

陈冠容 编
周培恩

LAOYAO
XINYONG

老药新用

人民卫生出版社

老 药 新 用

陈冠容 周培恩 编

人 民 卫 生 出 版 社

老 药 新 用

陈冠容 周培恩 编

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

兰州新华印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 7¹/₄印张 160千字

1981年9月第1版第1次印刷

印数：1—31,600

统一书号：14048·4015 定价：0.59元

前 言

随着临床药理学的进展，一些老药的新的药理作用被人们逐渐认识，从而为临床治疗提供了新的应用途径。为了更好的发挥老药在防病治病中的作用，我们收集整理了一部分文献资料，编写成“老药新用”一书，供广大基层医药卫生人员在工作中的参考。

本书介绍了35种老药，根据它们的不同作用和性质，每章开头有一提要，以便读者了解该章的主要内容。书中对药物的一般药理作用和用途均未作详细说明，而着重介绍它们的新的药理作用、新的用途和临床评价、用法、剂量和副作用。同时在编写中力求收集较新的国内外文献资料，反映出当前的药学动态。

本书的编写工作不仅得到了院党委的大力支持，而且全稿也蒙北京友谊医院王汝龙主任审阅，在此表示感谢！

由于我们业务水平有限，实践经验不足，编写时间又比较仓促，书中难免有缺点和错误，殷切期望读者批评指正，以便进一步修改补充。

编 者

目 录

第一章	抑制前列腺素合成药	(1)
1·1	阿斯匹林	(1)
1·2	消炎痛	(13)
第二章	作用于外周血管药	(22)
2·1	硝普钠	(22)
2·2	酚妥拉明	(33)
2·3	硝酸甘油	(41)
2·4	东莨菪碱	(48)
第三章	抗心律失常药	(57)
3·1	利多卡因	(57)
3·2	溴苄胺	(63)
3·3	安定	(71)
3·4	高血糖素	(76)
第四章	免疫调节药	(85)
4·1	左旋咪唑	(85)
4·2	青霉胺	(91)
4·3	环磷酰胺	(100)
4·4	氯化喹啉	(109)
4·5	海群生	(113)
第五章	抗感染药	(116)
5·1	灭滴灵	(116)
5·2	呋喃唑酮	(124)
第六章	维生素	(130)
6·1	维生素C	(130)

6·2	维生素E	(143)
6·3	维生素K	(150)
第七章	影响凝血过程及兴奋造血组织药	(156)
7·1	肝素	(156)
7·2	硝酸士的宁	(164)
第八章	酶制剂	(170)
8·1	胰蛋白酶	(170)
8·2	透明质酸酶	(173)
第九章	脱水药	(177)
9·1	甘油	(177)
9·2	尿素	(182)
第十章	其他类药	(186)
10·1	过氧化氢(双氧水)	(186)
10·2	硫酸锌	(193)
10·3	亚甲蓝	(201)
10·4	安妥明	(207)
10·5	可乐宁	(211)
10·6	苯巴比妥	(216)
10·7	碘油	(219)
10·8	盐酸	(221)
10·9	阿的平	(223)
	外文索引	(226)

第一章 抑制前列腺素合成药

提要 前列腺素是一类具有广泛生理活性的物质。它是由花生四烯酸在前列腺素合成酶作用下形成。前列腺素的药理作用极为广泛,与多种生理机能和病理状态有密切的关系。近年来发现炎症、疼痛、血小板聚集、心肌梗塞、动脉导管未闭等都与前列腺素有关。因此抑制前列腺素合成药物的临床应用日越广泛。已知阿斯匹林、消炎痛等具有抑制前列腺素合成酶的作用,因此临床上除用于解热、镇痛、抗炎外,可能有预防心肌梗塞、调节肾血流及钠平衡的作用。此外在防治脑血管以及其它血管栓塞性疾病中具有重要价值。

1.1 阿斯匹林(乙酰水杨酸) Aspirinum

阿斯匹林应用于临床已有七十多年的历史,是一个比较老的解热镇痛药。口服后迅速被胃肠道吸收,0.5~1小时内血中浓度达到高峰,药物主要在肝内代谢,经肾排泄。近年来由于对阿斯匹林的作用有了新的认识,因此临床治疗上的新用途引起了国内外的重视和兴趣。

