

表3 HAART 中因药物毒副作用换药的原则和方案

| 治疗药物 | 主要的毒副作用(换药的原因) | 可更换的药物 |
|------|-----------------|--------|
| AZT | 骨髓抑制作用、严重的胃肠道反应 | d4T |
| d4T | 外周神经炎、胰腺炎 | AZT |
| | 脂肪丢失或脂肪重新分布 | ABC |
| NVP | 严重的肝损害 | EFV |
| | 重症皮疹(非致命性的) | EFV |
| | 致命性的皮疹 | IDV |
| EFV | 中枢神经系统毒性 | NVP |

5 结论

近年来的临床应用表明,HAART 治疗不仅能重建艾滋病患者的免疫功能,而且能显著减少 HIV 感染者

的各种机会性感染的发生率,降低艾滋病患者的死亡率,重建艾滋病病人的免疫功能。流行病学研究已经表明,西方国家自 1996 年应用 HAART 治疗以来,艾滋病患者的死亡率较前已下降了 5 倍之多,新发 HIV 感染人数也显著减少。艾滋病已不再是“不治之症”。除药物的毒副作用外,HAART 治疗也有其很大的局限性,如不能根除体内的 HIV 病毒、需长期维持治疗及昂贵的药费等。因此,在 HIV 领域内,对联合 ART 新的治疗策略的评估,以及高效、安全、具有良好药理特性且不产生耐药毒株的 ART 药物的研发仍是当务之急。

文章编号:1672-3384(2005)-05-0016-08

硫糖铝药理作用与临床应用现状

【作者】 杨昭徐

首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R975.6

【文献标识码】 B

1968 年硫糖铝(sucralfate)作为抗消化性溃疡制剂在日本问世后,相继在世界各国广泛应用^[1,2]。该药作为重要的黏膜保护剂,近 20 年在基础研究和临床应用研究方面均有长足进展,本文就此作一综述。

1 硫糖铝的药理作用

硫糖铝是含 8 个硫酸根的蔗糖硫酸酯铝盐,分子量为 2086.74,呈非结晶形式,弱碱性。化学结构式为 $C_{12}H_{30}Al_8O_{15}S_8 \cdot xAl(OH)_3 \cdot yH_2O$,其 8 个硫糖蔗糖部分在碱性的氢氧化铝部分的分子之间交联,形成立体结构的桥形复合物,有显著的黏附性,带负电荷,可与许多带正电荷的化学基团结合,如与大分子蛋白(黏液、糖脂蛋白)以及与其他蛋白、肽、药物、金属等结合。可与胃十二指肠黏膜表面的黏液结合,形成复合的胶状物,通过物理、机械、离子交换和细胞因子介导等方面起黏膜保护作用^[3]。

硫糖铝的作用可概括为两方面:一是选择性地直接黏附在溃疡病灶部位起保护作用;二是激发黏膜的防御机制,起细胞保护作用^[4],即包括:①抗胃蛋白酶活性和吸附胆酸;②促进碳酸氢盐的分泌;③通过促进黏液分泌和改变黏液成分增强黏膜抵抗力;④刺激前列腺素(PG)分泌;⑤保护血管;⑥通过保护和刺激黏膜增殖促进上皮增生;⑦刺激生长因子如表皮生长因子产生。

1.1 结合胃蛋白酶、结合胆酸

硫糖铝可明显减轻由 aspirine 单一作用或 aspirine 与胆酸联合作用引起的黏膜损伤。这种保护作用不仅限于在酸性环境中,在胃酸分泌受抑时硫糖铝仍保持其黏膜保护作用。胃蛋白酶和胆酸均对胃黏膜有损伤作用,是消化性溃疡发病中的重要损害因素。硫糖铝能与胃蛋白酶结合,使其活性减弱或消失,减低它对黏膜的损害。硫糖铝所含有的铝具

有吸附胆酸的作用,该作用特点是具有胃内 pH 依赖性,在胃内低 pH 值时吸附胆酸作用强,而当 pH 值高于 4.3 时其作用减弱。Morris 报告硫糖铝可将牛磺胆酸盐诱导的黏膜损伤指数降低 15% 左右。一组硫糖铝 (6g/d) 和安慰剂对照的临床研究报告,经 Billroth I 式和 II 式胃大部切除术或迷走神经切断术及幽门成型术的 23 例患者,观察其症状、内镜检查和胃黏膜组织学改变,表明硫糖铝可减少胆汁反流性胃炎患者炎症细胞指数。一项 ICU 临床研究发现,硫糖铝可减少胃抽吸物中的胆盐浓度^[5]。

1.2 促进胃十二指肠碳酸氢盐的分泌,增强黏膜表面疏水性,阻止氢离子的逆扩散^[6]

