

• 综述 •

中药抗非甾体抗炎药胃粘膜损伤实验研究进展

杨同广¹, 许鑫梅²

(1 广州中医药大学, 广东 广州 510405; 2 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405)

摘要: 综述近年中药实验研究抗非甾体抗炎药胃粘膜损伤主要是通过促进胃粘膜前列腺素合成、抗自由基损伤、增强胃粘液-碳酸氢盐屏障、改善胃粘膜上皮功能、改善胃粘膜血流和微循环、抗胃酸及胃蛋白酶等途径起作用。研究的中药以益气健脾药最多, 还有活血化瘀、清热解毒及滋阴生津类中药。认为需进一步研究中药的胃粘膜保护作用是否与调节环氧合酶有关联性。

关键词: 胃粘膜损伤; 非甾体抗炎药; 中药; 实验研究

中图分类号: R284.4 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2004)02-0062-04

Experimental Progresses in Suppressive Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory in Chinese Materia Medica on Gastric Mucosal Damage

YANG Tong-guang¹, XU Xin-mei²

(1. Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. The first Clinical College, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

Abstract: To summarize the recent experimental studies on the protection of the traditional Chinese for treating the damage of gastric mucosa with Non-steroidal anti-inflammatory drugs: The mechanism includes promoting the prostaglandin synthesis of gastric mucosa, suppressing the damage of free radical, reinforcing the gastric mucus-bicarbonate barrier, ameliorating the gastric mucosal epithelia function, ameliorating gastric mucosal blood flow and microcirculation, inhibiting gastric acid and pepsin. Most of the traditional Chinese materia medica are YI QI JIAN PI, others are HUO XUE HUA YU, QING RE JIE DU and ZI YIN SHENG JIN. More research is needed to clarify the relevance of protection of gastric mucosa and regulation of cyclooxygenase.

Key words: gastric mucosal damage; non-steroidal anti-inflammatory drugs; Chinese materia medica; experimental study

非甾体类抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) 具有抗炎、止痛、解热等作用, 临床应用广泛, 有报道估计全世界每天有超过 3000 万人服用 NSAIDs, 其中 60 岁以上的患者约占 40%^[1]。在我国 NSAIDs 在药品生产中仅次于抗感染药物^[2]。但 NSAIDs 是不良反应较多的一大类药物, 尤其是长期应用时, 不良反应发生率更高, 其中最常见的是其对胃肠道的损害^[3], NSAIDs 可引起消化不良、胃肠道粘膜糜烂、消化性溃疡和出血或穿孔, 甚至因此而危及生命, 是临床常见的胃粘膜损伤致病原因之一。近年来, 国内学者开展了较多中药抗非甾体抗炎药胃粘膜损伤的实验研究, 探讨中药保护胃粘膜的作用途径, 取得了不少实质性的进展, 现综述如下。

1 中药抗非甾体抗炎药胃粘膜损伤作用机制

1.1 促进胃粘膜前列腺素 (prostaglandins, PGs) 合成 NSAIDs

能抑制环氧合酶的活性, 减少内源性 PGs 的合成, 造成胃粘膜损害。研究发现, 中药能提高胃粘膜 PGs 或其产物的含量, 起到胃粘膜细胞保护作用。刘良等^[4]发现党参提取物 VII~II 能明显提高正常大鼠胃组织内前列腺素 E₂ (PGE₂) 含量, 使 PGE₂/前列腺素 F_{2a} (PGF_{2a}) 比值增大; 对前列环素 (PGI₂) 和血栓素 A₂ (TXA₂) 含量有一定的降低作用, 以 TXA₂ 降低为显著, 使 PGI₂/TXA₂ 比值增大, 认为党参提取物 VII~II 可能是通过影响从环内过氧化物到各种亚型的 PG 合成环节而发挥保护胃粘膜损伤的作用。李桂等^[5]报道胃康胶囊 (黄连、蒲公英、吴茱萸、白芨等) 对消炎痛引起的大鼠胃粘膜损伤有保护作用, 能升高消炎痛急性胃粘膜损伤大鼠血液中前列腺环素 (PGI₂)、表皮生长因子 (EGF) 的含量, 降低血小板活化因子 (PAF)、肿瘤坏死因子- α 的含量, 进一步推测胃康胶囊的胃粘膜保护作用是通过刺激胃粘膜合成和释放 PGE₂ 来实现的。周兰等^[6-7]报道养胃散 (干姜、丹参、党参、石斛、炙甘草、九里香、山楂等) 能明显减轻消炎痛引发的胃粘膜损伤

