

柴芍和胃颗粒对小鼠慢性浅表性胃炎模型的影响

王欣^{1,2}, 李敏¹, 许文频¹, 李卫东^{1*}

(1. 北京大学医学部基础医学院, 北京 100191; 2. 山东中医药大学, 山东 济南 250355)

[摘要] **目的:**观察柴芍和胃颗粒对甲硫咪唑致慢性浅表性胃炎小鼠的影响。**方法:**甲硫咪唑 ig 28 d 建立慢性浅表性胃炎小鼠模型, 给药3周后 HE 染色, 对小鼠胃黏膜做病理学检测; 采用比色法检测胃黏膜 PGE₂、磷脂、氨基己糖含量; 采用放免法检测血清胃泌素含量。**结果:**与模型组相比, 柴芍和胃给药组能减轻甲硫咪唑致慢性浅表性胃炎小鼠胃黏膜的病理性损伤, 增加黏膜氨基己糖含量, 提高黏膜磷脂、PGE₂ 水平, 降低血清胃泌素水平, 以 2 g · kg⁻¹ 剂量组作用更为明显。**结论:**柴芍和胃可以明显减轻甲硫咪唑致慢性浅表性胃炎小鼠胃黏膜的炎症和损伤, 保护胃黏膜, 其机制可能与增加小鼠胃黏膜氨基己糖含量, 提高黏膜磷脂、PGE₂ 的水平, 降低血清胃泌素水平有关。

[关键词] 柴芍和胃颗粒; 慢性浅表性胃炎; 机制; 小鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)01-0076-04

Effects of Chai Shao He Wei Granules on Chronic Superficial Gastritis in Mouse Model

WANG Xin^{1,2}, LI Min¹, XU Wen-pin¹, LI Wei-dong^{1*}

(1. School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China;

2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Chai Shao He Wei Granules (CSHW) on chronic superficial gastritis in mouse model induced by methimazole. **Methods:** Established mice model of chronic superficial gastritis by administrating methimazole for 28 days; Three weeks after drug administration histopathology of gastric mucosa was observed by HE stain. The contents of PGE₂, phosphatide and aminohexose in gastric mucosa were detected by chemical colorimetry; and the content of serum gastrin was detected by radioimmunoassay. **Results:** Compared with model group, CSHW high dose group could reduce the pathological damage of chronic superficial gastritis in mice, increase the content of aminohexose, elevate the levels of PGE₂ and phosphatide and reduce the level of gastrin in serum, respectively. **Conclusions:** CSHW could obviously reduce the inflammation and damage in gastric mucosa of chronic superficial gastritis induced by methimazole in mice and protect the gastric mucosa. The effect may be related to the increase of aminohexose in gastric mucosa, raise of phosphatide and PGE₂, reduction of serum gastrin.

[Key words] Chai Shao He Wei Granules; chronic superficial gastritis; mechanism; mice

[收稿日期] 2009-05-04

[基金项目] 山东省高等学校优秀青年教师国内访问学者项目经费资助(20081001)

[通讯作者] * 李卫东, Tel: (010)82802798; E-mail: lwdpharma@126.com

1 材料

1.1 动物 ICR 小鼠,由北京大学医学部实验动物科学部提供,合格证号 SCXK(京)2006-0008。

1.2 药品与试剂 柴芍和胃颗粒,由陕西安康北医大制药股份有限公司提供,批号:20080801,每克含生药 5.78 g;三九胃泰颗粒,湖南三九南开制药有限公司生产,批号:0809051;甲硫咪唑片,北京太洋药业有限公司生产,批号:080901;I¹²⁵胃泌素放射免疫试剂盒,北京普尔伟业生物科技有限公司,批号:20081120,其它试剂为市售分析纯。

1.3 仪器 Du-640 型紫外分光光度计(BECKMAN COULTER 公司);IX71 型倒置荧光相差显微镜(OLYMPUS 公司);SN-695B 型放射免疫 γ 计数器(上海核所,日环光电仪器有限公司)。

2 方法

2.1 造模、分组及给药^[1] 取小鼠 72 只,体重 18~22 g,雌雄各半,随机分为正常对照组、模型对照组、阳性药对照组(三九胃泰颗粒)、柴芍和胃低、中、高(0.5, 1, 2 g·kg⁻¹) 剂量组共 6 组,每组 12 只。除正常组外,其余动物用 0.45 g·L⁻¹ 甲硫咪唑水溶液代水饮,连续 4 周。然后开始 ig 给药,药物制成混悬液,给药容积为 20 mL·kg⁻¹,正常组和模型组代以生理盐水,每日 1 次,连续 3 周。给药期间除正常组外其它各组继续给予甲硫咪唑水溶液代水饮。

