

促愈颗粒对乙酸胃溃疡大鼠血清一氧化氮、 胃泌素和血浆神经降压素的影响

冯云霞¹, 时昭红^{1*}, 张介眉¹, 郝建军¹, 张书¹, 闻海军²

(1. 武汉市第一医院, 武汉 430022; 2. 英山县人民医院中医科, 黄冈 436700)

[摘要] **目的:**探讨促愈颗粒对乙酸胃溃疡(GU)大鼠血清一氧化氮(NO)、胃泌素(Gas)和血浆神经降压素(NT)的影响。**方法:**用乙酸制备大鼠胃溃疡模型,随机分为正常对照组、模型组、促愈颗粒组(28.8 g·kg⁻¹)和雷尼替丁组(27 mg·kg⁻¹)。pH计测量胃液酸度,硝酸还原法检测血清NO的水平,放免法检测血清Gas,血浆NT含量。**结果:**与模型组相比,促愈颗粒使GU大鼠胃液pH值和血清Gas,NO含量显著增高水平显著增高($P < 0.05$),血浆NT含量显著降低($P < 0.05$);与雷尼替丁组相比,促愈颗粒组胃液pH值、血清Gas含量、血浆NT含量均无明显差异。但NO水平明显增高($P < 0.05$)。**结论:**促愈颗粒能提高再生黏膜质量,提高胃液pH值,调节NO, Gas, NT是其作用机制。

[关键词] 胃溃疡; 促愈颗粒; 胃肠激素

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)17-0181-04

The effects of Cuyu Granule on Nitric Oxide, Gastrin in Serum and Plasma Neurotensin in Rats with Gastric Ulcer Induced by Acetic Acid

FENG Yun-xia¹, SHI Zhao-hong^{1*}, ZHANG Jie-mei¹, HAO Jian-jun¹, ZHANG Shu¹, WEN Hai-jun²

(1. First Hospital of Wuhan, Wuhan 430022, China; 2. Department of Traditional Chinese
Medicine People's Hospital of Yingshan County, Huanggang 436700, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Cuyu granule on the nitric oxide(NO), gastrin(GAS) in serum and neurotensin(NT) in blood plasma in rats with gastric ulcer induced by acetic acid. **Method:** The rats were randomly divided into four groups; control group, model group, Cuyu granule(28.8 g·kg⁻¹) group and Ranitidine(27 mg·kg⁻¹) group. The rat model of gastric ulcer was induced by acetic acid. The pH meter was used to measure the pH of stomach liquid. The content of gastrin in serum and NT in blood plasma were detected with radio immunoassay. The level of NO in serum was determined by the method of nitric acid reductase. **Result:** Compared with model group, the pH of stomach liquid, the contents of gastrin and NO in Cuyu granule group were increased as NT in blood plasma decreased significantly ($P < 0.05$). Compared with ranitidine group, the pH of stomach liquid, the content of gastrin in serum and NT in blood plasma of Cuyu granule group showed no differences, but the level of NO in serum was increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** Cuyu granule can ameliorate the quality of reborn mucosa and increase pH in treatment of gastric ulcer. The mechanism may be related to regulation of NO, Gas and NT.

[Key words] gastric ulcer; Cuyu granule; stomach and intestines hormone

[收稿日期] 20110105(009)

[基金项目] 武汉市临床医学科研项目(武卫[2007]43号)

[第一作者] 冯云霞, 住院医师, 从事中西医结合防治消化系统疾病, E-mail: ycfyx2000@126.com

[通讯作者] * 时昭红, Tel: 15377036767. E-mail: ycfyx2000@126.com

胃溃疡(GU)是指发生于胃的一种界限清楚的局限性组织损伤,可累及胃的黏膜层、黏膜下层和肌层^[1]。我们在临床上用促愈颗粒治疗GU具有治愈率高、复发率低的特点^[2],推测其机制可能与提高再生黏膜质量相关,并从溃疡局部再生黏膜的结构成

熟度进行了相关研究^[3]。本实验通过观察促愈颗粒对胃溃疡大鼠血浆神经降压素 (NT) 和血清胃泌素 (Gas)、一氧化氮 (NO) 的影响, 以期从功能学角度理解促愈颗粒潜在的改善再生黏膜质量的机制。

1 材料

1.1 动物 清洁级 SD 雄性大鼠 96 只, 体重(200 ± 20)g。由华中科技大学同济医学院实验动物学部提供, 合格证号 TJLA-2004-271。适应性喂养 1 周后开始实验。

