

参七消痞颗粒对慢性萎缩性胃炎 大鼠血清 GH, EGF, GAS 的影响

李俊青, 李纯, 刘希, 王晶, 孙建宁*

(北京中医药大学, 北京 100102)

[摘要] **目的:** 观察参七消痞颗粒(SQ)对慢性萎缩性胃炎大鼠血清生长激素(growth hormone, GH)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、胃泌素(gastrin, GAS)的影响。**方法:** 通过 *N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍(MNNG)负荷其他因素建立慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)大鼠模型(14周),之后再随机分为模型组、摩罗丹组、叶酸组、参七消痞颗粒 2, 4, 8 g·kg⁻¹组。模型组给予生理盐水 10 mL·kg⁻¹, 摩罗丹组灌胃摩罗丹 3.6 g·kg⁻¹, 叶酸组灌胃叶酸 2 mg·kg⁻¹, 共计 8 周。另从实验开始造模时就设立正常对照组。每周监测大鼠体重, 第 22 周取材, 观察大鼠胃的病理组织学改变, 腹主动脉取血分离血清, 放免法检测血清 GH, EGF, GAS 的含量。**结果:** 从第 3 周开始模型组大鼠与正常对照组相比, 体重明显较轻($P < 0.05$); 第 22 周, 模型组大鼠胃容物恶臭, 胃黏膜苍白, 胃壁较薄, 胃黏膜皱襞走向紊乱, HE 切片镜下观察, 固有层腺体减少, 排列不规则, 间隙较大, 肠上皮化生明显, 有异型增生, 参七消痞颗粒各剂量组与模型组相比, 肉眼及镜下观察均有不同程度的改善作用; 血清 GH 水平, 参七消痞颗粒 8 g·kg⁻¹组与模型组比较显著升高[(5.42 ± 0.68), (5.02 ± 0.71) μg·L⁻¹, $P < 0.05$]; 血清 EGF 水平, 参七消痞颗粒 4, 2 g·kg⁻¹组与模型组比较显著升高[(0.88 ± 0.22), (0.86 ± 0.18), (0.72 ± 0.17) μg·L⁻¹, $P < 0.01$]; 血清 GAS 水平, 参七消痞颗粒 4, 2 g·kg⁻¹组与模型组比较显著降低[(68.07 ± 11.38), (62.42 ± 10.19), (74.85 ± 7.06) ng·L⁻¹, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$]。**结论:** 参七消痞颗粒能明显改善慢性萎缩性胃炎大鼠的胃黏膜病变, 其治疗机制可能与升高血清 EGF 水平、降低血清 GAS 水平有关。

[关键词] 慢性萎缩性胃炎; 参七消痞颗粒; 生长激素; 表皮生长因子; 胃泌素

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)12-0172-04

[doi] 10.11653/syfy2013120172

Effect of Senqi Xiaobi Granules on Serum Levels of GH, EGF and GAS in Rats with Chronic Atrophic Gastritis

LI Jun-qing, LI Chun, LIU Xi, WANG Jing, SUN Jian-ning*

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effect of Senqi Xiaobi (SQ) granules on serum levels of growth hormone (GH), epidermal growth factor (EGF) and gastrin (GAS) in rats with chronic atrophic gastritis (CAG). **Method:** CAG model was established by *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG) and other comprehensive factors for 14 weeks. Then the model rats were divided into 6 groups randomly, which were administered with saline, Moluodan, folic acid, SQ granules 2, 4, 8 g·kg⁻¹, respectively, taking normal Wistar rats as control group at the beginning of modeling. Body weight of rats was observed for 22 weeks. In 22nd week, the pathological changes of gastric mucosa were observed, serum levels of GH, EGF GAS were measured by radioimmunoassay. **Result:** in 22nd week, in the model group, there were typical CAG pathological morphological changes on the gastric mucosa, Compared with model group, there were improvements on pathological changes at

[收稿日期] 20121130(003)

[基金项目] 国家科技重大专项重大新药创制(2010ZX09102-211)

