

·用药评价·

胃粘膜保护剂的临床应用评价

李 健,唐芙爱(郑州大学第二附属医院,郑州市 450003)

中图分类号 R975 文献标识码 A 文章编号 1672-2124(2003)03-133-05

摘要 目的:为临床合理应用胃粘膜保护剂提供参考。方法:通过文献复习,对常用和新型胃粘膜保护剂进行分析和讨论。结果与结论:合理选用胃粘膜保护剂,不仅在消化性溃疡急性期可取得与 H_2 RA 相似疗效,而且与其它抗溃疡制剂配伍,防止复发具有更好的疗效。

关键词 消化道;粘膜保护剂;临床评价

Evaluation of Clinical Application of Gastroduodenal Mucosal Protective Agents

LI Jian, TANG Fuai(The Second Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450003)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide information for clinical rational usage of gastroduodenal mucosal protective agents. **METHODS:** The common and new gastroduodenal mucosal protective agents were analyzed and discussed by the way of literature review. **RESULTS & CONCLUSION:** Clinical rational usage of gastroduodenal mucosal protective agents is of great benefit to not only obtaining the same effect as H_2 receptor antagonists in acute peptic ulcer, but also having better effect of prevention recurrence when combined with other anti-ulcer agents.

KEY WORDS gastroduodenal; mucosal protective agents; clinical evaluation

研究表明,酸相关疾病(胃炎、消化性溃疡等)由胃粘膜侵袭因素(包括胃酸、胃蛋白酶、动力异常、胆酸、某些药物、酒精、烟碱及 H_p)与粘膜保护因素(包括粘膜屏障、粘膜血流、前列腺素、碳酸氢盐分泌及上皮再生)之间失衡所致^[1]。 H_2 受体阻滞剂(H_2 RA)和质子泵抑制剂(PPI)相继问世以来,针对胃溃疡发病机制中胃酸分泌过多这个主要攻击因素的治疗有了突破性进展。但是, H_2 RA 治愈后的胃溃疡停药 1y 后复发率很高,PPI 治疗胃溃疡的近期愈合率几乎达 100%,但复发率依旧,说明即使使用最强烈的抑酸剂也不会改变溃疡的自然病程,其原因之一是粘膜防御因子减弱所致。随着对酸相关疾病发病机制的深入研究,对胃肠粘膜自身防御因子减弱在发病过程中所起的作用有了新的认识,提出了“细胞保护”的概念。近年大量研究表明,胃粘膜保护剂治疗酸相关疾病,近期愈合率与 H_2 RA 相似,但复发率明显降低,因而受到广泛重视^[2,3]。

致腹胀、排气增多,患者服后多有不适感。而肠动力药物常常需联合其他药物使用。

近年推出治疗便秘的新药膨松剂聚乙二醇 4000(福松)和 5-HT₄受体激动剂。聚乙二醇 4000 是一种纯物理性作用的药物。由于其高分子量,不被肠道吸收,也不会于肠道内分解而产生有机酸,可用于治疗各种原因引起的便秘。符合结肠的生理特点,可以长期使用。

替加色罗(Tegaserod)是第一个 5-HT₄受体激动剂,它对

传统的抗酸剂如硫糖铝、得乐、胃必治、乐得胃等,除中和胃酸外,还具有粘膜保护作用,而且价廉,不良反应少,可作为基层医院首选第一线药物。较新的粘膜保护剂如前列腺素类似物(米索前列醇、恩前列素等)、替普瑞酮、瑞巴匹特等,均具有增强粘膜抗损伤的能力和加速溃疡愈合的作用。本文就主要胃粘膜保护剂临床应用的评价概述如下。

1 铝剂

1.1 硫糖铝

该药 1967 年由莫·那迈卡塔(M. Namekata)等首创。日本中外制药公司合成。我国于 1974 年试制成功并投产。硫糖铝为蔗糖八硫酸铝盐复合物,含铝量 18.2%~20.7%,服药后 98% 随粪便排出,极少量以二糖硫酸盐形式经肾脏排出^[4-6]。

1.1.1 作用机制:硫糖铝摄入后附着于胃、十二指肠粘膜表面,增加粘膜非流动层厚度及粘液凝胶体的粘性和疏水性以及改善粘膜表面层活性磷脂屏障的保护作用。硫糖铝与溃

便秘型的肠易激综合征有一定疗效,特别是对进食纤维素饮食及渗透性通便药无效的女性来说有效。针对此类便秘,目前尚有胆囊收缩素拮抗剂、新的内脏止痛剂等药物在研究中。

便秘治疗的新观点:(1)药物治疗是基础。(2)外科治疗主要用于某些顽固复发性病例。(3)选择性促结肠动力剂对于慢传输病例更为适合,但该项治疗尚未用于临床。(4)生物反馈疗法对于排便功能协同失调的患者有效,目前尚未得到广泛应用。

