

于 B 组, 治愈率 A 组 86.6%, B 组 74.4%, 两组有显著性差异 ($P < 0.01$) 由于该类疾病会造成肾脏的缺血性损害, 而 FDP 正好发挥了对缺血性损伤的保护作用, 从而起到辅助治疗的效果。

8 用于外科胃肠外营养疗法

改善氮平衡, 使尿素氮和血糖正常, 减少外源性胰岛素的用量。

目前, FDP 已被广泛地应用急性心肌梗塞, 心肌缺血发作、脑梗塞、脑缺血、休克及外科危症中的紧急抢救用药。在其他情况下, FDP 一般作为辅助药物应用于临床, 其改善机体组织的代谢, 供能和营养等作用在临床救治中具有重要价值。

参考文献

- 1 Markov AK. Prevention of oxygen radicals - induced myocardial reperfusion injury with fructose - 1, 6 - diphosphate (FDP). Clin Res, 1986, 36: 208A
- 2 陈 纬, 王永志, 宋美红等. 1, 6 二磷酸果糖治疗病毒性心肌炎临床疗效观察. 新疆医学, 1998, 28(1): 54
- 3 张国玺. 1, 6 二磷酸果糖对心血管疾病的研究. 天津药学, 1997, 9(2): 57
- 4 Munger MA, Botti RE, Grinblatt MA, et al. Effect of intravenous fructose - 1, 6 - diphosphate on myocardial contractility

in patients with left ventricular dysfunction. Pharmacotherapy, 1994, 14(5): 522

- 5 Grandi Am, Muggia C, Barzizza F, et al. Improved left ventricular function after short - term treatment with fructose - 1, 6 - diphosphate: echocardiographic study in chronic ischemic heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. Clin Ther, 1988, 10(4): 372
- 6 江程澄. 1, 6 二磷酸果糖治疗糖尿病合并冠心病对其空腹血糖的影响. 重庆医学, 1997, 26(3): 156
- 7 徐剑华, 牛悦祥, 解直运等. 1, 6 二磷酸果糖治疗流行性出血热顽固性休克疗效观察. 济宁医学院学报, 1997, 20(3): 61
- 8 姜德波. 急性脑梗塞自由基病理学研究进展. 中华神经精神科杂志, 1994, 27: 55
- 9 周法根, 胡弘煜, 黄监政等. 1, 6 二磷酸果糖治疗脑卒中临床疗效观察. 临床神经病学杂志, 1996, 9(6): 367
- 10 杨霞峰, 张洪军, 秦绍林等. 1, 6 二磷酸果糖治疗重型脑梗死. 新药与临床, 1996, 15(3): 69
- 11 李树青, 李乃琪, 李 丽等. 1, 6 二磷酸果糖治疗新生儿缺血缺氧性疾病. 实用儿科临床杂志, 1998, 13(1): 47
- 12 刘玉锦, 徐秀芹, 王桂兰等. 1, 6 二磷酸果糖佐治肺炎并发心力衰竭 34 例. 吉林医学院学报, 1997, 17(1): 62
- 13 庄茂源, 纪淑琴, 李兰明等. 1, 6 二磷酸果糖治疗肾综合征出血热急性肾功能衰竭. 中华传染病杂志, 1997, 15(3): 171

(收稿: 1999-03-29)

骨质疏松的预防和治疗

张丽梅(北京铁路总医院 北京 100038)

摘要 本文综述了骨质疏松的药物治疗和预防。分别阐述了抗吸收及促合成两类药物在预防和治疗骨质疏松疾病中的作用。

关键词 骨质疏松; 预防; 治疗

骨质疏松是一系统性骨病, 其特征是骨量减少, 骨组织微结构破坏, 骨机械强度减弱, 因而导致脆性骨折发生率增加。骨质疏松性骨折是世界许多国家老年人发病和死亡的一个主要原因。近年来随着人们对骨质疏松问题认识的深入, 许多药物已上市供医生选择。但大多数此类药物的批准适应证均为绝经后骨质疏松的预防和治疗, 而对其它骨质疏松, 尤其是糖皮质

激素引起的骨质疏松和男性骨质疏松的预防和治疗却少有对症药物。

预防和治疗骨质疏松的药物按传统可分为: 抗吸收及促合成两类药物。其抗吸收药物包括: HRT、双膦酸盐、降钙素、维生素 D/钙、维生素 D 及其代谢物、选择性雌激素受体调节剂、同化激素; 促合成药物包括: 氟化物。目前临床应用的绝大多数药物属于前者, 抗吸收药

