

胃散对胃溃疡模型大鼠胃黏膜保护作用的研究

胡金芳¹, 王春风², 冯 玥¹, 刘 静¹, 申秀萍¹

1. 天津药物研究院, 天津 300193

2. 厦门中药厂有限公司, 福建 厦门 361009

摘 要: **目的** 研究胃散对胃溃疡大鼠胃黏膜的保护作用。**方法** 采用乙酸烧灼型胃溃疡模型、幽门结扎型胃溃疡模型、乙醇损伤型胃溃疡模型, 检测溃疡指数、胃酸总酸度、胃酸分泌速度和胃蛋白酶活性, 综合考察胃散对胃溃疡模型大鼠胃黏膜的保护作用。**结果** 胃散在 1、0.5、0.25 g/kg 剂量下, 对乙酸烧灼型胃溃疡有非常显著的促愈合作用; 对幽门结扎型胃溃疡的形成有显著的抑制作用; 对乙醇损伤的胃黏膜也有显著的保护作用; 对胃液总酸度、胃酸分泌速度和胃蛋白酶活性有明显抑制作用, 显著增加胃液分泌量。**结论** 胃散具有增加胃液分泌、抑制胃酸分泌、抑制胃蛋白酶活性、保护胃黏膜和防止胃溃疡的作用。

关键词: 胃散; 胃溃疡; 乙酸; 乙醇; 胃蛋白酶活性

中图分类号: R285.5; R286.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2013)05-0688-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.05.008

Protective effects of Wei San grains on gastric mucosa in rats with gastric ulcer

HU Jin-fang¹, WANG Chun-feng², FENG Yue¹, LIU Jing¹, SHEN Xiu-ping¹

1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Xiamen Traditional Chinese Medicine Co. Ltd, Xiamen 361009, China

Abstract: **Objective** To study the gastric mucosa protection activity of Wei San on rats with gastric ulcer. **Methods** The gastric mucosa protection effect of Wei San was evaluated by detecting the ulcer index (UI), total acidity of gastric juice, the secretion speed of gastric acid and pepsin activity on rats with gastric ulcer induced by acetic acid, pylorus ligation and alcohol. **Results** Wei San showed a significant healing promoting effect in acetic acid-induced gastric ulcer model, showed a depressant effect on the formation of gastric ulcer in pylorus ligation model, and displayed a marked protection effect on gastric mucosa in alcohol-induced gastric ulcer model by ig administered with the dosages of 1, 0.5, and 0.25 g/kg. Meanwhile, Wei San had a marked depressant effect on the total acidity of gastric juice, the secretion speed of gastric acid and the pepsin activity, also increased the gastric juice secretory volume. **Conclusion** Wei San has the potential efficacy on gastric ulcers by increasing gastric juice secretion and inhibiting gastric acid secretion and pepsin activity.

Key words: Wei San; gastric ulcer; acetic acid; alcohol; pepsin activity

胃溃疡是消化系统常见病和多发病, 其发生与胃黏膜的防御因子和减弱胃溃疡的攻击因子有关, 具有易复发、易恶化癌变的特点, 属于中医“胃脘痛”、“吐酸”等范畴。流行病学调查表明, 我国人口中约有 10% 在其一生中患过此病。胃溃疡的发病机制较为复杂, 迄今尚未完全阐明^[1]。但总的机制是由于胃局部黏膜损害因素和黏膜保护因素之间失衡所致^[2]。胃散为厦门中药厂有限公司品种, 由砂

仁、小茴香、肉桂、大黄、薄荷、红曲等中药组成, 制酸收敛, 用于胃酸过多引起的胃痛, 以及消化不良属气滞证者。本课题组前期药理实验表明胃散具有理气和胃、降逆止呕, 用于肝郁气逆、脾胃不和引起胸肋胀满、胃脘疼痛、气逆嘈杂、呕吐吞酸、消化不良见上述症候者。本实验通过乙酸烧灼型胃溃疡模型、幽门结扎型胃溃疡模型和乙醇损伤型胃溃疡模型, 综合考察了胃散对胃溃疡胃黏膜的保护

收稿日期: 2013-02-21

作者简介: 胡金芳 (1980—), 女, 安徽人, 助理研究员, 硕士, 研究方向为药理学、毒理学。Tel: (022)84845247 E-mail: hujf@tjipr.com

