

已经较少。

9、D因子(白血病抑制因子, LIF) D因子是SJ系小鼠骨髓性白血病细胞M1细胞的分化诱导因子,具有使M1细胞分化成形态及机能均正常的巨噬细胞的活性。1984年由Hozumi及Tomida等从小鼠L929细胞培养的上清液精制得到,1987年Metcalf等已将小鼠D因子的cDNA克隆。此后人的cDNA也被克隆,其成熟的蛋白质是由179个氨基酸构成的糖蛋白,已阐明小鼠及人的D因子,氨基酸顺序有78%相同<sup>(10)</sup>。D因子对正常骨髓细胞并无集落形成刺激因子(CSF)活性,对M1细胞也无增殖促进作用,被认为是狭义的分化诱导因子。已分化的M1细胞其增殖活性下降,且对同系小鼠的移植性也消失,预期D因子可因此作用而用作抗癌药。

### 参 考 文 献

1. Franklin T J et al: J Clin Med 1986, 108: 103
2. 日本组织培养学会: 细胞成长因子 东京朝仓书店, 1984, 55,
3. Shelton DL et al: Proc Natl Acad sci USA 1986, 83: 2714
4. Dinarello CA: Rev Infec Diseases 1984 6: 51
5. Rosenberg SA et al: science 1986, 233: 1318
6. Shimamura M et al: Blood 1987, 69, 353
7. 日本组织培养学会: 细胞成长因子 东京朝仓书店, 1984, 72
8. Eschbach LW et al: New Engl J Med 1987, 316: 73
9. Urban JL et al: Proc Natl Acad sci USA 1986, 83: 5233
10. Gough D P et al: Proc Natl Acad sci USA 1988, 85: 2623

## 慢性稳定型心绞痛最佳医疗方案

Michael H. Crawford (美国得州大学 健康科学中心, 心脏病学教授)

周 静译 张紫洞校

心绞痛的发作是由于心肌的供氧量和耗氧量之间平衡失调所致。慢性稳定型心绞痛通常起因于冠状血管粥样硬化损伤, 导致心肌缺血。然而由于血管过度扩张或痉挛可急剧限制冠脉血流量, 同时也可引起心绞痛。这种混合型心绞痛已经得到许多的关注, 但是在慢性稳定型心绞痛的病人中, 心绞痛的发作可能只占约20%。

慢性稳定型心绞痛病人中, 绞痛的原因通常是由于运动或情绪激动而导致心肌耗氧量的增高。对慢性稳定型心绞痛的医药疗法, 要针对降低心肌耗氧量, 并通过阻止血

管紧张的过度而增加冠脉血流量。尽管冠状动脉分流移植术和冠脉血管成形术的外科手术取得了成功, 而对慢性稳定型心绞痛的治疗药物疗法仍具有重要的作用。有些病人不适于此类有侵害性的措施或拒绝进行手术。而且对冠脉粥样硬化常常是一种进行性的疾病发作, 并在静脉分流移植术中可能会出现。因此病人最终会放弃手术治疗而要求药物治疗。

### 硝酸酯疗法

硝酸酯类引起静脉扩张, 结果导致静脉中血液聚积, 减少回心血量, 使左心房充盈

减少,最终使血压下降。降低左心室的容积和压力,也就是减轻静脉壁张力,并减少心肌耗氧量。因此,许多研究者相信硝酸酯类有利于改变血液流向心内膜,并能降低敏感个体的冠脉痉挛。所以硝酸酯类对我们称之为供和需平衡的两个方面发挥作用。

当前,这些药物以多种形式供应,静脉用硝酸酯药最适合治疗那些患有非稳定型心绞痛而住在加强监护病房的病人。舌下和口腔给药的形式,对中止急性心绞痛病人发作或可预测的绞痛发作是有效的。最近注意力已集中于所谓长效作用的硝酸酯类做为持续性预防药物。各种硝酸酯类制剂如消心痛,就以片剂供应用于口服。常常必须大剂量给药,以克服肝脏高的代谢作用。不过对于口服硝酸酯所出现的反应,个体差异很不相同。因此特殊的剂量方案还不完善。有些患者口服5 mg消心痛就可获得显效,但多数人则需每6小时给药20~40mg。

