

有不同程度的效果。传统的血管扩张药如肼苯达嗪、长压定，不予先给予β阻断剂，则患者耐受很差，因为可引起反射性心动过速，特别是患有冠心病的病人，因此已被降为第三阶段用药。已有报道指出心痛定比一般常用的钙拮抗剂具有更为显著的血管扩张作用，为此可以预料它能引起点反射性心动过速，这在短期血液动力学研究中特别明显。然而本研究目前的资料表明，在治疗数周后，药物组与安慰剂组之间并未出现任何心率差异。从单盲安慰剂过渡到接受心痛定双盲阶段中，心率并没有增加。这一点与某些其它报告一致，后者已指出应用心痛定并不一直都会增加心率，其原因归之于经长期治疗后重新建立起来的主动脉窦压力反射。作者认为某些病人主诉的持续心悸是由于停用了以前长期使用的β阻断剂所致，这就可以解释为什么在安慰剂组和药物组出现心悸的频率相同。

本研究中的病人应用心痛定期间P R A或血浆儿茶酚胺水平始终没有变化。这些与某些报道P R A无变化是一致的，但有不同之处是升高儿茶酚胺的水平。产生这种差异

的原因可能是本研究患者的儿茶酚胺水平先前已经受到利尿药的刺激，因而未再显示出进一步变化。这点也可解释治疗前P R A值不可能预示血压对心痛定的反应。采用静息（未受刺激）P R A水平所进行的其它研究表明这两个参数之间存在着一种负相关，即对低肾素的高血压患者，钙通道阻滞剂能产生更有利的血压反应。

尽管同时使用利尿药治疗，但仍有两名病人出现小腿水肿，这是此药最普遍而持久的副作用。只有一个病人出现了变态反应性的红斑痒疹，不得不中断治疗。

总之，本资料表明，通常心痛定作为第二阶段抗高血压药是有效的且耐受良好，可产生明显的降压作用，而心率无显著变化；这一特点不仅使它能适合于用作第二阶段药物，而且也使它能成为一种安全可取的第三阶段代替药物，因为它能与β阻断剂联合使用而不必担心会增加副作用。

(J Clin Pharmacol《临床药理学杂志》，1985; 25:429~432, 1985(英文))

唐美娟摘译 孙时和校 芮耀诚审

无 环 鸟 甙

国井乙彦(日本, 帝京大内科教授)

来源 无环鸟甙是由英国与美国威尔康研究所共同开发的具有嘌呤骨架的抗病毒剂，对疱疹病毒显示了较强的抗病毒作用。

由于本品只在病毒感染的细胞内受到磷酸化而激活，因而对正常细胞的毒性极低。临床上对单纯疱疹病毒及水痘、带状疱疹病毒的感染有效。

理化性状 无环鸟甙 (aciclovir) 化学名为9-[(2-羟乙氧基)甲基]鸟嘌呤，化学结构如图1所示；

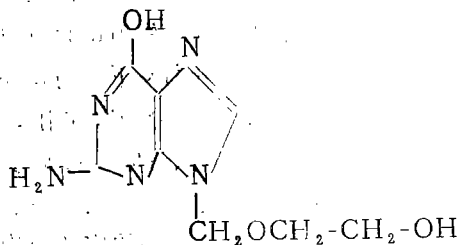


图1 无环鸟甙结构式

分子式: C₈H₁₁N₅O₃

分子量: 225.21

本品为白色~微黄白色的结晶性粉末，无臭、味苦，易溶于二甲亚砜，微溶于冰醋

酸，极少溶于水和乙醇，几不溶于丙酮，*n*-丙醇和己烷。可溶于稀盐酸、氢氧化钠试液及氨试液。

本品原料药及制剂于25℃、相对湿度75%下保存在密闭容器内24个月内稳定无变化。1小玻瓶注射剂(含无环鸟甙250mg)用注射用水，生理盐水及5%葡萄糖注射液10ml溶解保存时，产生白色混浊或结晶，但本品溶解后迅速用输液类(生理盐水100ml或5%葡萄糖注射液100ml)稀释使用时，则在24小时内稳定无变化。

