

预防和治疗高原病药物临床用药参考

马 骏,樊鹏程,张 强,马慧萍,王 荣,贾正平(兰州军区兰州总医院药剂科,甘肃 兰州 730050)

[摘要] 本文针对乙酰唑胺、地塞米松、硝苯地平、西地那非和沙美特罗 5 种药物,在治疗急性高原病、高原脑水肿、高原肺水肿及伴随其他疾病情况下的高原病,就如何选择和使用这些药物进行综述。讨论了正常的给药剂量,当病人患有肾功能不全、肝功能不全、其他疾病以及存在药物相互作用情况下,就如何选择用药和剂量调整进行阐述。通过对上述问题的充分考虑,医生在救治病人时可以提高合理用药水平和治疗成功率,使病人安全愉快地在高原旅行。

[关键词] 乙酰唑胺;地塞米松;硝苯地平;西地那非;沙美特罗;急性高山病;高原脑水肿;高原肺水肿

[中图分类号] R563.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)04-0246-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.04.002

Clinical pharmacology in the prophylaxis and treatment of high-altitude illness

MA Jun, FAN Peng-cheng, ZHANG Qiang, MA Hui-ping, WANG Rong, JIA Zheng-ping (Department of Pharmacy, General Hospital of Lanzhou Command, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] The use choice of acetazolamide, dexamethasone, nifedipine, sildenafil, and salmeterol in the management of altitude illness such as acute mountain sickness, high-altitude cerebral edema, high-altitude pulmonary edema, and with underlying medical problems were reviewed. The indications and dosing recommendations for individuals without underlying disease were discussed, and drug selection or dosing regimens were considered which would be affected by the presence of renal insufficiency, hepatic insufficiency, other important medical conditions, and the potential for drug interactions. These issues should be taken adequate consideration; so clinicians could increase the chances that properly healed patients with underlying medical conditions who could enjoy a safe trip to high altitude.

[Key words] acetazolamide; dexamethasone; nifedipine; sildenafil; salmeterol; acute mountain sickness; high-altitude cerebral edema; high-altitude pulmonary edema

当人们到达海拔超过 2 350 m (8 000 英尺) 的高原时,急性高山病 (acute mountain sickness, AMS),高原脑水肿 (high-altitude cerebral edema, HACE) 和高原肺水肿 (high-altitude pulmonary edema, HAPE) 等高原病就成为威胁人们身体健康的主要疾病。临床研究表明^[1,2] 不同有效剂量的药物能预防和治疗这些疾病。

目前,有限的临床研究主要集中在健康人群,而对病人涉及较少,相应的用药主要是针对高原病而言,对伴随疾病的治疗及药物相互作用的研究欠缺。因此对于那些本身患有糖尿病、高血压、冠心病、肝肾疾病、呼吸和消化系统等疾病的病人来说,高原用药的选择和合理使用就显的非常重要。

本综述的目的就是针对上述问题而展开讨论的。在治疗高原病使用乙酰唑胺、地塞米松、硝苯地

平、西地那非和沙美特罗等药物的情况下,笔者将首先讨论适应证和健康人群用药剂量,然后讨论高原病伴随其它疾病情况下如何选择药物和给药方案,以及重要的药物相互作用。

1 防治高原病药物的临床应用

1.1 正常用法和剂量

1.1.1 乙酰唑胺 乙酰唑胺是碳酸酐酶抑制剂,主要用于预防和治疗 AMS 和 HACE。在人体研究显示乙酰唑胺可以阻止缺氧性肺血管收缩^[3],对阻止 HAPE 发生起重要作用,但用于预防 HAPE 还缺乏大量研究数据,故目前不能把乙酰唑胺作为预防用药。

1.1.2 地塞米松 地塞米松是皮质激素药物,可替补乙酰唑胺预防和治理 AMS,也是治疗 HACE 的主要药物。Maggiolini 等^[1] 研究表明在易感人群使用地塞米松防治 HAPE 有效,但由于这一结果仅是 8 个人的单次给药试验,因此尚未成为防治 HAPE 标准的方案。地塞米松不像乙酰唑胺容易