【药理作用】

1.抑制某些前列腺素的合成 以往认为阿斯匹林类药物的解热抗炎作用系选择性地通过丘脑下部发挥作用。近年来研究发现有几类前列腺素(如 PGE_1 、 PGE_2 、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 和 $\text{PGF}_{1\alpha}$)与炎症、发热、疼痛的病理过程有关,阿斯匹林的解热、镇痛、抗炎作用可能与其抑制前列腺素合成有

关⁽¹⁾。目前一般认为：①前列腺素参与关节、皮肤和眼等的炎症过程。在炎症的渗出物中发现有前列腺素存在，例如狗的烧伤组织、人的水泡液中，都可从中找到前列腺素样活性物质，并可应用前列腺素复制炎症的表现如毛细血管通透性增加、疼痛、体温升高、白细胞趋化性增强等。但炎症时前列腺素增多的来源还不清楚，有可能是由于细胞膜磷脂和与细胞膜相联的磷脂酶A的生物合成作用。解热药能使PGE₂活性降低而退热，给猫肌注和静注痢疾杆菌产生的发热也伴有脑脊液PGE₂的活性增高，因此有人认为传染病时的发热介质可能为PGE；②有人证明阿斯匹林这类药物抑制前列腺素合成的程度与其抗炎效能平行。

2.抑制血小板的集聚和ADP的释放,减少血栓的形成
以往认为阿斯匹林能抑制凝血酶原在肝脏的合成,使血中凝血酶原显著减少。近年来对血小板粘着、释放和集聚进行了多方面研究。血小板易粘着于血管内膜脱失后露出的某些成分引起释放反应,释放出二磷酸腺苷(ADP),导致血小板集聚,某些物质如胶原也能引起释放反应,释放出内源性ADP;此外肾上腺素和外源性ADP可直接集聚血小板(一期集聚),亦可引起释放反应导致二期集聚。阿斯匹林可干扰血小板与胶原之间的作用,抑制内源性ADP的释放,因而减少胶原引起的血小板集聚⁽²⁾,且抑制肾上腺素和ADP引起的血小板二期集聚,但不能抑制肾上腺素和ADP所致的一期集聚。此外阿斯匹林也阻止ATP、5-羟色胺、钙和血小板第Ⅳ因子的释放⁽⁴⁾。

阿斯匹林抑制释放反应的机制还不太清楚,可能抑制血小板某些代谢、稳定血小板膜(可能使膜蛋白乙酰化)或改变参与血小板凝集的血浆蛋白的反应性⁽³⁾。也有人认为阿

斯匹林抑制血小板的集聚作用可能与它结构中的乙酰基团有关，因为水杨酸钠并无此作用。

最近认为阿斯匹林抑制血小板的集聚与抑制前列腺素内过氧化物合成有关(5,6)。很低浓度的阿斯匹林即能抑制受凝血酶刺激的血小板中 PGE_2 及 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 的形成和释放。口服阿斯匹林后，抑制血小板集聚作用的持续时间与抑制血小板前列腺素产生的作用有平行关系。值得注意的是口服一次剂量0.325g阿斯匹林后，其抑制血小板集聚作用可持续一周，而此时血中阿斯匹林在24小时内已完全消失。这个时间与血小板寿命大致相当，说明阿斯匹林使血小板产生不可逆性作用。

此外，阿斯匹林抑制血小板产生弹性酶(7)(elastase)，此酶能降低血管的弹性。血管缺乏弹性能导致动脉粥样硬化，进而导致血管栓塞，而阿斯匹林抑制弹性酶，从而减少血管栓塞。

【临床新用途】

1. 用于防治动脉硬化症、冠心病、脑血管和其它栓塞性血管疾病的预防和治疗 由于阿斯匹林具有抗凝作用，所以有改善血管弹性、疏通心、脑循环的作用。

Fields(8)在美国心脏病学会会议上报告，概括了10个研究所对阿斯匹林在已有轻微中风或其它中风症状的病人产生的作用的研究发现，一半病人服阿斯匹林，每日二次，每次0.65g，而另一半服安慰剂；结果服阿斯匹林的病人中，85%至今两年没有发病，而对照组为58%。另外也有人证明，在服用阿斯匹林组中死亡或由于中风而丧失劳动力者较对照组低50%。