[第一作者] 李俊青, 博士生, 从事药理学研究, E-mail: lijunqing.cool@163.com

[通讯作者] * 孙建宁, 硕士, 教授, 博士生导师, Tel: 010-84738627, E-mail: jn-sun@sina.com

different degrees in the SQ Granules-treated groups; serum levels of GH in the SQ Granules $8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ group were significantly higher than that in the model group [(5.42 ± 0.68) , $(5.02 \pm 0.71 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$, $P < 0.05$]; serum levels of EGF in the SQ granules 4 , $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ group were significantly higher than that in the model group [(0.88 ± 0.22) , (0.86 ± 0.18) , $(0.72 \pm 0.17) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.01$]; serum levels of GAS in the SQ granules $4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ group and SQ granules $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ group were significantly lower than that in the model group [(68.07 ± 11.38) , (62.42 ± 10.19) , $(74.85 \pm 7.06) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.05$ or $P < 0.01$]. **Conclusion:** SQ granules improve mucosal atrophy possibly by increasing serum levels of GH, EGF and reducing serum levels of GAS in rats with chronic atrophic gastritis.

[**Key words**] chronic atrophic gastritis; SQ granules; growth hormone; epidermal growth factor; gastrin

慢性萎缩性胃炎(CAG)在临床上多见,发病率高。在我国16~30岁人群的发病率约为9%,51~65岁人群的发病率高达53%。早在19世纪中期人们已经对慢性萎缩性胃炎有了一定的认识,直到20世纪80年代初幽门螺旋杆菌的发现,CAG的致病机制和治疗方法才有了质的飞跃^[1-2]。但到目前为止仍无法达到满意的效果。近年来随着中医药对CAG的基础研究及临床治疗探索,取得明显的成果,中药在治疗CAG有很好的开发前景^[3-4]。本实验采用综合造模法,探讨中药复方参七消痞颗粒(SQ)对慢性萎缩性胃炎的治疗作用。SQ原为东方医院院内制剂,是中国工程院院士董建华教授的方子,经过现代工艺制成颗粒剂,临床用于治疗慢性萎缩性胃炎,效果明显。本实验采用N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)负荷多因素造成大鼠CAG模型,观察中药复方SQ颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜病变的改善作用,观察对大鼠血清生长激素(GH)、表皮生长因子(EGF)以及胃泌素(GAS)的影响。

1 材料

1.1 动物 SPF级Wistar大鼠220只,雌雄各半,体重160~180g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号SCXK(京)2006-0009。

1.2 试剂 MNNG(日本TCI公司,购于北京化学试剂公司),盐酸雷尼替丁胶囊[中诺药业(石家庄)有限公司生成,批号100902256],无水乙醇(北京化工厂,批号20100901)。SQ[(亚宝北中大(北京)制药有限公司生产)]组成:党参、百合、丹参、白花蛇舌草、香橼、乌药、三七、半枝莲、莪术(10:30:20:30:10:10:3:20:5),采用HPLC法对党参有效成分党参炔苷进行定性鉴别,其余8味药材均采用薄层色谱定性鉴别,斑点均清晰可见,无阴性干扰;采用HPLC法建立了指标性成分野黄芩苷、丹酚酸B、三七皂苷R₁、人参皂苷R_g₁和人参皂苷R_b₁的含量测量。

1.3 仪器 Labofuge 400R离心机(德国),Nikon eclipse 80i荧光显微镜(日本)。

2 方法

2.1 动物模型 参考岳双冰^[5]的方法并加以改进。大鼠按体重随机分为正常对照组(雌雄各15只)和CAG模型组(雌雄各95只),饲养于通风、光照规律的动物房里,室温22~24℃,湿度40%~70%。空白对照组每天灌胃蒸馏水 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,模型组每日饮用 $120 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ MNNG溶液,每日灌胃雷尼替丁溶液 $0.03 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,每周禁食1次,每次16h,禁食第2天ig 50%的乙醇 $1 \text{ mL}/\text{只}$,当天不再灌胃雷尼替丁溶液,总共造模14周。MNNG用去离子水配成 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的储备液,于4℃冰箱避光保存,用前以自来水稀释为 $120 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液,装入用黑胶布包裹的避光水瓶内供模型组大鼠每天自由饮用,每天更换。

