



左旋泮托拉唑钠对幽门结扎大鼠胃溃疡模型的治疗作用

谭玉娟¹, 马玉奎², 方 超²

(1. 山东省临朐县人民医院, 临朐, 山东 262600; 2. 山东省药科学院, 济南 250033)

【摘要】 目的 研究左旋泮托拉唑钠对幽门结扎大鼠胃溃疡模型的有效性。**方法** 采用幽门结扎大鼠胃溃疡模型, 通过检测胃酸分泌量、胃蛋白酶活性、溃疡抑制率、血清胃泌素水平等指标及胃粘膜组织病理学切片观察, 全面评价左旋泮托拉唑钠对幽门结扎大鼠胃溃疡模型的作用。**结果** 左旋泮托拉唑钠 (0.9、1.8、3.6 mg/kg, i. v.) 可明显降低模型大鼠胃酸分泌量和血清胃泌素水平, 抑制胃蛋白酶活性和溃疡程度, 减轻胃粘膜的组织病理学病变。**结论** 左旋泮托拉唑钠对幽门结扎大鼠胃溃疡模型有明显的改善作用。

【关键词】 左旋泮托拉唑钠; 幽门结扎; 胃溃疡; 胃蛋白酶

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 08-0054-04

doi: 10. 3969. j. issn. 1671. 7856. 2015. 008. 011

Protective effects of left-handed pantoprazole sodium on the rat model of gastric ulcer generated by pyloric ligation

TAN Yu-juan¹, MA Yu-kui², Fang Chao²

(1. People's Hospital of Linqu County, Shandong Linqu 262600, China; 2. Shandong Pharmaceutical Academy, Jinan 250033)

【Abstract】 Objective The aim of this study was to investigate the effect of left-handed pantoprazole sodium on rat models of gastric ulcer generated by pyloric ligation. **Methods** The rat models induced by pylorus ligation were treated with a single intravenous injection of left-handed pantoprazole sodium. The gastric ulcer inhibition rate, volume of gastric juice, activity of pepsin, and level of serum gastrin were determined and gastric mucosa tissue was examined by pathology. **Results** The gastric ulcer index, volume of gastric juice, activity of pepsin and level of serum gastrin in the rats pretreated with left-handed pantoprazole sodium (0.9, 1.8, 3.6 mg/kg, i. v.) were significantly lower than those in the model group. The lesions of gastric mucosa were also improved in the pantoprazole-treated groups. **Conclusions** Left-handed pantoprazole sodium has remarkable protective effects on the gastric mucosa in rat models of gastric ulcer induced by pyloric ligation.

【Key words】 Left-handed pantoprazole sodium; pyloric ligation; gastric ulcer; pepsin; rat

泮托拉唑钠是苯并咪唑衍生物, 作为高效的质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI), 是在奥美拉唑的基础上, 对母体结构进行改造后发现的药效更好的药物, 可通过抑制胃壁细胞 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶

活性而降低胃酸分泌, 从而治疗由于胃酸分泌过多引起的胃和十二指肠溃疡以及反流性食管炎等疾病^[1]。泮托拉唑钠为消旋体, 其化学结构上含有手性基团, 目前临床上市应用的质子泵抑制剂类药物 (奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑等) 多为消旋物, 单

[作者简介] 谭玉娟 (1974 -), 女, 主管药师, 本科, 研究方向: 临床药学。

[通讯作者] 马玉奎 (1975 -), 男, 副主任药师, 博士, 研究方向: 新药药理毒理评价。E-mail: yukuima@sina.com。

一的光学异构体左旋奥美拉唑和右兰索拉唑等均已上市销售,而左旋泮托拉唑钠国内未见上市销售。本文采用幽门结扎大鼠胃溃疡模型考察了左旋泮托拉唑钠的抗溃疡作用,并与消旋体和右旋体进行比较,以探讨消旋体中的主要活性成份和作用强度,为左旋泮托拉唑钠的研究开发提供试验数据支持。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 动物:SD 大鼠(SCXK(京)2012-0001),雌雄各半,体重(180~220)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。动物饲养于万级屏障环境,室温(20~25)℃,日温差 $\leq 3^{\circ}\text{C}$,换气次数 10~20 次/h,湿度 40%~70%,压强梯度 10 Pa 以上,昼夜明暗交替时间 12 h/12 h;实验动物使用许可证号:SYXK(鲁)20100004。

1.1.2 药品与试剂:左旋泮托拉唑钠、泮托拉唑钠、右旋泮托拉唑钠(山东省药学院提供,批号:20130128);胃蛋白酶测定试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20130216)。

