

DOI:CNKI;11-3495/R. 20110321. 1136. 013

## 制萎扶胃浓缩丸对 CAG 模型大鼠 胃分泌功能和胃黏膜组织形态的影响

舒劲<sup>1</sup>, 李喜香<sup>1</sup>, 吴国泰<sup>2</sup>, 李生财<sup>1</sup>, 任远<sup>2\*</sup>, 洪秋菊<sup>2</sup>

(1. 甘肃省中医院, 兰州 730070; 2. 甘肃中医学院, 兰州 730000)

**[摘要]** 目的:观察制萎扶胃浓缩丸(FW)对慢性萎缩性胃炎(CAG)模型大鼠胃分泌功能和胃黏膜组织形态的影响,探讨 FW 防治 CAG 的作用机制。**方法:**采用综合因素(30%乙醇与 2%水杨酸钠混合液与 10 mmol·L<sup>-1</sup>去氧胆酸钠交替 ig, 0.05%氨水日常饮用,结合主动免疫法,并令其饥饿失常。)诱发建立大鼠 CAG 模型,设 FW 1.67, 0.84, 0.42 g·kg<sup>-1</sup>组,阳性药麻罗丹 1.26 g·kg<sup>-1</sup>组,ig, 75 d 后比色法测定胃蛋白酶活性,测定胃液分泌量、胃酸 pH、胃液总酸度并进行胃黏膜组织形态学观察。**结果:**FW 明显改善 CAG 模型大鼠一般状态,高剂量促进胃液分泌、提高胃液总酸度( $P < 0.05$ );各剂量均能增加胃蛋白酶活性( $P < 0.01$ ),效应与剂量呈正相关;对 CAG 模型大鼠胃黏膜病理形态具有较好的改善作用。**结论:**FW 能改善 CAG 模型大鼠胃分泌功能,改善慢性萎缩性胃炎胃黏膜组织形态。

**[关键词]** 慢性萎缩性胃炎;胃蛋白酶;制萎扶胃浓缩丸

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)10-0173-04

## Effect of Zhiwei Fuwei Concentrated Pill on Gastric Secretory Function and Histomorphology of Gastric Mucosa in CAG Model Rats

SHU Jin<sup>1</sup>, LI Xi-xiang<sup>1</sup>, WU Guo-tai<sup>2</sup>, LI Sheng-cai<sup>1</sup>, REN Yuan<sup>2\*</sup>, HONG Qiu-ju<sup>2</sup>

(1. Gansu Chinese Medicine Hospital, Lanzhou 730070, China;

2. Gansu College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730070, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of Zhiwei Fuwei concentrated pill (FW) on gastric secretory function and histomorphology of gastric mucosa in chronic atrophic gastritis (CAG) model rats, and to investigate the mechanism of FW in prevention and treatment of CAG. **Method:** An experimental CAG model was established by comprehensive factors (including alternative ingestion with 30% ethanol and 2% sodium salicylate mixed solution and 10 mmol·L<sup>-1</sup> sodium deoxycholate, 0.05% ammonia by drinking daily, combining with active immunization method, followed by either hunger or gorge) in Wistar rats. Three doses of FW were used (1.67, 0.84, 0.42 g·kg<sup>-1</sup> ig, 35 d) as treatment. The pepsin activity was tested by colorimetry, the content of gastric secretion, gastric acid pH and total acid of gastric were determined, the histomorphology of gastric mucosa was observed. **Result:** FW could improve the general conditions significantly for CAG rats. The high dosage of FW could increase gastric secretion and total acid of gastric ( $P < 0.05$ ). All dosage of FW could promote pepsin activity ( $P < 0.01$ ). There was a positive correlation between the effect and dosage. It had good improving effect on pathologic morphology of gastric

**[收稿日期]** 2011-01-19

**[基金项目]** 甘肃省卫生厅重点中医药科研项目(GZK-2009-19)

**[第一作者]** 舒劲, 医学硕士, 主任医师, 从事中医脾胃病证的临床研究, Tel: 0931-2687007, E-mail: lixixiang929@163.com

**[通讯作者]** \*任远, 教授, 从事中药药理与毒理学研究, Tel: 0931-8765395, E-mail: leyuan988@163.com

**[网络出版时间]** 2011-03-21 11:36

mucosa. **Conclusion:** FW can improve gastric secretory function and histomorphology of gastric mucosa in CAG model rats.