已知经常暂时性脑缺血发作易形成中风，临床上统计，

暂时性脑缺血发病后五年内，每年约有5~6%发展成完全型中风，此后发生率逐渐降低，但大部分中风发生于暂时性脑缺血后的第一年，尤其开头的几个月内。

Field推测⁽⁴¹⁾暂时性脑缺血发作是因血栓栓塞所致，它与血小板参与和动脉粥样硬化形成有关。因此，认为能抑制血小板参与血栓或动脉粥样硬化形成的药物，有助于防止发作。

Dyke等⁽⁹⁾报告26例颈内动脉明显损害的暂时性脑缺血发作病人，15例曾用阿斯匹林治疗，剂量0.3g，每日二次，其中仅2例继续发作，但当加大剂量至0.6g，每日二次，则不再发作，而11例未用阿斯匹林者中，有9例继续发作。

Field⁽¹⁰⁾报告178例暂时性脑缺血患者，按随机分配，分成两组，一组88例服用阿斯匹林，长期连续服，剂量每日二次，每次0.65g，另一组90例服安慰剂对照，进行6个月的观察，发现服阿斯匹林组其脑缺血发作次数和死亡、脑梗、心梗等皆比安慰剂组少；但对颈动脉无明显狭窄病灶或有相应闭塞病灶者无明显效果。

Harleer认为在这类病人其血小板存活时间短，血小板集聚性增强，因此表现于暂时性缺血发作。

阿斯匹林合并应用抗凝剂治疗脑血栓，可减少脑血栓的发病而不增加颅内出血的危险。有报告⁽¹¹⁾6例脑栓塞，11例脑血栓形成病人（有消化性溃疡病或疑有脑出血者均不列此范围），给予阿斯匹林2~3g/日，分成2~3次，于进食时服，同时应用潘生丁，每日三次，每次50mg饭前服，7~10天后逐渐减少剂量（阿斯匹林为每天0.5g，潘生丁为每天25mg）。结果11例脑血栓形成病人中10例明显好转；6例脑栓塞病人中3例明显好转，1例好转，1例无变化，1例

恶化死亡。国内有的单位⁽¹²⁾采用以阿斯匹林为主配制“脑血管扩张合剂”，用于治疗脑动脉硬化、脑血管痉挛、脑血栓形成等，确有改善脑循环和脑细胞功能的作用。其处方组成：阿斯匹林100mg、罂粟硷30mg、安定2.5mg、烟酸50mg、维生素B₆10mg；也有用阿斯匹林100~200mg、芦丁20~40mg、维生素C 100mg、维生素B₆10mg的配方，来预防脑血管意外。国外有人主张⁽¹³⁾，男性20岁以上，女性40岁以上每天服用阿斯匹林0.3g，可减轻动脉血栓形成及动脉粥样硬化的发生和发展。

阿斯匹林预防心肌梗塞的作用⁽¹⁴⁾，也受到临床的重视。近年来的研究认为心肌微循环内血小板凝集对心肌梗塞的发生和心律失常有重要作用，而阿斯匹林有抗血小板集聚作用，因此有预防心肌梗塞的作用。1956年Craven首次报告，每日服用0.3~0.6g阿斯匹林，可预防心脏病发作，但上述研究一直被忽视了，直到1970年才进一步研究。有人发现阿斯匹林可防止儿茶酚胺所致的心肌坏死，这可能是由于阿斯匹林抑制血小板集聚，保证冠状循环畅通和心肌供氧的缘故。阿斯匹林阻止儿茶酚胺引起的血小板集聚可能会改变动脉粥样硬化的自然进程。Craven报告，美国洛杉矶地区8000名中年人，日服阿斯匹林0.3~0.7g，7年，无1人发生心肌梗死。

有人⁽¹⁵⁾对191例类风湿关节炎尸检材料分析，发现有规则服阿斯匹林的患者，死于心肌梗塞仅4%，而不服阿斯匹林的普通居民31%死于心肌梗塞，为什么类风湿关节炎患者心肌梗塞发病率低呢？这与其大量长期用阿斯匹林有关。