(收稿日期:2003-06-05)

疡基底部亲和力为正常粘膜的6倍,在溃疡基底部吸附变性蛋白,形成保护性屏障,隔绝胃腔内酸、胃蛋白酶等对溃疡面的直接侵蚀。同时降低胃液中胃蛋白酶浓度,减弱其消化作用,阻止对胃粘膜的进一步损伤^[4-6]。硫糖铝能增强胃底、胃窦部和十二指肠粘膜合成前列腺素(PGE₂),而后者促进胃肠道分泌粘液和碳酸氢盐,加强其屏障作用。硫糖铝可与bFGF结合和增强EGF聚集于溃疡区,提高病变部位EGF浓度,刺激上皮细胞、肉芽组织、平滑肌细胞增生以及增强新生血管生成,促进胃粘膜慢性糜烂性病变的愈合^[4-6]。

硫糖铝阻碍Hp菌体的移生因子抗原和细菌的脂多糖作用,阻止由Hp产生的蛋白酶和脂酶破坏胃粘膜,降低粘膜中Hp密度,维持上皮细胞完整性。硫糖铝能中和糖硫酸脂酶的有害作用而抑制Hp的繁殖,其效果与硫糖铝剂量呈正相关^[6]。

1.1.2 治疗范围:在消化性溃疡方面,研究表明治疗十二指肠溃疡硫糖铝混悬液1g/5ml,1日4次,共用4wk,治愈率为79%,与H₂RA西咪替丁的治愈率(75%)基本相同。应用硫糖铝治疗十二指肠溃疡复发率与H₂RA相似约为38%。硫糖铝对胃溃疡的疗效与西咪替丁的疗效也基本相同,胃溃疡患者用硫糖铝4g,1日4次,治疗8wk的治愈率是60%。硫糖铝1日2g在防止溃疡复发方面与H₂RA同样有效。对伴有Hp感染的消化性溃疡患者除给予铋剂等治疗以清除Hp外,应用硫糖铝及H₂RA仍是目前治疗消化性溃疡的有效、安全和节省的治疗措施之一^[3-5]。硫糖铝能保护食管粘膜免受毒性物质的侵蚀,能有效地治疗反流性食管炎,其疗效与H₂RA相当,亦能预防其复发。184例患者中硫糖铝组88例和安慰剂组93例,用硫糖铝悬液维持治疗6mo者复发率明显低于安慰剂组(30.7%比54%, $P < 0.001$),其中有症状者复发率下降更明显。在预防应激性溃疡方面,23例重危患者随机用硫糖铝混悬剂2g胃管内注入,q 8h(12例)或0.9%氯化钠注射液20ml,q 8h为对照(11例)。在硫糖铝组中出现新的胃粘膜糜烂和急性溃疡占37.5%;而在对照组中发生新的胃粘膜糜烂和急性溃疡占88.9%,且严重程度较硫糖铝组明显,故推荐首选硫糖铝预防应激性溃疡的形成^[4-6]。此外,硫糖铝还可防治肿瘤患者进行放疗、化疗等引起的胃肠道不适;可降低重症监护病室患者的肺炎患病率,这可能与抑制胃内移生的细菌生长作用有关;在非溃疡性消化不良及慢性非特异性小肠炎性腹泻中的治疗亦有效^[4-6]。

1.1.3 不良反应:约3%的患者在服用硫糖铝后出现轻、中度便秘,口干、恶心、头痛、荨麻疹或皮疹,一般不影响治疗。服药期间可使24h血清甲状腺素(T₄)浓度降低及促甲状腺素水平升高。硫糖铝亦可降低布洛芬、吲哚美辛、氨茶碱、四环素和地高辛等药物的生物利用度以及延迟H₂RA的吸收^[4-6]。

硫糖铝所用限定剂型有片剂、胶囊剂、混悬剂。可供选用的上市制剂有胃溃宁(片剂)、胃笑(片剂)、舒克非(胶囊剂)、迪先(混悬剂)。

1.2 磷酸铝凝胶

本品为凝胶状活性磷酸铝,在胃中能强有力地附着在粘膜表面上形成膜层而具有特殊的保护作用:具有缓冲作用,能适度中和胃酸,使胃液pH值维持在3~5的正常酸度,但不干扰胃的正常消化功能。本品中和胃酸之后,同时以降低胃蛋白酶活性,预防自体消化;本品附着在胃粘膜上之后,形成了

