注射用JP-1366通过抑制胃酸分泌治疗出血性胃溃疡

杨璐[1#]，马冠男[2#]，庞语盈[2]，王江[1]，周丽平[1]，黄丹丹[2]，谌红丹[1*]，付龙[1,2*]（1.丽珠医药集团股份有限公司，广东 珠海 519090；2.丽珠集团丽珠制药厂，广东 珠海 519090）

摘要：目的 评价注射用JP-1366对胃酸分泌的抑制作用以及对出血性胃溃疡的治疗作用。**方法** 采用组胺诱导大鼠胃酸分泌模型，动物单次静脉注射给予注射用JP-1366，评价受试物对大鼠胃酸分泌的抑制作用。采用水浸拘束诱导大鼠出血性胃溃疡模型和阿司匹林诱导大鼠出血性胃溃疡模型，动物单次静脉注射给予注射用JP-1366，通过检测胃液pH值、胃部出血点、出血性病灶面积及对出血性病灶的抑制率，评价受试物对大鼠出血性胃溃疡的治疗作用。**结果** 在组胺诱导大鼠胃酸分泌模型中，注射用JP-1366在不同剂量下均可升高模型大鼠胃液pH，降低胃液体积、胃酸浓度和胃液总酸度，抑酸作用呈现出良好的量-效关系，抑酸效果优于奥美拉唑钠。水浸拘束法诱导大鼠出血性胃溃疡模型和阿司匹林诱导大鼠出血性胃溃疡模型中，注射用JP-1366在不同剂量下均可升高模型大鼠胃液pH、抑制大鼠胃腺部出血、改善胃组织黏膜糜烂，溃疡抑制率呈现出良好的量-效关系，改善模型大鼠胃部出血性病灶的效果优于奥美拉唑钠，同等剂量下（1 mg·kg^{-1}），注射用JP-1366与富马酸伏诺拉生对模型大鼠胃部出血性病灶的改善程度基本等效。**结论** 注射用JP-1366通过抑制胃酸分泌治疗出血性胃溃疡，抑制胃酸和改善胃部出血性病灶效果优于奥美拉唑钠，同剂量下，对出血性病灶的改善程度优于富马酸伏诺拉生。

关键词：注射用JP-1366；P-CAB；胃酸分泌；出血性胃溃疡；奥美拉唑钠；富马酸伏诺拉生

中图分类号：R965　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）04-0254-09

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.04.002

JP-1366 for Injection Treats Hemorrhagic Gastric Ulcer by Inhibiting Gastric Acid Secretion

YANG Lu[1#], MA Guannan[2#], PANG Yuying[2], WANG Jiang[1], ZHOU Liping[1], HUANG Dandan[2], CHEN Hongdan[1*], FU Long[1,2*] (1. *Livzon Pharmaceutical Group Inc.*, *Zhuhai*, *Guangdong* 519090, *China*; 2. *Lizhu Group Lizhu Pharmaceutical Factory*, *Zhuhai*, *Guangdong* 519090, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the inhibitory effect of JP-1366 for injection on gastric acid secretion and its therapeutic effect on hemorrhagic gastric ulcer. **METHODS** The histamine-induced gastric acid secretion model in rats was used, and the animals were given JP-1366 for injection by a single intravenous injection to evaluate the inhibitory effect of the test substance on gastric acid secretion in these rats. In the water-immersion restraint-induced hemorrhagic gastric ulcer rat model and aspirin-induced hemorrhagic gastric ulcer rat model, animals were given a single intravenous injection of JP-1366 for injection. The therapeutic effect of the test substance on hemorrhagic gastric ulcer in rats was evaluated by detecting the pH value of gastric juice, gastric bleeding spots, area of hemorrhagic lesions, and inhibition rate on hemorrhagic lesions. **RESULTS** In the histamine induced rat gastric acid secretion model, JP-1366 for injection at different doses significantly increased the pH of gastric juice in the model rats, reduce the volume, concentration, and total acidity of gastric juice, and exhibit a dose-response relationship in terms of acid inhibition. The acid inhibition effect is better than that of omeprazole sodium. In the water immersion restraint induced and aspirin induced rat hemorrhagic gastric ulcer model, injection of JP-1366 can increase the pH of gastric juice, inhibit bleeding in the gastric glands and ameliorate mucosal erosion of gastric tissues at different doses. The ulcer inhibition rate shows a good dose-response, and the effect of improving gastric hemorrhagic lesions in the model rats is better than that of omeprazole sodium. At the same dose (1 mg·kg^{-1}), the degree of improvement in gastric hemorrhagic lesions by injection of JP-1366 and fumarate vonosine is basically equivalent. **CONCLUSION** JP-1366 for injection treats hemorrhagic gastric ulcers by inhibiting gastric acid secretion, and its effects in inhibiting gastric acid and

基金项目：广东省科技计划项目（2022B1212020007）

#共同第一作者：杨璐，博士，研究方向：新药药理毒理评价；马冠男，硕士，研究方向：新药制剂开发　　***共同通信作者：**付龙，博士，研究方向：新药研发与分析，E-mail：holluhn@163.com；谌红丹，硕士，研究方向：新药注册法规研究，E-mail：holiday.shen@foxmail.com

improving gastric hemorrhagic lesions are superior to those of omeprazole sodium. At the same dose, the improvement of bleeding lesions is equivalent to that of vonoprazan fumarate.

KEYWORDS: JP-1366 for injection; P-CAB; gastric acid secretion; hemorrhagic gastric ulcer; omeprazole sodium; vonoprazan fumarate

急性非静脉曲张性上消化道出血(acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)指屈氏韧带以上消化道非静脉曲张性疾病引起的出血,年发病率19.4~67.0/10万[1,2],是消化系统最常见的急症之一。我国1项回顾性大宗病例分析[3]显示,消化性溃疡出血是上消化道出血的最主要原因(52.7%)。

消化性溃疡出血发生的机制为胃酸及胃蛋白酶侵袭溃疡基底部血管,而高胃酸是溃疡发生出血的重要致病因素。溃疡出血时,溃疡黏膜中的纤维蛋白溶解活性显著增强,从而使血凝块易于溶解[4,5]。延长胃内pH>6的持续时间可显著降低溃疡黏膜中的纤维蛋白溶解活性,稳定血凝块,有利于止血,这也是抑酸药用于治疗消化性溃疡出血有效的主要机制[6,7]。

钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium ion competitive acid blocker, P-CAB)作为一种新型的质子泵抑制剂,其通过与壁细胞中的H^+/K^+-ATP酶发生可逆、快速和有效的离子结合,抑制胃液分泌,阻止H^+和K^+交换,从而阻断在胃中形成胃酸[8]。与现有的质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)不同,P-CAB能够对质子泵进行可逆性抑制,无需激活胃液分泌,在静息状态下即可抑制质子泵,并能够在给药后立即实现完全抑制,其起效快、作用持久、夜间能够有效抑制胃酸分泌,有望获得较好的治疗效果[9,10]。

JP-1366是一种新型P-CAB,片剂用于反流性食管炎患者的治疗,于2024年4月在韩国获批上市。注射用JP-1366是在JP-1366片剂基础上开发的改良型制剂,静脉注射剂型血药浓度达峰快、暴露高,适合用于消化性溃疡出血的临床治疗。本研究采用组胺刺激胃酸分泌模型直接评价受试化合物的抑酸作用,2种出血性胃溃疡模型:阿司匹林致胃溃疡模型(模拟消化道粘膜保护能力下降的溃疡类型)和水浸束缚模型(模拟应激导致胃酸和胃蛋白酶等分泌失调而形成的溃疡类型)[11],用于评价JP-1366对出血性胃溃疡的治疗作用,并选择富马酸伏诺拉生和奥美拉唑钠注射剂作为对照药进行疗效对比。

1 材料

1.1 仪器

数码相机(型号:EOS 80D EF-S 18-200 IS,购自Canon)。

1.2 药物与试剂

注射用JP-1366(丽珠集团丽珠医药研究所提供,批号:032Z231226-1)、富马酸伏诺拉生(山东诚汇双达药业有限公司,批号:083220803,纯度:99.4%)、注射用奥美拉唑钠(AstraZeneca,批号:2207909)、组胺(aladdin,批号:I2224334)、阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,批号:BJ74862)、甲基纤维素(aladdin,批号:F23161471)、灭菌注射用水(安徽双鹤药业有限责任公司,批号:23081201A)、氯化钠注射液(浙江天瑞药业有限公司,批号:123010203)。

1.3 实验材料

pH 0.50~5.00、pH 5.50~9.00精密试纸(杭州试三科技有限公司)。

1.4 实验动物

雄性SD大鼠,SPF级,80只,体质量(180±20)g,质量合格证号:20220004044664,生产许可证号:SCXK(沪)2022-0004,使用许可证号:SYXK(沪)2020-0038;雄性SD大鼠,SPF级,80只,体质量(190±20)g,质量合格证号:20220004042997,生产许可证号:SCXK(沪)2022-0004,使用许可证号:SYXK(沪)2020-0038;雄性SD大鼠,SPF级,80只,体质量(190±20)g,质量合格证号:20220004042996,生产许可证号:SCXK(沪)2022-0004,使用许可证号:SYXK(沪)2020-0038,均购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,于上海美迪西生物医药股份有限公司适应喂养4 d。动物房温度20 ℃~25 ℃,湿度40%~70%,12 h明暗交替。动物每笼5只饲养,每周更换2次垫料(玉米芯垫料,苏州垅川商贸有限公司)。实验通过上海美迪西生物医药有限股份有限公司动物委员会批准(伦理号:LZB2321P_P002、LZB2321P_P003、LZB2321P_P001)。

2 方法

2.1 阳性药配制

1支注射用奥美拉唑钠(40 mg/支)加5 mL氯化钠注射液溶解,取2 mL该药液用氯化钠注射液稀释至20 mL,配制成0.8 mg·mL^{-1}溶液,0.22 μm微孔滤膜过滤,临用现配。称取富马酸伏诺拉生5 mg,加入25 mL的0.5%MC超声溶解至澄清溶液,浓度为0.2 mg·mL^{-1},0.22 μm微孔滤膜过滤,临用现配。

2.2 受试物配制

1瓶注射用JP-1366(20 mg/瓶)加4 mL注射用水完全溶解,西林瓶中溶液倒入100 mL容量瓶,4 mL氯化钠注射液荡洗西林瓶,荡洗后溶液倒入容量瓶,重复至少4次,加氯化钠注射液定容至100 mL,0.22 μm微孔滤膜过滤得0.2 mg·mL^{-1}注射用JP-1366溶液A,临用现配。分别吸取溶液A 10、5、2.5 mL,加入氯化钠注射液至20 mL,配制成0.1、0.05、0.025 mg·mL^{-1}的注射用JP-1366溶液,0.22 μm微孔滤膜过滤,临用现配。

2.3 造模剂配制

称取组胺312.5 mg(312.5 mg×96%=300 mg),50 mL生理盐水振荡混匀,得6 mg·mL^{-1}组胺溶液。60片阿司匹林肠溶片(100 mg/片)研钵碾碎,加水研磨,定容至100 mL混悬液,浓度为60 mg·mL^{-1}。

2.4 大鼠组胺诱导合并幽门结扎模型抑酸作用实验

2.4.1 动物分组 动物适应性喂养后,选取健康状况良好且体质量合格的80只雄性SD大鼠完全随机分成8组,每组10只。分别为未造模Control组(G1),Model组(G2),阳性药注射用奥美拉唑钠给药组(G3,4 mg·kg^{-1}),受试物注射用JP-1366给药组(G4-G7,1、0.5、0.25、0.125 mg·kg^{-1}),阳性药富马酸伏诺拉生给药组(G8,1 mg·kg^{-1})。

2.4.2 造模与治疗 各组大鼠(含Control组)禁食不禁水24 h,禁食后的大鼠单次经尾静脉给予相应药物治疗,给药后1 h异氟烷麻醉动物,常规消毒,开腹结扎幽门与十二指肠连结处,术后禁食禁水。1 h后除Control组外,动物皮下注射组胺溶液(30 mg·kg^{-1},5 mL·kg^{-1})。皮下注射组胺3 h后,动物吸入过量CO_2进行安乐死,开腹结扎贲门取全胃,剪开收集胃内容物离心10 min(3 000 r·min^{-1}),收集上清液,计量液体体积V,用精密pH试纸测量胃液pH值。酸碱滴定法测量胃酸浓度并计算胃液总酸度:取1 mL胃液上清液,使用0.1 mol·L^{-1}的NaOH滴定得出胃酸浓度C,计算出胃液总酸度A=C×V。

