

# 赤芍总苷对实验性大鼠胃溃疡模型的影响

林彦君\*, 章津铭, 瞿燕, 游宇

(成都中医药大学药学院西部中药材开发与利用教育部重点实验室, 成都 611137)

[摘要] 目的:研究赤芍总苷对幽门结扎型胃溃疡模型大鼠胃液分泌及血清生化指标的影响,以揭示其作用机制。方法:采用幽门结扎法制备大鼠胃溃疡模型,收集动物胃液,测定胃液体积、总酸度及胃蛋白酶活性;测量大鼠血清中一氧化氮(NO)含量、超氧化物歧化酶(SOD)活性及丙二醛(MDA)含量。结果:赤芍总苷能抑制幽门结扎型胃溃疡大鼠胃液量、总酸度及胃蛋白酶活性,且能显著增加其血清中 NO 含量和 SOD 活性,降低 MDA 含量。结论:赤芍总苷抗幽门结扎型胃溃疡的作用机理可能是通过促进防御因子,提高机体抗氧化能力实现的。

[关键词] 赤芍总苷;幽门结扎;胃溃疡

[中图分类号] R 285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)06-0215-03

## The Impact of Total Paeony Glycoside on Experimental Gastric Ulcer in Rat Model

LIN Yan-jun\*, ZHANG Jin-ming, QU Yan, YOU Yu

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine College of Pharmacy, Key Laboratory of The Ministry of Education for Western Development and Utilization of Chinese Medicinal Materials, Chengdu 611137, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the therapeutic effect of total paeony glycoside on secretion of gastric juice and serum biochemical indexes for ulcer model in rat, and to reveal the mechanism. **Method:** Rat gastric ulcer model was established by pyloric ligation, and gastric juice was collected for rats in all groups. The gastric juice volume, total acidity and the activity of pepsin were measured. Nitric oxide (NO) content, superoxide dismutase (SOD) activity and malondialdehyde (MDA) content in rat serum were determined. **Result:** Total paeony glycoside could inhibit the gastric juice volume, total acidity, the activity of pepsin in the rat model. Furthermore it could significantly increase NO content and SOD activity, and reduce the MDA content in rat serum. **Conclusion:** The anti-gastric ulcer mechanism of total paeony glycoside is likely achieved by promoting defense factors, and improving the body's antioxidant capacity.

[Key words] total paeony glycoside; pyloric-ligation; gastric ulcer

赤芍为毛茛科芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 或川赤芍 *P. veitchii* Lynch. 的干燥根<sup>[1]</sup>。其味苦,微寒,具有清热凉血,散瘀镇痛之功效,可用于肝郁胁痛,痈肿疮疡等症。中医认为现代胃溃疡病症属于胃脘

痛范畴,可由多种因素造成。芍药“柔肝止痛,行瘀消肿”,常用于治疗“气滞血瘀”所致胃溃疡的中药复方中<sup>[2-4]</sup>。赤芍总苷为赤芍的总提取物,主要为单萜苷类化合物,研究表明:其具有抗凝血、改善微循环、清除氧自由基等作用<sup>[5-6]</sup>,这些因素均与溃疡发生机制相关。目前未见对赤芍抗溃疡作用及其机理探讨的相关报道。该实验通过测定赤芍总苷对幽门结扎型胃溃疡大鼠胃液量、总酸度、胃蛋白酶活性及血清 SOD 等相关指标,以进一步探讨其作用机制。

[收稿日期] 20100115(014)

[通讯作者] \* 林彦君, 讲师, 硕士, 研究方向中药新制剂、新剂型、新技术, Tel: 13880652659, E-mail: zhangjinming1987@126.com

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

**1.1.1 动物** 清洁级 SD 大鼠(200 ± 20) g, 雌雄各半, 合格证号 SCXK(川)2004-16, 由四川省医学科学院实验动物中心提供。

**1.1.2 药物** 赤芍药材购于成都市荷花池药材市场, 经成都中医药大学标本中心卢先明教授鉴定为川赤芍(*P. veitchii* Lynch.) 的根。赤芍总苷是根据工艺参数考查后自行提取纯化得到, 加入 10% 吐温-80 溶液, 磁力搅拌器助溶; 奥美拉唑胶囊, 四川众生医药有限公司(批号 091007), 加入 10% 吐温-80 制得一定浓度的混悬液; NO 测定试剂盒(批号 20090518), MDA 测定试剂盒(批号 20090518), SOD 测定试剂盒(批号 20090518) 均由南京建成生物工程研究所提供。

**1.1.3 仪器与试剂** TGL-16C 离心机(上海安亭科学仪器厂); UV-1700 紫外-可见分光光度计(日本岛津公司); 电子天平(德国赛多利斯公司); 磁力搅拌器(金坛市金南仪器制造有限公司); 碱式滴定管; 毛细玻管; 5 mL EP 管; 酚酞指示剂、0.02 mol · L<sup>-1</sup> NaOH 溶液、0.05 mol · L<sup>-1</sup> 盐酸溶液、乌拉坦等。