物的主要作用是防止骨丢失,但骨量亦可由于再塑空间的充注和/或继发性矿化而少量增加。从理论上讲,在皮质骨微结构破坏出现之前,这类药物可能最有效地防止骨丢失;相反促代谢药物既可显著增加骨量又能重建骨结构,可能更适合于患有进展性骨丢失和骨折的病人,但尚有待于正式试验证明。

1 激素替代治疗

口服、经皮和非胃肠道给予激素替代治疗(HRT)制剂在临床观察性研究中均已证明可防止妇女绝经后骨丢失,减少骨折发生的危险。而且HRT对骨骼的有益作用不仅限于围绝经期妇女,对老年女性亦有益,至少可保持骨量。HRT的最佳给药时间及疗程长短尚未确定,由于绝经与骨折高峰之间间隔很长,因此绝经后即开始的5~10a的HRT对几十年后的骨折未必会有最佳预防作用。但围绝经期用药因HRT可同时减轻绝经症状,因此病人顺从性好^[1,2]。

HRT的短期不良反应有子宫出血、乳房变软及上消化道症状,子宫出血是使病人停药的主要原因,可通过持续联合治疗避免。替勃龙(tibolone)为近年上市的新药,具有弱雄激素、雌激素和孕激素作用,亦有相似的防止骨丢失作用,可作为HRT的替代品,但仍有约20%的人可能会子宫出血。

长期HRT的骨骼以外的有益作用仅有部分得到肯定,包括预防冠心病,推迟阿尔茨海默氏病的发病时间并减少其危险,但许多研究表明长期(10a以上)HRT,妇女乳腺癌危险会稍有增加,因此近年多主张采用序贯疗法来预防和治疗骨质疏松,即HRT5~10a后,在综合分析乳腺癌危险和对心脏骨骼的有益作用后,对仍需治疗的患者一部分改用双磷酸盐之类的药物,另一部分则仍继续HRT。

2 双磷酸盐

双磷酸盐(BP)为合成的非生物降解的焦磷酸盐类似物,可抑制骨吸收,其抗重吸收作用强度差异很大,可能与其不同的分子作用机制有关。BP亦抑制矿化作用,且各药之间差别很

大,但与其抗重吸收作用强度无关。骨与BP有高度亲和力,口服后吸收的药物(20~60)%被骨摄取,余下的由尿排出。骨中半衰期很长,因此对骨作用时间很长。BP口服后胃肠吸收差,与食物(补钙剂、含奶饮料等)同时服用吸收更少,因此应让病人空腹或餐前2h或2h以上服药。

近年研制了很多BP药物用于骨质疏松的预防和治疗(表1),其中依曲膦酸和阿仑膦酸被批准用于确诊的绝经后骨质疏松。依曲膦酸周期性间歇用药,400mg 2wk,然后用钙剂76d;而阿仑膦酸钠每天用药10mg,处方无钙剂,但建议饮食摄入钙低者补钙。按上述方法用药,二者在绝经后骨质疏松妇女用药3a,可防止脊椎骨丢失而且骨量稍有增加^[3]。最近英国已批准依曲膦酸用于预防皮质类固醇诱发的骨质疏松。

表1 双磷酸盐的分代

第一代	依曲膦酸(edidronate)	氯屈膦酸(clodronate)
第二代	帕米膦酸(pamidronate)	替鲁膦酸(tiludronate)
第三代	阿仑膦酸(alendronate)	利屈膦酸(risedronate)

关于BP治疗的最佳持续时间尚未确定,建议至少用药3a。但考虑到其在骨骼中的长半衰期,不应无限期用药,而对停药后骨量的改变尚需更多资料。用BP治疗时补钙的作用尚不清楚,依曲膦酸的周期性用药方案中包括钙剂,而阿仑膦酸尽管在临床实验时同时处方钙剂,但其常规用药不包括钙剂。

BP一般耐受性较好,可见胃肠道反应,尤其是氨基双磷酸盐,有报道少数服用阿仑膦酸的妇女有侵蚀性食管炎。因此阿仑膦酸禁用于食管狭窄及其它食管排空障碍者。

BP应在晨起后服用,至少喝200ml水,用药后30min内不要躺下,直到用完早餐。虽然用依曲膦酸治疗Paget病时有局部骨软化,但临床上骨质疏松妇女用其治疗时,未见明显的骨矿化障碍。