和炎症反应,其增强胃粘膜屏障功能的机制之一是能明显增加消炎痛损伤后胃肠粘膜中的 PG、生长抑素(SS)、胃动素(MTL)的含量。王长洪等^[8-9]用复方黄芪汤(黄芪、蒲公英、地丁、百合、乌药、丹参、白芍、甘草)可阻止消炎痛诱导的大鼠胃粘膜前列腺素 E₂(PGE₂)的下降和血栓素 A₂(TXA₂)的升高,改善 PGE₂/TXA₂ 比例,同时将该方用于临床治疗消化性溃疡和糜烂性胃炎,发现服药 4 周后,患者胃粘膜 PGE₂ 和 PGE₁ 明显提高, TXA₂ 则明显下降,与动物试验结果一致。

1.2 抗自由基损伤 NSAIDs 可使胃粘膜局部产生氧自由基,引起血管内皮细胞损伤,进而发生胃粘膜损害。许多中药对氧自由基引起的胃粘膜损伤有良好的保护作用。王晶等^[10]发现中药复方胃舒颗粒(百合、乌药、枳实、虎杖)对消炎痛诱导的大鼠胃粘膜损伤具有明显的保护作用,机制为抗脂质过氧化及增加还原型谷胱甘肽含量和谷胱甘肽过氧化物酶活性,而对胃液分泌及胃壁结合动液含量无明显影响。李振彬等^[11]报道和平散(潞党参、五味子、陈皮等)可明显提高消炎痛所致胃粘膜损伤大鼠血清和胃组织的超氧化物歧化酶(SOD)活力,降低丙二醛(MDA)含量,和平散对 NSAIDs 消化道损伤保护作用可能与抗氧化损伤有关。王桂英等^[12-13]报道分别用白花蛇舌草、虎杖都可明显提高消炎痛所致胃溃疡大鼠血清和胃组织 SOD 活力,降低 MDA 含量,提示其作用机制与抗氧化有关。张大振等^[14]报道胃痛灵汤(当归、炒白芍药、蒲公英、白及、木香、炙甘草)有显著的抗胃黏膜损伤作用,使消炎痛致胃黏膜损伤的昼夜节律性消失,且可明显提高胃组织和血清中的 SOD 活性,降低 MDA 含量,且对节律有调整作用。

1.3 增强胃粘液-碳酸氢盐屏障 NSAIDs 不仅抑制粘液-碳酸氢盐的分泌,还抑制粘液的合成,削弱粘液-碳酸氢盐屏障来造成胃粘膜损害。有研究证明中药及其有效成分能增强胃粘液-碳酸氢盐屏障的作用。王汝俊等^[15]发现补中益气汤水煎剂能增加正常大鼠和消炎痛损伤大鼠的胃壁结合粘液含量。洪纓等^[16]报道小柴胡汤及香砂六君子汤十二指肠给药可显著增加大鼠胃壁结合阿利新蓝量,显示促进胃粘液分泌作用,认为小柴胡汤及香砂六君子汤增加胃粘液分泌作用可能是其胃粘膜保护作用机制之一。韩朴生等^[17]发现党参提取物对大鼠基础胃酸分泌有明显的抑制作用,并可对抗阿司匹林引起的胃液中 H⁺ 浓度下降, K⁺ 浓度升高,使 H⁺/Na⁺ 比值明显升高。

1.4 改善胃粘膜上皮功能 NSAIDs 可通过影响胃粘膜上皮细胞的疏水性及胃粘膜上皮细胞增生来造成胃粘膜损害。有不少研究表明中药能改善胃粘膜上皮功能而保护 NSAIDs 所致胃粘膜损害。张永锋等^[18]发现补中益气汤可拮抗消炎痛所致的大鼠胃粘膜内 cAMP 的下降,激活被抑制的胃粘膜 Na⁺, K⁺, Mg²⁺ - ATP 酶的作用,对维持胃粘膜细胞正常的能量代谢和功能有一定意义。谢海青等^[19]用香砂六君子汤防治水杨酸钠诱导的大鼠胃粘膜损伤,发现其能保护浅层上皮细胞,使深层腺体免受损害。王付等^[20]报道加味黄连汤对阿司匹林引起的大鼠胃粘膜损伤起到明显的保护作用,机制之

