

雷尼替丁与庆大霉素合用抗大鼠胃溃疡 和幽门螺杆菌的作用

张仲苗¹, 吴丽花², 耿宝琴³, 雍定国³

(1. 浙江大学医学院附属第二医院, 浙江 杭州 310009; 2. 浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州 310003;

3. 浙江大学医学院, 浙江 杭州 310031)

摘要:目的:观察雷尼替丁和庆大霉素合用抑制大鼠胃溃疡和幽门螺杆菌(HP)的作用及对小鼠的急性毒性反应。方法:用溃疡抑制率计算药物对急性胃溃疡和慢性胃溃疡治疗效果;以琼脂稀释法求得药物对HP的最低抑菌浓度(MIC);用简化机率单位法计算LD₅₀值。结果:雷尼替丁 30 mg/kg+庆大霉素 10 mg/kg 对急性胃溃疡和慢性胃溃疡的抑制率分别为 50.5%和 73.0%,单用雷尼替丁的抑制率分别为 52.7%和 68.3%,两者比较抑制率无显著差异;雷尼替丁和庆大霉素合用体外抑制幽门螺杆菌生长的庆大霉素 MIC 为 1.25 μg/ml,单用庆大霉素的 MIC 为 1.65 μg/ml;单用雷尼替丁与混合应用庆大霉素的 LD₅₀分别为 1.37±0.24 g/kg 和 1.23±0.24 g/kg。结论:雷尼替丁与庆大霉素合用有抑制实验性胃溃疡作用和抗 HP 的作用,且不增加急性毒性,在治疗伴 HP 感染的溃疡病中可能有一定实用价值。

关键词:雷尼替丁/治疗应用;庆大霉素/治疗应用;胃溃疡/药物疗法;幽门螺杆菌/药物作用

中图分类号: R975⁺.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-9292(2000)06-0273-02

消化道溃疡病的发生与幽门螺杆菌(HP)的相关性日益受到重视^[1~3]。已发现 90%的十二指肠溃疡(DU)的病人胃窦部可检出 HP, DU 愈合后 HP 阳性者复发率为 74%~84%;根除 HP 后,DU 复发率降为 3%~11%。胃溃疡 HP 检出率也达 60%~80%。因此,溃疡病的治疗应加用抗 HP 的药物^[4,5]。作者研究雷尼替丁与庆大霉素合用对大鼠溃疡和 HP 的作用,并与两药单用时相比较。同时观察雷尼替丁加用庆大霉素对小鼠的急性毒性反应是否增加。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药品:雷尼替丁粉剂(常州武进制药厂,批号 970125),庆大霉素粉剂(杭州华东药厂,批号 970209,效价 660 iu/mg)。

1.1.2 动物:SD 小鼠、NIH 小鼠(由浙江大学医学院实验动物中心提供)。

1.1.3 药物的配制:雷尼替丁(甲)及庆大霉素(乙)分别用蒸馏水配制成 2%及 1%溶液备用。

混合药液为甲、乙二药溶液以 1:1 混合而成,吡哌美辛用 3%CMC 溶液研磨配成 3%混合液备用。

1.2 方法

1.2.1 对大鼠吡哌美辛性(急性)胃溃疡^[6]的作用:SD 大鼠 40 只,体重 177.6±10.9 g,雌雄各半,按体重均匀分为对照组、雷尼替丁组、庆大霉素组及混合组(雷尼替丁加庆大霉素)4 组。对照组用蒸馏水灌胃,用药组每次分别用雷尼替丁 30 mg/kg、庆大霉素 10 mg/kg(相当于 6 万 U/kg)及雷尼替丁 30 mg/kg 加庆大霉素 10 mg/kg 灌胃,1 日 2 次,共 5 次。末次灌药的同时,每鼠背部皮下注射吡哌美辛 30 mg/kg (3%溶液 0.1 mg/100 g)。饲后 9 h 杀死动物,剖腹取胃,沿胃大弯剪开,计溃疡数并计算溃疡抑制率:

溃疡抑制率 = [(对照组平均溃疡数 - 用药组平均溃疡数) / 对照组平均溃疡数] × 100%

收稿日期: 1999-08-20 修回日期: 2000-10-29

作者简介:张仲苗(1968-),男,硕士,主管药师,从事消化、肿瘤药理及药剂学的研究。

1.2.2 对大鼠醋酸性(慢性)胃溃疡^[6]的作用: SD 大鼠 40 只,雌雄各半,雄性体重 214.0 ± 34.7 g,雌性体重 166.0 ± 12.7 g,饥饿 24 h 后进行试验。大鼠用乙醚全麻后,剖腹,在幽门上 0.5 cm 的胃浆膜下注入 10%醋酸 0.05 ml,缝合切口。动物分组、每次用药剂量与上述 1.2.1 吡啶美辛性胃溃疡实验相同,1 日 2 次,共 15 次。于手术后 8 d 处死动物,取胃并沿大弯剪开。测量溃疡的纵横径,取其乘积计算溃疡的抑制率。

