

## 益胃汤加味对乙醇致大鼠胃溃疡的保护作用

杨进, 张坤, 姚昌恒, 李娜, 吴韩, 陈茜, 谭琦晗, 孙沐言, 戴文玲\*

中国药科大学, 江苏 南京 210000

**摘要:** 目的 评价益胃汤加味对乙醇诱导胃溃疡模型大鼠的保护作用。方法 SD大鼠随机分为对照组、模型组及益胃汤加味低、中、高剂量(0.8、1.2、1.7 g·kg<sup>-1</sup>)组, 每组8只, 各组均按剂量预给药30 d后, 全部动物严格禁食24 h(不禁水)。除对照组外, 其余大鼠每只均ig给予无水乙醇1.0 mL, 1 h后牺牲动物取材。暴露完整胃, 展开胃黏膜面拍照, 对损伤进行评分; 取部分胃组织进行苏木精-伊红(HE)染色; 另取部分胃组织测定髓过氧化物酶(MPO)、总超氧化物歧化酶(SOD)、前列腺素E2(PGE2)、胃蛋白酶原I(PGI)、胃蛋白酶原II(PGII)水平; 取血清检测其中血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。此外, 体外培养人胃黏膜上皮细胞(GES-1)及人脐静脉内皮细胞(HUVEC), 通过MTT与划痕实验, 评价益胃汤加味对增殖及迁移的作用。结果 益胃汤加味可显著减轻胃黏膜损伤和降低胃黏膜病理评分( $P < 0.001$ ); 显著降低胃MPO活力并提高SOD活力( $P < 0.05$ 、 $0.001$ ); 显著提高胃PGE2、PGI、PGII水平( $P < 0.05$ 、 $0.001$ ); 显著降低血清TNF-α、IL-1β、IL-6水平( $P < 0.01$ 、 $0.001$ ); 增加血清VEGF水平( $P < 0.05$ ), 促进GES-1和HUVEC细胞增殖与迁移( $P < 0.01$ 、 $0.001$ )。结论 益胃汤加味可通过抑制炎症因子分泌, 缓解机体氧化应激, 保护胃黏膜以及促进细胞增殖迁移等多种途径发挥对胃溃疡模型大鼠的保护作用。

**关键词:** 益胃汤加味; 胃溃疡; 抗炎; 氧化应激; 胃黏膜保护; 增殖迁移

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)09-2099-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.09.018

## Protective effect of Modified Yiwei Decoction on gastric ulcer induced by alcohol in rats

YANG Jin, ZHANG Shen, YAO Changheng, LI Na, WU Han, CHEN Qian, TAN Yuhan, SUN Muyan, DAI Wenling

China Pharmaceutical University, Nanjing 210000, China

**Abstract: Objective** To evaluate the protective effect of Modified Yiwei Decoction on ethanol-induced gastric ulcer model rats. **Methods** SD rats were randomly divided into control group, model group and Modified Yiwei Decoction low-, medium- and high-dose group (0.8, 1.2 and 1.7 g·kg<sup>-1</sup>), eight rats in each group. The drugs were given by ig administration before the model was established, once a day for 30 d, all the rats were strictly abstinence for 24 h (water freedom). Excluding rats in the control group, the rest of the rats were given 1 mL of absolute ethanol by ig administration to induce gastric ulcers. One hour later, all rats were sacrificed immediately. The gastric mucosal surface was unfolded to take pictures and the score of gastric damage was measured. HE staining of stomach sections were carried out to observe pathological changes. Myeloperoxidase (MPO), total superoxide dismutase (SOD), prostaglandin E2 (PGE2), pepsinogen I (PGI), pepsinogen II (PGII), vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1β (IL-1β) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) were detected. In addition, human gastric mucosal epithelial cells (GES-1) and human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were cultured *in vitro*, and the effects of Modified Yiwei Decoction on proliferation and migration were evaluated by MTT and scratch tests. **Results** Modified Yiwei Decoction can significantly reduce the damage of gastric mucosa and the pathological score of gastric mucosa ( $P < 0.001$ ). Gastric MPO activity was significantly decreased and serum SOD activity was increased ( $P < 0.05$ ,  $0.001$ ). The contents of PGE2, PGI and PGII in stomach were significantly increased ( $P < 0.05$ ,  $0.001$ ). The contents of TNF-α, IL-1β and IL-6 in serum were significantly

收稿日期: 2024-04-13

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(2632023TD06)

第一作者: 杨进(2002—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: yangjin0623@qq.com

\*通信作者: 戴文玲(1989—), 女, 博士, 副教授, 研究方向为中药神经药理、中药药效作用及机制研究。E-mail: Daiwenling@cpu.edu.cn

decreased ( $P < 0.01, 0.001$ ). And increased serum VEGF level ( $P < 0.05$ ) Promote proliferation and migration of GES-1 and HUVEC cells ( $P < 0.01, 0.001$ ). **Conclusion** Modified Yiwei Decoction can inhibit the secretion of inflammatory factors, relieve oxidative stress, protect gastric mucosa, promote cell proliferation and migration, and play a protective role in gastric ulcer model rats.

