

哌仑西平的抗溃疡作用

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

提要 哌仑西平 ig 能抑制大鼠吲哚美辛、利血平、应激性和幽门结扎胃溃疡及半胱胺十二指肠溃疡的形成。促进醋酸胃溃疡愈合。哌仑西平对胃酸、胃蛋白酶分泌有明显的抑制作用。还增加 $[^3\text{H}]\text{TdR}$ 参入胃粘膜细胞 DNA 量和促进胃粘液合成。因此, 除胃酸、胃蛋白酶分泌抑制外, 胃粘膜屏障作用的增强也与其抗溃疡作用有关。

关键词 哌仑西平; 胃溃疡; 十二指肠溃疡; 胃酸; 胃蛋白酶; 己糖胺; $[^3\text{H}]\text{胸腺嘧啶核苷}$; 促胃液素

哌仑西平(pirenzepine)为一选择性抑制胃酸分泌的M受体拮抗剂^(1,2)。能抑制多种刺激引起的动物和人体的胃酸分泌, 并能抑制幽门结扎、应激性和利血平等动物溃疡的形成^(3,4)。短期(4-8 wk)治疗病人, 对胃和十二指肠溃疡有较高的治愈率⁽⁵⁻⁶⁾。其疗效接近H₂受体拮抗剂西咪替丁(cimetidine), 复发率较西咪替丁低, 提示该药除抑制胃酸分泌外还可能还有其他机理参与其抗溃疡作用。本文研究哌仑西平对多种大鼠胃、十二指肠溃疡模型的抗溃疡作用, 以及对胃酸、胃蛋白酶分泌的影响、对大鼠胃粘液合成、胃粘膜细胞 DNA 合成和血清促胃液素水平的影响, 进一步探讨其抗溃疡作用原理。

材料与方 法

药品 哌仑西平(江苏盐城制药厂), 吲哚美辛(indomethacin 江苏太仓县制药厂)用1%羧甲基纤维素配制制成1%的悬浮液。半胱胺盐酸盐(cysteamine hydrochloride 中国科学院上海生物化学研究所东风试剂厂), ^{125}I 五肽胃泌素药盒(^{125}I pentagastrin, 中国科学院原子能研究所, 7.4 MBq/ μg), $[^3\text{H}]\text{TdR}$ (北京原子能

所, 814 TBq/mol)。

动物 Wistar 大鼠(本校动物科供应), 实验前禁食 24 h。除另行说明外, 给药组于实验前 1 d 8:00 及 16:00 及当日 8:00 分别 ig 哌仑西平 25, 50, 100 mg/kg, 共 3 次, 末次给药后 0.5 h 进行实验。对照组均 ig 同容量的生理盐水。

实验性胃及十二指肠溃疡

1. 产生吲哚美辛溃疡⁽⁷⁾, 利血平胃溃疡⁽⁸⁾, 应激性胃溃疡⁽⁹⁾, 幽门结扎胃溃疡⁽¹⁰⁾, 醋酸慢胃溃疡⁽¹¹⁾ 对醋酸胃溃疡大鼠, 治疗组 ig 哌仑西平 100 mg/(kg·d) 10 d 于 d 11 处死, 测量溃疡纵横径, 以乘积表示溃疡面积。

2. 半胱胺十二指肠溃疡⁽¹²⁾ 大鼠 20 只, ♀, 体重 191±SD 13 g, 分 2 组, 禁食 18 h 后, 每鼠背部 sc 半胱胺盐酸盐溶液 400 mg/kg, 即给食物和饮水, 24 h 后处死, 给药组实验前 1 d 8:00、16:00 和当日 8:00 ig 哌仑西平 100 mg/kg, 共 3 次, 末次给药后 0.5 h 注射半胱胺, 对照组给等容量生理盐水。

胃酸、胃蛋白酶和胃液分泌率的测定 大鼠 40 只, ♀, 体重 207±20 g, 结扎幽门⁽¹⁰⁾, 5 h 后处死, 收集胃液, 用酚酞为指示剂, 以 NaOH 0.01 mol/L, 滴定胃总酸量, 则胃酸分泌率 = 胃总酸量/(观察时间·体重)。测定胃蛋白酶活力⁽⁷⁾, 结果以酪氨酸 $\mu\text{mol}/(\text{h}\cdot\text{kg})$ 表示。

