

恶心而口服藿香正气水(江西昌九工业走廊白塘开发区,批号 980707) 10 mL,服药后 10 min,即感全身瘙痒、发热,射区、四肢出现红斑皮疹,停用此药,口服息斯敏片,并注射葡萄糖酸钙针剂,2 d痊愈。再服藿香正气水 10 mL(同批号),30 min后又出现类似症状,经抗过敏治疗而愈,证实为藿香正气水引起过敏的反应。此患者既往无药物过敏史,也无食物过敏史。董燕钦<sup>[2]</sup>、苏青<sup>[3]</sup>等也报道了服用藿香正气水引起过敏性皮疹,给予对症治疗后症状消失。

1.2 过敏性休克:卢国珍<sup>[4]</sup>报道:患者,男,36岁,因急性胃肠炎,口服藿香正气水(淮阳中药厂生产,批号 881222) 1支,30 min后头昏、心悸、出汗,四肢出现少量荨麻疹、瘙痒。卧床 30 min后上述症状消失。当日患者又服 1支,15 min后觉天旋地转、心悸气急、出汗、口吐白沫并昏倒在地。诊断为过敏性休克。即用肾上腺素 1 mg皮下注射,低分子右旋糖酐 500 mL加地塞米松 15 mg快速静滴,30 min后症状好转,惟神志尚未清醒,四肢仍凉,中医会诊,用参附汤加味治疗,服药后 1 h后神志清醒。葛天德<sup>[5]</sup>等也报道藿香正气水致过敏性休克 1例。

1.3 酒醉貌:彭远茂<sup>[6]</sup>报道:患者,女,28岁,感腹胀痛,服藿香正气水 10 mL,30 min后出现酒醉貌,持续 3 h而减退。次日再服该药,30 min后又出现上述症状,且程度较前次重,遂给扑尔敏 4 mg× 2口服,30 min后上述症状迅速消失。患者既往无过敏史。

1.4 心动过速:周津通<sup>[7]</sup>报道:男 3例,女 1例,因患胃肠炎口服藿香正气水(江西乐安制药厂出品,批号 880828),约 3~ 5 min后出现心动过速,伴颜面潮红,心电图示“室上性心动过速”,4例经停药后休息或给予强心及激素类药物,均于 15~ 20 min后症状消失。本组患者既往均无类似发病史及药物过敏史,在服用藿香正气水前后,均未使用任何血管活性药,也未发现有心动过速的其它因素。因此认为患者所出现室上性心动过速伴颜面潮红系藿香正气水所致。

1.5 过敏性紫癜:钟松才<sup>[8]</sup>报道:患者,男,23岁,因急性胃肠炎、呕吐、腹泻,口服藿香正气水(武汉洪山制药厂生产,批号 920401) 10 mL,服药后 30 min,患者面色潮红、发热,皮肤

多处出现瘀斑,部分为点状出血,伴皮肤瘙痒,心悸气短,诊断为过敏性紫癜。停用该药,并肌注异丙嗪 25 mg,地塞米松 5 mg,2 h后面色潮红、发热等症状减轻,改口服扑尔敏、Vit C等药,3 d后紫癜色泽变浅,1周后痊愈,患者既往无类似病史。

## 2 小结

藿香正气水是由苍术、陈皮、厚朴、白芷、茯苓、大腹皮、半夏、甘草、藿香、紫苏等 10味中药和溶媒乙醇制备而成,检查乙醇量应为 40%~ 50%。具有解表祛暑、化湿和中功能,用于外感风寒,内伤湿滞,夏伤暑湿,头痛昏重,脘腹胀痛,呕吐泄泻,胃肠型感冒<sup>[9]</sup>。患者服用藿香正气水引起过敏反应等可能是与该制剂乙醇含量有关,发病机制有待进一步探讨。至于其引起酒醉貌可能为藿香正气水引起颜面部、颈项部毛细血管过敏性损害而出现充血渗出所致。服用藿香正气水导致室上性心动过速的发病机制是否系中药厚朴中所含木兰箭毒素碱等生物碱成分或成药制剂不纯或与特异体质有关。藿香正气水属于非处方用药,患者可以自行购买选用,希望厂家在此药说明书上注明可以引起的不良反应,引起患者注意用药安全。