**Key words:** Modified Yiwei Decoction; gastric ulcer; anti-inflammatory; oxidative stress; gastric mucosal protection; proliferative migration

胃溃疡是临床多发性胃肠道疾病<sup>[1]</sup>,其典型症状为上腹部疼痛,呈烧灼样疼痛、反酸、食欲缺乏,常在进食后1 h出现疼痛,经1~2 h后缓解,极易发展为胃癌<sup>[2]</sup>。胃溃疡的发病机制较为复杂,是由胃黏膜损伤因素与防御因素之间的失衡造成的,即与胃酸、胃蛋白酶、幽门螺杆菌、药物损伤及氧自由基等损伤作用增强,胃黏膜屏障、细胞膜完整性、细胞再生能力等保护作用减弱有关<sup>[3-5]</sup>。生活习惯不当、大量使用非甾体抗炎药、遗传易感性、生活压力等均是造成溃疡的因素<sup>[6]</sup>。近年来,胃溃疡的发病群体趋于年轻化,并且发病率有所上升<sup>[7]</sup>。尽管目前治疗胃溃疡的手段能在一定程度上缓解胃黏膜损伤的状况,但仍有复发率高、价格昂贵、不良反应明显的局限性。

临床和实验研究表明,传统中药对胃溃疡具有治疗作用,且具有疗效好、不良反应小等优点<sup>[8]</sup>。益胃汤加味为中药复方自制制剂,由铁皮石斛、北沙参、麦冬、生地黄、玉竹组成。其中北沙参、麦冬、生地黄、玉竹配伍出自《温病条辨》(清·吴塘)，“阳明温病,下后汗出,当复其阴,益胃汤主之”。有文献报道在原方基础上增加铁皮石斛用于治疗胃阴虚型慢性胃炎<sup>[9]</sup>,但其对急性胃溃疡的治疗作用尚不明确。本研究旨在探索益胃汤加味对急性胃溃疡模型大鼠的治疗作用及其药效作用机制,为其治疗胃溃疡的临床应用进一步提供支撑。

## 1 材料

### 1.1 动物

健康雄性SD大鼠,SPF级,体质量180~200 g,6~8周龄,购于北京斯贝福生物技术有限公司,许可证号为SCXK(苏)2022-0006。实验动物饲养于SPF级实验动物房,饲养环境温度(22±2)°C,湿度50%~60%,每12 h明暗交替,自由进食饮水。本实验获得中国药科大学动物实验伦理委员会批准(批准文号2023-11-021)。

### 1.2 实验细胞

人胃黏膜上皮(GES-1)细胞及人脐静脉上皮(HUVEC)细胞均来自于本课题组储备。

### 1.3 药物与试剂

益胃汤加味是由铁皮石斛、北沙参、麦冬、生地、玉竹配伍而成,饮片(批号分别为20230514、20230627、20230524、20230610、20230616)均购自杭州华东中药饮片有限公司。经中国药科大学余伯阳教授鉴定分别为兰科植物铁皮石斛 *Dendrobium officinale* Kimura et Migo 的干燥茎、伞形科植物珊瑚菜 *Glehnia littoralis* Fr. Schmidt ex Miq. 的干燥根、百合科植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L. f.) Ker-Gawl. 的干燥块根、玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鲜或干燥块根、百合科植物玉竹 *Polygonatum odoratum* (Mill.) Druce 的干燥根茎。益胃汤加味提取物自制(按照4:6:10:10:3的质量比称取适量,加12倍量水提取3次,每次1 h。200目筛趁热滤过,合并提取液。提取液使用离心机以4 000 r·min<sup>-1</sup>离心5 min,减压浓缩至含生药分别为0.08、0.12、0.17 g·mL<sup>-1</sup>。3个剂量的浓缩液中梓醇和多糖的质量分数分别为0.273 0、0.433 2、0.595 3 mg·g<sup>-1</sup>和4.480 6、7.185 2、10.777 8 mg·g<sup>-1</sup>)。

无水乙醇(批号:P2963227,上海泰坦科技股份有限公司);多聚甲醛(PFA,批号:2309202005,美国Sigma-Aldrich公司);0.9%氯化钠溶液(江苏淮安双鹤药业有限责任公司);超氧化物歧化酶(SOD)、髓过氧化物酶(MPO)测试盒(批号:20230821、20230821,南京建成生物工程研究所);大鼠前列腺素E<sub>2</sub>、(PGE<sub>2</sub>)、白细胞介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、蛋白酶原I(PGI)、蛋白酶原II(PGII)、VEGF ELISA试剂盒(批号:23H11P26、R23E1126、L2311P21、23H11Y29、L2311S22、E23B1120、23H11L28,南京桥远生物科技有限公司);RPMI 1640、DMEM高糖培养基(批号:C3010-0500,以色列BI);胎牛血清(FBS,批号:C04001-500,美国Gibco);EDTA胰蛋白酶消化液(批号:20231018,苏州新赛美生物科技有限公司);无血清细胞冻存液(批号:20231007,新赛美科技生物有限公司);噻唑蓝(MTT)(批号:20221019, biosharp);二甲基亚砜(DMSO)(批号:20220823,国药集团化学试剂有限公司)。

## 1.4 仪器

Milli-Q超纯水仪(美国Millipore); XW-80A涡旋仪(上海精科实业有限公司); 微量电动组织匀浆器(美国Kimble公司); Infinite200PRO酶标仪(瑞士Tecan公司); NanoZoomer2.0RS数字病理切片扫描仪(日本Hamamatsu公司); 5424R离心机(德国Eppendorf公司); 高压蒸汽灭菌锅(上海博讯实业有限公司); IX53荧光倒置显微镜(日本Olympus公司); 细胞培养板、培养皿、细胞用离心管(美国Corning公司); 细胞培养箱(美国Thermo Fisher Scientific)。

