

胆 结 石 溶 解 药 物 的 现 状

南京军区总医院 李岩综述 赵仲坤审校

胆结石溶解药物的不断发现和改进,作为胆石症非手术治疗的一种方法越来越受到人们的重视。本文仅对胆石溶解药物的现状作一介绍。

胆结石可分为胆固醇类结石和胆色素类结石。在治疗方法上可分为口服药物溶石和直接灌注药物溶石。

目前口服溶解胆固醇类结石药物常用的主要为鹅去氧胆酸 (Chenodesoxycholic acid, CDCA) 和熊去氧胆酸 (Ursodesoxycholic acid, UDCA)。应用这两种药物溶解胆固醇类结石的机制、适应症、用药剂量与时间和副作用已有较详细的报道,这里不再叙述。经过近年的临床应用,反映出如下问题:(1) 治疗费时,短则数月,长达数年;(2) 仅对 50% X 线阴性结石有效,且疗效不佳;(3) 引起腹泻、肝功损害和结石表面钙化等副作用;(4) 溶石后的残渣形成新的结石。

迄今口服溶石药物的研究尚未见重大进展,而直接溶石药物的研究近年则取得较大的突破。

直接灌注药物溶石是将溶石剂经 T 管、鼻胆管、经皮经肝等一系列通道注入胆道系统,使溶石剂直接接触胆石使其溶解。

对胆固醇类结石,70 年代初发现的辛酸甘油单脂 (Mono-Octanoïn, MO) 是唯一经 FDA 批准用于临床的胆石直接溶解药物。之后于 1977 年由 Thistle 报道了复方辛酸甘油单脂 (Glyceryl-Mono-Octanoïn, GMOC) 溶石成功,临床有效率 54%。该药粘度较大,对流动部位尤为适宜, Dipadov:

报道过对胆总管结石使用其它溶石剂失败。而改用 GMOC 溶石成功。

Allen 于 1985 年首次报道将甲基叔丁醚 (Methyl tertbutyl ether, MTBE) 用于直接灌注溶石获成功。该药溶解胆固醇能力极强,动物体内溶石 16 小时,胆石全溶率为 93.3%,人体内溶解胆石的速度比 GMOC 快 50 倍。但胆汁存在会分层,无法与结石紧密接触,影响溶石的效果,灌注前应抽尽胆汁。MTBE 的副作用程度报道不一致,可能与灌注速度,灌注方法有关。

右旋柠檬烯 (d-limonene), 据 Asakawa 报道,它与 GMOC 合用治疗残石优于其它溶石剂。

在我国纯胆固醇结石患者不多,大多数胆石症患者的结石为胆色素类结石,据统计占 90% 以上。胆色素类结石的主要成份为胆红素、钙、镁等无机离子和糖蛋白有机大分子。目前胆色素结石的直接溶解药物主要为金属离子络合剂、二甲基亚砷和蛋白酶类。

金属离子络合剂通过与色素石中的钙、镁等离子络合,使之形成可溶性复合物,从而促使结石溶解。1978 年中村等发现 EDTA-4 Na 与肝素、UDCA 联用,可使胆色素结石中的胆红素溶解。八十年代,国内刘氏用 EDTA-2 Na 复合液治疗残石 13 例,其中 11 例胆石溶解成功。

环己二胺四乙酸 (Cyclohexane diamine tetracetic acid, CDTA) 的络合能力比 EDTA 更强,能促使胆红素钙及胆红素多聚物的溶解。

直链聚磷酸络合剂 (Linear Poly-phosphate Chelating agents, LPCA) 由日本的池尻报道, 认为是最有效的治疗胆色素结石的直接溶解剂, 但未见大宗临床报道。

二甲基亚砷 (Dimethyl Sulfoxide, DMSO) 为主要的胆色素结石直接溶解剂。Igimi 报道 90% DMSO 与 5% 多磷酸钠或 5% 六甲基磷酸钠合用, 使全部病例的结石均得以溶解或软化。

胰蛋白酶、木瓜蛋白酶, 糜蛋白酶以及

腹蛇抗栓酶等都能在不同程度上溶解糖蛋白有机大分子, 破坏结石的网架结构, 促使其崩解。它们大都与其它溶石剂组成复方使用。

总之, 已发现的溶石药物尚缺乏对胆红素及糖蛋白溶解有特效的品种, 同时也存在溶石不彻底等问题。如何合理组成复方剂型, 提高整体溶石能力, 降低副作用是个关键, 同时人们也期待更有效、更安全的新型溶石药物的发现。

(参考文献略)

儿 科 药 物 治 疗 原 则

李丽节译 张钧校

一、引言

虽然所有市售的药品均可用于儿科患者, 但经美国食品药品监督管理局批准的药品中, 只有 25% 的药品为儿科患者标有专门用药剂量的指南。由于缺乏儿科用药的药理学、药效学、治疗效果和安全性方面的专门资料, 就可能导致对婴儿和儿童错误的给药剂量的推荐, 另外, 不仅儿童与成年人的用药剂量不同, 而且这种不同还存在于年龄和器官功能方面有差异的患儿之间。因此, 为了最佳的效果应对药物的生物利用度、药理学、疗效和毒性进行专门的评价。此外, 许多广泛用于新生儿、婴儿和儿童的处方药品都没有合适的剂型。更改这些制剂时又会产生药品的稳定性和配伍方面的问题。本文着重讲述了儿科用药的原则。

二、药动学

口服药物的吸收取决于患儿年龄、胃部 pH 值、胃排空时间等生理因素。由于口服给药困难、病情的严重性和缺乏充分的研究等原因, 口服给药途径通常不用于婴儿患者。

对酸不稳定药物(如青霉素类)的浓度较高, 而弱酸性药物(如苯巴比妥)的浓度较低, 可用早产儿的胃酸 pH 值较高作出解释。并且早产儿同足月婴儿, 大龄儿童和成年人相比, 胃空速率亦较慢。

给早产儿口服前体药物氯霉素棕榈酸酯时有一有趣现象。由于早产儿不能在胃肠道中将其代谢成有活性的氯霉素, 因此对氯霉素的吸收不规则亦不完全。

由于新生儿肌肉质量较低, 以及血流到各肌肉群、外周血管舒缩的不稳定性和肌肉收缩的不充分等原因, 新生儿肌肉注射的药物吸收会被减少。例如, 苯巴比妥肌注吸收很快, 而安定吸收却很慢。

有研究表明, 茶碱经皮给药可以治疗新生儿窒息。由于新生儿表皮发育尚不完全和皮肤较高的水合作用, 会有足够量的茶碱被吸收。另外, 虽然缺少多数药物经直肠吸收的数据, 但是某些药物如扑热息痛, 丙戊酸类的药物可以给新生儿直肠给药。

体内药物分布取决于药物性质和患者。