

免疫功能的影响:本文Ⅰ组、Ⅱ组的病例治疗前均作 OT(旧结核菌素)试验(1:5000),Ⅰ组治疗后 8/14 例呈强阳性、2/14 例阳性、4/14 例仍呈阴性反应;Ⅱ组治疗后有 4/12 例呈阳性反应、8/12 例仍呈阴性反应, $P < 0.05$ ,差异显著,但  $C_3$  测定Ⅰ组、Ⅱ组共 26 例,前后对比无明显差异  $P > 0.05$ 。

疗效:Ⅰ组 14 例中显效 6 例,有效 6 例,无效 2 例,总有效率达 85.7%;Ⅱ组 12 例中显效 3 例,有效 6 例,无效 3 例,总有效率 75%,说明Ⅰ组的疗效优于Ⅱ组。

(四)药物的毒副作用:COHP 方案联合化疗其作用较为缓和,药物的毒副作用均有不同程度的消化道反应,恶心、呕吐、腹胀、厌食、腹泻等症状,本文Ⅰ组的病例消化道反应轻微,Ⅱ组消化道反应较为明显,部分患者还有脱发,本文Ⅰ组、Ⅱ组各占 30%;50%患者在化疗 d5 后开始脱发,15~30%全部脱光,导致脱发的药物主要是 CTX(环磷酰胺),本文Ⅰ、Ⅱ组治疗前后均无发现明显的肝、心、肾、骨髓等损害。

### 三、讨论

(一)重组白介素-2(rhIL-2)是强效免

疫功能增强剂,具有活化 T 细胞,促进淋巴细胞生长、分化,激化抗肿瘤杀伤细胞,调节免疫系统的功能和细胞因子的产生,临床上单用小剂量 $< 3$  万 U,抗肿瘤作用差,大剂量 $> 15$  万 U,对肾癌、黑色素瘤、消化道肿瘤、淋巴瘤 20%有效,国内报告对急性白血病亦有效。rhIL-2 与化疗药物同时应用可促进化疗药物抗肿瘤的疗效,提高缓解率,延长生存期。本文实践证明治疗组的疗效优于对照组,说明中等剂量 rhIL-2 与化疗药物同时应用可加强药物抗肿瘤作用,调节免疫功能,减轻化疗药物的毒副反应,而且 rhIL-2 对人体主要脏器无明显损害,可以配合推广应用。

(二)rhIL-2 若给肿瘤患者或健康人先注射 1wk 后用血细胞分离机采集血中淋巴细胞在体外与 rhIL-2 混合培养 3~4d,其中部分淋巴细胞转化为具有杀伤能力抗肿瘤作用的 LAK 细胞,把 LAK 细胞再回输给肿瘤患者,同时应用 rhIL-2,可取得较好的疗效,故 rhIL-2 是一种有效、低毒,安全的肿瘤辅助治疗的细胞因子。

## 胃食管反流性疾病的药物治疗

梁宇峰

(解放军第 292 医院 北京 100026)

**摘要** 本文综述了近年来出现的治疗胃食管反流性疾病的药物,如西沙必利、红霉素、思密达等的作用机理、用法用途、疗效观察及副反应等,并与临床上的习惯用药如多潘立酮、雷尼替丁、法莫替丁等做了比较,认为新药的确有疗效可靠、作用强大、副作用少或价廉等优点,体现了药物发展的特色。

**关键词** 胃食管反流性疾病;西沙必利;红霉素;思密达;四逆散

胃食管反流性疾病(Gastroesophageal reflux disease;GERD)属于胃动力障碍性疾病,临床上较常见。按其影响因素可分为食管外与食管内的反流;食管外因素有胃食管角、膈

肌作用、胃贲门粘膜作用、腹段食管、膈食管膜等;食管本身的因素有食管下括约肌(LES)、食管清酸功能、食管粘膜上皮抗酸作用等<sup>[1,2]</sup>,其中最主要的是食管下括约肌。

当这些因素被干挠破坏时,可出现 GERD。目前临床上出现的不少新的疗效较好的药物,综述如下:

### 一、西沙必利

英文名 cisapride。西安杨森制药有限公司的商品名为普瑞博斯;托兰特制药公司的商品名为优尼必利。是新型第三代全胃肠道动力药。国外 70 年代合成,系苯甲酰胺的衍生物,起源于普鲁卡因酰胺。其作用机制是作用于胃肠壁纵形肌和环形肌层之间的肠肌丛神经节细胞,使之增加乙酰胆碱的生理释放,从时间上与数量上促进胃肠道动力,增加胃窦收缩,改善胃窦-十二指肠的协调性,从而改善胃肠功能。它不是一种系统性胆碱能药物,不具有直接的乙酰胆碱特性,不作用于乙酰胆碱酯酶,不与多巴胺受体或毒蕈碱受体结合,仅作用于胃肠道的 5-HT<sub>4</sub> 受体。对中枢神经系统内分泌功能无影响。因此西沙必利不同于甲氧氯普胺与多潘立酮,不会发生锥体外系反应与血浆催乳素水平的变化。经猫实验揭示<sup>[3]</sup>,西沙必利可增强电刺激引起食管肌的振幅。静注西沙必利 0.15mg/kg,15min 可使 LES 压力明显上升,于 1h 作用达高峰,较基础压力上升 120%,食管蠕动振幅较基础值增高 80% 以上。对离体的豚鼠回肠有收缩作用,对豚鼠结肠产生紧张性收缩;对狗进食时或各餐间均能促进肠道收缩与蠕动,增强结肠动力与运输。以上表明,西沙必利从食管到结肠均有动力作用,是一种全消化道促动力药。药代动力学研究表明<sup>[4]</sup>,西沙必利口服后 98% 与血浆蛋白结合,绝对生物利用度 40~50%,2h 达峰浓,半衰期为 7~10h,10mg 肌注后,达峰时间 26±2min,半衰期为 8.3~15h,由尿、粪排泄。餐前服药血浓峰值 60±7ng/ml,较餐前 2h 服用生物利用度提高 30%,而对食管通过时间和食管收缩幅度无明显影响,使口-回肠通过时间缩短,增加胃收缩力,促进液体和固体的排空。临床常用量为 15mg/d, tid, 餐前服

用。有人联用西沙必利和洛赛克(西沙必利每日 15mg,分 3 次服用;洛赛克每日 20mg,晨服)治疗胃食管反流性疾病<sup>[5]</sup>,疗效优于洛赛克和西沙必利单用,且临床症状中恶心呕吐消失最快,胃镜下粘膜愈合率最高,明显缩短疗程。吗丁啉的胃促动力作用仅作用于胃及十二指肠,而红霉素在结肠无促动力作用,故西沙必利是目前临床上最优秀的全胃肠道促动力药。也有报道西沙必利可治疗糖尿病神经原性膀胱<sup>[6]</sup>。副反应不常见,偶有腹绞痛、肠鸣、腹泻、嗜睡、乏力、头痛等,尚有引起尖端扭转型室性心动过速和出现肌阵挛性抽搐等报道<sup>[7,8]</sup>。

### 二、红霉素

近年来国内外在动物及人类研究证明,红霉素在低于常规抗感染剂量时,具有明显的胃动素受体激动作用<sup>[9]</sup>。胃动素是启动消化间期综合肌电(IMC)和造成 IMC III 相的激素,而 IMC 具有肠道清道夫的美称,能促使胃内不能消化的大颗粒固体食物排空。经实验证实,红霉素可抑制<sup>125</sup>I 标记的胃动素及兔十二指肠平滑肌的结合。目前认为红霉素是与胃动素受体结合后依赖于钙离子系统而起效的。另一种机理认为,红霉素的促小肠动力作用,是通过刺激神经丛中乙酰胆碱的释放,促进神经丛中 P 物质的合成,刺激胃肠道中胃动素的释放而起作用。红霉素能增加 LES 的压力,且能增加食管各段的收缩时间,对食管、胃小肠均有作用。在治疗反流性食管炎实验中<sup>[10]</sup>,29 例病人随机分为两组:16 例静滴红霉素 150mg,13 例给予安慰剂,分别测定食管下括约肌压力,结果红霉素组为 +0.637±0.49KPa,安慰剂组为 -0.017±0.098KPa。红霉素组症状改善明显。对于胃肠障碍型非溃疡型消化不良的临床观察中<sup>[11]</sup>,服用小剂量(每次 0.125g,每日 3 次,疗程 3wk)为治疗组,与吗丁啉对照组(每次 10mg,每日 3 次,疗程 3wk)比较。结果显示,治疗组总有效率 87.5%,对照组

