

- receptor antagonist BIBN4096BS peripherally alleviates inflammatory pain in rats [J]. *Pain*, 2013, 154(5): 700-707.
- [37] BURSTEIN R, COLLINS B, JAKUBOWSKI M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia [J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(1): 19-26.
- [38] DURHAM P L, RUSSO A F. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion by a serotonergic antimigraine drug [J]. *J Neurosci*, 1999, 19(9): 3423-3429.
- [39] THEOHARIDES T C, DONELAN J, KANDERE-GRZYBOWSKA K, et al. The role of mast cells in migraine pathophysiology [J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005, 49(1): 65-76.
- [40] VILLALON C M, OLESEN J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs [J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 124(3): 309-323.
- [41] VAUSE C V, DURHAM P L. Calcitonin gene-related peptide differentially regulates gene and protein expression in trigeminal glia cells: findings from array analysis [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 473(3): 163-167.
- [42] THALAKOTI S, PATIL V V, DAMODARAM S, et al. Neuron-glia signaling in trigeminal ganglion: implications for migraine pathology [J]. *Headache*, 2007, 47(7): 1008-1023.
- [43] CAPUANO A, DE CORATO A, LISI L, et al. Proinflammatory-activated trigeminal satellite cells promote neuronal sensitization: relevance for migraine pathology [J]. *Mol Pain*, 2009, 5: 43.
- [44] YAO G, YU T, HAN X, et al. Therapeutic effects and safety of olcegepant and telcagepant for migraine: A meta-analysis [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(10): 938-947.
- [45] HO T W, CONNOR K M, ZHANG Y, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention [J]. *Neurology*, 2014, 83(11): 958-966.
- [46] NEGORO K. Triptans and calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2012, 52(11): 971-972.
- [47] LUO G, CHEN L, CONWAY C M, et al. Discovery of (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate(BMS-927711): an oral calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist in clinical trials for treating migraine [J]. *J Med Chem*, 2012, 55(23): 11644-11651.
- [48] JOSHI P, ANDERSON C, BINCH H, et al. Identification of potent CNS-penetrant thiazolidinones as novel CGRP receptor antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(3): 845-849.
- [49] GRECO R, MANQIONE A, SIANI F, et al. Effects of CGRP receptor antagonism in nitroglycerin-induced hyperalgesia [J]. *Cephalalgia*, 2013, 34(8): 594-604.
- [50] CHATURVEDULA P V, MERCER S E, PIN S S, et al. Discovery of (R)-N-(3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-1-(4-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-oxopropan-2-yl)-4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxamide(BMS-742413): a potent human CGRP antagonist with superior safety profile for the treatment of migraine through intranasal delivery [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(11): 3157-3161.

收稿日期: 2014-09-24

钙离子拮抗剂类降压药的临床应用及不良反应

王宇, 徐颖颖, 张相彩, 郑韧, 朱圣婷, 王怀冲(杭州市红十字会医院药剂科, 杭州 310006)

摘要: 目的 对钙离子拮抗剂在临床中的临床应用及不良反应做系统的分析, 总结钙离子拮抗剂在临床中的应用及注意事项, 为药师在临床用药监测中提供了理论支持。方法 通过查阅文献的方式, 系统学习钙离子拮抗剂的临床应用及不良反应。结果 钙离子拮抗剂广泛应用于心血管等多种疾病, 其不良反应有心律失常、低血压、房室传导阻滞、心力衰竭、牙龈增生、外周水肿、便秘等。药物使用应关注其常见和罕见的不良反应, 促进合理用药。结论 药物在使用过程中, 不仅要注重药物的药理作用及临床疗效, 最好在使用之前就预见药物的不良反应, 能做到及时防治, 最大地发挥药物疗效。

关键词: 钙离子拮抗剂; 降压; 临床应用; 不良反应; 心血管系统

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)03-0385-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.031

