

关苍术正丁醇萃取物的抗溃疡作用研究

延边医学院药理教研室(延吉 133000)

朴世浩* 朴惠善** 金德男 曲香芝

张铁元 蒋 革 白永淑 金惠英

摘 要 用 6 种大鼠胃溃疡模型观察了关苍术正丁醇萃取物的抗溃疡作用及其作用机理。实验结果,关苍术正丁醇萃取物对醋酸型、幽门结扎型、酒精型及消炎痛型胃溃疡均有明显的对抗作用,而对应激型和利血平型胃溃疡的形成则无对抗作用;关苍术正丁醇萃取物 0.18g/kg 组还能明显地提高胃液中的 PGE_2 含量($P<0.05$),降低胃液的总酸度($P<0.01$),游离酸度($P<0.05$)和胃蛋白酶活性($P<0.05$)。因此,其作用机理可能与增加胃内的 PGE_2 含量,改善溃疡病灶血循环和促进 DNA、RNA 及蛋白质的合成有关。

关键词 关苍术 胃溃疡 醋酸 消炎痛 前列腺素 应激

关苍术(*Atractylodes japonica* Koidz. ex Kitam.)又名东苍术,为菊科植物,全草性味辛苦、温,功能健脾、燥湿、解郁、辟秽^[1]。在我国东北地区,朝鲜及日本等国把关苍术当作正统苍术,在民间广泛应用于胃溃疡,慢性胃炎等消化系统疾病的治疗。关苍术正丁醇萃取物是其干燥根茎乙醇提取物的正丁醇萃取部分(简称 NEG)。到目前为止,尚未见到国内外有关 NEG 抗实验性胃溃疡及其作用机理的研究报道。因此,本文较系统地观察了 NEG 抗大鼠急、慢性胃溃疡的作用,并对其作用机理作了初步探讨。

1 材料

1.1 动物:Wistar 大鼠,体重 200~250g,雌雄兼用。由延边医学院实验动物科提供。

1.2 药品:关苍术采集于吉林省汪清县,经本院中草药教研室肖慧中教授鉴定,由天然药物化学教研室提取。根茎入药,粉碎后经乙醇提取,回收乙醇后用水溶解,按极性顺次萃取。正丁醇萃取部分通过聚酰胺柱层析,用水洗脱部位备用。临床前先用吐温 80 溶解,然后用蒸馏水配成所需浓度。甲氰咪胍(cimetidine,简称 CT),江西赣江制药厂生产,临用时用蒸馏水配成所需浓度。利血平注射液,天津市人民制药厂生产。消炎痛粉,沈阳制药一厂生产。临用时,将其溶于 5% NaHCO_3 溶液中,再用蒸馏水稀释成所需浓度。

2 方法与结果

2.1 NEG 对醋酸型溃疡的影响:大鼠 40 只,雌雄各半,随机分为生理盐水、CT0.2g/kg、NEG0.09g/kg 和 0.18g/kg 共 4 组,每组 10 只。按 Takagi 法^[2]将 30%冰醋酸 0.02ml 注射至腺胃部前壁浆膜下。术后第 2 天开始每天上午 8 点和下午 5 点各 ig 给药 1 次,共给药 11d。第 12 天将大鼠拉断颈椎处死,剖腹结扎贲门和幽门后取胃,向胃内注入 1%甲醛溶液 10ml,将胃浸泡于 1%甲醛溶液中固定 15min(除实验 2.4 处,其余各实验的胃处理均同此法),然后沿胃大弯剪开胃,测量溃疡病灶的横径和竖径,以溃疡面积(mm^2)作为溃疡指数,并计算溃疡抑制率(=对照组溃疡指数-给药组溃疡指数/对照组溃疡指数 $\times 100\%$)。结果表明,NEG 对醋酸型溃疡有明显地促进愈合作用(见表 1)。

* Address: Piao Shihao, Department of Pharmacology, Yanbian Medical College, Yanji

** 天然药物化学教研室

表 1 NEG 对醋酸型溃疡的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	溃疡指数 (mm ²)	溃疡抑制率 (%)
NS	—	10	11.19±4.03	—
CT	0.20	10	4.25±0.61*	62.0
NEG	0.09	10	3.09±0.74*	72.4
NEG	0.18	10	2.65±0.75**	76.3

与 NS(生理盐水)比较 * $P<0.05$ ** $P<0.01$ (下同)