#### 局部给药形式

最值得注意的还是硝酸酯的局部给药方式。硝酸甘油糊剂是这类制剂中最早出现的,且已证明效果很好。它运用于一次封闭敷裹,持续作用时间达8小时。倘若患者有不良反映则有利于迅速消除。此药物剂量是按每次从包装管中挤出糊剂的英寸计算的,通常每8小时使用一、二英寸。许多患者只在心绞痛发作较频时使用数次。由于硝酸甘油糊剂作用持续时间较长,这种形式的治疗对夜间发作的病人尤为适用。

硝酸酯贴膏为最新式的局部用药剂型,它实际上是一小型硝酸酯的储仔库。药物能通过半透膜释放,然后经皮肤吸收。由于此贴膏较糊剂干净而得到病人普遍欢迎。一些制药厂声称此剂型可在24小时发挥作用。不过最近研究已发现它们只在2~6小时有效。而且连续使用此贴膏剂后,许多病人对硝酸酯产生耐受性。因此尽管硝酸酯贴膏得到广泛应用,但其效果现在仍有争议。

使用长效硝酸酯类有二个主要问题。首先是耐药性的产生,所有这些制剂都引起不同程度的耐受性,而其确切成因尚属未知;中止用药数小时后机体即可再次对硝酸酯产生敏感。因此,许多临床医师建议病人在每天中服用一段时间,以保持其有效性。其次,副作用限制了其长效硝酸酯的使用。头痛极为常见,易发生体位性低血压(尤其是老年人),某些病人出现皮疹。由于长效硝酸酯制剂具有耐受性及普遍的副作用,现主要与其它药物合用作为辅助治疗。尽管某些轻型心绞痛病人对单用长效硝酸酯效果良好,但有严重心绞痛的病人常常附加治疗。

#### $\beta$ -阻滞剂

$\beta$ -阻滞剂的主要作用是降低心肌需氧量,这主要通过减慢心率来完成。经安慰剂对照,双盲交叉研究证明, $\beta$ -阻滞剂确有疗效。近年来,已完成患慢性稳定型心绞痛病人尤其是劳累性心绞痛病人的主要治疗手段。现今美国供应有8种 $\beta$ -阻滞剂。尽管FDA仅批准了三种 $\beta$ -阻滞剂(心得安、萘羟心安、氨酰心安)可用于心绞痛病人。但据信所有 $\beta$ -阻滞剂对心绞痛均可能有效。

虽然所有 $\beta$ -阻滞剂作用机理一致,但对某些病人来讲用哪种 $\beta$ -阻滞剂仍有个体差异(表1)。心得安系美国批准的第一种 $\beta$ -阻滞剂,常将其它药物与之相比。对心得安的研究表明,治疗慢性稳定型心绞痛病人的平

表1 新型 $\beta$ 阻滞药物的特性

作用的长效
醋丁酰心安、氨酰心安、萘羟心安
亲脂性的降低
醋丁酰心安、氨酰心安、萘羟心安
$\beta$ 受体的选择性
醋丁酰心安、氨酰心安、美多心安
体内拟交感神经的活性
醋丁酰心安、心得静
$\alpha$ 阻滞效应
柳胺苄心定

