

早期使用降低纤维蛋白的药物,可减轻前述表现。

尿激酶能激活纤溶酶原,使其变成有活性的纤溶酶,因此能溶解沉积于胸膜上的纤维蛋白,减轻包裹性胸腔积液或胸膜肥厚,这已得到认可,并被广泛用于临床^[1-4]。但在治疗过程中,拔除胸腔引流管后,因抗结核治疗时间较短,胸腔积液常有继续增多,但增多的液量较少,难以再次胸穿和注药,所以,常常导致后期留有明显的胸膜肥厚,甚至影响肺功能。而血府逐瘀胶囊通过活血化瘀、行气止痛作用,达到减轻胸膜肥厚的目的,弥补治疗的不足。

药理试验证明,活血化瘀中药有明显抗凝血、促进纤维溶解作用,对组织黏连有抑制和松解作用,可促使疤痕组织软化吸收^[5]。血府逐瘀胶囊源于清代名医王清任《医林改错》中的血府逐瘀汤,是活血化瘀的基本方,方中当归、川芎、赤芍、桃仁、红花活血化瘀,牛膝祛瘀血、通血脉,再加柴胡疏肝解郁,桔梗、枳壳开胸行气,则气行血行,生地凉血清热,甘草

调和诸药,使胸中瘀去气行。药理试验研究还发现血府逐瘀胶囊具有扩张毛细血管,加快血流速度,改善微循环,改善组织或器官的血液循环等作用。

本观察结果表明在结核性渗出性胸膜炎的治疗中,胸腔注入尿激酶后,加服血府逐瘀胶囊,疗程3~4个月,可以减轻患者的胸膜增厚。

参考文献:

- [1] 瞿章书,徐小平,杨荣强,等.尿激酶胸腔内注射治疗包裹性胸腔积液31例[J].中华结核和呼吸杂志,2004,27(4):284-285
- [2] 李朝霞,张睢扬,梅开城.尿激酶治疗结核性包裹性胸腔积液的疗效研究[J].临床内科杂志,2006,23(3):175-177
- [3] 符阳春,张岸平,申 帅.胸腔内注入尿激酶治疗结核性包裹性胸腔积液疗效观察[J].医学理论与实践,2005,18(8):930-931
- [4] 赵瑞贞,张红漫,赵荣梅,等.胸膜腔内注入尿激酶对结核性胸膜肥厚的防治研究[J].临床荟萃,2004,19(14):787-789
- [5] 周 俐,张亿星,卢文海.膈下逐瘀汤预防结核性渗出性胸膜炎所致胸膜肥厚和胸膜粘连[J].广州医学院学报,2004,32(1):71-73

健胃愈疡片对实验性胃溃疡的影响

袁 林, 颜天华*, 王秋娟, 黄霞婵, 武 丹

(中国药科大学药学院 生理教研室, 江苏 南京 210009)

摘要:目的 观察健胃愈疡片对实验性胃溃疡的影响。方法 采用大鼠幽门结扎胃溃疡模型、醋酸烧灼胃溃疡模型和无水乙醇致大鼠胃损伤模型研究健胃愈疡片对大鼠胃溃疡的防治作用及对胃液、胃酸分泌、胃蛋白酶活性的影响;采用阿托品致小鼠小肠运动抑制模型及醋酸诱发疼痛模型,测量小鼠碳末推进率以及扭体次数的变化。结果 健胃愈疡片对大鼠幽门结扎所致的溃疡面积有显著抑制作用;抑制大鼠胃酸的分泌及胃蛋白酶的活性;促进大鼠醋酸烧灼溃疡愈合;降低无水乙醇导致的胃黏膜损伤;改善阿托品所致的小鼠小肠运动抑制,降低醋酸诱发的小鼠扭体次数。结论 健胃愈疡片对实验性胃溃疡具有显著的预防和治疗作用。

关键词:健胃愈疡片;胃溃疡;幽门结扎;小肠运动

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)04-0614-04

健胃愈疡片由柴胡、党参、白芍、延胡索、白及、珍珠层粉、青黛、甘草等组成,传统中医认为该药有疏肝健脾、解痉止痛、止血生肌之功效,主要用来治疗肝郁脾虚,肝胃不和型消化性溃疡等。本实验系统研究了健胃愈疡片对实验性胃溃疡的影响,并初步探讨了其作用机制。

