



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101668522 B

(45) 授权公告日 2015. 06. 24

(21) 申请号 200780026340. X

A23L 1/00(2006. 01)

(22) 申请日 2007. 05. 22

A23L 1/30(2006. 01)

A23L 1/29(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 39/02(2006. 01)

20060501 2006. 05. 22 FI

A61P 25/32(2006. 01)

60/802, 120 2006. 05. 22 US

A61P 25/34(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2009. 01. 12

(56) 对比文件

CN 1486177 A, 2004. 03. 31, 权利要求 7-29,
说明书 7-10 页.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/FI2007/050287 2007. 05. 22

CN 1486177 A, 2004. 03. 31, 权利要求 7-29,
说明书 7-10 页.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02007/135241 EN 2007. 11. 29

US 6696262 B, 2004. 02. 24, 权利要求 1-19.

(73) 专利权人 拜奥希特公司

审查员 孟晋东

地址 芬兰赫尔辛基

(72) 发明人 O·索瓦尼米 V·萨拉斯普罗

M·马沃拉 M·萨拉斯普罗

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 刘冬 韦欣华

(51) Int. Cl.

A61K 31/198(2006. 01)

A61K 31/131(2006. 01)

A23L 1/305(2006. 01)

权利要求书3页 说明书27页

(54) 发明名称

用于结合胃中乙醛的组合物和方法

(57) 摘要

本发明涉及结合存在于胃、小肠和 / 或结肠中的乙醛的无毒性组合物。该组合物包含一种或多种含有一个或多个游离巯基和 / 或氨基的结合乙醛的化合物。该化合物与在胃肠道中起缓释所述化合物作用的无毒性载体混合。这些组合物特别对患有萎缩性胃炎或胃酸缺乏或胃酸偏低的患者有益。

1. 下述无毒组合物在制备用于降低有萎缩性胃炎或胃酸缺乏或胃酸偏低的人发生胃肠道癌的风险的药物中的用途,所述风险由乙醛引起,所述的组合物以单元或多元制剂形式结合存在于胃、小肠和 / 或结肠中的乙醛,其中所述组合物包含一种或多种结合乙醛的化合物,所述结合乙醛的化合物选自 L- 半胱氨酸、D- 半胱氨酸、D- 青霉胺、N- 乙酰基半胱氨酸、能够结合乙醛的这些化合物的盐,其中,所述组合物包括 1-40wt% 的一种或多种结合乙醛的化合物,10-50wt% 的在胃中不分解的聚合物和 20-70wt% 的填充剂,所述化合物与在胃肠道中起缓释所述化合物的作用的无毒性载体混合,所述的组合物施用于有萎缩性胃炎或胃酸缺乏或胃酸偏低的人。

2. 依据权利要求 1 的用途,其中无毒性载体在胃中不分解,在胃中形成漂浮于胃内容物中或附着于胃粘膜的凝胶。

3. 依据权利要求 1 的用途,其中在胃中不分解的聚合物是甲基丙烯酸酯聚合物,或乙基纤维素或这些物质的组合。

4. 依据权利要求 3 的用途,其中所述的甲基丙烯酸酯聚合物是 Eudragit L、S 或 RS。

5. 依据权利要求 1-3 任一项的用途,其中在胃中不分解的聚合物形成基质,使所述结合乙醛的化合物以持续的方式在胃中扩散。

6. 依据权利要求 5 的用途,其中该组合物呈现为骨架片或基质颗粒的形式。

7. 依据权利要求 1-3 中任一项的用途,其中该组合物以水溶性薄膜包衣,或其可在硬明胶或 HPMC 胶囊剂中,或为片剂或其它形式的制剂。

8. 权利要求 7 的用途,其中所述的水溶性薄膜为羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 薄膜。

9. 依据权利要求 1 的用途,其中所述组合物包含选自一种或多种结合乙醛的化合物的物质、水溶性填充剂和至少两种用薄膜包衣组合物的薄膜形成剂。

10. 依据权利要求 9 的用途,其中结合乙醛的化合物的量为 5-40wt% 和水溶性填充剂的量为 40-60wt%。

11. 依据权利要求 9 或 10 的用途,其中第一个所述薄膜形成剂是水不溶性的,而第二个所述薄膜形成剂是水溶性的,所述第一个薄膜形成剂形成连续的薄膜,而所述第二个薄膜形成剂对薄膜形成使所述结合乙醛的化合物以持续的方式扩散进入胃中的小孔。

12. 依据权利要求 10 的用途,其中薄膜中的水溶性成分由羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 组成,而薄膜中的所述水不溶性成分由乙基纤维素和 / 或 Eudragit RS 组成。

13. 依据权利要求 1-3 任一项的用途,其中该组合物的每一亚单位被聚合物薄膜包衣,该薄膜在 pH 6.5 或更高的环境中溶解。

14. 依据权利要求 1-3 中任一项的用途,其中该组合物包含结合存在于胃中的乙醛的部分和在 pH 6.5 或更高的环境中溶解的聚合物薄膜的另外部分。

15. 依据权利要求 14 的用途,其中适于胃和适于结肠的部分的相对量为 1 : 1-1 : 3。

16. 依据权利要求 1-3 任一项的用途,其中组合物的每一亚单位用在 pH 5-6 的环境中溶解的聚合物薄膜包衣。

17. 依据权利要求 1-3 中任一项的用途,其中该组合物包含用于结合存在于胃中的乙醛的部分和在 pH 5-6 的 pH 环境中溶解的聚合物的另外的部分以及在 pH 6.5 或更高的环境中溶解的聚合物的另外的部分。

18. 依据权利要求 17 的用途,其中适于胃的部分和适于小肠的部分以及适于结肠的部分

分的相对量选自 2 : 1 : 1、1 : 1 : 1、1 : 1 : 2、1 : 2 : 2、1 : 2 : 3 和 1 : 1 : 3。

19. 依据权利要求 14 的用途,其中所述部分为片剂或胶囊剂的形式。

20. 依据权利要求 17 的用途,其中所述部分为片剂或胶囊剂的形式。

21. 权利要求 19 的用途,其中所述的片剂或胶囊剂为硬明胶或 HPMC 胶囊剂。

22. 权利要求 20 的用途,其中所述的片剂或胶囊剂为硬明胶或 HPMC 胶囊剂。

23. 依据权利要求 1-3 中任一项的用途,其中该组合物的每单一剂量包含 1-500mg 的结合乙醛的物质。

24. 权利要求 23 的用途,其中该组合物的每单一剂量包含 10-300mg 的结合乙醛的物质。

25. 权利要求 23 的用途,其中该组合物的每单一剂量包含 100-200mg 的结合乙醛的物质。

26. 依据权利要求 1-3 中任一项的用途,其中该组合物以片剂、胶囊剂、颗粒剂或散剂或它们的组合的形式存在。

27. 依据权利要求 26 的用途,其中该组合物以约 7mm 直径的片剂或胶囊剂的形式存在。

28. 依据权利要求 26 的用途,其中该组合物以 8-15mm 直径的片剂或胶囊剂的形式存在。

29. 依据权利要求 1-3 中任一项的用途,其中所述化合物在胃中释放至少 30 分钟。

30. 依据权利要求 1-3 中任一项的用途,其中所述化合物在胃中释放至少 0.5-8 小时。

31. 依据权利要求 1-3 中任一项的用途,其中所述化合物在胃中释放至少 2-6 小时。

32. 依据权利要求 1-3 中任一项的用途,其中通过使用所述组合物给需要进行治疗的人,使得存在于胃肠道区域的乙醛局部地结合为无害的形式。

33. 权利要求 1-3 任一项的用途,其施用于下述的具有萎缩性胃炎或胃酸缺乏或胃酸偏低的至少一种生物标记的人,所述生物标记选自胃蛋白酶原 I、胃蛋白酶原 II、胃蛋白酶原 I/胃蛋白酶原 II 比率、空腹胃泌素 -17B、经刺激的胃泌素 -17S 和幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 抗体 HPAB,所述生物标记的值超出取舍点值或这些值的参考范围。

34. 依据权利要求 33 的用途,其中包含结合乙醛的化合物的组合物被给予具有至少一种胃体萎缩性胃炎的生物标记的人,所述生物标记选自比取舍点值或参考范围偏低的胃蛋白酶原 I 值、偏低的胃蛋白酶原 I/II 比率、偏高的胃泌素 -17B 值和偏高的幽门螺杆菌抗体 HPAB 值。

35. 依据权利要求 33 的用途,其中包含结合乙醛的化合物的组合物被给予具有至少一种胃酸缺乏或胃酸偏低的生物标记的人,所述生物标记选自比取舍点值或参考范围偏高的胃蛋白酶原 I 值、偏高的胃蛋白酶原 II 值、偏高的胃泌素 -17B 值和偏高的 HPAB (幽门螺杆菌抗体) 值。

36. 依据权利要求 33 的用途,其中所述参考范围对于胃蛋白酶原 I 值是 30-120 $\mu\text{g/l}$, 对于胃蛋白酶原 II 是 3-10 $\mu\text{g/l}$, 对于 PGI/PGII 比率是 3-20, 对于经刺激的胃泌素 -17S 值是 5-30 pmol/l , 对于空腹胃泌素 -17B 是 2-10 pmol/l 和对于 HPAB 的参考范围是 0-30 EIU。

37. 依据权利要求 33 的用途,其中生物标记的典型的取舍点值选自:胃蛋白酶原 I 30 $\mu\text{g/l}$ 、胃蛋白酶原 II 3 $\mu\text{g/l}$ 、PGI/PGII 比率 3、经刺激的胃泌素 -17S 值 5 pmol/l 、空腹胃泌素 -17B 2 pmol/l 和 HPAB 30 EIU。

38. 权利要求 1-32 中任一项的用途中所用到的组合物在制备用于诊断和治疗患有萎缩性胃炎和胃中增加的癌症风险的患者的试剂中的用途,所述诊断用途包括:

- 从患者获得血清样本;

- 从所述血清样本中定量检测胃蛋白酶原 I、胃蛋白酶原 II 和空腹胃泌素 -17B 并将所得到的值与取舍点值或参考范围进行比较;

所述血清样本中的胃蛋白酶原 I 浓度接近低限或低于参考范围或取舍点值和 PGI/PGII 比率接近低限或低于参考范围或取舍点值以及空腹胃泌素 -17B 浓度接近高限或高于参考范围或取舍点值,从而表示导致胃酸缺乏或胃酸偏低和导致胃中产生乙醛的胃体萎缩性胃炎;

- 以与进食联合的方式或以连续的方式,给予所述患者包含有效量的结合乙醛的化合物的组合物足够长的时间;

在足够长的时间后任选通过测试所述值监测治疗效果。

39. 权利要求 1-32 中任一项的用途中所用到的组合物在制备用于诊断和治疗患有因酸抑制药物的胃酸缺乏或胃酸偏低和胃中增加的癌症风险的患者的试剂中的用途,所述诊断用途包括:

- 从患者获得血清样本;

- 从所述血清样本中定量检测胃蛋白酶原 I、胃蛋白酶原 II 和胃泌素 -17B 并将所得到的值与参考范围或取舍点值进行比较;

所述血清样本中的胃蛋白酶原 I 浓度接近高限或高于参考范围或取舍点值和 PGII 比率接近高限或高于参考范围或取舍点值以及胃泌素 -17B 浓度接近高限或高于参考范围或取舍点值,从而表示导致胃中产生乙醛的胃酸缺乏或胃酸偏低;

- 以与进食联合的方式或以连续的方式,给予所述患者包含有效量的结合乙醛的化合物的组合物足够长的时间;

在足够长的时间后任选通过测试所述值监测治疗效果。

40. 依据权利要求 38 或 39 的用途,其中所述诊断用途包括检测幽门螺杆菌抗体的存在的分析。

41. 依据权利要求 38 或 39 的用途,其中用于所述权利要求的组合物在进食之前、期间或之后给予。

42. 依据权利要求 38 或 39 的用途,其中用于所述权利要求的组合物被给予经诊断为患有幽门螺杆菌感染或具有胃食管反流病的风险的人,其中所述治疗与 PPI 或减少胃的酸度的其它治疗联合。

43. 依据权利要求 38 或 39 的用途,其中所述用于所述权利要求的组合物被给予具有选自以下的一种或多种病症的人:宿醉、胃酸缺乏或胃酸偏低、胃体萎缩性胃炎、癌症或癌症风险和代谢综合征。

用于结合胃中乙醛的组合物和方法

[0001] 本发明涉及用于结合胃中或胃、小肠和 / 或结肠中的乙醛的组合物。本发明也涉及用于降低在胃肠道由乙醛导致癌症发生的风险的方法。

[0002] 酒精和吸烟均是上消化道癌症的风险因子,并且两者联合使用发生上消化道癌症风险高达 150 倍 (Salaspuro, M. Best Pract Res Clin. Gastroenterol (2003) 17 :679-94 和 Francheschi 等 Cancer Res (1990) 50 :6502-07)。

[0003] 酒精的第一个代谢物是乙醛。已经显示其为实验动物和人的致癌物 (Salaspuro, M. Crit Rev Clin Lab Sci (2003) 40 :183-208)。酒精均匀地分布于器官的液相。因此,在享用酒精后以及只要器官中有酒精,血液、唾液、胃液和肠内容物中的酒精含量相同。在那种情况下,消化道中的微生物能够使酒精氧化为乙醛。例如,甚至在中等剂量的乙醇 (0.5g/kg) 后,已经在人唾液中发现高乙醛含量的微生物源 (18-143 μ M);换言之,乙醛构成唾液中作为微生物代谢的中间产物 (Homann 等, Carcinogenesis (1997) 18 :1739-1743)。在主动吸烟期间,唾液中的乙醛从基础水平被增加到 $261.4 \pm 45.5 \mu$ M 的值 (Salaspuro 等 (2004) Int J Cancer, 2004 Sep 10 ;111 (4) :480-3)。

[0004] 亚洲嗜酒者,具有家族性的对醛脱氢酶-2 (ALDH2) 酶的低-活性修饰,具有同时增加发生口、咽和消化道癌症的风险和使饮酒后唾液的乙醛含量增加 (Väkeväinen 等 (2000) Alcohol Clin Exp Res 24 :873-877)。甚至更加常见的是,ADH3*1 基因 / 等位基因 (目前为 ADH1C),使具有该基因的嗜酒者倾向于患上消化道癌症,因为增加了局部乙醛含量。(Visapää J-P 等 Gut. 2004 Jun ;53 (6) :871-6.)

