复方铝酸铋颗粒对胃黏膜保护及胃肠动力作用的实验研究

董秀云[1]　刘秀敏[2]　林三仁[1]
1、北京大学第三医院　2、北京大学病理生理学系

临床观察已证明复方铝酸铋颗粒有促进消化性溃疡愈合的作用[1,2,3]，动物实验发现该药对某些因素诱发的胃黏膜损伤有保护作用，本文研究的目的是比较观察复方铝酸铋颗粒和枸橼酸铋钾（丽珠得乐）对胃黏膜的保护作用及其作用机制，并观察复方铝酸铋颗粒和枸橼酸铋钾是否有促进胃肠道排空的作用。

一、材料和方法

仪器、试剂和药物：复方铝酸铋颗粒为辽宁奥达制药有限公司提供，氨基己糖（Hexosamine Hex）标准品为东京女子医科大学赠送，激光多普乐血流仪（Laser Doppler Flowmetry ）为SWEDEN生产，分光光度计为上海仪器厂生产。动物：雄性Wistar大鼠，体重180-240g为北京维多利华公司提供。

1、复方铝酸铋颗粒对无水乙醇诱发的大鼠胃黏膜损伤的保护作用及对脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde,MDA)含量的影响

动物分为3组：第1组，对照组　生理盐水1ml+无水乙醇1ml；第2组，复方铝酸铋颗粒（人用量的5倍即350mg/kg/day）用蒸流水溶解，溶解液1ml＋无水乙醇1ml；第3组，枸橼酸铋钾（丽珠得乐人用量的5倍即100mg/kg/day）用蒸流水溶解，溶解液1m+无水乙醇1ml。经口给予生理盐水或药物，每天2次，每次1ml，给3天，第4天实验前1小时再给药1次，1小时后经口给无水乙醇1ml，给无水乙醇1小时后处死动物，检测胃粘膜损伤长度（mm）作为损伤指数，然后将胃粘膜置于液氮中速冻或－70℃冰箱保存。丙二醛（MDA）含量测定，以四乙氧基丙烷为标准品，测定胃粘膜匀浆液中脂质过氧化产物MDA的含量[3]。统计学处理数据以X±S表示，组间差异比较采用t检验。

2、复方铝酸铋颗粒对应激诱发的大鼠胃粘膜损伤的保护作用

使用实验动物，药物剂量和给药方法同乙醇组（表2），实验当天上午给药一次，一小时后开始应激。应激方法：将大鼠捆绑固定架上，浸泡于21－

23度水槽中，水平面至剑突，水浸7个小时后，处死，取下胃，沿胃大弯剪开，在生理盐水中漂洗展平，用Guth方检查胃粘膜损伤指数[4]。

3、复方铝酸铋颗粒对盐酸诱发的胃粘膜损伤的保护作用

实验动物和药物剂量同乙醇组。实验当天上午给药1次，1小时后经口给0.6N盐酸1ml，1小时后处死动物，用Guth方法检查胃粘膜损伤指数。

4、复方铝酸铋颗粒对阿斯匹林诱发的大鼠胃粘膜损伤的保护作用

实验动物和药物剂量同乙醇组。实验当天上午给药1次，1小时后腹腔注射经阿斯匹林液1ml（80mg/kg），2小时后处死动物，用Guth方法检查胃粘膜损伤指数。

5、复方铝酸铋颗粒对幽门结扎诱发的大鼠胃粘膜损伤的保护作用

实验动物，药物剂量和给药方法同乙醇组。实验当天上午给药1次，1小时后在乙醚麻醉下，仰卧固定手术台上，沿腹正中线剑突下剪开腹腔，轻轻取出胃，用激光多普乐血流仪测定胃窦部黏膜血流量（GMBF）。GMBF测定之后结扎幽门，4小时后，处死动物，取胃，收集胃液，测定酸度及总酸排除量，并依Guth方法计算胃粘膜损伤指数，然后刮取胃黏膜，用比色法测定胃黏膜的氨基己糖含量。

