

β -谷甾醇对阿司匹林致胃黏膜损伤副作用及其药理作用的影响

肖志彬, 刘小雷, 成日青*, 贾韩学, 王雪莹, 孔丽娜,
李雨洁, 崔婷婷, 曲航达, 冯晨, 蒙婧
(内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010110)

[摘要] 目的:研究 β -谷甾醇降低阿司匹林致胃黏膜损伤的作用及其可能机制,并探讨 β -谷甾醇对阿司匹林药理作用的影响。方法:复制阿司匹林介导的 SD 大鼠胃黏膜损伤模型,灌胃(*ig*)给予不同剂量的 β -谷甾醇(50,150,250 mg·kg⁻¹),连续给药 7 d 后以溃疡面积为评价指标分析 β -谷甾醇抗阿司匹林致胃黏膜损伤的作用,并通过检测大鼠血清中超氧化物歧化酶(SOD),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),前列腺素 E₂(PGE₂),丙二醛(MDA)及一氧化氮(NO),分析其可能的作用机制;采用大鼠足跖肿胀法,小鼠耳肿胀法,大鼠酵母致热法,小鼠热板法,大鼠血小板聚集率法,观察 *ig* 给予不同剂量的 β -谷甾醇对阿司匹林的抗炎、解热、镇痛、抑制血小板聚集药理作用的影响。结果:与阿司匹林组比较, β -谷甾醇各组大鼠胃黏膜溃疡面积显著减小($P < 0.05$); β -谷甾醇中、高剂量组大鼠胃黏膜溃疡面积明显小于 β -谷甾醇低剂量组($P < 0.05$)。与阿司匹林组比较, β -谷甾醇各组大鼠血清 NO,SOD 明显升高($P < 0.05$),TNF- α ,MDA 显著降低($P < 0.05$),PGE₂ 水平则无显著差异。与模型组比较,各给药组大鼠足跖肿胀度和小鼠耳肿胀度显著降低($P < 0.05$);与阿司匹林组比较, β -谷甾醇各组大鼠足跖肿胀度和小鼠耳肿胀度明显降低($P < 0.05$),组间无显著差异。与相应的阿司匹林组比较, β -谷甾醇各组大鼠肛温变化值、小鼠痛阈提高值及大鼠血小板聚集率均无显著性差异。结论: β -谷甾醇可降低阿司匹林介导的胃黏膜损伤,其作用机制可能与增强机体氧自由基(OFR)清除能力,提升血清 NO 含量,抑制 TNF- α 炎性因子的聚集与释放有关; β -谷甾醇可增强阿司匹林的抗炎作用,对解热、镇痛、抑制血小板聚集作用则无明显影响。

[关键词] β -谷甾醇;阿司匹林;胃黏膜损伤;抗炎;解热;镇痛;抑制血小板聚集

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)01-0148-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016010148

Influence of β -sitosterol on Gastric Mucosal Side Effect Induced by Aspirin and Its Pharmacological Functions

XIAO Zhi-bin, LIU Xiao-lei, CHENG Ri-qing*, JIA Han-xue, WANG Xue-ying, KONG Li-na,
LI Yu-jie, CUI Ting-ting, QU Hang-da, FENG Chen, MENG Jing
(School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of β -sitosterol on gastric mucosal injury induced by aspirin and its possible mechanism, and explore the effect of β -sitosterol on pharmacological functions of aspirin. **Method:** Gastric mucosa injury models induced by aspirin in SD rats was established by intragastric administration of different doses of β -sitosterol (50,150,250 mg·kg⁻¹) for seven days, and ulcer area was assessed to analyze the effect of β -sitosterol on gastric mucosal injury induced by aspirin in rats. Serum superoxide dismutase (SOD), tumor necrosis factor- α (TNF- α), prostaglandin E₂ (PGE₂), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) were measured to analyze the possible mechanism. Rat paw edema test, mouse ear swelling, rat yeast-induced fever test and mouse hot plate test, and platelet aggregation in rats were used to examine the pharmacological effect of different doses of

[收稿日期] 20150408(015)

[基金项目] 内蒙古自然科学基金项目(2012MS1213)

[第一作者] 肖志彬, 硕士, 助教, 从事药理学研究相关工作, Tel:0471-6653125, E-mail:xiaobin3141@163.com

[通讯作者] * 成日青, 硕士, 副教授, 从事药物制剂新技术与新剂型研究, Tel:0471-6653153, E-mail:chengriqing2012@163.com