2.5 水浸拘束法致大鼠出血性胃溃疡模型

2.5.1 动物分组 参照“2.4.1”项下的分组方式。

2.5.2 造模与治疗 各组大鼠禁食不禁水24 h,禁食后的大鼠单次经尾静脉给予相应药物治疗,给药后1 h将各组大鼠(除Control组)固定在筛状金属板上,60°倾斜浸于水温(18±1)℃的水槽中,水面没过剑突处。水浸12 h后取出动物,用CO_2安乐处死,开腹结扎胃贲门并夹闭幽门,摘取全胃,测定胃内pH值。经腺胃部向胃体内注入1%甲醛溶液8 mL,结扎幽门,取出胃后即放入1%甲醛溶液中固定,30 min后沿胃大弯剖开,生理盐水冲洗干净胃内容物,平铺后观察并拍摄胃全景照片,测定大鼠胃黏膜的溃疡指数,计算出血性病灶面积和出血性病灶抑制率,实验结束后将胃组织固定于福尔马林溶液中待做病理。

2.5.3 监测溃疡指数 条索状损伤长度>1 mm者,测量其长度,每毫米计1分;若其宽度>1 mm,将计分按宽度的毫米数加倍;长度<1 mm计0.5分,将计分相加得出该动物的溃疡指数。

2.5.4 溃疡抑制率计算 受损大鼠胃粘膜将呈现为条索状充血,纵横交错、粗细不一,拍照后使用Image J软件计算其溃疡面积。溃疡抑制率% =(模型组溃疡面积-给药组溃疡面积)/模型组溃疡面积×100%。

2.6 阿司匹林致大鼠出血性胃溃疡模型

2.6.1 动物分组 参照“2.4.1”项下的分组方式。

2.6.2 造模与治疗 各组大鼠禁食不禁水24 h,禁食后的大鼠单次经尾静脉给予相应药物治疗,给药后1 h,除Control组(G1)外,G2~G8组大鼠经口灌胃给予300 mg·kg^{-1}阿司匹林溶液造模,造模4 h后,CO_2过量吸入处死动物,剪开腹腔结扎胃贲门并夹闭幽门,摘取全胃,测定胃内pH值。经腺胃部向胃体内注入一定量的甲醛溶液,结扎幽门,取出胃后即放入甲醛溶液中固定,一定时间后沿胃大弯剖开,生理盐水冲洗干净胃内容物,观察并测定大鼠胃黏膜的溃疡指数,并拍摄胃全景照片;平铺后计算溃疡面积和溃疡抑制率;胃组织采用福尔马林固定后待做H&E染色并进行组织病理学观察。

2.6.3 监测溃疡指数 参照“2.5.3”项下的方法。

2.6.4 溃疡抑制率计算 参照“2.5.4”项下的方法。

2.7 统计学处理方法

实验大鼠胃溃疡面积使用ImageJ软件进行统计计算;实验数据以均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,数据

异常值剔除标准：1组测定值中与平均值的偏差超过2倍标准差的测定值；数据使用GraphPad Prism 8进行统计学分析、作图，3组或多组间比较使用One/Two way ANOVA，多组间比较后两两组间比较采用Tukey检验，$P<0.05$认为是有显著性差异。

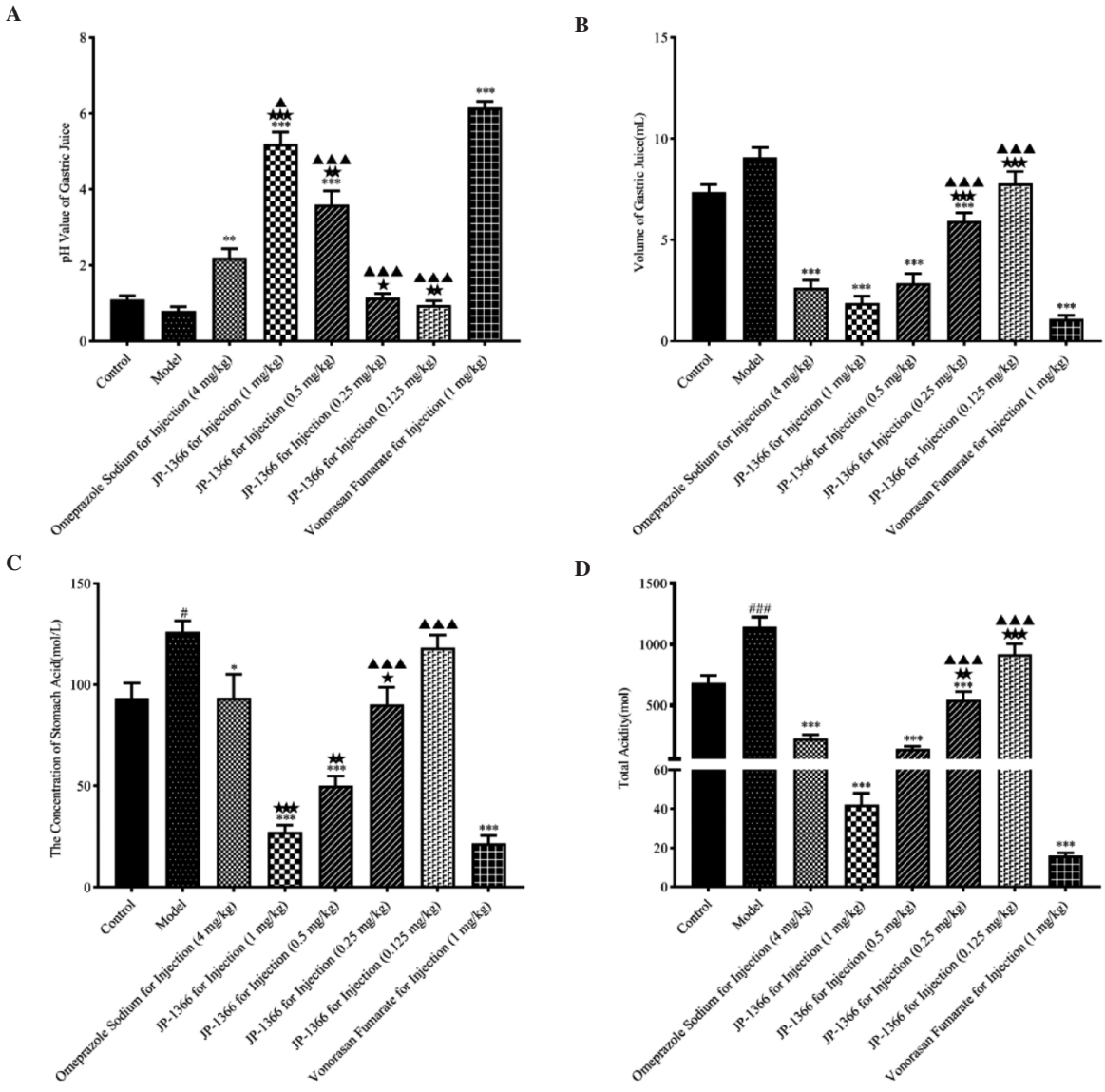
3 结果

3.1 注射用JP-1366对组胺诱导合并幽门结扎模型大鼠的抑酸作用

研究结果如图1所示，单次静脉注射不同剂量的注射用JP-1366可不同程度升高模型大鼠胃液pH，减少模型大鼠胃液体积，有效降低模型大鼠胃酸浓度、胃液总酸度，且4个剂量组呈现良好的量-效关系。注射用JP-1366在0.5、1 mg·kg^{-1}剂量下对升高模型大鼠胃液pH的作用（pH=3.60，$P<0.001$、pH=5.30，$P<0.001$）显著优于4 mg·kg^{-1}的注射用奥美拉唑钠（pH=2.20，$P<0.01$）；同剂量（1 mg·kg^{-1}）下，注射用JP-1366与富马酸伏诺拉生基本等效。