2.2 标本采集及处理 末次给药后,各组小鼠禁食 24 h,断头处死取血,静置 2~3 h 后分离血清,置 EP 管中,-20℃ 冰箱保存待测;剪开小鼠腹腔,分别结扎贲门、幽门端后取出胃,沿胃大弯剪开,冰生理盐水冲洗,以溃疡瘢痕平行于胃长轴方向的最长径为中心取材,迅速置于 10% 甲醛中固定 24 h。

2.3 病理检测方法 于胃窦处取 2 mm 大小的黏膜组织,常规固定制片,HE 染色,光镜观察。

病变判断标准与计分方法^[1]:①炎细胞浸润:胃黏膜表层或底部有少许散在的炎细胞计为 2 分;黏膜各层有较多的炎细胞为 4 分。②增生:腺管结构轻度不规则、排列紊乱或疏密不均均为 1 分;腺管结构不规则、大小形态不整呈分枝状、排列紧密为 2 分。③变性及间质充血水肿:散在病变为 1 分;灶性病变为 2 分。每只动物病变计分之之和为该只动物病变得分。

2.4 血清胃泌素测定^[2] 采用放免法测定小鼠血

清胃泌素的含量。

2.5 胃黏膜 PGE₂、磷脂、氨基己糖含量的测定 用玻片刮取胃黏膜,精确称重,按 1:10 的比例加入生理盐水匀浆,离心吸取上清液,参考文献所述方法,测定并计算 PGE₂^[2-3]、磷脂^[4]、氨基己糖^[5-6] 的含量。

2.6 统计学处理 各组数据以均数±标准差表示,多组均数比较采用 ANOVA 分析。用 SPSS10.0 统计软件进行处理,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 柴芍和胃对甲硫咪唑致浅表性胃炎小鼠组织形态学的影响 组织学观察结果可见,正常组未见明显病变;模型组可见胃黏膜炎细胞浸润,黏膜上皮变性增生,炎性细胞浸润,间质充血水肿,但无明显胃黏膜萎缩及肠上皮化生;给药组病变明显减轻(见表 1 和图 1)。

表 1 柴芍和胃颗粒对甲硫咪唑致小鼠浅表性胃炎的组织形态学影响(*n*=3)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	评分				总计
		炎细胞浸润	变性	增生	间质充血水肿	
对照组	-	0	0	2	0	2
模型组	-	12	6	6	6	30
三九胃泰组	2	4	0	2	2	8
柴芍和胃组	0.5	6	2	4	6	18
	1	4	0	4	2	10
	2	2	0	2	2	6

从图 1 可见,正常组黏膜层完整,腺体排列整齐,浆膜层完整。模型组可见黏膜缺损、偶及肌层,腺体破坏严重,炎性细胞浸润,黏膜下层可见渗血,黏膜层明显增厚;浆膜层有纤维蛋白渗出,有较多炎性细胞浸润。三九胃泰组可见部分黏膜缺损,偶及肌层,胃底腺轻度不典型增生,腺细胞排列较整齐,黏膜下层炎性细胞浸润少见。柴芍和胃 0.5 g·kg⁻¹ 组可见被新生的胃上皮细胞和腺细胞覆盖,黏膜层有炎性浸润,但较模型组少,黏膜下层有部分小动脉血管内皮肿胀、增生,偶见炎性浸润。柴芍和胃 1 g·kg⁻¹ 组与三九胃泰组差别不大,可见黏膜愈合情况相对较好,黏膜下血管未见明显病理改变,有少量炎性细胞浸润。柴芍和胃 2 g·kg⁻¹ 组黏膜基本完整,胃上皮细胞与腺细胞形态及分布良好,黏膜下微循环未见明显病理改变,浆膜层完整。