### 1.2 方 法

**1.2.1 实验分组与造模** 将 60 只健康 SD 大鼠随机均分为空白组、模型对照组、阳性组、赤芍总苷(600, 300, 100 mg · kg<sup>-1</sup>) 组。采用 Shay - 大鼠幽门结扎法<sup>[7]</sup>, 即各实验组按 10 mL · kg<sup>-1</sup> 容积 ig 给予相应药物, 正常对照组和溃疡模型组 ig 同容积的 10% 吐温-80 溶液, 阳性组 ig 同容积的奥美拉唑混悬液(5 mg · kg<sup>-1</sup>), 每天 1 次, 共 7 d, 最后 1 次给药完毕后各组大鼠术前禁食不禁水 48 h, 将各组大鼠在麻醉状态下打开大鼠的腹腔, 暴露胃, 除空白组大鼠外, 均在幽门下穿线将幽门结扎。结扎后各组大鼠均经十二指肠注射药液 1 次, 正常对照组和溃疡模型对照组注射同等容积的 10% 吐温-80 溶液, 然后缝合腹壁切口, 常规消毒, 放回饲养笼, 禁食水, 6 h 后打开腹腔结扎贲门, 股动脉取血后处死各组大鼠。

**1.2.2 实验指标测定** 打开大鼠腹腔, 将胃取出, 沿胃大弯侧剪开后展开倾出胃内容物于刻度离心管中, 将收集的胃液于 1 500 r · min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 测定上清液体积。

采用滴定法测定胃液总酸度: ①取清晰胃液 1 mL 置三角烧瓶中, 加入酚酞指示剂 2 滴; ②用滴定

管慢慢用 0.02 mol · L<sup>-1</sup> NaOH 滴定, 同时不断摇动至胃液转为微红色 2 s 内不退, 即为总酸度滴定终点。③结果计算: 总酸度(mEq · L<sup>-1</sup>) = 滴定消耗的 NaOH 溶液的毫升数 × 10; (注: 酚酞指示剂: 取酚酞 1.0 g 溶于 100 mL 95% 乙醇中, 配成 1% 酚酞溶液)

采用改良 Mett 氏法<sup>[8]</sup>测定胃液胃蛋白酶活性: 取胃液 1 mL 放于 50 mL 的三角烧瓶中, 加 0.05 mol · L<sup>-1</sup> 盐酸溶液 15 mL 摇匀, 放进蛋白管两根, 塞好瓶口, 在 37 °C 恒温水浴装置中孵育 24 h, 取出蛋白管, 用游标卡尺测量蛋白管两端透明部分的长度, 以两端之值求其平均值。胃蛋白酶活性单位 = 平均值<sup>2</sup> × 16。

将接有大鼠股动脉血液的 EP 管静置 30 min 后, 3 000 r · min<sup>-1</sup> 离心 15 min, 取上清液 -20 °C 下保存, 测定大鼠血清中一氧化氮(NO, 硝酸还原酶法)、超氧化物歧化酶(SOD, 羟氨法)、丙二醛(MDA, 硫代巴比妥酸法), 操作严格按照说明书进行。

**1.2.3 数据处理** 采用 SPSS 13.0 统计软件, 所有实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 对各组数据进行 Oneway-ANOVA 分析。

## 2 结 果

**2.1 对胃液量、胃液总酸度和胃蛋白酶活性的影响**  
赤芍总苷高剂量组对幽门结扎型胃溃疡胃液量、总酸度及胃蛋白酶活性均表现出抑制作用, 与模型对照组相比有显著性差异, 赤芍总苷中、低剂量组无明显作用, 结果见表 1。

**2.2 对血清 NO, SOD, MDA 的影响的影响**

赤芍总苷高剂量组明显增加幽门结扎型胃溃疡大鼠血清 NO 含量及 SOD 活性, 且抑制 MDA 含量, 与模型对照组相比呈显著性差异( $P < 0.05$ ); 赤芍总苷中剂量组与模型对照组比较 NO 含量、SOD 活性表现出显著性差异( $P < 0.05$ ), 结果见表 2。

## 3 讨 论

胃溃疡是一种病程长、复发率高的疾病, 现代药物治疗很难根治。中医认为“不通则痛”, 中焦气虚、气滞等均可导致血瘀, “胃痛久而屡发, 必有凝痰聚瘀”(《临证指南医案》), 故溃疡病反复发作, “气滞血瘀”是其发病的重要机制之一。

现代研究表明<sup>[9-10]</sup>, 胃黏膜微循环特点与溃疡病好发部位密切相关, 黏膜血流量减少或供血不足导致微循环障碍使局部黏膜组织失去气血濡养, 营

