

**3.4.3 选择合理的给药时间** 例如采用糜蛋白酶超声雾化治疗时,由于蛋白酶在超声雾化后效价下降明显:5min 下降 29.01%;10min 下降 69.1%;15min 下降 75.24%;20min 下降 89.31%。故采用糜蛋白酶超声雾化吸入液化痰液的治疗时间宜控制在雾化后 5min 为佳。

**3.4.4 选择合理的服药方法以减少不良反应** 例如服用咳快好给药时宜吞服,切勿在口中嚼碎,以免引起口腔麻木。服用复方甘草合剂等糖浆剂时,由于药物可覆盖在发炎的咽喉部黏膜表面,保护局部黏膜受刺激,缓解局部炎症不适感(起安抚作用),

故服药后不易用水冲服。

#### 参考文献:

- [1] 姜远英. 临床药物治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:205.
- [2] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 第10版. 北京:人民卫生出版社, 1997:129.
- [3] 芮耀诚. 现代药理学[M]. 北京:人民军医出版社, 1999: 241.
- [4] 陈新谦. 新编药理学[M]. 第15版. 北京:人民卫生出版社, 2004:379.

收稿日期:2005-04-05

## 黄连素的联合用药

唐斌<sup>1</sup>,何佩珍<sup>2</sup>,徐帆<sup>1</sup>,尚北城<sup>1</sup>(1. 成都军区昆明总医院药剂科,云南昆明 650032;2 贵阳医学院药学系 2000 级本科实习生,贵阳 贵州 550004)

**摘要** 黄连素有清热解毒,抗菌等作用。在临床应用中,近年来发现黄连素有不少新用途,并常与其他多种药物联合用药,本文就其抗心律失常、抗心力衰竭、治疗糖尿病、胃病、胆囊炎、皮肤病、细菌性痢疾和甲状腺机能亢进等方面进行联合用药的综述和讨论。通过总结前人的经验,以期给黄连素的临床联合用药提供一些建议,为探索黄连素新的治疗作用和联合用药提供参考。

**关键词** 黄连素;联合用药;新用途

中图分类号:R978.1<sup>+</sup>9

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2005)05-0278-04

黄连素(小檗碱,berberine)是黄连的主要成分,具有清热解毒、抗菌;抗心律失常、抗心衰;抗血小板聚集;降血脂;降血压;治疗糖尿病、胃病和胆囊炎等疾病的作用。近些年,临床上采用黄连素与其他药联合应用,以增加疗效,降低副作用。本文就黄连素的联合用药做简要综述。

### 1 抗心律失常

近 15 年来,大量研究资料表明黄连素治疗心律失常有确切疗效,其机制可能为:①延长心肌细胞的动作电位时程和有效不应期,有助于折返性心律失常的消除<sup>[1]</sup>。②具有拮抗肾上腺素的作用<sup>[2]</sup>。③阻断  $\alpha$ -受体,扩张冠状动脉,增加冠脉血流量,改善心肌供血<sup>[1]</sup>。④阻钾外流使细胞膜去极化,增加  $Ca^{2+}$  内流而表现为正性肌力作用<sup>[3]</sup>,使窦房结自律性增高,改善窦房结功能。

黄连素合用罗通定治疗频发室性早搏<sup>[1]</sup>,以单用心律平为对照组,治疗前两组均停用其他抗心律失常药 7~10d,除病因治疗外,治疗组用黄连素

0.3g,每日 3 次口服,罗通定 60mg,每日 3 次口服;对照组用心律平 150mg,每日 3 次口服,两周为 1 个疗程,两组均连续观察 2 个疗程。治疗组显效 33 例占 75%,有效 7 例占 15.9%,无效 4 例占 9.1%,总有效率为 90.9%;对照组心律平显效 24 例占 57.1%,有效 6 例占 14.3%,无效 12 例占 28.6%,总有效率为 71.4%,两组经统计分析具统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

谷维素与黄连素合用治疗老年人室性早搏总有效率为 78%<sup>[4]</sup>。单用黄连素治疗室性快速性心律失常 50 例,有效率为 60%<sup>[5]</sup>。可见两药合用有协同作用。谷维素<sup>[6]</sup>能促进黄连素的吸收,减慢它的消除,使体内血药浓度保持在一定水平,从而增强黄连素的疗效。且谷维素可用来调节植物神经对心肌的作用,具有降低血液黏度、改善心肌供血的作用,故对冠心病所致早搏效果较好,其总有效率为 83.75%。且不良反应轻微,仅少数出现口渴、轻度颜面潮红等副作用,适当减量后消失,不妨碍治疗。

