

- [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84.
- [6] Kuschinsky W, Gillardon F. Apoptosis and cerebral ischemia [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10(3): 165-169.
- [7] Cheng Y, Deshmukh M D, Costa A, et al. Caspase inhibitor affords neuroprotection with delayed administration in a rat model of neonatal hypoxic-ischemia brain injury [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101: 1992-1999.
- [8] Li Y, Chopp M, Jiang N, et al. Induction of DNA fragmentation after 10 to 120 min of focal cerebral ischemia in rats [J]. *Stroke*, 1995, 26: 1252-1258.
- [9] Cao Y J, Shibata T, Rainov N G. Liposome mediated transfer of the bcl-2 gene results in neuroprotection after *in vivo* transient focal cerebral ischemia in an animal model [J]. *Gene Ther*, 2002, 9(6): 415-419.
- [10] Zhang R, Xue Y Y, Lu S D, et al. Bcl-2 enhances neurogenesis and inhibits apoptosis of newborn neurons in adult rat brain following a transient middle cerebral artery occlusion [J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 24(2): 345-356.
- [11] Amemiya S, Kamiya T, Nito C, et al. Antiapoptotic and neuroprotective effects of edaravone following transient focal ischemia in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 516(2): 125-130.

白芨超微粉对大鼠实验性胃溃疡的影响

刘莹¹, 崔炯莫¹, 李洪斌², 王艳萍², 汤真², 于海瑶², 吴艳云^{2*}

(1. 延边大学, 吉林 延吉 133000; 2. 中国人民解放军第208医院, 吉林 长春 130062)

摘要:目的 通过大鼠胃溃疡实验比较白芨普通粉(80、200目)和超微粉的药效学区别及白芨经超微粉碎后可降低的用药剂量。方法 采用大鼠无水乙醇和醋酸致胃黏膜损伤型胃溃疡模型,测定溃疡面积,计算溃疡抑制率;取溃疡部组织切片,做HE染色,从病理学角度进一步观察病理情况。结果 白芨粉可明显降低大鼠的溃疡面积,且超微粉疗效优于普通粉。结论 超微粉碎后有助于提高白芨的药效,减少用药剂量,有利于剂型现代化。

关键词:超微粉;白芨;胃溃疡模型

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)03-0397-04

Effect of ultra-fine powder of *Bletilla striata* on experimental gastric ulcer in rats

LU Ying¹, CUI Jiong-mo¹, LI Hong-bin², WANG Yan-ping²,
TANG Zhen², YU Hai-yao², WU Yan-yun²

(1. College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133000, China;

2 No. 208 Hospital of PLA, Changchun 130062, China)

Abstract: Objective To compare the pharmacodynamics of common *Bletilla striata* powder (80 and 200 meshes) with ultra-fine powder of *B. striata* on experimental gastric ulcer in rats and to clarify how much the dose of *B. striata* was decreased after superfine comminution. **Methods** The models of gastric ulcer were set up by anhydrous alcohol and acetic acid to measure the gastric ulcer area and count out the inhibitory rate; The tissue slice of gastric ulcer cicatrix was got far HE staining. Based on the viewpoint of pathology the morbid state was observed. **Results** *B. striata* powder could decrease the gastric ulcer area significantly, and the groups of ultra-fine powder were advantaged to the others. **Conclusion** After superfine comminution, the potency of *B. striata* can be improved with its dose reducing. It is good for modernization of making dosage forms.

Key words: ultra-fine powder; *Bletilla striata* (Thunb.) Reichb. f.; gastric ulcer model

白芨为兰科植物白芨 *Bletilla striata* (Thunb.) Reichb. f. 的干燥块茎。传统医学认为白芨具有收敛止血、消肺生肌的功能。用于咳血吐血、外伤出血、疮疡肿毒、皮肤皲裂、肺结核咳血、溃疡病出血的治疗。现代研究表明白芨治疗消化性溃疡及

出血具有较好的疗效。中药经超微粉碎后可提高其生物利用度、增加有效成分的溶出度等,并且在达到相同药效的情况下可减小药物的用药剂量。本实验研究白芨经超微粉碎后对大鼠无水乙醇和醋酸致胃黏膜损伤型胃溃疡模型的疗效及白芨经超微粉碎后

