

替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎100例

张翠萍, 孙学国, 赵清喜, 张琪, 孔心娟

张翠萍, 孙学国, 赵清喜, 张琪, 孔心娟, 青岛大学医学院附属医院消化科 山东省青岛市 266003
张翠萍, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系统疾病的临床研究。

作者贡献分布: 张翠萍对此文作主要贡献; 此课题由张翠萍, 孙学国, 赵清喜, 张琪及孔心娟设计; 研究过程由张翠萍, 孙学国, 赵清喜, 张琪, 孔心娟, 李蕾及张民生参与完成; 数据分析由张翠萍, 孙学国及赵清喜完成; 本论文写作由张翠萍, 孙学国完成。

通讯作者: 张翠萍, 266003, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学医学院附属医院消化科, jianyulu16@yahoo.com.cn

电话: 0532-82767938

收稿日期: 2007-10-16 修回日期: 2008-03-01

Efficacy of teprenone in treatment of chronic atrophic gastritis: an analysis of 100 cases

Cui-Ping Zhang, Xue-Guo Sun, Qing-Xi Zhao, Qi Zhang, Xin-Juan Kong

Cui-Ping Zhang, Xue-Guo Sun, Qing-Xi Zhao, Qi Zhang, Xin-Juan Kong, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Dr. Cui-Ping Zhang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, 16 Jiangsu Road, Qingdao 266003, Shandong Province, China. jianyulu16@yahoo.com.cn

Received: 2007-10-16 Revised: 2008-03-01

Abstract

AIM: To explore the clinical efficacy of teprenone in the treatment of chronic atrophic gastritis (CAG).

METHODS: A total of 100 patients with CAG were chosen by endoscopic examination. A random, prospective and self control method was used. *H pylori*-positive patients received routine sterilization first, and then all the patients took teprenone for 24 wk. The clinical symptoms before and 4, 12 and 24 wk after therapy were evaluated, and endoscopic examination was performed before and 12 and 24 wk after therapy for pathological observation.

RESULTS: Clinical symptoms were significantly different before and after treatment ($P < 0.05$). The endoscopic results, pathological findings before and after therapy also had significant dif-

ferences ($P < 0.05$). There were no marked differences in the above three aspects between *H pylori*-positive and -negative patients. After therapy, particles became thinner and metaplastic nodes diminished, together with obvious improvement of tissue pathology under endoscope.

CONCLUSION: Teprenone can relieve the clinical symptoms, endoscopic and pathological findings of CAG patients. Meanwhile, teprenone is convenient to use, with few side effects.

Key Words: Chronic atrophic gastritis; Teprenone; Therapy

Zhang CP, Sun XG, Zhao QX, Zhang Q, Kong XJ. Efficacy of teprenone in treatment of chronic atrophic gastritis: an analysis of 100 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(10): 1069-1073

摘要

目的: 探讨替普瑞酮对慢性萎缩性胃炎转归的作用。

方法: 选取内镜确诊慢性萎缩性胃炎患者100例, 幽门螺杆菌(*H pylori*)阳性者常规杀菌, 采用随机前瞻、自身对照方法, 所有患者常规服用替普瑞酮24 wk。对治疗前、治疗4、12、24 wk分别进行临床症状评分, 治疗前、治疗12、24 wk分别行胃镜检查并取标本行组织病理检查, 比较治疗前后变化。

结果: 治疗前与治疗4、12、24 wk临床症状评分差异有显著性($P < 0.05$), 治疗前与治疗后内镜下疗效差异有显著性($P < 0.05$), 治疗前与治疗12、24 wk组织病理检查差异有显著性($P < 0.05$); *H pylori*阳性组与阴性组以上3个指标治疗前后均无差异。治疗后患者临床症状减轻, 内镜下颗粒变细、化生结节减少, 组织病理情况改善明显。

