

# 天然抗焦虑药卡瓦胡椒的研究进展

贾鑫明, 黄 矛, 李万亥(第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433)

**摘要:**目前草药疗法已在世界各国比较流行。欧亚许多国家用多种草药制成补充物投入市场,并进行了大量研究;据统计,在美国大约有 500 万人服用各种草药制成的补充物。胡椒科植物卡瓦胡椒具有抗焦虑、镇静催眠、局部麻醉、抗惊厥等作用,且未观察到药物依赖性等优点而在欧洲和美国临床应用。1990 年,德国联邦卫生局批准卡瓦胡椒治疗焦虑症。本文介绍卡瓦胡椒的化学成分、临床前药理学研究、临床研究和药物耐受性及不良反应等研究进展。

**关键词:**卡瓦胡椒;抗焦虑;镇静催眠

中图分类号: R287      文献标识码: A      文章编号: 1006- 0111(2001)04- 0233- 05

焦虑症又称焦虑性神经官能症(anxietyneurosis),指持续性神经紧张或发作性惊恐状态,并伴有头晕、胸闷、心悸、口干、尿频、尿急、出汗、震颤等植物神经功能障碍和运动性不安。关于焦虑症的发病率,国内外资料不尽相同,低的 4%,高者 16%。20 世纪 50 年代末以前,焦虑症的药物主要采用镇静催眠药,如巴比妥类,这类药不仅效果不佳而且有宿醉(hangover)、耐受性和依赖性副作用。苯骈二氮草类药物问世后,一直成为抗焦虑症主要药物。由于这类药除了抗焦虑作用外,还有致遗忘、耐受性和依赖性副作用。无上述副作用的抗焦虑药

一直是人们追求的理想药物。近年来在欧洲和美国应用抗焦虑药卡瓦胡椒取得一些进展。

热带多年生胡椒科灌木卡瓦胡椒 *Piper methysticum* Forst (Piperaceae) 主要分布在南太平洋岛国,包括斐济、东加岛、玻里尼西亚、马来群岛、密克罗尼西亚、新几内亚等。卡瓦胡椒在美国和欧洲主要被用来治疗中度综合性焦虑症;1990 年,德国联邦卫生局批准卡瓦胡椒治疗焦虑症。除上述作用外,卡瓦胡椒还具有镇静催眠、肌肉松弛、局部麻醉、抗真菌以及治疗哮喘、某些皮肤疾病、肥胖等作用<sup>[1]</sup>。

表 3 碳源利用结果(n= 2)

菌株	葡萄糖	麦芽糖	蔗糖	乳糖	果糖	棉子糖	半乳糖	木糖	来苏糖	阿拉伯糖	鼠李糖	山梨糖	菊糖	乳糖醛酸
5015	++	++	++	+	++	-	+	++	+	+	+	+	++	-
5016	++	3+	++	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-
5017	++	++	3+	+	++	++	+	+	++	+	+	++	+	-
5021	++	++	++	++	++	+	++	+	+	++	+	++	++	-
5029	++	3+	3+	++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	-
5032	++	++	+	+	++	+	+	++	+	+	+	-	+	-
5035	++	3+	3+	++	3+	++	++	++	+	++	++	++	++	-
9001	++	++	3+	+	++	+	+	++	+	++	++	+	+	+

糖等少数糖类的利用;土曲霉能利用全部糖类。据此可将 7 种红曲霉分成 4 类并与土曲霉相区别。变红红曲霉和紫红曲霉能使明胶水解,其它 5 种则不能水解明胶。因此氮源、碳源和明胶水解反应等生理学特性用作红曲霉分类的生化指标具有一定的价值,也为中药红曲的研究提供了科学依据。

**参考文献:**

[1] 傅金泉. 中国红曲及其实用技术[M]. 北京:中国轻工业出版社

社,1997. 23~ 85.  
 [2] 宋洪涛, 宓鹤鸣, 郭 涛. 中药红曲的研究进展[J]. 药学实践杂志, 1999, 17(3): 54.  
 [3] 李钟庆. 红曲霉属的一个新种[J]. 微生物学报, 1982, 22(2): 118.  
 [4] 布谷昭, 志水数史, 八木和幸, 他. 红曲した利用食品の開発[J]. 食品と开发, 1986, 23(1): 51.  
 [5] 诸葛健, 王正祥. 工业微生物实验技术手册[M]. 第 2 版. 北京:中国轻工业出版社, 1994. 202~ 265.

