

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/00

[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/435 A61K 31/40

A61K 31/47 A61K 31/495

A61K 31/55

[21] 申请号 98811899.8

[43] 公开日 2001 年 1 月 24 日

[11] 公开号 CN 1281357A

[22] 申请日 1998.10.5 [21] 申请号 98811899.8

[30] 优先权

[32] 1997.10.7 [33] GB [31] 9721139.5

[86] 国际申请 PCT/EP98/06278 1998.10.5

[87] 国际公布 WO99/17755 英 1999.4.15

[85] 进入国家阶段日期 2000.6.7

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国梅得塞克斯

[72] 发明人 A·W·曼格尔 A·R·诺尔斯库特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 曹雯 谭明胜

权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 药物

[57] 摘要

本发明涉及 5-HT₃ 受体拮抗剂在治疗非便秘性 IBS 女性患者中的应用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



权 利 要 求 书

- 1、5-HT₃受体拮抗剂或其可药用衍生物在制备治疗女性患者非便秘过敏性肠综合症的药物中的应用。
- 2、权利要求 1 的应用，其中 5-HT₃受体拮抗剂为阿洛司琼或其可药用衍生物。
- 3、权利要求 2 的应用，其中阿洛司琼为盐酸盐形式。
- 4、权利要求 1 的应用，其中 5-HT₃受体拮抗剂选自格拉司琼、阿扎司琼、托烷司琼、雷莫司琼、昂丹司琼、来立司琼、(R)扎考必利、西兰司琼、伊他司琼、indisetrone 或多拉司琼。
- 5、女性非便秘性过敏性肠综合症的治疗方法，包括给药有效量的 5-HT₃受体拮抗剂或其可药用衍生物。
- 6、权利要求 5 的方法，其中 5-HT₃受体拮抗剂为阿洛司琼或其可药用衍生物。
- 7、权利要求 6 的方法，其中阿洛司琼为盐酸盐形式。
- 8、权利要求 5 的方法，其中 5-HT₃受体拮抗剂选自格拉司琼、阿扎司琼、托烷司琼、雷莫司琼、昂丹司琼、来立司琼、(R)扎考必利、西兰司琼、伊他司琼、indisetrone 或多拉司琼。
- 9、5-HT₃受体拮抗剂或其可药用衍生物在治疗女性患者非便秘性过敏性肠综合症中的应用。
- 10、权利要求 9 的 5-HT₃受体拮抗剂，其为阿洛司琼或阿洛司琼盐酸盐形式。

说明书

药物

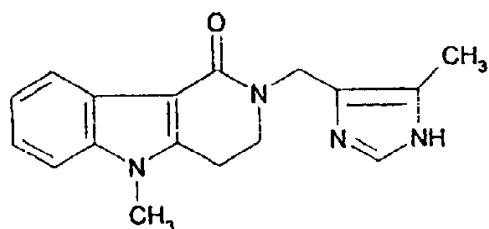
5 本发明涉及作为在 5-HT₃ 受体上的 5-羟色胺 (5-HT) 拮抗剂的化合物的新医药用途。

通过本领域熟知的方法可以识别 5-HT₃ 受体拮抗剂, 例如通过其抑制 3-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)-1-[1-[³H]-甲基-1H-咪唑-3-基]-1-丙酮在大鼠视网膜内层匀浆中的结合的能力(按照 G Kilpatrick 等, 自然(Nature), 1987, 330, 746-748 中描述的一般方法), 和/或
10 或通过其在猫中对 5-HT-诱导的 Bezold-Jarisch (B-J) 反射的作用(按照 A Butler 等, 英国药理学杂志 (Br. J. Pharmacol.), 94, 397-412 (1988))。

已经公开了许多不同 5-HT₃ 受体拮抗剂, 例如 A 组: indisetron、Ro-93777、YM-114、格拉司琼、他利克索、阿扎司琼、托烷司琼、
15 米氮平、雷莫司琼、昂丹司琼、来立司琼、阿洛司琼、N-3389、扎考必利、西兰司琼、E-3620、林托必利、KAE-393 伊他司琼、莫沙必利和多拉司琼。

在 UK 专利号 2209335 (该文献在此引入作为参考) 中, 特别公开了化合物 2, 3, 4, 5-四氢-5-甲基-2-[(5-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-
20 1H-吡啶并[4, 3-b]咪唑-1-酮, 现称为阿洛司琼, 其可以用下式表示:

插入原文第 1 页结构式 (I)



并公开了其可药用盐、溶剂合物及其可药用等同物, 特别是其盐酸盐。

25 5-HT₃ 受体拮抗剂已知用于治疗涉及 5-HT₃ 受体介导机理的多种疾病, 特别是包括呕吐。

过敏性肠综合症 (IBS) 是胃肠病学家作出的最通常的诊断 (1), 该疾病的特征是腹痛和不适以及改变的肠功能 (2-4)。今天, 在 IBS 中尚没有识别出实验和结构缺陷, 正式诊断是基于 Manning (5) 和 Rome

Criteria(6)定义的综合症兴奋丛(constellation of symptoms).

目前对 IBS 的病理生理学或病原学了解有限, 并且不能得到确实有效的治疗(3, 7)。而且, 许多病人对这样的治疗不太相信或者不相信。因此, 确实需要开发治疗 IBS 的新药物。

5 最近 20 年来, 已经积累了不容置疑的证据, 认为: 增强内脏刺激的感觉能够使病人发展成 IBS(2, 3, 8-10)。在结肠或直肠的气囊扩张研究中, 同对照组相比, IBS 病人的疼痛感阈值较低, 这已经作为 IBS 的生物学标志提出(11)。由于在 IBS 中有证据表明增强的内脏感觉和疼痛的频繁发生, 任何认为对 IBS 治疗有用的试剂均应该显示对
10 减轻疼痛有效。

在这些类型已经提出治疗 IBS 腹部疼痛的治疗试剂中, 5-HT₃受体拮抗剂是最有前景的。在动物模型中, 这些试剂显示降低内脏疼痛反应(12, 13)。另外, 5-HT₃受体拮抗剂, 昂丹司琼, 已经显示出减慢正常志愿者的结肠运输(14-15)。在患有 IBS 的病人中, 昂丹司琼增
15 加了直肠柔顺性(16), 在腹泻为主的 IBS 病人中, 昂丹司琼提高了粪便稠度(17-19)。在饭后早期(此时许多 IBS 患者出现症状), 昂丹司琼还能抑制健康志愿者结肠的收缩反应(20)。另一种 5-HT₃受体拮抗剂, 格拉司琼还显示产生直肠敏感性的降低, 以及降低 IBS 患者正餐后运动活性(21)。

20 阿洛司琼是强效的选择性 5-HT₃受体拮抗剂, 据初步报道, 阿洛司琼显示对 IBS 患者改善腹部疼痛(22), 减慢结肠传递(23)。

令人惊奇地是, 已经发现: 对非便秘 IBS 女性病人, 5-HT₃受体拮抗剂代表特别有效的和非常耐受的治疗。

因此本发明的一个方面提供 5-HT₃受体拮抗剂或其可药用衍生物
25 用于治疗女性非便秘 IBS。

因此本发明的一个优选方面提供 5-HT₃受体拮抗剂或其可药用衍生物用于治疗以腹泻为主的女性 IBS。

本发明的另一个优选方面提供 5-HT₃受体拮抗剂或其可药用衍生物用于治疗便秘/腹泻交替的 IBS。

30 “可药用衍生物”指 5-HT₃受体拮抗剂的可药用盐或溶剂合物或任意的其它化合物, 当给药至受者时能够提供(直接或间接)5-HT₃受体拮抗剂或者其活性代谢物或残余物。

本发明的一个优选方面提供 A 组化合物或其可药用衍生物用于治疗女性非便秘 IBS。

因此，本发明的另一优选方面提供阿洛司琼或其可药用衍生物用于治疗女性非便秘 IBS。

5 合适的阿洛司琼可药用盐包括由无机酸或有机酸形成的加成盐(例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、苯甲酸盐、萘甲酸盐、羟基萘甲酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、氨基磺酸盐、抗坏血酸盐、酒石酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、戊二酸盐、戊烯二酸盐、乙酸盐、丙三羧酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐和马来酸盐)及其溶剂合
10 物(例如水合物)。

