

荆花胃康胶丸对大鼠胃黏膜的保护机制

朱国琴, 施瑞华, 沈健, 周清清, 郝波

朱国琴, 施瑞华, 沈健, 周清清, 郝波, 南京医科大学第一附属医院消化科 江苏省南京市 210029
通讯作者: 施瑞华, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化科. ruihuashi@126.com
电话: 025-83718836-6032
收稿日期: 2006-11-06 接受日期: 2006-12-08

Protective effect of Jinghua Weikang Jiaowan on gastric mucosa of rats and its mechanism

Guo-Qin Zhu, Rui-Hua Shi, Jian Shen, Qing-Qing Zhou, Bo Hao

Guo-Qin Zhu, Rui-Hua Shi, Jian Shen, Qing-Qing Zhou, Bo Hao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Rui-Hua Shi, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ruihuashi@126.com
Received: 2006-11-06 Accepted: 2006-12-08

Abstract

AIM: To explore the preventive and therapeutic effects of Jinghua Weikang Jiaowan (JWJ) on ethanol-induced acute gastric mucosal injury and the related mechanisms.

METHODS: Eighty-four rats were averagely randomized into 7 groups: null control group (I), prevention group (II), treatment control group (IIIa), talcid treatment group (IIIb group), JWJ treatment groups (treated with 10, 20, and 30 mg/kg; named as IIIc, IIId, IIIe, respectively). After 1, 3 and 7 days, the rats were killed to measure the injury index and the tissue contents of prostaglandin E_2 (PGE_2) and epidermal growth factor (EGF). Histological changes were observed at the same time.

RESULTS: JWJ resisted gastric mucosal injury and increased the tissue contents of PGE_2 and EGF in dose- and time-dependent manners ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The inflammatory degree was obviously alleviated in group IIIb, IIIc, IIId, and IIIe than that in group IIIa. Besides, the swelling

and degeneration of mucosal cells were relieved and the number of inflammatory cells was decreased. The contents of mucosal PGE_2 (3 d: 190.73 ± 12.20 pg/g vs 158.46 ± 11.44 pg/g, $P < 0.05$), EGF (3 d: 5.60 ± 0.46 ng/g vs 4.56 ± 0.70 ng/g, $P < 0.05$), and the ethanol-induced injury index (3 d: 10.50 ± 2.08 vs 18.25 ± 1.50 , $P < 0.05$) were significantly decreased in group II as compared with those in group III (the same concentration as pretreatment).

CONCLUSION: JWJ can prevent and resist gastric mucosa against injury by increasing the contents of PGE_2 and EGF in gastric mucosa.

Key Words: Jinghua Weikang Jiaowan, Gastric mucosal injury; Prostaglandin E_2 , Epidermal growth factor

Zhu GQ, Shi RH, Shen J, Zhou QQ, Hao B. Protective effect of Jinghua Weikang Jiaowan on gastric mucosa of rats and its mechanism. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(5):505-508

摘要

目的: 研究中药制剂荆花胃康胶丸对大鼠乙醇性急性胃黏膜损伤的预防和治疗作用并探讨其作用机制。

方法: 将84只SD大鼠随机分为7组, 每组12只。I组为空白对照组, II组为预防组, IIIa组为治疗对照组, IIIb为达喜对照组, IIIc, IIId, IIIe分别为荆花胃康胶丸10, 20, 30 mg/(kg·d)治疗组。于治疗1, 3, 7 d分别处死大鼠, 检测黏膜损伤指数, 刮取胃黏膜测定组织中前列腺素 E_2 (PGE_2)和表皮生长因子(EGF)的含量, 并作组织学观察。

结果: 荆花胃康胶丸的不同剂量组可不同程度的减轻无水乙醇对大鼠胃黏膜的损伤 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 增加组织中 PGE_2 和EGF的含量 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 效应与剂量及治疗时间成正比。达喜及荆花胃康胶丸治疗组在治疗同一时间段的黏膜炎症程度明显轻于IIIa组, 黏膜细胞水肿、变性减轻, 炎性细胞减少。同时预先给予一定剂量的荆花胃康胶丸与同样浓度

