

· 论著 ·

胃黏膜保护剂及抑酸剂对乙醇性胃黏膜损伤的预防研究

拓楠 余宏宇 杨晓群 葛慧娟

摘要:目的 探讨胃黏膜保护剂——铝碳酸镁、瑞巴派特、H₂受体拮抗剂, 单种及联合用药对乙醇所致急性胃黏膜损伤的保护作用。方法 将70只大鼠随机分为7组: 正常对照组, 损伤对照组, 铝碳酸镁组, 瑞巴派特组, 法莫替 唑, 铝碳酸镁+法莫替 唑, 瑞巴派特+法莫替 唑, 每组10只。预先给予以上药物, 采用白酒诱发大鼠胃黏膜急性损伤的方法造模。比较各组损伤指数(UI)并观察胃黏膜的病理学改变。结果 (1)损伤对照组大鼠胃黏膜损伤最严重, UI明显高于其他6组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 后5组的UI均低于损伤对照组, 但高于正常对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 后5组中, 铝碳酸镁组, 瑞巴派特组, 法莫替 唑 UI均高于铝碳酸镁+法莫替 唑联合用药组, 瑞巴派特+法莫替 唑联合用药组, 组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。 (2)胃黏膜HE染色镜下观, 损伤对照组绝大部分为III~IV级损伤。铝碳酸镁组, 瑞巴派特组, 法莫替 唑绝大部分为I~II级的损伤, 与损伤对照组相比有统计学意义($P < 0.05$)。联合用药组绝大部分损伤仅为I级, 无III级以上的损伤, 与损伤对照组及单种用药组相比有统计学意义($P < 0.05$)。结论 铝碳酸镁、瑞巴派特、法莫替 唑单种用药均能预防乙醇导致的急性胃黏膜损伤; 胃黏膜保护剂与抑酸剂联合用药的预防作用优于单种用药。

关键词: 铝碳酸镁; 瑞巴派特; 法莫替 唑; 乙醇; 胃黏膜损伤; 预防作用

Experimental studies on role of gastric mucosal protective drugs and acid inhibitors in prevention of gastric mucosal lesions induced by alcohol in rats TUO Nan, YU Hong-yu, YANG Xiao-qun, et al. Department of Pathology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai(200003), China

Abstract: Objective This study was designed to determine the protective effect of gastric mucosal protective drugs (hydrotalcite or rebamipide), acid inhibitors(famotidine), single and co-administration on gastric mucosal lesions induced by alcohol administration in rats. **Methods** 70 SD rats were employed in the study and divided into 7 groups: normal control group, injury model group, hydrotalcid group, rebamipide group, famotidine group, hydrotalcid+famotidine co-treatment group, rebamipide+famotidine co-treatment group. After model of the acute gastric injury in rats induced by alcohol was set up. The index of gastric mucosal injury was evaluated macroscopically. Gastric mucosa structural change were observed under the microscope. **Results** The pathological change of gastric mucosa which exposed to alcohol were significant. Erosion, bleeding and necrosis of gastric mucosa were observed. The rats in injury model group were found with the most severe gastric mucosal injury, then in the single treatment group a less mucosal injury, in co-treatment group the least mucosal injury, the mildest gastric mucosal injury was not found in normal control group, there had statistical significance between each group ($P < 0.05$). Pathologic change with HE dyeing: no histological damage was observed in the gastric mucosa of normal group, exfoliation and necrosis of superficial cells, structural alterations on the glandular pits, and bleeding erosions developed in all experimental stomachs. The architecture of the crypts was distorted, and the infiltration consisting of polymorphonuclear leukocytes and lymphocytes was observed. Pretreatment with gastric mucosal protective drugs or (and) acid inhibitors reduced exfoliation of superficial cells and lessened the haemorrhage in different degree. It was also well observed that the cooperation between gastric mucosal protective drugs and acid inhibitors protected gastric mucosal. **Conclusions** Gastric mucosal protective drugs and acid inhibitors play an important protective role in the gastric mucosa in rats. Co-treatment with gastric mucosal protective drugs and acid inhibitors seem to contribute significantly to the gastric protection in this experimental model.

