

## 铝碳酸镁对胃粘膜保护的实验研究

王立新 林三仁 董秀云 杨雪玲 周丽雅

北京医科大学消化疾病研究中心(100083)

**目的:** 研究铝碳酸镁对幽门结扎及乙醇诱发大鼠胃粘膜损伤的保护作用及其机制。**方法:** 通过结扎幽门和灌服乙醇制备大鼠胃粘膜损伤模型,测定胃酸分泌、胃蛋白酶活性、胃粘膜中前列腺素、血流、丙二醛(MDA)、氨基己糖含量和一些酶的活性。**结果:** 口服铝碳酸镁500mg/kg连续3天,能显著防止幽门结扎和乙醇诱发的胃粘膜损伤,并中和胃酸及抑制胃蛋白酶活性。铝碳酸镁有促进前列腺素分泌和粘膜血流的作用。此外,铝碳酸镁能降低乙醇所致MDA含量的增加,并阻止乙醇引起的醌还原酶、谷胱甘肽转移酶、谷胱甘肽还原酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性的降低。**结论:** 铝碳酸镁对幽门结扎和乙醇诱发的大鼠胃粘膜损伤具有保护作用,其作用机制与粘膜保护和脂质过氧化作用有关。

**关键词** 铝碳酸镁 胃粘膜损伤 胃保护 抗氧化作用

**Protection of Hydrotalcite(Talcid) against Gastric Injuries in Rats** Wang Li-xin, Lin San-ren, Dong Xiu-yun, et al. Digestive Disease Research Center, Beijing Medical University, Beijing(100083)

**Background/Aims:** To evaluate the protective effect and mechanism of Hydrotalcite(Talcid) against gastric mucosal lesions induced by pylorus ligation and ethanol in rats. **Methods:** Gastric mucosal lesions were induced by oral administration of absolute ethanol and pylorus ligation. Gastric acid secretion, MDA, PGE<sub>2</sub>, mucosal blood flow, and activities of some enzymes were determined. **Results:** Oral administration of Hydrotalcite at the dosage of 500mg/kg reduced significantly the gastric lesions induced by ethanol and pylorus ligation, neutralized gastric acid and inhibited the activities of pepsin. Hydrotalcite could promote mucosal blood flow and secretion of PGE<sub>2</sub>. In addition, Hydrotalcite could decrease the MDA in gastric mucosa induced by ethanol, and prevent the decrease of quinone reductase, glutathion-S-transferases, glutathion reductase, glutathion peroxidase in gastric mucosa. **Conclusions:** These results suggest that Hydrotalcite has protective effect against ethanol and pylorus ligation-induced gastric mucosal lesions via mucosal protection and anti-lipid peroxidation.

**Key words** Hydrotalcite Gastric mucosal injury Gastroprotection Anti-oxidation

铝碳酸镁是一种抗酸剂,并兼有粘膜保护作用<sup>[1]</sup>。口服铝碳酸镁能快速中和胃酸,并与胃蛋白酶、胆酸、溶血卵磷脂结合,减弱胃粘膜的损伤因子,同时促进前列腺素的合成与释放,促进粘膜血流,从而加强胃粘膜的保护作用,利于溃疡愈合。近年发现体内某些内源性介质,特别是氧自由基在粘膜损伤及溃疡的发病机制中占有重要地位<sup>[2]</sup>,为此本文研究了铝碳酸镁在动物模型保护粘膜及可能抗氧化损伤机制的作用,现总结如下。

### 材料与方 法

#### 一、试剂

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PDH)、麝香草酚蓝(MTT)等均购自美国Sigma公司,<sup>125</sup>I标记的前列腺素E<sub>2</sub>试剂盒为美国NEM公司产品,其余试剂均

为分析纯或优级纯。铝碳酸镁(商品名为胃达喜)由德国拜耳公司生产并提供,批号4940B;硫糖铝片为德国Merckle GmbH公司生产,批号为1393T7。

#### 二、仪器

-70℃低温冰箱、96孔酶标仪、血流仪、低温高速离心机等均为进口仪器。

#### 三、动物

Wistar雄性大鼠,体重190g~220g。

#### 四、研究方法

1. 幽门结扎鼠(Shay大鼠)模型:大鼠分为对照组、铝碳酸镁组和硫糖铝组3组,每组6只。铝碳酸镁和硫糖铝口服剂量均为500mg/kg·d,共3次,对照组仅给盐水。最后一次给药后结扎幽门,4小时后收集胃液并测定腺胃粘膜损伤指数,损伤指数以粘膜损伤长度(mm)表示。胃液用于测定胃蛋白酶活性及胃液酸度。