一是能促进粘膜上皮细胞再生和修复,促进“碱潮”的形成,缓冲 H⁺。陈永祥等^[21]发现一贯煎对小鼠消炎痛性胃溃疡的抑制率达 67%,光镜下所见胃粘膜损伤较轻,并能促进胃粘膜修复及上皮再生。

1.5 改善胃粘膜血流和微循环 NSAIDs 可改变胃粘膜的血流引起胃粘膜损伤,而中药能改善胃粘膜血流和微循环。周平等^[22]发现丹参提取物 F 能促进大量乙酸-消炎痛胃溃疡的愈合,溃疡边缘胃粘膜血流量较对照组和甲氧咪瓜组明显增加。王长洪等^[23]报道蒲黄解毒汤对吲哚美辛或利血平所致大鼠急性胃粘膜损伤有明显保护作用,其机理在于增加胃粘膜血流量,提高胃粘膜屏障功能。王付等^[20]报道加味黄连汤对阿司匹林引起的大鼠胃粘膜损伤起到明显的保护作用,机制之一是具有增强胃粘膜的微循环,促进胃粘膜血流量,改善胃粘膜营养等作用。

1.6 抗胃酸、胃蛋白酶 胃酸和胃蛋白酶是胃粘膜的攻击因素,中药有减少胃酸分泌,降低胃蛋白酶活性而抗非甾体抗炎药胃粘膜损伤的作用。蔡英姬等^[24]发现芪术胃安冲剂(关苍术、黄芪、党参、元胡等)对大鼠消炎痛胃溃疡有明显的对抗作用,降低胃液中游离酸、总酸和胃蛋白酶活性;电镜下观察空白对照组主细胞与壁细胞的分泌较芪术胃安冲剂组明显亢进。赵明宏等^[25]报道安胃微丸(海螵蛸、白矾、延胡索等)对消炎痛引起的小鼠药物性胃溃疡有显著的抑制作用,并能明显抑制胃酸及胃蛋白酶活性。陈万琼等^[26]报道真人养脏汤对消炎痛性溃疡有明显的抑制和保护作用,其作用机理是中和胃酸,抑制胃蛋白酶活性,减少胃液对蛋白质的消化,降低胃酸对溃疡面的刺激,抑制溃疡的发生,促进溃疡口的愈合。白音夫等^[27]报道苦参碱对消炎痛引起的大鼠胃粘膜损伤有明显的保护作用,可能是苦参碱直接中和和外源性盐酸和胃酸及镇静作用的结果。

1.7 其它 宋建平^[28]发现柏叶汤对消炎痛造成的小鼠脾胃虚寒胃出血模型的作用,发现其可增加血清去甲肾上腺素(NE)及多巴胺(DA)的含量,提示柏叶汤有增强交感——肾上腺髓质系统功能的作用,交感神经兴奋对抑制胃肠运动,既可减轻胃出血部位的机械损伤,又可减轻泄泻,其缩血管作用则有助于止血。张黎利等^[29]报道平溃散(绞股蓝、沙棘、黄柏等)可显著对抗消炎痛加乙醇所致小鼠胃溃疡,其效果类似雷尼替丁。作用机理是在溃疡面形成保护膜,抑制幽门螺杆菌,制酸等。

2 评述与展望

综合近年来的文献发现,中药抗非甾体抗炎药胃粘膜损伤主要是通过促进胃粘膜 PG 合成、增强胃粘液-碳酸氢盐屏障、改善胃粘膜上皮功能、改善胃粘膜血流和微循环及抗自由基损伤等途径起作用。实验研究所选用的中药有:(1)单味中药,如党参、白花蛇舌草、虎杖等。(2)中药有效成分,如党参提取物、丹参提取物、苦参碱等。(3)古方,如补中益气汤、香砂六君子汤、黄连汤、一贯煎、柏叶汤、真人养脏汤等。(4)自拟复方,如胃康胶囊、养胃散、复方黄芪汤、胃舒颗粒、和平散、胃痛灵汤、仓脂颗粒、和平散、平溃散等。分析众

