

# 西咪替丁的临床应用研究进展<sup>Δ</sup>

刘玉明\*, 何颖, 沈先荣<sup>#</sup>(海军医学研究所舰艇特殊环境生物效应与医学防护实验室, 上海 200433)

中图分类号 R975 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3294-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.35

**摘要** 目的:了解西咪替丁的临床应用进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就西咪替丁的临床应用研究进行归纳和总结。结果与结论:西咪替丁作为H<sub>2</sub>受体拮抗药,在治疗消化系统疾病、呼吸系统疾病、血管类疾病、皮肤病和肿瘤等疾病中临床应用较多,同时也具有较好的抗辐射和治疗包虫病、口腔溃疡、流行性腮腺炎、哮喘病和牙周炎等疾病的作用,具有广阔的临床应用前景。但关于西咪替丁药理机制的研究较少,可从其重建细胞免疫作用和加速网状巨噬细胞系统清除抗原等方面进行深入研究,以拓展其临床使用范围。

**关键词** 西咪替丁;甲氰咪胍;H<sub>2</sub>受体拮抗药;临床应用

西咪替丁又名甲氰咪胍,为咪唑类H<sub>2</sub>受体拮抗药,是目前较常用的抑制胃酸和抗溃疡药物。西咪替丁于1976年在英国上市,1979年获FDA批准在美国上市。

作为一种成熟的市售药物,在国家食品药品监督管理局(CFDA)网站检索有“国药准字”批准文号的西咪替丁片有387条记录,西咪替丁胶囊有213条记录,西咪替

- Regul Peptides*, 2008, 149(1): 32-38.
- [27] Freyse EJ, Becher T, El-Hag E, *et al.* Blood glucose lowering and glucagonostatic effects of glucagon-like peptide I in insulin-deprived diabetic dogs[J]. *Diabetes*, 1997, 46(5): 824-828.
- [28] 张月华. GLP-1及其类似物与2型糖尿病的关系[J]. *武警医学院学报*, 2010, 19(11): 921-924.
- [29] Bulotta A, Hui H, Anastasi E, *et al.* Cultured pancreatic ductal cells undergo cell cycle redistribution and beta-cell-like differentiation in response to glucagon-like peptide-1[J]. *J Mol Endocrinol*, 2002, 29(3): 347-360.
- [30] Bregenholt S, Moldrup A, Blume N, *et al.* The long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, inhibits  $\beta$ -cell apoptosis in vitro[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2005, 330(2): 577-584.
- [31] Hui H, Nourparvar A, Zhao X, *et al.* Glucagon-like peptide-1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells via a cyclic 5'-adenosine monophosphate-dependent protein kinase A and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(4): 1444-1455.
- [32] Hui H, Wright C, Perfetti R. Glucagon-like peptide 1 induces differentiation of islet duodenal homeobox-1: positive pancreatic ductal cells into insulin-secreting cells[J]. *Diabetes*, 2001, 50(4): 785-796.
- [33] Davis SN, Johns D, Maggs D, *et al.* Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetic agents[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(11): 2767-2772.
- [34] Damen CW, Derissen EJ, Schellens JH, *et al.* The bioanalysis of the monoclonal antibody trastuzumab by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection after immuno-affinity purification from human serum[J]. *J Pharm Biomed*, 2009, 50(5): 861-866.
- [35] Nauck M, Frid A, Hermansen K, *et al.* Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 84-90.
- [36] Chen D, Liao J, Li N, *et al.* A nonpeptidic agonist of glucagon-like peptide 1 receptors with efficacy in diabetic db/db mice[J]. *P Natl Acad Sci*, 2007, 104(3): 943-948.
- [37] Erdogdu O, Eriksson L, Nyström O, *et al.* Exendin-4 restores glucolipotoxicity-induced gene expression in human coronary artery endothelial cells[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2012, 419(4): 790-795.
- [38] Vyas AK, Yang K, Woo D, *et al.* Exenatide improves glucose homeostasis and prolongs survival in a murine model of dilated cardiomyopathy[J]. *PloS One*, 2011, 6(2): e17178.
- [39] Ozyazgan S, Kutluata N, Afcsar S, *et al.* Effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) and exendin-4 on the vascular reactivity in streptozotocin/nicotinamide-induced diabetic rats[J]. *Pharmacology*, 2005, 74(3): 119-126.
- [40] 刘素芳, 陈屏, 许继田, 等. GLP-1 (7-36) NH<sub>2</sub>的促胰岛素分泌作用和胞内cAMP浓度改变与胰岛素mRNA表达[J]. *中国应用生理学杂志*, 2004, 20(3): 217-218.