哺乳动物的胃黏膜表面具有疏水性,可阻止氢离子的逆扩散,从而起到屏障作用。磷脂是构成黏膜疏水性的主要物质,测定磷脂和用测角仪测量液滴与黏膜表面所呈的接触角 (contact angle, CA) 能反映胃黏膜表面疏水性的变化。实验表明乙醇致大鼠胃黏膜损伤后,CA 减少,磷脂下降,给予硫糖铝预防和治疗均使 CA 和磷脂显著增加,证明其具有增强黏膜疏水性的作用^[7]。Scheiman 等发现,硫糖铝及其主要成分 8 硫酸蔗糖均能刺激培养基中犬游离胃黏液细胞分泌磷脂,预先给予吡哆美辛可抑制硫糖铝的这种效应。硫糖铝和 8 硫酸蔗糖不影响粘蛋白的合成和分泌以及前列腺素 E_2 (PGE_2) 的释放。提示硫糖铝可能通过受体介导的途径来影响细胞功能和促进表面活性磷脂的释放。

1.3 促进黏液产生和改变黏液成分,覆盖于溃疡面或糜烂面形成保护屏障

充足的黏液能防止胃酸、幽门螺杆菌、消化酶、食物和在胃腔内产生的氧自由基等损害因素的损伤作用,其独特的保护作用主要取决于黏液糖蛋白^[4,8]。硫糖铝可在黏膜表面形成胶状保护膜,亦可透过黏液层,不仅使黏液层加厚,而且也可使黏液胶状的黏度增加,疏水性和黏蛋白量增加,使胃黏膜上皮细胞表面保持适应内环境的能力。通过扫描电镜可直接观察到硫糖铝在黏膜表面的覆盖状况。一旦胃肠黏膜有损伤,腔内的黏液含有大量的细胞

碎片、纤维素、血清成分和细胞内的包含液,这些成分均是硫糖铝结合及包被的靶位。硫糖铝与黏膜结合有 3 类部位:①完整正常的消化道黏膜;②急性损伤的黏膜(如 aspirine、乙醇和胆酸引起的黏膜损伤);③溃疡或胃炎的慢性炎症组织。一般认为,硫糖铝在溃疡病灶的结合作用比黏附于正常黏膜作用强 6~7 倍。这是因为硫糖铝作用溃疡面时,是与蛋白质或变性的蛋白质结合,而黏附于正常黏膜面时,则主要与黏膜表面的黏液结合,两者结合的物质基础不同。硫糖铝与其细胞外黏液结合而形成的复合体,构成不易穿透的屏障^[8]。

1.4 刺激黏膜 PG 合成、分泌与释放

硫糖铝可能通过介导 PG 合成而刺激黏蛋白生成,在预防胃十二指肠黏膜损伤及损伤后上皮细胞的再生和修复过程中起重要作用^[9]。硫糖铝增加黏膜环氧合酶活性。在乙醇、0.6N HCl 和 0.2N NaOH 诱导黏膜损伤动物模型前 30min,胃腔内给予硫糖铝 125mg 可明显降低黏膜损伤指数;硫糖铝组胃黏膜 PGE_2 和血栓素 B_2 (TXB_2) 生成明显比对照组高^[5,10]。

1.5 促进巯基化合物的分泌,抗氧自由基作用

谷胱甘肽是非蛋白巯基物质,其生物活性包括:作为辅酶参与机体多种代谢;结合外界进入体内的或机体自身产生的有害物质,清除氧自由基和过氧化物,保护机体不受这些有害物质的伤害。蛋白巯基可调控细胞膜的完整性和通透性、酶的功能以及蛋白的立体结构。硫糖铝的蔗糖分子含有 8 个可供氧化的巯基。硫糖铝能明显减少乙醇引起的出血性胃黏膜的面积,这一作用可被巯基拮抗剂消除。Sandor 等给大鼠胃内灌注硫糖铝 500mg/kg 体重,发现 2h 后胃黏膜中的谷胱甘肽含量增加 2 倍,4h 后仍持续不降^[6,11]。

1.6 硫糖铝与生长因子

表皮生长因子 (EGF) 是由唾液腺、十二指肠 Brunner 腺和胰腺等组织分泌的直链多肽,具有抑制胃酸分泌、促进胃肠黏膜细胞增生与修复的保护作用,促进实验性溃疡和人消化性溃疡愈合。Konturek

等给予实验性溃疡大鼠胃内分别灌注硫糖铝和放射性核素标记的 EGF, 发现硫糖铝能与 EGF 结合, 聚集于溃疡面及周边的正常黏膜表面。若先灌注硫糖铝再灌注 EGF 也有同样结果。而单独灌注 EGF, 其在溃疡面聚集量明显少于硫糖铝与 EGF 合用时的聚集量。硫糖铝结合 EGF 受胃内 pH 的影响, 当 $\text{pH} > 6$ 时, 两者结合量少, 而 $\text{pH} = 1.5$ 时, 两者结合量可达 87%^[12]。实验研究表明, 长期给予硫糖铝可刺激胃上皮细胞增殖, 可能是硫糖铝与 EGF 结合刺激胃上皮细胞增殖。有证据表明, 硫糖铝可增加大鼠胃细胞 EGF 受体表达, 也可结合碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF), 促进细胞增殖和血管生成^[13]。此外, 硫糖铝与 EGF 的结合力很强, 可促进溃疡愈合。切除大鼠的唾液腺, 硫糖铝促使溃疡愈合的效果比不切除唾液腺者减弱。Slominy 等证实胃黏膜存在 EGF 受体, 并证实给予硫糖铝后可引起 EGF 和转移生长因子 (TGF α) 受体表达增加^[14]。