均有效剂量为220mg/d。多数心绞痛病人用160~320mg/d治疗是有效的,每天服用少于80mg心得安而有效是罕见的。

$\beta$ -阻滞剂的主要优点是运动性心率能用来测出剂量,并确定病人是否获得有效的 $\beta$ -受体阻滞效应。通常在临床处理中活动平板运动心率对最大 $\beta$ -阻滞效应少于每分钟110次。 $\beta$ -阻滞剂的另一个优点是能够降低高血压患者的血压,并已证明可延长那些患心肌梗塞后经长期治疗的病人的寿命。同时还有半衰期长的 $\beta$ -阻滞剂,每日仅用一次即可。羟萘心安半衰期最长,一日一次剂量即可生效。此外,尚有些对 $\beta_1$ 或心脏 $\beta$ 受体有选择的药物,它们对支气管或血管平滑肌 $\beta_2$ 受体没有很大的影响。这类药物对气道阻塞性疾病或严重的外周血管性疾病是有益的。不过,必须注意这种选择性是相对的,而且剂量过大就会丧失。

不幸的是,许多患心绞痛的病人需要大剂量的 $\beta$ -阻滞剂。某些药物在脂类中溶解度较小,这就不大可能进入中枢神经系统,于是产生副作用。最后尚有 $\beta$ -阻滞剂具有内源性拟交感神经的和 $\alpha$ -阻滞的效应。它们用于治疗心绞痛发作尚有争议。

$\beta$ -阻滞剂的一些不良反应,例如过度心动缓慢、房室传导阻滞、充血性心衰加重和敏感病人的支气管痉挛都与其药理作用有关。因此患有心动过缓,心传导系统疾病、有心衰病史或呼吸道阻塞疾病使用此类药物,有相当的禁忌。当然在治疗中并不是所有的病人都出现严重的副作用,但应谨慎用药,而且患有严重胰岛素依赖性糖尿病的病人,常常出现低血糖,那末对于 $\beta$ -阻滞剂的抗糖元异生作用不能耐受。因此这类患者用此药物也有相当的禁忌。

再者,中枢神经系统的副作用对某些病人特别令人担忧的。其中包括疲劳、表情淡漠、阳痿。患者服用羟萘心安和羟酰心安亲脂性差的药物稍可降低不良反应,但对某些

服用 $\beta$ -阻断剂的许多患者仍是一个重要问题。不巧的是所有 $\beta$ -阻断剂的不良反应都与剂量有关,因此需要的量越大,副作用更易出现。

总之, $\beta$ -阻滞剂对慢性劳累心绞痛的发作治疗确有高效,考虑到药物的价廉,疗效好,对此类病人可以选择性使用某些药剂。不过由于钙通道阻滞剂的出现,对于上述有相当禁忌的病人,就不必都来试用 $\beta$ -阻断剂。

#### 钙通道阻滞剂

慢通道钙阻滞剂是治疗心绞痛病发的最新方法。此类药物通过扩张冠状动脉而降低心肌耗氧量和增加血流量。此类药物改善供氧量与耗氧量平衡的程度大不一样。现用的有三种钙通道阻滞剂的药效学性质的差异(表2)远远大于与 $\beta$ -阻滞剂每个药之间的差异。因此必须分别考虑这些药物。心痛定是三种药物中作用最强的血管扩张剂,它可对交感神经活动产生一种反射性提高,从而使心率加快,有助于克服其内在的负性变力性效应。

表2 三种市售钙通道阻滞剂的特性

性能	心痛定	硫氮草酮	异博定
外周血管扩张作用	+++	+	+
冠脉血管扩张作用	++	++	+
负性心肌收缩力	+(↑)	-	++
窦性减慢	-(↑)	+	++
房室的阻滞	-	+	++

在临床处理中,异博定对外周血管扩张作用不大强,而更深地降低窦房结和房室结的传导,减弱心肌收缩力。因此,静脉注射本品治疗室上性心率失常起到重要的作用。硫氮草酮为一温和的血管扩张剂,它介于心痛定和异博定之间,对窦房结和房室结的效应较异博定弱。使用临床剂量本品对心肌收缩力影响不大。

