

四君子汤防治大鼠应激性胃溃疡的初步研究

王海燕, 朱跃科, 陈煜

王海燕, 朱跃科, 陈煜, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝科
北京市 100054

通讯作者: 王海燕, 100054, 北京市右安门外西头条8号, 首都医科大学附
属北京佑安医院人工肝科. tiankonghaiyan@yahoo.com.cn

收稿日期: 2005-04-07 接受日期: 2005-04-09

摘要

目的: 观察不同剂量四君子汤防治大鼠应激性胃溃疡(stress ulcer, SU)的药物疗效, 并确定最佳药效剂量。

方法: 以低、中、高不同剂量的四君子汤给大鼠灌胃 14 d 后, 制备大鼠冷-束缚SU模型, 观察大鼠一般活动情况、用药后与用药前动物体质量变化、胃溃疡指数、胃液游离酸度及胸腺、脾脏质量。

结果: 四君子汤高剂量组可增加动物摄食量, 促进动物体质量增长及胸腺、脾脏发育($P<0.05$);降低应激所致溃疡指数($P<0.05$)。

结论: 高剂量四君子汤对大鼠应激性胃溃疡(SU)有明显防治作用。

王海燕, 朱跃科, 陈煜. 四君子汤防治大鼠应激性胃溃疡的初步研究. 世界华人消化杂志 2005;13(13):1595-1596

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1595.asp>

0 引言

四君子汤是中医健脾补气的基础方剂. 大量动物实验证实四君子汤可有效治疗大鼠幽门结扎、食醋及冷-束缚应激所致胃溃疡^[1]. 临床上也有用四君子汤有效治疗消化性溃疡的报道^[2-3]. 而有关四君子汤防治应激性溃疡的作用国内外尚未见报道. 本实验通过给药后, 制备大鼠冷-束缚应激模型, 观察四君子汤对应激性溃疡(stress ulcer, SU)的预防作用。

1 材料和方法

1.1 材料 四君子汤按文献及临床参考剂量由人参、白术、茯苓、甘草以 10:9:9:6 比例组方, 按常规方法水煎制备. 以上药物均由北京同仁堂药店提供. 甲氧咪胍注射剂规格为 0.2 g/支, 由北京市永康制药厂生产, 批号 20000323. 酚红及氢氧化钠均为分析纯, 由北京化学试剂公司提供. 实验动物及分组: 二级健康Wistar雄性(♂)大鼠, 体质量 250 ± 10 g, 由中国医学科学院实验动物中心提供. 于室温 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ 清洁动物实验室中饲养, 自由进食、饮水. 适应 1 wk 后, 随机分为 6 组, 每组 10 只. 分设正常对照组、模型对照组、甲氧咪胍组、四君子汤低

剂量组、中剂量组和高剂量组. 甲氧咪胍组于造模前给予甲氧咪胍 400 mg/kg 灌胃, 四君子汤(SJ)低、中、高剂量组分别为 3.0 g/kg、9.0 g/kg、27.0 g/kg, 正常及模型对照组给予等量生理盐水灌胃, 连续 3 wk. **1.2 方法** 大鼠末次给药后禁食 24 h, 制备冷-束缚应激模型, 将大鼠四肢固定于鼠板上, 直立浸水, 水面平剑突, 水温 $18 \pm 1^\circ\text{C}$, 约 6 h. 在乙醚麻醉下收取胃液后, 结扎贲门、幽门, 并向胃内注射 100 mL/L 甲醛溶液 5 mL, 摘除全胃进一步固定 24 h. 摘除胃沿胃大弯剪开平展于白色固定板上, 观察大体情况. 观察指标: (1) 大鼠一般活动情况. (2) 用药前与用药后比较体质量增加值. (3) 按Guth标准计数胃溃疡指数^[4]. (4) 胃液游离酸度^[5]. (5) 胸腺、脾脏质量. (6) 胃黏膜病理组织学变化。

统计学处理 实验数据以 mean \pm SD 表示, 用 SPSS10.0 统计软件双样本 *t* 检验进行统计分析, $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

高剂量四君子汤组大鼠活动频繁, 精神好, 皮毛光亮. 与模型组比较, 甲氧咪胍组及四君子汤高剂量组均可降低溃疡指数, 差异显著($P<0.05$). 甲氧咪胍组与四君子汤高剂量组间差异无显著性. 与模型组比较四君子汤高剂量组可促进大鼠体质量增长($P<0.05$)及胸腺、脾脏发育($P<0.05$);与甲氧咪胍组比较四君子汤高剂量组促进大鼠体质量增长($P<0.05$)及胸腺、脾脏发育($P<0.05$), 差异显著. 与模型组比较甲氧咪胍可降低胃液游离酸度($P<0.05$);四君子汤各组均无显著性差异(表 1, 2)。

胃黏膜病理组织学变化: 镜下按病变程度分为 4 级. 0 级病变: 正常胃黏膜; 1 级病变: 胃黏膜糜烂; 2 级病变: 胃黏膜局灶性坏死; 3 级病变: 胃黏膜全层坏死. 每张切片进行连续 5 个视野内病变程度计数(表 3). 50 个视野内各用药组均比模型对照组病变程度轻, 其中四君子汤高剂量组病变程度最轻。

3 讨论

机体在面临各种应急突发事件、严重创伤和危重疾病时, 可产生应激反应, 导致体内下丘脑-垂体-肾上腺轴为主的应激系统反应, 血管活性物质释放增多, 胃肠黏膜血管收缩, 抗损伤作用减弱. 其中 SU 是常见并发症之一, SU 易并发上消化道出血, 危及生命。

