

## · 新药介绍 ·

## 疏血通注射液

刘云海, 方淑贤

(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部, 武汉 430030)

**[摘要]** 中药水蛭和地龙制成的疏血通注射液较传统口服给药法更快地发挥通络化痰功效, 有抗凝、溶栓、抗血小板聚集、调节血脂及保护细胞等作用, 适用于缺血性脑血管疾病、心血管疾病、因高血压病等引发的血管血流障碍性疾病、周围血管血流障碍性疾病、视网膜血管阻塞及高血脂、高血粘度、高凝血症、血稠等的治疗。

**[关键词]** 疏血通注射液; 通络化痰

**[中图分类号]** R282.71

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2002)06-0378-02

疏血通注射液由动物类中药水蛭和地龙经合理组方, 采用先进独特的工艺, 去除原料药中的蛋白质, 避免异性蛋白可能对机体引起的过敏反应而制成的注射剂, 使有效成分直接进入体循环, 血药浓度高, 起效快。

### 1 组方特点

中医认为, 水蛭味咸、性平、破血逐瘀通络, 用于症瘕痞块、血瘀经闭、跌打损伤; 地龙味咸、性寒、活血化瘀通络。水蛭配地龙, 是通络化痰法的最佳组合, 其有效成分为水蛭素和蚓激酶样作用物质, 经分析主要为氨基酸、小分子肽和粘多糖等<sup>[1]</sup>。

### 2 作用机制

①抗凝: 直接与机体凝血酶结合, 抑制凝血酶的活性, 迅速发挥抗凝作用; ②溶栓: 直接溶解纤维蛋白及凝血因子 I, 刺激血管内皮细胞释放组织纤溶酶原激活酶(t-PA), 激活纤维蛋白溶酶原; ③抗血小板聚集: 因为血小板聚集必须有凝血因子 I 的存在; ④调节血脂: 有明显降低血胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-Ch), 提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-Ch)的作用; ⑤细胞保护作用: 提供细胞代谢必须的多种氨基酸及微量元素, 清除自由基, 减轻组织缺血/再灌注损伤。

### 3 适应证

①缺血性脑血管疾病: 脑动脉粥样硬化、脑血栓、短暂性脑缺血及机体功能障碍引起的反应迟钝、意识障碍、肢体麻木、半身不遂、口舌歪斜、语言蹇涩等; ②心血管疾病: 心绞痛、心肌梗死、冠状动脉硬化等; ③因高血压、糖尿病、肝病、肾病等引发的血管血流障碍性疾病; ④周围血管血流障碍性疾病: 血栓闭塞性脉管炎、血栓性静脉炎等; ⑤视网膜血管阻塞; ⑥高血脂、高血粘度、高凝血症等。

### 4 临床应用

**4.1 临床资料** 全国有 11 家三级医院参加 1999 年 7 月 ~ 2000 年 3 月进行的疏血通注射液第 IV 期临床试验。中风病中医诊断标准参照中国中医药学会内科学会制订的《中风病诊断疗效评定标准》, 西医诊断标准参照全国第四次脑血管病会议制订的《各类脑血管病诊断要点》。凡符合中医诊断为中风病中经络

**[作者简介]** 刘云海(1942-), 男, 江苏如东人, 主任药师, 硕士生导师, 从事医院药学工作。

瘀血阻络症、西医诊断为动脉硬化性脑梗死且发病在 2 周之内的住院患者纳入治疗。共入选病例 507 例, 患者分布于神经内科、心内科、肾内科、外科、内分泌科、眼科、耳鼻喉科等, 患者性别、年龄、病程、病情轻重等均随机分布, 血压异常者 275 例。症状体征分布: 舌强言蹇或不语者 368 例、上肢肩关节障碍者 499 例、上肢指关节障碍者 491 例、下肢髋关节障碍者和下肢趾关节障碍者各 502 例、综合功能障碍者 506 例、偏身麻木者 392 例、手足肿胀者 294 例、舌质紫暗或瘀斑者 410 例、脉涩或细弦者 448 例。

**4.2 治疗方法** 疏血通注射液 6 mL, 加入 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液 250 ~ 500 mL 中, 静脉滴注, qd, 3 周为 1 个疗程, 治疗期间停用其他治疗本病证的药物, 有高血压病、糖尿病、感染、心功能衰竭等合并症者可作对症治疗。疗效评定参照《中药新药临床研究指导原则》要求进行。