3 降钙素

降钙素由人体甲状腺和甲状旁腺的滤细胞分泌,与甲状腺素及骨化三醇一起调节骨代谢,

共同维持正常的血钙浓度。研究表明破骨细胞表面有降钙素受体,降钙素可直接作用于破骨细胞,抑制其活性和数量,因此降钙素是一强大的骨吸收抑制剂。已有数种制剂用于骨质疏松的治疗,包括猪降钙素及合成的人、鲑鱼、鳗鱼降钙素。绝经后妇女口服和肌注降钙素均可有效阻止脊椎骨丢失,而对皮质骨作用不明显^[4]。

由于降钙素可抑制胃和胰腺分泌,约 1/3 的病人静脉给药后短时间内可有短暂的恶心,有时也可持续几小时。其它不良反应尚有潮红、腹泻、呕吐及注射部位疼痛。鼻腔给药剂型不良反应非常小。

降钙素尚具有中枢止痛作用,对脊椎压缩性骨折引起的严重疼痛有效,非胃肠道和鼻腔给药疗效相似,通常每天或每隔 1 天给药 1 次,持续数周。

4 维生素 D 及其活性代谢物

目前有人主张把维生素 D 及其活性代谢物作为激素看待,其作用主要是促进钙磷吸收,增加血钙浓度,使各部位骨量增加,但对骨密度增加却很少(< 2%),提示此类药物有减少骨折危险的作用,但尚有待进一步证实。

维生素 D 的活性代谢物有 α -骨化醇(α -羟基维生素 D₃)和骨化三醇(1, 25-二羟基维生素 D₃),维生素 D₃ 在肝微粒体 25-羟化酶的催化下,羟化为 25-羟基维生素 D₃,然后经肾线粒体 1-羟化酶的催化,再羟化为 1, 25-二羟基维生素 D₃。骨化三醇的生物活性远大于阿法骨化醇,有肝肾功能障碍的患者应使用前者。对骨质疏松患者二者每天的用量通常为 0.5~1.0 μ g,常见不良反应为高钙血症和高钙尿,因此需定期监测血钙^[5]。

5 钙

许多研究证明补钙对儿童和成人的骨量均有益,其有益作用多数从四肢皮质骨看到,而在腰脊椎骨不明显,可能其作用较短暂。处于绝经期及刚绝经妇女,由于雌激素缺乏是主要问题,因此补钙作用不明显。岁数较大的人可能补钙的作用更大。维生素 D 的充足与否对补钙作用的影响尚未明确,但有证据表明维生素

D 受体基因类型可能是钙剂对骨骼作用的一个决定因素,适量维生素 D 与钙剂有协同作用。

常用的口服钙剂包括碳酸钙、柠檬酸钙、乳酸钙、磷酸氢钙、葡萄糖酸钙等,它们可作为单方亦可作复方成分给药。表 2 为常用口服补钙剂含元素钙量。

表 2 常用口服补钙剂原料含元素钙量

品 种	碳酸钙	柠檬酸钙	乳酸钙	磷酸氢钙	葡萄糖酸钙
含钙元素(%)	40	21	13	29	9

口服钙剂常见不良反应有胃肠道刺激症状和便秘。

钙剂的选择:正常人应尽量选择含量高的钙盐如碳酸钙制剂;老年人补钙应选水溶性好的钙盐;活性钙制剂相对于化学钙制剂离子化速度快,但含元素钙量一般较低,约在 4%~10%之间,而且大多含氧化钙,碱性较大,服用时需大量饮水,否则会引起胃肠道不适,老年人和胃酸缺乏者尤为明显^[6]。

6 氟化物

氟化物是目前唯一的骨形成刺激剂,通过氟离子取代羟磷灰石中的羟基,形成氟磷灰石而直接刺激成骨细胞,并抑制骨吸收。尽管氟化物每年可使脊椎骨矿物质密度增加 5%~8%,但其增加骨强度,减少骨折危险的作用尚有争议。

由于氟离子的强酸性,氟化物胃肠刺激性较大,常有恶心、呕吐和腹痛等反应。氟化物尚可引起下肢疼痛综合症,是由下肢海绵骨发生裂纹引起的,但这种裂纹只有用放射学方法才能检测出来。暂时停药 4~8wk,下肢疼痛症状可消失。另外临床上还担心长期应用氟化物使骨矿化过度而产生应力性骨脆性,增加骨折危险,尤其是非脊椎部位。

