维普资讯 http://www.cqvip.com



(16)
92,17(1)
63-66

胶体铋，药效学

# 胶体铋的药效学研究

第一医院内科 唐承薇 刘新才

R975.6

中图分类号 R975.6

铋化合物用于临床治疗已有一个世纪，以往大多作为消化系疾病的症状治疗，不被人们重视。自从新型铋制剂——胶体铋 Colloidal bismuth) 问世以来，铋化合物的临床应用有了新的突破，主要在消化性溃疡的治疗方面取得了显著效果。胶体铋又称三钾二枸橼酸铋 (Tripotassium dicitroto bismuthate, TDB，是枸橼酸铋盐的复合物。国外片剂商品名De—Nol，中文译音为得乐。

近年来，国内外关于TDB的药理作用机理及临床疗效等方面的研究取得了不少进展，使该药成为治疗消化性溃疡及慢性胃炎的主要药物之一。

## 药物作用机理

实验资料[1]表明TDB促进溃疡愈合与胃酸无直接关系，它既不中和胃酸，也不影响胃酸分泌，其药理作用机制主要有以下几方面：

1. TDB在酸性条件下，pH<5发生沉淀，由于沉淀中含有游离的羧基和铋离子，对蛋白质具有高度亲和力。当沉积于溃疡基底面，与溃疡坏死组织中的蛋白质和氨基酸等物质螯合，形成一层蛋白——铋复合物，覆盖于溃疡表面，阻断胃酸、胃蛋白酶对胃粘膜的自身消化，而起到保护作用。这是目前多数学者[2-5]公认的主要作用机理。koo[6]等用20只大鼠诱发慢性胃溃疡后，给予TDB治疗，然后将鼠致死，鼠胃用Castel试剂（主要成份为硫酸马钱子碱）染色，显微镜下观察，见铋剂以红黄色沉淀物粘附于溃疡基底层，而溃疡周围正常组织则无铋剂粘附。也有学者用电镜观察到铋剂沉着于溃疡表面。

2. 杀灭幽门螺旋菌 (Helicobacter Pylori HP)。研究资料[7]表明，HP与消化性溃疡、慢性胃炎的发病有密切关系，可能系消化性溃疡的条件致病菌。杀灭HP可促进溃疡愈合、减少其复发率。TDB是目前公认的杀灭HP的有效药物，主要是通过包裹HP菌体，干扰HP代谢，破坏细菌壁，使HP死亡。在众多治疗消化性溃疡药物中，唯有TDB能杀灭HP，而副反应小，故在80年代末，该药成为国际医学界推崇的较为理想的治疗消化性溃疡药物。

3. 大量研究表明，TDB对胃粘膜屏障具有保护作用。该药可与粘液蛋白结合成粘液样的保护层，可保护胃粘膜；也有学者[8]发现TDB可通过促进前列腺素合成而保护胃粘膜；Hinsull[9]用安慰剂作为对照，发现TDB可促进胃粘膜上皮细胞的再生，而减轻乙醇对粘膜的损伤；Slomiany等[10]发现HP滤液中含有脂酶及磷脂酶A，可溶解胃粘膜表面的脂质，损伤胃粘膜屏障，TDB可降低HP滤液中脂酶及磷脂酶A的活性，保护胃粘膜免受脂溶性物质破坏。

维普资讯 http://www.cqvip.com

## TDB抗溃疡的动物实验研究

经动物实验证明，TDB能加速急性胃溃疡愈合。wilson[11]给急性溃疡的大鼠每天分别以32、16和8mg/kgTDB治疗，3组溃疡的愈合时间分别为20—25，25—30和30—35天，而对照组则需40天。我院郑济芳等所作的动物实验也表明，TDB可预防实验大鼠急性溃疡的发生[12]。

## TDB治疗消化性溃疡的临床研究

近10余年来，TDB作为治疗消化性溃疡（pu）的主要药物之一，而广泛应用于临床，从世界各地大量临床研究资料表明，TDB对pu的近期愈合率可达60—96%，显著高于安慰剂，与$H_2$受体拮抗剂对pu的近期愈合率无显著差别。重庆医科大学附一院临床药理研究室于1978年合成TDB，临床疗效与国外文献报道一致。国内外TDB治疗pu的临床资料见表一及表二。