[基金项目] 国家科技重大专项(军特药保密专项)(2008ZXJ09014-010)。

[作者简介] 马 骏(1962-),男,主任药师,博士。Tel: (0931) 8994656, E-mail: majun369@126.com。

习服,故突然停用地塞米松会导致高原疾病症状的反跳现象。

1.1.3 硝苯地平 硝苯地平是一种钙通道拮抗剂,对防治 HAPE 发挥主要作用^[4],它通过抑制缺氧的肺动脉血管收缩,减弱肺动脉压的升高,可用于治疗肺水肿。

1.1.4 西地那非 属磷酸二酯酶抑制剂类药物,具

有舒张肺部血管作用,可用于预防 HAPE,已证明对易感 HAPE 个体有预防作用^[1]。

1.1.5 沙美特罗 一个长效的吸入型 β -受体激动剂,它对预防敏感个体的 HAPE 有效^[5],目前此药可配合硝苯地平用于临床,但不作为单独预防用药。

正常人患高原病的用药剂量列表如下^[4,5]。

表1 防治高原病药物正常剂量和用法

| 药物 | 适应证 | 给药途径 | 预防剂量 | 治疗剂量 |
|------|------|-----------------|-----------------------|--------------------------|
| 乙酰唑胺 | AMS | Oral | 125 or 250 mg bid | 250 mg bid |
| 地塞米松 | AMS | Oral, IM, or IV | 2 mg/6 h or 4 mg/12 h | 4 mg/6 h |
| | HACE | Oral, IM, or IV | 2 mg/6 h or 4 mg/12 h | 首次 8 mg/6 h, 以后 4 mg/6 h |
| 硝苯地平 | HAPE | Oral | 20 ~ 30 mg 缓释片/12 h | 20 ~ 30 mg 缓释片/12 h |
| 西地那非 | HAPE | Oral | 50 mg/8 h | 未知 |
| 沙美特罗 | HAPE | 吸入 | 125 mg bid | 未知 |

注:Oral-口服,IM-肌肉注射,IV-静脉给药

1.2 肾功能不全

1.2.1 乙酰唑胺 因为高达 90% 的乙酰唑胺经肾消除,50% 清除取决于肾小管分泌,所以肾功能不全时须调整剂量。当病人的肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 在 10 ~ 50 ml/min 之间,服药应少量多次,且间隔时间不小于 12 h,当 GFR < 10 ml/min,不应使用该药物^[5]。患有代谢性酸中毒的病人应避免服用乙酰唑胺,因其会造成更大程度的酸中毒,也会增高每分钟通气量使得病人不舒服,或可能无法产生有效的呼吸代偿。患有高钙血症和高磷血症或肾结石的病人,应避免服用乙酰唑胺,已有服用碳酸酐酶抑制剂 (carbonic anhydrase inhibitor, CAI) 治疗期间,形成的磷酸钙结石的报道^[6],这主要是由于尿液的碱化和抑制枸橼酸盐排泄的结果。

1.2.2 地塞米松 患有肾功能不全的高原病人使用地塞米松是理想的选择,因使用该药无禁忌症,当患者肾小球受损时亦无需调整剂量。根据上面提到的乙酰唑胺在肾功能不全患者使用上存在的一系列问题,地塞米松应该可作为预防和治疗 AMS 和 HACE 的选择性药物。

1.2.3 硝苯地平 因为该药血药浓度在肾功能不全患者和肾功能正常患者中是相同的^[7],所以硝苯地平用于肾病患者无需调整剂量^[8],也就是说硝苯地平是预防和治疗患有肾病的 HAPE 患者一个理想的药物。

1.2.4 西地那非 尽管此类药在肾脏清除占很小部分,但在肾功能不全患者的半衰期会延长^[9],因此需要减少剂量。西地那非在轻度至中度肾功

能不全患者 (肌酐清除率 > 30 ml/min) 与正常人的药动学相似,但当患者的肌酐清除 < 30 ml/min,药物清除率降低,生物利用度增加,因此需要减少剂量^[10]。有趣的是透析患者的药动学参数与正常肾功能者相似^[11]。肺动脉高压伴随肾功能不全的患者服用该药需要调整剂量^[5]。中度肾功能不全病人进入高海拔地区时,不提倡使用西地那非。

1.2.5 沙美特罗 对于肾功能不全病人无需调整剂量。以吸入形式给药治疗哮喘病时,剂量为 2/d, 50 μ g/次,血药浓度过低不易测定。值得注意的是当沙美特罗单纯防治 HAPE^[12] 所用剂量为 125 μ g/次, 2/d, 高于上述治疗哮喘时的剂量,此时不但可测出其血药浓度,也表现出典型的肾上腺激动剂现象和症状。沙美特罗消除过程中肾脏起了一个微小的作用,肾功能不全病人不大可能影响药物消除和临床效果。 β -受体激动剂可摄取细胞中的钾,遗传缺陷型低血钾症患者使用该药应注意,特别是当这些患者接受乙酰唑胺等药物治疗时,可能会引起低血压。

