

8 Siegel MI, McConnell RT, Abrahams SL, Porter NA, Cuatrecasas P. Regulation of arachidonate metabolism via lipoxygenase and cyclooxygenase by 12-HPETE, the product of human platelet lipoxygenase. *Biochem Biophys*

Res Commun 1979; 89 : 1273

9 Hamberg M, Samuelsson B. Prostaglandin endoperoxides. Novel transformations of arachidonic acid in human platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71 : 3400

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Jan, 11 (1) : 54-56

5-氨基水杨酸甲酯盐酸盐对兔实验性溃疡性结肠炎的治疗作用

廖运掌、陈植和¹、陈诗芸²、黄有芬¹、朱克强¹、卓光祖¹

(昆明医学院微生物学教研室, ¹ 药理教研室, ² 组织胚胎学教研室, 昆明 650031, 中国)

Therapeutic effect of methyl 5-aminosalicylate on experimental ulcerative colitis in rabbits

LIAO Yun-Zhang, CHEN Zhi-He¹, CHEN Shi-Yun², HUANG You-Fen¹, ZHU Ke-Qiang¹, ZHUO Guang-Zu¹ (Departments of Microbiology, ¹Pharmacology, ²Histology and Embryology, Kunming Medical College, Kunming 650031, China)

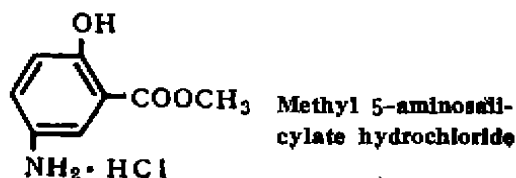
ABSTRACT Using the improved Kirsner model of ulcerative colitis in rabbits, we found that the therapeutic effect of methyl 5-amino salicylate hydrochloride (M-5-AS) was similar to that of sulfasalazine (salicylazosulfapyridine, SZ). The length of pathological damage and the range of diffuse ulcers were decreased in comparison with the control group ($P < 0.01, 0.05$). Microscopically, tissue repairing at the regions of ulcers and proliferation in serolemma were noted, and the edema in muscular mesenchyme was less evident in the treated rabbits. M-5-AS completely inhibited the spontaneous contraction of rat stomach fundus strips and colon. The IC_{50} of the resting tone of the 2 tissues were 1.30 ± 0.39 and 0.72 ± 0.25 mmol/L, respectively. In addition, M-5-AS antagonized the contraction induced by human fresh semen. The results suggest that the therapeutic mechanism is related to the antagonism of prostaglandins in the inflammatory regions.

KEY WORDS salicylazosulfapyridine, amino-salicylic acids; ulcerative colitis; gastric fundus; colon

摘要 在兔溃疡性结肠炎模型上, 5-氨基水杨酸甲酯盐酸盐(M-5-AS)的疗效与柳氮磺吡啶(SZ)相似, 病变长度及范围明显缩小, 溃疡面修复, 炎症轻, 肌层间质轻度水肿, 浆膜层增生。M-5-AS抑制大鼠胃底肌条及结肠肌条的自发收缩, 其 IC_{50} 分别为 1.30 ± 0.39 及 0.72 ± 0.25 mmol/L, 并拮抗人新鲜精液的收缩作用, 提示本品疗效可能与拮抗PG有关。

关键词 柳氮磺吡啶; 氨基水杨酸; 溃疡性结肠炎; 胃底; 结肠

在柳氮磺吡啶(sulfasalazine, salicylazosulfapyridine, SZ)作为抗菌药应用过程中, 发现其对兔溃疡性结肠炎有治疗效应, 口服SZ分解为5-氨基水杨酸(5-amino-salicylic acid, 5-ASA)和磺胺吡啶, 后者常产生胃肠不适, 过敏反应, 包括发热, 皮疹和粒细胞减少症, 及可逆性男性不育⁽¹⁾。为此有必要研制5-ASA的衍生物以取代SZ。近年来, 昆明制药厂合成了新化合物5-氨基水杨酸甲酯盐酸盐(methyl 5-aminosalicylate hydrochloride, M-5-AS)。本文报道用兔实验性溃疡性结肠炎模型研究M-5-AS的疗效, 并观察对大鼠离体胃底及结肠标本收缩反应的影响。



