

熊去氧胆酸的临床新用途

隋洪梅 刘发明

(山东济宁市药品检验所 济宁 272145)

1902年从熊胆汁中发现了熊去氧胆酸(ursodeoxycholic UDCA), UDCA是胆汁酸制剂,主要用于胆固醇性胆石溶解剂,现临床证实可作为慢性肝炎治疗剂,预防肝移植病人的急性排斥反应;近期有报道可治疗Carroll氏综合症的肝内结石,本文将其临床新用途简述如下:

1. 治疗原发性胆汁性肝硬化

Bateson等^[1]报道UDCA治疗9例原发性胆汁性肝硬化(PBC)病人,750mg/d至少4mol。结果3例病人有腹泻,随后症状均消失,6例病人出现瘙痒,其中有3例症状消失,2例症状改善,1例无效。Poupon RE等^[2]报道,15例PBC病人口服UDCA13~15mg/kg,800~1200mg/d。结果治疗期间血清总胆酸浓度无明显改变,但UDCA相对浓度治疗前为0%,治疗2a后明显升高至58%($P<0.001$)。有瘙痒而必须应用消胆胺者治疗前为53%,治疗2a后降至8%($P<0.01$)。治疗前30%有高胆红素血症($>34\mu\text{mol/L}$),治疗1a后降至7%,治疗2a后为0%($P<0.05$)。所有病人的胆红素、碱性磷酸酶、转氨酶以及 γ -谷氨酰转肽酶水平均明显降低($P<0.001$)。Poupon RE^[3]报道73例PBC病人接受UDCA,13~15mg/kg,另73例接受安慰剂进行对照,治疗2a。结果:在治疗组内源性胆汁酸总浓度的降低伴有胆酸的降低,治疗组及对照组分别为:起始时 13.0 ± 2.0 及 $12.6\pm 2.5\mu\text{mol/L}$,2a时为 3.5 ± 0.6 及 $9.0\pm 2.2\mu\text{mol/L}$,($P<0.002$);也伴有鹅去氧胆酸的降低,治疗组及对照组分别为,起始

时 12.1 ± 1.7 及 $12.7\pm 2.3\mu\text{mol/L}$,2a时为 5.8 ± 0.8 及 $10.7\pm 2.2\mu\text{mol/L}$ ($P<0.02$)。脱氧胆酸浓度无变化,但胆酸显著升高,治疗组及对照组分别为,起始时 0.63 ± 0.06 及 $0.8\pm 0.12\mu\text{mol/L}$,2a时 1.26 ± 0.12 及 $0.96\pm 0.15\mu\text{mol/L}$ ($p<0.001$)。在UDCA治疗期间,肝脏处于低水平的内源性胆汁酸状态。胆汁酸在血循环中的这些变化及其有益效应,机理是:①UDCA可直接使肝细胞分泌胆汁酸增加;②UDCA抑制胆汁酸在肠道的重吸收;③肝细胞功能及代谢通过内源性胆汁酸浓度持续性降低及UDCA的优势存在而得到提高。另据报道(4)UDCA对16例无症状的PBC患者,11例有症状的PBC患者的免疫异常的影响进行研究。研究中给予UDCA600mg/d,在服药前后检查常规肝功能,血清免疫球蛋白,血清总胆汁酸及测定胆汁酸成分,检测血中抗CK1抗体效价,并行动态观察。结果:两组患者的血清碱性磷酸酶、 γ -GTP、GOT、GPT、血清总胆汁酸与胆酸之比,血清总胆汁酸与鹅去氧胆酸之比,胆酸与鹅去氧胆酸之比,Igm以及有症状的PBC患者的高胆红素血症等,在服用UDCA1mol后均显著下降;抗CK1抗体效价在两组患者中也均呈一致性显著下降,3mol后该抗体仍持续下降。作者指出UDCA治疗PBC的机理,是促进细胞质内钙依赖性毛细血管的收缩而增加胆汁排泄,此外,也可能与其能纠正肝内胆管破坏的免疫异常机理有关。