1 材料

1.1 药物和试剂:健胃愈疡片(JWYYT)(南京圣和药业有限公司提供,批号20060802,临用前碾碎

用蒸馏水配制);胃苏颗粒(扬子江药业集团江苏制药股份有限公司产品,批号06082501,临用前用蒸馏水溶解配制);硫酸阿托品注射液(上海禾丰制药有限公司产品,规格0.5mg/支;批号5A06006,临用前用生理盐水稀释成0.05mg/mL);炭末溶液,临用前将1g炭末溶于20mL1%的CMC-Na中配成5%的炭末溶液;其他试剂均为分析纯。

1.2 动物:昆明种小鼠,雌雄各半,18~22g,南京市江宁青龙山动物养殖厂提供,许可证号:SYXK

* 收稿日期:2008-11-07

作者简介:袁 林(1983-),男,江苏南通人,在读药理学硕士研究生,研究方向为心血管药理学。E-mail:cpu_yl@163.com

* 通讯作者 颜天华 Tel:(025)83271341 E-mail:tianhua-yan@yahoo.com.cn

(苏) 2004-0010; SD 大鼠, 雌雄各半, 180~220 g, 青龙山动物养殖厂提供, 许可证号: SYXK (苏) 2004-0010。

1.3 实验仪器: Sartorius—BS110S 型电子天平 (北京赛多利斯天平有限公司); Sorvall Super T21 冷冻高速离心机 (美国 Kendro 公司); PHS—25 型 pH 计 (上海雷磁仪器厂); 752 分光光度计 (上海第三分析仪器厂)。

2 方法

2.1 健胃愈疡片对大鼠幽门结扎型胃溃疡模型^[1]的作用: SD 大鼠 50 只, 雌雄各半, 随机分 5 组, 每组 10 只, 分别为模型组 (等量的蒸馏水), 健胃愈疡片高、中、低剂量 (1.0、0.5、0.25 g/kg) 组和胃苏组 (3.75 g/kg), ig 量均为 1 mL/100 g。各组均每日给药 1 次, 连续 7 d。于造模前 48 h 禁食不禁水, 末次 ig 给药 2 h 后, 各组在乙醚麻醉下剖腹, 结扎幽门, 禁食禁水, 术后 18 h 剖腹取胃, 浸于 4% 甲醛溶液 10 min 后沿胃大弯剖开, 生理盐水冲洗后, 观察溃疡的发生情况。计算溃疡抑制率 $[(1 - \text{给药组溃疡面积} / \text{模型组溃疡面积}) \times 100\%]$ 。

2.2 健胃愈疡片对幽门结扎型胃溃疡模型大鼠胃液、胃酸、胃蛋白酶活性的影响^[1]: SD 大鼠 50 只, 雌雄各半, 实验分组及给药同 2.1 项。于造模前 48 h 禁食不禁水, 末次 ig 给药 2 h 后, 各组在乙醚麻醉下剖腹, 结扎幽门, 禁食禁水, 术后 5 h, 脱颈椎将大鼠处死, 拆线打开腹腔, 结扎贲门, 摘取全胃, 用滤纸擦干血迹, 沿胃大弯侧剪开胃腔, 倾出胃内容物, 收集于刻度离心管中, 以 3 000 r/min 离心 15 min, 去除食物残渣等胃内容物, 准确量取记录胃液量, 取上清液测量 pH 值, 并进行胃液游离酸、总酸度和胃蛋白酶活性测定。胃酸测定用酸碱中和滴定法; 胃蛋白酶采用改良安宋 (Anson) 氏法, 以酪氨酸标准曲线计算胃蛋白酶活性单位。

2.3 健胃愈疡片对大鼠醋酸烧灼型胃溃疡模型的作用^[2]: SD 大鼠 50 只, 雌雄各半, 禁食不禁水 24 h 后, 乙醚麻醉, 无菌操作, 自剑突正中向下沿腹中线剪约 2 cm 开口, 轻轻拉出胃, 将直径 7 mm 的自制胃夹置于胃前壁胃小弯角切迹下方约 5 mm 处的浆膜面上, 向管内加入 100% 冰醋酸 0.2 mL, 接触 1.5 min 后用棉签吸干, 生理盐水冲洗后, 将胃轻轻送回, 并以大网膜包裹, 逐层缝合腹膜、腹壁肌层及皮肤, 再次消毒。术后大鼠正常饲养, 实验分组及给药同 2.1 项, 次日 ig 给药, 1 次/天, 连续 11 d。末次给药 2 h 后, 乙醚麻醉, 剖腹, 结扎幽门、贲门, 向

胃内注入 4% 甲醛溶液 8 mL, 摘出整个胃并置于 4% 甲醛溶液中固定 10 min。沿胃大弯剪开, 冲洗后展开平铺, 观察胃溃疡情况。测量出溃疡的最大长径和垂直于长径的最大短径。溃疡面积 = $3.14 \times (\text{最大长径} / 2) \times (\text{最大短径} / 2)$, 溃疡指数按表 1 方法计算, 并采用注水法测量溃疡体积。

