

年来有很多报道。NO 主要在一氧化氮合成酶(NOS)作用下由 L-精氨酸产生,NO 在脑缺血和缺血再灌注中同时具有神经保护作用 and 神经毒作用,其作用机制尚未统一。目前 NOS 抑制剂主要有 Nw-硝基-L-精氨酸-Nw-甲基-L-精氨酸、N-硝基-L-精氨酸以及螯合 NO 的血红蛋白。实验表明小剂量特异性 NOS 抑制剂能减轻脑损伤,而大剂量非特异性 NOS 抑制剂加重脑损伤。

除上述药物外,右旋糖酐或白蛋白的血液稀释疗法,在梗塞后几天内应用有一定疗效。采用药物降温法,如用 MK801 可使脑缺血的动物脑部降温,对脑组织具有保护作用,作用机制可能是降低组织的糖和能量代谢,抑制细胞炎症反应和细胞因子的释放。

目前急性缺血性卒中的治疗目标在于恢复缺血区的血循环和抑制缺血损伤的加重。三种治疗方案中,PAAs 治疗脑缺血关键在于治疗的及时,出血是其主要的不良反应。抗炎性治疗方案目前处在动物模型阶段,ICAM-I 拮抗剂的保护性随机临床治疗结果尚未公布,期待能用于临床的药物的发现。神经保护药物的治疗重要的是组织抢救的时程问题。药物降温法能延长急性缺血性卒中的治疗时间。钙通道阻断剂和 EAA 释放抑制剂在实验中被证实有效。另外,一种或几种抗血栓或神经保护性治疗的联合使用,可能成为急性缺血中卒中的有效治疗方案。

致谢:感谢第二军医大学药学院药理教研室芮耀斌教授的悉心指导。

#### 参考文献

- [1] Zoppo GJ. Thrombolytic therapy in the Treatment of Stroke. *Drugs*, 1997; 54 (suppl). 3:90
- [2] Von Kummer R, Hacke W. Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator and heparin in acute middle cerebral artery. *Stroke*. 1992; 23:646
- [3] National Institute Of Neurological Disorders And Stroke. rt-PA Stroke study Group Tissue Plasminogen activator for acute ischemic Stroke. *New Engl J of Medicine*. 1995;333:1581
- [4] Kay R, Wong KA, Yu YL, et al. Low-molecular weight heparin in the treatment of acute ischemic stroke. *New Engl Med J* 1995;333:158
- [5] Antiplatelet trialist's collaboration collaborative overview of randomise trial of antiplatelet therapy. *British Medical J* 1994; 308:81
- [6] Matsuo Y, Onodera H, Shiga Y, et al. Role of cell adhesion molecules in brain injury after transient middle cerebral artery occlusion in the rat *Brain Research*. 1994; 656:344
- [7] Gregory J. del Zoppo, Simone Wagner and Masafumi tagaya trend and future development in the pharmacological treatment of acute ischemic stroke. *Drugs* 1997; Jul 54(1):9
- [8] Kaczorowski SL, Schiding JK, Toth CA, et al. Effect of soluble complement receptor - 1 on neutrophil accumulation after traumatic brain injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1995;15:860
- [9] Lyden PD, Lonzo L. Combination therapy protects ischemic brain in rat; a glutamate antagonist plus a gamma-aminobutyric acid agonist. *Stroke* 1994;25:189
- [10] Huang Z, Huang PL, Ma J, et al. Enlarged infarcts in endothelial nitric oxide synthase knockout mice are attenuated by nitro-L-arginine. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16:981

## 姜胃安对大鼠慢性萎缩性胃炎的预防和治疗作用

陈思锋 姜远英\* 张凤斋\*\* 朱铨英 钟纪根 张金山

(第二军医大学基础部 上海 200433)

**摘要** 采用综合法复制 SD 大鼠慢性萎缩性胃炎实验模型,观察口服姜胃安对慢性萎缩性胃炎的预防和治疗作用,并与养胃冲剂进行比较,结果表明,姜胃安(相当于推荐人用量的 3 至 30 倍)对慢性萎缩性胃炎有良好的预防和治疗作用,能明显改善胃的运动、分泌和屏障功能,在一定剂量范围内(相当于推荐人用量的 3 至 9 倍)呈正量效关系。

\* 第二军医大学药学院

\*\* 大连海军 406 医院

**关键词** 大鼠;萎缩性胃炎;中药

本研究采用综合法复制典型慢性萎缩性胃炎实验模型,试图用该模型证实萎胃安复方对慢性萎缩性胃炎的预防和治疗作用。另用同途径(口服)比较了萎胃安复方与养胃冲剂(阳性对照药)的疗效强度,结果证明综合法模型的指标典型、重复性好、稳定性好,适用于研究抗慢性萎缩性胃炎。在此模型上证明萎胃安实验室疗效与临床疗效相吻合。