1.1.3 仪器:JY2001 型电子天平(上海精密科学仪器有限公司制造)。SC-3012 低速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司制造)。UV2201 紫外可见分光光度计(日本岛津公司制造)。FE20 型 pH 计(梅特勒-托利多仪器有限公司制造)。

1.2 方法

1.2.1 幽门结扎大鼠胃溃疡模型的建立^[2,3]:取健康 SD 大鼠 70 只,禁食不禁水 48 h 后,按体重随机分为左旋泮托拉唑钠 3.6、1.8、0.9 mg/kg 组、右旋泮托拉唑钠 1.8 mg/kg 对照组,泮托拉唑钠 3.6 mg/kg 对照组,模型组和正常对照组,每组 10 只。大鼠采用戊巴比妥钠 35 mg/kg 腹腔注射麻醉后,仰卧固定于木板上,将腹部手术区碘伏消毒。于腹部剑突下正中切口后暴露胃,在幽门和十二指肠的交接处穿线将幽门结扎后缝合腹壁切口。正常对照组大鼠不作结扎,其它操作同模型组。

1.2.2 动物给药及药后处理:各组大鼠于造模后立即尾静脉注射给予相应的药物溶液,给药容积 5 mL/kg,模型组和正常对照组给予等容积的生理盐水。给药后将动物放回饲养笼,禁食禁水。给药 18 h 后 1% 戊巴比妥钠麻醉处死大鼠,取胃进行溃疡指数、胃酸分泌功能及病理组织学等相关检查。

1.2.3 溃疡指数和溃疡抑制率检测^[2,3]:摘取全胃,沿胃大弯剪开胃腔,先收集胃液后以生理盐水漂洗后,将胃粘膜面衬以白纸并铺平,肉眼观察病变程度,并用数显游标卡尺测定溃疡尺寸,计算溃疡指数和抑制率。溃疡指数的判定标准为:斑点糜烂计 1 分,糜烂长度 <1 mm 计 2 分,1~2 mm 计 3 分,2~4 mm 计 4 分,>4 mm 计 5 分。宽度 >1 mm 时,分值 $\times 2$ 。溃疡抑制率=(模型组溃疡指数-给药组溃疡指数)/模型组溃疡指数 $\times 100\%$ 。

1.2.4 胃酸总分泌量、pH 值、胃酸分泌抑制率及胃蛋白酶活力测定:摘取全胃后所收集的胃液,3 000 r/min 离心 20 min,取全部上清液,量其体积,测定总酸度、胃酸总分泌量、pH 值及胃蛋白酶活力。按照胃蛋白酶测定试剂盒说明书方法测定胃蛋白酶活力,采用 pH 计测定 pH 值,NaOH 滴定法测定胃酸总分泌量,计算胃酸分泌抑制率。胃酸分泌抑制率=(模型组胃酸总分泌量-给药组胃酸总分泌量)/模型组胃酸总分泌量 $\times 100\%$ 。

1.2.5 统计学方法:各组数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肉眼观察结果

正常对照组大鼠胃粘膜表面光滑,色泽红润,无出血点。模型组和右旋泮托拉唑钠 1.8 mg/kg 组大鼠多见胃粘膜破损伴出血,前胃部粘膜有明显咖啡色散在出血点,点状、条索状溃疡形成,数量多,程度重。注射用左旋泮托拉唑钠 0.9、1.8、3.6 mg/kg 和注射用泮托拉唑钠 3.6 mg/kg 组大鼠均有上述症状,但较模型组均有明显减轻,且呈明显的剂量依赖性(图 1,见彩插 5)。

2.2 对溃疡指数及溃疡抑制率的影响

右旋泮托拉唑钠组大鼠胃溃疡指数与模型组基本一致,抑制率较低,基本无作用。与模型组和右旋泮托拉唑钠组比较,左旋泮托拉唑钠 1.8、3.6 mg/kg 和泮托拉唑钠 3.6 mg/kg 组剂量组大鼠溃疡指数明显减小($P < 0.05$, $P < 0.01$),溃疡抑制率明显提高。左旋泮托拉唑钠 1.8 mg/kg 与泮托拉唑钠 3.6 mg/kg 比较,溃疡指数差异无显著性($P > 0.05$),抑制作用基本一致(表 1)。

2.3 对胃酸总分泌量、pH 值及胃酸分泌抑制率的影响

右旋泮托拉唑钠组与模型组基本一致,对模型

大鼠胃酸分泌基本无抑制作用。与模型组和右旋泮托拉唑钠组比较,左旋泮托拉唑钠 1.8、3.6 mg/kg 和泮托拉唑钠 3.6 mg/kg 剂量组大鼠胃酸总分泌量明显减少, pH 和胃酸分泌抑制率明显升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。左旋泮托拉唑钠 1.8 mg/kg 与泮托拉唑钠 3.6 mg/kg 比较,胃酸分泌各项指标均差异无显著性 ($P > 0.05$),抑制胃酸分泌作用基本一致(表 2)。

2.4 对胃蛋白酶活力及胃蛋白酶抑制率的影响

表 1 左旋泮托拉唑钠对幽门结扎胃溃疡模型大鼠胃溃疡指数和溃疡抑制率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.1 Effects of left-handed pantoprazole sodium on gastric ulcer index and esophagitis

suppression rate in the rat models of pyloric ligation ($\bar{x} \pm s, n = 10$).