保护膜层,能保护受损害组织,防止食物的直接刺激;能促进溃疡面的肉芽增生,使溃疡迅速愈合。用于食道炎、胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡及肠道感染。其疗效与硫糖铝相近似^[7]。不良反应可能引起便秘,但给予足量的水即可避免。剂型为凝胶剂,常用药物为吉胃乐、裕尔、吉福士等。

2 铋剂

铋化合物作为医药应用已有200余年的历史,最早用于治疗梅毒和皮肤疾病。1786年Odier报道次硝酸铋用于治疗单纯性消化不良。目前复方铋剂已广泛用于胃肠道疾病的治疗,包括口腔炎、胃肠功能紊乱、腹泻、消化性溃疡以及Hp感染^[8]。

2.1 枸橼酸铋钾(Colloidal Bismuth Subcitrate, CBS)

代表药品为De-nol及国产丽珠得乐。

作用机理:CBS属超分子化合物,最基本的结构是一个稳定的双核枸橼酸铋单元,这种超分子薄膜作用方式独特,既不中和胃酸也不抑制胃酸分泌,而是在胃液pH条件下,在溃疡表面或溃疡基底肉芽组织形成一种坚固的氧化铋胶体沉淀,成为保护性薄膜,从而隔绝胃酸、酶及食物对溃疡粘膜的侵蚀作用。CBS并能刺激内源性前列腺素释放,促进溃疡组织的修复和愈合^[3,8]。此外,CBS改善胃粘膜血液循环,抑制细菌分泌多种酶的活性,包括蛋白酶、脂肪酶、磷脂酶。CBS可抑制尿素酶的活性,使Hp被抑制或杀灭。另外,CBS能与胃蛋白酶发生螯合作用而使其失活;铋离子能促进粘液的分泌,这些对溃疡愈合也有一定作用^[8]。

CBS适用于胃及十二指肠溃疡的治疗,也用于复合溃疡、多发溃疡、吻合口溃疡和糜烂性胃炎等,对胃及十二指肠溃疡的疗效与西咪替丁相仿或稍高,对西咪替丁产生耐受性的患者,使用本品治疗仍有80%以上的愈合率。CBS治愈溃疡后的复发率明显低于H₂RA^[8]。

铋剂(主要为CBS)虽然有杀灭Hp的作用,单独应用时Hp根除率不足20%,含铋剂两联治疗方法(铋剂加一种抗生素)Hp的根除率在32%~81%,含铋剂三联治疗方法(铋剂加两种抗生素)在全世界总Hp根除率为78%~89%,PPI加经典铋剂三联方案组成1wk四联方法已经被推荐为根除Hp的二线方案,即作为初次治疗失败后的再治疗或补救治疗,Hp平均根除率为96.4%。此外,根除Hp三联方案1wk治疗结束后,再继续单独服用CBS3wk~4wk,会进一步Hp根除率、溃疡愈合质量和胃粘膜修复水平^[9,10]。在不良反应方面,血中浓度超过0.1μg/ml有发生神经毒性的危险,但服用本品的患者从未发现血铋浓度超过0.05μg/ml的。用药期内口中可能带有氨味,并可使舌、粪便成黑色;也有报道出现恶心等消化道症状,但停药后即消失^[8]。

2.2 胶体果胶铋(Colloidal Bismuth Pectin, 碱式果胶酸铋钾, 维敏)

果胶铋是一种新型胶态铋制剂,为生物大分子果胶酸(D-多聚半乳糖醛酸)与金属铋离子及钾离子形成的盐。果胶酸与金属铋离子形成铋盐化合物有36种,其中1种胶体果胶铋与胃粘膜受损组织选择性粘附为正常胃粘膜的4.4倍,其与受伤粘膜组织粘附的选择性为枸橼酸铋的1.4倍。果胶铋在酸性介质中具有较强的胶体特性,可在胃粘膜上形成一层牢固的保护膜,增强胃粘膜的屏障保护作用,对消化性溃疡和慢性胃炎有较好的治疗作用。同时由于胶体铋剂可杀灭

Hp, 有利于提高消化性溃疡的愈合率和降低复发率。此外, 果胶铋与受损伤粘膜的粘附性具有高度选择性, 且对消化道出血有止血作用。胶体碱式枸橼酸铋钾在受损组织中的铋浓度为正常组织中铋浓度的 3.1 倍, 而本品为 4.34 倍^[8,11]。临床试验证明, 本品对消化性溃疡(含部分消化道出血病例)的总有效率为 98.6%, 愈合率为 86.6%, 对慢性胃炎症状减轻有效率为 89.8%, 对慢性胃炎病理好转率为 84.7%, Hp 阴转率为 77.8%; 以上结果均显著优于对照组^[8,11]。胶体果胶铋亦可用于慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎和消化道出血的治疗^[8,11]。胶体果铋毒副作用低, 不影响肝、肾及神经系统, 服药后血、尿、粪常规检查亦无改变, 但服药期间本品可使大便呈黑褐色。

