

磺胺嘧啶锌抗大鼠实验性胃溃疡作用

顾刚果、康定国、耿宝琴 (浙江医科大学药理教研室, 杭州 310006, 中国)

Anti-gastric ulcer activity of zinc sulfadiazine in rats

GU Gang-Guo, YONG Ding-Guo, GENG Bao-Qin (Department of Pharmacology; Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT Zinc sulfadiazine (ZnSD) 50, 100, 200 mg/kg ig inhibited the formation of gastric ulcer induced by indomethacin, stress and pyloric ligation in rats respectively and showed dose-dependently. ZnSD 200 mg/kg ig accelerated the healing of gastric ulcer induced by acetic acid. ZnSD 25 mg/kg ig was effective in preventing ethanol-induced damage of rat gastric mucosa. The amount of gastric mucus glycoprotein in gastric tissues was increased by ZnSD. In general, ZnSD did not influence the volume of gastric juice and pepsin output, but ZnSD 200 mg/kg ig decreased gastric acidity. *In vitro*, ZnSD also influenced the neutralization of acid. It is suggested that antiulcer action of ZnSD may be related to its preservation of the gastric mucosal barrier and neutralization of acid.

KEY WORDS zinc sulfadiazine; gastric ulcer; pepsin; anti-ulcer agents; gastric acid; glycoproteins; gastric mucosa

摘要 磺胺嘧啶锌(ZnSD)能抑制吲哚美辛、应激性、结扎幽门等诱发的大鼠胃溃疡形成, 亦能促进大鼠乙酸性胃溃疡的愈合。ZnSD能抑制乙醇引起的大鼠胃粘膜急性损伤以及提高吲哚美辛胃溃疡大鼠胃粘膜粘糖蛋白含量。ZnSD 200mg/kg使胃液酸度降低, 具有中和酸作用。ZnSD的抗溃疡作用可能与提高胃粘膜屏障作用及降低胃液酸度有关。

关键词 磺胺嘧啶锌; 胃溃疡; 胃蛋白酶; 抗溃疡剂; 胃酸; 糖蛋白; 胃粘膜

据报道锌具有促进溃疡愈合的作用⁽¹⁾, 近年来亦发现溃疡病的发生和发展与幽门弯曲菌有密切关系, 并发现一些磺胺类药物对幽门弯

曲菌有抑制作用⁽²⁾。磺胺嘧啶锌(zinc sulfadiazine, ZnSD)是抗菌药磺胺嘧啶与锌的化合物, 具有促进烧伤创面愈合及抗感染作用⁽³⁾。本研究目的是通过对多种大鼠实验性胃溃疡模型观察 ZnSD 的抗溃疡作用以及探讨其抗溃疡作用的可能机理, 并希望 ZnSD 的抗菌作用有助于溃疡病的治疗。

MATERIALS AND METHODS

ZnSD(河南省华兴制药厂)以1%羧甲基纤维素(CMC)配制成混悬液。吲哚美辛(indomethacin 宁波制药厂)以1%CMC配制成1.5%混悬液。阿利新兰(Alcian blue, Edward Gurr 产品)。其它均为AR试剂。

Wistar 大鼠由本校动物科提供, ♀、♂不拘。一般于制造溃疡前36b开始禁食, 不禁水。每一实验按体重随机将大鼠分成给药组和对照组。给药组每天8:00和16:00ig ZnSD, 每次剂量分别为25, 50, 100和200mg/kg(Tab 1)。一般给药5次, 对照组以同容量1%CMC ig。

实验性胃溃疡及胃损伤

1 吲哚美辛诱发胃溃疡 大鼠24只, 体重 $208 \pm SD 16g$ 。按文献⁽⁴⁾法略作修改, 将吲哚美辛20mg/kg改为30mg/kg。于第5次ig ZnSD时背部sc 1.5%吲哚美辛30mg/kg, 6h后处死大鼠, 计数胃溃疡。

2 束缚水浸应激性胃溃疡 大鼠28只, 体重 $183 \pm 11g$ 。于末次ig ZnSD后1h产生应激性溃疡⁽⁴⁾。6h后处死大鼠, 计数胃溃疡。

3 结扎幽门胃溃疡 大鼠32只, 体重 $329 \pm 8g$ 。于末次ig ZnSD后1h结扎幽门⁽⁴⁾, 于结扎幽门前72b开始禁食, 幽门结扎后18h处死大鼠, 计数胃溃疡。

Received 1989 Dec 4

Accepted 1990 May 31

4 乙酸诱发胃溃疡 大鼠 28 只, 体重 $219 \pm 9\text{g}$. 禁食 24 h 后制备胃溃疡⁽⁴⁾. ZnSD bid $\times 9\text{d}$, d 10 处死大鼠, 以溃疡纵横径相乘表示面积.

