

谓葆对胃炎及胃溃疡作用的研究

胡晓年¹, 张娟², 向前¹, 解军², 牛勃²

(¹中国医学科学院, 北京 100005)

(²山西医科大学, 太原)

谓葆是山西康欣药业有限公司研制的新型消化系统药物, 主治消化不良等症。进一步研究发现谓葆对胃炎及胃溃疡均有治疗作用, 本文就其抗胃炎和胃溃疡及止痛镇痛作用进行了研究。

1 实验材料

1.1 实验动物

Wistar 大鼠, 体重 180~220g, 雌雄各半, 由山西医科大学实验动物中心提供, 合格证号 04022; 普通级小鼠, 体重 18~22g, 雌雄各半, 由山西医科大学实验动物中心提供, 合格证号 04021。

1.2 药物

谓葆颗粒干燥粉剂 (不含辅料), 由山西康欣药业有限公司提供, 泰胃美购自中美史克天津制药厂, 批号为 200140731。以上药物试验时用蒸馏水配置。消炎痛, 10mg/片, 批号 20015784, 广州侨光制药厂生产。

1.3 主要试剂

无水乙醇, 分析纯, 批号 040305-2, 广州化学试剂厂生产; 冰醋酸, 分析纯, 批号 045327, 天津化学试剂一厂; 甲醛, 分析纯, 批号 040341, 天津化学试剂一厂。

2 方法和结果

2.1 谓葆对胃炎及胃溃疡模型的保护作用

2.1.1 对大鼠无水乙醇胃炎模型的作用^[1]:

Wistar 大鼠 50 只, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 谓葆大剂量组以 300mg/kg 灌胃, 中剂量组以 150mg/kg 灌胃, 小剂量组以

75mg/kg 灌胃; 泰胃美组以 100mg/kg 灌胃; 空白对照组以等容量的生理盐水灌胃。0.5 小时后灌胃无水乙醇 1.0ml/鼠。1 小时后处死动物, 取出胃, 结扎食道, 经幽门注入 10% 甲醛 10.0ml, 并置于 10.0% 甲醛液中固定。固定后沿胃大弯剖开, 将胃平展于玻璃板上, 计算损伤面积。

结果显示 (见表 1): 谓葆在所用剂量下对大鼠无水乙醇模型有良好的保护作用, 与空白对照组比较 $P < 0.05$, 并呈良好的量效关系, 300mg/kg 时对溃疡的抑制率达 100%。

表 1 谓葆对大鼠无水乙醇胃炎模型的作用 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (n)	损伤面积 (mm ²)	抑制率 (%)
空白对照组	生理盐水	10	61.9±52.9	
谓葆小剂量组	75	10	33.7±27.0	45.6 ^①
谓葆中剂量组	150	10	6.7±7.3	89.2 ^①
谓葆大剂量组	300	10	0	100.0 ^①
泰胃美	100	10	57.3±43.7	7.4

注: 统计方法 t 检验, 与空白对照组比较, ^① $P < 0.05$

2.1.2 对大鼠消炎痛模型的作用^[2]: 按前法和剂量预先灌胃给药, 给药后 0.5 小时腹腔注射消炎痛生理盐水溶液 (20mg/kg), 注射后 4.5 小时处死动物, 以胃粘膜溃疡总长度 (1 ulcer/mm) 作为溃疡指数。

结果显示 (见表 2): 大鼠腹腔注射消炎痛能造成胃粘膜明显损伤, 表现为腺胃部条索状出血性缺损。谓葆能减轻消炎痛对胃粘膜的损伤作用, 溃疡指数低于对照组。

表2 谓葆对大鼠消炎痛模型的作用 ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量 mg / kg	动物数 n	溃疡发生率 %	溃疡指数	溃疡抑制率 %
空白对照组	生理盐水	10	100	20.75±16.10	50.3 ^①
谓葆小剂量组	75	10	90	10.32±8.10 ^②	
谓葆中剂量组	150	10	90	7.30±4.51 ^②	64.8 ^②
谓葆大剂量组	300	10	90	3.51±1.50 ^②	83.1 ^②
泰胃美	100	10	90	3.36±2.34	83.2

注：与空白对照组比较，^①P<0.05；^②P<0.01

2.1.3 对大鼠幽门结扎溃疡模型的作用[1]:

Winstar 大鼠 40 只，随机分为 4 组，每组 10 只，谓葆大剂量组以 300mg/kg 灌胃，小剂量组以 150mg/kg 灌胃，泰胃美组以 100mg/kg 灌胃；空白对照组以等容量的生理盐水灌胃。给药前禁食 24 小时。给药 1 小时，各组在乙醚麻醉下剖腹，结扎幽门，禁食禁水，术后 11 小时剖腹取胃，沿胃大弯剖开，倾出胃内容物，收集于刻度离心管中，生理盐水冲洗胃部，观察溃疡的发生情况，测量溃疡的最大横径和最大竖径，计算溃疡指数(用横竖径之和表示)，溃疡抑制率按下述公式计算：

溃疡抑制率 = [空白组平均溃疡指数 - 实验组平均溃疡指数] / 空白组平均溃疡指数 × 100%

将刻度离心管中的胃内容物，以 3000r/min 离心 10min，准确量取胃液量，胃液标本用滴定法测定 HCl 浓度，用麦特法测定胃蛋白酶活性^[3]。

结果显示(见表 3)：谓葆在较小剂量下即有很强的抗溃疡作用，表现为无溃疡发生，同时伴有胃液分泌减少，但对胃蛋白酶活性无明显抑制作用。

表3 谓葆对大鼠幽门结扎溃疡模型的作用 (n=10, $\bar{x}\pm s$)