## 参考文献:

- [1] 郭平和. 藿香正气水致过敏反应 1例 [J]. 现代应用药学, 2000, (8): 335.
- [2] 董燕钦. 藿香正气水致过敏反应 1例 [J]. 福建中医药, 1984, (2): 7.
- [3] 苏青. 口服藿香正气水致过敏性休克 1例 [J]. 中国中药杂志, 1997, (7): 438.
- [4] 卢国珍. 口服藿香正气水引起过敏性休克 1例 [J]. 中国中药杂志, 1991, (9): 566.
- [5] 葛天德. 藿香正气水致过敏性休克 1例 [J]. 现代应用药学, 1991, (4): 40.
- [6] 彭远茂. 藿香正气水引起酒貌 1例 [J]. 药学通报, 1985, (7): 424.
- [7] 周津通. 口服藿香正气水致心动过速 4例 [J]. 浙江中医杂志, 1990, (3): 112.
- [8] 钟松才. 口服藿香正气水致过敏性紫癜 1例 [J]. 中国中药杂志, 1994, (4): 252.
- [9] 中国药典 [S]. 2000年版. 一部.

# Alzheimer型痴呆症的药物研究概况

沈 龙,王爱根

(中国人民解放军第 260医院,河北 石家庄 050041)

中图分类号: R286

文献标识码: A

文章编号: 0253- 2670(2001)08-附 4- 02

Alzheimer型痴呆(老年性痴呆病,AD)是一种中枢神

经衰退性疾病。主要表现为在中年到老年期间有进行性记忆

收稿日期: 2001-10-09

作者简介: 沈 龙,男,浙江省嘉善县人,主管药师。1982年毕业于石家庄白求恩医学院药理学系,研究方向: 中药制剂。

Tel (0311)6830442 13931155362

损伤以及智力丧失、记忆障碍、抽象思维障碍、语言行为能力失常、方向障碍等症状。AD的发病机制非常复杂,病因至今尚不十分清楚。但大量研究表明它与细胞衰老、神经递质损伤以及多基因缺陷有关<sup>[1]</sup>。其病理特征主要分为三大类,即β淀粉样蛋白沉积斑、神经原纤维缠结和区域性神经细胞死亡。目前AD病症的药物研究基本是以这三大病理特征为切入点。AD药物大致可分为抗Aβ肽药物、拟胆碱药物、促乙酰胆碱释放药物、细胞生长因子促进剂、脑功能改善药物等。近年来已有很多化合物,如乙酰卡尼汀(ALCAR)、α生育酚、丙戊茶碱、他克林、维那克林、水飞蓟素、毒扁豆碱、积雪草酸、知母皂苷、E-2020等等或已作为治疗AD病的药物上市或已进入临床研究后期。但目前还没有根治或逆转病程的理想药物。已开发的药物中,大都存在特异性差、半衰期短、生物利用度低、毒副作用大的缺点。因此,AD药物的进一步开发依旧是各国医药研究机构的热点课题。近年来不断有新的用于治疗AD的天然药物或中草药提取物及生物制剂问世。据报道,它们与已开发的化合物相比具有更好的治疗效果。

### 1 抗β-淀粉样蛋白药物

β-淀粉样蛋白(也称Aβ肽)是由淀粉前体蛋白(APP)转化生成的,具有很强的神经毒性。α生育酚就可抑制Aβ肽的神经毒性,现已作为抗AD药上市<sup>[2]</sup>。据报道,匈牙利里克特格登化工公司研制的(+)反式阿朴长春蔓宁酸2-(乙酰氧基)乙基酯表现出比α生育酚、水飞蓟素更高的活性,其抗氧化作用与艾地苯醌相当,而抑制NADPH(还原型磷酸烟酰胺)诱导的脂质过氧化作用的能力大约是水飞蓟素的20倍<sup>[3]</sup>。