Calcium Channel Blockers of Clinical Application and Adverse Reactions

WANG Yu, XU Yingying, ZHANG Xiangcai, ZHENG Ren, ZHU Shenting, WANG Huaichong(Department of Pharmacy, Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To understand the calcium channel blockers in clinical application and precautions for pharmacists to provide a theoretical support for clinical drug monitoring by reviewing calcium channel blockers in clinical

作者简介: 王宇, 男, 硕士, 药师

Tel: 13758137404

E-mail: wangyuyjk@163.com

application and adverse reactions of the system. **METHODS** The literature of the way, the systematic study of clinical applications and adverse reactions calcium channel blockers were reviewed. **RESULTS** Calcium channel blockers were widely used in cardiovascular and other diseases, adverse reactions included arrhythmia, hypotension, atrioventricular block, heart failure, gingival hyperplasia, peripheral edema, constipation. Its common and rare adverse reactions should be focused to promote rational drug use. **CONCLUSION** The use of a class of drugs in the process, not only to focus on the pharmacological effects of drugs and clinical efficacy, better before using foresaw adverse drug reactions, in order to achieve prevention and treatment, the efficacy of the biggest play of the drug.

KEY WORDS: calcium channel blockers; hypotensive; clinical application; adverse reactions; cardiovascular system

高血压是当今全球最主要的公共卫生问题之一,在西方国家成年人口中发生率为30%~40%,且还在增加^[1]。然而无论是在发达国家,还是发展中国家,尽管目前有许多抗高血压药物(包括复方制剂),但高血压治疗达到指南要求血压水平的患者仍然很低,大约一半患者可以达标。我国心脑血管病现患人数为2.9亿,占慢病首位,一半以上与高血压相关。每年约350万人死于心脑血管病。由于大部分高血压患者无明显的临床症状,因此高血压又被称为人类健康的“隐形杀手”,提高对高血压病的认识,对早期预防、及时治疗有极其重要的意义。应该在专业的医师或药师的指导下,针对不同的患者,制订不同的治疗方案,促进抗高血压药物科学、合理的使用^[2]。

钙离子拮抗剂(calcium channel blockers, CCB)是降压的常用药物,同时JNC8^[3]指南对降压起始药物推荐,CCB对老年患者效果很好。

1 临床应用

1.1 心血管系统的作用

CCB分为二氢吡啶类和非二氢吡啶类,其作用主要表现为:扩张血管、负性频率(减慢心率)、负性肌力(降低心肌收缩力)和负性传导(降低心脏传导)作用。由于结构的差异,各CCB的作用有所不同,尤其是在扩张血管的作用程度上,以及其对心脏的心肌收缩力、心率和传导方面的作用。正因其这么多的药理作用,决定了CCB在心血管疾病方面有广泛的应用。

1.1.1 降压作用 各种CCB通过降低外周阻力,扩张血管而降低血压,可快速而有效地降低舒张压和收缩压。平稳降压被认为是降低心脑血管意外的主要方式之一,氨氯地平具有较长的半衰期,可达35~50h。非洛地平等作用较短,需每天多次用药,为减少患者的服药频次,提高患者的依从性,达到平稳降压,非洛地平缓释片、硝苯地平的缓控释制剂也于20世纪90年代上市,目前已成为临床的主要降压药。

CCB类药物降压有如下优势:①降压作用确切,不良反应发生较少,禁忌证较少,适用于各种程度的高血压患者;②扩张脑血管,对合并脑血管疾病的高血压患者获益更多;③可扩张肾血管,增加肾血流量,对肾脏有保护作用;④对脂质、糖代谢无影响,对高血压合并高血脂及糖尿病的患者更有利;⑤能与ACEI或ARB或 β 受体阻滞剂或利尿剂并用,提高疗效,减少不良反应。⑥该类物质几乎在肝脏代谢,肾功能不全者可使用。