经对慢性稳定型心绞痛病人用双盲法、随机化、安慰剂对照和交叉试验,发现三种

药物治疗均有效。尽管各种药对正常血压个体血管扩张的作用不同,但三种药物在降低高血压上具有同效。对患有心肌梗塞后的病人能否增长寿命正在研究中。

硫氮草酮和异博定均经首过效应和肝代谢,因此给药剂量比心痛定要大。心痛定通常给药10~30mg,一日3次,每日平均有效剂量约为60mg。硫氮草酮有效剂量每日120~360mg,分为4次剂量,每日平均病人服用240mg。异博定与硫氮草酮其剂量相同,但每日有效剂量高达480mg。

钙通道阻滞剂的主要优点是对治疗混合型心绞痛有效,因为它们可使冠状动脉扩张;它们对支气管痉挛、外周血管疾病及糖尿病的患者也很安全。此外,由于3种药物活性范围不同,故而这些药物具有广泛的治疗范围可供选择。

三种药物的不良反应主要与其药理作用的扩展有关。心痛定的副作用发生率最高,患者常有头痛、脸红、体位性低血压,多数与过度的血管扩张有关。还有少数病人,服用心痛定后血压下降,而结果心率加快,实际上可使心绞痛恶化,欧洲的一些研究中表明,这种反应的发生在心绞痛病人可出现达11%。异博定主要的副作用是心动过缓,心肌梗塞和充血性心衰,因此对倾向发生此类问题的病人应禁用。硫氮草酮的副作用最低,通常耐受良好。虽然曾有发生心动过缓和房室阻滞的报道,但并不常见。除非患者正在服用其它亦可具有传导系统作用的药物。

#### 联合用药

对心绞痛的单药治疗是理想的,因为患者感到简便,愿意接受服药,而且价格较便宜,可不考虑药物的相互作用。然而对患中度至重度心绞痛的病人,单药治疗往往无效。

两药和三药治疗心绞痛的合理性在于最大降低心肌耗氧量,最大地改善冠脉血流,阻止可能对抗一种药物与另一种药物产生的副作用(表3)。同时所有药物均用最低剂

量给药,就有可能避免某种副作用。然而两药和三药治疗的风险是有可能产生更大的副作用。当然,多药可使病人费用增加,而且不方便。不过,许多患者需要一种以上的药物治疗才能有效地治疗中度至重度慢性稳定型心绞痛。

表3 抗心绞痛药合用对心肌供氧因素的影响

联合用药	HR	BP	Con	CBF
BB + Ni	↓↓	↓↓	Nc	↑CN
BB + Nf	↓	↓↓↓	NC	↑
BB + V	↓↓↓	↓↓	↓↓	↑
BB + D	↓↓↓	↓↓	NC	↑
BB + Nf + Ni	↓, NC	↓↓↓	NC	↑↑
BB + V + Ni	↓↓↓	↓↓↓	↓	↑↑
BB + D + Ni	↓↓↓	↓↓↓	NC	↑↑

BB =  $\beta$ -阻滞剂; Ni = 硝酸酯; Nf = 心痛定; V = 异博定;  
D = 硫氮草酮; HR = 心率; BP = 血压;  
Con = 心肌收缩状态; CBF = 冠脉血流;  
↑ = 增加; ↓ = 降低; NC = 无变化

$\beta$ -阻滞剂和硝酸酯类: 硝酸酯类加入 $\beta$ 阻滞剂联合治疗是常用的。 $\beta$ -阻滞剂产生的心率和心收缩力降低,并增大心脏容积,部分地被硝酸酯扩张血管的作用抵消及硝酸酯趋向于预防冠状动脉痉挛。因此几项研究表明联合用药对治疗心绞痛比任何一种单药治疗更为有效是不奇怪的。虽然某些副作用(例如心动过缓)可被联合用药时消除,但两种药物趋向降低血压,故体位性低血压更为突出。同时 $\beta$ -阻滞剂和硝酸酯类的其它不良反应仍是一个潜在的问题,好在由于它的有效和价廉,这种联合用药治疗心绞痛仍是一种常用的方法。