2.3 枸橼酸铋雷尼替丁(Ranitidine bismuth citrate, RBC)

RBC 是雷尼替丁与枸橼酸铋在特定条件下反应生成的新的化合物, 兼具铋剂和 H₂RA 的生物活性。RBC 由 Glaxo 公司开发并于 1995 年首先在英国上市, 1996 年获得美国 FDA 的批准, 1999 年国产的 RBC(商品名: 瑞倍)在中国独家上市。RBC 具有抑制胃酸分泌、粘膜保护、根除 Hp、抑制胃蛋白酶活性以及与抗菌药的协同作用, 其与抗菌药联合使用根除 Hp 耐药的影响小, 并具有药物经济学价值, 是目前国际消化界普遍推荐的根除 Hp 一线用药方案之一^[12]。

国产 RBC(瑞倍)多中心、随机、双盲、平行、双模拟试验(100 例)和开放试验(200 例)中, 十二指肠溃疡 280 例, 胃溃疡 120 例, 单用 RBC 350 mg, bid, 给药 4 wk~6 wk(十二指肠溃疡 4 wk, 胃溃疡 6 wk), 十二指肠溃疡愈合率 69.86%, 总有效率 95.9%, 胃溃疡愈合率 86.67%, 总有效率 100%。本次双盲试验中 RBC 对胃溃疡的愈合率显著优于雷尼替丁对胃溃疡的愈合率, 这与国外报道的结果相似^[12]。RBC 为基础的治疗方案在国内外有大量的文献报道, 普遍认为 RBC 加 2 种抗菌药的三联疗法不仅能够得到较高的溃疡愈合率, 也能得到与含 PPI 联合方案相似或更好的根除率^[12]。

3 前列腺素衍生物

前列腺素及其衍生物是近二十年来发现并日益引起人们重视的一类抗消化性溃疡药。此类药对胃粘膜屏障有加强的作用, 使胃酸不致回流侵入, 造成细胞的伤害, 它更可促进重碳酸盐及粘液的分泌, 使上皮细胞被着一层较厚的粘液层, 且因重碳酸盐覆盖造成胃腔内细胞间的酸碱度差别, 进而保护细胞不直接受到胃酸伤害。前列腺素可增加胃肠道粘膜的血流量, 且对受伤的细胞有促进再生的功能^[13,14]。目前用于临床治疗溃疡病的前列腺素制剂有 PGE₁、PGE₂, PGE₁ 的代表药米索前列醇, PGE₂ 的代表药为恩前列素。

3.1 米索前列醇(Misoprostol)

在犬、猫等多种动物及人体上均已证实它有强大的抑制胃酸分泌的作用。用药后不论是基础胃酸或组胺、胃泌素及食物刺激引起的胃液分泌量和酸排出量均显著降低, 胃蛋白酶排出量也减少。目前认为与影响腺苷酸环化酶的活性从而降低壁细胞 cAMP 水平有关^[13,14]。动物实验表明, 预先或同时给予本品则可防止以大剂量阿司匹林或吲哚美辛诱导的出血或溃疡形成, 且其保护作用与剂量呈依赖关系。无水乙醇、25% 氯化钠溶液、酸、碱等许多致坏死物质引起的胃肠粘膜坏死亦可预先给予本品预防, 所需剂量仅为抑制胃酸分泌剂量的 1/10~1/100。故本品除抑制胃酸分泌外, 尚具有强大的细

胞保护作用^[13,14]。

米索前列醇用于胃及十二指肠溃疡。对十二指肠溃疡, 口服本品 200 μg 1 日 4 次, 4 wk 后愈合率为 54%, 对照组口服西咪替丁 300 mg 1 日 4 次, 4 wk 后愈合率为 61%, 疗效似略低于西咪替丁, 但本品在保护胃粘膜不受损伤方面比西咪替丁更为有效^[13,14]。主要不良反应为稀便或腹泻, 发生率约为 8%, 大多数不影响治疗。其它可有轻微短暂的恶心、头痛、眩晕和腹部不适。本品对妊娠子宫有收缩作用, 因此怀孕妇女禁用。代表药物为喜克溃(CYTOTEC)。

3.2 恩前列素(EnProstil)

恩前列素为合成的去氢前列腺素 E。本品具有较强的抑制胃酸分泌的作用, 口服后其减少胃酸度的作用较西咪替丁强, 并可使胃蛋白酶分泌减少。本品还具有增加防御因子的作用, 而保护细胞使其防止各种刺激引起的胃溃疡与损伤, 并抑制半胱胺所致的十二指肠溃疡的作用。能促使上皮细胞分泌碳酸氢盐中和胃酸, 增加粘膜屏障, 增加粘膜血流。恩前列素同样可用于胃炎、胃溃疡和十二指肠溃疡其疗效与米索前列醇无明显差异^[15]。