总之,长程UDCA治疗PBC可改善临

床许多症状及生化指标,减缓疾病发展速度,减少肝移植人数。UDCA 治疗胆汁淤积性疾病是基于其无明显解毒性,可消除内源性胆汁酸的潜在肝毒性。因此该药有可能作为 PBC 病人的单一治疗方法。

2、预防肝移植病人的急性排斥反应

PerssonH 等^[5]报道,采用 UDCA 治疗 11 例因接受肝移植病人所发生的急性排斥反应,10mg/kg/d,并设 8 例病人作对照试验。结果 9mol 后治疗组所有病人由于良好的移植功效而幸存,无一例有任何排斥反应的病症。对照组 2 例病人死亡;其余 6 例(75%)至少有 1 例出现排斥反应。作者指出 UDCA 能产生低毒性的胆汁酸淤积,此可保护肝细胞并预防胆汁阻塞。其体外和体内研究证明 UDCA 有直接保护肝细胞的作用。此外,UDCA 的作用表明可存在其他免疫作用,并且在如此病人中除肝细胞外可潜在地改变抗原方式。

3、治疗 Caroll 氏综合症中的肝内结石

先天性肝内胆管囊性扩张是青少年慢性胆囊结石和肝内结石的一种罕见原因。ROSE^[6]等报道,12 例 Caroll 氏综合征伴肝内结石的患者长期使用 UDCA 治疗,10~

20mg/kg/d,经超声波检查,最大的肝内结石平均直径为 8.7mm,用药 2mol 后,所有患者的临床症状和体征均消失,平均随访 48mol,未见胆道系疼痛,胆管炎和胰腺炎复发。治疗后 2mol,所有患者的肝功能试验均有显著好转,1a 后,胆结石的生化证据均消失,以后肝功能亦恢复正常。此外,3 例患者分别于 12、18 和 48mol 后,肝内结石(治疗前结石直径 6~9mm)完全消失。9 例患者的肝内结石呈部分溶解。用药期间未见有不良反应。2 例患者在结石完全消失后随访 1a 也未见结石复发。作者认为,长期口服 UDCA 治疗 Caroll 氏综合征伴发的肝内结石是有效且安全的。

参考文献

- [1]Bateson MC, et al. Lancet, 1989; I(8643):898
- [2]Poupon RE, et al. Lancet, 1987; I(8537):834
- [3]王宝林摘. 熊去氧胆酸对原发性胆汁性肝硬化血清胆汁酸的影响. 国外医药—合成药、生化药、制剂分册, 1994;15(4):245
- [4]金子 博. 日本消化器病学会杂志,1992;89(临时增刊号);14(3):184—185
- [5]Persson H, et al. Lancet, 1990;336 (8706):52
- [6]Rose, et al. Lancet, 1993; 342(8868): 4021

几种老药的新用途及其机理浅析

张少华 王嫫嫫

(马鞍山市人民医院 马鞍山 243000)

老药新用在临床已越来越广泛了。本文简述一些常见药物的新用途及作用机理,以帮助临床更好的使用这些药物。

一、甲氧氯普胺治疗肾绞痛

黄森龙等^[1]使用甲氧氯普胺 20mg 肌注,治疗肾绞痛 56 例。以 5、10、20、30min 观察镇痛效果和显效时间。结果:显效 43 例,有

效 8 例,总有效率为 91%。沈守信^[2]也使用胃复安 20mg 肌注,治疗肾绞痛 30 例,显效 24 例,有效 4 例,总有效率 93.3%。且副作用不大。甲氧氯普胺能改变平滑肌对乙酰胆碱、组胺及 5-羟色胺的反应,使痉挛松弛,并有类似氯丙嗪的安定作用,故对伴有严重恶心、呕吐肾绞痛患者疗效更佳。