

结石均由于胱氨酸尿所引起,因此在治疗前采取正确的诊断是极其重要的。

胱氨酸尿症的初始症状通常是肾脏剧痛(肾绞痛)。尿结石的其它症状包括尿中有血(血尿)和肋腹剧痛。可能导致尿道阻塞和感染。反复发作可引起肾脏损害。

除了胱氨酸外,在胱氨酸尿症病人的尿中还发现大量的赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸。然而这三种氨基酸在尿中的溶解度比胱氨酸大得多,因此除了引起尿臭味改变外并无任何症状。

#### 损伤有下列几种不同的类型:

I型胱氨酸尿症:肾脏和小肠两者的主动转运胱氨酸和二元氨基酸(赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸)有缺陷;缺陷基因携带者通常无症状。

II型胱氨酸尿症:胱氨酸和赖氨酸在肾中的转运严重受损,而肠中转运中度受损。

III型胱氨酸尿症:仅在肾脏中胱氨酸和赖氨酸转运有缺陷。氨基酸的肠中转运是正常的。缺陷基因携带者尿中胱氨酸、赖氨酸浓度稍有升高。高胱氨酸尿症是另一变异,胱氨酸排泄仅有中度升高。肠中吸收胱氨酸和其它二元氨基酸是正常的。

#### 相关疾病

在二元碱氨基酸尿中,赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸的转运受损,从而导致尿中此类氨基酸增加。在赖氨酸尿症中,只有赖氨酸转

运缺陷,同时赖氨酸在尿中大量出现。这类疾患有些病例,疾病携带者的相关氨基酸浓度稍有增加。

#### 标准治疗

胱氨酸尿症治疗的基本目标是降低尿中胱氨酸的浓度。碱化尿液可提高胱氨酸的溶解度,因此也有助于防止结石的形成。

FDA已批准巯丙酰甘氨酸(tiopronin)作为治疗胱氨酸尿症的药物。本品可降低尿中胱氨酸水平,从而阻止胱氨酸结石的形成。

普通的方法是通过饮大量液体以保持白天和夜晚尿量很多。使尿液碱化的药物则有碳酸氢钠、乙酰唑胺和多聚柠檬酸盐。另一种方法是使用 $\alpha$ -青霉胺,但有点副作用。此药可促进混合的二硫化物的形成,它们在尿中更易溶解和排泄。此药的潜在副作用为发热、潮红和其他过敏反应。

有时有必要作肾脏和/或胆囊外科手术,但结石通常复发。小的结石可以通过内窥镜器械摘除。激光技术和超声也可以用来溶解结石。

#### 研究性的治疗

氨基丁三醇(Tromethamine-E)溶液或乙酰半胱氨酸-碳酸氢钠溶液也都试验性用于溶解胱氨酸结石。

[Pharmacy Times 《药学期报》1990, (11):89~90(英文)]

## 硝苯吡啶治疗哮喘及泌尿系统疾病

河北峰峰矿务局第二医院 高宏科

硝苯吡啶(Nifedipine,以下简称nif)是一种较强的钙通道(慢通道)阻滞剂,其化学名为:二甲基1,4-双氢-2,6-二甲基-4-(2-氮酚)3,5-二羧基吡啶。

该药最初用于治疗各类心绞痛和高血压,近年来的临床研究发现,nif对哮喘和某些泌尿系统疾病有较好疗效,本文就此做一概述。

## 一、药代动力学

nif无论口服或舌下给药,其吸收率均 $>90\%$ <sup>(1)</sup>,但口服给药的生物利用度仅60~70%,表明口服给药有明显的“首过效应”。nif作用的开始时间极快,静注 $<1\text{ min}$ ,舌下在5 min之内,口服在20 min之内。口服后20~45 min内达血药浓度高峰,血浆有效浓度为 $1\sim 10\mu\text{g/ml}$ ,血浆 $t_{1/2}$ 为4~5 h,作用持续时间为8~12 h。因此临床上采用口服或舌下含化给药,用药方便且起效迅速。nif吸收后90%与血浆蛋白结合;在肾功能降低时,nif与蛋白结合率降低。在肾功能不全时,nif分布容积大,消除 $t_{1/2}$ 延长,但总的清除率不变。nif在体内几乎全部代谢为无活性的产物,代谢方式主要为氧化;代谢物约80%从尿中排出,15%由胃肠道排出,以原形通过肾脏排泄的约0.1%,长期服用无蓄积作用。