结论: 替普瑞酮可显著改善慢性萎缩性胃炎患者的临床症状、内镜下表现及组织病理情况, 且服用方便、副反应少, 值得临床推广。

关键词: 慢性萎缩性胃炎; 替普瑞酮; 治疗

背景资料

随着年龄的增长, 慢性萎缩性胃炎(CAG)的发病率逐年升高, 50岁以上者可高达50%。慢性萎缩性胃炎与胃癌相关密切(慢性浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→不典型增生→胃癌)。从一级预防角度出发, 干扰阻断CAG的发生发展有重要的临床意义。

同行评议者
关晓辉, 主任医师, 吉林北华大学附属医院消化内科

相关报道
有报道替普瑞酮
能抑制化学致癌
剂N-甲基-N'-硝
基-N-亚硝基胍
(MNNG)诱导的胃
黏膜改变。

张翠萍, 孙学国, 赵清喜, 张琪, 孔心娟. 替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎100例. 世界华人消化杂志 2008; 16(10): 1069-1073
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1069.asp>

0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)系各种原因所致的慢性胃黏膜炎性病变及腺体萎缩^[1]. 在我国, 慢性胃炎发病率很高, 约占接受胃镜检查患者的80%-90%, 而1/3的慢性胃炎有萎缩性改变, 且随着年龄增长, 发病率逐渐升高, 50岁以上者发病率可达50%. CAG与胃癌特别是肠型胃癌的发生密切相关(慢性浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→不典型增生→胃癌), 严重危害人们的身体健康, WHO将其定义为胃癌前状态^[2]. 从胃癌一级预防的角度出发, 干扰阻断CAG的发生发展有重要的临床意义. 目前国内外尚缺乏有效逆转CAG病理改变的有效方法. 有报道替普瑞酮能抑制化学致癌剂N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(N-methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine, MNNG)诱导的胃黏膜改变^[3], 但对CAG的临床治疗缺乏大规模的临床验证, 本研究通过对替普瑞酮治疗100例CAG半年疗效观察, 以探讨CAG疾病的转归及行之有效的治疗药物.

1 材料和方法

1.1 材料 选择门诊经胃镜诊断为CAG^[4]患者100例, 男56例, 女44例, 年龄18-70岁, 其中*H pylori*阳性63例, *H pylori*阴性37例, 合并胆汁反流31例, 患者具有上腹痛、腹胀、反酸、嗝气、纳差、恶心和呕吐等症状中的2个以上症状, 评分 ≥ 4 分, 如有以下情况为排除标准: 伴有其他胃肠道疾患(如消化系恶性肿瘤、消化性溃疡等)、伴有全身性疾病如严重心肝肾功能不全、糖尿病、自身免疫性疾病等、妊娠或哺乳期妇女、试验前2 wk内曾服用影响本试验观察的药物(如质子泵抑制剂、 H_2 受体拮抗剂、抗酸剂和黏膜保护剂、抗生素、中药等)、过敏体质或对本试验用药过敏者、不能按期复诊或随访者. 入选前1 wk为洗脱期, 患者停用相关治疗药物. 替普瑞酮(selbex, 50 mg/片): 日本卫材株式会社生产. 服用方法: 50 mg/次, 3次/d, 每日早、中、晚餐后服用, 疗程24 wk. *H pylori*阳性患者先行根治治疗, *H pylori*根治采用标准的三联疗法(PPI+两种抗生素), 洗脱期1 wk后再给替普瑞酮治疗. XQ20型胃镜和CX40型显微镜(Olympus).

1.2 方法 采用随机前瞻、自身对照试验. 对入选患者作治疗前后自身比较, 治疗前及服药期间(服药wk 4、12、24)对患者上腹痛、腹胀、反酸、嗝气、纳差、恶心和呕吐7项症状进行评分, 治疗前及治疗后wk 12、24分别行胃镜检查及胃黏膜组织学检查. 胃镜下取黏膜呈细颗粒状、黏膜血管显露、色泽灰暗、皱襞细小的胃窦(距幽门2-3 cm的大弯和小弯)、胃体(距贲门8 cm的大弯和小弯)各2块、胃角1块. 对可能或肯定存在的病灶要另取. 标本要足够大, 达到黏膜肌层, 治疗后在此处复查. 病理下同一部位(胃窦或胃体, 胃角标本作胃窦计算)的2块或2块以上活检标本都有萎缩和/或肠化时可诊断为萎缩性胃炎; 如仅1块标本有萎缩和/或肠化, 应剔除. 如有胆汁反流则另外记录(胆汁反流的确定包括: 胃镜进入胃体可见黏液湖混黄, 含有大量胆汁, 胃体胃窦黏膜覆有胆汁黄染, 因恶心等原因出现的胆汁反流排除在外). *H pylori*检查送快速尿素酶试验和病理检查. 标本经40 g/L甲醛固定后, 常规包埋、切片、做嗜伊红染色、黏膜组织学分型.