## 2 方法

### 2.1 乙醇致急性胃黏膜损伤大鼠模型建立

根据文献方法造模<sup>[10]</sup>。SD大鼠造模前禁食不禁水24 h。除对照组的大鼠ig等体积0.9%氯化钠溶液外,其余组的大鼠每只均ig无水乙醇1 mL,同时禁水1 h。

### 2.2 动物分组及给药

SD大鼠40只,随机分成5组,每组8只,分别为对照组、模型组及益胃汤加味低、中、高剂量(0.8、1.2、1.7 g·kg<sup>-1</sup>)组。每日给药1次,预给药30 d,末次给药24 h后造模。

### 2.3 动物样本采集及处理方法

各组ig无水乙醇1 h后,使用玻璃毛细管对大鼠眼眶后静脉丛取血后,脱颈椎牺牲大鼠,随即剪断贲门和幽门与胃连接处,完整取出全胃并用0.9%氯化钠溶液清洗去表面血污,沿胃大弯剪开胃,用预冷氯化钠溶液洗净胃黏膜面并吸干水渍,将胃平铺展开,黏膜面拍照,体视解剖显微镜下或肉眼下用游标卡尺测量出血点或出血带的长度和宽度。其评分标准见表1。

总分=出血点分值+长度分值+宽度分值×2

表1 急性无水乙醇致胃损伤大体观察评分标准  
Table 1 Gross observation scoring criteria for acute anhydrous ethanol injury

损伤程度	1分	2分	3分	4分
出血点	1个	—	—	—
出血带长度	1~5 mm	6~10 mm	10~15 mm	>15 mm
出血带宽度	1~2 mm	>2 mm	—	—

### 2.4 胃黏膜HE染色及病理形态学检查

4%多聚甲醛固定保存的胃组织送样至中国药科大学病理与PDX药效评价平台,常规石蜡包埋、切片后进行HE染色。HE染色后显微镜下观察各组大鼠胃黏膜损伤情况,参照文献方法<sup>[11]</sup>分别对出

血范围(0~4分)、出血深度(0~2分)、黏膜水肿范围(0~4分)、炎症细胞浸润程度(0~3分)、上皮细胞脱落程度(0~3分)、腺体损伤程度(0~3分)进行考察评分。

### 2.5 ELISA法测定大鼠血清和胃组织炎症因子及氧化应激等指标水平

大鼠血样室温静置30 min后,3 500 r·min<sup>-1</sup>离心15 min,吸取上清得血清样本。采用ELISA法检测大鼠血清炎症因子水平。取溃疡部位及其周边组织,按照试剂盒要求制备组织匀浆,检测相应生化指标。

### 2.6 MTT法检测细胞增殖

96孔板中培养GES-1和HUVCEC细胞结束后,去除原培养基,实验组加入含有益胃汤加味(0.1、1.0、10.0 μg·μL<sup>-1</sup>)的完全培养基100 μL,对照组加入100 μL完全培养基。继续培养24、48 h,去除原培养基,然后每个孔中加入MTT(0.5 mg·mL<sup>-1</sup>)溶液,在37 °C恒温培养箱中继续培养4 h,而后吸走孔中培养基,并在每个孔中加入150 μL DMSO,震荡10 min使结晶溶解,酶标仪上测定570、650 nm处吸光度(A)值。

细胞相对生存率 =  $A_{\text{实验}}/A_{\text{对照}}$

### 2.7 细胞划痕实验

实验前将直尺和马克笔在超净台内用紫外灯照射30 min。6孔板底每孔上画4×4的方格,以便于在显微镜下定位拍照。6孔板每孔先加1 mL培养基使其完全覆盖板底。待细胞密度达到80%~90%时收集细胞,细胞计数,控制悬液中细胞密度为4×10<sup>6</sup>个·mL<sup>-1</sup>,过夜培养12 h。当细胞密度达到95%左右时,用200 μL枪头在格子中间划痕,每孔竖直划3道,注意枪头要尽量垂直于孔板背面的横线,并且力度均匀,不能倾斜。用PBS轻柔润洗细胞3次,去除划下的细胞。使用倒置显微镜拍摄照片,记录0 h初始宽度。对照组更换1%血清培养基2 mL,实验组更换益胃汤加味浓度分别为0.1、1.0、10.0 μg·μL<sup>-1</sup>的1%血清培养基2 mL,在24、48 h 2个时间点观察并拍摄划痕宽度,注意以网格为参照,每次均拍摄同一位置。使用图像处理软件ImageJ测划痕宽度。

迁移率 = (初始宽度 - 24或48 h宽度) / 初始宽度

## 3 结果

### 3.1 益胃汤加味对模型大鼠黏膜损伤的影响

如图1-A为各组大鼠胃黏膜面展开图,对照组大鼠胃黏膜无明显破损、充血及水肿,皱襞光滑完整、走向规则。与对照组相比,模型组大鼠胃黏膜

损伤严重,表面呈暗红色,可见明显充血、水肿,皱襞减少,严重的可见线状、条索状及片状出血。与模型组相比,各给药组大鼠胃黏膜损伤明显减轻,黏膜皱襞较完整,表面为鲜红色,出血性损伤明显减少,偶有点状出血。评分如图1-B所示,ig无水乙醇1 h后,模型组大鼠胃黏膜损伤与对照组相比显著增加( $P < 0.001$ )。预给药益胃汤加味30 d可显著降低模型大鼠胃黏膜损伤( $P < 0.001$ )。结果表明,1 mL无水乙醇可造成大鼠胃黏膜急性损伤,给予益胃汤加味可显著减轻损伤面积,保护胃黏膜。