3.2 注射用JP-1366对水浸拘束法致胃溃疡大鼠胃液pH的影响

如表1所示，注射用奥美拉唑钠（4 mg·kg^{-1}）、富马酸伏诺拉生（1 mg·kg^{-1}）、不同剂量的注射用JP-



注：A.胃液pH值；B.胃液体积；C.胃酸浓度；D.胃液总酸度。每个样本均检测3次。与对照组相比，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#\#}P<0.001$；与模型组相比，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$；与注射用奥美拉唑钠（4 mg·kg^{-1}）相比，$^{\star}P<0.05$，$^{\star\star}P<0.01$，$^{\star\star\star}P<0.001$；与注射用富马酸伏诺拉（1 mg·kg^{-1}）相比，$^{\blacktriangle}P<0.05$，$^{\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle}P<0.001$。

图1 注射用JP-1366对组胺诱导合并幽门结扎胃酸分泌模型大鼠的胃液pH值、胃液体积、胃酸浓度及总酸度的影响（n=10，$\bar{x}\pm s$）

表1　单次静脉注射JP-1366对水浸拘束法致胃溃疡大鼠胃液pH的影响（$\bar{x}\pm s$）

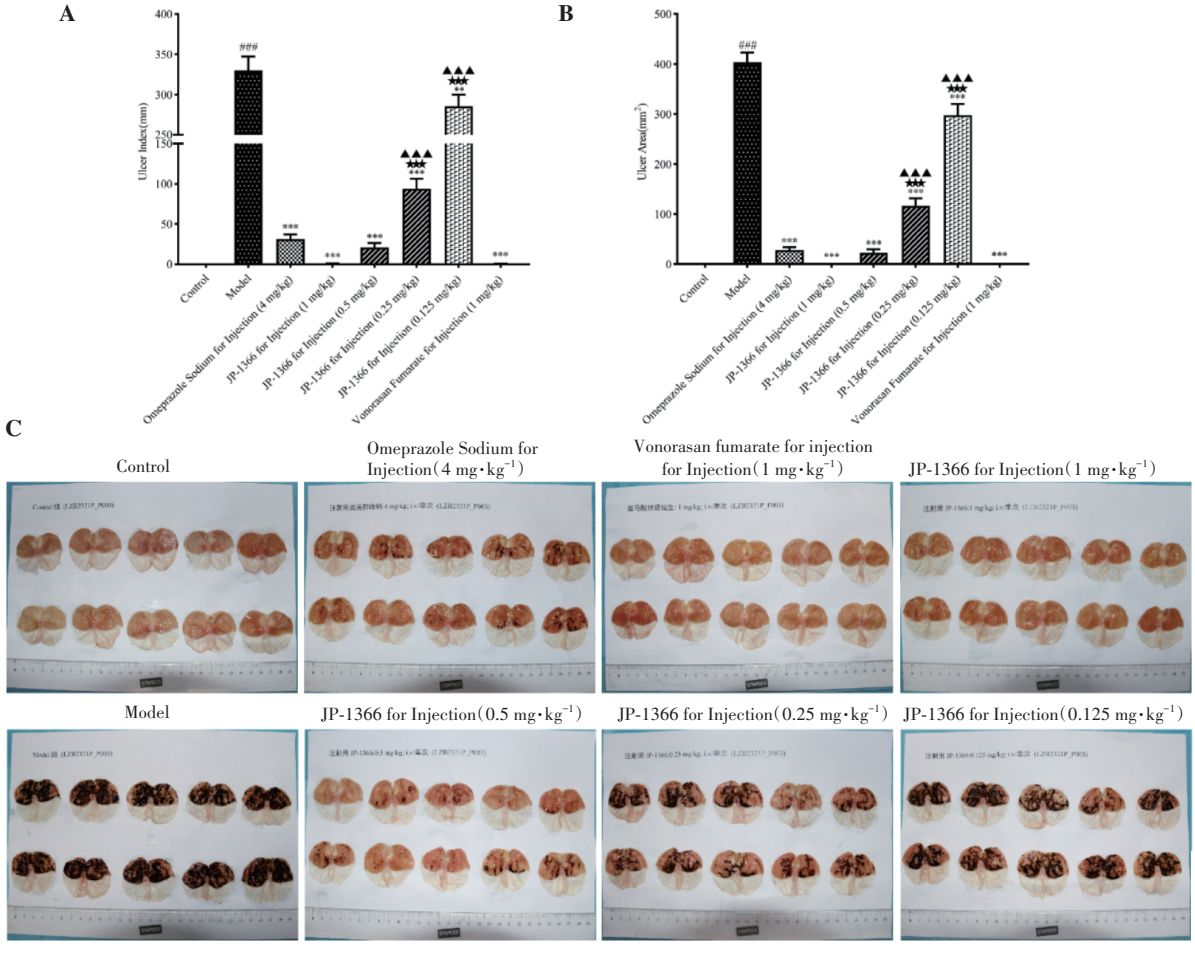
组别	胃液pH值
对照组/(G1)	1.75±0.72
模型组/(G2)	2.56±0.17
注射用奥美拉唑钠(4 mg·kg^{-1})/(G3)	6.89±0.49***
注射用JP-1366(1 mg·kg^{-1})/(G4)	7.25±0.63***
注射用JP-1366(0.5 mg·kg^{-1})/(G5)	6.85±0.71***
注射用JP-1366(0.25 mg·kg^{-1})/(G6)	4.70±1.74***★★★▲▲▲
注射用JP-1366(0.125 mg·kg^{-1})/(G7)	4.40±1.84**★★★▲▲▲
注射用富马酸伏诺拉生(1 mg·kg^{-1})/(G8)	8.22±0.26***