组别	剂量 (mg / kg)	溃疡 指数	抑制率	胃液量	HCl	胃蛋白酶活性 (mg / ml·h)
空白对照组	生理盐水	4.3±4.4	—	11.3 ± 2.1	1.3 ± 0.2	22.1 ± 5.9
谓葆小剂量组	150	0	100	3.2 ± 2.0 ^①	0.8 ± 0.1 ^①	22.3 ± 3.9 ^②
谓葆大剂量组	300	0	100	0.7 ± 0.7 ^①	0.5 ± 0.2 ^①	22.0 ± 3.2 ^②
泰胃美	100	0	100	0.7 ± 0.5	0.6 ± 0.1	22.2 ± 2.2

注：统计方法 t 检验，与空白对照组比较，^①P<0.05；^②P>0.05

2.1.4 对大鼠慢性醋酸型溃疡模型的作用：

按 Okabe^[4]法改良进行。大鼠乙醚麻醉后，消毒皮肤开腹，在腺胃部前壁窦体交界处浆膜面贴上浸透冰醋酸的圆形滤纸(直径 55mm) 30 秒，重复 1 次，关腹缝合创口。术后常规喂养，次日随机分为 5 组，每组 10 只，谓葆大剂量组以 300mg/kg，灌胃，中剂量组以

150mg/kg 灌胃，小剂量组以 75mg/kg 灌胃，泰胃美组以 100mg/kg 灌胃；空白对照组以等容量的生理盐水灌胃。连续 10 天，第 11 天处死动物，将胃平展，在溃疡内滴入染料水至满，所需体积即溃疡体积，以溃疡体积的大小评价溃疡愈合程度。

结果显示(见表 4)：在谓葆中高剂量组溃

疡体积较对照组缩小,表明该药有促进醋酸法

慢性溃疡愈合的作用。

表4 谓葆对大鼠慢性醋酸型溃疡模型的作用($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (n)	溃疡体积 (ul)
空白对照组	生理盐水	10	11.3 ± 13.3
谓葆小剂量组	75	10	7.2 ± 8.6 ^①
谓葆中剂量组	150	10	5.7 ± 4.4 ^①
谓葆中剂量组	300	10	3.0 ± 2.1 ^②
泰胃美	100	10	5.1 ± 4.6

注:与正常对照组比较,^①P<0.05;^②P<0.01

2.2 止痛镇痛作用^[5]

NIH小鼠32只,随机分为4组,每组8只,谓葆高、低剂量分别按150mg/(kg·d)和75mg/(kg·d)灌胃给药,对照组灌服等容积蒸馏水,连续3次;阳性对照药泰胃美按100mg/(kg·d)给药。末次给药45分钟后,每只小鼠腹腔注射体积分数为0.77%醋酸0.2ml,记录首次扭体时间和在15分钟内总的扭体次数,比较给药组与对照组的统计学差异,用t检验分析。

结果表明(见表5):谓葆高、低剂量组对醋酸引起小鼠腹部疼痛均有缓解作用,给药组延长动物首次扭体时间(P<0.05),且在15min内扭体次数较对照组减少(P<0.05)。

表5 谓葆对小鼠扭体试验的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (n)	首次扭体时间 (秒)	总扭体数 (次/15分)
空白对照组		8	331.7 ± 131.0	26.0 ± 8.7
谓葆小剂量组	75	8	438.6 ± 102.1 ^①	19.0 ± 8.7 ^①
谓葆中剂量组	150	8	497.1 ± 259.4 ^①	15.9 ± 11.5 ^①
泰胃美	100	8	326.9 ± 101.1	18.0 ± 7.6

注:统计方法t检验,与空白对照组比较,^①P<0.05

胃炎和胃溃疡是常见的消化系统疾病,其发生机理目前仍以攻击因子与防御因子失衡学说最为合理。攻击因子主要指胃酸、胃蛋白酶,防御因子主要包括胃粘膜血流量、碳酸氢盐和粘液的分泌、细胞膜完整性、细胞再生以及前列腺素生成、消化道激素等。一般认为,乙醇是胃粘膜的急性坏死物质,能引起胃粘膜损伤,其主要机制不是通过影响胃的分泌及整体性功能而实现的。若胃粘膜内存在着强有力的抗坏死性物质或增强胃粘膜防御机能,则能有效地防止这些物质引起的损伤。消炎痛致胃粘膜损伤主要是影响粘膜前列腺素系统,使防御因子减弱,攻击因子破坏胃粘膜屏障引起急性胃粘膜损伤。幽门结扎型溃疡的发生是由于幽门结扎后胃液在胃内滞留,使胃酸和胃蛋白酶的侵蚀、消化力亢进所致。醋酸法慢性胃溃疡的形态及修复过程与人的胃溃疡相似,可用来观察药物对溃疡的促进修复作用。

本研究结果表明,谓葆对乙醇胃炎和消炎痛急性溃疡、幽门结扎溃疡和醋酸法慢性胃溃疡均有不同程度的保护和治疗作用,且具有止痛镇痛作用。因此,谓葆治疗胃炎和胃溃疡是从减少攻击因子和增强防御因子两方面进行干预,通过多种途径而发挥的综合作用,其作用机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] 徐淑云,卞如谈,陈修.药理实验方法学.3版.北京:人民卫生出版社,2003:1331-1334
- [2] 白音夫,杨艳源.萆茇对动物实验性胃溃疡的保护作用.中草药1993,24(2):639
- [3] 陈霞,朱毅芳,钱东生,等.愈疡宁浸膏的主要药效学研究.南通医学院学报,2000,20(4):334-336
- [4] Okabe S, Takata Y, et al. Effects of carbonoxolone. Am J Dig Dis, 1976, 21: 618
- [5] 段泾云.独活寄生汤抗炎免疫药理作用研究.中成药研究,1988,5:28

3 讨论