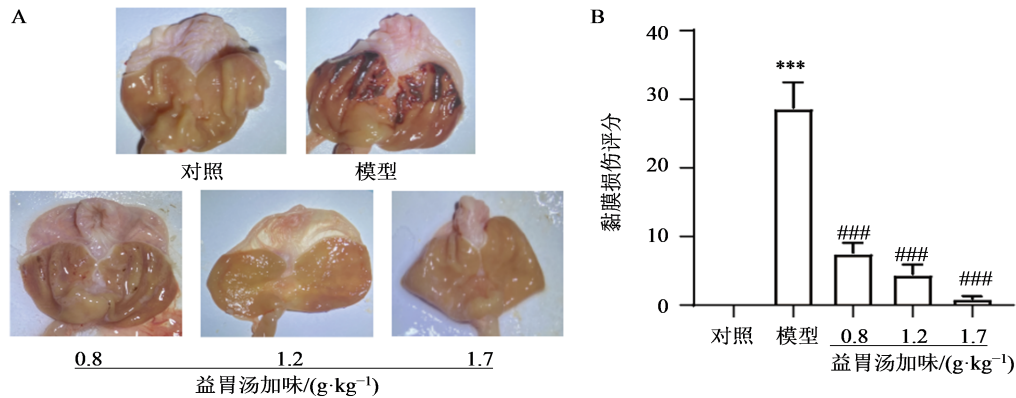
### 3.2 益胃汤加味对模型大鼠胃黏膜组织病理评分和形态的影响

HE染色观察如图2-A所示,对照组大鼠胃黏膜结构完整,上皮细胞未见变性、坏死,黏膜未见糜烂、溃疡等病变,间质无出血、水肿。模型组大鼠部分胃黏膜表面上皮、胃小凹上皮及腺上皮细胞变性、坏死,病变区域大于黏膜层的2/3,固有层间质疏

松水肿、血管充血,局部明显出血。益胃汤加味给药组大鼠胃黏膜上皮细胞脱落较少,间质少量出血、未见明显水肿和炎症细胞浸润,胃腺体结构较完整。HE染色观察胃黏膜病理变化并结合出血范围、出血深度等指标对病理切片评分,结果见图2-B。与对照组相比,模型组大鼠胃黏膜病理评分显著提高( $P < 0.001$ ),表明胃黏膜损伤严重。与模型组相比,益胃汤加味各给药组大鼠胃黏膜病理评分显著降低( $P < 0.001$ ),胃黏膜损伤程度显著减轻。

### 3.3 益胃汤加味对模型大鼠血清炎症因子的影响

ELISA法检测大鼠血清中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6的水平,结果见图3,与对照组相比,模型组大鼠血清中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6( $P < 0.001$ )含量均显著升高,益胃汤加味各剂量组均可显著降低模型大鼠血清中的IL-6( $P < 0.01$ 、 $0.001$ )含量,中、高剂量组TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 显著下降( $P < 0.01$ 、 $0.001$ )。结果表明,益胃汤加味具有较好的抗炎作用,可减轻胃黏

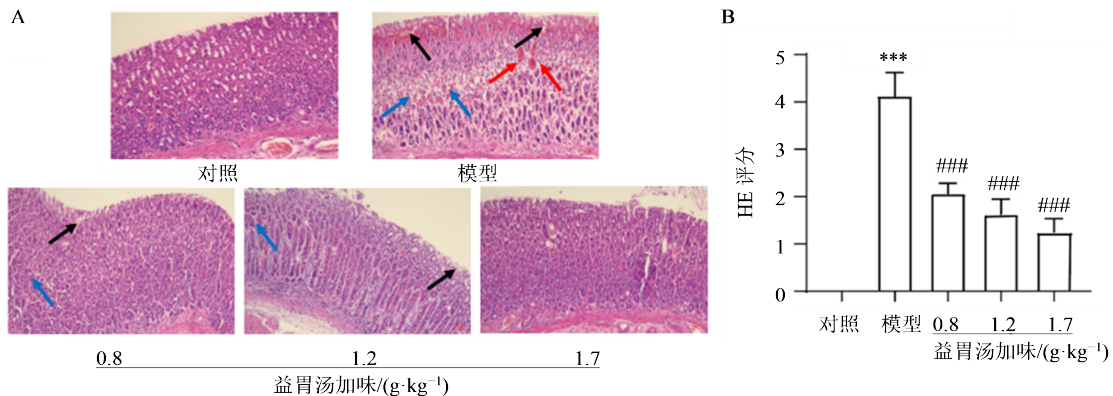


A-大鼠胃黏膜展开图;B-大鼠胃黏膜病理评分;与对照组比较:<sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$ ;与模型组比较:<sup>###</sup> $P < 0.001$ 。

A-expanded view of rat gastric mucosa;B-damage score of rat gastric mucosa;<sup>\*\*\*</sup> $P < 0.01$  vs control group;<sup>###</sup> $P < 0.01$  vs model group.

