

# 胃疡宁凝胶对大鼠乙酸烧灼型胃溃疡的影响及其机理探讨

李洪梅, 周爱香, 李小芹, 戴柏勇, 康旭亮, 邬洪波, 吴子伦, 贺 蓉  
(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

**摘要:**目的: 研究胃疡宁凝胶对乙酸烧灼型胃溃疡的治疗作用及其对血清胃泌素和血浆前列腺素含量的影响。方法: 将大鼠造模后连续给药治疗 14 天, 处死大鼠, 观察溃疡愈合情况, 检测大鼠血清中胃泌素和血浆中前列腺素的含量。结果: 胃疡宁凝胶对乙酸烧灼型胃溃疡有显著的治疗作用, 可显著降低大鼠血清中胃泌素的含量, 并提高血浆中 6-酮-前列腺素  $F_{1\alpha}$  (6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ ) 的含量。结论: 胃疡宁凝胶对消化性溃疡的治疗作用, 可能是通过降低血清胃泌素含量并提高血浆 6-Keto-PGF $_{1\alpha}$  含量实现的。

**关键词:** 胃疡宁凝胶; 乙酸烧灼型胃溃疡; 胃泌素; 前列腺素

**中图分类号:** R285.5    **文献标识码:** B    **文章编号:** 1005-9903(2005)01-0055-03

中医药治疗消化性溃疡在治愈溃疡的同时, 还对紊乱的消化功能进行调整, 从而提高了溃疡愈合的质量, 具有疗效可靠、复发率低、副作用小等优点。胃疡宁凝胶是由黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi、黄连 *Coptis chinensis* Franch、黄柏 *Phellodendron amurense* Rupr.、栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis. 等中药制成的纯中药制剂, 临床上治疗消化性溃疡已取得较好的疗效, 前期实验研究表明该药对乙醇型、幽门结扎型胃溃疡有良好的预防作用。本实验观察了胃疡宁凝胶对乙酸烧灼型胃溃疡的治疗作用, 并从该药对血清中胃泌素和血浆中前列腺素含量的影响探讨了其可能的作用机理。

## 1 实验材料

**1.1 动物** SD 大鼠, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 合格证号 SCXK(京)2002-0003。

**1.2 药物** 胃疡宁凝胶, 由中国中医研究院中药研究所剂型室提供, 批号: 021015。

**1.3 剂量设计** 人临床用量 30g 生药/天, 按 60 公斤体重计算为 0.5g 生药/kg, 按动物与人公斤等效剂量折算, 大鼠用 2.7g 生药/kg 为中剂量相当于临床等效剂量, 大剂量为中剂量的 2 倍, 小剂量为中剂量的 1/2 倍。

**1.4 试剂** 乙酸, 北京化工厂生产, 批号: 20020817。

胃泌素(Gastrin)放射免疫分析药盒(100T), 北京市福瑞生物工程公司, 批号: 0301; 6-酮-前列腺素  $F_{1\alpha}$  (6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ ) 放射免疫分析药盒(100T), 解放军总医院科技开发中心放免所, 批号: 20021226。

**1.5 仪器** GC-911  $\gamma$  放射免疫计数器, 中国科学技术大学实业总公司提供; 自动脱水机, 日本 Sakura; 切片机, 德国 Leitz; 自动染色机 RSH-100 型, 日本 Sakura; 光学显微镜, 日本 Nikon; 自动照相生物显微镜 BH-2 型, 日本 OLYMPUS。

## 2 试验方法和结果<sup>[1,2]</sup>

取大白鼠 50 只, 随机分为正常对照组, 模型对照组, 胃疡宁凝胶大、中、小剂量组, 每组 10 只, 雌雄各半, 禁食不禁水 24h 后, 乙醚麻醉, 碘酊消毒, 开腹, 暴露胃, 于腺胃部前壁窦体交界处浆膜下注射 10% 乙酸 0.05mL/只, 形成一浆膜下皮丘, 复位胃, 缝合切口, 消毒。术后常规饲养, 次日起各组分别给药, 对照组给予等体积的蒸馏水, 每天 1 次, 连续 14 天, 末次给药后 2h, 股动脉取血于肝素抗凝的抗凝管和非抗凝管各 2mL, 于 4℃离心 3500rpm, 15min, 分离血浆和血清, 用放射免疫法按试剂盒说明书测定血浆中 6-Keto-PGF $_{1\alpha}$  和血清中胃泌素的含量, 结果用均数  $\pm$  标准差表示, 采用组间比较 *t* 检验进行统计学处理, 结果见表 1。将动物处死, 开腹, 结扎幽门和贲门, 取胃, 将胃浸于 10% 甲醛中固定, 进行组织病理学检查, 以测量溃疡面的横径及纵径, 计算溃疡面积, 按 Okabe 法计算溃疡指数。溃疡面积、溃疡指