## 1 化学成分

卡瓦胡椒的主要活性成分是  $\alpha$ -吡喃酮类( $\alpha$ -pyrones) 化合物。近年来对卡瓦胡椒的单个活性成分的研究, 目前主要采用气-液色谱法(GLC) 和高效液相色谱法(HPLC), 对  $\alpha$ -吡喃酮类化合物在卡瓦胡椒原植物中含量和分布研究较少。卡瓦胡椒依茎部颜色分为黑色或白色两种, 但二者中活性成分的含量和分布无明显差异。卡瓦胡椒的根、茎、叶部的活性成分含量和分布却存在明显差别。GLC 研究<sup>[2]</sup> 发现卡瓦胡椒根部主要含有醉椒素(kawain) 和去甲氧基甲氧基醉椒素(desmethoxyangonin); 而茎和叶主要含有二氢醉椒素(dihydrokawain) 和二氢麻醉椒苦素(dihydromethysticin); 根和茎部还含有一定量的甲氧基醉椒素(yangonin); 另外, 叶部主要含有生物碱麻醉椒碱(pipermethystine)。卡瓦胡椒各主要活性成分的含量和分布, 经 HPLC 测定得到与上述相似结果<sup>[3]</sup>; 另外还发现根部含有一定量的麻醉椒苦素(methysticin), 而甲氧基醇椒素的含量比 GLC 测定的结果低。此外, 还含有 flavodol in A、B 等。

## 2 临床前药理学研究

$\gamma$ -氨基丁酸(GABA) 是中枢系统内重要的抑制性递质, 广泛分布于中枢神经, 估计约 20% ~ 30% 的中枢突触是以 GABA 作为其中枢神经递质。介导 GABA 中枢效应的受体至少包括 GABA<sub>A</sub> 和 GABA<sub>B</sub>, GABA<sub>A</sub> 属于离子通道受体超家族, 而 GABA<sub>B</sub> 属于 G 蛋白耦联受体超家族。从大量实验研究已知, GABA<sub>A</sub> 受体是很多临床常用的镇静、催眠和抗焦虑药作用的靶受体。苯二氮草类(benzodiazepine, BDZ) 与 GABA<sub>A</sub> 受体上 BDZ 位点结合, 通过复杂的受体构象改变而增强对 GABA<sub>A</sub> 受体的作用。GABA 作用于 GABA<sub>A</sub> 受体上的结合位点, 使神经细胞膜的氯离子通透性增加, 在大多数情况下因细胞内离子浓度低于细胞外, 氯离子顺浓度差进入细胞内, 细胞内膜电位增大而产生超极化, 兴奋性也相应下降<sup>[4]</sup>。因此大量研究试图发现卡瓦胡椒的镇静、催眠、抗焦虑作用也与 GABA<sub>A</sub> 受体有关。

Davies 等<sup>[5]</sup> 研究发现, 卡瓦吡喃酮与小鼠突触小体膜上的 GABA<sub>A</sub> 结合位点的作用很弱且特异性差。试验中卡瓦吡喃酮的浓度为  $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \sim 1 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。麻醉椒苦素对特异性 [<sup>3</sup>H] GABA 和 [<sup>3</sup>H] 地西洋结合部位却有弱的抑制作用。因此, Davies 等推论卡瓦胡椒的药理活性不是由于卡瓦吡喃酮与 BDZ 结合部位或 GABA<sub>A</sub> 受体的直接相互作用。

