

三合胃药临床前药效学研究

苏开仲¹, 魏文树², 魏炜明³, 贾金焕², 欧阳爱军² (1. 福州市海洋生物工程研究开发中心药理室, 福州 350026; 2. 解放军福州医学高等专科学校, 福州 350003; 3. 第二军医大学一旅四队, 上海 200433)

摘要:目的: 研究三合胃药对小鼠和大鼠实验性胃溃疡的防治效果。方法: 分别制作小鼠束缚水浸法应激型、利血平型胃溃疡和大鼠幽门结扎型、乙酸烧灼型胃溃疡模型。三合胃药在造型前或造型后给药, 并设相应的生理盐水和西咪替丁对照组。结果: 三合胃药能明显抑制溃疡形成、缩小溃疡面、抑制胃酸分泌、降低胃蛋白酶活性, 作用与西咪替丁相似。结论: 三合胃药对胃溃疡模型有良好的防治作用。

关键词: 三合胃药; 西咪替丁; 胃溃疡; 模型; 药效学

中国分类号: R965 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2001)03-0160-03

Study on preclinical pharmacodynamics of San-he-wei-yao

SU Kai-zhong¹, WEI Wen-shu², WEI Wei-ming³, JIA Jin-huan², OU-YANG Ai-jun² (1. Dept of Pharmacology, Fuzhou Marine Bioengineering Research & Development Center, Fuzhou 350026, China; 2. Fuzhou Medical College of PLA, Fuzhou 350003, China; 3. Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE: To study the effects of San-he-wei-yao on gastric ulcer in mice and rats. **METHODS:** The models of gastric ulcer were induced by restraint plus water-immersion, reserpine in mice and by pylorus ligation and acetic acid in rats respectively. San-he-wei-yao was given before or after gastric ulcer induction. **RESULTS:** San-he-wei-yao inhibited dose-dependently development of the ulcers. The ulcer size, gastric acid production and pepsin activity were significantly decreased by both San-he-wei-yao and cimetidine. **CONCLUSION:** San-he-wei-yao possesses ideal effects on gastric ulcer models.

KEY WORDS: San-he-wei-yao; cimetidine; gastric ulcer; model; pharmacodynamics

三合胃药系根据临床经验由白芨、元胡和肉桂等按一定比例加工制成。消化性溃疡的基本病变表现为胃及十二指肠粗膜溃烂、出血, 并有反酸和疼痛等症状。白芨、元胡和肉桂等分别具有收敛止血、消肿生肌、活血、通络以及利气止痛等作用。预想三合胃药的组方可能具有保护胃肠粘膜, 促进粘膜病变的愈合以及制酸、止痛等作用。本文主要研究三合胃药对动物实验性胃溃疡的防治效果以评价其抗溃疡作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 昆明种小鼠, 体重(23±3)g, 同批实验中体重差不超过5g; SD大鼠, 体重(210±20)g。以上动物雌雄兼用, 均由南京军区福州总医院实验动物科提供。

1.1.2 药物 三合胃药原料经生药鉴定后制备; 西咪替丁系江西赣江制药厂生产, 批号980401。

1.2 方法

1.2.1 胃溃疡模型制作与实验设计 ①小鼠束缚水浸法^[1,2]: 取体重22~26g的小鼠, 随机分为4组: 生理盐水对照组、三合胃药10g/kg组和20g/kg组、西咪替丁1g/kg阳性对照组。ig, qd, 连续3d。d2起小鼠禁食24h, 自由饮水。d3灌胃1h后, 将小鼠四肢固定于木板上, 头部向上放入水浴中, 水浸平小鼠剑突部, 水温(20±0.5)℃。浸泡16h后取出, 擦干皮肤, 用颈椎脱位法处死小鼠, 剖腹, 结扎幽门, 然后用注射器抽取0.4%的中性福尔马林2ml, 自食道注入胃内, 结扎贲门, 取出全胃, 浸入1%福尔马林中, 30min后取出擦干, 沿大弯剖开, 计数各小鼠溃疡点数。②小鼠利血平注射法^[2,3]: 实验设计同上。小鼠连续给药3d, qd。d2给药后, 禁食24h。d3给药后, sc利血平10mg/kg, 6h后处死动物, 同法剖检, 观察各鼠胃溃疡情况, 计溃疡点数。③大鼠幽门结扎法^[1,3]: 将大鼠随机分成生理盐水对照组、三合胃药5g/kg组和10g/kg组、西咪替丁0.6g/kg组。ig, qd, 连续5d。d3给药后开始禁食不禁水, 最