收稿日期: 2004-01-07

通讯作者: 李洪梅, Tel: (010) 64285181,

E-mail: lihongmei197901@sohu.com

数用均数 ± 标准差表示, 采用组间比较 *t* 检验进行统计学处理, 结果见表 2; 病理分级用秩和检验进行统计学处理, 结果见表 3。

表 1 对乙酸烧灼型胃溃疡大鼠胃泌素和  $\text{G-Ketor-PGF}_{1\alpha}$  的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 (g/kg)	胃泌素 (pg/mL)	$\text{G-Ketor-PGF}_{1\alpha}$ (pg/mL)
模型对照组	—	128.18 ± 58.22	148.03 ± 58.35
正常对照组	—	40.28 ± 13.23 <sup>2)</sup>	268.58 ± 82.03 <sup>2)</sup>
胃疡宁凝胶	5.40	76.04 ± 10.93 <sup>1)</sup>	208.73 ± 63.95 <sup>1)</sup>
	2.70	71.19 ± 24.34 <sup>1)</sup>	188.46 ± 45.97
	1.35	78.65 ± 19.80 <sup>1)</sup>	194.31 ± 73.76

注: 与模型对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

表 2 对乙酸烧灼型大鼠胃溃疡的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 (g/kg)	溃疡面积 (mm <sup>2</sup> )	溃疡指数
模型对照组	—	34.9 ± 16.30	3.3 ± 1.25
胃疡宁凝胶	5.40	19.6 ± 9.45 <sup>1)</sup>	2.2 ± 0.79 <sup>1)</sup>
	2.70	19.7 ± 12.20 <sup>1)</sup>	2.1 ± 0.99 <sup>1)</sup>
	1.35	23.9 ± 9.42	2.3 ± 0.95

表 3 对乙酸烧灼型大鼠胃溃疡病理改变的影响 ( $n = 10$ )

剂量 (g/kg)	胃溃疡病理分级				H	
	1	2	3	4		
模型对照组	0	5	3	2		
胃疡宁凝胶	5.40	4	6	0	0	H = 70.0 <sup>2)</sup>
	2.70	5	5	0	0	H = 67.5 <sup>2)</sup>
	1.35	4	4	2	0	H = 78.0 <sup>1)</sup>

注: 与模型对照组比较 H.01 = 71, H.05 = 78, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

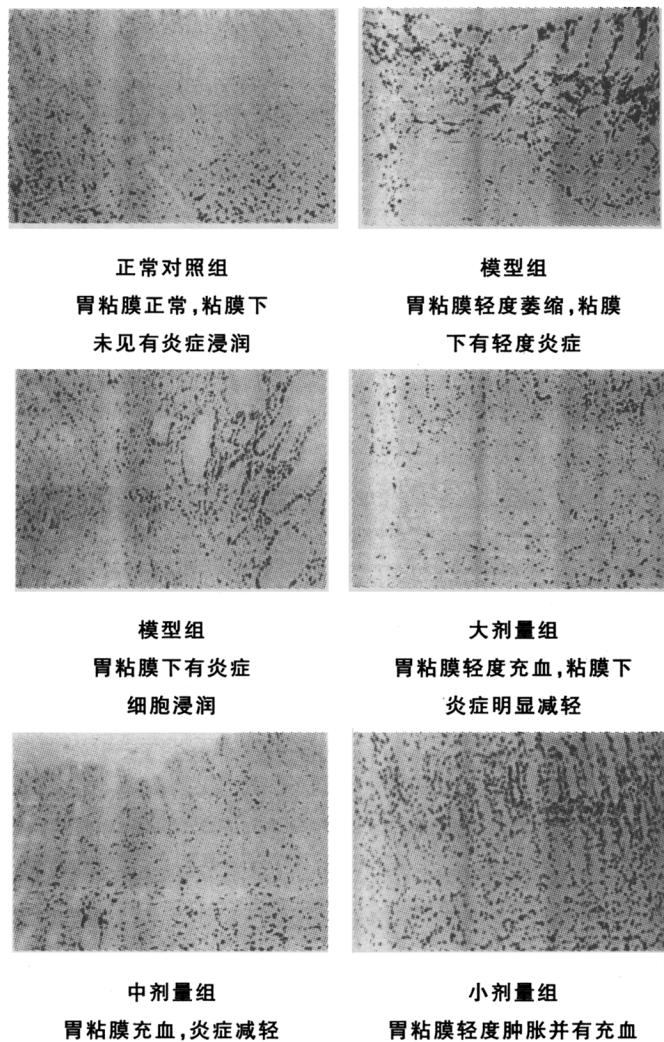
溃疡面积  $S = \pi \times d_1 \times d_2 \times 1/4$  ( $\pi$  为圆周率,  $d_1$ 、 $d_2$  分别为通过溃疡中心所取的最大横径和纵径)

