

10味温中散寒药对胃实寒证大鼠胃黏膜组织病理学的影响

黄燕琼, 刘颖, 秦华珍*, 柳俊辉, 余腾飞, 李文强, 谭喜梅, 欧海玲
(广西中医药大学, 南宁 530001)

[摘要] **目的:**观察干姜、肉桂、丁香、吴茱萸、小茴香、高良姜、荜茇、荜澄茄、花椒、胡椒10味温中散寒药对胃实寒证大鼠胃黏膜组织病理学的影响,以期观察温中散寒药的温胃、护胃作用,探讨温中散寒药的作用机制与药效本质。**方法:**SD雄性大鼠分为15个组:空白组、模型组、附子组、干姜组、肉桂组、丁香组、吴茱萸组、小茴香组、高良姜组、荜茇组、荜澄茄组、花椒组、胡椒组、石膏组、黄连组。灌服知母水提液 $17.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,2次/d,连续2d建立大鼠胃实寒证模型。附子组 $13.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,干姜、胡椒组 $8.1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,肉桂、吴茱萸组 $4.1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,丁香、荜茇、荜澄茄组 $2.7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,小茴香、高良姜、花椒组 $5.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,石膏组 $54\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,黄连组 $4.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,2次/d,连续3次。肉眼观察胃黏膜变化,光镜下观察胃黏膜组织病理学改变并根据胃组织病理改变的评分标准进行评分。**结果:**肉眼观察,与空白组比较,模型组胃黏膜表面颜色灰暗、皱缩、无光泽,有大小不等的出血点;与模型组比较,10个温中散寒药组的胃黏膜均有所改善。光镜下观察,与模型组比较,除高良姜组外其余9个组均能明显减少炎细胞浸润($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);10个温中散寒药组均能明显减少胃黏膜腺体的破坏($P < 0.01$)。**结论:**10味温中散寒药通过改善大鼠胃黏膜的破坏从而发挥其治疗胃实寒证的药效。

[关键词] 温中散寒药; 胃实寒证; 胃黏膜组织病理学; 药效

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)02-0105-04

[doi] 10.11653/syfy2014020105

Effects of Ten Herbs with Warming Middle-jiao and Dispelling Cold on Pathologic Tissues of Gastric Mucosa in Rats with Stomach Cold Syndrome

HUANG Yan-qiong, LIU Ying, QIN Hua-zhen*, LIU Jun-hui, YU Teng-fei,

LI Wen-qiang, TAN Xi-mei, OU Hai-ling

(Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Rhizoma Zingiberis, Cortex Cinnamomi, Syzygium aromaticum, Fructus Evodiae, Fructus Foeniculi, Rhizoma Alpiniae Officinarum, Fructus Piperis Longi, Piper cubeba, Pericarpium Zanthoxyli, Fructus Piperis Nigri, the ten herbs of warming middle-jiao and dispelling cold on the pathologic tissues of gastric mucosa in rats with stomach excess cold syndrome, and research the warming and protective effect on stomach. **Method:** SD male rats were divided into 15 groups: blank group, model group, Radix Aconiti Lateralis Preparatax group, Rhizoma Zingiberis group, Cortex Cinnamomi group, Syzygium aromaticum group, Fructus Evodiae group, Fructus Foeniculi group, Rhizoma Alpiniae Officinarum group, Fructus Piperis Longi group, Piper cubeba group, Pericarpium Zanthoxyli group, Fructus Piperis Nigri group, Gypsum Fibrosum group and Rhizoma Coptidis group. the stomach cold syndrome model in rats was established by water extract of Rhizoma anemarrhenae $17.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, twice per day, lasting two days. the dosage of Radix Aconiti Lateralis Preparatax group was $13.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, the dosage of Rhizoma Zingiberis and Fructus Piperis Nigri group was $8.1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, the dosage of Cortex Cinnamomi and Fructus Evodiae group was $4.1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, the dosage of Fructus Caryophylli and Fructus Piperis Longi, Piper cubeba group was $2.7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, the dosage of Fructus Foeniculi,

[收稿日期] 20130521(006)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81060348)