图1 益胃汤加味对无水乙醇诱导胃溃疡大鼠黏膜损伤的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=8$ )

Fig. 1 Effect of Modified Yiwei Decoction on mucosal injury induced by anhydrous alcohol in rats with gastric ulcer( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=8$ )

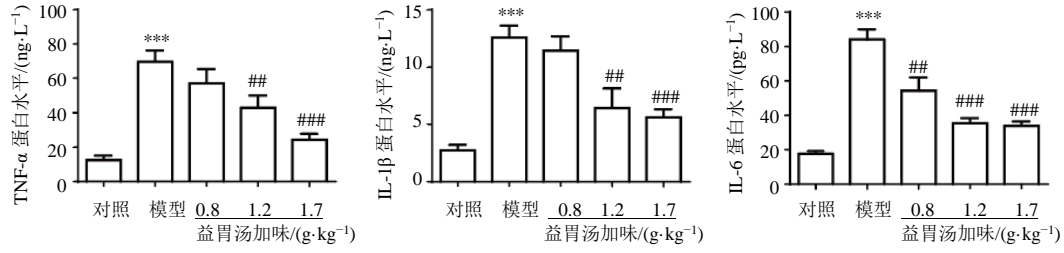


A-大鼠胃黏膜HE染色图;B-大鼠胃黏膜HE评分;与对照组比较:<sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$ ;与模型组比较:<sup>###</sup> $P < 0.001$ 。

A-HE staining of rat gastric mucosa;B-HE score of rat gastric mucosa;<sup>\*\*\*</sup> $P < 0.01$  vs control group;<sup>###</sup> $P < 0.01$  vs model group.

图2 各组大鼠胃黏膜组织病理学观察结果及组织病理评分( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=8$ )

Fig. 2 Gastric mucosal histopathological observation and histopathological score of rats in each group( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=8$ )



与对照组比较:\*\*\* $P < 0.001$ ;与模型组比较:## $P < 0.01$  ### $P < 0.001$ 。

\*\*\* $P < 0.001$  vs control group; ## $P < 0.01$  ### $P < 0.001$  vs model group.

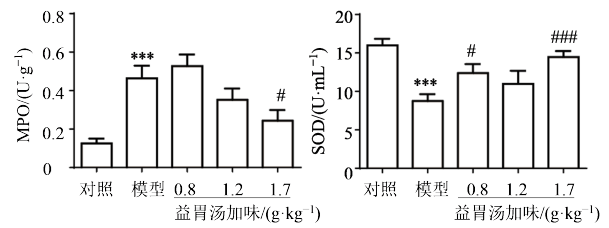
图3 益胃汤加味对乙醇致胃溃疡大鼠血清和TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6水平的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Fig. 3 Effect of Modified Yiwei Decoction on levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 of serum in rats( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

膜炎症反应。

### 3.4 益胃汤加味对模型大鼠胃黏膜氧化应激指标的影响

如图4所示,MPO活力在模型组大鼠中显著提高( $P < 0.001$ ),高剂量益胃汤加味可显著降低MPO活力( $P < 0.05$ )。同时,SOD活力在模型组大鼠中显著下降( $P < 0.001$ ),给予低、高剂量益胃汤加味可显著上调SOD活力( $P < 0.05, 0.001$ )。以上结果提示益胃汤加味可提高机体抗氧化能力,减轻氧化性损伤和溃疡发生。



与对照组比较:\*\*\* $P < 0.001$ ;与模型组比较:## $P < 0.05$  ### $P < 0.001$ 。

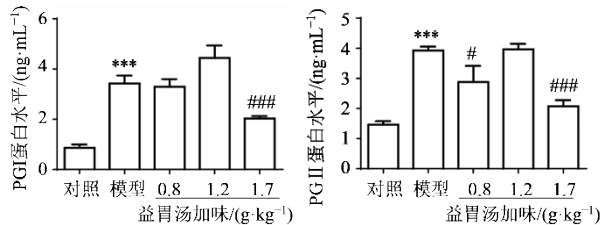
\*\*\* $P < 0.001$  vs control group; # $P < 0.05$  ### $P < 0.001$  vs model group.

图4 益胃汤加味对乙醇致胃溃疡大鼠胃组织MPO和血清SOD活力的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Fig. 4 Effect of Modified Yiwei Decoction on gastric MPO and serum SOD activity( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

### 3.5 益胃汤加味对模型大鼠胃蛋白酶原I(PGI)、胃蛋白酶原II(PGII)水平的影响

如图5所示,与对照组比较,模型组大鼠胃组织中PGI、PGII水平均显著升高( $P < 0.001$ ),表明炎症导致了胃损伤的发生。给予高剂量益胃汤加味可显著降低PGI和PGII水平( $P < 0.001$ ),对胃黏膜有一定保护作用。



与对照组比较:\*\*\* $P < 0.001$ ;与模型组比较:## $P < 0.05$  ### $P < 0.001$ 。

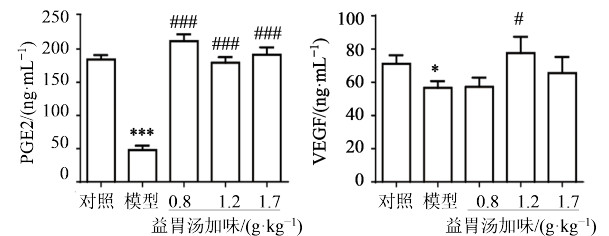
\*\*\* $P < 0.001$  vs control group; # $P < 0.05$  ### $P < 0.001$  vs model group.