在本发明的优选实施方案中，阿洛司琼以盐酸盐形式应用。

在另一方面，本发明提供 5-HT₃ 受体拮抗剂或其可药用衍生物在制备治疗女性非便秘 IBS 的药物中的应用。

在另一方面，本发明提供治疗女性非便秘 IBS 患者的方法，包括
15 对患者给药有效量的 5-HT₃ 受体拮抗剂或其可药用衍生物。

在本发明上述方面或优选方面，优选应用 A 组 5-HT₃ 受体拮抗剂，更优选阿洛司琼。

应该理解，除非另有说明，“治疗”包括对已有症状的治疗和预防性治疗。

20 方便地，可以应用一种或多种可药用载体或赋形剂通过常规方式配制 5-HT₃ 受体拮抗剂或其可药用衍生物。因此，5-HT₃ 受体拮抗剂或其可药用衍生物可以配制成口服、舌下、颊、胃肠外、直肠或鼻内给药剂型，或者配制成适合吸入或吹入给药剂型(经口或鼻)，或者适合局部给药的剂型。

25 对于口服剂型，该药用组合物可以为例如；应用可药用赋形剂通过常规方式制备的片剂或胶囊，其中所述可药用赋形剂例如粘合剂(如预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素)；填充剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸钙)；润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或硅石)；崩解剂(例如马铃薯淀粉或淀粉羟基乙酸钠)；或增湿剂(例如
30 月桂基硫酸钠)。该片剂可以应用本领域公知方法包衣。口服液体制剂可以采取的剂型例如：溶液、糖浆或悬浮剂，或者它们可以为在使用前和水或其它合适载体混合的干燥产品。通过传统方式应用可药用

添加剂可以制备这样的液体制剂，所述的可药用添加剂例如悬浮剂（如山梨糖醇糖浆、甲基纤维素或氢化可食用脂肪）；乳化剂（例如卵磷脂或阿拉伯胶）；非水载体（例如杏仁油、油性酯或乙醇）；和防腐剂（例如甲基或丙基对羟基苯甲酸酯或山梨酸）。

5 对于颊给药，组合物的剂型可以通过常规方式制备的片剂或锭剂。

对于胃肠外给药，组合物的剂型可以是注射剂、方便地为静脉内、肌肉内或皮下注射，例如大丸剂注射或连续静脉输入。注射用制剂可以是单位剂量剂型例如在安瓿或多剂量容器中，任选添加防腐剂。

10 胃肠外给药的组合物可以是这样的剂型例如在油或水基载体中的混悬剂、溶液剂或乳剂，其可以含有配方试剂例如混悬剂、稳定剂和/或分散剂。或者，该组合物可以是干燥剂型例如粉剂、晶体或冻干固体，在使用前同合适的载体混合，所述载体例如消毒的无热原水或等渗生理盐水。它们可以装在例如无菌安瓿或小瓶中。

对于直肠给药，组合物的剂型可以是栓剂或保留灌肠剂。

舌下服药的片剂可以通过传统方式配制。

对于鼻内给药，或者吸入或吹入给药，可以应用传统的制剂。

20 对于局部给药，药物组合物可以是液体，例如溶液、悬浮液或乳液，其以膏霜或凝胶形式。

除了上面描述的制剂外，该组合物还可以配制成贮存制剂。如此长作用的制剂可以通过植入给药（例如皮下、经皮或肌肉内）或肌肉内注射给药。因此，例如，可以应用合适的聚合物或疏水性材料（例如在可药用油中的乳剂）或离子交换树脂来配制这些组合物，或者作为微溶的衍生物例如微溶的盐。

容易理解：5-HT₃受体拮抗剂的精确治疗剂量以其游离碱形式表示将取决于患者的年龄和健康状况以及所治疗的IBS性质，该剂量将由操作医师最终决定。

30 然而，通常地，用于治疗女性非便秘IBS患者的有效剂量范围是每单位剂量0.001-500mg，例如0.01-100mg，优选0.05-50mg，例如0.5-25mg。其可通过单剂量或分开剂量给药，例如1-4次/天。

在优选的实施方案中，用于治疗女性非便秘IBS患者的阿洛司琼



有效剂量范围是每单位剂量 0.01-100mg，例如 0.05-50mg，优选 0.1-25mg，例如 0.5、1、2 或 4mg 的阿洛司琼/单位剂量，其可以通过单剂量或分开剂量给药，例如 1-4 次/天。

