

究,证明本品使溃疡愈合的情况与剂量有关。与安慰剂对照,本品100~150mg/d通常可显著改善愈合率,但较小剂量时并不显著。总的说来,以安慰剂治疗的十二指肠溃疡患者4周内32~57%愈合,服用100mg/d以下本品的患者愈合率为45~75%,而本品在100~150mg/d时可达70~90%。本品治疗组与安慰剂对照组比较,通常可使日间及夜间疼痛以及制酸药用量减少。

门诊患者的许多次双盲或单盲研究中,本品100~150mg/d的十二指肠溃疡愈合率通常与西咪替丁1g/d并无明显不同,其中几项研究本品愈合率较高。然而在一项96例的双盲研究中,以西咪替丁1g/d治疗6周的溃疡愈合率优于哌仑西平100mg/d。多数研究发现,日间或夜间疼痛等症状以及制酸药用量的减少,在本品或西咪替丁治疗结束时程度类似,虽然有些研究结果认为用西咪替丁时症状较快发生缓解。

以小剂量本品(30~50mg/d)与安慰剂或西咪替丁400mg/d进行长期预防性治疗的小规模研究未能一致地证明十二指肠溃疡的复发率存在显著差异。在一项12个月的双盲研究中,本品100mg/d优于安慰剂,但这需要在设计良好的研究加以证实,因为患者组年龄不同。

本品治疗良性胃溃疡的疗效,研究得不如十二指肠溃疡广泛。在一项小规模双盲研究中,本品150mg/d在促溃疡愈合及减少溃疡症状方面优于安慰剂。在大规模非盲研究

中与其他药物比较时,本品100~150mg/d的溃疡愈合率与西咪替丁1g/d并无明显不同。类似地在门诊患者的几项小规模双盲研究中本品每天50~75mg与甘珀酸(生胃酮)每天200~300mg并无显著不同。然而在住院和门诊患者的大规模双盲研究中本品75~150mg/d优于吉法酯300mg/d。

对非溃疡性消化不良、十二指肠炎及/或胃炎患者也已进行了本品与安慰剂或西咪替丁的对照比较。本品100mg/d改善胃或十二指肠粘膜内窥镜所见以及减轻非溃疡性消化不良患者的消化不良,均优于安慰剂。而且凡例佐-埃二氏综合征患者以西咪替丁或雷尼替丁长期或短期治疗时加用本品也得到了某些令人鼓舞的结果。

### 副作用

在短期对照研究中,多数患者能很好耐受本品,很少(2%)因不良反应而停药。最常报道的副作用是口干(14%)、视觉模糊(2%)、便秘(3%)、腹泻(3%)、头痛(2%)和精神错乱(1.5%)。分析表明,视觉模糊的发生率似依赖于剂量(100mg/d时1%,150mg/d时5.6%)。本品的副作用特点与西咪替丁不同,本品较少发生中枢神经系统、变应性及内分泌的反应,而西咪替丁似较少出现口干和视觉模糊。

[Drugs《药物》30(2):85,1985  
(英文)]

李以欣节译 王树滋校

## 新型H<sub>2</sub>受体拮抗剂呋喃硝胺的药理作用与应用

重庆市医学情报研究所 马 劲

呋喃硝胺(Ranitidine, Zantac, AH 19065)是Bradsaw等于1979年在甲氰咪胍分子结构的基础上,用呋喃环代替其咪唑环而合成的一种新型H<sub>2</sub>受体拮抗剂,是第

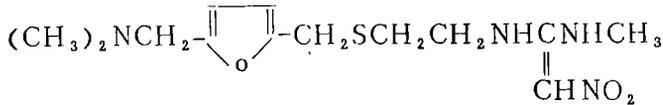
二个上市而临床广泛应用的品种。与甲氰咪胍相比,无论在药理性能、临床应用或不良反应等方面,均有许多优点。1980年6月14日在西德汉堡召开的第一次呋喃硝胺临床药

