

·合理药物治疗·

胆道系统感染的治疗

宁波市临床药理研究所(宁波 315020) 曲静伟 洪中立

胆道系统(胆系)感染是临床上较为常见的一类疾病,常继发于肝胆疾病,在临床上治疗颇为棘手。

一、胆系感染的致病菌

一般认为,未经手术的患者胆汁中检出的细菌主要来自门静脉或直接从肠道经奥狄氏括约肌逆行进入胆道,少量系从淋巴系统进入胆道。当患者有肝胆疾病时,细菌不能被杀灭或随胆汁排出,则可导致细菌在胆道内生长繁殖和引起感染。接受手术的患者,部分细菌可能是术中带入或切口侵入。

据国外文献^[1]报告,胆道疾病患者手术中胆汁需氧菌和厌氧菌培养的阳性率分别为30—100%和41—82%。由于胆汁中细菌主要来自肠道,故主要菌种与肠道菌种相似。需氧菌中占优势的为大肠杆菌属、克雷白氏菌属,厌氧菌中占优势的为类杆菌属,特别是脆弱类杆菌最为常见^[2,3]。

国内有人^[4]报告一组220例胆道疾病患者经皮肝吸取胆汁作细菌培养,结果需氧菌培养阳性率达76.4%,厌氧菌培养阳性率达64.7%,其中需氧菌主要为大肠杆菌和枸橼酸盐杆菌,厌氧菌主要为脆弱类杆菌。

胆汁中细菌培养阳性率与胆系病变性质和胆总管梗阻程度相关。胆总管结石或部分胆总管梗阻患者胆汁细菌培养阳性率较高,而胆囊结石、胆管癌、壶腹部周围癌或完全梗阻患者的阳性率较低。确切的机理未明,可能与细菌逆行进入胆道受阻有关。

由于胆系感染的主要致病菌为肠杆菌

科,故对氨基糖甙类(如庆大霉素、妥布霉素、丁胺卡那霉素)、第三代头孢菌素(如头孢三嗪、头孢他定)和氟喹诺酮类(如氟哌酸、环丙氟哌酸)常较敏感,对半合成广谱青霉素(如氨苄青霉素、氧哌嗪青霉素)部分敏感。胆汁中的厌氧菌对甲硝唑、氯林可霉素较敏感。青霉素类和第一、二代头孢菌素对大多数厌氧菌有效,对脆弱类杆菌往往无效,但在较高浓度时可能亦有效。

二、常用抗菌药物在胆汁中的浓度

β-内酰胺类 本类药物中大多数在胆汁中呈较高浓度,常明显大于同期血清浓度。某些第三代头孢菌素在胆汁中可达极高浓度,如头孢哌酮于给药后1~3h时的最高胆汁浓度是同期血清浓度的100倍^[5]。

氨基糖甙类 本类药物在胆汁中的浓度常较低,接近或低于同期血清浓度。

氟喹诺酮类 本类药物在胆汁中的浓度略大于同期血清浓度,如氟哌酸一次口服0.2g后,血药浓度于1h后达峰值,平均为1.7μg/ml,而胆汁浓度于2~4h达峰值,平均为3.3~7.1μg/ml^[6]。

林可霉素类 本类药物在胆汁中浓度可达同期血清浓度的3~10倍^[7]。

甲硝唑 本品在胆汁中浓度接近于同期血清浓度,我们的实验显示为0.87~1.18倍,文献^[7]报告为0.7~1.0倍,最近有人^[8]报告平均为0.55倍。导致差异的原因可能系所选病例不同有关。