迄今对 SU 的防治尚属经验性, 西药常以抑酸剂预防^[6]. 已报道的中草药如生大黄、云南白药、白芨、川芎嗪

表1 四君子汤对大鼠各观测指标的影响(mean ± SD)

组别	n	剂量(g/kg)	体质量增长值(g)	UI	胃液游离酸度(mmol/L)
正常对照组	10	—	34.08 ± 10.65	0	23.28 ± 4.16
模型对照组	10	—	36.50 ± 8.49	38.81 ± 12.46	25.96 ± 2.51
甲氧咪胍组	10	0.4	33.90 ± 8.74	22.89 ± 7.96 ^a	11.13 ± 3.96 ^a
SJ 低剂量组	10	3.0	35.89 ± 10.01	34.32 ± 9.03	24.83 ± 7.10
SJ 中剂量组	10	9.0	42.09 ± 7.74	28.11 ± 5.87	22.45 ± 6.66
SJ 高剂量组	10	27.0	59.35 ± 15.64 ^{ac}	20.65 ± 8.61 ^a	20.76 ± 5.02

^a*P*<0.05 vs模型组; ^c*P*<0.05 vs甲氧咪胍组.

表2 四君子汤对实验大鼠胸腺、脾脏质量的影响(mean ± SD)

组别	n	剂量(g/kg)	胸腺质量(g)	脾脏质量(g)
正常对照组	10	—	0.33 ± 0.05	0.52 ± 0.08
模型对照组	10	—	0.23 ± 0.07	0.41 ± 0.04
甲氧咪胍组	10	0.4	0.31 ± 0.11	0.39 ± 0.09
SJ 低剂量组	10	3	0.29 ± 0.06	0.47 ± 0.06
SJ 中剂量组	10	9	0.35 ± 0.08	0.53 ± 0.06
SJ 高剂量组	10	27	0.58 ± 0.06 ^a	0.79 ± 0.1 ^a

^a*P*<0.05 vs模型组.

表3 连续视野内各级病变计数(计数/视野数)

	n	0级病变	1级病变	2级病变	3级病变	2级以上
模型对照组	10	8/50	7/50	25/50	10/50	35/50
甲氧咪胍组	10	15/50	19/50	8/50	8/50	16/50
SJ 低剂量组	10	8/50	20/50	13/50	9/50	22/50
SJ 中剂量组	10	12/50	10/50	20/50	8/50	28/50
SJ 高剂量组	10	29/50	11/50	7/50	3/50	10/50

等治疗SU虽有一定疗效,但也多是从阻断SU发病机制的某一环节出发,缺乏辨证施治的整体疗效^[7-9].经典方剂四君子汤具有强壮补益和治疗消化性溃疡的作用.其作用机制与黏膜保护、调整胃肠肽激素分泌促进物质吸收作用有关^[10].方中人参为君药,甘温大补元气,健脾养胃,并已证实对应激反应有明显抑制作用.白术为臣药,苦温健脾燥湿.茯苓为佐药,甘温渗湿健脾;白术、茯苓合用更能促进脾胃运动消化功能,以滋生气血并驱除水

湿.炙甘草为使药,甘温和中.

本实验为研究四君子汤对SU的防治作用,制备大鼠冷-束缚应激模型,模拟人的SU发病过程.采用甲氧咪胍为阳性对照.结果表明与模型组比较高剂量四君子汤可明显增加大鼠摄食量,促进体质量增长及胸腺、脾脏发育,提高大鼠免疫力,降低溃疡的严重程度.虽然四君子汤抑酸作用不如甲氧咪胍显著,但高剂量组四君子汤的整体抗溃疡作用明显优于甲氧咪胍组.

本次实验结果初步表明四君子汤在多个作用环节对SU一定防治作用.为提高防治作用,下一步可以在四君子汤基础方剂上加味,进行复方方剂及其作用机制的研究.

4 参考文献

- 1 彭成,雷载权.四君子汤对消化、运动、吸收作用的实验研究.中药药理与临床 1995;6:6-8
- 2 杭传珍.芪乳四君子汤治疗十二指肠溃疡60例.四川中医 2001;19:47
- 3 武和平.传统中医药对消化病的研究.世界华人消化杂志 2000;8(特刊8):33
- 4 李兆申,段义民,湛先保,许国铭.内皮素在大鼠冷束缚应激性溃疡中的作用.解放军医学杂志 1999;24:15-17
- 5 陈奇.中药药理研究方法学,第一版,天津,人民卫生出版社,1993:37-78
- 6 张一楚.应激性溃疡.上海医学 1999;22:454-456
- 7 黄进.生大黄治疗应激性溃疡出血疗效观察.实用中医药杂志 1999;15:6-7
- 8 刘宝文.加用云南白药和白芨治疗严重颅脑损伤及出血性中风并发上消化道出血的疗效观察.中西医结合实用临床急救 1996;3:485-486
- 9 董淑云,郑素琴,门秀丽,张硕森,景肖伶,张连元.应激性溃疡的发生及川芎嗪的防治效应.中国中西医结合脾胃杂志 1996;4:218-220
- 10 许得盛,沈自尹,王文健,陈伟华,应健,何瑞瑾,鲁珊妹.右归饮、四君子汤、桃红四物汤调节肾虚、脾虚、血瘀症患者免疫功能.中国中西医结合杂志 1999;19:712-714

编辑 王谨晖 审读 张海宁