ·

山楂治疗闭经有良效

南京军区福州总医院

王宝奎 王美容

闭经是妇科常见疾病，许多患者为此辗转求医。这里介绍一个简单的治疗方法，临床证明有良效。

方药：山楂30g、红糖24g。

治法：每日将山楂加水煎煮，取汁加入红糖冲服，连服三至六天。

本法治疗多例继发性闭经，发病时间多在三至六个月，均已治愈。

讨论：《医学衷中参西录》记载：“山楂，若以甘药佐之，化於血而不伤新血，开

郁气而不伤正气”。说明山楂用于治疗闭经，主要是取其“化於血”、“开郁气”之功。但是正常育龄妇女的月经来潮是一个非常复杂的生理过程，闭经的发病原因也是多方面的。对于器质性损害和组织病变如子宫发育不全或脑垂体肿瘤等引起的闭经，单用上方尚不能奏效。所以若连续服药六天仍不见效者，应到医院进行检查，必要时改行手术治疗或其它对症治疗。此外已婚妇女尚应检查是否怀孕。

阿司匹林在固体混合物中的稳定性

本文采用差示扫描量热法和热重量分析法等热分析技术对阿司匹林在固体混合物中的降解进行监测。这些标准技术为分析阿司匹林在固体混合物中的稳定性提供了简便而快速的方法。

阿司匹林的降解取决于添加剂的性质，特别是与添加剂的结构中存在着酸基或碱基有关。阿司匹林在固态时的降解，可用紫外和可见光光谱法检查水杨酸而进行监测。

薄层层析法也用于监测阿司匹林的稳定性。取20片（约5.13g阿司匹林）置于玻璃皿中，在155°C加热10分钟取出，压碎，用小量氯仿溶解以乙醇和乙酸乙酯作展开剂进行薄层层析法测定〔阿司匹林 Rf (EtOH) 0.7; Rf (EtOAc) 0.5〕；水杨酸 Rf (EtOH) 0.85; Rf (EtOAc) 0.8〕。通过TLC上阿司匹林点的消失来测定分解，60分钟内可完全显示出来。也可用4:1:1的正己烷:乙酸乙酯:氯仿作展开剂。

片剂添加剂的研究用阿司匹林与淀粉（马铃薯）、硅胶、氢氧化铝、硬脂酸、纤维素、右旋糖、含水醋酸钠、无水醋酸钠、碳酸钠、碳酸氢钠按1:1、15:4、10:1 (W/W) 分别制成供试品。阿司匹林选择的15:4比例就接近于商品片

剂的比例。

差示扫描量热法(DSC)差示热分析(DTA)和热重量分析(TGA)都是在干燥氮的气压下按标准技术进行。加热温度即使低于熔点时，阿司匹林结晶变软和液化，这是由于水解产生乙酸所致。实验开始是在155°C（高于熔点）加热，1小时内完全分解为醋酸和水杨酸。重复实验于100°C加热3小时亦完全分解。

研究结果：阿司匹林:添加剂15:4的混合物是稳定的。加无水醋酸钠或含水醋酸钠的样品在6周内分解，加碳酸钠也明显分解，但是加碳酸氢钠在15:4时，不引起明显的分解。与硬脂酸、纤维素以及右旋糖形成的混合物是稳定的。可能的解释是阿司匹林在固态时的降解受到酸或碱催化。硅胶和氢氧化铝带有游离羟基，能与阿司匹林反应，反应取决于羟基的浓度。实验结果表明添加剂的比例大必然加速降解。淀粉也含有多羟基功能团，但为中性故反应缓慢。有趣的是β-环糊精也能加速阿司匹林的碱水解。

[J of pharm Scien《药学科学杂志》，75(1):97~101, 1986(英文)]

王敏摘译 张紫洞校