

硫糖铝—胃、十二指肠溃疡的新疗法

Heinrich Koch (奥地利, 维也纳大学药物化学研究所)

上消化道溃疡是一个事关经济后果的疾病。据估计, 西方国家约有10%的人口长期患有该病或周期性地发作。

现今对于溃疡的治疗仍基于一种老的模式, 就是根据进攻的和防卫的因素, 亦即酸-胃蛋白酶的分泌和粘膜对酸和胃蛋白酶侵蚀的抵抗这两者间的平衡失调所导致那一种溃疡的形成来进行治疗的。因此, 用于治疗这种溃疡的药剂只是起到缓解症状和促进溃疡愈合的作用。

目前应用最多的是抗进攻型的抗溃疡剂。传统的抗酸剂, 单纯是症状治疗, 虽然它们确能使疼痛得到迅速缓解, 但现在治疗溃疡的首选药品是组胺 H_2 受体拮抗药 (如甲氰咪胍和甲硝咪胍) 和毒蕈碱受体拮抗药pirenzepine。抗胆碱能药物虽然能降低胃酸分泌并减少胃肠蠕动以及由于溃疡刺激可能产生的痉挛, 但它对溃疡的愈合没有任何影响, 故没有多大重要性。

另一类防卫型的药物在抗溃疡治疗中更是少用。其中只有着重起保护作用的甘珀酸钠 (Carbenoxolone) 应用稍多些。其它如甘草衍生物、类萜 (即合欢香叶萜 (Gefarnate))、抗胃蛋白酶制剂和前列腺素类似物等, 它们似乎主要是起保护性作用, 所以仍然没有得到广泛应用。

一个新颖的药物——硫糖铝, 在日本已成为首要的溃疡愈合化合物, 近来在美国和欧洲几个国家也批准此药投放市场。该药不

仅发挥保护效应, 而且具有强效抗酸和抗胃蛋白酶活性的双重作用。因此, 硫糖铝可以分类为抗进攻型药物, 也可以说是一种防卫型药物。

硫糖铝是一种蔗糖硫酸酯聚氢氧化铝的复合盐, 是一个硫酸化了的双糖。它在水和普通有机溶剂中不能溶解, 但能溶于强酸和强碱。当它在胃液中溶解时, 一些铝从分子中解离, 留下一个高度极性的阴离子。这种高度极性可能是形成胃肠难以吸收的原因, 这就使硫糖铝成为一个非全身性的药剂。硫糖铝同胃和十二指肠粘膜的蛋白质形成一种粘着性化学络合物, 于是组成一层保护屏障以抵抗胃蛋白酶、胃酸和胆汁的侵蚀。

然而, 硫糖铝也可直接与胃蛋白酶和胆汁相互作用而使它们失去活性, 并阻断胃酸和胃蛋白酶透过保护膜向回扩散。这样, 硫糖铝就在溃疡凹面及其周围的受刺激的组织直接产生有效作用, 而不单纯通过抗分泌机理或全身作用而发挥效力, 从而使硫糖铝成为一种副作用极小的药物。

在胃切除的病人中, 已证实硫糖铝首先与溃疡部位发生结合。在外科手术前服用该药3~5天, 对同一病人, 硫糖铝在溃疡凹面的浓度要比在正常胃粘膜检取的组织标本上的浓度高4~30倍。

为了评价硫糖铝对胃蛋白酶活性的影响, 让消化性溃疡患者服用本药, 并在药物吸收后的30分钟内进行胃蛋白酶活性的监

测,可以观察到明显的并与剂量有关的酶活性的降低。硫糖铝对胆汁酸的吸附作用也得到证明,例如,在最大浓度为112mg/g的硫糖铝缓冲溶液中,甘氨酸能与它结合。通过在有和无硫糖铝情况下测定体内甘氨酸对透壁的电位差的影响,证实了硫糖铝具有阻断胃酸的回流作用。在服用甘氨酸前先服用1克硫糖铝就能显著地减弱由于服用甘氨酸所产生的电位差降低。

当然,从动物药理学研究得到的资料也证实了硫糖铝的治疗活性和安全性。对结扎幽门的大鼠进行实验表明,本药抑制了胃蛋白酶的活性,降低了总酸度,提高了胃液的pH值。许多研究表明,本药对胰蛋白酶、胰淀粉酶的活性没有什么影响。硫糖铝剂量用至50mg/kg对胃排空时间没有明显的改变;剂量达到400mg/kg,胃的蠕动也不会改变。

对大鼠进行实验性诱发的溃疡试验时,证明硫糖铝有预防作用。每只大鼠服药30~400mg时,能减少损害发生率达80~90%,并能减少出血区的数目。经证实硫糖铝可以抑制胃液对胃粘膜的消蚀作用,并能促进粘膜的再生活性。例如,在可的松溃疡型病例中,由于服用硫糖铝使溃疡的愈合、粘膜再生和胶原纤维生长的指数增加分别为161%、132%和100%。本药对溃疡的预防作用和愈合能力在其它动物模型试验中也得到类似的结果。

应用各种啮齿动物对硫糖铝进行了毒性试验。结果因为动物体重每公斤用到12克硫糖铝没有产生任何致死作用,故未能测定它的LD₅₀。因此,本药超剂量使用的危险是很小的。

药物动力学的研究表明,口服¹⁴C—硫糖铝时,胃肠道只有微量的吸收(3~5%)。

虽然在血液、尿和呼出的气体中发现有少量的放射性,但几乎所有放射性物质(90%以上)都随粪便排出。

控制的双盲法临床实验有力地证实硫糖铝治疗胃、十二指肠溃疡的有效性和安全性。采用内窥镜检查 and 射线照相法将本药(每天3~4克)与安慰剂和甲氰咪胍作了比较,确证了本药具有使溃疡愈合的效能。疗程幅度一般为2~12个星期。若以溃疡完全愈合为有效的标准来衡量,现已证明,在治疗消化性溃疡中,硫糖铝较安慰剂更加有效而与甲氰咪胍同样有效。对溃疡病人治愈后18个月的观察研究,证实了硫糖铝在预防和减少胃溃疡复发方面比抗酸剂更为有效。另外,在治疗过程中硫糖铝能缓解溃疡的昼夜疼痛也得到证实。

很明显,由于硫糖铝的吸收相当少,所以其不良反应也是较小的。在总数为2599名病例的研究中,仅有121名病人(4.7%)发生副作用。最多的申诉是便秘(2.2%),其它不良反应如腹泻、恶心、消化不良等则不超过1/350的病例。到目前为止已观察到的药物相互作用,仅是由于本药为含铝化合物而抑制了四环素的吸收。

硫糖铝是日本最早研制的(中外制药公司),现在欧洲和美国的许多公司也生产了。本药销售的商品名有“Antepsin”、“ulcermin”和“ulcogant”。本药供应的剂型有片剂和颗粒剂,推荐的剂量是每日二次,每次1g,空腹服用。除了X线照相或内窥镜检查证实溃疡已愈合外,治疗一般应持续服药4~8个星期。

[Pharmacy International《国际药理学》4(4):78~79,1983(英文)]

葛志良译 张紫洞校