毒性 急性毒性试验：腹腔内给药；半数致死量(LD₅₀)小鼠为724mg/kg，大鼠为860~1125mg/kg；静脉内给药，小鼠为1100~1200mg/kg，大鼠为750~910mg/kg；口服给药，小鼠在10000mg/kg以上，大鼠在20000mg/kg以上。亚急性毒性试验：狗在40mg/kg以上，猴在50mg/kg以上，每日2次经静脉给药1个月，由于有无环鸟甙结晶析出，发现与用量相关的肾脏损害；同时大鼠经1次/日，腹腔内给药1个月也出现同样的肾损害。若给药320mg/kg时可见精囊缩小，重量减轻，精子形成降低。这些变化停药后可恢复。在以大鼠一日一次经6个月腹腔内给药的慢性毒性试验中，剂量在20mg/kg以上时，发现由于无环鸟甙析出结晶而导致肾障碍及精囊缩小。若用至80mg/kg则见精囊重量减少，精子形成降低。对于慢性毒性试验即使停药，肾障碍也不能恢复。生殖试验方面对大鼠妊娠前、妊娠初期分别皮下给药12.5、25、50mg/kg/日，每日分两次注射，除了50mg/kg/日组的大鼠着床后胚胎及胎仔死亡略有增加外，未见异常情况。在器官形成期、围产期和哺乳期给药的实验中均未见特殊异常。在家兔的器官形成期，以12.5、25、50mg/kg/日分为1日两次静脉给药的实验中，均未见特殊异常。致突变试验：经Ames试验，虽然小鼠优性致死试验等均

为阴性；但小鼠腹腔1次给予180、360、720mg/kg的骨髓小核试验中，小核出现频率有与剂量相关的显著增加。抗原性：未见致癌作用，(大、小鼠口服给药110~126周)。另外用本品0.25%、2.5%注射液肌注时的局部刺激性比生理盐水强，比0.75%醋酸弱。

一般药理 对于中枢神经、呼吸及循环系统、植物神经、消化和泌尿生殖系统等的作用都作了研究。并进一步研究了有关对尿量、电解质的排泄、抗炎性及佐剂关节炎的作用、蛋白凝固和溶血性、抗菌性、抗肿瘤活性以及对免疫功能的影响。认为在临床给予量均无影响。

药效和药理 无环鸟甙(ACV)进入疱疹病毒感染的细胞内时，由于病毒特异的胸核苷激酶作用而被磷酸化，形成磷酸无环鸟甙(ACV-MP)，再经细胞内激酶进一步作用成三磷酸无环鸟甙(ACV-TP)而活化。ACV-TP作为病毒DNA聚合酶的底物及阻断物质而发挥作用，因此阻碍病毒DNA的合成。在正常细胞内因无环鸟甙几不能活化，所以细胞毒性极弱。

ACV对疱疹类病毒具有活性，除单纯疱疹病毒(HSV)、水痘、带状疱疹病毒(VZV)外，对EB病毒和巨细胞病毒等也有活性。本品在体外的TD₅₀值，HSV-1为0.023μg/ml，HSV-2为0.032μg/ml，VZV为0.45μg/ml。对于临床分离株本品与疱疹净(TDU)、阿糖腺苷(Ara-A)的对比活性，HSV-1为3.45和175倍，对HSV-2型分别是7.5和125倍。ACV对VZV的活性与Ara-A几乎相等。另外，本品在高浓度时具有杀灭病毒的作用，而在低浓度时只有抑制病毒的作用。

吸收、排泄、代谢 健康成人在1小时内静滴5或10mg/kg时平均血浆半衰期约为2.5小时，总清除率为336.6±26.9ml/mm/1.73m²，稳态分布容积为47.0±3.7l/