* 收稿日期: 2007-05-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30672672)

作者简介: 刘莹(1982—),女,吉林省九台市人,延边大学药学院在读硕士,从事缓释制剂的研究。

Tel: (0431) 86988187 E-mail: liuying_0916@163.com

可减少的用药剂量。

1 材料

1.1 动物: 清洁级雄性 Wistar 大鼠 200 只, 体重 (200 ± 20) g, 由吉林大学试验动物中心提供, 动物合格证号 SCXK-(吉) 2003-0007。

1.2 药物与试剂: 白芨 (吉林省北药药材加工有限公司) 由嘉兴医学院王俊博士鉴定为兰科植物白芨 *B. striata* (Thunb.) Reichb. f. 的干燥块茎。普通粉 (实验室自制, 分别过 80、200 目筛), 超微粉 (上海大闻科技有限公司加工) 经扫描电镜检测其粒径为 5~10 μm, 呈正态分布。其他试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 动物分组及给药剂量: 对不同粒径和不同剂量的白芨分别进行了实验。每项实验均按照随机分组设计法将大鼠分为 5 组, 每组 10 只。两项实验除设对照组及模型组 (给予生理盐水 2 mL/200 g) 外, 不同粒径实验设白芨 3 个不同粒径组, 即两个普通粉组 (80 目组和 200 目组)、超微粉组, 每组均 ig 955.5 mg/kg 的白芨混悬液; 不同剂量实验设白芨 3 个剂量组: 80 目组 (ig 955.5 mg/kg), 超微粉 1/3 组 (ig 318.5 mg/kg, 相当普通粉的 1/3 剂量); 超微粉 2/3 组 (ig 637.0 mg/kg, 相当普通粉的 2/3 剂量)。

2.2 建立无水乙醇型胃溃疡模型及溃疡评定方法: 各组大鼠适应性饲养 1 周后, 每天 ig 给药 1 次, 持续给药 5 d, 末次给药后 1 h, ig 无水乙醇 (5 mL/kg)。1 h 后脱颈椎处死, 剖腹, 分别结扎贲门、幽门端后取出胃, 向胃内注入 10% 甲醛溶液 6 mL, 固定 15 min。按文献方法^[1]沿胃大弯剪开, 生理盐水冲洗胃内残留物, 观察胃黏膜损伤情况, 利用游标卡尺测定胃腺区条状损伤的长度, 其总和 (mm²) 作为溃疡指数, 计算溃疡抑制率 [溃疡抑制率 = (模型组溃疡指数 - 给药组溃疡指数) / 模型组溃疡指数 × 100%]^[2]。

2.3 建立醋酸型胃溃疡模型及溃疡评定方法: 按醋酸浸渍法造模型^[3], 各组造模次日给予自由饮食, 每天 ig 给药 1 次, 连续给药 13 d。末次给药后禁食不禁水 24 h, 脱颈椎处死大鼠后处理方法同 2.2 项。取溃疡最长径和垂直最长的宽径之积作为溃疡面积, 计算溃疡抑制率 [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%]。

2.4 胃组织病理学标本的制备: 在每组肉眼所见溃疡处取 1 cm × 1 cm 病变胃组织, 若无溃疡, 则在相同部位切取同样大小的胃组织。将其浸入 10% 甲

醛中固定 2 h, 对该部分胃组织进行常规石蜡包埋, 切取 5 μm 的切片, HE 染色 (苏木精-伊红染色), 然后置光学显微镜下观察溃疡病变情况。

2.5 统计学处理: 实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析进行组间显著性差异比较, 两组间样本均数比较采用 *t* 检验。

3 结果

3.1 无水乙醇型胃溃疡形态学改变: 胃标本肉眼观察, 对照组黏膜表面光滑, 色淡红, 并覆盖有大量黏液; 模型组溃疡多呈现条索状或点状出血; 给药组的胃黏膜点状出血和损伤程度与模型组比较, 均有不同程度减轻。不同粒径实验中白芨超微粉给药组明显好于普通粉组, 保护作用明显, 见表 1; 不同剂量实验中超微粉 2/3 组的保护作用也很明显, 损伤情况显著优于超微粉 1/3 组和 80 目组, 见表 2。

