石斛活性成分及生物模型在胃肠道疾病保护作用中的应用进展

孙晶, 魏静, 米艳, 佟立涛, 卢聪, 刘佳萌, 贾宁, 刘佳妮, 王慧, 范蓓*, 王凤忠*

中国农业科学院农产品加工研究所, 农业农村部农产品加工质量安全风险评估实验室, 农业农村部农产品质量安全收贮运管控重点实验室, 北京 100193

摘要: 石斛被誉为“中华九大仙草”之首, 具有益胃生津、滋阴清热等功效。古语有言“民以食为天”, 肠胃健康是人体机能正常运转的必要条件, 石斛“厚肠胃”功效不仅应用于传统中医学, 在现代医学实验研究方面也得到科学论证, 其中石斛在胃肠道疾病, 如溃疡性结肠炎、肠易激综合征等疾病的治疗中发挥关键作用。综述了近年来石斛在胃肠道疾病中的应用, 探讨了石斛肠胃保护的作用机制, 发现胃黏膜损伤、胃溃疡、胃炎、胃癌、消化不良等模型常用于石斛的肠胃保护功能评价体系, 其作用机制与调节肠道菌群、促进胃酸分泌、改善肠胃蠕动及抑制胃黏膜损伤等相关。但这些生物模型仍存在模型单一、药理研究不深入、药理机制不清等问题。因此, 在传统研究的基础上, 将转录组学、蛋白质组学、代谢组学等分子生物学前沿技术和手段运用到石斛的研究当中, 为石斛在临床及功能食品方面的广泛应用奠定基础。

关键词: 石斛; 活性成分; 肠胃保护; 生物模型; 作用机制

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)22-7025-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.22.029

Application progress of active ingredients in plants of *Dendrobii Caulis* and biological models of in protection of gastrointestinal diseases

SUN Jing, WEI Jing, MI Yan, TONG Li-tao, LU Cong, LIU Jia-meng, JIA Ning, LIU Jia-ni, WANG Hui, FAN Bei, WANG Feng-zhong

Key Laboratory of Agro-products Quality and Safety Control in Storage and Transport Process, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Laboratory of Quality & Safety Risk Assessment on Agro-products Processing, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Institute of Food Science and Technology, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China

Abstract: Shihu (*Dendrobii Caulis*), known as the first of the “Chinese immortal herb”, has the effects of producing saliva, nourishing yin and clearing heat in stomach. As the old saying goes, “Food is the first necessity of the people”, and gastrointestinal health is a necessary condition for the normal functioning of the human body. The strengthening enterogastric function of *Dendrobii Caulis* has not only been applied to traditional Chinese medicine, but also been scientifically demonstrated in modern medical experimental researches, in which *Dendrobii Caulis* plays a key role in the treatment of gastrointestinal diseases, such as ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. This paper reviews the application of *Dendrobii Caulis* in gastrointestinal diseases in recent years, and discusses the mechanism of its gastrointestinal protection. The models, such as gastric mucosal injury model, gastric ulcer model, gastritis model, gastric cancer model, dyspepsia model, and others are usually used in the gastrointestinal protection evaluation system of *Dendrobii Caulis*. The mechanism is regulating intestinal flora, promoting gastric acid secretion, improving gastrointestinal motility, and inhibiting gastric mucosal damage, etc. However, these biological models still have some deficiencies, such as model simplification, lack of pharmacological researches, and unclear pharmacological mechanism. Therefore, transcriptomics, proteomics, and metabolomics are suggested to be applied to the future studies, which lay the foundation for the extensive applications of *Dendrobii Caulis* in the fields of clinical and functional foods.

Key words: *Dendrobii Caulis*; active ingredients; gastrointestinal protection; biological models; mechanism of action

收稿日期: 2021-03-17

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项 (Y2020XK24, Y2020PT33, SN2020-03); 中国农业科学院创新工程 (CAAS-ASTIP-2020-IFST); 财政部和农业农村部国家现代农业产业技术体系

