

【文章编号】 0258-879X(2000)02-0156-03

# 铝碳酸镁等药物对大鼠非固醇类抗炎药性胃粘膜损害的预防作用

孙 波, 李兆申

**【摘要】 目的:** 探讨铝碳酸镁(胃达喜)对非固醇类抗炎药(NSAIDs)性胃粘膜损害的预防作用。**方法:** 以吲哚美辛(消炎痛)复制大鼠 NSAIDs 性胃粘膜损伤模型, 以光镜和扫描电镜观察粘膜损伤状况; 观察预防应用铝碳酸镁、西咪替丁(泰胃美)和硫糖铝(舒克菲)后模型动物胃粘膜形态学改变, 同时测定胃粘膜血流(GMBF), 6-酮-前列环素  $F_{1\alpha}$  (6-ket o-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> ), 血栓素 B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) 水平。**结果:** 吲哚美辛引起明显胃粘膜损害, 伴 GMBF 减少, 6-ket o-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  及 TXB<sub>2</sub> 水平下降 ( $P < 0.01$ ), 成功制备了大鼠 NSAIDs 性胃粘膜损伤模型。预防应用铝碳酸镁等 3 种药后吲哚美辛所致胃粘膜损害减轻 ( $P < 0.01$ ), GMBF 增加 ( $P < 0.01$ ), 6-ket o-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> 、TXB<sub>2</sub> 抑制减弱。**结论:** 预防应用粘膜保护剂铝碳酸镁等药物可减轻 NSAIDs 性胃粘膜损伤。

**【关键词】** 非固醇类抗炎药; 铝碳酸镁; 胃粘膜损伤

**【中图分类号】** R 975.2 **【文献标识码】** A

## Study on the protective effect of talcid against gastric mucosa damage induced by NSAIDs

SUN Bo, LI Zhao-Shen (Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**【ABSTRACT】 Objective:** To evaluate and compare the protective effect of talcid against NSAIDs-induced gastric mucosal damage with other gastroprotective drugs such as tagamet and sucralfate. **Methods:** NSAIDs-induced gastric mucosal damage model in rats was obtained by indomethacin. In other group, pretreatment with talcid, tagamet or sucralfate was performed 1 hour before indomethacin intubation feeding. Morphological changes of gastric mucosa were assessed by light and scanning electronic microscopy in each group. Gastric mucosa blood flow (GMBF), 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  and TXB<sub>2</sub> level were also measured. **Results:** Indomethacin caused evident gastric damage. The epithelium was in poor arrangement and more cells were destroyed severely, bleeding was common, furthermore, some of which with exposure of lamina propriar. A marked reduction of GMBF, a powerful inhibition on 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  and TXB<sub>2</sub> level were detected at the same time (81.2% and 83.4% respectively,  $P < 0.01$  vs control). Pretreatment with the 3 drugs could reduce NSAIDs gastric mucosa damage to certain extent. Talcid increased GMBF significantly vs indomethacin, and the lesion index was  $1.04 \pm 0.35$  ( $P < 0.01$  vs indomethacin). 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  and TXB<sub>2</sub> level were obviously increased at the same time. Sucralfate provided the best efficacy among them. **Conclusion:** Pretreatment with talcid has gastroprotective effect against NSAIDs mucosal damage to a certain extent.

**【KEY WORDS】** nonsteroidal anti-inflammatory drugs; aluminum magnesium carbonate; gastric mucosa injuries

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2000, 21(2): 156-158]

\* 目前认为,非固醇类抗炎药(NSAIDs)主要通过抑制具有胃粘膜细胞保护作用的前列腺素的合成,诱发粘膜病变或促进消化性溃疡的发生<sup>[1]</sup>。局部刺激,如酸性、粘膜屏障及粘液屏障削弱亦参与损伤的发生。给予制酸剂及胃粘膜保护剂可防治 NSAIDs 性胃粘膜损伤的发生。本实验通过观察胃粘膜血流(GMBF)、前列腺素、血栓烷素水平以及胃粘膜显微和超微形态学改变,研究了新型胃粘膜保护剂铝碳酸镁(胃达喜)和临床常用的胃粘膜保护剂硫糖铝(舒克菲)及制酸剂西咪替丁(泰胃美)对大鼠 NSAIDs 性胃粘膜损伤的保护作用。

