

美沙拉嗪对溃疡性结肠炎相关结直肠癌变的化学预防作用

【作者】 童锦禄 冉志华

上海交通大学医学院附属仁济医院消化科 上海市消化疾病研究所 (上海 200001)

【摘要】 溃疡性结肠炎发生癌变为其最为严重的并发症。虽然肠镜监测作为二级预防能够发现异型增生和早期癌,然而当前数据尚未显示该策略可减少相应的死亡率。因此化学预防药物更为人们所青睐,其中较为明确和相关研究较多的为美沙拉嗪。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 结直肠癌; 美沙拉嗪; 化学预防

【中图分类号】 R574.62

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-03-0009-05

自 1925 年 Crohn 和 Rosenberg 报道了第 1 例溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 并发结直肠癌患者以来,人们一直在试图确认溃疡性结肠炎癌变的机制,并据此制定相应的抗癌和化学预防策略。肿瘤化学预防指的是用特定制剂去抑制或逆转癌的发生,从而阻止癌的发展。相关数据提示溃疡性结肠炎癌变只占所有结直肠癌的 1%,但却占所有溃疡性结肠炎死亡病例的 1/6^[1]。因此,化学预防在溃疡性结肠炎相关结直肠癌变中扮演的重要角色,迫切需要引起临床医师的注意。目前用于溃疡性结肠炎相关结直肠癌变的化学预防的药物有 5-ASA,叶酸,熊去氧胆酸 (UDCA) 和钙制剂等。本文综述美沙拉嗪在溃疡性结肠炎相关结直肠癌变中的应用进展。

1 溃疡性结肠炎相关结直肠癌的流行病学

炎性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 患

者患癌风险增加的概念已被人们广为接受。Eaden 等^[2]荟萃分析 116 项研究,共纳入 54 478 患者,研究发现溃疡性结肠炎合并结直肠癌的总患病率为 3.7% (95% CI: 3.2% ~ 4.2%),10 年累计发病率为 2%,20 年为 8%,30 年为 18%。然而来自丹麦的一项研究表明该国溃疡性结肠炎合并结直肠癌的总患病率相对较低 ($n = 1161$):10 年累计发病率为 0.2%,20 年为 1.4%,30 年为 3.1%。需要强调的是其中的大部分 IBD 患者 (70%) 都接受过常规抗炎治疗,并且他们同时也发现较低的癌变率可能与较高的手术切除率有关。一般说来,炎性肠病癌变者的死亡率高于散发性结直肠癌患者,且从发病年龄来看,也早于散发性结直肠癌 15 ~ 20 年。目前相关流行病学资料提示影响炎性肠病发生癌变的因素众多,主要有发病年龄 (发病年龄 < 30 岁, $RR = 20$),病变累及程度 (直肠炎 $RR = 1.7$,左侧病变

【参考文献】

- [1] Gunst J, Berge G. Blood glucose control in the intensive care unit: benefits and risks [J]. Semin Dial, 2010, 23: 157-162.
- [2] Rana O, Byrne CD, Greaves K. Intensive insulin therapy in the intensive care unit, hypoglycemia, and cardiovascular mortality [J]. Hosp Pract, 2010, 38: 59-66.
- [3] Lau DC. Diabetes and weight management [J]. Prim Care Diabetes, 2010, 4: S24-S30.
- [4] Kawashima S, Kaneto H, Sakamoto K, et al. Acute progression of severe insulin edema accompanied by pericardial and pleural effusion in a patient with type 2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008, 81: e18-19.
- [5] Castéra V, Dutour-Meyer A, Koepfel M, et al. Systemic allergy to human insulin and its rapid and long acting analogs: successful treatment by continuous subcutaneous insulin lispro infusion [J]. Diabetes Metab, 2005, 31(4 Pt 1): 391-400.
- [6] Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer [J]. Endocr Relat Cancer, 2009, 16: 1103-1123.
- [7] Kuroe A, Taniuguchi A, Fukushima M, et al. Early and late onset side effects of short-acting insulin analogue in seven Japanese diabetic patients [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 77: 412-413.