作者简介: 孙晶 (1990—), 女, 助理研究员, 研究方向为中药活性成分与质量评价。

*通信作者: 范蓓, 副研究员, 研究生导师。Tel: (010)64817417 E-mail: fanbei517@163.com

王凤忠 Tel: (010)62815977 E-mail: wangfengzhong@caas.cn

石斛属 *Dendrobium* Sw. 为兰科 (Orchidaceae) 植物第 2 大属, 原产地主要分布于热带、亚热带、澳大利亚及太平洋岛屿, 全世界有 1500 多种石斛品种, 在我国有 76 种, 大多分布于西南、华南、台湾等地^[1-2]。《中国药典》2020 年版收录品种有兰科植物金钗石斛 *D. nobile* Lindl.、霍山石斛 *D. huoshanense* C. Z. Tang et S. J. Cheng、鼓椋石斛 *D. chrysotoxum* Lindl. 或流苏石斛 *D. fimbriatum* Hook.。石斛在医学及植物观赏领域极具经济价值, 因而科研人员对广泛分布的石斛不断进行研究。石斛作为名贵中药材, 被《道藏》奉为“中华九大仙草”之首, 同灵芝、人参、冬虫夏草等列为上品中草药。据《神农本草经》^[3]叙述, 石斛“味甘, 平。治伤中, 除痹, 下气, 补五脏虚劳羸瘦, 强阴。久服厚肠胃, 轻身延年”。基于石斛的药用及食用功效, 国家药品监督管理局在 2018 年将石斛列入“药食同源”名单^[4]。此外, 中医学自古就有“肠道乃百病之源”的说法, 因而肠胃保护对人的身体健康具有重要的科学研究价值及实际指导意义。目前, 随着社会环境和人类生活习惯的变化, 现代肠胃疾病病因及发病机制均与古代不同。古代人大多由于营养不良而导致脾胃虚弱, 现代人则是由于多食久坐等不良生活习惯导致肠胃病人数量逐年激增^[5]。因此, 充分利用石斛的“厚肠胃”作用, 将其开发成预防或治疗现代人常见肠胃疾病的药物、保健品或功能性食品, 是我国传统中草药价值的重要体现, 也是对国家“健康中国 2030”战略的重要支持。因此, 本文对近年来石斛肠胃保护作用研究中生物模型的应用进行了综述, 为石斛临床应用以及功能性食品的开发奠定了基础。

1 石斛活性成分在胃肠道疾病种的保护作用

石斛化学成分类型多样, 其营养成分包括蛋白质、脂肪、粗纤维、氨基酸、微量元素等, 功能成分则包括多糖、生物碱、多酚、联苜、菲类、黄酮、蒽酮、木脂素、酚酸等。其中, 能够发挥肠胃保护作用的成分主要为石斛多糖。研究发现乙酰基、相对分子质量以及糖苷键是石斛多糖发挥抗胃黏膜损伤活性的关键化学结构因素, 使其在与胃黏膜损伤相关的肠胃疾病如慢性萎缩性胃炎、溃疡性结肠炎、肠易激综合征等的治疗中发挥关键作用^[6-7]。但石斛中多酚等小分子类成分在石斛肠胃保护中发挥的作用也不容忽视, 近年来也受到了广泛的关注^[2,8]。这些石斛活性成分通过影响肠道菌群的组成和代谢、

促进胃酸分泌、改善肠胃蠕动、抑制胃黏膜损伤等机制发挥其“厚肠胃”功效。

1.1 调节肠道菌群

肠道菌群能够调节肠道的运动及分泌, 与肠道屏障及其免疫息息相关, 因此被认为是肠胃系统中的重要组成成分^[9]。许多研究者认为石斛是刺激肠道有益菌生长并抑制有害细菌途径而影响肠道菌群的特性中草药^[10-11]。石斛中的多糖成分作为一类影响肠道黏膜屏障的有益营养素可以不同程度地影响肠道菌群的组成和代谢。大量研究结果表明, 口服一定剂量的石斛多糖后, 不可消化的多糖(如 β -葡聚糖、阿拉伯半乳糖、阿拉伯木聚糖等)可被识别为肠道菌群可利用的潜在益生元, 进而调节肠道菌群失衡, 使肠道微生物恢复到正常水平以及改变微生物代谢及肠道腔内环境, 从而改善肠胃健康。Zhang 等^[12]在最近研究铁皮石斛多糖时发现其特定的 β -内生 β -1,4-甘露聚糖酶的线性结构能够恢复肠道菌群的多样性从而发挥保护葡聚糖硫酸钠诱发小鼠结肠炎的作用。

1.2 促进胃酸分泌

石斛除通过调节肠道菌群发挥肠胃保护作用外, 还可以通过调节肠胃黏膜结构和上调紧密连接蛋白的表达和分泌来改善肠胃的物理屏障功能并增强肠道的生化屏障功能^[13]。如石斛可直接刺激 G 细胞, 使胃泌素分泌增加, 血清胃泌素浓度增高, 而胃泌素能够刺激壁细胞, 使胃酸分泌增加并对消化酶活性和营养素吸收产生有益影响, 从而达到协调肠胃功能的作用。