β -sitosterol on anti-inflammatory, antipyretic, analgesic, and inhibition of platelet aggregation induced by aspirin. **Result:** Compared with aspirin-treated group, gastric ulcer area of β -sitosterol group rats was significantly reduced ($P < 0.05$); gastric ulcer area in the high and middle dose β -sitosterol group rats was significantly smaller than that in β -sitosterol low dose group ($P < 0.05$). Compared with aspirin-treated group, NO and SOD in serum of β -sitosterol rats increased significantly ($P < 0.05$), TNF- α , MDA significantly decreased ($P < 0.05$), and PGE₂ level was not significantly different. Compared with the model group, toe swelling of rats and ear swelling of mice in various treatment groups were significantly reduced ($P < 0.05$); compared with the aspirin-treated group, toe swelling of rats and ear swelling of mice in β -sitosterol group were significantly reduced ($P < 0.05$), but there is no significant differences between the β -sitosterol groups. Compared with aspirin-treated group, the change in the value of the rectal temperature and pain threshold in mice and platelet aggregation rate in rat of the corresponding β -sitosterol group were no significant difference. **Conclusion:** β -sitosterol can reduce the aspirin-mediated gastric mucosal injury, and its mechanism may be related to enhancing the clearance capacity of oxygen free radicals (OFR) of body, improving levels of NO, inhibiting aggregation and release of inflammatory cytokines TNF- α ; β -sitosterol can enhance the anti-inflammatory effects of aspirin and have no significant effect on antipyretic, analgesic, and inhibition of platelet aggregation.

[**Key words**] β -sitosterol; aspirin; gastric mucosal injury; anti inflammation; antipyretic; analgesia; inhibition of platelet aggregation

英国药理学家 John Vane 证实了阿司匹林是通过抑制环氧合酶(COX)中的 COX-2,进而阻断前列腺素(PG)的合成而起到解热、镇痛作用^[1],这也为每天给予小剂量阿司匹林预防心脑血管疾病提供了科学支撑。从 20 世纪 70 年代至今,临床上一直使用阿司匹林来预防心脑血管疾病,但另一方面,因阿司匹林同时抑制 COX-1,从而可导致胃肠道黏膜损伤^[2]。临床上阿司匹林诱发的胃肠道不良反应普遍存在,Roth 于 1986 年提出了一个新概念称为“阿司匹林胃病”^[3],在法国全国范围内的调查发现,长期服用阿司匹林患者中,有 15% 会出现胃肠道溃疡与出血^[4]。

β -谷甾醇是植物甾醇类成分之一,广泛存在于于自然界的各种植物中。 β -谷甾醇是一种安全的天然药物,具有抗炎、抑制肿瘤、免疫调节、防治前列腺肥大、抗氧化、抗高血脂、镇痛、促进伤口愈合等广泛的药理活性^[5-6]。据国内早期研究报道^[7], β -谷甾醇及其葡萄糖苷均具有抗慢性乙酸型胃溃疡的活性,其效果均与胃舒平和甲氧咪呱联用类似。另据文献报道^[8-9],从墨西哥植物 *Hippocratea excelsa* 和 *Amphipterygium adstringens* 提取的有效成分,具有明显的抗实验性大鼠胃溃疡活性,其主要有效成分即为 β -谷甾醇。

为了解决阿司匹林的副作用,本课题组研究了 β -谷甾醇抗阿司匹林诱导的胃黏膜损伤作用及其可能机制,并探讨了 β -谷甾醇对阿司匹林抗炎、解热、

镇痛、抑制血小板聚集药理作用的影响。

1 材料

1.1 仪器 BK-400 型全自动生化分析仪(山东博科生物产业有限公司),PACKS-4 型血小板聚集仪(美国海伦娜公司),LD800-N 型离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司),DK-S26 型电热恒温水浴锅(上海精宏实验设备有限公司),FA2204N 型电子分析天平(上海丙林电子科技有限公司)。

1.2 药品与试剂 一氧化氮(NO)试剂盒(批号 20130413),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)试剂盒(批号 20130521),前列腺素 E₂(PGE₂)试剂盒(批号 20130517),超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(批号 20130406),丙二醛(MDA)试剂盒(批号 20130428)均购自上海源叶生物科技有限公司,阿司匹林原料药(西安博昌生物科技有限公司,批号 121006), β -谷甾醇(湖北远程药业有限公司,批号 20101103)。