$RR=2.8$, 全结肠炎 $RR=14.8$), 病程 ($RR=5\sim19$), 原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC) ($RR=9\sim18$) 和遗传易感性 ($RR=2\sim26$) 等。有趣的是在 1965 年以前诊断的溃疡性结肠炎患者的癌变率 ($RR=8.1$) 要高于 1965 年以后诊断的溃疡性结肠炎患者 ($RR=4.0$), 究其原因可能为药物治疗或手术改变了其自然病程。还有研究发现溃疡性结肠炎合并结直肠癌患者与普通人群中结直肠癌患者存在家族联系, 即溃疡性结肠炎合并结直肠癌患者的非结肠炎亲属出现结直肠癌的风险明显增加, 同样具有散发性结直肠癌家族史的溃疡性结肠炎患者患结直肠癌的概率也增加。

我国研究炎性肠病起步较晚, 在炎性肠病流行病学方面的资料较少, 而在溃疡性结肠炎发生癌变方面的数据更是只有零星的报道。瑞金医院回顾了近 10 年来就诊的 513 例炎性肠病患者, 其中包含 242 例溃疡性结肠炎患者。在随访的 10 年期间溃疡性结肠炎患者中有 4 例发生了癌变, 4 例出现了癌前病变, 结直肠癌变和癌前病变的发生率皆为 1.65%, 而克罗恩病患者中则无结直肠癌变和癌前病变的发生^[3]。这与国际上的报道类似, 但随访样本数有限。通过多因素 Logistic 回归分析发现体重下降、其他并发症和频繁复发为最相关的风险因素。香港威尔斯亲王医院对 1985-2006 年的 172 例溃疡性结肠炎患者进行了随访, 他们发现在随访期仅 1 例患者癌变^[4]。

2 美沙拉嗪对溃疡性结肠炎相关结直肠癌变的化学预防作用

流行病学资料显示普通人群规律服用非甾体消炎药(如阿司匹林)对结直肠癌的发生具有化学预防作用, 大约可以减少 50% 的患癌风险, 其主要通过抑制散发性结直肠癌形成过程中高表达的 COX-2 通路。在炎性肠病患者, 癌变过程早期也会诱导 COX-2 表达, 因此抑制其表达将是有效的化学预防策略。然而, 迄今未有应用 COX-2 抑制药作为 IBD 相关结直肠癌变的化学预防药的报道, 这可能是临床医师担心服用 5-ASA 患者同时服用

COX-2 抑制药会进一步抑制前列腺素合成, 进而加重病情(如末端回肠炎的复发和肠道的再出血)。

柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine, SASP)是一种特殊的非甾体消炎药, 在溃疡性结肠炎中广泛应用。来自芝加哥大学的 Lashner 等^[5]开展的一项队列研究最早提及 SASP 具有化学预防作用, 该研究纳入了结直肠癌筛查项目的 90 例全结肠炎患者, 结果发现因对 SASP 过敏而未服用的患者出现了更高的癌变率 ($OR=11.71$, 95% $CI:1.65\sim83.1$)。更大样本数的研究来自 1994 年瑞典学者 Pinczowski 等^[6]开展的一项病例对照研究, 共纳入了 3112 例 UC, 选择其中服用 SASP 的 102 例结直肠癌(color-ectal cancer, CRC)病例和 196 例对照, 发现长期服用 SASP(>3 个月)具有明显的保护性作用 ($RR=0.38$ 95% $CI:0.2\sim0.69$), 该保护作用与疾病的活动度无关。而且可能存在一种趋势, 在活动性病变中 SASP 更具有保护作用, 通过多因素分析, 当校正疾病活动度时 SASP 的保护强度不受到影响。英国 Moody 等^[7]探讨了长期服用 SASP 对溃疡性结肠炎自然病程的影响, 纳入 1972-1981 年诊断病程 >10 年的 UC 患者, 回顾性比较 UC 患者中 SASP 服用者与未服用者发生 CRC 的风险。结果表明 168 例中, 3% 规律服药者发生癌变, 而不规律服药者为 31% ($P<0.001$)。