后一次给药后 3h, 乙醚麻醉下手术结扎幽门, 术后将动物分笼单独饲养, 禁食禁水, 并防止吞食鼠粪。19h 后处死动物取胃, 收集胃液待检。将胃沿大弯剖开后, 浸入福尔马林中。30min 后, 观察胃溃疡情况, 测定并计算溃疡面积。④大鼠乙酸烧灼型胃溃疡模型^[2,3]: 大鼠实验前禁食 24h, 自由饮水, 在乙醚麻醉下打开腹腔, 将内径 5mm 长 30mm 的玻璃管垂直置于胃体部浆膜上, 向管腔内加入冰醋酸 0.2ml, 保留 15min 后用棉签蘸出冰醋酸, 缝合手术切口。术后正常喂养, 次日随机分组, 分组设计与幽门结扎型相同。ig, qd, 连续 10d。d12 处死大鼠剖腹取胃, 甲醛固定, 测量溃疡面积。

1.2.2 胃液分析 取上述幽门结扎各大鼠的胃液, 以 1500g 离心 10min, 准确测量上清胃液量。按文献^[2]分别以 0.5% 对二甲基偶氮苯胺乙醇溶液和 0.5% 酚酞乙醇溶液为游离酸和总酸指示剂, 用 0.1mol/L 氢氧化钠溶液滴定至游离酸和总酸的终点, 记录各消耗的氢氧化钠溶液毫升数, 计算游离酸、总酸度和总酸分泌量; 同时测定胃蛋白酶活性(麦特毛细管法)。

1.2.3 镇痛实验 采用化学刺激法^[4], 分 4 组, 每组 15 只小鼠, 以吗啡为阳性对照。灌药后 1h, 每鼠

ip 0.7% 冰醋酸 0.1ml/10g, 立即记录注射冰醋酸后 15min 内每鼠扭体次数, 计算扭体反应抑制率并比较组间差异。

1.2.4 统计方法 数据以均数和标准差表示, 显著性测定采用 2 样本 *t* 检验。

2 实验结果

2.1 对胃溃疡模型的作用

2.1.1 对小鼠胃溃疡模型的影响 三合胃药能明显抑制小鼠束缚水浸应激性胃溃疡和利血平性胃溃疡的形成, 使溃疡点数减少, 大剂量组的作用与西咪替丁组相似(表 1)。

表 1 三合胃药对小鼠实验性胃溃疡模型的作用 ($\bar{x} \pm s$)

组别	束缚水浸法			利血平注射法		
	n	剂量(g/kg)	溃疡点数	n	剂量(g/kg)	溃疡点数
生理盐水	10	等体积	19.6±5.0	12	等体积	9.1±3.5
三合胃药	11	10.0	13.2±2.8 ^b	13	10.0	8.0±1.5 ^a
三合胃药	11	20.0	11.7±2.8 ^c	13	20.0	5.5±1.7 ^a
西咪替丁	11	1.0	8.0±2.7 ^c	12	1.0	3.6±1.6 ^c