1.2.1 疗效观察指标及评估标准: 年龄、性别、烟酒史, 既往详细的治疗经过, 非甾体消炎药的使用情况. 对上腹痛、腹胀、反酸、嗝气、纳差、恶心和呕吐7项症状的严重程度评分标准: 0分: 无症状; 1分: 偶有症状或症状较轻; 2分: 经常发生, 部分影响日常工作及生活, 药物能缓解; 3分: 症状严重, 影响日常工作及生活, 药物难以缓解. 根据积分变化率进行三级疗效评估标准: 显效: 临床症状消失或基本消失; 有效: 临床症状有所改善或明显减轻. 积分减少50%以上; 无效: 临床症状无改善或加重. 积分减少不足50%; 总有效率 = 显效率 + 有效率. 试验药物治疗中由患者每日在日记卡上记录临床症状(上腹痛、腹胀、反酸、嗝气、纳差、恶心和呕吐等).

1.2.2 胃镜下疗效评估: 胃镜下胃黏膜病变程度评价参考中华医学会消化内镜学分会2003大连全国慢性胃炎专题分类标准^[5], 即黏膜萎缩、黏膜呈颗粒状, 皱襞变平, 血管透见, 可有灰色肠上皮化生结节. 0分: 黏膜正常; 1分: 细颗粒, 血管部分透见, 单发灰色肠上皮化生结节; 2分: 中等颗粒, 血管连续均匀透见, 多发灰色肠上皮化生结节; 3分: 粗大颗粒, 皱襞消失, 血管达表层, 弥漫灰色肠上皮化生结节. 胃镜疗效评估标准: 痊愈: 积分降至0; 显效: 积分降至1或降低2分; 有效: 积分降至1分; 无效: 积分无变化或增加.

表 1 病理标准

病理	分级			
	0	1	2	3
黏膜炎症	无	<1/3黏膜	1/3-2/3黏膜	>2/3黏膜
活动性	无	轻	中	重
腺体数目减少	无	减少1/3以内	减少1/3-2/3	减少>2/3
肠上皮化生	无	轻	中	重
不典型增生	无	轻	中	重

1.2.3 胃黏膜病理组织变化: 采用2000全国慢性胃炎会议标准^[4]与新悉尼评分法^[6]并用. 观察黏膜炎症、炎症活动程度, 腺体数目、肠上皮化生及不典型增生并分别记为0分、1分、2分和3分. 病理疗效评估标准, 显效: 活动性炎症消失或炎症级别改善二级; 黏膜萎缩改善两个级别以上, 或改善两个级别同时伴肠化生和异型增生轻度改善以上; 或黏膜萎缩改善一个级别同时伴肠化生和异型增生的改善和消失. 有效: 活动性炎症级别改善一级; 黏膜萎缩、伴肠化生和异型增生三者之一有轻度改善. 无效: 病理无改善或加重. 总有效率 = 显效率 + 有效率(表1).

1.2.4 临床安全评估: 用药过程中记录所有不良事件, 并进行药物相关性分析.

统计学处理 计量资料以mean±SD表示, 采用非配对t检验或秩和检验. 安全性分析采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为有统计学意义, 以 $P<0.01$ 为有显著统计学意义.

2 结果

2.1 症状疗效评估 治疗后, 患者的上腹痛、上腹胀、反酸和暖气的症状积分较治疗前比较, 积分均明显降低, *H pylori*阳性组与*H pylori*阴性组在治疗前后其症状总积分差异没有统计学意义($P>0.05$). *H pylori*阳性组治疗前与治疗4、12、24 wk相比较其症状总积分差异具有统计学意义($P<0.05$), *H pylori*阴性组治疗前与治疗4、12、24 wk比较其症状总积分差异具有统计学意义($P<0.05$, 图1).