[**Key words**] chronic atrophic gastritis; pepsin; Zhiwei Fuwei concentrated pill

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是以胃黏膜变薄, 上皮细胞变性, 固有膜炎性反应和固有腺体萎缩为其病理特点的消化系统常见病。其发病率高, 病程长, 病情复杂, 尤其伴有不典型增生和肠上皮化生时, 是胃癌前状态中最常见的一类。CAG 已成为医学界关注的疑难杂症之一。本研究通过观察制萎扶胃浓缩丸 (FW) 对 CAG 模型大鼠胃分泌功能及胃黏膜组织形态的影响, 探讨其防治 CAG 的作用机制。

## 1 材料

**1.1 动物** Wistar 大鼠 90 只, SPF 级, 雌雄各半, 体重 (200 ± 20) g, 标准饲料喂养; 由甘肃中医学院科研实验中心动物室提供, 合格证号 SCXK (甘) 2004-0006。

**1.2 药品与试剂** 制萎扶胃浓缩丸 (FW), 由甘肃省中医院提供, 批号 20100323; 摩罗丹 (浓缩丸), 由邯郸制药有限公司生产, 批号 2010515; 脱氧胆酸钠, 进口分装, 由上海中秦化学试剂有限公司提供, 批号 20100212; 水杨酸钠, 分析纯, 由天津市天河化学试剂厂生产, 批号 20090917; Freund 完全佐剂, 由北京鼎国生物技术有限责任公司生产, 批号 807001250; 其余试剂均为分析纯。

**1.3 仪器** Sartorius 电子天平, 德国 Sartorius; TGL-16G 高速低温离心机, 上海安亭科学仪器厂; VIS-7220 分光光度计, 北京第二光学仪器厂生产; 7220 型比色皿, 北京瑞利分析仪器公司; YKH-II 型液体快速混合器, 江西医疗器械厂; HH-601 超级恒温水浴锅, 江苏金坛市恒丰仪器厂; BX60-32FB3-F01 型显微镜, Olympus 公司; 大恒细胞分析系统, 中国大恒集团有限公司。

## 2 方法

**2.1 造模与给药** 动物分笼饲养, 标准颗粒饲料, 室温 (20 ± 2) °C, 湿度 40% ~ 60%, 光暗周期各 12 h 环境饲养。常规饲养 7 d 以适应实验室环境, 并观察其状态。按性别随机抽取 15 只设正常对照组 (不予造模, 同时给予等量生理盐水 ig), 其余 75 只大鼠, 采用综合因素诱发建立 CAG 模型<sup>[3-4]</sup>: 30% 乙醇与 2% 水杨酸钠混合液, 每周 3 次, 每次 10 mL ·

kg<sup>-1</sup>, ig; 10 mmol · L<sup>-1</sup> 去氧胆酸钠 ig, 每周 2 次, 每次 10 mL · kg<sup>-1</sup> ig; 0.05% 氨水作为大鼠日常饮用水自由饮用; 结合主动免疫法每只大鼠足底注射抗原 (同种大鼠胃黏膜 10% 组织匀浆, 与 Freund 佐剂以 1:1 配成乳剂抗原), 每次 0.3 mL, 3 周 1 次, 共 2 次, 并令其饥饿失常。连续造模 60 d, 于 30 d, 60 d 随机杀动物以证实 CAG 动物模型复制成功。

开始造模 30 d 后, 造模大鼠随机分成 5 组: 设模型对照组、阳性对照组、FW 高、中、低剂量组, 其中模型对照组 19 只, 其余每组 14 只, 雌雄兼用。模型组 ig 生理盐水 10 mL · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>。阳性对照组 ig 摩罗丹浓缩丸混悬液 1.26 g · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> (相当于临床剂量 10 倍), FW 组分别 ig 1.67, 0.84, 0.42 g · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> FW 混悬液 (分别相当于临床剂量 20, 10, 5 倍), 连续给药 75 d, 给药 30 d 结束造模。