## 一、材料与方法

### (一)药物

萎胃安浸膏粉:由上海中药一厂提供,批号为:930902,每克膏粉含 5.43g 生药,临床服用 16.76g 膏粉/日/50kg,相当于 0.335g 膏粉/kg。养胃冲剂:原杭州第二中药厂生产,现正大青春宝药业有限公司供应,批号为 931226-2。

### (二)动物

雄 SD 大鼠,12 周龄,体重 180~205g,购自中英合资上海 B.k 动物有限公司,合格证号:49-94-65.66-94。

### (三)分组与剂量设置

1. 预防组复制模型同时口服萎胃安,模型复制完成后,将用药组和纯模型复制组大鼠同时处死,并观察各项指标。小剂量组:  $1.5\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (相当于人用量的 4.5 倍)  $\times$  70d;大剂量组:  $10\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (相当于人用量的 30 倍)  $\times$  70d。

2. 治疗组停止模型复制后,开始口服试药,连续 70d。小剂量组:  $1\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (相当于人用量的 3 倍),大剂量组:  $3\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (相当于人用量的 9 倍)。

3. 对照组设置:正常对照组:分 2 组,不造模型,不给药,分 2 组,分别与预防组和治疗组同时处死并观察。

4. 阳性药对照组模型复制后,每日口服养胃冲剂  $5\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (相当于人临床用量的 5.5 倍),与治疗组同时处死并观察。

### (四)实验前饲料准备

先测定 40 只大鼠 24h 的食量,连续 72h,计算每只大鼠每日食量,并将两种药物按所需比例分别压制成两种含药物的颗粒饲料,使大鼠每日服药量达到实验要求,根据动物食量变化,每周调整一次药物/饲料比例。

### (五)试验方法

1. 模型复制采用综合法制备,因慢性萎缩性胃炎为慢性疾病,无体外实验模型,目前另有多种整体动物模型,但只有综合法复制的模型,但只有综合法复制的模型,其病因和病理变化与临床相似。

本实验采用的是改良后的综合法,具体实验步骤如下:

(1)主动免疫:每只大鼠皮下注射佐剂抗原(用同种大鼠胃粘膜的生理盐水组织匀浆与福氏佐剂 1:1 配成乳剂)0.3ml,一个月后重复主动免疫 1 次。

(2)热去氧胆酸钠灌胃:每天 5~14 点钟禁食(共禁食 10h,14 时用 62℃ 含 1.2% 去氧胆酸钠的生理盐水溶液灌胃,每天 1 次,每次  $12.5\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,连续 70d。

(3)正常对照组:大鼠与模型复制组同时禁食,每天 14 时用 25℃ 生理盐水灌胃 1 次,每次  $12.5\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$  连续 70d。

2. 给药方法:根据大鼠食量,将药物均匀压制入饲料,让大鼠自由食用,每周调整 1 次药物/食物比例,使药物摄入量符合实验要求。

### 3. 观察指标:

(1)一般情况:运动精神状态,活动情况、毛发光泽度及食欲(每周称量 1 次)。

(2)体重、胃系数(胃重/体重)、胃重。

(3)胃内容物重量、胃液酸度(pH 计滴定法)、胃粘膜(pH 计滴定法)、胃粘膜 pH(微玻璃 pH 电极粘膜表面直接测定法)、胃蛋白酶(比色法)。

(4)跨胃电位差(mv):以颈部皮下为参比部位。

(5)组织学:大体改变和光学显微镜下腺体结构、胃壁细胞、主细胞、粘液细胞、炎细胞数目和纤维增生情况。

#### (六)统计

全部实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,记量资料采用  $t$  检验统计。

## 二、试验结果

### (一)模型复制

大鼠在复制模型过程中精神萎靡,活动

减少,食欲有所下降,模型对照组大鼠体重比正常对照组轻,胃壁明显变薄,颜色灰白,皱襞减少,粘膜表面可见散在的陈旧出血点,组织学显示胃粘膜结构紊乱,胃的壁细胞和主细胞显著减少,粘液细胞增生,胃腺底部有大量成纤维细胞。实验还显示模型对照组动物胃粘膜 pH 值升高,胃酸分泌减少,胃排空速度减慢,跨胃电位差升高,以上结果说明本实验复制的大鼠萎缩性胃炎模型的形态学和生物化学变化均与临床相似(见表 1)。