最近Chalmers⁽³⁷⁾对2000人的研究显示阿斯匹林并用潘生丁，可降低心脏病发作后的死亡，他们与服用安慰剂的

病人比较,发现服用阿斯匹林可降低死亡率20~30%。

Jick报告⁽¹⁶⁾,1239例新患心肌梗塞患者,随机分配成两组,一组给阿斯匹林,每天一次,每次0.3克,另一组为安慰剂对照。结果服阿斯匹林组6个月内其总死亡率减低12%,一年后继发性总死亡率比安慰剂组少25%。同样,梗塞时间少于6周的病人,阿斯匹林组的死亡仅为7.8%,安慰组为13.2%,两组显著差异。梗塞时间超过6周的病人,两组死亡率分别为8.8%和8.3%。也有人调查325例急性心肌梗塞患者⁽¹⁷⁾,定期服阿斯匹林,仅0.9%发生心肌梗塞;而对照组的3807例,未定期服用,发生心肌梗塞占4.9%,说明阿斯匹林有预防冠心病的发作。但也有相反的意见:Hennekens⁽¹⁸⁾认为阿斯匹林不能预防冠心病,他们的观察结果与Hammond等在100万人口以上的观察中相似,即冠心病的发生率在经常应用阿斯匹林者并不比不服用者为低。Seria-bine⁽¹⁹⁾认为临床常用量的阿斯匹林所能达到的血浓度虽能抑制体外血小板的集聚但不能预防体内血栓形成。同时阿斯匹林不能抑制血小板第一相集聚,这进一步降低了其作为有效抗血栓形成药物的地位。有关阿斯匹林对冠心病的作用,目前意见还不一致。这类药物作用在抑制环氧化酶的环节上,从而限制血小板噁A₂(TxA₂)的产生,这对冠心病是有利的,因TxA₂有强大的血小板集聚作用。但血管内膜另有一种酶,可将PGH₂转变为前列环素(PGI₂),它具有强大的作用阻止血小板集聚,并松弛血管。但前列腺环素的产生也要通过环氧化酶,而阿斯匹林有抑制环氧化酶的作用,从而阻碍了前列环素的生成,而增加血栓形成的危险,这对冠心病是不利的。因此阿斯匹林不是治疗冠心病的合理药物。

另外,阿斯匹林与潘生丁合用于人工瓣膜置换术患者,

可减少或阻止术后血小板沉积于瓣膜上。潘生丁有延长血小板生存，但不抑制血小板集聚，阿斯匹林抑制血小板集聚而不延长血小板生存，二者合用则有明显协同作用。

Dale⁽²⁰⁾报告了148例主动脉瓣（Starr-Edwards球状瓣膜）膜置换术病人，给予阿斯匹林（每天1克，分二次服）及抗凝剂，另对照组仅给予安慰剂及抗凝剂，观察二年。结果阿斯匹林组仅2例发生血栓（且不严重），而对照组12例中发生血栓有10例，3例发生脑血栓死亡。

此外，在断肢再植、带血管游离皮瓣移植术后，为了防止术后血栓的形成，通常也常规使用阿斯匹林。另外阿斯匹林还能防治其它微血管疾病，如血栓性血小板减少性紫癜和缓解肢端动脉痉挛等。对弥漫性血管内凝血患者，早期应用阿斯匹林也可起到预防和治疗作用。

阿斯匹林对静脉血栓栓塞有预防作用⁽³⁸⁾，每日给予1.3克阿斯匹林有预防普外手术病人的静脉血栓形成。

最近Harter⁽³⁹⁾氏研究了小剂量阿斯匹林有预防血液透析患者的血栓形成作用。他指出，每日口服160毫克的阿斯匹林对防止血液透析患者动静脉分流导管中血栓形成是一个有效、无毒的抗凝方法。

总之，有关阿斯匹林防治动脉硬化、冠心病以及其它血栓性疾病等，尚处于试验阶段，大规模的临床研究正在进行中。

2.阿斯匹林对生育及痛经的影响^(21,22) 有人研究阿斯匹林对人类精液中前列腺素的影响，给健康人口服阿斯匹林7天，测定受试者的精液中前列腺素的含量，发现治疗量的阿斯匹林能减低健康人精液中 PGE_2 和 $\text{PGF}_2\alpha$ 的浓度，最近报导，每天服用阿斯匹林8片，可使精液中的前列腺素暂时