1.2 药物与试剂 促愈颗粒(太子参 15 g, 茯苓 10 g, 白术 10 g, 丹参 15 g, 黄连 9 g, 吴茱萸 3 g, 甘草 6 g, 大黄粉 3 g, 黄芩 9 g)制备为 1 g·mL⁻¹的汤剂, 以上药物均由武汉市中西医结合医院药剂科提供。雷尼替丁胶囊(杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司生产, 批号 1059)用蒸馏水稀释成 1 g·L⁻¹的溶液。NO 试剂盒(由南京建成生物工程研究所提供), NT 放射免疫试剂盒, Gas 放射免疫试剂盒。

1.3 仪器 pH 计, B4i 型台式高速离心机(法国 Jouan 产), S53 紫外-可见分光光度计(上海棱光技术有限公司生产), 501 型超级恒温水浴箱(上海市实验仪器厂生产)。

2 方法

2.1 分组及模型制备 将大鼠随机分为正常对照组、模型对照组、促愈颗粒组、雷尼替丁组, 每组 24 只。参照 Okabe^[4]方法: 造模前禁食不禁水 24 h, 动物麻醉、无菌操作开腹将胃移出腹腔, 下垫一消毒干纱布, 正常对照组用直径为 5 mm 的圆形滤纸蘸生理盐水, 其余各组蘸 100% 冰醋酸贴在前壁窦体交界近幽门侧浆膜上(注意避开血管)30 s, 取下后再重复一次, 然后用生理盐水冲洗, 并用消毒干纱布吸干, 以大网膜包绕后将胃还纳腹腔, 然后缝合肌层及皮肤, 缝合线处及其周围再次消毒。

2.2 给药及取材 造模 3 d 后开始给药, 方法如下: 正常对照组、模型对照组均给生理盐水, 促愈颗粒组给促愈颗粒煎剂(其生药含量 1 g·mL⁻¹)28.8 g·kg⁻¹, 雷尼替丁组给雷尼替丁 27 mg·kg⁻¹ ig, 2 次/日。分别在造模 3 d(治疗前), 17 d(治疗 14 d 后)和 31 d(治疗 28 d 后)大鼠麻醉后腹主动采血, 接入抗凝负压管采血 3 mL, 再接入普通负压管采血 3 mL。抗凝管加入抑肽酶(500 单位/20 μL)60 μL, 混匀, 4 ℃ 3 000 r·min⁻¹离心 15 min, 分离血浆; 普通

管常温 3 000 r·min⁻¹离心 30 min, 分离血清。血浆、血清分别放 -20℃ 冻存备用。

2.3 观察指标 一般情况与精神状态、饮食量测定 24 h 饮食量差值与大鼠数目的比值, 即为每只大鼠每日饮食量。将胃液上清液用 pH 计测量胃液酸度; 血清 NO, Gas 和血浆 NT 的测定参照说明书。

2.4 统计方法 数据以 SPSS 13.0 统计软件处理, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 统计数据资料采用 *q* 检验和方差分析。P < 0.05 有统计学意义。

3 结果

3.1 一般情况 造模第 2 天大鼠即出现精神萎靡, 食欲减退, 饮水量减少, 体重下降。

3.2 各组大鼠胃液 pH 与正常组相比, 模型组大鼠胃液 pH 降低(P < 0.05), 与模型组相比, 促愈颗粒组胃液 pH 显著增高(P < 0.05); 与雷尼替丁组相比, 促愈颗粒组胃液 pH 无明显差异。见表 1。

表 1 促愈颗粒对大鼠胃液 pH 的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	pH		
		治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后
正常对照	-	3.01 ± 0.25 ^{1,2)}	3.03 ± 0.19 ^{1,2)}	3.09 ± 0.23 ^{1,2)}
模型对照	-	1.24 ± 0.18	1.19 ± 0.16	1.15 ± 0.15
雷尼替丁	27	1.29 ± 0.21	1.93 ± 0.13 ¹⁾	1.90 ± 0.21 ¹⁾
促愈颗粒 28 800		1.30 ± 0.34	1.80 ± 0.26 ¹⁾	1.90 ± 0.16 ¹⁾

注: 与模型组比较¹⁾ P < 0.05; 与雷尼替丁组比较²⁾ P < 0.05 (表 2, 4 同)。

3.3 各组大鼠血清 Gas 与正常对照组相比, 模型组血清 Gas 水平降低(P < 0.05); 与模型组相比, 促愈颗粒组血清 Gas 含量显著降低(P < 0.05); 与雷尼替丁组相比, 促愈颗粒组血清 Gas 含量无明显差异。见表 2。

3.4 血清 NO 水平 与正常对照组相比, 模型组血清 NO 水平降低(P < 0.05); 与模型组相比, 促愈颗粒组血清 NO 水平显著增高(P < 0.05); 与雷尼替丁组相比, 促愈颗粒组 NO 水平明显增高(P < 0.05)。见表 3。