Key words: Hydrotalcite; Rebamipide; Famotidine; Alcohol; Gastric mucosal injury; Preventive effect

作者单位: 200003 上海, 第二军医大学附属长征医院病理科

通信作者: 余宏宇, Email: yuhongyu795@hotmail.com

©1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

近年来, 随着生活节奏的加快, 社会压力的增加, 酗酒在东西方都已成为社会问题。乙醇对人体的损伤日益受到人们的关注, 其对血液、消化、心血

管和中枢神经系统等均有不同程度的损伤,此外,还会导致一系列社会和心理问题。急性乙醇中毒可造成胃黏膜的损伤^[1]。本实验旨在探讨分别给予单种铝碳酸镁、瑞巴派特及联合法莫替丁对急性酒精性胃黏膜损伤的预防作用。

1 材料和方法

1.1 试剂和药物

56度白酒(北京红星股份有限公司),铝碳酸镁(铝碳酸镁片),拜耳医药保健有限公司生产,规格0.5 g。瑞巴派特(瑞巴派特片),浙江大冢制药有限公司生产,规格0.1 g。高舒达(法莫替丁片),安斯泰来制药有限公司生产,规格20 mg。

1.2 实验方法

动物选用雄性SD大鼠70只,体重180~220 g,由第二军医大学动物实验中心提供。给予标准配方的普通饲料喂养,自由摄食和饮水。

1.2.1 大鼠急性酒精性胃黏膜损伤模型的建立
使用56度的饮用白酒,以18 ml/kg的剂量灌胃。

1.2.2 给药方法 正常对照组和损伤对照组大鼠均予生理盐水(5 ml/kg)灌胃,同时铝碳酸镁组、瑞巴派特组、法莫替丁组分别以100 mg/kg、100 mg/kg、4 mg/kg的剂量用生理盐水稀释至1 ml灌胃,铝碳酸镁+法莫替丁联合用药组予铝碳酸镁100 mg/kg及法莫替丁4 mg/kg用生理盐水稀释至1 ml灌胃,瑞巴派特+法莫替丁联合用药组予瑞巴派特100 mg/kg及法莫替丁4 mg/kg,用生理盐水稀释至1 ml灌胃。30 min后除正常对照组外,其他各组均给予56度白酒灌胃。

1.2.3 机制的研究 (1)乙醇灌胃6 h后处死大鼠取出胃,观察胃黏膜大体改变,用Guth方法^[2]计算UI。(2)于腺胃区黏膜损伤明显处,用小组织剪剪取损伤最严重的一块胃黏膜标本(长1 cm,宽0.5 cm),置于准备好的盛有10%甲醛溶液的小瓶内固定24 h,石蜡包埋,切片后进行HE染色,光镜下观察胃黏膜的病理学改变。黏膜损伤的程度判断标准:光镜下黏膜损伤的程度判断标准^[3],按照黏膜损伤的程度分为0~IV级。0级,黏膜组织完好无缺损,偶见极少数上皮细胞脱落。I级,黏膜上皮细胞损伤,胞质有空泡,肿胀,核固缩或细胞破碎,有部分上皮细胞脱落,但胃小凹无损伤。II级,除了黏膜上皮细胞广泛损伤外,胃小凹也有破坏。损伤区附近可有毛细血管充血。但胃腺细胞无损伤。II级,胃腺细胞损伤,可见腺细胞的胞质有空泡,核固缩,或有整层的坏死上皮细胞脱落,使固有层和腺细胞直接暴露于胃腔,并可见轻微出血。IV

级,损伤深入腺体深部,并有部分腺体坏死脱落,可见深部血管充血,整个胃黏膜广泛出血。

1.3 统计学方法

应用SPSS15.0统计软件进行统计学分析,所有实验数据以均数±标准差表示,计量资料在方差齐性基础上,多组间均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA,又称F检验),总体均数有显著差异者用最小显著差测试(least significant difference test)进行两两比较, $P < 0.05$ 判为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况观察

