

以避免接触乳汁而致的皮炎。采收时还应戴上太阳镜以防乳汁进入眼睛。如乳汁粘于戒指或手镯下，能腐蚀皮肉组织；乳汁内服对胃有强烈的刺激性。

番木瓜的花粉、果实或乳汁均能使人产生过敏反应。木瓜蛋白酶是有效的抗原，特殊敏感的人对食用木瓜蛋白酶嫩化的肉，以及服用或以其他方式使用含木瓜蛋白酶的任何药剂均会产生过敏，如经静脉注射，则毒性更大。药剂师可因触摸木瓜蛋白酶药剂而引起鼻炎、气喘及其他过敏反应。有的人接触含木瓜蛋白酶的牙粉也会过敏。

此外，番木瓜碱对中枢神经有一定的麻痹作用。

总之，番木瓜是一种用途广泛的经济植物，除过敏体质外，又是一种有多种医疗用途的药用植物。

主要参考文献

- [1] J·F·Morton: Major Medicinal Plants Botany, Culture and Uses, 1977
- [2] 刘寿山主编: 中药研究文献摘要 (1975~1979), 849页, 科学出版社

硝酸异山梨醇酯的药动学和药效学

Ho-Leung Fung (美国, 纽约州立大学药理学系药剂学教研室)

本文就硝酸异山梨醇酯(硝心痛、ISDN)的药动学和药效学我们最近研究的结果作一综述, 其中将论述如下问题: ①在不同的临床用法情况下, 即在不同病人群体中以不同的给药途径给药, ISDN的生物利用度如何? ②ISDN是一个长效硝酸酯类药物吗? 果如此是否确由ISDN的代谢产物发挥长效作用? ③ISDN血浆浓度与其治疗效应之间建立了什么关系?

一、口服ISDN的生物利用度

自从Needlemam等1972年发表了一篇论文以来, 对有机硝酸酯类药物的临床使用, 特别是口服给药充满了争议。文中有如下论点: 口服有机硝酸酯类后, 它们迅速降解, 在循环中几乎没有什么母体药物可用于松弛血管平滑肌…。这些结果得出这样一个结论: 在心绞痛的预防治疗中, “长效”硝酸酯类的使用(口服给药)是无理论根据的。”

这一发现是根据动物吸收数据和使用人肝活检标本进行代谢研究得出的。关于它的

临床情况的推断不能直接加以验证。直至数年以后成功地发展了灵敏的分析方法才能测定体循环中原形有机硝酸酯的浓度。这种发展的一个实例就是有一种最新方法能在人体和动物血浆中同时测定ISDN及其主要代谢产物。只要具有这种分析能力, 自然就可能在人口服给药后于循环中测出无论是哪种原形有机硝酸酯。虽然尚缺乏关于口服硝酸甘油生物利用度的数据, 但关于ISDN的结果却是明确的, 即在各种不同临床情况下, 有较大一部分原形药物能被吸收而完全不要经受肝脏的首过代谢作用。

在一项较早的研究有关患慢性稳定型心绞痛病人对ISDN的吸收, 我们发现血浆ISDN血浆浓度为口服剂量(15~20mg)和治疗时间的函数。快速给药和维持治疗的血浆中ISDN均可达到有效浓度。值得注意的是, 与快速给药相比较, 维持治疗虽然血浆ISDN浓度升高了, 但治疗效果却降低了。

此后我们检测了静注、舌下和局部应用ISDN的药动学。结果发现与一次静注剂量

相比,口服,舌下及局部给药途径所获得的生物利用度分别为25%、60%和30%。这些相对生物利用度值与其他作者所报告的完全一致。

我们对病人口服ISDN后的吸收是否受充血性心力衰竭、饮食和吸烟的影响分别进行了研究,并以舌下给药剂量作为对照。结果见表1:

表1 ISDN口服给药相对于舌下给药的生物利用度

病理生理状态		病例数	生物利用度(%)	
			平均值(SE _m)	(口服/舌下)范围
充血性心力衰竭		9	40.3(8.5)	6.6~86.7
稳定型心绞痛	禁食	8	46.8(11.9)	12.1~96.0
	饭后	8	44.8(10.3)	10.6~91.7
	吸烟	7	47.9(7.7)	16.2~77.9
	不吸烟	9	47.9(9.3)	12.1~96.0

口服ISDN的生物利用度与舌下给药剂量相比约为40~50%,基本上不受上述因素的影响。但口服给药的吸收病人间有着相当高的变异性,与舌下给药相比,此范围可从10%至近乎100%。因而在一些病人中口服给与舌下给药一样能有效地将ISDN释放到体循环中。因此这些研究可明确证实,口服ISDN在首次通过肝脏时不能完全代谢,并且它在口服时可以原形药物释放到体循环中而发挥血管效应。

二、ISDN是一种长效硝酸酯药物吗?