1.3 肝功能不全

1.3.1 乙酰唑胺 肝病患者不应该服用乙酰唑胺,原因是乙酰唑胺能碱化尿液生成 NH_4^+ 进入血液,当肝功能受损,多余的 NH_4^+ 无法转成尿素,而聚集到一定程度可引起脑病^[13]。服用乙酰唑胺可加重低血钾的程度,而低血钾又可加速 NH_4^+ 扩散进入细胞,最终结果显示服用乙酰唑胺可减少尿素的合成而导致 NH_4^+ 增多。合用地塞米松虽可减少上述副作用,但存在潜在的问题,建议肝损伤患者应尽量避免使用乙酰唑胺。

1.3.2 地塞米松 当患有肝功能不全者使用地塞米松无需调整剂量。鉴于乙酰唑胺的使用风险,地塞米松是预防和治疗 AMS 和 HACE 的首选药物。如果有进一步研究支持 Maggiorini 等^[1]关于地塞米松可预防 HAPE 的结果,地塞米松也可能成为肝硬化患者预防 HAPE 的选择药物,因为肝功能不全患者口服其它药物预防 HAPE 时,剂量是重要的考虑因素。

1.3.3 硝苯地平 肝功能不全患者使用硝苯地平存在潜在的问题。研究表明,尽管像正常人体一样有相似的吸收速率和血药浓度峰,但与正常人相比,肝硬化病人药物消除半衰期可增加 4 倍,血药浓度-时间曲线下面积增加 2 倍^[14],从而增加了生物利用度^[15],在预防 HAPE 时,笔者推荐剂量至少减半,使用 10 mg 长效剂型,12 h 给药一次,并仔细观察血压。

1.3.4 西地那非 85% 的西地那非代谢发生在肝脏,肝损伤病人实验组血浆峰浓度比正常人对照组高 47%^[10],由上可知,肝功能不全的病人使用西地那非应该谨慎,预防 HAPE 应从低剂量(25 mg, tid)开始。但有肝硬化和肺动脉高压的病人使用西地那非(50 mg, tid)治疗的文献报道,此用法与说明书一致^[16]。

尽管用标准剂量的西地那非对血压影响的副作用可接受,但在一些病人中存在另外的风险,因为西地那非是通过增加内脏血流^[17]来降低肺动脉压,所以高血压病人服用该药会增加静脉曲张和出血的风险。Finley 等^[18]报道了一例肺动脉高压患者在治疗期间服用西地那非后导致严重的静脉曲张出血。当患者有明显的食管和胃静脉曲张,需要服用西地那非来预防 HAPE 时,可考虑更换其它药物,同时避免使用非甾体抗炎药物(nonsteroidal antiinflammatory drug, NSAID)。

1.3.5 沙美特罗 主要代谢途径是细胞色素 P450 3A4,通过水解后的代谢物经胆汁系统从粪便中排出^[19],吸入给药的药浓度低,肝功能不全患者应谨慎用药。

1.4 其他疾病

1.4.1 乙酰唑胺 严重慢性阻塞性肺病且通气受限者($FEV_1 < \text{预测的 } 25\%$)应谨慎使用乙酰唑胺。另外,乙酰唑胺通过增加代谢性酸中毒而增加通气量,当剂量 $> 2 \text{ mg/kg}$ 就可以开始造成明显的红细胞碳酸酐酶抑制,致 CO_2 的减少^[20]。当病人通气量有限,增加通气量使 CO_2 潴留,导致呼吸困难和/或呼吸衰竭^[21]。在这类病人中,建议剂量限在 125 mg,每日 2 次,或使用地塞米松代替治

疗。

乙酰唑胺含有磺胺基团,对磺胺药物过敏的病人应注意潜在的交叉反应。类似样的磺胺过敏反应病人自我报告发生率低(7%~10%)^[21]。孕妇由于黄体酮水平较高,呼吸频率增加,使用乙酰唑胺可致代谢性酸中毒,引发呼吸困难。

