

国内锌制剂的开发研究与临床应用

李文杰 刘顺良

(解放军第 251 医院 张家口 075000)

锌是人体必需微量元素,对维持机体生理功能起着重要作用。以往常用药物为无机药物硫酸锌,内服常出现消化道反应,故开发锌制剂研究引起了医药界重视。近年来,临床已研究出许多优良锌制剂,这些锌制剂经临床验证及毒理实验表明毒副作用小,生物利用度高,安全有效,深受患者好评。

一、葡萄糖酸锌

药动学及生物利用度研究表明^[1],本品吸收快,维持时间长,峰浓度高,消除比硫酸锌慢,9h 后基本从体内消除,24h 后完全从体内消除,所以不引起蓄积中毒,葡萄糖酸锌片剂比水剂(10mg/ml) $t_{1/2}$ 长 0.76h。葡萄糖酸锌水剂相对葡萄糖酸锌片剂对锌的生物利用度分别为 24.9%和 62.1%,提示临床应用锌水剂浓度不宜过高,以免影响吸收。葡萄糖酸锌除用于补锌外,还可以治疗消化性溃疡,性机能障碍,伤口愈合缓慢等症。治疗儿童缺锌所致厌食、体重不足、毛发稀黄干枯及慢性腹泻,按元素 1~1.5mg/kg,日分 1~3 次口服,疗程 3 个月,有一定的疗效^[2]。3 所医院共观察了 410 名患者青春期痤疮,普通感冒和口腔溃疡的病人,青春期痤疮总有效率 89.7%,治愈率为 41.21%,普通感冒的总有效率为 87.7%,治愈率为 52.4%,平均治愈天数为 4d。治疗过的口腔溃疡 20 例患者,11 人治愈,9 人显效。治疗炎症痤疮每天口服葡萄糖酸锌 200mg(相当于 30mg 元素锌),治疗结果明显优于对照组($P < 0.02$)。本品水溶性好,且无不良臭味,是一种优于硫酸锌的良好补锌剂。

二、吡罗美辛锌

吡罗美辛为非甾体抗炎镇痛药,效果显著但对胃肠道副作用大,从而限制了临床应用。吡罗美辛与醋酸锌反应生成的吡罗美辛锌可抑制动物幽门结扎后溃疡的发生,减少游离酸及总酸度,其抗炎镇痛,抑制肉芽生成的作用均优于吡罗美辛,动物体内生物利用度相当^[3]。药理实验表明,吡罗美辛锌具有明显抗溃疡活性和抗炎效果,6 名健康志愿者口服给药后吡罗美辛锌的相对生物利用度为 83.03%,不良反应少。用吡罗美辛锌制成软膏并以吡罗美辛为对照进行透皮吸收研究,吡罗美辛锌软膏在家兔体内的血药浓度高,达峰时间早,其生物利用度相对于吡罗美辛为 127.45%^[4]。制成软膏剂可达到治疗血浓度,又可避免胃肠道反应,优于吡罗美辛。制成栓剂对比,吡罗美辛锌栓和吡罗美辛栓药动学参数存在明显差异($P < 0.01$),吡罗美辛锌栓相对生物利用度 125.48%,药效维持时间长^[5]。

三、磺胺嘧啶锌

磺胺嘧啶银由于银成本价格高,贮藏时易氧化等原因,临床上已为磺胺嘧啶锌所代替。磺胺嘧啶锌可配成油膏、霜剂、散剂涂布外用或撒于患处,以控制和预防各种创面感染。据报道,小鼠感染后用磺胺嘧啶锌软膏涂擦,死亡率为 20%,用磺胺嘧啶银软膏涂擦死亡率为 50%,感染后不作处理死亡率为 100%^[6]。本品具有不易氧化和价格低廉的优点,对金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌及大肠杆菌极敏感。