### 2 拟乙酰胆碱(Ach)及促Ach释放的药物

至今,依据AD发病机制“胆碱能神经损伤假说”,一般认为提高脑神经中的Ach水平,恢复Ach神经传导可改善病人的记忆和认知能力。所以通过蕈毒受体(M)拮抗剂或AchE抑制剂来提高受体内源性的Ach,弥补胆碱能神经损伤造成的不良后果仍是目前治疗AD病的重要手段之一。事实上,单纯通过加强AchE抑制剂的作用而使Ach水平提高到足以维护细胞功能是困难的。另外,大部分AchE抑制剂都有明显的副作用,同时缺乏特异性。实验表明,在痴呆病中,对经蕈毒受体激动导致的胆碱副作用,可通过提高胞外腺苷浓度而得到改善。德国赫切斯特公司将AchE抑制剂与腺苷吸收剂制成复方制剂,明显降低了AchE抑制剂的使用量,由此来降低其毒副作用<sup>[4]</sup>。中国军事医学科学院研究的知母皂苷经SY-SY5Y及M10两个细胞系实验证明,该化合物可有效增加N受体的数量,且有良好的量效关系(AD病人脑组织中N受体数量较正常人减少约50%)<sup>[5]</sup>。韩国东国制药株式会社的2-羧基积雪草酸与已被用于抗痴呆症的积雪草酸和维那克林相比,具有更强的抗痴呆效果<sup>[6]</sup>。为解决已开发的抗AD药物生物利用度低的问题,有人着手于药物剂型的改进并收到了很好的效果。如丙戊茶碱的绝对

生物利用度约为5%~10%,其半衰期也仅为15~45min,如果口服给药,病人每天需900mg;美国瑟拉技术公司研究的丙戊茶碱透皮控释剂,使患者所用剂量每日低于49mg,极大地提高了丙戊茶碱的有效利用度,同时也避免了剂量过大所致的毒副作用<sup>[7]</sup>。

### 3 细胞生长因子促进剂

在AD病的多数病例中,均可发现主管记忆思维的神经细胞迈内特氏核(meynert核)中的支配胆碱能N活动的大部分神经突起死亡并消失。神经生长因子(NGF)是这些神经细胞生存和分化所必需的物质。NGF可延长N轴突,维持N细胞生存,调节神经递质的产生,并对衰老动物神经细胞再生发挥作用。一种叫Stuurosporine的药物也可延长神经轴突,其相对分子量较NGF低,但其毒副作用仍较大。日本化药株式会社报道NK1732030具有与NGF相同的促进神经细胞分化活性,其有效浓度可在2.0~20.2U/mL范围内广泛变化,有可能成为相对毒性较低的细胞分化剂。另外双参苷、知母皂苷以及唾液酸中的胆固醇苷都被认为具有NGF样的神经轴突伸展活性<sup>[8,9]</sup>。据报道唾液酸中的胆固醇苷的α异构体活性很高,是NGF的270倍,用该化合物对小鼠AF64A模型进行抗AD试验,连续7d,每天1次给药,可使海马和纹状体的胆碱和Ach恢复正常,被认为是具有希望的细胞生长因子促进剂。

### 4 结语

目前对AD症的药物研究主要是基于原有的AD发病机制,还没有很理想的药物。据报道,现在的研究热点在于寻求特异性强、作用时间长、易透过血脑屏障、毒副作用小的抗AD药物。报道中多为实验研究结果,其临床效果有待进一步证实。此外,拮抗细胞凋亡的抗AD药物报道增多,植物皂苷对AD治疗作用的研究也在增多。

### 参考文献:

- [1] Murgolo N J, Brown J E, Bayne M L, et al. Hresiniin mutations in Alzheimer's disease: molecular models suggest a potential functional locus [J]. *Trends*, 1996, 17: 389-393.
- [2] Schenk D B, Rydel R, May P, et al. Therapeutic approaches to amyloidβ peptide and Alzheimer's [J]. *J Med Chem*, 1995, 38(21): 441.
- [3] 里克特格登化工有限公司. 作为药物的反式阿朴长春蔓宁酸酯衍生物[P]. 中国专利: 96199131. 3, 1999-01-20.
- [4] 赫切斯特股份公司. 用于治疗痴呆的组合制剂[P]. 中国专利: 98105328. 9, 1998-09-16.
- [5] 中国军事医学科学院放射医学研究所. 甾体皂苷防治老年性痴呆的用途及新的甾体皂苷[P]. 中国专利: 97119680. 7, 1999-04-07.
- [6] 东国制药株式会社. 包含积雪草酸衍生物,并用于治疗痴呆或识别紊乱的药物[P]. 中国专利: 97180126. 6, 1999-12-15.
- [7] 瑟拉技术有限公司. 用于治疗早老性痴呆的透皮丙戊茶碱组合物[P]. 中国专利: 97196793. 8, 1999-08-18.
- [8] 中国科学院成都生物研究所. 一种治疗早老性痴呆及脑卒中后遗症的药物[P]. 中国专利: 96117572. 9, 1999-03-07.
- [9] 日本化药株式会社. 神经细胞分化促进剂[P]. 中国专利: 95193237. 3, 1997-05-07.