<sup>Δ</sup> 基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制项目 (No.2014ZX09J14103-07B)

\* 副研究员, 博士。研究方向: 核辐射防护药物、中药现代化。电话: 021-81882186。E-mail: liuyuming888627@sohu.com

<sup>#</sup> 通信作者: 研究员, 博士。研究方向: 海洋药物在核辐射损伤和核事故应急中的防护。电话: 021-81882171。E-mail: xianrong\_sh@163.com

(收稿日期: 2016-10-31 修回日期: 2016-12-29)

(编辑: 陶婷婷)

丁注射液有38条记录。西咪替丁可对人体多组织的H<sub>2</sub>受体产生作用,具有多方面的药理作用。笔者查阅近年来国内外相关文献,就西咪替丁的临床应用研究进行归纳和总结,旨在为其更深入的研究和更广泛的应用提供参考。

### 1 用于消化系统疾病

轮状病毒是秋冬腹泻的主要病原体之一。轮状病毒胃肠炎是病毒性胃肠炎中最常见的一种,临床以水样便、恶心、呕吐和上呼吸道感染等为常见症状,严重者脱水甚至危及生命,临床尚缺乏特效治疗药物。广谱抗病毒药物利巴韦林因对病毒腺苷激酶具有较强的依赖性而容易产生耐药,且早期使用止泻药可影响患者胃肠道内滞存的各种有毒物质的排泄。西咪替丁可通过抑制组胺等炎症介质释放,减轻黏膜炎性水肿,促进绒毛的修复及其吸收功能的恢复,进而快速缓解患者的临床症状<sup>[1]</sup>。张小霞<sup>[2]</sup>的研究纳入174例轮状病毒肠炎患者,比较热毒宁注射液联合西咪替丁与单用利巴韦林的疗效,结果显示联合给药组的临床总有效率(92.55%)明显高于利巴韦林组(65.00%)( $P<0.05$ )。吴金林<sup>[3]</sup>的研究纳入150例轮状病毒感染患者,比较常规抗感染治疗与地塞米松、西咪替丁和利巴韦林三联疗法的临床疗效,结果显示加入西咪替丁的三联疗法临床疗效好,患者症状和体征恢复时间均较短。邓永洪等<sup>[4]</sup>的研究探讨西咪替丁治疗轮状病毒肠炎患儿的疗效及其对血清白细胞介素2(IL-2)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的影响,结果表明西咪替丁可快速缓解轮状病毒肠炎患儿的临床症状,并可调节患儿机体炎症因子水平。西咪替丁在轮状病毒肠炎中表现出良好的临床疗效,其在消化道出血、结肠炎、反流性食管炎和腹泻等消化系统疾病治疗中均具有较好的疗效<sup>[2]</sup>。

### 2 用于呼吸系统疾病

毛细支气管炎是支气管发生炎症的呼吸系统疾病,临床表现为咳嗽、气促,气道常有血浆渗出、水肿,易引发支气管气道狭窄,阻塞毛细血管;临床主要采用药物治疗配合综合基础干预治疗,但效果并不明显。西咪替丁可抑制肥大细胞释放组胺,缓解组胺释放引起的症状。刘中会<sup>[5]</sup>的研究纳入114例毛细支气管炎患儿,探讨普米克令舒联合西咪替丁的临床疗效,结果表明该治疗方案的临床总有效率为92.98%,明显高于常规治疗方案的70.18%,且住院时间也明显缩短(5.01 d vs. 6.36 d)( $P<0.05$ )。周长明<sup>[6]</sup>的研究纳入136例支气管哮喘患者,观察组在对照组基础上加用西咪替丁,结果显示观察组患者的临床总有效率(91.18%)明显高于对照组(67.67%),且能有效减少消化道不良反应的发生。西咪替丁联合其他药物治疗支气管哮喘等呼吸系统疾病的临床疗效均较好,在临床得到了广泛的应用<sup>[7]</sup>。