氯霉素 本品在胆汁中主要以无活性的

葡萄糖醛酸结合型存在, 原型药物浓度较低, 仅是同期血清浓度的 0.2 倍。

其他 利福平、红霉素在胆汁中可达较高浓度, 分别是血清浓度的 50 倍和 10~30 倍。

三、影响抗菌药物向胆汁移行的因素

药物的理化性质 肝胆分泌和排泄药物实际上是药物消除的一种途径, 从胆汁排泄的药物, 除需具有一定的化学基团外, 分子量要超过 300 才能从胆汁排出, 随着分子量增大, 胆汁排泄量增加, 但当超过 5000 后则很难从胆汁排出。排入肠道的药物部分随粪排出体外, 部分又可被肠道吸收, 形成肠肝循环。进入肠道的药物可大量杀灭肠道细菌, 减少肠道细菌向胆道逆行, 故对治疗亦有一定的益处。

肝脏功能 由于药物从肝细胞向胆汁转运的过程为主动转运, 故当肝功能不全时, 药物进入肝细胞减少, 在肝细胞内贮存和代谢发生改变, 从肝细胞转运到胆汁的量减少。我们在实验中发现给药 1g 头孢三嗪 2h 后, 肝硬变患者胆汁浓度为 45.3 μg/ml, 而肝功能正常者中为 2062.9 μg/ml, 后者是前者的 46 倍。因此, 肝功能状况明显影响抗菌药物向胆汁液移行。

胆道梗阻 当胆道有梗阻因素存在时, 如胆道结石、胆道蛔虫、胆管癌, 均可显著影响抗菌药物向胆汁移行, 甚至在胆汁中测不出药物浓度。我们曾观察到 1 例左肝管阻塞、右肝内胆管残余结石患者静注 2g 头孢哌酮 4h 后, 胆汁浓度为 57.0 μg/ml, 而无阻塞因素患者的浓度为 1503.4 μg/ml。

血清浓度 一般认为, 胆汁浓度与血清浓度呈正相关, 故提高血清浓度可增加胆汁浓度。由于肝细胞摄取和排泄药物需有一定过程, 故当药物在血清中达峰浓度时, 胆汁中往往尚未达最高浓度。但当药物从血清中消失后, 胆汁中药物亦同时消失。β-内酰胺类毒性甚微。故可通过提高血清浓度来增加胆

汁中的药物量。但某些抗菌药物如氨基糖甙类的毒性作用与血药浓度相关, 故不宜大剂量应用。

四、胆系感染的抗菌药物选择

胆系感染的治疗常较困难, 一方面, 胆系感染患者常合并其他肝胆疾病。胆道结石、狭窄、肿瘤等阻碍胆汁排泄, 胆道感染造成的水肿、炎症等可引起胆道阻塞或排泄不畅, 反复发作的胆道疾病及其他病因引起的肝功能不全使肝细胞摄取和排泄药物的功能减退, 这些因素均可导致抗菌药物在胆汁中呈低浓度。另一方面, 胆系感染的致病菌主要来自肠道, 耐药性常较强, 特别是慢性胆系感染患者长期使用抗菌药物, 使得致病菌对抗菌药物敏感性降低, 常需在较高浓度或使用新型抗菌药物方有效。

近年来, 抗菌药物进展迅速, 新型抗菌药物大量问世, 使临床选择范围明显扩大。胆系感染的抗菌药物选择应基于胆汁浓度, 对细菌的敏感性和毒副反应等。此外, 亦应考虑药品的价格。第三代头孢菌素为最合适药物, 该类药物不仅对革兰氏阴性杆菌有强大抗菌活性, 有较高的胆汁浓度, 且不良反应轻微, 但最大缺点是价格昂贵。第一代头孢菌素中头孢唑啉亦是较理想的药物之一, 在临床上可作为中、重度胆系感染的首选药物。氨基糖甙类在胆汁中浓度较低, 但临床疗效往往较好, 主要原因可能为胆系感染的致病菌对这类药物较敏感, 耐药率低, 因而在较低浓度下即可被杀灭。氨基糖甙类与 β-内酰胺类抗生素合用可取得良好的协同作用。广谱半合成青霉素因使用较普遍, 耐药率常较高。但本类药物毒性甚低, 胆汁浓度高, 故对胆系感染仍有较佳的疗效。氟喹诺酮类药物主要给药途径为口服, 故一般用于轻、中度感染。对于合并厌氧菌感染时, 应合用甲硝唑或林可霉素类药物, 氯霉素在胆汁中浓度较低, 疗效较差。

