

• 新产品 •

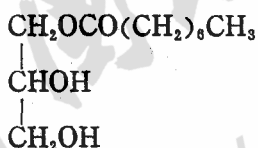
胆石溶介剂—甘油单辛酸酯及甲基叔丁醚介绍

杭州市中医院外科 李省吾

浙江医科大学药 学系 李 光 华

甘油单辛酸酯(Monooctanion,
Compul 8210)理化特性

甘油单辛酸酯(Glyceryl mono-octanoate),系一种人工合成的乳化剂,是辛酸的单脂酸甘油酯,商品名为 Mactanin, mono-octanion。国外曾用作食品添加剂,其商品名为 Compul 8210。本品内含约70%的甘油单辛酸酯,30%的甘油双辛酸酯,还有少量甘油三辛酸酯。本品对人和动物的消化道安全无害。化学结构式:



制备法是由辛酸和甘油直接加热酯化而成^[1]。本品在37℃时对胆固醇溶介度为11.7 g/100ml,在室温18.5℃以上呈液化状态。

体外试验

Thistle (1978)将甘油单辛酸酯作体外溶石试验,证明其溶介混合型胆固醇结石的速度比胆酸钠溶液快2.5倍,是目前较理想的胆固醇结石溶介剂。^[2] Teplick^[3]收集四十三例病人的结石进行体外试验,并对 Compul8210,胆酸钠,肝素和生理盐水四种不同溶介剂进行溶石试验,结果如下:

溶 介 剂	部 分 或 完全溶解	完全溶解	二周内减重 50%
甘油单辛酸酯	98%	71%	83%
胆 酸 钠	27%	0	18%
肝 素	6%	0	0
生理盐水	17%	0	0

证明后三者无显著差异,而甘油单辛酸酯则明显优于其他三种,是一种良好的胆固醇溶剂。

Sharp^[4]将58例胆囊切除术后结石分析其胆固醇成份后分别置于甘油单辛酸酯溶液中进行体外溶石试验,其中>40%的高胆固醇组44例,<10%的低胆固醇组14例,结果前者有效率达91%,后者基本无溶石作用,表明溶石效果主要取决于结石成分中胆固醇比例,高胆固醇组的平均溶介时间为3.3天,并提出总胆管探查取石后必须保存结石,以便分析和体外测定 Compul8210对结石的溶介度,作为治疗残石的依据。

临床应用

自1987年 Thistle 首倡应用甘油单辛酸酯溶液经T管灌注治疗胆道残留结石以来,国外研究应用者日趋增多,通过临床实践,证明本品溶石效果确优于以往任何一种化学溶石剂,溶石成功率为50~75%。^[1]现将报道资料归纳如表1^[8-10]。

表1 甘油单辛酸酯溶液的临床疗效

作 者	时 间	病例数	方 法	完全溶解	效 果		无反应	有效率 (%)	灌注时间	用 量
					部分溶解	结石缩小				
Thistle	1980	12	经T管灌注	6	2	2	2	83	4~21天	3~10ml/h
Witzel	1980	11	同 上	9	0	0	2	81	5天	7.5ml/h
Mack	1981	19	同 上	15	0	0	4	79	4天	3~12ml/h
Gadacz	1981	8	同 上	5	0	0	3	62	4~7天	3~7ml/h
Jarrett	1981	24	同 上	15	0	5	4	83	136±53	2~4ml/h
Velasco	1983	20	同 上	13	0	2	5	75	5天	4~8ml/h
Teplick	1984	11	同 上		11		2	82	185天	5ml/h

Hofmann 对118例胆管残留结石采用甘油单辛酸酯灌注溶石, 结果见表:^[11]

表2 甘油单辛酸酯对118例胆管残留结石的疗效

	病 例 数	百分率%
结石的变化		
完全消失	54	45.8
缩小或数量减少	24	20.3
无 改 变	40	33.9
临床效果		
确 定	66	55.9
未 确 定	12	10.2
无 效	40	33.9

Randolph^[12] 对6例夹什心血管疾病, 呼吸功能不全、慢性肾衰、胆汁性肝硬化等高危病人采用本品溶石, 2例结石完全消失, 2例部分溶解, 2例中转手术。

Sharp 等统计成功率在50~75%, 有效率可达91%, 约有半数以上病例可达完全或部分溶石, 有的使结石软化, 缩小, 数量减少或部位改变便于网篮取石, 或缩小后自然排出。