作用, 以期为其增加治疗胃溃疡适应症提供依据。

1 材料

胃散(厦门中药厂有限公司, 批号 070702, 规格 2 g/袋, 散粉); 雷尼替丁(天津太平洋制药有限公司, 批号 071001, 规格 0.15 g/粒); 乙酸(天津市天河化学试剂厂, 批号 20070429); 印度墨汁(北京市西中化工厂, 批号 980301); 乙醚(康科德科技有限公司, 批号 071013); 无水乙醇(天津市凯信化学工业有限公司, 批号 20071008); 注射用硫酸链霉素(华北制药股份有限公司, 批号 070609); 注射用青霉素(哈药集团制药总厂, 批号 A05034414); 甲醛(天津市化学试剂三厂, 批号 20071205); 氢氧化钠(天津市天河化学试剂厂, 批号 20050115)。

SD 大鼠, 体质量 200~260 g, 雌雄各半, 由中国医学科学院放射医学研究所提供, 许可证号: SCXK 津 2005-0001。上述动物均饲养在有中央空调的观察室中(津实设施准第 012 号, 符合屏障级标准)。大鼠喂饲专用全价营养块料(天津市华荣实验动物科技有限公司)。

2 方法

2.1 对乙酸烧灼型胃溃疡的影响^[3]

选用 SD 大鼠 60 只, 体质量 230~260 g, 随机分为 6 组, 每组 10 只, 雌雄各半, 分别为对照组, 模型组, 雷尼替丁(0.05 g/kg)组, 胃散高、中、低剂量(1、0.5、0.25 g/kg)组。ig 给药, 1 次/d, 连续 10 d, 对照组和模型组 ig 给予同体积蒸馏水。于第 3 次给药后 2 h 进行造模。造模前禁食 24 h, 动物乙醚麻醉, 腹部剃毛消毒, 剑突下沿正中中线切一小口, 将胃轻轻拉出, 对照组于近幽门腺胃部浆膜下注射生理盐水 10 μ L, 其余各组于近幽门腺胃部浆膜下注射 40%乙酸 10 μ L, 将胃送回腹腔, 缝合伤口。术后继续给药。于末次给药后禁食 24 h, 在乌拉坦麻醉下, 剖开腹腔, 取出整个胃, 沿胃大弯剖开, 用生理盐水冲洗内容物后, 用精密卡尺测量溃疡点的直径, 计算溃疡面积; 用微量注射器向溃疡处注入墨汁至胃黏膜表面水平, 记录注入墨汁的体积, 以溃疡点的面积及注入墨汁的体积表示溃疡的程度。

2.2 对幽门结扎型胃溃疡的影响^[3]

选用 SD 大鼠 60 只, 体质量 200~230 g, 分组同“2.1”。ig 给药, 1 次/d, 连续 5 d, 对照组和模型组 ig 给予同体积蒸馏水。于术前禁食 24 h, 乙醚

麻醉动物, 腹部剃毛消毒, 剑突下切一小口, 将胃轻轻拉出, 结扎幽门后将胃送回腹腔(对照组不结扎幽门), 缝合伤口, 术后各组大鼠给药 1 次。术后禁食禁水 4 h, 在乌拉坦麻醉下, 剖开腹部, 结扎贲门, 取出整个胃, 沿胃大弯剖开, 生理盐水冲净内容物后, 1%甲醛固定 10 min, 用精密卡尺测量溃疡点的直径, 以每只大鼠各溃疡点的面积之和表示溃疡大小, 按 Okabe 法将溃疡面积总和分为 5 个等级, 作为溃疡指数^[4]。溃疡指数判定标准: 溃疡面积为 1~12、13~25、26~37、38~50、 ≥ 50 mm²或胃穿孔对应的溃疡指数分别为 1、2、3、4、5, 其中面积小于 1 mm²为溃疡点, 10 个溃疡点相当溃疡面积 1 mm²。

2.3 对乙醇损伤型胃溃疡的影响^[4]