### 3 用于血管类疾病

小儿过敏性紫癜是临床较为常见的血管炎性疾病,以消化道黏膜出血、皮肤紫癜、关节肿胀和肾炎等为主

要临床表现,以广泛的小血管炎症为病理基础;其发病机制尚不完全清楚,故尚无特效的治疗方法,常规临床治疗方案的效果一般<sup>[8]</sup>。西咪替丁除阻滞H<sub>2</sub>受体发挥过敏反应作用外,还具有提高免疫力的作用。翟昌纯等<sup>[9]</sup>的研究纳入86例过敏性紫癜患儿,探讨西咪替丁治疗小儿过敏性紫癜的临床疗效和安全性,结果显示西咪替丁联合丹参注射液方案的临床总有效率为93.0%,且安全性较高。张娜<sup>[10]</sup>的研究探讨西咪替丁联合葡萄糖酸钙治疗小儿过敏性紫癜的临床效果,结果显示其临床总有效率达95.0%,且可快速缓解患儿临床症状。西咪替丁联合其他药物治疗小儿过敏性紫癜等血管类疾病,具有较好的临床疗效。

### 4 用于皮肤病

扁平疣是由人乳头状瘤病毒感染引起的感染性疾病,采用外用药物治疗的疗程长、见效慢,部分病情顽固患者的治疗难度较大。邓茂等<sup>[11]</sup>的研究给予观察组患者阿维A、双嘧啶胺醇和西咪替丁联合治疗扁平疣,给予对照组患者双嘧啶胺醇和阿昔洛韦,结果显示观察组的临床总有效率(96.67%)明显高于对照组(73.33%)( $P<0.05$ )。王希香<sup>[12]</sup>的研究采用西咪替丁+酮替芬+多塞平联合治疗150例慢性荨麻疹患者,其临床总有效率达87.33%。痤疮是发生于毛囊皮脂腺的一种慢性炎症性皮肤病,研究显示采用西咪替丁联合奥硝唑治疗中/重度痤疮的疗效显著,该联合给药方案可抑制痤疮的皮脂腺分泌并进行有效治疗<sup>[13]</sup>。西咪替丁联合阿昔洛韦治疗带状疱疹和水痘亦有着较好的临床疗效,且后遗神经痛的发生率较低、安全性较高<sup>[14]</sup>。西咪替丁与抗病毒药物联用治疗病毒性皮肤病可缩短病程、增加疗效,且不良反应少、安全性较高<sup>[14]</sup>。西咪替丁治疗皮肤病可能的作用机制为其能阻滞含有H<sub>2</sub>受体T细胞抑制因子所致的免疫抑制,增强T细胞功能,而病毒的感受性同细胞免疫抑制剂关系密切,故从西咪替丁增强细胞免疫、促进病毒感染后的恢复来考虑其作用机制是合理的<sup>[14]</sup>。另外,西咪替丁治疗利什曼病和青少年皮炎等皮肤病取得了较好的临床疗效,开拓了其新的使用方向<sup>[15-17]</sup>。

### 5 用于肿瘤

作为一种新的免疫调节药物,西咪替丁在肿瘤免疫治疗中有着广泛的应用价值和前景<sup>[18]</sup>。西咪替丁可影响多种抗肿瘤药物的药动学过程,提高某些抗肿瘤药物的峰浓度和药时曲线下面积,对防止肿瘤转移和提高患者生存率有着积极作用。余杰<sup>[19]</sup>的研究纳入60例老年鼻咽癌患者,观察组在对照组放疗基础上加服西咪替丁,结果显示西咪替丁具有较好的免疫调节作用,观察组患者的5年生存率明显更高(67.86% vs. 59.26%),5年复发/转移率更低(21.43% vs. 48.15%)。任宏伟等<sup>[20]</sup>的研究通过体外实验证明西咪替丁联合奥曲肽对人胃癌细胞(SGC-7901)的生长具有抑制作用。西咪替丁还能增强机体固有的免疫功能,激活细胞和巨噬细胞对肿瘤细胞的杀伤或吞噬作用,通过免疫调节对某些恶性肿