表 1 不同粒径白芨粉对大鼠无水乙醇型胃溃疡的影响 ($\bar{x} \pm s$, n = 10)

Table 1 Effect of *B. striata* powder with different diameters on gastric ulcer induced by anhydrous alcohol in rats ($\bar{x} \pm s$, n = 10)

组别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	溃疡指数/mm ²	溃疡抑制率/%
对照	-	-	-
模型	-	37.60 ± 4.36	-
普通粉 80 目	955.5	29.62 ± 5.06**	21.22
普通粉 200 目	955.5	23.40 ± 4.75**	37.77
超微粉	955.5	10.61 ± 3.07**	71.78

与模型组比较: ** $P < 0.01$

与普通粉组比较: $P < 0.001$

** $P < 0.01$ vs model group

$P < 0.001$ vs common powder group

表 2 不同剂量白芨粉对大鼠无水乙醇型胃溃疡的影响 ($\bar{x} \pm s$, n = 10)

Table 2 Effect of *B. striata* powder at different doses on gastric ulcer induced by anhydrous alcohol in rats ($\bar{x} \pm s$, n = 10)

组别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	溃疡指数/mm ²	溃疡抑制率/%
对照	-	-	-
模型	-	34.88 ± 2.58	-
普通粉 80 目	955.5	29.31 ± 3.19***	15.97
超微粉 2/3	318.5	28.16 ± 2.89***	19.26
超微粉 2/3	637.0	11.14 ± 3.40***	68.06

与模型组比较: *** $P < 0.001$

与普通粉组比较: $P < 0.001$

*** $P < 0.001$ vs model group

$P < 0.001$ vs common powder group

3.2 无水乙醇型胃溃疡病理学观察: 光镜观察模型组表现为黏膜下层充血和水肿外, 还有部分胃黏膜腺体脱落。在不同粒径实验中相同剂量各给药组随

着药物粒径的减小,对胃黏膜的保护作用越明显,充血和水肿均减轻,超微粉组甚至无明显充血。说明在相同剂量下,超微粉给药组优于普通粉组;在不同剂量实验中,普通粉80目组和超微粉1/3组充血和水

肿均减轻,两者无明显差异,而超微粉2/3组充血、水肿均进一步减轻。说明白芨经超微粉碎后在相同药理作用条件下剂量可以适当减小。其病理结果见图1。

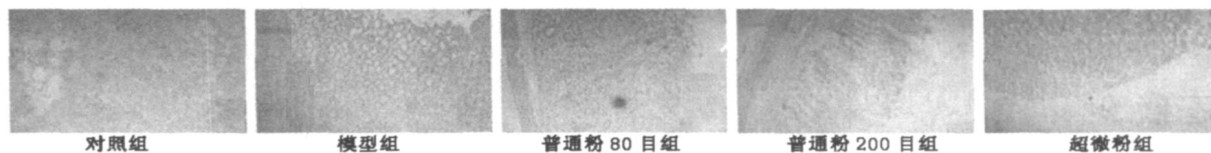


图1 不同粒径白芨粉对大鼠无水乙醇型胃溃疡病理结果

Fig 1 Pathology of *B. striata* powder with different diameter on gastric ulcer induced by anhydrous alcohol in rats

3.3 醋酸型胃溃疡形态学改变:胃标本肉眼观察,对照组形态同3.1项结果,模型组可见典型的圆形或椭圆形溃疡,溃疡底部向下凹陷,溃疡周围黏膜明显肿胀隆起,边缘充血水肿,而各给药组均可见不同程度的溃疡愈合,周边充血水肿不明显,底部有类似肉芽组织样新生物形成。尤其是在不同粒径实验中的超微粉组和不同剂量实验中的超微粉2/3组治疗作用显著,溃疡明显缩小,接近愈合。结果见表3和4。