注：与模型组相比，$^{***}P<0.001$，$^{**}P<0.01$；与注射用奥美拉唑钠(4 mg·kg^{-1})相比，★★★$P<0.001$；与富马酸伏诺拉生(1 mg·kg^{-1})相比，▲▲▲$P<0.001$。模型组(G2)的8号大鼠、注射用奥美拉唑钠(G3，4 mg·kg^{-1})的4号大鼠、注射用JP-1366(G7，0.125 mg·kg^{-1})的2号大鼠的胃液pH值均为标准偏差的2倍，视为异常数值，未纳入数据统计。

1366单次静脉注射均可使模型大鼠胃液pH显著升高（$P<0.001$或$P<0.01$）；且注射用JP1366显示良好的量-效关系。0.5 mg·kg^{-1}的注射用JP-1366对升高模型大鼠胃液pH的作用与4 mg·kg^{-1}的注射用奥美拉唑钠基本等效；同等剂量下（1 mg·kg^{-1}），注射用JP-1366与富马酸伏诺拉生对升高模型大鼠胃液pH的作用相当。

3.3　注射用JP-1366对水浸拘束法致胃溃疡大鼠胃部出血和组织病变的影响

如图2所示，单次静脉注射注射用奥美拉唑钠(4 mg·kg^{-1})、富马酸伏诺拉生(1 mg·kg^{-1})均可有效抑制模型大鼠胃部出血、改善胃组织病变程度，使模型大鼠胃溃疡指数、溃疡面积显著减少（$P<0.001$），其溃疡抑制率分别高达92.98%、99.99%；注射用JP-1366在0.125、0.25、0.5、1 mg·kg^{-1}剂量下单次静脉注射均可有效改善模型大鼠胃组织病变程度，其溃疡指数、溃疡面积显著降低（$P<0.01$或$P<0.001$），溃疡抑制率分别为26.30%、71.08%、94.30%、99.95%，呈现良好的量-效关系。



注：A.溃疡指数；B.溃疡面积；C.大鼠胃部照片。与对照组相比，$^{###}P<0.001$；与模型组相比，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$；与注射用奥美拉唑钠(4 mg·kg^{-1})相比，★★★$P<0.001$；与注射用富马酸伏诺拉生(1 mg·kg^{-1})相比，▲▲▲$P<0.001$。

图2　单次静脉注射JP-1366对水浸拘束法诱导胃溃疡大鼠溃疡指数、溃疡面积的影响

组织病理学结果（表2和图3）显示，单次静脉注射注射用奥美拉唑钠（4 mg·kg^{-1}）、富马酸伏诺拉生（1 mg·kg^{-1}）、不同剂量的注射用JP-1366均可有效减轻模型动物胃组织黏膜上皮糜烂、色素沉着等病变程度，其病理综合评分均显著降低（P<0.001或P<0.01），且注射用JP-1366显示良好的量-效关系。0.5 mg·kg^{-1}的注射用JP-1366对改善水浸拘束法诱发的出血性胃溃疡大鼠胃部出血与组织病变的程度与4 mg·kg^{-1}的注射用奥美拉唑钠相当；同等剂量（1 mg·kg^{-1}）下，注射用JP-1366与富马酸伏诺拉生基本等效。

3.4 注射用JP-1366对阿司匹林致胃溃疡大鼠胃液pH值的影响

如表3所示，注射用奥美拉唑钠（4 mg·kg^{-1}）、富马酸伏诺拉生（1 mg·kg^{-1}）、不同剂量的注射用JP-166单次静脉注射均可使模型大鼠胃液pH显著升高（P<0.01）；且注射用JP-1366呈现良好的量-效关系。0.5 mg·kg^{-1}的注射用JP-1366对升高模型大鼠胃液pH的作用与4 mg·kg^{-1}的注射用奥美拉唑钠基本等效；同等剂量下（1 mg·kg^{-1}），注射用JP-1366与富马酸伏诺拉生对升高模型大鼠胃液pH的作用相当。

3.5 注射用JP-1366对阿司匹林致胃溃疡大鼠胃部出血和组织病变的影响

如图4所示，单次静脉注射注射用奥美拉唑钠（4 mg·kg^{-1}）、富马酸伏诺拉生（1 mg·kg^{-1}）均可有效抑制模型大鼠胃部出血、改善胃组织病变程度，显著降低其胃溃疡指数、溃疡面积（P<0.001），其溃疡抑制率分别高达98.73%、100%。注射用JP-1366在0.125、0.25、0.5、1 mg·kg^{-1}剂量下单次静脉注射均可有效改善模型大鼠胃组织病变程度，其溃疡指数、溃疡面积显著降低（P<0.001），溃疡抑制率分别为67.09%、81.34%、99.77%、100%，且呈现良好的量-效关系。

组织病理学结果（表4和图5）显示，注射用奥美拉唑钠（4 mg·kg^{-1}）、富马酸伏诺拉生（1 mg·kg^{-1}）、注

表2　单次静脉注射JP-1366对水浸束缚法致胃溃疡大鼠胃组织粘膜上皮糜烂、色素沉着及综合评分的影响（n=10，$\bar{x}\pm s$）

组别	胃组织粘膜上皮糜烂	色素沉着	综合评分
对照组/（G1）	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
模型组/（G2）	1.20±0.79$^{\#\#\#}$	1.50±0.85$^{\#\#\#}$	2.70±1.42$^{\#\#\#}$
注射用奥美拉唑钠（4 mg·kg^{-1}）/（G3）	0.10±0.32**	0.10±0.32***	0.20±0.42***
注射用JP-1366（1 mg·kg^{-1}）/（G4）	0.00±0.00***	0.00±0.00***	0.00±0.00***
注射用JP-1366（0.5 mg·kg^{-1}）/（G5）	0.30±0.48**	0.10±0.32***	0.40±0.70***
注射用JP-1366（0.25 mg·kg^{-1}）/（G6）	0.50±0.53	0.60±0.52**	1.10±0.88***★★▲▲▲
注射用JP-1366（0.125 mg·kg^{-1}）/（G7）	0.70±0.48	0.90±0.57★▲▲	1.60±0.84**★★★▲▲▲
注射用富马酸伏诺拉生（1 mg·kg^{-1}）/（G8）	0.00±0.00***	0.00±0.00***	0.00±0.00***

注：与对照组相比，$^{\#\#\#}P$<0.001；与模型组相比，$^{**}P$<0.01，$^{***}P$<0.001；与注射用奥美拉唑钠（4 mg·kg^{-1}）相比，★P<0.05，★★P<0.01，★★★P<0.001；与注射用富马酸伏诺拉生（1 mg·kg^{-1}）相比，▲▲P<0.01，▲▲▲P<0.001。

