

坐珠达西对 MNNG 致大鼠慢性萎缩性胃炎的作用

宋春红¹, 王海苹², 宫明华¹, 薛玲^{1*}

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 山东阿如拉药物研究开发有限公司, 济南 250101)

[摘要] **目的:** 研究坐珠达西对 *N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍(MNNG)致大鼠慢性萎缩性胃炎(CAG)的治疗作用。**方法:** 大鼠自由饮用 170 mg·L⁻¹ 的 MNNG 8 周建立大鼠 CAG 模型, 之后随机分为模型对照组(10 mL·kg⁻¹·d⁻¹)、摩罗丹组(0.36 g·kg⁻¹·d⁻¹)、坐珠达西高、中、低剂量组(每天 ig 0.4, 0.2, 0.1 g·kg⁻¹·d⁻¹)。给药 9 周后取材, 观察大鼠胃的病理组织学改变, 并对血清中丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、白细胞介素 12(IL-12)、一氧化氮(NO)进行检测。**结果:** 与正常组比较, 模型组大鼠胃部组织 HE 切片可见胃黏膜有炎性细胞浸润、充血和水肿等病理改变, 血清中 IL-12 含量极显著降低($P < 0.01$), NO 和 MDA 无显著性变化。与模型组比较, HE 切片显示坐珠达西组能明显改善慢性萎缩性胃炎大鼠的胃黏膜病变, 血清中 NO 含量显著降低($P < 0.05$), IL-12 含量显著升高($P < 0.01$), MDA 含量显著下降。**结论:** 坐珠达西对 MNNG 所致萎缩性胃炎模型大鼠具有一定的治疗作用, 机制可能与抑制炎症因子相关。

[关键词] 坐珠达西; 慢性萎缩性胃炎; *N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍; 丙二醛; 白细胞介素 12

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)20-0142-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014200142

Effects of Zuozhu Daxi on Rats with Chronic Atrophic Gastritis Caused by MNNG

SONG Chun-hong¹, WANG Hai-ping², GONG Ming-hua¹, XUE Ling^{1*}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China;

2. Shandong Arura Tibetan Medicine Research and Development Co. Ltd, Ji'nan 250101, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effects of Zuozhu Daxi on rats with chronic atrophic gastritis (CAG) caused by *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG). **Method:** CAG model was established by drinking 170 mg·L⁻¹ MNNG for 8 weeks. Then the model rats were randomly divided into 5 groups, which was administered with distilled water (10 mL·kg⁻¹·d⁻¹), Moluodan (0.36 g·kg⁻¹·d⁻¹), Zuozhu Daxi (0.4, 0.2, 0.1 g·kg⁻¹·d⁻¹). At the end, the pathologic changes of gastric mucosa were observed, and malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), interleukin 12 (IL-12), nitric oxide (NO) in serum were tested. **Result:** Compared with the control group, the IL-12 of model group were decreased significantly ($P < 0.01$). Compared with the model group, IL-12 levels in large and middle doses of Zuozhu Daxi were increased significantly ($P < 0.05$, $P < 0.01$), the amount of NO and MDA was reduced significantly ($P < 0.05$, $P < 0.01$). SOD had no significant difference between groups. The stomach tissue sections stained by HE showed that the relief of pathological changes of gastric mucosa in the treatment groups were much better than model group. **Conclusion:** Zuozhu Daxi has therapeutic effect on rats with chronic atrophic gastritis caused by MNNG.

