

氯波必利生物黏附型缓释片对实验性胃溃疡和胃肠动力障碍的作用研究[△]

曾春莲^{1,2*}, 徐雄波¹, 张青松¹, 刘 鹰³, 刘卫平¹, 马 宁^{1#}(1.长沙医学院药学院, 长沙 410219; 2.湖南正清制药集团股份有限公司, 湖南 怀化 418005; 3.湖南九典制药有限公司, 湖南 浏阳 410331)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)31-4351-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.31.11

摘要 目的:研究氯波必利(CBP)生物黏附型缓释片对实验性胃溃疡和胃肠动力障碍的作用。方法:取大鼠以乙醇+阿司匹林法复制胃溃疡模型后,分为模型(生理盐水)组、普通片(CBP片0.072 mg/kg)组和缓释片高、低剂量(CBP生物黏附型缓释片0.072、0.036 mg/kg)组,另取正常大鼠为正常对照(生理盐水)组;除缓释片组每日ig药物2次外,其余组每日给药3次,给药第2、4天后解剖观察溃疡面积,计算溃疡愈合率($n=6$)。取小鼠以阿托品复制胃肠动力障碍模型后,分为模型(生理盐水)组、普通片(CBP片0.1 mg/kg)组和缓释片高、中、低剂量(CBP生物黏附型缓释片0.1、0.05、0.025 mg/kg)组,另取正常小鼠为正常对照(生理盐水)组,每日ig药物1次,连续3 d,检测小鼠胃排空率和小肠推进率($n=6$)。结果:与正常对照组比较,模型组大鼠溃疡面积增加;与模型组比较,普通片组和缓释片高、低剂量组大鼠溃疡面积减小,差异有统计学意义($P<0.01$),给药2 d的愈合率为32.35%~48.24%,给药4 d的愈合率均超过70%。与正常对照组比较,模型组小鼠胃排空率和小肠推进率降低;与模型组比较,普通片组和缓释片高、中、低剂量组小鼠胃排空率和小肠推进率升高,其中缓释片高、中剂量组作用效果强于普通片组,以上差异均有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结论:CBP生物黏附型缓释片对大鼠胃溃疡和小鼠胃肠动力障碍均有改善作用。

关键词 氯波必利;生物黏附型缓释片;胃溃疡;胃肠动力障碍;大鼠;小鼠

Study on Effects of Clebopride Bioadhesive Sustained-release Tablets on Experimental Gastric Ulcer and Gastrointestinal Motility Disorder

ZENG Chun-lian^{1,2}, XU Xiong-bo¹, ZHANG Qing-song¹, LIU Ying³, LIU Wei-ping¹, MA Ning¹(1.School of Pharmacy, Changsha Medical University, Changsha 410219, China; 2.Hunan Zhengqing Pharmaceutical Group Co., Ltd., Hunan Huaihua 418005, China; 3.Hunan Jiudian Pharmaceutical Co., Ltd., Hunan Liuyang 410331, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of Clebopride (CBP) bioadhesive sustained-release tablets on experimental gastric ulcer and gastrointestinal motility disorder. METHODS: Gastric ulcer rat model was induced by ethanol and aspirin, and then divided into model group (normal saline), common tablet (CBP tablet 0.072 mg/kg) and sustained-release tablet high-dose and low-dose groups (CBP bioadhesive sustained-release tablet 0.072, 0.036 mg/kg); normal rats were included in normal control group (normal saline); they were given relevant medicine intragastrically, twice a day for sustained-release tablet, three times a day for other. Ulcer area were observed 2 and 4 days after medication to calculate healing rate of ulcer ($n=6$). Gastrointestinal motility disorder mice model was induced by atropine, and then divided into model group (normal saline), common tablet group (CBP tablet 0.1 mg/kg) and sustained-release tablet high-dose, medium-dose and low-dose groups (CBP bioadhesive sustained-release tablet 0.1, 0.05, 0.025 mg/kg); normal mice were included in normal control group (normal saline); they were given relevant medicine intragastrically, once a day, for consecutive 3 days. The rate of gastric emptying and small intestinal propulsion were detected ($n=6$). RESULTS: Compared with normal control group, ulcer area of rats increased in model group; compared with model group, that of rats decreased in common tablet group and sustained-release tablet high-dose, low-dose groups, with statistical significance ($P<0.01$); healing rates of gastric ulcer were 32.35%~48.24% 2 days after medication, and those were above 70% 4 days after medication. Compared with normal control group, the rate of gastric emptying and small intestinal propulsion in mice decreased in model group; compared with model group, those of mice increased in common tablet group and sustained-release tablet high-dose, medium-dose, low-dose groups. The effects of sustained-release tablet high-dose and medium-dose groups