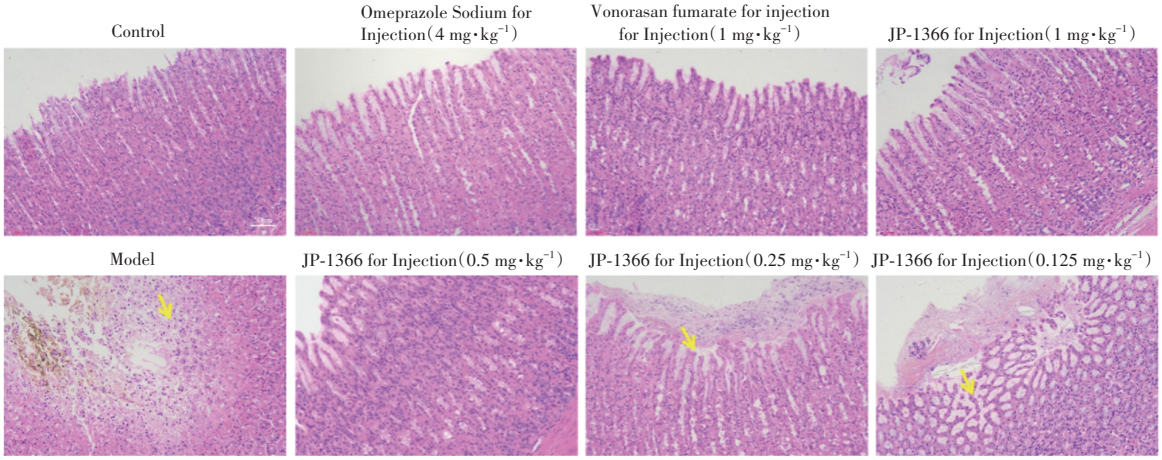


图3　单次静脉注射给予注射用JP-1366对水浸拘束法致胃溃疡大鼠胃组织病理切片（H&E染色，20×）

表3　单次静脉注射JP-1366对阿司匹林致胃溃疡大鼠胃液pH值的影响（$\bar{x}\pm s$）

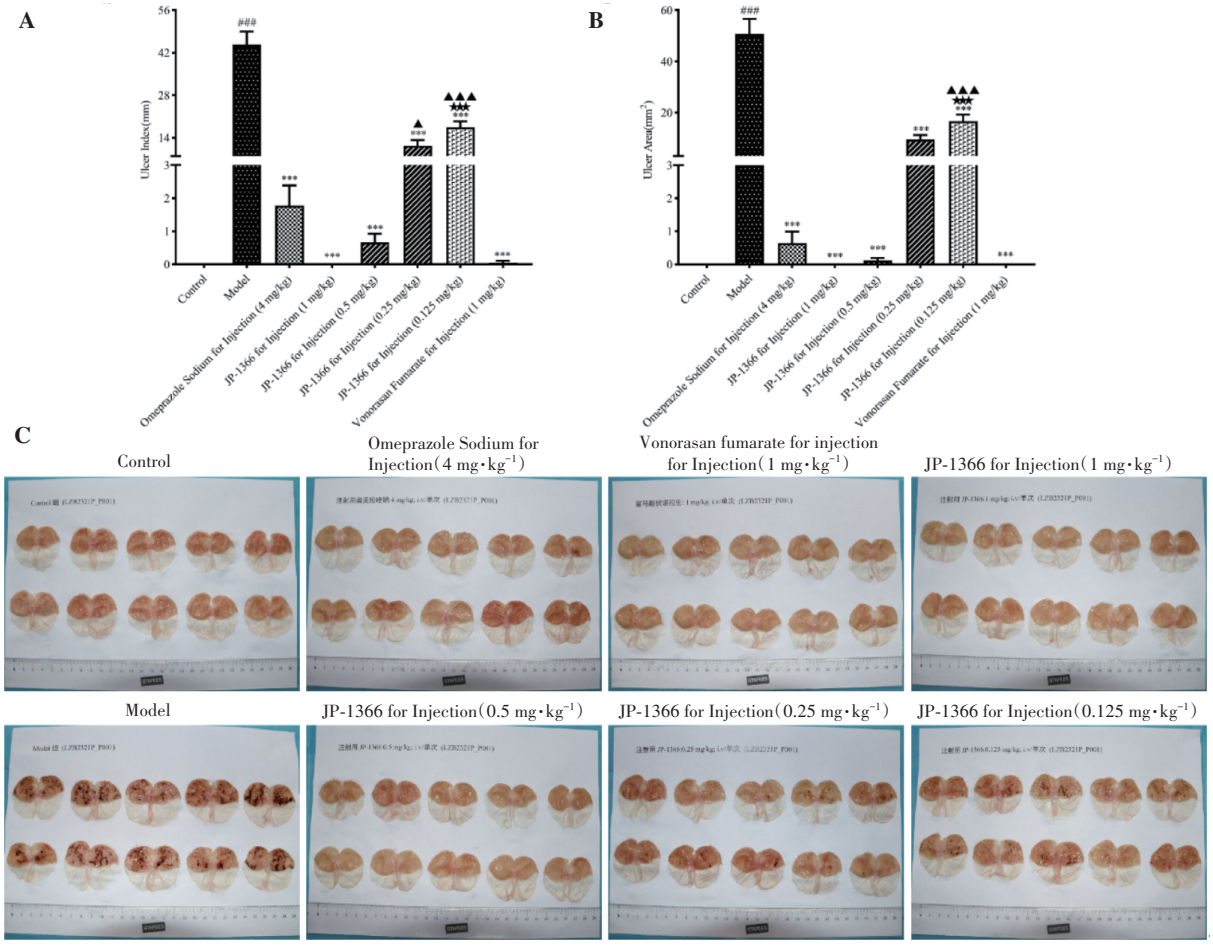
组别	胃液pH值
对照组/（G1）	1.70±0.42
模型组/（G2）	2.10±0.32
注射用奥美拉唑钠（4 mg·kg^{-1}）/（G3）	3.75±1.01**
注射用JP-1366（1 mg·kg^{-1}）/（G4）	5.75±0.75***★★★
注射用JP-1366（0.5 mg·kg^{-1}）/（G5）	3.85±1.16***▲▲▲
注射用JP-1366（0.25 mg·kg^{-1}）/（G6）	2.70±0.54▲▲▲
注射用JP-1366（0.125 mg·kg^{-1}）/（G7）	2.44±0.53★★▲▲▲
注射用富马酸伏诺拉生（1 mg·kg^{-1}）/（G8）	6.45±0.90***

注：与模型组相比，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$；与注射用奥美拉唑钠（4 mg·kg^{-1}）相比，★★$P<0.01$，★★★$P<0.001$；与注射用富马酸伏诺拉生（1 mg·kg^{-1}）相比，▲▲▲$P<0.001$。注射用JP-1366（G7，0.125 mg·kg^{-1}）的1号大鼠胃液pH值为标准偏差的2倍，视为异常数值，未纳入数据统计。