[Key words] Zuozhu Daxi; chronic atrophic gastritis; *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine; malondialdehyde; interleukin 12

坐珠达西是治疗木布症(藏民对胃肠疾病的统称)的新药, 本方收载于《中华人民共和国卫生部药

[收稿日期] 20140416(028)

[基金项目] 藏医药产业技术创新服务平台

[第一作者] 宋春红, 讲师, 博士, 从事中药调肝方药药理学研究, Tel:0531-89628517, E-mail:sch-64552@126.com

[通讯作者] * 薛玲, 教授, 硕士, 从事中药调肝方药药理学研究, Tel:0531-89628596, E-mail:xxueling@163.com

品标准·藏药》第一册,坐珠达西是由佐太、寒水石、石灰华、唐古特乌头等 35 味药材制成的合剂。具有疏肝健胃、清热消肿、治愈溃疡之效,在治疗木布病,如慢性胃炎、消化性溃疡、胰腺炎、肿瘤放疗后所致呕吐等方面疗效显著^[1]。本研究采用 *N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍(MNNG)建立大鼠慢性萎缩性胃炎(CAG)模型,观察坐珠达西对其的治疗作用。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雄性 Wistar 大鼠,体重 140~160 g,由山东鲁抗医药股份有限公司提供,合格证号 SCXK(鲁)20080002。

1.2 试剂 坐珠达西(批号 20121024,金诃藏药股份有限公司),摩罗丹(批号 110417,邯郸摩罗丹药业),MNNG(批号 MV340-RG,安耐吉萨恩化学),一氧化氮(NO)试剂盒(批号 20130912),丙二醛(MDA)试剂盒(批号 20131111),超氧化物歧化酶(SOD)WST-1 法试剂盒(批号 20131109),均由南京建成生物工程研究所提供,大鼠白介素-12(IL-12)ELISA 试剂盒(批号 1308262,上海西塘生物科技有限公司)。

1.3 仪器 AL204 电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司],UV-3010 分光光度计(日立公司),A-5082 全波长酶标仪(Austria)。

2 方法

2.1 动物分组、给药 取大鼠 70 只,适应性饲养 1 周后按体重随机分组,空白组 15 只,模型组 55 只,模型组大鼠自由饮用 $170 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 MNNG 液,造模期间不再给予其他饮水,自由进食,共 8 周。造模第 8 周,空白组及模型组大鼠随机各取 5 只,麻醉,解剖,取胃窦部做 HE 染色。

将剩余的模型组大鼠按体重随机分组,并灌胃(*ig*)给药:模型对照组(*ig* 纯水 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)、摩罗丹组(*ig* 摩罗丹 $0.36 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、坐珠达西高、中、低剂量组(*ig* 坐珠达西 $0.4, 0.2, 0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),每组 10 只。各组大鼠每天正常饮水饮食。给药 9 周,将大鼠麻醉,解剖,取大鼠胃部组织,HE 染色^[2],光镜下观察胃组织病理学改变。取血,测定相关指标。

2.2 统计处理 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并用 SPSS 17.0 统计软件进行单因素方差统计分析, $P < 0.05$ 为有统计学差异。

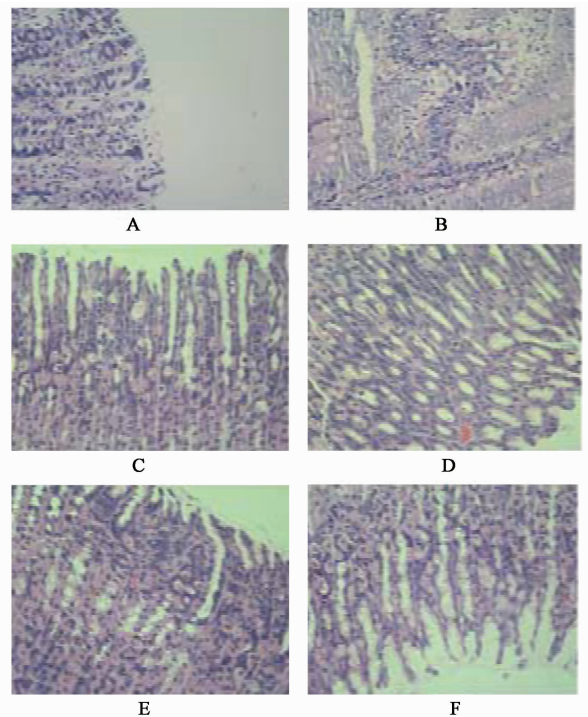
3 结果

3.1 对 CAG 模型大鼠胃组织病理的影响

3.1.1 大体观察胃组织 肉眼观察大鼠全胃,空白对照组大鼠胃黏膜为鲜亮的粉红色,模型对照组颜

色暗淡,褶皱较空白对照组平坦,模型对照组及各给药组大鼠中个别胃部有出血点,或是有散在白色斑块,黏膜表面粗糙或有结节等情况出现,总体来说各给药组较模型组病变例数减少,病变程度减轻。