5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)是阿司匹林衍生物, 应用于 IBD 的治疗有 50 余年, 在肠道黏膜内被快速完全地代谢为无活性的 5-N-acetylsalicylate。英国 Eaden 等^[8]开展的一项病例对照研究, 包括 102 例 UC 癌变患者和配对 102 例 UC 患者。结果发现规律服用美沙拉嗪具有明显的保护作用, 减少患癌风险 75% ($OR=0.25$, 95% $CI:0.13\sim0.48$, $P<0.0001$)。当分析单一用药和剂量关系时发现每天剂量 >1.2g 时减少患癌风险 91% ($OR=0.09$, 95% $CI:0.03\sim0.28$, $P<0.0001$)。Tang 等^[9]报道 >4.5g 剂量时减少 97.6% 的患癌风险。来自芝加哥大学的病例对照研究纳入了 26 例 UC 相关性异型增生或肿瘤患者和配对的 96 例对

照患者。每天服用 $\geq 1.2 \text{ g}$ 5-ASA 可明显降低癌变风险 ($OR: 0.28, 95\% \text{ CI}: 0.09 \sim 0.85$)。该项研究同样表明至少在统计学意义上增加剂量与癌变风险下降相关^[10]。也有研究得出相反的结论。Bernstein 及其同事利用加拿大 Manitoba 州的人群数据库进行了一项基于人群的病例对照研究, 未能得出 5-ASA 是有效化学预防药的结论。然而, 仅 40% 的病例和 30% 的对照者有服用 5-ASA 的病历记录, 而且疾病的严重程度以及家族史也未能阐明^[11]。Ullman 等^[12]也报道 5-ASA 的化学预防作用暂不明确。针对流行病学数据的不一致, Velayos 等^[13]做了荟萃分析, 纳入 9 篇文献, 3 篇队列研究, 6 篇病例对照研究, 共 334 例结直肠癌 (CRC) 患者, 140 例异型增生者; 5 篇研究单独报道了 CRC 终点, 2 篇研究分别报道了 CRC 和异型增生终点, 2 篇报道了 CRC 和异型增生的混合终点事件; 所有数据分析后为同源的, 汇总分析显示 5-ASA 具有保护 CRC 的作用 ($OR = 0.51, 95\% \text{ CI}: 0.37 \sim 0.69$), 联合终点 ($OR = 0.51, 95\% \text{ CI}: 0.38 \sim 0.69$)。虽然仅只有两篇评价了异型增生的终点, 但是, 未能显示 5-ASA 与异型增生的风险无关 ($OR = 1.18, 95\% \text{ CI}: 0.41 \sim 3.43$)。

3 美沙拉嗪对溃疡性结肠炎相关结直肠癌化学预防的分子机制

3.1 影响细胞周期进程

细胞周期调控是维护基因组稳定性的保护机制之一, 通过特异的关卡蛋白介导, 细胞周期化提供一个修正、改变或破坏在转录水平和翻译水平上出现异常的机会。最近的研究表明 5-ASA 可以在不同的水平干预细胞周期, 5-ASA 通过阻滞 S 期 and 上调 Chk1 和 Rad17 表达, 进而抑制结肠癌细胞的增殖。5-ASA 激活复制关卡, 进而延长复制时间和改善 DNA 复制保真性, 减少突变率^[14]。该效应为非 p53 依赖性, 然而 5-ASA 干预会导致 p53 的 Ser15 位点的高度磷酸化。重要的是, 5-ASA 苯环中的氨基酸基团为提高复制保真性的关键所在。p53 激活癌症细胞的表皮生长因子受