2.2 NEG 对消炎痛型溃疡的影响:大鼠 24 只,雌雄各半,随机分为生理盐水、NEG 0.09 g/kg 和 0.18g/kg 共 3 组,每组 8 只。第 1 次给药后禁食 48h,头两天每天上午 8 点和下午 5 点各 ig 给药 1 次,第 3 天上午 8 点给药后 30min,给大鼠 ip 消炎痛 40mg/kg,5h 后拉断颈椎处死。测量每只鼠腺胃部所有溃疡的长度(mm),以其总和作为该鼠的溃疡指数⁽³⁾,并计算溃疡抑制率。统计结果,生理盐水组、NEG 0.09g/kg 和 0.18g/kg 组的溃疡指数($\bar{x}\pm s$)分别为 33.19±9.5、28.61±7 和 13.89±6.77。NEG0.09g/kg 和 0.18g/kg 组的溃疡抑制率分别为:13.8%和 58.2%。NEG0.18g/kg 组的胃粘膜损伤程度明显轻于生理盐水组($P<0.001$)。

2.3 NEG 对应激型溃疡的影响:大鼠 24 只,雌雄各半,分组与给药剂量同实验 2.2。每天上午 8 点和下午 5 点各 ig 给药 1 次,第 5 次给药后 1h,在乙醚麻醉下将大鼠四肢绑

表 2 NEG 对幽门结扎大鼠胃液的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	胃液量 (ml)	游离酸度 (mmol/ml)	总酸度 (mmol/ml)	胃蛋白酶活性 (u)	PGE ₂ (μg)
NS	—	10	10.94±4.52	0.033±0.018	0.072±0.026	44.06±12.72	0.821±0.175
NEG	0.09	10	13.76±5.69	0.025±0.020	0.069±0.020	36.82±6.21	1.008±0.235
NEG	0.18	10	10.09±2.35	0.016±0.014*	0.042±0.014**	29.73±9.13*	1.370±0.583*

2.5 NEG 对酒精型溃疡的影响:大鼠 30 只,雌雄各半,分组与给药剂量同实验 2.2。每天上午 8 点和下午 5 点各 ig 给药 1 次,连续给药 10d,第 9 天上午 8 点给药后禁食 24h,第 10 天上午 8 点给药后 30min ig 无水乙醇 1ml/只,1h 后拉断颈椎处死⁽⁶⁾。测量每只鼠腺胃部所有损伤的长度(mm),以其总和作为该鼠的溃疡指数。统计结果,生理盐水

于铁网上,倒挂 17h 后断头处死⁽⁴⁾。测量每只鼠腺胃部所有损伤长度(mm),以其总和作为该鼠的溃疡指数。统计结果,生理盐水组、NEG0.09g/kg 和 0.18g/kg 组的溃疡指数($\bar{x}\pm s$)分别为:36.81±27.5、27.06±18.77 和 27.63±16.23。NEG 两个剂量组与生理盐水组比较,均无显著性差异($P>0.05$)。说明 NEG 对大鼠应激性溃疡无明显对抗作用。

2.4 NEG 对结扎型溃疡的影响:大鼠 24 只,雌雄各半,分组与给药剂量同实验 2.2。每天 ig 给药 1 次,共给药 7 次,第 6 次给药后,按 Shay 法⁽⁵⁾将大鼠禁食 48h,然后在乙醚麻醉下开腹,结扎幽门。术后禁食禁水 14h 后,拉断颈椎处死,剖腹取胃,收集胃液,测量胃液量、胃液总酸度和游离酸度、胃蛋白酶活性及 PGE₂ 含量,并测量前胃部溃疡面积(mm²),按 Okabe 法划为 5 个等级作为溃疡指数⁽³⁾。统计结果,生理盐水组、NEG 0.09 g/kg 和 0.18g/kg 组的溃疡指数($\bar{x}\pm s$)分别为:4.4±2.1、1.3±0.6 和 0.6±0.6。与生理盐水组相比较,NEG 0.09g/kg 组有非常显著性差异($P<0.01$),0.18g/kg 组有极显著性差异($P<0.001$),NEG 两个剂量组对胃液量均无影响,但 0.18g/kg 组能明显降低胃蛋白酶活性、胃液游离酸度和总酸度,并增加胃液中 PGE₂ 含量(见表 2)。