2. 无水酒精损伤模型:分为对照组、铝碳酸镁组、铝碳酸镁加酒精组、硫糖铝加酒精组和无水酒精组5组,每组大鼠6~7只。铝碳酸镁和硫糖铝灌胃剂量均为500mg/kg·d,共3次,对照组仅给生理盐水。最后一次给药1小时后灌服无水乙醇。给乙醇1小时后处死大鼠,取胃,测定粘膜损伤指数,胃于液氮速冻,-70℃冰箱保存,待测醌还原酶[NAD(P)H: quinone reductase, QR]、谷胱甘肽-S-转移酶(glutathion-S-transferases, GSTs)、谷胱甘肽还原酶(glutathion reductase, GR)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathion peroxidase, GSH-PX)、氨基己糖和脂质过氧化产物丙二醛(MDA)含量。

3. 大鼠分为铝碳酸镁组和对照组,给药方式同上,测定胃窦部浆膜面血流和前列腺素E<sub>2</sub>含量。

### 五、生化指标检测

参照文献<sup>[3,7]</sup>,以酶动力学方法测定胃粘膜匀浆液醌还原酶、谷胱甘肽-S-转移酶、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性;以四乙氧基丙烷为标准测定胃粘膜脂质过氧化产物MDA含量;以放免方法测定胃粘膜PE<sub>2</sub>含量;以比色法测定胃液胃蛋白酶活性及胃粘膜氨基己糖含量。

### 六、血流测定

用乙醚将大鼠麻醉后,固定于平台上,于上腹正中开腹,轻提起胃及部分十二指肠暴露于腹腔外,用激光探头测定大鼠胃窦部浆膜面血流,待血流稳定后记录所测血流值(ml/min·100g组织)。

### 七、统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用 $t$ 检验。

## 结 果

结果详见表1、表2、表3和表4。

表1 铝碳酸镁对胃粘膜前列腺素和粘膜血流的影响

分组	动物数	前列腺素	粘膜血流
		pg/mg(蛋白)	ml/min·100g(组织)
对照组	7	40.2±34.3	35±5.97
铝碳酸镁组	7	133±81.7*	39.4±1.90*

与对照组比较\* $P < 0.05$

表2 铝碳酸镁对酒精诱发胃粘膜损伤的保护作用及对氨基己糖含量的影响

分组	动物数	粘膜损伤指数	氨基己糖
		(mm)	( $\mu\text{g}/\text{mg}$ 组织)
对照组	7	—	21.9±8.02
酒精组	7	62.4±26.9	13.6±2.77 $\Delta$
铝碳酸镁+酒精组	7	15.7±6.94**	20.2±6.27*
硫糖铝+酒精组	7	17.0±8.83**	19.6±4.27*

与酒精组比较\*\* $P < 0.001$ ,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较 $\Delta P < 0.05$

## 讨 论

本研究结果显示铝碳酸镁对胃液的分泌没有影响,但中和胃酸作用强,使H<sup>+</sup>浓度显著降低,并对胃蛋白酶的活性有抑制作用,其效果优于传统的粘膜保护剂硫糖铝。

表3 铝碳酸镁对幽门结扎鼠胃粘膜的保护作用及对胃酸、胃蛋白酶和胃液的影响

分组	动物数	损伤指数 (mm)	胃蛋白酶 ( $\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{min}$ )	4h胃液 分泌量(ml)	对胃酸中和作用	
					$\mu\text{EqH}^+/\text{ml}$	$\mu\text{EqH}^-/4\text{h}$
对照组	6	19.0±6.54	801±93.0	8.39±0.829	116±9.09	957±40.6
铝碳酸镁组	6	10.3±6.37*	264±54.1**	7.62±1.99	41.5±9.98**	316±117**
硫糖铝组	6	9.83±5.78*	538±202*	6.89±1.50#	111±17.7	776±240 $\Delta$

与对照组比较\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.0001$ , # $P = 0.058$ ;  $\Delta P = 0.098$

表4 铝碳酸镁防止酒精诱发大鼠胃粘膜抗氧化酶活性的降低及抗脂质过氧化作用

分组	动物数	MDA		胃粘膜匀浆液(nmol/min·mg蛋白)		
		nmol/mg蛋白	QR	GST	GR	GSH-PX
对照组	6	4.56±0.894	921±188	49.8±11.0	30.8±3.45	65.0±11.7
铝碳酸镁组	6	5.68±0.942	839±273	45.9±8.49	29.2±2.42	59.3±8.97
酒精组	6	10.2±3.05	485±184**	27.1±8.19*	18.8±2.36**	47.9±8.61#
铝碳酸镁+酒精组	6	6.52±3.16 $\Delta$	662±130 $\Delta$	36.7±2.51 $\Delta$	22.2±3.02 $\Delta$	57.5±6.36 $\Delta$

与对照组比较# $P < 0.05$ ,\* $P < 0.01$ ,\*\* $P < 0.001$ ;与酒精组比较 $\Delta P < 0.05$

铝碳酸镁为抗酸剂,含铝的抗酸药一般兼有粘膜保护作用,并提高溃疡的愈合质量<sup>[4]</sup>,这些作用一般与增加胃粘膜前列腺素含量、增加胃血流<sup>[6]</sup>等有关。本研究发现铝碳酸镁对幽门结扎鼠以及酒精诱发的胃粘膜损伤具有显著保护作用,可增加胃粘膜前列腺素E<sub>2</sub>的含量及增加胃血流。此外,铝碳酸镁还有防止酒精引起的胃粘膜氨基己糖含量降低的作用,这些为铝碳酸镁发挥粘膜保护作用提供了基础,与文献报道一致<sup>[6]</sup>。

