

· 论 著 ·

非甾体类抗炎药物对急性高原病的预防效果*

张俊才¹, 王引虎¹, 冯英凯^{1△}, 刘友生², 崔建华¹, 李 丽¹, 高江峰¹, 王 琰¹

(1. 解放军第十八医院, 新疆叶城 844900; 2. 第三军医大学西南医院病理科, 重庆 400038)

摘要:目的 验证非甾体类抗炎药物盐酸苄达明对急性高原病的预防效果。方法 将急进 5 200 m 高原的 118 例健康青年官兵随机分为安慰剂组($n=20$)、复方红景天组($n=33$)、复方党参组($n=33$)、盐酸苄达明组($n=33$), 自海拔 1 400 m, 历时 5 d 进入 5 200 m 高原。从出发前 5 d 开始分别服用盐酸苄达明片、复方红景天胶囊、复方党参胶囊和安慰剂胶囊, 定期测试其血氧饱和度(SaO_2)和心率(HR), 并以军用卫生标准 GJB1098-91《急性高原反应的诊断和处理原则》随访记录受试者急性高原反应症状, 然后分度评分; 进入高原后第 7 天进行高原习服基础生理指标测定, 进行药效评价。结果 盐酸苄达明对全程试验期内受试者高原缺氧所致头痛和呕吐的预防效果显著优于安慰剂, 且对头痛症状的预防效果优于复方红景天与复方党参。盐酸苄达明组受试者急性高原反应 GJB 评分, 进入海拔 5 200 m 高原第 3、5 天 SaO_2 、心率, 高原习服基础生理指标等均显著优于安慰剂组。结论 非甾体类抗炎药物盐酸苄达明防治急性高原病效果显著。

关键词:高原病; 化学预防; 非甾体类抗炎药

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.22.004

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)22-2194-03

Observation of the effect of non-steroid anti-inflammatory drug to prevent acute mountain sickness*

Zhang Juncai¹, Wang Yinhu¹, Feng Yingkai^{1△}, Liu Yousheng², Cui Jianhua¹, Li Li¹, Gao Jiangfeng¹, Wang Yan¹

(1. The 18th Hospital of PLA, Yecheng, Xinjiang 844900, China; 2. Department of Pathology, Southwest Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To test and verify the effects of benzyamine hydrochloride, a non-steroid anti-inflammatory drug, to prevent acute mountain sickness. **Methods** Totally 118 cases of healthy young soldiers were randomly divided into four groups respectively treated by placebo($n=20$), compound rhodiola($n=33$), compound codonopsis capsules($n=33$), benzyamine hydrochloride($n=33$) starting 5 days before departure and quickly approached into the altitude 5 200 m from 1 400 m in 5 days. Blood oxygen saturation(SaO_2) and heart rate(HR) were regularly tested and acute mountain sickness symptoms of subjects were follow-up recorded and scored according to the military standard GJB1098-91; Basic high altitude acclimatization physiological parameters were determined and evaluated from seventh day after reaching the plateau. **Results** The effect of benzyamine hydrochloride to prevent headache and vomiting due to high altitude was significantly superior to placebo during the trial period, and the effect of prevention of headache was also better than compound codonopsis and compound rhodiola. GJB score of benzyamine hydrochloride in acute mountain sickness, SaO_2 , HR and basic high altitude acclimatization physiological parameters were significantly superior to placebo in the third and fifth day at the altitude 5 200 m. **Conclusion** The effect of benzyamine hydrochloride to prevent acute mountain sickness is remarkable.