1.3 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠(180 ~ 220 g),SPF 级雌性昆明种小鼠(24 \pm 2) g,均购自内蒙古大学实验动物中心,合格证号 SCXK(蒙)2012-0001。

2 方法

2.1 β -谷甾醇抗阿司匹林诱导的大鼠胃黏膜损伤 将 60 只 SD 雄性大鼠随机分为 6 组,即空白组,阿司匹林组, β -谷甾醇低、中、高剂量组和阳性对照组。阿司匹林组 *ig* 给予 400 mg \cdot kg⁻¹ 阿司匹林, β -谷甾醇低、中、高剂量组分别 *ig* 给予 β -谷甾醇 +

阿司匹林(50 + 400, 150 + 400, 250 + 400) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 阳性对照组 *ig* 给予奥美拉唑 + 阿司匹林(10 + 400) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 空白组按 10 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ *ig* 给予 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)。各组每天给药 1 次, 连续给药 7 d, 末次给药后禁食 12 h, 麻醉大鼠, 取胃, 结扎贲门、幽门, 浸泡于 1% 甲醛溶液 10 min, 沿胃大弯剪开, 用生理盐水反复冲洗后放大镜观察胃部形态变化, 记录溃疡个数、溃疡长度和溃疡宽度, 并按下式计算溃疡面积, 溃疡面积 = $\pi \cdot (\text{长度}/2) \cdot (\text{宽度}/2)$ [10]。打开大鼠胸腔, 使用一次性真空采血管(含抗凝剂)于颈动脉处取血, 分离血清, 按照相应的说明书测定大鼠血清中 NO, MDA, TNF- α , PGE₂ 的含量及 SOD 的活性。

2.2 β -谷甾醇对阿司匹林药理作用的影响

2.2.1 β -谷甾醇对阿司匹林在大鼠抗炎、解热、抗血小板聚集作用方面的影响 60 只 SD 大鼠随机分为 6 组, 即空白组、模型组、阿司匹林组、阿司匹林 + β -谷甾醇低、中、高剂量组。阿司匹林组 *ig* 给予 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 阿司匹林, 阿司匹林 + β -谷甾醇低、中、高剂量组分别 *ig* 给予阿司匹林 + β -谷甾醇(100 + 50, 100 + 150, 100 + 250) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 空白组与模型组按 10 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ *ig* 给予 0.5% CMC-Na。

2.2.1.1 抗炎实验 采用角叉菜胶致大鼠足跖肿胀法 [10]。各组大鼠末次给药后, 禁食 12 h, 用卷尺测量各组大鼠右后足脚踝处周长并记录。除空白组, 其他各组大鼠右后足脚掌处按 10 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 分别皮下给予 1% 角叉菜胶盐水混悬液, 致炎 3 h 后再测量大鼠右后足脚踝周长, 并按下式计算肿胀度。

$$\text{肿胀度} = \text{致炎后右后足周长}(\text{mm}) - \text{致炎前右后足周长}(\text{mm})$$

2.2.1.2 解热实验 采用酵母致热法 [10]。实验前 3 d 开始每日测量肛温 2 次, 使大鼠适应测量肛温操作。实验当日每小时测肛温 1 次, 连续测量 3 次, 取平均值作为基础肛温。除空白组, 其他各组大鼠背部皮下注射 20% 的酵母混悬液(10 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$), 空白组注射等量生理盐水, 同时各组 *ig* 给药, 记录给药后 1, 3, 6 h 肛温。以肛温变化 ΔT 为指标进行组间比较, 其中 $\Delta T = \text{给药后肛温} - \text{基础肛温}$ 。

2.2.1.3 抑制血小板聚集实验 采用血小板聚集仪进行测定 [10]。各组大鼠末次给药后, 禁食 12 h, 麻醉, 打开胸腔, 使用一次性真空采血管(含抗凝剂)于大鼠颈动脉处取血, 离心 10 min (2 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$), 上层即为 PRP(platelet rich plasma, 富含血小板血浆), 下层继续离心 10 min (4 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$),

上清即为 PPP(platelet poor plasma, 少含血小板血浆), 通过比浊法, 应用血小板聚集仪检测得到血小板聚集率。

2.2.2 β -谷甾醇对阿司匹林抗小鼠耳肿胀及痛阈的影响 60 只昆明种小鼠随机分为 6 组, 即空白组、模型组、阿司匹林组、阿司匹林 + β -谷甾醇(低、中、高 3 个剂量)组。阿司匹林组 *ig* 给予 200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 阿司匹林, 阿司匹林 + β -谷甾醇低、中、高剂量组分别 *ig* 给予阿司匹林 + β -谷甾醇(200 + 100, 200 + 300, 200 + 500) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 空白组与模型组按 10 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ *ig* 给予 0.5% CMC-Na。以上各组每日给药 1 次, 其中阿司匹林 + β -谷甾醇组的 2 种药物分开给药, 给药时间间隔不低于 2 h, 各组受试动物连续给药 7 d。