总有效率 85%, 无明显差别 ( $P > 0.05$ ), 但从患者食欲改善、易饥情况看, 治疗组优于对照组。另外, 红霉素尚可治疗胆运动障碍、胃轻瘫、假性肠梗阻、便秘等, 偶见有上腹部牵扯样不适等副作用。而且其价格相对低廉, 在临床上有着广阔的应用前景。

### 三、思密达

英文名为 Smecta, 是 1990 年引入我国的消化道粘膜保护剂。为双八面蒙脱石, 具有层纹状结构及非均匀性电荷分布, 具有极大的表面积, 组分为氧化硅和氧化铝, 有加强、修复、保护消化道粘膜屏障的作用, 对消化道内病毒、病菌及其毒素有较强的选择性固定、抑制作用, 对消化道粘膜有很强的覆盖能力, 且不进入血液循环系统。用于治疗胃食管反流、食管炎时, 饭后服用; 用于治疗胃炎、结肠炎时饭前服用; 治疗各类腹泻时在两餐之间服用。有报道治疗成人反流性食管炎 922 例和儿童反流性食管炎 101 例<sup>[12]</sup>, 有效率分别为 88.07% 和 87.13%; 天津第一中心医院报道 56 例反流性食管炎, 思密达治疗组显效率为 76.7%, 法莫替丁组为 50%, 二者合用的显效率为 87.5% ( $P < 0.05$ ); 金华消化病中心报道思密达治疗 30 例, 症状缓解快, 8wk 的内镜愈合率为 63%, 优于藻酸盐制剂。

### 四、四逆散

四逆散源于《伤寒论》。李岩等人对其拆方研究中发现<sup>[13]</sup>, 四逆散增强胃肠动力主要是由于柴胡、枳实作用。其合煎剂作钡胃全排空及钡前端至回盲部时间明显缩短, 对胃肠动力的调整作用与西沙必利相近; 芍药甘草汤为调合剂, 对胃肠动力的作用与阿托品相似。说明柴胡枳实可促进胃排空及小肠推

动功能, 且两药合煎的作用大于分煎合用。提示可在此基础上开发出作用更强的中药。

此外, 在临床应用多年的多潘立酮、雷尼替丁、法莫替丁等也有较可靠的疗效。但相比之下, 新产品具有作用强、疗效可靠、副作用少等优点, 且红霉素价廉, 可得到较高的疗效价格比。从开发的前景看, 西药具有较大的局限性, 且代价高昂; 相对来讲, 中草药有得天独厚的条件, 开发相对容易一些, 且副作用小, 具有广阔的前景。

### 参考文献

- [1] Rochter JE, et al. Gastroesophageal reflux. *J Am of Internal Medicine*, 1982;91(1):94
- [2] 连至诚等. 消化道生理学. 第一版. 中山大学出版社, 1990;80
- [3] 汪鸿志. 西沙必利的促全胃肠道动力作用. *中华消化杂志*, 1996;16(4):187
- [4] 王家珑. 新一代全胃肠道动力药——西沙必利. *临床内科杂志*, 1996;13(3):2
- [5] 刘建华. 洛赛克联用西沙必利治疗胃食管反流性疾病的临床观察. *胃肠病和肝病杂志*, 1996;5(1):77
- [6] 谢颖光等. 西沙必利治疗糖尿病神经原性膀胱. *新药与临床*, 1996;15(2):116
- [7] 杜军. 西沙必利引起尖端扭转型室性心动过速. *国外医学药学分册*, 1996;23(1):56
- [8] 李正飞. 服 5mg 西沙必利出现肌阵挛性抽搐 1 例. *新药与临床*, 1996;15(1):61
- [9] 姚光弼. 思密达临床应用评价. *中华消化杂志*, 1996;16(4):226
- [10] Weber FH, et al. Amotilin agonist and gastrointestinal prokinetic agent. *Gastroenterology*, 1993;104:485
- [11] 陈克威. 红霉素的促动力作用与应用. *中国医院药学杂志*, 1996;16(4):179
- [12] 郝丽萍. 小剂量红霉素用于胃肠运动功能障碍型非溃疡型消化不良的临床观察. *胃肠病和肝病杂志*, 1996;5(2):50
- [13] 李岩等. 芍药甘草汤、四逆散对胃排空及小肠推进功能影响的拆方研究. *中华消化杂志*, 1996;16(1):18