方药的组成发现,其中以益气健脾类中药最多,其他研究较多的有活血化瘀、清热解毒及滋阴生津类中药。多数研究的深度还嫌不够,在胃粘膜保护机制研究方面多数仍在细胞水平,缺乏分子水平的研究,这些都有待于进一步深入。不少实验研究与临床实际差距较大,只重视局部的药效和药理作用,很少结合中医辨证论治的特色,导致实验研究结果难于运用于临床实践。故需在总结中药抗非甾体抗炎药胃粘膜损伤已取得成果的基础上,实验研究与临床研究相结合,为中药临床治疗非甾体抗炎药胃粘膜损伤提供理论基础和新方法,更好地防治胃粘膜损伤疾病。中药抗非甾体抗炎药胃粘膜损伤的研究已取得了实质性的进展,这不仅充实了中医学理论,更具有临床实际意义和发展前景。它为解释中医学治疗胃粘膜疾病提供了理论依据,为研究抗溃疡复发提供了新的途径,更为开发胃粘膜保护剂提供了良好的理论与实践。

目前中药抗非甾体抗炎药胃粘膜损伤研究的趋势是深度逐渐深入,随着对 NSAIDs 作用机理的了解,由细胞水平向分子水平发展。NSAIDs 的抗炎作用和对胃肠道的毒副作用,主要是对花生四烯酸代谢的影响,尤其是对前列腺素合成酶环氧合酶(cyclooxygenase, COX)的抑制所引起,从而影响 PGs 的合成。进一步发现 COX 有 COX-1 和 COX-2 两种异构酶,COX-1 是一种结构酶,又称“看家酶”,在大多数组织中存在,产生 PGs 可保护及调节胃肠道细胞、肾脏及血管的功能。COX-2 则是可诱导的酶,在受损伤或其他刺激情况下可大量增加,通过 COX-2 产生的 PGs 介导炎症,引起疼痛。根据两者的特点可以认为,COX-1 负责基础前列腺素的合成而参与生理过程,抑制 COX-1,胃粘膜合成前列腺素减少,导致粘液分泌减少,胃粘膜屏障受损,粘膜血流下降,细胞修复延迟,引起胃粘膜糜烂、溃疡及出血^[30]。COX-2 负责炎症或其他病理情况下的 PGs 生成,当胃肠粘膜损伤时 COX-2 表达增高,发挥对粘膜的保护作用并参与病变的修复过程,有研究发现选择性 COX-2 抑制剂具有抗炎作用^[31]。NSAIDs 抑制 COX-1 导致胃肠粘膜 PG 合成减少可出现胃肠道毒副作用: NSAIDs 抑制 COX-2 具有抗炎作用。COX 及其产物在正常生理活动和病理过程中有重要的作用,有学者认为,COX 作为药物作用的新靶点有广泛的应用前景^[32]。我们认为,在中药能通过促进胃粘膜 PGs 合成而发挥抗非甾体抗炎药胃粘膜损伤的基础上,进一步探讨中药的胃粘膜保护作用与对环氧合酶的调节是否具有关联性,是急需研究的课题。

参考文献:

[1] Clements PJ, Paulus H E. Nonsteroidal antirheumatic drugs. IN: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, eds. Textbook of rheumatology [M]. 5th ed, Philadelphia: WB Saunders Company Press, 1997. 707-730.
[2] 史丽敏,黄祥,王孝容,等.北京 27 家医院解热镇痛非甾体抗炎药应用情况[J]. 药物流行病学杂志,1999, 8 (1): 23-25.