理国际讨论会上，曾给予了肯定的评价。目前正在临床推广应用。本文就该品的药理作用、临床应用等方面作一概述。

### 一、理化性质

本品为土黄色结晶性粉末，有微臭，味稍苦并带咸，易溶于水、乙醇和甲醇，不溶

于氯仿，熔点为130℃，分子量为350.9，分子式为 $C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$ ，化学名为N-〔2、5-二甲氨基〕-2-咪喃〕甲基)-硫基J-乙基-N'-甲基-2-硝基-1,1-乙烯二胺的盐酸盐，其结构式如下：



### 二、药理作用

#### 1. 对组胺 $H_2$ 受体的选择性拮抗作用

体外试验表明，咪喃硝胺是一种强效 $H_2$ 受体的竞争性拮抗剂，其效力为甲氰咪胍的4.5倍。本品作用的特异性较高，当药物浓度较阻滞 $H_2$ 受体者高1000倍时，亦不能拮抗 $H_1$ 或胆碱能受体。用离体豚鼠右心房（含 $H_2$ 受体）试验，发现本品可拮抗由组胺诱发心房收缩频率的增加，使组胺的剂量-反应曲线可因浓度递增而右移，但不影响最大反应值，这表明咪喃硝胺是一种 $H_2$ 受体竞争性拮抗剂。在麻醉狗实验中，静注咪喃硝胺和 $H_1$ 受体拮抗剂新安替根可使组胺的扩血管剂量——反应曲线平行右移，而单用咪喃硝胺并不影响组胺、Ach、异丙肾上腺素的扩血管剂量——反应曲线，也不影响苯肾上腺素（新福林）的缩血管剂量——反应曲线，均提示咪喃硝胺仅是选择性作用于组胺 $H_2$ 受体。

实验证明，咪喃硝胺一方面与甲氰咪胍一样，具有竞争性、特异性抑制组胺的分泌作用，另一方面则无甲氰咪胍对性腺、内分泌、中枢神经系统、淋巴细胞、肾小管功能以及药酶和血清肌酐等的不良反应，说明本品可能作用在另一种 $H_2$ 受体（有人认为是 $H_2$ 受体亚型），同时也说明上述许多不良反应与药物分子结构相关，而与拮抗 $H_2$ 受体无关。

2. 抑制胃酸分泌作用 对于麻醉大鼠，咪喃硝胺同甲氰咪胍一样能高度地抑制组胺引起的胃酸分泌，静脉给药的ED50（半数有效量）（95%可信限）分别为0.13和0.73mg/kg。对于清醒的狗，口服本品和甲氰咪胍均能有效抑制组胺、五肽胃泌素、贝胆碱（Bethanechol）和食物所致的胃酸分泌，且本品的作用较甲氰咪胍强，作用持续时间亦较后者长。

人体研究表明，咪喃硝胺可抑制基础胃酸分泌，亦可抑制五肽胃泌素、组胺和普通食物引起的胃酸分泌。对于健康人和十二指肠溃疡患者，本品抑制胃酸分泌作用较甲氰咪胍强4~10倍。对于正常受试者，一次口服本品50、100、150和200mg可使五肽胃泌素引起的平均胃酸分泌量分别减少42、75、85及95%。一次口服本品150mg后5小时和10小时，可分别使基础胃酸分泌量减少70%和38%。对于十二指肠溃疡病患者，口服本品150mg，B.i.d，可使24小时胃内酸度降低70%，夜间胃酸分泌量减少90%。

在与临床情况相同的条件下，每日服用咪喃硝胺300和400mg，分别可使24小时胃内酸度降低69%和71%；而每日服用甲氰咪胍1000mg仅降低48%。本品效价按重量相比为甲氰咪胍的4~9倍，按克分子相比则为甲氰咪胍的5~12倍。

3. 对胃粘膜的保护作用 在实验性动物胃粘膜损伤试验中，口服或胃内给予咪喃

硝酸胺，可抑制消化性、应激性和消炎痛引起的大鼠胃溃疡及组胺引起的豚鼠胃、十二指肠溃疡，其抑制程度与药物的浓度呈比例。口服或皮下注射呋喃硝酸胺，可阻断阿司匹林诱发的大鼠胃粘膜损伤，按重量相比，呋喃硝酸胺效价比甲氰咪胍大5倍。用不影响基础胃酸分泌的呋喃硝酸胺剂量10mg，可明显减少正常人的胃失血量和DNA损失。由于本品并不能使阿司匹林所致粘膜中前列腺素生成减少，因而认为呋喃硝酸胺可能具有对胃粘膜细胞的保护作用。