给 NEG0.09g/kg 和 0.18g/kg 组的溃疡指数($\bar{x}\pm s$)分别为:52.87±38.95、35.88±23.42 和 24.28±9.82。与生理盐水组比较,NEG0.18g/kg 组有显著差异($P<0.05$)。说明 NEG 能抑制酒精所致的胃粘膜损伤。

2.6 NEG 对利血平型溃疡的影响:大鼠 24 只,雌雄各半,分组与给药剂量同实验 2.2。每天 ig 给药 2 次,共给药 4d,第 3 天下午给

药后禁食 24h,第 4 天下午给药后 1h ip 利血平 5mg/kg,18h 后拉断颈椎处死^[7]。测量每只鼠腺胃部所有损伤长度(mm),以其总和作为该鼠的溃疡指数。结果,生理盐水组、NEG0.09g/kg 和 0.18g/kg 组溃疡指数($\bar{x} \pm s$)分别为:23.54 $\pm$ 13.54、26.13 $\pm$ 12.21 和 20.11 $\pm$ 12.62。NEG 两个剂量组与生理盐水组之间均无显著性差异($P>0.05$)。说明 NEG 对利血平型溃疡无对抗作用。

3 讨论与小结

实验结果表明,NEG 对大鼠醋酸型、幽门结扎型、酒精型和消炎痛型胃溃疡均有明显的对抗作用,而对应激型和利血平型胃溃疡无对抗作用。

消化性溃疡的发病原因十分复杂,各种溃疡模型的发病机理亦尚未完全阐明。一般认为其发病基础是胃酸、胃蛋白酶分泌过多,粘膜的抵御能力减弱,或两者兼存。目前多数学者认为由于各种原因引起的胃粘膜损伤而导致对胃酸、胃蛋白酶消化作用的抵御能力减弱,可能在胃溃疡的发病机制中处于主导地位^[8]。醋酸型溃疡的形成主要是由于醋酸直接损伤胃壁组织和局部血循环障碍^[4,9]。NEG 能明显地促进此型溃疡的愈合,说明有改善溃疡病灶血循环与促进组织修复作用。幽门结扎型溃疡的发生主要是使胃液滞留,胃壁防御机能减弱^[9];酒精型溃疡的形成主要与其抑制 DNA、RNA 和蛋白质合成有关^[10];消炎痛型溃疡的发病机制比较清楚,主要是抑制胃粘膜环氧化酶,使前列腺素合成减少,致胃粘膜细胞屏障机能减弱,胃酸增高而诱发溃疡^[9]。NEG 对上述 3 种溃疡均有明显的对抗作用,尤其对消炎痛型溃疡的作

用更明显,并能增加胃液的 PGE₂ 含量,降低胃液的游离酸度、总酸度和胃蛋白酶活性。可见促进 PGE₂ 的合成,增强胃粘膜细胞保护作用;促进 DNA、RNA 与蛋白质合成;抑制胃酸和胃蛋白酶的分泌是 NEG 的重要抗溃疡作用机理。应激型溃疡的发病机制比较复杂,但主要是皮层中枢的兴奋及抑制过程失调,引起植物神经调节紊乱,导致迷走神经张力过高;利血平型溃疡则是由于使儿茶酚胺耗竭,迷走神经兴奋性相对提高,最终导致胃液分泌增多胃粘膜缺血而致溃疡^[9,11]。NEG 对这两种溃疡无对抗作用,说明其抗溃疡作用与中枢及植物神经系统关系不大。

综上所述,NEG 对多种急、慢性溃疡有明显的防治作用,其作用机理可能主要与增加胃内 PGE₂ 含量、改善溃疡病灶血循环、促进 DNA、RNA 及蛋白质合成有关。

参考文献

- 1 江苏新医学院编.中药大辞典.上册.上海:上海科技出版社,1985.1068
- 2 Takagi K,et al. Jap J Pharmacol,1969,19:418
- 3 Okabe S,et al. Am J Dig Dis,1976,21:618
- 4 王本祥,等.药学报,1985,20(5):321
- 5 Shay H,et al. Gastroenterology,1945,5:43
- 6 Robert A,et al. Gastroenterology,1979,77:433
- 7 高木敬次郎主编.李长格等译.药理实验法.北京:化学工业出版社,1981.640
- 8 周 吕主编.胃肠生理学.北京:科学出版社,1991.662
- 9 陈 奇主编.中药药理研究方法学.北京:人民卫生出版社,1993.441
- 10 Miller T A,et al. Gastroenterology,1980,78:1223
- 11 李仪奎主编.中药药理实验方法学.上海:上海科技出版社,1991.451