表 1 胃溃疡指数计算方法^[3]

Table 1 Calculation method of gastric ulcer index

溃疡面积/mm ²	深 度	
	< 2 mm	> 2 mm
0	-	- (溃疡愈合)
1~4	1	2 (溃疡近愈)
5~9	2	3
10~14	3	4
15~19	4	5
20~24	5	6
25~29	6	7
30~34	7	8
35~39	8	9
40	9	10

2.4 健胃愈疡片对无水乙醇所致大鼠胃黏膜损伤模型的作用^[4]: SD 大鼠 50 只, 雌雄各半, 实验分组及给药同 2.1 项。于末次给药 2 g 后分别灌无水乙醇 1 mL (灌无水乙醇前禁食 24 h, 自由饮水), 1 h 后脱颈椎处死动物, 剖腹取胃, 胃内注入 4% 的甲醛液 8 mL, 并以等浓度的甲醛液固定标本 10 min, 沿胃大弯剪开胃, 用水冲去胃内容物, 将胃平展在平板上, 用肉眼或者放大镜观察胃黏膜情况, 计算溃疡指数损伤呈条索状者, 测量其长度, 每 1 mm 计 1 分, 若其宽度超过 1 mm, 则计分加倍。计算溃疡抑制率 $[(1 - \text{给药组溃疡指数} / \text{模型组溃疡指数}) \times 100\%]$ 。

2.5 健胃愈疡片对阿托品所致小鼠小肠运动抑制模型的影响^[5]: 取昆明种小鼠 60 只, 雌雄各半, 随机分为 6 组, 每组 10 只, 分别为对照组, 模型组, 健胃愈疡片高、中、低剂量组 (1.0、0.5、0.25 g/kg), 胃苏组 (3.75 g/kg); 1 次/天, ig 给药 4 d, 给药量均为 0.1 mL/10 g, 对照组及模型组给予等量蒸馏水。末次给药前各组小鼠禁食 24 h, 末次给药后 40 min, 除对照组注射生理盐水外, 其余各组小鼠 ip 硫酸阿托品 0.5 mg/kg, 20 min 后 ig 0.2 mL 炭末, 20 min 后颈椎脱臼处死, 立即剖腹, 小心剥除肠系膜, 平铺小肠于玻璃板上, 拉直后测量从胃幽门到炭末前缘的距离为炭末推进长度, 再测量从胃幽门到回盲部的距离为小肠总长度, 计算墨汁推进率 (墨汁推进率 = 炭末推进长度 / 小肠总长度 $\times 100\%$)。

2.6 健胃愈疡片对醋酸诱发小鼠疼痛的影响: 实验

采用小鼠扭体法^[6]。取昆明种小鼠 50 只,雌雄各半,实验分组及给药同 2.1 项。1 次/天,连续 ig 给药 4 d,给药量均为 0.1 mL/10 g,第 4 天给药 0.5 h 后,每只小鼠 ip 0.7% 的冰醋酸 0.1 mL/10 g,记录注射后 15 min 内扭体反应次数。

3 结果

3.1 健胃愈疡片对大鼠幽门结扎型胃溃疡模型的作用:由表 2 可以看出,与模型组比较,健胃愈疡片 1.0、0.5 g/kg 组能显著降低大鼠幽门结扎胃溃疡模型的溃疡面积 ($P < 0.01, 0.05$)。

3.2 健胃愈疡片对幽门结扎型胃溃疡模型大鼠胃液、胃酸、胃蛋白酶活性的影响:由表 3 可以看出,与

表 3 健胃愈疡片对幽门结扎型胃溃疡模型大鼠胃液、胃酸及胃蛋白酶活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of JWYYT on gastric fluid, gastric acid, and pepsin activity of gastric ulcer in rats induced by pyloric ligation ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	胃液量/mL	胃液 pH 值	游离酸浓度/(mmol·L ⁻¹)	总酸度/(mmol·L ⁻¹)	胃蛋白酶活性/(μg·mL ⁻¹ ·min ⁻¹)
模型	蒸馏水	5.69±1.01	1.53±0.10	98.4±14.9	120.8±16.4	2.05±0.59
胃苏	3.75	4.63±1.09*	2.35±0.39**	85.7±6.8*	104.4±8.87**	1.08±0.23**
JWYYT	1.0	4.14±1.04**	2.47±0.33**	80.9±4.5**	103.2±11.4**	0.95±0.27**
	0.5	4.54±1.23*	1.84±0.13**	85.5±7.5*	106.4±6.9*	0.96±0.32**
	0.25	5.61±1.19	1.52±0.09	87.3±11.6	115.1±12.7	1.64±0.28

