

噻嗪类药物对骨的影响

陈梅莉, 马友正(浙江绍兴市人民医院, 浙江 绍兴 312000)

关键词 噻嗪类药物; 骨

中图分类号: R97

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2003)01-0036-02

噻嗪类利尿剂对降血压与治疗冠心病疗效确切,且价格便宜,这类药物曾广泛地运用于临床,但在过去的十年中,它在原发性高血压的应用有所下降。其下降的原因一部分是因考虑到它们对脂质代谢和碳水化合物代谢的影响;更是因为新一代抗高血压药物的层出不穷。当然,噻嗪类药物在低于可能产生脂质代谢不良反应的浓度时,对抗高血压及保护心血管有很好疗效,临床仍常用。国外文献关于噻嗪类药物对骨的影响陆续有所报道,现综述如下。

1 预防和治疗绝经妇女的骨质疏松症和骨折^[1]

许多观察研究结果表明噻嗪类药物能通过降低肾脏对钙的排泄而不影响小肠对钙的吸收,而且使外部的钙平衡向正方向转移^[1],从而显著提高骨质密度、降低骨流失率、减少骨折的发生率^[2-4]。根据 Reid 等^[5]报道 185 例绝经期后的妇女每天给予氢氯噻嗪 50mg,在服用两年中进行随机空白对照,研究观察对照几个部位的骨质密度,调查结果表明对总骨架密度有显著的疗效,主要是在骨密度(腿和前臂),在骨小梁(腰椎,65%小梁;股骨颈,25%小梁)。而对脊骨或髌骨的骨流失无抑制作用。研究结果也显示,所有的疗效均发生在先前的 6mo,但在随后的 18mo 的治疗中疗效没有完全消失。且噻嗪类药物的疗效与持续两年的尿钙下降程度以及 N-端肽作为尿分泌物中骨吸收的特殊评价标记的减少程度有关。

2 钙、钾对噻嗪类药物治疗绝经期妇女骨质疏松症和骨折的影响

2.1 钙的摄入量对试验的影响

在试验中增加饮食中的钙,绝经期妇女每天服用的钙总量至少达到 2500mg,如果噻嗪类药物发挥其骨质保护作用一部分是通过提高血钙水平,那么钙的大量摄入也可增加其疗效。从 Reid 等以前的数据中,有人评估大约有 25% 的受试者钙的摄入量很低(每天少于 500mg)。或许这些正是噻嗪类药物

治疗后疗效差的受试者。虽然噻嗪类药物对年龄较轻的受试者不会减少肠道对钙的吸收^[1];或许对年龄较大的受试者会损害钙的吸收^[6],从而抵消其减少钙排泄的作用,而钙摄入量的增加会掩盖这一可能性。

2.2 钾与噻嗪类药物的相互作用对试验的影响

2.2.1 钾离子的影响 一定量的钾能防止由噻嗪类药物引起血钾及体内钾含量的减少。钾的消耗能通过直接作用于肾小管而增加肾对钙的排泄^[7]。因此,在 Reid 等的研究中,完全可能因体内钾的减少而代偿性地使肾对钙重吸收,而导致噻嗪类药物减少钙排泄效果的降低,饮食中减少钾摄入是骨质疏松症的一个危险因子^[8]。

2.2.2 与钾离子结合的阴离子的影响 虽然氯化钾是补充钾的最广泛的形式,而碳酸氢盐是更好的替代品,因碳酸氢钾与噻嗪类药物联合作用更能减少钙的排泄^[9]。碳酸氢钾与其他碱性盐如枸橼酸钾能有效地降低钙排泄的作用,还能通过纠正人杂粮饮食产生的酸所致的代谢性酸中毒而直接减少骨的重吸收、促进骨的形成^[10,11]。组成骨的成分除了钙外还有磷,饮食中增加碳酸氢钾后,在减少钙排泄的同时也减少了磷的排泄^[10]。相应地,钾与噻嗪类药物的相互作用通过提高磷平衡也能增强噻嗪类药物对骨的作用。

根据 Reid 等的随机试验确切结果以及特殊营养补充能增强噻嗪类药物疗效的可能性,笔者建议继续考察噻嗪类药物作为骨质疏松症的保护剂或治疗剂,特别对于更年期骨质疏松症与高血压并存的患者。

参考文献:

- [1] Lemann J Jr, Gray RW, Maierhofer WJ, *et al.* Hydrochlorothiazide inhibits bone resorption in men despite experimentally elevated serum 1, 25-dihydroxyvitamin D concentrations[J]. *Kidney Int*, 1985, 28:951.
- [2] Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, *et al.* A prospective study of thiazide use and fractures in women[J]. *Osteoporos Int*,

1997, 7: 79.

[3] La Croix AZ, Wienpahl J, White LR, *et al.* Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture[J]. *N Engl J Med*, 1990, 322: 286.