脂溶性的卡瓦吡喃酮实质上是与脂质膜相结合, 从而对 GABA<sub>A</sub> 受体进行非特异性调控。Jussolie 等<sup>[6]</sup> 发现, 卡瓦胡椒脂溶性提取物可介导 [<sup>3</sup>H] muscimol 对小鼠不同脑组织的 GABA<sub>A</sub> 受体的结合剂量依赖性地增高约 358%。这一结果显示了由于卡瓦吡喃酮介导, GABA<sub>A</sub> 结合位点数目显著增多。然而卡瓦吡喃酮的 IC<sub>50</sub> 为  $200 \sim 300 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。因此, Jussolie 等也不否认卡瓦吡喃酮与脂质膜的非特异性作用。另外, Georg 等<sup>[7]</sup> 研究发现,  $0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的 (+) - 醉椒素、(+ ) - 麻醉椒苦素和 (+ ) - 二氢麻醉椒苦素,  $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的 (+ ) - 二氢醉椒素对特异性 [<sup>3</sup>H] bicucullinmethochloride ([<sup>3</sup>H] BMC) 结合最大增加约 18% ~ 28%。与地西洋相比, 至少需要比地西洋大 10 倍浓度的卡瓦吡喃酮才能呈现最大调节活性。而甲氧基醉椒素使特异性 [<sup>3</sup>H] BMC 结合力增高约 21%; 去甲氧基醉椒素对 GABA<sub>A</sub> 受体无影响。因此, Georg 等经结构比较研究得出推论, 二氧烯醇酯(dienolide) 的芥环甲氧基与 GABA<sub>A</sub> 受体结合中起重要作用, 而缺乏双键的烯醇酯(enolide) 是其调节活性强弱的关键结构。

由于卡瓦胡椒的脂溶性复合物可以增强 GABA<sub>A</sub> 受体与配体的结合力<sup>[7]</sup>。因此, 不能排除卡瓦吡喃酮与 GABA<sub>A</sub> 受体复合物以非特方式相互作用的可能性。另一方面, 卡瓦吡喃酮在实验浓度  $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  所表现的调节活性以及活性与结构的关系, 似乎表明卡瓦吡喃酮特异性与受体的不同结合区进行结合。卡瓦吡喃酮如何与 GABA 受体作用尚待进一步证实。

近期研究证明, 局部麻醉药如利多卡因、抗帕金森病药美金刚(memantine) 及抗癫痫药如卡马西平和苯妥英, 都可阻断电压依赖性和频率依赖的钠离子通道<sup>[8]</sup>。但由于上述药物能产生中枢神经副作用、心脏毒性反应和胃肠道功能紊乱, 因而限制了在临床上使用。Gleitz 等<sup>[9]</sup> 研究发现卡瓦胡椒提取成分 (+) - 麻醉椒苦素和 (±) - 醉椒素也具有局部麻醉和抗惊厥作用, 并且是通过阻断电压依赖性钠离子通道发挥作用的。试验中, (+) - 麻醉椒苦素和 (±) - 醉椒素的浓度约为  $1 \sim 400 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; (+) - 麻醉椒苦素和 (±) - 醉椒素可促进钠离子通道膜的去极化, 增高膜稳定电压; 并且有明显促进钠离子通道失活而阻碍钠离子通道复活的作用; 但未见二者有阻断频率依赖的钠离子通道的作用。因此, Gleitz 等认为 (+) - 麻醉椒苦素和 (±) - 醉椒素是与失活的钠离子通道结合, 从而延长了钠离子通道失活时

间。这一假设有利于解释(+) - 麻醉椒苦素和(±) - 醉椒素的显著阻断电压依赖性钠离子通道作用; 因为,在校正膜稳定电压值时,大多数钠离子通道处于失活状态而阻断作用较显著。近来 Gleitz 等<sup>[10]</sup>又发现卡瓦胡椒提取成分醉椒素、二氢醉椒素和二氢麻醉椒苦素可非竞争性、非立体异构性抑制电压依赖性钠离子通道 2 区的 [<sup>3</sup>H] - batrachotoxinin-A20- $\alpha$ -benzoate([<sup>3</sup>H] - BTX)。至于这种作用是否是卡瓦吡喃酮与钠离子通道蛋白的直接作用,还是与脑细胞脂溶物的相互作用造成,尚未证明。张川里等<sup>[11]</sup>用幼年大鼠研究了出现连续性癫痫样放电的基础上进行卡瓦吡喃酮及其同分异构体对癫痫样放电抑制作用的比较实验。观察到醉椒素、二氢醉椒素、麻醉椒苦素和二氢麻醉椒苦素分别溶于含有二甲基亚砷(终浓度小于 0.1%)的低镁溶液中,对癫痫样放电无抑制作用。药物作用比较实验结果表明:200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度时醉椒素、二氢醉椒素、麻醉椒苦素和二氢麻醉椒苦素可以完全抑制晚期连续性癫痫样放电;药物浓度进一步降低到 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,醉椒素、麻醉椒苦素和二氢醉椒素仍然有效抑制晚期放电,其中醉椒素和麻醉椒苦素的抑制作用最强。这些化合物对晚期连续性癫痫样放电的抑制作用顺序为醉椒素=麻醉椒苦素>二氢醉椒素>二氢麻醉椒苦素。

