

胃黏膜保护剂临床应用进展

陈建民, 任建林

陈建民, 任建林, 厦门大学附属中山医院消化内科 厦门市消化疾病研究所 福建省厦门市 361004

通讯作者: 陈建民, 361004, 福建省厦门市湖滨南路201号, 厦门大学附属中山医院消化内科, 厦门市消化病研究所. sycjm@21cn.com

电话: 0592-2292017 传真: 0592-2292017

收稿日期: 2005-09-20 接受日期: 2005-10-10

摘要

胃黏膜保护在胃肠道疾病的发生、发展中起到十分重要的作用。胃黏膜保护剂可以增强胃黏膜保护能力, 加速胃黏膜修复速度, 在胃肠道疾病治疗中有不可替代的地位。我们就近年来胃黏膜保护剂的临床应用进展作一简要综述。

关键词: 胃黏膜保护剂; 临床应用

陈建民, 任建林. 胃黏膜保护剂临床应用进展. 世界华人消化杂志 2005; 13(21):2620-2622

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2620.asp>

0 引言

生理状况下, 胃黏膜不断受到各种物理和化学因子的损伤, 由于胃黏膜自身有一系列保护机制, 包括黏膜前、黏膜和黏膜后保护, 使得胃黏膜在形态和功能上能保持完整。胃黏膜保护机制损害时, 即使各种损害因子无增强, 胃黏膜的形态和功能也可出现明显损害。胃黏膜保护剂能明显增强胃黏膜保护能力, 有利于胃黏膜的修复, 因此越来越受到临床医师的重视。近年来, 随着人们对胃黏膜保护机制认识的加深, 越来越多的胃黏膜保护剂应用于临床, 使胃肠道疾病的治疗水平有了明显提高。

1 传统胃黏膜保护剂

1.1 前列腺素及其衍生物 前列腺素(prostaglandins, PG) 是由必须脂肪酸合成的二十碳的氧合脂肪酸。PG不能在细胞中贮存, 当需要时由细胞内一系列酶促反应迅速使花生四烯酸转化成PG, 外源性PG对胃黏膜上皮细胞有直接保护作用, 其主要机制有 (1)促进黏液和HCO₃⁻的分泌。 (2)增加胃黏膜血流量。 (3)刺激胃基底细胞向表面迁移, 加快胃黏膜修复。 (4)提高黏膜磷脂含量, 防止水溶性攻击因子对黏膜的损害。 (5)促进Na⁺、Cl⁻的转运, 稳定细胞膜和溶酶体膜^[1]。外源性前列腺素口服后被胃酸和胃蛋白酶迅速消化分解, 不能

发挥其细胞保护作用, 而人工合成的PG衍生物可以耐受胃酸和胃蛋白酶的消化作用, 口服后可以发挥其抗酸和细胞保护作用。目前上市的PG衍生物有米索前列醇(misoprostol, MPS, 商品名喜克溃)、沙前列醇(rosaprostol)、恩前列腺醇(enprostil)。动物试验表明, 预先或同时给予MPS可以防止大剂量阿斯匹林、无水乙醇、强酸和强碱诱导的胃黏膜出血和溃疡形成, 且这种作用和胃酸分泌抑制无关^[2]。临床使用MPS 800 μg/d, 十二指肠溃疡4 wk愈合率达60%, 胃溃疡4 wk愈合率达64%, 和H₂受体拮抗剂无显著差异^[3]。在使用NSAID时同时加用MPS, 4 wk胃溃疡发生率为0, 而未加用MPS组胃溃疡发生率为4%^[4]。PG同时也有抑制胃酸分泌的作用, 但所需剂量较大, 临床常用剂量的药理作用主要是其胃黏膜保护作用。PG的主要副作用是可以引起腹泻, 其发生率为6-8%, 其他有轻微恶心、上腹痛等, 另外PG对妊娠子宫有收缩作用, 因此, 孕妇不能使用PG。

1.2 铝剂

1.2.1 硫糖铝(sucralfate) 硫糖铝为蔗糖八硫酸铝盐复合物, 含铝量为18.2-20.7%, 口服后98%不吸收经肠道排除, 2%吸收后以二糖硫酸盐形式经肾脏排除。硫糖铝在酸性环境下解离为带负电荷的八硫酸蔗糖, 和溃疡面带正电荷的变性蛋白结合, 形成一层保护性屏障, 阻断胃酸、胃蛋白酶对溃疡的消化作用, 防止胃黏膜进一步损伤。硫糖铝还可以促进胃黏膜合成内源性PG, 后者是一种重要的胃黏膜保护因子。此外, 硫糖铝可以和表皮生长因子(EGF)结合并促进EGF在溃疡周围聚集, EGF可以促进上皮细胞、肉芽组织、新生血管的生长, 从而促进溃疡愈合。临床研究表明, 硫糖铝对十二指肠溃疡和胃溃疡的4 wk愈合率和H₂RA相似^[5]。对反流性食管炎、急性糜烂性胃炎的预防也有一定作用。硫糖铝水溶剂比片剂疗效更佳^[6]。硫糖铝的主要副作用是便秘, 其发生率大约4%。此外, 硫糖铝可以影响H₂RA、四环素、地高辛、氨茶碱等药物的吸收, 降低其生物利用度^[7]。

