35 Skouteris GG, Schroder CH. C-myc is required for the G₀/G₁ ~S transition of primary hepatocytes stimulated with a deleted form of hepatocytes growth factor. *Biochem J* 1996 ;316 (pt3):879—886.

36 Dakis JI, Lu RY, Facchini LM, et al. Myc induces cyclin D1 expression in the absence of de novo protein synthesis and links mitogen-stimulated signal transduction to cell cycle. *Oncogene* 1994 ;12(12):3635—3645.

37 Citro G, D' Agnano I, Leonetti C, et al. C-myc antisense oligodeoxynucleotides enhance the efficacy of cisplatin in melanoma chemotherapy in vitro and in nude mice. *Cancer Res* 1998 ;58(2):283—289.

38 Mateyak MK, Obaya AJ, Adachi S, et al. Phenotypes of c-myc-deficient rat fibroblasts isolated by targeted homologous recombination. *Cell Growth Differ* 1997 ;8(10): 1039—

1048.

39 Ermak G, Jennings T, Boguniewicz A, et al. Novel CD44 messenger RNA isoforms in human thyroid and breast tissues feature unusual sequence rearrangements. *Clin Cancer Res* 1996 ;2(8):1251—1254.

40 Ermak G, Jennings T, Robinson L, et al. Restricted patterns of CD44 expression in human papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1996 ;56(5):1037—1042.

41 刘铁夫, 成秉林, 关宇光, 等. CD44 基因编码蛋白表达与三氧化二砷抗肿瘤作用关系的研究. *哈尔滨医科大学学报* 2001 ;35(2):111—112.

42 Jalkanen S, Joensuu H, Soderstrm KO, et al. Lymphocyte homing and clinical behavior of non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Invest* 1991 ;87(5):1835—1840.

(收稿 2002-08-01 修回 2003-05-20)

麦味地黄丸治疗血管紧张素转换酶抑制剂致干咳副反应的临床观察

畅 飞 乔成林 孙万森 吴喜利

血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)是临床常用的治疗高血压药物,但是有一定的副反应,临床使用时有些患者会出现刺激性干咳,轻者可给患者带来明显不适,重者致患者不能耐受,需停药、换药,影响了降压治疗的方案和效果。2002年6月—2003年1月我们通过临床观察发现麦味地黄丸对ACEI干咳副反应有明显的治疗效果,现报道如下。

临床资料 50例患者均为本院内科住院和门诊治疗的高血压病患者,因服用卡托普利后出现刺激性干咳症状,均符合以下入选标准:高血压的诊断依据《内科学》(第5版)的高血压诊断和分级标准,服卡托普利后产生刺激性干咳的新发病例且排除感染及其他呼吸道因素所致咳嗽者;两组入选患者均在1周内未用任何止咳药物。随机分为两组,治疗组25例,男15例,女10例,年龄28~72岁;I级高血压8例,II级高血压12例,III级高血压5例。服药后出现刺激性干咳症状最短2天,最长4天。对照组50例,男16例,女9例,年龄29~75岁;I级高血压9例,II级高血压10例,III级高血压6例。服药后出现刺激性干咳症状最短1天,最长5天。两组患者在性别、年龄、病情等方面差异无显著性($P>0.05$)。

治疗方法 两组患者均使用卡托普利(山西津华药业有限公司,批号:021006)控制血压,每次12.5~50mg,每日2~3次。确认出现刺激性干咳症状后,两组均给予复方甘草合剂(主要成分:甘草、复方樟脑酊)10ml,每日3次;治疗组在服用复方甘草合剂的基础上给予麦味地黄丸(组成:熟地24g,淮山药12g,山茱萸12g,茯苓9g,泽泻9g,牡丹皮9g,麦冬12g,五味子6g,每8丸相当于原生药3g,兰州佛慈制药股份有限公司产品)8丸,每日3次。观察治疗后1个月内患者刺激性干咳的咳嗽次数、咳声、咽喉部干涩刺痒等症状的变化情况。

结果 (1)疗效判定标准 痊愈:所有刺激性干咳症状消失,显效:所有刺激性干咳症状明显减轻,咳嗽次数减少>60%,咽喉部干涩刺痒的症状基本消失,患者自觉维持卡托普利降压治疗无不适,无效:干咳无明显减轻,甚至加重,咽喉干涩刺痒,咳时无法耐受,必须停用卡托普利。(2)治疗结果:治疗组痊愈3例,显效17例,无效5例,总有效率(痊愈和显效为有效)为80.0%;对照组显效8例,无效17例,总有效率为32.0%。经 χ^2 检验,两组比较,差异有显著性($\chi^2=11.67, P<0.01$)。

讨论 ACEI是临床常用的降压药物,药理作用主要是抑制血管紧张素转换酶(ACE)的活性,使ACE失活,血管紧张素II水平下降,血压降低。ACEI临床治疗时有时出现的刺激性干咳副反应,主要与缓激肽的活化有关。缓激肽是体内强有力的支气管平滑肌收缩剂,强度较组织胺和乙酰胆碱强10倍,用ACEI抑制内源性缓激肽降解后,发现气道传入神经的敏感性亦增加,使用ACEI后缓激肽灭活减少,增加的缓激肽与其受体结合,致支气管平滑肌收缩,组织胺、5-羟色胺等致敏介质释放增加,引起气道高反应性,气道传入神经敏感性增加,产生刺激性干咳症状。临床观察ACEI所致之咳嗽,多为口干、口渴、干咳、无痰或痰少、咽痒、喉间干涩不适,刺激性高反应性特征,一般夜间加重,中医辨证多属肺肾阴虚,津亏肺燥之证,宜滋阴益肾、润肺止咳。麦味地黄丸由六味地黄丸加麦冬、五味子组成,具有滋养肾阴、润肺止咳的功用。主治因肺肾阴虚引起的咳嗽诸症。通过临床观察发现,麦味地黄丸能有效减轻、消除以卡托普利为代表的ACEI类药物的刺激性干咳副作用,这可能与麦味地黄丸改善患者的气道高反应性,降低气道传入神经的敏感性,抑制缓激肽及其受体活性,降低呼吸道对缓激肽及其他致敏介质的敏感性有关。