Received 1988 Aug 09 Accepted 1989 Jul 1

MATERIALS

M-5-AS 结晶, 系昆明制药厂合成。SZ 肠溶片(0.25 g/丸), 上海信谊药厂产品。结晶卵白蛋白(CEA, 琼脂电泳纯), 中科院上海生物化学研究所出品。

日本大耳兔 44 只, 体重 $2.2 \pm \text{SD } 0.2 \text{ kg}$; Wistar 大鼠 32 只, 体重 $255 \pm 45 \text{ g}$ 均由昆明医学院动物室提供。

METHOD AND RESULTS

M-5-AS 和 SZ 对兔实验性溃疡性结肠炎的治疗作用 仿 Kirsner⁽²⁾ 的免疫法复制兔溃疡性结肠炎模型。在皮试 Arthus 反应阳性时(d 0), 单只喂养并各组开始给供试药 ig(Tab 1)连续 5 d, d 1 进行两次灌肠和决定性注射, 即 2% 结晶卵蛋白 1.5 ml 缓慢 ip, d 2 增加 1 次以 1% 福尔马林和 2.5% 冰乙酸的混合液 2 ml 灌肠使结肠再次受刺激, 加重局部病理生理变化。d 6(服药完次日)处死解剖, 从肛门齿状线始作结肠大体标本观察, 测定病变范围和程度, 并在病变部位取材, 固定, 切片, HE 染色镜检。

兔♀♂兼用, 随机分组, 每组 11 只, 但在决定性注射时, 有发生过敏性休克死亡者。最终每组兔数及剂量安排和结肠大体观察如 Tab 1。

Tab 1. Therapeutic effects of methyl 5-amino salicylate (M-5-AS) and salicylazosulfapyridine (SZ) on experimental ulcerative colitis in rabbits, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs starch control.

Drug g(kg·d)	n	Time† (h)	Length (cm) of lesion diffuse ulcer	
Control	10	26-36	20.1 ± 5.6	7.8 ± 5.9
SZ(0.5)	10	26-30	$13.4 \pm 7.6^{**}$	$1.1 \pm 1.5^{***}$
M-5-AS (0.25)	9	26-30	$6.1 \pm 3.0^{***}$	$2.5 \pm 2.7^{**}$
M-5-AS (0.5)	7	26-30	$10.0 \pm 8.8^{**}$	$2.1 \pm 2.3^{**}$

†Time to pass mucosanguineous stools after challenged injection.

镜检结果, 对照组结肠粘膜呈弥散性炎症, 溃疡, 以中性粒细胞及单核巨噬细胞浸润为主, 并可见嗜酸性粒细胞。肠壁四层均有不同程度的充血及出血, 肌层水肿并可见肌纤维断裂。病变与文献^(2,3) 报告及与人的溃疡性结肠炎的病理变化基本相符⁽⁴⁾, 只是病变较重。而用药组溃疡面出现修复。SZ 组除粘膜下层充血, 炎症细胞浸润外, 其他病变均较对照组轻, 未见肌层间质水肿, 并有浆膜内结缔组织增生。M-5-AS 低剂量组, 除有肌层间质轻度水肿外, 其余所见与 SZ 组相似。M-5-AS 高剂量组, 病变更轻, 且增生明显。(Fig 1 Plate 1)

M-5-AS 对离体大鼠结肠和胃底肌条的影响^(5,6) 离体大鼠升结肠和胃底肌条平衡 1 h, 调节静息张力 2 g 左右, 供试药液按累积剂量法加入(Tab 2), 观察对静息张力及自发收缩的影响。每一条标本仅作 1 种药物($n = 8$), 共用升结肠 24 条, 胃底肌条 24 条。

M-5-AS 能明显抑制离体大鼠升结肠和胃底肌条的自发收缩, 升结肠基础张力随药物浓度的升高而逐渐下降, 最大抑制率可达 78%, 阿司匹林对此无作用。SZ 最大抑制率小于 20%(Tab 2)。

人新鲜精液(2 $\mu\text{l/ml}$ 营养液)引起的大鼠升结肠和胃底肌条的收缩效应。M-5-AS 均能拮抗, 而阿司匹林仅对胃底肌条部分拮抗, SZ 对两者均不能拮抗。药物各自的浓度范围参见 Tab 2。

Tab 2. Effects of M-5-AS on the resting tone of rat gastric fundus strips and colon, $n = 8$, $\bar{x} \pm \text{SD}$.