乙醇灌胃15 min后,绝大多数大鼠翻正反射消失。乙醇灌胃0.5~1 h后,大鼠开始出现明显的醉酒现象,主要表现为:绝大多数大鼠步履蹒跚,行动迟缓,大量流口水,嗜睡,部分大鼠出现尿失禁的现象,其中损伤对照组最为明显,实验过程中各组大鼠未出现死亡的情况。用药预防组一般状况较损伤对照组好,嗜睡现象少见,尿失禁现象少见,一般3~4 h后可以恢复正常精神状态。

2.2 胃黏膜大体观察及损伤指数评定

胃黏膜大体的病理改变为:(1)正常对照组大鼠肉眼可见胃黏膜表面光滑,皱襞规整,黏膜色泽红润,无充血、出血点以及糜烂等损伤性改变;(2)损伤组大鼠胃扩张明显,有广泛的损伤,胃黏膜不完整,有明显的条状出血和糜烂,有大面积的充血和水肿形成,充血呈暗红色;(3)铝碳酸镁组胃黏膜欠完整,有点片状糜烂、出血;(4)瑞巴派特组胃黏膜欠完整,散在针尖样出血及点线状糜烂;(5)法莫替丁组胃黏膜欠完整,稍有充血和水肿,可见点片状糜烂和出血;(6)铝碳酸镁+法莫替丁联合用药组胃黏膜出现轻度损伤,黏膜较完整,有少许点线状糜烂和出血,黏膜未见明显的充血和水肿;(7)瑞巴派特+法莫替丁联合用药组胃黏膜出现轻度损伤,黏膜较完整,糜烂与出血明显少于损伤组。

损伤组大鼠UI最大,明显高于其他6组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。铝碳酸镁组、瑞巴派特组、法莫替丁组、铝碳酸镁+法莫替丁联合用药组和瑞巴派特+法莫替丁联合用药组UI均低于损伤组,高于正常对照组;后5组中,单种用药组(铝碳酸镁组、瑞巴派特组、法莫替丁组)UI均高于联合用药组(铝碳酸镁+法莫替丁联合用药组、瑞巴派特+法莫替丁联合用药组),组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表 1 各组大鼠胃黏膜 UI 的比较

组别	N	UI
正常对照组	10	0
损伤对照组	10	97.6 ± 8.058 *
铝碳酸镁组	10	57.4 ± 9.698 * # Δ ▲
瑞巴派特组	10	57.4 ± 12.536 * # Δ ▲
法莫替丁组	10	54.6 ± 12.358 * # Δ ▲
铝碳酸镁+法莫替丁联合用药组	10	41.6 ± 11.559 * # Δ
瑞巴派特+法莫替丁联合用药组	10	35.5 ± 11.956 * # ▲

注: 其他 6 组分别与正常对照组比较 * $P < 0.05$; 铝碳酸镁组、瑞巴派特组、法莫替丁组、铝碳酸镁+法莫替丁联合用药组、瑞巴派特+法莫替丁联合用药组与损伤对照组比较 # $P < 0.05$; 铝碳酸镁组、瑞巴派特组、法莫替丁组分别与铝碳酸镁+法莫替丁联合用药组比较 Δ $P < 0.05$; 铝碳酸镁组、瑞巴派特组、法莫替丁组与瑞巴派特+法莫替丁联合用药组比较 ▲ $P < 0.05$ 。

2.3 光镜下大鼠胃黏膜组织 HE 染色的病理学观察

胃黏膜组织切片 HE 染色后, 光镜可见如下现象。正常对照组, 大鼠胃黏膜正常, 结构层次清楚, 上皮结构完整, 无损伤, 腺体排列整齐, 腺腔整洁, 损伤程度为 0 级。损伤对照组, 大鼠胃黏膜组织结构损伤明显, 其中绝大部分为 III~IV 级损伤, 在 III 级以上损伤的切片内伴有炎症反应, 大量上皮细胞坏死脱落, 腺体结构破坏, 黏膜下或黏膜内散在广泛出血。单种用药组(铝碳酸镁组、瑞巴派特组、法莫替丁组), 大鼠胃黏膜部分上皮细胞脱落、破坏, 胃腺体少量深层坏死, 可见中性粒细胞浸润, 胃黏膜轻微充血, 绝大部分为 I~II 级的损伤, 无 III 级以上的损伤。联合用药组(铝碳酸镁+法莫替丁组、瑞巴派特+法莫替丁组), 大鼠胃黏膜上皮基本完整、连续, 腺体排列较整齐, 胃黏膜充血较轻微。绝大部分损伤为 I 级, 无 III 级以上的损伤, 炎症反应比损伤组显著减轻。详见表 2。

