

# 寒、热方剂对消炎痛型胃溃疡寒、热证模型大鼠血清 GAS, MOT 含量的影响

李冀, 柴剑波\*, 李胜志, 胡晓阳, 肖洪彬, 陈宝忠  
(黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

**[摘要]** 目的:探讨消炎痛型胃溃疡寒、热证模型的形成机制及寒、热方剂对该模型的作用及其方证相应的客观规律。方法:Wistar 大鼠 140 只随机分成空白组、病模型组、病证结合模型组、证模型组。采用寒(冰水、氢氧化钠 NaOH)、热(8% 干辣椒粉的乙醇混悬液)因素,连续 ig 7 d,建立胃寒、热证模型。随后给予寒性方剂(大黄黄连泻心汤,含生药  $1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、热性方剂(理中丸,含生药  $3.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )ig,连续 4 d。末次给药后禁食 30 h,ip 消炎痛,建立消炎痛型胃溃疡寒、热证之“病证结合”动物模型。采用放射免疫分析法、酶联免疫法分别检测受试大鼠血清胃泌素(GAS)、胃动素(MOT)的含量,比较寒、热方剂对其含量的影响。结果:各模型组血清 GAS 含量均显著升高,与空白组比较有显著性差异( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。与空白组比较,单消组、寒消组、热消组、单热组 MOT 含量明显升高( $P < 0.01$ ),且热因素组升高显著。大黄黄连泻心汤、理中丸可分别显著降低热模型组、寒模型组 GAS, MOT 含量( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论:通过“方证相应”理论验证了“病证结合”胃溃疡寒、热证模型的可行性;大黄黄连泻心汤对热性胃溃疡、理中丸对寒性胃溃疡的治疗作用,可通过降低血清 GAS, MOT 的含量而实现。

**[关键词]** 消炎痛;胃溃疡;寒、热证;胃泌素;胃动素

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)20-0170-03

**[DOI]** CNKI:11-3495/R.20110823.1117.005 **[网络出版时间]** 2011-08-23 11:17

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110823.1117.005.html>

## Influence of Cold or Heat Prescription on GAS, MOT Contents in Serum on Gastric Ulcer Rats Induced by Indomethacin Combined with Cold or Heat Syndrome

LI Ji, CHAI Jian-bo\*, LI Sheng-zhi, HU Xiao-yang, XIAO Hong-bin, CHEN Bao-zhong  
(Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the forming mechanism of gastric ulcer model induced by indomethacin combined with cold or heat syndrome. And to observe the basic mechanism of action and objective regularity of ‘formula-syndrome corresponding’ of cold or heat formula on gastric ulcer model combined with cold or heat syndrome. **Method:** One hundred and forty Wistar rats were divided into blank group, disease model group, disease combined with syndrome model group, syndrome model group randomly. Adopting cold (ice water, NaOH) or heat (8% dry pepper powder with ethanol liquid) factors, ig 7 d continuously to establish the stomach cold or heat syndrome models. Then ig cold prescription (Dahuang Huanglian Xiexin decoction  $1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), or heat prescription (Lizhong pill  $3.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), was given for 4 d continuously. After the last ig, fasting 30 h, then ip indomethacin

**[收稿日期]** 2011-06-07

**[基金项目]** “十一五”国家科技支撑计划项目(2006BA108B04-03)

**[第一作者]** 李冀,教授,博士研究生导师,从事方剂配伍规律及药效物质基础研究

**[通讯作者]** \*柴剑波,博士,讲师,从事中药学教学以及中药复方配伍规律及疗效客观化研究, Tel: 13796005089, E-mail: cjb777@126.com

was given to establish the gastric ulcer model combined with cold or heat syndrome, so called ‘disease combined with syndrome’ model. Using radiation immune analysis or euzymelinked immunosorbent assay to detect the contents of gastrin (GAS), motilin(MOT) in serum. **Result:** Compared to the blank group, the content of GAS in serum was increased remarkably in each model groups ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Excepting the cold syndrome group, compared to the blank group, the content of MOT in serum was increased remarkably in each model groups. ( $P < 0.01$ ). And the contents of MOT in serum increase remarkably in the heat factor groups. Dahuang Huanglian Xiexin Decoction or Lizhong Pill could respectively decrease the contents of GAS, MOT in serum of heat-ulcer group or cold-ulcer group obviously ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** On the basis of the theory of ‘formula-syndrome corresponding’, duplication of “disease-syndrome combination” model, i. e. gastric ulcer model combined with cold or heat syndrome, appears to be feasible. The therapeutic action of Dahuang Huanglian Xiexin decoction on heat-gastric ulcer, or Lizhong Pill on cold-gastric ulcer both is likely achieved by decreasing the contents of GAS, MOT in serum.

