

敛溃散对大鼠实验性胃溃疡的研究

王德才, 赵晓民, 李娟, 朱玉云, 高允生

(泰山医学院, 山东泰安 271000)

中图分类号: R285.5 文献标识码: D 文章编号: 1005-9903(2001)04-0033-03

敛溃散是黄连、白及等中药与冰硼散相合而成的经验方剂, 临床应用于消化性溃疡取得较好的疗效。为进一步评价该药, 给临床应用提供药理学基础, 本文观察了敛溃散抗实验性胃溃疡作用, 并初步探讨其机制, 现将结果报告如下。

1 实验材料

1.1 动物 健康 Wistar 大鼠, 体重 200~250g; 昆明种小鼠, 体重 18~22g。以上动物雌雄兼用, 均由山东省卫生防疫站实验动物中心提供。

1.2 药品与试剂 敛溃散由黄连、白及、鱼骨、珍珠、冰片、硼砂、青黛等组成, 其中珍珠煅后研粉, 余药粉碎成 6 号筛细粉后与珍珠粉混匀备用(由山东省枣庄市中医院制剂室提供); 西米替丁: 徐州第二

制药厂, 批号 950816; 胃舒平: 郑州化学制药厂, 批号 941012; 硫糖铝: 武汉第四制药厂, 批号 950601; 阿司匹林: 济南第三制药厂, 批号 930211; 磷酸组织胺: 中国药品生物制品检定所, 批号 5109010; 乙醇、乙醚、乌拉坦、甲醛溶液、盐酸、氢氧化钠、碳酸钠等试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 对大鼠实验性胃溃疡的影响

2.1.1 对浸水应激性溃疡的影响 取大鼠 60 只, 雌雄各半, 禁食不禁水, 24h 后随机分为 4 组, 每组 15 只, 均以 20ml/kg 等体积灌胃(i.g), 给药后 30min, 参考文献方法^[1,2], 制备浸水应激性溃疡模型, 水温 $23 \pm 1^\circ\text{C}$, 浸水应激 10h 后剖检。以各溃疡长径总和作为溃疡指数, 并按方法^[2] 计算溃疡抑制率。敛溃散低剂量组及阳性对照组均是依据临床成人用量,

按体表面积折算的等效剂。结果见表1。

统计学处理:数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组间均数的比较采用t检验(下同)。

表1 敛溃散对大鼠浸水应激性溃疡的影响($\bar{x} \pm s; n = 15$)

组别	剂量 (g/kg)	溃疡指数 (mm)	溃疡抑制率 (%)
蒸馏水组	-	56.2 ± 16.4	-
敛溃散低剂量组	1.0	11.3 ± 5.4 ^{* * · Δ}	79.9
敛溃散高剂量组	2.0	6.4 ± 3.3 ^{* *}	88.6
西米替丁组	0.1	9.4 ± 4.9 ^{* * · Δ}	83.3

注:与蒸馏水组比较^{* *} P < 0.01;与敛溃散高剂组比较^Δ P < 0.05(下同)

2.1.2 对幽门结扎型溃疡的影响 取雄性大鼠50只,禁食不禁水,48h后随机分为6组,按文献方法^[2]行幽门结扎术。其中3个组经幽门十二指肠结合部分别向胃内注入20ml/kg等体积的蒸馏水、敛溃散及西米替丁溶液后,立即结扎幽门。另外3组在幽门结扎后,立即经十二指肠注入上述液体20ml/kg。给药后迅速缝合创口,术后禁食禁水。16h后处死剖检,观察溃疡发生情况。溃疡指数的划分为:0:无病变;1:出血点、溃疡点(< 1mm);2:1~5个小溃疡(1~3mm);3:6个以上小溃疡或1个大溃疡(> 3mm);4:2个以上大溃疡;5:穿孔性溃疡。结果见表2。