组别 Groups	剂量 Dose mg/kg	溃疡指数 Ulcer index	溃疡抑制率 (%) Ulcer inhibition rate
正常对照 Normal	—	0	/
模型 Model	—	35.21 ± 12.99	0
泮托拉唑钠 Pantoprazole sodium	3.6	14.69 ± 7.66 ^{***}	58.28
右旋泮托拉唑钠 Right-handed pantoprazole sodium	1.8	33.19 ± 16.76	5.74
左旋泮托拉唑钠	3.6	7.20 ± 4.65 ^{***}	79.55
Left-handed pantoprazole sodium	1.8	16.66 ± 7.65 ^{**}	52.68
	0.9	30.19 ± 13.98	14.26

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs 模型组; # $P > 0.05$, ## $P > 0.01$, vs 右旋泮托拉唑钠组

Note. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs. model group; # $P > 0.05$, ## $P > 0.01$, vs. right-handed pantoprazole sodium group.

表 2 左旋泮托拉唑钠对幽门结扎胃溃疡模型大鼠胃酸分泌的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.2 Effects of left-handed pantoprazole sodium on gastric acid secretion in the rat models of pyloric ligation ($\bar{x} \pm s, n = 10$).

组别 Groups	剂量 Dose mg/kg	胃酸总分泌量 Total gastric acid secretion (mmol)	pH 值 pH value	胃酸分泌抑制率 Gastric acid secretion inhibition rate (%)
正常对照 Normal	/	/	/	/
模型 Model	/	1.4 ± 0.4	1.00 ± 0.06	0
泮托拉唑钠 Pantoprazole sodium	3.6	0.7 ± 0.4 ^{**}	1.15 ± 0.11 [*]	50.1
右旋泮托拉唑钠	1.8	1.3 ± 0.6	1.04 ± 0.09	7.2
Right-handed pantoprazole sodium	3.6	0.6 ± 0.2 ^{***}	1.24 ± 0.11 ^{***}	57.1
左旋泮托拉唑钠	1.8	0.8 ± 0.4 ^{**}	1.16 ± 0.13 ^{**}	42.9
Left-handed pantoprazole sodium	0.9	1.1 ± 0.4	1.07 ± 0.11	21.4

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs 模型组; # $P > 0.05$, vs 右旋泮托拉唑钠组

Note. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs. model group; # $P > 0.05$, vs. right-handed pantoprazole sodium group.

表 3 左旋泮托拉唑钠对幽门结扎胃溃疡模型大鼠胃蛋白酶分泌的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.3 Effects of left-handed pantoprazole sodium on pepsin secretion in the rat models of pyloric ligation ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Groups	剂量 dose mg/kg	胃蛋白酶活力 Pepsin activity (U)	胃蛋白酶抑制率 Pepsin inhibition rate (%)
正常对照 Normal	—	/	/
模型 Model	—	36.8 ± 8.5	0
泮托拉唑钠 Pantoprazole sodium	3.6	24.7 ± 7.9 [*]	32.9
右旋泮托拉唑钠	1.8	33.2 ± 9.5	9.8
Right-handed pantoprazole sodium	3.6	19.9 ± 4.8 ^{***}	45.9
左旋泮托拉唑钠	1.8	25.8 ± 8.1 ^{**}	29.9
Left-handed pantoprazole sodium	0.9	29.9 ± 9.2	18.8

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs 模型组; # $P > 0.05$, ## $P > 0.01$, vs 右旋泮托拉唑钠组

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs. model group; # $P > 0.05$, ## $P > 0.01$, vs. right-handed pantoprazole sodium group

表 4 左旋泮托拉唑钠对幽门结扎胃溃疡模型大鼠的病理组织学检查结果

Tab. 4 Effects of left-handed pantoprazole sodium on gastric mucosal lesions in the rat models of pyloric ligation