美西律与黄连素合用治疗顽固性频发室性早搏 10d,总有效率为 90%<sup>[7]</sup>。单用美西律治疗室性期前收缩 7d,总有效率为 75%<sup>[2]</sup>。可见美西律与黄连

素合用对抗心律失常有相加作用。

## 2 抗心力衰竭

当心脏由于心肌收缩力减弱,不能将静脉回流的血液全部送入动脉时,就会造成血液淤滞,心排出量降低,难以满足组织代谢的需要<sup>[8]</sup>。近年发现黄连素有抗心率失常的作用,能提高室颤阈值,增强心肌收缩力,保护缺血心肌,且有明显抗血小板聚集和降压作用,可用于治疗慢性或充血性心力衰竭(CHF)。在 CHF 常规治疗的基础上加用黄连素和硫酸镁<sup>[8]</sup>,可显著提高治疗 CHF 的疗效。联合治疗组显效率为 71.0%,总有效率为 93.5%,常规疗法组显效率为 40.0%,总有效率为 68.0%, $P < 0.05$ ,可见两药合用可提高抗心律失常的疗效,且能增加心肌氧供,减少氧耗,增强心肌收缩力,降低心脏负荷,使心衰明显改善。

## 3 治疗糖尿病

黄连素除具有抗升糖激素作用外,还具有促进胰岛  $\beta$  细胞再生与恢复作用。黄连素加小剂量达美康治疗老年 II 型糖尿病<sup>[10]</sup>较单用达美康疗效显著。方法:实验组黄连素 0.3 ~ 0.5g/次,3 次/d,达美康 80mg/d,口服;达美康组单服达美康 80 ~ 160mg/d;黄连素组单服黄连素 0.3 ~ 0.5g/次。结果:实验组总有效率为 95%,达美康组总有效率为 70%,黄连素组总有效率为 72.73%。

谷维素和黄连素联合治疗糖尿病<sup>[11]</sup>总有效率为 89.3%。谷维素通过调节植物神经功能和机体免疫功能,减少了外周胰岛素抵抗,提高了胰岛素生物效应,使血糖降低。谷维素与黄连素合用有协同效应,副作用小,不易发生低血糖反应。

黄连素合六味地黄丸治疗 II 型糖尿病有明显疗效,长期服用无明显副作用,不产生耐药性,有长效的降血糖作用,可使患者血糖长期稳定在正常范围,且不产生糖尿病并发症或可延缓糖尿病并发症发生<sup>[12]</sup>。

黄连素和糖泰 II 号联用可纠正磺脲类降糖药物的继发性失效,可作为“胰岛素增敏剂”长期与磺脲类降糖药物合用治疗 II 型糖尿病<sup>[13]</sup>。

## 4 治疗胃病

近年发现,黄连素用于治疗胃炎和胃十二指肠溃疡,效果令人满意。

多项研究证实幽门螺杆菌(HP)是消化性溃疡的主要致病因素之一,故在抗酸及黏膜保护剂的传统治疗的基础上,应加用抗 HP 药物。黄连素和雷

尼替丁联合应用治疗消化性溃疡<sup>[14]</sup>,总有效率为 87.5%,较单用雷尼替丁效果好( $P < 0.01$ )。黄连素口服不易吸收,胃内浓度高,对 HP 敏感,有杀灭 HP 的作用,阻止胃上皮化生,促进溃疡愈合。雷尼替丁属  $H_2$  受体拮抗剂,能抑制胃酸分泌,降低胃蛋白酶活性,促进溃疡愈合。两药合用,可提高治愈率,降低复发率,且副作用小,尤其是对青霉素过敏者及肝功能不良者也适用。

黄连素与维霉素治疗浅表性胃炎<sup>[15]</sup>效果较单用维霉素疗效显著,两药合用有协同效应。方法:实验组黄连素 0.8 ~ 1.0g/次,维霉素 1.0g/次,均口服,3 次/d,3 周为 1 疗程。对照组维霉素 1.0g/次,维生素 B 片 2 片/次,均口服,3 次/d,3 周为 1 疗程。结果:实验组总有效率为 81.25%,对照组总有效率为 56.25%,( $P < 0.05$ )。

另据报道,黄连素并吗丁啉治疗慢性萎缩性胃炎,1 周后症状缓解率达 84.61%,4 周后胃炎的治愈率达 92.31%<sup>[16]</sup>,同单用黄连素的对照组比较, $P < 0.01$ ,具有统计学意义。

