

爽胃片对胆汁返流胃炎大鼠胃液胆酸 及胃泌素的影响

刘维明*, 孙 杨, 李秀丽, 刘相花
(山东省济南市中医医院, 山东 济南 250012)

[摘要] 目的: 观察爽胃片对大鼠胃液胆酸(CG)及胃泌素(GAS)的作用。方法: 以胃肠吻合合法建立返流性胃炎大鼠模型, 实验设正常对照组、模型组、爽胃片小剂量组、大剂量组、吗叮啉组, 观察药物对返流胃炎大鼠胃液量、pH值、胆酸、血清胃泌素及胃溃疡面积的影响。结果: 爽胃片能明显减少胃液量, 改善胃液pH值, 降低胃蛋白酶活性; 可调整胃肠运动功能, 防止胆汁逆流, 降低胆酸(CG)含量, 调整胃泌素(GAS)含量, 爽胃片能明显减轻实验性大鼠胃黏膜的炎细胞浸润, 改善胃黏膜微环境, 促进黏膜充血、水肿、溃疡等损伤的修复。结论: 爽胃片对胆汁返流性胃炎有明显的治疗作用。

[关键词] 爽胃片; 胆汁返流性胃炎; 胃液胆酸; 胃泌素

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2007)03-0053-03

爽胃片为临床治疗胆汁返流性胃炎的有效药物, 我院消化内科总结多年临床经验, 从疏肝理气、和胃降逆、清热开郁入手, 取得较好疗效。我们采用大鼠胃肠吻合合法, 建立实验性胆汁返流性胃炎模型, 观察爽胃片治疗作用。

1 实验材料

1.1 动物 Wistar大鼠, SPF级, 由山东大学试验动物中心提供。合格证号: SCXK(鲁)20030004。

1.2 药物试剂 爽胃片全方由柴胡10g, 白芍10g, 黄连9g, 炒枳壳15g, 香附10g, 吴茱萸3g, 郁金10g, 陈皮10g, 延胡索10g, 川楝子10g组成, 为棕黄色片状制剂, 由山东省济南市中医医院制剂室生产。制备工艺为: 以上述10味中药, 取柴胡、香附、陈皮、枳壳(炒)、郁金, 提取挥发油, 加 β -环糊精包结备用。蒸馏后的水溶液另器收集; 药渣加8倍量水煎煮两次, 每次1h, 合并煎液, 滤过, 滤液与蒸馏后的水溶液合并, 浓缩至相对浓度为1.05~1.10, 加95%乙醇, 使含醇量达65%, 冷藏过夜, 滤过, 取上清液, 回收乙醇, 浓缩至相对密度为1.30~1.35(50℃)的清膏。白芍、黄连、吴茱萸、延胡索、川楝子5味药粉碎

为细粉, 将清膏和挥发油的 β -环糊精包结物, 加入细粉中, 混匀, 制成颗粒, 干燥, 整粒, 压片即得。阳性对照药吗叮啉: 西安杨森制药有限公司, 批号: 040305488。冰醋酸: 淄博化学试剂厂生产, 批号: 20040506。胃泌素放射免疫试剂盒: 北京北方生物技术研究所生产, 批号: 040820。胆酸: Fluka生产。糠醛: 天津大茂化学试剂厂, 批号: 20030411。硫酸: 信阳市化学试剂厂, 批号: 20030213。

1.3 仪器 FJ-2021型 γ 放射免疫计数器, 国营二六二厂。离心机: LDZ4-0.8北京医用离心机厂。WT/1001型电子天平, 江苏万得公司。WFZ800-D3B型紫外可见分光光度计, 北京瑞利分析仪器公司。JA5003A电子天平: 上海电子天平厂。

2 实验方法

2.1 实验性返流性胃炎模型的建立 健康雄性大鼠50只, 体重220~260g, 无菌条件下腹腔注射戊巴比妥30mg/kg麻醉, 开腹, 暴露胃和空肠上部, 在胃前部开一7~8mm小口, 仔细将胃内容物洗净, 然后在距离幽门5~6cm的空肠也切一同样大小的切口, 将胃部切口与空肠处切口缝合固定, 使胃与空肠相通, 完成吻合术。以生理盐水冲洗腹腔2次, 并用消毒纱布将生理盐水吸干, 分层缝合腹壁层和皮肤, 关闭腹腔。术后禁食1d, 术后3d分组给药。

2.2 动物分组及剂量设计 将造模大鼠随机分成5组, 每组12只(正常对照组10只), 雌雄各半, 分别

[收稿日期] 2006-09-22

[基金项目] 山东省济南市卫生局资助项目(2004066)

[通讯作者] * 刘维明, Tel: 13376419036; E-mail: wmmliu163@sina.com

为(1)正常对照组;(2)模型对照组;(3)阳性药对照组(0.05 g/kg);(4)爽胃片大剂量组(2 g/kg);(5)爽胃片小剂量组(1 g/kg)。给药剂量均为爽胃片提取物量。各组分别以灌胃法给予生理盐水或药物,1次/d,连续6周。