[**Key words**] indomethacin; gastric ulcer; cold or heat syndrome; GAS; MOT

本研究采用消炎痛腹腔注射与中医寒、热证结合的方法,复制“病证结合”实验性胃溃疡寒、热证动物模型,并采用“以方测证”的手段,通过寒、热不同性质的方剂对其进行佐证性治疗,以大鼠血清胃泌素(GAS),胃动素(MOT)含量变化作为观测指标,对模型进行评价,并探讨其寒、热证候的变化规律。

## 1 材料

**1.1 药物及制备** 大黄黄连泻心汤、理中丸均按原方药量及比例制备(所用生药均来自黑龙江中医药大学科研门诊),大黄黄连泻心汤浓缩至含生药  $0.5 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,理中丸浓缩至含生药  $1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的药液,冰箱储存备用。辣椒粉过 120 目筛,溶于 60% 乙醇中,配制成 8% 干辣椒粉的乙醇混悬液。NaOH,用双蒸水配成  $0.3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  浓度的溶液。冰水:冷冻保存,使用时提前取出溶化。

**1.2 试剂与仪器** GAS 放免测定试剂盒(北京市福瑞生物工程公司,批号 20081206),MOT 酶免试剂盒(美国 RD 公司,批号 20081217)。Snergy HT 全自动酶标仪(Anthos Labtec instruments Austria),PL202-S/00 型电子天平(上海梅特勒-托利多集团)。

## 2 方法

**2.1 造模** 胃热模型:ig 8% 干辣椒粉的 60% 乙醇混悬液,2 次/d,  $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,造模 7 d。胃寒模型:ig 冰水和  $0.3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  NaOH 液,各 1 次/d,  $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,造模 7 d。消炎痛型胃溃疡模型<sup>[1]</sup>:大鼠 ip 消炎痛  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (溶于 5%  $\text{NaHCO}_3$  液)。

**2.2 分组给药** Wistar 大鼠 140 只,体重 180 ~ 220 g,雌雄各半,按体重随机分为 6 组:空白组 10 只、单消组(消炎痛模型)10 只;热消 I 组(热因素 + 消炎痛模型)、寒消 I 组(寒因素 + 消炎痛模型)、单热 I 组(单纯热因素)、单寒 I 组(单纯寒因素)各 30 只。除空白组、单消组给予等体积生理盐水外,各组动物分别按上述胃寒、热证造模方法给予相应造模剂 ig,连续 7 d。寒、热因素造模后,在各自组别内再按体重随机分成 3 组,每组 10 只,即热消 I 组分为:热消组、热消大、热消理;寒消 I 组分为:寒消组、寒消大、寒消理;单热 I 组分为:单热组、单热大、单热理;单寒 I 组分为:单寒组、单寒大、单寒理。按组别,各给药组分别给予相应治疗方剂,大黄黄连泻心汤含生药  $1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,理中丸含生药  $3.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,1 剂分 2 次服;其他组给予等体积生理盐水,连续 4 d;末次给药后将受试大鼠禁食不禁水 30 h,ip 消炎痛,并于消炎痛注射开始前 30 min,再给药 1 次。

**2.3 指标检测** 消炎痛注射 7 h 后取血,分离血清,放射免疫分析法、酶联免疫法分别检测大鼠血清 GAS, MOT 的含量,按照试剂盒说明书进行。

**2.4 统计分析** 应用 SPSS 13.0 软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较用单因素方差分析 LSD 或 S-N-K 法进行两两比较检验, $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 消炎痛型胃溃疡寒、热证模型大鼠血清 GAS, MOT 含量对比分析** 各模型组血清 GAS 含量均明显高于空白组( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。单寒组 GAS 含量明显高于单热组( $P < 0.05$ )。与空白组比较,

单消组、寒消组、热消组、单热组 MOT 明显升高 ( $P < 0.01$ ); 热消组较寒消组明显升高, 单热较之单寒明显升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 热因素作用效果显著。见表 1。

表 1 消炎痛型胃溃疡各模型大鼠血清 GAS, MOT 含量的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	GAS /pg·mL <sup>-1</sup>	MOT/pmole·L <sup>-1</sup>
空白	10	18.54 ± 3.30	2.83 ± 0.40
寒消	9	28.93 ± 6.29 <sup>2)</sup>	3.77 ± 0.63 <sup>2)</sup>
热消	9	31.25 ± 5.02 <sup>2)</sup>	5.33 ± 0.91 <sup>2,6)</sup>
单寒	10	30.61 ± 6.02 <sup>2,3)</sup>	2.95 ± 0.41 <sup>4,6)</sup>
单热	9	23.62 ± 5.17 <sup>1)</sup>	3.86 ± 0.43 <sup>2,7)</sup>
单消	9	30.43 ± 7.67 <sup>2)</sup>	4.68 ± 0.99 <sup>2,5)</sup>

注: 与空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与单热组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ ; 与寒消组比较<sup>5)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>6)</sup>  $P < 0.01$ ; 与热消组比较<sup>7)</sup>  $P < 0.01$ 。