组 别 Groups	剂量 Dose mg/kg	粘膜上皮变性、 坏死(只) Degeneration and necrosis	溃疡 ulcer		粘膜下层水肿、 炎性细胞浸润(只) Edema and inflammatory cells infiltration
			浅表溃疡 (只) Superficial ulcer	深层溃疡 (只) Deep ulcer	
正常对照 Normal	/	0/10	0/10	0/10	0/10
模型 Model	/	10/10	0/10	10/10	10/10
泮托拉唑钠 Pantoprazole sodium	3.6	7/10	4/10	4/10	7/10
右旋泮托拉唑钠 Right-handed pantoprazole sodium	1.8	10/10	9/10	1/10	10/10
左旋泮托拉唑钠 Left-handed pantoprazole sodium	3.6	5/10	6/10	2/10	3/10
	1.8	7/10	5/10	3/10	6/10
	0.9	9/10	4/10	5/10	8/10

2.5 病理组织学检查结果

正常对照组大鼠胃粘膜上皮组织结构正常,未见明显组织病理变化;模型对照组:全部大鼠胃粘膜层病变明显,损伤累及组织深层,黏膜下层伴有水肿。表现为胃组织粘膜上皮变性、坏死、脱落,局部损伤累及肌层,形成深层溃疡,粘膜下层水肿、炎性细胞浸润。其它各组均有不同程度的改善,其中左旋泮托拉唑钠 1.8、3.6 mg/kg 和泮托拉唑钠 3.6 mg/kg 剂量组大鼠胃粘膜病变程度明显减轻,左旋泮托拉唑钠 0.9 mg/kg 组亦有一定程度的减轻,而右旋泮托拉唑钠 1.8 mg/kg 组减轻程度较小,作用不明显(表 4 和图 2 见彩插 5)。

3 讨论

消化性溃疡是发生在胃和十二指肠部位的慢性溃疡,与胃蛋白酶和胃酸的分泌消化作用密切相关,近年来研究发现,消化性溃疡发病率有逐年上升趋势,尤其在青壮年人群中发病率不断攀升。目前临床治疗胃溃疡多采用质子泵抑制剂。质子泵抑制剂能够特异性和非竞争性地作用于 H^+/K^+-ATP 酶,使该酶失活,阻断各种原因所致壁细胞泌酸的共同和最终环节,此类药物不仅能非竞争性抑制促胃液素、组胺、胆碱引起的胃酸分泌,而且能抑制不受胆碱或 H_2 受体阻断剂影响的部分基础胃酸分泌^[4]。临床广泛用于治疗十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性食管炎、卓-艾综合症和幽门螺杆菌等各种酸相关疾病的治疗。

泮托拉唑钠是在奥美拉唑的基础上基于 Me-too 药物设计原理,对母体结构进行改造后发现的药效更好的药物,随着泮托拉唑钠在临床上的广泛应用,其对消化、血液、泌尿、循环、免疫及神经系统的

不良反应报道越来越多^[5,6],泮托拉唑为消旋体,左右旋比例为 1:1,但左旋和右旋的活性不同,毒性基本一致,故拆分其活性成份,可降低药物用量,从而减少不良反应发生的几率。

研究表明,左旋泮托拉唑钠对模型大鼠胃溃疡有显著抑制作用,溃疡指数明显降低,溃疡抑制率明显升高,胃酸总分泌量明显减少,pH 和胃酸分泌抑制率明显升高,胃蛋白酶活性降低,对病变胃粘膜组织亦有显著的改善作用。右旋泮托拉唑钠对模型大鼠以上指标基本无作用,而泮托拉唑钠对以上指标亦有显著改善作用,但剂量为左旋泮托拉唑钠两倍时才能达到与左旋体相似的效果。本试验结果充分证明,泮托拉唑消旋体中左旋为其主要的活性成分,而右旋体基本无活性。因此,将泮托拉唑消旋体中的左旋体拆分后单独开发后应用于临床可起到增加疗效,减少毒副作用,具有良好的应用开发前景。

参考文献:

- [1] 郭锋,陆华龙,陈根,等. 左旋泮托拉唑钠临床前毒理学研究[J]. 中南医学科学杂志, 2012, 40(1): 51-54.
- [2] 周光兴,高诚,徐平,等. 人类疾病动物模型复制方法学[M]. 上海科学技术文献出版社. 2008: 68-73.
- [3] 余良主,王帮华,黄碧兰,等. 牛磺酸对大鼠幽门结扎型胃溃疡的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(13): 1545-1548.
- [4] 遇苏宁,张三奇,杨春娥. 质子泵抑制剂的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2002, 21(11): 680-682.
- [5] 叶玲梅,蔡咏梅. 质子泵抑制剂的不良反应及防治对策[J]. 中国药房, 2011, 22(8): 760-761.
- [6] 王燕. 质子泵抑制剂的不良反应[J]. 临床合理用药, 2012, 2(5): 91-92.

[修回日期]2015-07-10