2.3 检测指标

2.3.1 胃液量、pH 值及胃蛋白酶活性的测定 实验方法参照文献^[1]。大鼠连续给药6周后,以戊巴比妥麻醉,开腹,自下腔静脉取血,分离血清。分别结扎贲门、幽门和吻合处肠管,15 min 后将胃取下,沿胃大弯剪开,收取胃液,测定胃液量、pH 值。胃蛋白酶活性的测定采用改良安宋(Anson)法。先将待测的胃液用 0.04 mol/L 的盐酸稀释 50 倍,按要求的步骤进行加样,样品用 722 型分光光度计在 640 nm 处进行比色,读取光密度值,再根据 L-酪氨酸标准曲线求出胃蛋白酶活性。

2.3.2 胃液胆酸及血清胃泌素的测定 实验方法参照文献^[2]。每只大鼠收集全部胃液用蒸馏水定容至 25 mL 过滤后,取 1 mL 滤液加 1% 的糠醛试剂 1 mL,冰浴 5 min,加 45% 硫酸液 13 mL,于 70 °C 水浴 10 min 后,再冰浴 2 min,用紫外可见分光光度计于 620 nm 测定光密度,以胆酸标准品光密度绘制标准曲线,以 1 mL 滤液中胆酸含量计算胃内胆酸总量,胃内胆酸总量(mg) = 胆酸含量(mg)/mL × 25 mL。用放射免疫法测定血清胃泌素含量。

2.3.3 胃溃疡面积的观测 肉眼观察胃粘膜变化,胃窦部取材,测量计算溃疡面积 = $\pi \times (d_1/2) \times (d_2/2)$, π 为圆周率, d_1 、 d_2 为溃疡面的最大纵径和最大横径。

2.4 统计学方法 所有结果按 SPSS 8.0 统计软件包作 *t* 检验处理。

3 实验结果

3.1 对胃液量、pH 及胃蛋白酶活性的影响 从表 1 可见,爽胃片可降低胃液量(其中大剂量组 $P < 0.05$);降低胃液 pH ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),胃蛋白酶活性变化不明显。

表 1 爽胃片对实验性返流性胃炎大鼠胃液量、pH 值的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	动物数	胃液量(mL)	酸度(pH 值)	胃蛋白酶活性(ug/mL/min)
正常对照组	-	10	3.97 ± 0.46	3.3 ± 0.4	0.99 ± 0.11
模型组	-	12	5.25 ± 0.51	6.2 ± 1.2	1.29 ± 0.22
爽胃片小剂量组	1	12	4.12 ± 0.43	5.3 ± 0.78 ¹⁾	1.15 ± 0.21
爽胃片大剂量组	2	12	3.36 ± 0.24 ¹⁾	4.7 ± 0.45 ²⁾	1.08 ± 0.17
吗叮啉组	0.05	12	4.17 ± 0.61	5.1 ± 1.1 ¹⁾	1.20 ± 0.17

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

3.2 对胃液胆酸及血清胃泌素含量的影响 从表 2 可见,爽胃片可降低胃液胆酸含量,提高胃泌素含量(大剂量组 $P < 0.05$)。

表 2 爽胃片对实验性返流性胃炎大鼠胃液胆酸、血清胃泌素的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	动物数	胃液胆酸含量(mg)	血清胃泌素含量(pg/mL)
正常对照组	-	10	0.072 ± 0.06	69.3 ± 20.4
模型组	-	12	0.261 ± 0.17	39.2 ± 23.2
爽胃片小剂量组	1	12	0.123 ± 0.11	46.2 ± 18.9
爽胃片大剂量组	2	12	0.107 ± 0.12 ¹⁾	59.7 ± 22.1 ¹⁾
吗叮啉组	0.05	12	0.212 ± 0.16	48.9 ± 15.7

3.3 对胃溃疡面积的影响 从表 3 可见,爽胃片大小剂量组均可使胃溃疡面积明显缩小($P < 0.01$)。

表 3 爽胃片对实验性返流性胃炎大鼠胃溃疡面积的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量(g/kg)	溃疡面积(mm ²)	抑制率(%)
模型组	-	5.69 ± 0.95	-
爽胃片小剂量组	1	3.35 ± 0.42 ²⁾	41.1
爽胃片大剂量组	2	2.52 ± 0.23 ²⁾	55.7
吗叮啉组	0.05	3.68 ± 0.31 ²⁾	35.3

3.4 病理学检查 正常组大鼠胃粘膜表面平整光滑,呈粉红色有光泽,镜下未见炎细胞浸润、粘膜变性的病理学改变。模型组所有大鼠胃粘膜充血、水肿,镜下可见胃窦部弥散性炎细胞浸润,胃溃疡面较大,爽胃片大剂量组能使浸润明显减轻,能明显减轻胃粘膜充血、水肿等病理变化,爽胃片小剂量组、吗叮啉组对上述病理变化均有不同程度的改善作用,结果介于模型组与大剂量组之间。