[第一作者] 黄燕琼, 硕士, 主管中药师, 从事中药理论与中药应用开发研究, Tel:18677057142, E-mail:26017473@qq.com

[通讯作者] * 秦华珍, 博士, 教授, 从事中药理论与中药药效研究, Tel:13807816597, E-mail:qinhuaazhen@126.com

Rhizoma Alpiniae Officinarum and Pericarpium Zanthoxyli group was $5.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, the dosage of Gypsum Fibrosum group was $54 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, the dosage of Rhizoma Coptidis group was $4.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, twice per day in 3 times. The changes of the gastric mucosa were observed by naked eyes and the changes of pathological section were observed by light microscope, and graded according score criterion of the pathologic tissues of gastric mucosa. **Result:** Compared with blank group, the stomach mucous membrane in model group had dark color, crimple, hemorrhagic spots and no gloss, compared with model group the stomach mucous membrane in the 10 treatment groups was improved. All the treatment groups could significantly decrease the inflammatory cells infiltration ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) except the group of Alpinia group and reduce the glands ($P < 0.01$). **Conclusion:** The ten herbs with warming middle-jiao and dispelling cold have good improvement on the pathologic tissues of gastric mucosa so as to treat stomach cold syndrome.

[**Key words**] herbs of warming middle-jiao and dispelling cold; stomach cold syndrome; the pathologic tissues of gastric mucosa; medicine effect

胃是机体对饮食物进行消化、吸收的主要脏器,其生理功能为主收受纳、腐熟水谷;主通降,以降为和^[1]。干姜、肉桂、丁香、吴茱萸、小茴香、高良姜、萆薢、萆澄茄、花椒、胡椒的药性温热,均归脾、胃经,具有温中散寒止痛的功效。药理研究证明,此类药具有温胃止呕,抗溃疡,保护胃黏膜因子的作用^[2]。临床上此类药常用以治疗胃实寒证,胃实寒证的病因多是由于寒邪从外入侵,阳气被遏,或多食生冷,脾胃阳气受伤所致。表现为胃痛暴作,病程常较短。本文采用归胃经的寒凉药知母复制大鼠胃实寒证模型,观察 10 味温中散寒药物对胃实寒证大鼠胃黏膜组织病理学的影响,并以石膏、黄连为反性(寒性)对照药物,以探讨其温胃护胃的作用,阐明其温中散寒止痛药的药效本质。

1 材料

1.1 药材 干姜,为姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的干燥根茎,批号 110914。高良姜,为姜科植物高良姜 *Alpinia officinarum* Hance 的干燥根茎,批号 110608。丁香,为桃金娘科植物丁香 *Eugenia caryophyllata* Thunb. 的干燥花蕾,批号 111027。小茴香,为伞形科植物茴香 *Foeniculum vulgare* Mill. 的干燥成熟果实,批号 110824。吴茱萸,为芸香科植物吴茱萸 *Euodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. 干燥近成熟果实,批号 110928。肉桂,为樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Preal 的干燥树皮,批号 110927。花椒,为芸香科植物青椒 *Zanthoxylum schinifolium* Sieb. et Zucc. 的干燥成熟果皮,批号 110815。胡椒,为胡椒科植物胡椒 *Piper nigrum* L. 的干燥近成熟或成熟果实,批号 111021。萆薢,为胡椒科植物萆薢 *Piper longum* L. 的干燥近成熟或成熟果穗,批号 110927。萆澄茄,为樟科植物山鸡椒 *Litsea cubeba*

(Lour.) Pers. 的干燥成熟果实,批号 110921。附子,为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx 的子根的加工品,批号 110113。石膏,为硫酸盐类矿物硬石膏族石膏,主含含水硫酸钙($\text{CaSO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$),批号 111010。黄连,为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根茎,批号 111014。知母,为百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的干燥根茎,批号 111209。以上中药均购于广西南宁生源中药饮片有限责任公司,经广西中医药大学中药鉴定学教研室田辉教授鉴定皆为 2010 年版《中国药典》收录的相应品种。

1.2 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠,体重(250 ± 20) g,湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,许可证号 SCXK(湘)2009-0004。

1.3 试剂 甲醛(成都市科龙化工试剂厂,批号 20121030),水合氯醛(上海化学试剂公司,批号 20100125),生理盐水(昆明市宇斯药业有限责任公司,批号 10083020)。

2 方法

2.1 药物制备 取干姜、胡椒、高良姜、小茴香、花椒、丁香、萆薢、萆澄茄、吴茱萸、肉桂、石膏、黄连、知母、附子各 1 kg,分别加 10 倍量的水充分浸泡 2 h,武火煮沸后保持微沸煎煮 1 h(其中石膏打碎包煎),倾出药液,药渣加 8 倍量蒸馏水继续保持微沸煎煮 40 min,倾出药液,合并 2 次药液,2 层纱布过滤,浓缩药液。知母浓缩液相当于生药 $0.5 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。药物制备后密封,于 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存备用,其中知母为造模药物,附子为阳性对照药物,石膏、黄连为反性(寒性)对照药物。