Thadani等对快速和长期口服ISDN的心绞痛病人进行了踏车运动时间测定的研究。快速给药后可观察到长达8小时的抗心绞痛效果。相反,在维持治疗期间,仅在重复给药后的头两小时内观察到有效的抗心绞痛效果。

ISDN的持维作用可部分归因于该药在体循环中较之硝酸甘油具有较长的生物半衰期。高血压病人静注给药后发现ISDN的半衰期约为1小时。这比硝酸甘油在人体中3分钟的半衰期长得多。口服给药后ISDN的半衰期为7~10小时;当循环中ISDN血浆浓度降低时(给药后8小时)出现消除相,

并且可能由此而发生药物从外周组织重新分布到体循环中。

ISDN较长的持续作用也可部分归因于产生药理活性的代谢产物。在体内ISDN产生二个单硝酸酯代谢产物:异山梨醇-2-单硝酸酯(IS-2-MN)和异山梨醇-5-单硝酸酯(IS-5-MN)。许多证据表明,这二个代谢产物均有药理活性,且在体内均有较长的滞留时间。如IS-2-MN血浆半衰期约为3小时,IS-5-MN为4~6小时。在较早的药理实验中,两种代谢产物所显示的药理活性较母体药物低得多。但最近的临床实验表明,使用各种剂量的IS-5-MN产生了与使用ISDN相似的有效的心血管作用。

三、血浆浓度和效应之间的关系

在最近的一篇文章中我已研讨了这个问题,即ISDN连同或不连用其代谢产物的血浆浓度是否与其治疗效应有相互关系。结果表明,快速给药后ISDN血浆浓度和其抗心绞痛及血液动力学效应的时间图形与代谢产物积蓄所产生的图形相似。可是长期给药期间,虽然血浆ISDN及其代谢产物浓度增加而抗心绞痛效果却衰减了。此种颇为矛盾的

现象已在口服和透皮给予 ISDN 的二种不同给药途径中观察到了。

因此很明显，血浆硝酸酯浓度和治疗效果之间的关系是复杂的。这种关系的一个主要特征就是依赖于治疗持续时间。在动物研究中，当 IS-2MN 和 IS-5-MN 这二个代谢产物与 ISDN 合用时，能影响母药的药动学特性。这种代谢产物的相互作用是复杂的，因为这二种同分异构体对 ISDN 的处置有着不同的和部分相反的作用。在人体中我们还发现肝脏摄取 ISDN 随时间的增加而明显减少，而 IS-5-MN 浓度则增加。

虽然目前对 ISDN 药动学和药效学之间

的相互关系的全部特征尚未阐明，但根据我们实验室所得初步数据表明如下解释是比较合理的。当长期给予 ISDN 体内总的硝酸酯代谢能力可能下降。因此，一方面代谢产物的积蓄可能降低 ISDN 的总清除率，导致 ISDN 血浆浓度增加；另一方面，细胞内代谢激活（可能为 Nitrosothiols）也受到抑制，导致血管活性降低。此假设目前正在我们实验室进行试验。

[Am Heart J《美国心脏杂志》，(110): 213~215, 1985 (英文)]

雷招宝译 黄福昌校 张紫洞审

中成药与西药合用对疗效的影响

解放军230医院

叶凤山 邱坤

传统的中成药有丸、散、膏、丹、胶、露、锭、酒等剂型，近年来又发展了新剂型如片剂、冲剂、糖浆剂等，这些剂型都是根据中医配伍组方为原则，采用合格的中药为原料配制而成的。随着我国医疗事业的迅速发展、中医中药人员大量增加、西医学习中医进而中西医结合治疗疾病与日俱增，所以中成药与西药合用更为广泛，其目的是为了达到治本又治标。就笔者查阅有关资料来看，如果单纯盲目地将中成药与西药合用，有时不仅不能充分发挥药效，而且会使两药的药效降低，包括在体内的吸收、分布、代谢和排泄的影响。现以防风通圣丸为例说明中成药与西药合用对药效的影响。

防风通圣丸

组方成分	当归川芎白术甘草大黄 挥发油 生物碱 苍术酮 三萜皂甙 蒽醌
组方成分	芒硝滑石生栀子黄芩连翘 硫酸钠 硅酸镁 黄酮甙 黄酮甙 皂甙
组方成分	生石膏桔梗薄荷芥穗防风 硫酸钙 远志酸 挥发油 挥发油 苦味甙

从防风通圣丸的组方和成分不难看出，中成药组方大都由两种以上药物组成的，成份复杂，这样就大为增加了药物相互作用的机会。如成药中的鞣质可和多种金属离子（铁离子等）、生物硷（阿托品、可待因等）与酶类（胃蛋白酶、淀粉酶等）结合发生沉淀反应，从而影响上述药物的吸收和酶的活性，使药效降低。含生物硷的中成药也不能与具有较强硷性的西药合用，因生物硷大都是含氮的有机物，当与硷性较强的西药并用时会影响它们的解离度，使疗效降低。

内含有机酸的中成药如生脉散、九味散等也不宜与含硷性西药（如胃舒平、碳酸氢钠等）合用，因酸硷中和两者作用均降低，从而失去两药的作用。

有些中成药中含有酪胺（如蛤蚧、神曲、鸡内金等）如和西药利血平同时服用则利血平降压效果就大大降低。因为连正常情况下，病人吃了含有酪胺成份的中成药就会引起机体释放内源性去甲肾上腺素，使血压升高，甚至产生高血压危象。