5 通过下列临床数据，可以支持阿洛司琼在治疗女性患者非便秘 IBS 中的应用。

病人：

10 对 370 例 IBS 患者进行随机研究：其中随机选取 80 例用安慰剂处理，每日两次；72 例用 1mg 每日两次阿洛司琼处理；74 例用 2mg 每日两次阿洛司琼处理，76 例用 4mg 每日两次阿洛司琼处理；68 例用 8mg 每日两次阿洛司琼处理。表 1 显示在这 5 个处理组中病人的人口统计特性，治疗效力 (arms) 之间的特性相似。患者需要具有达到 IBS (5) 的 Rome Criteria 的症状至少六个月。由于 5-HT₃ 受体拮抗剂具有减慢结肠传递的能力 (14-15)，便秘为主的 IBS 病人排除在该项研究之外，此处仅仅包括患有腹泻为主的 IBS 或者便秘/腹泻交替的 15 病人。

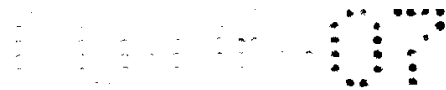
研究设计

20 应用最近描述的电子按键式电话基础系统 (24, 25) 收集每天和每周症状数据。病人进行 2 周筛选期间，此时不进行 IBS 治疗，以确保足够腹痛基准水平，并符合数据收集系统。每天按照 5 点级别评价疼痛 (0=无；1=轻度；2=中度；3=高度；4=严重)。登记到研究者所需要的条件是：在 2 星期筛选期间，平均基线疼痛需要 1.5-3.3，包含和至少 4 天具有中度疼痛，需要登记到研究中。收集粪便稠度数据 (1=很硬；2=硬；3=成形；4=松散；和 5=稀薄)。为了排除那些便秘为主的病人，进入研究时需要在筛选期间的平均粪便稠度得分 25 ≥2.5。

30 筛选期间后，合格的患者随机分配，进行 12 周的研究，在饭前每日服药两次的安慰剂或 1、2、4 或 8mg 的阿洛司琼。2 星期处理后跟踪病人。在筛选期间的治疗期和跟踪期，每天询问病人的 IBS 症状。在研究的治疗期，每 7 天一次，同时询问病人在 IBS 相关的腹痛和不适在前 7 天期间是否获得了足够的减轻。

统计

对于该项研究，反应者被预期定义为完成研究治疗期和报道其



IBS 疼痛及不适足够减轻至少 6 星期的病人。同非反应者相比，足够减轻的反应者表现出显示同下列症状改善的强烈相关性：腹部疼痛、肠功能和生活质量(26)。另外，每月反应者被定义为报道其 IBS 疼痛和不适足够减轻至少 2 周/月的病人。对于每月的分析，应用记录在前步骤的最终观测，其中失去所有周的月被指定为以前非失去月中足够减轻的周数。因此，该分析满足包括所有病人和月数目的 - 治疗 (Intent-to-Treat) 原理。比较定义为反应者的患者的治疗组比例，对于这两个终点，应用观察者分层的 Mantel-Haenszel 测试。最后，应用时序 (log-rank) 测试在处理组之间比较足够减轻周的比例。

5

在 1-4 周每周和每月 (第 1-4 周、5-8 周和 9-12 周) 期间在基线上对每日粪便稠度级数和每日肠运动数目进行平均。另外，在每月和每周期间计算出经历紧急情况病人的天数比例。对于每月期间应用 van Elteren 测试从基线上比较处理组的变化，对观察者群进行调整。对于每周期间，应用 Van Eltere 测试在每周比较处理组，对观察者群进行调整。

10

15

疼痛和不适的足够减轻

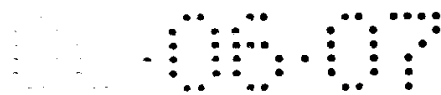
反应者	阿洛司琼 (mg 每日两次)				
	安慰剂	1	2	4	8
女性	33	60	59	51	52
男性	53	20	50	54	52

同安慰剂相比，各个阿洛司琼剂量的检测显示足够减轻的女性反应者比例较高。1mg 每日两次的阿洛司琼产生最大效应，观测到的反应者比安慰剂组高 27% (33% 安慰剂与 60% 阿洛司琼; P = 0.013)。应用 2mg 每日两次的阿洛司琼观测到相似的效果，看到 59% 的反应者 (p=0.026)。在男性组中，无论是任何剂量的阿洛司琼，均没有看到相对于安慰剂组具有有意义的改进。然而，男性安慰剂反应组比女性组数目大得多。