4 复合硅铝酸盐(思密达, Smecta)

本品的主要成分为双八面体蒙脱石(Si₈Al₄O₂₀(OH)₄), 系由双四面体氧化硅单八面体氧化铝组成的多层结构, 其粉末粒度达 1 μm~3 μm, 这种特殊结构使其具有表面积大和带电不均匀性, 因此有很强的覆盖粘膜和吸附能力, 防止多种病原体及毒素对消化道粘膜的侵害, 能够很好修复粘膜, 维护正常的生理功能。最初主要用于急、慢性腹泻, 目前也用于食管炎及与胃、十二指肠、结肠疾病有关的疼痛的对症治疗。思密达口服不被吸收, 应用十分安全。少数患者如出现轻微便秘, 可减少剂量继续服用^[16]。

5 新类型胃粘膜保护剂

目前, 有较多新类型胃粘膜保护作用的药物, 用于胃溃疡、胃炎的治疗。此类药物化学结构不同于前列腺素类药, 但是具有前列腺素类药物的药理作用。因此, 此类药物在国外受到十分重视。目前, 已经上市并普遍使用的药物达 10 余种。如替普瑞酮(Teprenone)、瑞巴匹特(Rebamipide)、吉法酯(Gefrinate)、麦滋林-S(Marzulene-S)、索法酮(Sofacone)、伊索拉定(Irsogadine)等。下面对已经在我国开始应用的 4 种药作简要介绍。

5.1 替普瑞酮(施维舒, Selbex)

替普瑞酮为一种萜类物质, 药代动力学表明, 大鼠口服¹⁴C 替普瑞酮 125 mg/kg, 经门静脉(27%)和淋巴结吸收。组织中的放射性分布结果表明, 肝脏、消化道、肾上腺、肾、胰腺组织中的药物浓度高于血中浓度。给药 4 d 后, 22.7% 经尿排出, 29.3% 经粪便排出, 27.7% 经呼吸道排出。胶囊或颗粒剂两种剂型生物利用度未见明显差异。溃疡患者饭前 30 min 或饭后 30 min 内服用本品 150 mg, 其 AUC 比空腹服用时高 30 倍~45 倍。临床研究了其胃内分布, 结果证实替普瑞酮在溃疡部位的平均浓度较周围组织高约 10 倍^[17-19]。

5.1.1 作用机制: 替普瑞酮不影响胃的正常生理功能, 如胃液分泌及胃运动功能。具有组织修复作用, 特别能强化抗溃疡作用。对各种实验性溃疡(寒冷拘束应激性溃疡、消炎痛致溃疡、阿司匹林致溃疡等)及各种实验性胃粘膜病变(盐酸阿司匹林、酒精、放射线)均确认了较强的抗溃疡作用和胃粘膜病

变的改善作用。替普瑞酮能促进胃粘膜微粒体中糖脂质中间体的生物合成,进而加速胃粘膜及胃粘液层中主要的粘膜修复因子即高分子糖蛋白的合成,提高粘液中的磷脂质浓度,从而提高粘膜的防御功能^[17-19]。

5.1.2 临床应用:国内外研究表明^[17-19],替普瑞酮与 H₂RA 联合应用比单独应用 H₂RA 显示更好的疗效。用雷尼替丁与替普瑞酮联合治疗胃溃疡,8 wk 溃疡愈合率(85.1%)高于单用雷尼替丁治疗组(82.9%),并且 H₂RA 与替普瑞酮联合应用可以提高溃疡的愈合质量。日本学者用内镜评价了日本 602 家医院 1 249 例胃溃疡患者的疗效,其中 712 例接受 H₂RA + 替普瑞酮治疗,537 例单用 H₂RA 治疗,8 wk 溃疡愈合的 S₂ 期获得率前者为 31.5%,明显高于后者 24.9%。还有研究表明,替普瑞酮具有很强的抑制损伤的发生与扩散作用,对 NSAID 诱发的胃粘膜损伤的发生及严重程度有显著的抑制作用;Hp 阳性组和阴性组中 NSAID 诱发胃粘膜损伤的发生率和严重程度无显著性差异;无论 Hp 阳性组还是阴性组,服用替普瑞酮都能显著抑制 NSAID 诱发胃粘膜损伤的发生。

不良反应中偶尔出现便秘、腹泻、口渴、恶心、腹痛等症状。AST、ALT 值有时会轻度上升。精神、神经系统偶有头疼等症状出现。

5.2 瑞巴匹特(Rebamipide)

