前列腺素 E1 脂微球载体制剂的临床应用(综述)

天津市天和医院药剂科(300050)张蓓

摘要:前列地尔(前列腺素 E1),是一种外源性血管扩张剂及抑制血小板凝集剂,与内源性前列腺素 E1 有区别。前列腺素 E1 存在于不同种属哺乳动物的组织和体液中,具有广泛的药理活性,如扩张血管、抑制血小板凝集、抑制胃肠道分泌、刺激肠和子宫平滑肌等。前列腺素 E1 可通过改善红细胞的变形性(增加红细胞的韧性)、抑制血小板凝集、抑制白细胞激活(中性粒细胞活化)和溶解血栓(增加纤维蛋白溶解活性)来提高血液流动性,改善微循环。

关键词:前列腺素 E1 脂微球载体制剂(商品名凯时);临床应用

前列腺素 E1 脂微球载体制剂(商品名:凯时),对病变血管避免了前列腺素 E1 体内代谢快、血管疼痛等不良反应。本文总结凯时在临床上的几方面应用如下。

1　凯时对移植肝脏血流的影响

近年来,前列地尔被尝试用于器官移植领域。一些实验研究表明,前列地尔能减轻供肝保存、缺血 - 再灌注损伤、改善肝脏血流和促进肝、肾功能恢复[1-4]。移植肝脏血流恢复后,由于肝动脉内径细小,加之肝脏肿胀,肝动脉阻力增大,肝动脉的血流速度较正常水平会有所下降[5],这对移植肝功能的恢复和肝动脉并发症的预防不利。试验证明,前列地尔增加移植肝动脉的血流量可能与其对血小板的抑制作用有关[4,7]。血小板产生的血栓素 A2(TXA2)和血管内皮产生的血浆前列腺素(PGI2)之间的平衡对脏器微循环产生重要影响,TXA2 具有强烈促进血小板凝集作用和收缩血管的作用,而 PGI2 则与之相反。一般移植肝脏再灌注后会促使血小板较多地产生 TXA2,导致血管痉挛和血栓形成,减少移植肝的血流。应用前列地尔可以抑制再灌注后血小板的激活而减少 TXA2 的产生,从而解除血管痉挛、改善移植肝的微循环和血液供应。前列地尔脂微球载体制剂是将前列地尔封入直径为 0.2 μm 的脂微球颗粒中制成的载体制剂,而脂微球具有靶向聚集于炎症明显的部位和病变血管的特征。术后早期前列地尔较多地聚集于移植肝脏而使前列地尔的作用表现得明显,随着肝脏缺血 - 再灌注损伤的恢复以及炎症的消退,前列地尔对肝脏的亲和作用亦随之降低,其对肝脏的作用也会变得不明显[6]。

有报道前列地尔对肝移植术后门静脉的血流也有一定的促进作用[4]。但研究发现,前列地尔对术后早期门静脉血流的影响并不显著,我们推测门静脉内径较大和肝移植术后早期门静脉血流本身就较正常人有显著增加[5](会随着术后时间的推移而逐渐恢复正常)是使前列地尔对门静脉的作用表现得并不明显的主要原因。

前列地尔对移植肝脏的保护作用已得到认可[1,2,4,7,8],脂微球包裹的前列地尔除了具有靶向性的特征外,还具有屏障保护作用,可以有效减少前列地尔在肺部的灭活,显著降低给药剂量。患者每天的用量为 20 μg,尚不及普通剂型 1 h 的用量(30 ~ 60 g/h),仍取得了一定的疗效,且未观察到明显的全身不良反应发生,提高了患者用药的耐受性[9]。

2　凯时治疗糖尿病肾病

糖尿病肾病(DN)是糖尿病主要的微血管并发症之一,也是患者重要的致残和致死原因。流行病学调查表明,目前在中国住院糖尿病患者中,DN 的患病率约为 33%,有明显上升趋势,因此 DN 的防治值得关注[10]。

糖尿病肾病的发病机理与微血管病变所致微循环障碍、胶原代谢异常、山梨醇旁路代谢增强、血液凝固统异常、血液流变学改变、血小板功能异常、过氧化反应的异常等有关,还有报道与前列腺素代谢异常有关[11]。诸多因素相互影响,最终导致 DN 的发生。

在 DN 早期肾小球处于高滤过状态,入球小动脉的高压力使毛细血管壁受损,通透性增加,白蛋白漏出增多,使肾小球滤过面积减少,血液灌注进一步增加形成恶性循环。传统治疗方法有饮食治疗,应用胰岛素控制血糖,应用 ACE 拮抗剂、抗血小板药物等治疗早期糖尿病肾病有效,但是还有大量病例对这些治疗无反应。因此,有效改善血流动力学,降低尿蛋白排出率对 DN 治疗至关重要。