已知抗焦虑药可通过多种机制影响神经递质的突触功能。神经递质是神经元与另一神经元传递信息的小分子物质。突触是神经元末梢与另一神经元邻接的结构。神经递质通常是氨基酸及其衍生物,它从神经末梢释放,弥散入突触裂隙,与靶细胞外表面的特殊受体相互作用。这些受体可以位于突触后或突触前(自身受体)。此外,某些释放出的递质被神经末梢回收一种称为回摄或重摄取(reuptake)的过程,以防止神经递质过度作用于受体。神经递质的迅速降解也可以降低突触间隙中递质分子的水平。经典抗焦虑药是几种不同类型神经递质受体的拮抗剂,可影响组胺(H<sub>1</sub>及 H<sub>2</sub>),乙酰胆碱, $\alpha_1$ -及  $\alpha_2$ -肾上腺能,多巴胺 D<sub>2</sub> 及 5-羟色胺能受体。Gleitz 等<sup>[12]</sup>研究证明卡瓦胡椒提取成分(+) - 麻醉椒苦素、(+) - 醉椒素、(±) - 醉椒素可非立体异构性阻断小鼠大脑皮层和海马部位突触小体上的去甲肾上腺素(NE)受体,但对 5-羟色胺受体无影响。试验中,(±) - 醉椒素和(+) - 醉椒素浓度高于 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,对去甲肾上腺素受体就有显著的阻断作用;对去甲肾上腺素受体阻断的 IC<sub>50</sub>分别为

(±) - 醉椒素 48.7 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和(+) - 醉椒素的和 59.6 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ;在浓度高达 400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,(±) - 醉椒素和(+) - 醉椒素对去甲肾上腺素受体的阻断率约为 70-80%。(+) - 麻醉椒苦素与(±) - 醉椒素和(+) - 醉椒素相比,对去甲肾上腺素受体的阻断作用较弱。然而(+) - 麻醉椒苦素、(±) - 醉椒素和(+) - 醉椒素浓度高达 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时也未见对 5-羟色胺受体有明显阻断作用。上述结果表明卡瓦吡喃酮类对于单胺类物质的抑制作用与其抗焦虑活性有关。

### 3 临床研究

到目前为止,已有 15 个以上的临床随机、双盲、安慰剂对照研究卡瓦胡椒的报道<sup>[13]</sup>。客观指标主要为 EEG 和心理测验,使用最多的是汉密尔顿焦虑量表(HAMA)。服用卡瓦胡椒提取物后,EEG 并未发现有任何改变。不同的研究小组分别对 40 名有明显更年期症状的更年期妇女,58 名至 164 名焦虑患者进行了研究,结果十分类似。1990 年,对 38 名患有焦虑症的病人进行为期 6wk 服用(±) - 醉椒素或地西洋对照研究。通过自我评定焦虑值和焦虑状态调查发现,二者对焦虑症的缓解效果相同。然而,与地西洋不同的是,未观察到卡瓦胡椒产生成瘾性以及如嗜睡、眩晕、头痛、头晕等不良反应。这一研究证实了(±) - 醉椒素具有与地西洋同样的抗焦虑作用且危险性较小<sup>[14]</sup>。