2.2 实验分组及治疗给药 第14周空白组和模型组雌雄大鼠随机各取3只,处死后观察胃组织病理学变化,确认造模成功。第15周开始模型组剩余大鼠按体重随机分为模型组(32只)、摩罗丹组(22只)、叶酸组(18只)、参七消痞颗粒 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组(24只)、参七消痞颗粒 $4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组(24只)、参七消痞颗粒 $8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组(25只)。摩罗丹为阳性药中药对照组,叶酸为阳性药西药对照组。正常对照组和模型组每日ig蒸馏水,其他各组灌胃给予相应的药液 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,给药8周。实验期间每周观察大鼠的体重及进食饮水量。造模期间大鼠共死亡39只,停止造模后大鼠共死亡10只。

2.3 取材 第22周,大鼠禁食16h,不禁水,10%水合氯醛麻醉,打开腹腔,腹主动脉取血,分离血清,−80℃保存,放免法检测GH,EGF,GAS;取胃,沿胃大弯剪开,除去胃容物,生理盐水冲洗干净,展开照相,大体观察;胃窦部横向条状取材,用10%中性福尔马林液固定,苏木精-伊红染色作病理检查。

2.4 统计学处理 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,数据采用 SPSS11.5 统计软件包进行统计分析。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠体重变化 造模期间,与空白对照组相比,模型组大鼠毛发松散,较无光泽,进食、饮水量均减少,体重较轻。从第 3 周开始模型组大鼠与空白组相比,体重明显较轻($P < 0.05$),随着造模周数的增加,差异越来越显著,见表 1。

给药 8 周后,模型组体重与空白组相比仍明显偏轻;参七消痞颗粒中和低剂量组体重有明显恢复的趋势,提示中药复方参七消痞颗粒对萎缩性胃炎大鼠有整体的恢复调整作用。

3.2 大鼠胃黏膜肉眼观察 肉眼观察:与空白对照组相比,模型组大鼠胃容物恶臭,胃黏膜苍白,胃壁较薄,胃黏膜皱襞走向紊乱,部分区域皱襞变浅或消

失,部分见出血点等。SQ 各给药组均有不同程度的改善作用,胃壁较厚,弹性较好,胃黏膜皱襞较多。

3.3 大鼠胃组织病理学变化 大鼠 HE 切片镜下观察:空白对照组大鼠黏膜结构正常,腺体排列紧密、整齐;模型组大鼠胃黏膜见不同程度的萎缩,黏膜层变薄,固有层腺体减少,排列稀疏不规则,部分腺体扩张,有肠上皮化生,少数见异型增生,细胞核着色深染,有炎性细胞浸润,黏膜肌层增厚。各给药组与模型组相比,病理结果均有不同程度的改善,以 SQ 高剂量组为最佳,黏膜腺体数量多,排列较整齐,固有层单个核细胞数量少。

3.4 大鼠血清 GH, EGF, GAS 水平 SQ 高剂量组与模型相比, GH 含量明显增高($P < 0.05$)。SQ 中、低剂量组 EGF 与模型组比较显著升高($P < 0.01$); SQ 中、低剂量组 GAS 与模型组比较显著降低($P < 0.01, P < 0.05$)。见表 2。

表 1 慢性萎缩性胃炎模型建立期间各组大鼠体重变化($\bar{x} \pm s$)

组别	开始	3 周	6 周	9 周	13 周
空白(雌)	150.3 ± 3.9	224.9 ± 11.4	259.9 ± 11.4	282.9 ± 17.7	302.9 ± 14.9
模型(雌)	148.5 ± 8.3	207.5 ± 13.6 ²⁾	238.6 ± 16.9 ²⁾	257.7 ± 19.6 ²⁾	272.0 ± 19.8 ²⁾
空白(雄)	168.9 ± 3.9	321.7 ± 41.1	409.9 ± 40.0	469.2 ± 38.3	537.0 ± 26.6
模型(雄)	175.9 ± 3.9	300.8 ± 21.9 ¹⁾	367.8 ± 31.4 ²⁾	416.7 ± 36.4 ²⁾	462.7 ± 39.2 ²⁾