表1 TDB治疗胃溃疡的临床疗效

| 作者 | 治疗 | 病例数 | 溃疡愈合率(%) 4周 | 6周 |
|---|---|---|---|---|
| Paullus[13] | T | 193 | 96 | |
| Sechaud[14] | T | 41 | 93 | |
| Boyes[15] | T:P | 10:10 | 90:30 | |
| Lee[16] | T:P | 20:17 | 85:29 | |
| Poulantzas[17] | T:P | 10:6 | 90:33 | |
| Sutton[18] | T:P | 25:25 | 72:36 | |
| Tytgat[19] | T:P | 50 | 61:18 | |
| 郑[20] | T:P | 30:25 | | 87:24 |

注：T：TDB　　P：安慰剂

$H_2$受体拮抗剂因其治疗pu疗效确切、愈合率高而被视为评定其它治疗pu药物的金标准。在不少临床研究中发现，某些对$H_2$受体拮抗剂无效的pu病例，改用TDB后，

表2 TDB治疗十二指肠溃疡的临床疗效

| 作者 | 治疗 | 病例数 | 溃疡愈合率(%) 4周 | 6周 |
|---|---|---|---|---|
| Lee[16] | T:P | 9:10 | 89:20 | |
| Paccini[21] | T:C | 8:9 | 63:89 | |
| Marrin[22] | T:C | 38:37 | 66:60 | |
| Aceves[23] | T:C | 15:11 | 60:64 | |
| Shreeve[24] | T:C | 24:24 | 75:54 | |
| Lazzaroni[25] | T:C | 20:20 | 75:75 | |
| Oosthoek[26] | T:C | 23:21 | 57:38 | |
| Ward[27] | T:C | 19:18 | | 74:83 |
| Kang[28] | T:C | 26:26 | | 96:96 |
| Vantrappen[29] | T:C | 14:14 | | 86:86 |
| Moshal[30] | T:C | 27:24 | | 89:92 |
| Bianchi Porro[31] | T:C | 19:20 | | 79:75 |
| Hamilton[32] | T:C | 41:39 | | 80:74 |
| Ward[33] | T:R | 38:37 | 66:76 | |
| Bianchi Porro[34] | T:R | 49:50 | 84:68 | |
| Lee[35] | T:R | 58:59 | 90:81 | |
| 郑[12] | T:P | 21:25 | | 80:44 |

注：T：TDB　　P：安慰剂　　C：甲氰咪胍　　R：雷尼替丁

维普资讯 http://www.cqvip.com

溃疡得以愈合，可能与TDB独特的抗HP作用有关[36]。

pu的复发仍是目前治疗的难点，$H_2$受体拮抗剂虽对溃疡愈合率高，但停药后80—90%在1年内复发。TDB短期治疗（4—6周），停药后1年的复发率为40%[37]，显著低于$H_2$受体拮抗剂，其机理可能与消灭胃内HP，保护胃粘膜屏障有关，也可能是不影响胃酸分泌，停药后无胃酸反跳现象的缘故。

## TDB应用的副反应

TDB为无毒化合物，Wilson[3]给大鼠TDB0.2ml/log，每天3次(相当于体重70kg的人每天服6,300ml)而未见毒性作用，胃粘膜大体与显微镜检查均无异常发现。Wieriks[1]等对家犬饲以TDB 160、320或640mg/kg/d（约相当于成人治疗量的2、4、8倍），在3个月治疗中，以原子吸收光谱法监护血、尿铋浓度，最后测定各脏器组织铋含量，发现血铋浓度，稳定在3—14μg/L，尿铋浓度较高（5mg/L以上），测定组织的铋含量，显示肾组织含铋量最高，脑组织极低，说明肾脏为铋的主要排泄器官，同时也否定了Burns等[38]认为铋导致脑病的可能性。应该强调，由于铋主要由肾脏排泄，因而肾功能不良者忌用TDB。Tytgat等[19]测定患者TDB治疗前后的血、尿铋浓度，在疗程末的最高血铋浓度为13μg/L（远低于安全浓度50μg/L），尿铋为26—650（多数<100）μg/L，说明TDB治疗的患者，仅有少量铋吸收并从尿中排泄。

各家报告所见副作用甚少，少数患者对液体制型感药味不良或服药后舌面染黑。多数患者出现黑粪，应向患者说明，黑粪并非消化道出血所致。长期用TDB治疗，未发现对血象及肝肾功能产生不良影响。