表 2 光镜下胃黏膜损伤程度比较

组别	数量	损伤程度				总损伤率
		0 级	I 级	II 级	III~IV 级	
正常对照组	10	10	0	0	0	0
损伤对照组	10	0	0	2	8	100%
铝碳酸镁组	10	4	2	4	0	60%
瑞巴派特组	10	4	1	5	0	60%
法莫替丁组	10	5	4	1	0	50%
铝碳酸镁+法莫替丁组	10	7	3	0	0	30%
瑞巴派特+法莫替丁组	10	9	1	0	0	10%

3 讨论

本实验动物造模方法通过用饮用白酒灌胃的方法, 建立乙醇致急性胃黏膜损伤的动物模型。乙醇对胃黏膜的损伤是个复杂的过程, 乙醇是一种有机溶剂, 对胃黏膜组织具有很强的腐蚀性, 破坏表面黏液层和颈黏液细胞, 并影响胃黏膜的正常代谢所需的生理环境。乙醇在胃黏膜内代谢分解为乙醛, 乙醛与胃黏膜蛋白结合, 参与对胃黏膜的损伤。乙醇亦能影响黏蛋白寡聚糖结构的合成并诱发氧自由基导致胃黏膜脂质过氧化, 造成胃黏膜损伤^[4]。侵袭作用的相对增强及胃黏膜保护机制的相对减弱均可引起胃黏膜损伤, 最终影响机体的日常活动。因此, 研究防护酒精性胃黏膜损伤十分必要。

胃黏膜保护剂、H₂受体拮抗剂等对乙醇引起的胃黏膜损害均具有防护作用。铝碳酸镁可增加胃黏膜上皮细胞内源性前列腺素合成, 增加胃黏膜血

流量, 产生抗脂质过氧化作用^[6]。王立新等^[5]研究表明, 铝碳酸镁能显著降低大鼠由乙醇引起的胃黏膜脂质过氧化物丙二醛(MDA)含量的增加, 提示铝碳酸镁抗脂质过氧化作用是其保护胃黏膜的重要机制之一。瑞巴派特(rebamipide)是一种新型的胃黏膜保护剂。它可以增加前列腺素合成, 促进表皮生长因子及其受体表达^[7]。研究表明它对各种实验性胃溃疡有效, 可促进胃黏膜前列腺素产生, 保护胃黏膜免受各种致溃疡因子的危害, 有较高的临床应用价值^[8]。H₂受体拮抗剂目前在临床被广泛应用, 它通过选择性阻断壁细胞膜上 H₂受体, 减少胃酸分泌。Tanaka 等^[9]研究发现, 拉呋替丁(lafutidine)除抑制胃酸分泌外还具有胃黏膜保护作用, 能够减轻消炎痛诱导的胃黏膜病变。有研究证明^[10], 以 3~30 mg/kg 剂量口服雷尼替丁枸橼酸铋, 可防止大

(下转第 366 页)

疾病的诊断和病理检查结果。

总之,经鼻胃镜由于内镜直径缩小,使得操作安全性和受检者耐受性明显提高,同时因镜子本身视野宽、景深适中、图像显示清晰,并不影响疾病的诊断。因此,经鼻胃镜检查术是一种安全、有效的检查手段,尤其适于在伴有心肺脑等疾病的高龄高危患者中的应用。

参 考 文 献

1 王晓青, 戈之争. 非镇静经鼻食管胃十二指肠镜的临床应用. 胃

肠病学杂志, 2008, 13: 440-442.

