

氢溴酸槟榔碱抗实验性胃溃疡效果研究

唐菲, 王豪, 骆辉, 王慧, 刘维俊

摘要:目的 研究氢溴酸槟榔碱抗实验性胃溃疡的作用。方法 用化学测定法观察氢溴酸槟榔碱对大鼠胃液胃酸、胃蛋白酶分泌的影响;采用小鼠应激性胃溃疡模型、大鼠乙醇型胃溃疡模型和乙酸灼烧型大鼠胃溃疡模型来观察氢溴酸槟榔碱对胃溃疡动物模型的作用。结果 氢溴酸槟榔碱可显著减少胃游离酸及总酸量,降低胃蛋白酶活性;对小鼠应激性胃溃疡、大鼠乙醇型胃溃疡、大鼠乙酸型胃溃疡等具有明显的抑制和保护作用。结论 氢溴酸槟榔碱具有抗实验性胃溃疡的作用。

关键词:氢溴酸槟榔碱;胃酸;胃液;胃蛋白酶;胃溃疡

中图分类号: R285.6 文献标识码: B 文章编号: 1009-9727(2008)7-1246-02

Observation of the effect of arecoline hydrobromide on experimental gastric ulcers TANG Fei WANG Hao LUO Hui et al (Hainan Provincial Institute for Drug Control Haikou 570216 Hainan P. R. China)

Abstract: Objective To observe the effect of arecoline hydrobromide on experimental gastric ulcer patients. Methods The rat stress gastric ulcer models induced by ethanol and humed acetic acid were established and the effect of arecoline hydrobromide on the secretion of gastric acid and pepsase in rats was observed. Results The free gastric acid and quantity of total gastric acid was significantly reduced under action of arecoline hydrobromide. Conclusion Arecoline hydrobromide possesses the inhibition and protective effect on experimental gastric ulcer.

Key words: Arecoline hydrobromide Gastric acid Gastric juice Pepsin Gastric ulcer

氢溴酸槟榔碱是从槟榔提取而得,槟榔主要分布在印度、斯里兰卡、菲律宾、缅甸等南亚国家,我国引种栽培已有 1500 多年的历史,以海南和台湾两省栽培较多^[1]。槟榔作为一种常用中药,位居我国四大南药之首,在历版的《中华人民共和国药典》中均有收录,在临床上常用于驱虫、抗菌,治疗胃病、十二指肠溃疡等。本文主要研究氢溴酸槟榔碱在防治胃溃疡方面的作用,并对其抗胃溃疡的作用机制做初步的探讨。

1 材料和方法

1.1 实验药物 氢溴酸槟榔碱(纯度 95%)规格:1g/袋,批号:050613 海南省药物研究所制剂室提供;0.9%的生理盐水,规格:250ml/瓶,批号:050413113 武汉滨湖双鹤药业生产;西咪替叮,规格:0.2g/粒,批号:20051109 广东台城制药有限公司生产。

1.2 实验动物 KM 小鼠,体重 18~20g 健康 Wistar 大鼠,体重 200~250g 由湖北省实验动物研究中心提供,许可证号:SCXK(湘)2006-0001

1.3 实验方法^[2]

1.3.1 对大鼠胃酸、胃蛋白酶活性的影响 取 180~210g 大鼠 50 只,雌雄各半,随机均匀分为 5 组,每组 10 只,按各组剂量灌胃给药,每天给药 1 次,连续给药 5d 末次给药前大鼠禁食 12h 给药后 2h 用 20% 乌拉坦麻醉大鼠,解剖上腹部,从幽门端向胃内插入一直径为 3mm 的塑料管,在紧靠幽门环处结扎固定,以收集胃液,并由口腔经食管用一塑料管插入鼠胃,与

食管一起结扎,将生理盐水用注射器按 12ml/h 的速度进行胃内灌流,收集 1h 洗出液备用。离心 10min(3000r/min),测量游离酸、总酸、胃蛋白酶活性。胃酸测定采用酸碱中和滴定法,胃蛋白酶活性测定采用毛细玻璃管法(Mettler)。

1.3.2 对小鼠应激性胃溃疡模型的影响 取小鼠 50 只随机分为 5 组,雌雄各半,每组 10 只。灌胃给药每日 1 次,各组小鼠均按各剂量灌胃给药,连续 5d 实验方法参考文献^[2]。