[0005] 从而,在生物体中,乙醛从酒精作为肝代谢以及局部地,在消化道中经由微生物酒精脱氢酶代谢的结果而形成 (Salaspuro 等, (1996) Ann Med 28 :195-200)。由人分泌的唾液的平均量是每天 1.5 升。对唾液中包含的乙醛的影响区域包括口、咽、食管和胃。因此,乙醛的作用可延伸至整个上消化道区域。另一方面,也可通过从具有高糖或碳水化合物含量的多种食物经口腔微生物,尤其是在胃酸缺乏的胃中内源性地产生致癌性的乙醛。萎缩性胃炎和胃酸缺乏为熟知的胃癌风险因子。

[0006] 作为微生物代谢的结果,在胃中产生乙醛的情况下,此时胃中没有酸或已经被药物造成无酸。Väkeväinen 等 (2000) Alimentary Pharmacology Ther 14 :1511-1518 描述一个实验,其中胃液的 pH 从 pH 1.3 提高至 6.1。给予志愿者乙醇 (0.6g/kg 如 15vol% 溶液)。在 40 分钟孵育后,胃液中有 0.7-4.1% 酒精和 30 μ M-100 μ M 乙醛。胃液的乙醛含量越高,胃中的细菌越多。胃液中有,例如草绿色链球菌 (*Streptococcus viridans*-) 细菌,已经显示其为乙醛的极好的生产者。在无酸胃中的其它有效的乙醛生产者已经显示为属于奈瑟球菌属 (*Neisseria*)、罗氏菌属 (*Rothia*) 和唾液链球菌 (*Streptococcus salivarius*) 的细菌 (Väkeväinen (2002) 等 Scand J Gastroenterol 37 :648-655)。

[0007] 对于萎缩性胃炎患者,在胃中微生物从乙醇和糖产生导致在萎缩性胃炎患者中胃癌风险的高乙醛含量 (Väkeväinen 等, Scand J Gastroenterol 2002 (6) :648-655)。在 Väkeväinen 等的实验中,将糖 (3ml/kg, 10w-% 葡萄糖) 或乙醇 (0.3g/kg ;15vol-%) 注入胃。在注入糖和 60 分钟孵育后,16 个患者中的 3 个其胃中有 2.3-13.3 μ M 的内源性乙醛和

2.3-13.3 μM 的乙醇。在注入酒精后,乙醛的平均量为 44.5 μM ,其为对照组的 6.5 倍。

[0008] 作者近期研究显示,在胃酸缺乏的胃中,可由代表口腔正常菌丛的细菌或由存在于食物中的酵母,例如由普通面包酵母或面包酵母非常快地开始酒精发酵。这些微生物可例如从含碳水化合物的食物,诸如米饭产生显著量的乙醛和乙醇。此尤其是在如果含碳水化合物的食物是甜食时发生。例如,在亚洲国家,与米饭一起使用甜酱是非常常见的实践。依据流行病学研究,食用米饭引起胃癌的高风险。

[0009] 在酸性胃中,不产生酒精发酵。另一方面,幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 感染和某些药物,诸如质子泵抑制剂 (PPI) 提高胃的 pH。

[0010] 世界上约近 25% 的人群患有萎缩性胃炎。芬兰人群中约 8-12% (依年龄不同而异) 患有萎缩性胃炎并且该疾病在老年人中甚至更为常见。胃酸缺乏的胃的产生是风险因子,也对于患有食管反流疾病的人适用,如果其用 PPI 药物治疗的话。世界上约 25% 的人群患有此病。

[0011] 另外一种风险因子是含乙醛的食物。作者近期研究已经显示,所有含糖 (蔗糖、麦芽糖、乳糖) 食物,包括饮料,可含 - 或在食物形成中 - 大量的乙醛 (5-2000 μM) 和乙醇 (0.1-0.5/1000)。一些酸牛奶、酸乳酪和果汁含如此多的乙醛和乙醇 (PCT/FI2006/000104, 通过引用结合于本文)。

[0012] 还已经显示的是,乙醛在大肠产生,因为代表正常菌丛的细菌能够将乙醇转化为乙醛 (Jokelainen 等, (1996) Gut 39:100-104)。在肠中,也可发现内源性乙醇,即在肠中无氧条件下在微生物的作用下形成的乙醇。例如,当该乙醇与接近粘膜的氧接触时,形成乙醛。

[0013] 在先技术公开了含结合乙醛的化合物的药用组合物,它们的作用基于使有效物质与血液和 / 或细胞内的乙醛反应,例如,US 5 202354、US 4 496 548、US 4 528 295、US 5 922 346。

[0014] 在饮用酒精时或其后,生物体内形成乙醛,引起称为宿醉的生理症状。以前,已经进行努力通过以口服片剂的形式,在饮酒的同时、饮酒之前或之后给予含抗坏血酸、硫胺、半胱氨酸或磺基丙氨酸和类黄酮或类黄酮复合物的制剂,以减少由乙醛引起的症状。当吞咽时,有效物质进入胃和小肠并从那里进入血液循环 (Matsuoka, 美国专利号 5, 202, 354 和 Moldowan 等, 美国专利号 4, 496, 548)。

[0015] 已有使用含氨基酸,诸如 L- 半胱氨酸、蛋氨酸、牛磺酸或精氨酸、抗坏血酸、维生素 A 和 E 的制剂的建议,将它们在口中吮吸或咀嚼,以减少有害的自由基化合物的作用,这些有害作用在使用烟草产品或暴露于同样的产品时产生。相信,在吸收后,氨基酸对各种组织产生影响 (Hersch, 美国专利号 5, 922, 346, Hersch, 国际专利申请 WO 99/00106)。

[0016] 公布号 WO 02/36098 (通过引用结合于本文) 提出了含游离巯基和 / 或氨基的化合物用于局部和长期与唾液、胃或大肠的乙醛结合的液态。将该化合物与能使它们在口腔、胃或大肠的条件下释放至少 30 分钟的物质混合。

[0017] 公布号 WO 2006/037848 (通过引用结合于本文) 提出了用于去除或减少在吸烟期间唾液中醛含量的、包含一个或多个游离巯基和 / 或氨基的组合物。

[0018] 基于作者近期的研究,乙醛在胃癌的发病机理中,尤其是在具有胃酸缺乏的胃或萎缩性胃炎人中起相当重要的作用。从而,需要找到可替代的途径,以无害的方式结合胃以

及还有消化道下部中的乙醛。

[0019] 发明简述

[0020] 本发明的目的是提供可被用于降低胃中乙醛含量的新的组合物。本发明的目的还是提供可被用于降低小肠（本文称小肠）和 / 或大肠（本文称结肠）中乙醛含量的新的组合物。

[0021] 本发明的另一个目的是提供结合胃和 / 或小肠和 / 或结肠中的乙醛的新的方法和应用。

[0022] 本发明的另一个目的是提供在这些区域具有增加的癌症风险的人中结合胃和 / 或小肠和 / 或结肠中的乙醛的新的方法和应用。

[0023] 本发明的另一个目的是提供治疗诊断为具有增加的胃和 / 或小肠和 / 或结肠中癌症风险的人的新的方法和应用。特别是，本发明的目的是提供治疗具有至少一种萎缩性胃炎和 / 或胃酸缺乏或胃酸偏低的生物标记的人的新方法和应用。

[0024] 本发明的另一个目的是提供掩蔽组合物中结合乙醛的化合物的味道的新的组合物。特别是，本发明的目的是保护结合乙醛的化合物使之不被太早释放，即在口腔中，当其被食用或当其与食物混合、在食物中不被太早释放。

[0025] 这些和其它目的，与其优于已知组合物和方法的优点一起，如在本文其后描述的和要求的，由本发明实现。

[0026] 本发明的一个目的是包含一种或多种结合乙醛的化合物的这样的组合物。

[0027] 依据本发明，所述组合物结合存在于胃或在胃、小肠和 / 或结肠中的乙醛并包含一种或多种结合乙醛的化合物，该化合物与在胃中起作用的、使所述化合物缓释至胃中的无毒性载体结合。

[0028] 更准确地说，依据本发明的组合物的特征为在权利要求 1 的特征部分中陈述的特征。

[0029] 依据本发明的方法的特征为在权利要求 31、32、38、39 的特征部分和权利要求 41 和 42 的应用中陈述的特征。

[0030] 本发明提供相当多的优点。包含结合乙醛的化合物的组合物可被用于在胃、小肠和 / 或结肠这些区域癌症的风险增加的人中降低发生胃癌、小肠癌和 / 或结肠癌的风险。用本发明的组合物和方法可治疗特别是患有萎缩性胃炎、胃酸缺乏和低酸胃的人。更具体地，本发明方法可治疗患有萎缩性胃炎、胃体萎缩性胃炎或胃窦部萎缩性胃炎或胃酸缺乏或胃酸偏低或幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 感染的人。特别是，依据本发明的组合物可用于降低癌症风险或用于治疗具有至少一种萎缩性胃炎生物标记的人。这样的生物标记是与参考范围或取舍点值比较而偏低的胃蛋白酶原 I (PI) 水平、偏低的胃蛋白酶原 I (PI) / 胃蛋白酶原 II (PII) 比率、偏高的胃泌素 -17 水平。此外，依据本发明的组合物可被用于降低癌症风险或用于治疗具有至少一种胃酸缺乏或胃酸偏低的生物标记的人。这样的生物标记是与参考范围值比较而偏高的胃泌素 -17 值、偏高的 PI 值和偏高的 PII 值。高 HPAB (幽门螺杆菌抗体) 值是萎缩性胃炎和胃酸缺乏和低酸胃的生物标记，因为其可使胃的 pH 升高。可用商业上可获得的 **GastroPanel®** 测试所有这些生物标记。

[0031] 此外，本发明组合物有效结合乙醛，特别是，当它们结合进食一起食用，在进食之前、期间、之后食用时。在消化食物时，组合物能够在胃中释放结合乙醛的化合物。然而，该

组合物也可以连续的方式使用,例如每 8-10 小时后使用。该组合物可包含在胃中不溶解的载体或包含仅缓慢释放有效物质的水不溶性薄膜。或者该组合物可包含在胃中形成凝胶或使组合物粘附至胃粘膜的物质。

[0032] 可保护本发明组合物以防止在口腔中太早释放,但在胃中释放。可用水溶性薄膜对组合物进行覆盖或包衣。此有效阻碍结合乙醛的化合物可能的不适的味道。或者,组合物可为片剂或胶囊剂的形式,优选硬明胶或 HPMC 胶囊剂的形式。

[0033] 食用依据本发明的组合物,主要在局部结合乙醛,但也可具有全身作用。

[0034] 另外,依据本发明的组合物可被用于饮酒过量者,或那些宿醉的人、吸烟者,以及具有家族性醛脱氢酶-2 (ALDH2) 酶或 ADH3*1 基因 / 等位基因 (目前为 ADH1C*1) 低-活性修饰的人。依据本发明的组合物的应用也有益于那些饮用中等量的酒精的人或食用含少量酒精或乙醛的食物的人。