4. 对胃肠分泌的影响 给正常人和十二指肠溃疡患者，静注、口服或十二指肠滴注呋喃硝酸胺，对血浆胃泌素水平无明显变化，对胰腺分泌亦无影响。口服呋喃硝酸胺150mg，B.i.d，连服4周，十二指肠溃疡患者胃液中的中性粘蛋白和酸性粘蛋白比例无明显改变。在正常人或十二指肠溃疡的患者中，呋喃硝酸胺单次口服或静脉给药，在抑制胃酸分泌的同时也抑制胃蛋白酶的分泌，但不如抑制胃酸分泌作用明显，主要是通过减少胃液量而使胃蛋白酶分泌减少，只有当胃酸分泌几乎完全停止时，胃液中的胃蛋白酶浓度才显著降低。

5. 对肝脏药物代谢的作用 细胞色素P450是肝脏混合功能加氧酶系的组成部分。甲氰咪胍可与细胞色素P450结合而使加氧酶系失效，因而当与经加氧酶代谢的药物联合应用时，可发生意外和潜在危险性的药物相互作用。在实验中对比了呋喃硝酸胺和甲氰咪胍(浓度均为0.01~1.0mg/ml)对大鼠肝微粒体悬液的相对结合能力，结果证实甲氰咪胍可与细胞色素P450相结合，而呋喃硝酸胺很少或不发生结合。因而本品与常用药物如心得安、茶碱、安定和华法令合用时不发生相互作用，但亦有实验表明，呋喃硝酸胺与甲氰咪胍一样，亦可减少肝血流，因而可能影响某些药物如心得安的消除。

6. 对性激素分泌的影响 鉴于甲氰咪

胍具有抗雄激素作用，因而采用大鼠和狗长期研究呋喃硝酸胺对性器官的毒性作用。大鼠的剂量为300mg/kg/日，共78周，狗的剂量为225mg/kg/日，共54周，结果未发现呋喃硝酸胺有抗雄激素作用。在受体结合研究中证实，本品无抗雄激素作用。治疗剂量的呋喃硝酸胺均不影响男女两者的血清催乳素分泌，但一次静脉注射本品300mg或口服150mg，B.i.d，即可增加血清催乳素浓度。

### 三、药物动力学

Mcneil等对6例健康男性青年观察发现，本品吸收迅速，单剂20mg在1.6±0.2小时血浓度达高峰，3~4小时后出现第二峰，可能是肠肝循环形成所致。一次口服本品150mg后，平均血药峰浓度约为400ng/ml。一次口服后的生物利用度可为40~88%，但多数为50%左右。本品静脉注射后肝清除率约为体内总清除率的30%，口服后可高达73%。生物利用度和肝清除率提示，本品口服后具有明显的第一关卡效应。表观分布容积为1.2~1.8L/kg。在正常受试者，本品的脑脊液浓度为血浓度的1/20~1/30。血浆蛋白结合率为15%。本品口服或静脉给药后，大部分以原形和R-N-氧化物、R-S-氧化物及R去甲基代谢物从尿中排出。十二指肠患者重复给药时，其消除半衰期平均为2.25小时。最近，Oklicsanyi对9名健康对照者和9名代偿期肝硬化患者进行了口服150mg和静脉给予50mg呋喃硝酸胺的药代学研究。其结果表明，在口服或静脉给药后，呋喃硝酸胺在代偿期肝硬化患者和健康对照者体内的药动学没有明显差别。因此无论是否有慢性肝硬化的患者，在口服禁忌的危重情况下，仍可静脉给药。

### 四、临床应用

1. 十二指肠溃疡 在开放试验、安慰剂对照试验与甲氰咪胍的对比试验中，十二指肠溃疡在应用本品4周后的治愈率为60~100%。在多数试验中所用的剂量为150mg/

次, B.i.d.而甲氰咪胍达到等效时剂量为250/次, Q.i.d.在安慰剂对照试验中, 安慰剂的溃疡治愈率为27~46%。与其他促使消化性溃疡愈合的治疗方法一样, 随着溃疡的逐步愈合, 疼痛一般减轻, 但症状的有无与内窥镜证实溃疡愈合之间无良好的相关性。