体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 表达, 以及 EGFR 功能为细胞周期进程所必需的。因此不难联想到 5-ASA 介导的 P53 磷酸化与 EGFR 存在联系。Monteleoni 基团的发现表明 5-ASA 通过增加 SH-PTP2 磷酸酶抑制 EGFR 通路^[15]。众所周知, EGFR 为癌症治疗的重要靶点之一。因此推测 5-ASA 抑制 EGFR 通路同样也能诱导凋亡。事实上, 最新研究揭示 5-ASA 能够触发 caspase 依赖性和非依赖性的凋亡途径, 该效应与细胞倍增时间和 5-ASA 的浓度相关^[16]。因此增殖较慢的细胞推迟 5-ASA 诱导的 S 期阻滞。Koelink 等^[17]发现 5-ASA 的剂量也会影响细胞的反应。在 CaCo-2 细胞中观察到 caspase-3 活性、多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 裂解和 caspase-8 活性显著增加也进一步支持 5-ASA 可以抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡。在真核细胞, cyclin/CDK 的激活为细胞进入特定分裂期所必需的, 因此阻断细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 的激活为抗癌策略之一, 5-ASA 介导的 β -catenin 抑制, 进而下调 cyclin D1、c-met 和 c-Myc。Cdc25A 通过控制 S 期监测点决定基因组的稳定性, 为一限速癌基因, 最近在结肠癌细胞中被发现为 5-ASA 作用的靶点。5-ASA 负调控 Cdc25A 蛋白表达, 延迟结直肠癌进展。该调控非依赖 CHK1 和 CHK2, 而是由 26S 蛋白酶体通路介导的。有趣的是, 维生素 K 类似物抑制 Cdc25A 活性后诱导强而延迟的 EGFR-MAPK 通路激活, 进而抑制转录因子 CREB 和 C-MYC, 以及 Cdc25A 和 cyclinD1 水平的下降。

3.2 清除活性氧和氮代谢物

5-ASA 是一个非常有效的 ROS 清道夫, 而且抑制自由基产生。因为炎症和炎症相关癌变伴随 ROS 的积聚, 当 5-ASA 应用于 IBD 时可以有效地预防之。虽然炎症是癌变的一个重要的生物危险因素, 但是直至最近炎症的严重程度才与癌变联系起来。5-ASA 及其代谢物 5-N-acetylsalicylate 具有显著的 $\cdot O_2^-$ 清除效应。内源性化合物 (维生素 C、半胱氨酸、谷胱甘肽) 使 5-ASA 生成氧化性 5-ASA,

从而保持药物在组织中药效。5-ASA 的抗氧化作用也表现在铜离子介导的 LDL 氧化。而且,大鼠中的研究表明 5-ASA 影响炎症诱导,促进黏膜愈合和减少试验诱导的结肠炎的组织炎症。联合 N-acetylcysteine (NAC), 5-ASA 减少氮生成和抑制 iNOS 的活性。5-ASA 对血红素氧合酶(heme oxygenase, HO-1)的表达和活性的作用在 TNBS 诱导的结肠炎中得到了评估^[18]。HO-1 通过内源性的抗氧化和抗炎物质调节结肠炎症。肠腔内给予 5-ASA 可以诱导结肠组织中 HO-1 蛋白的表达和刺激 HO-1 酶活性,表明 5-ASA 在体内可能通过上调 HO-1 的表达和活性发挥其结肠内抗氧化和抗炎作用。5-ASA 可以诱导线粒体跨膜电位的消失和增加 ROS 生成^[16]。5-ASA 预防结肠癌变的机制之一集中在线粒体,涉及线粒体蛋白向胞质的转移以及 caspases-3 的激活。同时,5-ASA 可以保护辐射诱导的 ROS 产生和组织损害。有学者评估了 5-ASA 预防小鼠骨髓中电离辐射的作用。5-ASA 预先处理后减少电离辐射引起的胃肠道和造血细胞的细胞死亡。5-ASA 防止电离辐射引起的抗氧化酶的消耗和脂质过氧化,可能通过猝灭羟基。其中的机制被认为涉及抑制染色体畸变和增加 P53 和 P21 蛋白的表达。