成纤维细胞生长因子 (FGF) 有促进新血管生长、刺激成纤维细胞增殖、黏膜下血管再植以及促使组织修复和创伤愈合等生物效应。bFGF 比酸性成纤维细胞生长因子 (aFGF) 的生物活性强 10 ~ 100 倍, 抗溃疡作用为甲氰米胍的 700 万倍。因硫糖铝具有类似肝素的二糖结构, 对 bFGF 有很强的亲和力, 且因硫糖铝的不溶性而使之缓缓释放, 保护其不受蛋白溶解酶降解, 增强对酸与胃蛋白酶的抵抗力^[14, 15]。

1.7 硫糖铝与黏膜血管保护

对血管生成在黏膜修复和溃疡愈合中重要性的认识近几年更有所进展。保护微血管的完整性, 从而维持充足的血流, 对黏膜上皮快速修复是必要的, 实验研究和临床研究均显示, 硫糖铝可激发成纤维母细胞和角化细胞增殖, 促进黏膜内的谷胱甘肽和微血管的生成以及肉芽组织形成, 在增加胃黏膜的血流量的基础上促进溃疡愈合。血管生成受局部产生的生长因子 (如 PG、bFGF、TGF 等) 和循环激素 (如成血管类固醇、糖皮质激素) 的调控^[11, 14, 15]。

1.8 硫糖铝与一氧化氮 (NO)

NO 对胃肠道的作用包括: 对胃黏膜血流和分泌

功能、胃肠运动功能、免疫功能的调节及参与介导炎症的发生等。硫糖铝在发挥黏膜保护作用中亦有 NO 的介导。Konturek 等研究表明, 给大鼠胃内灌注硫糖铝 100mg/kg 和无水乙醇 1.5mL, 与单灌注相同剂量的无水乙醇对照组比较, 胃黏膜损伤减轻 85%, 胃黏膜血流量增加 73%。若预先给大鼠注射 NO 合成抑制剂再做上述实验, 则胃黏膜损伤程度比对照组仅减轻 40%, 且胃黏膜血流量不再增加^[16]。

1.9 硫糖铝与幽门螺杆菌 (Hp)

来自活体研究表明, 硫糖铝作为黏膜保护剂具有影响 Hp 定植, 抑制其生长, 通过黏液稳定、上皮细胞相互作用和清除氨等作用防止黏膜损伤。Hp 感染的胃黏液因氨增加而使钠离子与钾离子交换功能障碍, 改变了黏液的生理特点。有硫糖铝存在时, 其可作为氨的清除剂使黏液仍保持此离子交换和黏液胶状的特点, 从而保护黏膜免于氨引起的黏膜损伤^[17]。Hp 借助于其原纤维血凝素活性与胃黏膜糖脂受体 (硫酸脑苷脂和神经节苷脂) 结合而定植。而硫糖铝有抑制原纤维血凝素活性作用, 竞争与黏膜糖脂结合而影响 Hp 定植^[18]。

Slomiany 等^[17]报道 Hp 具有葡萄糖硫酸酯酶活性, 可使黏液中 N-6-硫酸乙酰葡萄糖胺和 6-硫酸半乳糖及甘油糖脂中的 6-硫酸葡萄糖去硫酸化。硫糖铝可抑制此酶对胃黏液中的硫酸酯的作用, 抑制效应与硫糖铝浓度呈正比。当硫糖铝浓度为 120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, 黏液去硫酸化程度降低 78%, 从而通过抑制该酶的活性拮抗 Hp 产生的酶对人胃黏液蛋白和磷脂的溶解作用^[19]。胃黏膜表面的硫化糖酯能阻止 Hp 的聚集, 对 Hp 的抵抗力与它们在胃黏膜的含量密切相关。硫糖铝无直接杀灭 Hp 作用, 单一用药不能根除 Hp。硫糖铝可增强抗菌药物 (如甲硝唑、羟氨苄青霉素、四环素、克拉霉素) 抑菌作用。含硫糖铝与一种和两种抗菌药物的二联、三联根除 Hp 的治疗方案, 二联疗法 Hp 的根除率为 50% 左右, 三联疗法 Hp 的根除率为 59% ~ 83%^[20, 21]。

2 硫糖铝的临床应用

2.1 消化性溃疡

目前认为消化性溃疡的合理治疗应包括：抑制胃酸及胃蛋白酶、根除 Hp、胃黏膜保护剂的应用。黏膜保护剂具有防止氢离子逆扩散、增进黏膜血流、促进 PG 和生长因子的释放、上皮细胞的更新、增强黏膜屏障和清除氧自由基等作用，且有些黏膜保护剂还兼有协同抑菌或提高抗菌药物的抗菌作用。黏膜保护剂在治疗和提高消化道溃疡愈合质量方面发挥着重要作用。硫糖铝对胃酸没有作用，但黏膜保护作用突出，使溃疡愈合后的复发率下降。硫糖铝治疗十二指肠溃疡，4~6 周的愈合率为 62%~88%，胃溃疡 4~8 周的愈合率为 50%~89%。与 H₂ 受体拮抗剂相近。荟萃分析比较硫糖铝与 H₂ 受体拮抗剂治疗溃疡病复发率，硫糖铝组较 H₂ 受体拮抗剂组低 15%^[22, 23]。