1.3 改善肠胃蠕动

徐国钧等^[14]研究了 11 种石斛对豚鼠离体肠管和小鼠肠胃蠕动的影 响, 金钗石斛、细叶石斛、重唇石斛多糖对肠管有兴奋作用, 可使收缩幅度增加; 铁皮石斛、黑毛石斛、细茎石斛、叠鞘石斛、流苏石斛则先使肠管活动抑制, 几分钟后就可恢复到给药前的水平; 钩状石斛的收缩幅度稍降低; 束花石斛使肠管自发活动的紧张性明显降低, 节律消失, 肠管处于完全麻痹状态, 并可拮抗乙酰胆碱对肠管的兴奋作用。这是因为石斛中的多糖成分包括 D-葡萄糖、甘露糖、半乳糖、D-木糖、L-阿拉伯糖、半乳糖等单糖组分可以不同程度地促进不同细胞因子的分泌, 包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和一氧化氮 (oxide nitric, NO)。

1.4 抑制肠黏膜损伤

杨志远等^[15]研究发现,铁皮石斛多糖能明显减轻模型小鼠肠黏膜的病理损伤和超微结构改变;显著降低模型小鼠血浆中二胺氧化酶、D-乳酸、TNF- α 及IL-6水平而增加回肠组织中密封蛋白-1和闭合蛋白的表达以及下调空肠组织中Toll样受体4重组蛋白和核转录因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)通路蛋白的表达,表明铁皮石斛能明显减轻肠黏膜损伤从而保护肠胃病变。除此之外,谷仿丽等^[16]在探究霍山石斛多糖对溃疡性结肠炎小鼠的抗炎作用时发现,霍山石斛多糖可通过下调TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及其相关mRNA的表达减轻溃疡性结肠炎小鼠的临床症状,恢复短链脂肪酸的水平,激活G蛋白偶联受体并调节肠道菌群,因而在减轻结肠黏膜损伤的基础上改善结肠病理组织学使其发挥抗炎作用而治疗溃疡性结肠炎小鼠。

2 石斛肠胃保护作用研究中的生物模型

石斛在抑制胃黏膜损伤、促进胃肠运动、影响消化液及消化酶分泌、调节肠道菌群、肠道免疫等方面均具有一定的作用,在现代医学研究中,多采用胃黏膜损伤模型、胃溃疡模型、胃癌模型、功能性消化不良模型、胃炎模型等生物模型对石斛进行肠胃保护作用研究。

2.1 胃黏膜损伤模型或胃溃疡模型

研究石斛的胃黏膜保护作用,受试动物一般是大鼠或小鼠,常用乙醇、乙酸、非甾体抗炎药等诱导或冷水浸泡刺激构建疾病模型。目前,对石斛保护胃黏膜损伤机制的解释包括以下几种:下调炎症细胞因子和mRNA表达水平;减少或增多胃酸分泌;降低或升高胃蛋白酶活性;增加血流量以及石斛抗氧化作用等。相应的测量指标也有所差异,如胃黏膜损伤指数、胃液量、胃泌素、胃液pH、炎症细胞因子如TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等、通路相关蛋白、氧自由基、丙二醛、血清中NO、胃组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)及前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)等。实验性胃黏膜损伤模型主要有非甾体类抗炎药致病型、幽门结扎型、乙醇型、胃热证模型、乙酸型以及应激型等。

2.1.1 非甾体类抗炎药致病型 阿司匹林作为一种临床上常见的非甾体类抗炎药,可损伤人的胃黏膜上皮GES-1细胞,从而释放出诱导肠胃炎症发生的炎症细胞因子如TNF- α 、IL-6等。对于这种类型的研究过程,一般是利用石斛预处理GES-1细胞后,

再用阿司匹林诱导损伤细胞,观察NF- κ B信号传导通路相关蛋白的表达情况。吴耽等^[17]研究发现,在阿司匹林诱导GES-1细胞损伤模型中,铁皮石斛多糖50~300 ng/L可以降低炎症细胞因子及mRNA的表达,同时增加I κ B α 、p65的蛋白表达量,起到抗阿司匹林损伤作用,从而起到保护胃黏膜的作用。杨传玉等^[18]同样使用阿司匹林建立大鼠急性胃黏膜损伤模型,建模成功后立即对大鼠ig铁皮石斛活性组分。研究结果显示,与模型组比较,铁皮石斛多糖组分50~300 g/mL能显著降低胃溃疡模型大鼠的胃溃疡指数,抑制胃液分泌并且降低胃蛋白酶的活性;同时铁皮石斛多糖可使大鼠血清中NO含量明显升高,TNF- α 、IL-6显著降低;相反,铁皮石斛醇溶液组分则无显著性差异。以上研究结果与其他石斛种类对阿司匹林诱导损伤的胃黏膜保护作用的结果一致,表明石斛中的多糖组分可显著抵抗非甾体类抗炎药诱导的胃黏膜损伤。