表 1 萎胃安对慢性萎缩性胃炎的治疗作用

组别	例数	体重(g)	胃重(g)	胃内容物(g)	电位差(mv)	粘膜 pH(pH)	胃酸 ( $\times 10^{-5}$ mol)	胃蛋白酶(O.D)
正常组	23	390.16 ± 51.9	1.96 ± 0.2	0.18 ± 0.7*	116.08 ± 5.7**	2.13 ± 1.3**	7.28 ± 4.0*	0.20 ± 0.06
模型组	16	368.75 ± 72.1	1.95 ± 0.3	1.39 ± 0.9	127.90 ± 11.2	3.60 ± 1.5	5.02 ± 2.3	0.18 ± 0.04
大剂量	16	409.38 ± 33.1	2.41 ± 0.2	0.83 ± 0.4**	110.70 ± 4.1**	1.87 ± 1.5**	6.82 ± 1.6*	0.18 ± 0.04
小剂量	16	385.31 ± 39.8	1.99 ± 0.2	0.86 ± 0.5**	111.81 ± 3.5*	2.32 ± 1.6*	6.50 ± 3.4	0.17 ± 0.02
对照组	16	369.68 ± 21.8	1.92 ± 0.2	0.87 ± 0.5*	119.25 ± 6.8*△	2.71 ± 1.1*△	5.92 ± 1.9*△	0.19 ± 0.04

\*与模型组比较  $P < 0.05$ ; \*\*与模型组比较  $P < 0.01$ ; △与大剂量治疗组比较  $P < 0.05$

### (二)萎胃安的预防作用

大鼠复制模型的同时口服“萎胃安”可使大鼠胃病变显著减轻,表现为胃粘膜增厚、皱襞多、颜色暗红,显微镜下可见胃腺结构清

楚,胃壁细胞增多,粘液细胞减少,纤维组织增生明显减轻,反映胃运动和屏障功能的指标接近正常(见表 2)。

表 2 萎胃安对慢性萎缩性胃炎的预防作用

组别	例数	体重(g)	胃重(g)	胃内容物(g)	电位差(mv)	粘膜 pH(pH)	胃酸 ( $\times 10^{-5}$ mol)	胃蛋白酶(O.D)
正常组	7	376.10 ± 33.3	2.03 ± 0.3	0.96 ± 0.6	119.10 ± 5.6**	2.67 ± 0.8**	8.64 ± 6.2	0.20 ± 0.1
模型组	7	350.00 ± 36.3	1.83 ± 0.4	1.07 ± 0.5	141.20 ± 6.4	4.76 ± 1.4	6.70 ± 1.4	0.18 ± 0.2
大剂量	15	347.60 ± 30.9	2.06 ± 0.3	0.58 ± 0.4	118.90 ± 5.1**	4.08 ± 1.1	5.26 ± 3.2	0.19 ± 0.1
小剂量	15	329.04 ± 27.7	1.83 ± 0.2	0.77 ± 0.6	102.57 ± 8.0**	3.11 ± 1.6*	4.52 ± 4.2	0.10 ± 0.1

\*与模型组比较  $P < 0.05$ , \*\*与模型组比较  $P < 0.01$

### (三)萎胃安的治疗作用

大鼠复制模型后口服萎胃安,服药过程中大鼠精神状态良好,活泼好动,各项生化和形态学指标均较模型组有明显改善,部分指标呈正量效关系,特别是大剂量治疗组,生化指标和形态学表现与正常对照组相似。(见表 1)。

### (四)养胃冲剂的治疗作用

阳性对照药养胃冲剂的治疗效果总体上与萎胃安小剂量治疗相似,形态学病变有改善,但对胃粘膜屏障功能和胃酸分泌功能的

改善作用不如萎胃安大剂量治疗组。(见表 1)。

## 三、结论

本实验结果表明,萎胃安对综合法复制的大鼠慢性萎缩性胃炎的胃运动、粘膜屏障、分泌功能及病理形态学变化均有明显的治疗和预防作用,在  $1g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$  至  $3g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$  的范围内呈正量 - 效关系。萎胃安  $3g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$  对慢性萎缩性胃炎大鼠的胃屏障功能的改善作用优于阳性对照药“养胃冲剂”  $5g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 。(下转第 353 页)