2.2 对急性上消化道出血的作用

硫糖铝可结合胆盐、胃酸，覆盖于胃黏膜形成保护层，并激发防御机制、缓解高危患者的胃应激性溃疡出血^[24]。最近 Spirt 通过 MEDLINE 检索 1968~2003 年有关应激性黏膜病变的报道加以综述，指出 H₂ 受体拮抗剂能提高胃内 pH，但易发生耐药、药物相互作用和神经系并发症。硫糖铝可胃管常规给予（混悬剂或分散剂），具有黏膜保护作用而不提高胃内 pH，以减少吸入性肺炎的发生率；虽然质子泵抑制剂作用强，但因其价格高，仅适于高危患者^[24~26]。几项有关在 ICU 的患者中药物预防应激性胃黏膜损害的研究，随机接受抗酸剂加 H₂ 受体拮抗剂和接受硫糖铝的患者，研究终点是胃肠出血、肺炎病死率。结果各组表明出血率无显著性差异，而硫糖铝组肺炎发生率低^[27]。Cook 等荟萃分析几组一对一的预防药物，即：抗酸剂分别与安慰剂、H₂ 受体拮抗剂和硫糖铝对照，H₂ 受体拮抗剂分别与与安慰剂、抗酸剂和硫糖铝对照，硫糖铝分别与抗酸剂、H₂ 受体拮抗剂和安慰剂对照，结果表明，H₂ 受体拮抗剂和硫糖铝与安慰剂对照大出血的危险性降低，有统计学意义，且硫糖铝组肺炎和病死率也比抗酸剂和 H₂ 受体拮抗剂组低^[25, 27]。

硫糖铝用于预防应激性溃疡尚有争论，Tryba 综

述^[26]提出硫糖铝是较有效的预防剂，其耐受性好，给药方便，副作用小，院内肺炎发生率低，价格-效应比合适，一般认为其作用与抗酸剂和 H₂ 受体拮抗剂作用相当。尽管硫糖铝有较弱的抗酸作用，但其作用不是由其抗酸作用或中和胃酸的作用，而是对胃黏膜的细胞保护作用。但对于慢性肾功能不全患者应警惕其铝的毒性作用。对于估计出血危险性低者不一定预防性用药^[28]。尽管手术后胃黏膜出血的发生率已有所减少，但应激性胃出血仍然是癌症术后患者重要的病死原因。对术后需长期机械通气或有凝血机制障碍的患者，推荐预防用药。硫糖铝不改变胃内 pH，且有降低引起院内肺炎的细菌活力的作用，故院内肺炎发生率低^[29]。

2.3 在 ICU 机械呼吸中预防呼吸道感染的作用

Kollef 按循证医学荟萃分析^[30]指出，对于预防院内感染肺炎和机械呼吸肺炎的药物，H₂ 受体拮抗剂和抗酸剂既有预防应激性溃疡作用，又有增加机械呼吸吸入性肺炎的危险。原因在于胃内酸度降低促使致病菌繁殖，抗酸剂易造成胃内气体和容量增加而诱发吸入性肺炎。硫糖铝被推荐可作为上述 2 类药物的替代药物^[28, 30]。

2.4 反流性食管炎

在实验性兔食管炎模型中，硫糖铝能防止牛磺胆酸引起的食管黏膜的通透性改变，减轻由胃蛋白酶和胆盐引起的食管黏膜的侵蚀作用^[31]。硫糖铝治疗症状改善率 20%~77%，食管炎愈合率 31%~72%，疗效接近 H₂ 受体拮抗剂，明显优于安慰剂。荟萃分析治疗反流性食管炎药物用药 12 周后愈合率表明，硫糖铝、H₂ 受体拮抗剂和质子泵抑制剂分别为 39.2%、51.9% 和 83.6%^[32]。

2.5 用于食管静脉曲张硬化治疗引起的食管溃疡

硫糖铝混悬剂对于食管静脉曲张硬化治疗而诱发的食管糜烂或溃疡有防治作用。Polson 等报告观察 180 例随机对照的食管静脉曲张硬化治疗后的患者，硫糖铝组出血率为 24%，硬化剂注射后溃疡 10 例，而安慰剂组出血率为 42%，硬化剂注射后溃疡 20 例。表明硫糖铝组食管出血率和溃疡发生率均减