3.3 影响 TNF- α 、TGF- β 和 NF- κ B 通路

TNF- α 和 TGF- β 为具有多功能促炎细胞因子,在脂质代谢、血凝固、胰岛素抵抗和内皮细胞等发挥作用。在人结肠上皮细胞中,5-ASA 抑制 NF- κ B 亚单位 P65 上的 ser536 位点磷酸化,同时还能抑制其他因子(白细胞介素)激活的 I κ B/NF- κ B 信号。5-ASA 减少血 IL-1 β 生成、组织中 NF- κ B 表达、IL-1 β 诱导的 I κ B 激酶激活和随后的 I κ B 降解和 P65 核内积聚^[19]。NF- κ B 介导的基质金属蛋白酶(MMP)表达在肿瘤发生中扮演了主要的角色。5-ASA 通过 NF- κ B 介导的信号通路抑制 MMP 表达。TNF- α 通过启动细胞内信号级联反应,导致 NF- κ B 的释放和 COX-2 激活,从而在 IBD 抗炎治疗中发挥作用。5-ASA 阻断 COX-2 依赖性和非依赖性的肿瘤细胞生长。还能抑制 TNBS 诱导的

TNF- α 过表达和 TNF- α 或 IL-1 β 诱导的 COX-2/PGE2 的合成。5-ASA 抑制 IL-1 刺激 NF- κ B RelA/p65 磷酸化^[20]。

TGF- β 家族是一类在肿瘤形成中的自分泌和旁分泌发挥重要作用的细胞因子。包括各种 TGF- β 蛋白,该家族还包括 BMP、activins 和相应的受体。最近发现 5-ASA 可以抑制 CRC 细胞中 TGF- β_1 信号的反应性(通过抑制 ALK-5 和 Smad 核移位),而对 BMP 通路无影响。同样还抑制 TGF- β 靶基因 PAI-1。

3.4 影响 Wnt/ β -catenin 通路

Wnt 信号通路在胚胎发育过程中发挥作用,当异常激活时,也会有利于肿瘤形成。这也就是为什么建议通过干预经典的 Wnt/ β -catenin 通路来预防或治疗大肠癌的原理。5-ASA 通过 PP2A 来干预 Wnt/ β -catenin 通路。在正常的分裂细胞中 Wnt 是缺失的, β -catenin 被多蛋白复合体(包括 GSK3 β 、axin、casein kinase 1 和 APC)磷酸化,随后发生移位,并在核内降解。然而,在肿瘤形成过程中,Wnt 结合 Frizzled/LDL 受体复合物,使 GSK3 β 失活, β -catenin 在胞质中积聚。5-ASA 通过 PP2A 是 β -catenin 磷酸化,从而减少其在核内表达。最近还有研究表明 5-ASA 涉及 E-cadherin 家族成员 protocadherin 的表达,它能灭活细胞膜上 β -catenin。Wnt/ β -catenin 通路调控抑癌基因 PPAR- γ 的表达,5-ASA 上调 PPAR- γ 表达,并作用于其活性中心^[21]。有趣的是,5-ASA, SASP 和罗格列酮显著减少细胞内 TC22 的表达。TC22 在所有的结直肠癌中表达,而在正常的结肠上皮细胞中不表达。由此说明 TC22 为 PPAR- γ 所调控,且可以将 PPAR- γ 作为新抗癌和抗炎靶点。另外一个抑癌基因 APC,为 Wnt/ β -catenin 通路的主要负性调控因子 APC 功能丧失导致 β -catenin 的积聚,为肿瘤发展的早期事件。Koelink 等^[22]在新的 Fabp1Cre Apc15lox 小鼠模型(模拟散发性结直肠癌)探讨了 5-ASA 对结直肠癌发生的作用,结果发现 5-ASA 灌肠并不减少该模型的散发性肿瘤的发生率。