瘤(如转移性肾细胞癌和转移性恶性黑色素瘤)具有一定的治疗效果,对结肠癌具有明显的治疗效果<sup>[21-22]</sup>。另外,西咪替丁具有抑制肠癌等恶性肿瘤体生长和血路扩散的作用,并且已证实该过程主要是通过西咪替丁抑制血管内皮细胞表达E选择素,从而抑制了肿瘤细胞与血管内皮细胞的黏附而实现的<sup>[23-24]</sup>。

## 6 用于其他疾病

### 6.1 用于抗辐射

20世纪90年代,伊朗科学家 Mozdarani H等发现腹腔注射西咪替丁对 $\gamma$ 射线诱导的骨髓细胞微核具有保护作用;2002年,日本科学家 Kojima Y等通过离体人外周血淋巴细胞研究证实西咪替丁对大剂量X射线诱导的淋巴细胞微核发生和细胞凋亡有保护作用;之后有学者研究了西咪替丁对10 Gy外照射小鼠所致甲状腺损害的保护作用,通过对三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素、促甲状腺激素和血清游离甲状腺素进行检测,结果表明外照射可导致体质量和甲状腺素水平降低,但是西咪替丁的使用阻滞了该过程的发生,减少了甲状腺组织的病理损害,且在照射前1 h给予西咪替丁能更好地保护甲状腺<sup>[25]</sup>。张俊玲等<sup>[26]</sup>的研究观察西咪替丁对单次经0.7 Gy外照射小鼠的损伤的影响,结果表明西咪替丁可保护小鼠骨髓中的嗜多染红细胞微核,显著降低低剂量电离辐射后骨髓嗜多染红细胞微核率,进而保护骨髓细胞,促进低剂量电离辐射所致DNA断裂的修复。该研究为其作为新型抗辐射药物的研究奠定了基础。

### 6.2 用于包虫病

盛奎等<sup>[27]</sup>的研究观察西咪替丁联合阿苯达唑治疗肝包虫病的临床疗效。研究纳入包虫病患者60例,对照组患者给予阿苯达唑,观察组在对照组的基础上给予西咪替丁,结果显示观察组的临床总有效率(96.67%)明显高于对照组(83.33%)。鉴于西咪替丁联合阿苯达唑对肝包虫病较好的临床疗效,临床已将该方案作为包虫病的首选药物治疗方案。

### 6.3 用于口腔溃疡

口腔溃疡是一种常见的发生于口腔黏膜的溃疡性损伤病症。西咪替丁具有对抗组胺的血管扩张及减弱毛细血管通透性的作用,可增强口腔黏膜的抗侵袭力,促进肉芽组织生长和血管新生,修复创面,并消除炎症水肿。李雪<sup>[28]</sup>研究云南白药粉、维生素C联合西咪替丁涂擦创面治疗复发性口腔溃疡的临床疗效,其总治愈率高达91.5%。姚乐阳<sup>[29]</sup>的研究纳入66例手足口病引起的口腔溃疡患儿作为研究对象,对照组给予地塞米松,观察组在对照组基础上联合西咪替丁、维生素B<sub>2</sub>和蒙脱石散制成粉末外用,结果观察组患儿的总治愈率(93.94%)明显高于对照组(75.76%)( $P<0.05$ )。唐群兰等<sup>[30]</sup>的研究显示西咪替丁联合磷酸奥司他韦治疗小儿手足口病的临床疗效也较为明显。