注:与空白组比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

表 2 参七消痞颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠血清 GH, EGF, GAS 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	GH/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	EGF/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	GAS/ng·L ⁻¹
空白	24	-	5.22 ± 0.49	0.87 ± 0.18	67.59 ± 10.28
模型	29	-	5.02 ± 0.71	0.72 ± 0.17 ²⁾	74.85 ± 7.06 ²⁾
摩罗丹	20	3.6	5.46 ± 0.65 ³⁾	0.91 ± 0.18 ⁴⁾	65.22 ± 10.46 ⁴⁾
叶酸	16	0.002	5.75 ± 0.77 ⁴⁾	0.84 ± 0.15 ³⁾	66.99 ± 11.90 ³⁾
SQ	22	2	5.23 ± 0.69	0.86 ± 0.18 ⁴⁾	62.42 ± 10.19 ⁴⁾
	24	4	5.35 ± 0.77	0.88 ± 0.22 ⁴⁾	68.07 ± 11.38 ³⁾
	24	8	5.42 ± 0.68 ³⁾	0.81 ± 0.16	69.63 ± 11.90

注:与模型组比³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

4 讨论

本实验选择临床常用的中药摩罗丹和西药叶酸作为阳性药对照。摩罗丹是国家中药保护品种,临床明确定位于慢性萎缩性胃炎,具有修复胃黏膜,双向调节胃肠道运动的作用,增强免疫功能等。叶酸是一种水溶性 B 族维生素,对细胞的分裂生长及核酸、氨基酸、蛋白质的合成起着重要的作用,并与维生素 B12 共同促进红细胞的生成和成熟,有抗肿瘤作用,还可用于治疗慢性萎缩性胃炎等。实验结果

可见中药摩罗丹和西药叶酸对慢性萎缩性胃炎大鼠的 GH, EGF, GAS 的水平都有显著的调节作用。GH 的主要生理功能是促进神经组织以外的所有其他组织生长,主要通过促进氨基酸进入细胞,增强 DNA、RNA 的合成,促进蛋白质的合成。参七消痞颗粒在一定程度上能通过增加大鼠血清 GH 的水平,促进萎缩黏膜的修复生长。阳性药叶酸效果明显,可能与叶酸对细胞的分裂生长及核酸、氨基酸、蛋白质的合成起着重要的作用相关。EGF 是一种多功能的