2 许国铭, 姚银珍, 田青, 等. 鼻胃镜(GIF-N230)临床应用的初步报告. 中华消化内镜杂志, 2000, 19: 86-89.
3 Campo R, Montserrat A, Brullet E. Transnasal gastroscopy compared to conventional gastroscopy: a randomized study of feasibility, safety and tolerance. Endoscopy, 1998, 30: 448-452.

(收稿日期: 2009-03-05)

(本文编辑: 周骏)

(上接第 361 页)

鼠由乙醇诱发的胃损伤, 且对胃酸所致大鼠胃基底膜损伤有保护作用。

本实验结果显示, 与损伤对照组对比, 铝碳酸镁组、瑞巴派特组、法莫替丁组灌胃的大鼠胃黏膜的糜烂与出血均少于损伤对照组, UI 明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。光镜下观察到实验组大鼠胃黏膜的充血明显减轻, 炎性细胞浸润减少, 提示上述药物对乙醇诱导的急性胃黏膜损伤均有一定保护作用。而胃黏膜保护剂(铝碳酸镁、瑞巴派特)联合 H_2 受体拮抗剂(法莫替丁)给药后 UI 较单种使用以上药物低, 组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。胃黏膜 HE 染色后镜下观, 联合用药组绝大部分损伤仅为 I 级, 无 III 级以上的损伤, 与损伤对照组及单种用药组相比有统计学意义($P < 0.05$)。表明联合用药组比单种用药能更显著地减轻乙醇对胃黏膜的损伤。因此, 单纯应用胃黏膜保护剂或 H_2 受体拮抗剂对胃黏膜保护作用远不及联合用药好。当乙醇激活众多致病因子共同作用并相互促进导致胃黏膜损伤时, 联合用药既能通过阻断炎症信号转导、抑制促炎症因子表达和炎症反应, 增加内源性 NO 合成等减轻胃黏膜的损伤, 又可阻断胃酸对胃黏膜的损伤作用, 这充分发挥了药物的互补作用, 更有利于抵抗胃黏膜损伤的发生。虽然, 目前还没有对这几种药物间相互作用研究的报道, 但从乙醇性胃黏膜损伤复杂的致病机制出发, 联合应用以上药物比单一用药更有优势, 从而全面的抑制乙醇对胃黏膜的损伤。

参 考 文 献

1 孙晓艳, 常冰. 急性酒精性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜组织中 TNF- α 和血浆 PGE2、血清 NO 的改变. 现代医药卫生, 2007, 23: 1108-1110.
2 Guth PH, Aures D, Paulson G. Topical asperin plus HCl gastric lesions in the rat. Gastroenterology, 1979, 76: 88-93.
3 方尔笠. 益气化痰煎剂抗大鼠胃溃疡作用及其机制的探讨. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9: 208-210.
4 Pashankar DS, Israel DM. Gastric polyps and nodules in children receiving long-term omeprazole therapy. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002, 35: 658-662.
5 王立新, 林三仁, 董秀云, 等. 铝碳酸镁对胃黏膜保护的实验研究. 胃肠病学 1999, 4: 137-140.
6 Konturek JW, Benekc M, Koppermann R, et al. The efficacy of hydrotalcite compared with OTC famotidine in the on. Demand treatment of gastroesophageal reflux disease: a non-inferiority trial. Med Sci Monit, 2007, 13: 44-49.
7 Tarnawski AS, Chai J, Pai R, et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action. Dig Dis Sci, 2004, 49: 202-209.
8 Terano A, Arakawa T, Sugiyama T, et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for helicobacter pylori in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. Gastroenterol, 2007, 42: 690-693.
9 Tanaka A, Mizoguchi H, Hase S, et al. Rapid and quantitative detection of human septin family Bradeion as a practical diagnostic method of colorectal and urologic cancers. Med Sci Monit, 2001, 47: 869-877.
10 Hiruma-Lima CA, Batista LM, De-Almeida AB, et al. Anticancerogenic action of ethanolic extract of the resin from Virola surinamensis Wab. J Ethnopharmacol, 2009, 122: 406-409.

(收稿日期: 2009-06-19)

(本文编辑: 王立明)