养代谢障碍,黏膜防御因子减弱,使胃和十二指肠黏膜发生溃疡,NO 作为一种舒血管因子,具有增加黏膜血流量的作用;氧自由基、脂质过氧化代谢产物在

急性胃黏膜病变和消化性溃疡的发病中有重要作用,因此 SOD 活力和 MDA 含量高低间接反映了机体清除氧自由基的能力。

表 1 赤芍总苷对大鼠幽门结扎型胃溃疡模型胃液量、胃液总酸度和胃蛋白酶活性的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	给药剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	胃液量/mL	胃液总酸度/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	胃蛋白酶活性/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$
空白	—	1.92 ± 0.33 <sup>1)</sup>	39.44 ± 3.48 <sup>1)</sup>	112.6 ± 9.82 <sup>2)</sup>
模型对照	—	9.55 ± 1.58	62.34 ± 7.32	255.8 ± 18.6
奥美拉唑	5	4.26 ± 0.46 <sup>1)</sup>	36.46 ± 2.36 <sup>2)</sup>	150.4 ± 8.52 <sup>2)</sup>
赤芍总苷	600	5.86 ± 1.25 <sup>1)</sup>	44.25 ± 5.46 <sup>2)</sup>	174.3 ± 10.2 <sup>2)</sup>
	300	7.93 ± 1.25	57.42 ± 6.34	206.4 ± 16.4
	100	8.35 ± 1.24	59.26 ± 7.05	238.2 ± 12.5

注:与模型对照组相比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (下同)。

表 2 赤芍总苷对幽门结扎型胃溃疡模型大鼠血清 NO, SOD, MDA 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	给药剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	NO / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	SOD/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	MDA/ $\text{nmol} \cdot \text{mL}^{-1}$
空白	—	32.8 ± 5.32 <sup>1)</sup>	206 ± 30.2 <sup>1)</sup>	15.3 ± 5.28 <sup>1)</sup>
模型对照	—	12.4 ± 3.26	149 ± 18.6	30.8 ± 7.56
奥美拉唑	5	29.4 ± 5.12 <sup>1)</sup>	185 ± 12.6 <sup>1)</sup>	17.8 ± 5.38 <sup>1)</sup>
赤芍总苷	600	26.3 ± 6.25 <sup>1)</sup>	174 ± 13.4 <sup>1)</sup>	21.2 ± 4.28 <sup>1)</sup>
	300	23.2 ± 4.35 <sup>1)</sup>	170 ± 18.5 <sup>1)</sup>	25.9 ± 5.24
	100	15.7 ± 6.38	155 ± 16.4	27.3 ± 6.16

赤芍行气散瘀镇痛,“气畅则瘀化”,且前期研究发现赤芍总苷可促进胃肠平滑肌运动,故赤芍可改善胃黏膜的缺血状态,增强胃部微循环,适宜于胃溃疡疾病的治疗。该研究从多角度观察赤芍总苷对大鼠幽门结扎型胃溃疡的保护作用,以提示我们赤芍总苷实现抗胃溃疡的作用环节。实验结果表明,赤芍总苷高剂量可抑制幽门结扎型胃溃疡大鼠胃液量、总酸度及胃蛋白酶活性,且能明显增加大鼠血清中 NO 含量,提高血清中 SOD 活性并降低 MDA 含量,说明赤芍总苷抗幽门结扎型胃溃疡的作用是通过减少胃酸分泌、增加胃部血流量和清除氧自由基的能力实现的。

研究提示,赤芍总苷抗溃疡作用明显,故开发以赤芍总苷作为原料的抗溃疡制剂,有可能改善西药治疗“治标不治本”的不足,从而降低溃疡病复发率,减少不良反应。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京:化学工业出版社,2005:109.  
[2] 刘芬,谢慧臣,杨强. 健脾汤对实验性大鼠胃溃疡的

治疗作用及其抗强的松再损伤的实验研究[J]. 深圳中西医结合杂志,2008,18(5):275.  
[3] 王淑杰,刘启泉,齐媛,等. 胃舒冲剂治疗消化性溃疡的实验研究[J]. 河北医学,2007,13(8):897.  
[4] 魏晓伟. 用于治疗胃溃疡的中药及其制备工艺[P]. 中国:CN101543606,2009.09.30.  
[5] 徐先祥,夏伦祝,高家荣,等. 黄芪总苷和赤芍总苷协同抗血小板作用研究[J]. 中药材,2002,25(9):653.  
[6] 莫晓燕,黄海霞,洪喻,等. 赤芍总苷对培养乳鼠心肌细胞损伤的抗氧化作用[J]. 中国药理学通报,2004,20(10):1119.  
[7] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海:上海科技出版社,2006:459.  
[8] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:430.  
[9] Zhu M, Lew T H, Luk C T. Gastric protective effect of *Leontodon edodes* against ethanol-induced ulceration[J]. *Fitoterapia*, 1997,68:537.  
[10] 李铁,张席锦. 氧自由基在应激性胃溃疡中的发病学意义[J]. 生理学报,1993,45(3):286.

[责任编辑 聂淑琴]