2.2.2.1 抗小鼠耳肿胀实验 采用二甲苯致小鼠耳肿胀法 [10]。各组小鼠末次给药后, 禁食 12 h。除空白组, 其他各组小鼠右耳前后分别涂抹 0.1 mL 二甲苯, 左耳作为对照不做任何处理。4 h 后, 所有小鼠脱颈处死并取下两耳, 两耳相同处分别用打孔器(6 mm)打孔并将取下部分称重, 同一只小鼠的右耳与左耳的质量之差即为每只小鼠的耳肿胀度。

2.2.2.2 热板致痛实验 采用热板法 [10]。预先筛选痛阈在 5 ~ 30 s 内的雌性昆明种小鼠 60 只, 按 2.2.2 项下方法进行分组给药。小鼠恢复 3 d 后, (55.0 \pm 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 热板上, 以舔后足反应为指标, 测量 2 次痛阈(间隔 30 min), 取其均值作为基础痛阈。连续给药 7 d, 末次给药后 60, 90 min 分别测定痛阈, 60 s 内不出现舔后足反应者按 60 s 计算。

$$\begin{aligned} \text{给药后平均痛阈} &= (\text{给药 60 min} + \text{给药 90 min}) \text{痛阈}/2 \\ \text{给药后痛阈提高值} &= \text{给药后平均痛阈} - \text{基础痛阈} \end{aligned}$$

2.3 统计学处理 数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行相应处理, 各组计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 来表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 Dunnett T3 或 LSD 检验方法, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 β -谷甾醇抗阿司匹林诱导的大鼠胃黏膜损伤作用及机制 阿司匹林组大鼠胃黏膜受损情况明显, 溃疡面积显著大于空白组($P < 0.05$), 说明造模成功。 β -谷甾醇低、中、高剂量组及奥美拉唑组大鼠胃黏膜溃疡面积明显小于阿司匹林组($P < 0.05$); β -谷甾醇中、高剂量组及奥美拉唑组大鼠胃黏膜溃疡面积明显小于 β -谷甾醇低剂量组($P < 0.05$)。与空白组比较, 阿司匹林组大鼠血清 NO, SOD, PGE₂ 显著降低($P < 0.05$), TNF- α , MDA 明显升高($P <$

0.05); 与阿司匹林组比较, β -谷甾醇各组与奥美拉唑组大鼠血清 NO, SOD 明显升高 ($P < 0.05$), TNF- α , MDA 显著降低 ($P < 0.05$), 而 PGE₂ 水平则无明显差异。见表 1。

表 1 β -谷甾醇对阿司匹林介导的胃黏膜损伤及大鼠血清 NO, TNF- α , MDA, SOD 和 PGE₂ 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects on aspirin-gastric mucosa injury and serum NO, TNF- α , MDA, SOD, PGE₂ mediated by β -sitosterol ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	溃疡面积 /mm ²	NO / μ mol·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹	MDA / μ mol·L ⁻¹	SOD /kU·L ⁻¹	PGE ₂ /ng·L ⁻¹
空白	-	0.54 ± 0.47	5.65 ± 1.92	10.58 ± 2.24	2.55 ± 0.47	436.19 ± 34.81	24.88 ± 2.11
阿司匹林	400	182.87 ± 37.99 ¹⁾	2.44 ± 1.45 ¹⁾	15.02 ± 2.53 ¹⁾	4.17 ± 0.65 ¹⁾	319.38 ± 22.70 ¹⁾	11.53 ± 1.68 ¹⁾
奥美拉唑 + 阿司匹林	10 + 400	34.39 ± 15.87 ^{1,2,3)}	3.98 ± 0.56 ^{1,2)}	12.14 ± 1.37 ^{1,2)}	3.30 ± 0.40 ^{1,2)}	382.04 ± 24.01 ^{1,2)}	11.58 ± 1.38 ¹⁾
β -谷甾醇 + 阿司匹林	250 + 400	68.92 ± 7.64 ^{1,2,3)}	3.92 ± 0.93 ^{1,2)}	12.94 ± 1.53 ^{1,2)}	3.22 ± 0.31 ^{1,2)}	385.46 ± 32.85 ^{1,2)}	11.50 ± 1.21 ¹⁾
阿司匹林	150 + 400	60.47 ± 27.35 ^{1,2,3)}	4.01 ± 0.88 ^{1,2)}	12.15 ± 1.39 ^{1,2)}	3.33 ± 0.45 ^{1,2)}	385.46 ± 32.85 ^{1,2)}	11.34 ± 1.62 ¹⁾
	50 + 400	129.01 ± 28.76 ^{1,2)}	3.90 ± 1.23 ^{1,2)}	12.15 ± 1.38 ^{1,2)}	3.20 ± 0.46 ^{1,2)}	394.23 ± 22.44 ^{1,2)}	11.42 ± 1.16 ¹⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$;与阿司匹林组相比较²⁾ $P < 0.05$;与 β -谷甾醇 + 阿司匹林低剂量组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