[0035] 发明详述

[0036] 定义

[0037] 包含结合乙醛的化合物的组合物,意指与本发明相关连的组合物,其包含对人 (或动物) 消费无害的无毒性载体。组合物可意指功能性食物添加剂,包括意欲被添加至食物中的液体或固体物质或其可意指降低疾病的风险的产品。组合物也可意指包含药学上可接受的载体的药用组合物。该组合物特别适于口服给药。同样地载体可包含相同的物质并其取决于国家的法律,不管该组合物是否应该被称为食物添加剂、降低疾病的风险的产品或药用组合物。该组合物的目的是降低胃肠道癌症的风险。

[0038] 组合物包含有效量的结合乙醛的化合物。有效量意指能结合或灭活存在于食物中的或在食用后消化胃中食物期间形成的一定量的乙醛的量。有效量也可意指能结合或灭活由于乙醛从酒精形成而存在于胃的或由于其它原因存在于胃或小肠和 / 或结肠的一定的量乙醛的量。

[0039] “适于结合存在于胃中的乙醛的组合物”在本文意指包含一种或多种结合乙醛的化合物的组合物。优选所述化合物包含一个或多个游离巯基和 / 或氨基,更优选一个或多个游离巯基和氨基。可使用砷基替代巯基。

[0040] 组合物包含在胃中起使所述化合物在胃中缓释作用的无毒性载体。持续或延迟释放意指在胃的条件下使有效物质释放至少 30 分钟。优选使有效物质释放 0.5-8 小时,优选 2-6 小时,最优选 2-4 小时。

[0041] 依据本发明优选的实施方案,组合物可以与食物联合使用,优选在进食期间,进食前或进食后给予组合物。例如,可将组合物与食物混合或可在进食前或进食后给予组合物。在食物到达胃中时,即消化食物期间,优选组合物释放有效化合物。该时间典型地为 2-4 小时。

[0042] 依据本发明某些实施方案,可经 4-10 小时间隔,优选 6-8- 小时间隔重新开始给予剂量。

[0043] 依据本发明的组合物可为制剂,例如片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂,或包含粉末或颗粒的片剂或胶囊剂的形式。组合物可为单元或多元制剂 (monolithic or multiparticular preparation), 诸如片剂或胶囊剂或颗粒剂的形式。

[0044] 单一剂量的制剂可为片剂或胶囊剂或适当量的颗粒剂或包含颗粒或粉末的片剂

或胶囊剂。

[0045] 如果组合物为制剂的形式,其直径至少为 7mm,优选 8-15mm,更优选 11-15mm 是有优势的。此帮助制剂流在胃中停留足够长的时间,以使结合乙醛的化合物缓慢释放。

[0046] 在胃的条件下释放的化合物的量优选为每小时 40-80mg。

[0047] 组合物中载体的任务是使有效化合物在胃的条件下缓释。

[0048] 依据本发明一个优选的实施方案,组合物包含在胃中不溶解或仅很少溶解的载体。或者可用水不溶性薄膜覆盖组合物。

[0049] 依据本发明另一个实施方案,载体可在胃中形成漂浮于胃内容物中的凝胶。

[0050] 依据本发明又一个实施方案,制剂可为口服的液体制剂(混合物),其物理结构为凝胶。

[0051] 依据本发明再一个实施方案,制剂可附着于胃粘膜。

[0052] 依据本发明一个优选的实施方案,组合物包含在胃中不溶解的载体。这样的载体可为聚合物,诸如甲基丙烯酸酯聚合物,例如 Eudragit RS 或 S,或乙基纤维素。

[0053] 该组合物可包含选自一种或多种结合乙醛的化合物、在胃中不溶解的聚合物和填充剂的物质。

[0054] 该组合物优选包含 1-40w-%,优选 5-40,更优选 10-30w-%的结合乙醛的化合物。典型的量是 20-25w-%。

[0055] 该组合物优选包含 10-50w-%,优选 20-40w-%,更优选 20-30w-%的聚合物。

[0056] 该组合物优选包含 20-70w-%,优选 40-60w-%,最优选约 50w-%的填充剂。

[0057] 依据本发明一个优选的实施方案,组合物包含在胃中不溶解的基质颗粒。该组合物可包含,例如:

[0058] 结合乙醛的化合物 5-40w-% (优选 25w-%)

[0059] 在胃中不溶解的聚合物 10-50w-% (优选 20-30w-%)

[0060] 惰性填充剂 20-70w-% (优选 40-60w-%)

[0061] 乙醇 适量(q. s.)

[0062] 在胃中不溶解的聚合物可为制药工业任何常用的添加剂,诸如甲基丙烯酸酯聚合物,例如 Eudragit RS 或 S 或乙基纤维素(EC)。惰性填充剂可为,例如磷酸氢二钙、微晶纤维素(MCC)或其它相应的非溶胀剂。将固体物质混合并用乙醇湿润。通过采用制药工业熟悉的方法和设备将该湿润的混合物制粒。同样地可使用干燥的颗粒或将其分布成剂量,例如成为胶囊剂。

[0063] 依据本发明另一个优选的实施方案,组合物包括在胃中不溶解的骨架片。该组合物可包含,例如:

[0064] 结合乙醛的化合物 5-40w-% (优选 25w-%)

[0065] 在胃中不溶解的聚合物 10-50w-% (优选 20-30w-%)

[0066] 惰性填充剂 20-70w-% (优选 20-50w-%)

[0067] 在胃中不溶解的聚合物可为任何在制药工业中常用的添加剂,诸如甲基丙烯酸酯聚合物,例如 Eudragit RS 或 S 或乙基纤维素(EC)。惰性填充剂可为例如磷酸氢二钙、微晶纤维素(MCC)或其它相应的非填充剂。使用例如乙醇或亲水性聚合物溶液,与固体物质混合并且将该混合物制粒。通过制药工业熟悉的方法和设备将颗粒压制成片剂。现在,有效

化合物的释放基于水-溶性有效化合物从形成的孔扩散至片剂骨架。

[0068] 依据本发明一个优选的实施方案,可用某种形式对组合物进行保护,以使化合物在口腔不释放。可用有效覆盖或掩蔽结合乙醛的化合物的味道的水溶性薄膜覆盖颗粒剂、片剂和胶囊剂。

[0069] 依据本发明另一个优选的实施方案,组合物可包含选自一种或多种结合乙醛的化合物、水溶性填充剂和适于对制剂包衣的多孔薄膜形成剂的物质。

[0070] 该组合物优选包含 1-50w-%, 优选 5-40w-%, 更优选 20-50w-%, 尤其更优选 20-30w-% 的结合乙醛的化合物。典型的量为约 20-25w-%。

[0071] 该组合物优选包含 10-80w-%, 优选 40-80w-%, 更优选 50-60w-% 的填充剂。

[0072] 该组合物优选包含多孔薄膜形成剂, 诸如乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。EC 对 HPMC 的相对量可为 3/2-7/3。

[0073] 制剂, 优选片剂, 被在胃中不溶解的薄膜覆盖。该组合物可包含, 例如:

[0074] 结合乙醛的化合物 1-50w-% (优选 20-50w-%)

[0075] 水溶性填充剂 50-80w-% (优选 30-60w-%)

[0076] 多孔薄膜形成剂 适量

[0077] 水溶性填充剂可为, 例如乳糖或某些其它的制药工业常用的水溶性填充剂。将固体物质混合且通过制药工业已知的方法和设备将该混合物压制成片剂。可从水溶性聚合物, 诸如羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 和水不溶性聚合物, 诸如乙基纤维素 (EC) 制备多孔薄膜。薄膜形成物质, 例如 EC 和 HPMC 的相对量可为 2-5 份 EC 和 1-2 份 HPMC。在胃的条件下, 水溶性聚合物溶解并且形成通向水不溶性聚合物的孔。现在, 有效化合物的释放基于水溶性有效化合物从形成的孔至薄膜。薄膜形成物质也有效掩蔽乙醛结合化合物的味道。

[0078] 由于乙醛也在大肠中形成, 例如在结合饮用酒精饮料时, 有优势的是, 如果以某种形式对组合物进行保护, 以使化合物在到达大肠之前不释放。这样的保护可为在 pH 6.5 或更高, 典型地 pH 6.0-7.5, 优选 6.5-7.0 环境中溶解的聚合物薄膜。

[0079] 可在片剂或颗粒剂或胶囊剂上用在胃的酸性环境中不溶解、但在 pH 值最小为 7.5 中溶解的薄膜包衣进行包衣。在制备该制剂时, 也可能使用在大肠的微生物的作用下降解的多糖或由偶氮键产生的聚合物。也可使用已知商品名为 Oros™ 的制剂的形式, 当其开口处首先用肠溶聚合物覆盖, 其溶液的 pH 为 ≈ 7。

[0080] 有用的肠溶聚合物包括, 例如, 各等级的羟丙基甲基纤维素酞酸酯、羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯或乙酸羟丙基甲基纤维素-琥珀酸酯 (HPMC-AS) 等, 诸如以商品名 Aqoat™ 销售的, 尤其是 AqoatAS-HF™, 以商品名 Aquateric™ 销售的乙酸酞酸纤维素酯 (CAP) 等级和甲基丙烯酸衍生物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物, 尤其是以商品名 Eudragit-S™ 销售的等级品。

[0081] 依据本发明的组合物可具有至少一种调节有效物质使其在到达小肠末端或大肠之前不释放的成分。该成分可为依照 pH (= 肠溶聚合物) 溶解的聚合物或在由大肠细菌分泌的酶作用下降解的聚合物。该控制释放部位的聚合物可形成环绕整个制剂的薄膜。也可环绕多部分制剂 (multiple-part preparation) 所含的粒子 (颗粒) 形成薄膜。在由大肠细菌分泌的酶作用下降解的聚合物, 在单元制剂也可作为填充剂, 在颗粒剂或在由这些颗粒制备的多-单元制剂中作为填充剂。也见 WO 02/36098。

[0082] 本发明一个制剂实施方案中,制剂可为肠溶片剂,其薄膜包衣在到达小肠末端或大肠始端前不溶解。形成薄膜的聚合物的溶解 pH 可为 6.0-7.5,优选 6.5-7.0。形成薄膜的肠溶聚合物的量可为片剂总质量的 5-20%,优选 10-15%。片剂的填充剂可包含不膨胀的药用添加剂,诸如磷酸氢钙。

[0083] 依据本发明的制剂也可包含结合乙醛的化合物的颗粒剂并且用肠溶薄膜包衣,形成薄膜的聚合物的溶解 pH 为 6.0-7.5,优选 6.5-7.0。形成薄膜的肠溶聚合物的量可为颗粒剂总质量的 5-30%,优选 15-25%。该颗粒剂可包含 20-40%,优选约 30%的水溶性差的填充剂,诸如磷酸氢钙。

[0084] 依据本发明,经肠溶薄膜包衣的颗粒剂的粘合剂,可为肠溶聚合物,其溶解 pH 为 6.0-7.5,优选 6.5-7.0。颗粒剂中粘合剂的量可为 2-5%,优选 3-4%。

[0085] 依据本发明的制剂也可包含如上描述的经肠溶包衣的颗粒的片剂,在其上也包有肠溶薄膜衣。制备用于这样的制剂的片剂不仅包含肠溶颗粒,还包含适于直接压制的填充剂,诸如微晶纤维素,其在片剂中的量为 30-70%,优选 40-60%。

[0086] 包含肠溶颗粒和以合意的方式结合乙醛的肠溶片剂的组合物,可为如下,例如:

[0087] 肠溶颗粒:

[0088] 结合乙醛的物质 100mg

[0089] 填充剂,如,磷酸氢钙 30-50mg

[0090] 肠溶聚合物 40-60mg

[0091] 肠溶片剂:

[0092] 肠溶颗粒 170-210mg

[0093] 微晶纤维素 170-210mg

[0094] 滑润剂(如硬脂酸镁和滑石粉) 5-10mg

[0095] 肠溶聚合物 30-50mg

[0096] 由于乙醛也在大肠中形成,例如结合饮用酒精饮料时,或者从胃被带入,有优势的是,如果以某种形式对组合物进行保护,以使化合物在到达小肠之前不释放。这样的保护可为在 pH 5-6 的 pH 环境中溶解的聚合物,诸如 Eudragit L。

[0097] 本发明组合物也可作为制剂的形式,所述制剂包含适于结合存在于胃中的乙醛的成分和适于以某种形式保护以使化合物在到达大肠之前不释放的其它成分。适于胃的组合物和适于大肠的组合物比率可为 1 : 1-1 : 3,典型地可为 1 : 2。

[0098] 本发明组合物也可作为制剂的形式,所述制剂包含适于结合存在于胃中的乙醛的成分和适于以某种形式保护以使化合物在到达小肠之前不释放的其它成分以及适于保护在到达大肠之前不释放的其它成分。适于胃的组合物和适于小肠的组合物以及适于大肠的组合物比率可为 2 : 1 : 1-1 : 3 : 3,典型地可为 2 : 1 : 1、1 : 1 : 1、1 : 1 : 2、1 : 1 : 3、1 : 2 : 2、1 : 2 : 3、1 : 1 : 3 或 1 : 3 : 3。