## 二、临床应用

### (一) 治疗哮喘

1. 作用机理:哮喘是一种可逆性气道阻塞性疾病,临床表现为咳嗽、胸闷、哮喘和呼吸困难等。气道阻塞的形成是由于支气管痉挛、粘膜充血水肿、炎症以及粘膜下粘液腺分泌增多,而这些过程无一不与效应器细胞内游离 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度增高密切相关<sup>(2)</sup>。(1)非特异性刺激或抗原引起的特异性刺激兴奋平滑肌细胞膜转移系统,细胞膜上钙通道开放,细胞外 $\text{Ca}^{2+}$ 内流增加,细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 向胞浆基质转移,连附于收缩蛋白,引起气道平滑肌收缩—偶联加强,平滑肌张力增高。(2)特异性抗原抗体反应和非特异性刺激可引起肥大细胞膜钙通道开放,细胞外 $\text{Ca}^{2+}$ 内流增多,导致肥大细胞脱颗粒释放介质;肥大细胞释放的介质中有的可引起平滑肌收缩,或引起嗜酸性细胞趋向炎症部位,或使粘液细胞分泌增加。(3) $\text{Ca}^{2+}$ 浓度增高可刺激5-脂氧化酶(5-Lipoxygenase)、促进白细胞三烯

(Leukotrenine)合成,后者为过敏性慢反应物质(SRS-A)的主要成分。此外, $\text{Ca}^{2+}$ 可使CGMP水平增高,PGS分泌增加,对支气管粘液腺糖蛋白的合成与分泌也有促进作用。因此,有效地降低效应细胞内游离 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度将成为哮喘发病的有效治疗。

nif为一强效钙通道阻滞剂,能阻止 $\text{Ca}^{2+}$ 内流,降低胞浆内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度,最终使平滑肌松弛,解除气道痉挛。实验表明<sup>(3)</sup>,nif能明显降低乙酰甲胆碱(Methacholine)、花粉等诱发的哮喘病人的气道反应性,减轻正常人和哮喘病人对乙酰甲胆碱的痉挛性支气管收缩效应。

2. 治疗运动性哮喘:本病的发病机理尚未完全阐明,可能与运动后肥大细胞释放组胺增多有关。Corris等<sup>(4)</sup>研究了预先口服nif 20 mg对8例运动性哮喘病人一秒钟用力呼气容积( $\text{FEV}_1$ )的影响,结果服用nif后运动诱发的 $\text{FEV}_1$ 下降平均为6%,而服安慰剂后为24%。气道对组胺的反应性明显低于安慰剂组。说明nif能防治运动和组胺诱发的哮喘。

3. 治疗特异性和非特异性哮喘:nif对非特异性哮喘和抗原诱发的特异性哮喘均有治疗作用。11例哮喘患者服nif 20 mg后测定气道阻力、最大呼气流速(FEF)和 $\text{FEV}_1$ ,结果均得到改善,显著优于安慰剂组<sup>(5)</sup>。苏氏<sup>(6)</sup>用nif治疗哮喘50例,10 mg tid, po, 15 d为1疗程;重者10 mg咬碎含服,最大剂量50~60 mg/d。结果有效率为92%,显著高于口服氨茶碱组( $P<0.05$ )、何氏等<sup>(7)</sup>将103例哮喘病人随机分为两组,治疗组52例服nif 10 mg,对照组51例服氨茶碱0.1~0.2,每6~8 h 1次,连用5 d。结果治疗组显效率69.2%,有效率90.4%;对照组显效率53%,有效率72.6%( $P<0.05$ )。李氏报道<sup>(8)</sup>12例重度支气管哮喘患者,首次舌下含化nif 10~20 mg,症状控制后改为10~20 mg tid, po。结果显效率83%,有效率100%。其中4例