研究表明氧自由基在粘膜损伤及溃疡病的发病机制中具有重要作用,防止和清除自由基也是粘膜保护的一个重要方面。乙醇对胃粘膜有很强的脂质过氧化损伤作用,而铝碳酸镁则对抗乙醇诱发的脂质过氧化损伤。本研究结果显示给大鼠灌服乙醇后胃粘膜脂质过氧化产物MDA较正常对照显著升高,而铝碳酸镁则能显著降低由乙醇引起的MDA含量增加,提示铝碳酸镁抗脂质过氧化作用是其保护胃粘膜的机制之一。胃粘膜的GST、GR和GSH-PX可使氧化型谷胱甘肽转变为还原型谷胱甘肽(GSH),并维持膜及蛋白的稳定性,防止脂质过氧化损伤,已知GSH是胃粘膜保护的一个重要因素。醌还原酶(QR)、谷胱甘肽-s-转移酶(GST)和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶被称为Ⅱ相酶,这些酶绝大部分涉及对自由基的清除<sup>[7]</sup>,以及对有害物质的解毒过程。本研究显示铝碳酸镁能防止酒精导致的胃粘膜QR、GST、GR和GSH-PX活性降低,可能是其抗胃粘膜脂质过氧化损伤的机制之一。

综上所述,动物实验再次证实铝碳酸镁除有明

显的抗酸作用外,还有明显的胃粘膜保护作用及抗氧化损伤作用,与临床观察相符。因此,铝碳酸镁在胃肠道疾病治疗中有较为广泛的应用前景。

### 参考文献

1. Ishihar Y, Okabe S. Effects of cholestyramine and synthetic hydroxycalcite on acute gastric or intestinal lesion formation in rats and dogs. *Dig Dis Sci*, 1981, 26: 553~560.
2. Ligumsky M, Sestieri M, Okon E, et al. Antioxidants inhibit ethanol-induced gastric injury in the rat: role of manganese, glycine, and carotene. *Scand J Gastroenterol*, 1995, 30: 854~890.
3. Prochaska HJ, Santamaria AB. Direct measurement of NAD(P): quinone reductase from cells cultured in microtiter wells: a screening assay for anticarcinogenic enzyme inducers. *Anal Biochem*, 1989, 169: 328~336.
4. Schmassmann A, Tarnawski A, Gerber HA, et al. Antacid provides better restoration of glandular structures within the gastric ulcer scar than omeprazole. *Gut*, 1994, 35: 896~904.
5. Tarnawski A. Cellular and molecular mechanisms of ulcer healing. *Drugs Today*, 1997, 33: 697~706.
6. Konturek, SJ. Antacids and mucosal protection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1992, 4: 954~965.
7. 王立新,林三仁. 2(3)-叔丁基-4-羟基茴香醚对乙醇诱发大鼠胃粘膜损伤的保护作用. *药学学报*, 1999, 34: 168~171.

(1999-08-09收稿;1999-08-25修回)

## 全胃肠道腺瘤性息肉病一例

刘燕燕<sup>1</sup> 符丽娟<sup>2</sup>

辽宁省锦州医学院附属第一医院消化科<sup>1</sup>(121001) 辽宁省锦州石化公司医院内科<sup>2</sup>

**病例:** 女性,35岁,因间断性中下腹隐痛伴腹泻2个月而就诊。既往病史无记载。家族史:其母亲及姐姐患有结肠腺瘤性息肉病。体检:一般状态可,心肺听诊无异常,腹平软,中腹部及左下腹轻压痛。结肠镜检查示:从肛门上直肠5cm起至回盲部密布有蒂或无蒂,呈半球形或绒毛状(直径0.1cm~0.6cm)、大小不等的息肉。病理诊断:腺瘤性息肉。胃镜检查示:胃窦及十二指肠球部、降部见数十个大小不等的无蒂、半球状息肉(直径0.4cm~1.0cm),表面光滑,色泽同正常粘膜组织,质软。病理诊断:腺瘤性息肉。

**讨论:** 该患者有结肠息肉病家族史,符合家族性结肠腺瘤性息肉病(家族性结肠息肉病)的诊断。此种疾病为常染色体显性遗传,诊断该病的平均年龄为36岁。近年发现,家族性结肠息肉病患者胃、十二指肠息肉的检出率增高,胃内息肉多为囊性扩张的胃底腺,一般不发生癌变;而十二指肠息肉则为腺瘤性息肉,可发生癌变。该患者胃、十二指肠息肉均为腺瘤性息肉,这在临床上比较少见。对本病的治疗可先作全结肠切除,然后行胃、十二指肠息肉的单纯切除。

(1999-05-31收稿)