1.1.2 心绞痛 CCB药物具有负性频率的作用,可使心率减慢,在临床上冠脉痉挛所致的变异型心绞痛及自发性心绞痛的首选药物。CCB治疗心绞痛时有如下优势:①扩张血管,防止冠脉痉挛,增加缺血区域侧支循环,使心肌收缩力减慢及心率和血压下降而降低心肌耗氧量;②增加冠脉血流为剂量依赖性、抑制血管平滑肌收缩,也抑制麦角新碱引起的和交感神经介导的冠脉痉挛和血管收缩^[4]。

1.1.3 充血性心力衰竭 CCB有显著抗缺血作用,能有效治疗急性和慢性心肌缺血。Opie等^[5]研究氨氯地平5~10mg,用于经地高辛、利尿剂及ACEI治疗后的重度心衰患者571例、安慰剂组582例,随访6~33个月,平均13.8月,结果显示,总死亡率为0.84,死亡率降低16%($P=0.07$),其中对非缺血性慢性心衰的疗效更优,可使死亡率下降45%($P=0.001$),但肺水肿出现率却高于安慰剂组。该研究表明,CCB可降低非缺血性心力衰竭患者死亡率和心血管事件的发生。

1.1.4 治疗急性心肌梗死 琚存宝^[6]报道了CCB(主要做了硝苯地平、地尔硫卓、维拉帕米研究)对心肌梗死患者的影响,CCB组病死率(10.18%,589/5785例)与安慰剂组(10.39%,608例/5842例)相比,对心肌梗死总病死率无统计学意义;对心脏性病死率,CCB组心性病死率为8.8%(513例/5785例),与安慰剂组(8.9%,525例/5842例)比较差异无统计学意义;对再梗死发生率,CCB组

再梗死发生率(7.33%, 311 例/4 244 例)略低于安慰剂组(8.77%, 376 例/4 285 例), 但差异无统计学意义; 对于梗死范围, CCB 组与安慰剂组相比, 差异也无统计学意义。以上研究提示, CCB 不会增加心肌梗死患者的病死率、梗死范围及再梗死发生率, 在心肌梗死患者中可以使用。

1.1.5 用于心律失常 非二氢吡啶类的维拉帕米和地尔硫卓具有负性肌力作用, 可以治疗房室结折返激动所致的阵发性室上性心动过速。

1.1.6 治疗肥厚型心肌病 在肥厚型心肌病的患者中, 心肌细胞内的钙离子量超负荷, 而 CCB 阻止钙离子内流, 达到改善症状的作用。

1.1.7 抗动脉粥样硬化 CCB 还可作用于动脉粥样硬化的病理过程, 从而抑制血小板活化, 起到部分抗动脉粥样硬化, 同时也能减轻动脉粥样硬化的损害, 改善心肌微循环的作用。肖艳萍等^[7]报道的 INTACT 研究、MIDAS 研究、Hoberg 研究、Schweize 研究及 VHAS 研究也进一步证实了 CCB 可以抑制动脉粥样硬化的斑块, 但所需药物剂量较大, 疗程较长。例如需要服用硝苯地平胶囊 20 mg, 4 次·d⁻¹, 疗程 3 年。但是, CCB 在抗动脉粥样硬化时, 只能减少冠状动脉内新斑块形成, 但不能减慢旧斑块的进展速度或使其逆转, 也没有稳定斑块的作用^[8]。

1.2 神经系统方面的作用

1.2.1 脑血管痉挛 蛛网膜下腔出血的主要并发症是继发性脑动脉痉挛, 于出血后数天出现, 已经证实尼莫地平、尼群地平及硝苯地平可预防脑血管痉挛的发生, 尤以尼莫地平为最明显。因其脂溶性高, 易透过血脑屏障, 在出血后 24 h 内给予, 可减少死亡率。可以治疗脑血管痉挛及外周血管痉挛引起的疾病^[9]。