图5 益胃汤加味对胃组织PGI、PGII的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Fig. 5 Effect of Modified Yiwei Decoction on gastric PGI and PGII ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

### 3.6 益胃汤加味对模型大鼠PGE2、VEGF的影响

如图6所示,与对照组相比,模型组大鼠胃中PGE2显著降低。益胃汤加味低、中、高剂量组均能显著提高PGE2水平( $P < 0.001$ )。与对照组比较,模型组大鼠血清中VEGF水平显著降低,提示大鼠存在胃黏膜损伤和腺体缺失。与模型组相比,益胃汤加味中剂量组大鼠血清中VEGF水平显著升高( $P < 0.05$ )。



与对照组比较:\*\*\* $P < 0.001$ ;与模型组比较:## $P < 0.05$  ### $P < 0.001$ 。

\*\*\* $P < 0.001$  vs control group; # $P < 0.05$  ### $P < 0.001$  vs model group.

图6 益胃汤加味对乙醇致胃溃疡胃组织PGE2和血清VEGF的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Fig. 6 Effect of Modified Yiwei Decoction on gastric PGE2 and serum VEGF( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

### 3.7 益胃汤加味对GES-1细胞和HUVEC细胞增殖及迁移的影响

如图7所示,给药24 h与48 h,益胃汤加味(0.1、1.0、10.0、100.0  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )对GES-1细胞和HUVEC细胞具有轻微促增殖作用,无显著细胞毒作用,故后续实验选择0.1、1.0、10.0  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度的益胃汤加味。

使用划痕实验体外考察益胃汤加味对GES-1和HUVEC细胞迁移能力的影响。结果如图8所示,给药24和48 h后益胃汤加味(0.1、1.0、10.0  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )

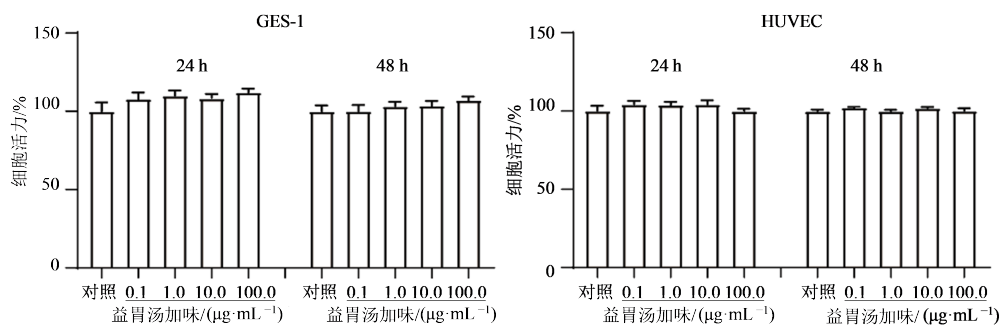


图 7 益胃汤加味在 24 h、48 h 对 GES-1 和 HUVEC 细胞活力的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Fig. 7 Effects of Modified Yiwei Decoction on viability of GES-1 and HUVEC cells at 24 and 48 h ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

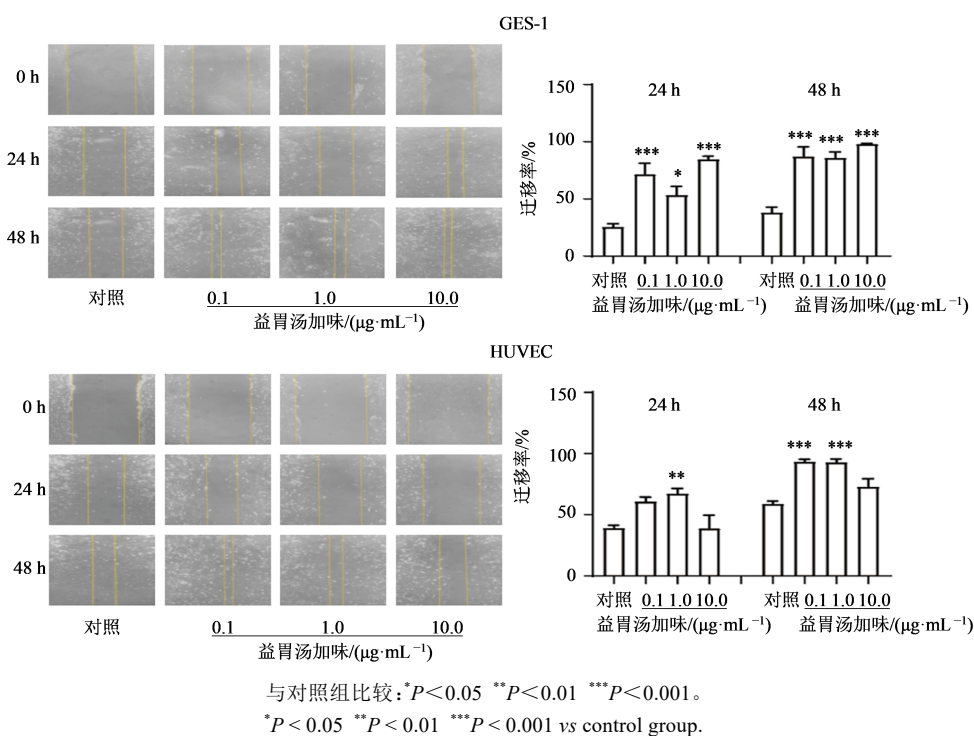


图 8 益胃汤加味在 24 h、48 h 对 GES-1 和 HUVEC 细胞迁移的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Fig. 8 Effects of Modified Yiwei Decoction on migration of GES-1 and HUVEC cells at 24 and 48 h ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