胆系感染患者合并肝功能不全较为常

见,许多抗菌药物对肝脏有一定的毒性作用,尤其是那些在肝中浓度高或主要在肝中代谢和灭活的药物可引起肝脏损伤或其他异常反应,故应减少剂量或禁用。已有文献^[9]报告头孢哌酮对肝脏有一定的毒性作用,故当有严重肝病时必须减少剂量^[5]。其他药物如林可霉素类、氯霉素均应慎用。

参 考 文 献

- [1] Jackman FR et al. Br J Surg, 1980, 67: 329
 [2] Lewis RT et al. Arch Surg, 1987,

122:44

- [3] Bourgault AM et al. Arch Intern Med, 1979, 139:1346
 [4] 王梦龙等. 中华外科杂志,1990,28:278
 [5] 国家医药管理局医药工业情报中心站、国际医药服务公司编. 世界新药. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社,1987. 151
 [6] 国家医药管理局医药工业情报中心站、国际医药服务公司编. 世界药物指南. 第1版. 上海: 上海医科大学出版社,1990. 204
 [7] 曲静伟等. 国外医药抗生素分册,1989,10:140
 [8] 黄波等. 中国药学期刊,1990,25:464
 [9] 张志林等. 新药与临床,1987,6:197

静滴抗生素时输液的合理选择

海军 413 医院(舟山 313000) 卞 俊 张海琪

抗生素性质多不稳定,常受溶媒、温度、放置时间及药物间配伍等因素的影响,而溶媒是影响其效价的主要因素。本文就静滴抗生素时输液的合理选择作一浅述,以供临床参考。

一、青霉素 G

青霉素 G 水溶液极不稳定,易被水解,25℃时,在不同的输液中分解速度各异,在 5%、10% 葡萄糖注射液及葡萄糖氯化钠注射液中有有效期仅 2 h(pH≤4),而在 0.9% 氯化钠、复方氯化钠注射液中有有效期超过 8 h(4<pH<7),直至 24 h^[1]。温度升高(39℃),分解加速,在 0.9% 氯化钠注射液中的有效期则不足 1 h^[2]。故 5% 葡萄糖、10% 葡萄糖注射液及葡萄糖氯化钠注射液不宜作该药的溶媒,夏季尤为不适,如需应用,应控制在室温下,在 2 h 内输完。宜选用 0.9% 氯化钠及复方氯化钠注射液作溶媒,忌盐患者可先用少量 0.9% 氯化钠注射液溶解,后经三通管与葡萄糖盐同时滴入。据报道^[3],

维生素 C 注射液可使其在 10% 葡萄糖注射液中的稳定性增加 5 倍,原因可能是维生素 C 升高溶液的 pH 值至近于青霉素 G 的最稳定 pH,并具有一定缓冲能力,而使混合液 pH 保持基本稳定,稳定性提高。

二、氨苄青霉素钠

其在 0.9% 氯化钠与复方氯化钠注射液中较稳定,在葡萄糖注射液中不太稳定,且在 10% 葡萄糖中比在 5% 葡萄糖中分解更快,在 1/6 mol/L 乳酸钠中分解甚快,分解随温度升高而加快^[4]。夏季室温高达 35℃以上时,1.2% 浓度的氨苄青霉素钠在 5%、10% 葡萄糖注射液和 0.9% 氯化钠注射液中的有效期分别为 1.3、0.9、11.3 h^[5]。因此,临床使用氨苄青霉素静滴时最好用 0.9% 氯化钠(或复方氯化钠)注射液作溶媒,若必须与葡萄糖注射液配伍使用时,应遵循现配现用的原则,一日剂量分次滴完,每次剂量溶于 100 ml 5%(10%)葡萄糖注射液中 1 h 内滴完(高温季节最好在半小时滴完),再