

铝美加对大鼠胃溃疡的影响*

郭青龙 傅纪华 殷建忠 王 龙

(中国药科大学生理学教研室,南京 210009)

摘要 铝美加 po 125, 500 mg /kg 对大鼠乙酸烧灼型溃疡模型具有显著的治疗作用 ($P < 0.01$) ; 铝美加 po 31.3, 125 mg /kg 对大鼠幽门结扎型胃溃疡模型及 po 43.8, 175, 700 mg /kg 对小鼠利血平胃溃疡模型具有明显的预防作用 ($P < 0.01$)。

关键词 铝美加; 胃溃疡模型

铝美加 (Almagate) 是一种高效的新型抗酸剂, 文献报道铝美加对升高胃液 pH, 减少胃液总酸度有明显的疗效^[1,2], 对幽门结扎大鼠胆汁引起的胃溃疡有明显的保护作用^[3], 这些资料揭示铝美加可能在消化性溃疡的发病中起作用, 铝美加对乙酸烧灼型胃溃疡模型, 幽门结扎型胃溃疡模型及对小鼠利血平溃疡模型的治疗和预防作用。国内外文献未见报道。本文对铝美加抗消化性胃溃疡作用进行了研究, 为临床应用提供依据。

1 材 料

昆明种小鼠和 SD 大鼠, 由本校动物室提供; 铝镁加由中韩合资扬州一潭制药有限公司生产, 其每 100g 原料中含 Al_2O_3 16.2 g, 含 MgO 39.1 g, 用 7% 山梨醇 + 0.66% CMC + 0.66% 微晶纤维素水溶液作为溶剂^[2,3]。实验前配成所需浓度; 氢氧化铝 (AR) 由上海金山化工厂生产, 批号 930921; 利血平, 上海医科大学红旗制药厂生产, 批号 940905; 冰乙酸, 南京化学试剂厂生产, 批号: 951004。

2 方法结果

2.1 铝美加对大鼠乙酸烧灼型胃溃疡模型的治疗作用

2.1.1 乙酸烧灼型胃溃疡模型的建立 参照北京医学院生理教研组介绍的改良 Okabe 法^[4]。大鼠 50 只, 体重 180~230 g, 首先禁食 12 h, 在乙醚麻醉下常规消毒皮肤, 剖腹, 暴露胃, 左手中指托住腺胃部下面, 用右手将内径 5.5 mm 长 3 cm 的玻璃管座放在腺胃部上面, 向玻璃管中注入冰乙酸 0.08 ml, 使冰乙酸与胃浆膜面接触 1 min, 然后用棉球将冰乙酸吸掉, 并用生理盐水冲洗, 以大网膜包裹烧灼部位, 缓缓将胃送入腹中, 分层缝合, 术后细心喂养。术后第二天将动物随机分成 5 组, 每组 10 只, 雌雄各半。

2.1.2 试验方法 试验设空白对照组 (po 等量溶剂), 铝美加高、中、低 (500, 125, 31.3 mg /kg) 三个剂量组, 氢氧化铝组 (125 mg /kg), 于分组当天开始 po 给药, 每天 1 次, 共 12 d, 于末次给药后 12 h 拉颈处死动物, 剖腹, 取胃。沿胃大弯剪开, 用生理盐水洗涤胃内容物, 然后将胃浸泡于 5% 福尔马林液中 15 min 后将胃平展于玻璃板上, 在放大镜下量取溃疡面的长径和短径, 求出平均半径 (D), 并计算溃疡面积。用微量注射器将生理盐水注入溃疡凹陷处, 测定溃疡容积。采用盲法测量溃疡面的长、短径和体积。以溃疡形成的面积和体积 (μl) 作为溃疡大小的指标。

2.1.3 试验结果 由于溃疡面接近圆形, 故

* 收稿日期 1997-05-19

以求圆面积的方法求溃疡面积。溃疡面积 S (mm^2) = $\pi \times D^2 \div 4$ 每组溃疡面积和溃疡容积以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并行组间 Student-t 检验。与对照组比较, po 铝镁加 125, 500 mg /kg 可显著减小溃疡面积与体积 ($P < 0.01$)。同剂量的铝镁加 (125 mg /kg) 与氢氧化铝比较, 溃疡形成面积和体积有差异 ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), 铝镁加更小。结果表明, 铝镁加对该模型有明显的治疗作用, 并呈剂量依从性, 其疗效优于氢氧化铝。结果见表 1。