[△] 基金项目:湖南省科技厅科学计划项目(No.2012SK3104); 2014年省级药类专业校企合作人才培养示范基地项目(No.湘教通[2014]272号)

* 助理工程师。研究方向:药物新制剂。E-mail:551690504@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:药物新剂型与药理学。E-mail:761472615@qq.com

were better than that of common tablet group; those difference had statistical significance ($P<0.01$ or $P<0.05$). CONCLUSIONS: CBP bioadhesive sustained-release tablets have improvement effects against gastric ulcer of rats and gastrointestinal motility disorder of mice.

KEYWORDS Clebopride; Bioadhesive sustained-release tablet; Gastric ulcer; Gastrointestinal motility disorder; Rat; Mouse

氯波必利(CBP)是一种全胃肠动力药,于1979年首次在西班牙上市,在我国上市也有十余年^[1]。其化学名为*N*-(1-苄基-4-哌啶基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺苹果酸盐,是一种高选择性苯甲酰胺类多巴胺受体拮抗药,可加强并协调胃肠运动^[2],属于国家二类药物^[3],临床上用于食管反流、功能性消化不良、胃轻瘫和恶心呕吐的对症治疗^[4]。生物黏附型缓释片不仅能延长药物在胃肠道的滞留时间,还能增加药物与吸收黏膜的接触,改变细胞膜的流动性,增加药物对小肠上皮细胞的穿透力,因而可以促进药物的吸收、提高其生物利用度^[5]。本课题组在前期研究中已完成CBP生物黏附型缓释片的制备等工作^[6],本研究旨在在此基础上进一步观察其药效学作用。

1 材料

1.1 仪器

722型紫外-可见分光光度计(天津市津维电子仪表有限公司);TDL-60B型离心机(上海安亭科学仪器厂)。

1.2 药品与试剂

CBP生物黏附型缓释片(长沙医学院药学院自制,批号:20140210,规格:每片0.34 mg);CBP片(湖南炎帝生物工程有限公司,批号:120801,规格:每片0.68 mg);阿托品注射液(天津药业集团新郑股份有限公司,批号:0207051,规格:1 ml:0.5 mg);阿司匹林片(沈阳奥吉娜药业有限公司,批号:H20065051,规格:每片100 mg);无水乙醇(北京恒业中远化工有限公司,批号:10035)。

1.3 动物

SD大鼠54只,♀♂各半,体质量200 g左右;SD小鼠50只,♀♂各半,体质量20 g左右。动物均由长沙天勤生物技术有限公司提供,许可证号为SCXK(湘)2009-0012。

2 方法

2.1 溶液的制备^[7]

取苯酚红15 mg加蒸馏水至75 ml,再加5 g淀粉,临用时加热成糊状,即为20%酚红糊剂。取NaOH 20 g加蒸馏水至1 000 ml,即为0.5 mol/L NaOH溶液。

2.2 模型的复制

2.2.1 胃溃疡模型 参考文献[8],采用乙醇+阿司匹林法复制胃溃疡模型。取大鼠48只,每次给药前禁食不禁水12 h,首日给药前先ig无水乙醇200 g/ml,1 h后再ig阿司匹林200 mg/kg,之后每日ig阿司匹林200 mg/kg 1次,连续给药4 d,复制胃溃疡模型。末次给药后禁食24 h,立即取样2只大鼠处死,沿胃大弯侧剪开鼠胃,用生理盐水冲洗干净胃黏膜后,用游标卡尺测定溃疡或糜烂的长径及短径,溃疡多为圆形或椭圆形,计算溃疡面积= $\pi \times \text{长径} \times \text{短径} / 4$ ^[9],溃疡愈合率(%)=(模型组溃疡面积-给药组溃疡面积)/模型组溃疡面积 $\times 100\%$ 。