胃组织己糖胺含量测定 取利血平胃溃疡模型(末次给药后 17 h)和幽门结扎 5 h 模型(末次给药后 6 h)的胃组织腺胃部份, 测定己糖胺含量⁽¹³⁾。

$[^3\text{H}]\text{TdR}$ 参入大鼠胃粘膜试验 大鼠 15 只, ♀, 体重 221±8 g, 以膜片法⁽²⁾略加改进收集细胞。实验分体内、体外给药组和生理盐

水对照组,体内给药组 ig 哌仑西平溶液 50 mg/kg, 给药后 1 h 处死, 刮取胃粘膜细胞, 于末次给药后 2 h 测定 [^3H]TdR 参入率, 体外给药组则在胃粘膜细胞悬液中加入哌仑西平(最终浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$), 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 15 min 后行 [^3H]TdR 参入试验。闪烁液为 0.5% PPO 和 0.05% POPOP 二甲苯溶液。

血清胃泌素的测定 大鼠 33 只, ♀♂ 兼用, 体重 233 \pm 15 g, 禁食 8 h 后由尾静脉取血 1 ml 即给食物和饮水, 3 h 后再取血 1 ml 按 ^{125}I 胃泌素放免测定药盒说明书(中科院原子能所)方法操作, 测定血清胃泌素含量, 给药组在禁食及第 1 次取血前 0.5 h 予 ig 哌仑西平 50 mg/kg 各 1 次。

结 果

抗大鼠胃及十二指肠溃疡

1. 对大鼠吲哚美辛、利血平、应激性和幽门结扎胃溃疡的影响 预先 ig 哌仑西平 25、50、100 mg/kg 明显抑制吲哚美辛、利血平、应激性和幽门结扎胃溃疡, 且呈剂量依赖关系(表 1)。

2. 对大鼠醋酸慢性胃溃疡的影响 ig 哌仑西平 100 mg/(kg·d), 共 10 d, 对照组和给药组胃溃疡面积分别为 22 \pm 10 和 12 \pm 8 mm 2 ($p<0.01$)。

Tab 1. Effect of ig pirenzepine on experimental ulcers, gastric acid, pepsin, juice output, hexosamine content of gastric tissues in rats. Number of rats in parentheses. $\bar{x}\pm\text{SD}$. * $p>0.05$, ** $p<0.05$, *** $p<0.01$

	0 mg/kg	25 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg
Numbers of ulcer induced by				
Indomethacin	12.3 \pm 1.9(7)	2.3 \pm 2.8(7)***	1.8 \pm 4.1(7)***	0(7)***
Reserpine	8.6 \pm 2.4(9)	5.3 \pm 1.9(9)***	1.9 \pm 2.1(9)***	0.3 \pm 1.5(9)***
Pyloric ligation	9.9 \pm 11.7(18)	1.8 \pm 3.6(16)*	0.5 \pm 0.9(15)**	0(18)***
Stress(ulcer index)	5.6 \pm 0.5(9)	5.2 \pm 0.9(9)*	3.7 \pm 1.2(9)***	1.3 \pm 1.1(9)***
Acid output mmol/(h·kg)	0.50 \pm 0.13(10)	0.24 \pm 0.11(10)***	0.25 \pm 0.12(10)***	0.15 \pm 0.40(10)***
Pepsin output $\mu\text{mol}/(\text{h}\cdot\text{kg})$	6.22 \pm 1.22(10)	3.94 \pm 1.27(10)***	3.50 \pm 0.94(10)***	2.60 \pm 0.39(10)***
Gastric juice output ml/(h·kg)	5.2 \pm 0.8(10)	3.4 \pm 1.2(10)***	3.8 \pm 1.1(10)***	2.5 \pm 0.5(10)***
Hexosamine content (mg/g tissues)				
Reserpine	1.25 \pm 0.31(9)	1.54 \pm 0.11(9)**	1.62 \pm 0.30(9)**	1.81 \pm 0.24(9)***
Pyloric ligation	2.56 \pm 0.25(10)	2.82 \pm 0.38(10)**	2.88 \pm 0.26(10)**	3.11 \pm 0.20(10)***