^a*P* > 0.05, ^b*P* < 0.05, ^c*P* < 0.01 vs 生理盐水对照组

2.1.2 对大鼠幽门结扎型胃溃疡的影响 三合胃药能抑制大鼠幽门结扎型胃溃疡的形成, 溃疡面积比生理盐水组小, 并抑制胃酸分泌, 降低胃蛋白酶活性(表 2)。

表 2 三合胃药对幽门结扎型溃疡的作用 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	溃疡面积(mm ²)	胃液量(ml)	游离酸(mmol/L)	总酸量(mmol/L)	总酸排出量(mmol/L* h)	胃蛋白酶活力(IU/ml)
生理盐水	等体积	29.3±9.3	13.2±3.1	10.3±1.7	14.1±2.8	9.6±3.3	389±92
三合胃药	5.0	24.7±8.8	10.7±2.5	7.8±1.6 ^b	12.3±1.9	6.9±2.1	263±67 ^b
三合胃药	10.0	19.1±6.1 ^b	8.7±3.1 ^c	6.4±1.3 ^c	10.5±1.6 ^b	4.5±1.9 ^c	220±61 ^c
甲氟咪呱	0.6	12.0±4.6 ^c	7.3±2.5 ^c	5.6±1.8 ^c	8.4±1.4 ^c	3.2±1.6 ^c	236±65 ^b

^b*P* < 0.05, ^c*P* < 0.01 vs 生理盐水对照组

2.2 对大鼠乙酸烧灼型胃溃疡模型的影响

三合胃药在溃疡模型造型后连续应用 10d 能明显缩小溃疡面积, 并有明显的剂量依赖式作用(表 3)。

表 3 三合胃药治疗对乙酸烧灼型大鼠胃溃疡的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量	溃疡面积(mm ²)	溃疡面积占腺胃面积百分比
生理盐水	8	等体积	60.2±19.2	10.3±2.7
三合胃药	8	5.0	35.4±11.4 ^b	6.8±2.1 ^b
三合胃药	8	10.0	18.6±4.6 ^c	3.9±1.5 ^c
西咪替丁	8	0.6	11.8±2.3 ^c	2.1±0.8 ^c

^b*P* < 0.05, ^c*P* < 0.01 vs 生理盐水对照组

2.3 对冰醋酸引致小鼠扭体反应的抑制作用

三合胃药 10g/kg 和 20 g/kg 均能明显减少小鼠扭体次数, 扭体反应抑制率分别达到 24.1% 和

46.8% (*P* < 0.05), 但作用不及吗啡。

3 讨论

消化性溃疡是常见的慢性病多发病, 临床主要采用对症处理和抗酸治疗。目前, 治疗消化性溃疡的药物很多, 但有些药物副作用较多, 且有停药后溃疡易复发的问題。根据文献报道^[5~7], 中药治疗消化性溃疡有其独特的优点如不良反应小, 效果好, 不易复发等, 为当前发展的一个方向。本实验结果表明, 三合胃药对小鼠水浸应激性溃疡和利血平型溃疡都有显著的预防效果, 对大鼠幽门结扎型和乙酸烧灼型胃溃疡也有明显防治作用。三合胃药在缩小溃疡面积、抑制胃酸分泌方面与西咪替丁相似或稍弱, 而降低胃蛋白酶活性方面则较为明显。另外, 三合胃药还具有镇痛作用, 并能增强兔离体肠肌的蠕

• 药物不良反应 •

静滴硝酸甘油与盐酸多巴酚丁胺致输液反应 1 例

赵 让(山东省巨野县人民医院, 巨野 274900)