1991 年,对 50 名患有焦虑症的病人进行为期 4wk 试验中,一半病人每天分 3 次共服用 100mg 卡瓦胡椒提取物 WS1490(含卡瓦吡喃酮 70%),另一半病人服用安慰剂。1wk 周后服用 WS1490 组焦虑程度就有所改善,试验结束时焦虑程度的改善更为明显,并且未见服用 WS1490 产生副作用<sup>[15]</sup>。1993 年,对 12 名自愿者进行的一项研究中,比较了 WS1490 和地西洋对精神功能的作用。研究发现地西洋可降低人的认知能力而卡瓦胡椒无此作用。试验中服用地西洋组对反应时间和回答问题的正确率明显降低,而服用卡瓦胡椒组对反应时间和认知能力基本未改变。然而还需进一步研究证实卡瓦胡椒的作用。这一研究也为合理服用卡瓦胡椒对人的精神功能包括记忆和心智无损害提供了依据<sup>[16]</sup>。1997 年 1 月,Volz 等<sup>[17]</sup>报道了对卡瓦胡椒抗焦虑作用进行了到目前为止最为谨慎的研究,结果显示卡瓦胡椒有效但起效慢。只在服用 8wk 后效果才显现。这项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的研究是在德国进行的。受试者包括 101 位患有广泛性焦虑症、强制性障碍或

恐怖症的门诊病人,服用的是德国生产的卡瓦胡椒脂溶性提取物 WS1490(含卡瓦吡喃酮70%)。各组连续服用24wk WS1490或安慰剂,其中每天3次共服100mg WS1490。采用几种标准化精神试验包括汗密尔顿焦虑量表(HAMA)测量焦虑程度。8wk后,服用WS1490组与服用安慰剂组相比焦虑程度有很明显的改善。这种差别在12wk和24wk后更为明显。到24wk时,服用WS1490组的平均HAMA评分从治疗前的30.7降到9.9。服用WS1490组中53%症状有明显改善而服用安慰剂组只有30%。并且未见明显副作用。这是首次对卡瓦胡椒的抗焦虑作用进行的长期临床试验。以上研究证实了卡瓦胡椒的抗焦虑作用。更为重要的是卡瓦胡椒似乎比多数抗焦虑药副作用少。例如近期研究发现卡瓦胡椒并不减少反应时间却能集中注意力。

综上所述,卡瓦胡椒具有与地西洋类药物类似的抗焦虑作用而不良反应较少,HAMA焦虑评分明显低于安慰剂,与地西洋类药的疗效类似。

#### 4 药物耐受性及不良反应

卡瓦胡椒在南太平洋各岛国有着悠久的历史,土著人用它制成“卡法”酒长期饮用,未见明显的不良反应。Duffield等<sup>[18]</sup>研究了卡瓦胡椒水溶性和脂溶性提取物对小鼠产生的耐受性。试验中,水溶性提取物使小鼠很快就产生了药物耐受性,其每天最低剂量 $50\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 连续给药3d就会产生耐受性,因此可以肯定的是卡瓦胡椒水溶性提取物的药物耐受性;而其脂溶性提取物连续7wk每天最低剂量为 $100\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 也未产生任何耐受性,每天两次给药剂量提高到 $150\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 也只在3wk内产生了轻微的耐受性,而且接下来的2wk内其耐受性未进一步发展。为了证实其已知的耐受性,每天注射 $166\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 卡瓦胡椒脂溶性提取物,结果在进行试验的3wk内未观察到明显的药物耐受性。

英国人James首次报道了卡瓦胡椒对皮肤的不良反应即造成鳞片状皮肤,这可能与胆固醇的代谢有关。Mathews等<sup>[19]</sup>报道了超剂量服用卡瓦胡椒提取剂对健康状况的影响。研究者对Arnhem岛土著社会的39名卡瓦胡椒服用者和34名非卡瓦胡椒服用者进行了健康状况评测,其中20名被访者是超大剂量服用者(最小用量 $440\text{g}/\text{wk}$ ),15名被访者是超剂量服用者( $310\text{g}/\text{wk}$ ),4名被访者间断服用( $100\text{g}/\text{wk}$ )。大剂量卡瓦胡椒服用者大都抱怨健康状况很差和脸部增胖,并都有典型的鳞片状疹和膝跳反射增强。超大剂量服用者体重减少约20%,

且谷酰基转移酶( $\gamma$ -glutamyltransferase)活性增加。卡瓦胡椒服用者的白蛋白、血浆蛋白、尿素氮和胆红素水平都有所下降,高密度脂蛋白胆固醇水平有所提高。卡瓦胡椒服用者通常有血尿症,尿比重下降且尿酸化。服用卡瓦胡椒与红细胞体积增大、血小板体积减小和淋巴细胞数目减少有关。卡瓦胡椒服用者的气短与静息心电图很高的P波有关,这也暗示了肺性高血压的发生。与其他土著人群一样,服用卡瓦胡椒者存在肺活量减小、高密度的乙型肝炎表面抗原阳性和高发病率。但是,这些不良反应的剂量是临床使用剂量的100倍以上。