■背景资料

胃黏膜损伤是最常见的消化道疾病之一, 中医中药在治疗胃黏膜损伤方面具有独特的疗效, 但绝大多数机制都不明确。本文主要通过胃黏膜损伤的大鼠模型研究荆花胃康胶丸治疗胃黏膜损伤的相关机制, 利用测定局部血流调控和黏膜修复相关因子在治疗过程中的含量变化分析可能治疗机制, 这将有助于认识该中药复杂的治疗效应, 为改进剂型和成分提供帮助。

■同行评价

本文探讨了中药荆花胃康胶丸对大鼠胃黏膜的保护机制,实验目的明确,结论对临床有些帮助,但方法比较简单。

的治疗组相比,能明显增加黏膜中PGE₂(3 d: 190.73±12.20 pg/g vs 158.46±11.44 pg/g; $P<0.05$)和EGF(3 d: 5.60±0.46 ng/g vs 4.56±0.70 ng/g, $P<0.05$)的含量,减轻无水乙醇对大鼠胃黏膜的损伤程度(3 d: 10.50±2.08 vs 18.25±1.50, $P<0.05$)。

结论:荆花胃康胶丸对乙醇所致大鼠急性胃黏膜损伤有预防及修复治疗作用,其作用机制可能与增加胃黏膜中PGE₂和EGF有关。

关键词:荆花胃康胶丸;胃黏膜损伤;前列腺素E₂;表皮生长因子

朱国琴,施瑞华,沈健,周清清,郝波.荆花胃康胶丸对大鼠胃黏膜的保护机制.世界华人消化杂志 2007;15(5):505-508
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/505.asp>

0 引言

荆花胃康胶丸是在经典验方的基础上,以现代医学理论为指导,研制开发的一种新型中药。该药由土荆芥和水团花组成。已有文献^[1]表明荆花胃康胶丸对急慢性胃炎、消化性溃疡有较好的治疗效果,但关于其对胃黏膜保护、修复的机制方面的研究还少有报道。高浓度乙醇可直接腐蚀胃黏膜组织,引起胃黏膜急性炎症,黏膜出现充血、水肿、出血、糜烂及溃疡形成等^[2]。本研究通过建立无水乙醇所致大鼠急性胃黏膜损伤模型,探讨中药荆花胃康胶丸对损伤大鼠胃黏膜的修复作用及其保护机制。

1 材料和方法

1.1 材料 由上海实验动物中心提供的Sprague Dawley大鼠84只,体质量180-210(平均198) g,♂♀各半,清洁级。荆花胃康胶丸(天津天士力制药股份有限公司提供),80 mg/粒,配成1, 2, 3 g/L 3种浓度,达喜(拜耳医药保健有限公司提供),500 mg/粒,配成10 g/L浓度,表皮生长因子(EGF)放免试剂盒(北京华英生物技术研究所),前列腺素E₂(PGE₂)放免试剂盒(北京北方生物技术研究所),无水乙醇、氯化钠(南京化学试剂有限公司),Tris-base(美国R&D公司提供),蔗糖(上海化学试剂有限公司),EDTA-2Na(南京Sunshine公司)。玻璃匀浆器,华利达WH-861Vortex Shaker, AnkeTGL-16B系列离心机,SCIENITZ JY96-II超声波细胞粉碎机, DHAUS Adventure电子天平, ZEISS荧光显微镜。

1.2 方法 大鼠禁食24 h(期间可自由饮水)后,以无水乙醇1 mL/只灌胃^[3],1 h后即建立起急性胃黏

膜损伤模型。84只SD大鼠随机分为7组,每组12只。I组为空白对照组,每次灌以1 mL的生理盐水。II组为预防组,给2 g/L荆花胃康胶丸1 mL,每天上下午各一次,给药3 d后给无水乙醇1 mL/只灌胃,后用药同III d组。III组为治疗组,急性胃黏膜损伤模型建立后分为5个亚组:IIIa组为治疗空白对照组,即给予等容量的生理盐水;IIIb组为达喜治疗组,给10 g/L的达喜1 mL,每天上下午给一次;IIIc为荆花胃康胶丸10 mg/(kg·d)治疗组,给予1 g/L荆花胃康胶丸1 mL;IIId为荆花胃康胶丸20 mg/(kg·d)治疗组,给予2 g/L荆花胃康胶丸1 mL;IIIe为荆花胃康胶丸30 mg/(kg·d)治疗组,给予3 g/L荆花胃康胶丸1 mL。以上给药均为每天上下午各一次。