3.5 抗感染作用

越来越多的证据表明 *E. coli* 在克罗恩病致病的重要因素,一些黏附性 *E. coli* 分离物能够入侵结肠息肉和结肠癌,进而激活 toll-like receptors, TNF, IL-8 and NF- κ B 信号通路。5-ASA 以剂量依赖性形式抑制黏膜 *E. coli* 触发的 MAPK 依赖性 IL-8 释放,而且可以减少细菌侵入^[23]。虽然 5-ASA 抗菌作用的准确机制尚不明确,5-ASA 可以下调细菌基因表达暗示肠道细菌也是 5-ASA 作用的靶点。

4 展望

从临床观点来看,如果将 5-ASA 直接作为预防 UC 癌变的预防药物,仍然有很长一段路。首先,需要开展一些前瞻性研究来进一步增加目前的回顾性分析的证据;其次,从机制研究来看,虽然相关的数据非常多,依然还不清楚 5-ASA 激发了多少的代谢物,以及它们的准确药动学。因此,今后可以在以上方面进一步阐明美沙拉嗪在溃疡性结肠炎相关结直肠癌变中的作用。

【参考文献】

- [1] Gyde S, Prior P, Dew MJ, et al. Mortality in ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 1982, 83(1 Pt 1): 36-43.
- [2] Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis [J]. *Gut*, 2001, 48: 526-535.
- [3] Zhao YJ, Yuan YZ. Clinical study of the relationship between inflammatory bowel diseases and colorectal neoplasms [J]. *J Dig Dis*, 2009, 10: 113-117
- [4] Chow DK, Leong RW, Tsoi KK, et al. Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104: 647-654.
- [5] Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL, et al. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. A case-control study [J]. *Gastroenterology*, 1989, 97: 255-259.
- [6] Pinczowski D, Ekblom A, Baron J, et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study [J]. *Gastroenterology*, 1994, 107: 117-120.
- [7] Moody GA, Jayanthi V, Probert CS, et al. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with

- treatment in Leicestershire [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1996, 8: 1179-1183.
- [8] Eaden J, Abrams K, Ekblom A, et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14: 145-153.
- [9] Tang J, Sharif O, Pai C, et al. Mesalamine protects against colorectal cancer in inflammatory bowel disease [J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55: 1696-1703.
- [10] Rubin DT, Djordjevic A, Huo D, et al. Use of 5-ASA is associated with decreased risk of dysplasia and colon cancer (CRC) in ulcerative colitis [abs] [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124: A: 279.
- [11] Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, et al. Does the use of 5-aminosalicylates in inflammatory bowel disease prevent the development of colorectal cancer [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98: 2784-2788.
- [12] Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6: 1225-1230.
- [13] Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 1345-1353.
- [14] Gasche C, Goel A, Natarajan L, et al. Mesalazine improves replication fidelity in cultured colorectal cells [J]. *Cancer Res*, 2005, 65: 3993-3997.
- [15] Monteleone G, Franchi L, Fina D, et al. Silencing of SH-PTP2 defines a crucial role in the inactivation of epidermal growth factor receptor by 5-aminosalicylic acid in colon cancer cells [J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13: 202-211.
- [16] Fina D, Franchi L, Caruso R, et al. 5-aminosalicylic acid enhances anchorage-independent colorectal cancer cell death [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42: 2609-2616.
- [17] Koelink PJ, Mieremet-Ooms MA, Corver WE, et al. 5-aminosalicylic acid interferes in the cell cycle of colorectal cancer cells and induces cell death modes [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16: 379-389.
- [18] Horváth K, Varga C, Berkó A, et al. The involvement of heme oxygenase-1 activity in the therapeutic actions of 5-aminosalicylic acid in rat colitis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 581: 315-323.
- [19] Joo K, Lee Y, Choi D, et al. An anti-inflammatory mechanism of taurine conjugated 5-aminosalicylic acid against experimental colitis: taurine chloramine potentiates inhibitory effect of 5-aminosalicylic acid on IL-1 β -mediated NF κ B activation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 618: 91-97.