生长因子,在体内体外都对多种组织细胞有强烈的促分裂作用,刺激胃黏膜上皮细胞生长,同时能通过多种机制对胃黏膜起到保护作用,如抑制胃酸分泌、增强胃黏膜黏液的分泌,增加胃黏膜血流量等。实验结果表明参七消痞颗粒能通过增加大鼠血清 EGF 的水平,起到保护胃黏膜作用。GAS 是由胃及十二指肠 G 细胞分泌的多肽类激素,除存在于血液和组织中,也存在于胃液内,具有刺激胃酸和胃蛋白酶原分泌,营养胃肠黏膜,促进其 DNA、RNA 及蛋白质的合成增加,促使胃肠黏膜的生长与更新速度加快等作用,还能引起幽门括约肌松弛,胃窦肌收缩,加速胃排空。一般认为 B 型 CAG 患者胃窦黏膜萎缩,直接影响 G 细胞分泌胃泌素功能,血清 GAS 低于正常。文献^[6-8]报道 MNNG 致大鼠萎缩性胃炎模型(一般认为 B 型萎缩性胃炎)大鼠血清 GAS 水平低于正常组。本实验结果显示模型组 GAS 明显高于正常组,分析原因可能与模型病变正处于萎缩性胃炎伴不典型增生或肠化生或者与 HP 感染相关。张忠等^[9]研究报道 HP 可使感染者的血清胃泌素水平升高,由正常者经浅表性胃炎至胃糜烂或溃疡,血清胃泌素水平进行性升高,由胃糜烂或溃疡至萎缩性胃炎有所下降;由萎缩性胃炎至不典型增生,血清胃泌素水平明显升高;由不典型增生至胃癌,血清胃泌素水平明显降低。另外鲁香凤等研究报道^[10]轻度 CAG 和肠化生时血清胃泌素可明显高于正常组,这是由于病变呈灶性分布,胃腔内环境的变化引起周围黏膜内 G 细胞代偿性分泌功能亢进,但随着胃窦部 CAG 发展,G 细胞数量减少最终会失去代偿能力而致血清胃泌素水平降低。提示 GAS 与萎缩性胃炎的相关性及其机制有待进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Pentti Sipponen. Chronic gastritis in former timers and now[J]. Helicobacter, 2007,12(Suppl. 2):16.
- [2] Melanie N Weck, Hermann Brenner. Association of helicobacter pylori infection with chronic atrophic gastritis; Meta-analyses according to type of disease definition[J]. Int J Cancer, 2008,123(4):874.
- [3] 杨维佳,俞佳. 慢性萎缩性胃炎中医辨证分型及其治疗近况[J]. 江苏中医药,2009,40(5):73.
- [4] 吴晓燕,朱方石,王伟. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎临床研究进展[J]. 江苏中医药,2009,41(6):81.
- [5] 岳双冰,张仲海,马经野,等. 大鼠慢性萎缩性胃炎癌前病变血瘀积证模型的研制[J]. 中国中西医结合消化杂志,2009,17(2):123.
- [6] 李守朝,王峰,蔺焕萍,等. 参佛胃康对慢性萎缩性胃炎大鼠血清胃泌素和血浆胃动素水平的影响[J]. 江西中医药,2007,12(12):68.
- [7] 郑世华,林寿宁,罗和生. 安胃汤对大鼠慢性萎缩性胃炎胃肠激素的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2005,13(1):33.
- [8] 张秋霞,郭淑杰. 四逆陷胸汤合方治疗慢性萎缩性胃炎的实验研究-对实验大鼠慢性萎缩性胃炎血清胃泌素、胃黏膜 PGE₂ 的影响[J]. 北京中医,2001,20(1):37.
- [9] 张忠,孙丽萍,宫月华,等. 胃黏膜癌变过程中血清胃泌素水平的变化及其影响因素的研究[J]. 中国实用内科杂志,2006,26(23):1878.
- [10] 鲁香凤,赵凤志,戴欣,等. 3 种方剂水煎液对实验性慢性胃炎大鼠血清胃泌素水平、G 细胞密度及胃窦黏膜 PGE₂ 含量的影响[J]. 中国中药杂志,1995,20(6):361.

[责任编辑 聂淑琴]

欢迎订阅 2013 年《中国中医药信息杂志》

《中国中医药信息杂志》是由国家中医药管理局主管、中国中医科学院中医药信息研究所主办的中医药学术期刊。本刊立足于行业报道的前沿,关注相关的政策动态,跟踪报道中医药重大课题,及时分析报道中医药的新政策、新技术、新发明、新成果、新疗法,努力使信息的选择与表达方式能够充分体现中医药发展水平,为广大读者提供一流的信息服务。

《中国中医药信息杂志》1994 年创刊,2002 年,被中国科学技术信息研究所的“中国科技论文统计源期刊”收录,成为中国科技核心期刊。随着期刊影响力的不断提升,已被波兰《哥白尼索引》、美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、《世界卫生组织西太平洋地区医学索引》及英国《农业与生物科学研究中心文摘》、英国《全球健康》等国际检索系统收录。

《中国中医药信息杂志》是中医药行业一本独具特色的学术期刊,其内容较全面地反映了我国中医药发展水平。主要栏目有:中医动态、中医药发展论坛、专题论坛、改革与管理、中医药信息学、研究与进展、论著、实验研究、流行病学调查、质量标准研究、制剂与工艺、中药研究与开发、临床报道、专家经验、临证心得、思路与方法、中医教育、医院药学等。

《中国中医药信息杂志》为月刊,大 16 开国际开本,112 页,国内外公开发行,每册定价 10 元,全年 120 元。国内邮发代号:82-670;国外代号:M4564。也可直接汇款至本刊编辑部订阅。地址:北京市东直门内南小街 16 号《中国中医药信息杂志》编辑部 邮编:100700 电话:010-64014411-3278 E-mail:Lxx@mail.cintcm.ac.cn