3.5 各组大鼠血浆 NT 含量 与正常对照组相比, 模型组血浆 NT 水平降低(P < 0.05); 与模型组相比, 促愈颗粒组血浆 NT 含量显著降低(P < 0.05); 与雷尼替丁组相比, 促愈颗粒组血浆 NT 含量无明显差异。见表 4。

表2 促愈颗粒对大鼠血清 Gas 含量的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)ng · L⁻¹

组别	剂量/mg · kg ⁻¹	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后
正常对照	-	126.22 ± 11.31 ^{1,2)}	128.40 ± 12.52 ^{1,2)}	125.40 ± 13.67 ^{1,2)}
模型对照	-	150.02 ± 18.71	152.11 ± 19.19	167.35 ± 16.85
雷尼替丁	27	160.70 ± 10.20	144.68 ± 19.63 ¹⁾	136.18 ± 28.05 ¹⁾
促愈颗粒	28 800	159.28 ± 18.36	139.27 ± 15.84 ¹⁾	135.41 ± 8.02 ¹⁾

表3 促愈颗粒对大鼠血清 NO 含量的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)μmol · g⁻¹

组别	剂量/mg · kg ⁻¹	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后
正常对照	-	106.2 ± 13.7 ^{1,3)}	118.4 ± 12.6 ^{1,3)}	120.4 ± 14.9 ^{1,3)}
模型对照	-	50.0 ± 8.7	52.1 ± 9.2	67.4 ± 16.9
雷尼替丁	27	60.7 ± 10.2	64.7 ± 19.6 ¹⁾	79.2 ± 28.1 ¹⁾
促愈颗粒	28 800	59.3 ± 18.4	96.3 ± 15.8 ^{2,3)}	105.4 ± 8.0 ^{2,3)}

注:与模型对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与雷尼替丁组比较³⁾ $P < 0.01$ 。

表4 促愈颗粒对大鼠血浆 NT 含量的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)ng · L⁻¹

组别	剂量/mg · kg ⁻¹	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后
正常对照	-	73.2 ± 9.3 ^{1,2)}	78.4 ± 6.5 ^{1,2)}	75.4 ± 5.7 ^{1,2)}
模型对照	-	40.0 ± 8.6	42.1 ± 9.2	47.4 ± 16.9
雷尼替丁	27	41.7 ± 8.2 ¹⁾	54.7 ± 9.6 ¹⁾	56.2 ± 28.1 ¹⁾
促愈颗粒	28 800	39.3 ± 18.3 ¹⁾	49.3 ± 5.8 ¹⁾	55.4 ± 8.0 ¹⁾

4 讨论

Gas 主要调节胃酸分泌,大部分由胃窦及十二指肠肠粘膜开放型 G 细胞分泌。其水平上升可导致基础胃酸及高峰酸排量增加、胃蛋白酶和内因子分泌增加、上消化道黏膜血流量增加、胃黏膜细胞营养及增殖能力增加^[5]。本研究结果表明:模型组 Gas 较正常组明显升高,与 pH 值的变化趋势相同,说明溃疡活动期胃泌素能促进胃酸和胃蛋白酶原的分泌,从而加重对胃黏膜的侵蚀,14,28 d 后模型组大鼠的 Gas 水平变化不大,而促愈颗粒组和雷尼替丁组与模型组相比下降明显($P < 0.05$),说明促愈颗粒可抑制 Gas 的分泌,减少胃酸、胃蛋白酶原的攻击作用,促进溃疡的愈合,其作用和雷尼替丁相当。

而 NO 作为神经调节剂和血管舒张剂,一方面可介导胃黏膜产生前列腺素从而抑制胃酸分泌,相对提高碳酸氢盐浓度,从而给黏膜提供了非特异性保护膜;另一方面能明显扩张胃黏膜血管,增加肉芽组织中微循环血流量,促进修复过程,是细胞保护中递质之一^[6]。我们实验结果显示,促愈颗粒能使胃溃疡大鼠血清中的 NO 水平上升,从而减少胃酸的损伤,改善胃黏膜血液供应,促进损伤组织修复。提高血清 NO 含量,可能是促愈颗粒提高再生黏膜质

量的机制之一。

NT 是由 13 个氨基酸组成的活性多肽,具有抑制胃液分泌、抑制胃肠运动和抑制胃蛋白酶的分泌等胃肠方面的作用^[7]。最近研究报道,NT 存在于背侧迷走神经核团,可通过迷走神经,影响酸的分泌和由不同应激源诱导的胃黏膜病变,增强胃黏膜对损伤的抵抗力,对胃黏膜的完整性发挥重要的作用^[8]。本研究结果显示:模型组 NT 水平明显下降,而促愈颗粒和雷尼替丁均能使 NT 水平升高,说明促愈颗粒可以提高 NT 水平,促进黏膜的修复,其作用和雷尼替丁相当。