1.2.3 对幽门螺杆菌的抗菌试验^[7] 幽门螺杆菌 5 株,菌株号为 9015-9,9015-8,9015-7,9015-12,9115-4,经 48 h 培养的次代培养菌,用 MLE 无血培养基(浙江大学医学院微生物教研室研制)培养,药敏试验采用琼脂稀释法,48 h 观察结果。

1.2.4 小鼠急性毒性试验^[6] 动物 NIH 小鼠雌雄各半,体重 17 g~18 g。饥饿(不禁水)24 h 供试验用,灌胃给药(容量为 0.2 ml/10 g),按急性毒性试验要求做,给药后观察 7 d 之死亡数。试验分雷尼替丁组(其剂量分别为 0.828 g/kg、1.02 g/kg、1.6 g/kg、2 g/kg)和混合组(其剂量在上述雷尼替丁的剂量基础上每组加庆大霉素 0.42 mg/kg),按简化机率单位法计算 LD₅₀值。

1.2.5 统计学方法:用方差分析和秩和检验。

2 结果

2.1 对大鼠急性胃溃疡的作用 表 1 显示雷尼替丁组和混合组均有抑制溃疡形成作用,与对照组比较有显著性差异,但该 2 组的抑制率则相似,统计学上无显著差异。

表 1 3 组不同用药对大鼠急性胃溃疡的作用

组别	动物数 (n)	溃疡数(个) ($\bar{x} \pm s$)	溃疡抑制率 (%)
对照组	10	39.1 ± 12.8	
雷尼替丁组	10	18.5 ± 11.8*	52.7
庆大霉素组	10	28.8 ± 15.4	26.3
雷尼替丁+ 庆大霉素组	10	19.4 ± 8.0*	50.5

对数转换后对照组与其他组比较,经 q 检验, * P < 0.01

2.2 对大鼠慢性胃溃疡的作用 对照组及雷

尼替丁组分别因伤口感染及灌胃不慎各死亡一只大鼠。表 2 显示雷尼替丁组及混合组均有明显抑制胃溃疡作用,与对照组比较,差异非常显著(P < 0.01)。混合组的溃疡抑制率略高于雷尼替丁组,但无统计学差异。庆大霉素组与对照组比较,似稍有加重溃疡趋势,但无统计学差异(P > 0.05)。

表 2 3 组不同用药对大鼠慢性胃溃疡的作用

组别	动物数 (n)	溃疡数(个) ($\bar{x} \pm s$)	溃疡抑制率 (%)
对照组	9	0.63 ± 0.40	0
雷尼替丁组	9	0.20 ± 0.15*	68.3
庆大霉素组	10	0.67 ± 0.36	-6.3
雷尼替丁+ 庆大霉素组	10	0.17 ± 0.11*	73.0

对照组与其他组比较,经秩和检验 * P < 0.01

2.3 对幽门螺杆菌的抗菌试验 结果显示庆大霉素最低抑菌浓度为 1.65 μg/ml,单用雷尼替丁在 3~200 μg/ml 浓度范围内不抑制 HP 的生长,雷尼替丁 200 μg/ml 加庆大霉素 1.25 μg/ml 则有抑制 HP 作用。

2.4 小鼠急性毒性试验 单用雷尼替丁组和混合组的 LD₅₀分别为 1.37 ± 0.24 g/kg 和 1.23 ± 0.24 g/kg,表明合用庆大霉素并不使雷尼替丁的急性毒性增加。同时雷尼替丁中毒的小鼠首先出现肌肉抽搐、高反应性,随后惊厥致死。混合组中毒的小鼠情况相似。死亡动物的内脏经肉眼检查,未发现异常。

3 讨论

当前,在溃疡病的药物治疗中,H₂受体阻断剂仍是广泛应用的一类药物,国内应用的主要药物是雷尼替丁等。近年来国外除研制新的 H₂受体阻断剂外,还发展了雷尼替丁枸橼酸铋^[8],该药具有较好的抑制胃酸分泌、胃粘膜保护作用,现正试用于临床。在抗 HP 治疗中,庆大霉素仍受重视,国内用庆大霉素缓释剂(商品名瑞贝克 Swibec)^[9],对 HP 的根除率达 40% 以上,且副作用少,对阿莫西林过敏者,可改用此药。

本研究结果表明,将雷尼替丁与庆大霉素合用治疗大鼠实验性胃溃疡,有明显的抗溃疡作用,疗效与单用雷尼替丁 (下转第 276 页)