Key words: altitude sickness; chemoprevention; non-steroid anti-inflammatory drug

急性高原病是人类移居高原的不利因素, 特别是军队急进高原、高原施工作业的重要障碍, 预防与控制急性高原反应是高原医学研究的重要课题^[1]。低氧预适应、阶梯适应、适应性训练和药物措施等是预防急性高原反应的主要方法^[2]。本研究于 2009 年 7~9 月进行了非甾体类抗炎药物盐酸苄达明防治急性高原病效果的现场人体验证, 并传统药物复方红景天胶囊、复方党参胶囊的应用效果进行平行对比, 以探讨非甾体类抗炎药物盐酸苄达明对急性高原病的预防作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 对象 选择驻海拔 1 400 m 已经过 3 个月体格锻炼、首次进入高原的某部汉族男性官兵 3 批次共 119 例, 均为平原出生, 体检确认健康, 年龄 17~28 岁, 平均 21.3 岁; 均自愿参加本次试验。将受试者随机分为安慰剂组($n=20$)、复方红景天组($n=33$)、复方党参组($n=33$)、盐酸苄达明组($n=33$), 各

组间样本数、年龄差异无统计学意义。

1.1.2 药物及应用 安慰剂胶囊由面粉炒熟后加焦糖色素制成, 为本课题组制备, 0.25 g/粒; 复方党参胶囊主要成分系党参、沙参、丹参等, 由天津洪福制药厂生产, 批号 910709; 复方红景天胶囊由青海三普药业公司生产, 批号 020703; 盐酸苄达明片由哈药集团制药四厂出品(国药准字 H23020311), 25 mg/片, 单片研磨后制成盐酸苄达明胶囊。以上药物于进入高原前 5 d 开始口服, 2 粒/次, 2 次/日(9:00、21:00 各 1 次), 途中乘车行军 5 d, 直至进入哨卡(5 200 m)第 3 天停药。

1.2 方法 部队进入哨卡 7 d 内, 隔日 1 次(入哨卡第 1、3、5、7 天)按照军用卫生标准 GJB1098-91《急性高原反应的诊断和处理原则》^[3]每天随访记录受试者主观症状, 对其进行急性高原反应评分; 并于入哨卡第 1、3、5 天用深圳产 ASC-545 型血氧脉搏仪测试受试者的血氧饱和度(SaO_2)和心率(HR); 第 7 天用《高原习服评价指标与方法》(中华人民共和国国家军用标

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30571924)。△ 通讯作者, Tel: 15276101290; E-mail: fykme@sina.com。

表 1 不同药物对头痛、呕吐的预防效果比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	头痛				呕吐			
		无	轻	中	重	无	轻	中	重
安慰剂组	20	2(10.00)	5(25.00)	10(50.00)	3(15.00)	2(10.00)	11(55.00)	5(25.00)	2(10.00)
复方红景天组	33	15(45.45)**	12(36.36)*	4(12.12)**	2(6.06)**	25(75.76)**	7(21.21)**	1(3.03)**	0(0)**
复方党参组	33	14(42.42)**	13(39.39)*	5(15.15)**	1(3.03)**	26(78.79)**	6(18.18)**	1(3.03)**	0(0)**
盐酸苄达明组	33	28(84.85)**#	4(12.12)*#	1(3.03)**#	0(0)**#	26(78.79)**	6(18.18)**	1(3.03)**	0(0)**

* :*P*<0.05,** :*P*<0.01,与安慰剂组比较;# :*P*<0.05,与复方红景天组、复方党参组比较。

表 2 不同药物对急进海拔 5 200 m 急性高原反应 GJB 评分的影响($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	急性高原反应 GJB 评分			
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天
安慰剂组	20	6.57±2.13	6.68±2.39	5.56±1.31	4.81±2.06
复方红景天组	33	3.21±0.52*	4.98±1.72*	4.11±1.36*	2.28±0.87**
复方党参组	33	4.18±1.05*	5.74±2.52	4.80±2.45*	2.82±0.19**
盐酸苄达明组	33	2.51±0.73**#	2.95±0.29**#	2.21±0.33**#	2.16±0.18**