2.2 胃镜下疗效评估 肉眼: 胃黏膜变薄、平滑, 皱襞消失, 偶而出血、糜烂. 胃镜: (1)由正常桔红色变为灰色、灰绿色, (2)黏膜变薄, 局限性萎缩, 周围隆起, 境界清楚. (3)黏膜变薄, 黏膜下血管分支清晰可见(图2).

2.3 胃黏膜组织病理变化 *H pylori*阳性组: 治疗前与治疗12、24 wk其黏膜炎症差异具有统计学意义($P<0.05$), 活动性差异有统计学意

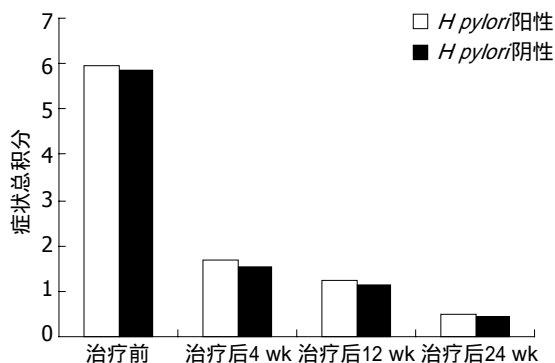


图 1 临床症状改善结果(总积分).

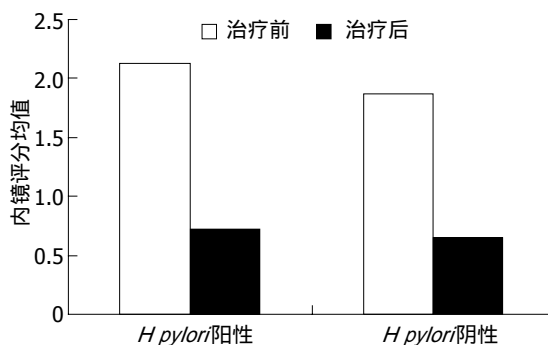


图 2 治疗前、后内镜改善结果.

义($P<0.01$), 腺体数目减少差异具有统计学意义($P<0.01$), 肠上皮化生差异具有统计学意义($P<0.01$), 不典型增生治疗前与治疗12 wk差异具有统计学意义($P<0.05$), 治疗后24 wk不典型增生病理评分为0(图3). *H pylori*阴性组: 治疗前与治疗12、24 wk其黏膜炎症差异具有统计学意义($P<0.05$), 活动性差异有统计学意义($P<0.05$), 腺体数目减少差异具有统计学意义($P<0.01$), 肠上皮化生差异具有统计学意义($P<0.05$), 不典型增生治疗前与治疗12 wk差异具有统计学意义($P<0.05$), 治疗后24 wk不典型增生病理评分为0(图3).

2.4 药物的副作用 在用药过程中仅有1例出现轻微腹泻、1例出现轻微头晕(继续用药症状消失)外, 未见其他毒副作用.

3 讨论

生理状况下, 胃黏膜不断受到各种物理和化学因子的损伤, 由于胃黏膜自身有一系列保护机制, 包括黏膜前、黏膜和黏膜后保护, 使得胃黏膜在形态和功能上能保持完整. 胃黏膜保护机制损害时, 即使各种损害因子无增强, 胃黏膜的形态和功能也可出现明显损害^[7]. 胃黏膜保护剂的基本作用机制分为防御因子增强型和炎症

创新盘点

本文采用随机前瞻、自身对照方法应用替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎患者100例, 疗程半年, 通过胃炎患者治疗前后临床症状的评价、内镜下表现及病理指标变化的比较, 探讨替普瑞酮对慢性萎缩性胃炎患者黏膜保护的作用.