表3 不同粒径白芨粉对大鼠醋酸型胃溃疡的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of *B. striata* powder with different diameter on gastric ulcer induced by acetic acid in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	溃疡指数/mm ²	溃疡抑制率/%
对照	-	-	-
模型	-	24.66 ± 2.79	-
普通粉80目	955.5	17.03 ± 2.71***	30.94
普通粉200目	955.5	11.68 ± 1.93***	52.63
超微粉	955.5	8.84 ± 1.69***	64.15

与模型组比较: *** $P < 0.001$

与普通粉组比较: $P < 0.001$

*** $P < 0.001$ vs model group

$P < 0.001$ vs common powder group

表4 不同剂量白芨粉对大鼠醋酸型胃溃疡的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of *B. striata* powder at different doses on gastric ulcer induced by acetic acid in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	溃疡指数/mm ²	溃疡抑制率/%
对照	-	-	-
模型	-	25.09 ± 2.29	-
普通粉80目	955.5	16.72 ± 1.83***	33.36
超微粉1/3	318.5	15.88 ± 2.67***	36.71
超微粉2/3	637.0	9.68 ± 2.67***	61.41

与模型组比较: *** $P < 0.001$

与普通粉组比较: $P < 0.001$

*** $P < 0.001$ vs model group

$P < 0.001$ vs common powder group

3.4 醋酸型胃溃疡病理学观察:光镜观察模型组可见大量腺体破坏,黏膜下层缺损,溃疡灶达黏膜肌层,可见典型的圆形或椭圆形火山口样胃溃疡,且周围有大量炎症细胞浸润及坏死渗出物聚集,并伴有出血和水肿;不同粒径实验中的超微粉组和不同剂量实验中的超微粉2/3组溃疡面均基本被致密的纤维组织疤痕填充,部分溃疡已基本愈合,未愈合的溃疡面已缩小变浅;普通粉组、超微粉1/3组溃疡面也已被大量肉芽组织修复,但仍有少量渗出和坏死组织覆盖,愈合程度不如超微粉2/3组。其病理结果见图2。

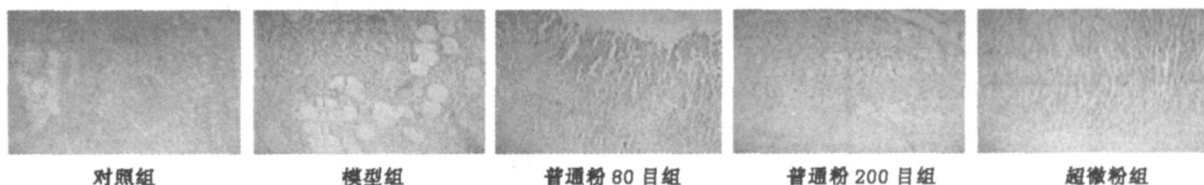


图2 不同粒径白芨粉对大鼠醋酸型胃溃疡病理结果

Fig 2 Pathology of *B. striata* powder with different diameter on gastric ulcer induced by acetic acid in rats

4 讨论

有报道称,中药超微粉碎后具有独特的理化性能,即有良好的吸收性、溶解性、化学活性、生物活性^[4]。该技术适合于不同质地的药材,而且可使其中

的有效成分直接释放出来,而不是以往的通过细胞膜(壁)释放出来,从而使药物起效更加迅速^[5]。

白芨可以提高创面羟脯氨酸的量,促进创面组织中纤维细胞、血管内皮细胞的增生,提高创伤巨噬

细胞的量^[6],这些均可促进创面的愈合。消化性溃疡是因疮疡在体内不易干燥结痂愈合而形成的^[7],使用微粉化的白芨,比表面积增大,使疮疡与药物得到更大的接触,而提高其治疗效果。

本实验将白芨超微粉与普通粉的抗溃疡效果进行比较,结果显示,白芨超微粉的抗溃疡效果显著。说明白芨在微粉化后溶出度增加,生物利用度增加,从而提高药理活性和减小用药剂量。中药不论直接粉碎或其提取物,往往体积大很难制备现代剂型。微粉化后,可以减小用药剂量,缩小药物体积,对中药剂型现代化有十分重要的意义。