最近有个案报道<sup>[13]</sup>,卡瓦胡椒提取剂与阿普唑仑合用,可导致昏迷。因此,服用卡瓦胡椒提取物时要尽量避免与那些尚未经临床验证的化学药物合用。

#### 5 结语

在南太平洋各岛国,卡瓦胡椒一直被土著人作为社交和欢庆时的饮品。而且土著人发现卡瓦胡椒具有治疗头痛、肥胖、睡眠障碍,也可作为应激和焦虑症的天然药物疗法。长期以来,卡瓦胡椒被人们广泛使用,因此它具有安全使用的悠久历史。在欧洲和美国,卡瓦胡椒由于具有抗焦虑作用为越来越多的人所知。卡瓦胡椒未显示成瘾性且服用正常量不会产生明显副作用。临床研究也为卡瓦胡椒的抗焦虑作用和使用安全性提供了依据。

#### 参考文献:

- [1] 潘勤. 卡瓦胡椒——南太平洋最受人尊敬的植物药[J]. 国外医学植物药分册, 1999, 14(1): 18.
- [2] Roger MS. Kavalactones in *Piper methysticum* from Fiji[J]. Phytochemistry, 1983, 22(4): 11055.
- [3] Roger MS, Thakrar H, Arowalo TA, et al. High-performance liquid chromatography of kava lactones from *Piper methysticum* [J]. JChromatogr, 1984, 283: 303.
- [4] 郭文, 王丽. 苯二氧草类受体的结构功能与苯二氮草类耐受性和依赖性机制的研究进展[J]. 中国药理学通报, 1999, 15(2): 111.
- [5] Davies LP, Drew CA, Duffield P, et al. Kava pyrones and resin: Studies on GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> and benzodiazepine binding sites in rodent brain[J]. Pharmacol Toxicol, 1992, 71: 120.
- [6] Jussofie A, Schmitz A, Hiemke C. Kavapyrone enriched extract from *Piper methysticum* as modulator of the GABA binding site in different regions of rat brain[J]. Psychopharmacology, 1994, 116: 469.
- [7] Georg B, Hanns H. Influence of genuine kavapyrone enantiomers on the GABA<sub>A</sub> binding site[J]. Planta Med, 1998, 64: 504.
- [8] William AC. Common modes of drug action on Na<sup>+</sup> channels: local anesthetics, antiarrhythmics and anticonvulsants[J]. Trends PharmacolSci, 1987, 8(2): 57.

(下转第241页)

布广,除脑组织外在其他各种组织和体液中均有良好分布<sup>[4]</sup>。另外,该药价格低廉、不良反应少。由于上述优点,该药在我院各临床科室中普遍使用。

大环内酯类主要用于革兰阳性菌引起的呼吸道感染以及耳鼻喉感染。我院使用的品种主要有罗红霉素片、交沙霉素片、乙酰螺旋霉素片。红霉素针剂用量很少,1年不足1000支。交沙霉素片、乙酰螺旋霉素片对治疗呼吸道感染效果好,现已取代了麦迪霉素片、红霉素片。

中成药类抗菌消炎药成分多为天然药物加工提炼而成,毒副作用小,价格适中,使用方便,有些品种疗效确切,因此深受广大患者欢迎,其购药金额及使用量均占相当比重。我院该类药使用较多的品种有双黄连冲剂、口服液和针剂,它们具有抗菌和退热作用,在呼吸内科尤其儿科很受欢迎。

硝基咪唑类、磺胺类、酰胺醇类抗感染药物临床用量很少,基本上为一些其它抗感染药物所取代。磺胺类仅复方新诺明片保持一定用量外,其他磺胺类药基本不用。由于四环素类毒副作用大,已被其他抗感染药物所取代。

调查结果显示,我院使用抗感染药物存在使用不合理现象。1999年收治病人13600名,抗感染药物金额消耗为253.01万元;2000年收治病人14100名,抗感染药物金额消耗为759.24万元。2000年比1999年收治病人仅多了500名,而抗感染金额消耗却增加了2倍。经过调查分析,造成这一不合理现象有以下几点原因:①抗感染药物联合使用频率增加,导致耐药菌株增多,抗生素用量加大。②某些