2.1.2 幽门结扎型 胃黏膜受损一般被认为是胃黏膜攻击因子和防御因子的失衡现象^[19]。其中,胃黏膜攻击因子主要有幽门螺旋杆菌,其失衡后可能导致胃酸、胃蛋白酶失活、应激和胃动力失常等症状;而发挥胃黏膜保护作用的防御因子则包括胃黏膜/黏液屏障、黏液分泌与黏膜再生、黏膜血流量、热休克蛋白等。幽门螺旋杆菌作为主要的黏膜攻击因子,其致病性与自身是否携带某种毒素有关。目前,治疗因幽门螺旋杆菌所致的疾病往往比较复杂,西医治疗通常采用联合用药,如阿莫西林、甲硝唑等药的组合方案。在传统中医治疗中,则利用能够有效抑制幽门螺旋杆菌的中草药,如石斛、黄连、白芍、黄芪以及半夏等改善胃黏膜损伤状况,其中石斛主要是石斛多糖组分发挥作用,且金钗石斛抑菌作用比较明显^[20]。缺点在于石斛只能发挥一定程度的抑制作用,不能彻底灭菌,且石斛抑菌的研究多为体外滤纸片法,体内抑菌研究较为少见。

2.1.3 乙醇型 过多摄入乙醇容易引起消化性疾病,如酒精性胃炎、消化道肿瘤和胃溃疡等,因此乙醇诱导的胃黏膜损伤模型也是较为常见的一类肠胃研究模型。石斛多糖组分则能够通过抑制氧自由基的释放、促进表皮生长因子的分泌和促进PGE₂的合成等机制保护胃黏膜,同时其可抑制细胞外信号调节激酶信号通路的激活、抑制c-Jun氨基末端蛋白激酶磷酸化、减少各类基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)如MMP-2、MMP-9的

表达量以减轻乙醇造成的胃黏膜损伤^[21]。

张怡^[22]研究发现 ig 高剂量 (300 mg/kg) 金钗石斛多糖对乙醇诱导的胃黏膜损伤模型大鼠的胃黏膜损伤疾病有一定预防作用, 此外, 研究结果还表明石斛多糖主要通过抑制氧自由基的释放、促进表皮生长因子的分泌及促进 PGE₂ 的合成等机制保护胃黏膜。同时, 石斛多糖还可减少由乙醇诱导的 MMP-2 的分泌及降低 MMP-9 的表达量来使胃黏膜抵抗乙醇损伤。张冰洁^[23]利用乙醇诱导的大鼠胃黏膜损伤模型发现复方金钗石斛口服液 [金钗石斛提取物-枸杞提取物-葛根提取物 (5:3:3)] 能使损伤部位发生充血条带、出血范围、炎症细胞数目均减少以及溃疡面积变小、上皮黏膜层脱落情况减轻。这是因为该口服液能有效保持 SOD 的活性水平, 同时降低丙二醛水平, 抑制胃黏膜攻击因子氧自由基的大量释放, 并降低炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 水平, 提高表皮生长因子和 PGE₂ 含量, 从而达到对乙醇诱导胃黏膜损伤的辅助保护作用。朱丽娜等^[24]采用乙醇致小鼠胃溃疡模型, 研究金钗、铁皮、马鞭、叠鞘和鼓槌石斛 5 种石斛对胃黏膜的保护作用。同

样采取先给药后建模的方式, 在处死小鼠后计算溃疡面积作为损伤指数。结果表明, 鼓槌石斛和铁皮石斛明显比叠鞘石斛、金钗石斛和马鞭石斛的保护作用要好, 且保护作用具有剂量相关性。

2.1.4 胃热证模型 胃热证的一种重要临床表现是胃黏膜受损, 实验上一般通过观察胃黏膜病理组织形态变化探究石斛对胃热证的治疗作用。黄雪群等^[25]建模后采用干姜水煎剂 ig 给药后观察到空白组大鼠的胃黏膜光滑有弹性, 色泽淡红, 黏膜皱襞完整; 模型组 (石斛水煎剂 1.5、0.75 g/kg) 黏膜则呈潮红充血状态, 皱襞受损且呈斑点糜烂状; 给药组状态与空白组相似。结果表明, 石斛能减轻炎症细胞浸润, 改善胃黏膜屏障, 从而有效修复受损黏膜。此外, 本课题组还采用放射免疫分析法测定胃热证大鼠血液中相关生化指标, 发现石斛能使 IL-8、IL-4、血栓素 B₂ (thromboxane B₂, TXB₂) 水平降低, 而使 6-酮-前列腺素水平升高, 从而发挥改善胃热证大鼠全身体征的功效^[26]。

石斛研究中常用实验性胃黏膜损伤模型及其作用机制见表 1。

表 1 石斛研究中常用实验性胃黏膜损伤模型及其作用机制

Table 1 Experimental gastric mucosal injury models and mechanisms of *Dendrobii Caulis*

