

- 1994, 343: 1115~1122
- [12] Teo KK, Catellier DJ. Long-term nitrate use in chronic coronary artery disease: need for a randomized controlled trial. *Am Heart J*, 1999, 138: 400~402
- [13] Schwemmer M, Bassenge E. New approaches to overcome tolerance to nitrates. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2003, 17: 159~173
- [14] Figueras J, Lidon R, Cortadellas J. Rebound myocardial ischaemia following abrupt interruption of intravenous nitroglycerin infusion in patients with unstable angina at rest. *Eur Heart J*, 1991, 12: 405~411

文章编号: 1672-3384 (2006) -01-0027-06

RAAS 阻断剂在急性冠脉综合征中的应用

【作者】 康琳 严晓伟

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R972.4;R969.3;R541.4

【文献标识码】 B

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂、继发形成完全或不完全闭塞性血栓为病理基础的一组临床综合征, 包括非 ST 段抬高 ACS (包括不稳定心绞痛和急性非 ST 段抬高型心肌梗死) 和急性 ST 段抬高心肌梗死 (AMI)。随着人们对 ACS 病理生理和发病机制认识的逐渐深入, 其治疗策略也在不断更新, 其中肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 阻断剂的作用也越来越得到重视。本文回顾了近年大型临床试验研究的结果, 介绍 RAAS 阻断剂——血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 和醛固酮受体拮抗剂在 ACS 中的应用, 以促进临床应用的规范化。

1 RAAS 在 ACS 中的意义

血管紧张素 II 是 RAAS 激活的主要产物之一, 在动脉粥样硬化、ACS 的发病机制中起着重要作用。临床研究证明: ACS 患者罪犯血管中血管紧张素转换酶 (ACE) 的活性显著增高, 提示 ACE 活性与冠状动脉病变的活动程度和不稳定性相关^[1]。对前壁 AMI 患者超声心动图的分析研究显示, ACE-DD 基因型患者的左、右心室心肌功能指数明显高于 ACE-ID 和 ACE-II 基因型患者, 提示 ACE 的基

因型在一定程度上决定了患者心肌梗死后的心室功能^[2]。AMI 患者的心电图分析显示, 再灌注心律失常组 ACE-D 等位基因出现的频率明显增高, 提示该等位基因可能在 AMI 患者的再灌注心肌损伤中起作用^[3]。

血管紧张素 II 是新生心肌中纤维母细胞的促分裂素, 在梗死心肌中可以刺激纤维母细胞发生肥大, 这种在不同区域性作用的差别可能是导致心肌梗死后心肌重构的重要机制之一^[4]。血管紧张素 II 可以刺激前列腺素 E₂ 和 COX-2 的产生, 表明其参与了心肌梗死后坏死区域修复过程的炎症反应^[5]。

对 AMI 后未接受再灌注治疗患者的研究显示, 患者血小板内血管紧张素 II 1 型 (AT₁) 受体的密度明显增高, 并且和左心室的重构相关, AT₁ 受体密度是早期左心室重构的重要预测因子^[6]。动物实验也证实: 血管紧张素 II 2 型 (AT₂) 受体的缺乏加速了实验老鼠 AMI 后短期的病死率和心力衰竭发生率, 提示 AT₂ 受体可能在 AMI 后发挥对心脏的保护作用^[7,8]。

RAAS 中的另一个主要产物醛固酮在 ACS 中的作用也被人们关注。醛固酮在 ACS 中可诱导内皮功能损伤, 降低动脉顺应性, 增加血浆纤溶酶原激活物抑制因子-1 (PAI-1) 的水平, 上述共同作用可

导致微血栓形成、组织缺血、组织微梗塞和受损。此外，醛固酮还可引起心肌纤维化、左心室肥厚、严重室性心律失常，而醛固酮引起的水钠潴留又加重了高血压和心脏后负荷。醛固酮所引起的交感副交感功能失衡也是导致心律失常原因之一^[9]。

