

消旋(15R)-15 甲基 PGE₂ 甲酯(PG₆E)对 在体大鼠胃酸分泌的抑制作用

徐瑞明 张守仁 金碧燕 韩 超 吴元鏊

(中国医学科学院,中国协和医科大学药物研究所,北京 100050)

PG₆E 是我所已合成的 PGE₂ 类化合物,前文报道 PG₆E 对动物实验性溃疡的保护作用^[1],本文报道 PG₆E 对胃酸分泌影响的研究。

参照文献方法进行大鼠胃灌注^[2]。取体重 180~250 g ♂ 大鼠,禁食 24 h,自由饮水。ip 乌拉坦 1.5 g·kg⁻¹ 麻醉,然后背位固定于鼠板上,沿腹中线开口约 2 cm,经食道插入灌流液导入管,经十二指肠-幽门插入灌流液导出管。用蠕动泵以每 15 min 4.0 ml 输入灌流液(37℃ 生理盐水)。在灌流 30 min 后,用自动部分收集器收集流出液,每 15 min 收集 1 管,以 5 mmol·L⁻¹ NaOH 滴定流出液(酚酞作指示剂),计算胃液中胃酸含量。先收集 4 管,测定胃酸含量平均值作为 100%。给药方法分两种,1 先 iv PG₆E,15 min 后 iv 胃酸刺激剂;2 iv 胃酸分泌激动剂后 15 min 再 iv PG₆E。给药或激动剂后仍每 15 min 收集一次灌流液,计算给药后每 15 min 胃酸含量,以观察药物对胃酸分泌的影响。

结果大鼠在不给任何胃酸分泌兴奋剂情况下,在灌流期间胃酸分泌基本保持稳定,若给大鼠 iv PG₆E 0.1 mg·kg⁻¹,15 min 内胃酸分泌稍有增加,以后迅速下降,在 45 min 时分泌达最低点,只有基础分泌的 34%,以后缓慢回升,3 h 后,胃酸排出量仍在 70% 以下,经统计两组有显著性差异。

大鼠 iv 组胺(histamine) 10 mg·kg⁻¹ 可明显增加胃酸分泌量,1 h 时达最大分泌量,为基

础分泌的 6 倍,维持 1 h 后开始下降。预先给予 PG₆E 0.1 mg·kg⁻¹ 或西咪替丁(cimetidine) 40 mg·kg⁻¹ 对 histamine 引起的胃酸分泌几乎被全部抑制,与对照组相比有显著差异。在先给 histamine 情况下,PG₆E 和 cimetidine 对 histamine 引起的胃酸分泌同样有很强的抑制作用,与对照组相比也有显著性差异。结果见图 1。

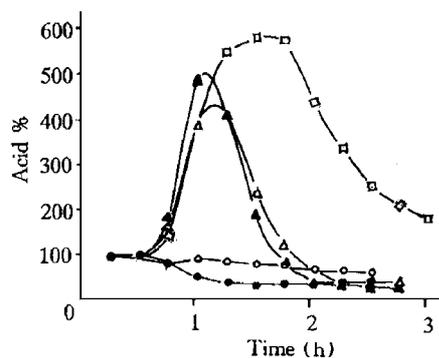


Fig 1 The effects of PG₆E and cimetidine (iv) on histamine (iv) stimulated acid secretion *in situ* in perfused rat stomachs ($n = 4$). ○—○ PG₆E-histamine; ●—● Cimetidine-histamine; △—△ Histamine-cimetidine; ▲—▲ Histamine-PG₆E; □—□ Histamine.

大鼠 iv 匹鲁卡品(pilocarpine) 30 min 后,胃酸分泌达高峰,是基础分泌的 3.5 倍,后徐徐下降。预先 iv PG₆E 0.1 mg·kg⁻¹ 或 cimetidine 40 mg·kg⁻¹,对 pilocarpine 引起的胃酸分泌均有显著抑制作用,而以 PG₆E 的抑制作用更为明显。在先给 pilocarpine 情况下,PG₆E 和 cimetidine 对 pilocarpine 引起的胃酸分泌抑制作用不明显,如图 2 所示。