### 1 材料和方法

1.1 实验动物及分组 取健康 SD 雄性大鼠(上海西普尔-必凯实验动物有限公司)40只,体质量 180~220g,随机等分为 5 组( $n=8$ ),即正常对照组、吲哚美辛(消炎痛)组、铝碳酸镁组、西咪替丁组和硫糖

\* **【基金项目】** 军队医药卫生杰出中青年人才科研基金资助项目(1996卫科训字 95号)

**【作者单位】** 第二军医大学长海医院消化内科,上海 200433

**【作者简介】** 孙 波(1972-),男(汉族),硕士,住院医师

铝组,后3组为预防用药组。

1.2 试剂与药品 TXB<sub>2</sub>, 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 放免药盒(北京东亚免疫技术研究所); 铝碳酸镁(德国拜耳公司,批号4911R); 西咪替丁(中美天津史克制药有限公司,批号98070125); 硫糖铝(上海禾丰制药有限公司,批号980810); 吡哌美辛(上海九福药业公司,批号980601)。

1.3 仪器设备 LDF-3型激光多普勒血流计及计算机分析处理系统(天津南开大学); Universal 16R台式高速冷冻离心机(德国Hettich公司); SN-682放射免疫 $\gamma$ 计数器(中国科学院上海核研究所日环仪器厂); S-450扫描电镜(日本Hitachi公司)。

1.4 操作步骤 各组大鼠禁食18h、禁水1h后,分别予生理盐水、0.1%吡哌美辛、10%铝碳酸镁、10%西咪替丁、10%硫糖铝各5ml/kg灌胃,各预防组用药1h后,再予0.1%吡哌美辛5ml/kg灌胃;4h后,以2%戊巴比妥钠50mg/kg腹腔注射麻醉,剖腹,沿贲门前胃小弯侧剪开一小口,以激光多普勒血流仪探头测定GMBF,以多普勒信号电压值(mV)表示GMBF大小;剪开胃大弯,冰生理盐水冲洗胃腔,肉眼观察胃粘膜改变;每组任取2只,于胃底后壁取粘膜组织一块(0.5cm×0.5cm),2.5%戊二醛固定后送扫描电镜检查;其余6只于相同部位取胃粘膜组织各一块(0.5cm×0.5cm),即刻置液氮中保存,待测6-keto-PGF<sub>1α</sub>,TXB<sub>2</sub>含量。

1.5 损伤指数判定 余胃以10%中性甲醛缓冲液固定,制作病理组织切片,根据光镜下组织病理学改变计算胃粘膜损伤指数(lesion index, LI)。LI判定参考Eric等<sup>[2]</sup>的方法:胃壁全层未见明显病变为0分;病变限粘膜层,上皮细胞变性,粘膜充血水肿,少许出血糜烂,粘膜浅层炎性细胞浸润为1分;病变达粘膜下层,明显点片状出血糜烂,毛细血管扩张,粘

膜层及粘膜下层中性粒细胞浸润为2分;病变累及粘膜肌层为3分。

1.6 扫描电镜观察 胃粘膜标本于2.5%戊二醛、锇酸液双固定,乙醇梯度脱水,CO<sub>2</sub>临界点干燥,离子溅射镀膜,于S-450扫描电镜下观察。

1.7 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用 $t$ 检验。

## 2 结果

2.1 胃粘膜肉眼观察 对照组胃粘膜色泽红润,未见损伤性改变。吡哌美辛组胃粘膜充血明显,广泛点片状出血糜烂灶,散在溃疡,胃腔内可见凝血块,部分大鼠胃、肠腔可见积血。预防用药的3组皆仅见散在针尖样出血及点片状糜烂,溃疡偶见,损伤程度明显轻于吡哌美辛组。