表 1. Therapeutic action of almagate on acetic acid-induced gastric ulcer mode in rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

| Groups | Dose, mg /kg | Area of ulcer, mm^2 | Volume of ulcer, μl |
|--------------------|--------------|------------------------------|--------------------------------|
| Control | | 11. 26 \pm 1.74 | 4. 8 \pm 0. 81 |
| Almagate | 31. 3 | 10. 12 \pm 1. 42 | 4. 5 \pm 0. 62 |
| | 125 | 3. 3 \pm 1. 57 * # | 2. 5 \pm 0. 57 * # |
| | 500 | 2. 84 \pm 1. 32 * | 2. 2 \pm 0. 67 * |
| Aluminum hydroxide | 125 | 5. 63 \pm 2. 02 * | 3. 0 \pm 0. 31 * |

* * $P < 0.01$ compared with control; # $P < 0.05$ # # $P < 0.01$ compared with aluminum hydroxide

2.2 铝美加对大鼠幽门结扎型胃溃疡模型的预防作用

2.2.1 幽门结扎型胃溃疡模型的建立^[5]

取大鼠 40 只, 体重 150~200 g, 随机分为四组, 每组 10 只, 雌雄各半。将大鼠置于笼底衬有铁丝网的鼠笼内 (粪便可通过网眼漏下), 单独笼养, 以防止动物吃粪及互相吃毛等。禁食 48 h, 自由饮水。在乙醚轻度麻醉下行幽门结扎术, 从剑突下沿中线切开长约 1.5 cm 切口, 轻轻提起幽门和十二指肠结合部 (防止损伤血管), 牢固结扎结合部, 关腹。术后禁食禁水, 室温 20~25°C, 19 h 后以断脊椎处死, 剖腹, 结扎贲门摘取胃。经腹胃壁向胃腔内注入 1% 的甲醛溶液 5 ml, 立即浸泡于 5% 福尔马林液中 5 min, 然后清水轻轻漂洗胃体 (穿孔胃直接清水漂洗), 沿大弯剖开, 平铺于玻璃板上, 在放大镜下观察溃疡点, 采用盲法获取实验数据。

2.2.2 试验方法 试验设空白对照组, 铝美

加高、低剂量组 (125, 31. 3 mg /kg), 氢氧化铝组 (125. 0 mg /kg)。于禁食前 po 给药一次, 然后在幽门结扎手术后立即 po 给药一次, 前后共给药两次。试验观察指标如下:

1) 溃疡指数 按文献的方法^[6], 测量每个溃疡面的长径, 根据长径作计分, 以总计分值作为溃疡指数, 每组溃疡指数以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并进行组间 Student-t 检验。

溃疡面长径 (mm) 0~2 2~5 5~10 > 10 穿孔
计分值 2 5 10 20 20

2) 溃疡抑制率 溃疡抑制率 = (对照组溃疡指数 - 给药组溃疡指数) / 对照组溃疡指数 $\times 100\%$ 。

3) 溃疡发生率 溃疡发生率 = 形成溃疡动物数 / 实验动物数 $\times 100\%$ 。

4) 死亡动物数 幽门结扎后 19 h 内死亡动物数

5) 胃穿孔动物数 幽门结扎后 19 h 内胃穿孔动物数。

2.2.3 试验结果 试验结果表明, 与对照组比较, po 铝镁加 31. 3, 125. 0 mg /kg 可明显减小溃疡指数 ($P < 0.01$), 提高溃疡抑制率。同剂量的铝镁加 (125. 0 mg /kg) 与氢氧化铝比较, 减小溃疡指数有差异 ($P < 0.01$), 铝镁加减小程度更大, 且溃疡抑制率也更大。结果表明, 铝镁加对该模型有明显的预防作用效果, 且疗效好于氢氧化铝。结果见表 2。

2.3 铝镁加对小鼠利血平溃疡模型的预防作用

2.3.1 小鼠利血平胃溃疡模型的建立 取小鼠 60 只, 随机分为五组, 将小鼠置于笼底衬有铁丝网的鼠笼内单独笼养。禁食 24 h 后经皮下注射利血平 10 mg /kg, 6 h 后颈椎脱臼处死动物, 解剖取胃, 结扎胃的贲门部和幽门部并经胃壁向胃腔内注入 1% 福尔马林液 2 ml, 将胃取出浸入 5% 福尔马林液中, 30 min 后沿胃大弯剖开, 在解剖显微镜下计数溃疡指数, 计数时采用盲法。

