维普资讯 http://www.cqvip.com

341-349

硝苯啶治疗消化性溃疡的实验及临床疗效探讨

第一医院消化内科 周旭春 王宜燕

提 要 用硝苯啶(NFD)预防无水乙醇和幽门结扎所致大鼠胃溃疡，结果显示用药组胃溃疡指数明显低于对照组($P<0.01$)，对溃疡的抑制率与NFD剂量呈正相关。NFD可减少幽门结扎大鼠胃液分泌量，降低胃液酸度及胃蛋白酶活性。在使用乙醇1.5h及2h后，NFD组胃粘膜PGE$_2$含量与对照组比较有显著增加，P分别<0.05及<0.01。临床观察42例十二指肠球部溃疡患者，服用NFD10mg，每日四次，6周后溃疡愈合27例(64.3%)，总有效39例(92.9%)，与对照组比较有显著疗效($P<0.005$)。用NFD治疗胃溃疡20例，溃疡愈合15例，总有效19例(95.0%)。

关键词 硝苯啶;消化性溃疡;胃溃疡模型
中图分类号 R573.105

消化性溃疡是常见病，多发病。近年，有人报道试用钙通道阻滞剂NFD治疗消化性溃疡，其确切的临床疗效及治疗机理则尚未阐明[1]。本文对用NFD预防，治疗消化性溃疡的效果及作用机理进行了比较全面的研究。

1 动物实验

1.1 使用硝苯啶后幽门结扎大鼠胃液的改变

材料与方法

参照shay[2]的方法，用Wistar大鼠15只，分为3组，每组5只，大鼠禁食(不禁水)48小时后，各组一分别腹腔内注射NFD 10mg.20mg.1%CMC 2ml，半小时后用1%戊巴比妥麻醉，作大鼠幽门双重结扎术，术后禁食禁水18小时，处死动物，在贲门处双重结扎后取胃，沿胃大弯剪开，计数溃疡指数，方法参照文献[3]。

收集上述三组大鼠胃液各5组，以3000r/min离心5分钟，计量胃液毫升数，用精密pH试纸测量pH值。用麦特氏毛细管法测定胃蛋白酶活性，用0.8%Alcian蓝染色并计算胃粘液量[4]。

表1 硝苯啶对幽门结扎大鼠胃液量、酸度等的影响

组别	鼠数	胃液(ml)	pH	胃蛋白酶(麦氏单位)	粘液(0.8%mgAlcian蓝)	溃疡指数
1%cmc2ml	5	14.6±3.3	1.9±0.2	276±56.0	0.4±0.2	35±11
NFD10mg	5	2.4±1.8	2.4±0.5	46.4±14.3	0.8±0.7	17±3.5
NFD20mg	5	1.8±0.5	5.8±0.8	14.6±3.1	1.0±0.3	5±2.5

维普资讯 http://www.cqvip.com

表2 硝苯啶对大鼠胃粘膜PGE_2的影响

组别	1h PGE_2pg/ng	溃疡指数	1.5h PGE_2pg/ng	溃疡指数	2h PGE_2pg/mg	溃疡指数
NFD10mg	366.7±327.3	52.6±34.0	279.7±123.9	54.8±25.8	342.2±263.9	52±23.5
1%cmc2ml	93.9±21.0	112.6±16.0	74.4±12.2	131.2±13.6	46.1±14.2	185.8±11.0

注:时间是指使用无水乙醇后的时间。

表3 硝苯啶治疗十二指肠球部溃疡的近期疗效

组号	例数	治愈(%)	有效(%)	无效(%)
治疗组	42	27(64.3%)	12(28.6%)	3(7.1%)
对照组	30	3(10.0%)	6(20.0%)	21(70.0%)

结果:实验显示NFD对大鼠幽门结扎所致的溃疡有明显的抑制作用,同时,减少幽门结扎后胃液量、酸度及胃蛋白酶活性。10mg.20mg组与对照组相比,P值分别<0.05及<0.01,且20mg组明显低于10mg组。NFD10mg.20mg组胃粘液值与对照组相比均无明显改变($P<0.005$)。结果见表1。

1.2 硝苯啶对胃粘膜前列腺素E_2(PGE_2)量的影响

材料与方法

①用雄性Wistar大鼠30只,体重155.3±11.5g,随机平分为2组。大鼠禁食(不禁水)48小时后,分别给予NFD10mg或1%CMC 2ml腹腔内注射。45分钟后用无水乙醇1ml灌服。于用无水乙醇后1小时、1小时半及2小时,两组分别用上述方法在各时间点处死5只动物,计数溃疡指数。然后刮取胃粘膜,置于液氮中速冻,称取50mg粘膜组织。