2.1.3 对药物诱发型溃疡的影响 取大鼠40只,雌雄各半,禁食不禁水,24h后随机分为4组,每组10只,均以20ml/kg等体积i.g.给药后15min,参照方法^[1]给予i.g.40mmol/L阿司匹林溶液(含15%乙醇)15ml/kg,6h后剖检。根据胃粘膜病变程度记分:局部充血发红为1分,点状出血或糜烂各1分,线状糜烂为1分,总计后为溃疡指数。结果见表3。

表2 敛溃散对大鼠幽门结扎型溃疡的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (g/kg)	溃疡指数 (mm)	溃疡抑制率 (%)
蒸馏水组	9	-	3.04 ± 1.15	-
胃内给药 敛溃散组	8	1.0	1.29 ± 0.85 [#]	57.6
西米替丁组	8	0.1	1.08 ± 0.89	64.5
蒸馏水组	8	-	3.27 ± 1.24	-
肠内给药 敛溃散组	9	1.0	2.36 ± 1.07	27.8
西米替丁组	8	0.1	1.22 ± 0.93	62.7

注:与对应肠内给药组比较[#] P < 0.05

表3 敛溃散对大鼠药物诱发型溃疡的影响($\bar{x} \pm s; n = 10$)

组别	剂量 (g/kg)	溃疡指数 (mm)	溃疡抑制率 (%)
蒸馏水组	-	6.4 ± 2.3	-
敛溃散低剂量组	1.0	1.7 ± 1.2 ^{* *}	73.4
敛溃散高剂量组	2.0	1.0 ± 1.1 ^{* *}	84.4
胃舒平组	0.7	2.2 ± 1.3 ^{* * · Δ}	65.6

2.2 敛溃散抗溃疡病机制分析

2.2.1 抗酸作用 精确称量敛溃散0.5g放入100ml烧瓶中,加入0.1082mol/L HCl 50.0ml,放置15min后,以酚酞为指示剂,用0.0926mol/L NaOH(19.85ml)滴定至淡红色。计算得1g敛溃散能中和7.14mmol HCl。

2.2.2 对胃蛋白酶活性的影响 取新鲜猪胃粘膜50g,剪碎,加入2.5mmol/L Na₂CO₃溶液200ml,随加随用砂研,制成糊状,以双层纱布过滤即为胃蛋白酶原液。在5个锥形瓶中均加入胃蛋白酶原液20ml、蒸馏水30ml、1mol/L HCl 10ml,再分别加入敛溃散1.0g、0.5g/ml敛溃散煎剂2.0ml、蔗糖铝0.3g、胃舒平0.35g、蒸馏水2ml,终体积均为62ml。摇匀后按Mett毛细玻管法^[1]测定酶活性。

结果:敛溃散瓶和蔗糖铝瓶中的蛋白管,经37℃孵化24h,均未见明显蛋白消化现象。敛溃散煎剂、胃舒平瓶及蒸馏水瓶,其酶活性单位分别为60.84、46.24和188.24。

2.2.3 对大鼠胃酸分泌的影响 取大鼠10只,雌雄各半,禁食不禁水,24h后随机分为2组,每组5只,按插管法^[1]收集胃液,并经胃管以12ml/h恒速胃内灌流pH7.0,35℃的生理盐水。手术完毕后,药物组ip15%敛溃散煎剂10ml/kg,对照组ip等容量生理盐水。0.5h后两组大鼠均肌注苯海拉明0.5mg/kg,之后再经0.5h肌注磷酸组织胺0.04mg/kg。肌注磷酸组织胺前1h收集的胃液量为基础分泌量,肌注磷酸组织胺后1h收集的胃液量为最大分泌量。胃液经双层纱布过滤,以酚酞作指示剂,用0.01mol/L NaOH滴定。

结果:敛溃散组大鼠基础胃酸分泌量和最大胃酸分泌量(μmol/h)分别为18.71 ± 8.30, 27.73 ± 7.92;生理盐水组分别为15.51 ± 4.68, 29.70 ± 9.11。两组间胃酸基础分泌量、最大分泌量均无显著性差异,提示敛溃散对大鼠胃酸分泌无明显影响。