瑞巴匹特(Rebamipide)为新型抗溃疡药,化学名:2-(4-氯苯甲酰胺基)-3-(1,2-二氢-2-氧化-4 喹啉基)丙酸[2-(4-chlorobenzoylamino)-3-(1,2-dihydro-2-oxo-4-quinolyl)propionic acid],商品名:Mucosta。

研究表明^[20,21],瑞巴匹特通过抑制胆汁酸对胃粘膜的损害而具有胃粘膜保护作用。胆汁酸不仅抑制细胞移行,还能抑制细胞增生,从而使胃上皮损伤修复延迟,瑞巴匹特通过抑制胆汁酸对胃粘膜的损害作用,从而加快胃粘膜的损伤修复。还有研究认为,瑞巴匹特通过抑制感染 Hp 胃粘膜的中性粒细胞表面分子 CD11b 表达、抑制胃上皮细胞产生炎症细胞因子(如 IL-8)而发挥其粘膜保护作用。动物实验表明,对氨诱导的大鼠胃粘膜出血病变进行观察,发现大鼠腹腔内注射瑞巴匹特(60 mg/kg)能够降低出血病变粘膜的黄嘌呤氧化酶活性及脂质过氧化物浓度。

临床研究表明,经内镜诊断证实的 Hp 感染的 GU 与 DU (n=120)随机分成两组,60 例患者给予奥美拉唑(40 mg,1 日 2 次),氨苄青霉素、瑞巴匹特(OAR 组);另一组给予同样剂量的奥美拉唑和氨苄青霉素,但不给瑞巴匹特(OA 组)。上述方案治疗 2 wk 后,所有的患者再给予 H₂RA 治疗 6 wk。治疗完成后,通过内镜检查溃疡愈合情况及 Hp 感染根除率。结果发现,OAR 组根除 Hp 较 OA 组显著升高,且 OAR 组溃疡愈合率明显高于 OA 组溃疡愈合率。还有报道表明,对经导管动脉栓塞治疗的肝细胞癌患者术前 1 wk 至术后 2 wk 口服瑞巴匹特可显著降低动脉栓塞治疗引起的胃粘膜红斑、糜烂与粘膜下出血灶的发生($P < 0.05$)^[20,21]。

不良反应包括有偶发的药疹样湿疹、发疹等过敏症状;偶见便秘、腹胀感、腹痛和恶心;谷草转氨酶和谷丙转氨酶升高、白血球异常、淋巴细胞上升、颜面浮肿、咽部异物感等。

5.3 伊索拉定(Irsogladine,商品名:Gaslon)

伊索拉定是由日本新药株式会社开发的新胃粘膜保护剂,1989 年在日本上市。健康成人口服伊索拉定 4 mg 80 h 后,

约给药量的 7% 从尿中排泄,其中原药约占 20%。大鼠经口服给予¹⁴C-伊索拉定,2 h 后组织内放射浓度达峰值,以肝、肾及胃中浓度为高。96 h 内平均尿中排泄 39%,粪中 63%^[22,23]。

动物实验表明^[22],伊索拉定对实验性溃疡(应激、乙醇、阿司匹林等引起)在 1~10 mg/kg 低剂量时仍显示有抗溃疡作用,对乙醇引起的胃炎、对牛磺胆酸诱发的萎缩性胃炎,均有治疗作用。伊索拉定可增加胃粘膜血流作用,能使醋酸导致的狗胃溃疡粘膜降低的血流量的增加。还能改善狗去甲肾上腺素及吲哚美辛等引起的胃粘膜血流量的降低。临床研究报告^[22,23],用伊索拉定治疗慢性胃炎 152 例,1 日 1 次,4 mg/次,共服 8 wk。治疗结果,胃镜检查中等以上改善率 84.1%,自觉症状中等以上改善率 81.0%。用伊索拉定治疗急性胃炎的急性发作 47 例,1 日 1 次,4 mg/次。结果,服药 4 wk 后胃镜检查中等以上改善率 83.3%,自觉症状中等以上改善率 91.7%,疗效与慢性胃炎相近,不同的是慢性胃炎需要 8 wk 治疗,而急性胃炎可在短时间内达到治疗目的,服药 2 wk 时,胃镜检查中等以上改善率就达 81%。为了观察伊索拉定与 H₂RA 联合治疗胃溃疡的效果,日本学者用伊索拉定与雷尼替丁治疗胃溃疡 30 例,服用方法是伊索拉定,4 mg/次,1 日 1 次,雷尼替丁 150 mg/次,1 日 2 次,治疗 8 wk 后胃镜检查。结果,治愈率 93.3%,自觉症状中等以上改善率为 96.7%,疗效明显优于单用伊索拉定的效果。不良反应主要有:肝功能异常、便秘、腹泻、皮疹、胸部压迫感等。但这些不良反应的发生率很低,总发生率仅为 2.2%,且程度轻微,一般不妨碍治疗,这些症状停药后自然消失^[22,23]。