射用JP-1366（0.25、0.5、1 mg·kg^{-1}）组动物的急性胃黏膜损伤病变在发病率和病变程度上均有明显减少或降低，均可使模型大鼠胃黏膜糜烂、胃黏膜充血、色素沉着等病变程度明显减轻（$P<0.001$）；0.125 mg·kg^{-1}的注射用JP-1366亦可一定程度的减轻模型大鼠胃黏膜充血，但与Model组相比未出现统计学差异。4个剂量的注射用JP-1366对减轻模型大鼠胃组织病变程度显示出量-效关系。0.5 mg·kg^{-1}的注射用JP-1366对改善模型大鼠胃组织病变程度与4 mg·kg^{-1}的注射用奥美拉唑钠相当；同等剂量下（1 mg·kg^{-1}），注射用JP-1366与富马酸伏诺拉生对改善模型大鼠胃组织病变程度基本等效。

4　讨论

急性非静脉曲张性出血最常见的病因包括胃十二指肠消化性溃疡、上消化道肿瘤、应激性溃疡、急慢性上消化道黏膜炎症，其他原因有贲门黏膜撕裂综合征、上消化道动静脉畸形、Dieulafoy病变等[6]。我国急性非静脉曲张性上消化道出血病因主要包括消化性溃疡（56.6%）、急性胃黏膜病变



注：A.溃疡指数；B.溃疡面积；C.大鼠胃部照片。与对照组相比，$^{###}P<0.001$；与模型组相比，$^{***}P<0.001$；与注射用奥美拉唑钠（4 mg·kg^{-1}）相比，★★★$P<0.001$；与注射用富马酸伏诺拉生（1 mg·kg^{-1}）相比，▲$P<0.01$，▲▲▲$P<0.001$。

图4　单次静脉注射JP-1366对阿司匹林致胃溃疡大鼠溃疡指数、溃疡面积的影响

表4　单次静脉注射JP-1366对阿司匹林致胃溃疡大鼠胃组织粘膜上皮糜烂、色素沉着及综合评分的影响（n=10，$\bar{x}\pm s$）

组别	胃组织粘膜上皮糜烂	色素沉着	综合评分
对照组/(G1)	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
模型组/(G2)	1.20±0.79$^{\#\#\#}$	1.50±0.85$^{\#\#\#}$	2.70±1.42$^{\#\#\#}$
注射用奥美拉唑钠(4 mg·kg^{-1})/(G3)	0.10±0.32**	0.10±0.32***	0.20±0.42***
注射用JP-1366(1 mg·kg^{-1})/(G4)	0.00±0.00***	0.00±0.00***	0.00±0.00***
注射用JP-1366(0.5 mg·kg^{-1})/(G5)	0.30±0.48**	0.10±0.32***	0.40±0.70***
注射用JP-1366(0.25 mg·kg^{-1})/(G6)	0.50±0.53	0.60±0.52**	1.10±0.88***★★▲▲▲
注射用JP-1366(0.125 mg·kg^{-1})/(G7)	0.70±0.48	0.90±0.57★▲▲	1.60±0.84**★★★▲▲▲
注射用富马酸伏诺拉生(1 mg·kg^{-1})/(G8)	0.00±0.00***	0.00±0.00***	0.00±0.00***

注：与对照组相比，$^{\#\#\#}P$<0.001；与模型组相比，$^{**}P$<0.01，$^{***}P$<0.001；与注射用奥美拉唑钠（4 mg·kg^{-1}）相比，★P<0.05，★★★P<0.001；与注射用富马酸伏诺拉生（1 mg·kg^{-1}）相比，▲▲P<0.01，▲▲▲P<0.001。

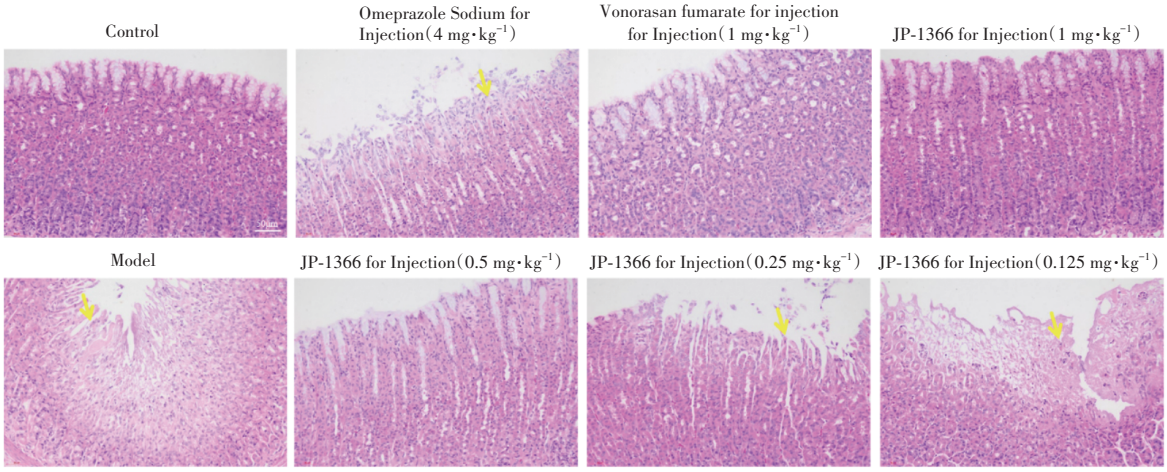


图5　单次静脉注射JP-1366对阿司匹林致出血性胃溃疡大鼠胃组织病理切片（H&E染色）的影响

（13.6%）、恶性肿瘤（13.2%）以及其它病因（16.6%）等[12,13]。急性非静脉曲张性上消化道出血临床常用药物包括PPI和H2受体拮抗剂[14]。PPI是目前首选的抑酸药物，PPI是目前首选的抑酸药物，同时内镜检查前应用PPI可降低内镜下高风险的出血征象和内镜干预需要[15]。但PPI制剂存在不可逆地使（H^+/K^+-ATP）的活性形式失活、需胃酸活化、受CYP2C19基因多态性影响、半衰期较短、夜间易突破等问题[8]。因此开发新型的P-CAB注射剂用于消化道出血治疗可有效解决上述问题，目前国内外尚无P-CAB静脉注射剂上市。