[0099] 制剂可包含意欲用于结合胃中的乙醛的制剂的物质。该制剂任选可为胶囊剂的形式,诸如 HPMC 胶囊或明胶尤其是硬明胶胶囊。

[0100] 依据本发明另一个实施方案,载体可在胃中形成漂浮于胃内容物中的凝胶。

[0101] 依据本发明又一个实施方案,该制剂可为口服液体制剂(混合液),其物理结构为凝胶。

[0102] 依据本发明再一个实施方案,该制剂可附着至胃粘膜。

[0103] 对于这些实施方案,载体可选自如在 W0 02/36098 中描述的多种壳聚糖、藻酸盐,诸如藻酸钠、氢氧化铝、碳酸氢钠、羟基乙基纤维素钠和碳酸氢钠。

[0104] 该组合物可为单元或多元片剂或胶囊剂或颗粒剂,如此当在胃液影响下湿润,粘附至胃粘膜或形成漂浮于胃内容物中的凝胶时,其结果是,它们停留在胃中的时间延长,从而能使在胃中延长释放并延长药物对胃的局部作用。局部对胃作用的长效制剂可为口服的液体制剂(混合物),其物理结构为凝胶。

[0105] 具有对胃的局部作用的药用组合物的所需的特殊性质是,其停留在胃中尽可能长时间。从技术上说,可用两个途径解决该问题:通过制备粘附至胃粘膜的制剂或制备漂浮于胃内容物中制剂。可通过使用如添加剂阳离子聚合物,诸如多种壳聚糖等级致使该制剂固定至胃粘膜。通过使用形成凝胶的聚合物,诸如褐藻酸,和通过将碳酸氢钠加至该制剂中,碳酸氢钠在胃酸的影响下释放二氧化碳,转而形成在凝胶中的气泡,提供漂浮于胃中的制剂。也可从藻酸钠、氢氧化铝、碳酸氢钠和水(可向其中加入结合乙醛的化合物),制备漂浮于胃中的液体凝胶。通过将结合乙醛的物质加至壳聚糖的水分散体中,也得到相应的液体制剂。在胃中长时间停留的另一个制剂是已知为 HBS™(水动力学平衡系统)的制剂。制剂可在胃中停留长时间,此时制备其相当大的片剂(直径至少为 7-10mm)和用薄膜包衣,其在消化道中不分解,并且无论如何其通过例如已经制备的孔释放有效物质(Oros™)。优选这样的制剂在进食之前、期间或之后服用。

[0106] 当需要时,可经 4-10 小时间隔,优选 6-8 小时间隔重新给药。

[0107] 在胃的条件下释放的化合物的量优选每小时 40-80mg。

[0108] 依据本发明的在胃中释放的制剂,具有至少一种-常常两种-具有使药物在胃中保持尽可能长的时间,最少 2 小时的作用的聚合物,以使该制剂附着于胃粘膜或者形成漂浮于胃内容物中的凝胶。聚合物的另一个作用是延长有效物质的释放。

[0109] 局部结合胃中的乙醛的制剂可为在胃中形成凝胶的片剂,或为包含形成凝胶的粉末或颗粒混合物的胶囊剂。除了结合乙醛的物质之外,该制剂还包含在胃中形成凝胶的聚合物,诸如壳聚糖、藻酸盐、羧甲基纤维素钠等级品、卡波姆或氢氧化铝。为了促使在胃中的漂浮,该制剂也可包含碳酸氢钠。

[0110] 制剂中聚合物的量可为 10-50%,优选 15-40%和最优选 20-30%。

[0111] 碳酸氢钠的量可为聚合物的量的 10-30%,优选 20%。

[0112] 局部结合胃中的乙醛的制剂可为片剂或颗粒剂制剂,其中该结合乙醛的物质与需要的填充剂混合,此后,通过采用肠溶聚合物作为粘合剂制粒。所用的粘合剂可为任何已知的肠溶聚合物,优选溶液 pH 为 6-7 的聚合物,并且最优选该聚合物是任何甲基丙烯酸酯的衍生物,其已知商品名为 Eudragit L 和 Eudragit S。制剂的肠溶聚合物的量优选为 2-5%,最优选为 3-4%。

[0113] 局部结合胃中的乙醛的制剂可为液体制剂,即,包含除了结合乙醛的物质之外还包含藻酸钠、氢氧化铝、碳酸氢钠和水的混合物。水在整个制剂中的量为 70-90%,最优选为约 75-85%。制剂中藻酸钠的量优选为 2-10%,最优选为约 5%,和氢氧化铝的量优选为 5-15%,最优选为约 10%。

[0114] 包含颗粒的制剂的相对组成可如下,例如:

- [0115] 结合乙醛的物质 60 份
 [0116] 壳聚糖 10-40 份
 [0117] 磷酸氢钙 0-30 份
 [0118] 液体制剂的相对组成可如下,例如:
 [0119] 结合乙醛的物质 10 份
 [0120] 藻酸钠 2-10 份
 [0121] 氢氧化铝 5-15 份
 [0122] 磷酸氢钙 1-2 份
 [0123] 水 70-80 份

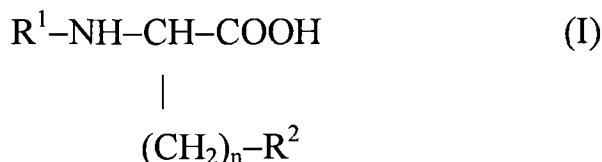
[0124] “结合乙醛的化合物”指含一个或多个游离巯基和 / 或氨基,优选一个或多个巯基和氨基,最优选相互很靠近 (1,2- 或 1,3 二取代的氨基硫醇 (aminothiols)) 的化合物。可使用砷基替代巯基。“化合物”可用于指一种或多种化合物。化合物也包含适当浓度的一个或多个 SH- 基团和 / 或一个或多个氨基官能团。

[0125] “乙醛的结合”优选指乙醛与具有游离巯基和 / 或氨基的化合物之间的化学反应,其中乙醛与“结合乙醛的物质”共同地形成更大的分子并且在该反应中可形成水。可使用砷基替代巯基。例如,当与半胱氨酸反应时,乙醛自身结合至巯基和氨基两者,并且形成 2- 甲基 -L- 噻唑烷 -4- 羧酸和水。乙醛可自身结合至几乎任何蛋白质的氨基,由此形成 Schiff' s 碱或 2- 甲基 - 咪唑环。

[0126] 依据本发明,经化学结合乙醛得到的化合物对生物体是安全的。

[0127] 用于在生物体内结合乙醛的适当的化合物也包括依据式 (I) 的化合物:

[0128]



[0129] 其中

[0130] R^1 是氢或具有 1-4 个碳原子的酰基,

[0131] R^2 是巯基或砷基;

[0132] n 是 1、2、3 或 4。

[0133] 本发明的范围还包括式 I 化合物的盐,特别是药学上可接受的盐,尤其是水溶性盐。

[0134] 本发明的范围还包括能够以与半胱氨酸相同的方式结合乙醛的式 I 化合物的衍生物,特别是药学上可接受的衍生物,尤其是水溶性衍生物。

[0135] 依据下式的物质能够结合乙醛:

[0136] R-NH_2 (II)

[0137] 其中 R 衍生自蛋白质 (如,血红蛋白、白蛋白或微管蛋白)。

[0138] 在依据式 (II) 的化合物与乙醛的反应中,形成依据式 (III) 的 Schiff' s 碱,

[0139] $\text{R-N}=\text{CHCH}_3$ (III)

[0140] 其中

[0141] R 衍生自蛋白质 (如,血红蛋白、白蛋白或微管蛋白)。

[0142] 适于结合乙醛和含游离巯基和 / 或氨基 (可使用砷基替代巯基) 的氨基酸或其它化合物或其盐包括, 例如 :

- [0143] L- 半胱氨酸,
- [0144] D- 半胱氨酸,
- [0145] 胱氨酸,
- [0146] 磺基丙氨酸,
- [0147] 半胱氨酸甘氨酸,
- [0148] 苏型或赤型 - β - 苯基 -DL- 半胱氨酸,
- [0149] β - 四亚甲基 -DL- 半胱氨酸,
- [0150] 蛋氨酸,
- [0151] 丝氨酸,
- [0152] D- 青霉胺及其具 N- 末端的二肽,
- [0153] 具末端半胱氨酸的肽或蛋白质
- [0154] 氨基脒,
- [0155] 谷胱甘肽,
- [0156] 还原型谷胱甘肽,
- [0157] β - 巯基乙基胺,
- [0158] D, L- 同型半胱氨酸,
- [0159] D, L- 同型磺基丙氨酸,
- [0160] N- 乙酰基半胱氨酸,
- [0161] L- 半胱氨酰基 -L- 缬氨酸,
- [0162] β - β - 四亚甲基 -DL- 半胱氨酸,
- [0163] 半胱氨酰基 - 甘氨酸,
- [0164] 巯基乙基甘氨酸,
- [0165] 苏型 - (5) - β - 苯基 -DL- 半胱氨酸,
- [0166] 赤型 - β - 苯基 -DL- 半胱氨酸,
- [0167] 半胱氨酸盐酸盐,
- [0168] 硫胺盐酸盐,
- [0169] 焦亚硫酸钠,
- [0170] 精氨酸,
- [0171] 甘氨酸,
- [0172] 甜菜碱,
- [0173] 氯化铵,
- [0174] 1,4- 二硫苏糖醇,
- [0175] 硫醇。

[0176] 有优势的是, 向本发明组合物中加入至少一种选自下列的物质 : 铬、维生素 B12、A-、D-、E、C- 维生素、烟酸、生物素、硫胺、B2-、B5-、B6- 维生素和叶酸和痕量元素, 诸如铬、锰、硒、锌和铁。

[0177] 然而, 只有那些无毒性的和适于人食用的结合乙醛的化合物, 可应用于依据本发

明的组合物中。这些化合物在大量使用时应该不引起健康危害。

[0178] 半胱氨酸及其衍生物特别适合依据本发明的目的。最适于应用于依据本发明的氨基酸包括 L- 和 D- 半胱氨酸、转化为半胱氨酸的化合物或以 L- 或 D- 半胱氨酸同样的方式发挥功能的化合物、半胱氨酸的衍生物或盐,特别是水溶性衍生物或盐。最优选的化合物除了 L- 半胱氨酸和 D- 半胱氨酸之外,还有 D- 青霉胺、 β - 巯基乙基胺和 N- 乙酰基半胱氨酸、转化为半胱氨酸的化合物或这些能结合乙醛的化合物的盐或结构类似物。最优选的化合物是 L- 半胱氨酸及其盐。

[0179] 将加至本发明组合物和适于结合乙醛的有用的化合物还有卵磷脂。

[0180] 在人口腔、食管、胃、小肠和大肠中,“乙醛的有害的 / 致癌的量”是 20-800 $\mu\text{mol/l}$ 的唾液或肠内容物,低至约 20-50 μM 的含量在细胞水平上引起致癌突变。因此,在这些区域使乙醛浓度为 0,应该是明智的。

[0181] 保持乙醛含量基本上低于不使用本组合物时,意指乙醛含量应该保持在低于不使用依据本发明描述的组合物时的水平至少 20%,优选超过 40%和最优选超过 60%的水平。

[0182] 在饮用酒精性饮料同时,特别是烈性酒精饮料,或含酒精食物,作为吸烟的结果,当食用含乙醛产品和特别是在患有萎缩性胃炎或具有胃酸缺乏的胃的人中,可得到这样的在人口腔、食管、胃或小肠或大肠中的乙醛有害的 / 致癌的含量。

[0183] “酒精性饮料”是含乙醇的饮料,它们的乙醇含量在 0.7% 体积和 84% 体积之间变化。

[0184] “酒精性食物”指含至少 0.7% 乙醇的食物。这样的食物可为,例如,发酵的汁或蜜饯,或用少量酒精保存的食物、糕点、果子冻,和用利口酒调味的奶油冻 (mousse) 或相应的含酒精的产品。

[0185] “包含乙醛的食物”指含乙醛的食物。有乙醇的食物中含有乙醛,所述乙醇在发酵的同时产生,诸如啤酒、苹果酒、葡萄酒、家酿啤酒和其它酒精性饮料以及许多水果汁。在某些食物,诸如某些奶制品中,乙醛被用于防腐目的并且增加香味,或者作为微生物活化的结果,在产品中形成乙醛。例如,含糖果汁或含糖食物,一般提供用于微生物的食物底物。例如,在发酵的奶制品,诸如酸乳酪中,形成高浓度的乙醛。用于制备酸乳酪的微生物在酸乳酪中产生乙醛。对于酒精性饮料、雪利酒和诺曼底果酒 (Calvados) 含特别大量的乙醛。