2.2.2 胃肠动力障碍模型 参考文献[10],取小鼠ip阿托品1 mg/kg 1次复制胃肠动力障碍模型。

2.3 分组、给药与检测

2.3.1 胃溃疡模型 取胃溃疡模型复制成功的大鼠,随机分为模型(生理盐水)组、普通片(CBP片0.072 mg/kg)组和缓释片高、低剂量(CBP生物黏附型缓释片0.072、0.036 mg/kg)组,每组12只;另取6只正常大鼠为正常对照(生理盐水)组。除缓释片高、低剂量组大鼠每日ig药物2次外,其余各组大鼠每日ig药物3次。给药第2、4天后解剖大鼠观察溃疡面积,计算

溃疡愈合率。

2.3.2 胃肠动力障碍模型 取胃肠动力障碍模型小鼠分为模型(生理盐水)组、普通片(CBP片0.1 mg/kg)组和缓释片高、中、低剂量(CBP生物黏附型缓释片0.1、0.05、0.025 mg/kg)组,另取正常小鼠为正常对照(生理盐水)组,每组6只,每日ig药物1次,连续3 d。于末次给药前禁食不禁水24 h,末次给药20 min后ig 20%酚红糊剂0.5 ml,间隔20 min后处死小鼠,分离胃和小肠^[10]。将小肠平铺于白纸上;将胃置于30 ml NaOH溶液(0.5 mol/L)中,沿胃大弯剪开胃,充分洗下胃内容物,取5 ml于离心半径9.5 cm、3 000 r/min离心10 min,取上清液用紫外-可见分光光度计于560 nm波长处测定吸光度。以酚红在小肠中的移行距离/小肠全长 $\times 100\%$ 计算小肠推进率来评价小肠推进速度;以相同浓度的酚红溶液为标准对照^[11],计算胃排空率(%)=(1-试验组吸光度/标准对照吸光度) $\times 100\%$ 。

2.4 统计学方法

采用SPSS 10.0软件进行统计学分析。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对大鼠溃疡模型的影响

与正常对照组比较,模型组大鼠可见胃窦前壁形成了近似圆形的深大溃疡,溃疡直径约为0.3~0.7 cm,底部平坦,边界清楚,胃窦壁厚度变薄,胃黏膜皱襞变浅或消失。与模型组比较,普通片组和缓释片高、低剂量组大鼠胃窦壁结构均有所恢复,溃疡面积减小,差异有统计学意义($P < 0.01$)。各组大鼠胃溃疡照片见图1,溃疡面积和溃疡愈合率的测定结果见表1。