1.2.2 铝碳酸镁(hydrotalcite) 铝碳酸镁是一种抗酸剂, 同时也具有胃黏膜保护作用。铝碳酸镁的胃黏膜保护作用机制有: (1)增加胃黏膜上皮细胞的内源性前列腺素合成, 增加胃黏膜血流量。 (2)铝碳酸镁具有抗脂质过氧化作用, 清除氧自由基的氧化作用, 氧自由基在黏膜损伤和溃疡复发中起重要作用。 (3)增加胃黏膜上皮细

胞EGF和EGF受体的表达, EGF可以促进胃黏膜上皮细胞增值^[8].

1.3 铋剂 枸橼酸铋钾(colloidal bismuth subcitrate, CBS) CBS在酸性环境下, 在溃疡基底部和溃疡肉芽组织形成一层坚固的氧化铋胶体沉淀保护膜, 从而隔绝胃酸、胃蛋白酶对胃黏膜和溃疡的侵蚀作用. CBS能刺激内源性前列腺素的释放, 促进黏膜修复和溃疡愈合. 此外, CBS还能改善胃黏膜的血液循环、抑制和杀灭*H pylori*^[9].

2 新型胃黏膜保护剂

2.1 替普瑞酮(teprenone)为一萜类化合物, 动物实验表明, 替普瑞酮可以显著减轻盐酸、乙醇等多种损害因子对胃黏膜的损害作用^[10,11]. 其可能的作用机制有: (1)通过增加黏膜组织一氧化氮环合酶(NOS)和一氧化氮(NO)的含量, 增加胃黏液的分泌. (2)增加黏膜上皮细胞中花生四烯酸的合成, 从而增加内源性PG的生成. (3)促进胃黏膜的再生功能, 并维持黏膜增生部位细胞的平衡^[12]. (4)增加胃黏膜血流量^[13]. 国内外临床研究表明, 替普瑞酮可以促进溃疡愈合, 提高溃疡愈合质量. Shirakabe *et al*^[14]应用内镜评价了1 249例胃溃疡的愈合质量, 其中合用替普瑞酮和H₂RA组的愈合质量明显高于单独使用H₂RA组. Tanoue *et al*^[15]发现替普瑞酮可以提高门脉高压病人胃黏膜血流量, 并对胃黏膜损害有改善作用, 提示替普瑞酮可用以防治门脉高压胃病. 国内学者也报道, 加用替普瑞酮和单用H₂RA相比, 前者可以显著加快胃溃疡的愈合速度, 愈合质量明显提高^[16].

2.2 伊索拉定(irsogladine) 化学名为2,4-二氨基-6-(2,5-二氯苯基)-1,3,5-三嗪顺丁烯二酸动物实验表明, 伊索拉定对实验性胃黏膜损害(盐酸、乙醇、阿司匹林等所致)有明显的保护作用^[17]. Ueda *et al*^[18]发现合用伊索拉定和H₂RA比单独使用H₂RA能明显减轻动物应激性溃疡的发生, 对已经形成的应激性溃疡, 合用伊索拉定也能明显提高愈合质量. 伊索拉定通过强化胃黏膜上皮细胞间的结合, 抑制上皮细胞的剥离、脱落和细胞间隙的扩大, 增强黏膜细胞本身的稳定性, 以发挥黏膜防御作用, 抑制有害物质透过黏膜. 其作用机制与提高胃黏膜细胞内cAMP、前列腺素、还原型谷胱甘肽及黏膜糖蛋白含量有关^[19].

2.3 瑞巴派特(rebamipide, 商品名, 膜固思达mucosta) 瑞巴派特是一种新型的胃黏膜保护剂. 动物实验表明, 瑞巴派特可以清除黏膜上皮细胞内氧自由基, 对嗜中性粒细胞产生的O₂⁻有显著的抑制作用, 而对细胞损害作用非常强的羟自由基(OH[•])也有消除作用^[20]. 瑞巴派特通过刺激胃上皮细胞生长、血管生成促进组织重建, 直接刺激胃微小血管内皮细胞生长的作用^[21]. 同时, 瑞巴派特可以促进前列腺素合成、增加胃黏膜血流

量. 瑞巴派特也可以减少再灌注引起的小肠黏膜上皮细胞凋亡^[22]. 临床研究证明瑞巴派特可以使*H pylori*相关性胃炎和NSAID引起的胃炎的组织学明显改善^[23]. Fujioka *et al*^[24]在一项206例多中心随机双盲对照研究表明, 使用12 wk瑞巴派特使溃疡愈合处组织学积分明显优于未用瑞巴派特组, 而对*H pylori*的根除率未有影响.