3.2 柴芍和胃对模型小鼠血清胃泌素含量的影响

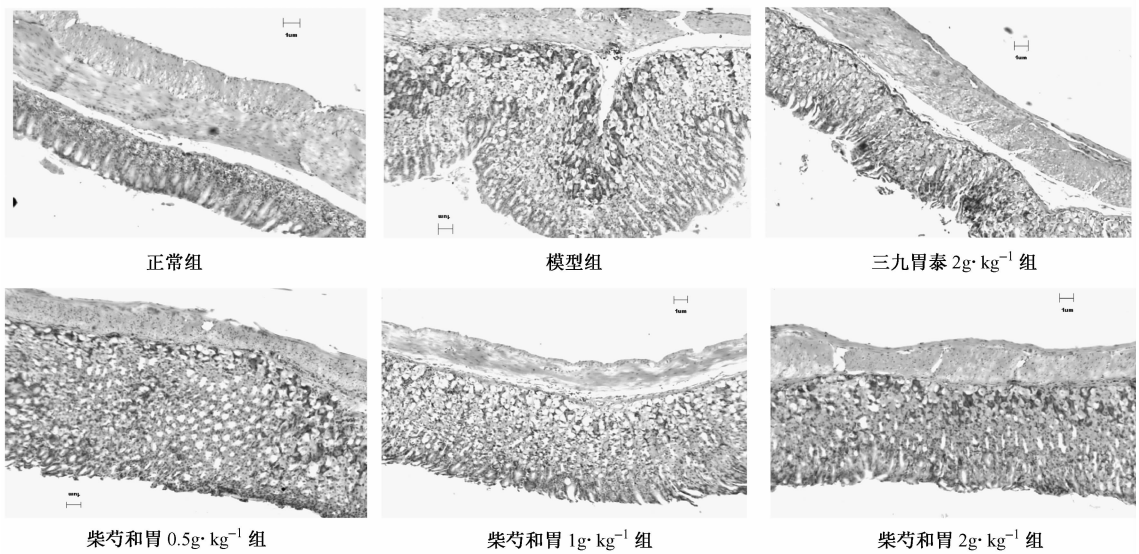


图 1 各组胃黏膜组织切片 (HE, ×100)

结果显示:与模型组比,柴芍和胃 1 g · kg⁻¹组、三九胃泰组胃泌素含量均显著升高 ($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 2 柴芍和胃对模型小鼠血清胃泌素含量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g · kg ⁻¹)	n	血清胃泌素 (pg · mL ⁻¹)
正常组	-	12	33.62 ± 9.70 ²⁾
模型组	-	10	42.37 ± 11.28
三九胃泰组	2	10	33.48 ± 6.11 ¹⁾
柴芍和胃组	0.5	12	41.40 ± 7.33
	1	12	34.27 ± 8.29 ¹⁾
	2	11	41.90 ± 8.92

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (下同)

表 3 柴芍和胃对模型小鼠胃黏膜匀浆上清中 PGE₂ 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g · kg ⁻¹)	n	PGE ₂ (pg · mg ⁻¹)	磷脂含量 (μg · mg ⁻¹)	氨基己糖含量 (mg · g ⁻¹)
正常组	-	12	12.02 ± 1.58 ²⁾	1.54 ± 0.48 ¹⁾	3.59 ± 0.50 ²⁾
模型组	-	10	4.85 ± 0.68	0.64 ± 0.11	2.45 ± 0.76
三九胃泰组	2	10	8.91 ± 1.36 ²⁾	1.44 ± 0.39 ¹⁾	3.39 ± 0.81 ²⁾
柴芍和胃组	0.5	12	5.60 ± 0.79	1.40 ± 0.36 ¹⁾	2.64 ± 0.67
	1	12	7.34 ± 1.28 ²⁾	1.08 ± 0.18	3.13 ± 0.93 ¹⁾
	2	11	7.88 ± 1.41 ²⁾	1.12 ± 0.58	3.49 ± 0.93 ²⁾

3.3 柴芍和胃对模型小鼠胃黏膜匀浆上清中 PGE₂、磷脂和氨基己糖含量的影响 实验结果显示:与模型组相比,柴芍和胃 2 g · kg⁻¹组、1 g · kg⁻¹组、三九胃泰组 PGE₂ 含量显著升高 ($P < 0.01$);柴芍和胃 0.5 g · kg⁻¹组、三九胃泰组 ($P < 0.05$) 磷脂

含量显著性升高;柴芍和胃 1 g · kg⁻¹组氨基己糖含量显著升高 ($P < 0.05$),柴芍和胃 2 g · kg⁻¹组、三九胃泰组氨基己糖含量非常显著性升高 ($P < 0.01$)。结果见表 3。