生物模型	石斛组方	作用机制	文献
非甾体类抗炎药致病型	铁皮石斛多糖	降低炎症细胞因子及 mRNA 的表达, 增加 NF- κ B 通路中 I κ B α 、p65 蛋白表达; 并降低胃溃疡指数、胃蛋白酶的活性, 抑制胃液分泌	3-5,16-17
幽门结扎型	金钗石斛多糖	一定程度上抑制幽门螺旋杆菌, 改善胃黏膜损伤	20
乙醇型	金钗石斛多糖	抑制由乙醇诱导的 MMP-2、MMP-9 的表达, 减少炎症细胞的产生	22-23
胃热证模型	石斛	改善胃黏膜受损状况, 降低 IL-8、IL-4、TXB ₂ 水平, 升高 6-酮-前列腺素水平	25-26

2.2 胃癌模型

2.2.1 胃癌大/小鼠模型 胃癌是一种发生在人的胃黏膜上皮细胞中的恶性肿瘤, 在研究石斛肠胃保护作用中, 大量研究均建立大鼠或小鼠胃癌模型来评价石斛对癌症的治疗作用。Zhao 等^[27]用 N-甲基-N'-硝基-N'-亚硝基胍 (N-methyl-N'-nitro-N'-nitrosoguanidine, MNNG) 诱导建立大鼠胃癌模型, 并研究了铁皮石斛提取物对胃癌的影响, 研究发现铁皮石斛提取物高剂量 (4.8 g/kg) 组大鼠未见癌前病变或肿瘤, 而对照组大鼠的胃癌发生率高达 41%, 结果表明铁皮石斛提取物能有效降低胃癌的癌变能力。为进一步探讨铁皮石斛多糖对人胃癌 SGC-7901 细胞裸鼠移植瘤的抑制作用, Zhang 等^[28]将接种 SGC-7901 胃癌细胞移植物的裸鼠随机分成模型组,

5-氟尿嘧啶 (400 mg/kg) 组, 铁皮石斛多糖低、中、高剂量 (100、200、400 mg/kg) 组, 治疗 20 d 后发现高剂量铁皮石斛多糖组的肿瘤抑制率与 5-氟尿嘧啶组相当, 且与 5-氟尿嘧啶相比, 铁皮石斛多糖对裸鼠的脾脏或胸腺指数、常规血液指标或肝肾功能无明显毒副作用。这表明铁皮石斛多糖可以抑制裸鼠体内 SGC-7901 细胞异种移植物的生长, 其机制与血清 TNF- α 和 IL-2 水平的升高、B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白表达的下调及兔抗人单克隆蛋白 (Bcl-2-associated X, Bax) 表达的上调有关。此外, 针对石斛发挥抗胃癌作用的机制, Zhao 等^[29]用 MNNG 诱导大鼠胃癌的发生来探讨铁皮石斛多糖对胃癌的作用机制, 研究发现高剂量 (9.6 g/kg) 铁皮石斛多糖通过调节 DNA 损

伤及与氧化应激和癌症有关的细胞因子并诱导细胞凋亡等抑制癌变速率,使得实验组大鼠在7个月后表现出明显的体质量增加且非典型增生保持中度或轻度,从而达到预防胃癌发生的目的。此外,结果显示铁皮石斛多糖能显著降低8-羟基-2'-脱氧鸟苷的表达并促进转录因子NF-E2相关因子2(transcription factor nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)的表达,同时上调抗氧化酶血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)和醌氧化还原酶(quinone oxidoreductase 1, NQO-1)的蛋白和基因表达。研究表明,铁皮石斛多糖的胃癌预防作用与血清中8-羟基-2'-脱氧鸟苷水平的降低、Nrf2途径及其相关抗氧化酶HO-1和NQO-1的活化有关。

2.2.2 胃癌细胞模型 Song等^[30]研究了金钗石斛中的5-羟基-3,7-二甲氧基-1,4-萘醌对人胃癌SNU-484细胞的抑制和诱导凋亡作用。研究发现其可以下调Bcl-2表达和上调Bax表达,相对肝癌SK-Hep-1细胞和子宫颈癌HeLa细胞,5-羟基-3,7-二甲氧基-1,4-萘醌诱导SNU-484细胞凋亡的效果最好。此外,霍山石斛多糖对人胃癌SGC-7901细胞也具有一定的抑制作用,这与下调原癌基因*c-myc*的表达及上调抑癌基因的表达有关^[31]。因此,建立胃癌细胞模型研究石斛的抗肿瘤活性以及充分利用石斛活性成分作为化学预防剂来预防或减轻胃癌症状具有重要的研究价值。