**2.2 标本采集** 给药 75 d 后大鼠禁食不禁水 24 h 后全部杀检。1.5% 戊巴比妥 30 mg · kg<sup>-1</sup> ip 麻醉, 于剑突下沿腹白线开一约 2.5 cm 切口, 小心提起胃, 在幽门与十二指肠结合部用缝合线结扎, 避开血管, 缝合创口后送回笼中。3 h 后, 再结扎贲门, 分别剪断食道下端及十二指肠近端, 摘出全胃, 洗去表面血污, 用滤纸吸干, 置培养皿内沿胃大弯剪开胃腔, 迅速用精密 pH 试纸测定胃液 pH。收集胃液到离心管中, 以 3 000 r · min<sup>-1</sup> 离心 20 min, 吸取上清液, 进行胃液分析。取胃窦部 1 cm × 3 mm 组织, 4% 多聚甲醛固定, 常规制片。

## 2.3 主要观察指标及方法

**2.3.1 一般观察** 各组大鼠每日观察大便性状、饮食、行为状态、皮毛光度等; 每 10 d 称 1 次体重, 观察大鼠的体重变化。

**2.3.2 胃酸测定** 取澄清胃液 0.5 mL 置小烧杯中, 加 0.5 mL 双蒸水, 混匀, 加入酚酞指示剂 1 滴, 用 0.005 mol · L<sup>-1</sup> NaOH 溶液进行滴定, 同时不断摇动烧杯, 直至烧杯中液体呈红色, 摇匀后红色不褪为止, 即为总酸滴定终点, 记录滴定消耗 NaOH 溶液的毫升数 (V); 总酸度 (mmol · L<sup>-1</sup>) = V × 10。

**2.3.3 胃黏膜组织形态学观察** 经 HE 染色, 光镜下行组织形态观察。

**2.3.4 胃分泌功能测定** 收集胃液,容积法测定胃液分泌量,试纸法测定胃液 pH,酸碱滴定法测定胃酸总酸度,比色法测定胃蛋白酶活性,按试剂盒说明操作,以活力单位( $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$ )表示活性。

**2.4 统计方法** 数据采用 SPSS 13.0 统计软件处理,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,多样本均数间两两比较采用单因素方差分析,组间比较作  $t$  检验,  $P < 0.05$  差异具有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 FW 对 CAG 模型大鼠一般状态的影响

结果显示,正常对照组大鼠皮毛色白光亮,活动较多而且敏捷,食量较大,早期随体重增加而增加,后期食量较稳定,大便呈颗粒状,耳色及尾色淡红;模型组动物至造模第 7 天开始有稀便,并出现便溏,肛周污染,并且数量不断增加。从第 10 天开始,雌性大鼠进食量开始减少。从第 14 天开始,造模大鼠体重普遍下降,自主活动减少,喜扎堆,拱背,食量减少,神情淡漠,毛色发暗、枯黄、疏松粗糙、易脱落,形体偏小,逐渐消瘦;FW 高、中剂量组大鼠一般情况明显较模型组好,活动、摄食、毛发、大便性状、尾色等伴随给药时间增加而逐渐改善明显。

#### 3.2 对 CAG 模型大鼠胃分泌功能的影响

**3.2.1 对 CAG 模型大鼠胃液分泌量和总酸度的影响** FW 高剂量组胃液分泌量比模型组明显增加 ( $P < 0.05$ );FW 高剂量组胃液总酸度比模型组明显增加, ( $P < 0.01$ )。见表 1。

**3.2.2 对 CAG 模型大鼠胃液 pH 和胃蛋白酶活性的影响** FW 高剂量组胃液 pH 明显下降,与模型组比较差异显著 ( $P < 0.01$ );FW 各剂量组胃蛋白酶活性明显增加,与模型组比较差异显著 ( $P < 0.01$ ),效应与剂量呈正相关。见表 2。