1.4.2 地塞米松 高原地区糖尿病患者使用地塞米松后可致血糖水平升高,口服降糖药或使用胰岛素时应调整剂量,具体用药讨论参阅有关文献^[22]。

患有阿米巴病或疑似线虫病人应避免用地塞米松,合并使用类固醇药物可导致急性阿米巴痢疾和暴发肝病^[23],在线虫感染的情况下,使用皮质醇类药物可加速感染^[24]。

病人患有活动性胃溃疡或上消化道出血时,应避免使用地塞米松,因为糖皮质激素可加重溃疡和出血^[25],同时合并使用酒精和阿司匹林或其他 NSAID 可致疾病症状加重^[26]。有报道提示高海拔可增加消化道出血的风险^[5]。

1.4.3 硝苯地平 尽管硝苯地平用于稳定型冠心病患者高原旅行是安全的,但入高原前,一定要评价病人对环境的适应程度。

1.4.4 西地那非 患有冠心病的病人在服用硝酸酯类药物治疗时,不与西地那非合用预防 HAPE,因为这几种药物的组合可产生低血压,西地那非用于这些病人也显示在症状、运动耐量和缺血阈方面没有效果^[27,28]。硝苯地平和西地那非降低食管括约肌张力的同时,可能增加胃肠道返流的症状^[29]。

1.4.5 沙美特罗 沙美特罗有拟交感神经效应,当病人有心脏病史或有心律失常倾向时,使用该药应注意。心脏病患者使用高剂量沙美特罗缺乏安全数据,在防治 HAPE 方面很难得出明确的结论,对于此类病人用药需谨慎。

1.5 药物相互作用

1.5.1 乙酰唑胺 长期大剂量服用阿司匹林应避免使用乙酰唑胺,阿司匹林通过减少乙酰唑胺与蛋白结合和减少肾小管分泌而阻止乙酰唑胺的排泄^[30],这导致了更严重的代谢性酸中毒,反而提高中枢神经系统阿司匹林的渗透,增加阿司匹林的毒性^[31]。病人为了控制癫痫发作和偏头痛服用托吡酯时,应避免使用乙酰唑胺,因为托吡酯具有 CAI 活性,两者合用可增加肾结石形成的风险^[5]。与卡马西平合用的相互作用也有临床意义^[32]。

乙酰唑胺是一种排钾利尿剂,当病人已使用利尿药(速尿或氢氯噻嗪)后,再服用乙酰唑胺时应防范电解质异常和脱水现象。当病人患有房颤或心脏病服用地高辛治疗后,再服用乙酰唑胺,应注意低血

钾引发的心动过缓与地高辛毒性结合的用药风险^[5]。乙酰唑胺排钾作用也影响消化系统用药,合并使用氟哌利多和耗钾利尿剂,由于QT间期延长产生的心律不齐而增加病人的危险^[5]。乙酰唑胺有碱化尿液的作用,可增加酸性药物如巴比妥类的排泄,而减少碱性药物如麻黄素、麻黄的排泄。乙酰唑胺还可提高血清中环孢素浓度^[33]。

1.5.2 地塞米松 使用抗癫痫药物如苯巴比妥、卡马西平和苯妥英可降低地塞米松的效果,因为这些药物能增加皮质激素的代谢^[34]。根据氟喹诺酮类左氧氟沙星的说明书和监测结果,合并使用抗生素和皮质类固醇药物可能会增加肌腱断裂的危险,因为游客使用左氧氟沙星和环丙沙星及其它氟喹诺酮类药物治疗痢疾是常用治疗方法,所以这些药物合用地塞米松时,应密切关注肌腱的断裂。

1.5.3 硝苯地平 硝苯地平是经细胞色素 P450 3A4 途径消除的药物,如果合并使用药酶诱导剂利福平或抗癫痫药(苯巴比妥、苯妥英和卡马西平)就会导致药物浓度减小;相反,合用 P450 3A4 途径抑制剂(氮唑类抗真菌药、蛋白酶抑制剂、强力霉素和大环内酯类抗生素)可增加硝苯地平浓度。硝苯地平也抑制经 1A2 途径的药物(氨茶碱、茶碱),而使血药浓度水平增加。

硝苯地平具有降压作用,与 α -或 β -受体阻断剂合用可致低血压。病人服用硝苯地平应避免食用柚子汁,因其可降低药物的生物利用度^[35];补充钙剂可抑制硝苯地平在血管平滑肌的作用位点。

研究结果^[36,37]显示在高原环境下,钙通道阻滞剂有增加消化道出血的危险,应当避免与促使胃肠道出血的药物 NSAIDs 合用。胃食管反流症病人服用硝苯地平时要注意,因为该药物可减少食管下括约肌运动而增加对胃内容物反流进入食管的风险^[29]。

