

表4、香蕉CMD、ALH、DGL和ASP对大鼠胃粘膜DNA、RNA和³H-胸苷掺入的影响

药物和剂量 (g/kg×3天)	动物数	μg/mg蛋白质 ($\bar{X} \pm SE$)		胸苷掺入 (CPm/mg DNA)
		DNA	RNA	
对照组	10	88.9±4.3	6.12±0.51	4191±389
香蕉粉 0.5	6	123.7±4.8**	7.14±0.82	10615±473**
CMD 0.1	4	100.8±14.6	5.82±0.72	5045±621
ALH 0.5	6	109.8±4.9*	6.41±0.72	6181±936
DGL 0.5	4	120.5±5.1**	9.13±0.76.	13203±881**
ASP 0.2	4	145.6±6.3**	6.81±0.72	15585±1058**

*P<0.01, **P<0.01

量明显降低,香蕉粉可以防止致溃疡物引起的血清蛋白质渗入胃液。Alcian 蓝在酸性溶液中特征性地染色唾液粘蛋白。胃粘膜顶部和粘膜深层被 alcian 蓝深染提示香蕉治疗促进粘膜细胞分泌粘液。ASP 处理后粘膜细胞几乎不吸收染料,香蕉可以逆转 ASP 的这种作用。这些结果表明香蕉治疗增加粘膜抵抗力。Feulgen 染色胃粘膜红斑聚集增加提示粘膜中DNA含量增加,这与生化方法测得香蕉治疗组DNA含量和³H-胸苷掺入显著增加的结果一致。这些结果表明细胞是增殖增加而不是肥大,细胞增殖增加

不仅使粘膜增厚而且还有助于溃疡愈合。常用抗溃疡药物西咪替丁(CMD)和氢氧化铝(ALH)不影响细胞对³H-胸苷的摄入,说明这些药物不是通过细胞增殖促进溃疡愈合。另一抗溃疡药去甘草酸甘草似乎通过细胞增殖促进愈合,也可能通过增加粘膜细胞的寿命而起作用。

总之,研究结果表明香蕉粉促进溃疡愈合而且增加粘膜对致溃疡物的抵抗力。

[J. Ethnopharmacol.《民族药理学杂志》, 18:33 1986(英文)]

阿司匹林在心血管疾病中应用的进展

海军总医院 张 沂综述 孙忠实审阅

早在15年前,国外就开始对阿司匹林在心血管疾病中的有益作用进行了大规模的调查研究。随着对血小板在血栓形成发展过程中的作用的认识的不断深入,人们更加重视阿司匹林的抗血栓作用在临床的应用,并以阿司匹林作为心血管血栓的辅助治疗中取得了显著的效果。

一、作用机制

阿司匹林抗血小板作用的主要机制是将血小板环氧酶乙酰化,作用的部位是环氧酶活性部位的丝氨酸基。血小板内含有大量的前列腺素前体物质—花生四烯酸,花生四烯

酸在环氧酶的作用下生成许多前列腺素的不稳定的环内过氧化物,其中的前列腺素G₂(PGG₂)和前列腺素H₂(PGH₂)在血栓素A₂合成酶作用下生成血栓素A₂(TXA₂),TXA₂有强烈的血小板聚集作用。

血小板环氧酶对阿司匹林的抑制作用非常敏感,一次给药325mg,可使环氧酶约90%失活,作用维持8~9天,与血小板寿命接近(正常约为10天)。

最近发现,人的血管壁内皮细胞中含有丰富的前列环素合成酶,可使PGG₂和PGH₂转变为前列环素(PGI₂),血小板中不含

PGI₂。PGI₂是一种很强的血小板聚集抑制剂，能解除已形成的血小板聚集。因此，提出人体内血小板聚集功能可能是由TXA₂和PGI₂之间的平衡来调节。⁽¹⁾阿司匹林抑制环氧酶时，既抑制了TXA₂的合成，也减少了PGI₂。因此，在阿司匹林抗血栓治疗中，选择最佳给药剂量是至关重要的。选择的标准应是最大限度的抑制TXA₂，尽可能小的减少PGI₂的合成。总之，无条件大剂量给药并非最佳方案。

二、临床研究

1. 心肌梗塞

急性心肌梗塞与冠状动脉阻塞间具有肯定的关系已经清楚，血小板是动脉粥样硬化

血管中形成阻塞性血栓的主要成分，而且，已有血栓形成的冠状动脉中，新形成血栓的大部分是由聚合的血小板所组成。对冠心病猝死的研究发现，血小板栓子存在于很小的一段血管内，且血小板可通过释放诱发冠脉收缩的介质进一步引起冠脉的阻塞。因此，抗血小板药物对心肌梗塞的辅助治疗，甚至作为治疗药物是有充分理论根据的。有人对473例服用阿司匹林平均10年的风湿性关节炎病人进行了调查，发现其心肌梗塞，心绞痛、心脏病猝死及脑梗塞的发病率较低，但均无统计学意义。到目前为止，人们对阿司匹林作为心肌梗塞辅助治疗药物进行了七次有结果的试验研究，结果见表1。