5.4 麦滋林-S(Marzulene-S)

麦滋林-S 为水溶性类 1,4-二甲-7-异丙基-3-磺酸钠和 L-谷酰胺组成的略带浅蓝色的一种新型抗溃疡剂颗粒剂。本品内含两种有效成分:(1)水溶性类,系自菊科植物花中提取的一种化学物质,近年研究发现其具有下述作用:抑制多种致炎物质引起的炎症,且作用较为持久;通过局部直接作用抑制炎性细胞释放组胺;增加粘膜内前列腺素 E₂ 的合成,促进肉芽形成和上皮细胞新生;降低胃蛋白酶的活性。(2)L-谷酰胺,系自绿叶蔬菜中分离提取得到的一种人体非必需氨基酸,亦具有多种生物活性,如增加葡萄糖胺、氨基己糖、粘蛋白的生物合成和促进溃疡组织再生等。二者的联合应用有利于溃疡组织的再生、修复和形成保护性因子。其优点在于主要发挥局部作用,而不是阻断 H₂ 受体,因此极少发生不良反应^[24,25]。对由阿司匹林造成溃疡的大鼠给予本品,发现胃粘膜内氨基己糖含量增加,而胃蛋白酶量减少,pH 2.0 时约减少 75%,pH 3.5 时减少 78%,具有明显的促进溃疡愈合的效果。将阿司匹林、吲哚美辛、双氯芬酸钠等非甾体抗炎药单独或与本品合用给予大鼠,5 d 或 10 d 后可见合用组较单独用药组氨基己糖量增加,溃疡形成受到抑制,且不影响非甾体抗炎药的吸收^[24,25]。主要用于胃炎、胃溃疡和十二指肠溃疡,可明显缓解临床症状,并有较好的预防溃疡复发的作用。研究表明,32 例消化性溃疡患者采用西咪替丁 800 mg/d 与麦滋林 2 g/d 合用疗法。结果,胃溃疡 8 wk 愈合率为 95.5%,十二指肠溃疡 6 wk 愈合率为 100%,疗效明显高于单用。还有报道表明,麦滋林-S 在缓解慢性胃炎患者的腹痛和消化不良症状及减轻炎症的疗效方面明显优于得乐^[22,23]。麦滋林-S 不良反应少见且轻微,有时会出现恶心、呕吐、便秘、腹泻、腹痛及饱胀感;有

时会出现面部潮红^[24,25]。

5.5 吉法酯(Gefarnate,商品名为惠加强 G)

吉法酯(合欢香叶酯)是一种抗溃疡和胃炎治疗药。作用机理独特,吉法酯通过提升胃粘膜的前列腺素水平和氨基己糖浓度,从而增加胃粘膜的防御能力。其作用不仅在于胃粘膜上皮的再生与修复过程;还在于增加胃粘膜内的前列腺素,防治胃粘膜由于应激、异物或药物引起的变态反应、胃粘膜防御因子急剧下降而引起的粘膜充血、水肿、出血等病变^[26]。用于治疗胃及十二指肠溃疡,急、慢性胃炎,结肠炎,胃痉挛等。文献报道用 GFN 和西咪替丁联合用药治疗胃溃疡 22 例,十二指肠溃疡 7 例,用法为 GFN 150 mg/d,西咪替丁为 800 mg/d,分 3 次服用,4 wk 后胃镜检查胃溃疡有效率为 85.7%,十二指肠溃疡为 83.3%,对 10 例维持联用疗法,1 y 后无 1 例复发,无 1 例有不良反应^[26]。

6 结语

综上所述,胃粘膜保护剂的作用机理大致相同:(1)增加胃粘膜重碳酸盐分泌;(2)减少 H⁺ 的逆扩散;(3)增加粘液的分泌;(4)增加粘膜下血流;(5)加快粘膜表面上皮细胞的更新;(6)增加胃粘膜内的前列腺素含量。

合理选用胃粘膜保护剂,不仅在消化性溃疡急性期可取得与 H₂RA 相似疗效,而且与其它抗溃疡制剂配伍,防止复发具有更好的疗效。一般而言,哪类患者须特别使用粘膜保护剂,仍未有很好的结论,但有下列情形应加用粘膜保护剂:经常复发或发生消化性溃疡的并发症;消化道症状持续半年以上仍未痊愈者;胃部有糜烂性病变者;十二指肠溃疡并发有胃溃疡;年龄逾 60 岁以上者;嗜刺激性食物或嗜烟者;常服用非甾体抗炎药等伤胃药物者^[27]。