$\beta$ -阻滞剂与钙阻滞剂: 由于钙通道阻滞剂的不同,必须分别考虑三种联合用药方式。心痛定与 $\beta$ -阻滞剂添加硝酸酯,因为心痛定为强力血管扩张剂。问题在于心痛定比硝酸酯作用更强,体位性低血压的发生也较频繁。再有对充血性心力衰(下转第44页)

口, 这样, 吸入器中的适度压力才能重新建立。并减少病人的咳嗽, 以达到治疗目的。

#### 参 考 文 献

1. Wartak J: Drug Dosage and Administration Baltimore University Park Press 1983; 131

2. Laurence DR, Bennett PN: Clinical Pharmacology 6th ed London Churchill Livingstone 1987; 121

3. Speight TM: Avery's Drug treatment 3rd ed, Tsuen Wan ADIS Press, 1987; P814

(上接第27页) 竭病例联合用药的报道, 因为肾上腺素能释放的代偿性效应, 从而保护了由于心痛定降低收缩力的可能及 $\beta$ -阻滞剂的阻滞作用。虽然许多研究已证实了联合用药的有效, 但对以前有过充血性心衰病史或体位性低血压问题的患者慎用。

$\beta$ -阻滞剂和异博定的联合应用, 对某些有选择的病人耐受良好, 同时也证明有效。不过, 由于两种药物可能产生充血性心衰, 心动过缓、房室阻滞及便秘, 联合用药谨慎。硫氮草酮与 $\beta$ -阻滞剂的联合应用是三种药中耐受最好的, 严重副作用罕见。某些病人原患有传导系统疾病, 心动过缓或房室结阻滞曾有报道。但无上述病史或心电图异常, 即使硫氮草酮每日剂量高达360mg此类副作用也很少见。

钙阻滞剂与硝酸酯: 硝酸酯与心痛定两种血管扩张剂的联合应用, 结果导致体位性低血压和心动过速。因此即使此种合用有效, 但并不是理想的合用方法。硝酸酯与异博定

或硫氮草酮合用不可能增加严重的副作用, 通常耐受良好。因为硝酸酯产生的扩张血管作用, 能够克服异博定或硫氮草酮过度降低心率的影响。因此硝酸酯和一种降低心率的钙阻滞剂联用, 看来是最理想的两药联合方式。

#### 三药治疗

至今仅对心痛定和硫氮草酮用药进行了研究。 $\beta$ -阻滞剂, 硝酸酯和心痛定联合应用治疗心绞痛确有疗效, 而这些病人对单一用硝酸酯类和用 $\beta$ -阻滞剂治疗则不敏感, 但在一些研究中发现体位性低血压高达50%; 一些病人由于血压过低必须停药。 $\beta$ -阻滞剂、硝酸酯和硫氮草酮对在同一病人的联合用药耐受极好, 并无副作用。这项研究对两药治疗无效的顽固心绞痛病人是令人鼓舞的, 不过, 必须记住, 关于三联用药治疗的数据至今尚不完整。

[Pharmacy Time 《药学时代》, (2)  
: 33~63, 1988(英文)]

#### · 书 讯 ·

### 《中国药学年鉴》第1~7卷存书欢迎邮购

《中国药学年鉴》是在卫生部、国家医药管理局领导下, 组织我国药学科、教育、药品生产、药政管理、医院药学等方面有关专家教授编纂, 由人民卫生出版社出版的一部资料性、综合性的药学工具书。

该书设十个栏目, 16开精装本, 每年一卷, 每卷50万字, 本书已出版至第七卷(1990), 十年来, 本书以密集的药学信息, 翔实的系统资料受到广大药学工作者的欢迎, 并作为必备工具书。

目前本编辑部尚有以下各卷: 第三卷(1985) 8.60元; 第四卷(1986) 8.40元; 第五卷(1987) 20.80元; 第六卷(1988—89) 19.50元; 第七卷(1990) 24.00元。凡需要者请直接向中国药学年鉴编辑部函购。

编辑部地址: 江苏南京童家巷24号(中国药科大学内) 邮政编码210009