显著提高 GES-1 细胞迁移能力 ( $P < 0.05, 0.001$ ), 给药 48 h, 益胃汤加味 ( $0.1, 1.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 显著提高 HUVEC 细胞迁移能力 ( $P < 0.001$ ); 提示益胃汤加味可通过促进细胞迁移加快溃疡愈合。

#### 4 讨论

胃溃疡是常见的消化系统疾病, 具有发病率高, 患病周期长, 易复发, 较强的周期性和节律性等特点<sup>[12]</sup>, 目前主要以药物治疗为主, 多采用联合用药。然而, 现有的治疗药物仍然存在显著不良反应及溃疡易复发的问题<sup>[13-14]</sup>。中药具有多成分、多靶点、多通路的特点<sup>[15-16]</sup>, 近年来的相关研究结果显示, 利用中药有效成分治疗胃溃疡, 在预防胃溃疡、加速黏膜愈合方面效果显著, 同时可以减少药物不良反应和溃疡复发率, 在抗溃疡方面取得了重大进

展<sup>[17-18]</sup>。因此, 从中药中发掘治疗效果好, 不良反应小的抗胃溃疡药物具有巨大潜力。

大量研究表明, ig 无水乙醇后实验动物的胃酸和黏液分泌异常、产生出血、坏死病灶等, 具有与人类相似的功能改变和形态学改变, 摄入过量的酒精也是导致胃溃疡发病率增加的原因<sup>[19]</sup>。乙醇在胃内代谢可生成大量氧自由基, 同时乙醇能够引起胃黏膜中性粒细胞浸润, 促使其释放大量 MPO, MPO 是中性粒细胞胞浆颗粒主要组分, 其活力反映了中性粒细胞浸润的程度<sup>[20]</sup>。SOD 具有抗氧化活性, 其活性的高低间接反映了机体对氧自由基的清除能力<sup>[21]</sup>; 因此, 降低 MPO 水平及上调 SOD 均提示产生抗炎活性。胃蛋白酶原 (PG) 是胃蛋白酶的前体, 分为 PGI 和 PGII, 由胃体黏膜的主细胞和黏液颈细胞

分泌,PG II也可由胃窦的幽门腺和十二指肠腺(Brunner腺)分泌。当胃黏膜发生病变时,PG分泌细胞受累,胃PG水平也发生相应的变化<sup>[22]</sup>。因此,胃PG水平变化可在一定程度上反映胃黏膜变化,检测胃PG水平对诊断胃部病变及其部位具有一定意义。PGE2在胃黏膜保护中起到重要作用,可抑制胃酸胃蛋白酶分泌,促进黏液和碳酸氢盐分泌,增加胃黏膜血流量并有助于胃黏膜修复和维持其完整性<sup>[23]</sup>。此外溃疡的愈合是一个复杂的过程,包括黏膜基底肉芽组织生长,VEGF促进上皮细胞的迁移再生、血管发育并促进肉芽组织生长与基底重建<sup>[24]</sup>,采用GES-1和HUVEC细胞体外实验可进一步考察对黏膜上皮细胞迁移和血管生成的促进作用。