少,有统计学差异($P < 0.05$)^[33]。

2.6 非甾体类抗炎药(NSAIDs)引起的胃病

NSAIDs能抑制合成PG所必需的环氧合酶,可致内源性PG减少,损伤黏膜中的血管内皮细胞,影响微循环。早期的研究提示,硫糖铝能缓解NSAIDs引起的症状和防治其引起的溃疡。一项早期的开放性实验表明,硫糖铝(1.0g bid或qid)对于缓解症状和胃黏膜损伤是有效的。以后长期大量研究显示,与安慰剂效果相当,最近的大宗病例研究亦认为无效,尽管如此,风湿病专家仍然喜用^[34,35]。

2.7 功能性消化不良

硫糖铝对于缓解器质性或功能性消化不良患者的症状是有益的。一项与安慰剂对照研究表明硫糖铝有效^[36],而另一些研究认为并不优于安慰剂^[37],可能与病例选择和评价标准不一致等有关。

2.8 其他

对化疗或放疗引起的黏膜炎,或对由于胃部血管性病变出血采用内镜下止血而人为地产生溃疡者,可使用硫糖铝治疗。放射性直肠炎是盆腔恶性肿瘤放射治疗后常见的并发症,包括便血、里急后重、腹泻和直肠痛等。在治疗药物中,硫糖铝能有效地控制出血,预防急性和慢性放射性直肠炎的各种症状。有资料报道,口服硫糖铝(3~4g/d)2个月后症状和内镜检查明显改善,随访3年无复发。另一组报道用硫糖铝混悬剂灌肠(每日2次,30d),经内镜检查表明直肠出血得以控制,黏膜脆性消除,随访6个月无复发^[38]。硫糖铝治疗的溃疡性结肠炎作用机制是:覆盖炎症和黏膜剥脱的表面,从而保护损伤的黏膜表面免受肠腔内的各种酶、毒、胆盐、食物残渣等的损伤作用;可进一步激发细胞保护机制,刺激黏液分泌,促进表皮细胞再生和修复;结合有刺激性的胆盐;改变黏膜PG水平和黏膜血流量^[39]。Dawson等首次用同位素标记方法提供硫糖铝黏附于炎症或溃疡面起保护作用的证据^[40]。

孤立性直肠溃疡综合征是由多因素引起的少见病。有研究发现,用^{99m}Tc标记的硫糖铝黏附到结肠溃疡可持续4h。一组用10%的硫糖铝混悬液治疗6

例孤立性直肠溃疡综合征患者,其中5例溃疡愈合。另一组5例患者,其中4例症状消失,溃疡缩小50%^[41]。

防治化疗引起的黏膜损伤^[42]。大约有40%接受化疗的癌症患者发生口腔炎并发症。用放射性同位素标记的硫糖铝涂部口腔黏膜,2.5h仍有20%~30%黏附在口腔黏膜。一组98例接受化疗患者中,47例发生口腔炎,经硫糖铝治疗后,38例(81%)患者症状改善^[41]。硫糖铝可直接增加细胞增殖和表皮细胞修复^[43]。

目前用硫糖铝治疗的其他疾病还有:疣状胃炎、伴严重黏膜胃炎症和巨大皱襞的高分泌性肥厚性胃炎、肝硬化患者的充血性胃病、窦血管扩张症或门脉高压并发的血管扩张症(西瓜胃)、注射硬化剂后或激光治疗后或内镜治疗后的黏膜坏死性病变等^[41]。

3 硫糖铝与其他药物的相互作用^[44]

硫糖铝可干扰某些药物的吸收,如地高辛、酮康唑、NSAIDs、喹尼丁、甲氟咪胍、雷尼替丁、苯妥英钠、四环素、茶碱、环丙沙星及其他喹诺酮类、舒比利、脂溶性维生素、兰索拉唑,可使这些药物的生物利用度减低。所以硫糖铝与之联用时至少应间隔2h以上。应避免与环丙沙星及其他喹诺酮类、舒比利等联合应用,不推荐与甲氟咪胍、雷尼替丁联用。因为硫糖铝在酸性环境中作用强,故应在三餐及睡前空腹时服用,同时可避免硫糖铝与餐后食物中的蛋白质结合而影响其疗效。动物实验提示硫糖铝不宜与碱性药物联用,至少应间隔半小时,否则影响其凝聚,不能发挥其黏膜保护作用。

4 硫糖铝用药安全性

硫糖铝是一种安全、易于耐受、不良反应小的药物。不良反应发生率约为2%~4%,主要是便秘、口干、恶心、呕吐、腹部不适、皮疹等。其中便秘发生率较多(2%)。这些不良反应轻微,大多可以耐受,除过敏症外,一般无须停药。硫糖铝在胃腔内约有10%的铝游离出来,与胃腔的磷和各种阴离子结合而成不易溶解的化合物,故吸收入体内的铝极少。测定口服硫糖铝者血浆中铝浓度为8~49μg/L,

在安全范围内。但因吸收入体内的微量铝主要从肾脏排出,故对于肾功能不全的患者不宜应用硫糖铝^[42]。铝的毒性来自服药的母体,但口服给药,吸收硫糖铝中铝的成分微乎其微。在实验动物给予相当于人体50倍的剂量时,未出现致畸作用。健康志愿者口服临床剂量3倍的硫糖铝(12g/d),连续服用28d未发现不良反应。分别在88例、183例、66例3组应用硫糖铝制剂的妊娠妇女观察报告中,其子一代均未见先天性缺陷^[45]。动物实验表明,肺内蓄积大量吸入的硫糖铝可导致急性肺炎和肺出血,故临床用药时应注意^[42],但上消化道结石的发生率低($<2\%$)^[46]。