1.2.2 偏头痛 许莉等^[10]报道了 2008 年 6~12 月偏头痛患者 80 例, 其中男性 29 例, 女性 51 例, 年龄均在(36.15±12.68)岁, 病程(9.40±5.66)年, 条件满足国际头痛协会(HIS)制订的诊断标准。试验组给予头痛宁胶囊 3 粒 tid+尼莫地平片 40 mg tid。对照组只应用尼莫地平片 40 mg tid。2 组观察时间以 12 周为一疗程, 1 个疗程后统计是否有效。试验组头痛宁胶囊联合尼莫地平治疗偏头痛疗效优于单用的尼莫地平组。

1.2.3 高血压脑出血疾病 牟金增^[11]研究显示了尼莫地平治疗高血压性脑出血能显著降低心脑血管

管疾病的病死率及致残率, 不良反应少, 临床应用经济、安全、疗效好。

1.3 其他方面的作用

1.3.1 呼吸系统疾病 CCB 阻断钙离子通过慢通道跨膜转运, 使细胞浆钙离子浓度降低, 防止支气管平滑肌收缩, 抑制肥大细胞释放介质^[12], 在支气管哮喘、肺动脉高压、慢性阻塞性肺病等方面有很大的作用。

1.3.2 泌尿系统疾病 CCB 主要影响肾小管对电解质的转运, 减轻高血压患者的水、钠潴留。故尼卡地平、非洛地平在降压的同时, 能明显增加肾流, 但是对肾小球的滤过作用影响较小, 对伴有肾功能障碍的高血压和心功能不全的患者有重要的意义。

1.3.3 消化系统疾病 CCB 可以使食管下端括约肌松弛, 利于食物通过, 促进消化性溃疡面的愈合等, 从而减轻或延缓胃肠道缺血、缺氧、中毒等因素引起的细胞损伤, 增加平滑肌细胞内的 CAMP 含量, 从而缓解肠道平滑肌的痉挛, 解除疼痛。关志东^[13]使用观察组患儿采用谷维素片联合硝苯地平片治疗, 对照组采用谷维素片治疗。结果观察组患儿的治愈率为 94.00%, 对照组患儿的治愈率为 68.67%。观察组患儿的临床疗效显著优于对照组患儿。

2 常见的不良反应

2.1 心血管系统方面 在 CCB 中, 以二氢吡啶类引起的心脏不良反应比例最高, 其中硝苯地平片引起的心脏不良反应最多, 其次是第 3 代氨氯地平^[14]。其主要表现在心律失常、心力衰竭、低血压等方面。

2.1.1 心律失常

2.1.1.1 反射性心动过速 常见于二氢吡啶类的 CCB。主要是由血管扩张所引起的反射性心动过速, 应用较大剂量时更易发生。而新一代的 CCB 发生心动过速的几率低, 且降压持久, 提高了患者的依从性^[15]。吴宇翔^[16]对河南省 2004—2012 年上报的 63 例严重 CCB 不良反应的统计得出以心悸临床表现比例最高。

2.1.1.2 房室传导阻滞或心动过缓 非二氢吡啶类药物(维拉帕米和地尔硫卓)具有负性肌力作用, 导致窦房结抑制, 从而降低心率、抑制心肌收缩力, 临床表现为房室传导阻滞或心动过缓。Andriver 等^[17]研究了 10 例服用地尔硫卓的患者,

用药后有9例出现了窦房结抑制而出现的心动过缓。

2.1.2 心力衰竭 CCB能扩张全身血管阻力,减轻后负荷,保护已处于缺血状态的心肌的同时,但同时也会加重患者心衰的程度。Parker^[18]研究硝苯地平20 mg对急性左心功能不全的血流动力学的影响,结果有55.2%(16例)血液动力学恶化,左右心室每搏指数下降,右心房压升高。

2.1.3 低血压 在剂量过大时会导致低血压现象的发生,故应注意监测患者的血压。其发生低血压并非单独出现,通常合并心律失常、心绞痛、心力衰竭等,其中,硝苯地平引起的低血压多发生于由剂量过大或伴有心功能不全的患者中。