3.4 柴芍和胃对模型小鼠体重的影响 造模前,各组小鼠体重无显著性差异。与正常组相比,给予甲硫咪唑的各组在造模 29 d 起体重开始降低,与模型组相比,CSHW 2 g · kg⁻¹组的体重在给药 10d 后显著增加 ($P < 0.05$),给药 21d 非常显著性增加 ($P < 0.01$)。结果见表 4。

表 4 柴芍和胃对模型小鼠体重的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g · kg ⁻¹)	体重 (g)			
		造模前	造模 29 d	造模 39 d	造模 50 d
正常组	-	19.7 ± 0.8	31.5 ± 2.5 ¹⁾	34.5 ± 2.4 ²⁾	39.3 ± 2.0 ²⁾
模型组	-	19.7 ± 0.9	29.0 ± 2.5	30.6 ± 2.1	30.7 ± 2.9
三九胃泰组	2	19.6 ± 0.8	30.0 ± 2.3	31.5 ± 2.2	33.0 ± 2.4
柴芍和胃组	0.5	19.8 ± 0.9	29.5 ± 2.4	30.5 ± 2.7	28.6 ± 2.5
	1	19.8 ± 0.8	29.0 ± 2.2	31.1 ± 3.2	32.3 ± 3.5
	2	19.7 ± 0.9	29.8 ± 2.4	33.4 ± 2.4 ¹⁾	36.6 ± 1.7 ²⁾

4 讨论

慢性浅表性胃炎指不伴胃黏膜萎缩,主要为胃黏膜层淋巴细胞和浆细胞浸润为主的慢性胃炎。引起慢性浅表性胃炎的病因很多,目前认为长期接触各种损伤因素有关。

中医学认为,慢性浅表性胃炎病程绵长,基本病机为气滞血瘀、脾虚湿盛。柴芍和胃颗粒以柴胡、延胡索疏肝理气、活血止痛;白芍、甘草养血柔肝、缓急

第 16 卷第 1 期

2010 年 1 月

中国实验方剂学杂志

Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae

Vol. 16, No. 1

Jan., 2010

止痛;大枣、炒吴茱萸燥湿健脾,全方共奏疏肝理气、

活血止痛,健脾燥湿之功效,故收佳效。

采用甲硫咪唑溶液代饮水,造成小鼠浅表性胃炎模型。本次实验复制了该模型,病理组织学检查显示,该模型建立成功。

本实验证明,柴芍和胃 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组 ig 21 d,能明显减轻小鼠浅表性胃炎的组织病理学改变,对小鼠慢性浅表性胃炎模型治疗有效。此外柴芍和胃 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组还可以明显增加小鼠体重,提示柴芍和胃可以改善小鼠的胃肠道吸收能力,明显改善甲硫咪唑致浅表性胃炎小鼠体重减轻的现象。

胃黏膜的氨基己糖、磷脂、前列腺素水平被认为是衡量胃黏膜防御水平的重要指标,而胃泌素水平则与胃黏膜损伤有关。本实验结果表明,柴芍和胃对小鼠慢性浅表性胃炎模型治疗有效的机制可能与增加小鼠胃黏膜氨基己糖的含量、提高黏膜磷脂和前列腺素的水平、降低血清胃泌素水平有关,这也可能是柴芍和胃临床治疗慢性浅表性胃炎有效的机制。

[参考文献]

- [1] 陈光亮,冯鑫,王钦茂,等. 益气和胃胶囊对鼠实验性胃炎防治作用[J]. 安徽中医学院学报,2000,19(6):47-48.
- [2] 毛万恒,李红平,邹学正. 丹白麦门冬汤对慢性萎缩性胃炎大鼠 GAS、PGE₂ 的影响[J]. 中医药信息,2006,23(4):51-52.
- [3] 黄国平,马传庚,徐叔云. 维拉帕米、硝苯吡啶和粉防己碱加强吲哚美辛的镇痛作用[J]. 中国药理学通报,1993,9(1):36-39.
- [4] 朱雄威,施文兴,湛先保,等. 大鼠腹部开放伤海水浸泡后胃粘膜氨基己糖和磷脂的变化[J]. 中国现代普通外科进展,2006,9(2):77-79.
- [5] 肖卫平,刘晓伟,卓冰凯,等. 维胃方对胃溃疡大鼠胃粘膜氨基己糖含量的影响[J]. 浙江中医杂志,2008,43(7):378-379.
- [6] 冯敬池,冯丽英,官心鹏. 胃粘膜氨基己糖测定方法的研究及临床应用[J]. 陕西医学检验,2001,16(1):22.