2 ACEI 在 ACS 中的循证医学证据

ACEI 通过抑制组织中血管紧张素 II 的合成，并抑制缓激肽在体内的降解，在 ACS 的治疗中发挥重要作用。多项临床研究证明，ACEI 通过影响急性前壁心肌梗死后的心室心肌收缩指数、缩短 QT 间期、减少心室复极离散度、改善心肌梗死早期的交感心率反应等机制减少患者 AMI 后猝死发生率^[10,11]。Kenyon S 等^[12]对 301 名非 ST 段抬高 ACS 病人的前瞻性队列研究发现，发病前 ACEI 的治疗可减少非 ST 段抬高 ACS 肌钙蛋白的释放，这一结果可能得益于 ACEI 对血管活性和抗凝系统的调节作用。

ACEI 的治疗作用在几项随机、双盲的大规模临床研究中得到了证实。在 GISSI-3 (gruppo italiano per lo studio della streptochinasinell'infarto miocardico-3)、ISIS-4 (international study of infarct survival-4) 和 CCS-1 (China cardiac study-1) 研究中，ACEI 类药物在 AMI 发病的 24h 内给药，并持续 4~6 周，这种早期给药可以使患者的病死率降低约 7%^[13]。病死率的下降在发病 6 周时最显著，前壁心肌梗死伴有左心室功能不全的患者获益最大。在 SAVE (survival and ventricular enlargement)、AIRE (acute infarction ramipril efficacy) 和 TRACE (trandolapril cardiac evaluation) 研究中，在 AMI 后左心室收缩功能不全或症状性心衰患者发病后的 3~16d 开始使用 ACEI，持续数年。ACEI 治疗患者显著降低第 1 年病死率，在随后 4 年中，所有原因死亡的相对危险性几乎降低了 20%。因此，对于没有禁忌证的患者，ACEI 类药物已经成为 AMI 急性期的标准治疗。

糖尿病是冠心病的等危症，合并糖尿病的 AMI 患者较非糖尿病的患者预后更差。Borghi C 等^[15]对 303 例糖尿病和 1209 例非糖尿病未溶栓的前壁 AMI

患者观察了 ACEI 疗效的差别，主要终点为 6 周病死率及严重心力衰竭的发病率。结果显示：经过 6 周的 ACEI (zofenopril) 治疗，糖尿病患者 ACEI 组和未治疗组的主要终点发生率分别为 8.6% 和 18.3% ($P=0.019$)。说明糖尿病 AMI 患者早期应用 ACEI 可以显著改善临床预后。Gottlieb S 等^[16]在包括了 2179 例患者的随机、对照、前瞻性临床研究中，比较了 ACEI 在糖尿病 ($n=533$) 和非糖尿病 ($n=1646$) ACS 患者中的应用，多因素回归分析显示：在糖尿病患者中，接受 ACEI 与未接受 ACEI 治疗的患者比较，接受 ACEI 者 1 年病死率降低 53% (HR 0.47; 95%CI 0.30~0.74)，但是在非糖尿病患者中，ACEI 的应用对病死率的影响并不显著 (HR 0.80; 95%CI 0.56~1.15)。上述研究均显示，糖尿病患者作为 ACS 后最高危的人群，接受 ACEI 治疗后，可以较非糖尿病患者更大程度地获益。这些研究结果更支持在糖尿病 AMI 患者中应广泛应用 ACEI。

3 ARB 在 ACS 中的循证医学证据

从理论上说，ARB 不仅阻断经典途径（血管紧张素转换酶依赖）合成的血管紧张素 II 的作用，也可以阻断替代途径（非血管紧张素转换酶依赖）合成的血管紧张素 II 的作用，ARB 类药物比 ACEI 类药物对 RAAS 的阻断更为完全。但在临床实际应用中，尚无证据表明 ARB 的疗效优于 ACEI。ARB 在 ACS 中应用的主要证据来源于对 ST 段抬高的 ACS 研究，对非 ST 段抬高的 ACS 目前尚缺乏大规模的临床研究证据。

OPTIMAAL (optimal therapy in myocardial infarction with the angiotensin II antagonist losartan) 研究^[18]是第一个比较 ARB (氯沙坦) 和 ACEI (卡托普利) 在心肌梗死后伴有左心室功能不全患者中应用的一项多中心、双盲、随机临床研究，包括了 5477 例 AMI 后早期的高危患者。氯沙坦和卡托普利的目标剂量分别为 50mg/d 和 150mg/d，主要终点为所有原因的病死率。平均随访 2.7 年。结果显示病死率在氯沙坦和卡托普利组无显著差别 (18% vs 16%, $P=0.07$)。但卡托普利治疗组心血管死亡率