当人们旅行到高海拔地区时,使用银杏叶提取物类药物可预防 AMS。研究表明^[38]硝苯地平和银杏叶同时使用,可增加硝苯地平的血浆药物浓度,导致低血压风险增加。

1.5.4 西地那非 与硝酸酯类药物合用,应注意潜在的药物相互作用^[27,28]。西地那非是经细胞色素 P450 3A4 途径代谢的药物,如果同时服用这一途径代谢的抑制药,如蛋白酶抑制剂、大环内酯类抗生素和吡咯类抗真菌药,就会出现较高的血浆药物浓度。当此类药与 α -受体阻断剂如多沙唑啉、特拉唑啉合用时,可引起良性前列腺肥大和体位性低血压。

1.5.5 沙美特罗 病人使用 β -受体阻断剂,如美

托洛尔或阿替洛尔,可减少沙美特罗的作用效果,因为两种药物对 β -受体有相反的作用。使用单胺氧化酶抑制剂的患者,合用 β -受体激动剂可引起拟交感神经作用,导致高血压危象^[5]。这类药与三环抗抑郁药合用可导致血压升高、心动过速和 ECG 改变。

沙美特罗是经细胞色素 P450 3A4 代谢的药物,因为吸入给药的血药浓度较低,所以临床有关该药与其它药物相互作用的几率也低^[19]。当沙美特罗和氯喹合用预防疟疾时,因氯喹可延长 QT 间隙,有增加室性心律失常的危险^[39]。

2 结语

采用药物预防和治疗高原病的患者有许多影响用药的因素,医生在为病人用药前,需注意两点:

首先,旅行前要认真评价他们是否适应高原环境,如评价认为是适应,他们才可到高原环境中去。第二,一定要告知病人高原旅行的危险性,了解高原病相关知识:防治高原病的原则是上高原要慢下高原要快;高原病人主要危险因素是快速急进高原;预防高原病最好的方法是适当减缓上升速度等^[4]。特别要关注严重肾、肝、肺、心脑血管疾病患者,这些病人要尽量避免到达海拔 2 500 ~ 3 000 m 的高度,这可控制 AMS 和 HAPE 发生,杜绝 HACE 的发生。乘车或乘飞机进入高原,可能超出规定的海拔高度和登高进度,打破现有的预防和治疗措施,此时应根据重病病人的情况进行处置。

当病人经评估和告知后,按照本文讨论的主要药物,进行合理选择和剂量调整,才能保证患者安全和愉快地到达高原。

【参考文献】

- [1] Maggiorini M, Brunner-La RHP, Peth S, et al. Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145:497.
- [2] Sartori C, Allemann Y, Duplain H, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346:1631.
- [3] Teppema LJ, Balanos GM, Steinback CD, et al. Effects of acetazolamide on ventilatory, cerebrovascular, and pulmonary vascular responses to hypoxia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175:277.
- [4] Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345:107.
- [5] Luks AM, Swenson ER. Medication and dosage considerations in the prophylaxis and treatment of high-altitude illness [J]. *Chest*, 2008, 133:744.