1.3.3 对大鼠乙醇型胃溃疡模型的影响 大鼠 50 只随机分为 5 组,雌雄各半,每组 10 只。灌胃给药每日 1 次,连续 5d 末次给药前动物禁食不禁水 24h 给药后 2h 无水乙醇灌胃每只 1ml 1h 后处死,打开腹腔,结扎贲门与幽门后将胃取出,用甲醛固定,沿胃大弯剪开胃,用自来水洗去胃内容物,平铺于白纸上,观察胃部溃疡的发生情况,并测量溃疡长度。

溃疡的程度以溃疡指数表示,其评价标准为:溃疡的长径大于 1mm 者,直接测量长度,每 1mm 为 1 分;若宽径大于 1mm 者,则计分加倍;若长径和宽径都小于 1mm 者,按溃疡点计,每点 0.5 分。每只动物的累计总分即为该动物的溃疡指数,并计算出溃疡的抑制率。溃疡抑制率 = (胃溃疡模型组溃疡指数 - 剂量组溃疡指数) / 胃溃疡模型组溃疡指数 × 100%,组间进行 t 检验比较。

1.3.4 对乙酸灼烧型大鼠胃溃疡模型的影响 大鼠 50 只随机分为 5 组,雌雄各半,每组 10 只。将大鼠禁食 24h 自由饮水,戊巴比妥钠腹腔注射麻醉后,打开腹腔,将胃轻轻拉出,以

*作者单位:海南省药物研究所,海南海口 570216

通讯作者:刘维俊, E-mail: lwy@hifda.gov.cn

内径为 4mm 的玻璃圆管安在胃前壁胃小弯角切迹下方约 5mm 处的浆膜面上,向玻璃管内注入 100%乙酸 0.1ml 持续 60s,以细棉签将玻管内乙酸吸干,移开玻管,以生理盐水棉签轻轻抹洗两次,然后以大网膜覆盖乙酸涂抹面,将胃还纳入腹腔内,缝合腹壁。术后常规喂养,第 3d 开始灌胃给药每日 1 次,各组大鼠均按各剂量灌服给药,连续 7d 治疗 7d 后,禁食不禁水,处死动物,剖腹,结扎贲门与幽门后将胃取出,由幽门向胃内注入 5% 甲醛溶液 10ml 并将胃浸入同一浓度甲醛溶液中 10min 沿胃大弯剪开胃,用自来水洗去胃内容物,平铺于白纸上,观察并用游标卡尺测量溃疡面积。以溃疡面的面积为溃疡指数。将每只大鼠的溃疡面积总分分为 1~12 13~25 26~37 38~50 >50mm² 或穿孔共五个等级,分别记分为溃疡指数 1 2 3 4 5 并计算出溃疡的抑制率。溃疡抑制率 = (胃溃疡模型组溃疡指数 - 剂量组溃疡指数) / 胃溃疡模型组溃疡指数 × 100%, 各组间进行 t 检验比较。

2 结果

2.1 对胃分泌物水平的影响 从表 1 可以看出,氢溴酸槟榔碱高、中剂量组可显著减少胃游离酸及总酸量 (P < 0.05); 氢溴酸槟榔碱高剂量组 (18mg/kg) 能明显抑制大鼠胃蛋白酶的活力。

表 1 氢溴酸槟榔碱对大鼠胃游离酸、总酸和胃蛋白酶活力的影响 (x ± s)

Table 1 Effect of Arecoline hydrobromide on free acid, total acid and activity of pepsin in stomach of rats (x ± s)

组别	动物数 (只)	剂量 (mg/kg)	游离酸量 (mol/L)	总酸量 (mol/L)	胃蛋白酶活力
生理盐水对照组	10	0	8.1 ± 1.35	16.1 ± 2.61	168.3 ± 25.6
高剂量组	10	17.64	6.4 ± 2.45*	12.8 ± 3.18*	128.9 ± 35.1*
中剂量组	10	8.82	7.1 ± 3.02*	13.1 ± 2.98*	142.3 ± 36.8
低剂量组	10	4.41	7.9 ± 3.56	15.9 ± 2.98	157.6 ± 41.5
西咪替丁组	10	36.4	6.2 ± 2.48**	12.6 ± 4.25*	120.8 ± 39.8*

注: *P < 0.05 *P < 0.01

2.2 对应急性急性胃溃疡的效果 氢溴酸槟榔碱高剂量组 (36mg/kg) 溃疡指数与模型组比较,有非常显著性差异 (P < 0.01) 说明氢溴酸槟榔碱高剂量能明显抑制小鼠应激性胃溃疡,溃疡抑制率为 61%, 见表 2。

表 2 氢溴酸槟榔碱对小鼠应激性胃溃疡的作用 (x ± s)

Table 2 Effect of Arecoline hydrobromide on stress ulcer in mice (x ± s)