②将胃粘膜组织置入无水乙醇——生理盐水中,用超声细胞破碎机将胃粘膜破碎呈匀浆。

③按PGE_2药盒要求(购自解放军总医院东亚免疫所)进行样本提取、低温离心、干燥、复溶、加样,在Beckman LS1801液体闪烁计上测放射计数。建立标准曲线。数据用IBM—PC机编程处理。

实验显示:NFD组用乙醇后1小时胃粘膜PGE_2含量增加,但统计学上尚无明显差异性(P值分别<0.05及<0.01)。NFD组大鼠胃溃疡指数明显小于1%CMC组,二者差别也有显著性差异。

2 临床疗效观察

2.1 硝苯啶对于十二指肠球部溃疡的疗效观察

病人来源及方法:病人选自重庆医科大学附属一院、二院1994年3月至1995年3月的门诊病例,共72例,均经胃镜确诊为活动期十二指肠球部溃疡,用药前,后及用药期间停服一切胃药。随机分为NFD治疗组42例,剂量10mg qid,对照组30例(VitB1 10mg qid),疗程均为6周。两组间年龄、性别、病程及大溃疡($>1cm^2$)和小溃疡($<1cm^2$)比例,均经卡方检验,极其相似。

观察项目,治疗前后1周内由同一医生进行胃镜检查,用规定的活检钳测量溃疡大小,记录疼痛缓解时间,血压改变及药物副作用。

疗效评定标准为:愈合—溃疡消失或瘢痕形成;有效—溃疡面积缩小≥50%;无效—溃疡面积缩小<50%或溃疡面积无明显变化。

维普资讯 http://www.cqvip.com

结果:NFD治愈率及有效率的明显高于对照组,经卡方检验,P值<0.005。见表3。

腹痛缓解情况:服NFD后,25例1周内缓解,其中1例,1天后缓解,2周内缓解10例,3周内缓解4例,无效3例。

2.2 硝苯啶对胃溃疡的疗效观察

病人来源、NFD剂量、疗程及评定标准均同前。20例胃溃疡(GU)病人均经胃镜及活检证实为活动期良性溃疡,其中男性17例,女性3例,平均年龄40.6岁,溃疡平均直径为1.0cm,范围0.5—1.5cm,治疗6周后,痊愈15例(75.0%),有效4例(20%),无效1例(5.0%)。

以上DUGU治疗病人治前平均血压为15.4/9.9kPa,治后血压为14.3/9.1 kPa,血压平均下降1.1/0.9kPa。用药初期1例有面部潮红,1例有轻度踝部浮肿,2—3天自行缓解。3例出现轻度便秘,经对症处理缓解,均不影响继续治疗。

3 讨论

本文动物实验结果表明NFD可预防大鼠用无水乙醇及幽门结扎所致胃溃疡,可减少胃液量,胃酸及胃蛋白酶的分泌,刺激胃粘膜PGE_2合成增加。42例DU患者口服NFD 10mg kPa,6周愈合率为64.1%,20例GU的愈合率为75%。疗效与H2受体拮抗剂西米替丁及铋剂相近。关于NFD对胃粘膜的保护作用及治疗溃疡的机理,与以下有关:

3.1 硝苯啶减少胃液、胃酸及胃蛋白酶活性

本实验发现NFD 10mg.20mg可明显减少大鼠幽门结扎后胃液分泌量,胃酸浓度及胃蛋白酶活性,且以上损害因子的减少与NFD呈剂量依赖性。NFD是一种二氢吡啶类钙通道阻滞剂,它可通过L—型钙通道,抑制慢钙离内流,减少细胞内钙。泌酸过程的第二信使之一是钙离子,细胞内钙减少,胃液量及胃酸分泌也减少,有利于消化性溃疡愈合。MColl[6]发现NFD通过受体依赖性钙通道竞争性抑制胃泌素刺激的胃酸分泌。Caldara[6]发现NFD减少基础胃酸分泌和五肽胃泌素刺激后的胃酸分泌和胃液分泌量。Mashhadani[7]发现NFD抑制肥大细胞脱颗粒,减少组胺的34放,进而减少胃酸分泌和预防溃疡发生。钙通道阻滞剂通过抑制钙离子内流,减少主细胞胃蛋白酶原分泌颗粒的排出,减少胃蛋白酶原的分泌。本实验证明钙通道阻滞剂通过抑制胃酸,使胃蛋白酶原不能转化为胃蛋白酶,减少该酶活性,削弱对胃粘膜的损害因素。