凯时在体内具有靶向分布的效果,使药物高浓度聚集于肾小球发挥 PGE1 的作用。凯时具有强烈的扩张肾血管、抑制血小板聚集和血栓素 A2 形成与释放,阻止缩血管效应,稳定溶酶体膜,降低血液粘度和红细胞聚集性,改善其变形能力,从而改善血流动力学作用。增加肾血流量和肾小球滤过率,改善肾小球内高压和血液高凝状态,从而降低尿中蛋白含量和改善肾功能。凯时对 DN 患者可延缓病变进展,保护肾功能,同时血糖有不同程度下降,可能的机制为:糖尿病患者存在不同程度的血液高凝状态,加上动脉硬化使胰腺缺血、缺氧、微循环障碍,而凯时可降低血粘度及血小板聚集率,改善红细胞变形能力,改善组织灌流,从而有利于糖的利用[12]。

3　凯时治疗糖尿病周围神经病变

糖尿病周围神经病变(DPND)是糖尿病常见并发症之一,病变可累及中枢神经以及周围神经,后者更为常见,约占 50% 以上,且病程长,给病人带来严重的痛苦,并且目前没有有效的治疗和预防措施。DPND 发生的机制相当复杂,为多种因素共同作用的结果,包括高血糖和低血糖、高脂血症、自身免疫因素,均可引起神经组织缺血、缺氧和营养障碍、神经退行性变化、脱髓鞘改变,目前对 DPND 治疗尚缺乏有效的方法。

研究显示在有效的降血糖基础上,加用凯时治疗糖尿病

万方数据

周围神经病变，凯时治疗 DPND 对改善自觉症状及体症的总有效率与对照组差异有显著性，且在治疗期间未见明显的肝肾损害。由于凯时脂球的包裹(前列腺素 E1)不易灭活，具有易于分布到受损血管部位的靶向特性，发挥扩张血管、抑制血小板聚集的作用，从而改善机体代谢及末梢血液循环，达到治疗糖尿病周围神经病变的作用[13]。

4　凯时对急性脑梗死患者血液流变学及甲襞微循环的影响

急性脑梗死时脑组织缺血缺氧，血管通透性增加，常导致下视丘及血管神经功能调节受损、植物神经功能紊乱。其中儿茶酚胺等神经递质异常可导致微循环障碍和血液流变学异常。另外，脑组织缺血缺氧，大量酸性代谢产物堆积，血管通透性增加，血浆渗出，血液浓缩，红细胞聚集及电泳时间延长，患者血液处于高凝状态。高凝状态进而造成血管痉挛，在微循环障碍上表现为血液速度减慢，严重者呈淤滞状态。故脑梗死急性期存在明显的微循环障碍[14]。微循环的功能状态直接影响脑组织的血液灌注。研究结果表明，应用凯时注射液治疗后，微循环血流速度、流态、襻周形态等均明显得以改善。

血液流变学指标包括血浆粘度，红细胞聚集指数，红细胞刚性指标及纤维蛋白。前四项常提示血液粘稠度增加，尤其是红细胞压积高者，发生脑梗死危险性增加[15]。而红细胞刚性指数则表示红细胞柔韧度低下，纤维蛋白增加则为血栓形成提供了基础。我们的研究结果表明应用凯时注射液治疗后，患者的上述指标均有显著下降。凯时注射液主要通过以下机制来达到并改善血流变学障碍和微循环障碍：(1)PGE1 通过抑制血管平滑肌细胞的游离 Ca^{2+}，抑制血管交感神经释放去甲肾上腺素，使血管平滑肌细胞舒张，可扩张颅内血管；(2)PGE1 能激活血小板膜内腺苷酸环化酶(AC)，使血小板 cAMP 含量升高，从而 TXA2 的抑制释放，抑制血小板聚集，降低血小板粘附性[17,18]；(3)通过保护动脉内膜屏障，抑制平滑肌细胞增生，提高动脉内 cAMP 水平，达到抑制动脉粥样硬化形成；(4)能改变红细胞膜对 Na^+、K^+ 的通透性，使 Na^+、K^+ 通道开放，带出细胞内 H_2O 分子，减少红细胞体积增加变形能力，使红细胞易于通过毛细血管，改善微循环[16-18]。研究结果表明，使用凯时注射液后对患者的全血低切粘度和纤维蛋白下降尤为明显。结合凯时的作用机制分析全血低切粘度下降可能因其能改变红细胞膜对 Na^+、K^+ 的通透性，使 Na^+、K^+ 通道开放，增加变形能力所致。但对纤维蛋白的下降作用机制有待于我们进一步去探讨。另外，研究表明凯时对甲襞微循环的各项指标中以血流流态和襻周形态的改善最为明显，考虑与其使血管平滑肌细胞舒张，抑制 TXA2 释放，抑制血小板聚集有关，从而改善微循环。