- [6] Pepys MB. Acetazolamide and renal stone formation[J]. *Lancet*, 1970, 1:837.
- [7] van Bortel L, Bohm R, Mooij J, *et al.* Total and free steady-state plasma levels and pharmacokinetics of nifedipine in patients with terminal renal failure[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1989, 37: 185.
- [8] Swan SK, Bennett WM. Drug dosing guidelines in patients with renal failure[J]. *West J Med*, 1992, 156:633.
- [9] Fargue ST, Phillips DL, Bedding AW, *et al.* Effects of gender, age, diabetes mellitus and renal and hepatic impairment on tadalafil pharmacokinetics[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 63: 24.
- [10] Muirhead GJ, Wilner K, Colburn W, *et al.* The effects of age and renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of sildenafil[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2002, 53(suppl 1):21S.
- [11] Grossman EB, Swan SK, Muirhead GJ, *et al.* The pharmacokinetics and hemodynamics of sildenafil citrate in male hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2004, 66:367.
- [12] Cazzola M, Testi R, Matera MG. Clinical pharmacokinetics of salmeterol[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41:19.
- [13] Dawson AM, De Groote J, Rosenthal WA, *et al.* The effects of diamox ammonia metabolism in liver disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 1957, 16:413.
- [14] Ene MD, Roberts CJ. Pharmacokinetics of nifedipine after oral administration in chronic liver disease[J]. *J Clin Pharmacol*, 1987, 27:1001.
- [15] Kleinbloesem CH, van Harten J, Wilson JP, *et al.* Nifedipine: kinetics and hemodynamic effects in patients with liver cirrhosis after intravenous and oral administration[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1986, 40:21.
- [16] Callejas RJL, Salmeron Escobar J, Gonzalez-Calvin J, *et al.* Successful treatment of severe portopulmonary hypertension in a patient with Child C cirrhosis by sildenafil[J]. *Liver Transpl*, 2006, 12:690.
- [17] Wang YW, Lin HC, Yang YY, *et al.* Sildenafil decreased pulmonary arterial pressure but may have exacerbated portal hypertension in a patient with cirrhosis and portopulmonary hypertension[J]. *J Gastroenterol*, 2006, 41:593.
- [18] Finley DS, Lugo B, Ridgway J, *et al.* Fatal variceal rupture after sildenafil use: report of a case[J]. *Curr Surg*, 2005, 62:55.
- [19] Manchee GR, Eddershaw PJ, Ranshaw LE, *et al.* The aliphatic oxidation of salmeterol to alpha-hydroxysalmeterol in human liver microsomes is catalyzed by CYP3A [J]. *Drug Metab Dispos*, 1996, 24:555.
- [20] Swenson ER. Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression[J]. *Eur Respir J*, 1998, 12:1242.
- [21] Coudon WL, Block AJ. Acute respiratory failure precipitated by a carbonic anhydrase inhibitor[J]. *Chest*, 1976, 69:112.
- [22] Brubaker PL. Adventure travel and type 1 diabetes: the complicating effects of high altitude[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28: 2563.
- [23] Stuiver PC, Goud TJ. Corticosteroids and liver amoebiasis[J]. *BMJ*, 1978, 2:394.
- [24] Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2004, 17: 208.
- [25] Messer J, Reitman D, Sacks HS, *et al.* Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease[J]. *N Engl J Med*, 1983, 309:21.
- [26] Wu TY, Liu JL. Alcohol and aspirin in combination with dexamethasone causes gastrointestinal bleeding at high altitude [J]. *Wilderness Environ Med*, 2006, 17:69.
- [27] Arruda-Olson AM, Mahoney DW, Nehra A, *et al.* Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease: a randomized crossover trial [J]. *JAMA*, 2002, 287:719.
- [28] Fox KM, Thadani U, Ma PT, *et al.* Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24:2206.
- [29] Petersen KU, Jaspersen D. Medication-induced oesophageal disorders[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2003, 2:495.
- [30] Sweeney KR, Chapron DJ, Brandt JL, *et al.* Toxic interaction between acetazolamide and salicylate: case reports and a pharmacokinetic explanation[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1986, 40:518.
- [31] Hill JB. Experimental salicylate poisoning: observations on the effects of altering blood pH on tissue and plasma salicylate concentrations[J]. *Pediatrics*, 1971, 47:658.
- [32] Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine: an update[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 31:198.
- [33] Tabbara KF, Al-Faisal Z, Al-Rashed W. Interaction between acetazolamide and cyclosporine [J]. *Arch Ophthalmol*, 1998, 116:832.
- [34] Olivasi A. Modified elimination of prednisolone in epileptic patients on carbamazepine monotherapy, and in women using low-dose oral contraceptives[J]. *Biomed Pharmacother*, 1986, 40: 301.
- [35] Bailey DG, Dresser GK. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2004, 4: 281.
- [36] Kaplan RC, Heckbert SR, Koepsell TD, *et al.* Use of calcium-channel blockers and risk of hospitalized gastrointestinal tract bleeding[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160:1849.
- [37] Wu TY, Ding SQ, Liu JL, *et al.* High-altitude gastrointestinal bleeding: an observation in Qinghai-Tibetan railroad construction workers on Mountain Tanggula [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13:774.
- [38] Smith M, Lin KM, Zheng YP. An open-trial of nifedipineherb interactions: nifedipine with St. John's wort, ginseng, or ginkgo biloba[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 69:86.
- [39] Demaziere J, Fourcade JM, Busseuil CT, *et al.* The hazards of chloroquine self prescription in West Africa[J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1995, 33:369.

[收稿日期] 2012-08-22

[修回日期] 2012-12-18