* :*P*<0.05,** :*P*<0.01,与安慰剂组比较;# :*P*<0.05,与复方红景天组、复方党参组比较。

准(B4301-2002))对其进行高原习服基础生理指标测定,包括体温、脉搏、呼吸、血压等生命体征和 SaO₂、血红蛋白等生理指标,以评价药效。

1.3 统计学处理 数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本的 *t* 检验,全部数据采用 SPSS13.0 软件处理。

2 结 果

2.1 盐酸苄达明对急性高原反应主要症状的预防效果 不同药物对急性高原反应主要症状头痛、呕吐的预防效果见表 1。由表 1 可见,盐酸苄达明对全程试验期内受试者高原缺氧所致头痛和呕吐的预防效果显著优于安慰剂(*P*<0.01 或 *P*<0.05),且对头痛症状的预防效果优于复方红景天与复方党参。

表 3 不同药物对各组受试者 SaO₂ 的影响($\bar{x}\pm s$,%)

组别	<i>n</i>	第 1 天	第 3 天	第 5 天
安慰剂组	20	76.34±11.32	67.47±14.26	71.64±15.23
复方红景天组	33	76.23±10.94	78.46±11.82*	82.14±12.15*
复方党参组	33	77.43±9.24	79.53±11.47*	83.08±11.72*
盐酸苄达明组	33	76.93±10.21	82.02±8.78*	82.95±10.27*

* :*P*<0.05,与安慰剂组比较。

2.2 盐酸苄达明对急性高原反应 GJB 评分的影响 不同药

物对急进海拔 5 200 m 急性高原反应 GJB 评分的影响见表 2。从表 2 可见,盐酸苄达明组受试者急性高原反应 GJB 评分显著低于安慰剂组(*P*<0.01 或 *P*<0.05)及复方红景天组与复方党参组(*P*<0.05),表明盐酸苄达明对急性高原反应有良好的预防效果,甚至优于传统药物复方红景天与复方党参。

表 4 不同药物对各组受试者心率的影响($\bar{x}\pm s$,次/min)

组别	<i>n</i>	第 1 天	第 3 天	第 5 天
安慰剂组	20	108.45±11.21	108.77±11.64	107.34±10.66
复方红景天组	33	95.71±10.32*	98.22±10.15*	96.48±12.39*
复方党参组	33	97.32±11.02*	96.27±11.12*	93.87±11.39*
盐酸苄达明组	33	98.02±8.47*	95.34±10.73*	95.38±12.05*

* :*P*<0.05,与安慰剂组比较。

2.3 盐酸苄达明对各组受试者 SaO₂ 及心率的影响 不同药物对各组受试者 SaO₂ 及心率的影响见表 3、4。从表 3、4 可见,盐酸苄达明组受试者在进入海拔 5 200 m 高原第 3、5 天 SaO₂ 显著高于安慰剂组心率(*P*<0.05),第 1、3、5 天心率显著低于安慰剂组(*P*<0.05);与复方红景天组、复方党参组比较差异无统计学意义。

表 5 不同药物对各组受试者高原习服基础生理指标的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	体温(℃)	呼吸频率(次/min)	脉率(次/min)	收缩压(kPa)	舒张压(kPa)	SaO ₂ (g/L)	血氧饱和度(%)
安慰剂组	20	37.22±1.02	18.32±3.35	105.79±8.75	16.82±3.42	9.20±2.03	158.42±21.53	74.49±12.62
复方红景天组	33	36.82±0.84*	16.24±3.21*	92.85±10.32*	15.41±2.63*	8.38±3.35*	146.85±12.38*	82.35±10.15*
复方党参组	33	36.75±0.36*	16.15±2.51*	94.21±10.04*	15.12±2.24*	8.32±3.33*	146.34±11.92*	84.65±10.92*
盐酸苄达明组	33	36.63±0.26*	16.74±2.33*	94.32±10.22*	15.01±2.11*	8.47±2.04*	146.13±10.97*	85.33±9.74*