2.2.3 结肠癌细胞模型 结肠癌是世界排名第3的消化道恶性肿瘤,随着人们生活方式和饮食习惯的改变,中国人结肠癌的发病率和死亡率逐年上升^[32]。崔名扬等^[33]通过黄基罗丹明B法检测从石斛中分离得到的具有抗肿瘤活性的毛兰素对体外培养人结肠腺癌Caco-2细胞的抑制作用。结果显示,抑制率与毛兰素浓度呈现剂量相关性;同时,当毛兰素浓度一定时,通过延长给药时间同样能使抑制率延长,该机制与线粒体凋亡途径诱导细胞凋亡相关。与此同时,其他文献也报道了金钗石斛脂溶性生物碱、铁皮石斛联苳等组分也可能通过该途径实现对结肠癌细胞的抑制作用^[34-37]。

2.3 功能性消化不良模型

功能性消化不良是一种临床上常见的胃肠疾病,其发病机制主要与肠胃动力不足、胃酸分泌异常、幽门螺杆菌感染等病理生理学机制相关^[38],大多与现代人的饮食习惯、精神心理状态、细菌感染等有密切联系,目前常见研究的功能性消化不良模

型主要为药物致小鼠消化不良模型和胃寒型消化不良模型。

2.3.1 药物致消化不良模型 朱丽娜等^[39]将硫酸阿托品im小鼠后用营养性半固体糊ig,通过考察胃及小肠部位的硫酸阿托品残留率研究了金钗石斛、铁皮石斛、马鞭石斛、叠鞘石斛和鼓槌石斛5种石斛对肠推进和胃排空的影响。结果表明不同基原石斛的促消化作用具有明显差异,叠鞘石斛与铁皮石斛能够促进肠推进,马鞭石斛和鼓槌石斛对胃排空起到抑制作用,金钗石斛影响则不显著。

2.3.2 胃寒型消化不良模型 胃寒证是指脾胃阳气不足,这一肠胃疾病与现代人过量进食生冷食品等使寒气滞留胃腑有较大关联。在研究胃寒型消化不良模型时,通常认为最贴近实际临床胃寒证症状的情况是给小鼠ig石斛并以冰水或其他冰冷溶剂诱发造模。张徐雯等^[40]研究发现,对于用冰水和冰NaOH溶液诱发的胃寒型功能性消化不良小鼠模型,性味寒凉的石斛会引起小鼠进食、饮水、体质量、小肠推进率、小肠吸收功能及胃生长素水平均呈降低趋势,进而加重小鼠胃寒证症状。

2.4 胃炎模型

石斛对于治疗胃炎患者方面具有一定的临床经验。陈少夫等^[41]选择慢性浅表性胃炎患者为研究对象,经胃管注入石斛煎剂后,发现石斛能有效促进胃酸分泌。也有许多石斛方剂,在治疗慢性萎缩性胃炎方面具有较好的疗效,如白芍石斛汤、麦冬石斛汤、黄芪石斛莪术汤、石斛养胃汤、石斛益胃汤加味等^[42-46]。

3 结语

石斛具有多种功效^[47],现代药理研究认为石斛具有抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、抗神经毒性等应用价值^[48-52]。因此,构建合适的药理模型以及阐释石斛传统功效的科学内涵,不仅有利于阐明石斛的药效物质基础,更有利于其临床应用,促进石斛产业发展,也是“健康中国2030”战略的重要体现。本文以石斛“厚肠胃”功效为出发点,综述了生物模型在石斛胃肠道保护方面的应用,列举了几种石斛肠胃保护作用机制。目前,石斛对胃肠道保护作用的相关研究模型有胃黏膜损伤模型、胃溃疡模型、胃癌模型、结肠癌模型、消化不良模型、胃炎模型等,模型主要通过细胞、小鼠或大鼠构建,但仍不够全面,研究也不够深入,如石斛在体内的消化吸收、代谢途径、药效物质仍不明确^[11,51]。此外,胃