参考文献:

- [1] 唐志鹏,许鑫梅.健中愈疡片对乙酸诱发大鼠胃溃疡愈合质量的影响[J].中国中医药信息杂志,2001,8(2):30.
- [2] 韩坚,林煌权.木香超临界提取物抗实验性胃溃疡的研究[J].中药材,2005,28(11):1017-1019.
- [3] 徐叔云.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,2001.
- [4] 吴建明.超微粉碎机组的特点及在中药生产中的应用[J].机电信息,2005(18):34-37.
- [5] 张兰英,王法平.原生药材微粉化制剂对药效作用的影响[J].中国粉碎技术,2001,7(1):38-41.
- [6] 孙仁山,陈晓红,程天民,等.白芨对大鼠创面愈合几个要素的影响[J].中国临床康复,2003,7(29):3927-3929.
- [7] 吴宗德,刘汉军,孙颖媛.白芨粉治疗消化性溃疡60例疗效观察[J].遵义医学院学报,2004,27(3):255-256.

丹参总酚酸对博来霉素致肺纤维化小鼠的治疗作用

林军^{2,3},冯一中²,顾振纶^{1,3*},武慧^{2,3},周文轩^{3,4},郭次仪^{3,4}

(1.苏州大学医学院 药理教研室,江苏 苏州 215123; 2.苏州大学医学院 病理教研室,江苏 苏州 215123;
3.苏州中药研究所,江苏 苏州 215007; 4.香港保健协会,香港)

摘要:目的 观察丹参总酚酸对博来霉素致肺纤维化小鼠的治疗作用。方法 通过气管内注射博来霉素复制小鼠肺纤维化模型,给予丹参总酚酸 ig 治疗后,以肺指数、肺组织病理形态及羟脯氨酸(Hyp)水平的测定,观察丹参总酚酸对小鼠肺纤维化形成的影响。结果 丹参总酚酸治疗后肺泡炎和肺纤维化明显减轻,Hyp水平比模型组明显降低($P < 0.05, 0.01$)。结论 丹参总酚酸能减轻博来霉素致小鼠肺纤维化程度,有一定的治疗作用。

关键词:肺纤维化;丹参总酚酸;羟脯氨酸

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)03-0400-04

Therapeutic effect of total salvianolic acid on mice with pulmonary fibrosis induced by Bleomycin

L N Jun^{2,3}, FENG Yi-zhong², GU Zhen-lun^{1,3}, WU Hui^{2,3}, CHOV Wen-hsien^{3,4}, Kwok Chi-yi^{3,4}

(1. Department of Pharmacology, School of Medicine, Soochow University, Suzhou 215123, China; 2. Department of Pathology, School of Medicine, Soochow University, Suzhou 215123, China; 3. Soochow

Institute of Chinese Materia Medica, Suzhou 215007, China; 4. The Hong Kong

Association for Health Care LTD, Hong Kong, China)

Abstract: **Objective** To study the therapeutic effects of total salvianolic acid on Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. **Methods** The pulmonary fibrosis model was established by intratracheal injection of Bleomycin. The lung index, pathomorphology, and level of hydroxyproline (Hyp) in lung tissue were measured to observe the effect of total salvianolic acid on pulmonary fibrosis of mice. **Results** Total salvianolic acid could obviously reduced alveolitis and fibrosis. The lung index was significantly decreased in total salvianolic acid group compared with that in model group, and the level of Hyp was significantly lower than that in model group ($P < 0.05$ and 0.01). **Conclusion** Total salvianolic acid could have therapeutic effects on Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice.

Key words: pulmonary fibrosis; total salvianolic acid; hydroxyproline (Hyp)

* 收稿日期:2007-05-21

基金项目:香港保健协会基金资助项目(20050916-2HK)

作者简介:林军(1976—),男,安徽黄山人,硕士,主要研究方向肺纤维化,现工作单位上海市第一人民医院病理科。

E-mail: forestsoldier@sohu.com

* 通讯作者 顾振纶