3 讨论

胆汁返流性胃炎(BRG)是由于慢性胃、十二指肠炎症、消化性溃疡、胆道疾病、吸烟及精神神经因素导致胃幽门功能失调、紊乱或胃部分切除术后将幽门直接切除,均可使胆汁、胰液、十二指肠液等碱性十二指肠内容物反流入胃,破坏胃黏膜屏障,使之充血、水肿、糜烂溃疡,甚至萎缩肠化、癌变。属祖国医学“胃脘痛”、“呕苦”、“胆瘕”等范畴,多由肝失疏泄、横犯胃腑、胆胃郁热、胆汁逆流而发病,故其主要病机为胆胃郁热、疏降失常,治以疏肝和胃、畅胆降逆、清热开郁为大法,爽胃片正是本此而立。

爽胃片由柴胡、白芍、黄连、枳壳、香附、吴茱萸、郁金、陈皮、延胡索、川楝子组成。方中柴胡、白芍为君药,柴胡,为疏肝利胆要药,善解肝郁诸症,又可清肝胆之热,现代药理研究证实柴胡能抑制胃酸分泌,改善胃液 pH 值,减弱胃蛋白酶活性,其成分柴胡多

糖对机体免疫力有明显增强作用^[5]。白芍功用养血敛阴,柔肝止痛,平抑肝阳,现代药理证实,白芍中的芍药总甙能抑制平滑肌痉挛,具解痉镇痛作用,并可预防消化性溃疡的发生^[6]。白芍与柴胡配伍,二药相配为君,共奏疏肝畅胆,清热开郁之功。柴胡、白芍均为四逆散主药,现代药理实验证实四逆散可增强胃排空能力,提高大鼠离体胃条的兴奋性和胃运动频率,并可促进胃壁平滑肌组织的收缩^[7]。黄连、枳壳、香附共为臣药,黄连可泻心胃肝胆之火,又可燥胃肠积滞之湿热,用于胃热呕吐逆及湿热诸证,现代药理证实黄连具利胆、抑制胃酸分泌,抗溃疡、抗幽门螺杆菌作用^[8];枳壳是为行气宽中除胀之要药;香附主疏肝理气,行气止痛,善疏肝解郁,调理气机,以上三药相伍,即能增强君药柴胡疏肝畅胆,清泻肝胆郁热之力,又能调理中焦脾胃气机,使脾升胃降,胆清胃和。吴茱萸主疏肝下气,散寒止痛,现代药理证实降逆止呕名方左金丸能够抑制肠平滑肌自发运动及强直性收缩,具保护胃肠粘膜,抗炎镇静作用^[9]。郁金即可疏肝利胆,又可清泄肝胆郁热,陈皮,善治脾胃气滞湿阻之脘腹胀满,呕吐逆,更可助枳壳辛开苦降,使其行气宽中消胀之力倍增。川楝子与延胡索配伍,即金铃子散,能疏肝利胆,泄肝火,畅血行,止疼痛,为治气郁血滞诸痛要方,二药共佐白芍柔肝止痛之功。

药效学实验证实,爽胃片能明显减少胃液量,改

善胃液 pH 值,降低胆酸 CG,调整胃泌素 GAS 含量;能够加速胃的排空,防止胆汁逆流;可减轻胃黏膜炎性细胞浸润,改善胃黏膜微环境,促使组织修复,达到整体调节,标本兼治的目的。本实验为爽胃片的临床作用提供了可靠的药效学依据。

[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, 2000. 877.
- [2] 侯家玉, 赵风志, 洪婴, 等. 三种方剂水煎液对大鼠试验性返流性胃炎保护作用的研究[J]. 中国中药杂志, 1992, 17(11): 682-686.
- [3] 中华人民共和国卫生部药政局. 中药新药研究指南(药学 药理学 毒理学)[M], 1993.
- [4] 齐洪军, 胡曼著, 孙桂菊. 中药对胃粘膜保护作用的试验研究进展[J]. 东南大学学报, 2003, 22(2): 129-132.
- [5] 刘晓斌, 高燕. 北柴胡提取组分对小鼠淋巴细胞活性的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2002, 18(6): 600.
- [6] 孙秀梅, 张兆旺, 等. 白芍不同炮制品的成分分析及对离体兔肠活动的影响[J]. 中国中药杂志, 1990, 15(6): 344.
- [7] 彭成, 张磊. 四逆散治疗功能性消化不良的实验研究[J]. 成都中医药大学学报, 1999, 22(1): 39.
- [8] 黄黎, 叶文华, 等. 黄芩汤及其组成药物药理作用的初步研究[J]. 中国中药杂志, 1990, 15(2): 115.
- [9] 马清钧, 王淑玲. 临床实用中药学[M]. 江西: 江西科学技术出版社, 2002.