[4] Ray WA, Downey W, Griffin MR, Long-term use of thiazide diuretics and risk of hip fracture[J]. *Lancet*, 1989, 1: 687.

[5] Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, *et al.* Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: A randomized controlled trial[J]. *Am J Med*, 2000, 362.

[6] Sakhae K, Nicari MJ, Glass K, *et al.* Reduction in intestinal calcium absorption by hydrochlorothiazide in postmenopausal osteoporosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, 59: 1037.

[7] Lemann J Jr, Pleuss JA, Gray RW, *et al.* Potassium administration reduces and potassium deprivation increases urinary calcium excretion in healthy adults[corrected; published erratum appears in *Kidney Int*, 1991; 40: 388][J]. *Kidney Int*, 1991, 39: 973.

[8] New SA, Robins SP, Campbell MK, *et al.* Dietary influences on bone mass and bone metabolism: further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health? [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71.

[9] Frassetto L, Nash E, Morris RC Jr, Sebastian A. Comparative effects of potassium chloride and bicarbonate on thiazide induced reduction in urinary calcium excretion[J]. *Kidney Int*, 2000, 58: 748.

[10] Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, *et al.* Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate [J]. *N Engl J Med*, 1994, 330: 1776.

[11] Bushinsky DA. Acid-base imbalance and the skeleton. In: Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney RP, editors. *Nutritional Aspects of Osteoporosis*[J]. New York: Springer, 1998, 208.

收稿日期: 2001-07-02

抗生素后效应

赵 军(胜利石油管理局肛肠病防治院, 山东 东营 257077)

摘要 目的: 介绍各种抗生素的抗生素后效应, 为临床给药间隔提供参考数据。方法: 综述各种抗生素的抗生素后效应概况。结果: 提供了各类常用抗生素和联合用药后效应的时间。结论: 抗生素后效应为临床设计合理的给药方案提供科学依据, 指导临床更合理地使用抗生素。

关键词 抗生素后效应; 抗生素

中图分类号: R978.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2003)01-0037-03

抗生素后效应(postantibiotic effects, PAE)系指抗生素与细菌经短暂接触, 在抗生素消除后, 仍然遗留的持续抑制细菌生长的效应, 是抗生素对致病微生物特有的效应。抗生素与细菌短暂接触后, 抗生素与细菌靶位持续性结合, 引起细菌非致死性损伤, 从而使其靶位恢复正常功能及细菌恢复再生长时间延长; 或者, 抗生素与细菌接触后, 菌体变形, 易被吞噬细胞识别和吞噬, 出现抗生素与白细胞协同杀菌效应, 从而使细菌恢复时间延长。目前, PAE 理论在化学合成抗菌药物的临床应用逐渐受到重视, 并作为给药间隔的重要参考数据。

1 各类药物的 PAE

1.1 氟喹诺酮类药物

氟喹诺酮类药物为速效杀菌剂, 随抗菌药物浓度的增大, 对受试菌的后效应显著延长, 呈现明显的浓度依赖性, 多数都有较长的 PAE。格帕沙星和氧氟沙星^[1]对大肠埃希菌、粪肠球菌、铜绿假单胞菌和金葡萄菌均有明显的 PAE, 前者为 1.1~2.2h、0.5

~1.3h、1.2~3.6h 和 1.5~3.1h, 后者为 1.1~3.3h、0.6~1.5h、0.6~3.5h 和 0.6~3.7h, 二者对致病菌的 PAE 基本相似; 而格帕沙星对金黄色葡萄菌的 PAE 在 0.5、1×MIC(最低抑菌浓度)时较氧氟沙星长。司帕沙星和洛美沙星^[2]对 G⁺ 球菌和 G⁻ 杆菌均产生明显的后效应, 司帕沙星对金葡萄菌和大肠杆菌的后效应较洛美沙星长, 前者 PAE 为 0.61~2.83h、1.28~3.90h, 后者为 0.15~2.31h、0.40~1.77h; 对绿脓杆菌的后效应较洛美沙星短, 二者 PAE 分别为 0.18~1.84h、0.52~3.84h; 两药对粪肠球菌的后效应差, 二者 PAE 为 0.59~2.02h、0.70~2.21h。环丙沙星^[3]在 8、16MIC 两个药物浓度下对肺炎克雷白菌的 PAE 为 6.6±1.3h、7.2±1.5h, 绿脓杆菌为 7.8±0.8h、8.5±0.6h。环丙沙星对绿脓杆菌的 PAE 稍长于对肺炎克雷白菌的 PAE, 相同浓度的抗生素对同一菌株的抗生素后亚 MIC 效应长于 PAE。氟罗沙星^[4]对金葡萄、大肠埃希菌、粪肠球菌、绿脓假单胞菌均具很强的体内外抗