2.2 头晕、面部潮红

孔国妹^[19]研究本院210份病历,其中42份发生了头晕、面部潮红的临床表现,发生率为20%。本研究表明,此不良反应是服用CCB最常见的临床表现。

2.3 外周水肿

CCB扩张血管致使组织毛细血管压力增高,从而加速血管内液体滤出、组织间液增加,导致外周水肿,可见于各类CCB,其中以二氢吡啶类发生率最高,常见于踝部,也可发生于手部。常静坐工作的患者也容易发生外周水肿,以夜间尤为明显^[20]。

2.4 便秘

其常见于非二氢吡啶类CCB如维拉帕米,也可见于硫氮卓酮。其发生程度与剂量成正相关,即剂量越大,便秘越严重^[21]。刘婷^[22]研究了本院2009—2012年使用CCB的200例患者,其尼莫地平和地尔硫卓发生便秘的几率较其他种类高。

3 特殊不良反应

3.1 消化系统

3.1.1 肝功能异常 王守才等^[23]报道1例脑梗死、高血压患者,给予尼莫地平10 mg qd ivgtt用药后8 d,患者出现恶心、厌油饮食,全身不适,查ALT 1118 U·L⁻¹、AST 885 U·L⁻¹。停用尼莫地平,给予口服肝泰乐、鸡骨草丸治疗后,肝功能恢复正常。

3.1.2 味觉缺失 庄德铨等^[24]报道1例腔隙性脑梗死患者,每日口服尼莫地平60 mg tid,28 d味觉减退,31 d味觉缺失,停用10 d味觉正常。此后尼莫地平改为30 mg tid,2月无味觉异常,增至60 mg tid,22 d后又出现乏味,提示使用尼莫地平用量>180 mg,有可能使味觉减退或丧失。

3.2 中枢神经系统

田泽芬等^[25]总结了服用硝苯地平20 mg bid后出现耳鸣1例及服用硝苯地平10 mg tid,2 d后出现耳痛1例。2例患者停药后症状均消失,再次服用时同样的症状又出现。提示硝苯地平有可能引起耳鸣和耳痛。

3.3 泌尿系统

田泽芬等^[25]总结了1例患者服用尼莫地平40 mg tid第9天出现性欲淡漠,继续服用8 d后出现阳痿;1例患者服用尼莫地平23 h后出现尿潴留,停药后2例患者均恢复正常,再次服用又出现类似症状,停药后恢复,提示尼莫地平有可能引起泌尿系统的疾病。

3.4 皮肤方面

3.4.1 多形红斑和恶性渗出性红斑综合征 Bewley等^[26]研究了长期服用二氢吡啶类CCB的患者,其研究发现先给予硝苯地平再给予氨氯地平,患者会有恶性渗出性红斑综合征的表现,给予停用氨氯地平,重新给予硝苯地平后皮疹好转,该试验表明恶性渗出性红斑综合征可能由氨氯地平所致。提示二氢吡啶类拮抗剂可引起多形红斑,也可进一步发展为恶性渗出性红斑综合征。

3.4.2 红斑性肢痛症 李小圆等^[27]研究给予维拉帕米治疗慢性心力衰竭和心律失常可引起足和下肢红肿,同时伴有间断性的灼痛感,且会加重症状,形成踝部显著的红斑现象和肿胀症状,给予服用阿司匹林和其他止痛药症状未能缓解,但停用维拉帕米2周后症状消失,该试验提示维拉帕米有可能引起红斑性肢痛。

3.4.3 剥脱性皮炎 Mohammed^[28]研究发现服用硝苯地平一段时间皮肤出现红斑、鳞屑、下肢肿胀,进而发展为剥脱性皮炎。停药后症状消退,提示硝苯地平有引起剥脱性皮炎的可能。