**4.3 疗效结果** 507 例中除 4 例因中途停药外, 503 例纳入统计分析。总显效率 55.9% (281 例), 总有效率 92.0% (463 例), 其中基本治愈 61 例 (12.1%), 显效 220 例 (43.7%), 有效 182 例 (36.2%), 无效 44 例 (8.7%)。治疗后下列症状体征缓解情况分别为: 舌强言蹇或不语 337 例 (91.5%)、上肢肩关节障碍 467 例 (93.6%)、上肢指关节障碍 427 例 (86.9%)、下肢髋关节障碍 419 例 (83.4%)、下肢趾关节障碍 443 例 (88.3%)、综合功能障碍 463 例 (92.1%)、偏身麻木 382 例 (97.5%)、手足肿胀 282 例 (95.9%)、舌质紫暗或瘀斑 232 例 (56.6%)、脉涩或细弦 220 例 (49.1%), 均有缓解。对治疗前后多项指标变化作统计学处理比较结果可见, 经疏血通注射液治疗 1 个疗程 (3 周) 后, 血脂 (TC、LDL-Ch 和 HDL-Ch) 及血液流变学 (血细胞比容和凝血因子 I) 等差异均有极显著性 ( $P < 0.01$ ), 血压异常者由 275 例降为 163, 肝功能异常者由 68 例降为 60 例, 肾功能异常者由 242 例降为 167 例。轻、中度患者治疗效果更佳, 但不同性别和不同年龄组间差异无显著性; 主症起效时间平均为  $(4.76 \pm 3.06)$  d, 基本治愈时间平均为  $(14.53 \pm 2.28)$  d。

液 250 mL 中作静脉滴注,治疗脑梗死 60 例,结果显示,治疗 7 d 症状逐渐好转,1 个疗程(3 周)后有效率 94.10%,显效率 85.67%。陈梅等将 65 例脑梗死患者随机分为两组,疏通注射液组 35 例,右旋糖酐 40 注射液对照组 30 例,结果治疗组有效率 91.0% (32/35),对照组有效率 66.7% (20/30),差异有极显著性( $P < 0.01$ )。韩元玲等<sup>[2]</sup>用小剂量阿司匹林片加疏通注射液治疗糖尿病血管病变 42 例,在按上述同样方法给予疏通注射液同时,口服阿司匹林片 50 mg, tid, 14 d 为 1 个疗程。结果按糖尿病血管病变有关疗效评定标准评定,总有效率 92.86%,对患者原并发冠心病、脑梗死、糖尿病肾病、视网膜病变、下肢血管神经病变等均显示不同程度疗效。

## 5 安全性

孕妇禁用。无瘀血症者或有出血倾向者慎用。治疗前应作过敏试验,用疏通注射液(或稀释 1 倍)点眼或稀释成 1% 作皮试,如点眼后 20 min 出现结膜充血渐重或眼红肿,皮内注射处 20 min 后出现红晕(直径  $> 1.5$  cm)或水疱则禁用本品。507 例临床试验和几年来的临床使用结果显示,凡治疗前过敏试验阴性者用药过程中未发生过过敏反应。

### [参考文献]

- [1] 刘立岩,刘淑霞,廉洁. 疏通液治疗脑梗塞 60 例临床观察[J]. 中华实用医学理论与实践,2000,4(1):61.
- [2] 韩元玲,陈韬,池国锋. 小剂量阿司匹林、疏通液治疗糖尿病血管病变 42 例疗效观察[J]. 心血管康复医学杂志,1999,8(1):41.

# 特异性环氧化酶-Ⅱ抑制药——罗非昔布

崔志平

(辽宁省邮电医院药剂科,沈阳 110034)

**[摘要]** 综述非甾体抗炎药——罗非昔布的药理作用特点和临床应用。研究表明,罗非昔布可有效地抑制环氧化酶-Ⅱ,能够减少脂多糖诱导的前列腺素  $E_2$  的合成,而对血小板或胃粘膜中的血栓素  $B_2$  的合成无明显影响;临床应用显示,罗非昔布对骨关节炎及剧痛的疗效较好,副作用较小。