[0186] 使用依据本发明的组合物可为是有益的,即使当享用含少量酒精的饮料或食用含少量酒精的食物时。

[0187] “联合食用酒精性饮料”在本文指当血液中没有酒精时,从开始享用酒精时起始到享用结束的时间段。

[0188] “联合吸烟”在本文指吸烟停止时,从开始吸烟到終了的时间段。

[0189] “联合进食”在本文指进食之前、之间和之后的时间段。

[0190] 依据本发明一个优选的实施方案,给予具有在胃中发生癌症的增加风险的人本发明组合物。可通过在进食中或之后食用所述组合物,通过使用依据本发明的组合物局部结合存在于这些区域的乙醛,形成无害的形式。

[0191] 此外,依据本发明,可通过应用治疗诊断学 (theranostics) 原理改善药物治疗的功效。治疗诊断学 (治疗特异性诊断学) 的关键是通过帮助医师鉴别适于对所述治疗的最佳候选的患者,改善药物治疗的功效。另外,采用治疗诊断学可很好地消除患者的不必要的

治疗,所述患者对于治疗是不适当的,导致对于这些患者的大量的药物费用。

[0192] 依据本发明一个优选的实施方案,给予患有萎缩性胃炎或具有胃酸缺乏的人本发明组合物。

[0193] 特别是,给予具有超出萎缩性胃炎的至少一种生物标记的参考范围或取舍点值的人本发明组合物,所述生物标记选自胃蛋白酶原 I、胃蛋白酶原 II、胃蛋白酶原 I/胃蛋白酶原 II 比率和胃泌素-17B(空腹)和胃泌素-17S(经刺激的)。还有,高 HPAB(幽门螺杆菌抗体)值表示发生萎缩性胃炎的风险。检查生物标记的适合的方法和试剂是商业上可获得的 **GastroPanel®** 检查剂和支持其使用的软件 (www.biohit.com/gastropanel, www.biohit.com/gastrosoft)。对胃体、全胃和胃窦部粘膜萎缩症的筛选在 US 6,696,262 中描述。

[0194] **GastroPanel®** 检查剂检测血液中四种生物标记:胃蛋白酶原 I 和 II、胃泌素-17 和幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 抗体。已经开发 **GastroPanel®** 检查剂和说明其结果的 **GastroSoft®** 软件用作初步和后续检查,用于诊断和治疗患有消化不良、幽门螺杆菌感染和萎缩性胃炎和相关风险(胃癌、维生素 B12 缺乏和消化性溃疡病)的患者。通过给予他们包含本发明的结合乙醛的物质的组合物,治疗经筛选具有超出胃蛋白酶原 I 和 II、胃泌素-17 值和幽门螺杆菌抗体参考范围或取舍点值并因此患有萎缩性胃炎或具有发生萎缩性胃炎风险的患者(见表 1)。

[0195] 如果 **GastroPanel®** 检查剂得出正常结果,则诊断为功能性消化不良或不涉及胃粘膜的另一种疾病。该检查诊断幽门螺杆菌感染、萎缩性胃炎及其定位(胃体、胃窦部或两者)。除了这些诊断, **GastroSoft®** 软件还警示与胃体萎缩性胃炎(胃癌和维生素 B12 缺乏)相关的风险和警示与胃窦部萎缩性胃炎(胃癌和消化性溃疡病)相关的风险。**GastroSoft®** 报告还表示胃食管反流性疾病的风险。如果需要,该报告推荐进一步的检查,诸如胃镜和活组织样本检查以及维生素 B12 和同型半胱氨酸测定(见表 2)。

[0196] 胃蛋白酶原 I 值的参考范围是 30-120 $\mu\text{g/l}$, 胃蛋白酶原 II 的参考范围是 3-10 $\mu\text{g/l}$, PGI/PGII 比率的参考范围是 3-20 和胃泌素 17S(经刺激的)值的参考范围是 5-30pmol/l, 胃泌素 17B(空腹)的参考范围是 2-10pmol/l 以及 HPAB 的参考范围是 0-30EIU。

[0197] 生物标记的典型的取舍点值选自:胃蛋白酶原 I 30 $\mu\text{g/l}$, 胃蛋白酶原 II 3 $\mu\text{g/l}$, PGI/PGII 比率 3, 胃泌素-17S(经刺激的)值 5pmol/l, 胃泌素-17B(空腹) 2pmol/l 和 HPAB 30EIU。

[0198] 如果胃蛋白酶原 I 值低,其接近参考范围 30-120 $\mu\text{g/l}$ 的低限或以下。接近通常意指低限 ± 5 。如果胃蛋白酶原 II 值低,其接近参考范围 3-10 $\mu\text{g/l}$ 的低限或以下。接近通常意指低限 ± 1 。如果 PGI/PGII 比率低,其接近参考范围 3-20 的低限或以下。接近通常意指低限 ± 0.5 。如果胃泌素 17B(空腹)值高,其接近参考范围 2-10pmol/l 的高限或以上。接近通常意指高限 ± 0.5 。如果胃泌素-17S(经刺激的)值低,其接近参考范围 5-30pmol/l 的低限或以下。接近通常意指低限 ± 2 。如果 HFAB 高,其接近或高于参考范围 0-30EIU 值的高限。接近通常意指高限 ± 3 。

[0199] 胃蛋白酶原 I 和 II 及其比率用作胃体萎缩性胃炎的生物标记。七分之五的早期酶胃蛋白酶形成胃蛋白酶原 I 组,其仅由胃体主要细胞和胃颈部的粘液分泌细胞产生。存在两种形式的胃蛋白酶原 II 组,其由整个胃的腺体以及在某种程度上也由上部十二指肠的

布氏腺 (Brunner glands) 产生。在血浆样本中检测到的胃蛋白酶原 I 的浓度 (参考范围 30–120 $\mu\text{g/l}$) 和 / 或胃蛋白酶原 I 对 II 的比率 (参考值为大于 3.0) 越低, 则萎缩性胃炎越严重 (Zagari 等 2002, Sipponen 等 2001、2002, **Väänänen** 等 2003, Pasechnikov 等 2005, Nurgalieva 等 2005, DiMario 等 2005)。胃体萎缩增加胃体胃癌的风险 (Varis 等 2000, Uemura 等 2001, Zagari 等 2002) 和可导致维生素 B12 缺乏 (Sipponen 等 2003)。几年期间的症状性的、进行性的维生素 B12 缺乏可引起中枢和外周神经系统的持久损害, 导致如痴呆、抑郁和多发性神经疾病。维生素 B12 缺乏也可增加体内被认为是动脉粥样硬化症、中风和心脏病发作的独立风险因子的同型半胱氨酸的浓度。

[0200] 胃液的一个成分是盐酸 (HCl), 由胃体的壁细胞或泌酸细胞 (oxyntic cell) 的分泌产物。已知胃分泌 HCl 的能力几乎与壁细胞数量呈线性相关 (Yao 等 2003, Samuelson 等 2003)。酸的分泌依赖位于壁细胞小管膜 (cannicular membrane) 的 H^+/K^+ ATP 酶或质子泵的功能。已经开发几个非竞争性结合和灭活 ATP 酶而导致强烈抑制酸分泌的药物。奥美拉唑 (普利乐 (Prilosec)) 是共价结合至 ATP 酶上的两个半胱氨酸而导致其不可逆性失活的酸-激活的前药。其它质子泵抑制剂 (PPIs), 包括兰索拉唑 (Prevacid)、艾司奥美拉唑 (Nexium)、雷贝拉唑 (Aciphex) 和泮托拉唑 (Protonix) 具有类似的作用模式 (Hellstrom 等 2004, Sachs 等 1994, Shamburek 等 1992, Welag 等 2003)。胃泌素的存在刺激胃壁细胞以分泌盐酸 (HCl) / 胃酸。胃泌素和盐酸形成为正常胃生理学的密切部分的已知反馈控制机制 (Schubert 2004; Modlin 等 1997)。

[0201] 酰胺化的胃泌素 -17 (一种肽激素) 是胃窦部萎缩性胃炎的生物标记。从生理学上看, 胃泌素 -17 是胃泌素最重要的部分之一。胃泌素 (由 14、17 和 34 个氨基酸组成的肽) 在 G 细胞中形成。G 细胞在胃窦和十二指肠粘膜腺上皮中发现。由胃窦 G 细胞产生的酰胺化胃泌素 -17 的血液浓度随着胃窦的萎缩变得越严重而持续下降 (Zagari 等 2002, **Väänänen** 等 2003, Pasechnikov 等 2005, Sipponen 等 2001、2003, Nurgalieva 等 2005, DiMario 等 2005)。如果患者患有由幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 感染而引起的胃窦部萎缩性胃炎, 胃泌素 -17 的空腹值低 (低于 2pmol/l)。在此情况下, 胃粘膜中分泌胃泌素 -17 的 G 细胞的数量减少或细胞完全消失 (严重萎缩)。如果胃中的酸分泌高, 则空腹值也可下降。

[0202] 胃酸 (HCl) 抑制胃窦 G 细胞分泌胃泌素 -17, 导致胃泌素 -17 血浆浓度降低。不伴有幽门螺杆菌感染和胃泌素 -17 空腹值小于 2.0pmol/l 的患者可具食管反流疾病及其并发症, 巴特雷氏食管炎 (Barrett's esophagus) 的风险。如果胃泌素 -17 的空腹值为 1.0pmol/l 或更低, 则该风险的可能性更大 (Sipponen 2005)。

[0203] 如果需要, 通过除空腹胃四联 (GastroPanel) 检测之外, 还测定血浆中经蛋白质刺激的胃泌素 -17 浓度可确定或排除可能的胃窦部萎缩性胃炎。从而可能将患有胃窦部萎缩性胃炎患者与低空腹浓度胃泌素 -17 完全是由于高的酸分泌的患者区分。如果窦部不萎缩, 蛋白质刺激 (见 [www.biohit.fi/Service laboratory/Sampling instructions](http://www.biohit.fi/Service_laboratory/Sampling_instructions) (采样说明) 或 [www.biohit.com/Diagnostics\(诊断学\)/Instructions for theCollection of Blood Samples for the GastroPanel Examination](http://www.biohit.com/Diagnostics(诊断学)/Instructions_for_theCollection_of_Blood_Samples_for_the_GastroPanel_Examination) (收集血样进行胃四联检测的说明)) 增加窦部 G- 细胞中产生胃泌素 -17, 从而增加血液中胃泌素 -17 的量 (超过 5.0pmol/l)。如果蛋白质-刺激的胃泌素 -17 浓度少于 5.0pmol/l 和患有幽门螺杆菌 (*Helicobacter*

pylori) 感染的患者,非常可能的是,患者患有窦粘膜萎缩以及随之发生的胃癌和消化性溃疡病的风险。

[0204] 美国专利号 6,696,262 公开了基于定量检测胃蛋白酶原 I 和胃泌素-17 浓度筛查萎缩性胃炎的方法。该专利还公开用于测定存在幽门螺杆菌感染的免疫分析法。

[0205] 可基于依据由表 1 提供的总体信息(对于 GastroSoft® 的更多的信息)所期望的范围,对 GastroPanel® 参数进行解释。

[0206] 表 1. 在不同的情况下 GastroPanel 参数如何趋向表现

	PGI	PGII	PGI/II	G17B	G17S	HPAB
[0207] 胃体萎缩性胃炎	低		低	高		
胃窦部萎缩性胃炎				低	低	高
胃窦/胃体萎缩性胃炎	低	低		低	低	
[0208] 非-萎缩性胃炎		高				
非-萎缩性胃炎, <i>H.pylori</i> 感染		高				高
胃食管反流疾病(GERD)				低		

[0209] 表 2. 概述由对主治医师“检测和治疗”策略而言的 GastroPanel 检查和 ¹³C- 尿素呼气试验 - 或粪便抗原检测提供的资料。随机的 GastroSoft 程序提供患者报告和连贯的检查中对于不同情况的可能性的图表)。由 GastroSoft 产生的报告基于将 GastroPanel 检查结果与胃镜检查 and 活组织检查的结果进行比较的临床研究 (www.biohit.com/gastrosoft)。

[0210] 检测和治疗策略的严肃的医学和伦理学问题,可简要地和经济地通过用 GastroPanel 检查替换其 ¹³C- 尿素呼气 (urea breath) 试验 - 或粪便抗原检测纠正 (www.biohit.com/gastropanel)。

在早期阶段...	GastroSoft ¹³ C-尿素呼气 报告状态: 试验或粪便抗 原检测报告:
用于诊断:	
功能性与器质性消化不良	是 否
当 GastroPanel 指出胃粘膜健康时, 则消化不良主诉常常由功能性消化不良或不累及胃粘膜的另一个疾病引起	
幽门螺杆菌(<i>H. pylori</i>)感染(胃炎)	是 不可靠(1)
萎缩性胃炎(胃粘膜损伤和严重功能紊乱)和侵袭胃体或胃窦部粘膜或两者的不同情况的可能性(正常、胃炎或萎缩性胃炎)	是 否
以下(与萎缩性胃炎相关)疾病的风险:	