2.2.4 对胃肠推进运动的影响 取小鼠25只,雌雄不拘,禁食12h后随机分成2组,敛溃散组12只,

以 1.0g/kg i. g; 对照组 13 只, 以等容量(20ml/kg)生理盐水 i. g, 药后 15min, 均以 5% 炭末生理盐水混悬液 10ml/kg i. g。40min 后处死动物, 按方法^[2]测定炭末推进百分率。

结果: 敛溃散组和对照组炭末推进百分率(%)分别为 74.8 ± 9.4 和 68.6 ± 12.8 , 两组间无显著性差异。另外, 实验亦发现敛溃散煎剂不影响离体兔肠平滑肌的自主节律收缩, 不能对抗乙酰胆碱的收缩作用, 提示敛溃散对胃肠蠕动、胃排空无明显影响。

3 讨论

现代医学认为消化性溃疡的发病, 是由于胃、十二指肠腔内攻击因子增强和/或粘膜防御功能减弱所致。中医理论认为黄连解毒杀虫, 善治痈疽疮毒, 且有调胃厚肠之功; 珍珠能宁心安神, 敛疡生肌; 鱼骨则可制酸止痛; 冰片、硼砂、青黛合用即冰硼散, 与以上诸药共服, 增强其化腐、敛疡、生肌之效; 白及能止血、消肿、止痛, 且其质粘, 能携药滞留病灶处, 以充分发挥治疗作用。

本实验结果表明, 敛溃散对大鼠浸水应激性、幽门结扎型及药物诱发型溃疡模型均有保护作用。其机制可能与下列因素有关: ①中和胃酸: 组方中鱼骨、珍珠、硼砂等均能中和胃酸, 实验表明敛溃散的抗酸力约为氢氧化铝的 1/5; ②抑制胃蛋白酶活性: 敛溃散微粒对酶分子的吸附作用可能是抗酶的主要机制, 但其煎剂仍表现出一定的抗酶作用, 提示组方中的某些可溶性化学成分可能抑制酶的活性; ③胃粘膜保护作用: 在敛溃散对三种溃疡模型保护性实

验中均发现大鼠胃粘膜上有明显的药物附着现象, 可能是组方中白及的粘性成分, 以及鱼骨、珍珠中的有机质携带药物滞留于粘膜表面的结果。敛溃散经十二指肠给药对大鼠幽门结扎型溃疡的预防作用显著低于胃内给药组, 也说明本品对胃粘膜的保护作用可能是重要的抗溃疡病机制。④抗幽门螺杆菌(HP): 已有试验表明 HP 对黄连高度敏感^[3], 白及对 HP 也具有一定的抑菌作用^[4]。黄连、白及为本组方中主药, 故有理由推测抑制 HP 可能是敛溃散抗溃疡病的机制之一。可见, 敛溃散兼有削弱攻击因子和增强粘膜防御功能的双重作用。促进粘膜细胞增殖是许多中药防治消化性溃疡的机制之一^[5]。敛疡生肌亦是敛溃散组方的主要中医理论基础, 但敛溃散能否刺激纤维母细胞增生, 能否促进粘膜细胞增殖, 还有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] 徐淑云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 第2版, 北京: 人民卫生出版社, 1991. 1158, 1141.
- [2] 李义奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991. 452-453, 320.
- [3] 王绪霖, 缴稳玲, 吕宗舜, 等. 抑制幽门螺杆菌中药的初步筛选[J]. 中国中医结合杂志, 1994, 14(9): 534-536.
- [4] 徐州, 周得瑞, 段国勋, 等. 中药对幽门螺杆菌抑杀作用的研究[J]. 中国医药学报, 1993, 8(5): 25-26.
- [5] 唐志鹏, 许鑫梅. 中药防治消化性溃疡作用机理研究进展[J]. 新中医, 2000, 32(3): 61-62.