预防组大鼠分别于给予无水乙醇后用药第1, 3, 7天拉颈处死,每次各5只。其他组大鼠亦分别于用药第1, 3, 7天拉颈处死,每次每组各5只。剖腹后切下全胃,沿胃大弯剪开,用冰PBS缓冲液轻轻冲洗胃黏膜表面的污物,继而将胃平铺在冰块上,用滤纸吸干、除净胃黏膜表面的黏液等。肉眼观察各组大鼠胃黏膜变化,按Guth标准^[4]评定损伤指数(UI),点状糜烂1分,<1 mm 2分,1-2 mm 3分,3-4 mm 4分,>4 mm 5分。剪取1小块胃黏膜组织固定于甲醛溶液中,制成石蜡切片供组织学观察,HE染色,电镜下观察评定黏膜炎症程度。刮取胃黏膜组织,-70℃低温冷冻保存,采用放免法测定表皮生长因子(EGF)、前列腺素E₂(PGE₂)用。

统计学处理 数据以mean±SD表示,组间差异比较采用 t 检验, $P<0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 损伤指数变化 乙醇致大鼠胃黏膜损伤后UI显著升高,荆花胃康胶丸预防、治疗均不同程度地减低UI(表1)。

2.2 胃黏膜刮取物各项指标的变化 各组胃黏膜刮取物重量无显著差异($P>0.05$)。无水乙醇致大鼠胃黏膜损伤后,PGE₂和EGF含量显著下降,荆花胃康胶丸和达喜治疗后均使其含量升高(表1)。

2.3 组织病理学结果 治疗对照组大鼠胃黏膜出血、充血明显,灶性胃黏膜上皮脱落、糜烂,失去完整性和连续性,表面有渗出物覆盖,有炎性细胞浸润,浆膜充血、淤血明显;荆花胃康胶丸组细胞水肿、变性、出血、淤血减轻,炎性细胞减少,尤其是大剂量组,除个别黏膜表层有浅层糜烂和充血外,其余黏膜及黏膜下层基本正

表 1 各组大鼠不同用药时间后胃黏膜UI, PGE₂, EGF的变化(mean ± SD)

分组	损伤指数(UI)			PGE ₂ 含量(ng/kg)			EGF(μg/kg)		
	1 d	3 d	7 d	1 d	3 d	7 d	1 d	3 d	7 d
I	0.50 ± 0.58	0.25 ± 1.32	0.75 ± 1.63	253.29 ± 9.40	256.50 ± 15.09	254.25 ± 21.99	6.45 ± 0.56	6.35 ± 0.76	6.40 ± 0.69
II	20.25 ± 3.30 ^e	10.50 ± 2.08 ^e	1.75 ± 1.71	151.71 ± 9.51 ^e	190.73 ± 12.20 ^e	241.42 ± 10.45	4.08 ± 0.44 ^e	5.60 ± 0.46 ^e	6.12 ± 0.50
III a	57.50 ± 3.69	36.25 ± 2.22	6.50 ± 2.65	35.46 ± 5.59	98.38 ± 8.68	174.44 ± 9.67	1.17 ± 0.24	2.47 ± 0.66	4.13 ± 0.70
III b	31.50 ± 4.51 ^b	19.25 ± 1.29 ^b	2.50 ± 1.26 ^a	105.66 ± 15.91 ^{bd}	162.30 ± 11.68 ^{bd}	221.35 ± 7.96 ^b	2.98 ± 1.09 ^{ad}	4.71 ± 0.86 ^{ac}	5.89 ± 0.83 ^b
III c	42.50 ± 2.38 ^b	25.75 ± 0.96 ^b	3.00 ± 0.82 ^a	76.15 ± 7.02 ^{bd}	132.62 ± 5.99 ^{bd}	203.42 ± 8.05 ^{bc}	2.14 ± 0.49 ^{ad}	3.83 ± 0.74 ^{ad}	5.66 ± 0.95 ^a
III d	34.25 ± 2.63 ^b	18.25 ± 1.50 ^b	2.75 ± 0.50 ^a	102.56 ± 14.22 ^{bd}	158.46 ± 11.44 ^{bd}	226.35 ± 12.35 ^b	2.84 ± 0.87 ^{ad}	4.56 ± 0.70 ^{ad}	5.91 ± 0.62 ^b
III e	26.25 ± 1.26 ^b	13.75 ± 1.71 ^b	2.00 ± 2.16 ^a	143.03 ± 6.53 ^{bd}	191.33 ± 8.62 ^{bd}	224.81 ± 11.76 ^b	4.03 ± 0.30 ^{bd}	5.57 ± 0.77 ^b	6.09 ± 0.51 ^b