### 6.4 用于流行性腮腺炎

流行性腮腺炎是由腮腺炎病毒引起的急性呼吸道

传染病,以腮腺肿大、疼痛为主要表现,是儿科常见的呼吸道传染病。该病具有自限性,抗菌治疗疗效甚微,尚无特效疗法<sup>[31]</sup>。陈衬归<sup>[32]</sup>的研究纳入75例小儿流行性腮腺炎患者,结果显示给予西咪替丁治疗的患儿较利巴韦林治疗的疗效更佳,且不良反应发生率较低。陈群英<sup>[33]</sup>的研究也证明西咪替丁能明显减轻流行性腮腺炎患儿的腮腺肿痛,缩短病程。陈宏等<sup>[34]</sup>的研究纳入96例流行性腮腺炎患者,结果显示给予西咪替丁联合疏风解毒胶囊治疗的效果明显,能够缓解腮腺疼痛,加速腮腺肿胀的消失。

### 6.5 用于卟啉病

卟啉病属于常染色体显性遗传性疾病,其发病机制为在血红素合成途径中缺乏卟胆原脱氨酶,引起血红素代谢障碍,导致卟啉及其前体物质卟胆原及 $\delta$ -氨基- $\gamma$ -酮戊酸累积。国外研究报道了西咪替丁治疗红细胞生成性卟啉病和迟发型皮肤卟啉病的案例,西咪替丁治疗卟啉病的作用机制可能为直接降低5-氨基酮戊酸合成酶活性,并通过抑制细胞色素P<sub>450</sub>介导的药物代谢来减少血红素加氧酶的活性<sup>[35-36]</sup>。谢燕燕等<sup>[37]</sup>的研究纳入1例急性间歇性卟啉病患者,于患者每次发作时给予西咪替丁,其临床症状在3 d后完全缓解。

### 6.6 用于牙周炎

牙周炎是牙齿周围支持组织发生的慢性破坏性疾病,由慢性牙龈炎向深部牙周组织扩展所致。Longhini R等<sup>[38]</sup>的研究考察了西咪替丁对牙周炎的作用,该研究纳入40只雄性大鼠,随机分为西咪替丁组和0.9%氯化钠注射液组,用上颌左侧第1颗牙制作牙周炎模型,观察喂食西咪替丁后第15、30、50天对调节破骨细胞活化和骨重塑骨保护素(OPG)-外周血核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体(RANKL)-外周血核因子- $\kappa$ B受体活化因子(RANK)的影响,结果显示炎症细胞的数量和RANKL/OPG的比值均明显下降,表明西咪替丁对大鼠牙周组织具有保护作用,并可减少牙槽骨质的吸收。De Oliveira PA等<sup>[39]</sup>的研究也对西咪替丁在牙周炎防治中的作用进行了探讨,纳入46只雄性牙周炎模型大鼠,结果显示西咪替丁通过减少破骨细胞数量来减少牙槽骨流失,同时减少IL-6、基质金属蛋白酶1(MMP-1)和MMP-9的表达,对牙周炎具有一定的治疗作用。Culic C等<sup>[40]</sup>的研究纳入牙周炎模型大鼠喂食西咪替丁21 d,结果发现西咪替丁具有抗氧化作用,对牙周炎有辅助治疗的作用。

## 7 结语

综上所述,西咪替丁作为H<sub>2</sub>受体拮抗药,在治疗消化系统疾病、呼吸系统疾病、血管类疾病、皮肤病和肿瘤等疾病中临床应用较多,同时也具有较好的抗辐射和治疗包虫病、口腔溃疡、流行性腮腺炎、卟啉病和牙周炎等疾病的作用,具有广阔的临床应用前景。但关于西咪替丁药理机制的研究较少,可从其重建细胞免疫作用和加速网状巨噬细胞系统清除抗原等方面进行深入研究,以拓展其临床使用范围。