Mack^[6] 统计20例计43枚结石, 有34枚完全溶解, 甘油单辛酸酯灌注量最低容量37 ml, 最高达8967 ml。Jarrett^[6] 报告24例平均容量为387±60 ml(范围150~1250)。灌注途经大多经T管采用Braun输注泵或经T管插入导管接近结石部位进行灌注。近年来置管用方法有了新的发展, 更开阔了治

疗的前景。Witzel, Mack^[8,13] 分别介绍了经内窥镜引导插管至总胆管或经皮经肝置管进行化学溶石, Michae(1984)^[14] 介绍了经胆囊造口管溶石均取得成功。Teplick^[3] 对条件差不能耐受手术的病人, 如胆囊管通畅可经皮经肝胆囊内置管直接溶石。日本学者五十君裕玄^[15] 采用柠檬烯(即荳烯)与中链单辛酸甘油酯的混合液作为直接溶石剂, 治疗胆固醇结石, 理由是纯粹的甘油单辛酸酯粘滞度大, 细管灌注困难, 但刺激性比前者小, 而柠檬烯对胆固醇溶介速度比甘油单辛酸酯快, 但是刺激性大, 粘度小, 容易从管周溢出等缺点, 两者混合后使用可互补其不足, 提高疗效。Rodney(1984)^[10] 对17例肝内结石作回顾性研究, 其中5例有反应, 但仅1例完全溶解, 认为本品对肝内结石效果不明显, 可能与结石成分有关。

副作用及注意事项

甘油单辛酸酯用于临床副作用小, 且易处理。常见的反应有上腹不适, 疼痛, 恶心呕吐, 腹泻等。如出现上述反应, 可采用减速, 减量, 加温或加用止吐剂药物容易被控制。少数可出现类似胆绞痛的症状, 可能是残石作为球瓣一样起作用所致, 若持续不止, 可暂缓灌注开放引流后即可缓解, 一般不发生明显的胆管炎或胰腺炎, 无血象, 肝功生化异常改变。个别病例可有 AKP, Amylase 轻微升高, 但无临床症状, 治疗

结束即可复原。Schenk^[17]曾报告2例应用本品后发现十二指肠球后溃疡。Hofmann^[11]报告一例十二指肠糜烂。动物实验表明本品可改变胃粘膜的渗透屏障。结石嵌顿的病人应慎用。经T管灌注采用手法操作或输注泵,最好同时采用测压计监测胆道内压,一般 $>15\sim30\text{ cmH}_2\text{O}$ 药物就会溢出,影响效果,过高可使肝内胆管压增高破裂导致胆管炎。宜掌握在 $2\sim12\text{ cmH}_2\text{O}$ 。Teplick^[8]提出本品对含钙较高的肝内结石(胆红素钙结石)无明显溶石作用,认为含钙量高影响对结石的溶介度。溶石效果与结石大小直径、部位、胆结石的基质成分、胆固醇和钙的含量、接触等因素有密切关系^[18]。

甲基叔丁醚(Methyl tertiary butyl ether, MTBE)理化特性

MTBE与临床上用于麻醉的乙醚相似,同属于脂性醚。不同点在于它的沸点为 55.2°C ,远比乙醚高(后者为 34.5°C),故在体温条件下呈液化状态,不易挥发,正是利用这一特点,用于溶石治疗。Allen认为MTBE是一种比乙醚不易挥发而安全有效,相对无毒的同系化合物,能迅速溶介胆固醇结石,并首先应用于临床^[20,22]。本品对胆固醇的溶介度为 $20\text{ g}/100\text{ ml}$,^[26]而Compul 8210约 $12\text{ g}/100\text{ ml}$ 。^[22]另一特点为粘滞度极低,不存在monooctanion粘稠度高的缺点,它更有利于加速结石的溶介^[26]。

体外试验

近年来经体外体内试验证明本品是继甘油单辛酸酯之后的又一种新的安全高效的胆固醇结石直接溶介剂,其溶介速度比Compul 8210快50倍,体外试验对含有 $40\sim94\%$ 胆固醇结石,用MTBE仅需 $60\sim100$ 分钟即可溶介,而Monooctanion溶介大小相似的结石则 >50 小时以上。有人将结石移植到犬胆囊内,灌注MTBE, $4\sim16$ 小时达到完全溶

