

秃发、皮肤脱色、乏力等。急性硒中毒时，其呕吐物具有大蒜样臭味<sup>[9]</sup>。

参考文献

[1] 胡可等. 医师进修杂志, 1991, 14(2): 32  
 [2] 许士凯. 抗衰老药物的药理与应用. 第1版. 上海中医学院出版社, 1987, 75~94  
 [3] 周玫等. 生理科学进展, 1934, 15(4): 348  
 [4] 胡锦心. 药学通报, 1983, 23(4): 204

[5] 周袁. 健康报, 1985年12月5日  
 [6] parks DA, et al. surgery, 1983, 94(3): 415  
 [7] Frost DV, et al. Ann Rev Pharmacol, 1975, 15: 259  
 [8] 匡中梁. 微量元素与人体健康. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 1981. 13~17  
 [9] 董亲颐译, 药学期报通讯, 1991, 9(2): 3

## 抗溃疡疗法的进展

孙莲娜 译 魏水易 校

传统的抗溃疡药(见表 I), 尤其是H<sub>2</sub>-受体拮抗剂和质子泵抑制剂, 抑制胃酸产生并有效地促进溃疡痊愈。多年来, 抑制胃酸一直是治疗十二指肠和胃溃疡的主流。事

实上, 这些药确有成效, 尤其H<sub>2</sub>-受体拮抗剂雷尼替丁1991年以 30.23 亿美元名列药品销售首位。

表 1. 正在采用的抗溃疡药

疗法	复发率	幽门螺旋杆菌根除率	注释
抗酸药	高	无	治疗未确诊胃痛的一线药, 缓解症状
H <sub>2</sub> -受体拮抗剂	高	无	仍为消化性溃疡的首选药
质子泵抑制剂	高	??	愈合明显比H <sub>2</sub> -受体拮抗剂高
硫糖铝	高	无	另一常用治疗方法
铋制剂	低	10%?	可能引起铋中毒
三联疗法	低	60—80%	通常为双枸橼酸三钾铋盐和两种抗生素联用, 注意中毒和依从性低的问题

虽然这些药有效地促进了溃疡愈合, 但复发率约80%, 必须进行长久的周期或维持治疗。

### 一、常规疗法面临的挑战

为解决复发问题, 人们开始寻求新的治疗方法。在发现幽门螺旋杆菌是十二指肠溃疡的病因后, 研究重点转移到幽门螺旋杆菌的根除方式上。

目前, 根除幽门螺旋杆菌最常用的方法是三联疗法, 它的根除率为60—80%, 并可将来常规治疗的复发率(80%) 减至0—20%。但有近30%的用药病人出现不良反应, 明显破坏了病人对治疗的依从性。因此, 不能期望三联治疗产生临床试验中见到的根除螺旋杆菌及降低复发率的理想疗效。消化道溃疡这一难题还未解决, 常规抗溃疡药制造商仍有

机会将其产品打入市场。

## 二、质子泵抑制剂的前景

在幽门螺旋杆菌理论被广泛接受前, 奥美拉唑和其他质子泵抑制剂有取代 $H_2$ -受体拮抗剂, 成为一线抗溃疡药的迹象。然而该领域的开发研制活动进展得相当缓慢(见表2)。

把重点放在质子泵抑制潜在的抗幽门螺旋杆菌活性上是一条可行的开发途径, 但没有突破, 确切地说, 研制活动集中在以下方面。

- 短效药物, 如E-3910[Eisai; Ⅲ期临床]
- 可逆药物, 如lansaprazole[Takeda]

目前的目标是开发高效并能降低促胃酸激素长时间维持高浓度危险的药物。希望通过降低促胃酸激素的浓度, 减少不良反应(如肠嗜铬细胞瘤)的发生。

因同样目的正在开发的药物包括Smith-kline Beecham公司的SK&F96067[Ⅱ期临床]和SK&F97574[Ⅰ期临床], pantoprazole[Byk Gulden; Ⅲ期临床], TU199[Tokyo Tanabe; Ⅰ期临床], Upjohn公司开发的一系列药物正处于临床前研究阶段。

质子泵抑制剂的优点是奥美拉唑与其他抗溃疡药联用可清除幽门螺旋杆菌。最近一项研究表明, 奥美拉唑20mg, 一日两次和羟羟氨苄青霉素500mg, 一日四次, 连续服用两周成功根除幽门螺旋杆菌达到82.8%。

进行此项研究的德国Essen大学Dr J Labenz及其同事称: “我们提出的两周治疗方案已接近溃疡病药物治疗的理想境界。”

过去的研究表明奥美拉唑与羟羟氨苄青霉素合用有不同的临床效果。Dr Labenz认为这可能由于奥美拉唑的重复使用降低了细菌对羟羟氨苄青霉素的敏感性。在其研究中, 奥美拉唑和羟羟氨苄青霉素合用达两周之久。

表2. 抗溃疡药开发一览表(近似数字)