## 参考文献

- [1] 曾令威. 西咪替丁治疗婴幼儿轮状病毒腹泻疗效观察[J]. 吉林医学, 2013, 34(16):3168-3169.
- [2] 张小霞. 热毒宁联合西咪替丁治疗婴幼儿轮状病毒性肠炎疗效分析[J]. 基层医学论坛, 2016, 20(34):4772-4773.
- [3] 吴金林. 地塞米松、西咪替丁、利巴韦林三联法治疗轮状病毒感染150例[J]. 健康周刊, 2016, 3(3):30-31.
- [4] 邓永洪, 殷俊美, 刘红霞, 等. 西咪替丁对轮状病毒肠炎患儿血清IL-2、TNF- $\alpha$ 的影响[J]. 海南医学, 2015, 26(7):961-962.
- [5] 刘中会. 普米克令舒联合西咪替丁辅助治疗小儿毛细支气管炎疗效分析[J]. 基层医学论坛, 2015, 19(7):905-906.
- [6] 周长明. 西咪替丁辅助治疗支气管哮喘的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(3):322-324.
- [7] 陈寻, 黄章豫, 游开春. 甲泼尼龙琥珀酸钠、西咪替丁联合定喘汤治疗重症支气管哮喘的疗效观察[J]. 白求恩医学院学报, 2012, 10(3):167-169.
- [8] 钟洪飞. 西咪替丁联合孟鲁司特治疗儿童过敏性紫癜的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(1):34-35.
- [9] 翟昌纯, 覃险峰, 贺晓燕, 等. 丹参注射联合西咪替丁治疗小儿过敏性紫癜临床效果及对免疫功能的影响[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(4):463-466.
- [10] 张娜. 用西咪替丁联合葡萄糖酸钙治疗小儿过敏性紫癜的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(9):255-256.
- [11] 邓茂, 廖永梅, 刘宏锦. 阿维A联合潘生丁、西咪替丁治疗扁平疣的临床疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(5):13-14.
- [12] 王希香. 酮替芬、西咪替丁、多塞平联合参芪五味子治疗慢性荨麻疹150例疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(14):120-121.
- [13] 高德海. 奥硝唑联合西咪替丁治疗中重度痤疮疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2015, 19(15):2152-2153.
- [14] 陈前利, 张艳武, 张修梅. 西咪替丁在病毒性皮肤病中的应用分析[J]. 世界临床医学, 2015, 9(10):256-257.
- [15] Shانهsaz SM, Ishkhanian S. A comparative study between the efficacy of oral cimetidine and low-dose systemic meglumine antimoniate (MA) with a standard dose of systemic MA in the treatment of cutaneous leishmaniasis [J]. *Int J Dermatol*, 2015, 54(7):834-838.
- [16] Wakabayashi T, Sasaki N, Chinen N, *et al*. Dramatic improvement of subcutaneous calcinosis by intermittent, high-dose etidronate plus cimetidine in a patient with juvenile dermatomyositis[J]. *Case Rep Rheumatol*, 2015, doi: 10.1155/2015/817592.
- [17] 张津, 朱勇军. 西咪替丁在病毒性皮肤疾病中的运用[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(7):179-180.
- [18] Pantziarka P, Bouche G, Meheus L, *et al*. Repurposing drugs in oncology (ReDO): cimetidine as an anti-cancer agent[J]. *Ecanc Med Sci*, 2014, 26(8):485-489.
- [19] 余杰. 西咪替丁合并放疗对老年鼻咽癌患者免疫功能的影响及疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(4):1788-1791.
- [20] 任宏伟, 李宝平, 张雷, 等. 奥曲肽对西咪替丁抑制SGC-7901细胞的增效作用[J]. 中国当代医药, 2012, 19(10):15-17.
- [21] Levendag PC, Keskin-Cambay F, Depan C, *et al*. Local control in advanced cancer of the nasopharynx: is a boost dose by endocavitary brachytherapy of prognostic significance?[J]. *Bra Ther*, 2013, 12(1):84-89.
- [22] Tanaka T, Kochi T, Shirakami Y, *et al*. Cimetidine and clobenpropit attenuate inflammation-associated colorectal carcinogenesis in male ICR mice[J]. *Cancers: Basel*, 2016, doi:10.3390/8020025.
- [23] Wang Z, Ma L, Wang X, *et al*. Cimetidine attenuates vinorelbine-induced phlebitis in mice by militating E-selectin expression[J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 2014, 74(2):239-247.
- [24] Kawase J, Kobayashi K, Imaeda Y, *et al*. An interesting change of E-selectin in cimetidine administration during anticancer drug use[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2005, 32(11):1578-1579.
- [25] Fazelipour S, Kiaei SB, Tootian Z, *et al*. Cimetidine administration decreases radiogenic damage on the thyroid gland in mice[J]. *Int J Radiat Biol*, 2015, 91(3):218-223.
- [26] 张俊玲, 何颖, 王庆蓉, 等. 西咪替丁对0.7 Gy照射小鼠嗜多染红细胞微核的保护作用[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(12):950-954.
- [27] 盛垚, 汤治平, 周芳, 等. 阿苯达唑联合西咪替丁治疗肝包虫病的疗效观察[J]. 中国基层医药, 2016, 23(14):2126-2129.
- [28] 李雪. 云南白药粉、维生素C联合西咪替丁涂擦创面治疗复发性口腔溃疡的临床研究[J]. 陕西中医, 2015, 36(8):1035-1037.
- [29] 姚乐阳. 地塞米松注射液联合西咪替丁治疗小儿手足口病引起的口腔溃疡临床观察[J]. 数理医药学杂志, 2016, 29(6):872-873.
- [30] 唐群兰, 罗宗初, 张电, 等. 磷酸奥司他韦颗粒联合西咪替丁治疗手足口病120例疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(10):103-104.
- [31] 李丽. 炎琥宁联合西咪替丁治疗小儿流行性腮腺炎的疗效分析[J]. 中国医药指南, 2015, 13(13):138-139.
- [32] 陈衬归. 西咪替丁治疗小儿流行性腮腺炎的临床效果研究[J]. 中国医药指南, 2016, 14(15):146-147.
- [33] 陈群英. 西咪替丁治疗小儿流行性腮腺炎的临床效果及安全性[J]. 当代医学, 2012, 18(22):131.
- [34] 陈宏, 苏玉明, 祝金华. 疏风解毒胶囊联合西咪替丁治疗小儿流行性腮腺炎的临床观察[J]. 中国中医急症, 2016, 25(5):937-938.
- [35] Tu JH, Sheu SL, Teng JM. Novel treatment using cimetidine for erythropoietic protoporphyria in children[J]. *JA-MA Dermatol*, 2016, 152(11):1258-1261.
- [36] Fujita Y, Sato-Matsumura KC. Effective treatment for porphyria cutaneatarda with oral cimetidine[J]. *J Dermatol*, 2010, 37(7):677-679.