2.2 动物分组 取大鼠 150 只,随机取 10 只作为空白对照组,剩余大鼠均采用灌服寒凉药的方法复

制胃实寒证模型,造模结束后随机分为模型组、阳性组、干姜组、高良姜组、丁香组、小茴香组、吴茱萸组、肉桂组、花椒组、胡椒组、萆薢组、萆薢茄组、石膏组、黄连组,共 15 组,每组 10 只。

2.3 造模 空白组灌服常温水,其余各组根据前期工作基础^[3-4]并参考文献[5-8]予以灌服冰知母水提液(约 4 ℃)复制胃实寒证模型,给药剂量为 17.5 g·kg⁻¹,每日 2 次,早晚各 1 次,造模时间为 2 d。

2.4 给药 造模结束后给药。空白组和模型组灌服常温水,阳性组灌服附子水提液,10 个受试药物组分别灌服相应的药物水提液,2 个反性(寒性)对照组分别灌服石膏和黄连水提液。根据人与大鼠等剂量换算公式折算大鼠各药的给药剂量为:附子 13.5 g·kg⁻¹,干姜、胡椒 8.1 g·kg⁻¹,肉桂、吴茱萸 4.1 g·kg⁻¹,丁香、萆薢、萆薢茄 2.7 g·kg⁻¹,小茴香、高良姜、花椒 5.4 g·kg⁻¹,石膏 54 g·kg⁻¹,黄连 4.5 g·kg⁻¹。每隔 12 h 给药 1 次,共给药 3 次。

2.5 指标检测 末次给药 2 h 后 ip 10% 水合氯醛 3 mL·kg⁻¹麻醉大鼠,随后解剖,将胃组织完整取下,沿胃大弯剖开,用生理盐水洗净内部残渣,肉眼观察胃黏膜形态学,取其一部分胃组织用 10% 甲醛固定,进行常规石蜡包埋切片,HE 染色,光镜下观察胃黏膜组织病理改变,参照文献[9]进行胃黏膜组织学改变的评分(正常 0 分、轻度 1 分、中度 2 分、重度 3 分),见表 1。

表 1 胃组织病理改变的分级评分标准

观察项目	评分	观察项目	评分	观察项目	评分
炎细胞浸润	正常 0	腺体破坏	正常 0	黏膜水肿	正常 0
	轻度 1		轻度 1		轻度 1
	中度 2		中度 2		中度 2
	重度 3		重度 3		重度 3

2.6 统计方法 实验数据采用 SPSS 11.0 进行统计学处理,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两样本均数的 *t* 检验,多组间样本均数比较采用方差分析;以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3 结果

3.1 体征观察 给药期间观察大鼠的大便、毛色和精神状态的变化发现,模型组大鼠大便量多、湿软甚至不成形,毛色脏乱枯槁,精神状态不佳。10 个给药组大鼠大便量减少、较干爽并形成形,毛色微脏或不脏,精神状态均有所恢复。

3.2 胃黏膜肉眼观察 模型组大鼠的胃黏膜表面颜色灰暗、皱缩、无光泽,有大小不等的出血点,石膏、黄连组大鼠的胃黏膜表面也出现大小不等的出

血点。10 个温中散寒药物组大鼠的胃黏膜表面皱缩少,比较有光泽,出血点减少或没有出血点。

3.3 胃黏膜病理学改变 光镜下观察,模型组大鼠胃黏膜出现明显的炎性细胞浸润、腺体破坏,阳性药组与 10 个温中散寒药组对炎性细胞浸润、腺体破坏均有改善作用,石膏、黄连 2 个反性药组无明显的炎性细胞浸润,但腺体破坏严重;各造模组黏膜水肿均不明显。见表 2,图 1。模型组的炎性细胞浸润、腺体破坏均显著性增加($P < 0.01$)。与模型组比较,除了高良姜组外,其余 9 个温中散寒药组炎性细胞浸润减少,其中干姜、小茴香、萆薢、花椒、胡椒组有非常显著的改善作用($P < 0.01$),肉桂、丁香、吴茱萸、萆薢茄组有显著改善作用($P < 0.05$);10 个温中散寒药组腺体破坏均明显减少,与模型组比较有非常显著性差异($P < 0.01$)。与空白组比较,石膏、黄连组的腺体破坏增加,有非常显著性差异($P < 0.01$)。