2.4 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF) EGF主要存在于唾液腺中, 也可由胰腺和12指肠Brunner腺分泌产生, 胃和小肠上皮细胞均有EGF受体, EGF具有很强的生物学活性, 可促进上皮细胞DNA、RNA和蛋白的合成, 促进上皮细胞的分裂增殖, 增强黏膜修复能力^[25]. EGF还可以刺激内源性前列腺素释放, 增加黏膜血流量、黏液和HCO₃⁻的分泌、抑制胃酸分泌, 有利于黏膜保护. 动物实验表明, 经口服或皮下注射人工合成的EGF均可以显著增强大鼠胃黏膜对乙醇损伤的保护作用^[26].

3 参考文献

- 1 Gyires K. Gastric mucosal protection: from prostaglandins to gene-therapy. *Curr Med Chem* 2005; 12: 203-215
- 2 Walt RP. Prostaglandins and peptic ulcer therapy. *Scand J Gastroenterol* 1990; 174(suppl): 29-36
- 3 Wang BE, Pei Y, Pan GZ. A multiclinic double-blind, comparative clinical trial on misoprostol in the treatment of duodenal ulcer. *Zhonghua NeiKe ZaZhi* 1991; 30: 226-229 254-255
- 4 Roth SH. Misoprostol in the prevention of NSAID-induced gastric ulcer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 1990; 20(suppl): 20-24
- 5 Hoffenberg P, Reyes V, Palma J, Ossa P, Maggiolo P, Klinger J. Treatment of gastric ulcer with sucralfate and famotidine. *Rev Med Chil* 1991; 119: 45-49
- 6 Iwamori M, Suzuki H, Ito N, Iwamori Y, Hanaoka K. Lipid compositions of human gastric fluid and epithelium: the role of sulfated lipids in gastric cytoprotection. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 129-133
- 7 Grimling B, Pluta J. Study of interaction of gastroenterological agents in the presence of cytoprotective drugs. Part I: Adsorption of the chosen inhibitors of histamine H₂ receptors on sucralfat *in vitro*. *Acta Pol Pharm* 2000; 57: 239-244
- 8 Tarnanski AS, Tomikawa M, Ohta M, Sarfeh IJ. Antacid talcid activates in gastric mucosa genes encoding for EGF and its receptor. The molecular basis for its ulcer healing action. *J Physiol Paris* 2000; 94: 93-98
- 9 Zhang L, Zhang ST, Yu ZL, Shao Y. The effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on bismuth absorption of colloidal bismuth subcitrate. *Zhonghua NeiKe ZaZhi* 2005; 44: 272-275
- 10 Ohta Y, Kobayashi T, Inui K, Yoshino J, Nakazawa S. Protective effect of teprenone against acute gastric mucosal lesions induced by compound 48/80, a mast cell degranulator, in rats. *Eur J Pharmacol* 2004; 487: 223-232
- 11 Katoh Y, Tanaka M, Kawashima H. Protective effects of teprenone and gefarnate against taurocholate/hydrochloric acid-induced acute gastric mucosal lesions in rats. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1998; 112: 323-331
- 12 Nishida K, Ohta Y, Ishiguro I. Teprenone, an anti-ulcer agent, increases gastric mucosal mucus level via nitric oxide in rats. *Jpn J Pharmacol* 1998; 78: 519-522
- 13 Hachiya A, Bessho M, Iwasaki T, Iida K, Otsuka S. Protective effect of teprenone on blood flow and incidence of histologic