# 精神药物对驾驶能力影响的研究进展<sup>△</sup>

李立杰<sup>1\*</sup>, 夏建红<sup>2</sup>, 吕晶红<sup>3</sup>(1.中国矿业大学体育学院, 江苏 徐州 221116; 2. Dept. of Spatial Sciences, Curtin University, Perth 6845, Australia; 3.沈阳农业大学体育教学部, 沈阳 110866)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3298-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.36

**摘要** 目的:了解精神药物对驾驶能力影响的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就精神药物对驾驶能力影响的研究进行归纳和总结。结果与结论:大部分精神药物具有损害驾驶能力的作用。地西洋、氟硝西洋、劳拉西洋、替马西洋和三唑仑等苯二氮革类药物对服用者的视觉、听觉、注意力、紧急制动、反应能力和手眼协调能力的损害作用明显;唑吡坦、扎来普隆和佐匹克隆等新型非苯二氮革类催眠药容易导致服用者心理运动能力和神经心理能力测试成绩的下降;阿米替林、丙咪嗪和多塞平等抗抑郁药物可引发服用者的横向位置保持、视觉、反应、警惕和容忍能力的明显损害;苯海拉明、羟嗪、咪唑斯汀和右氯苯那敏等抗组胺类药物能显著增加服用者驾驶过程中的横向位置标准差和速度偏差;可待因等阿片类药物对服用者的选择反应时和嗜睡的影响突出;卡马西平和奥卡西平等抗癫痫药物可降低服用者的车道保持能力和主观评价,增加驾驶错误和嗜睡。