Tab 2. Protective action of almagate on pyloric ligation-induced ulcer mode in rats ($n=10$)

| Groups | Dose, mg/kg | Index of ulcer, $\bar{x} \pm s$ | Inhibition, % | Number of dead animals | Number of animals with perforation |
|--------------------|-------------|---------------------------------|---------------|------------------------|------------------------------------|
| Control | | 69.4 \pm 17.0 | - | 7 | 4 |
| Almagate | 31.3 | 47.8 \pm 4.3 * | 31.12 | 4 | 4 |
| | 125.0 | 27.1 \pm 9.8 * # | 60.95 | 3 | 2 |
| Aluminum hydroxide | 125.0 | 50.4 \pm 10.1 * | 27.38 | 6 | 2 |

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ compared with control; # $P < 0.01$ compared with aluminum hydroxide

2.3.2 试验方法 试验设空白对照组,铝美加高、中、低(700, 175, 43.8 mg/kg)三个剂量组,氢氧化铝组(175 mg/kg),于禁食前 po 给药一次,然后在注射利血平前 1 h 再 po 一次,前后共给药两次。试验观察溃疡抑制率、溃疡发生率及溃疡程度评级,溃疡程度评级以文献方法^[6]按下表方法以分值表示溃疡程度大小,以总计分作为溃疡指数,每组溃疡指数以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并进行统计学处理。

2.3.3 试验结果 试验结果表明,与对照组比较,po 铝镁加 43.8, 175, 700 mg/kg, 可明显减小溃疡指数($P < 0.01$),提高溃疡抑制率,700 mg/kg 组还可降低溃疡发生率。同剂量的铝镁加(175 mg/kg)与氢氧化铝组比较,溃疡指数有差异($P < 0.01$),铝镁加减小程度更大,且溃疡抑制率也更大。结果表明,铝镁加对小鼠利血平胃溃疡模型有明显的预防作用,并呈剂量依赖性,疗效优于氢氧化铝。结果见表 3。

Tab 3. Protective action of almagate on reserpine-induced gastric ulcer in mice ($n=12$)

| Groups | Dose, mg/kg | Index of ulcer, $\bar{x} \pm s$ | Inhibition, % | Incidence, % |
|--------------------|-------------|---------------------------------|---------------|--------------|
| Control | | 22.8 \pm 7.13 | 100 | |
| Almagate | 43.8 | 12.3 \pm 3.17 * | 46.0 | 100 |
| | 175.0 | 7.3 \pm 3.39 * # | 68.0 | 100 |
| | 700.0 | 2.8 \pm 3.05 * | 87.7 | 83.3 |
| Aluminum hydroxide | 175.0 | 10.4 \pm 2.97 * | 54.4 | 100 |

** $P < 0.01$ compared with control; # $P < 0.05$ compared with aluminum hydroxide

3 讨 论

本实验结果表明,铝美加对大鼠乙酸烧灼型胃溃疡模型、大鼠幽门结扎型胃溃疡模型及小鼠利血平溃疡模型具有很好的治疗和保护作用,其效果优于氢氧化铝。文献报道^[1-3]铝美加和氢氧化铝,能有效地降低胃内容物的酸度,铝镁加中和酸的能力是氢氧化铝的 8 倍,一般认为胃中的酸度愈高,对胃的损害愈大,溃疡愈严重。因此,铝美加抗溃疡预防溃疡能力是由于铝美加有很强的中和酸的能力所致。

参 考 文 献

- 1 Beckett PR, Llupia J, Lumachi B, et al. Pharmacological studies with almagate, a potent new antacid compound. *Arznei-Forsch /Drug Res*, 1984, 34(2): 1367
- 2 Llupia J, Beckett PR, Lumachi B, et al. Efficacy *in vivo* of almagate in neutralising histamine-induced acid secretion in a rat reperfused stomach preparation. *Arznei-Forsch /Drug Res*, 1984, 34(2): 1370
- 3 Llupia J, Lumachi B, Beckett PR, et al. Protective action of almagate against bile-facilitated gastric ulceration in the pylorus-ligated (Shay) rat. *Arznei-Forsch /Drug Res*, 1984, 34(2): 1373
- 4 基础部生理教研组消化研究组. 几种药物对大白鼠慢性实验性胃溃疡愈合的影响. 北京医学院学报, 1975, 3: 169
- 5 徐叔云, 卞如濂, 陈修主编. 药理实验方法学. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1982, 888
- 6 徐叔云, 卞如濂, 陈修主编. 药理实验方法学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1991, 1158