溃疡、胃炎等胃部疾病的病因较为复杂,仅通过某些药物或试剂建模,不能充分模拟临床疾病,以及实验观察性指标和生化指标因子也略显单一。在后续的研究当中,除基础研究外,应综合采用消化系统体外仿生模拟、细胞模型、动物模型、临床实验和循证医学等手段,依托肠道菌群、棕色脂肪、脂阀等新靶点或新功能区域,结合基因组序列、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等手段,将基因克隆、基因编辑和分子标记等其他分子生物学技术应用于石斛研究中,开发标准、高效、快速、准确的筛选及评价模型,探明石斛在体内的消化、吸收、转运、代谢规律及调控机制,明确量效关系、构效关系及其功能成分的组效关系,最终阐明其肠胃保护作用机制,为其临床应用和功能性食品的开发奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 2006: 47.
- [2] 王凤忠, 王东晖. 石斛 [M]. 北京: 中国农业科学技术出版社, 2015: 1.
- [3] 魏·吴普. 神农本草经 [M]. 第2版. 清·顾观光, 辑. 杨鹏举, 校注. 北京: 学苑出版社, 2002: 55.
- [4] Tang H, Zhao T, Sheng Y, et al. *Dendrobium officinale* Kimura et Migo: A review on its ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, and industrialization [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 7436259.
- [5] 徐海军, 高温婷, 杨健, 等. 霍山石斛多糖对衰老模型大鼠肠道消化吸收功能和形态结构的影响 [J]. 皖西学院学报, 2018, 34(2): 1-4.
- [6] 刘冰. 霍山石斛(栽培)多糖化学结构系统解析及抗胃癌活性构效关系研究 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2019.
- [7] Hu J L, Nie S P, Wu Q M, et al. Polysaccharide from seeds of *Plantago asiatica* L. affects lipid metabolism and colon microbiota of mouse [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(1): 229-234.
- [8] Kuang M T, Li J Y, Yang X B, et al. Structural characterization and hypoglycemic effect via stimulating glucagon-like peptide-1 secretion of two polysaccharides from *Dendrobium officinale* [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 241: 116326.
- [9] 颜美秋, 陈素红, 吕圭源. 石斛“厚肠胃”相关功效药理学研究及应用进展 [J]. 中草药, 2016, 47(21): 3918-3924.
- [10] Liu H, Ma L, Wang Q. Possible metabolic pathway of a novel bioactive polysaccharide extracted from *Dendrobium aphyllum*: An in vivo study [J]. *J Food Sci*, 2019, 84(5): 1216-1223.
- [11] Li L, Yao H, Li X, et al. Destiny of *Dendrobium officinale* polysaccharide after oral administration: Indigestible and nonabsorbing, ends in modulating gut microbiota [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(21): 5968-5977.
- [12] Zhang Y, Wu Z, Liu J, et al. Identification of the core active structure of a *Dendrobium officinale* polysaccharide and its protective effect against dextran sulfate sodium-induced colitis via alleviating gut microbiota dysbiosis [J]. *Food Res Int*, 2020, 137: 109641.
- [13] Xie S Z, Liu B, Ye H Y, et al. *Dendrobium huoshanense* polysaccharide regionally regulates intestinal mucosal barrier function and intestinal microbiota in mice [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 206: 149-162.
- [14] 徐国钧, 杭秉茜, 李满飞. 11种石斛对豚鼠离体肠管和小鼠胃肠道蠕动的影响 [J]. 中草药, 1988, 19(1): 21-23.
- [15] 杨志远, 苏洁, 俞静静, 等. 铁皮石斛超微粉对LPS致肠黏膜损伤小鼠的保护作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1667-1673.
- [16] 谷仿丽, 黄仁术, 何晓梅. 霍山石斛多糖对溃疡性结肠炎小鼠的抗炎作用 [J]. 安徽农业科学, 2020, 48(14): 176-177.
- [17] 吴耽, 江婷婷, 赵青, 等. 铁皮石斛多糖抗阿司匹林诱导人胃黏膜上皮细胞GES-1损伤的保护作用机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(10): 1479-1480.
- [18] 杨传玉, 刘帆, 吴耽, 等. 铁皮石斛抗阿司匹林诱导急性胃黏膜损伤活性组分筛选及作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(11): 1699-1705.
- [19] Chatterjee A, Khatua S, Chatterjee S, et al. Polysaccharide-rich fraction of *Termitomyces eurhizus* accelerate healing of indomethacin induced gastric ulcer in mice [J]. *Glycoconj J*, 2013, 30(8): 759-768.
- [20] 张周英, 杨成密, 蓝忠, 等. 石斛多糖的抗菌作用研究 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(33): 439-440.
- [21] Zhang Y, Wang H, Mei N, et al. Protective effects of polysaccharide from *Dendrobium nobile* against ethanol-induced gastric damage in rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107: 230-235.
- [22] 张怡. 金钗石斛多糖的分离纯化、结构表征及其对乙醇诱导胃黏膜损伤的保护作用 [D]. 无锡: 江南大学, 2018.
- [23] 张冰洁. 复方金钗石斛口服液及其增强免疫和护胃功效研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2019.
- [24] 朱丽娜, 刘贤武, 徐芳, 等. 五种不同基源石斛对小鼠胃黏膜损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中药与临床, 2012, 3(1): 7-10.