3.2 β -谷甾醇对阿司匹林在大鼠抗炎、解热、抗血小板聚集作用方面的影响

3.2.1 对大鼠抗炎作用的影响

模型组大鼠足跖肿胀度与空白组比较,差异具有显著性 ($P < 0.05$),

说明造模成功。与模型组比较,各给药组大鼠足跖肿胀度显著降低 ($P < 0.05$);与阿司匹林组比较, β -谷甾醇各组大鼠足跖肿胀度显著降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 β -谷甾醇对阿司匹林抗炎作用的影响 (角叉菜胶致大鼠足跖肿胀法, $\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of β -sitosterol anti-inflammatory of aspirin (carrageenin-induced paw swelling, $\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	给药前足周长/mm	给药后 3 h 足周长/mm	肿胀度/mm
空白	-	20.06 ± 0.06	20.08 ± 0.06	0.02 ± 0.01
模型	-	21.93 ± 0.66	26.61 ± 0.71	4.68 ± 0.53 ¹⁾
阿司匹林	100	21.17 ± 0.67	23.71 ± 0.58	2.54 ± 0.15 ²⁾
β -谷甾醇 + 阿司匹林	250 + 100	21.22 ± 0.67	22.32 ± 0.68	1.10 ± 0.35 ^{2,3)}
	150 + 100	21.09 ± 0.63	22.12 ± 0.84	1.03 ± 0.47 ^{2,3)}
	50 + 100	21.18 ± 0.65	22.50 ± 0.72	1.30 ± 0.11 ^{2,3)}

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$;与阿司匹林组比较³⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

3.2.2 对阿司匹林解热、抗血小板聚集作用的影响

与相应的阿司匹林组比较, β -谷甾醇各组大鼠肛温变化值及大鼠血小板聚集率均无显著性差异。

3.3 β -谷甾醇对阿司匹林抗小鼠耳肿胀及痛阈的影响

3.3.1 对小鼠耳肿胀度的影响

模型组小鼠耳肿胀度与空白组比较,差异具有显著性 ($P < 0.05$),说明造模成功。与模型组比较,各给药组小鼠耳肿胀度显著降低 ($P < 0.05$);与阿司匹林组比较, β -谷甾醇各组小鼠耳肿胀度明显降低 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 β -谷甾醇对阿司匹林抗炎作用的影响 (二甲苯致小鼠耳肿胀法, $\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of β -sitosterol anti-inflammatory of aspirin (xylene-induced ear swelling, $\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	左耳重/mg	右耳重/mg	肿胀度/mg
空白	-	3.68 ± 0.21	3.59 ± 0.41	0.09 ± 0.04
模型	-	3.72 ± 0.21	8.49 ± 0.48	4.77 ± 0.37 ¹⁾
阿司匹林	200	3.52 ± 0.22	5.64 ± 0.24	2.12 ± 0.12 ²⁾
β -谷甾醇 + 阿司匹林	500 + 200	3.72 ± 0.23	4.78 ± 0.19	1.06 ± 0.19 ^{2,3)}
	300 + 200	3.57 ± 0.25	4.72 ± 0.25	1.15 ± 0.26 ^{2,3)}
	100 + 200	3.71 ± 0.24	4.74 ± 0.23	1.03 ± 0.22 ^{2,3)}