1.73m²。若以5或10mg/kg, 3次/日, 每8小时静滴1次, 在1小时静滴结束时的血浆浓度分别为5.6~9.2与8.3~13.9μg/ml, 而且每次点滴后8小时的血浆浓度分别是0.5与0.8~13μg/ml。对HSV感染的患者给药时其水泡液中浓度与血浆浓度相同, 脊髓液中浓度约为血浆浓度的1/2。给健康成人5或10mg/kg, 静注点滴1小时, 48小时内分别有68.6%和76.0%以原形从尿中排出, 只有少许随大便排泄(1.3~1.8%)。尿中主要代谢物是9-羧甲氧基甲基鸟嘌呤(约为给药量的7%)。这种代谢物对HSV-1的活性很弱约为ACV原形的1/700。另外国外研究结果表明肾功能正常时, 连续给予本品无蓄积作用。但是肾功能损害者由于持续高浓度, 血浆半衰期延长, 有必要调整给药间隔时间。

临床效果 在注射剂的一般临床试验中以454例为对象, 其中406例作了效果评价, 448例作了安全性评价。结果在基础疾患的水痘、带状疱疹231例中, 有效以上为212例(91.8%), 单纯疱疹47例中有效以上为40例(85.1%)。与脑炎有关的HSV 16例、VZV 3例、病原不明的12例, 共计31例的临床效果改善以上者为67.7%, 有用以上者67.9%, 与脊髓膜炎有关的HSV 5例、VZV 6例、EBV 1例、病原不明4例, 共16例中改善以上者为75%, 有用以上者为62.5%。

对免疫功能低下患者的带状疱疹进行双盲比较试验, 与安慰剂比较, 皮肤急性症状应用ACV 5~7日可见显著的改善, 疼痛在3天后可见显著改善, 无副作用。主要检查值的变动在两组间没有差异。从总的临床效果来看, 两者的有用性, ACV组比安慰剂组要优越得多。

对无基础疾患的带状疱疹患者进行双盲比较试验, 有效率和有用性在两组间无明显差异。

副作用 试验对象504例中的22例(4.4%)出现副作用, 以发疹最高(10%), 其它发热、恶心等总计在1%以下。临床检查值异常者有44例(8.7%), 例如GPT升高(5.6%), GOT升高(4.6%), LDH升高(1.8%), Al-P升高(1.6%), 以肝功检查值升高为主。另外有人报道了瑞典进行的ACV与阿糖腺苷对疱疹性脑炎的效果比较, 在降低死亡率以及出现转归方面应用ACV显著优越, 且副作用少。

使用注意事项

1. 一般注意点: (1) 只能由静脉点滴给药; (2) 给予本品越接近发病初期, 越能达到预期的效果, 故最好早期给药。

2. 有过敏史的患者禁用。

3. 下列患者慎用: (1) 肝、肾功能损害的患者; (2) 婴儿、幼儿和小儿。

4. 副作用: (1) 过敏症: 有时出现发疹、荨麻疹、发热等过敏症状, 因此发现这些症状时应停药。(2) 精神神经系统: 有时出现下肢痉挛、舌和手足麻木、震颤, 全身倦怠, 此时应采取减量或停药等适当措施。(3) 肾脏: 有时出现尿素氮、血清肌酐值的升高、蛋白尿、尿沉淀中红细胞和管型。故出现此症状时, 应减量或停药。(4) 血液: 有时可见红细胞数、白细胞数、红细胞压积、血红蛋白值减少。(5) 肝脏: 有时出现肝功能异常(GPT、有时GOP、Al-P、LDH、总胆红素、r-GPT等升高), 这时采取停药等适当措施。