哮喘持续状态患者,用氨茶碱、糖皮质激素、吸氧治疗无效,经加用nif后,3例显效,1例有效。

4. 治疗慢性阻塞性肺疾患:国外<sup>(9)</sup>对正常男子4名、支气管哮喘12例,慢性肺气肿6例和有并发症者7例用nif实验或治疗,受试者在禁用其它扩气管药12h后,口服nif 20mg,收缩压低于14.66kpa(110mmHg)者服10mg,结果服药后,正常组和病人组均示血压下降,心率增快( $P < 0.01$ )。呼吸道阻力、用力肺活量和 $FEV_1$ ,正常组服药前后无显著性差异,而病人组服药后均有显著性改变( $P < 0.05 \sim 0.01$ )。35例合并肺动脉高压的慢性阻塞性肺疾患(均有肺硬化和肺气肿表现)接受nif和安慰剂治疗,15例口服nif 20mg 1h后,有14例肺动脉收缩压平均降低14.6% ( $P < 0.01$ ),伴血压增高的病人,血压均恢复正常。另有22例慢性支气管哮喘合并肺动脉高压患者服nif 30mg/d,共20d,结果病人支气管、肺感染均获缓解,呼吸困难和胸痛减轻,有高血压者血压降低。治疗结果提示,nif适用于合并高血压和冠心病的支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾患,尤其当使用氨茶碱发生并发症时。

5. 治疗慢性稳定性哮喘nif对慢性稳定性哮喘有扩张支气管和改善肺功能的作用。Schwartzstain等<sup>(10)</sup>对10例患者进行随机双盲对照试验,患者每隔3d口服nif 20mg,沙丁胺醇4mg或安慰剂,在用药前及后2h内,每20min测定 $FEV_1$ 值,结果服nif后 $FEV_1$ 较服药前明显上升,显著高于安慰剂组( $P < 0.05$ )其中 $FEV_1$ 超过基数10%者有3例。

6. 治疗肺心病性哮喘:nif对肺心病急性发作期的哮喘有较好的治疗效果。何氏<sup>(11)</sup>报道30例肺心病急性发作患者,口服nif 10mg tid, 15d为1疗程;重症10mg立即舌下含服,最大量50~60mg/d。结果有效率

达90%。用药后病人氧分压和 $CO_2$ 分压均较治疗前明显好转( $P < 0.05$ )。10例血红蛋白及红细胞增多患者,治疗后均下降。

7. 联合用药:临床研究表明,nif与其它解痉药或氨茶碱等药联合治疗哮喘可明显提高疗效,与 $\beta_2$ 受体兴奋剂合用,因能通过不同机制降低细胞内游离 $Ca^{2+}$ 水平,故能加强支气管扩张效应。卢氏等<sup>(12)</sup>对51例哮喘(其中支气管哮喘20例,慢性喘息性支气管炎31例),在抗感染、给予茶碱类及 $\beta_2$ 受体兴奋剂的基础上,加用nif 30~60mg/d,分3~4次舌下含服;病情缓解后10mg含服, tid, 1~2wk为1疗程。结果有效率为94.1% (48/51),起效时间 $12 \pm 0.5h$ ,用药后2h测 $FEV_1$ 增加了17%;而未用nif组有效率63.0% (29/46)起效时间 $21 \pm 0.4h$ , $FEV_1$ 增加了4%,两组比较有极显著性差异( $P < 0.01$ )。谈氏<sup>(13)</sup>报道74例支气管哮喘患者用nif和654-2治疗,初治者服nif和654-2各5mg, tid, 3d后改为10mg tid;效果不明显加至各20mg, tid, 连用2wk,以后改为维持量各5~10mg, bid或tid。对照组单服氨茶碱或强的松或二药同服。结果治疗组有效率为91.9% (68/74),显效率76.0% (56/74),明显高于对照组( $P < 0.01$ )。另1份对11例慢性哮喘患者进行的随机双盲交叉对比研究结果证实,在哮喘常规治疗中加入nif可明显缩短哮喘发作时间,减少 $\beta_2$ 受体兴奋剂的用量<sup>(14)</sup>。

## (二) 治疗泌尿系统疾病

1. 作用机理:nif可使细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度降低,使平滑肌舒张,解除输尿管痉挛;由于输尿管平滑肌扩张而减轻肾血管或输尿管阻力;尿量增加而使输尿管蠕动频率和强度增大,故有利于结石和血块的下移和排出。