5　凯时治疗难治性突发性耳聋

突发性感音神经性聋(突聋)病因尚不明确，目前认为可能与病毒感染和内耳微循环障碍有关[19]。迄今为止，还没有使患者的听力完全恢复的特效方法。目前治疗方法主要应用血管舒张剂、血浆增容剂、抗凝剂以及营养神经剂、皮质类固醇激素等，治疗效果各家报道不一，但总体效果接近。

突聋是指在 72 h 内发生的原因不明的耳聋[20,21]。突聋的病因机制主要涉及病毒性耳蜗炎，内耳血供障碍或缺血，自身免疫炎症和内耳膜破裂等。目前主要倾向于病毒感染和血供障碍说。由于病因不明确，目前治疗突聋的方法多种多样，多数采用综合治疗，如低分子血管扩张剂、溶栓剂、神经营养药、高压氧等。各种综合治疗方法治疗效果相近。在欧洲一些国家，通常用改变血液流变学药物如低分子右旋糖酐和已酮可可碱等药物治疗突聋。近年来皮质类固醇激素治疗突聋成为国内外学者关注的一个热点[20,21]，但由于长期口服激素有一定不良反应而经鼓室注射类固醇激素为创伤性治疗，在临床上尚未能作为常规治疗应用。

突聋各种治疗方法的原理主要是通过扩张血管，解除微血管痉挛，或者直接参与细胞代谢，抗细胞坏死。增强纤溶系统活性，溶解血栓，抑制血小板活化因子导致的血小板凝集，降低血液黏滞度，增强血液流动性，从而改善内耳微循环。

临床实验证明，凯时治疗突聋在临床上取得了较好疗效[22]。但较大剂量凯时治疗难治性突聋则少见报道。研究的病例显示，常规治疗方法治疗无效的突聋患者，病程长，听力损失严重，全部伴有不同程度的耳鸣，部分患者甚至只要求控制耳鸣，不要求提高听力，属于难治性突聋。经过较大剂量凯时冲击治疗，耳聋治疗有效率达 47.3%，耳鸣治疗总有效率达 94.7%，取得较为满意的结果，在使用过程中未发现严重并发症，可能与凯时具有独特的药物靶向性和持续性有关。同时与剂量加大也有关系。因此认为，凯时治疗突聋有较好的临床应用价值，尤其对于常规治疗无效的突聋患者，应用较大剂量的凯时治疗仍有可能使其中一部分患者听力提高。即使部分患者听力得不到提高，但由于凯时对耳鸣的有效治疗，仍可以在很大程度上改善患者的生活质量。

6　小结

凯时注射液不仅在治疗急性脑梗死方面有显著疗效，而且还通过改善血流变、微循环而能预防缺血性脑血管病的发生和发展；对移植肝脏血流可以抑制再灌注后血小板的激活而减少 TXA2 的产生，改善移植肝的微循环和血液供应；治疗糖尿病肾病和周围神经病变时，增加肾血流量和肾小球滤过率，降低尿中蛋白含量和改善肾功能及改善机体代谢、末梢血液循环有明显效果；对难治性突发性耳聋也有较好的临床应用价值。综上所述，凯时注射液在临床几方面应用得到较好治疗效果，值得的临床进一步推广和使用。

参考文献：

[1] 阙彤，杨甲梅，严以群，等. 前列腺素 E1 对移植肝的保护作用. 中华器官移植杂志，2001，(22)：174-175.

[2] 刘浩，王立明，刘永锋，等. 大鼠原位肝移植后微循环障碍及前列腺素 E1 对其保护作用的实验研究. 中华肝胆外科杂志，1998，(4)：153-156.

[3] 王平贤，张艮甫，黄赤兵，等. 前列腺素 E1 在肾移植中的应用. 中华器官移植杂志，2002，(23)：48-50.