表1 随机抽样双盲法安慰剂对照试验

研究名称	给药方案	例数	心梗发生到开始给药时间	随访时间(月)	总的结果	总死亡率	冠心病死亡率	猝死	非致死性心梗	冠心病发病率
Elwood等(1974)	A300mg VS P	1,239	10周(平均值)	12	好转趋势a	↓25% (NS)	NA	NA	NA	NA
冠心病药物计划(1976)一阿司匹林研究	A324mg tid VS P	1,529	75%病人5年以上。	22	好转趋势b	↓30% (NS)	↓27% (NS)	↓19% (NS)	↓12% (NS)	↓22% (NS)
Elwood和Sw-eetnam(1979)	A300mg tid VS P	1,682	50%在7天以内	12	好转趋势a	↓17% (NS)	↓22% (NS)	NA	↓34% (NS)	NA
German-Austran研究(1979)	A500mg tid VS AC VS P	946	4—6周	24	好转趋势b	↓18% (NS)	↓42% d	↓36% (NS)	↓27% (NS)	↓37% (NS)
阿司匹林与心肌梗塞研究(1980)	A500mg tid VS P	4,524	25月	38	无明显好转b	↓NS. (5%↑)	↑9%	↓35%	↓22%	↓7% (NS)
潘生丁阿司匹林与重复心梗研究(PARIS I)(1980)	A324mg tid VS P VS D 75mg+A 324mg tid	2,026	2—60月	41	好转趋势b	↓18% (A) ↓16% (A+D) (NS)	↓21% (A) ↓24% (A+D) (NS)	↑27% (A) ↑16% (A+D) (NS)	↑29% (A) ↓19% (A+D) (NS)	↓24% (A) ↓25% (A+D) (NS)
PARIS II (1986)	A330mg tid (+D75mg tid) VS P	3,128	1—4月	23	好转趋势冠心病发病率 ↓bc	↓3% (NS)	↓6% (NS)	↑20%	↑37% (NS)	↓24% P<0.05

a.以总死亡率为判断标准。

b.以总死亡率、冠心病死亡率及冠心病发病率为指标。

c.有显著性差异 (P>0.05)。

d.仅在男性中有显著性差异 (P<0.05)。

在7次试验中，除1次外，全部的总死亡率均有降低趋势，降低范围为3~30%，但无统计学意义。冠心病死亡率除1次为升高、1次数据无效外，其余5次试验结果均降低，降低范围为6~42%，但也无统计学意义。非致死性心梗及冠心病的发病率明显降低，降低范围分别为12~34%及7~37%。

A: 阿斯匹林; P: 安慰剂; AC: 抗凝剂; D: 潘生丁; NA: 无效; NS: 无显著性异差; ↑: 增加; ↓: 减少。

总之，阿司匹林作为心肌梗塞的辅助治疗药物具有明显的临床作用，特别在PARIS II试验中，阿司匹林并用潘生丁降低冠心病发病率具有统计学意义。

2. 不稳定性心绞痛

不稳定性心绞痛的特点是冠脉一过性缺血。研究证明,动脉粥样硬化部位的血小板的破裂产生的血栓是最主要的致病因素之一。从有不稳定性心绞痛的冠心病患者的冠脉远端,发现有血小板血栓,且在栓塞部位有血小板血栓的沉积。血小板还可通过释放血管活性物质引起血管收缩,从而进一步减少冠脉血流。

对阿司匹林在不稳定性心绞痛中的作用,已进行了2次大规模随机抽样、双盲法安慰剂对照的试验研究。其中之一包括1266例男性患者,阿司匹林剂量为324mg,每日一次,连续用药12周,随访12个月。结果:用药组的死亡和急性心梗总发病率(31例,5%)比安慰剂组(65例,10%)低51%,($P=0.0005$)。非致死性急性心梗的发病率,用药组(21例,3.4%)也比安慰剂组(44例,6.8%)低51%($P=0.005$),死亡率也降低51%,但无统计学意义。在一年随访中,用药组的平均死亡率为5.5%,比安慰剂组的9.6%有明显降低。

在另一次试验中,患者555例,女性占20~30%,随访最长达二年以上,平均为18个月。受试者分为四组,第1组:阿司匹林组(325mg, qid);第2组:苯磺唑酮组(200mg, qid);第3组:等剂量阿司匹林与苯磺唑酮并用组;第4组:安慰剂组。结果:心脏病死亡及非致死性心梗的总发生率,第1组为8.6%,其它组为17%,前者比后者减少49%($P=0.008$)。第1组的死亡和急性心梗总发生率(5.8%)比第4组(12%)减少55%;第1组心脏病死亡率(2.2%)也比第4组(8.6%)减少74%。所有服用阿司匹林的病人与未服阿司匹林的病人比较,前者的心脏病死亡率比后者减少71%($P=0.004$)。但对以治疗为目的的结果进行的分析表明,服用阿司匹林的病人的心脏病死亡和非致死性急性心梗的总发生率及