3.4.4 其他皮肤方面的疾病 李小圆等^[27]总结了服用硝苯地平、地尔硫卓、维拉帕米等CCB后,会出现紫癜及皮肤血管炎、亚急性红斑狼疮样皮损、银屑病样皮疹、落叶性天疱疮、光过敏反应等皮肤性疾病,停药后症状均消失,提示此类症状由CCB所引起。

3.5 牙龈增生

李行懿等^[29]研究本院681例高血压或冠心病患者,其中330服用CCB(CCB组),351例未服用CCB(对照组)。通过患者的性别、年龄、用药种类、

持续时间、剂量、是否联合用药等数据，以牙龈出血指数、菌斑指数、牙龈增生指数为指标，得出牙龈增生的患病率为 42.21%，显著高于对照组的 4.84% ($P < 0.05$)，差异具有统计学意义。研究结果还显示，服用 CCB 引起的牙龈增生与所服用的 CCB 种类、用药时间、用药剂量、是否联合用药无明显的相关性。

4 CCB 的药物相互作用

大多数 CCB 经 CYP3A4 代谢，药物相互作用较多，在应用时应注意与经 CYP3A4 代谢的药物的相互作用，如阿托伐他汀、辛伐他汀、氯吡格雷等药物。CCB 还可增加地高辛、抗组胺药、西沙必利、他汀类、环孢素以及茶碱的血药浓度^[30]。

平衡 CCB 与钙剂：在老年患者中，高血压和骨质疏松是同时存在的，在服用 CCB 时怎么补钙？高血钙患者常伴有高血压，这说明细胞外钙离子浓度的增高会产生血管收缩作用，导致外周血管阻力增高。骨质疏松是由于骨骼中的钙外流，在血液中蓄积，引起血钙过高^[31]。因此，老年人在补充钙剂的同时，也要使用促进骨形成、抑制骨破坏的药物。骨质疏松症的治疗将有利于高血压患者的降压。人体内的钙 99.9% 存在于骨骼、牙齿、软组织之中，0.1% 存在于细胞外液中，只有极微量的钙存在于细胞内液中。CCB 可以抑制钙离子进入细胞内，也不会对大部分钙剂的吸收和分布产生影响^[32]。所以，老年人在服用 CCB 降压合并服用钙剂，对钙剂的吸收不会有影响，反而有利于降压。但需要检测患者血液中的血钙水平，以防出现过高的血钙浓度，导致电解质的紊乱而诱发其他心血管疾病。

5 总结

CCB 广泛应用于心血管方面，其中使用最广泛的为降压，其次是在冠心病中的心肌梗死、心绞痛中的应用，还可以用于心律失常、慢性心力衰竭等心血管疾病，同时，还可以用于脑血管性痉挛的疾病，亦可用于泌尿系统、消化系统、呼吸系统等疾病。CCB 广泛的药理作用，即扩张血管、负性频率(减慢心率)、负性肌力(降低心肌收缩力)和负性传导(降低心脏传导)作用、通过慢通道跨膜转运，组织钙离子内流，使细胞浆钙离子浓度降低；对肾小管对电解质的转运，减轻高血压患者的水、钠潴留；同时有松弛平滑肌的作用，使食管下端括约肌松弛，利于食物通过，促进消

化性溃疡面的愈合等，在治疗疾病中发挥着重要的作用。作为一名药师，要清楚 CCB 在不同机体中的不同作用，才能更好地指导临床用药，同时，只有了解不同药物间的不良反应，才能做到更好的药学监护，避免或减少不良反应的发生，即使发生了也做到及时排查，采取相应的治疗措施，从而缩短住院日，减少患者经济负担，更好地为患者服务，促进药物的合理使用。