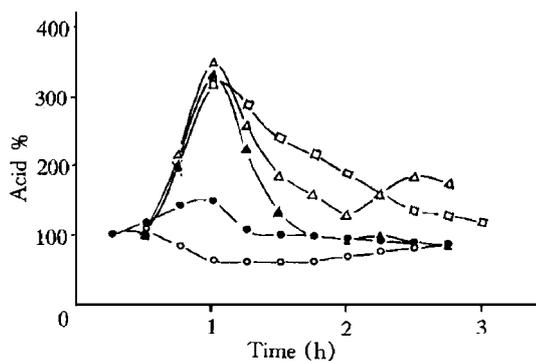


Fig 2 The effects of iv PG₆E and cimetidine on pilocarpine (iv) induced acid secretion *in situ* in perfused rat stomachs (n = 4). ○—○ PG₆E-pilocarpine; ●—● Cimetidine-pilocarpine; △—△ Pilocarpine-PG₆E; ▲—▲ Pilocarpine-cimetidine; □—□ Pilocarpine.

大鼠 iv 五肽胃泌素 (pentagastrin) 200 μg·kg⁻¹, 约 40 min 后达最大分泌量, 约为基础分泌的 2.5 倍, 后缓慢下降。如图 3 所示, 预先给予 PG₆E 0.1 mg·kg⁻¹ 或 cimetidine 40 mg·kg⁻¹ 对 pentagastrin 引起的胃酸分泌有很强的抑制作用, 抑制率达 95% 以上。与对照组相比有显著差异。后给相同剂量 PG₆E 和 cimetidine 对 pentagastrin 引起的胃酸分泌抑制也有显著性作用。在所用各自剂量下, 作用强度相近。

大鼠在体胃酸灌流实验表明, PG₆E 有显著的降低胃酸分泌作用, 除降低基础胃酸分泌外, 无论是在胃酸分泌抑制前或后给 PG₆E, 对 pilocarpine, pentagastrin 及 histamine 引起的胃酸分泌都有很强的抑制作用, 提示 PG₆E 对胃酸分泌有强的抑制作用。

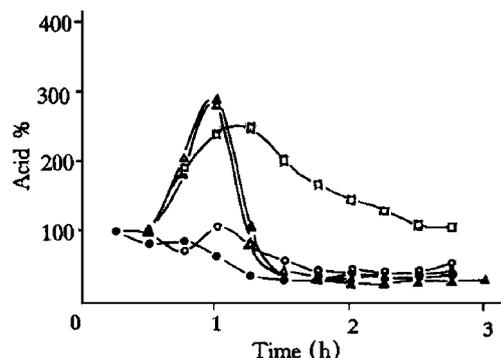


Fig 3 The effects of iv PG₆E and cimetidine on pentagastrin(iv) stimulated acid secretion *in situ* in perfused rat stomachs (n = 4). ○—○ PG₆E-pentagastrin; ●—● Cimetidine-pentagastrin; △—△ Pentagastrin-PG₆E; ▲—▲ Pentagastrin-cimetidine; □—□ Pentagastrin.

关键词 消旋(15R)-15 甲基 PGE₂ 甲酯(PG₆E); 抗胃酸分泌

参 考 文 献

- 1 张守仁, 徐瑞明, 金碧燕, 等. 消旋(15R)-15 甲基 PGE₂ 甲酯(PG₆E)对大鼠实验性溃疡的保护作用. 药理学报, 1996, 31:746
- 2 Takeuchi K, Tanaka H, Furukawa, *et al.* Gastroduodenal HCO₃⁻ secretion in anesthetized rats: Effects of 16, 16-dimethyl PGE₂, topical acid and acetazolamide. *Jap J Pharmacol*, 1986, 41:87
- 3 Robert A, Yankee EW. Gastric antisecretory effect of 15(R)-15-methyl ester and of 15(S)-15-methyl PGE₂, Methyl ester (38707). *Proc Soc Exp Biol Med*, 1975, 148:1155

ANTISECRETORY EFFECT OF DL-(15R)-15 METHYL-PGE₂ METHYL ESTER(PG₆E) ON PERFUSING RATS IN VIVO

RM Xu, SR Zhang, BY Jin, C Han and YL Wu

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050)

ABSTRACT The antisecretion effect of *dl*-(15R)-15 methyl-PGE₂ methyl ester (PG₆E) was studied in perfusing rats *in vivo*. The results showed that PG₆E at the dose 0.1 mg·kg⁻¹ decreased markedly the acid secretion and antagonized the gastric acid secretion induced by histamine, pilocarpin and pentagastrin in rats. This action of PG₆E appeared to be similar to that of cimetidine (40 mg·kg⁻¹).

KEY WORDS Prostaglandin *dl*-(15R)-15 methyl-PGE₂ methyl ester (PG₆E): Antisecretory effect