显著降低 (15% vs 13%, $P=0.03$)。氯沙坦比卡托普利耐受性好。因而得出结论: 在能够耐受的情况下, 卡托普利仍然是 AMI 后病人的首选用药。因此, OPTIMAAL 试验并未证实氯沙坦在 AMI 的疗效, 分析其原因可能与氯沙坦的用药剂量较小有关。

VALIANT (valsartan in acute myocardial infarction) 研究^[19]首次证实了 ARB (缬沙坦 320mg/d) 对心肌梗死的治疗益处。14 500 名 AMI 后合并左室收缩功能不全或症状性心衰的患者中, 与卡托普利 (150mg/d) 相比, 缬沙坦能够同样程度地减少 AMI 后患者心血管死亡及心梗的发生 (HR: 0.96, $P=0.198$); 归因分析显示缬沙坦降低心肌梗死高危患者病死率达 25%。该研究首次证实 ARB (缬沙坦) 用于 AMI 后高危患者与 ACEI 具有相同疗效, 且副作用较小, 耐受性更好。但缬沙坦和卡托普利的联合使用并未进一步改善患者预后, 反而增加低血压、血肌酐升高等不良反应的发生率。2005 年 8 月 4 日美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准缬沙坦用于治疗心肌梗死后高危患者。

4 醛固酮拮抗剂在 ACS 中的循证医学证据

目前仅有一项研究观察了醛固酮拮抗剂用于 ACS 的疗效。EPHESUS 研究 (eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study) 将 6632 名射血分数 <40% 的心力衰竭或糖尿病的 AMI 后患者随机分组, 在常规治疗的基础上, 分别接受醛固酮拮抗剂依普利酮 (目标剂量 50mg/d) 或安慰剂的治疗。平均随访 16 个月, 结果显示依普利酮组主要终点心血管死亡、心血管事件住院、所有原因死亡、心脏性猝死均显著减少。该试验证实, 在伴有心衰和 (或) 左室射血分数 (LVEF) <40% 的 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI) 患者, 在现有治疗的基础上加用醛固酮拮抗剂可减少患病率及病死率^[20]。

5 ACEI、ARB 和醛固酮拮抗剂治疗 ACS 的临床指南

根据 2004 年 ACC/AHA 关于 (STEMI) 指南对 ACEI、ARB 及醛固酮拮抗剂的应用推荐如下^[21]:

5.1 急性期处理

5.1.1 在无低血压的前壁心肌梗死、肺淤血或 LVEF<40% 的病人, 只要没有禁忌证, 在发病 24h 内即应开始口服 ACEI (I, A)。

5.1.2 在有临床或 X 线胸片示心力衰竭表现或 LVEF<40% 的 STEMI 患者, 如果不能耐受 ACEI, 应该给予 ARB 治疗, 缬沙坦和坎地沙坦的疗效已经得到证实 (I, C)。

5.1.3 对于没有前壁心肌梗死、无肺淤血或 LVEF \geq 40% 的患者, 只要没有禁忌证, 也应在 STEMI 的 24h 内开始口服 ACEI (II a, B)。

5.2 恢复期的处理

5.2.1 对 STEMI 恢复期可以耐受的患者, 应口服 ACEI 长期治疗 (I, A)。

5.2.2 对不能耐受 ACEI, 同时合并临床或 X 线胸片示心力衰竭表现或 LVEF<40% 的 STEMI 患者, 应给予 ARB 治疗, 缬沙坦和坎地沙坦的疗效已经得到证实 (I, B)。

5.2.3 对 STEMI 后没有明显肾功能损害或高血钾、并已接受治疗剂量的 ACEI、LVEF \leq 40%、伴症状性心力衰竭或糖尿病的患者, 应给予长期的醛固酮拮抗剂治疗 (I, A)。

5.2.4 在能够耐受 ACEI、伴有临床或 X 线胸片示心力衰竭表现或 LVEF<40% 的 STEMI 患者, ARB 可以作为 ACEI 的替代治疗, 缬沙坦和坎地沙坦的疗效已经得到证实 (II a, B)。

5.3 2002 年 ACC/AHA 关于不稳定心绞痛 (UA) 和非 ST 抬高心肌梗死 (NSTEMI) 的治疗指南指出^[22]

