

## · 药物评价 ·

## 非酸性的前体药物与非甾体抗炎药诱导的胃部疾患

陶学斌 陈新生译 郑钦岳校

大量证据表明,服用非甾体抗炎药(NSAIDs)可引起胃部疾患,特别是对老年人。一般认为这是NSAIDs抑制了对胃具有保护作用的前列腺素的局部合成所致。NSAID胃部疾患可有包括糜烂和症状明显的出血性溃疡在内的多种类型。由于全世界约有3千万病人经常在服用NSAIDs,因此,此副作用不容忽视。

对这种治疗副作用,医学界已推出了数种解决办法。这包括合并应用且受体阻断剂(例如西米替丁和雷尼替丁)或补充对胃具有保护作用的前列腺素(例如米索前列醇,一种PGE<sub>2</sub>类似物)现又提出了解决此问题的另一方法,即使用NSAIDs的前体药物。那布麦酮(Nabumetone,商品名Relifex)是一个例子,该药本身基本无NSAIDs活性,而其在肝脏的主要代谢产物6-甲氧基-2-萘醋酸(6-MNA)却是一种强NSAID。因此,那布麦酮在肝内经第一关卡后被代谢为活性代谢物,结果胃仅受活性NSAID的全身浓度作用。

现有会议报告了应用那布麦酮作为一前药治疗方法以减少NSAID有关的胃肠道副作用的例子。

英国Blower博士概要指出了那布麦酮胃部副作用的药理基础。他强调:那布麦酮与大多数的其它弱酸类NSAIDs不同,它既非酸类也非碱类,并且,此前药与其它NSAIDs还有一点不同,那就是它仅为一种极微弱的环氧酶抑制剂。在考虑NSAID胃部疾患的病因时,这些特性是重要的。NSA-

IDs引起胃部副反应的机制如下:

### 1. 直接局部作用

少量的酸性NSAIDs通过胃粘膜吸收,在胃粘膜它们可进一步离子化。动物实验已表明:这种“离子阱”可使离子滞留很长时间,并使胃粘膜的阿司匹林浓度达到血浓度的40倍。这种酸性NSAIDs的离子化是由于从胃腔(pH 1~2)到胃粘膜(pH 2~7)以及到胃上皮(pH 7~7.4) pH值逐渐趋碱之故。那布麦酮是非酸性的,因此,不会发生这种离子化现象,这可解释其为何具有高治疗指数(抗炎/胃刺激)。此外,由于那布麦酮在胃内不解离且水溶性差,因此它在胃内无明显吸收。

### 2. 间接局部作用

这类胃刺激作用是由于含NSAIDs或其活性代谢产物的胆汁返流入胃引起的。健康人,尤其是老年人可发生胆汁返流。数种NSAIDs如消炎痛、炎痛喜康、萘普生等可被分泌入胆汁,而6-MNA则可能不被分泌入胆汁。对此,有两点依据:1、动物实验中,在胆汁内检测不到6-MNA。2、在给予那布麦酮的同时给消胆胺或安慰剂,血清中6-MNA的浓度仍没有变化。与此相反,用其他NSAIDs合用可阻止这些药物肠肝循环的消胆胺组,则血清NSAIDs浓度明显下降。这种NSAIDs的胆汁返流现象也许还可解释为什么用消炎痛的栓剂也能引起胃部的损害。

### 3. 全身性毒性反应

幽门结扎的大鼠即使在十二指肠内滴注

高浓度的那布麦酮,也不会引起胃部的疾患,但其他NSAIDs则不然。也有人认为对前列环素(PGI<sub>2</sub>,一种对胃具有保护作用的前列腺烷)的合成抑制作用弱可能是其对胃毒性小的原因之一。此外,那布麦酮及其代谢产物对脂氧酶途径没有抑制作用。

Jeremy公布了那布麦酮与6-MNA的体外实验结果。实验具体分三部分:

### 1. 体外对大鼠胃粘膜前列腺素合成的影响

实验表明即使高于1 mmol/l的那布麦酮对大鼠和人胃粘膜的PGI<sub>2</sub>和PGE<sub>2</sub>合成也没有影响,而萘普生和消炎痛则可明显减少两者的合成。6-MNA对前列腺素合成的抑制作用较后两个NSAIDs弱,但在高浓度时也有较强的抑制作用。

### 2. 大鼠体内给药对胃粘膜PG合成的影响

用饲管法给予大鼠各种不同NSAIDs的混悬剂,并分别在给药后30分钟和2小时测定各药对胃粘膜前列腺素合成的直接局部作用和间接作用。结果表明:30分钟时,那布麦酮(80mg/kg)对胃粘膜前列腺素合成没有影响;而仅1~2.5mg/kg低浓度的萘普生和消炎痛却可减少PG的合成。在2小时时,大剂量的那布麦酮表现出一定的抑制作用(可能是因为6-MNA的生成),但无统计学意义;而消炎痛和萘普生则几乎完全抑制了PG的合成。

### 3. 体外对血小板聚集与血栓素A<sub>2</sub>合成的影响

萘普生和消炎痛均是血小板血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)合成的强抑制剂。6-MNA的作用较弱,但增加其浓度则也可获最大抑制作用。在富含血小板的血浆(PRP)中,抑制血小板聚集作用的强度顺序为:消炎痛>萘普生>6-MNA>>那布麦酮。

英国Bjarnason博士综合证据后指出,NSAIDs可改变小肠的通透性。他强调:大

多数临床医生认为NSAIDs引起的胃肠道副作用仅局限在胃部。然而,有些症状(如消化不良或缺铁性贫血)与内窥镜检查的结果或便血似乎并不相关。同时,大鼠动物实验结果也表明,小肠对NSAIDs比胃更敏感。例如,有报道表明,NSAIDs可致大鼠小肠产生类似于局部性回肠炎的溃疡性损伤。有人估计长期使用NSAIDs的病人,其各种肠道损伤的发病率分别为:

小肠炎: 70%

小肠出血: 70%

小肠蛋白缺失: 70%

回肠机能障碍: 60%

回肠狭窄: 约为1%

服用NSAIDs后数小时就可见小肠通透性增加。这种作用可能是由于抑制环氧酶活性而减少PG合成所致,因为在使用NSAIDs的同时服用前列腺素能阻止这种副作用的发生。服用NSAIDs小肠可受到NSAIDs的持续作用,这是因为:

1. 服用NSAIDs后,在小肠腔形成局部高浓度;

2. 吸收后全身的药物浓度虽低,但维持时间长;

3. 含有NSAIDs的胆汁返流入小肠。该机制很重要,因为在胆管结扎后,静注NSAIDs并不引起小肠的损伤。

在最近的一项临床研究中,让12位健康志愿者分别服用消炎痛(50mg/次,3次/天)或那布麦酮(1g,夜间顿服),在给药前及给药一周后,分别检测小肠的通透性。结果表明:消炎痛对同位素标记的甲基葡萄糖的主动转运没有影响,但可增强同位素标记的EDTA铬(细胞间转运的一种指示剂)的被动转运。那布麦酮对这两类转运均无影响。有人推测这种作用可能促进了毒素和抗原的吸收。但对NSAIDs诱导的小肠损伤的发生和持续的机制,目前尚未弄清。

Shorrock博士讨论了NSAIDs对胃粘

膜功能的影响。他认为,胃粘膜的保护胃体作用主要由以下几种成分或功能构成:

1. 粘液——碳酸氢盐屏障;
2. 表面活性磷脂层;
3. 细胞及其紧密连接;
4. 细胞再生或修复。借助这一功能,损伤的粘膜可在1~2小时内得以复原。
5. 粘膜血流;
6. 合成具有保护作用的PGs

几项人体研究证明,消炎痛可以大大降低胃碳酸氢盐的分泌,而那布麦酮只有微弱的降低作用(无统计学意义),对服用消炎痛(150mg/d)或那布麦酮(1g,夜间顿服)28天的36位自愿参试者进行内窥镜检查表明:服用消炎痛后24小时就可引起胃粘膜损伤,7天后损伤最严重,到了第28天,大部分的胃粘膜损伤复原,说明胃粘膜对NSAIDs有一定程度的适应性。而那布麦酮组在24小时时仅出现轻微的胃部损伤,要明显比消炎痛弱( $P < 0.001$ )到第7天损伤有加重趋势,但仍无统计学意义。少数病人服用那布麦酮后发生食道炎,这可能是因服药时饮水太少,由药片的物理作用引起的。实验研究还表明,消炎痛尚可引起胃粘膜血流量明显减少,它与胃粘膜损伤有关。但服用那布麦酮,则整整28天始终未见粘膜血流量的明显变化(由激光技术检测)。此外,消炎痛还引起胃粘膜处pH的升高,这可能是由碳酸氢盐自受损粘膜处被动扩散所致,而那布麦酮则并不引起pH的变化。前已提及,米索前列醇(一种PGE<sub>1</sub>类似物)可保护胃部避免NSAIDs诱导的损伤,但对十二指肠效果不佳;相反,雷尼替丁对十二指肠有保护作用,但对胃的保护作用则较差。

Stockley博士讨论了甾体抗炎药与非甾体抗炎药对中性白细胞趋化性的作用。在一项对健康志愿者的体内实验中,服用地塞米松后24小时可降低中性白细胞的趋化性,而服用那布麦酮或消炎痛后14天才具有这种作

用。这些结果提示:NSAIDs与甾体抗炎药不同,它们可能仅对成熟的中性白细胞起作用。

在一项70~94岁的健康老年人服用消炎痛(25mg/次,3次/天)或那布麦酮(1g,夜间顿服)的临床研究中,消炎痛可引起血浆中尿素和肌酐浓度显著升高,而那布麦酮则无此作用。同时检测血清中前列腺素的浓度,可以发现两者对前列腺素合成的抑制作用是相同的。这说明降低环氧酶的活性可能不是引起血浆中尿素和肌酐浓度升高的唯一原因。一般认为在有并发症或体液丢失过多的情况下,老年人的肾功能损伤与NSAIDs的使用有相当大的临床相关性。但另有报道,老年人及早停止NSAID治疗,其肾功能可恢复正常。

Fehiuy在一项临床研究中比较了那布麦酮和双氯高灭酸钠缓释剂(Voltarol Retard, CIBA-GEIGY)对骨关节炎的疗效。在这项为期六周的研究中,有122例病人接受那布麦酮(1g,睡前顿服),121例病人接受Voltarol Retard(100mg,睡前顿服)。六周后的结果表明:两种药物改善患者疼痛、晨僵及机能活动等各种临床症状的疗效没有差别。虽然Voltarol在第14天时更为有效,但抱怨该药引起消化管副作用的病人也明显增多( $P < 0.03$ )。该研究还提示,使用负荷量的那布麦酮可帮助更快地达到稳态疗效(通常需3~4天)。

虽然,那布麦酮上市后的独立监督研究尚未完成,但Jenner简要总结的阶段性的结果分析表明,该药的不良反应较少,仅见预期的胃肠道反应,无严重的不良反应。然而,最终评价尚有待于包括以其他NSAIDs为一个对照组的整个研究的完成。此外,NSAIDs对骨和软骨生化代谢(包括前列腺素的作用)的影响尚需进一步探讨。

[Prostaglandins Leukotriens and Essential Fatty Acids《前列腺素白三烯和必需脂肪酸》37.215, (英文)1989]