表 1 FW 对 CAG 模型大鼠胃液分泌量和总酸度的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 / $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	$n$	胃液分泌量 / $\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$	胃液总酸度 / $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
正常	-	11	$0.78 \pm 0.17^{2)}$	$89.45 \pm 15.90^{2)}$
模型	-	15	$0.45 \pm 0.17$	$55.00 \pm 10.74$
麻罗丹	1.26	12	$0.58 \pm 0.29$	$65.64 \pm 16.69$
FW	1.67	11	$0.61 \pm 0.19^{1)}$	$73.30 \pm 17.00^{2)}$
	0.84	11	$0.54 \pm 0.23$	$54.00 \pm 18.64$
	0.42	11	$0.54 \pm 0.18$	$65.89 \pm 18.92$

注:与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 2 同)。

表 2 FW 对 CAG 模型大鼠胃液 pH 和胃蛋白酶活性的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 / $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	$n$	胃液 pH	胃蛋白酶活性 / $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$
正常	-	11	$2.95 \pm 0.58^{2)}$	$128.86 \pm 7.73^{2)}$
模型	-	15	$4.81 \pm 0.52$	$94.24 \pm 11.88$
摩罗丹	1.26	12	$4.48 \pm 0.62$	$130.04 \pm 14.95^{2)}$
FW	1.67	11	$3.69 \pm 0.61^{2)}$	$128.69 \pm 13.96^{2)}$
	0.84	11	$4.58 \pm 0.63$	$114.29 \pm 14.32^{2)}$
	0.42	11	$4.43 \pm 0.83$	$115.32 \pm 15.64^{2)}$

**3.3 胃黏膜病理组织形态变化** 正常组胃黏膜上皮完整,腺体密集,排列整齐;黏膜固有层未见炎细胞或仅见少量淋巴细胞及嗜酸性粒细胞散在;无充血、水肿,无增生和化生现象,肌层无明显变化。模型组胃黏膜上皮不完整,表面可见脱落的变性、坏死上皮细胞;腺体有不同程度的萎缩或不完整型增生,腺体间隙增宽,有明显充血、出血、水肿或肠化;黏膜明显变薄,黏膜固有层内见较多炎性细胞,肌层变薄。摩罗丹组部分黏膜上皮脱落,黏膜较薄;腺体数量减少,排列稀疏,间质有炎性细胞浸润,肌层未见明显变化。FW 高剂量组黏膜较完整;腺体较丰富,排列较规整;炎症细胞浸润不明显,肌层未见明显变化。FW 中剂量组黏膜轻微变薄,部分脱落,结构模糊;腺体较丰富,排列较规整,间隙略增宽,有少量炎症细胞浸润,部分肌层变薄。FW 低剂量组黏膜上皮有部分脱落,黏膜变薄;腺体数量减少,排列凌乱,间隙增宽,多见炎症细胞浸润,肌层变薄。见图 1。

### 4 讨论

CAG 属中医“胃脘痛”、“痞满”范畴,本病病机属本虚标实,本虚以脾胃气阴两虚为主,标实有血瘀、热毒等。该病最常见的临床表现是上腹疼痛、不适、饱胀、嗝气、泛酸、食欲不振、消化不良等。FW 方中太子参、山药、甘草健脾扶正为主;佐以三七、延胡索、丹参活血通络、散瘀定痛而改善萎缩病变;以连翘、丹参清热解毒、消痛散结;乌梅、山楂、白芍酸甘化阴、生津和胃;用麦芽、神曲、莱菔子、陈皮消食和中、行滞开郁以振奋中阳。经大量临床应用证实对 CAG 有很好的治疗作用<sup>[3]</sup>。西医认为萎缩性胃炎、肠化生和异型增生与胃癌的发生关系密切<sup>[4]</sup>。目前国内外大多学者赞同慢性胃炎→胃黏膜萎缩→肠上皮化生→异型增生→胃癌的发展模式<sup>[5]</sup>。本实验研究显示,制萎扶胃浓缩丸明显改善 CAG 模型大