关键词: 硝酸甘油; 多巴酚 胺; 输液反应

中图分类号: R972⁺. 3

文献标识码: D

文章编号: 1006- 0111(2001) 03- 0162- 01

1 临床资料

患者, 女, 67a, 于 2000 年 5 月 9 日, 因冠心病并心衰住院治疗, 住院号 169197, 10% 葡萄糖注射液 250ml(本院自制, 批号: 000410) 加盐酸多巴酚丁胺 100mg(山东新华制药股份有限公司, 批号: 9904062, 2ml : 20mg), 硝酸甘油 5mg(北京益民制药厂, 批号: 991204, 1ml : 5mg) iv gtt, 滴入约 50ml 时发生反应, 其症状为上腹部不适、恶心、呕吐, 呕吐物为胃内容物, 颤战、发热。查体: 神清、精神差、呼吸平稳、口唇无紫绀、T38.5℃、P110 次/min、HR110 次/min、BP16/10kPa, 律齐、腹软、肝脾未及。立即停止输液, 给予吸氧, im 爱茂尔 4ml、复方柴胡 4ml, 氨茶碱 0.25g 加 10% 葡萄糖 250ml, iv gtt, 5h 后体征及症状恢复正常。上述药液刚配制时澄清, 在发生输液反应时, 发现呈微黄色, 放置观察, 颜色加深, 有黑色絮状物, 且析出黑色粒状沉淀, 随时间延长而增多。

2 讨论

盐酸多巴酚丁胺在酸性中回流和放在空气中加热均能保持稳定, 遇碱、氧化剂即可氧化分解, 其水溶液在 pH 为 11~ 13 时迅速氧化, 产生复杂的氧化物或聚合物, 最终形成深色的聚合物。光照对这一氧化过程有催化作用^[1]。硝酸甘油在中性和弱酸性条件下相对稳定, 在碱性条件下迅速水解^[2]。iv

gtt 硝酸甘油注射液使用前必须稀释, 用 5% 葡萄糖或氯化钠注射液, 并彻底混和, 不得直接用作静注, 不能和其他药物混和^[3]。

经核对所用 10% 葡萄糖热原检查符合规定、质量合格。笔者按照护理操作配制药液, 进行实验分析。结果发现: 10% 葡萄糖 pH 值 3.2~ 8.0 区间, 分别加入盐酸多巴酚丁胺、硝酸甘油、盐酸多巴酚丁胺和硝酸甘油, 溶液均无色澄明。在上述加有盐酸多巴酚丁胺的溶液中, 直接滴入氢氧化钠试液, 即出现乳白色混浊。用抽取氢氧化钠试液的注射器直接抽取盐酸多巴酚丁胺, 也出现乳白色混浊。放置后呈微黄色。

综上所述, 该两种药物不宜配伍应用, 硝酸甘油应单独静滴, 护理应严格操作规范, 一针一管加药, 避免注射剂交叉污染, 减少医疗纠纷, 保证患者用药安全有效。

参考文献:

- [1] 郑 虎. 药物化学[M]. 第 1 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2000. 106.
- [2] 郑 虎. 药物化学[M]. 第 1 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2000. 94.
- [3] 吴 珏, 袁士诚. 临床用药须知[M]. 第 1 版. 北京: 化学工业出版社, 1995. 205.

收稿日期: 2000- 11- 14

动(实验数据本文未给出)。其抗溃疡作用可能与抑制胃酸分泌和降低胃蛋白酶活性及增强胃肠粘膜防御机制有关。从中医理论来看, 三合胃药组方对肝气郁结、气滞血瘀、脾胃虚寒所引致的胃脘痛可发挥活血通络、温中助阳、消胀生肌、收敛止血和行气止痛等治疗功效而利于溃疡愈合。

参考文献:

- [1] 裴德凯. 胃病的实验模型[A]. 见: 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 第 2 版, 北京: 人民卫生出版社, 1991. 1141~ 1142, 1157~ 1160.
- [2] 中华人民共和国卫生部药政局. 新药(西药)临床前研究指导

原则汇编[M]. 1993: 88~ 90.

- [3] 中华人民共和国卫生部药政局. 中药新药研究指南[M]. 1994: 80~ 81, 142~ 148.
- [4] 王彦云, 吴振宇, 郑 君, 等. 气滞胃痛冲剂药理学实验研究[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(10): 622.
- [5] 万清信, 王 燕, 王德才, 等. 愈疡散治疗消化性溃疡的临床与实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(2): 78.
- [6] 李庆明. 五灵脂对胃粘膜保护作用的临床与实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(2): 90.
- [7] 刘烈全, 张君邦. 溃疡宁预防消化性溃疡复发的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(2): 125.

收稿日期: 2000- 12- 11