四、L-赖氨酸锌

L-赖氨酸锌是一种新的补锌剂,它既可以补锌,又可以补给人体所需L-赖氨酸。药理试验表明,该药吸收快,药效维持时间长,毒副作用小,按有效锌离子计算其毒性仅为硫酸锌的1/8,经对30例4~6岁低锌儿童临床应用,其补锌有效率为93.33%^[7]。药动学研究表明,L-赖氨酸锌的峰浓度、曲线下面积和相对生物利用度都明显优于硫酸锌($P < 0.05$)。达峰时间、吸收速率常数、吸收半衰期、消除速率常数和消除半衰期两者比较均无明显差异($P > 0.05$)。L-赖氨酸锌是一种优于硫酸锌的理想补锌药。

五、阿司匹林锌

阿司匹林临床应用已久,除具有解热镇痛作用外,对心绞痛、心肌梗塞、脑血栓等多种疾病均有预防和治疗作用,但副作用日益突出。阿司匹林与锌结合,增强了药效,扩大了临床用途,降低了阿司匹林的副作用。阿司匹林锌对二甲苯致炎小鼠腹腔血管通透性及大鼠足跖皮下注射蛋清致炎均有显著抗炎活性,且优于阿司匹林^[8]。阿司匹林锌生物利用度与阿司匹林几乎相同。

六、甘草锌

甘草锌为甘草有效成分与锌结合的有机锌盐。临床验证,甘草锌毒性小,长期口服对体内主要脏器的微量元素改变无影响,适用于缺锌症、胃与十二指肠溃疡。治疗消化性溃疡4周愈合率为80%,有效率达90%以上,尤其是对十二指肠球部溃疡疗效更为显著。本品吸收快,服后2~4h血锌即达最高浓度,排泄也快,不会蓄积中毒。甘草锌对二甲苯所致耳肿胀,角叉菜胶所致大鼠足肿胀和佐剂性关节炎原发病均有明显抑制作用,对棉球引起的大鼠肉芽组织增生亦有明显的抑制作用,提示甘草锌对急、慢性炎症均有抗炎作用^[9]。

七、枸橼酸锌

本品系用枸橼酸与氧化锌合成的有机锌

盐,无气味,口感好,是一种理想补锌药。经3所医院应用枸橼酸锌片治疗缺锌儿童148例,并设立葡萄糖酸锌和维生素C对照,结果比较,枸橼酸锌效果好,提高血锌,调整Cu/Zn比值的作用稳定可靠,能明显改善食欲,促进生长发育;本品与葡萄糖酸锌比较,显效率和有效率均有提高,但统计学处理($P > 0.05$)无显著差异^[10]。本品含锌高(32.13%),用量小,未见任何不良反应,枸橼酸锌相对生物利用度为136%^[11]。

八、水杨酸锌

本品系用水杨酸和硫酸锌合成的有机锌盐。水杨酸仍为当前治疗皮肤病主要用药,但有刺激性。水杨酸锌的合成,综合了两药的优点,克服了某些不良作用,该药对皮肤真菌感染,创伤愈合等有广泛的应用。本品进行抑菌实验(体外),对红色癣菌,石膏样菌及白色念珠菌三种浅部真菌有明显抑制作用,故可作为治疗霉菌感染及其它缺锌引起的皮肤病的药物^[12]。

目前国内在临床应用的锌制剂还有谷氨酸锌、氟哌酸锌、醋酸锌等,国外临床应用的锌制剂还有6-乙酰基乙酸锌、抗坏血酸锌、N-乙酰羟脯氨酸锌、天门冬氨酸锌、乳酸锌、乳清酸-精氨酸锌等^[13]。由于锌制剂品种不断增加,临床应用已引起重视,对锌制剂的药理作用和不良反应,尚需进一步研究与观察,以保证药物的有效性与安全性,以利于有针对性地选择应用。