REFERENCES

- [1] LLOYD-JONES D, ADAMS R, CARNETHON M, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [J]. *Circulation*, 2009, 119(3): 480-486.
- [2] 吴兆苏, 霍勇, 王文, 等. 中国高血压患者教育指南[J]. *慢性病学杂志*, 2014(1): 1-30.
- [3] JAMES P A, OPARIL S, CARTER B L, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 507-520.
- [4] 张健, 石文静, 代汝佃, 等. 钙通道阻滞剂在冠心病心绞痛治疗中的应用[J]. *临床合理用药杂志*, 2011, 4(8B): 8, 19.
- [5] OPIE L H, YUSUF S, KUBLER W. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: a critical analysis based on 100 studies [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2000, 43(2): 171-196.
- [6] 琚存宝. 钙拮抗剂治疗心肌梗死临床实验[J]. *世界最新医学信息文摘(电子版)*, 2013(4): 239, 237.
- [7] XIAO Y P, SUN Z S. Evaluation of calcium channel blockers [J]. *Eva Anal Drug Use Hosp China(中国医院用药评价与分析)*, 2003, 3(1): 11-14.
- [8] 韩远丽. 浅析钙离子拮抗剂的临床应用[J]. *医学信息*, 2013, 26(2): 396-397.
- [9] 王如成. 钙拮抗剂及其临床应用[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2012, 10(2): 74-75.
- [10] 许莉, 许前, 薛战尤. 头痛宁胶囊联合尼莫地平治疗偏头痛 40 例疗效观察[J]. *山东医药*, 2009, 49(27): 72.
- [11] 牟金增. 尼莫地平治疗高血压脑出血 60 例临床疗效观察[J]. *中国中医药咨讯*, 2010, 2(18): 46.
- [12] GAO Y B, HU Y L, LIU W, et al. CCB protective effect on lung injury in rats with severe acute pancreatitis [J]. *Mili Med J of South Chin(华南国防医学杂志)*, 2009, 23(5): 22-23, 27.
- [13] 关志东. 谷维素片联合硝苯地平片治疗儿童功能性腹痛 150 例疗效分析[J]. *中国医药指南*, 2013(25): 191-192.
- [14] 黄旭慧, 阳丽梅, 陈敏, 等. 85 例硝苯地平不良反应的文献分析[J]. *海峡药学*, 2010, 22(9): 217-218.
- [15] ZHAO M S, CAO X H. Adverse reaction and treatment for calcium ion antagonist [J]. *J North Pharm(北方药学)*, 2006, 3(3): 51-52.
- [16] 吴宇翔. 钙离子拮抗剂致心脏药物不良反应报告分析[J]. *中国医疗前沿*, 2013(4): 92.
- [17] ANDRIVET P, BEASLAY V, KIGER J P, et al. Complete sinus arrest during diltiazem therapy; clinical correlates and efficacy of intravenous calcium [J]. *Eur Heart J*, 1994, 15(3):