2.2 光镜观察 吡哌美辛组粘膜上皮细胞变性普遍,毛细血管广泛扩张充血,粘膜层和粘膜下层均可见片状或灶状出血,并有中性粒细胞浸润及水肿改变,严重者累及或超过粘膜肌层;平均损伤指数与对照组相比,差异非常显著( $P < 0.01$ )。铝碳酸镁、西咪替丁及硫糖铝组胃粘膜损伤较轻,与吡哌美辛组相比,差异非常显著( $P < 0.01$ ,表1)。

2.3 扫描电镜观察 (1)对照组大鼠胃粘膜在扫描电镜下光滑而略有起伏,上皮细胞排列规则,被覆一薄层连续的粘液;高倍镜下可见细胞表面粗糙,颗粒(细胞分泌的糖蛋白)和粘液丝多见。(2)吡哌美辛组扫描电镜下可见粘液层变薄,粘膜表层细胞破损,腺体细胞脱落,部分区域上皮细胞广泛剥脱,细胞排列零乱,可见明显出血现象。(3)预防用药组大鼠胃粘膜被覆粘液层较厚,粘液丝丰富,以硫糖铝组为显著;上皮细胞排列基本整齐,偶见破溃、脱落或出血。

表1 各实验组GMBF, 6-keto-PGF<sub>1α</sub>, TXB<sub>2</sub>水平及LI测定结果

Tab 1 Results of the GMBF, 6-keto-PGF<sub>1α</sub>, TXB<sub>2</sub> level and LI in each group

( $n = 8, \bar{x} \pm s$ )

Group	GMBF (U/mV)	6-keto-PGF <sub>1α</sub> [αU/(ng·g <sup>-1</sup> )]	TXB <sub>2</sub> [αU/(ng·g <sup>-1</sup> )]	LI
Control	465.13 ± 60.67	153.12 ± 62.60	104.20 ± 24.19	0
Indomethacin	158.63 ± 42.35*	28.80 ± 17.48*	17.34 ± 5.01**	2.13 ± 0.46**
Talcid	289.38 ± 79.92	93.62 ± 47.00	40.64 ± 22.57	1.04 ± 0.76
Tagamet	310.33 ± 32.72	71.18 ± 59.69	28.79 ± 28.37	1.12 ± 0.35
Sucralfate	342.75 ± 41.39	103.42 ± 38.84	34.20 ± 10.63	0.98 ± 0.57

\*\*  $P < 0.01$  vs control group; \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs indomethacin group

2.4 胃粘膜血流改变 正常对照组与吡哌美辛组比较,后者明显减少( $P < 0.01$ )。预防用药后 GMBF 减少不明显,但与吡哌美辛组相比有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。

2.5 胃粘膜组织 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ , TXB $_2$  含量变化 吡哌美辛组与对照组相比明显下降( $P < 0.01$ ); 铝碳酸镁及硫糖铝组 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ , TXB $_2$  水平与吡哌美辛组相比,显著升高( $P < 0.01$ )。西咪替丁虽能增加胃粘膜 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ , TXB $_2$  水平,但无统计学意义。

### 3 讨论

本研究显示,吡哌美辛(5 mg/kg)引起明显的大鼠胃粘膜肉眼及病理组织学损害,伴 GMBF 明显减少,粘膜组织 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ , TXB $_2$  水平明显下降,扫描电镜下可见粘膜粘液层变薄,上皮细胞排列紊乱,细胞广泛破溃、脱落等改变,成功制备了大鼠 NSAIDs 胃粘膜损伤模型。预防应用铝碳酸镁、西咪替丁及硫糖铝能不同程度减轻 NSAIDs 性胃粘膜损伤,按损伤指数评价各药保护作用依次为硫糖铝 > 铝碳酸镁 > 西咪替丁,但彼此间并无明显差别。