万方数据

烤瓷贴面修复的影响因素(综述)

天津中医药大学第二附属医院口腔科(300251)张卫军

摘要:烤瓷贴面被广泛地应用于前牙美容修复,要想达到良好的修复效果,不仅依赖于后台加工的质量,同时也与临床医生操作的每一个环节密不可分。本文就烤瓷贴面修复的影响因素作一综述。

关键词:烤瓷贴面;影响因素

烤瓷贴面是一种全瓷修复体,其优点很多,色彩生动逼真、耐磨损、耐腐蚀、生物相容性良好、备牙时牙体组织损伤小,深得广大医生的认可和患者的接受。本文就临床操作中影响烤瓷贴面修复效果的几个方面作一综述。

1 基牙预备

起初烤瓷贴面修复基牙不预备或少预备牙体,因此修复后显得殆体过大,对重度变色牙遮色不理想,还可发生早接触甚至殆创伤。目前,除牙体舌侧倾斜或外形过小的情况可不进行牙体预备外,通常需要对牙体组织进行适当的磨减。合理的牙体预备并不会降低烤瓷贴面修复后牙体的机械性能,反而还具有许多优点:提供烤瓷贴面的空间,防止修复后牙体外形前突、与邻牙不协调或破坏牙周组织的生理平衡;磨除尖锐线角防止应力集中;制备明确的完成线,便于技工的操作。树脂粘结剂与釉质的粘结力和封闭作用优于牙本质,为了减少微渗漏以及由此而引起的粘结接失效、继发龋、着色等问题,因此牙体预备应限在牙釉质的范围内进行,预备量控制在 0.5 mm 左右。若牙体变色严重需加大预备量、牙颈部釉质过薄,预备达牙本质时,也应尽量使完成线保持在釉质内并包围牙本质暴露区,以获得最佳的封闭的效果。切缘的处理是烤瓷贴面基牙预备争论的集中点,目前存在四种基本类型,即开窗型、羽状型、斜面型和切端覆盖型,前两者不预备切缘。有的学者认为,切端覆盖型的烤瓷贴面应力大部分由瓷承担,没有预备牙体或开窗型的应力可由牙体分担,因此能承担更大的载荷。有的学者在"不预备"、"切端磨除"和"仅预备唇面"的基牙上制作烤瓷贴面,测量其抗折裂强度分别为 653N、466N 和 693N。有学者比较了"无切缘预备"、"切缘磨除 2 mm 但不形成腭侧倾斜"、"切缘磨除 1 mm 并形成 1 mm 的腭侧倾斜"、"切缘磨除 4 mm 并形成 1 mm 的腭侧倾斜"几种方法后认为,在前两种预备的基牙上制作烤瓷贴面的抗折裂强度最高。另外,切端覆盖型的烤瓷贴面的微渗漏也较不预备切缘者明显。因此,除非是已存在牙体切缘缺损,需要休整牙体形态或调整就位道等特殊情况,否则尽量避免磨除切缘。基牙颈度的圆凹形斜面,与龈缘平齐。边缘线要清楚,形成烤瓷贴面就位的标志。邻面预备时应保护邻接点。

[4] Kawachi S,Shimazu M,Wakabayashi G,et al.Intraportal infusion of prostaglandin E1 improves graft viability after orthotopic liver transplantation in pigs.Transplantation,2005,(64):205-209.

[5] 谢晓燕,吕明德,黄洁夫.彩色多普勒超声在原位肝移植中的应用.中国超声医学杂志,2003,(12):8-11.

[6] 中华器官移植杂志.2004,1(25).

[7] Bunting S,Moncada S,Vane J R.The prostacyclin-thromboxane A2 balance:pathophysiological and therapeutic implication.Br Med Bull,2004,(39):271-275.

[8] Giostra E,Chen H,Dong H,et al.Prophylactic administration of prostaglandin E1 in liver transplantation:results of a pilot trial.Transplant Proc,2005,(29):2381-2384.

[9] Steven F,George L,James A,et al.Enhanced thrombolysis,reduced coronary reocclusion and limitation of infarct size with liposomal prostaglandin E1 in a canine thromb-olysis model.JACC,2004,(24):1382-.

[10] 向红丁.糖尿病肾脏病变[J].国外医学内分泌学分册,2004,24(2):125.

[11] 赵通洲,曾龙驿,张国超,等.凯时治疗糖尿病足溃疡的初步观察[J].中华内分泌代谢杂志,2001,(17):109.

[12] 叶任高,陆再美,王维汉,等.内科学.第六版.北京:人民卫生出版社,2001:798-825.

[13] 孙红斌,活力苏.加用治疗糖尿病周围神经病变 50 例临床研究.脑与神经疾病杂志,2001,9(2):108-193.

[14] 黄怀宇,朱公悦,黄志东.微循环学杂志,1998,8(2):52.

[15] 翁维良.中国微循环杂志,2002,6(1):5.