## 5 在器官移植中的应用

环孢素 A( $C_sA$ )是器官移植中常用的免疫抑制剂,有毒副作用,还导致感染和恶性肿瘤。盐酸黄连素与  $C_sA$  合用可明显升高  $C_sA$  的血药浓度,使移植受者服用  $C_sA$  剂量显著减少,减轻  $C_sA$  的不良反应,有助于提高移植存活率。某患者肾移植术后服  $C_sA$ 、霉酚酸酯、强的松等抗排异,服用黄连素前 3 天测  $C_sA$  血药浓度为 212.33ng/mL,服用黄连素 0.3g,3 次/d 后 12d,测  $C_sA$  血药浓度为 516.08 ng/mL<sup>[17]</sup>。其主要机理可能是黄连素对细胞色素 P450 酶和红霉素 N-脱甲基酶有强抑制作用<sup>[18]</sup>,还能抑制肠道 P-糖蛋白,抑制肠蠕动,影响  $C_sA$  在肠道的通过速度,从而影响其吸收过程<sup>[19]</sup>。且  $C_sA$  价格十分昂贵,一般每位肾移植受者年均支出  $C_sA$  药费 3 ~ 5 万元, $C_sA$  伍用黄连素后血药浓度可增加 75%,使其剂量减少,可减轻病人的负担<sup>[20]</sup>。

## 6 治疗胆囊炎

黄连素合并西沙比利治疗慢性胆囊炎<sup>[21]</sup>取得较好疗效。黄连素除有抗菌作用外,尚有抗血小板聚集作用,能改善胆囊黏膜血供,修复病变胆囊黏膜。西沙比利除有促进胃排空外,尚对调节紊乱的胆道平滑肌舒缩功能有一定作用。两药合用有协同作用。

## 7 治疗皮肤病

黄连素清热燥湿,泻火解毒,对葡萄球菌、链球菌、痢疾杆菌、大肠杆菌等有抑制作用,还有抗病毒和增强白细胞吞噬能力的作用,可用于治疗皮肤病。黄连素加绿药膏治疗脓疱疮<sup>[22]</sup>获得较好疗效。绿药膏具有良好的抗菌排脓作用,与黄连素粉末混合后可加强抗菌、消炎消肿、止痒、吸湿作用,保护溃疡创面,促进疱疹干燥结痂,使干痂脱落后不留瘢痕,可缩短脓疱疮的愈合时间。黄连素炉甘石洗剂治疗新生儿脓疱疮<sup>[23]</sup>取得满意疗效。炉甘石洗剂对皮肤有干燥、收敛、消炎作用,与黄连素合用可增强燥湿泻热、消炎解毒作用,使其消炎、干燥、收敛作用更为突出,明显缩短治愈时间,同用0.2%的龙胆紫溶液的对照组比较, $P < 0.01$ ,且未出现不良反应。

黄连素加盐酸环丙沙星治疗褥疮<sup>[24]</sup>有较好效果。方法:创面周围皮肤常规消毒,无菌生理盐水冲洗创面后拭干,将非糖衣黄连素研成粉末,加盐酸环丙沙星溶液调成软膏状,覆盖于创面,每日2次,7d为1疗程。结果:通过2个疗程的观察,总有效率为100%,治愈率为90.91%。且黄连素与环丙沙星无配伍禁忌,对创面刺激小,使用中未见毒副作用。

## 8 治疗细菌性痢疾

黄连素是一种广谱抗生素,对痢疾杆菌等作用显著,临床常用黄连素保留灌肠治疗小儿细菌性痢疾<sup>[25]</sup>。用0.9%生理盐水清洁洗肠,黄连素加地塞米松保留灌肠有效率为97.5%,较单用黄连素保留灌肠效果有明显提高。黄连素有抗菌作用,地塞米松有抗炎、抗毒素、抗过敏作用,减轻肠黏膜水肿和渗出,促进肠黏膜的恢复,减轻中毒症状,两药合用有协同作用。应用氟喹诺酮类药物和黄连素联合治疗细菌性痢疾,可提高氟喹诺酮类药物对菌痢的疗效<sup>[26]</sup>。可能是由于黄连素对志贺氏菌携带的耐药性质粒具有消除作用,可阻止耐药性扩散,减少氟喹诺酮类药物耐药性的发生<sup>[27]</sup>。

## 9 治疗甲状腺机能亢进

黄连素联合抗甲状腺药物治疗甲状腺功能亢进<sup>[28]</sup>,取得满意疗效。方法:治疗组口服黄连素0.4g,3次/d,丙基硫氧嘧啶每天300mg(甲基咪唑30mg),普萘洛尔30mg,多抗甲素30mg,分3次服用;待甲状腺功能恢复正常,加服甲状腺片,每天20mg,并维持治疗,总疗程为1.5年。对照组除不用黄连素外,其余同治疗组。结果:两组血清 $FT_3$ 、