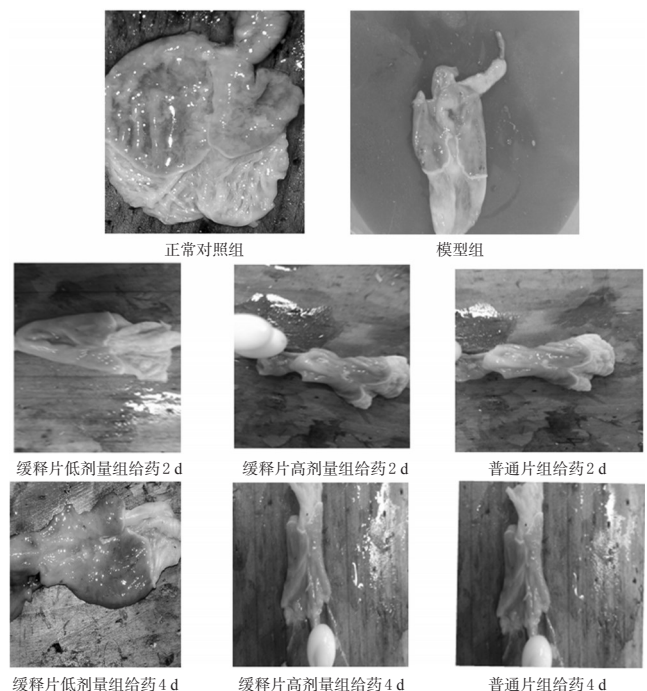


图1 各组大鼠胃溃疡照片

Fig 1 Photographs of gastric ulcer in each group of rats

由表1结果可知,CBP生物黏附型缓释片高、低剂量均能缩小大鼠实验性胃溃疡的溃疡面积和提高溃疡愈合率,给药4 d的溃疡愈合率均达到70%以上。

3.2 对小鼠胃肠动力障碍模型的影响

表1 各组大鼠胃溃疡面积和溃疡愈合率的测定结果($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Tab 1 The results of gastric ulcer area and ulcer healing rate in each group of rats($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	给药2 d		给药4 d	
	溃疡面积, mm ²	溃疡愈合率, %	溃疡面积, mm ²	溃疡愈合率, %
正常对照组	0		0	
模型组	20.40 ± 7.01*		20.40 ± 7.01*	
普通片组	10.56 ± 3.46 ^a	48.2	2.94 ± 7.01 ^a	85.6
缓释片高剂量组	10.76 ± 3.50 ^a	47.2	2.80 ± 1.15 ^a	86.3
缓释片低剂量组	13.80 ± 5.65 ^a	32.3	5.48 ± 2.30 ^a	73.1

注:与正常对照组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, ^a $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.01$; vs. model group, ^a $P < 0.01$

与正常对照组比较, 模型组小鼠胃排空率和小肠推进率降低; 与模型组比较, 普通片组和缓释片高、中、低剂量组小鼠胃排空率和小肠推进率升高, 缓释片高、中剂量组作用效果强于普通片组, 以上差异均有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。各组小鼠胃排空率和小肠推进率的测定结果见表2。

表2 各组小鼠胃排空率和小肠推进率的测定结果($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Tab 2 The results of rate of gastric emptying and small intestinal propulsion in each group of mice($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	胃排空率, %	小肠推进率, %
正常对照组	73.45 ± 7.56	71.39 ± 6.79
模型组	42.69 ± 6.43*	46.48 ± 4.57*
普通片组	65.55 ± 7.97 ^a	65.00 ± 8.80 ^a
缓释片高剂量组	76.27 ± 7.89 ^{a,b}	71.27 ± 8.13 ^{a,b}
缓释片中剂量组	67.90 ± 3.14 ^a	67.78 ± 6.36 ^a
缓释片低剂量组	57.93 ± 9.46 ^a	60.93 ± 8.01 ^a

注:与正常对照组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, ^a $P < 0.01$; 与普通片组比较, ^b $P < 0.05$, ^{ab} $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.01$; vs. model group, ^a $P < 0.01$; vs. common tablet group, ^b $P < 0.05$, ^{ab} $P < 0.01$

3 讨论

消化性溃疡是由于胃黏膜损害因素和胃黏膜保护因素之间失去平衡所致, 当损伤因素增强或保护因素减弱时, 就可出现溃疡。胃壁己糖胺是一种胃黏膜损伤因子, CBP 能有效地抑制胃壁己糖胺的形成, 因而对胃黏膜具有保护、修复作用, 可治疗消化性溃疡。胃肠动力障碍性疾病主要病理生理基础为小肠功能障碍和胃排空延迟^[12]。国外研究证实神经递质乙酰胆碱在消化道产生兴奋性活动, 可促进胃肠道平滑肌收缩^[13]。阿托品作为非选择性 M 胆碱受体阻滞药, 可通过抑制乙酰胆碱作用使胃肠道的平滑肌兴奋性下降^[14], 进而抑制胃肠蠕动, 缓解胃肠平滑肌痉挛, 故本实验采用 ip 阿托品复制胃肠动力障碍模型。一定时间内胃排空率及小肠推进率是反映胃及小肠蠕动程度的直观指标^[15]。