[16] Okuda J,Oh-I J.Koga M,et al .Evaluation of acceleration plethysmograms in dermatology of Lipo PGE1 preparation against herpes zoster and neuralgia following herpes.J Permalol,2004,24(R):751.

[17] 唐淋、唐瑛.前列腺素与临床.临床医学,1996,16(5):51-53.

[18] Martin JJ,Lan L,Smith Roger D.Prostanoids in platelet vascular interactions.Am J 2004,(26):1356-1358.

[19] Stokroos RJ,Albers FM,Schirm J.The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss:experimental herpes simolex virus infection of the inner ear.Am J Otol,2003,(19):447-452.

[20] Lefebvre PP,Staecker H.Steroid perfusion of the inner ear for sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional therapy:a pilot study .Acta Otolaryngol,2005,(122):698-702.

[21] Rauch SD.Intratympanic steroid for sensorineural hearing loss.Otolaryngol Clin North Am,2005,(37):1061-1074.

[22] 江刚. 前列腺素 E1 脂微球载体制剂治疗突发性耳聋.临床耳鼻咽喉科杂志,2001,4(15):179.

万方数据

前列腺素E1脂微球载体制剂的临床应用(综述)

万方数据 WANFANG DATA 文献链接

作者: 张蓓
作者单位: 天津市天和医院药剂科,300050
刊名: 中国城乡企业卫生
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF URBAN AND RURAL INDUSTRIAL HYGIENE
年，卷(期): 2008(6)
被引用次数: 1次

参考文献(22条)

1. 阚彤;杨甲梅;严以群 前列腺素E1对移植肝的保护作用[期刊论文]-中华器官移植杂志 2001(3)

2. Steven F;C,corge J;James A Enhanced thrombolysis,reduced coronary rcocclusion and limitation of infarct size with liposomal prostaglandin E1 in a canine thromb-olysis model 2004(24)

3. Giostra E;Chen H;Dong H Prophylactic administration of prostaglandin E1 in liver transplantation:results of a pilot trial 2005(29)

4. Bunting S;Moncada S;Vane J R The prostacyelin-thromboxane A2 balance:pathophysiological and therapeutic implication 2004(39)

5. 查看详情 2004(01)

6. 谢晓燕;吕明德;黄洁夫 彩色多普勒超声在原位肝移植中的应用[期刊论文]-中国超声医学杂志 2003(12)

7. Kawachi S;Shimazu M;Wakabayashi G Intraportal infusion of prostoglandin E1 improves graft viability after orthoepic liver transplantation in pigs 2005(64)

8. 王平贤;张艮甫;黄赤兵 前列腺素E1在肾移植中的应用[期刊论文]-中华器官移植杂志 2002(1)

9. 江刚 前列腺素E1脂微球载体制剂治疗突发性耳聋[期刊论文]-临床耳鼻咽喉科杂志 2001(04)

10. Rauch SD Intratympanie steroid for sensorineural hearing loss 2005(37)

11. Lofebvre PP;Staecker H Steroid pednsion of the inner ear for sudden sansorineural hearing loss after failure of conventional therapy:a pilot study 2005(122)

12. Stokroos PJ;Albers FM;Schirm J The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss:experimental herpes simolex virus infection of the inner ear 2003(19)

13. Martin JJ;Lan L;Smith Roger D Prostanoids in platelet vascular interactions 2004(26)

14. 唐淋;唐瑛 前列腺素与临床 1996(05)

15. Okuda J;Oh-I J;Koga M Evaluation of acceleration plethysmograms in dermatology of Lipo PGE1 preparation against herpes zester and neuralgia following herpes 2004(R)

16. 翁维良 血液流变学的临床意义与存在问题的探讨[期刊论文]-中国微循环 2002(01)

17. 黄怀宇;朱公悦;黄志东 脑血管疾病急性期的甲襞微循环状况[期刊论文]-微循环学杂志 1998(02)

18. 孙红斌;活力苏 加用治疗糖尿病周围神经病变50例临床研究[期刊论文]-脑与神经疾病杂志 2001(02)

19. 叶任高;陆再美;王维汉 内科学 2001

20. 赵通洲;曾龙驿;张国超 凯时治疗糖尿病足溃疡的初步观察 2001

21. 向红 丁艚尿病肾脏病变 2004(02)

22. 刘浩;王立明;刘永锋 大鼠原位肝移植后微循环障碍及前列腺素E1对其保护作用的实验研究[期刊论文]-中华肝胆外科杂志 1998(04)

引证文献(1条)

1.蔡茂生 低分子肝素钙联合前列腺素E1脂质微球治疗深静脉血栓的临床观察[期刊论文]-疑难病杂志 2009(10)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgcxqyws200806026.aspx