[0211]

	在早期阶段...		GastroSoft ¹³ C-尿素呼气
			报告状态: 试验或粪便抗原检测报告:
[0212]	胃癌	是	是/否(2)
	维生素 B12 缺乏	是	否
	消化性溃疡病	是	是/否(3)
	以下疾病的风险:		
	胃食管反流疾病和	是	否
	巴特雷氏食管炎	是	否
	如果需要, 推荐进行:		
	胃镜检查 and 活组织检查	是	否
	治疗幽门螺杆菌感染	是	是/否(4)
	测定维生素 B12 和同型半胱氨酸	是	否
	随访检查以监测:		
	萎缩性胃炎的发病率	是	否
	幽门螺杆菌(<i>H. pylori</i>)感染的康复	是	是
	萎缩性胃炎的康复	是	否

[0213] (1) 如果患者患有萎缩性胃炎(胃癌和消化性溃疡病和维生素 B12 缺乏和相关疾病, 诸如痴呆、抑郁和多发性神经疾病以及动脉粥样硬化症、中风和心脏病发作的风险)、MALT 淋巴瘤或流血性消化性溃疡或如果患者目前正在接受抗生素或 PPIs, ¹³C-尿素呼气试验 - 和粪便抗原检测给出假阴性结果。

[0214] (2) 在没有胃体、胃窦部或两者的萎缩性胃炎时, 胃癌的风险非常低。但是在某些病例中, 没有组织学可观察到的萎缩性胃炎的幽门螺杆菌感染可与胃癌和消化性溃疡病相关联。

[0215] (3) 没有消化性溃疡病伴有胃体萎缩(无酸, 无溃疡)。不伴有胃窦萎缩的消化性溃疡病的风险非常低。

[0216] (4) 当监测幽门螺杆菌 - 相关的萎缩性胃炎的发生率时, 可在正确的时间对患者进行有针对性的、安全的治疗。从而可减少药物治疗的需求和费用以及药物治疗的副作用。如果患者已经被诊断为消化性溃疡病(胃或十二指肠溃疡), 则须治疗幽门螺杆菌感染(5)。如果患者患有萎缩性胃炎, 也应该进行治疗。患者和医生由于其它理由, 例如患者的近亲已经被诊断出胃癌时, 也可对根除治疗取得一致意见。

[0217] (5) 快讯: 2005 年 10 月 3 日将 2005 年诺贝尔生理学或医学奖共同颁发给 Barry Marshall 和 J. Robin Warren, 以奖励他们发现“细菌幽门螺杆菌及其在胃炎和消化性溃

疡病中的作用”:- “为了根除也来自健康携带者的幽门螺杆菌而不加选择的使用抗生素将导致细菌对这些重要的药物耐药的严重问题。因此,针对幽门螺杆菌的治疗应该限制性地,在没有确诊为胃或十二指肠溃疡病的患者中应用”。<http://nobelprize.org/medicine/laureates/2005/press.html>

[0218] 可用以下实施例举例说明萎缩性胃炎的诊断和治疗:

[0219] 诊断和治疗或治疗诊断学 (theranostics) (即治疗特异性诊断学)

[0220] 在胃体萎缩性胃炎中,胃蛋白酶原 I 的浓度和胃蛋白酶原 I/II 浓度比率降低。此外,因为由于反馈控制机制造成萎缩性胃炎使胃体不分泌酸 (HCl),胃泌素 -17 (G-17) 的浓度增加。

[0221] 当人具有与取舍点值或参考范围相比而偏低的胃蛋白酶原 I 值、偏低的胃蛋白酶原 I/胃蛋白酶原 II 比率和高的胃泌素 -17 (特别是 G-17B 空腹) 值,则诊断该人患有胃体萎缩性胃炎,其原因最常是由于幽门螺杆菌感染而罕见的是由于自身免疫疾病,导致胃酸缺乏或胃酸偏低,以及由胃中的微生物产生乙醛。

[0222] 治疗

[0223] 将包含有效量的结合乙醛的化合物的组合物给予人。适合的量可典型地包含联合进食的 100-200mg L- 半胱氨酸的组合物,优选每天两次,在进食之前、期间或之后给予。

[0224] 可通过测试随后的胃蛋白酶原 I、胃蛋白酶原 I/II 和胃泌素 -17 的浓度,监测治疗的作用。适合的监测时间可为治疗开始后 4 周和 8 周或依据医师的评估。

[0225] 可采用商业上可获得的 **GastroPanel®** 检测试剂盒进行诊断和测试。

[0226] 胃酸缺乏的胃

[0227] 酸抑制药物广泛应用于西方社会,在某些患者中常常长期和连续地使用。在多种生理学实验和少数患者样本中,酸抑制药物显示影响血清胃泌素、向胃液中产出的胃蛋白酶和向循环中产出的胃蛋白酶原 (Gillen 等,1999 ;Qvigstad & Waldum,2004 ;Festen 等,1984 ;Iwao 等,1995 ;Brunner 等,1995 ;Schumann & Massarat,1991 ;Stoschus 等,1998 ;Fraser 等,1993 ;Ohsawa 等,2002 ;Lazzaroni 等,1992 ;Sanduleanu 等,1999)。依据作者近期的研究,在每天的临床实践中已经考查抗酸剂 / 藻酸盐、H₂RA' s 和 PPI' s 的使用是如何影响胃泌素 -17 (G-17) 和胃蛋白酶原的血清水平的。

[0228] PPI' s、H₂RA' s 和抗酸剂 / 藻酸盐影响酸分泌和胃内在酸性并且因此影响正常的胃生理。作者考查在瑞典北部大量成人随机群体样本中这些药物对胃泌素 -17 (G-17) 和胃蛋白酶原 (PGI 和 PGII) 的血清水平的作用。对该样本的人 (n = 1000, 平均值年龄 50.4 岁,范围 20-80 岁) 实施内诊镜检查 and 活组织检查,并且所有受试者完成在最后一周或最后三个月期间使用酸抑制药物 (未使用 ;抗酸剂 / 藻酸盐 ;H₂RA' s 或 PPI' s) 的调查问卷。对所有由生物标记证明具有正常胃粘膜 (无幽门螺杆菌,无胃炎也无萎缩性胃炎) 的受试者 (n = 590),分析酸抑制药物对空腹水平的血清 G-17B 和 PGI 和 PGII (和 PGI/PGII 比率) 的影响。

[0229] 在抗酸剂 / 藻酸盐或 H₂RA 使用者与不使用这些药物的人之间 G-17 或胃蛋白酶原的血清水平没有不同。另一方面,在 PPI 使用者中空腹血清 G-17、PGI 和 PGII 的平均值和中值水平显著 (P < 0.001 ;非参数检验 (non-parametric test)) 高于不用这些药物的人。在 PPI 使用者 (在那些最后 (之前) 一周或最后三个月使用 PPI) 中的 G-17、PGI 和 PGII

的平均值和中值水平大约是不用这些药物的人的平均值和中值的两倍。另一方面, PPI 使用者与那些不用该药物或那些使用抗酸剂 / 藻酸盐或 H2RA' s 的人之间的 PGI/PGII 比率类似。在使用 PPI 的受试者中, 胃蛋白酶原的血清水平与 G-17 血清水平正相关。这些结果用表 3 和 4 表示。

[0230] PPI' s 但不是抗酸剂 / 藻酸盐或 H2RA' s 显著提高这些药物普通使用者的血清 G-17 和胃蛋白酶原的空腹水平。PPI 使用者中胃蛋白酶原的增加与 G-17 的增加相关。

[0231] 本文的结果特别支持以下可能性, 即 PPI' s 的对提高血清胃蛋白酶原的作用机制仅是由于增加胃蛋白酶原的合成和 / 或胃蛋白酶原从胃体释放, 而不仅是营养的影响。PPI 使用者中的胃蛋白酶原的血清水平为大约是对照组中的两倍高。此血清胃蛋白酶原的加倍几乎不可能是由于胃中泌酸腺或细胞的质量倍增。

[0232] 然而, 长久使用 PPI' s 可引起壁细胞肥大, 并且任何原因的高胃泌激素血症可导致胃体增生或肥大。一些早期研究已经显示, Z-E 综合征以 PGI 和 PGII 两者的血清水平增加为特征 (Lamers 等 1988, Biemond 等 1994), 如出现在使用 PPI' s 的受试者的情况也是这样。

[0233] 表 3. 最后 (之前) 一周期间用或不用酸抑制药物的受试者中血清空腹胃泌素 -17 和胃蛋白酶原的平均值和中值。

		无药对照组	抗酸剂	H2RA	PPI
			1 周	1 周	1 周
		N=463	N=29	N=9	N=23
胃泌素-17 pmol/l					
[0234]	平均值± S.D.	5.0 ± 11.3	3.8 ± 3.4	3.0 ± 3.3	24.7 ± 66.4 ***
	中值	2.4	2.7	1.5	6.1
胃蛋白酶原 I (PGI) µg/l					
	平均值± S.D.	88.8 ± 33.2	91.0 ± 42.4	92.3 ± 20.0	216 ± 90.3***
	中值	81.8	75.1	90.6	209
胃蛋白酶原 II (PGII) µg/l					
	平均值± S.D.	7.2 ± 3.6	8.5 ± 7.1	6.7 ± 1.9	14.5 ± 7.5***
	中值	6.4	6.6	7.5	12.3
[0235]	PGI / PGII 比率				
	平均值± S.D.	13.4 ± 4.0	12.4 ± 3.9	14.6 ± 4.1	16.1 ± 5.0**
	中值	13.3	12.5	14.6	16.0

[0236] 与对照组相比的显著性差异 *** (P < 0.001), ** (P < 0.01)。非参数检验 (U 检验 (Mann-Whitney U))。

[0237] 表 4. 最后 (之前) 三个月期间用或不用酸抑制药物的受试者中血清空腹胃泌素 -17 和胃蛋白酶原的平均值和中值。

		无药对照组	抗酸剂	H2RA	PPI
			3 个月	3 个月	3 个月
		N=419	N=62	N=16	N=29
胃泌素-17 pmol/l					
	平均值± S.D.	4.8 ± 9.1	6.1 ± 19.7	14.2 ± 38	19.5 ± 59.7**
	中值	2.4	2.2	2.6	4.1
胃蛋白酶原 I (PGI) µg/l					
[0238]	平均值± S.D.	90.3 ± 35.6	84.5 ± 34.3	82.9 ± 22.3	182 ± 95.9***
	中值	82.9	76.6	79.8	181
胃蛋白酶原 II (PGII) µg/l					
	平均值± S.D.	7.3 ± 3.8	7.4 ± 5.4	7.5 ± 3.2	12.3 ± 7.5***
	中值	6.5	6.2	6.9	10.5
PGI / PGII 比率					
	平均值± S.D.	13.4 ± 4.0	13.1 ± 4.4	12.5 ± 4.7	15.8 ± 4.8**
	中值	13.3	12.6	13.0	15.9

[0239] 与对照组相比的显著性差异 *** ($P < 0.001$), ** ($P < 0.01$)。非参数检验 (U 检验 (Mann-Whitney U))。

[0240] 胃酸缺乏或胃酸偏低的诊断和治疗

[0241] 联合 PPI (质子泵抑制剂) 药物治疗胃食管反流疾病或幽门螺杆菌感染使胃粘膜功能变化。该结果主要为增加胃泌素 -17, 特别是 G-17B (空腹) 浓度。由 PPI 引起的酸的分泌降低越多, G-17 值越高。G-17 浓度强力增加表明胃酸缺乏的胃, 只要 PPI 药物治疗继续这样的情况留存。还有 PGI 和 PGII 浓度可增加, 因为直接的 PPI 刺激分泌 PGI 和 PGII 的细胞或 / 和分泌试图引起胃体分泌酸至无 - 酸胃以补偿该情形的细胞。

[0242] 使用抗酸剂和 H2RA 药物也适于治疗食管反流疾病。

[0243] 作为 PPI、抗酸剂或 H2RA 药物的结果, 与人群的参考范围比较时, 当人具有高的胃泌素 -17 值、高的 PGI 值和高的 PGII 值, 则诊断该人具有胃酸缺乏或胃酸偏低或其风险。

[0244] 胃酸缺乏的或低酸的 (HCl) 胃是适于口腔微生物生长的环境。所述微生物可从包含在食物中的糖和碳水化合物产生乙醇和乙醛。

[0245] 将包含有效量的结合乙醛的化合物的组合物给予人。适合的量可典型地为联合进食的包含 100-200mg L- 半胱氨酸的组合物, 优选每天两次, 进食之前、期间或之后给予。