胃溃疡实验药效学结果显示, 在给药 2、4 d 后, CBP 普通片与生物黏附型缓释片均能缩小溃疡面积、提高溃疡抑制率, 与模型对照组比差异有统计学意义($P < 0.01$), 说明 CBP 对胃溃疡有良好的改善作用。缓释片高剂量组与普通片组相比溃疡面积差异无统计学意义, 但缓释片高剂量组减少了给药次数、低剂量组减少给药次数且药量减半后, 对胃溃疡亦起到了良好的改善作用, 溃疡抑制率均达到 70% 以上。这表明在一

定程度上 CBP 生物黏附型缓释片对胃溃疡的改善作用优于普通片。生物黏附型缓释片在胃肠道具有较强的黏附作用, 不仅能延长药物制剂在胃肠道的滞留时间, 还能增加药物与吸收黏膜的接触, 改变细胞膜的流动性, 增加药物对小肠上皮细胞的穿透力, 促进药物的吸收。

胃肠动力障碍实验药效学结果显示, 与模型组相比, 普通片组和缓释片高、中、低剂量组均可提高模型小鼠胃排空率及小肠推进率($P < 0.01$)。其中缓释片高、中剂量组较普通片组效果更显著($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 提示 CBP 生物黏附型缓释片减少给药量对小鼠胃排空及小肠推进亦有良好的改善效果, 提高了生物利用度, 降低了副作用。这说明 CBP 生物黏附型缓释片对模型小鼠胃排空及小肠推进的效果较 CBP 片更好, 可能更适用于胃肠动力障碍的治疗。

参考文献

- [1] 王玉华, 杨宝峰, 徐莲琴. 氯波必利致锥体外系反应 2 例及其相关文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(1): 80.
- [2] 罗娟娟, 马红燕, 马莹, 等. 恒波长同步荧光光谱法测定人体尿液中氯波必利的研究[J]. 分析测试学报, 2011, 30(5): 553.
- [3] 丁潇潇, 李成平, 单伟光. 高效液相色谱测定氯波必利片剂含量及其有关物质[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(6): 947.
- [4] 贾红生. 氯波必利的临床应用及不良反应[J]. 社区医学杂志, 2009, 7(9): 41.
- [5] 张毕奎, 苏芬丽, 向大雄, 等. 格列齐特生物黏附型缓释片的研制及其体内体外评价[J]. 中国药学杂志, 2007, 42(12): 910.
- [6] 罗映红, 欧志立, 徐雄波, 等. 氯波必利生物黏附缓释片的处方筛选[J]. 中国药房, 2014, 25(21): 1964.
- [7] 沈欣, 李德凤, 宗桂珍. 越鞠保和胶囊胃肠动力药效研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 243.
- [8] 陈志峰. 探索理想的大鼠慢性胃溃疡模型的建立方法[D]. 汕头: 汕头大学, 2012.
- [9] 王雨波. 胃乐制剂 1 抗实验性胃溃疡的主要药效学研究[D]. 遵义: 遵义医学院, 2010.
- [10] 聂子文, 郭建生, 陈君. 乌药不同提取部位对小肠推进、胃排空的影响[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(2): 93.
- [11] 郭金秀, 刘孟安, 王慧凯. 中药胃肠舒片对胃肠动力障碍小鼠胃排空及小肠推进影响的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(4): 751.
- [12] 曹曙光, 吴万春. 应激与小肠运动的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2003, 11(12): 2005.
- [13] Hirschowitz BI, Kmling D, Lewin M, et al. Pharmacological aspects of diseases of the urinary tract[J]. Eur J Med Chem, 1995(30): 269.
- [14] 李瑞, 殷明. 药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 77.
- [15] 马珍珍, 曹飞, 郝少君. 健胃消食片对阿托品致肠蠕动降低模型小鼠肠蠕动的影响[J]. 中医学报, 2012, 27(167): 446.

(收稿日期: 2014-12-21 修回日期: 2015-04-29)

(编辑: 邹丽娟)