The Effect of Almagate on Gastric Ulcer in Rats

Guo Qinglong, Fu Jihua, Yin Janzhong, Wang Long

Department of Physiology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Almagate(po, 125, 500 mg/kg) has significant therapeutic action on the acetic acid induced gastric ulcer model in rats. and has evident therapeutic and protective action on the pyloric ligation induced gastric ulcer model in rats (po. 31.3, 125 mg/kg) and reserpine induced gastric ulcer model in mice (po. 43.8, 175, 700 mg/kg).

Key words Almagate Gastric ulcer models

【文摘 036】 β -淀粉样蛋白: 阿茨海默病的药物治疗
靶向 肖晓秋, 刘国卿. 中国药理学通报, 1997, 13(4): 289

阿茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是一种神经退行性疾病, 在老年人口中有很大的发病率。AD 最主要的显微特征是细胞外存在大量由呈纤维状分子量为 4 ku 的 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, β A) 组成的老年斑。文章根据最新文献报道对 β A 的形成、调节与病理、病因学的关系以及在药物研究中的意义进行综述。

【文摘 037】 某些黄酮类和三萜皂苷类化合物对豚鼠肾的 1β -羟化类固醇脱氢酶的抑制作用 张银娣, 王明时. 中国药理学报, 1997, 18(2): 244

目的: 研究某些生物黄酮和三萜皂苷对豚鼠肾皮质 1β -羟化类固醇脱氢酶 (1β -O HSD) 的抑制作用。方法: 肾皮质微粒体制备中加入氢化可的松, NADP, triton DF-18 和被研究的化合物分别经 37°C, 1 h 孵育, 在 HPLC 梯度洗脱条件下, 测定氢化可的松成为可的松的转化率来表示 1β -O HSD 的活性。结果: 甘草酸、柚皮素、非瑟素、大黄素对 1β -O HSD 抑制的 IC_{50} 分别为 254, 336, 470, 527 μ mol \cdot L $^{-1}$ 。齐墩果酸抑制此酶的 IC_{50} 为黄芪甲苷的两倍, 柚皮素对此酶的抑制是竞争性的。结论: 柚皮素、非瑟素、大黄素等类似甘草酸, 它们对肾皮质的

1β -O HSD 有不同程度的抑制作用。

【文摘 038】 蝙蝠葛苏林碱对 PC12 细胞内游离钙浓度的影响 何玲, 刘国卿, 王金, 黄文龙等. 中国药理学通报, 1997, 13(5): 416

目的: 进一步探讨蝙蝠葛苏林碱 (Dau) 的抗脑缺血 缺氧损伤与其钙拮抗作用间的关系。方法: 培养的 PC12 细胞用 Fura-2/AM 负载, 用 AR-CM-MIC 阳离子测定系统观测 Dau 对单细胞内游离钙 ($[Ca^{2+}]$) 升高的影响。结果: Dau (0.1~100 μ mol \cdot L $^{-1}$) 可浓度依赖性抑制高钾和 caffeine 引起的 $[Ca^{2+}]$ 增加, 对肌浆网 钙泵抑制剂 cyclopiazonic acid 引起的 $[Ca^{2+}]$ 升高也有抑制作用。结论: Dau 不仅抑制电压依赖性钙通道开放引起的细胞外钙内流和 caffeine 引起的内钙释放, 而且对钙泵也可能有影响, 这可能是其抗脑缺血 缺氧损伤的重要机制。

【文摘 039】 3-氯-1-苯丙烯合成工艺研究 任勇, 刘静, 华维一, 彭司勋. 中国药物化学杂志, 1997, 7(3): 215

研究了肉桂醇经二氯亚砜氯代制备 3-氯-1-苯丙烯的反应。结果表明, 加入等摩尔三乙胺是简化后处理操作的关键。反应具有热力学有利而为动力学控制的特征。在原工艺条件下适当升高温度即可提高产率 10% 以上。