- [25] 黄雪群, 李续娥. 石斛对胃热证大鼠胃粘膜组织形态学的影响 [J]. 医学信息: 中旬刊, 2010, 5(8): 2206-2207.
- [26] 李续娥, 黄雪群, 李小梅. 石斛对胃热证大鼠的作用及机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(6): 750-754.
- [27] Zhao Y, Liu Y, Lan X M, et al. Effect of *Dendrobium officinale* extraction on gastric carcinogenesis in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 1213090.
- [28] Zhang L Y, Wang F B, Ren X B. Inhibitory effect of *Dendrobium officinale* polysaccharide on human gastric cancer cell xenografts in nude mice [J]. *Food Sci Technol*, 2017, 38(1): 78-83.
- [29] Zhao Y, Sun Y Z, Wang G Y, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharides protect against MNNG-induced PLGC in rats via activating the NRF2 and antioxidant enzymes HO-1 and NQO-1 [J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2019, 2019: 9310245.
- [30] Song J I, Kang Y J, Yong H Y, et al. Denbinobin, a phenanthrene from *Dendrobium nobile*, inhibits invasion and induces apoptosis in SNU-484 human gastric cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(3): 813-818.
- [31] 张丹丹, 黄森, 查学强, 等. 霍山石斛多糖对人胃癌细胞生长的抑制作用 [J]. 食品与生物技术学报, 2014, 33(5): 542-547.
- [32] 鹿艳. 真菌多糖的抗结直肠癌机理活性研究 [D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [33] 崔名扬, 康丹丹, 和磊, 等. 鼓槌石斛毛兰素诱导人结肠癌 Caco-2 细胞凋亡 [J]. 食品工业科技, 2016, 37(16): 352-356.
- [34] 和磊, 罗婧, 王亚芸, 等. 金钗石斛脂溶性生物碱提取物诱导人结肠癌 HT-29 细胞凋亡 [J]. 食品工业科技, 2017, 38(3): 170-174.
- [35] Chaotham C, Chanvorachote P. A bibenzyl from *Dendrobium ellipsophyllum* inhibits migration in lung cancer cells [J]. *J Nat Med*, 2015, 69(4): 565-574.
- [36] 许婉琦, 王奕博, 孙志蓉. 石斛属植物抗肿瘤研究情况分析 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(1): 130-134.
- [37] 黄琳桂, 郭璇, 王小娟, 等. 舒胃汤对功能性消化不良模型大鼠胃排空功能与 CNP/pGC 信号转导通路的影响 [J]. 中成药, 2017, 39(11): 2389-2393.
- [38] 代欣玥, 李艳玲, 张菀桐, 等. 功能性消化不良患者白介素-6 水平与焦虑、抑郁相关性的 Meta 分析 [J]. 世界中医药, 2020, 15(22): 3418-3423.
- [39] 朱丽娜, 刘贤武, 朱红云, 等. 五种不同基源石斛对小鼠肠推进及胃排空的影响 [J]. 中药与临床, 2012, 3(1): 11-14.
- [40] 张徐雯, 周驰, 王晓彤, 等. 白术散加减对胃寒型功能性消化不良小鼠胃肠功能的影响 [J]. 中国医学科学院学报, 2015, 37(4): 435-439.
- [41] 陈少夫, 李宇权, 吴亚丽, 等. 石斛对胃酸分泌及血清胃泌素、血浆生长抑素浓度的影响 [J]. 中国中药杂志, 1995, 20(3): 181-182.
- [42] 徐上钦, 陈鸾, 余敏. 白芍石斛汤治疗慢性萎缩性胃炎临床价值评价 [J]. 中外医疗, 2011, 30(28): 136-137.
- [43] 刘晓霞, 黄刚. 麦冬石斛汤为主治疗慢性萎缩性胃炎 38 例 [J]. 浙江中医杂志, 1999, 34(5): 225.
- [44] 陈吉全, 刘冉. 黄芪石斛莪术汤治疗慢性萎缩性胃炎气阴两虚兼胃络瘀血症 40 例 [J]. 中医研究, 2015, 28(2): 18-20.
- [45] 赵德胜. 石斛养胃汤治疗慢性萎缩性胃炎胃阴不足证临床分析 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(24): 161.
- [46] 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.
- [47] 奚航献, 刘晨, 刘京晶, 等. 铁皮石斛化学成分、药理作用及其质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 3097-3109.
- [48] Zhang Q C, Bai C C, Chen Z K, et al. Deep learning models for diagnosing spleen and stomach diseases in smart Chinese medicine with cloud computing [J]. *Concurr Comp Pract E*, 2021, 33(4): e5252.
- [49] Li Z, Shi J, Hu D, et al. A polysaccharide found in *Dendrobium nobile* Lindl stimulates calcium signaling pathway and enhances tobacco defense against TMV [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 137: 1286-1297.
- [50] Fu X L, Wang X T, Zeng R, et al. *Dendrobium nobile* Lindl. alkaloids alleviate Mn-induced neurotoxicity via PINK1/Parkin-mediated autophagy in SH-SY5Y cells [J]. *FASEB J*, 2019, 33(S1): 501.7.
- [51] 顾明年, 郑世江. 石斛玉女煎联合艾拉莫德治疗胃热阴虚型干燥综合征疗效及安全性观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(5): 104-106.
- [52] 徐海军, 杨洋, 董雅琪, 等. 石斛多糖药理作用及其作用途径的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(7): 1527-1532.

[责任编辑 崔艳丽]