介^[19]。而Compul 8210一般常需 $3\sim26$ 天才能完全溶介。采用MTBE分别溶介 40% 和 94% 胆固醇含量的结石效果相似^[20]。抽尽胆汁后灌注MTBE,灌注造成涡流式搅拌可增加溶介率^[20]。毒性试验证明MTBE具有相似于乙醚的药代动力学和毒性,动物试验毒性作用 LD_{50} 小于乙醇,至少 90% 可通过呼吸道排出,少量残留代谢为甲醇和甲酸盐。MTBE很少经胆囊吸收,灌注后 $30\sim60$ 分钟,仍有 $80\sim90\%$ 的MTBE存在于胆囊中。

临床应用

胆囊是一个容纳MTBE并减少全身吸收的理想场所,从而对胆囊内结石的直接接触溶石提供了最大的可能性。对慢性胆囊结石病人,可通过超声引导经皮肝穿刺经胆囊床置管(PUPG)^[23]到胆囊内的直接通路,允许结石的裂介、抽吸和冲洗,又可避免胆瘘、出血、或溶介剂进入腹腔、肝实质等并发症的发生。亦有报告通过内窥镜(ER-CP),采用鼻胆管逆行置管灌注溶石剂。^[24]有学者研制成功MAST装置接连导管,使灌注和抽吸排放同步操作,以调节胆囊内压不使过高,防止溶介剂外溢,提供获得迅速、安全、可靠的溶石效果,并避免副作用的产生^[26,28]。应用气囊导管阻止MTBE进入总胆管和十二指肠亦可减少并发症^[27]。本品灌注还可与体外震波碎石(EWSL)和口服熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸等溶石剂结合应用以增强疗效,防止结石再发。

副作用及注意事项

本品与乙醚有相似之特性,临床应用可产生一定的副作用,如可有轻度的镇静,恶心呕吐,溶血,间歇流涎,暂时性烧灼样腹痛,呼出不快的气味等,但一般较轻不致使治疗中止^[27]。临床研究除血清碱性磷酸酶轻微升高外,其余生化指标,血液学参数均无异常改变^[28]。在急性试验中未发现肝、

肾、肺等组织损害，胆囊粘膜和十二指肠可有轻度非特异性炎症糜烂改变。另外 MTBE 本身溶石剂对导管和闭塞球囊具有一定的损坏作用。尽管本品副作用较小，但与乙醚相似，同属麻醉制剂，临床应用时仍须严密监测，以防全身中毒反应出现。

参 考 文 献

- [1] Thistle JL Gastroenterology 1980, 78:1016
- [2] Thistle JL Gastroenterology 1978, 74:1103
- [3] Teplick SK Am J Radiology 1982, 138: 271
- [4] Shary KW Ann surg 1982, 196:137
- [5] Jarrett LN Lancet 1981, 10:68
- [6] Mack EA Arch surg 1981, 116:341
- [7] Gadacz TR Surgery 1981, 89:527
- [8] Witzel L et al Abstracts of the XI international congress of Gastroenterology. Hambury June 8~13 1980, 9:276
- [9] Teplick SK Radiology 1984, 153:379
- [10] Velasco N World J Surg 1983, 7:266
- [11] Fofmann AF Dig Dis and Sciences 1981, 26:954
- [12] Randolph M Am J Gastroenterology 1983, 78:756
- [13] Mack EA Surgery 1980, 90:584
- [14] Michael J Radiology 1984, 153:547
- [15] 五十君裕玄 日外会誌 1984, 85:1171
- [16] Rodnry JB Radiology 1984, 153:375
- [17] Schenk J Dtsch Med Wochenscher 1981, 105:917
- [18] Smith BF Gastroenterology 1987, 93:98
- [19] Allen MJ The N England opunal of Medicine 1985, 312:217
- [20] Allen MJ Gastroenterology 1985, 88:122
- [21] Vansonnenbery E, A J R 1986, 146:865
- [22] Bogardus JB J pharm Sci 1984, 73:906
- [23] Gail phillips Radiology 1982, 145:769
- [24] Kozarek R J Clin Gastroenterology 1984, 6:97
- [25] Vansonnenbery E, A J R 1985, 144:259
- [26] Salam FZ Gastroenterology 1987, 92:1794
- [27] Vansonnenbery E, A J R 1988, 150:43