(6) 消化道: 有时出现恶心、呕吐、腹痛。(7) 其它: 有时出现血清中蛋白数量减少及胆固醇值、甘油三酯值增高。此外有时心悸、呼吸困难、胸闷。这时应停药。

5. 孕妇用药: 有关妊娠过程中给药的安全性尚未确定, 故对孕妇或有妊娠可能的妇女, 只有认为治疗的益处大于危险时才可给药。

6. 小儿用药: 对于婴儿、幼儿、小儿

应尽量少用并限制在最小范围内慎重给药。特别对新生儿、早产儿的安全性尚未确定时应考虑治疗的益处超过危险时方可给药。

其应用注意事项：(1) 在静脉点滴时，有时患者自诉给药部位血管痛，同时由于血管脆化（易向血管外漏液），因而应谨慎给药，勿使药液向血管外漏。(2) 溶液配制后应迅速使用，用后的残液弃去。另外，用静脉注射液稀释时，有时由于静脉注射液的缘故析出白色混浊或结晶，这时不可使用。溶于稀释液后，配制溶液的冷却易导致结晶析出，故不应冷却。(3) 本品呈碱性，由于PH的变化而易引起配伍变化，尽可能避免与其它制剂混合注射。

适应症 适用于单纯疱疹病毒及水痘、带状疱疹病毒引起的下述感染：

免疫机能低下的患者（恶性肿瘤，自身

免疫疾病等）诱发的单纯疱疹、水痘、带状疱疹、脑炎、脊髓膜炎。

用法用量 通常无环鸟甙用量按5mg/kg 1次，一日3次，每8小时静脉点滴持续1小时以上，连续给药7天。

此外对脑炎、脊髓膜炎、可根据需要适当延长给药时间或增加剂量。但是每次极量为10mg/kg。

注射液的配法 一小玻瓶本品（含无环鸟甙250mg）用注射用水或生理盐水10ml溶解，用相当于给药剂量的静脉注射液（每1瓶需100ml以上）稀释（临用时配制）。

制剂 Zovirax 静脉注射粉针剂，1小玻瓶含无环鸟甙250mg。此外尚有 Zovirax 眼膏剂。商品名 Zovirax。

施建飞节译 魏水易校 张紫洞审

维生素C进展与临床应用(二)

南京军区卫生学校 魏文树 许景峰 苏开仲
解放军第九四医院 曹生乾 李红宁

二、维生素C的药理作用及其临床应用

(一) 维生素C与心血管疾病

早在50年代就有人通过动物实验证明：维生素C缺乏会造成豚鼠胆固醇转移和异化代谢障碍，脂质沉积于动脉内膜，形成动脉粥样硬化。而维生素C能使沉积于主动脉上的胆固醇转移至肝脏，使损伤的动脉回复常态。70年代国内也有人研究报告，维生素C能够改善豚鼠摄食大量外源性胆固醇所引起的脂类代谢异常变化，血清β脂蛋白、胆固醇和磷脂的含量明显降低，且胆固醇降低的幅度最大（445.2mg/100ml降至178.7mg/100ml）、磷脂次之（271.4mg/100ml降至151.8mg/100ml），可使胆固醇磷脂的比值得到改善，维生素C能够阻抑豚鼠因摄食胆固醇而致主动豚壁内胆固醇的沉积。近期

借用电子显微镜观察到，缺乏维生素C豚鼠的主动脉内壁，第1周，内表面出现与血流平行的皱皮，第2周可观察到变形的内皮和脱屑，内皮开始明显受到破坏。4~8周后血小板聚集物和纤维蛋白沉淀物在内膜表面出现。维生素C长期缺乏，特别是给予胆固醇饮食的豚鼠，可增加主动脉内皮的破坏，胆固醇和甘油三酯蓄积，动脉产生病理学上的改变，动脉粥样硬化症发生。这些结果在临床实验中也充分得到证实。

现已知人体内的胆固醇水平受季节变化而波动，最高水平通常发生于维生素C缺乏的季节，体内维生素C的状态与总胆固醇血症为负相关。维生素C水平愈低，总胆固醇水平愈高。在最近对健康人进行的大量调查表明，高胆固醇和高甘油三酯血症往往发生