* :*P*<0.05,与安慰剂组比较。

2.4 盐酸苄达明对各组受试者高原习服基础生理指标的影响 服用不同药物后受试者高原习服基础生理指标的变化见表 5。从表 5 可见,与安慰剂组比较,盐酸苄达明组受试者高原习服基础生理指标,即体温、呼吸频率、脉率、血压、血红蛋白水平显著降低,SaO₂ 显著增高,差异均有统计学意义(*P*<0.05),与复方红景天组、复方党参组比较,差异无统计学意义。

3 讨 论

解放军第十八医院高山病研究所张西州等^[4]研究发现,急性高原病发生时伴随多种炎症介质及细胞因子如白细胞三烯、前列环素、肿瘤坏死因子 α、白介素-2、白介素-8 等的释放增加,提示包括急性高原反应在内的急性高原病可能是急性低氧应激引起的一种非特异性炎症,因而推测抑制炎症介质的产生与释放可能预防急性高原反应的发生。盐酸苄达明为一种非甾体类抗炎药,化学名为 1-苄基-3-(3-二甲胺基丙氧基)-1H-吡

唑盐酸盐(C₁₉N₂₃N₃O·HCl),可抑制前列腺素合成,具有较强的抗炎、解热、镇痛、罂粟碱样解痉作用,临床上用于手术后及外伤引起的炎症和疼痛抑制,对炎症部位的组织修复也有促进作用,不良反应少。盐酸苄达明能否用于包括急性高原反应在内的急性高原病的防治目前国内外尚罕见报道。

本研究发现,与安慰剂组比较,应用盐酸苄达明能明显缓解受试者高原缺氧所致头痛和呕吐症状,受试者急性高原反应 GJB 评分显著减低,SaO₂ 显著增高,表明盐酸苄达明对急性高原病有良好的预防效果,甚至优于传统药物复方红景天与复方党参;盐酸苄达明组受试者高原习服基础生理指标明显优于安慰剂组,各项指标水平与复方红景天组、复方党参组比较,差异无统计学意义,提示盐酸苄达明能有效促进高原习服。

非甾体类抗炎药物常用于急性高原病的对症治疗,能否用于急性高原病的预防目前尚无定论。Kayser 等^[5]应用随机化临床对照试验显示,低剂量(380 mg/d)阿司匹林类似物巴匹林钙(calcium carbasalate)对急性高山病无明显预防作用。作者认为此与该药物应用剂量偏小有关。小剂量阿司匹林主要用于解热镇痛或预防微血管病变,大剂量使用才显示其抗炎作用,但阿司匹林大剂量应用可能导致蓄积中毒及严重不良反应;而盐酸苄达明的主要药理作用即是抗炎效应,常规剂量即显示其强大的抗炎作用,不良反应小,可有效预防包括急性高原反应在内的急性高原病的发生,且药品普及,价格便宜,使用方便,易于接受,值得推广应用。

非甾体类抗炎药临床常用于镇痛解热等对症治疗^[6-7]。最大风险是易发生急性胃黏膜病变,导致溃疡乃至出血^[8-10]。根据药物对 COX-1 与 COX-2 选择性的不同,将非甾体类抗炎药分为以下 4 类:(1)COX-1 特异性,只抑制 COX-1,对 COX-2 没有活性。目前只有小剂量阿司匹林被列入此类。(2)COX 非特异性,即同时抑制 COX-1 和 COX-2 如芬必得、布洛芬、恶丙嗪、萘普生、双氯芬酸钠、高剂量阿司匹林、吲哚美辛、吡罗昔康等。(3)COX-2 选择性,即在抑制 COX-2 的同时并不明显抑制 COX-1,但在较大剂量时也抑制 COX-1。这类药物在体外实验中对抑制重组 COX-2、COX-1 所需浓度上的差异通常达 2~100 倍如美洛昔康、尼美舒利、萘丁美酮、依托度酸等。(4)COX-2 特异性,即只抑制 COX-2,对 COX-1 没有活性。这类药物在体外实验中抑制重组 COX-2、COX-1 所需浓度上的差异一般大于 100 倍如罗非昔布、塞来昔布。盐酸苄达明属第 3 类非甾体类抗炎药,其对与炎症有关的 COX-2 的抑制活性较对 COX-1 的抑制活性强,因而具有较好的抗炎作用和较少的胃肠道和肾脏的不良反应^[11-14]。对胃肠道疾病患者可予服氢氧化铝凝胶、雷尼替丁、洛赛克等^[15-16]预防其消化道不良反应。