单纯心脏病死亡率的减少不太显著。

总之,这两次研究结果表明,阿司匹林对不稳定性心绞痛病人发生的急性心梗和心脏病死亡具有保护性作用。其不同点是给药剂量相差很大,一次为每日324mg,另一次为每日1300mg,由于小剂量也能产生显著作用,且对胃肠道及前列环素的影响较小,所以,目前认为每日324mg的给药方案是最合适的。

3. 主动脉冠脉搭桥术

冠状动脉搭桥术后的主要问题是移植静脉的梗塞。术后一年的发生率约20~30%。一般术后第一个月,移植静脉有一半以上开始发生闭合。移植静脉的梗塞过程分为4期,第一期,术中血管内皮受损导致血小板在血液经该部位时立即沉积;第2期或第1、2期之间,内膜增生,释放由血小板产生的刺激平滑肌细胞增生的生长因子;第3期,原有的内膜增生加快,加上血小板在受损内皮表面的不断沉积,可能引起有血栓或无血栓的闭塞;第4期,术后一年发生动脉粥样硬化期,这期移植部位的组织学改变与动脉粥样硬化的组织学改变相似。

目前,对阿司匹林在预防移植静脉梗塞中的作用进行了多项研究。其中两项研究结果证明,阿司匹林与潘生丁合用在预防移植静脉闭合中有显著作用。Rajah (1985)对125例在手术前一天晚上开始服阿司匹林及潘生丁的病人进行了调查,其中86%的病人术后重复施行血管造影术达6个月,结果发现,用药组与安慰剂组比较,前者8%发生闭合,后者25%发生闭合($P<0.01$)。在另一项研究中,Chesbro等(1984)对407例病人的移植静脉的早期闭合(术后8天)和后期闭合(术后6到8个月)的总发生率进行了调查。给药方案为术前服潘生丁,术后7小时服阿司匹林,结果在术后一个月内,用药组的351处远端吻合中有10处发生闭合(占3%),安慰剂组的362处远端吻合中

有38处发生闭合(占10%)。用药组有8%的病人发生一处以上的血管闭合,而安慰剂组则是21% ($P=0.03$)。阿司匹林加潘生丁对后期梗塞无明显作用,术后6~18个月复查时发现,用药组16%发生移植血管的闭合,安慰剂组为27% ($P=0.038$)。在这二项研究中,尽管术前开始用药,但均无明显出血倾向。

总之,术后24小时以内开始服阿司匹林或与潘生丁合用均对移植静脉的早期梗塞有显著的预防作用。需要说明的是,在两药合用时,不能忽视潘生丁的作用。此外,在预防移植静脉梗塞中,阿司匹林的最佳剂量还有待确定。

4. 心脏瓣膜修复术

血栓栓塞是施行心脏瓣膜修复术病人发病及死亡的主要原因。所以,抗凝治疗是主要的预防措施。有关研究已进行九项之多。其中包括单独服用阿司匹林(1g/日);阿司匹林加抗凝剂;阿司匹林加潘生丁等。尽管有人认为阿司匹林可作为这类病人的辅助治疗药物,但由于用药剂量较大,时间较长,胃肠道出血的发病率高,因此,在预防这类病人的血栓栓塞中,应与抗凝剂合并使用。

5. 脑血管疾病

病理学和临床研究认为,血小板对一过性脑局部缺血的发生过程有一定影响。40%以上出现一过性脑局部缺血的病人,5年内将发展为脑栓塞。所以,目前很重视对这类病人进行抗血小板治疗。

五项研究结果如下:第一项研究,在178例病人中,服用阿司匹林组的一过性脑局部缺血及死亡发生率明显少于对照组,具有统计学意义。第二项研究包括125例病人,这

些病人在发病后行颈动脉手术,阿司匹林组(1.2克/日)的各种死亡率及脑或视网膜梗塞的发病率与对照组比较无显著差异。在第三项研究中分为4组:阿司匹林组,苯磺唑酮组,两药并用组及安慰剂组,结果两个有阿司匹林的治疗组的死亡率和中风发生率比安慰剂减少13% ($P<0.05$),这种作用仅出现在男性病人中(女性病人很少)第四项研究中,阿司匹林组(1克/日)的死亡率或脑血管意外与安慰剂组比较无明显减少。第五项研究,每日单独服用阿司匹林990~1300mg,能明显减少一过性脑局部缺血并发症的发生,而潘生丁和苯磺唑酮均不能产生任何协同作用。

三、小 结

阿司匹林在心血管疾病中的有益作用目前还在继续研究。其长期服用的安全性是可靠的,且在低剂量时,即产生药理作用,副作用又小。阿司匹林的抗血小板血栓作用已得到证实,因此,在临床广泛应用于这类患者,并取得显著效果。但在某些疾病的应用中,其最佳给药剂量仍有待于确定。

参 考 文 献

1. 徐淑云等:临床药理学,上海科学技术出版社,1983:336~344页
2. Irone A. G. Reilly et al; *Drugs* 35: 154-176, 1988
3. Marcus AJ, Safier LB, et al; *Circulation* 72: 698-701, 1985
4. Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, et al. *Circulation* 72: 1177~1184, 1985
5. Mok CK, et al; *Circulation* 72; 1059~1063, 1985