2. 治疗肾绞痛:祁氏等<sup>(15)</sup>根据nif对平滑肌的舒张作用,试用其治疗肾绞痛40例,每次服nif 10mg,结果40例中控制36例,

好转3例,有效率97.5%,与度冷丁组(90.0%)和阿托品组(82.0%)无显著性差异( $P>0.05$ )。作者认为,用nif治疗肾绞痛疗效确切,服用方便,尤其适用于合并高血压患者,用量有个体差异。

3.肾输尿管绞痛:nif对各种原因引起的肾输尿管绞痛均有较好的治疗效果。57例肾输尿管绞痛患者,在绞痛发作时立即给予nif 20mg, po,结果服用后30~60min疼痛消失38例,缓解13例,总有效率89.4%<sup>(16)</sup>。

4.输尿管绞痛:136例输尿管绞痛患者,口服nif 10~20mg或含服10mg,结果用药15min后即完全止痛者89例,20min后明显缓解36例,总有效率92.0%。其中有50例曾用阿托品、消炎痛、度冷丁等无效,服用nif后缓解<sup>(17)</sup>。表明用其它药物无效的输尿管绞痛患者,用nif治疗仍可有效。

5.治疗泌尿系结石:58例典型泌尿系结石患者在多饮水和适当运动的同时口服nif 10mg tid。结果58例中结石排出并经x线证实结石消失者38例,结石下移或部分排出者11例,有效率84.4%<sup>(18)</sup>。

6.治疗尿失禁:2例尿失禁患者,在用多种药物治疗无效时用nif治疗,5~10mg tid, po,结果均治愈,经观察10d~2mo,无尿失禁发生。

7.体外震波碎石术后排石:体外震波碎石术(ESWL)后较常见的并发症是输尿管梗阻,其发生率为3~32%<sup>(19)</sup>。随机对照研究的结果表明,静脉输液加nif和速尿联合治疗效果较好,显效率为82.76%(24/29),明显高于单用输液或nif组( $P<0.01$ )。因此,nif加速尿合用治疗ESWL后输尿管梗阻并发症,能促进排石,使病人免于手术取石之苦。

8.联合中药排石:有人<sup>(20)</sup>用nif联合中药石苇散治疗输尿管结石30例,nif 20mg含服,然后10mg po, tid,同时服石苇散

加减,每日1剂,10d为1疗程。结果1~2疗程排出结石者25例,另5例排至膀胱内。石苇散中诸药均有清热利尿通淋的功效,可冲击结石下行,与nif合用有协同作用。

### 三、副作用

nif的副作用较少,临床使用较为安全。柴氏等<sup>(21)</sup>对150例应用nif者的副作用进行分析,其发生率为15%。Terry报告3081例心绞痛患者因副作用而停用nif者仅5%。nif最常见的副作用有心血管系统并发症,如心悸、水肿、房室传导阻滞、低血压、窦性停搏、心衰和心绞痛加重,病态窦房结综合征等。神经系统有头痛、震颤、眩晕、四肢及口舌麻木、嗜睡、感觉障碍等。消化系统有恶心、厌食、便秘、胃炎及肝损害等。其它尚有皮肤潮红、皮疹、牙龈肿胀增生、溶血性黄疸、诱发或加重糖尿病等。nif的多数副作用与其药理作用有关,一般均可耐受而不需停药。减量或停药后副作用消失。对有明显肝、肾功能障碍及糖尿病患者,应尽量避免使用。对于合并冠心病心绞痛患者,停药时应慎重,最好不要突然停药。

### 参 考 文 献

1. 王罗得. 新药与临床 1984; 3 (6) : 21
2. 孙 滨. 实用内科杂志 1989; 6 (11) : 583
3. 陈 萍等. 中华内科杂志 1983; 28 (1) : 15
4. 陈冠容. 中级医刊 1986; 20 (1) : 43
5. 徐吉成. 国外医学 儿科学分册 1988; 15 (2)
6. 苏惠茹. 实用内科杂志 1987; 7 (3) : 149
7. 何友作等. 实用医学杂志 1989; 5 (6) : 55
8. 李连仁. 中国药学杂志 1989; 24 (3) : 480
9. 李强译. 中国医院药学杂志 1986; 6 (7) : 45
10. 叶金朝. 国外药学: 合成药、生化剂、制剂分册 1987; 8 (5) : 305
11. 何凤山等. 实用内科杂志 1989; 9 (1) : 35
12. 卢焰山等. 临床荟萃 1988; 3 (10) : 454
13. 谈立森. 山东医药 1986; 29 (4) : 38
14. 林玲等. 新医学 1988; 19 (2) : 90