3.3.2 对阿司匹林镇痛作用的影响 与相应的阿司匹林组比较, β -谷甾醇各组小鼠痛阈值均无显著性差异。

4 讨论

阿司匹林引发胃黏膜损伤的机制主要分为两方面,一方面是直接的局部胃黏膜刺激作用,另一方面是抑制 PG 的合成。阿司匹林为脂溶性有机酸类,它可以直接穿过胃黏膜屏障,导致 H^+ 反向弥散,从而引起胃黏膜损伤,同时又抑制胃黏膜保护因子 PG 的合成,加速了胃溃疡出血的形成。据本研究数据分析,不同剂量 β -谷甾醇组大鼠血清中的 PG 水平与阿司匹林组相比无明显差异,表明 β -谷甾醇并不具有抵抗阿司匹林抑制 PG 合成的作用,因此不能通过提高胃黏膜组织血液中 PG 水平保护胃黏膜。SOD 是清除体内氧自由基 (OFR) 的重要酶,可以免除机体遭受氧自由基的损伤。当 OFR 攻击体内不饱和脂肪酸,引发脂质过氧化,则形成脂质过氧化物 MDA 等,即 MDA 水平可反应机体内脂质过氧化程度。本研究表明,不同剂量的 β -谷甾醇组与阿司匹林组相比,明显降低了大鼠血清 MDA 水平,同时提高了 SOD 的活性,说明 β -谷甾醇提高了大鼠体内 OFR 的清除能力,从而降低了 OFR 对胃黏膜的损伤作用。NO 是非 PG 介导的重要的胃黏膜保护因子之一,本研究表明, β -谷甾醇可提升大鼠血清中的 NO 水平,表明 β -谷甾醇可通过提升血清 NO 含量而提高受损胃黏膜的修复能力。TNF- α 主要由革兰阴性细菌的内毒素刺激单核巨噬细胞产生,其他如感染、创伤、缺血或中毒均可刺激表达 TNF- α 。在正常的生理状态下,组织的 TNF- α 表达很低,但巨噬细胞一旦激活,组织中就分泌大量的 TNF- α 。本研究表明, β -谷甾醇降低了大鼠血清 TNF- α 水平,即降低了胃黏膜组织中炎性因子的释放与聚集,减缓了受损胃黏膜组织的进一步恶化。综上所述, β -谷甾醇降低阿司匹林引发的胃黏膜损伤作用的可能机制是通过增强机体氧自由基的清除能力,提升 NO 胃黏膜保护因子的水平,抑制 TNF- α 炎性因子的释放与聚集等途径起到保护胃黏膜的作用。

解热、镇痛、抗炎、抑制血小板聚集是阿司匹林的主要药理作用,据本研究结果表明, β -谷甾醇可显著增强阿司匹林的抗炎作用,但对其解热、镇痛、抑制血小板聚集作用则无明显影响。

[参考文献]

- [1] Vane J R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs[J]. Nature, 1971, 231(25):232-235.
- [2] Silverstein F E, Faich G, Goldstein J L, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis; the CLASS study; a randomized controlled trial [J]. Jama, 2000, 284(10):1247-1255.
- [3] Graham D Y, Smith J L. Aspirin and the stomach[J]. Ann Intern Med, 1986, 104(3):390-398.
- [4] Cayla G, Collet J P, Silvain J, et al. Prevalence and clinical impact of upper gastrointestinal symptoms in subjects treated with low dose aspirin; the UGLA survey [J]. Int J Cardiol, 2012, 156(1):69-75.
- [5] Awad A B, Chinnam M, Fink C S, et al. β -Sitosterol activates Fas signaling in human breast cancer cells[J]. Phytomedicine, 2007, 14(11):747-754.
- [6] Alappat L, Valerio M, Awad A B. Effect of vitamin D and β -Sitosterol on immune function of macrophages [J]. Int Immunopharmacol, 2010, 10(11):1390-1396.
- [7] 肖明松,杨正菀,刘茂柏,等. β -谷甾醇及其葡萄糖甙抗大鼠实验性胃溃疡的研究[J]. 华西医学报, 1992, 23(1):98-101.
- [8] Navarrete A, Trejo-Miranda J L, Reyes-Trejo L. Principles of root bark of hippocratea excelsa with gastroprotective activity [J]. J Ethnopharmacol, 2002, 79(3):383-388.
- [9] Arrieta J, Benitez J, Flores E, et al. Purification of gastroprotective triterpenoids from the stem bark of EM [J]. Planta Medica, 2003, 69(10):905-909.
- [10] 魏伟,吴希美,李元建. 药理实验方法学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2010:737-748,769-774.

[责任编辑 聂淑琴]