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	溃疡指数	抑制率 (%)
模型对照组	0	10	26.5 ± 7.10	—
高剂量组	36	10	10.3 ± 6.13*	61.0
中剂量组	18	10	18.4 ± 7.92	30.1
低剂量组	9	10	19.4 ± 9.52	26.8
西咪替丁组	80	10	16.5 ± 6.28*	37.7

注: *P < 0.05 *P < 0.01 **P < 0.001

2.3 对乙醇(乙酸)引起的胃溃疡的作用效果 结果表明,在对乙醇引起的大鼠胃溃疡实验中,氢溴酸槟榔碱各组都能显著抑制乙醇引起的大鼠胃溃疡 (P < 0.05); 对乙酸引起的大鼠

胃溃疡,氢溴酸槟榔碱高剂量组 (17.64mg/kg) 具有明显的抑制作用 (P < 0.05) 见表 3。

表 3 氢溴酸槟榔碱对乙醇(乙酸)引起的大鼠胃溃疡的作用 (x ± s)

Table 3 Effect of Arecoline hydrobromide on acetic acid and ethanol respectively induced gastric ulcer in rats (x ± s)

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	对乙醇引起的大鼠胃溃疡		对乙酸引起的大鼠胃溃疡	
			溃疡指数	抑制率 (%)	溃疡指数	抑制率 (%)
模型对照组	0	10	75.2 ± 7.93	—	4.4 ± 1.34	—
高剂量组	17.64	10	39.8 ± 10.94*	47.1	2.7 ± 1.14*	31.8
中剂量组	8.82	10	49.5 ± 16.42*	34.4	3.9 ± 1.64	11.3
低剂量组	4.41	10	57.2 ± 12.79*	23.9	4.4 ± 0.95	0
西咪替丁组	36.4	10	48.3 ± 9.40*	35.7	2.6 ± 0.89*	40.9

注: *P < 0.05 *P < 0.01

3 讨论

消化性溃疡是临床常见病,对其发病原因和机制虽提出许多观点,但目前普遍认为是由多种因素引起,其发生是由于致溃疡的攻击因子(如胃酸和胃蛋白酶的分泌,迷走神经亢进等)和防御因子(如粘膜的抵抗、粘液的分泌等)失去平衡有关。

胃在消化食物过程中,胃粘膜受到粘液的保护,粘液还含有粘蛋白,粘蛋白为碱性,能中和盐酸并吸附胃蛋白酶,防止胃粘膜被消化。若不能生成足够的粘液,则粘液下的粘膜会被盐酸和胃蛋白酶消化,严重时侵入肌层,形成溃疡;或者胃内的胃酸增加,胃蛋白酶活性增大,消化胃粘膜进而产生溃疡^[3]。

基于以上生理和病理原因,选择了三种胃溃疡模型来考察药物作用效果。水浸应激性小鼠胃溃疡模型,动物受到应激刺激后,交感神经系统兴奋性升高,血管收缩,引起粘膜缺血缺氧,抵抗力下降,引起胃酸、胃蛋白酶和胃泌素分泌增加,从而引起应激性溃疡;乙醇型胃溃疡是由于局部胃黏膜受到乙醇直接刺激,引起黏膜屏障被攻击而致黏膜损伤;乙酸烧灼型胃溃疡是一种与人类消化性溃疡相似的慢性溃疡,乙酸直接损伤胃壁组织,引起局部微循环障碍,从而使胃浆膜形成圆形或椭圆形溃疡面^[4]。

本实验研究结果表明,氢溴酸槟榔碱能明显抑制小鼠应激性胃溃疡、大鼠乙醇损伤型胃溃疡和乙酸型胃溃疡的形成,对溃疡具有良好的预防、保护作用;本研究还显示氢溴酸槟榔碱对幽门结扎大鼠的游离酸、总酸和胃蛋白酶的活力具有明显的抑制作用,提示氢溴酸槟榔碱的治疗消化性溃疡的机制可能与抑制胃液的分泌、降低胃酸和胃蛋白酶的侵蚀力有关。

参考文献:

[1] 肖培根. 新编中药志 [M]. 第二卷. 北京: 化学工业出版社, 2002 643
 [2] 陈奇. 中药药理研究方法 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993 459 ~ 461
 [3] 石桥丸应. 病理生理与药物作用图解 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1983 153
 [4] 王凌娟, 张雯. 胃溃疡及实验性胃溃疡模型 [J]. 中国烧伤创疡杂志, 2000 (20): 66 ~ 69

收稿日期: 2008-04-15