### 3.2 寒、热方剂对单寒、单热证模型大鼠血清 GAS, MOT 含量的影响 见表 2。

表 2 两方对单寒、单热证模型大鼠血清 GAS, MOT 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量		GAS		MOT	
	/g·kg <sup>-1</sup>	n	/pg·mL <sup>-1</sup>		/pmole·L <sup>-1</sup>	
单寒	-	10	30.61 ± 6.02		2.95 ± 0.41	
单寒理	3.6	9	17.31 ± 4.26 <sup>2)</sup>		2.94 ± 0.56	
单寒大	1.8	9	28.44 ± 7.20		3.32 ± 0.19 <sup>1)</sup>	
单热	-	9	23.62 ± 5.17		3.86 ± 0.43	
单热理	3.6	9	34.45 ± 7.85 <sup>4)</sup>		4.58 ± 0.76 <sup>3)</sup>	
单热大	1.8	9	20.94 ± 5.35		3.18 ± 0.51 <sup>4)</sup>	

注: 与单寒组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与单热组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ 。

### 3.3 寒、热方剂对消炎痛型胃溃疡寒、热证模型大鼠血清 GAS, MOT 含量的影响 见表 3。

表 3 两方对消炎痛型胃溃疡病证结合模型大鼠血清 GAS, MOT 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量		GAS/pg·mL <sup>-1</sup>		MOT/pmole·L <sup>-1</sup>	
	/g·kg <sup>-1</sup>	n				
寒消	-	9	28.93 ± 6.29		3.77 ± 0.63	
寒消理	3.6	8	19.67 ± 3.46 <sup>2)</sup>		3.00 ± 0.45 <sup>1)</sup>	
寒消大	1.8	8	30.21 ± 5.53		4.02 ± 0.74	
热消	-	9	31.25 ± 5.02		5.33 ± 0.91	
热消理	3.6	8	29.92 ± 7.68		5.21 ± 0.94	
热消大	1.8	8	17.36 ± 4.39 <sup>3)</sup>		3.11 ± 0.46 <sup>3)</sup>	

注: 与寒消组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与热消组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.01$ 。

由表 2, 3 可知, 单寒理组与单寒组比较, 血清 GAS 含量明显降低 ( $P < 0.01$ ); 单热理组与单热组比较, 血清 GAS 含量明显升高, 具有显著差异 ( $P < 0.01$ )。寒消理组与寒消组、热消大组与热消组比较, 血清 GAS 含量明显降低 ( $P < 0.01$ )。热消大组

与热消组、单热大组与单热组比较, 寒消理组与寒消组比较, MOT 含量明显降低 ( $P < 0.01, P < 0.05$ )。

## 4 讨论

GAS 主要由分布在胃窦和十二指肠黏膜内的胃泌素细胞 (G 细胞) 分泌, 对胃黏膜的生理效应主要为促进细胞分裂增殖, 黏膜血流量增加, 胃及十二指肠黏膜肥厚, 壁细胞数增多, 故 G 细胞及其分泌胃泌素减少乃至缺如、胃黏膜营养障碍可造成或加重腺体萎缩, 同时可刺激胃酸分泌和胃窦平滑肌的运动, 若胃泌素水平过高, 使胃酸过度分泌, 可破坏胃黏膜保护屏障, 引发溃疡或减慢溃疡的愈合速度。MOT 可刺激胃蛋白酶和胃黏膜蛋白的合成而不影响胃黏膜的血流量及胃酸的分泌、可促进胃肠运动, 其效应较乙酰胆碱强 50 ~ 100 倍, 有强烈促进胃肠运动的作用, 同时还能使幽门口紧闭, 造成胃窦、幽门及十二指肠间的运动不协调, 抑制胃的排空。

本研究发现, 消炎痛因素、热因素皆可明显升高 MOT 含量, 且病证结合模型热消组 MOT 含量升高最为明显。表明 MOT 强烈的促进胃肠运动的作用, 使胃窦、幽门及十二指肠间的运动不协调, 影响损伤部位的胃肠蠕动, 进而影响损伤黏膜的修复。寒性方剂大黄黄连泻心汤明显降低热性模型 MOT 含量, 热性方剂理中丸能明显降低寒消组 MOT 含量, 修复损伤黏膜。消炎痛因素、热因素、寒因素都可增加胃黏膜 GAS 的分泌, 促进胃酸过度分泌, 从而破坏胃黏膜保护屏障, 加速溃疡发生。热性方剂理中丸可降低寒性模型血清 GAS 含量, 寒性方剂大黄黄连泻心汤可降低热消模型 GAS 含量, 说明在治疗过程中, 热性方剂理中丸、寒性方剂大黄黄连泻心汤可以通过抑制相应模型的胃黏膜 GAS 分泌, 减轻对胃黏膜的刺激而实现其对胃黏膜的保护作用。

本研究中大黄黄连泻心汤、理中丸在病证结合模型的治疗上体现了有选择性的证治效应, 对相应的胃溃疡寒、热证模型有选择性, 体现了相应方剂治疗相应证的证治规律, 佐证了本研究所采用的造模方法的可行性, 亦表明血清 GAS, MOT 含量的变化可揭示胃溃疡寒、热证的本质属性。

## [参考文献]

[1] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 462.

[责任编辑 何伟]