$FT_4$ 均下降明显,TSH均上升明显,无明显差异。但治疗组临床症状基本控制时间较对照组明显缩短,且甲状腺肿大和眼突加重例数较对照组明显减少。可见黄连素和抗甲状腺药物联合应用治疗甲亢有协同作用。其机制不明,据推测可能是由于治疗肠道的耶尔森菌的感染后,有利于甲亢的控制。

可见,黄连素在心律失常、心衰、高血脂、高血压、糖尿病、胃肠炎、胆囊炎、细菌性痢疾等疾病的治疗中和相应的西药联用都存在广泛的协同作用,能增加治疗效果并降低副作用,减少不良反应的发生。黄连素在多种炎症疾病的治疗中都发挥了其抗菌、抗病毒、抗原虫的强大作用,由于黄连素自身清热燥湿、清心除烦、泻火解毒的功效,黄连素必将在抗炎、增强机体免疫系统机能、抑制细菌耐药性、抗肿瘤以及抗缺氧等方面发挥其协同并治疗作用。同时也证明了中西药联合用药在疾病的治疗中起到了扬长避短、相互促进的作用,我们可以更加深入的挖掘和研究中西药联合用药的潜在优势,将祖国医药学更加发扬光大。

## 参考文献:

- [1] 闻菊生. 黄连素合罗通定治疗频发室性早搏的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2000,9(2):132.
- [2] 汪忠诚,曾伊莉,傅元勇. 黄连素与美西律治疗室性期前收缩的疗效比较[J]. 中国中西医结合急救杂志,2003,10(3):186.
- [3] 戴长蓉,罗来源. 黄连素与吡那地尔对豚鼠心房的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学,2001,6(3):277.
- [4] 张雅萍. 100例谷维素与黄连素合用治疗老年人室性早搏的临床观察[J]. 哈尔滨医药,2002,22(6):14.
- [5] 黄伟民. 黄连素治疗室性快速性心律失常50例疗效观察[J]. 实用内科杂志,1985,5:5872.
- [6] 李宝馨,杨宝峰,郝晓敏. 黄连素单用及合用谷维素在家兔及健康志愿者体内的药代动力学研究[J]. 中国药理学杂志,2000,35(1):33.
- [7] 刘培泉,刘梅,王爱国. 美西律与黄连素合用治疗顽固性频发室性早搏[J]. 中原医刊,2002,29(6):50.
- [8] 李文控,刘宝洁,苏红芝. 黄连素的临床新用途[J]. 广西医学,2000,22(5):1009.
- [9] 徐雄鹰. 黄连素联用硫酸镁治疗充血性心力衰竭31例[J]. 中国中西医结合杂志,1996,16(2):77.
- [10] 崔星来,陶永. 黄连素加小剂量达美康治疗老年II型糖尿病的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,1993,13(10):620.
- [11] 常新荣. 谷维素和黄连素联合治疗糖尿病疗效观察[J]. 洛阳医学专报,1999,17(2):126.
- [12] 陈莉,张耀锋,张玉. 黄连素合六味地黄丸治疗II型糖尿病123例[J]. 国医论坛,2002,17(2):37.
- [13] 张大鹏,余冬云,连美,等. 糖泰II号加黄连素纠正磺脲类降糖药物继发性失效的研究[J]. 河南医药信息,2000,8(12):46.