20

具有足够减轻的周数百分比	阿洛司琼 (mg 每日两次)				
	安慰剂组	1	2	4	8
女性	33	58	50	50	50

还评价出具有足够减轻的周数比例。女性患者处理的安慰剂组具



5 有中度 33% 周数的足够减轻。应用 1mg 每日两次阿洛司琼时，报道中度足够减轻的女性患者 58% 的周数 ($p=0.039$)。在接受大于 1mg 的阿洛司琼治疗组中 (即 2mg、4mg 和 8mg 每日两次)，对于每组剂量的阿洛司琼，报道足够减轻的女性患者具有中度 50% 的周数。相反，应用阿洛司琼的足够减轻，关于周比例，男性患者受到没有什么明显益处。

%反应者	月间隔		
	1	2	3
安慰剂	32	42	36
阿洛司琼 1mg 每日两次	53	62	60

10 为了识别阿洛司琼产生足够减轻如何迅速，我们分析在各个 3 个月研究期间的足够减轻。应用 1mg 每日两次阿洛司琼，各月的女性患者出现明显的统计学显著改进。在第 1、2 和 3 月，分别观察到比安慰剂增加 21%、20% 和 24%。1mg 的阿洛司琼比其它评价的阿洛司琼 (2, 4 或 8mg) 优越。对男性来说，在任何月、任意剂量的阿洛司琼没有看到相对于安慰剂的改进。

肠习性的改进

15 在女性患者中，同安慰剂相比，大多数剂量的阿洛司琼显著提高了粪便稠度、肠运动频率和紧急状态的天数比例 (表 2)。对于各个这些参数，1 周的治疗后，对安慰剂的统计学显著效应达到了，并且在整个余下的 12 周治疗期间，效果持续。在男性患者中，除改进粪便的稠度外，对于肠胃相关功能没有看到相对于安慰剂显著的改进。在高于 1mg 每日两次的阿洛司琼剂量，男性粪便稠度改进显著。

20 这些结果显示：阿洛司琼显著改进 IBS 女性患者腹部疼痛和肠胃功能。阿洛司琼还显著改进女性患者三种临床相关的肠功能：每天肠运动的次数、粪便稠度和紧急状态感觉。所有这些参数在治疗的第一周内显著改进，并持续到整个三个月研究期。

25 令人惊奇的是，阿洛司琼介导的效率参数的改进，除了硬化粪便稠度外，其它仅仅在女性患者中产生。

基于这些研究结果，阿洛司琼显示代表对女性患者非便秘 IBS 有效的和非常耐受的治疗。

表 1
人口统计特性

特性 n	阿洛司琼 BID				
	安慰剂 80	1mg 72	2mg 74	4mg 76	8mg 68
年龄 (岁)	43.3 ± 14.9	44.7 ± 13.5	43.9 ± 14.9	44.3 ± 11.9	45.1 ± 14.8
性别					
男	21 (26%)	19 (26%)	23 (31%)	21 (28%)	28 (41%)
女	59 (74%)	53 (74%)	51 (69%)	55 (72%)	40 (59%)
种族					
白种人	76 (95%)	67 (93%)	67 (91%)	75 (99%)	63 (93%)
黑种人	3 (4%)	3 (4%)	4 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
其它	1 (1%)	2 (3%)	3 (4%)	1 (1%)	5 (6%)
女性					
绝经后	10 (17%)	9 (17%)	9 (18%)	9 (16%)	8 (20%)
未育	25 (42%)	29 (55%)	25 (49%)	35 (64%)	19 (48%)
具有生育能力	24 (41%)	15 (28%)	17 (33%)	11 (20%)	13 (33%)
IBS 症状 持续期(年)	9.8 ± 10.9	10.3 ± 10.4	9.4 ± 9.9	9.9 ± 9.3	9.3 ± 7.7
基线疼痛	2.23 ± 0.47	2.12 ± 0.48	2.11 ± 0.42	2.22 ± 0.48	2.30 ± 0.47

疼痛得分: 0 = 无, 1 = 轻度, 2 = 中度, 3 = 高度, 4 = 严重

肠病学(Gastroenterology) 1988; 95: 232-41.

8. Ritchie J. 在过敏性肠综合症中由于膨胀气囊的骨盆结肠膨胀的疼痛. 肠(Gut) 1973; 14: 125-132.

9. Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, Hoelzl R, Holmes
5 KD, Anthony J, Shabsin HS, Schuster MM. 过敏性肠综合症直肠乙状结肠膨胀的耐受性. 胃肠病学(Gastroenterology) 1990; 98: 1187-92.