TDB经过近10多年的广泛临床应用，被证明是一种治疗pu有效而副反应少的药物。由于其保护胃粘膜屏障的独特功能，可用于治疗急、慢性胃炎、预防pu复发。

## 参 考 文 献


[1] Wieriks J, et al. Scand J Gastroenterol 1982; 17 (suppl 80):11

[2] Koo J, et al. Gastroenterol 1982; 82(5):864

[3] Wilson TR. Postgrad Med J 1975; 51 (suppl 5):18

[4] Bank S. Clin Gastroenterol 1973; 2 (3):379

[5] Lee SD. Scand J Gastroenterol 1982; 17(suppl 80):17

[6] Koo J et al. IV Intern Conf for Exp Ulcer, Tokyo, Japan 1980; oct. 18

[7] 唐承薇. 临床内科杂志 1988; 5(2):4

[8] Malandrino S. Arzneim Forsch 1984; 34:30

[9] Hinsull SM. Gut 1990; 31(4):389

[10] Slomiany BL et al. Am J Gastroenterol 1989; 84(10):1273

[11] Wilson TR. Postgrad Med J 1975; 51 (suppl 5):22

[12] 郑济芳, 等. 重庆医药 1979; 10(6):22

[13] Paullus GE. Ind Med Surg 1966; 35 (1):21-23

[14] Sechaud R. Praxis 1980; 69(2):213

[15] Boyes BE. Postgrad Med J 1975; 51 (suppl 5):29

[16] Lee SP. Med J Aust 1977; 1(7):808

[17] Paulantes J Br J Clin Parct 1978; 32 (1):147

[18] Sutton DR. Gut 1982; 23(5):621

[19] Tytgat GNJ et al. Scand J Gastroenterol 1982; 17(suppl 80):31

[20] 郑济芳, 等. 新医学 1979; 10(10):480

[21] Paccini J, et al. Trib Med 1980; 2(1):30

[22] Martin DF, et al. Lancet 1981; 1:7

[23] Aceves BF, et al. Comp Invest Clin Latinoamer 1982; 2(suppl 1):55

[24] Shreeve DR, et al. Digestion 1983; 28

维普资讯 http://www.cqvip.com



(17)
92,17(1)
66-70

神经微丝，肿瘤，诊断，病理学诊断

# 神经微丝的结构、性质及其在肿瘤病理诊断中的应用

病理生理教研室 杨青峰 综述 范维珂 审校

R730.4

**中图分类号** R730.4

中间丝（Intermediate filament, IF）为细胞骨架成份之一，因直径（8—10nm）介于微丝和微管之间而得名[1]。中间丝有五种，分别存在于不同的组织细胞。它们是广泛存在于上皮细胞的角蛋白（Keratin），分布于间叶起源细胞的波形蛋白（Vimentin），发生于肌细胞的结蛋白（Desmin），胶质细胞特异的胶质纤维酸性蛋白（Glial fibrillary acidic proteins, GFAP）和仅存于神经细胞的神经微丝（Neurofilament, NF）。开始分化的胚胎组织和肿瘤组织中，仍然存在与相应正常组织一致的中间丝成份。由于中间丝的组织特异性分布，引起了细胞生物学、胚胎发生学、病理学工作者的广泛兴趣。根据组织中所含中间丝的不同，可以对肿瘤进行分类，并为肿瘤的诊断和鉴别诊断提供了病理学依据，为胚胎组织和培养细胞的分化表达提供了新的研究途径。

NF为神经细胞特有的中间丝成份，与微丝微管一起构成神经细胞的骨架系统，参与维持细胞形态，轴突运输等重要生理过程[2]。广泛分布于神经原组织，包括中枢神经系统、周围神经系统、神经内分泌系统的神经细胞胞体和突起，神经纤维，以及起源于神经原的肿瘤组织中，其它非神经组织NF则缺如[3,4]。自1971年Shelanski[5]首次从牛脑中分离出NF以来，NF的研究已相当广泛和深入，涉及到NF的结构组成，理化性质、生理生化特性与免疫学性质、基

(1):96
[25] Lazzaroni M, et al. Br J Clin Pract 1983; 38(3):379
[26] Oosthoek D, et al. J Drug Res 1983; 8(9):1555
[27] Ward M, et al. Med J Aust 1981; 1(2):383
[28] Kang JY, et al. Digestion 1982; 23(1):71
[29] Vantrappen G, et al. Gut 1980; 21:329
[30] Moshal MG, et al. S A Med J 1981; 70:420
[31] Bianchi Porro G, et al. Proceedings 7th World Congress of Gastroenterology, Stookholm, 1982, A 395, 99
[32] Hamilton J, et al. Gut 1984; 25; 40
[33] Ward M, et al. Soc Meeting Gastro-Ent Aus 1983
[34] Bianchi Porro G, et al. Gut 1984; 25: A565
[35] Lee FI. Lancet 1985; 1:1299
[36] Delle-Fave G. Digestion 1990; 46(2):65
[37] Bianchi Porrd G, et al. Scand J Gastroenterol 1986; 21(suppl 122):35

（收稿日期：1992—05—15）