5.3.1 对明确左心室功能不全的患者应给予 ACEI 治疗。

5.3.2 在接受硝酸酯类药物和 β 受体阻滞剂治疗后仍存在高血压的病人, 如果合并左室收缩功能不全或充血性心力衰竭, 以及有糖尿病的 ACS 患者, 均推荐使用 ACEI (I, B)。

5.3.3 所有 ACS 后患者长期给予 ACEI (II a, B)。

6 ACEI、ARB 和醛固酮拮抗剂在 ACS 中应用的禁忌证及注意事项

ACEI、ARB 和醛固酮拮抗剂抑制 RAAS, 其主

要副作用为肌酐升高、高血钾和低血压。

AMI 患者常表现出汗、疼痛、进食少、呕吐等症状,引起不同程度的血容量不足,在这种情况下使用 ACEI 或 ARB 更容易引起血肌酐的升高。为避免用药后肌酐水平的明显升高,AMI 急性期用药时应注意以下各点 ①在患者存在较明显血容量不足如血压偏低、苍白、冷汗或血肌酐 $>3.0\text{mg/dL}$ 时应暂缓用药。②小剂量起始,用药后注意观察血压和肌酐变化,用药后肌酐升高超过 3mg/dL 应停药;如用药后肌酐升高幅度超过基础值的 30%应考虑减量使用或暂时停药。那些在用药前已经存在轻度肾功能不全的患者,更应注意小剂量起始,缓慢增量,增量前应注意观察肾功能指标^[21]。

在肾功能不全或 ACEI、ARB 合并应用醛固酮拮抗剂的患者,应警惕高血钾发生。高血钾的危险性在肌酐清除率 $\leq 50\text{mL/min}$ 的患者或较大剂量用药时明显增加,对这些患者应密切监测血钾水平^[21]。

低血压和血容量不足是 AMI 急性期经常合并的临床表现。ACEI 或 ARB 的早期应用对血压的影响是引人关注的问题,在临床合用硝酸酯类药物时低血压的风险增加。GISSI-3 的实验结果表明,在有高血压病史的急性心梗病人,急性期当患者收缩压低时,要慎重应用 ACEI,否则会增加心源性休克的发生,使死亡率上升^[13]。CONSENSUS (cooperative new scandinavian enalapril survival study) II 研究^[23]于 AMI 后 24h 内将患者随机分组接受静脉依那普利或安慰剂治疗,急性期以后口服用药长期维持。结果显示依那普利和安慰剂组早期低血压的发生率分别为 12%和 3%,6 个月的病死率分别为 11%和 9.5%。静脉用药所引起低血压被认为是导致治疗组病死率升高的主要原因,该研究因此被安全委员会提前终止。从 CONSENSUS II 研究中得到的启示是在 AMI 早期给予 ACEI 治疗时,应注意避免低血压使冠状动脉在舒张期的灌注进一步受损。最近的一项随机、安慰剂对照的多中心研究,对 845 位前壁 AMI 溶栓患者分别在发病后 9h 内随机给予 ACEI 或安慰剂治疗,研究终点是 3 个月内病死率、

心力衰竭和再梗死的发生率,结果显示:与安慰剂相比,ACEI 可显著减少 3 个月内的病死率和心力衰竭发生率,但 ACEI 组再梗死的发生率 (7.0%) 是安慰剂组 (3.6%) 的 2 倍,尤其是小面积心梗的患者更加明显。尽管仍然需要大规模随机前瞻性临床试验的证实,这项结果提示心梗患者中 ACEI 的早期应用应该特别注意保持血压的稳定^[24]。

ARB 曾经被认为具有与安慰剂相似的安全性,但近年来随着临床研究中 ARB 应用的剂量不断增大,这类药物在血肌酐、血钾和低血压方面的不良反应与 ACEI 并无显著区别。