和耐磨抗压的功能,且需有一定的感觉。因此,缺损时选择修复的组织十分重要。本组资料显示,球拍状皮瓣手术操作简便,而且该皮瓣血管蒂恒定,不损伤下肢的主干血管,具有一定的衬垫作用,能够重建缓冲层,皮瓣的色泽、质地与周边组织相似,无臃肿感,负重佳,在行走或体力劳动后皮瓣的皮肤无破损,移植皮瓣能恢复一定的感觉。该皮瓣的动脉主要来自与腓肠神经相伴行的纵形小动脉,与深、浅筋膜的血管网互相吻合。静脉回流主要依靠伴行的静脉、深筋膜静脉以及小隐静脉^[2,3]。

球拍状皮瓣也适用于肥胖患者皮瓣蒂部肥厚,足跟部隧道存在疤痕等情况。在这种情况下,岛状类圆形皮瓣在逆行转移过程中,会造成隧道过于紧张,皮瓣受压而影响血供。而应用球

拍状皮瓣,可将皮下隧道部分或完全切开,将皮瓣的柄部嵌入隧道切开的缺损创面,使皮瓣得到最大程度的舒展,血供充分,回流畅通,提高皮瓣的存活。因此,改良的带腓肠神经和血管的球拍状皮瓣适合于修复足跟区皮肤缺损。

参 考 文 献

[1] Hasegawa M, Torii S, Katoh H, et al. The distally based superficial sural artery flap [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1994, 93(5) : 1012-1020.

[2] 王和驹, 吕国坤, 王书成, 等. 带腓肠神经伴行血管蒂逆行岛状皮瓣的临床应用 [J]. *中华显微外科杂志*, 1996, 19(2) : 82-84.

[3] 马勇光, 王 侠, 李健宁, 等. 腓肠神经营养动脉逆行岛状皮瓣修复下肢远端皮肤缺损 [J]. *中华整形烧伤外科杂志*, 1999, 15(5) : 339-341.

[责任编辑 黄晓花]



(上接第 274 页)

相近。体外试验结果表明,雷尼替丁合用庆大霉素对 HP 有抗菌作用,单用庆大霉素的最低抑菌浓度为 1.65 μg/ml,单用雷尼替丁在 3~200 μg/ml 浓度范围不抑制 HP 生长,但雷尼替丁 200 μg/ml 与庆大霉素 1.25 μg/ml 合用则有抑制 HP 生长的作用,可见两药合用后可增强抗 HP 作用。

在小鼠的急性毒性试验中,单用雷尼替丁组和合用庆大霉素组的 LD₅₀分别为 1.37 ± 0.24 g/kg、1.23 ± 0.24 g/kg,说明雷尼替丁合用庆大霉素后,并不增加雷尼替丁对小鼠的急性毒性。

本研究结果表明,雷尼替丁合用庆大霉素在临床治疗溃疡病,特别是在治疗伴 HP 感染的溃疡病中可能有一定的实用价值。

参 考 文 献

[1] 姚希贤. 治疗幽门螺杆菌感染的研究进展 [J]. *新消化病*

学杂志, 1997, 5(9) : 545-546.

[2] 林崇茂, 王 青. 幽门螺杆菌相关性溃疡 82 例的治疗 [J]. *新消化病学杂志*, 1995, 3(2) : 122-123.

[3] 洪楚浩. 胃十二指肠溃疡 4458 例与 HP 感染的关系 [J]. *新消化病学杂志*, 1997, 5(9) : 612.

[4] 严 彬, 雷保虎. 庆大霉素与雷尼替丁合用治疗消化性溃疡 24 例 [J]. *新医学*, 1997, 28(10) : 540-541.

[5] 耿 钧, 姜素珍. 雷尼替丁加庆大霉素治疗消化性溃疡 98 例 [J]. *综合临床医学*. 1997, 13(4) : 310.

[6] 徐叔云, 卞如谦, 陈 修, 等. *药理学实验方法学* [M]. 第 2 版, 北京: 人民卫生出版社, 1991 : 201-206, 1157-1160.

[7] 蒋洁平, 徐采朴, 王振华, 等. 抗幽门螺杆菌感染中、西药物的体内外药敏试验研究 [J]. *新消化病学杂志*, 1997, 5(10) : 629-631.

[8] 薛 虹, 刘玉萍. 抗溃疡新药雷尼替丁柠檬酸铋 [J]. *国外医学(药学分册)*, 1997, 24(1) : 59-60.

[9] 曹志军, 于永征. 庆大霉素缓释片与奥美拉唑联合治疗幽门螺旋杆菌感染的消化性溃疡与慢性胃炎 [J]. *新药与临床*, 1997, 16(2) : 79-80.

[责任编辑 张荣连]