6-keto-PGF $_{1\alpha}$ , TXB $_2$  为 PGI $_2$  和 TXA $_2$  稳定的代谢产物,可代表二者的含量<sup>[3]</sup>。PGI $_2$  及 PGE $_1$ , PGE $_2$  均为细胞保护性前列腺素,其通过抑制胃酸分泌,增加重碳酸盐及粘液分泌、降低胃粘膜对 H $^+$  的渗透性及维持粘膜血流发挥保护作用。PGE $_2$  则对巨噬细胞释放 TNF 具有明显的抑制作用,并调节巨噬细胞 TNF 的基因表达。上皮细胞更新和修复以及粘膜免疫细胞功能,亦受前列腺素的影响和调节。本实验中,吡哌美辛引起明显的大鼠胃粘膜损伤,同时显著抑制粘膜内 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ , TXB $_2$  水平至(28.80 ± 17.48), (17.34 ± 5.01) ng/g,抑制率高达 81.2% ~ 83.4%,LI 为(2.13 ± 0.46),与对照组相比差异非常显著( $P < 0.01$ )。GMBF 显著减少 ( $P < 0.01$ ),进一步提示细胞保护性前列腺素抑制

在 NSAIDs 性胃粘膜损伤发生中具有重要的作用。

预防应用胃粘膜保护剂及制酸剂可明显减轻 NSAIDs 性胃粘膜损伤。实验中硫糖铝组胃粘膜粘液凝胶层明显增厚,胃粘膜血流增加,粘膜组织 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ , TXB $_2$  水平明显升高,与吡哌美辛组相比, $P < 0.01$ ,显示良好的胃粘膜保护作用。西咪替丁仅轻度升高胃粘膜 PGI $_2$ , TXA $_2$  水平,提示有前列腺素以外的其他因素参与胃粘膜损伤及保护过程。

铝碳酸镁是新近研制的新一代胃粘膜保护剂,含有特殊层状网络结构。预先服用铝碳酸镁能显著增加 GMBF,显著提高胃粘膜 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ , TXB $_2$  水平,与硫糖铝作用相近。扫描电镜及病理组织学可见胃粘膜损伤轻微,粘液层增厚。提示铝碳酸镁能促进粘液分泌,促进胃粘膜细胞保护性前列腺素如 PGI $_2$  的合成和释放,以及促进粘膜血流,从而加强了胃粘膜的保护作用。加之铝碳酸镁兼有抗酸作用,能迅速中和胃酸,有报道其缓冲能力优于碳酸氢钠及氢氧化铝<sup>[4]</sup>;其网络结构能吸附和结合胃蛋白酶、胆酸、溶血卵磷脂等,从而减弱了胃粘膜损伤因子的攻击。

### 参考文献

[1] Fosslie E. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal system[J]. Ann Clin Lab Sci. 1998, 28(2): 67-81.

[2] Eric RL, Susumu I. Microscopic analysis of ethanol damage to rat gastric mucosa after treatment with a prostaglandin[J]. Gastroenterology, 1982, 83(3): 619-625.

[3] Ball HA, Cook JA, Wise WC, et al. Role of thromboxane, prostaglandins and LTs in endotoxin and septic shock[J]. Intensive Care Med, 1986, 12(1): 116-127.

[4] Lin MS, Sun P, Yu HY. Evaluation of buffering capacity and acid neutralizing-pH time profile of antacids[J]. J Formos Med Assoc. 1998, 97(10): 704-710

【收稿日期】 1999-09-13

【修回日期】 1999-11-10

【本文编辑】 汪立鑫

## 我校郭葆玉教授发现新基因序列并被世界基因库确认收录

我校药学院生化药理学教研室主任郭葆玉教授等在本刊 200 年第 21 卷第 1 期发表的论文《克隆人胸腺素 $\alpha$ 原和 $\alpha$ 因子的融合表达》一文中发表的氨基酸和 cDNA 序列(Homo sapiens prothymosin  $\alpha$  14 mRNA, complete cds.) 目前已被世界基因库(GenBank)确认为一新的基因序列并收录,登录号 AF170294。

设在美国 NIH 的世界基因库是基因研究的国际最高权威机构,凡世界上克隆的新基因必须由它严格鉴定并确认为新基因序列后方能收录。一旦收录注册,一是证明为一新的基因序列,二是在国际上拥有对该基因的专利知识产权。由于得到国际权威机构的承认,国际科技数据委员会中国委员会(CODATA)也同时将这一成果收录入册。

胸腺素 $\alpha$ 原是一种免疫调节因子,具有增强机体免疫、抗肿瘤、抗病毒及抗 HIV 感染等生物学活性。