综上所述,ACEI、ARB 和醛固酮拮抗剂作用于 RAAS 的不同环节,通过对 RAAS 的抑制,逆转心肌肥厚和心室扩大,减少心肌重构,从而在 ACS 的治疗中发挥作用。通过对 ACEI 及 ARB 类药物治疗 ACS 的研究进行系统回顾以及对现有治疗指南的介绍,我们可以看到,除非有禁忌证或其危险程度极低,ACEI 是绝大多数 ACS 患者应在急性期服用的 RAAS 阻断剂,并应长期服用以改善预后。合并糖尿病、左心功能不全的患者获益更大。而 ARB (缬沙坦) 目前在 STEMI 患者的治疗中已经得到肯定,但 ARB 在 ACS 应用有效性和安全性的证据还有待于进一步积累。醛固酮拮抗剂在这类患者中的应用目前也仅限于 AMI 后伴左心室收缩功能不全或症状性心力衰竭的患者。ACS 应用 RAAS 拮抗剂时,尤其应注意避免低血压的发生,同时还要注意药物可能引起的血钾升高和血肌酐升高。

【参考文献】

- [1] Shiro H, Junji K, Masami N, et al. Increased angiotensin-converting enzyme activity in coronary artery specimens from patients with acute coronary syndrome. *Circulation*, 2001, 103: 630-633
- [2] Ozturk O, Ulgen MS, Tekes S, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme I/D gene polymorphism on the right ventricular myocardial performance index in patients with a first acute anterior myocardial infarction. *Circ J*, 2005, 69: 211-215
- [3] Takezako T, Zhang B, Serikawa T, et al. The Allele of the

- angiotensin-converting enzyme gene and reperfusion-induced ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J*, 2001, 65: 603~609
- [4] Staufenberger S, Jacobs M, Brandstatter K, et al. Angiotensin II type 1 receptor regulation and differential trophic effects on rat cardiac myofibroblasts after acute myocardial infarction. *J Cell Physiol*, 2001, 187: 326~335
- [5] Scheuren N, Jacobs M, Ertl G, et al. Cyclooxygenase-2 in myocardium stimulation by angiotensin-II in cultured cardiac fibroblasts and role at acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34: 29~37
- [6] Maczewski M, Borys M, Kacprzak P, et al. Angiotensin II AT (1) receptor density on blood platelets predicts early left ventricular remodelling in non-reperfused acute myocardial infarction in humans. *Eur J Heart Fail*, 2005, Sep 27, [Epub ahead of print]
- [7] Adachi Y, Saito Y, Kishimoto I, et al. Angiotensin II type 2 receptor deficiency exacerbates heart failure and reduces survival after acute myocardial infarction in mice. *Circulation*, 2003, 107: 2406~2408
- [8] Ichihara S, Senbonmatsu T, Price E Jr, et al. Targeted deletion of angiotensin II type 2 receptor caused cardiac rupture after acute myocardial infarction. *Circulation*, 2002, 106: 2244~2249
- [9] Adelle D, Justine ID, Allan DS, The role of aldosterone in heart failure and the clinical benefits of aldosterone blockade. *Expert Rev Cardiovascular Ther*, 2004, 2: 29~36
- [10] Akashi Y, Tanabe K, Osada N, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on sympathetic heart rate response during exercise in the early phase of acute myocardial infarction. *J Cardiol*, 2000, 36: 221~229
- [11] Kassotis J, Mongwa M, Reddy CV, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on QT dispersion post acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003, 26: 843~848
- [12] Kennon S, Barakat K, Hitman GA, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with reduced troponin release in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38: 724~728
- [13] Avanzini F, Ferrario G, Santoro L, et al. Risks and benefits of early treatment of acute myocardial infarction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with a history of arterial hypertension: analysis of the GISSI-3 database. *Am Heart J*, 2002, 144: 1018~1025
- [14] Neri Serneri GG, Boddi M, Modesti PA, et al. Cardiac angiotensin II participates in coronary microvessel inflammation of unstable angina and strengthens the immunomediated component. *Circ Res*, 2004, 94: 1630~1637
- [15] Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, et al. Effects of the Early ACE Inhibition in Diabetic Nonthrombolized Patients With Anterior Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1862~1863
- [16] Gottlieb S, Leor J, Shotan A, et al. Comparison of Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors After Acute Myocardial Infarction in Diabetic Versus Nondiabetic Patients. *Am J Cardiol*, 2003, 92: 1020~1025
- [17] Nearchou NS, Tsakiris AK, Lolaka MD, et al. Influence of Angiotensin II receptors blocking on overall left ventricle's performance of patients with acute myocardial infarction of limited extent. Echocardiographic assessment. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2005, 2: 1~8
- [18] Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*, 2002, 360: 752~760
- [19] Maggioni AP, Fabbri G, et al. VALIANT (valsartan In Acute myocardial infarction) trial. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6: 507~512
- [20] Bertram P, Willem R, Faiez Z, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *nengl J Med*, 2003, 348: 1309~1321
- [21] Antman et al, Management of patients with STEMI: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 671~719
- [22] Braunwald, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 1366~1374
- [23] Swedberg K, Held P, Kjekshus J, et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the cooperative new scandinavian enalapril survival study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med*, 1992, 327: 678~684
- [24] Voors AA, de Kam PJ, van den Berg MP, et al. Acute ad-