5 硫糖铝剂型的变革

早期硫糖铝剂型多为片剂,其药片体积大,下咽困难,一次常需服用多片,且片剂崩解性能差,须与溶液混合后才能崩解,故影响疗效。当服用硫糖铝时必须尽量咀嚼它,使之充分和胃液混合后方能与黏膜结合。近10余年,片剂渐为混悬剂取代。曾有报道^[47],混悬剂与片剂治疗消化性溃疡的疗效比较,总愈合率分别为90%与47%,有显著性差异($P<0.01$)。混悬剂虽优于片剂,但药物在水溶液中不稳定,且包装体积大,携带、运输、贮存均不便。最近开发了遇水可迅速崩解,形成均匀、有粘性的混悬液样的分散片(dispersible tablets)剂型,其服用有方便、吸收快、生物利用度高、不良反应小等优点。沈志祥等报道,通过硫糖铝分散片与混悬液治疗消化性溃疡的160例多中心、随机、对照研究发现,两组疗效一致,且副作用小,安全性高。分散片更便于携带与运送,丰富了临床剂型^[48]。

【参考文献】

- [1] Ishimori Akira. History of the development of sucralfate. In: Hollander D & Tytgat G N J ed. Sucralfate from basic to the bedside. New York: Plenum Medical book Company, 1995: 35~45
- [2] 中华人民共和国卫生部药典委员会编. 中华人民共和国药典. 1990版. 北京: 化学工业出版社/人民卫生出版社, 1990, 722~724
- [3] Ochi Kiyoshige. Chemistry of sucralfate. In: Hollander D & Tytgat G N J ed. Sucralfate from basic to the bedside. New York: Plenum Medical book Company, 1995: 47~58
- [4] Nagashima R. Mechanisms of action of sucralfate. J Clin Gastroenterol, 1981, 31 (Suppl. 2): S117~S127
- [5] Caspary WF. Binding of bile acids by sucralfate. In: Hollander D & Tytgat G N J ed. Sucralfate from basic to the bedside. New York: Plenum Medical book Company, 1995: 59~70
- [6] Otamiri T, Sjodahi R. Oxygen radicals: Their role in selective gastrointestinal disease. Dig Dis, 1991, 9: 133~141
- [7] 刘海军, 李兆申, 许国铭. 硫糖铝对大鼠黏膜保护机制的实验研究. 上海医学, 1997, 20(3): 141~143
- [8] Hills BA, Kirwood CA. Gastric mucosal barrier: Barrier to hydrogen ions imparted by gastric surfactant in vitro. Gut, 1992, 33: 1039~1041
- [9] Slomiany BL, Laszewicz W, Slomiany A. In vitro inhibition of peptic degradation of porcine gastric mucus glucoprotein by sucralfate. Scand J Gastroenterol, 1985, 20: 857~860
- [10] Shorrock CJ, Rees WDW. Effect of sucralfate on human gastric bicarbonate secretion and local prostaglandin E₂ metabolism. Am J Med, 1989, 86: 2~4
- [11] Sandor Z, Nagata M, Kusstatscher S, et al. Stimulation of mucosal glutathione and angiogenesis: new mechanisms of gastroprotection and ulcer healing by sucralfate. Scand J gastroenterol, 1995, 30 (Suppl. 210): S19~S21
- [12] Konturek SJ, Konturek JW, Brzozowski T, et al. Effects of Sucralfate on growth factor availability. In: Hollander D & Tytgat G N J ed. Sucralfate from basic to the bedside. New York: Plenum Medical book Company, 1995: 175~189
- [13] Slomiany BL, Liu J, Yao P, et al. Characterization of the epidermal growth factor receptor in the gastric mucosa. Digestion, 1990, 47: 181~190
- [14] Folkman J, Szabo S, Stovroff M, et al. Duodenal ulcer: Discovery of a new mechanism and development of angiogenic therapy that accelerates healing. Ann Surg, 1991, 214: 414~426
- [15] Szabo S, Vattay P, Scarbrough E, et al. Role of vascular factors, including angiogenesis, in the mechanism of action of sucralfate. Am J Med, 1991, 91 (Suppl. 2A): S158~S160
- [16] Konturek SJ, Brzozowski T, Pytko - Polonczyk J. Nitric oxide in gastroprotective and ulcer healing effects of sucralfate. Scand J gastroenterol, 1995, 30 (Suppl. 210): S22~S26
- [17] Tsuji S, Kawano S, Tsuzu M, et al. Sucralfate is an ammonia