- 350-354.
- [18] PACKER M. Calcium channel blockers in chronic heart failure. The risks of "physiologically rational" therapy [J]. *Circulation*, 1990, 82(6): 2254-2257.
- [19] 孔国妹. 钙拮抗剂的不良反应分析及防治[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2011, 17(3): 182-183.
- [20] LEI Z B. Drug induced gingival hyperplasia [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2010, 1(8): 685-689.
- [21] 杨娟. 钙拮抗剂在心血管疾病中的不良反应[J]. *工企医刊*, 2010, 23(3): 73-74.
- [22] 刘婷. 钙拮抗剂在心血管疾病患者中的应用及不良反应分析[J]. *中国医药指南*, 2013(4): 529-530.
- [23] 王守才, 钟百灵. 尼莫地平致肝功能异常 2 例报告[J]. *中国医院药学杂志*, 1998, 18(2): 89.
- [24] 庄德铨, 杜胎萌, 庄严. 尼莫地平致味觉丧失 1 例[J]. *新药与临床*, 1995, 14(3): 185-186.
- [25] 田泽芬, 王婧. 钙拮抗剂特殊的不良反应[J]. *张家口医学院学报*, 2003, 20(4): 48-49.
- [26] BEWLEY A P, FEHER M D, STAUGHTON R C. Erythema multiforme following substitution of amlodipine for nifedipine [J]. *BMJ*, 1993, 307(6898): 241.
- [27] 李小圆, 吴慧杰, 刘晓东. 钙拮抗剂的皮肤不良反应[J]. *牡丹江医学院学报*, 2010, 31(4): 65-67.
- [28] MOHAMMED K N. Nifedipine-induced exfoliative dermatitis and pedal edema [J]. *Ann Pharmacother*, 1994, 28(7/8): 967.
- [29] LI X Y, CHEN N. Analysis of CCB of drug induced gingival hyperplasia risk factors [J]. *J Mod Stomatol*(现代口腔医学杂志), 2012(1): 16-18.
- [30] FLOCKHART D A, TANUS-SANTOS J E. Implications of cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension [J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(4): 405-412.
- [31] ZHAO X L, CHEN J, CUI Y L, et al. Current status of primary hypertension in China: an epidemiological study of 12 provinces, 1 autonomous regions, and 1 municipality [J]. *Nat Med J China*(中华医学杂志), 2006, 86(16): 1148-1152.
- [32] 陈曦, 赖婷, 翟成忠. 钙离子拮抗剂类降压药与钙剂能否联合应用[J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5(6): 42.
- 收稿日期: 2014-07-05

本刊参考文献著录格式

参考文献必须以作者亲自阅读过的近年主要公开文献为限。勿引内部资料和教科书。“未发表的观察资料”和“个人通讯”不能列为参考文献。书面通讯和内部资料可用圆括号插入正文。已被采用而尚未刊出的稿件, 可列入参考文献, 但在刊名后加圆括号注明“在印刷中”。尚未被采用的稿件, 可在文中用圆括号注明“待发表资料”, 但不能列为参考文献。“在印刷中”和“待发表资料”等, 作者在投稿时应附复印件以供审稿时核查。正文中引用中文作者姓名时, 应写全名, 勿写×氏。参考文献序号加[], 其格式与标点符号要严格按本刊规定。

参考文献尽量用英文著录, 在文献原文无英文标题的情况下才用中文著录, 投稿请以下列格式为准:

[期刊]作者(3 人以下全列, 3 人以上列 3 人后加 et al). 题名[J]. 刊名, 年, 卷(期): 起页-迄页.

英文期刊: SOBY S, CALDERA S, BATES R. Detoxification of the phytoalexins maackiain and medicarpin by fungal pathogens of Alfalfa [J]. *Phytochemistry*, 1996, 41(3): 759-765.

中文期刊:

原文有英文标题: GAO Y X, JIANG J G, WANG M L. Content determination of minocycline hydrochloride and its tablets by turbidimetric method [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2008, 25(7): 641-644.

原文无英文标题: 奚镜清. 建国三十五年来浙江省药用动植物资源调查概况[J]. *中国现代应用药理学*, 1984, 1(1): 21-25.

[专著]作者. 书名[M]. 卷. 版次. 出版地: 出版社(商), 年: 起页-迄页.

或 作者(主编或章节作者). 题名[M]//主编者. 书名. 卷. 版次. 出版地: 出版社(商), 年: 起页-迄页.

中文专著:

原文有英文标题: LI L J. *Infectious Microecology* [M]. 2th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012.

原文无英文标题: 符斌, 李华昌. *分析化学实验室手册*[M]. 第 1 版. 北京: 化学工业出版社, 2012.

英文专著: PEEBLES P Z. *Probability, Random Variables, and Random Signal Principles* [M]. 4th ed. New York: McGraw Hill, 2001.

[学位论文]作者. 题名[D]. 单位地点: 单位名称, 年.

例: CALMS R B. *Infrared spectroscopic studies on solid oxygen* [D]. Berkeley: University of California, 1965.