3.1.2 胃组织病理变化 图 1 显示,空白组可见黏膜腺体基本完整,腺体数量正常,厚度正常,黏膜层可见少量炎性细胞浸润;模型组的黏膜表面腺体不连续,腺体数量有所减少,黏膜基层增厚,局部黏膜下层少量炎细胞浸润,可见瘀血和水肿,夹膜层出现瘀血,局部可见中度萎缩,出血,局部可见少量肠上皮化生。各给药组对胃组织病理形态均有不同程度的改善。摩罗丹组黏膜层腺体可见轻度萎缩,黏膜上皮细胞基本完整,黏膜层炎细胞浸润不明显,黏膜下层可见明显水肿,及炎细胞浸润。坐珠达西高、中、低剂量组对黏膜层腺体有不同程度的修复作用,与模型对照组相比,黏膜层厚度有所增加,腺体数量恢复明显,无明显炎细胞浸润,无明显肠上皮化生;黏膜下层无明显瘀血水肿及炎细胞浸润,高剂量组效果更佳。



A. 空白组; B. 模型组; C. 摩罗丹 $0.36 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组;
D. 坐珠达西 $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; E. 坐珠达西 $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组;
F. 坐珠达西 $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组

图 1 坐珠达西对 CAG 大鼠胃组织病理变化的影响(HE, $\times 400$)

3.2 对 CAG 模型大鼠血清 NO, IL-12 的影响 给药 9 周后,与空白对照组比较,模型对照组大鼠血清中 NO 含量有所降低,但差异无显著性,与模型对照组比较,坐珠达西中、低剂量组大鼠血清中 NO 含量

显著降低 ($P < 0.05$); 与空白对照组比较, 模型对照组大鼠血清中 IL-12 含量极显著降低 ($P < 0.01$), 与模型对照组比较, 摩罗丹和坐珠达西高、中、低剂量组血清中 IL-12 含量显著升高 ($P < 0.01$)。见表 1。

3.3 对 CAG 模型大鼠血清 MDA, SOD 的影响 与

空白组比较, 模型组大鼠血清中 MDA 含量有所升高但无显著性差异; 与模型组比较。坐珠达西 3 个剂量组大鼠血清中 MDA 显著下降 ($P < 0.05$)。坐珠达西各剂量组与空白组及模型组比较, SOD 无显著性差异。见表 1。

表 1 坐珠达西对 MNNG 致 CAG 模型大鼠血清 NO, IL-12, MDA 和 SOD 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	NO /mmol·L ⁻¹	IL-12 /ng·L ⁻¹	MDA /mmol·L ⁻¹	SOD /U·L ⁻¹
空白	10	-	8.4 ± 1.7	1 377 ± 745 ²⁾	19.40 ± 4.6	132.0 ± 6.2
模型	8	-	7.2 ± 2.0	561 ± 299 ³⁾	21.0 ± 2.7	129.4 ± 15.9
摩罗丹	9	0.36	4.8 ± 1.8 ¹⁾	4 749 ± 1 745 ²⁾	17.7 ± 2.8 ¹⁾	130.8 ± 12.7
坐珠达西	8	0.4	5.3 ± 2.1 ¹⁾	2 429 ± 777 ²⁾	16.6 ± 2.8 ¹⁾	128.2 ± 11.5
	9	0.2	3.9 ± 1.9 ¹⁾	2 753 ± 593 ²⁾	16.5 ± 2.3 ¹⁾	134.1 ± 3.8
	8	0.1	1.9 ± 1.6 ¹⁾	3 472 ± 499 ²⁾	11.5 ± 2.3 ¹⁾	135.6 ± 6.4