[0246] 可通过测试随后的 PGI、PGII 和胃泌素 -17 的浓度, 监测治疗的作用。适合的监测时间可为治疗开始后 4 周和 8 周。

[0247] 可采用商业上可获得的 GastroPanel® 检测试剂盒进行诊断和测试。

[0248] 本发明组合物

[0249] 在本文中, 包含结合乙醛的化合物的组合物也意指意欲在口腔结合乙醛 (或一般意义上的醛) 的组合物。这样的组合物可含如在本文描述的结合乙醛的化合物, 并且如如在 WO 2006/037848 中描述的那样制备该组合物。这样的组合物包含可咀嚼的片剂、颊含片

剂、舌下片剂、糖果、锭剂、糖锭剂、口香糖和凝胶剂。这样的制剂包含在不到 30 分钟,优选不到 15 分钟,典型地不到 10 分钟内释放醛-结合物质的制剂。这样的制剂可包含 1-500mg,优选 1-300mg,尤其更优选 1-250mg,甚至更优选 1-150mg 的乙醛(或醛-结合)物质。依据优选的实施方案,该制剂可包含 1-50mg,优选 5-30mg,更优选 5-10mg,典型的是 10-20mg,适宜的是 1-5mg 或 1-20mg。

[0250] 在本文中,包含结合乙醛的化合物的组合物还意指意欲在口腔结合乙醛(或一般意义上的醛)的作为长效制剂的组合物。这样的组合物可含如在本文描述的结合乙醛的化合物,并且可如在 W0 02/36098 中描述的那样制备该组合物。这样的组合物可包含例如片剂或可置于颊或嘴唇间的其它制剂和橡胶(gum),或在口腔中吮吸或咀嚼的制剂。这样的制剂可包含 1-500mg,优选 50-300mg,更优选 100-200mg,尤其更优选 1-250mg,甚至更优选 1-150mg 的乙醛(或醛-结合)物质。依据优选的一个实施方案,该制剂可包含 1-50mg,优选 5-30mg,更优选 5-10mg,典型的是 10-20mg,适宜的是 1-5mg 或 1-20mg。在口腔条件下每小时可释放 15-25mg 的化合物。

[0251] 本发明的其它应用

[0252] 如果依以上描述的方法,通过使用,例如**GastroPanel®**检测试剂盒,被发现幽门螺杆菌感染或胃食管反流疾病的风险,并且如果患者具有此病的症状,如果 PPI 或降低胃的酸性的其它治疗联合作为适宜制剂(如胶囊剂、片剂、颗粒剂、散剂)的乙醛-结合组合物,则是有优势的。通过使用组合物和方法,将在胃酸缺乏或胃酸偏低中的微生物产生的乙醛结合成无-害的乙醛复合物。

[0253] 通过包含结合乙醛的化合物的组合物可结合乙醛或使乙醛失活,所述乙醛从消化的酒精或从微生物产生的酒精产生,并且由此减少缺点,诸如癌症、癌症和宿醉的风险。该组合物和方法对那些患有由于 PPI 或降低胃的酸性的其它治疗或由于胃体萎缩性胃炎的胃酸缺乏或胃酸偏低的患者具有特别的优势。

[0254] 包含结合乙醛的化合物的组合物也可用于相关的代谢综合征。患有代谢综合征的人典型地具有大的腰围、高甘油三酯水平、高血压、低水平的(好的)HDL 胆固醇和高血液葡萄糖水平。因为使用作为食物添加剂的铬对于具有高血糖水平、具有高胆固醇水平和肥胖的人可具有益处,已经呈现的是,代谢综合征一个原因可为铬的缺乏。铬是碳水化合物和蛋白质代谢所必需的。铬对血糖水平有影响并且降低对于甜食的渴望。因此,有优势的是将铬添加至本发明组合物中。对代谢综合征和降低对于甜食的渴望的作用应该有优势,其帮助控制体重和膳食。

[0255] 一半患有胃体萎缩性胃炎的人可具有异常的低维生素 B12 水平,并且他们中间至少一半同时具有增加的血清同型半胱氨酸。维生素 B12 缺乏是神经退行性疾患,诸如痴呆、抑郁和多发性神经疾病的强风险因子。维生素 B12 的缺乏是动脉粥样硬化症、中风和心脏病发作的独立风险因子的高同型半胱氨酸血症的一个常见原因。由于胃体萎缩和不良膳食,甚至 15% 的超过 50 岁的个体患有维生素 B12 缺乏的可预防的流行病。通过常规筛查,例如通过**GastroPanel®**筛查生物标记,早期探测胃体萎缩,和治疗,可预防神经疾病(如痴呆、抑郁和多发性神经疾病)和血管疾病(如中风和心脏病发作)。老龄人口使筛查生物标记,例如通过**GastroPanel®**检查和筛查以及诊断萎缩性胃炎和相关风险和疾病的需求正在增加(见表 2)。

[0256] 因此,有优势的是,将维生素 B12 添加至本发明组合剂中。通过本发明组合剂除了乙醛-结合外,还可预防以下疾病:胃体萎缩性胃炎和患有维生素 B12 缺乏,诸如痴呆、抑郁、多发性神经疾病、动脉粥样硬化和心脏病发作和中风。

[0257] 可向包括适于胃肠道和口腔的各种制剂的本发明组合剂中,除了铬、维生素 B12 外,还加入其它维生素,诸如维生素 A、D、E 和 C、烟酸、生物素、硫胺、B2、B5、B6 和叶酸和微量元素,诸如铬、锰、硒、锌和铁。亚铁化合物具特别优势,因为萎缩性胃炎常常与缺铁性贫血相关联。

[0258] 实施例

[0259] 实施例 1. 适于延长的结合胃中乙醛的凝胶形成制剂

[0260] 如下可制备结合胃中的乙醛的局部长效制剂并可将其用于降低由乙醛引起的癌症的风险:

[0261] 局部结合胃中的乙醛的制剂的相对组分可为如下,例如:

[0262] 半胱氨酸 60 份

[0263] 壳聚糖 10-40 份

[0264] 磷酸氢钙 0-30 份

[0265] 通过用于制药工业的常规混合器(诸如搅拌机)将粉末混合物混合。此后,使用 2.5% 乙酸作为粒化液体将该粉末混合物制粒。可将该粒化液体加至相同的搅拌机中。将潮湿的粉末团挤压通过筛板或有孔板(孔的直径为 2mm)。使形成的颗粒干燥和过筛。回收 1.2-1.7mm 的筛分,将其分装在硬明胶胶囊中,以使半胱氨酸的剂量是 100mg。胃中的胃液使半胱氨酸/壳聚糖颗粒湿润以形成水凝胶。凝胶以长效方式开始释放半胱氨酸并且与乙醛反应。作为凝胶形成成分的壳聚糖可被其它熟知的凝胶形成药用添加剂(如褐藻酸)替代。

[0266] 实施例 2. 适于结合胃中的乙醛的不-分解的骨架片

[0267] 相对组分可为如下:

[0268] 半胱氨酸 25 份

[0269] Eudragit RS 20-30 份

[0270] 微晶纤维素 20-50 份

[0271] 可用制药工业通常使用的设备,从粉末混合物压制成含 100-200mg 半胱氨酸的片剂。该片剂是在在胃中不分解的单层骨架片。活性化合物将以长效方式释放和溶解于胃液中,导致持续的乙醛结合作用。Eudragit RS 作为水不溶性粘合剂可被类似的药用添加剂(如乙基纤维素)替代。

[0272] 实施例 3. 适于结合胃中的乙醛的薄膜包衣片剂

[0273] 也可基于用多孔薄膜包衣的片剂,开发以持续缓释的方式在胃中释放结合乙醛的化合物的药用制剂。该片芯的组分可为:

[0274] 半胱氨酸(20-50 份) 30 份

[0275] 乳糖 50-80 份

[0276] 硬脂酸镁 1-2 份

[0277] 滑石粉 1-2 份

[0278] 使用制药工业中常用的技术,从粉末混合物压制片剂并薄膜-包衣。包衣溶液的

内容物可为,如:

- | | | |
|--------|-----------------|-------|
| [0279] | 乙基纤维素 | 2-5 份 |
| [0280] | 羟丙基甲基纤维素 (HPMC) | 1-2 份 |
| [0281] | 乙醇 | 95 份 |

[0282] 在胃肠道中,乙基纤维素不溶解,但 HPMC 溶解形成薄膜上的孔,以使半胱氨酸从片剂以持续的方式释放。

[0283] 实施例 4. 适于在胃中缓释结合乙醛的物质的不 - 分解的颗粒剂相对组分可为如下,例如:

- | | | |
|--------|--------------------|---------|
| [0284] | 半胱氨酸 | 25 份 |
| [0285] | Eudragit RS 或乙基纤维素 | 20-30 份 |
| [0286] | 微晶纤维素 | 40-60 份 |
| [0287] | 乙醇 | 适量 |

[0288] 使用制药工业中常用设备,将粉末物质混合和用乙醇湿润。用已知的方法将该潮湿的混合物制粒和干燥。如果需要,可用低分子量羟丙基甲基纤维素薄膜对形成的基质颗粒进行包衣,以掩蔽半胱氨酸的味道。可将足量的含单一剂量 (100-200mg) 的半胱氨酸的颗粒分装进明胶胶囊中或与微晶纤维素一起压制成例如片剂。

[0289] 实施例 5. 适于结合胃、肠和结肠中的乙醛的组合产物

[0290] 在实践中,通常相当重要的是同时结合胃、小肠和结肠中的乙醛。如果人患有胃酸缺乏或胃酸偏低,则他或她胃中极可能有乙醛。同时,很可能也在肠中发现乙醛。如果人食用酒精饮料,显然也可在结肠中发现乙醛。由于这些原因,开发可释放结合乙醛的化合物和在胃肠道全长结合乙醛的单一制剂,是有优势的。为此目的,将三种不同的亚制剂整合在一起成为同一药用产物。

[0291] 组分 1 等同于实施例 4 在胃中释放

[0292] 组分 2 由实施例 4 加在 pH 5-6 下溶解的薄在小肠中释放膜衣组成

[0293] 组分 3 由实施例 4 加在 pH 6.5-7.5 下溶解在结肠中释放的薄膜衣组成

[0294] 组分 1、2 和 3 的相对量可为 2 : 1 : 1、1 : 1 : 1、1 : 1 : 2、1 : 2 : 2、1 : 2 : 3 或 1 : 1 : 3。可如在实施例 4 中描述的制备组分 1。可通过采用已知的薄膜 - 包衣技术进行薄膜包衣制备组分 2 和 3。适于组分 2 的薄膜形成聚合物可为,如 Eudragit L,而适于组分 3 的为例如 Eudragit S。最常规的终产物可为硬明胶或 HPMC 胶囊剂。组合产物中的半胱氨酸的总量可为 200-500mg。

[0295] 实施例 6.

[0296] 如在较前的实施例中描述的那样制备包含结合乙醛的化合物的组合物。

- | | | |
|--------|-------------------------|-------|
| [0297] | L- 半胱氨酸 | 25w-% |
| [0298] | 甲基丙烯酸酯聚合物 (Eudragit RS) | 25w-% |
| [0299] | 微晶纤维素 | 50w-% |

[0300] 将固体物质于适宜的装置中小心混合。加入小量乙醇,连续混合直至获得充分潮湿的粉末混合物。用制药工业中任何常用的方法将该潮湿的粉末混合物制粒。使形成的颗粒干燥。

[0301] 通过采用“人工胃”实施溶解实验。将 25ml 用口腔细菌污染的果汁和酸乳酪加

至 100ml 瓶中,在室温中孵育一天。将包含 250mg 的 L- 半胱氨酸制剂加至瓶中并将它们于 37℃ 下缓慢振摇。

[0302] 已经发现,在 2 小时内从底物中形成的全部量的乙醛被结合形成无害的形式。

[0303] 文献

[0304] Biemond J, Kreuning J, Jansen JB, Lamers CB. 患有胃病或胃手术后的患者中的血清胃蛋白酶原 (Serum pepsinogens in patients with gastric diseases or after gastric surgery). Scand J Gastroenterol 1994 ;29 :238-42

[0305] Brunner G, Hell M, Hengels KJ, Hennig U, Fuchs W. 兰索拉唑对健康志愿者胃内 25 小时 pH、餐食刺激的胃酸分泌和血清和胃液中的胃肠激素和酶浓度的影响 (Influence of lasoprazole on intragastric 25-hour pH, meal.-stimulated gastric acid secretion, and concentrations of gastrointestinal hormones and enzymes in serum and gastric juice in healthy volunteers). Digestion 1995 ;56 :137-144

[0306] Di Mario F, Franze A, Cavallaro LG. 适于胃病的非侵入性诊断 (Non-Invasive Diagnosis for Gastric Diseases) One Global Medicine s.r.l. 2004 ;1-48, www.biohit.com/Literature/Diagnostics; 2004 Books

[0307] DiMario F, Cavallaro LG, Liatopoulou A, ym. 一群消化不良患者中的“血清学胃活检”的准确性 (Accuracy of “serological gastric biopsy” in a cohort dyspeptic patients), 海报张贴于 DDW 2005, May 15-18, in Chicago, IL, USA