选用 SD 大鼠 60 只, 雌雄各半, 体质量 240~260 g, 分组同“2.1”。ig 给药, 每天 1 次, 连续 5 d, 对照组和模型组 ig 给予同体积蒸馏水。于末次给药后 1 h 进行造模(造模前禁食 24 h), 除对照组外, 其余各组大鼠 ig 给予 80%乙醇 1 mL/只, 造模后 30 min。乌拉坦麻醉, 剖开腹腔, 取出整个胃, 沿胃大弯剖开, 用生理盐水冲洗内容物后, 用精密卡尺测量胃黏膜损伤长度, 以胃黏膜损伤长度的总和作为溃疡指数。

2.4 对大鼠胃液分泌的影响^[5]

选用 SD 大鼠 50 只, 体质量 200~230 g, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 雌雄各半, 分别为对照组, 雷尼替丁(0.05 g/kg)组, 胃散高、中、低剂量(1、0.5、0.25 g/kg)组。ig 给药, 1 次/d, 连续 5 d, 对照组和模型组 ig 给予同体积蒸馏水。末次给药前, 动物禁食不禁水 24 h, 乙醚麻醉, 仰位固定, 腹部剃毛, 常规消毒, 于剑突下沿正中中线剪一约 1.5 cm 切口, 轻取胃, 在胃幽门与十二指肠结合部用手术线结扎胃幽门, 缝合切口, 术后给药 1 次。术后禁食、禁水。4 h 后用 20%乌拉坦麻醉, 剖开切口, 结扎胃贲门, 取出胃, 沿胃大弯剖开, 收集胃液, 3 000 r/min 离心 10 min, 吸取上清液, 测量胃液体积。取胃液 1 mL 置入小锥形瓶中, 加入酚酞指示剂 1 滴, 以 0.01 mol/L 氢氧化钠滴定至出现红色(颜色不在加深)为终点, 计算胃酸总酸度和单位时间分泌胃酸总量(胃酸分泌速度)。用麦特管法测定胃液胃蛋白酶活性。

胃酸总酸度 = (NaOH 浓度 $\times$ 体积) / 滴定所取胃液量

胃酸分泌速度 = (总酸度 $\times$ 胃液总量) / 收集胃液时间

2.5 统计学处理

采用 SPSS 11.5 One-Way ANOVA (单因素方差分析, LSD) 对数据进行统计分析, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

3 结果

3.1 对乙酸烧灼型胃溃疡的影响

与对照组比较, 模型组胃溃疡形成。与模型组比较, 胃散各剂量组均能够明显缩小大鼠的胃溃疡面积, 具有明显的剂量正相关性, 同时明显减少注入的墨汁体积, 提示胃散有显著的促进溃疡愈合的作用。结果见表 1。

3.2 对幽门结扎型胃溃疡的影响

模型组胃溃疡指数较对照组显著升高, 胃散各剂量组的大鼠胃溃疡指数均显著低于模型组, 提示胃散能够显著地抑制幽门结扎型胃溃疡的形成, 且 0.25 g/kg 剂量的胃散药效作用最强。结果见表 2。

3.3 对乙醇损伤型胃溃疡的影响

模型组胃溃疡指数较对照组显著升高, 与模型组比较, 胃散 0.5、1 g/kg 剂量组大鼠的胃黏膜损伤

长度均缩短, 提示胃散对乙醇致胃黏膜损伤有明显的保护作用, 且具有明显的剂量正相关性。结果见表 3。

3.4 对大鼠胃液分泌的影响

与模型组比较, 胃散各剂量组均能够显著地增加胃液分泌量和抑制胃蛋白酶活性, 0.5、1 g/kg 剂量组对胃液总酸度、胃酸分泌速度有明显的抑制作用。结果见表 4。

4 讨论

胃溃疡是一种以疼痛为主要临床表现的病症, 其病因病机至今仍无确切定论, 但 Shay 平衡理论学说在发病机制中占有重要地位, 即认为攻击因子与防御因子失衡导致溃疡发生, 攻击因子主要指胃酸、胃蛋白酶、幽门螺杆菌、非甾体抗炎药和胆汁等^[6]。胃酸和胃蛋白酶是主要的损伤因子, 当体内有较高水平的胃酸、胃蛋白酶时, 可直接对胃黏膜产生损害; 同时胃酸能激活已分泌的胃蛋白酶, 两者协同作用, 对胃黏膜进行侵蚀和破坏, 使胃黏膜屏障功能受损, 并使胃黏膜屏障的修复延缓^[7]。防御因子