- [14] 闭志江. 黄连素加雷尼替丁治疗消化性溃疡 48 例疗效观察[J]. 右江医学,1996,24(2):55.
- [15] 余锁霖. 黄连素与维霉素治疗浅表性胃炎 32 例分析[J]. 中原医刊,1999,26(12):42.
- [16] 张健桂. 52 例慢性萎缩性胃炎应用黄连素并吗丁啉疗效观察[J]. 基础医学与临床,1995,S1:23
- [17] 陈秀. 黄连素影响环孢霉素 A 的全血药物浓度两例报告[J]. 湖南医学,2002,13(10):92.
- [18] 李馨,吴笑春,辛华雯,等. 盐酸黄连素对环孢素 A 增效作用的药物动力学研究[J]. 华南国防医学杂志,2002,16(1):12.
- [19] 吴笑春,辛华雯,李馨,等. 合用黄连素前后环孢素 A 的健康人体药动学研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2003,8(2):136.
- [20] 吴笑春,李馨,辛华雯,等. 盐酸小檗碱与环孢素 A 合用的药物经济学研究[J]. 华南国防医学杂志,2002,16(1):8.
- [21] 张宝群. 黄连素合并西沙比利治疗慢性胆囊炎 26 例初步观察[J]. 江苏医药,1995,21(8):526.
- [22] 朱兴珠,钟宝香. 绿药膏加黄连素治疗脓疱疮[J]. 海峡药学,1994,6(4):70.
- [23] 陈鲁媛,张发力,王建华. 黄连素加甘石洗剂治疗新生儿脓疱疮 58 例[J]. 山东医药,2003,43(16):52.
- [24] 张优琴,章亚娟,张骞倩,等. 黄连素加环丙沙星对褥疮的临床疗效观察[J]. 解放军护理杂志,2000,17(5):12.
- [25] 李彦梅,张燕君. 黄连素与地塞米松灌肠治疗小儿菌痢 40 例[J]. 中医药学报,1995,3:38.
- [26] 唐黎,张继芳,钱梅艳,等. 氟喹诺酮类药物联用黄连素治疗细菌性痢疾的疗效观察[J]. 中国医师杂志,2003,5(3):410.
- [27] 李立津,王哲,胡文芝. 氟哌酸和黄连素对志贺菌耐药性质粒消除研究[J]. 中华传染病杂志,1994,12(1):4.
- [28] 田焕云,田鲁. 黄连素联合抗甲状腺药物治疗甲状腺机能亢进疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志,2003,23(5):185.

收稿日期:2005-03-25

(上接第 272 页)

表 1 大鼠胃粘膜萎缩程度情况

	有效动物数	轻度	中度	重度	发生率(%)
模型 1 组	13	2	3	1	46.15 *
模型 2 组	15	4	6	1	73.33
正常对照	10	0	0	0	0

注: \* 与模型 2 组比较  $p < 0.05$

### 3 讨论

胃癌前病变是一类容易发生癌变的胃粘膜病理组织学变化,即胃粘膜萎缩性变化伴有异型增生和肠上皮化生。一些学者认为,从正常胃粘膜经萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生至胃癌,是胃粘膜多步骤癌变的发展过程。建立理想的动物胃癌前病变模型是进行癌前病变各种实验研究的基础,MNNG 是一种不依赖于酶的代谢作用,能够直接作用于胃肠道黏膜,引起癌变的活性致癌剂,其致癌机理可能是导致细胞 DNA 的损伤而引发癌症,故常被用来诱发实验性胃癌或癌前病变。在致癌剂诱发大鼠胃癌实验中,其胃癌发生率不仅与致癌剂的浓度和给药时间有关,而且还和其他因素有关,其中胃粘膜的反复损害是一个重要条件,其原因可能为黏膜增殖细胞带的暴露、细胞的活跃再生与再生干细胞对致癌剂的感受性和异变性的异常增高所致<sup>[6]</sup>。我们选择致癌剂 MNNG 的同时,有别于常用的 60℃ 热糊灌

胃造模<sup>[7]</sup>,改用 40% 乙醇,同时联合饲喂雷尼替丁,饥饿失常,建立胃癌前病变模型,结果发现其胃粘膜萎缩的发生率较单纯应用致癌剂 MNNG 明显增高,同时时间由文献报道的 35 周缩短为 20 周,是一个较为理想的胃癌前病变的模型,可用于胃癌前病变的发生机理及药物对其防治疗效作用等的研究。

模型组中出现较高的死亡主要原因在于 MNNG 的毒性作用,以及在实验中采用较小年龄的大鼠所致的。

### 参考文献:

- [1] 王少明. 胃粘膜癌前病变实验动物模型研究进展[J]. 福建中医药杂志,2001,(5):25.
- [2] 项柏康. 胃癌前病变研究的现状与前景[J]. 浙江中医学院学报,1998,22(2):2.
- [3] 严茂祥,陈芝芸. 大鼠胃癌前病变模型的建立[J]. 浙江中医学院学报,1998,22(2):3.
- [4] 单兆伟. 胃舒胶囊防治萎缩性胃炎癌前病变的实验研究[J]. 华人消化杂志,1998,6(10):897.
- [5] 李春启. 实验动物胃粘膜癌前病变的模型建立、发生机理及其逆转治疗的研究[J]. 第三军医大学学报,1994,16(1):5.
- [6] 李义清,宋伯根,石红军等. 胃粘膜损伤与抗损伤在胃癌发病中的重要作用[J]. 中华消化杂志,1992,12(2):30.
- [7] 严茂祥,陈芝芸,项柏康,等. 大鼠胃粘膜癌前病变模型的建立[J]. 浙江中医学院学报,1998,22(2):3.

收稿日期:2005-02-01