**[关键词]** 罗非昔布;非甾体抗炎药;关节炎;环氧化酶-Ⅱ抑制药

**[中图分类号]** R971.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2002)06-0379-02

罗非昔布(rofecoxib)是一种特异性环氧化酶-Ⅱ(COX-Ⅱ)抑制药,化学名为 4-[4-(甲磺酰基)苯基]3-苯基-2(5H)-咪唑酮。该药于 1999 年 5 月获美国 FDA 批准用于治疗骨关节炎及疼痛,目前已在美国和欧洲等几十个国家上市,有 12.5 和 25 mg 两种规格,推荐的每日最大剂量是 25 mg。

## 1 药理作用

体外研究表明,罗非昔布通过可逆的非共价结合来抑制 COX-Ⅱ,有效抑制人骨肉瘤细胞和表达人 COX-Ⅱ的中国仓鼠卵巢巢细胞中 COX-Ⅱ依赖性的前列腺素  $E_2$  ( $PGE_2$ ) 合成,是有效的 COX-Ⅱ抑制剂,其对 COX-Ⅱ的选择性抑制作用是对 COX-Ⅰ作用的 1 000 倍。罗非昔布对血栓素  $B_2$  ( $TXB_2$ ) 的合成没有明显的抑制。体内研究也同样显示,罗非昔布是一个特异性的 COX-Ⅱ抑制药,对 COX-Ⅰ几乎无作用。用啮齿动物模型进行的体内试验显示,罗非昔布能够有效抑制角叉菜胶诱导的足肿胀( $ID_{50} = 1.5$  mg · kg<sup>-1</sup>)、角叉菜胶型足痛过敏( $ID_{50} = 1.0$  mg · kg<sup>-1</sup>)、脂多糖(LPS)诱导的发热( $ID_{50} = 0.24$  mg · kg<sup>-1</sup>)及佐剂关节炎( $ID_{50} = 0.74$  mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>),还对佐剂诱导的大鼠软骨和骨结构的破坏有保护作用。用多种动物模型进行的试验显示,罗非昔布与吲哚美辛的抗炎和解热作用相同。与吲哚美辛和双氯芬酸不同的是,给予罗非昔布后未观察到导致大鼠出现便血现象<sup>[1]</sup>。观察罗非昔布及安慰药对健康自愿者体内  $TXB_2$  和  $PGE_2$  合成影响的结果显示,体内罗非昔布能够减少 LPS 诱导的  $PGE_2$  的合成,

**[收稿日期]** 2001-10-30

**[修回日期]** 2001-12-11

**[作者简介]** 崔志平(1968-),女,主管药师,主要从事药剂科管理和临床药学工作。

而对血小板或胃粘膜中  $TXB_2$  的合成无明显影响<sup>[2]</sup>。在服用罗非昔布的牙痛患者中也观察到同样结果。

## 2 临床应用

多个安慰药对照及与非甾体抗炎药物(NSAIDs)比较的研究显示,在治疗骨关节炎和镇痛方面罗非昔布优于安慰药而与 NSAIDs 相当。

**2.1 治疗骨关节炎** 为期 6 周( $n = 736$ )和 1 a( $n = 693$ )的随机双盲安慰药对照试验显示,12.5 或 25 mg 罗非昔布(qd)与 800 mg 布洛芬(tid)或 50 mg 双氯芬酸(tid)治疗膝或髌关节炎的疗效相当,两种剂量罗非昔布的疗效显著优于安慰药<sup>[3,4]</sup>。12.5 mg ( $n = 424$ )罗非昔布(qd)或 1 000 mg ( $n = 410$ )萘丁美酮(qd)治疗骨关节炎 6 周并与安慰药对照的结果显示,罗非昔布与萘丁美酮组的改善率分别是 55.0% 和 47.9%,显著优于安慰药组( $P < 0.001$ ),罗非昔布组的改善率也显著优于萘丁美酮组( $P < 0.05$ )<sup>[5]</sup>。

**2.2 镇痛** 整形手术后疼痛的患者( $n = 218$ )分别接受罗非昔布、萘普生及安慰药治疗的结果显示,罗非昔布的镇痛效果与萘普生相当而显著优于安慰药( $P < 0.001$ ),全部治疗过程中耐受良好<sup>[6]</sup>。单剂 50 mg 罗非昔布( $n = 50$ )与 400 mg 布洛芬( $n = 51$ )缓解拔牙后疼痛的效果显示,两者的初始反应相同,而