减少，当精液内前列腺素浓度降低时，即会出现较多的异型精子。因此，有人认为阿斯匹林可能成为男用避孕药。

此外，阿斯匹林还被推荐用于治疗痛经，痛经可能是由于前列腺素的浓度异常升高，引起子宫肌肉痉挛所致疼痛，而阿斯匹林具有抑制前列腺素的合成，因此可用来控制痛经。

3. 阿斯匹林对肿瘤的作用 (23~26) 许多肿瘤常产生大量前列腺素而引起临床胃肠道的症状出现，阿斯匹林可减轻这些肿瘤引起的胃肠道症状。此外，阿斯匹林有抗肿瘤转移作用，对于恶性肿瘤的转移和扩散，多年来积累的资料提示血栓可能保护着转移的瘤细胞使不受到机体破坏，而抗凝剂通过预防或破坏瘤细胞周围的血栓，防止瘤细胞转移的作用。已发现癌病患者常有亚临床的血管内凝血，表现为凝血蛋白的异常、纤维蛋白的分解产物增加、血小板或纤维蛋白原消耗加速。有人试验发现有多种小鼠恶性肿瘤可有血小板减少，同时有肺部血小板集聚，这种肿瘤均易引起肺转移，而阿斯匹林可以减少转移，认为其抗肿瘤转移作用是由于抑制血小板的集聚，从而干扰瘤细胞自循环逸脱。也有认为阿斯匹林的抗肿瘤作用是由于抑制溶酶体酶的释放。

此外，阿斯匹林可缓解胰腺癌及结肠癌之疼痛，13例胰腺癌患者给予阿斯匹林，每日0.65g，采用双盲法试验，同时与可待因及安慰剂进行比较，结果服阿斯匹林后疼痛明显缓解的占54%、可待因为38%、安慰剂为23%。对21例结肠癌，用阿斯匹林后疼痛明显缓解的占62%、可待因为33%、安慰剂为19%。说明阿斯匹林作为腹部癌肿的镇痛药其临床效果优于可待因。另外阿斯匹林与可待因合用时可增加可待因的镇痛作用。其缓解疼痛机制，可能是由于阿斯匹林直接

作用于痛觉感受器，阻止致痛介质形成或对抗组织损害时致痛物质的释放，减少对传入神经末梢的刺激而缓解疼痛。

4. 阿斯匹林治疗腹泻^(24,27) 许多疾病诸如血栓形成、心肌梗塞、霍乱、哮喘等都与体内的环磷酸腺苷(cAMP)有关。霍乱时的腹泻主要由于霍乱毒素激活肠道上皮细胞的腺苷酸环化酶，促使cAMP增加，引起小肠粘膜通透性改变，并使离子与水份大量分泌引起腹泻；而阿斯匹林可降低cAMP，从而抑制霍乱毒素导致的肠分泌引起的腹泻。因此，利用阿斯匹林这一作用原理而来治疗人霍乱腹泻和其它类型的腹泻。文献指出^(24,27)，用阿斯匹林治疗X-线照射后对常规治疗无效的腹泻10例，剂量每日四次，每次0.6~0.9g，结果9例于24小时内腹泻好转，其中3例疗效显著。另有一组28例子宫瘤，用放疗而致腹泻的患者，采用双盲法比较，阿斯匹林用量为每日四次，每次0.9g，饭前服，72小时停药，结果用药组14例中12例腹泻次数显著减少，其中8例绞痛解除，4例腹胀消失，5例消除了恶心症状。对照组14例中仅1例消除了恶心症状，有5例腹泻加重。国内也有报导用阿斯匹林治疗小儿腹泻取得疗效。

5. 阿斯匹林治疗胆道蛔虫⁽²⁸⁾ 阿斯匹林治疗胆道蛔虫有一定疗效。其治疗的机制认为可能因胆道蛔虫病患者之胃液酸度偏低，口服阿斯匹林后能升高胃液酸度，在肠中部份分解为水杨酸与醋酸，经吸收后自胆汁排泄，引起胆道内环境的改变，蛔虫厌酸而退出胆道。金氏报告⁽²⁹⁾治疗胆道蛔虫病78例治愈率达98.7%。剂量为成人1g，每日2~3次（或同时加用苯巴比妥与颠茄片），用药2~3天，在阵发性绞痛停止24小时停药后，再进行常规驱蛔疗法以预防复发。