ministration of angiotensin converting enzyme inhibitors in thrombolysed myocardial infarction patients is associated with a

decreased incidence of heart failure, but an increased re-infarction risk. Cardiovasc Drugs Ther, 2005, 19: 119~124

文章编号: 1672-3384 (2006) -01-0032-03

酚磺乙胺与维生素C注射剂配伍稳定性的探讨

【作者】 张彦文¹ 王孝蓉² 赵志刚²

1 北京崇文区第一人民医院 (北京 100075)

2 北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R969.2;R977.23

【文献标识码】 B

酚磺乙胺为止血药,可增强血小板功能,降低毛细血管通透性,临床常用来预防手术前后及血管因素的出血^[1]。维生素C可降低毛细血管的通透性,保持血管的完整,加速血液的凝固,刺激凝血功能^[1]。由于两药的药理作用协同,《256种药物配伍变化表》中未显示二者有配伍禁忌,因此临床常配伍使用。因两药的理化性质均不稳定,分别与其他药物配伍时,临床多发生变色反应,故两药的配伍是否合理,成为临床使用关注的问题。

药物之间的配伍反应与药品的理化性质、赋形剂、浓度、光线、pH值及温度等因素有关。笔者通过查阅文献,对酚磺乙胺与维生素C注射剂的配伍合理性进行分析。

1 药物的理化性质

酚磺乙胺为对苯二酚的结构,对酸碱不稳定,很易氧化,形成醌式结构而显色。维生素C分子中含有烯二醇式结构,其C-2及C-3位上羟基的氢,即可以H⁺游离,又可以H⁺释放,因此本品的水溶液是酸性,其50mg/mL溶液的pH为3,所以维生素C不但是相当强的有机酸,而且还是很强的还原剂^[2]。鉴于维生素C的还原性和酸性,从临床合理用药考虑,与碱性药物(如氨茶碱、碳酸氢钠、谷氨酸钠等)的溶液都不宜配伍。

酚磺乙胺为对苯二酚的结构,在高温及光照下

氧化变色反应迅速,而维生素C为强还原剂,其注射剂中的抗氧化成分能增强酚磺乙胺的抗氧化能力,故两药有协同作用,不发生配伍反应。

2 药物赋形剂的相互作用

据相关文献报道,提出了维生素C不能算酸性注射剂的观点。因为在生产过程中为避免维生素C注射剂酸性的刺激,中国药典规定维生素C注射剂的pH值为5.0~7.0,故配制注射剂时已加入计算量的碳酸氢钠,中和了部分维生素C分子中的羟基,使抗坏血酸部分变成了抗坏血酸钠,因此我们不应把维生素C注射剂作为酸性药来对待。如注射用水pH为5.0~7.0;生理盐水pH为4.5~7.0,一般也不作为酸性溶媒。在临床用药时把维生素C注射剂加入输液后,反而使5%或10%葡萄糖pH值提高(从pH=4.55~4.85升高至6.3~6.7)^[2]。

维生素C注射剂中添加的稳定剂焦亚硫酸钠在水溶液中生成亚硫酸氢钠($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{NaHSO}_3$),使β内酰胺类抗生素被亚硫酸氢钠催化分解而降低药效^[2]。有实验证明10%葡萄糖注射液500mL加羟苄青霉素2g,再加维生素C 0.4g,2h其效价损失39.4%^[2]。因此酚磺乙胺与维生素C配伍使用时,酚磺乙胺对酸碱不稳定(羟苯磺酸基及二乙胺结构),加入维生素C注射剂后溶液的pH值可发生改变,至今临床虽未发现变色反应,但药品的生物效价是