最近, 有一项多中心国际性研究发现, 对794例球部溃疡患者(分为两组), 经用呋喃硝胺和甲氰咪胍治疗, 其结果具有明显的统计学差别, 其总治愈率, 呋喃硝胺为74%, 甲氰咪胍为68%,  $P < 0.05$ 。另一项研究报告, 应用呋喃硝胺治疗十二指肠溃疡一个月时, 女性患者的溃疡愈合情况不如男性患者。

2. 胃溃疡 安慰剂对照研究证实, 本品150mg/次, B.i.d, 可有效地提高胃溃疡的治愈率。用本品3~4周后的治愈率为59~76%, 而安慰剂的治愈率为23~44%。Ashton报道, 用呋喃硝胺150mg或安慰剂, B.i.d, 同时均服用制酸药以对照治疗。其结果在33例接受本品治疗的胃溃疡患者中, 4周后的溃疡愈合率为73%(24例), 8周后愈合率为88%(29例), 12周后愈合率为97%(32例), 提示用药8周约90%的胃溃疡获得愈合。又一试验表明, 呋喃硝胺的疗效与甲氰咪胍相等, 而呋喃硝胺对胃溃疡复发具有明显预防作用。

3. 预防十二指肠溃疡复发 已证实呋喃硝胺对治疗十二指肠溃疡有效, 但对预防溃疡复发是否安全有效则报道甚少。Lee等研究了呋喃硝胺预防十二指肠溃疡复发的作用, 在92例经纤维内窥镜证实十二指肠溃疡已愈合的病人进行, 用呋喃硝胺150mg, 每晚睡前服, 维持治疗1年, 结果在82例完成试验的病人中, 62例(76%)1年后内窥镜证实无溃疡复发, 10例(12%)溃疡复发但无症状, 10例(12%)溃疡复发并有症状。其中2例同时发生胃溃疡。作者指出, 用 $H_2$ 受体拮抗剂治愈后的十二指肠溃疡病人换用安慰剂治疗, 1年后溃疡复发率高达80~90%。

呋喃硝胺150mg单一夜间剂量可明显减少治愈的十二指肠溃疡的复发率(24%), 与其报道过的甲氰咪胍每晚400mg或每日2次、每次400mg维持治疗的复发率(29%)相似。

4. 上消化道出血 Dawson等首次将呋喃硝胺用于治疗急性上消化道出血, 在151例患者中, 治疗组76例, 150mg/次, T.i.d, 连服10日。结果发生再出血者14例; 安慰剂组57例, 发生再出血者21例, 另一研究报告。用呋喃硝胺50mg/h, 每日4次, 止血后口服150mg, 每日2次, 68例患者中59例(86.9%)有效, 2例稍有效, 7例(10.3%)无效。与甲氰咪胍相比, 两药的止血效果相似, 但呋喃硝胺的剂量仅为甲氰咪胍的1/4~1/6, 且作用时间长、副作用少。用呋喃硝胺治疗上消化道出血的适应症为: (1) 出血性糜烂性胃炎, 食管炎及十二指肠炎等炎症性出血; (2) 血管不显露的溃疡病出血; (3) 吻合口溃疡出血; (4) 胃手术后或内窥镜止血后预防再出血。本药对溃疡喷射性或搏动性动脉出血及食管静脉曲张破裂出血治疗无效。

5. 反流性食管炎 对于反流性食管炎患者, 经用内窥镜和活检证实, 给予呋喃硝胺150mg, B.i.d, 能比安慰剂更有效地改善胃镜所见的炎症变化。Wesdorp对38例经内窥镜证实的中度或重度反流性食管炎患者, 应用呋喃硝胺及安慰剂进行双盲对照试验, 结果19例服用呋喃硝胺者, 有15例病变治愈或改善, 4例无改变; 而对照组17例中仅4例治愈或改善, 10例无变化, 其中3例食管炎症加重, 两组有显著差异( $P < 0.01$ )。临床试验证明, 本品是目前治疗反流性食管炎的一种有效药物。