10. Buen L, Fioramonti J, Delvaux M, Frexinos J. 内脏感觉的介质和药理: 从基础到临床研究. 胃肠病学 1997; 112: 1714-43.

11. Merz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA,
10 改变的直肠感觉是过敏性胃肠综合症病人的生物学标志. 胃肠病学 1995; 109: 40-52.

12. Moss HE, Sanger GJ. 格拉司琼、ICS 205-930 和昂丹司
15 琼对由十二指肠膨胀诱导的肠疼痛反射的作用. 英国药理学杂志(Br. J. Pharm.) 1990; 100: 497-501.

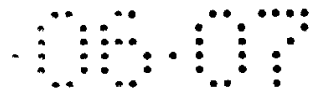
13. Scott CM, Grundy D, Boissonade F, Bountra C. 麻醉大鼠中阿洛司琼抑制结肠扩张引起的减压反射和脊柱 c-fos 表达. 胃肠病学(Gastroenterology) 1997; 112: A822.

14. Gore S, Gilmore IT, Haigh CG, Brownless SM, Stockdale
20 H, Morris Al. 一种选择性 5-羟色胺受体(3 型)拮抗剂昂丹司琼减慢人的结肠传递(GR38032F), Aliment Pharm. Ther. 1990; 4: 139-44.

15. Talley NJ, Phillips SF, Haddad A, Miller LJ, Twomet
25 C, Zinsmeister AR, MacCarty RL, Ciociola A. 选择性 5-HT₃ 受体拮抗剂 GR 38032F (昂丹司琼)减慢健康人的结肠传递. 消化疾病科学(Dig. Dis. Sci). 1990; 35: 477-480.

16. Zighelboim J. Talley NJ, Phillips SF, Harmsen WS,
30 Zinsmeister AR. 过敏性肠综合症的内脏感觉. 直肠和胃对膨胀和血清素 3 型拮抗作用的反应. 消化疾病科学(Dig Dis Sci) 1995; 40: 819-27.

17. Steadman CJ, Talley NJ, Phillips SF, Zinsmeister AR. 昂丹司琼的选择性 5-羟色胺受体拮抗作用作为治疗腹泻为主的过敏



性肠综合症: 小规模研究. *Maya Clinic Proc.* 1992; 67: 732-8.

18. Maxton DG, Morris J, Whorwell PJ, 选择性 5-羟色胺拮抗作用: 在过敏性肠综合症和功能性消化不良中的作用. *Aliment. Pharm. Ther.* 1996; 10: 595-9.

5 19. Goldberg PA, Kamn MA, Setti-Carraro P, Van der Sijp JRM, Roth C. 在过敏性肠综合症中 5-HT₃拮抗剂(昂丹司琼)对内脏感觉和疼痛的改善. *消化学(Digestion)* 1996; 57: 478-83.

20. Von der Ohe MR, Hanson RB, Camilleri M. 血清素介导人中饭后结肠紧张和主动协调反射. *肠(Gut)* 1994; 35: 536-541.

10 21. Prior A, Read NW. 5-HT₃受体拮抗剂格拉司琼降低过敏性结肠综合症结肠敏感性和饭后运动性. *Aliment. Pharm. Ther.* 1993; 7: 175-80.

22. Bardhan K, Bodemar G, Geldof H, Schutz E, Snell C, Darekar B. 为评价阿洛司琼治疗过敏性肠综合症的疗效学双盲法安慰剂对照研究. *胃肠病学(Gastroenterology)* 1996; 110: A630.

23. Forster JM, Houghton LA, Whorwell PJ. Alosetron 减慢过敏性结肠综合症病人的结肠传递. *胃肠病学(Gastroenterology)* 1997; 112: A732.

20 24. Harding J, Reynolds L, Sorrells S, Haw J, Mangel A, Webb D, Northcutt A. IBS 综合症的新电子数据收集系统. *胃肠病学(Gastroenterology)* 1997; 112: A745.

25 25. Harding JP, Hamm LR, Ehsanullah RSB, Heath AT, Sorells SC, Haw J, Dukes GE, Wolfe SG, Mangel AW, Northcutt AR. 过敏性肠综合症的多中心研究中新电子数据收集系统的应用, *Aliment. Pharm. Ther.* 1997, 待出版.

26. Mangel AW, Hahn BA, Health AT, Northcutt AR, Kong S, Dukes GD, McSorley D. 作为过敏性肠综合症的临床适应的终点的足够减轻. *Aliment. Pharm. Ther.* 1997; 已提交.