**关键词** 精神药物;驾驶能力;苯二氮革类药物;抗抑郁药;阿片类;抗癫痫药

机动车驾驶(以下简称“驾驶”)是一项复杂且潜藏危险的活动。精神药物可引发镇静、嗜睡、失衡、头晕和视觉模糊等药源性症状,对服用者驾驶过程中的认知和感知能力具有一定的损害<sup>[1]</sup>。精神药物所致的驾驶碰撞相对风险指数为1.72,其对服用者驾驶安全的影响并不亚于酒精<sup>[2]</sup>。在西方发达国家,精神药物对驾驶能力影响的研究已逐渐成为公共卫生与安全科学研究的重点内容,相关研究成果较为丰富,而我国对精神药物潜在的驾驶能力损害作用关注较少。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,就精神药物对驾驶能力影响的研究进行归纳和总结,以期为我国相关研究的开展和精神药物药品说明书的完善提供参考。

## 1 苯二氮革类药物

苯二氮革类药物是一类中枢神经抑制剂,其长期和短期使用引发交通事故的风险指数分别为1.45和1.26,该类药引发交通事故的风险仅次于大麻<sup>[3]</sup>。目前,临床使用的苯二氮革类药物有20余种,其中地西洋、氟硝西洋、劳拉西洋、替马西洋和三唑仑较为常见。

### 1.1 地西洋

地西洋常用于催眠、镇静、抗焦虑、抗癫痫、抗惊厥

和松弛中枢性肌肉等。Takahashi M等<sup>[4]</sup>的研究发现,服用地西洋5 mg 4 h后,受试者的紧急制动能力和注意力测试成绩显著下降。Muriel B等<sup>[5]</sup>的研究发现,肌肉注射地西洋10 mg对受试者协调和反应能力的损害作用长达5 h;以0.1 mg/kg的剂量肌肉注射地西洋会降低受试者在单位时间内的注意转移和双重任务测试成绩;以0.15 mg/kg或0.30 mg/kg的剂量肌肉注射地西洋,受试者在用药6 h或10 h后才适合进行驾驶和机械操作活动。另有研究指出,连续服用地西洋10 mg或20 mg 1周后,该药物对受试者视觉追踪和反应能力的损害作用逐渐消退<sup>[6]</sup>。

### 1.2 氟硝西洋

氟硝西洋是较强的镇静和催眠药,主要用于术前镇静和治疗各种失眠症。研究证实,紧急服用氟硝西洋的受试者随着给药剂量的增加,其应对驾驶过程中道路环境和突发问题的处理能力下降,其间存在明显的相关性,并通过期望价值模型证实了氟硝西洋可以降低受试者的判断能力、反应能力和视觉追踪能力<sup>[7]</sup>。氟硝西洋对受试者协调能力存在明显影响。例如,肌肉注射氟硝西洋0.01 mg/kg,6 h后药物对受试者手眼协调能力的影

[37] 谢燕燕,邓昭玲,张嵩,等.西咪替丁治疗反复发作性急性间歇性卟啉病1例[J].中华内科杂志,2016,55(8):640-642.

[38] Longhini R, Aparecida de Oliveira P, Sasso-Cerri E, et al. Cimetidine reduces alveolar bone loss in induced periodontitis in rat molars[J]. *J Periodontol*, 2014, 85(8):

<sup>△</sup> 基金项目:教育部人文社会科学研究规划基金/青年基金/自筹经费项目(No.14YJA890020);国家留学基金委员会青年骨干教师出国研修项目(No.201606425047)

\* 副教授,硕士。研究方向:体育与健康促进。电话:0516-83993903。E-mail:sytyxy@126.com

1115-1125.

[39] De Oliveira PA, de Pizzol-Júnior JP, Longhini R, et al. Cimetidine reduces interleukin-6, matrix metalloproteinases-1 and -9 immunoexpression in the gingival mucosa of rat molars with induced periodontal disease[J]. *J Periodontol*, 2017, 88(1):100-111.

[40] Culic C, Parvu AE, Alb SF, et al. Effect of cimetidine on nitro-oxidative stress in a rat model of periodontitis[J]. *Clujul Med*, 2014, 87(3):177-181.

(收稿日期:2017-02-05 修回日期:2017-03-14)

(编辑:陶婷婷)