抗生素价格偏高。③销售商的误导宣传和利益诱惑致使新药、高档药使用率高。新抗感染药物进入临床无疑是对治疗感染性疾病增加了有效品种,而事实上有些新品种厂家只是将原来有的品种改变了商品名来迷惑医师或患者,这些所谓新药使用率且超过原来同一品种的几倍或十几倍。④用药不合理。存在着由于适应症不明确、疗程过长。用药起点过高、联用品种多、配伍不合理、用法不当等。另外某些医师不是根据病人的病情而是以病人的经济条件作为选用药物的前提,甚至有的医师放弃医生应尽的职责,听从病人家属的意见选用药物。总之,目前的不合理用药现象已超越了医学本身的学术范畴,而是掺杂了多种社会共同作用的结果。

笔者认为,医院药剂科应参与临床合理用药,参与调整用药结构,参与科学制订药品采购计划。药师应深入临床,协助临床医师合理用药。临床医师则应提高合理用药的意识和水平,注重医生职业道德培养,做到安全、合理、有效、经济地使用抗感染药物,对病人负责,对医院负责,使医院的经济效益和社会效益都得到提高。

#### 参考文献:

- [1] 陈新谦,金有豫.新编药理学[M].第14版.北京:人民卫生出版社,1996
- [2] 陈永福,吴学晋.儿科住院病人抗菌药物应用现状与对策[J].中国现代应用药学,2000,17(6):497
- [3] 胡文铎,崔乃杰,高仲阳.国家基本药物及新特药临床指南[M].天津:天津科技翻译出版公司,1996:15
- [4] 尉挺,徐立微.现代药物治疗学[M].北京:人民军医出版社,1995:475

收稿日期:2001-03-08

(上接第236页)

- [9] Gleit J, Magura EI, Kopaniša MV, et al. Kava extract ingredients, (+) - methysticin and (±) - kavain inhibit Voltage-operated Na<sup>+</sup> - channels in rat CA1 hippocampal neurons[J]. Neuroscience, 1997, 81(2): 345.
- [10] Gleit J, Freise J. Kavain, dihydrokawain and dihydromethysticin non-competitively inhibit the specific binding of [<sup>3</sup>H]-batrachotoxinin-A20-α-benzoate to receptor site 2 of Voltage-gated Na<sup>+</sup> channels[J]. Planta Med, 1998, 64: 458.
- [11] 张川里,崔翼龙,吴本珍.低镁引起的幼年大鼠内嗅皮层脑片电位的变化及Kava内酯的作用[J].中国应用生理学杂志,1998,14(2):129.
- [12] Seitz U, Schole A, Gleit J. [<sup>3</sup>H]-monoamine uptake inhibition properties of kava pyrones[J]. Planta Med, 1997, 63: 548.
- [13] 郑延平,林克明,Michael S. 植物提取药治疗精神疾患的新进展[J].国外医学精神病学分册,1998,25(4):193.
- [14] Lidberg D, Pitule-Schode H. D, 1 - kavain in comparison

with oxazepam in anxiety disorders. A double-blind study of clinical effectiveness[J]. Forsch Med, 1990, 108: 49.

- [15] Kinzler E, Kromer J, Lehmann E. Clinical efficacy of a kava extract in patients with anxiety syndrome: Double-blind placebo-controlled study over four weeks[J]. Arzneimittel Forsch (Drug Res), 1991, 41: 584.
- [16] Munte TF, et al. Effects of oxazepam and extract of kava roots (*Piper methysticum*) on event-related potentials in a word recognition task[J]. Neuropsychobiology, 1993, 27: 46.
- [17] Volz HP, Kieser M. Kava-kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders: a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial[J]. Pharmacopsychiatry, 1997, 30(1): 1.
- [18] Duffield PH, Jamieson D. Development of tolerance to kava in mice[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1991, 18(8): 571.
- [19] Mathews JD, Riley MD, Fejo L, et al. Effects of the heavy usage of kava on physical health: summary of a pilot survey in an aboriginal community[J]. Med J Aust, 1998, 148(11): 548.

收稿日期:2001-03-14