15. 祁强等. 中华泌尿外科杂志 1988;9(5):275
16. 柯 劫. 实用外科杂志 1988; 8 (2):108
17. 周莉等. 中国医院药学杂志 1989;6(2):550
18. 伦戴等. 中华肾脏病杂志 1990; 6(4):252
19. 鲁功成. 临床泌尿外科杂志 1988; 3(4):214
20. 吕锡良. 实用医学杂志 1989; 5 (3):45
21. 柴本祥等. 中华心血管病杂志 1989;17(1):17

## 糖尿病人高血压的治疗

杜江辉译

张紫洞校

### 一、肥胖病—糖尿病—高血压病的关系

糖尿病人中高血压的发病率普遍比非糖尿病人群高1.5倍到2倍。此外, II型糖尿病或成年发病的糖尿病人通常是肥胖的。已经发现有高血压、肥胖、或单纯葡萄糖不耐受的病人的血浆胰岛素浓度有所增加,但同时患有这三种病症的病人却是浓度最高。高胰岛素血症由于可降低肾脏对钠的排泄,增加交感神经系统的活性及刺激血管内皮细胞的增生而增高血压。

### 二、高血压非药物治疗的措施

在糖尿病人中预防心血管病的发生及其导致的死亡,控制良好的血压是最基本的。高血压也能加速糖尿病人的微血管疾病,肾病及视网膜病等并发症的出现。糖尿病人的轻度高血压,初期可通过体重减轻、体育锻炼和限制食盐的摄入来治疗。吸烟和过度大量饮酒也应该戒除或减少。

### 三、药物治疗

**利尿剂和 $\beta$ -阻滞剂:**利尿剂和 $\beta$ -阻滞剂是传统用于多数高血压病人初期治疗的药物;然而这些药物对糖尿病人来讲并非最好的选择。不良的代谢性后果有葡萄糖代谢及血脂的改变, $\beta$ -阻滞剂还能降低病人识别低血糖症状的能力。同时利尿剂和 $\beta$ -阻滞剂两者均能引起男人的性功能障碍。

**肾上腺素能类药物和血管扩张剂:**用哌唑嗪或特拉唑嗪(Terazosin),对糖尿病人的电解质、心输出量或肾功能很少或没有不

良影响;主要的副作用是体位性低血压和晕厥。中枢 $\alpha$ -肾上腺素能激动剂(甲基多巴、氯压定,氯压胍)和肾上腺素能耗竭剂(利血平、胍乙啶)非常容易引起糖尿病人的阳痿和立位性低血压。血管扩张剂长压定和胍苯吡嗪同样引起立位性低血压以及钠和体液的潴留。

**钙通道阻滞剂:**钙通道阻滞剂作为第一线药物用来治疗糖尿病人的高血压有几个优点。它似对中枢神经系统没有影响,也不引起钠潴留,不改变脂质体内平衡,不加重血管病变。一般维持脑和肾血流量,对性功能影响很小。治疗量的异搏定、硫氮草酮和心痛定不影响糖尿病人的空腹和非禁食的血糖浓度。

**血管紧张素转换酶抑制剂(ACE):**ACE抑制剂对血清葡萄糖、尿酸、胆固醇或甘油三酸酯并无重要的影响;但血钾浓度可用ACE治疗而增高,所以必须密切监测血钾浓度的变化。ACE抑制剂很少引起性功能障碍。最重要的是,ACE抑制剂能够延缓糖尿病性肾病的进展,而后者是胰岛素依赖性糖尿病常见的并发症,可导致晚期肾病。

### 四、治疗应用

对于糖尿病人轻型高血压的治疗,首选药物应包括ACE抑制剂、钙通道阻滞剂、利尿剂和 $\beta$ -受体阻滞剂。严重的或顽固的高血压通常需要多种药物联合治疗,包括一种利