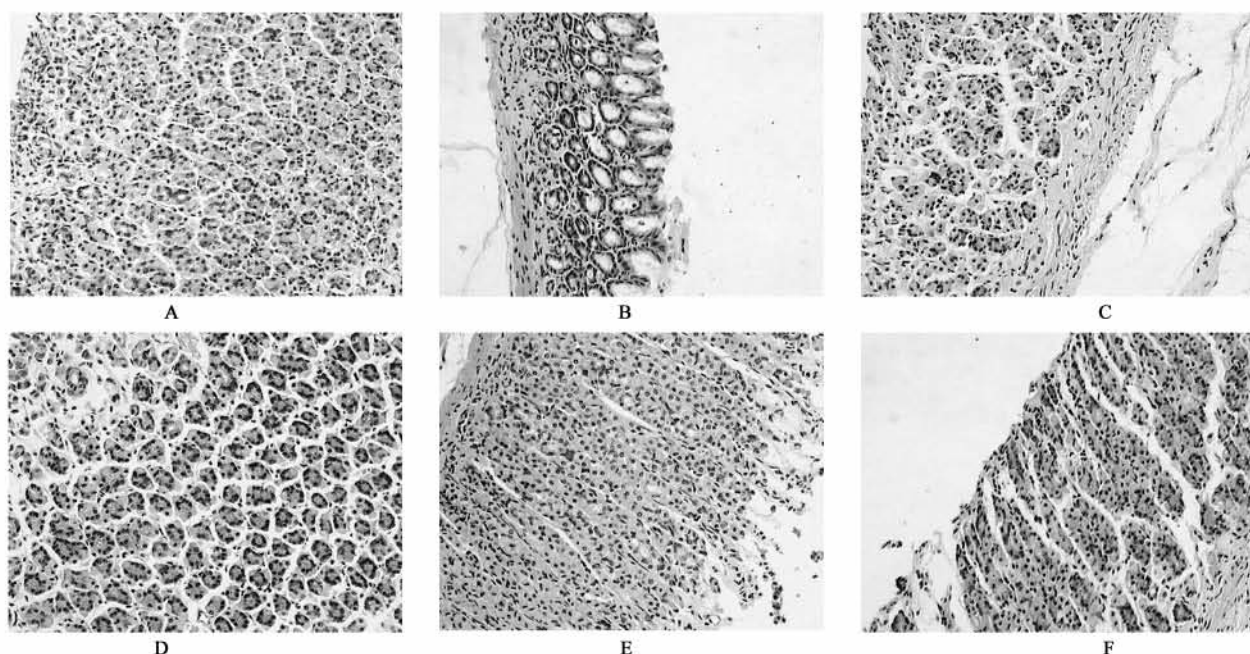


图 1 FW 对模型大鼠胃黏膜病理变化的影响 (HE,  $\times 100$ )

A. 正常对照组; B. 模型组; C. 摩罗丹  $1.26 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  组; D. FW  $1.67 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  组; E. FW  $0.84 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  组; F. FW  $0.42 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  组

鼠一般状态,促进胃液分泌、提高胃液总酸度,增加胃蛋白酶活性,对 CAG 模型大鼠胃黏膜病理形态具有较好的改善作用,尤其能抑制胃黏膜异型增生和肠上皮化生,为临床有效防治慢性萎缩性胃炎提供了依据。

#### [参考文献]

[1] 姒健敏,吴加国,曹倩,等. 大鼠慢性萎缩性胃炎模型的建立及致萎缩因素探讨[J]. 中华消化杂志,2001,21(2):75.  
[2] Xiang Z I, Si J M, Huang H D, et al. Chronic gastritis rat model and role of inducing factor [J]. World J

Gastroenterol, 2004, 10(21):3212.

[3] 舒劲. 制萎扶胃丸治疗慢性萎缩性胃炎疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(5):66.  
[4] Wang J, Chi D S, Kalin G B, et al. Helicobacter pylori infection and oncogene expressions in gastric carcinoma and precursor lesions[J]. Dig Dis Sci, 2002, 4(7):7.  
[5] Rugge M, Shiao Y H, Correa P, et al. Immunohistochemical evidence of p53 over expression in gastric epithelial dysplasia cancer [J]. Epidemiol Biomarkers Prev, 1992, 1(7):551.

[责任编辑 何伟]

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110321.1136.013.html>