- scavenger and protects gastric mucosa from ammonia - induced injury. *Gastroenterology* ,1992 ,102(4) :A706
- [18] Slomiany BL ,Piotrowski J ,Samata A ,et al. Campylobacter pylori colonization factor shows specificity for lactosylceramide sulfate and GM3 ganglioside. *Biochem Int* ,1989 ,19(4) :929 ~ 936
- [19] Slomiany BL ,Piotrowski J ,Slomiany A. Effect of sucralfate on the degradation of human gastric mucus by helicobacter pylori protease and lipases. *Am J Gastroenterol* ,1992 , 87(9) :1132 ~ 1137
- [20] Louw JA ,Young GO ,Winter TA ,et al. Sucralfate and Helicobacter pylori. In :Hollander D & Tytgat G N J ed. Sucralfate from basic to the bedside. New York :Plenum Medical book Company , 1995 :133 ~ 139
- [21] Terano A ,Shimada T ,Hiraishi H. Sucralfate and Helicobacter pylori. *J Gastroenterol (Japan)* ,1996 ,31 (Suppl.) :S963 ~ S965
- [22] Domschke S ,Domschke W. Longer relapse - free period after sucralfate than after H₂ - blocker treatment of duodenal and gastric ulcers. *Am J Med* ,1991 ,91 :74 ~ 82
- [23] Lam SK. Implication of sucralfate - induced ulcer healing and relapse. *Am J Med* ,1989 ,86 (Suppl. 6A) :S122 ~ S125
- [24] Kalinowski CP ,Kirsch JR. Strategies for prophylaxis and treatment for aspiration. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol (England)* ,2004 ,18(4) :p719 ~ 737
- [25] Bradley C. Stress ulcer prevention — the controversy continues. *Intensive Crit Care Nurs (Scotland)* ,2001 ,17(1) :58 ~ 60
- [26] Spirt MJ. Stress - related mucosal disease :risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther (United States)* ,2004 ,26(2) :197 ~ 213
- [27] Steinberg KP. Stress - related mucosal disease in the critically ill patient :risk factors and strategies to prevent stress - related bleeding in the intensive care unit. *Crit Care Med (United States)* ,2002 ,30(Suppl. 6) :S362 ~ S364
- [28] Ben - Menachem T ,McCarthy BD ,Fogel R ,et al. Prophylaxis for stress - related gastrointestinal hemorrhage :a cost effectiveness analysis. *Crit Care Med (United States)* ,1996 ,24(2) :338 ~ 345
- [29] Hiramoto JS ,Terdiman JP ,Norton JA. Evidence - based analysis :postoperative gastric bleeding :etiology and prevention. *Surg Oncol (Netherlands)* ,2003 ,12(1) :9 ~ 19
- [30] Kollef MH. Prevention of hospital - associated pneumonia and ventilator - associated pneumonia. *Crit Care Med (United States)* ,2004 ,32(6) :1396 ~ 1405
- [31] Isberg L ,Jorgensen F. Sucralfate versus cimetidine in reflux esophagitis : a double - blind clinical study. *Scand J gastroenterol* ,1991 ,26 :146 ~ 150
- [32] Storr M ,Meining A ,Allescher HD. Pharmacoeconomic issues of the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Expert Opin Pharmacother (England)* ,2001 ,2(7) :1099 ~ 1108
- [33] Polson RJ ,Westaby D ,Gimson AE ,et al. Sucralfate for the prevention of early rebleeding following injection sclerotherapy varices. *Hepatology* ,1989 ,3 :279 ~ 282
- [34] Porro CB ,Santalucia F. Sucralfate for NSAID - induced gastroduodenal lesions. In :Hollander D & Tytgat G N J ed. Sucralfate from basic to the bedside. New York :Plenum Medical book Company ,1995 :277 ~ 285
- [35] Scheiman JM ,Isenberg J. Agents used in the prevention and treatment of nonsteroidal anti - inflammatory drug - associated symptoms and ulcers. *Am J Med (United States)* ,1998 ,105 (5A) :32S ~ 38S
- [36] Moayyedi P ,Soo S ,Deeks J ,et al. Systematic review :Antacids , H₂ - receptor antagonists ,prokinetics ,bismuth and sucralfate therapy for non - ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther (England)* ,2003 ,17(10) :1215 ~ 1227
- [37] Talley NJ. Update on the role of drug therapy in non - ulcer dyspepsia. *Rev Gastroenterol Disord (United States)* ,2003 ,3(1) :25 ~ 30
- [38] Denton A ,Forbes A ,Andreyev J ,et al. Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev (England)* ,2002 ,(1) :CD 003455
- [39] Hong JJ ,Park W ,Ehrenpreis ED. Review article :current therapeutic options for radiation proctopathy. *Aliment Pharmacol Ther (England)* ,2001 ,15(9) :1253 ~ 1262
- [40] Dawson D J ,Khan AN ,Miller V ,et al. Detection of inflammatory bowel disease in adults and children :Evaluation of a new isotopic technique. *Br Med J* ,1985 ,113 :758 ~ 763
- [41] Tytgat G N J. Future clinical development of sucralfate. In :Hollander D & Tytgat G N J ed. Sucralfate from basic to the bedside. New York :Plenum Medical book Company ,1995 :339 ~ 349
- [42] Mathews DR and Dahl NG. Safety of Sucralfate. In :Hollander D & Tytgat G N J ed. Sucralfate from basic to the bedside. New York :Plenum Medical book Company ,1995 :215 ~ 224