剂型	临床前	Ⅰ期临床	Ⅱ期临床	Ⅲ期临床
$H_2$ -受体拮抗剂	6	—	3	5
质子泵抑制剂	3	3	2	2
其他	26	4	7	8

## 三、 $H_2$ -受体拮抗剂的前景

既有质子泵抑制剂和幽门螺旋杆菌根除疗法的竞争, 又面临西米替丁专利到期,  $H_2$ -受体拮抗剂的前景不太乐观。但开发第二代药物以及新药的活动正方兴未艾。

- 长效制剂——FRG-8813[Fujirebio; Ⅲ期临床], Z-300[Zeria; 临床前]
- 增加效能——ebrotidine[Ferrer; Ⅲ期临床], IF-066[Taisho, Ⅱ期临床]
- 新制剂——鼻嗅剂[Nasteeh; 临床前], 与多聚丙烯酸盐多聚物结合[Reckitt & Colman; Ⅲ期临床], 雷尼替丁渗透泵释放剂[Phoenix; Ⅲ期临床]

另外, Glaxo公司正着手一项令人振奋的研究, 可使 $H_2$ -受体拮抗剂具有根除幽门螺旋杆菌的活性。此药名为 bismutrex [Ⅲ期临床], 由雷尼替丁与枸橼酸铋反应制得。对自愿受试者的24小时抑酸作用与单独服用雷尼替丁效果相似。另外一项研究表明, 此药物对阿斯匹林所致胃粘膜损伤的确有保护作用。

$H_2$ -受体拮抗剂制造商的另一个选择是将其产品发展为非处方药物。这一构想已在美国Home药厂(尼扎替丁), Glaxo公司(雷尼替丁), Yamanouchi公司(沙莫替丁), Smith kline Beecham公司(西米替丁)和 Merck公司(法莫替丁)实施。在某些情况, 非处方药品仅用于治疗返流型食道炎和胃炎。

$H_2$ -受体拮抗剂转为非处方药物, 很可能比仅做为处方用药时拥有更大的市场。这是因为病人将可能少看医生, 因此很少按处

方进行幽门螺旋杆菌的根除治疗。 $H_2$ -受体拮抗剂的非处方药物面临的一个最大难题是药物相互作用,如与茶碱或华法令的相互作用。

#### 四、减少市场销售不可避免吗?

积极研制开发常规抗溃疡药物时必须记住,如果一种确实有效的抗溃疡药物投入使

用,则九十年代末溃疡药市场将会全面缩减。在这种情况下,制药公司将为“偿还投资额不断减小”而战。因而,努力方向又将改变,返流型食道炎可能成为质子泵抑制剂和 $H_2$ -受体拮抗剂的主要适应症。

[INPHARMA 1993 5:3-4]

## 一项试验性研究——

### 小细胞肺癌患者按周增加剂量的化学疗法

曹颖瑛摘译 胡振林 刘恒升校

小细胞肺癌 (SCLC)是一种对放疗和联合治疗最敏感的肿瘤。这些治疗方式具有较高的有效率,并且能显著延长病人存活期。在过去的十年里虽然人们进行了多种新的治疗试验,但是,均未能真正延长病人的存活时间,故需要采用新的战略改善结果。增大剂量这个概念尤其具有吸引力。在乳房癌的化疗中,Hrynink和Bush早已提出了增大剂量的重要性。在化疗中,某些药物的剂量强度对于有效率及存活期影响是很大的。

为了评估按周增加剂量化疗法的可行性,作者在未经治疗的SCLC病人中展开一个类似于COPE(顺铂、长春新碱、阿霉素和鬼臼乙叉甙)治疗方案的实验性研究。另外,为防止细胞毒性药物诱发的发热性中性粒细胞减少症和增加化疗剂量强度,同时给予了重组人粒细胞集落因子rhG-CSF。

病程分为局限性疾病LD(即肿瘤只限于单侧胸廓,包括双侧纵膈与锁骨结节)和扩散性疾病(ED)(癌细胞已扩散到上述部位以外,或病人有恶性胸膜渗漏)。用病人治疗过程中记录下的最大等级毒性,按照WHO

标准的级别和类型分类并报告。

17例病人的平均随访时间为22.8个月(范围15.4~26.1)。在7例病人中,2例(29%)显效,4例(57%)好转。1例(第7人)因治疗无效,用鬼臼乙叉甙和顺铂治疗后改用放疗。2例(第1和第6人)化疗后,进行了切除手术,现已恢复健康。3例(第一、四、五例人)接受了60GY的胸部照射。LD病人平均有效期(显效或好转)现已超过14.3个月(范围3.7~26.1),平均存活期目前已超过20.5个月。在10例ED病人中,有3人(30%)显效,6人(60%)好转。1例(第17例)无效,在7例疗程后拒绝接受进一步治疗。平均有效期为5.6个月(范围3.4~20.4),平均存活期8.1个月。

17例病人中有11例死亡,6例存活。7例复发(4例在原发部位,3例脑部转移),其中1例(第10例)接受了预防性头部照射(PCI)。

完成12周期化疗方案病人平均治疗时间为13周(范围12~17)。使用rhG-CSF的为13周(范围12~16),不用rhG-CSF的为14周(范围13~17),( $P>0.1$ )。

为判断使用rhG-CSF对化疗药物的剂