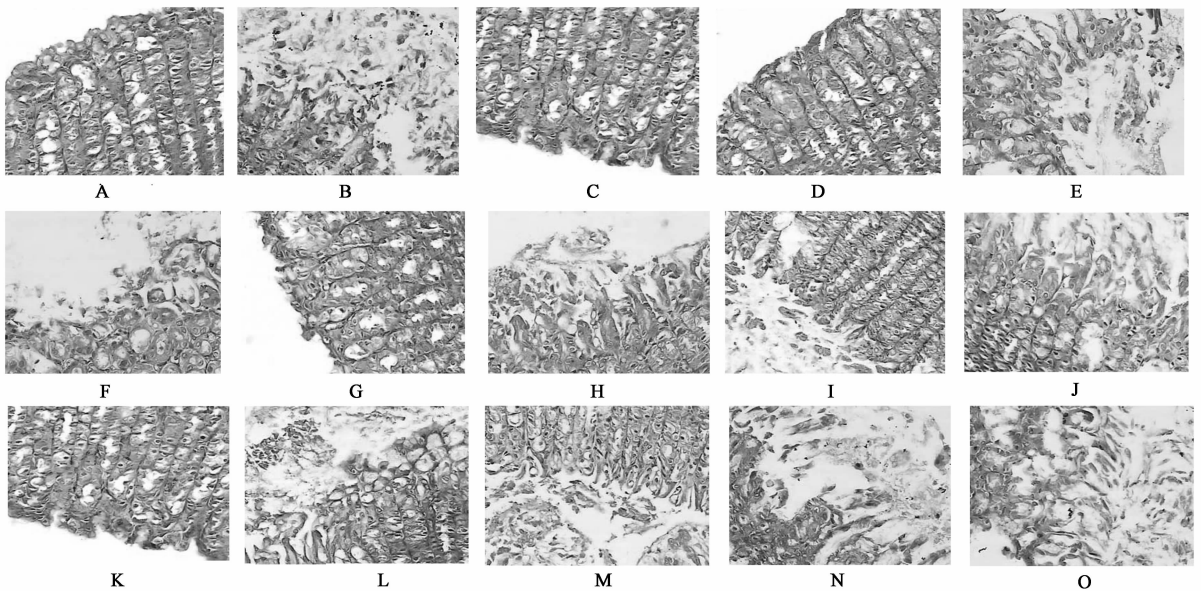
表 2 10 味温中散寒药对胃实寒证大鼠胃黏膜组织病理学改变分级评分影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	病变积分/分		
		炎性细胞浸润	腺体破坏	黏膜水肿
空白	-	0.1 ± 0.32	0.2 ± 0.42	0.8 ± 0.42
模型	-	0.8 ± 0.63 ¹⁾	1.9 ± 0.57 ¹⁾	1.1 ± 0.32
附子	13.5	0.2 ± 0.42 ²⁾	0.7 ± 0.67 ³⁾	0.9 ± 0.32
干姜	8.1	0.1 ± 0.32 ³⁾	0.4 ± 0.52 ³⁾	1.0 ± 0.00
肉桂	4.1	0.2 ± 0.42 ²⁾	0.5 ± 0.71 ³⁾	1.0 ± 0.47
丁香	2.7	0.2 ± 0.42 ²⁾	0.6 ± 0.70 ³⁾	1.0 ± 0.00
吴茱萸	4.1	0.2 ± 0.42 ²⁾	0.2 ± 0.42 ³⁾	0.9 ± 0.32
小茴香	5.4	0.1 ± 0.32 ³⁾	0.6 ± 0.52 ³⁾	1.0 ± 0.00
高良姜	5.4	0.2 ± 0.42	0.6 ± 0.52 ³⁾	1.0 ± 0.00
萆薢	2.7	0.1 ± 0.32 ³⁾	0.8 ± 0.92 ³⁾	1.0 ± 0.00
萆薢茄	2.7	0.2 ± 0.42 ²⁾	0.7 ± 0.48 ³⁾	1.1 ± 0.32
花椒	5.4	0.1 ± 0.32 ³⁾	0.6 ± 0.70 ³⁾	1.0 ± 0.00
胡椒	8.1	0.1 ± 0.32 ³⁾	1.0 ± 0.82 ³⁾	1.0 ± 0.00
石膏	54	0.4 ± 0.70	1.4 ± 0.52 ¹⁾	1.0 ± 0.00
黄连	4.5	0.7 ± 0.12	1.4 ± 0.52 ¹⁾	1.0 ± 0.00