[0308] Festen HP, Thijs LC, Lamers CB, Jansen JM, Pals G, Frants RR, Defize J, Meuwissen SG. 口服奥美拉唑对血清胃泌素和血清胃蛋白酶原 I 水平的作用 (Effect of oral omeprazole on serum gastrin and serum pepsinogen I level). Gastroenterology 1984 ;87 :1030-1034

[0309] Fraser AG, Lam WM, Luk YW, Sercombe J, Sawyerr AM, Hudson M, Samloff IM, Pounder RE. 雷尼替丁柠檬酸铋对餐后血浆胃泌素和胃蛋白酶原的作用 (Effect of ranitidine bismuth citrate on postprandial plasma gastrin and pepsinogens). Gut 1993 ;34 :338-342

[0310] **Färkkilä M**, Miten dyspepsiaa tulisi hoitaa, Duodecim 2004 ;120 :2537-42

[0311] Gatta L, Perna F, Ricci C, ym. 质子泵抑制剂和抗酸剂疗法对适于幽门螺杆菌感染的 ¹³C 尿素呼气试验和大便试验的作用 (Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath test and stool test for Helicobacter pylori infection). Am J Gastroenterol 2004 ;99 :823-829

[0312] Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. 使用奥美拉唑后的反弹的过度分泌现象分泌及其与正在治疗酸抑制和幽门螺杆菌状况的关系 (Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and Helicobacter pylori status). Gastroenterology 1999 ;117 :513-4

[0313] Graham KS, Graham DY. 幽门螺杆菌 - 相关的胃肠疾病当代诊断和治疗 (Contemporary Diagnosis and Management of H. pylori-Associated Gastrointestinal Diseases), 自 Health Care Co 出版的手册中, Newtown, Pennsylvania, USA, 2002

[0314] Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, Yamaoka Y, Reddy R, Osato MS, El-Zimaity

HM. 关于使用质子泵抑制剂的假阴性尿素呼气试验的机制的研究 (Studies regarding the mechanism of false negative ureabreath tests with proton pump inhibitors). Am J Gastroenterol. 2003 ;98 :1005-9.

[0315] Hellstrom PM, Vitols S: 质子泵抑制剂的选择 : 这很重要吗? (The choice of proton pump inhibitor : does it matter ?) Basic Clin Pharmacol Toxicol 94 :105, 2004.

[0316] Iwao T, Toyonaga A, Kuboyama S, Tanikawa K. 奥美拉唑和兰索拉唑对空腹和餐后血清胃泌素和血清胃蛋白酶原 A 和 C 的作用 (Effects of omeprazole and lansoprazole on fasting and postprandial serum gastrin and serum pepsinogen A and C). Hepatogastroenterology 1995 ;42 :677-682

[0317] Jauhonen P. Kajaanin dyspepsiatutkimuksesta **henkilökohtainen tiedonanto** 2005

[0318] **Järvinen** L. Tapausselostus : GastroPanel-uusi ase dyspepsianturvallisen hoidon **kehittämiseen**, Yksityislääkäri 2005 ;2 :94-98

[0319] Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, ym. 血清学化验的阳性结果表明萎缩性胃炎患者中活动性幽门螺杆菌 - 感染 (Positive result in serology indicates active Helicobacter pylori-infection in patients with atrophic gastritis). J Clin Microbiol 1998 ;36 (6) :1808-10148.

[0320] Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P ym. 萎缩性胃炎患者中的幽门螺杆菌 - 感染的诊断 : 组织学、¹³C 尿素呼气试验和血清学化验的比较 (Diagnosis of Helicobacter pylori-infection in Patients with Atrophic Gastritis : Comparison of Histology, ¹³C Urea Breath Test, and serology). Scand J Gastroenterol 2000 ;25 :138-141

[0321] Lamers CB, Rotter JI, Fansen JB, Samloff IM. I 型家族性多发性内分泌瘤病中的血清胃蛋白酶原 I (Serum pepsinogen I in familial multiple endocrine neoplasia type I). Dig Dis Sci 1988 ;33 :1274-6

[0322] Lazzaroni M, Sangaletti O, Bianchi Porro G. 用奥美拉唑和雷尼替丁短期治疗期间十二指肠溃疡患者的胃酸分泌和血浆胃泌素 (Gastric acid secretion and plasma gastrin during short-term treatment with omeprazole and ranitidine in duodenal ulcer patients). Hepatogastroenterology 1992 ;39 :366-370

[0323] Ohsawa T, Hirata W, Higuchi S. 三种 H₂-受体拮抗剂 (西米替丁、法莫替丁、雷尼替丁) 对血清胃泌素水平的作用 (Effects of three H₂-receptor antagonists (cimetidine, famotidine, ranitidine) on serum gastrin level). Int J Clin Pharmacol Res 2002 ;22 :29-35 Sandeleanu S, Strindsberg M, Jonkers D, Hameeteman W, Biemond I, Lundqvist G, Lamers C, Stockbrugger RW. 中、短期酸抑制疗法期间的血清胃泌素和嗜铬粒蛋白 A : 对照病例研究 (Serum gastrin and chromogranin A during medium- and long-term acid suppressive therapy : a case-control study). Aliment Pharmacol Ther 1999 ;13 :145-153

[0324] Schumann KM, Massarrat S. 胃酸分泌刺激和抑制下人血清总胃蛋白酶活

性和胃蛋白酶原 I 的变化 (Changes in total pepsin activity and pepsinogen I in human sera under stimulation and inhibition of gastric acid secretion). Hepatogastroenterology 1991 ;38 Suppl 1 :33-36

[0325] Stoschus B, Hamscher G, Ikonomou S, Partoulas G, Eberle C, Sauerbruch T, Feurle GE. 奥美拉唑治疗对胃肽、xenin、胃泌素和生长激素释放抑制激素以及胃蛋白酶原的血浆浓度的影响 (Effect of omeprazole treatment on plasma concentrations of the gastric peptides, xenin, gastrin and somatostatin, and of pepsinogen). J Pept Res 1998 ;52 :27-33

[0326] Manes G, Menchise A, deNucci C. 适于消化不良的经验处方: 相对于奥美拉唑治疗的检验和治疗的随机对照的试验 (Empirical prescribing for dyspepsia: a randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment). BMJ 2003 ;326 :1118-1123

[0327] Modlin IM, Kidd M, Marks IN, Tang LH, John S, Eddins 在发现胃泌素中的关键作用 (The pivotal role of John S. Eddins in the discovery of gastrin). World J Surg 1997 ;21 :226-234

[0328] Nurgalieva Z, El-Zimaity H, Graham D, ym. 北美洲中的胃萎缩: 组织学与非侵入试验 (Gastric atrophy in North America: Histology vs. Non-invasive testing), 海报张贴于 DDW 2005, May 15-18, in Chicago, IL, USA

[0329] Pasechnikov VD, Chukov SZ, Kotelevets SM, ym. 幽门螺杆菌 - 相关的萎缩性胃炎的侵入性和非侵入性诊断: 比较研究 (Invasive and non-invasive diagnosis of Helicobacter pylori-associated atrophic gastritis: A comparative study), Scand J Gastroenterol 2005 ;40 :297-301

[0330] Qvigstad G, Waldum H. 胃酸分泌抑制后的反弹性过度分泌现象 (Rebound hypersecretion after inhibition of gastric acid secretion). Basic Clin Pharmacol Toxicol 2004 ;94 :202-8

[0331] Puustinen R. Helsingin kaupungin terveystieteiden **lääkäreiden käytettävissä olevia, ”Käypä hoito”-suosituksen** pikavalikoitasaatavia” gastroenterologisia tutkimuksia”, **henkilökohtainen tiedonanto** 2005

[0332] Rugge M, Correa P, Dixon MF, ym. 胃粘膜萎缩: 采用新的分类和评级标准取得观察者间的一致性 (Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading). Aliment Pharmacol Ther 2002 ;16 :1-12

[0333] Sachs G, Prinz C, Loo D, 等: 胃酸分泌: 激活和抑制 (Gastric acid secretion: activation and inhibition). Yale J Biol Med 67 :81-95, 1994.

[0334] Salaspuro M. Ovatko “testaa ja hoida”-strategian haitat **hyötyä** suuremmat, Duodecim 2005 ;8 :852-853

[0335] Salaspuro M. Dyspepsian kaksipuolaisen **seulontamenetelmän** markkinointi on ennenaikaista, Duodecim 2005 ;121 :1191-3

[0336] Samuelson LC, Hinkle KL: 通过分析遗传工程小鼠观察胃酸分泌的调节 (Insights into the regulation of gastric acid secretion through analysis of

genetically engineered mice). *Annu Rev Physiol* 65 :383-400, 2003.

[0337] Schubert ML. 胃的分泌 (Gastric secretion). *Curr Opin Gastroenterol* 2004 ; 20 :519-25

[0338] Shamburek RD, Schubert ML :胃酸分泌的控制。组织胺 H₂-受体拮抗剂和 H⁺K⁺-ATP 酶抑制剂 (Control of gastric acid secretion. Histamine H₂-receptor antagonists and H⁺K⁺-ATPase inhibitors). *Gastroenterology Clinics of North America*. 21 :527-550, 1992.

[0339] Sipponen P, Härkönen M, Alanko A. Atrofisen gastriitin toteaminen **verinäytteestä**. *Suomen Lääkärilehti* 2001 ;38 :3833-3839

[0340] Sipponen P, Ranta P, Helske T, ym. 萎缩性胃炎中的酰胺化的胃泌素 -17 和胃蛋白酶原 I 的血清水平 :观察病例对照研究 (Serum Levels of Amidated Gastrin-17 and Pepsinogen I in Atrophic Gastritis :An Observation Case-Control Study), *Scand J Gastroenterol* 2002 (7) :785-

[0341] Sipponen P, Laxen F, Huotari K, ym. 血清中低维生素 B12 和高同型半胱氨酸在老年男性人群中的流行 :与萎缩性胃炎和幽门螺杆菌感染相关联 (Prevalence of Low Vitamin B12 and High Homocysteine in Serum in an Elderly Male Population : Association with Atrophic Gastritis and Helicobacter pylori infection), *Scand J Gastroenterol* 2003 ;12 :1209-

[0342] Sipponen P, Vauhkonen M, Helske T, ym. 患有 Barrett's 食管的患者显示低循环水平的胃泌素 -17 (Patients with Barrett's esophagus show low circulating levels of gastrin-17), *World Gastroenterol* 2005, 印刷中

[0343] Talley NJ, Vakil N, Delaney G, ym. 消化不良诊治 :当前的多数人的意见和论争 (Management issues in dyspepsia :current consensus and controversies). *Scand J Gastroenterol* 2004 ;39 (10) :913-918

[0344] Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, ym. 幽门螺杆菌感染和胃癌的发展 (Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer), *N Eng J Med* 2001 ;345 :784-789

[0345] Varis K, Sipponen P, Laxen F ym. Helsinki 胃炎研究组, 胃癌和发育异常的早期内窥镜检查诊断中的血清胃蛋白酶原 I 的含义 (the Helsinki Gastritis Study Group, Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia), *Scand J Gastroenterol* 2000 ;9 :950-956

[0346] Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, ym. 用血液检测进行萎缩性胃炎的非内窥镜检查诊断。胃组织学和胃泌素 -17 和胃蛋白酶原 I 血清水平间的相互关系 (Non-Endoscopic Diagnosis of Atrophic Gastritis with a Blood Test. Correlation between Gastric Histology and Serum Levels of Gastrin-17 and Pepsinogen I). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003 ;15 :885-891

[0347] Waldum HL, Brenna E, Sandvik AK. 质子泵抑制剂的长期安全 :胃肿瘤形成和感染的风险 (Long-term safety of proton pump inhibitors :risks of gastric neoplasia and infections). *Expert Opin Drug Saf* 2002 ;1 :29-38

- [0348] Welage LS:质子泵抑制剂的药理学特性 (Pharmacologic properties of proton pump inhibitors). Pharmacotherapy 23:74S-80S, 2003.
- [0349] Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, ym. 癌变前损伤的内窥镜检查监视的长期结果 (The long term results of endoscopic surveillance of premalignant lesions). Gut 2002;50:378-81.
- [0350] Wyeth Uutiset **lääkäreille**. Kaksiportainen **menetelmä** seuloo dyspepsiaa sairastavat. Wyeth 2005;4.
- [0351] Zagari RM, Nicolini G, Casanova S, ym. 在一般人群中基于三种非侵入测试联合的对萎缩性胃炎的诊断 (Diagnosis of atrophic gastritis in the general population based upon a combination of three non invasive tests), Gut 2002;51(suppl 11):A39.
- [0352] Yao X, Forte JG:由壁细胞的酸分泌的细胞生物学 (Cell biology of acid secretion by the parietal cell). Annu Rev Physiol 65:103-131, 2003.