6. 卓-艾二氏综合征 对于不能耐受甲氰咪胍的卓-艾氏综合征患者, 经初步研究发现, 呋喃硝胺每日剂量达900mg, 长期服药, 可控制症状和治愈溃疡, 同时无明显副反应。

此外, 最近报道, 在腹部外科手术后,

3例患者发生危及生命的胃酸分泌过多(应激性溃疡)应用甲氰咪胍无效,但用本品后奏效。呋喃硝胺还可用于甲氰咪胍无效的膜原性溃疡综合征,肾移植后的溃疡患者以及对甲氰咪胍产生耐受性的患者。

## 五、不良反应

每日服用呋喃硝胺200或300mg时,一般耐受良好,已报道约有3%的患者发生不良反应,主要为皮疹、头痛和眩晕。偶见无黄疸型肝炎,高催乳激素血症、闭经、阳萎及乳房痛。动物实验时,即使剂量高达

ED50的35~40倍,也未见心率、血压及心电图等发生明显改变。然最近Camarri等报告2例用呋喃硝胺后诱发心动过缓; Tosi等报告1例诱发疼痛性男性乳房女性化,值得临床注意。还有Lebert等报告12名健康受试者应用本品后11例出现白细胞减少。

综上所述,本品与甲氰咪胍比较,可以初步认为呋喃硝胺是一种作用强、维持时间久,特异性高、疗效好、用法简便以及不良反应少的一种新型H<sub>2</sub>受体拮抗剂,值得临床推广应用。

(参考文献20篇略)

## 硒——人体所需要的一种微量元素

### 硒的需要

硒是谷胱甘肽过氧化酶的基本组成部分,此酶可控制在脂肪代谢过程中产生的对机体有害的脂肪酸过氧化物。当机体有足够的过氧化酶时,就能把脂肪酸过氧化物变成无害的形式。在硒及该酶缺乏的情况下,脂肪酸过氧化物的量就相应地增加。经证明,这些物质增加的量,可引起血管损伤及血液凝块的发展(血栓形成)。现已证明,脂肪酸过氧化物有诱发癌变的作用。硒对于肌肉活性也是必需的,因此,缺硒可能引起心肌和骨骼肌肉活性的失调。此外,硒能防止重金属对人体的损害作用,因此也有助于防护汞等对人体的危害。

### 疾病发展过程中的缺硒

统计学研究已确定,在那些土壤和植物中硒含量高的地区,癌症和心血管性疾病的死亡率是较低的。如土壤中缺硒的地区,心血管性疾病和癌症的死亡率就相应的高。同时也观察到在许多患有癌症或心肌梗塞的患者的血液中,含硒量比正常人要低。这些研究指出,硒的缺乏,能引起上述疾病的发展。在中国也已查明,在当地发生心肌性疾病的某个缺硒地区,当这个地区的人们服用

硒之后,这种疾病几乎全部消失。

在缺硒的实验动物中,发现有心血管损伤,特别在那些同时缺乏维生素E的动物更易发生。另一方面,对实验动物增加硒的摄入量可以防止癌症的发展。许多家畜摄入硒有可能防止和治疗肌肉的萎缩。事实上芬兰在家畜的饲养中,加硒已有十多年了。硒也普遍地用于家畜的治疗。

### 硒的供给

如果连续每天摄入低于50 $\mu$ g,就有可能发展硒缺乏症。美国推荐每天摄入硒量应为50~200 $\mu$ g,此量认为是足够的而又安全的,因为,只要每天连续摄入量不超过2000 $\mu$ g,通常硒中毒的症状是不会出现的。推荐剂量和中毒剂量之间相距很显著。在人体内是否有能够调节体内硒平衡这样一个系统,尚不十分清楚。因此硒平衡主要是由饮食的含硒量决定的,如果硒以有机化合物形式摄入,则硒最易从胃肠道吸收。

### 芬兰生产的压缩片剂——硒里纳

硒里纳(Selena)含天然硒,如上所述,制得有机形式的硒化合物是重要的。真菌特别是酵母菌能够把硒从外界环境中结合到它们的组织内。当一般面包酵母加硒培养