(下转第7页)

胃肠道、心脏、肾脏等器官。

CMV 肺炎多见于移植后 40 ~ 60d 及 100d 后。根据患者的一般临床表现, CMV 阳性, 影像学 and 血气检查结果诊断, 且需除外其他原因, 注意与细菌和真菌性肺炎、支原体肺炎、移植物抗宿主病及 COPD 等鉴别。目前检测 CMV 的方法主要包括抗体如 IgG、IgM, 抗原如 DEAFF、PP65、病毒培养、CMV - DNA 和 CMV - mRNA 等。对 CMV 阴性患者应采取输注 CMV 阴性血制品, 应用白细胞过滤器, 输静脉丙种球蛋白等预防, 而对 CMV 阳性患者应予无环鸟苷、DHPG、膦甲酸钠 (foscarnet) 等预防。出现 CMV 血症的患者约有 12% 同时发生 CMV 病, 应予以抗 CMV 药物预防性治疗。CMV 病可采用单药或 DHPG + IVIG 联合治疗^[7]。

CMV 感染防治最为重要, 因活动性感染一旦发生, 预后常较差。一般主张定期进行 CMV 抗原检测, 以便早期诊断并及时用药。首选药物为更昔洛韦 (ganciclovir)。标准方案起始剂量为 5mg/kg, q 12h 静滴, 持续 2 ~ 3 周, 减至每周用药 5d, 持续 2 ~ 3 周。对于仅表现病毒血症而无临床症状的患者, CMV 抗原连续 2 次阴性后方可停药。若患者已有 CMV 感染的临床症状, 疗程则需更长。有的患者用药后血象明显下降对更昔洛韦不能耐受, 此时可换用膦甲酸钠每日 120 ~ 150mg/kg 分 3 次静滴, 疗程同前。如遇严重病例, 更昔洛韦与膦甲酸钠联合用药可取得更好的效果。静脉注射丙种球蛋白与上述抗病毒药物合用亦可提高疗效^[8]。上述方案对 CMV 感染近期疗效尚满意, 但停药后仍有部分患者病情

复发。复发后再重新治疗仍然有效。

随着 HSCT 感染的基础研究和临床研究的深入, 越来越多的抗生素及抗感染策略的发现, 并在临床实践中改进, 有望给感染治疗带来美好的前景, 有可能在感染的防治方面取得长足的进展。

【参考文献】

- [1] Sullivan KM , Dykewicz CA , Longworth DL , et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation : the Centers for Disease Control and Prevention , Infectious Diseases Society of America , and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2001 , 392 ~ 421
- [2] Einsele H , Hebart H. Cytomegalovirus infection following stem cell transplantation. Haematologica , 1999 , 84(Suppl. EHA - 4) : 46 ~ 49
- [3] Antachopoulos C , Roilides F. Cytokines and fungal infections. Br J Haematol 2005 , 129(5) 583 ~ 596
- [4] Nichols WG. Combating infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Expert Rev Anti Infect Ther 2003 , 1(1) : 57 ~ 73
- [5] Junghanss C , Marr KA. Infectious risks and outcomes after stem cell transplantation : are nonmyeloablative transplants changing the picture ? Curr Opin Infect Dis 2002 , 15(4) 347 ~ 353
- [6] Dykewicz CA. Preventing opportunistic infections in bone marrow transplant recipients. Transpl Infect Dis , 1999 , 1(1) 40 ~ 49
- [7] Singh N , Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. Clin Microbiol Rev 2005 , 18(1) 44 ~ 69
- [8] Leather HL , Wingard JR. Infections following hematopoietic stem cell transplantation. Infect Dis Clin North Am 2001 , 15(2) 483 ~ 520

(上接第 22 页)

- [43] Biron P , Sebban C , Gourmet R , et al. Research controversies in management of oral mucositis. Support Care Cancer (Germany) , 2000 , 8(1) 68 ~ 71
- [44] Caille G , Vezina M. Sucralfate drug interaction studies. In : Hollander D & Tytgat G N J ed. Sucralfate from basic to the bedside. New York : Plenum Medical book Company , 1995 225 ~ 235
- [45] Cappell MS , Garcia A. Gastric and duodenal ulcers during pregnancy. Gastroenterol Clin North Am (United States) , 1998 , 27

(1) 169 ~ 195

- [46] ASHp Comission on Therapeutics. ASHp therapeutic guidelines stress ulcer prophylaxis. Am J Health syst pharm , 1999 , 56 347 ~ 349
- [47] 阮美娟 , 刘厚钰 , 张希德 , 等. 硫糖铝混悬剂片剂治疗消化性溃疡的疗效比较. 新药与临床 , 1995 , 14(6) 322 ~ 324
- [48] 沈志祥 , 谭时云 , 罗和生 , 等. 硫糖铝分散片治疗消化性溃疡的临床研究. 中华实用医学 , 2002 , 4(12) 25 ~ 27