3. 对大鼠半胱胺十二指肠溃疡的影响 预先 ig 哌仑西平 100 mg/kg 能明显抑制半胱胺十二指肠溃疡的产生, 对照组和给药组十二指肠溃疡发生率分别为 100 和 10% ($p<0.01$)。

对大鼠胃酸、胃蛋白酶和胃液分泌的影响 ig 哌仑西平 25, 50, 100 mg/kg 能明显抑制幽门结扎 5 h 后大鼠胃酸、胃蛋白酶和胃液的分泌, 其作用呈剂量依赖关系(表 1)。

对大鼠胃组织己糖胺含量的影响 ig 哌仑西平 25, 50, 100 mg/kg 明显增加胃组织己糖胺含量, 并有剂量依赖关系(表 1), 在利血平溃疡模型, 胃组织己糖胺含量的增高和胃溃疡数呈负相关($r=-0.98$, $p<0.05$, 表 1)。

对 [^3H]TdR 参入大鼠胃粘膜细胞的影响 ig 哌仑西平 50 mg/kg 后 2 h 和体外加入哌仑西平(10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 后 15 min 均能使 [^3H]TdR 参入大鼠胃粘膜细胞的量较对照组增加, 参入率对照组为 985 \pm 105 cpm/10 8 细胞, 而体内和体外试验组分别为 1237 \pm 164 和 1365 \pm 149 cpm/10 8 细胞, 与对照组比较差别都显著(前者 $p<0.05$, 后者 $p<0.01$)。

对大鼠血清促胃液素水平的影响 ig 哌仑西平 50 mg/kg 后大鼠空腹(禁食 8 h)和进食后(进食 3 h)的血清促胃液素含量都升高, 连续给药 7 d 比给药 1 d 血清促胃液素升高更显著(表 2)

Tab 2. Effect of ig pirenzepine on serum gastrin level in rats. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Pirenzepine mg/(kg·d) × d	Rat	Serum gastrin level (ng/ml)	
		Fast (8 h)	Refed (3 d)
0	9	0.08 ± 0.03	0.48 ± 0.17
100	1	0.27 ± 0.12***	0.65 ± 0.15*
0	5	0.17 ± 0.09	0.33 ± 0.18
100	1	0.31 ± 0.23*	0.74 ± 0.23**
100	17	0.42 ± 0.13***	1.32 ± 0.23***

讨 论

上述结果表明, 哌仑西平显著抑制胃酸、胃蛋白酶和胃液的分泌, 与文献报道的结果^(3-5, 14, 15)相似, 从而减少胃酸、胃蛋白酶对胃组织的自身消化而抗溃疡。

实验发现哌仑西平能增加大鼠胃组织已糖胺含量, 在利血平溃疡模型中, 哌仑西平的这一作用与其抗溃疡作用明显相关, 已糖胺是胃粘液糖蛋白的成分之一。因此这一结果提示哌仑西平可增加胃粘液的合成, 发挥其抗溃疡作用。

实验结果还表明哌仑西平能增加血清促胃液素水平, 由于哌仑西平对胃粘膜M受体有选择作用, 在抑制胃酸分泌的剂量下, 对胃排空影响较少, 故血清促胃液素水平升高不是胃窦部滞留所致, 促胃液素除能增加胃粘膜血流外, 还能调节胃粘膜细胞的生长, 这可能与哌仑西平的抗溃疡作用亦有关。

哌仑西平无论体内、体外给药均增加^[3H]TdR 参入大鼠胃粘膜细胞 DNA 的量, 提示有促进胃粘膜细胞 DNA 合成和粘膜细胞增生、修复作用, 虽然血清促胃液素含量增加也有促进^[3H]TdR 参入胃粘膜细胞 DNA 的作用, 但由于哌仑西平体外给药也同样增加^[3H]TdR 参入胃粘膜细胞 DNA 的量, 因此这种作用并非继发于促胃液素水平的升高, 而是哌仑西平的原发性作用。