[3] 陈俊辉,陈韧,孙瑛,等.非甾体抗炎药的胃肠副作用 4417 例临床分析[J]. 中华风湿病杂志,2001, 5(3): 194-196.
[4] 刘良,王建华,侯宁,等.党参及其有效成分抗胃粘膜损伤作用与机制研究——党参提取物 VII—II 对胃组织内前列腺素含量的影响[J]. 中药药理与临床,1990, 6(3): 9-11.
[5] 李桂,蒋福斌,王建增,等.胃康胶囊对消炎痛诱导大鼠胃粘膜损伤血液中相关细胞因子含量的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2003, 11(1): 33-35.
[6] 周兰,孙桂华,宋鸿.中药养胃散对消炎痛损伤的大白鼠胃粘膜的保护作用[J]. 广州医药,2001, 32(6): 9-10.
[7] 孙桂华,黄小让,黄小春,等.中药养胃散对大鼠胃肠粘膜中前列腺素生长抑素胃动素含量的影响[J]. 广州中医药大学学报,2000, 17(4): 330-331.
[8] 王长洪,王艳红,周莹,等.复方黄芪汤对消炎痛损伤胃粘膜的保护作用[J]. 北京中医药大学学报,1994, 17 (1): 66-67.
[9] 王长洪,王艳红,周莹,等.中药对胃粘膜合成前列腺素的临床及实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,1994, 14(9): 528-530.
[10] 王晶,侯家玉,刘衡宽,等.胃舒颗粒对胃粘膜保护作用的实验研究[J]. 北京中医药大学学报,1999, 22(2): 59-62.
[11] 李振彬,王辉,耿丽芬,等.和平散对消炎痛致大鼠胃粘膜损伤的保护作用[J]. 中国医师杂志,2002, 4(10): 1108-1109.
[12] 王桂英,李振彬,石建喜,等.白花蛇舌草对蚓踪美辛所致大鼠胃粘膜损伤的保护作用[J]. 河北中医,2001, 23(1): 70-71.
[13] 王桂英,李振彬,石建喜,等.虎杖对消炎痛致大鼠胃溃疡的保护作用[J]. 河北中医药学报,2001, 16(1): 35-36.
[14] 张大振,石建喜.胃痛灵汤对胃黏膜保护作用的时间节律研究[J]. 河北中医,2002, 24(12): 956-960.
[15] 王汝俊,傅定中,邵庭萌.补中益气汤的药理作用研究——抗胃粘膜损伤作用与机理[J]. 中药药理与临床,1993(2): 5-7.
[16] 洪纓,侯家玉,朱洪滨,等.小柴胡汤及香砂六君子汤对胃粘液-碳酸氢盐屏障功能影响的实验研究[J]. 中药药理与临床,1994(6): 3-5.
[17] 韩朴生,姜名瑛,徐秋萍.党参提取物对大鼠实验性胃溃疡和胃粘膜防御因子的影响[J]. 中药药理与临床,1990, 6(1): 19.
[18] 张永锋,王建华,王汝俊.补中益气汤的药理作用研究——抗胃粘膜损伤机理探讨[J]. 中药药理与临床,1992(8): 1-3.
[19] 谢海青,尹昌金,熊磊.香砂六君子汤抗大鼠胃粘膜损伤并脾气虚症实验研究[J]. 云南中医学院学报,1992, 15(3): 15-17.

- [20] 王付, 尚焱昌, 梁华龙, 等. 加味黄连汤对大鼠实验性胃粘膜损伤的影响及病理组织学改变[J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(3): 34-35.
- [21] 陈永祥, 张洪礼, 靳风云, 等. 一贯煎的药理及化学成分研究[J]. 贵阳中医学院学报, 1999, 21(2): 56-58.
- [22] 周平, 李和泉. 丹参提取物 F 对大鼠乙酸——消炎痛胃溃疡愈合的影响[J]. 中国病理生理杂志, 1997, 13(5): 479-482.
- [23] 王长洪, 周莹, 王艳红, 等. 蒲黄解毒汤治疗急性胃粘膜病变的临床应用及实验研究[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 1995, 3(2): 89.
- [24] 蔡英姬, 金河奎, 任东鲜, 等. 芪术胃安冲剂抗大鼠实验性胃溃疡及作用机理的研究[J]. 中国中医药科技, 2002, 9(6): 341-342.
- [25] 赵明宏, 郭涛, 刘玉兰, 等. 安胃微丸抗胃溃疡作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2002, 19(2): 118-221.
- [26] 陈万琼, 陈古荣. 真人养脏汤抗胃溃疡的实验研究[J]. 中药药理与临床, 1991, 7(2): 8.
- [27] 白音夫, 莫日根. 苦参碱对大鼠实验性胃粘膜损伤的保护作用[J]. 中成药, 1996, 27(12): 729-730.
- [28] 宋建平, 任周新, 崔姗姗, 等. 柏叶汤、泻心汤对脾胃虚寒胃出血模型血清 NE、DA 及 5-HT 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4(2): 57-59.
- [29] 张黎利, 李西宽, 丁宝兴, 等. 平溃散对实验性溃疡模型的影响[J]. 西安医科大学学报, 1994, 15(2): 124.
- [30] Fosslie E. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal system[J]. Ann Clin Lab Sci, 1998, 28: 67-81.
- [31] Shigeta J, Takahashi S, Okabe S. Role of cyclooxygenase-2 in the healing of gastric ulcers in rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 286: 1383-1390.
- [32] 张娟, 汪志军, 胡亚楠, 等. 环氧化酶——药物开发的新靶点[J]. 药学进展, 2002, 26(5): 257-262.