溃疡指数的判断采用 okabe 法:

溃疡面积 (mm <sup>2</sup> )	1~ 12	13~ 25	26~ 37	38~ 50	大于 50 或穿孔
溃疡指数	1	2	3	4	5

胃溃疡病理分级标准: “0” 正常结构, “1” 粘膜轻度充血、水肿, 粘膜层少量淋巴细胞浸润, “2” 粘膜层中度淋巴细胞浸润, 并有灶状坏死, “3” 中度胃粘膜脱落, 中片状炎症细胞浸润, 以淋巴细胞为主, 并有大面积坏死, “4” 重度胃粘膜脱落, 大片状炎症细胞浸润, 以淋巴细胞为主, 并有大面积坏死。结果采用非参数秩和检验进行统计学处理。病理图片见附图。

表 1 结果显示, 所有给药组血清中胃泌素含量均明显小于模型对照组, 高、中、低剂量组与模型对照组比较均有显著性差异; 血浆中  $\text{G-Ketor-PGF}_{1\alpha}$  明显高于模型对照组, 高剂量组与模型对照组比较有显



著性差异; 表 2、3 结果显示, 所有给药组溃疡面积、溃疡指数均明显小于模型对照组, 高、中剂量组与模型对照组比较有显著性差异; 病理结果显示模型组胃粘膜轻度萎缩, 粘膜下有轻度炎症, 所有给药组均有不同程度的减轻, 高、中、低三个剂量组与模型组比较均有显著性差异, 表明胃疡宁凝胶有明显促进乙酸所致大鼠胃溃疡愈合的作用, 可能是通过降低血清胃泌素含量并提高血浆  $\text{G-Ketor-PGF}_{1\alpha}$  含量实现的。

### 3 讨论

消化性溃疡是临床常见病之一, 在粘膜的防御机制与攻击因子的侵蚀作用失去平衡时, 胃肠道粘膜自身被消化而形成<sup>[3]</sup>。胃酸(攻击因子)分泌增多是引起消化性溃疡的原因之一, 胃泌素分泌异常又是导致消化性溃疡患者胃酸分泌增多的重要因素, 因此胃泌素在消化性溃疡发病中有重要意义。前列腺素(PG)既有削弱攻击因子(抑制胃酸分泌), 又有增强防御因子(细胞保护)的作用。PG 抑制胃酸分泌是由于基底膜上有 PG 受体, 当 PG 引起该受体兴奋时, 可通过鸟苷酸结合抑制性 G 蛋白(Gi)抑制腺

昔酸环化酶的催化甲基,使 cAMP 生成减少,从而产酸减少;PG 的细胞保护作用是由于它能促进粘液分泌、增强粘液屏障、提高粘膜血流量的缘故,还可能与它加强钠离子和氯离子的转运、抑制酸积聚,增加细胞内 cAMP 的含量,稳定细胞的溶酶体,并增加粘膜表面疏水磷脂活性物质有关。内源性 PG 缺乏是造成消化性溃疡的一个重要原因,PG 广泛分布于整个消化道,特别是胃及十二指肠(在人类合成的主要是 PGE<sub>2</sub>,在大鼠则为 PGI<sub>2</sub>)。由于 PGI<sub>2</sub> 生物半衰期仅 2~3min,很快变成稳定的 6-酮-前列腺素 F<sub>1α</sub> (6-Keto-PGF<sub>1α</sub>),故测 6-酮-前列腺素 F<sub>1α</sub> 的含量能反映血

浆 PGI<sub>2</sub> 的含量。本研究结果显示胃疡宁凝胶有明显促进乙酸所致大鼠胃溃疡愈合的作用,此作用可能是通过降低胃泌素的含量和提高前列腺素的含量而实现的。

#### 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,1993. 459-465.
- [2] 陈忠年,沈铭昌. 实用外科病理学[M]. 上海医科大学出版社,1997. 330-332.
- [3] 张经济,连至诚,许冠荪,等. 消化道生理及病理生理学基础与临床[M]. 广东科技出版社,1997. 603-617.