(1995-06-12 收稿)

Effects of n-Butanol Extract of Japanese Atractylodes (*Atractylodes japonica*) on Gastric Ulcer in Rats

Piao Shihao, Piao Huishan, Jin Denan, et al

Effects of n-butanol extract of *Atractylodes japonica* Koidz. ex Kitam. (NEG) on gastric ulcer were studied in 6 experimental models. The results showed that NEG inhibited the formation of gastric ulcers induced by acetic acid, pylorus-ligation or indomethacine, but it lacks efficacy in gastric ulcers induced by stress or re-

serpin. NEG at a dose of 0.18g/kg significantly increased the PGE₂ content in gastric juice ($P<0.05$), decreased the total acidity ($P<0.01$), free acidity and pepsinase activity ($P<0.05$) in gastric juice. The results suggested that the pharmacological mechanism of NEG may be involved with increasing PGE₂ content in gastric juice, improving blood circulation in ulcer, promoting DNA, RNA and protein synthesis.

白花前胡浸膏对肾型高血压大鼠左室肥厚的预防作用

南京医科大学心血管药理研究室(210029) 季 勇* 饶曼人

摘 要 用肾型高血压左室肥厚(LVH)大鼠模型,观察了白花前胡浸膏长期给药(ig0.2ml/100g 体重·d,相当于0.6g生药/100g 体重·d)对左室舒张功能,左室心肌线粒体和血管钙含量的影响,与假手术组相比,LVH组左室顺应性明显下降,左室心肌线粒体和尾动脉钙含量增加,与LVH组相比,白花前胡浸膏组的左室顺应性得到改善($P<0.01$),左室心肌线粒体及尾动脉钙含量较LVH组显著降低($P<0.01$),提示白花前胡浸膏具有钙拮抗作用。

关键词 白花前胡 浸膏 顺应性 钙

心肌舒张功能不全是高血压左室肥厚(left ventricular hypertrophy LVH)的最初表现之一,随着LVH的发生和发展,舒张功能受损逐渐加重,其主要表现为左心室主动松弛和顺应性降低,劲度升高,许多文献报道,钙拮抗剂在逆转高血压LVH的同时可改善左室舒张功能^[1],有研究表明,白花前胡中的香豆素成分有钙拮抗作用^[2],并能保护缺血再灌注心肌损伤^[3],本研究在二肾一夹型高血压左室肥厚大鼠模型上,观察白花前胡浸膏对LVH大鼠的左心室顺应性,心肌线粒体及尾动脉组织钙含量的影响,以分析其改善LVH的机理。

1 材料和方法

1.1 白花前胡浸膏的制备:浙江产白花前胡(*Peucedanum praeruptorum* Dunn由江苏省中医院药剂科潘苏华老师提供)的根,制成粗粉,置于索氏提取器内,以95%乙醇(置水浴100℃)提取,回收溶剂,至浸膏状,浓度为3g

生药/ml。

1.2 动物及分组处理

1.2.1 肾型高血压大鼠模型的建立:成年SD大鼠18只,体重 281 ± 31 g,由江苏省动物中心提供,本室饲养一周,大鼠动脉血压在清醒状态下采用尾容积法,以MRS-Ⅲ型血压心率记录仪(上海高血压病研究所监制)测压3次,取平均值作为手术前正常血压,测压后,大鼠以3%戊巴比妥钠腹腔注射(30mg/kg)麻醉,行腹正中切口,将直径为3mm的银夹子钳夹左肾动脉,使左肾动脉部分狭窄,对侧肾动脉不触及(二肾一夹,Goldblatt高血压模型),假手术组大鼠除未钳夹左肾动脉外,其它手术程序同上,术后大鼠给予青霉素6万u/只腹腔注射以防感染,所有大鼠均饲以常规固体饲料及瓶装饮用水,术后4~6周血压趋于稳定,此时收缩压在20kPa以上方视为已形成高血压,根据Ku wajima^[4]等报道,肾型高血压大鼠术后8周已形成左室肥

* Address: Ji Yong, Laboratory of Cardioangiolog y, Nanjing Medical University, Nanjing