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

4 讨论

《素问·调经论》载:“因寒饮食,寒气熏满,则血泣气去,故曰虚矣。”胃实寒证多因外寒直中脾胃或过食生冷等原因所致,本实验在模型方法的设计上尽量靠近中医传统病因,采用归胃经的寒凉药知母复制胃实寒证,使大鼠胃黏膜造成损伤。又胃实寒证多属急病、新病,病程较短,而实验结果显示胃黏膜病理切片中的炎性细胞为中性粒细胞,根据胃部急性炎症的特征具有反应迅速,持续时间短,其炎症



A. 空白组; B. 模型组; C. 附子水提液 13.5 g·kg⁻¹组; D. 干姜水提液 8.1 g·kg⁻¹组; E. 肉桂水提液 4.1 g·kg⁻¹组;
 F. 丁香水提液 2.7 g·kg⁻¹组; G. 吴茱萸水提液 4.1 g·kg⁻¹组; H. 小茴香水提液 5.4 g·kg⁻¹组; I. 高良姜水提液 5.4 g·kg⁻¹组;
 J. 荜茇水提液 2.7 g·kg⁻¹组; K. 荜澄茄水提液 2.7 g·kg⁻¹组; L. 花椒水提液 5.4 g·kg⁻¹组;
 M. 胡椒水提液 8.1 g·kg⁻¹组; N. 石膏水提液 54 g·kg⁻¹组; O. 黄连水提液 4.5 g·kg⁻¹组

图1 10味温中散寒药对胃实寒证大鼠胃黏膜组织病理学改变的影响(HE, ×200)

细胞浸润以中性粒细胞为主^[10],故推断胃实寒证与急性炎症相关。再者,实验采用石膏、黄连两味归胃经的寒凉药作为反性(寒性)对照药,其所造成的胃络寒凝瘀阻之寒象反应,再次提示寒凉因素可导致甚至加重胃实寒证。

大鼠胃黏膜病变显示,肉眼观察,胃黏膜从色泽、形状、出血点等方面出现急性病变;光镜观察,胃黏膜出现中性粒细胞增多、腺体破坏增多的基本病理特征,说明胃实寒证大鼠的胃黏膜出现多种受损现象。通过给予温中散寒药治疗,病变皆有所改善和恢复。另外,根据大鼠的体征观察显示,10味药物使大鼠的大便、毛色、精神状态均恢复正常。以上结果提示:10味温中散寒药均具有保护胃黏膜的作用,并发挥温胃止泻,温通机体的功效。此可能是10味药物温中散寒止痛功效的机制与本质,并为中医学“温则通”、“温则行”、“通则不痛”的理论提供了实验依据。

[参考文献]

[1] 郑小伟. 腑病证动物模型研究[J]. 浙江中医学院学报, 2000, 24(1): 46.
 [2] 于肖, 吴大正. 吴茱萸水提物对乙醇造成的大鼠胃损

伤的 保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(21): 1801.
 [3] 秦华珍, 李世阳, 黄燕琼, 等. 干姜、高良姜、丁香 3 种提取物对寒证大鼠交感神经-肾上腺机能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(14): 124.
 [4] 柳俊辉, 秦华珍, 刘磊, 等. 3 味山姜属中药不同提取物对胃实寒证大鼠胃黏膜的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5): 225.
 [5] 陈艳芬, 陈蔚文, 李茹柳. 大鼠寒热型胃黏膜损伤模型的研究[J]. 中药药理与临床, 2002, 18(2): 44.
 [6] 陈艳芬, 陈蔚文, 李茹柳. 寒、热型胃黏膜损伤模型的对比和应用研究[J]. 广东药学院学报, 2005, 21(3): 290.
 [7] 黎敬波, 葛金文. 胃溃疡胃实寒、实热证模型大鼠经穴辐射热、pH 值、氧分压的检测研究[J]. 湖南中医学院学报, 1998, 18(3): 56.
 [8] 聂子文, 郭建生, 陈君, 等. 乌药提取物对胃实寒模型大鼠 cAMP, cGMP, GAS, MTL 水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20): 162.
 [9] 曲智威, 张冬菊, 刘以溥. 胃炎灵对大鼠胃黏膜保护作用的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2003, 11(5): 276.
 [10] 陈杰, 李甘地. 病理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 87.

[责任编辑 聂淑琴]