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

模型组比较,健胃愈疡片高、中剂量组能显著抑制胃液的分泌,降低游离酸和总酸浓度 ($P < 0.05, 0.01$);能极显著降低胃液的 pH 值和胃蛋白酶活性 ($P < 0.01$)。

3.3 健胃愈疡片对大鼠乙酸烧灼型胃溃疡模型的作用:肉眼观察溃疡形态,模型组可见典型的圆形或椭圆形火山口样胃溃疡,周围隆起,中间凹陷,且溃疡底部覆盖有灰白色炎症坏死渗出物;而各给药组均可见有不同程度的溃疡愈合,溃疡较平坦,底部有类似肉芽组织样新生物形成。由表 4 可以看出,与模型组比较,健胃愈疡片高、中剂量组能显著减小溃

表 4 健胃愈疡片对大鼠醋酸烧灼型胃溃疡模型的作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of JWYYT on gastric ulcer of rats induced by cauterization of acetic acid ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	溃疡面积/mm ²	溃疡体积/μL	溃疡指数
模型	-	14.79±8.05	19.05±10.18	3.7±1.6
胃苏	3.75	6.11±3.23**	5.77±3.71**	1.9±0.7**
JWYYT	1.0	6.08±4.63**	5.70±3.10**	1.8±1.0**
	0.5	7.41±3.54**	6.15±4.31**	1.9±0.7**
	0.25	9.32±5.31	10.55±10.05	2.5±1.4

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

表 2 健胃愈疡片对大鼠幽门结扎型胃溃疡模型的作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of Jianwei Yuyang Tablet (JWYYT) on gastric ulcer of rats induced by pyloric ligation ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	溃疡面积/mm ²	溃疡抑制率/%
模型	-	17.66±9.77	-
胃苏	3.75	10.23±3.82*	42.08
JWYYT	1.0	6.84±4.05**	61.26
	0.5	9.78±3.12*	44.61
	0.25	15.11±7.61	14.42

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

疡面积 ($P < 0.01, 0.05$),显著减小溃疡体积 ($P < 0.01$) 和降低溃疡指数 ($P < 0.01$)。

3.4 健胃愈疡片对无水乙醇所致大鼠胃黏膜损伤模型的作用:由表 5 可见,与模型组比较,健胃愈疡片高、中、低剂量组均能显著降低溃疡指数 ($P < 0.01, 0.05$)。

表 5 健胃愈疡片对无水乙醇所致大鼠胃黏膜损伤模型的作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Effect of JWYYT on gastric mucosal injury of rats induced by absolute ethanol ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	溃疡指数	溃疡抑制率/%
模型	-	102.9±19.6	-
胃苏	3.75	50.2±12.7**	51.31
JWYYT	1.0	40.1±12.5**	61.05
	0.5	52.1±17.2**	49.39
	0.25	79.2±18.7*	23.07

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

3.5 健胃愈疡片对阿托品所致小鼠小肠运动抑制模型的影响:由表 6 可见,与对照组比较,阿托品能明显抑制小鼠的小肠运动 ($P < 0.01$);与模型组比较,健胃愈疡片高剂量组能显著改善这种抑制作用 ($P < 0.01$)。

3.6 健胃愈疡片对醋酸诱发小鼠疼痛的影响:由表 7 可见,与模型组比较,胃苏组,健胃愈疡片高、中剂

表 6 健胃愈疡片对阿托品所致小鼠小肠运动抑制的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 6 Effect of JWYYT on small intestinal propulsion ratio of mice inhibited by atropine ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g · kg ⁻¹)	小肠推进率/%
对照	-	0.63 ± 0.10
模型	-	0.36 ± 0.09 [#]
胃苏	3.75	0.47 ± 0.11 ^{**}
JWYYT	1.0	0.49 ± 0.09 ^{**}
	0.5	0.42 ± 0.09
	0.25	0.39 ± 0.08

与模型组比较: * P < 0.05 ** P < 0.01

与对照组比较: # P < 0.05

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

P < 0.05 vs control group

表 7 健胃愈疡片对醋酸诱发小鼠疼痛的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 7 Effect of JWYYT on pain of mice induced by acetic acid ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g · kg ⁻¹)	扭体次数
模型	蒸馏水	58.1 ± 14.6
胃苏	3.75	30.1 ± 4.4 ^{**}
JWYYT	1.0	28.0 ± 6.4 ^{**}
	0.5	29.3 ± 4.9 ^{**}
	0.25	43.3 ± 9.6 [*]