6、复方铝酸铋颗粒对小鼠胃肠排空的作用

实验动物为小鼠，体重18—20g，动物分为三组，第一组给生理盐水，第二组给复方铝酸铋颗粒，人的7倍量（490mg/kg/day），第三组给枸橼酸铋钾（丽珠得乐）人用量的7倍，既（140mg/kg/day），经口给药3天，每天2次，实验当天上午给药1次，两小时后，经口给活性碳淀粉（1:1）溶液，每只给0.5ml，1.5小时或2小时后处死动物，轻轻取出胃和全部大小肠，展平，测量全部总长度和排空的长度，排空的长度除以总长度，乘以100（排空的/总长度×100），计算排空的长度是全部总长度的百分数。

二、 结果

1、对乙醇损伤的保护作用

(1)、经口灌入乙醇1小时后，生理盐水对照组（N=7）大鼠胃粘膜严重损伤，损伤指数为48.17±9.33，复方铝酸铋颗粒组损伤指数为27.17±11.37（N=7），丽珠得乐组为20.67±10.80（N=7　P<0.05），复方铝酸铋颗粒和丽珠得乐有保护胃黏膜抵抗乙醇损伤的作用（表1）。

(2)、生理盐水＋乙醇的对照组MDA含量为6.1±2.2nmol/mg蛋白，复方铝酸铋

颗粒＋乙醇组，MDA含量为3.3±0.2nmol/mg蛋白，两组MDA含量有明显差异（p＜0.05）。丽珠得乐+乙醇组，MDA含量33.6±0.3nmol/mg蛋白，和对照组比也有明显差异（p＜0.01），复方铝酸铋颗粒和丽珠得乐明显减少MDA的含量。

表1 复方铝酸铋颗粒组对乙醇损伤大鼠胃粘膜的保护作用

分组	N	损伤指数（mm）	P
生理盐水对照组	7	48.17±9.3	
复方铝酸铋颗粒组	7	27.17±11.3	＜0.05
（350mg/kg）			
丽珠得乐组	7	20.67±10.8	＜0.05
（100mg/kg）			

2、对应激诱发的胃黏膜损伤的保护作用

复方铝酸铋颗粒和丽珠得乐对应激诱发的胃粘膜损伤有明显的保护作用，和对照组比较均有明显差异（见表2）。

表2 复方铝酸铋颗粒对应激诱发的大鼠胃粘膜损伤的作用

分组	剂量（mg/kg）	动物数	损伤指数X±SD
对照组	—	7	18.50±8.7
复方铝酸铋	350	7	10.71±3.9*
丽珠得乐	100	7	13.00±4.1*

＊和对照组比较P<0.05

3、对阿斯匹林诱发的胃粘膜损伤的保护作用

两种药物均有预防阿斯匹林诱发的胃黏膜损伤作用，胃黏膜的损伤指数明显少于对照组（见表3）。

表3 复方铝酸铋颗粒对阿斯匹林诱发的大鼠胃粘膜损伤的保护作用

分组	N	药物剂量（mg/kg）	损伤指数	P
对照组	7	—	11.41±1.2	
复方铝酸铋	7	350	3.23±1.5	＜0.01
丽珠得乐	7	100	3.12±1.7	＜0.01

4、对盐酸诱发的胃黏膜损伤的保护作用

复方铝酸铋和丽珠得乐有抵抗盐酸诱发的胃黏膜损伤的作用，胃黏膜的损伤指数明显少于对照组（见表4）。

表4 复方铝酸铋颗粒对盐酸诱发的大鼠胃粘膜损伤的保护作用

分组	N	药物剂量（mg/kg）	损伤指数	P
对照组	7	—	52.00±2.6	
复方铝酸铋	7	350	28.17±12.6	<0.01
丽珠得乐	7	100	30.83±4.1	<0.01

5、复方铝酸铋颗粒对幽门结扎诱发的胃黏膜损伤的保护作用

(1)、复方铝酸铋有抵抗幽门结扎诱发的胃黏膜损伤作用，复方铝酸铋颗粒组，胃黏膜损伤指数和对照组比较有显著差异（表5）。

(2)、胃液分泌减少，但两组没有明显差异（P＞0.05），4个小时总酸排除量实验组和对照组比也减少，但也没有统计学差异，对照组为1.35±0.2m MOL/4h复方铝酸铋颗粒组为0.80±0.2m MOL/4h（P＞0.05）。