参考文献

- [1] 王晓波,等. 葡萄糖酸锌兔体内药物动力学及生物利用度研究,中国医院药学杂志,1989;9(2):51
- [2] 刘国勋,等. 补锌新药葡萄糖酸锌. 中国医院药学杂志,1989;9(5):238
- [3] 周延安,等. 吡啶美辛锌的药物动力学研究,中国医院药学杂志,1994;14(5):195
- [4] 孙伟张,等. 吡啶美辛锌软膏透皮吸收研究. 全军第十届药学专业学术会议论文摘要汇编,1994;40
- [5] 景利,等. 吡啶美辛锌栓在家兔体内的生物药剂学评价,药学情报通讯,1994;12(2):215
- [6] 林一鸣. 磺胺嘧啶锌的制备. 药学情报通讯,1981;16

(8):28

- [7]吴忠忱. L-赖氨酸锌片制备. 中国医院药学杂志, 1994;14(1):38
- [8]刘明容. 阿司匹林锌抗炎作用初探. 中国药理学通报, 1994;10(2):122
- [9]金巧秀,等. 甘草锌的抗炎作用. 中国药理学通报, 1990;6(2):104
- [10]胡清孝,等. 枸橼酸锌的研制及疗效观察. 全军第九

届药专业学术会议论文摘要汇编,1991:326

- [11]王振发,等. 枸橼酸锌临床药物动力学研究. 新兴医药,1992;2(4):10
- [12]陈建明. 水杨酸锌的研制及抑菌作用. 全军第九届药专业学术会议论文摘要汇编,1991:324~5
- [13]李晓方,译. 锌对减轻感冒症状有效. 中国医院药学杂志,1986;6(1):46

复方诺氟沙星滴耳液治疗化脓性中耳炎的临床疗效和细菌学观察

林菊荣 刘秀华 王 英 魏筱玉 朱贤道

(三明市第一医院 三明 365000)

摘要 本文报告了复方诺氟沙星滴耳液治疗中耳炎(112例)的细菌学及临床疗效的观察。临床疗效达82.1%,细菌清除率达82.1%,无副作用,说明复方诺氟沙星是一种安全有效的外用治疗化脓性中耳炎的抗菌药物。

关键词 诺氟沙星;化脓性中耳炎

诺氟沙星是一种新型喹诺酮类广谱抗菌素,由于对细菌DNA旋转酶具有较强的抑制及细胞壁有高度渗透作用,因此抗菌活性极强。其强大的抗菌作用不仅明显超过萘啶酸、吡哌酸、复方磺胺、氨基青霉素和头孢氨苄、庆大霉素、丁胺卡那霉素,可与第三代头孢菌素相匹敌,且其安全性能好,动物试验未发现对中耳及内耳造成损伤。我科于1994年1-10月应用中国人民解放军医药信息研究所三明市第一医院药物临床科研基地生产的复方诺氟沙星滴耳液治疗化脓性中耳炎收到了令人满意的疗效,现将112耳的临床治疗结果及细菌学观察结果报道如下。

一、临床资料

本研究112耳化脓性中耳炎中,男性65耳、女性47耳,年龄在半个月—73岁之间,急性中耳炎11耳、慢性单纯型化脓性中耳炎71耳、慢性单纯型化脓性中耳炎急性发作18耳。乳突根治术仍耳漏者12耳,双耳者24例、单耳者88例。

二、治疗方法

对112耳患者均进行细菌培养及药敏试验,结果致病菌对本品均为高敏或中敏。用药前嘱患者用3%双氧水清洗患耳后滴用本品4-6滴,耳屏加压2min每日3次,10d为1疗程。在治疗观察中不再用其他药物进行全身或局部的治疗。另用氯霉素滴耳液作为对照组,经1-3疗程的治疗,其对各种细菌的敏感度仅达67.5%,干耳率达74.2%。

三、治疗结果

临床疗效标准:(1)治愈:干耳,炎症消退,细菌培养无生长。(2)显效:干耳,鼓室腔潮红,细菌培养无生长。(3)有效:分泌物减少,(4)无效:症状如故。

2. 细菌学观察:(1)消失,细菌培养无生长。(2)原致病菌仍存在。(3)致病菌改变。治疗结果:本文112耳治愈和显效92耳,疗效达82.1%;有效18耳,疗效达10%;无效2例占本组病例1.78%。本文112耳均在1疗程后进行检查及细菌培养。细菌学观察:本文