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与空白组比较³⁾ $P < 0.01$ 。

4 讨论

目前较常用慢性萎缩性胃炎大鼠模型造模方法有两种, 一是采用综合因素 (30% 乙醇与 2% 水杨酸钠混合液与 10 mmol·L⁻¹ 去氧胆酸钠交替, 0.05% 氨水日常饮用) 诱发大鼠建立实验性慢性萎缩性胃炎模型; 二是通过 MNNG 负荷其他因素建立慢性萎缩性胃炎模型^[3]; 本研究采用后者, 该方法简单易行, 大鼠顺应性好。

活性氧损伤在萎缩性胃炎发生发展过程中起着重要的先导作用。MDA 是氧自由基引起脂质过氧化代谢的产物, MDA 的高低间接反映了机体受自由基攻击的严重程度, 本实验结果显示, 坐珠达西可显著降低 MDA 的含量 ($P < 0.05$)。NO 对胃黏膜既有保护作用, 又有杀伤毒性与促炎作用。笔者的结果显示, 药物可以显著降低 NO 的水平, 研究认为在萎缩性胃炎的发病过程中, NO 发挥着重要作用, 在萎缩性胃炎形成早期是一种应激性炎性氧化损伤, 血清 NO 含量增高, 而在胃黏膜萎缩之后, 由于炎症吸收, 萎缩的黏膜血流量减少而导致 NO 含量下降^[4-8]。IL-12 又名细胞刺激因子, 是白介素家族的较新成员, 主要由巨噬细胞、B 细胞及 APC 细胞产生。它是细胞介导免疫中非常重要的细胞因子, 研究显示, IL-12 可作为促炎症细胞因子参与胃肠道炎症反应。本实验研究结果显示, 慢性萎缩性胃炎模型对照组血清 IL-12 较空白对照明显降低, 说明 IL-12 分泌减少与胃黏膜萎缩直接相关^[9]。坐珠达西可以显著改善模型动物胃组织的形态病理变化, 通过降低 MDA 和 NO 水平升高 IL-12 水平对 MNNG

所致萎缩性胃炎模型大鼠发挥治疗作用。

[参考文献]

- [1] 王海苹. 浅谈藏药坐珠达西的临床应用[J]. 中国民族民间医药, 2014, 1:4.
- [2] 郑君, 林晓春, 陈育尧, 等. 甘草总黄酮抑制慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜腺体萎缩及机制研究[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(1):113.
- [3] 李俊青. 参七消痞颗粒对 MNNG 负荷多因素致大鼠慢性萎缩性胃炎的干预作用及机制探讨[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [4] 李俊青, 李纯, 刘希, 等. 参七消痞颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠血清 GH, EGF, GAS 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12):172.
- [5] 邢燕玲, 游俊. 四君子汤对脾气虚型慢性萎缩性胃炎大鼠胃粘膜血流量及血清 SOD 与 MDA 含量的影响[J]. 实验中医药学, 2007, 8(3):22.
- [6] 李兰珍, 朱向东, 段永强, 等. 胃炎灵胶囊对慢性萎缩性胃炎模型大鼠血清 SOD 活性和 MDA 含量及胃黏膜组织形态的影响[J]. 中医药学报, 2007, 35(4):23.
- [7] 阮氏秋河, 刘友章. 胃炎一号对试验性慢性萎缩性胃炎大鼠 SOD、MDA 的影响[J]. 环球中医药, 2009, 2(3):185.
- [8] 舒劲, 李喜香, 任远, 等. 制萎扶胃浓缩丸对慢性萎缩性胃炎模型大鼠 SOD 活性、MDA 和 NO 含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2):160.
- [9] 林晓春, 陈育尧, 白殊同, 等. 甘草总黄酮对慢性浅表性胃炎大鼠胃黏膜损伤的保护作用[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(29):299.

[责任编辑 聂淑琴]