- lesions in rat gastric mucosa after hemorrhage and retransfusion. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 326-334
- 14 Shirakabe H, Take moto T, Kobayashi, et al. clinical evaluation of teprenone, a mucosal protective agent in the treatment of patient with gastric ulcers: a nation wide multicenter clinical study *clin Ther* 1995; 17: 924-935
- 15 Tanoue K, Tarnawski AS, Kishihara F, Ohta M, Hashizume M, Sugimachi K, Sarfeh IJ. Effect of teprenone on portal hypertensive gastric mucosa. *Digestion* 1996; 57: 35-40
- 16 胡伏莲, 贾博琦, 陈寿坡, 林三仁, 董秀芸, 戴希真, 张希全. 替普瑞酮对胃溃疡愈合及其愈合质量的影响. *中华内科杂志* 1996; 35: 807-809
- 17 Tatsumi Y, Tanino M, Kodama T, Kashima K, Katsura M, Okuma S. Irsogladine maleate may preserve gastric mucosal hydrophobicity against ethanol in phospholipids independent way in rats. *Jpn J Pharmacol* 1998; 77: 293-299
- 18 Ueda F, Kyoi T, Kimura K. Synergistic effect of irsogladine maleate and histamine H₂-receptor antagonists on experimental gastric ulcers in rats. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1989; 94: 181-188
- 19 Kyoi T, Oka M, Noda K, Ukai Y. Phosphodiesterase inhibition by a gastroprotective agent irsogladine: preferential blockade of cAMP hydrolysis. *Life Sci* 2004; 75: 1833-1842
- 20 Sakurai K, Sasabe H, Koga T, Konishi T. Mechanism of hydroxyl radical scavenging by rebamipide: identification of mono-hydroxylated rebamipide as a major reaction product. *Free Radic Res* 2004; 38: 487-494
- 21 Tarnawski AS, Chai J, Pai R, Chiou SK. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci* 2004; 49: 202-209
- 22 Kojima M, Iwakiri R, Wu B, Fujise T, Watanabe K, Lin T, Amemori S, Sakata H, Shimoda R, Oguzu T, Ootani A, Tsunada S, Fujimoto K. Effects of antioxidative agents on apoptosis induced by ischaemia-reperfusion in rat intestinal mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 139-145
- 23 Haruma K, Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 153-159
- 24 Fujioka T, Arakawa T, Shimoyama T, Yoshikawa T, Itoh M, Asaka M, Ishii H, Kuwayama H, Sato R, Kawai S, Takemoto T, Kobayashi K. Effects of rebamipide, a gastro-protective drug on the *Helicobacter pylori* status and inflammation in the gastric mucosa of patients with gastric ulcer: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 146-152
- 25 Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T, Ernst H. Epidermal growth factor and transforming growth factor- α : role in protection and healing of gastric mucosal lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 933-937
- 26 许春娣, 奚容平, 丁红珍, 甘人宝, 陈年, 徐家裕. 基因重组人表皮生长因子对胃黏膜保护的实验研究. *中华儿科杂志* 1997; 35: 635-639

电编 张勇 编辑 菅鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志入编《中文核心期刊要目总览》 2004 年版内科学类的核心期刊

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》2004年版编委会, 依据文献计量学的原理和方法, 经过研究人员对相关文献的检索、计算和分析, 并通过学科专家评审, 世界华人消化杂志被确定为内科学类的核心期刊, 编入《中文核心期刊要目总览》2004年版(第4版). 本版核心期刊研究, 被列为“2001年国家社会科学基金项目”. 该书于2004年7月由北京大学出版社出版.

该书已于1992, 1996, 2000年出版过三版, 在社会引起了较大反响、图书情报界、学术界、出版界和科研管理部门对该项研究成果都给予了较高评价, 普遍认为他适应社会需要, 为国内外图书情报部门对中文学术期刊的评估和选购提供了参考依据, 促进了中文期刊编辑和出版质量的提高, 已成为具有一定权威性的参考工具书. 为了及时反映中文期刊发展变化的新情况, 《中文核心期刊要目总览》2004年版编委会, 开展了新版核心期刊的研究工作, 课题组认真总结了前三版的研究经验, 对核心期刊评价的基础理论、评价方法(定量评价指标体系、核心期刊的学科划分、核心期刊数量)、评价软件、核心期刊的作用与影响等问题进行了深入研究, 在此基础上, 进一步改进评价方法, 使之更加科学合理, 力求使评价结果能更准确地揭示中文期刊的实际情况. 本版核心期刊定量评价, 采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录等7个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库达51种, 统计文献量达到943万余篇次(1999-2001年), 涉及期刊1万2千种. 本版还加大了专家评审力度, 1 873位学科专家参加了核心期刊评审工作. 经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1 800种核心期刊, 分属七大编75个学科类目. 该书由各学科核心期刊表、核心期刊简介、专业期刊一览表等几部分组成, 不仅可以查询学科核心期刊, 还可以检索正在出版的学科专业期刊, 是图书情报、新闻出版、科研成果管理部门和期刊读者的不可或缺的参考工具书.

该书由北京大学图书馆和北京高校图书馆期刊工作研究会合编, 北京大学图书馆戴龙基馆长和蔡蓉华研究馆员任主编, 北京高校图书馆期刊工作研究会成员馆、中国科学院文献中心、中国社会科学院文献中心、中国人民大学书报资料中心等相关单位的百余名专家和期刊工作参加了研究.