促愈颗粒既可以通过降低 Gas 的分泌减少胃酸、胃蛋白酶的对胃黏膜的攻击,又可以通过增加 NO 的生成和 NT 水平促进黏膜的修复,这可能与该方攻补兼施、标本兼治的组方原则有关,该方以四君子汤健脾益气以固本,大黄、丹参活血化瘀以治标,再加上左金丸、黄芩清胃火以祛除诱发因素,从而通过整体调节来实现对局部病理改变的修复,益全身之气以“治未病”,活血而增加胃黏膜下血管网,调整微血管结构,促进局部血液循环,最大程度地调动机体抗病祛邪、化腐生肌的能力,促进溃疡愈合,防止溃疡复发,由此我们推测中医的攻补可能与西医

制附子对类风湿关节炎抗炎作用的实验研究

刘建磊,李宝丽*

(天津医科大学总医院中医科,天津 300052)

[摘要] 目的:探讨制附子治疗大鼠佐剂性关节炎的作用及初步机制。方法:从 60 只大鼠中随机选 10 只作为正常组,其余 50 只注射弗氏完全佐剂造模后分为附子 4 周组、4 周模型组、附子 2 周组及 2 周模型组,治疗组按 $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量给予制附子 ig 给药,每日 1 次,连续给药 2 周和 4 周,观察用药组 2 周和 4 周时大鼠足肿胀率,血清一氧化氮(NO)、白介素-1 β (IL-1 β)水平及滑膜组织病理学变化。结果:附子用药组与模型组相比,大鼠足肿胀率明显降低($P < 0.05$);滑膜组织病理结构显著改善($P < 0.05$);用药 2 周时,血清 NO、IL-1 β 水平较模型组显著性降低($P < 0.05$),用药 4 周时,接近正常水平。结论:制附子可能通过降低血清 NO、IL-1 β 水平、从而调控相关细胞因子的表达从而起到抗炎和消除关节肿胀的作用,改善滑膜组织病理学变化。

[关键词] 制附子;佐剂性关节炎大鼠;一氧化氮;白介素-1 β

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)17-0184-04

Experimental Treatment of Rheumatoid Arthritis by Aconiti Lateralis Radix Praeparata

LIU Jian-lei, LI Bao-li*

(Department of Traditional Chinese Medicine, General Hospital Affiliated to Tianjin
Medical University, Tianjin 300052, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect and preliminary mechanism of the Aconiti Lateralis Radix Praeparata for treating adjuvant arthritis (AA) in rats. **Method:** Ten rats was randomly selected from sixty rats as

[收稿日期] 20110321(009)

[第一作者] 刘建磊,在读研究生,从事中西医结合免疫学研究,Tel:13752445282;E-mail:ljl1106@126.com

[通讯作者] *李宝丽,主任医师,硕士生导师,Tel:022-60362435;E-mail:li3106@sina.com

的保护因子和攻击因子存在一定的联系,这还需要我们进一步的研究。

[参考文献]

- [1] 周来兴,周小荣,辜宝珠,等. 消化性溃疡中医诊治的思路与方法[J]. 中国医药学报,2004,19(1):52.
- [2] 时昭红,张介眉,刘浩,等. 促愈汤干预胃溃疡患者胃泌素及胃黏膜血管内皮生长因子的表达[J]. 中国临床康复,2006,10(31):81.
- [3] 时昭红,张介眉,周慧芳,等. 促愈颗粒对大鼠乙酸胃溃疡愈合质量的影响[J],世界华人消化杂志. 2007,15(15):1713.
- [4] Okabe S. Chronicity of acetic and unclear in the rat[J] Stomach. Am J Dig Dis,1972,17:619.

- [5] 孙凤蓬,宋于刚,覃汉荣. 胃溃疡大鼠胃泌素、生长抑素和 G/D 细胞的变化[J]. 世界华人消化杂志,2004,12(2):363.
- [6] 严海密,李运科. 慢性胃病中一氧化氮的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,1999,7(4):355.
- [7] 徐璐,陶尚敏. 神经降压素抗实验性胃溃疡作用初步探讨[J]. 中国行为医学科学,2005,9,14(9):775.
- [8] Brzozowski T, Konturek P C, Zwirska-Korcza K, et al. Hahn EG. Importance of the pineal gland, endogenous prostaglandins and sensory nerves in the gastroprotective actions of central and peripheral melatonin against stress-induced damage[J]. J Pineal Res,2005,39:375.

[责任编辑 聂淑琴]