应用要点
替普瑞酮可通过
诸如清除氧自由
基、刺激细胞生
长、促进内源性
PG的合成与释放
等多种机制保护
胃黏膜。

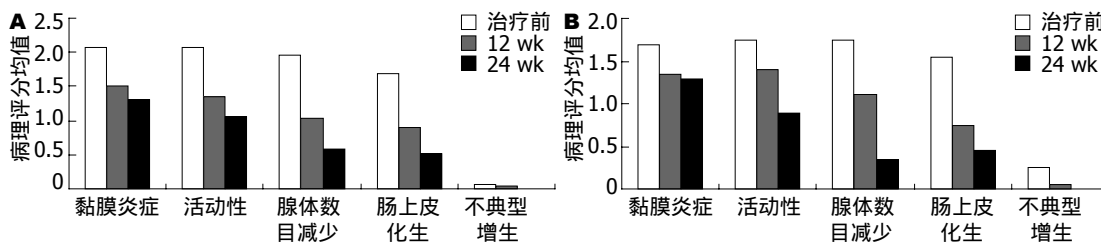


图3 治疗前后胃黏膜组织病理变化改善结果. A: *H. pylori*阳性组; B: *H. pylori*阴性组.

抑制型两大类, 防御因子增强型胃黏膜保护剂通过促进黏膜保护、促进组织修复、改善微循环、促进前列腺素及粘液系统合成分泌, 起到了对黏膜的直接或间接保护作用; 炎症抑制型胃黏膜保护剂通过抑制系列炎症反应、抑制中性粒细胞活化、抑制细胞因子作用、抑制活化炎症反应有害物质作用(如抑制*H. pylori*作用)、清除自由基、抗氧化作用, 降低或减小炎症反应损害起到黏膜保护作用. 动物实验和临床研究均证实替普瑞酮可以使慢性浅表性胃炎和*H. pylori*相关性胃炎组织学明显改善^[8-9], 保护胃黏膜使其免受激素诱导的胃黏膜损害^[10], 修复酒精损伤的胃黏膜促进胃溃疡愈合^[11-12]. 动物实验表明, 替普瑞酮可以清除黏膜上皮细胞内氧自由基, 对嗜中性粒细胞产生的超氧自由基有显著的抑制作用, 而且对细胞损害作用非常强的羟自由基也有消除作用^[13-14], 并通过刺激胃上皮细胞生长、血管生成及促进组织重建等, 直接刺激胃微小血管内皮细胞生长^[15]. 替普瑞酮不仅通过抗氧化作用对多种氧自由基产生的损伤具有抗损伤保护作用, 尚能通过促进胃黏膜内源性PG的合成释放^[16], 保护胃黏膜, 增加胃黏膜血流量, 同时具有增加胃黏液糖蛋白复合物、促进损伤部位单层上皮细胞迁移和增殖、增加胃黏膜中表皮生长因子及其受体的表达、降低中性粒细胞活性以及减少幽门螺杆菌激发的细胞因子的产生^[9,17-19]. 另有研究显示, 替普瑞酮可通过诱导热休克蛋白HSP70的表达而发挥黏膜保护作用^[20-21]. 然而, 由NSAID引起的胃黏膜损伤与PG水平降低有时并不同时发生^[22-23]. 因此, 目前替普瑞酮保护胃黏膜的具体机制尚未尽知, 有待进一步深入研究.

胃黏膜保护剂能明显增强胃黏膜保护能力, 有利于胃黏膜的修复, 因此越来越受到临床医师的重视. 慢性胃炎从黏膜表浅炎症到黏膜萎缩是一个渐进的过程, 有关致黏膜萎缩的机制尚不明确, 但胃黏膜致损因子的持续存在及防