表 1 胃散对乙酸烧灼型胃溃疡的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Effect of Wei San on gastric ulcer induced by acetic acid ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组 别	剂量/(g·kg ⁻¹)	溃疡面积/mm ²	溃疡区注入墨汁的体积/μL
对照	—	0	0
模型	—	24.86 ± 18.57	6.39 ± 3.52
雷尼替丁	0.05	6.21 ± 2.28*	3.66 ± 1.48*
胃散	1	5.48 ± 3.62**	3.00 ± 2.39*
	0.5	7.38 ± 4.96*	2.10 ± 1.20**
	0.25	7.58 ± 4.13 *	1.76 ± 0.69**

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

表 2 胃散对幽门结扎型胃溃疡的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 2 Effect of Wei San on gastric ulcer induced by pylorus ligation ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组 别	剂量/(g·kg ⁻¹)	溃疡指数
对照	—	0
模型	—	1.10 ± 0.32
雷尼替丁	0.05	0.44 ± 0.53*
胃散	1	0.40 ± 0.52**
	0.5	0.20 ± 0.42***
	0.25	0.11 ± 0.33***

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group

表 3 胃散对乙醇损伤型胃溃疡的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 3 Effect of Wei San on gastric ulcer induced by alcohol injury ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组 别	剂量/(g·kg ⁻¹)	溃疡指数/mm
对照	—	0
模型	—	42.6 ± 12.4
雷尼替丁	0.05	27.0 ± 12.7*
胃散	1	21.0 ± 12.8**
	0.5	30.0 ± 11.7*
	0.25	44.2 ± 12.8

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

表 4 胃散对大鼠胃液分泌的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)Table 4 Effect of Wei San on excretion of gastric juice in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组 别	剂量/(g·kg ⁻¹)	分泌胃液量/ mL	胃液总酸度/ (mmol·L ⁻¹)	胃酸分泌速度/ (mmol·h ⁻¹)	胃蛋白酶活性/ U
模型	—	5.0 ± 1.3	73.2 ± 22.1	91.1 ± 32.8	479.1 ± 257.8
雷尼替丁	0.05	4.9 ± 1.1	50.4 ± 29.1	67.9 ± 48.0	274.4 ± 140.8*
胃散	1	8.3 ± 1.9***	22.2 ± 11.2***	47.1 ± 26.7**	134.6 ± 137.3**
	0.5	6.5 ± 1.6*	26.3 ± 11.6***	43.1 ± 24.7**	84.0 ± 77.8***
	0.25	7.2 ± 1.1**	60.2 ± 24.1	111.2 ± 54.1	210.3 ± 175.7*

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group

主要有胃黏膜屏障、胃黏液 - 碳酸氢盐屏障、胃黏膜血流、前列腺素等^[6]。

实验显示,胃散对乙酸烧灼型胃溃疡有非常显著的促愈合作用,对幽门结扎型胃溃疡的形成有显著的抑制作用,对乙醇致胃黏膜损伤有保护作用。胃散各剂量均能够显著地增加大鼠胃液分泌量,0.5、1 g/kg 剂量组对胃液总酸度、胃酸分泌速度和胃蛋白酶活性有明显抑制作用,由此可以推测,预先给予胃散可防治大鼠胃溃疡性黏膜损伤,其机制与抑制胃酸、胃蛋白酶分泌,调节胃黏膜损伤因子与防御因子之间的动态平衡有关。

参考文献

- [1] 何 瑶, 胡慧玲, 傅超美, 等. 川木香乙酸乙酯萃取物抗大鼠幽门结扎型胃溃疡作用机理的实验研究 [J]. 成

都中医药大学学报, 2011, 34(3): 72-74.

- [2] 邱红梅, 赖 舒, 高京川, 等. 石榴皮提取物对大鼠幽门结扎所致胃损伤的保护作用研究 [J]. 中国药房, 2011, 22(7): 594-596.
- [3] 李仪奎. 中药药理实验方法学 [M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 493-496.
- [4] 陈 奇. 中药药效研究思路与方法 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 387-395.
- [5] 魏 伟. 药理实验方法学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1115.
- [6] 汪鸿志. 消化性溃疡的病因与发病机理 [J]. 实用内科杂志, 1993, 13(7): 390-391.
- [7] 居 靖. 栀子总苷对幽门结扎大鼠胃溃疡保护作用的实验研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(10): 1106-1109.