- Health - Syst Pharm 1995;52(7):710
- [7]周明炯,王湘玲,邓雨秀.阿糖胞苷与常用药物的配伍实验.药学通报,1987;22(7):411
- [8]宋永熙,王美村,金钊,等.阿糖胞苷在输液中与其它3种抗肿瘤药物配伍的稳定性研究.哈尔滨医科大学学报,1992;26(4):77
- [9]李培芳,屈建.丝裂霉素C与6种注射液配伍的稳定性探讨.中国药学杂志,1995;30(11):667
- [10]Lou Süles M, Allen LV. Stability of doxorubicin hydrochloride in portable pump reservoirs. Am J Hosp Pharm 1991;48(9):1976
- [11]Stewart JT, Warren FW, King DT, et al. Stability of ondansetron hydrochloride, doxorubicin hydrochloride, and dacarbazine or vincristine sulfate in elastomeric portable infusion devices and polyvinyl chloride bags. Am J Health - Syst Pharm 1997;54(8):915
- [12]周筱青,张立新.表阿霉素在8种输液中的稳定性.中国医院药学杂志,1996;16(4):170
- [13]Nyhammar EK, Johansson SG, Seiving BE. Stability of doxorubicin hydrochloride and vincristine sulfate in two portable infusion - pump reservoirs. Am J Health - Syst Pharm 1996;53(10):1171
- [14]Trissel LA, Martinez JF. Visual, turbidimetric, and particle - content assessment of compatibility of vinorelbine tartrate with selected drugs during simulated Y - site injection. Am J Hosp Pharm 1994;51(4):495
- [15]Trissel LA, Bready BB. Turbidimetric assessment of the compatibility of taxol with selected other drugs during simulated Y - site injection. Am J Hosp Pharm 1992;49(7):1716
- [16]Xu Q, Trissel LA, Martinez JF. Stability of paclitaxel in 5% dextrose injection or 0.9% sodium chloride injection at 4, 22, or 32°C. Am J Hosp Pharm 1994;51(24):3058
- [17]Nelson RW, Young R, Lamnin M. Visual incompatibility of dacarbazine and heparin. Am J Hosp Pharm 1987;44(9):2028
- [18]Zieske PA, Koberda M, Hines JL, et al. Characterization of cisplatin degradation as affected by pH and light. Am J Hosp Pharm 1991;48(7):1500
- [19]Cheung YW, Craddock JC, Vishnuvajjala BR, et al. Stability of cisplatin, iproplatin, carboplatin and tetraplatin in commonly used intravenous solutions. Am J Hosp Pharm 1987;44(1):124
- [20]Stewart CF, Fleming RA. Compatibility of cisplatin and fluorouracil in 0.9% sodium chloride injection. Am J Hosp Pharm 1990;47(6):1373
- [21]Henry DW, Marshall J, Nazzaro D, et al. Stability of cisplatin and ondansetron hydrochloride in admixtures for continuous infusion. Am J Health - Syst Pharm 1995;52(22):2570
- [22]Trissel LA, Chandler SW, Folstad JT. Visual compatibility of ampicillin with selected drugs during simulated Y - site injection. Am J Hosp Pharm 1990;47(11):2525
- [23]Lawrence A, Trissel N, Pauline TP, et al. Visual compatibility of fludarabine phosphate with antineoplastic drugs anti - infectives and other selected drugs during simulated Y - site injection. Am J Hosp Pharm 1991;48(10):2186
- [24]Alex S, Gupta SL, Minor JR, et al. Compatibility and activity of aldesleukin (recombinant interleukin - 2) in presence of selected drugs during simulated Y - site administration; Evaluation of three methods. Am J Health - Syst Pharm 1995;52(21):2423
- [25]Trissel LA, Martinez JF. Compatibility of thiotepa (lyophilized) with selected drugs during simulated Y - site administration. Am J Health - Syst Pharm 1996;53(9):1041
- [26]Trissel LA, Martiwez JF. Compatibility of amifostine with selected drugs during simulated Y - site administration. Am J Health - Syst Pharm 1995;52(20):2208
- [27]Marquardt DE. Visual compatibility of hydroxyzine hydrochloride with various antineoplastic agents. Am J Hosp Pharm 1988;45(10):2127
- [28]Trissel LA, Bready BB, Kwan JW, et al. Visual compatibility of sargramostim with selected antineoplastic agents, anti - infectives, or other drugs during simulated Y - site injection. Am J Hosp Pharm 1992;49(2):402

(上接第 330 页)

### 参考文献

- [1]金山丛、李兆申,等.胃萎灵冲剂对大鼠萎缩性胃炎的

药效学观察.第二军医大学学报,1993;14(1):76

- [2]李兆申、金山丛,等.综合法制大鼠萎缩性胃炎模型的实验室研究.中华医学杂志,1992;77(2):81