与模型组比较: * P < 0.05 ** P < 0.01

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

量组均能显著降低小鼠的扭体次数 (P < 0.01), 健胃愈疡片低剂量组也能明显降低小鼠扭体次数 (P < 0.05)。

4 讨论

消化性溃疡疾病的发病机制目前尚未完全清楚, 但就胃局部因素而言, 一般认为是侵袭因素 (胃蛋白酶、盐酸、幽门螺杆菌等) 与保护性因素 (前列腺素、黏液-碳酸氢盐屏障、胃黏膜血流、细胞膜的完整性和细胞再生等) 之间平衡失调所致, 任何一种可导致侵袭因素加强或保护性因素减弱的作用力都可导致溃疡^[7]。

大鼠幽门被结扎后, 使胃液在胃内潴留, 造成胃酸、胃蛋白酶的侵蚀消化能力处于亢进状态, 致溃疡因素增强。本实验观察了健胃愈疡片对结扎幽门后大鼠胃液分泌量、胃酸排出量、胃蛋白酶活性的影响。结果表明, 健胃愈疡片能减少大鼠胃液分泌量并降低游离酸和总酸度以及减弱胃蛋白酶活性。说明健胃愈疡片可能通过减轻侵袭因素的攻击作用而发挥抗溃疡作用。

醋酸导致的大鼠实验性胃溃疡的损伤, 醋酸作用于胃的浆膜面, 而形成的溃疡却在黏膜面。胃黏

膜血管来自浆膜, 当浆膜被醋酸烧灼后, 浆膜血管损伤, 继而造成相应部位黏膜血管的缺血, 局部血液循环障碍, 使局部黏膜上皮细胞抵抗力明显低下, 易被胃蛋白酶消化而形成溃疡损伤^[8]。本实验观察到健胃愈疡片能减少醋酸造成的溃疡面积和体积, 提示健胃愈疡片可能通过改善局部血液循环障碍, 保护黏膜血管从而加快溃疡的愈合。其修复过程也可能与细胞间质及黏液量、细胞内 DNA 合成与细胞再生有关^[9]。

乙醇具亲脂性, 因而高浓度乙醇可直接破坏胃黏膜屏障, 引起胃壁血液循环障碍、组织坏死脱落, 从而形成溃疡^[10]。黏膜屏障的保护功能是维持胃腔与胃黏膜内氢离子高梯度状态的重要保证, 当上述因素导致胃黏膜屏障破坏, 则胃腔内氢离子便会反弥散进入胃黏膜内, 从而进一步加重胃黏膜的损害, 最终导致胃黏膜糜烂和出血。本实验显示健胃愈疡片对乙醇造成的胃黏膜损伤具有保护作用, 其通过改善胃壁血液循环, 加强胃黏膜, 维持黏膜屏障的正常保护功能。

健胃愈疡片具有加强小肠蠕动以及抗疼痛的作用, 表明其可从多个环节对抗胃溃疡的发生。综上所述, 健胃愈疡片有显著的减弱侵袭因素的作用, 同时提高防御性因素, 使两者协调, 从而发挥抗消化性溃疡的作用。

参考文献:

- [1] 陈奇. 中药药理研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993
- [2] 徐淑云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 (第三版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002
- [3] Mizumoto R, Kawarada Y, Suzuki H. Surgical treatment of the hilar bile duct cancer [J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1986, 162(2): 153-158
- [4] Robere A, Nezamis J E, Lancaster C, et al. Cytoprotection by prostaglandins in rats prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury [J]. *Gastroenterology*, 1979 (77): 433
- [5] 李岩, 王学清, 张卫卫, 等. 术香冲剂对小鼠胃肠动力的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2003, 11(5): 575-577
- [6] 李仪奎. 中药药理实验方法学 [M]. 上海: 上海科技出版社, 1991
- [7] 汪鸿志, 曹世植. 现代消化性溃疡病学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1999
- [8] 孙凤蓬, 宋于刚, 朱新生, 等. 冰乙酸性大鼠胃溃疡模型制作及溃疡自愈过程中胃囊的组织学观察 [J]. *第一军医大学学报*, 2001, 21(8): 578-581
- [9] 耿立坚, 丁苏敏, 李性天, 等. 铝镁二甲硅油片抗大鼠胃溃疡的作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2001, 21(7): 420-421
- [10] 王凌娟, 张雯. 胃溃疡及实验性胃溃疡模型 [J]. *中国烧伤创疡杂志*, 2000, 2: 66-69