质子泵抑制剂的临床应用和潜在不良反应

【作者】 郭津生

复旦大学中山医院消化科 (上海 200032)

【摘要】 质子泵抑制剂(PPIs)为酸相关消化系统疾病治疗带来了里程碑式的进步,目前已成为最广泛使用的处方药物之一。尽管一般被认为有非常好的安全性,但不恰当使用还是可能引起一系列的不良反应,如增加感染风险、影响维生素和矿物质吸收、引起高促胃液素血症和停药后“酸分泌反弹”、以及影响其他药物的代谢等,并使医疗费用增加。本文就其临床潜在的不良反应做一综述,旨在指导临床应正确认识和使用该类药物。

【关键词】 质子泵抑制剂; 药物不良反应; 临床应用

【中图分类号】 R975.6

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-03-0014-03

胃酸分泌是受神经和激素调节的复杂现象,壁细胞质子泵(H^+ , K^+ -ATP 酶)的刺激是酸分泌的最后步骤,特异、定向阻断这一步骤的质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs),成为抑制胃酸分泌的最强大的药物。PPIs 为酸相关消化系统疾病治疗带来了里程碑式的进步。

1 质子泵抑制剂的临床应用

目前 PPIs 已成为食管反流性疾病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)的主要治疗药物,能缓解 80% 的患者的症状和改善生活质量^[1],其中包括典型的食管内症状如反酸、烧心和不典型的食管外症状如咽喉(沙哑、时常清喉)和呼吸道症状(慢性咳嗽、哮喘);此外对食管损伤(包括溃疡)的治愈率达 80%~85%,可减少如食管炎、溃疡、食管狭窄和 Barrett 食管以及不典型增生和腺癌并发症的发生^[2-3]。PPIs 的使用也使消化性溃疡(包括胃溃疡和十二指肠球部溃疡)的治疗获得显著改善^[4];PPIs

是抗幽门螺杆菌联合治疗的主要药物之一,也是有效预防和治疗非甾体消炎药上消化道不良反应的重要药物。在溃疡出血的治疗中,与 H_2 受体拮抗药相比,PPIs 减少再出血、手术以及重复内镜治疗的需要,在极高危患者中减少死亡率的发生^[5-6]。

2 PPIs 的种类

奥美拉唑是首个运用于临床的 PPIs,自 1979 年合成和生产使用至今已有 20 多年的历史,其他 PPIs 如兰索拉唑、潘托拉唑、雷贝拉唑和埃索美拉唑也在近年来生产和上市。结构上 PPIs 均含有一个苯并咪唑环和一个吡啶环,但在特殊的侧环结构上是不同的。不同的 PPIs 在药动学、药效学、受食物和胃酸的影响程度、以及潜在的药物相互作用是不同的。对可获得的研究的仔细评估发现雷贝拉唑和埃索美拉唑比其他 PPIs 具有更快速的抑酸效果;且雷贝拉唑比其他 PPIs 较少依赖于个体的遗传成分,因此个体间差异少且更容易获得预期效果。

[20] Egan LJ, Mays DC, Huntoon CJ, et al. Inhibition of interleukin-1-stimulated NF- κ B RelA/p65 phosphorylation by mesalamine is accompanied by decreased transcriptional activity[J]. J Biol Chem, 1999, 274:26448-26453.

[21] Jansson EA, Are A, Greicius G, et al. The Wnt/ β -catenin signaling pathway targets PPARGamma activity in colon cancer cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102:1460-1465.

[22] Koelink PJ, Robanus-Maandag EC, Devilee P, et al. 5-Aminosalicylic acid inhibits colitis-associated but not sporadic colorectal neoplasia in a novel conditional Apc mouse model[J]. Carcinogenesis, 2009, 30:1217-1224.

[23] Subramanian S, Rhodes JM, Hart CA, et al. Characterization of epithelial IL-8 response to inflammatory bowel disease mucosal E. coli and its inhibition by mesalamine[J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14:162-175.