御能力的恢复不良被认为是主要病因, 治疗的药物包括减少胃黏膜损害的药物和增强胃黏膜防御机制的药物两大类, 既往研究偏重于强调去除黏膜致损因子的措施在CAG干预治疗中的地位国内外大部分研究表明清除黏膜的攻击因素(如根治*H. pylori*治疗)可以减轻慢性胃炎的炎症程度^[24-25], 而这种治疗能否逆转萎缩或肠化的胃黏膜仍然存在很大的争议, 近来有国内外学者提出根除作为预防胃癌的措施关键是选择干预的适当时机, 当已有明显萎缩形成, 干预预防已为时过晚, 而有研究发现即使高度萎缩的胃黏膜, 还是存在一定自我更新的能力, 因此在CAG患者的胃黏膜内仍旧可能存在少量的具有分化增值能力的干细胞, 因此CAG仍有逆转的可能. 本研究重点观察替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎的疗效, 结果显示替普瑞酮可显著改善慢性萎缩性胃炎患者的上腹痛、上腹胀、反酸和嗝气的症状, 内镜下肉眼可见黏膜炎症消退, 胃黏膜病变区的慢性炎症和炎症活动程度均显著下降, 能有效的改善黏膜萎缩、使黏膜颗粒变细, 皱襞变大, 透见的血管减少, 灰色肠上皮化生结节变小变少. 有效的改善黏膜病理的炎症、炎症活动程度, 腺体数目、肠上皮化生及不典型增生等, 疗效远远优于传统的胃黏膜保护剂, 这与国内外报道的临床试验结果相一致^[26-27]. 替普瑞酮服用方便, 饭前、饭后服药生物利用度无明显差异, 且脏器选择性高, 主要分布在以胃黏膜为中心的消化管. 此外, 虽然曾有所致副作用的个案报道出现, 但总体副反应发生率很低^[28-29], 值得在临床进一步验证并推广应用.

4 参考文献

- Rugge M, Correa P, Dixon MF, Fiocca R, Hattori T, Lechago J, Leandro G, Price AB, Sipponen P, Solcia E, Watanabe H, Genta RM. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1249-1259
- 季加孚, 孟化. 胃癌的早期诊断. *腹部外科* 2006; 19: 262-265
- Miwa H, Nagahara A, Wada R, Hirai S, Endo