Drug (mmol/L)	50% Inhibitory concentration (IC ₅₀ , mmol/L)	
	Gastric fundus	Colon
M-5-AS (0.05-3)	1.3 ± 0.39	0.72 ± 0.25
Aspirin (0.03-3)	7.4 ± 0.33	No effect
SZ(0.01-1)	Can not be calculated	Inhibition <20%

DISCUSSION

按 Kirsner 法复制的动物模型, 病变较轻, 持续时间一般 2-3 d, 故该法不能直接用于对药物疗效的评价。在国内外文献上也未见到采用 Kirsner 动物模型对药物疗效观察的报道。预试实验表明采用 1% 福尔马林和 2.5% 冰乙酸混合液 2 ml 灌肠, 引起兔结肠充血较单用福尔马林者重, 未见溃疡形成。故本实验在 Kirsner 法基础上, 添加 1 次此混合物灌肠, 加重了损害, 而病变程度又较为一致, 且持续时间也较长, 至少 7 d, 这就有利于对治疗药物的评价。

本研究表明 M-5-AS, 对兔溃疡性结肠炎有一定疗效, 且本品性质稳定, 能溶于水, 全身毒性小, 无胚胎毒和致畸作用(待发表资料)。

入新鲜精液含 PG, 能维持肠平滑肌的静息张力并使平滑肌收缩^(7,8)。M-5-AS 不仅能抑制大鼠胃底肌条及结肠肌条的自发收缩和降低其静息张力, 而且还能对抗人新鲜精液引起制备的收缩效应, 说明 M-5-AS 可能有拮抗 PG 的作用。而溃疡性结肠炎又有 PG 的增加⁽⁹⁾, 提示 M-5-AS 对实验性溃疡性结肠炎疗效的可能机理之一是与对抗炎症介质 PG 有关。

敬谢 王新华、陈渝参加本实验技术工作。

REFERENCES

- 1 Jewell DP. Ulcerative colitis. *Advances in medical treatment*. In: Jewell DP, Gibson PR, eds. *Topics in gastroenterology* 12. Oxford: Blackwell Scientific Publ, 1985: 153-62
- 2 Kirsner JB, Elchlepp JG, Goldgraber MB, Ablaza J, Ford M. Production of an experimental ulcerative colitis in rabbits. *Arch Pathol* 1959; 68: 392
- 3 Kraft SC, Fitch FW, Kirsner JB. Histologic and immunohistochemical features of the Auer colitis in rabbits. *Am J Pathol* 1963; 43: 913
- 4 Taylor KB, Thomas HC. Gastrointestine and liver diseases. In: Sites DP, Stobo JD, Fudenberg HH, Wells JV, eds. *Basic and clinical immunology*. California: Lange Medical Publ, 1982: 629
- 5 Colter HOJ, Francis AA, McDonald-Gibson WJ, Saeed SA. Inhibition of prostaglandin in biosynthesis by sulphasalazine and its metabolites. *Prostaglandins* 1976; 11: 219
- 6 Regoli D, Vane JR. A sensitive method for the assay of angiotensin. *Br J Pharmacol* 1964; 23: 351
- 7 Ramwell PW. *The prostaglandins*; vol 2. NY: Plenum Press, 1974: 27-30
- 8 Hault JRS, Moore PK. Effects of sulphasalazine and its metabolites on prostaglandin synthesis, inactivation and actions on smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1980; 68: 719
- 9 Gould SR. Prostaglandins, ulcerative colitis and sulphasalazine. *Lancet* 1976; 2: 988

欢迎购阅《中国药理学报十年累积索引》

本刊采用电脑编印了《中国药理学报十年累积索引》。通过刊载的作者名、中英文关键词名、刊登的年卷期页各单个项目索引可查询到有关的相应资料, 大大方便了文献检索的需要。特别适用于科技情报单位。

本刊加印了少量索引本, 每本定价 8.10 元, 欢迎购阅。如有需要本软件者, 可与本刊编辑部联系。