综上所述, 哌仑西平除能抑制胃酸、胃蛋白酶分泌外, 还通过促进胃粘液合成和增加胃

粘膜细胞 DNA 合成等作用, 增强胃粘膜屏障, 而起抗溃疡作用。

参 考 文 献

- Birdsall NJM, Burgen ASV, Hammer R, Hulme EC, Stockton J. Pirenzepine—a ligand with original binding properties to muscarinic receptors. *Scand J Gastroenterol*. 1980; 15 (suppl 66): 1
- Seima Y, Itoh T. Effect of cimetidine on deoxyribonucleic acid biosynthesis in gastrointestinal mucosa of rats. *Jpn J Pharmacol* 1981; 31: 269
- Kitagawa H, Kurahashi K, Fujiwara M, Kohei H. Antiulcerogenic effect of a pyridobenzodiazepine derivative (L-S 519) on experimental ulcers. *Arzneimittelforsch* 1978; 28: 2122
- Matsuo Y, Seki A. Actions of pirenzepine-dihydrochloride (LS-519 Cl) on gastric juice secretion, gastric motility and experimental gastric ulcer. *Ibid* 1979; 29: 1028
- Oselladore D, Chierichetti SM, Norberto L, Vibelli C. Pirenzepine (LS 519) in severe duodenal ulcer and in gastric ulcer A double-blind clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14 (suppl 57): 33
- Porro GB, Monte PRD, Petrillo M, Piccari GG, D' Imperio N, Daniotti S. Pirenzepine versus cimetidine in duodenal ulcer A double-blind, placebo-controlled, short-term clinical trial. *Digestion* 1982; 23: 110
- 雍定国, 耿宝琴, 顾刚果. γ -氨基丁酸对大鼠实验性胃溃疡及胃粘膜屏障的影响. *中国药理学学报* 1985; 6: 273
- Gupta MB, Tangri KK, Bhargava KP. Mechanism of ulcerogenic activity of reserpine in albino rats. *Eur J Pharmacol* 1974; 27: 269
- Hanson HM, Brodie DA. Use of the restrained rat technique for study of the antiulcer effect of drugs. *J Appl Physiol* 1960; 15: 291
- Shay H, Komarov SA, Fels SS, Meranze D, Gruenstein M, Siple H. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* 1945; 5: 43
- Takagi K, Okabe S, Saziki R. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Jpn J Pharmacol* 1969; 19:

- 418
- 12 Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Badalamenti JN. Cysteamine-induced duodenal ulcers: A new model to test antiulcer agents. *Digestion* 1974; 11 : 199
- 13 Boas NF. Method for the determination of hexosamines in tissues. *J Biol Chem* 1953; 204 : 553
- 14 Hirschowitz BI, Fong J, Molina E. Effects of pirenzepine and atropine on vagal and cholinergic gastric secretion and gastrin release and on heart rate in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 225 : 263
- 15 Mignon M, Vatie J, Bauer P, Bonfils S. Effect of pirenzepine on meal-stimulated acid secretion and gastrin release in normal man. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17 (suppl 72) : 145

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Sep; 9 (5) : 442-445

Antiulcer effects of pirenzepine in rats

ZHENG Wei, YONG Ding-Guo, GENG Bao-Qin, GU Gang-Guo

(Department of Pharmacology, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006)

ABSTRACT Pirenzepine 25, 50, 100 mg/kg ig inhibited the gastric ulcers induced by indomethacin, reserpine, stress and pyloric ligation in rats and showed dose-dependently. Pirenzepine 100 mg/kg ig tended to accelerate the healing of gastric ulcer induced by acetic acid and inhibited the formation of cysteamine-produced duodenal ulcer in rats. The hexosamine content in gastric tissue of rats was increased by this drug in a dose-dependent way. It also stimulated [³H]TdR incorporation into the DNA of

gastric mucosal cells of rats given either *in vivo* (50 mg/kg) or *in vitro* (10 µg/ml). It is suggested that both the inhibition of gastric acid and pepsin secretion and the increase in resistance of the gastric mucosal barrier to harmful factors may be involved in the antiulcer mechanism of pirenzepine

KEY WORDS pirenzepine; stomach ulcer; duodenal ulcer; gastric acid; pepsin; hexosamines; [³H]thymidine; gastrins