参考文献

- [1] Farrell JJ, Wang TC. Acid related disease: Biology and treatment[J]. *Gastroenterology*, 1999,117(3):743.
- [2] Allen A, Flemstrom G, Garner A, et al. Gastroduodenal mucosal protection[J]. *Physiol Rev*, 1993, 73: 823.
- [3] 董秀云,王立新,周丽雅,等.胃粘膜保护剂的作用及其机制的研究[J]. *中华消化杂志*, 2002,22(9):526.
- [4] Candelli M, Carloni E, Armuzzi A, et al. Role of sucralfate in gastrointestinal diseases[J]. *Panminerva Med*, 2000,42(1):55.
- [5] Lam SK, Ching CK. Sucralfate in clinical practice[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1994,9(4):401.
- [6] Lam SK, Hu WH, Ching CK. Sucralfate in Helicobacter pylori eradication strategies[J]. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1995,210:89.
- [7] F Parente, G Bianchi Porro, A Canali, et al. Double-blind randomized, multicenter study comparing aluminium phosphate gel with ranitidine in the short-term treatment of duodenal ulcer[J]. *Hepatogastroenterology*, 1995, 42(2): 95.
- [8] 张林,刘文忠.铋剂在根除幽门螺杆菌治疗中的作用.见:刘文忠主编.幽门螺杆菌研究进展[M].上海:上海科学技术文献出版社,2001:377.
- [9] Lambert JR, Midolo P. The actions of bismuth in the treatment of Helicobacter pylori infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997,11(Suppl 1):27.
- [10] Megraud F, Lamouliatte H. The treatment of refractory Helicobacter pylori infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(11):1 333.
- [11] 张澍田,张松华,于中麟,等.单一和四联疗法根除幽门螺杆菌对果胶铋吸收和代谢的影响[J]. *中华医学杂志*, 2002,82(13):872.
- [12] 董欣红,胡伏莲.枸橼酸铋雷尼替丁的临床应用进展[J]. *中国新药杂志*, 2002,11(6):432.
- [13] Davies NM, Longstreth J, Jamali F. Misoprostol therapeutics revisited[J]. *Pharmacotherapy*, 2001,21(1):60.
- [14] Cryer B. Mucosal defense and repair: Role of prostaglandins in the stomach and duodenum[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2001,30(4):877.
- [15] Ching CK, Lam SK. A comparison of two prostaglandin analogues (enprostil vs misoprostol) in the treatment of acute duodenal ulcer disease[J]. *J Gastroenterol*, 1995,30(5):607.
- [16] 林鸿,俞淑静,穆晓燕.思密达的药理与临床应用[J]. *中国航空工业医药*, 2001,1(3):75.
- [17] Kobayashi T, Ohta Y, Yoshino J, et al. Teprenone promotes the healing of acetic acid-induced chronic gastric ulcers in rats by inhibiting neutrophil infiltration and lipid peroxidation in ulcerated gastric tissues[J]. *Pharmacol Res*, 2001,43: 23.
- [18] Nishida K, Ohta Y, Ishiguro I. Protective and preventive effects of teprenone on gastric mucosal lesions in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 1998,354(1):51.
- [19] 谢宜奎,陈士褒.新型胃粘膜保护剂——替普瑞酮的临床应用[J]. *国外医学-消化系疾病分册*, 1999,19(2): 108.
- [20] 王海燕,姚桂琴.瑞巴匹特:一种新型抗感染和抗溃疡药物的研究进展[J]. *医学综述*, 2000,9(6):422.
- [21] 李淑德,李兆申,许国铭.瑞巴匹特药理与临床应用进展[J]. *国外医学-消化系疾病分册*, 2001,21(4):201.
- [22] 全哲山,朴虎日,尹秀梅.伊索拉定的药理和临床研究[J]. *医药导报*, 1999,18(5):123.
- [23] 傅颖君,戴群,孙萍.国产马来酸伊索拉定片临床生物等效性试验[J]. *中国药学杂志*, 2002,37(7):544.
- [24] Hirasawa R, Tatsuta M, Ishi H, et al. Effect of marzulenone on the restitution of rat gastric mucosa after NaOH-induced injury[J]. *Hepatogastroenterology*, 1998,45(19):293.
- [25] 邵润轩,李葆君,麦滋林-S 对慢性胃炎的疗效及其作用机理[J]. *综合临床医学*, 1997,13(1):34.
- [26] 全哲山,朴虎日,李元春.新型胃粘膜保护剂[J]. *药事实践杂志*, 1999,17(1):19.
- [27] Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review: antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003,17(10):1 215.

(收稿日期:2003-06-07)