3.2 硝苯啶增加前列腺素的合成

本实验发现NFD可预防乙醇导致大鼠胃溃疡,尤其是用乙醇1.5h和2h后。NFD组PGE_2增加,溃疡指数降低,与对照组比较有显著性差异。因此认为NFD通过促使PGE_2增加,增强胃粘膜保护作用,预防乙醇溃疡的形成。前列腺素可促进胃粘膜HCO_3的分泌而加强粘膜屏障,并改善胃粘膜血流量,刺激胃粘膜细胞更新,可预防无水乙醇导致胃粘膜损伤。NFD或PGE_2的关系,尚未见国外报道,国内有人[8]用NFD半小时后取鼠胃粘膜组织,以组织破碎法制成粘膜匀浆,测定PGE_2,发现NFD不增加PGE_2量。本实验是采用细胞破碎法,检测细胞内外PGE_2的总和,发现PGE_2有增加。

乙醇损伤胃粘膜屏障,导致大鼠胃条索状溃疡,并使粘膜PGE_2减少,预先使用NFD后PGE_2增加,加强了保护因子,可预防乙醇所致溃疡。

总之,本研究认为NFD通过抑制胃酸,胃蛋白酶活性等损害因子,同时促进胃粘膜PGE_2增加,进而加强保护因子,促进溃疡愈合。NFD价廉,副作用少,可作为治疗消化性溃疡的药物,尤其是对老年人合并有心血管疾病者更为适宜。

参考文献

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.陈百芳.临床消化病杂志 1995;7:69
2.Shay H.Gastroenterology 1945;5:43
3.Ogle C W,et a l.Eur J 1985;112:299
4.徐叔云.药理实验方法学。第2版 北京:人民卫生出版社会.1989:849
5.McColl KEL,et al. Gut 1987;'29:455
6Caldara R,et al.Ita Eur J Clin Pharmacol 1984;28:677
8.崔东来.等.中华消化杂志1992;121:303.

(收稿日期 1996－05－23)

AN DISCUSSION OF NIFEDIPINE PRECLINICAL STUDIES AND IT'S EFFICIENCY IN THE TREATMENT OF PEPTIC ULCER

Zhuo Xuchun,et al

Dept. of Gastroenterology,The First Hospital

Nifedipine(NFD)was used to prevent absolute ethanol and pyloric ligation induce rat gastric ulcer.The results indicated that gastric ulcer index in NFD group is lower than in control($P<0.01$).The gastric ulcer inhibition percentage is positively correlated to the dosage of NFD.In pyloric ligation induce rat gastric ulcer,NFD reduced the volume of gastric liquid,gastric acid secretion and pepsin activity.1.5 and 2 hrs after absolute ethanol gavage respectively,t he values of the NFD group prostaglandin E_2(PGE_2)in gastric mucosa were higher than in those of control ($P<0.05$ and $P<0.01$,respectively).42 duodenal ulcer patients were treated with 10mg NFD qid for 6 weeks.27 of them healed (64.3%). The total efficiency was 92.9%.ther e is a significant difference between NFD group and control.About 20 gastric ulcer cases were treated in the same way.15 healed(75.0%). The total efficiency was 95.0%.

KEY WORDS Nifedipine;Peptic ulcer;Gastric ulcer model

[上接第340页]

RESEARCH AND APPLICATION OF THREE SAFTWARES ABOUT CONSULTATION OF PERSONAL NUTRITION,CHILD HEALTH CARE AND CHILDREN NUTRITIONAL CALCULATION

Yin Qinghua,et al

Children's Hospital

The design,purpose and characteristic of three softwares about the consultation of personal nutrition,child health care and children nutritional calculation,were introduced and the application of the softwares were analysed in this paper.The results showed that the softwares may apply to medical colleges,clinics of child health care,kindergarten health care and expert consulting clinics.The softwares have been bought by more than forty departments in China.The response to the application of softwares is postive.They can not only increase the buyer's economiy,but also improve profesional skills in child health care and help in the researches.

KEY WORDS compute software,personal nutrition,children nutritional calculate,child health care