过往研究已经证明JP-1366可通过抑制H^+/K^+-ATP酶活性发挥抑酸作用，体外研究结果显示JP-1366和富马酸伏诺拉生（代号：TAK-438）对H^+/K^+-ATP酶的半数抑制浓度（IC_{50}）分别为16.7和22.5 nmol·L^{-1}，且抑制作用呈剂量依赖性。然而，在10 μmol·L^{-1}浓度下，JP-1366和TAK-438对的Na^+/K^+-ATP酶的抑制率分别为4.2%和8.0%，表明其对Na^+/K^+-ATP酶活性的影响可忽略不计[16]。说明JP-1366是H^+/K^+-ATP酶的选择性抑制剂。非临床和临床研究结果均表明口服JP-1366可有效提高胃内pH，治疗胃食管反流[16,17]，且受CYP2C19基因多态性影响小[18]。在JP-1366片剂基础上开发的改良型制剂注射用JP-1366，因剂型优势可以快速起效、吸收完全，适合临床消化道出血的急性治疗。

临床前的药效研究中，选择组胺刺激胃酸分泌模型用以直接评价受试化合物的抑酸作用。此外选择了2种大鼠消化道出血模型以研究注射用JP-1366对消化道出血的治疗作用。阿司匹林致胃溃疡模型可以模拟消化道粘膜保护能力下降导致的溃疡，在该动物模型中，单次静脉注射给予不同剂量的注射用JP-1366可不同程度升高模型大鼠胃液pH，有效改善模型大鼠胃组织病变，其溃疡指数、溃疡面积显著降低，溃疡抑制率分别高达67.09%、81.34%、99.77%、100%。水浸束缚模型可以模拟应激导致胃酸和胃蛋白酶等分泌失调而形成的溃疡，在该模型中，单次静脉注射给予不同剂量的注射用JP-1366均可不同程度升高模型大鼠胃液pH，有效

改善模型大鼠胃组织病变程度，其溃疡指数、溃疡面积显著降低，溃疡抑制率分别高达26.30%、71.08%、94.30%、99.95%。

以上结果显示，注射用JP-1366可有效升高模型大鼠的胃内pH，进而发挥对胃溃疡的治疗作用，改善病灶的出血情况。静脉注射JP-1366较低剂量（0.125 mg·kg^{-1}）即可发挥抑制胃酸分泌进而减轻胃溃疡的效果，0.5 mg·kg^{-1}给药剂量即和4 mg·kg^{-1}静脉注射给药奥美拉唑钠药效相当，甚至更优。同剂量（1 mg·kg^{-1}）注射给药时，JP-1366和富马酸伏诺拉生的药效基本相当。说明JP-1366有潜力用于治疗消化性溃疡出血的患者。目前JP-1366已进入临床Ⅰ期，并且在健康人的临床试验中证明了其抑制胃酸水平的潜力，说明临床前的药效试验有力地指征了其临床药效水平。该结果具有一定的参考价值，但本品还需要继续深化研究，后续将结合动物的体内PK以及组织分布试验考察是否可以在不降低注射用JP-1366药效的前提下，减少给药频次，改善临床的用药依从性。此开发策略可以改善临床消化道出血的用药需求，对改善临床用药场景具有一定意义。

参考文献：

[1] Lanas A, Dumonceau J M, Hunt R H, *et al*. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding[J].Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18020.

[2] 中国中西医结合学会消化内镜学专业委员会非静脉曲张性消化道出血专家委员会.急性非静脉曲张性上消化道出血中西医结合诊治共识（2019年）[J].中国中西医结合杂志, 2019, 39(11): 1296-1302.

[3] 王锦萍, 崔毅, 王锦辉, 等.上消化道出血15年临床流行病学变化趋势[J].中华胃肠外科杂志, 2017, 20(4): 425-431.

[4] 中华消化杂志编辑委员会.消化性溃疡诊断与治疗共识意见（2022年，上海）[J].中华消化杂志, 2023, 43(3): 176-192.

[5] 周慧英, 邓红雨, 康瑞萍, 等.孜然枯茗醛对实验性胃溃疡大鼠胃黏膜的保护作用[J].中国药理学通报, 2023, 39(5): 946-952.

[6]《中华内科杂志》编辑部,《中华医学杂志》编辑部,《中华消化杂志》编辑部, 等.急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南（2018年，杭州）[J].中华消化内镜杂志, 2019, 36(2): 77-85.

[7] 中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师委员会, 中国抗癌协会胃癌专业委员会.中国消化外科抑酸药物规范化使用的临床实践指南（2022版）[J].中华胃肠外科杂志, 2022, 25(11): 933-946.

[8] 王耀振, 徐灿, 吕顺莉, 等.钾离子竞争性酸阻滞剂的药学特征研究进展[J].药学实践与服务, 2024, 42(7): 278-284.

[9] 吕昂, 李明, 谭诗云.伏诺拉生的临床应用研究进展[J].胃肠病学和肝病学杂志, 2023, 32(3): 316-320.

[10] Inatomi N, Matsukawa J, Sakurai Y, *et al*. Potassium-competitive acid blockers: advanced therapeutic option for acid-related diseases [J]. Pharmacol Ther, 2016, 168: 12-22.

[11] 夏德尧, 黄晟哲, 赵依如, 等.蛇菰多糖对大鼠乙酸型胃溃疡的治疗作用及机制[J].中国药理学通报, 2023, 39(1): 193-199.

[12] 王海燕, 顿晓熠, 柏愚, 等.中国上消化道出血的临床流行病学分析[J].中华消化内镜杂志, 2013, 30(2): 83-86.

[13] 利亭婷, 祝赫, 赵利娜, 等.注射用艾普拉唑治疗消化性溃疡出血低危患者的药物经济学评价[J].医药导报, 2025, 44(5): 758-763.

[14] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会急诊医学分会, 全军急救医学专业委员会, 等.急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识（2020版）[J].中华急诊医学杂志, 2021, 30(1): 15-24.

[15] Sreedharan A, Martin J, Leontiadis G I, *et al*. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding[J].Cochrane Database Syst Rev, 2010, 2010(7): CD005415.

[16] Ku J M, Cho J H, Kim K, *et al*. JP-1366: A novel and potent potassium-competitive acid blocker that is effective in the treatment of acid-related diseases[J].Pharmacol Res Perspect, 2023, 11(3): e01090.

[17] Hwang I, Ji S C, Oh J, *et al*. Randomised clinical trial: Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of zastaprazan (JP-1366), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy subjects[J].Aliment Pharmacol Ther, 2023, 57(7): 763-772.

[18] Lee M S, Lee J, Pang M, *et al*. *In vitro* metabolism and transport characteristics of zastaprazan [J]. Pharmaceutics, 2024, 16(6): 799.

（收稿日期：2025-06-25；在线出版日期：2026-03-02）