- K, Watanabe S, Sato N. Suppressive effect of tetraprenylacetone on gastric atrophy induced by short-term administration of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 613-618
- 4 中华医学会消化病学分会. 全国慢性胃炎研讨会共识意见. *中华消化杂志* 2000; 20: 199-201
- 5 于中麟. 慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗的试行意见. *中华消化内镜杂志* 2004; 21: 77-78
- 6 杉山, 敏郎, 姚桢. 慢性胃炎的新分类-悉尼系统与修订悉尼系统. *日本医学介绍* 1997; 18: 536-539
- 7 陈建民, 任建林. 胃黏膜保护剂临床应用进展. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2620-2622
- 8 Yang GB, Hu FL, Mu FH. Preventive effects of teprenone on gastric mucosal lesions induced by *Helicobacter pylori* in mice. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2006; 86: 992-995
- 9 Miyake K, Tsukui T, Shinji Y, Shinoki K, Hiratsuka T, Nishigaki H, Futagami S, Wada K, Gudis K, Iwakiri K, Yamada N, Sakamoto C. Teprenone, but not H2-receptor blocker or sucralfate, suppresses corpus *Helicobacter pylori* colonization and gastritis in humans: teprenone inhibition of H. pylori-induced interleukin-8 in MKN28 gastric epithelial cell lines. *Helicobacter* 2004; 9: 130-137
- 10 Lu B, Zhang L, Fan YH, Meng LN, Zhang S. Protection of gastric mucosa against steroids-induced damage by teprenone. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2005; 85: 2749-2753
- 11 Terano A, Shiga J, Mutoh H, Hiraishi H, Shiina S, Kurita M, Ota S, Itoh Y, Sugimoto T. Tetraprenylacetone promotes healing process of ethanol-induced gastric damage in the rat. *Jpn J Pharmacol* 1991; 55: 115-120
- 12 Terano A, Shiga J, Hiraishi H, Ota S, Sugimoto T. Protective action of tetraprenylacetone against ethanol-induced damage in rat gastric mucosa. *Digestion* 1986; 35: 182-188
- 13 Kobayashi T, Ohta Y, Yoshino J, Nakazawa S. Teprenone promotes the healing of acetic acid-induced chronic gastric ulcers in rats by inhibiting neutrophil infiltration and lipid peroxidation in ulcerated gastric tissues. *Pharmacol Res* 2001; 43: 23-30
- 14 Ohta Y, Kobayashi T, Inui K, Yoshino J, Nakazawa S. Protective effect of teprenone against acute gastric mucosal lesions induced by compound 48/80, a mast cell degranulator, in rats. *J Pharmacol Sci* 2003; 93: 337-346
- 15 Tatsuta M, Iishi H, Baba M, Iseki K. Geranylgeranylacetone attenuates suppression by *Helicobacter pylori* extract of human umbilical vein epithelial cell growth. *Hepato gastroenterology* 2004; 51: 1558-1560
- 16 Lü B, Zhang L, Fan YH, Meng LN, Zhang S. Protection of gastric mucosa against steroids-induced damage by teprenone. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2005; 85: 2749-2753
- 17 Watanabe S, Wang XE, Hirose M, Oide H, Kitamura T, Miwa H, Miyazaki A, Sato N. Effects of teprenone on gastric epithelial restoration in a rabbit cultured cell model. *J Gastroenterol* 1998; 33: 153-159
- 18 钱云, 姬健敏, 吴加国, 陈淑洁, 朱有法, 孙柯科, 邓燕勇, 陈况, 王良静, 刘玮丽. 胃粘膜保护剂对实验性胃溃疡愈合质量的影响. *浙江大学学报(医学版)* 2007; 36: 72-77
- 19 Saita H, Murakami M. Effect of teprenone on gastric mucosal injury induced by *Helicobacter pylori* in rats. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 1110-1114
- 20 张红艳, 吕农华, 谢勇, 陈江, 胡庆宏, 邵立健. 替普瑞酮对烧伤大鼠胃黏膜热休克蛋白和诱导型一氧化氮合酶表达的影响. *中华消化杂志* 2004; 24: 556-557
- 21 Endo S, Hiramatsu N, Hayakawa K, Okamura M, Kasai A, Tagawa Y, Sawada N, Yao J, Kitamura M. Geranylgeranylacetone, an inducer of the 70-kDa heat shock protein (HSP70), elicits unfolded protein response and coordinates cellular fate independently of HSP70. *Mol Pharmacol* 2007; 72: 1337-1348
- 22 Ligumsky M, Sestieri M, Karmeli F, Zimmerman J, Okon E, Rachmilewitz D. Rectal administration of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Effect on rat gastric ulcerogenicity and prostaglandin E2 synthesis. *Gastroenterology* 1990; 98: 1245-1249
- 23 Ligumsky M, Golanska EM, Hansen DG, Kauffman GL Jr. Aspirin can inhibit gastric mucosal cyclooxygenase without causing lesions in rat. *Gastroenterology* 1983; 84: 756-761
- 24 Lahner E, Bordi C, Cattaruzza MS, Iannoni C, Milione M, Delle Fave G, Annibale B. Long-term follow-up in atrophic body gastritis patients: atrophy and intestinal metaplasia are persistent lesions irrespective of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 471-481
- 25 Arkkila PE, Seppala K, Farkkila MA, Veijola L, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication in the healing of atrophic gastritis: a one-year prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 782-790
- 26 王丽敏, 傅文安, 赵杰. 替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎的疗效评价. *中国结合临床* 2006; 22: 318-319
- 27 Shirakabe H, Takemoto T, Kobayashi K, Ogoshi K, Kimura K, Nakamura K, Watanabe H. Clinical evaluation of teprenone, a mucosal protective agent, in the treatment of patients with gastric ulcers: a nationwide, multicenter clinical study. *Clin Ther* 1995; 17: 924-935
- 28 闵颖. 替普瑞酮致过敏性紫癜. *药物不良反应杂志* 2007; 9: 54-55
- 29 徐敏, 姜丽丽, 黄德华. 新型胃粘膜保护剂-替普瑞酮. *中国新药杂志* 2001; 10: 167-170

同行评价
本文探讨了替普瑞酮对慢性萎缩性胃炎转归的作用, 题目有一定特色, 条理清楚, 结果比较明确, 具有一定的科学性和可读性。

编辑 师忠芳 电编 何基才