5 无水乙醇胃粘膜损伤 大鼠 28 只, 体重 $229 \pm 11\text{g}$. 于末次 ig ZnSD 后 1 h 每鼠 ig 无水乙醇 1 ml, 1 h 后处死大鼠, 计数条状出血数⁽⁵⁾.

胃酸及胃蛋白酶活力测定 大鼠 32 只, 体重 $228 \pm 17\text{g}$. 于末次 ig ZnSD 后 1 h 行幽门结扎, 5h 后处死大鼠, 收集胃液以 NaOH 0.01 mol/L 滴定胃液总酸量. 测定胃蛋白酶活力⁽⁶⁾结果以酪氨酸 $\mu\text{g}/\text{min}$ 表示.

胃壁粘液糖蛋白测定 大鼠处死后取出胃并沿大弯剖开, 用冷蔗糖 0.25 mol/L 液洗净. 测定胃壁粘液糖蛋白含量⁽⁷⁾.

体外抗酸试验 取 ZnSD 1g 加蒸馏水 20 ml, 加酚红数滴, 以 HCl 1 mol/L 滴定, 以酚红由红变黄为指标, 记录 HCl 液的消耗容量.

统计分析 按 t 或 t' 检验比较对照组与给药组结果的差异.

RESULTS

抗胃溃疡及胃损伤

1 对吲哚美辛、应激性和幽门结扎大鼠胃溃疡的影响 预先给大鼠 ig ZnSD 50, 100 或 200 mg/kg bid 共 5 次能明显抑制吲哚美辛、应激性及幽门结扎诱发的大鼠胃溃疡, 并具有剂量依赖关系 (Tab 1).

Tab 1. Effects of ig zinc sulfadiazine on number of gastric ulcers. $\bar{x} \pm \text{SD}$. Number of rats in parentheses. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$.

	Number of gastric ulcers				
	ZnSD 0	25	50	100	200 mg/kg
Indomethacin	$20 \pm 6(6)$	$19 \pm 7(6)^*$	$10 \pm 7(6)^{**}$	$9 \pm 5(6)^{***}$	
Absolute ethanol	$4.7 \pm 1.4(7)$	$2.4 \pm 1.1(7)^{***}$	$1.7 \pm 1.4(7)^{***}$	$0(7)^{***}$	
Stress	$12 \pm 4(7)$		$8 \pm 4(7)^*$	$4 \pm 4(7)^{**}$	$3.1 \pm 2.6(7)^{***}$
Pyloric ligation	$10 \pm 5(8)$		$8 \pm 10(8)^*$	$4 \pm 4(8)^{**}$	$0(8)^{***}$
Acetic acid (mm^2)	$24 \pm 19(7)$		$12 \pm 11(7)^*$	$8 \pm 7(7)^*$	$5 \pm 7(7)^*$

2 对无水乙醇引起的胃粘膜损伤的影响 预先给大鼠 ig ZnSD 25 mg/kg bid 共 5 次即能明显地抑制无水乙醇引起的胃粘膜损伤. 当剂量达 100 mg/kg 时则完全抑制 (Tab 1).

3 对乙酸性胃溃疡的影响 大鼠连续 ig ZnSD 200 mg/kg bid $\times 9\text{d}$, 大鼠胃溃疡面积比对照组明显缩小 (Tab 1).

对胃酸、胃液量及胃蛋白酶活力的影响 大鼠 ig ZnSD 50, 100, 200 mg/kg 对胃液分泌量无影响. 而 ZnSD 200 mg/kg 使胃液酸度明显降低. ZnSD 50, 100, 200 mg/kg 对大鼠胃蛋白酶活力无影响 (Tab 2).

Tab 2. Effect of ig ZnSD on volume of gastric juice, gastric acidity and pepsin activity. $n=8$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$.

ZnSD (mg/kg)	Gastric juice output ml/(h·kg)	Gastric acidity mmol/L	Pepsin activity $\mu\text{mol}/\text{h}$
0	3.4 ± 1.5	48 ± 20	50 ± 14
50	$3.0 \pm 1.5^*$	$48 \pm 29^*$	$50 \pm 13^*$
100	$3.8 \pm 1.4^*$	$52 \pm 37^*$	$51 \pm 15^*$
200	$3.7 \pm 1.1^*$	$19 \pm 12^{**}$	$44 \pm 13^*$

对吲哚美辛性胃溃疡胃壁粘液糖蛋白量的影响 预先 ig ZnSD 200 mg/kg bid 共 5 次的大鼠经吲哚美辛诱发胃溃疡后其胃壁粘液糖蛋白量比对照组明显增加, 分别为 17.4 ± 1.8 和 $13.8 \pm 3.1 \mu\text{g}/\text{g}$ 胃组织 ($n=8$) ($P < 0.05$).