6. 阿斯匹林治疗婴儿动脉导管未闭⁽³⁰⁾ 由于前列腺素影响动脉导管的平滑肌张力, 抑制前列腺素合成, 在动物实验中, 显示能使胎儿动物的动脉导管收缩。因此, 使用前列腺素合成抑制剂阿斯匹林能使大多数病例未闭动脉导管收缩甚至完全永久关闭, 从而解除了呼吸窘迫综合症和严重充血性心力衰竭, 免除了外科结扎手术。18例早产儿, 年龄为25~34周, 体重为740~1720g, 经X-线及超声心动图证实为未闭动脉导管, 其中3例应用阿斯匹林, 剂量按20mg/kg, 用2ml生理盐水混悬缓冲后鼻饲, 每6小时一次, 共4次, 结果3例应用阿斯匹林者, 其中1例于24小时内动脉导管完全关闭, 1例导管收缩, 临床症状改善, 另1例无效。

总之, 阿斯匹林的新用途近年来受到临床的重视, 但国内外还都处于试验阶段。因此, 在临床应用中, 应严格掌握适应症, 认真观察, 总结经验, 以便更好地发展阿斯匹林的新用途。

【副作用】(31~34)

1. 对胃粘膜有激惹。易引起上腹部不适、恶心、呕吐、胃纳不佳等现象, 长期服用可引起溃疡病。

2. 引起消化道出血。故有胃溃疡的患者不宜服用阿斯匹林, 其原因: ①水杨酸离子在胃粘膜上有选择性通透作用, 它被胃粘膜吸收后, 积聚固定在粘膜和毛细血管细胞上, 而产生局部刺激作用; ②可能与抑制前列腺素合成有关。阿斯匹林能降低血小板粘附性, 从而干扰正常的凝血过程。当胃粘膜受损后, 即可发生隐性出血; ③阿斯匹林减少保护胃壁的粘液形成; ④阿斯匹林可使胃、十二指肠粘膜发生变态反应, 致使胃粘膜出血及发生溃疡。

3. 引起过敏反应, 如诱发哮喘。某些支气管哮喘、鼻息

肉和副鼻窦炎患者，在服用阿斯匹林后产生严重的呼吸道症状，通常在用药后20分钟至2小时出现哮喘。有人发现至少有10~20%的哮喘病人对阿斯匹林不能耐受⁽³⁵⁾，不能耐受患者在服用阿斯匹林后几分钟内就有可能出现支气管痉挛或荨麻疹、血管神经性水肿等症状。吸入20~40mg色甘酸钠可抑制或减轻症状。在症状发作后给予激素、肾上腺素或氨茶碱都有利于病情的好转。因此，哮喘病人应避免使用阿斯匹林。阿斯匹林本身不是致敏物质，但进入机体后，可使蛋白乙酰化，而乙酰化蛋白可导致过敏。

4.极少数病人可诱发肝功能损害并发弥漫性血管内凝血⁽³⁶⁾，这是阿斯匹林罕见的致命性不良反应之一。其发生机制是因肝脏和网状内皮系统受损时，正常的凝血-纤溶系统平衡失调，肝脏对循环中的凝血因子的清除及灭活能力受损。因此可发生血栓形成和弥漫性血管内凝血。

5.动脉硬化伴血压过高（180/120毫米汞柱以上）或年老体弱者，不宜使用，以防发生脑出血等意外。临床上疑有出血倾向或近期脑出血史者禁用。

6.长期服用阿斯匹林可引起贫血，成人有70%每天丧失2ml血。

7.孕妇服阿斯匹林，其早产婴儿比其它的早产婴儿更可能有大脑出血，导致脑损害。有报告⁽⁴⁰⁾对108例早产婴儿的研究中，母亲曾服阿斯匹林者，早产婴儿中有71%有脑出血；未服用阿斯匹林者，早产婴儿中50%有脑出血。因此，孕妇在分娩前2~3周禁用阿斯匹林。

【用法与剂量】

脑血管疾病：①预防暂时性脑缺血2次/日，0.65g/次；
②预防和治疗脑动脉硬化1次/日，0.325g/次。