(3)、复方铝酸铋促进胃黏膜分泌粘液糖蛋白，胃黏膜氨基己糖含量，对照组为3.60±1.4ug/mg。复方铝酸铋组为5.53±1.64ug/mg(p＜0.01)，丽珠得乐组为5.67±1.1ug/mg。

(4)、用药两组，在给药前后GMBL没有明显的统计学差异（见表5）。

表5 复方铝酸铋颗粒对幽门结扎诱发的大鼠胃粘膜损伤的作用

分组	剂量（mg/kg）	动物数	损伤指数X±SD	GMBF(ml/mg/min)	胃液量(ml)	总酸排出量(mMOL/4h)
对照组	—	7	6.14±2.7	47.33±7.5	9.8±6.4	1.35±0.9
复方铝酸铋	350	7	2.28±1.9*	49.29±7.4	6.8±2.2	0.80±0.3
丽珠得乐	100	7	3.47±4.1*	54.71±4.1	7.3±2.6	0.92±0.4

＊和对照组比较p＜0.05

6、复方铝酸铋颗粒对小鼠胃肠动力的作用

复方铝酸铋颗粒和丽珠得乐有促进胃肠排空的作用（见表6），给活性碳淀粉液后90分钟和120分钟，给药的两组，活性碳淀排空的长度明显长于对照组。

表6 复方铝酸铋颗粒对小鼠胃肠动力的作用

分组	剂量（mg/kg）	动物数	排空肠段(%)90分钟	排空肠段(%)120分钟
对照组	—	7	27.50±5.5	18.00±5.8
复方铝酸铋	490	7	40.17±9.8*	65.60±26.4*
丽珠得乐	140	7	39.17±9.9*	67.83±16.2*

＊和对照组比较$p < 0.05$

三、讨论

复方铝酸铋颗粒是一种以铝酸铋为主，添加碳酸镁和一些中药如甘草浸膏，弗郎鼠李皮等中药的复合方剂，有中和胃酸，降低胃蛋白酶活性，抑制幽门螺杆菌，对胃黏膜有收敛作用[1 2 3]。临床观察证明有促进消化性溃疡的愈合作用[1 2 3]，减轻腹痛，腹胀，反酸等症状。我们研究发现复方铝酸铋颗粒有保护胃黏膜，抵抗乙醇，应激，阿斯匹林，盐酸，幽门结扎诱发的胃黏膜损伤，其机制可能与减少胃黏膜氧自由基的产生，脂质过氧化产物丙二醛（MDA）含量减少[4]，增加胃黏膜黏液糖蛋白的分泌，中和胃酸有关。也可能增加胃黏膜PG的合成，因为该药有抵抗阿斯匹林引起的胃黏膜损伤作用，因为阿斯匹林抑制PG的形成[5 6]。我们研究又发现复方铝酸铋颗粒和枸橼酸铋钾（丽珠得乐）有促进小鼠胃肠排空的作用，但其机制尚不知。临床观察，有的病人服铋剂后，出现便秘，但有的病人服铋剂后出现腹泻，是个体差异还是用药计量不同呢？应该深入研究。

关于胃黏膜抵抗损伤的机制是比较复杂的，影响的因素也比较多，我们对复方铝酸铋颗粒的研究只是初步的，今后有待加深。

参考文献

1、复方铝酸铋颗粒促进溃疡愈合作用的临床研究
裴英等　待发表

2、复方铝酸铋颗粒治疗消化性溃疡的临床疗效观察
刘厚钰等　待发表

3、复方铝酸铋颗粒治疗功能性消化不良的临床观察
王平　杨见权　刘振坚　中华中西医杂志
2002，3（19）：2019。

4、Ligumsky M，Sestreri M，Okon E，et al，Antioxidants inhibit ethanol-induced gastric injury in the rat-role of manganese，glycine and catrotene Scand J Gastroenterol，1995，30　854-862

5、Guth PH，et al. Topical Aspirin plus HQ gastric lesion in the rat gastroenterology 1979；76:68.

6、Robert A，et al.Gastric Cytoprotective property of PGS.Gastroenterology 1997；72:1121

北京大学病理生理学系
刘秀敏
2004年9月10日

北京大学第一医院
科研处