益胃汤加味以铁皮石斛、沙参为君药,前者养阴生津、补益脾胃,后者养阴清热、益胃生津、润肺化痰,二者配伍,共增益胃生津、养阴清热之功;辅以太冬、生地、玉竹之滋阴增液、养阴生津的良药,可达益气生津、滋阴润燥、清热凉血之效<sup>[9]</sup>。但其对实验性胃溃疡及胃黏膜的保护作用尚未见报道,具体作用及可能的机制并不明确。本研究通过建立乙醇诱导的急性胃溃疡模型,评估形态学以及相关炎症因子、氧化应激相关标志物、胃黏膜保护因子等来考察益胃汤加味对胃溃疡的治疗作用及可能的机制。结果显示益胃汤加味显著缓解乙醇诱导的急性胃溃疡,并可显著减轻炎症,提高机体抗氧化能力,促进胃黏膜保护因子的产生以及促进上皮再生与血管发育促进溃疡愈合。本研究为益胃汤加味治疗胃溃疡的临床应用提供了现代药理学依据,对进一步阐明其药效作用及作用机制积累科学数据,也为其临床合理应用提供支撑。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Rahman Z, Dwivedi D K, Jena G B. Ethanol-induced gastric ulcer in rats and intervention of tert-butylhydroquinone: Involvement of Nrf2/HO-1 signalling pathway [J]. Hum Exp Toxicol, 2020, 39(4): 547-562.
- [2] Zou Y L, Cui X M, Xiang Q, et al. Protective effect of against ethanol-induced gastric ulcer and its mechanism [J]. J Zhejiang Univ (Medical Sciences), 2021, 50(5): 561-567.
- [3] Xie L, Guo Y L, Chen Y R, et al. A potential drug combination of omeprazole and patchouli alcohol significantly normalizes oxidative stress and inflammatory responses against gastric ulcer in ethanol-induced rat model [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 85: 106660.
- [4] Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: Bench to bedside [J]. Gastroenterology, 2008, 135(1): 41-60.
- [5] 吴德松,符德欢,赵道强,等.网脉囊吾醇提取物抗大鼠实验性胃溃疡作用研究 [J].中国新药杂志,2020,29(7): 782-787.  
Wu D S, Fu D H, Zhao D Q, et al. Study on the effects of alcohol extract from *Ligularia dictyonera* (Franch.) Hand.-Mazz. on experimental gastric ulcer in rats [J]. Chin J N Drugs, 2020, 29(7): 782-787.
- [6] Fazalda A, Quraisiah A, Nur Azlina M F. Antiulcer effect of honey in nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastric ulcer model in rats: A systematic review [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 7515692.
- [7] Graham D Y. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(18): 5191-5204.
- [8] Bi W P, Man H B, Man M Q. Efficacy and safety of herbal medicines in treating gastric ulcer: A review [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(45): 17020-17028.
- [9] 郭静.自拟石斛益胃汤辨证加味治疗胃阴虚型慢性胃炎临床观察 [J].辽宁中医药大学学报,2019,21(6): 188-191.  
Guo J. Analysis of treatment effect of self-made Shihu Yiwei Decoction with syndrome differentiation and modification on patients with stomach Yin deficiency type chronic gastritis [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2019, 21(6): 188-191.
- [10] Wang X Y, Yin J Y, Zhao M M, et al. Gastroprotective activity of polysaccharide from *Hericium erinaceus* against ethanol-induced gastric mucosal lesion and pylorus ligation-induced gastric ulcer, and its antioxidant activities [J]. Carbohydr Polym, 2018, 186: 100-109.
- [11] Laine L, Weinstein W M. Histology of alcoholic hemorrhagic "gastritis": A prospective evaluation [J]. Gastroenterology, 1988, 94(6): 1254-1262.
- [12] Lanan A, Chan F K L. Peptic ulcer disease [J]. Lancet, 2017, 390(10094): 613-624.
- [13] Gupta A, Shetty S, Mutalik S, et al. Treatment of *H. pylori* infection and gastric ulcer: Need for novel Pharmaceutical formulation [J]. Heliyon, 2023, 9(10): e20406.
- [14] Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, et al. Adverse effects associated with proton pump inhibitor use [J]. Cureus, 2021, 13(1): e12759.
- [15] 樊继法,曾海松,刘吉华.萆铃胃痛颗粒抗实验性胃溃疡作用研究 [J].药物评价研究,2022,45(2): 259-265.  
Fan J F, Zeng H S, Liu J H. Effect of Biling Weitong

- Granules in treating experimental gastric ulcer [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(2): 259-265.
- [16] 李忆红, 梁雨璐, 解嘉琪, 等. 中药皂苷类化合物生物转化研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 989-1003.  
Li Y H, Liang L L, Xie J Q, et al. Research progress on biotransformation of saponins from traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(3): 989-1003.
- [17] 吕传芳, 赵燕, 张家家. 奥美拉唑三联疗法联合中药穴位贴敷治疗脾胃虚寒型胃溃疡疗效分析 [J]. 中国烧伤创疡杂志, 2023, 35(6): 483-487.  
Lü C F, Zhao Y, Zhang J J. Clinical efficacy of omeprazole triple therapy combined with Chinese medicine acupoint application in the treatment of gastric ulcer of spleen and stomach deficiency-cold syndrome [J]. Chin J Burns Wounds Surf Ulcers, 2023, 35(6): 483-487.
- [18] 邱淑炜, 梁广和. 中医治疗消化性溃疡研究进展 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(21): 108-112.  
Qiu S W, Liang G H. A review on treating peptic ulcer in traditional Chinese medicine [J]. Clin J Chin Med, 2022, 14(21): 108-112.
- [19] 柴雪, 李晓亮. 高良姜—香附药对抗胃溃疡及镇痛作用的研究 [J]. 中医药学报, 2023, 9(6): 38-42.  
Chai X, Li X L. Study on anti-gastric ulcer and analgesic effects of Gaoliangjiang-Xiangfu [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2023, 9(6): 38-42.
- [20] Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, et al. Oxidative stress: An essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases [J]. Physiol Rev, 2014, 94(2): 329-354.
- [21] Abo-Elsoud R A E A, Ahmed Mohamed Abdelaziz S, Attia Abd Eldaim M, et al. *Moringa oleifera* alcoholic extract protected stomach from bisphenol A-induced gastric ulcer in rats via its anti-oxidant and anti-inflammatory activities [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29(45): 68830-68841.
- [22] Lee S P, Lee S Y, Kim J H, et al. Link between serum pepsinogen concentrations and upper gastrointestinal endoscopic findings [J]. J Korean Med Sci, 2017, 32(5): 796-802.
- [23] Sáenz J B, Mills J C. Acid and the basis for cellular plasticity and reprogramming in gastric repair and cancer [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(5): 257-273.
- [24] Tarnawski A S, Ahluwalia A. The critical role of growth factors in gastric ulcer healing: The cellular and molecular mechanisms and potential clinical implications [J]. Cells, 2021, 10(8): 1964.

[责任编辑 齐静雯]