美国 FDA 尚未批准氟化物上市,但欧洲已在广泛使用,常用制剂是氟钙定,为一氟磷酸谷氨酰胺、葡萄糖酸钙和枸橼酸钙的复方制剂。儿童、青少年、妊娠或哺乳期妇女、骨软化症患者、严重肾衰及高钙血症患者禁止使用氟化物。

7 选择性雌激素受体调节剂

选择性雌激素受体调节剂雷洛昔芬(raloxifene)可发挥模拟雌激素的作用而不触发引起乳腺癌和子宫内膜癌的细胞受体,对骨质疏松、心脏病及阿尔茨海默病有益,无子宫内膜增殖,亦无阴道出血。FDA 已批准其在美国上市用于绝经后妇女骨质疏松的预防,常见不良反应为面部潮红。同类药物尚有艾多昔芬和屈洛昔芬,目前二者正处于 II 期临床试验阶段。

总之,目前骨质疏松治疗的最佳给药时间和疗程尚有待确定,各种药物之间亦有区别。越来越多的研究表明治疗后骨量增加与否与骨折发生率大小未必相关,因此虽然有时用抗吸收药物治疗后骨量变化很小但骨折发生率却可能显著降低;相反有时治疗后虽然骨量明显增加,骨强度却可能下降,骨折发生率不变或反而

增加。但即使是骨量很低的老年人经较短时间的治疗亦可显著减少骨折的发生,这表明对已确诊的病人应进行更积极的干预治疗。

参考文献

- 1 李玉坤. 雌激素与绝经后骨质疏松. 国外医学内分泌学分册, 1994, 14(1): 11
- 2 曹幼红, 朱毅. 雌激素与非雌激素治疗. 华西药理学杂志, 1999, 14(1): 62
- 3 李庶心, 王志清, 胡文祥. 双膦酸盐治疗与预防绝经后骨质疏松. 中国药理学杂志, 1997, 32(2): 65
- 4 李春元. 骨质疏松的预防与治疗. 国外医学合成药、生化药、制剂分册, 1994, 15(2): 81
- 5 陈冠容. 骨质疏松症药物治疗进展. 中国药房, 1994, 5(5): 42
- 6 梅丹, 李大魁, 庞国辉. 补钙剂的应用与选择. 中国药房, 1997, 7(5): 232

(收稿: 1999-05-21)

莫西普利在原发性高血压中的应用

王雯倩 刘皋林(第二军医大学长征医院 上海 200003)

摘要 莫西普利(moexipril)是一种不含巯基的前体药物,po 给药后水解成具有活性的代谢物 moexiprilat——一种血管紧张素转化酶抑制剂。po 生物利用度 22%, 用药后 2h 达到峰浓度, 消除半衰期为 10h。莫西普利每日每次 po 7.5mg 或 15mg 能有效地降低原发性高血压病人的血压(包括老人和绝经后妇女)。其与卡托普利、氢氯噻嗪、阿替洛尔、美托洛尔、维拉帕米缓释剂和尼群地平等的降压效果相近,与氢氯噻嗪联用的降压作用显著强于各自单用时的效果。莫西普利具有良好的耐受性,通常对糖、脂及电解质代谢和血流动力学参数没有显著影响。临床尤适用于绝经后妇女。

关键词 莫西普利; 高血压; 绝经后妇女

莫西普利 po 给药后水解成具有 ACE 抑制作用的代谢产物——moexiprilat。莫西普利不含巯基,其结构特征与喹那普利(quinapril)相近。

1 抗高血压作用

莫西普利 po 给药后水解成具有 ACE 抑制作用的 moexiprilat。在体外豚鼠血清试验中,莫西普利和 moexiprilat 对 ACE 的半数抑制浓度(IC₅₀)分别为 0.041 和 0.0026mol/L。体内实验单剂量莫西普利与依那普利(enalaprilat)在抑制自发性高血压大鼠(SHR)血管紧张素 I

的增压和增强缓激肽的降压作用相近^[1]。

51 例原发性高血压病人(包括老人和绝经后妇女)分别服用安慰剂、莫西普利 7.5 或 15mg/d 8wk 后,24h 内收缩压/舒张压平均下降 0.26kPa (2mmHg)/0.40kPa (3mmHg)、0.8kPa (6mmHg)/0.53kPa (4mmHg) 和 1.6kPa (12mmHg)/1.2kPa (9mmHg)^[2]。与安慰剂组相比,口服单剂量莫西普利 7.5 或 15mg 后 6h 血压降至最低,24h 内其降压效果明显大于安慰剂组,但口服 7.5mg/d 组 6~12h 内的降压效果不如 15mg/d 组显著。