参考文献:

[1] 张东祥,张延坤,谢印芝,等. 复方党参胶囊防治急性高原

病的效果观察[J]. 解放军预防医学杂志,2005,23(4): 271-272.

[2] 哈振德,朱永安,张西洲,等. 红景天复方和乙酰唑胺对在海拔 5 380 米居住 1 年青人睡眠时血氧饱和度的影响[J]. 西藏医药杂志,2002,23(1):4-5.

[3] 尹昭云,谢印芝,牛文忠,等. 急性高原反应的诊断和处理原则[J]. 解放军预防医学杂志,1997,15(6):7-9.

[4] 张西洲,杨海军,哈振德,等. 6 种药物对部队进入海拔 5 200 m 急性高原反应预防效果的对比观察[J]. 西北国防医学杂志,2003,24(5):341-343.

[5] Kayser B, Hulsebosch R, Bosch F. Low-dose acetylsalicylic acid analog and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness[J]. High Alt Med Biol,2008,9(1):15-23.

[6] 王海为,李剑,杨亚军,等. 非甾体抗炎药物研究进展[J]. 动物医学进展,2011,32(1):77-80.

[7] 许慧君,张兰桐. 非甾体抗炎药的研究进展及不良反应[J]. 河北医科大学学报,2007,28(1):73-75.

[8] 吴嘉媛,刘晓红. 非甾体类抗炎药物相关胃肠道损害及其防治[J]. 中国实用内科杂志,2008,28(2):141-143.

[9] 周洪波,李旖旎,李峰. 非甾体抗炎药相关性上消化道出血的临床特征及防治[J]. 中国现代药物应用,2008,2(19):39-41.

[10] 张文燕,袁耀宗. 非甾体抗炎药的胃肠损害及其预防[J]. 药物不良反应杂志,2008,10(3):190-194.

[11] Coruzzi G, Venturi N, Spaggiari S. Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond[J]. Acta Biomed,2007,78(2):96-110.

[12] Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs[J]. CMAJ,2002,167:1131-1137.

[13] 高玉洁. 非甾体抗炎药物的临床应用及安全性评价[J]. 实用药物与临床,2009,(12): 2.

[14] 傅得兴,封宇飞. 非甾体类抗炎药的安全性研究[J]. 中国全科医学,2008,11(1B):136-138.

[15] 施桂英. 非甾体类药物的合理应用[J]. 临床药物治疗杂志,2006,4(4):12-16.

[16] 朱安祥,王洁. 非甾体类抗炎药的临床新用途[J]. 中国现代医生,2010,48(22):16-18.

(收稿日期:2011-03-09 修回日期:2011-05-22)

(上接第 2193 页)

[16] Neuman MG, Benhamou JP, Malkiewicz IM, et al. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis C presenting minimal fibrosis[J]. J Viral Hepat,2002,9(2):134-140.

[17] Gagliano N, Arosio B, Grizzi F, et al. Reduced collagenolytic activity of matrix metalloproteinases and development of liver fibrosis in the aging rat[J]. Mech Ageing Dev,2002,123(4):413-425.

[18] 肖秀丽,王振宜,唐汉钧. TGF-β/Smads 信号转导通路与创面愈合研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期杂志,2008,7(3):196-199.

[19] 梁永平,韩淑英,王志路,等. 荞麦黄酮复方制剂对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 山东医药,2011,51(8): 30-32.

(收稿日期:2011-01-17 修回日期:2011-04-29)