体外抗酸试验 ZnSD 1g 加蒸馏水 20 ml pH 7 以酚红为指示剂, 用 HCl 1 mol/L 滴定, 结果消耗 HCl 3.1 ml, 表明 ZnSD 具有中和酸作用.

DISCUSSION

上述结果表明 ig ZnSD 对大鼠多种实验性胃溃疡有明显的抑制作用, 并呈剂量依赖关系。ZnSD 50, 100, 200 mg/kg 对胃液分泌无影响, 但 200 mg/kg 则使胃液酸度降低。另外 ZnSD 在体外试验中具有中和酸的作用, 由此看来 ZnSD 的抗酸作用主要是通过中和胃酸而不是抑制胃酸分泌而实现的。本实验所使用的 ZnSD 各剂量对胃蛋白酶活力无抑制作用, 但 ZnSD 200 mg/kg 能使胃液酸度降低, 这样在整体情况下可能使胃蛋白酶活力受抑制而发挥抗溃疡作用。

ZnSD 对乙醇引起的胃粘膜损伤有保护作用说明具有“细胞保护作用”, ZnSD 能提高吡啶美辛胃溃疡模型大鼠胃壁粘液糖蛋白含量, 目前认为 HCO_3^- 饱和的胃粘膜表面粘液层构成了胃粘膜的粘液保护屏障⁽⁸⁾。ZnSD 也能增强胃粘液屏障, 胃粘膜屏障包括胃粘液屏障和细胞屏障。本实验结果表明 ZnSD 可能增强胃粘膜保护屏障而起抗溃疡作用。

据报道硫酸锌与一些锌的有机化合物具有抗溃疡作用^(1,9,10), 其作用机理可能与其膜稳定作用, 抑制肥大细胞释放组胺以及稳定溶酶体膜作用、促进胃粘液分泌有关⁽¹⁾。本实验结果证实 ZnSD 的抗溃疡作用可能部分地与其促进胃粘液分泌作用有关。

由上可知 ZnSD 确有抗实验性胃溃疡作用, 其作用可能与降低胃内容酸度和增强胃粘膜细胞屏障与粘液屏障有关。此外近来还注意

到幽门弯曲菌与溃疡病的关系, 初步实验结果 ZnSD 对幽门弯曲菌有抑制作用, 这方面的工作有待深入。

REFERENCES

- 1 Pfeiffer CJ. Drugs and peptic ulcer. In: Cho CH, Pfeiffer CJ, eds. *The developing role of zinc as antiulcer agent*. Boca Ration: CRC Press, 1982: 148-58
- 2 Yao BG, Fang PC, Huang HD, et al. Campylobacter pyloridis and its relationship with chronic gastritis and peptic ulcer. *J Zhejiang Med Univ* 1989; 18 : 150
- 3 Fox CL Jr. Zinc sulfadiazine and dermo-therapeutic composition containing it for the treatment of burns. *Ger Offen* 2,611,725 1975; Mar 19 : 27 pp
- 4 Yong DG, Geng BQ, Gu GG. Antiulcer activity of the decoction of root of *Aralia chinensis* L in rats. *J Zhejiang Med Univ* 1984; 13 : 26
- 5 Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. *Gastroenterology* 1979; 77 : 433
- 6 Anson ML. The estimation of pepsin, teypin, papain and cathepsin with homoglobin. *J Gen Physiol* 1938; 22 : 79
- 7 Yong DG, Geng BQ, Gu GG. Anti-ulcer activity of Na- γ -hydroxybutyrate in rat stomach. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 350
- 8 Allen A, Garner A. Mucus and bicarbonate secretion in the stomach and their possible role in mucosal protection. *Gut* 1980; 21 : 249
- 9 Esplugues JV, Bulbena O, Escolar G, Martí-Bonmati E, Esplugues J. Effects of zinc acexamate on gastric mucosal resistance factors. *Eur J Pharmacol* 1985; 109 : 145
- 10 Alcalá-Santaella R, Castellanos D, Velo JL, González Lara V. zinc acexamate in treatment of duodenal ulcer. *Lancet* 1985; II(8447) : 157

Instructions to authors

Please read *Acta Pharmacol Sin* 1990 Jan; 11 (1) : 1-6
Ann Intern Med 1988 Feb; 108 (2) : 258-65
Br Med J 1988 Feb 6; 296 (6619) : 401-5