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs III a组(治疗对照组); ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs I组; ^e*P*<0.05 vs III d组; 治疗1, 3, 7 d III c, III d, III e各组间两两比较均有显著性差异。

常, 未见明显出血、炎症等改变; 达喜阳性对照组与中等剂量组基本相同; 正常组胃黏膜层、固有层、肌层结构完整清晰、依次排列, 腺体排列紧密, 无炎性细胞浸润, 未见明显异常。

3 讨论

众所周知, 胃黏膜屏障的破坏、黏膜损伤及溃疡形成是由于损害因素和防御因素的失衡, 而胃黏膜自身对损伤因素具有很强的防御功能, 其防御因素通常包括黏液-碳酸氢盐屏障、黏膜血流、诸多的胃肠道激素(如PGE₂, EGF等)和适应性细胞保护作用等。近年来内源性前列腺素^[5]在增强胃黏膜防御功能方面的作用受到广泛重视。前列腺素可由多种细胞分泌, 被认为是一种局部激素, 其不仅有抑制胃酸分泌的作用, 更主要是对胃黏膜有保护作用。前列腺素的保护机制^[6-8]包括: (1)增加胃黏膜血流; (2)促进胃黏液和碳酸氢根的分泌; (3)刺激胃基底细胞向表面迁移, 促进细胞更新, 加快胃黏膜修复; (4)提高胃黏膜磷脂含量, 防止水溶性攻击因子对黏膜的损害; (5)可介导适应性细胞保护作用。EGF^[9-10]是由53个氨基酸残基组成的小分子多肽类生长因子, 其能抑制胃酸、胃蛋白酶的分泌及其对黏膜的破坏作用; 能增加胃黏膜黏液及糖蛋白的合成和分泌, 还能刺激RNA和DNA的合成从而介导其对胃黏膜营养、保护、促进上皮修复的作用。他通过与其受体EGFR结合, 发挥以上作用^[11-12]。另外EGF可以刺激多种其他细胞保护因子如PGs、巯基化合物等的释放, 共同发挥其细胞保护作用。

荆花胃康胶丸^[13]是从土荆芥和水团花中提取的挥发油按一定比例组成的复方制剂, 土荆芥具有健胃止痛作用, 水团花有清热利湿、散寒化淤功效, 是一种治疗消化性溃疡及慢性浅表性胃炎的新型中成药。临床研究表明其对慢性胃炎和消化性溃疡有很好的疗效, 对胃炎临床症状的总体改善在用药7 d可达78.9%, 用药14 d达95.8%^[14], 治疗4 wk十二指肠溃疡愈合率达83.7%^[15]。本实验表明, 乙醇所致大鼠胃黏膜损伤后, 组织中PGE₂和EGF明显减少, 而荆花胃康胶丸治疗组的PGE₂和EGF显著增加, 胃黏膜损伤指数亦明显低于治疗对照组, 提示荆花胃康胶丸对乙醇所致的大鼠胃黏膜损伤有较好的修复作用。其机制可能与增加PGE₂和EGF有关, 从而抑制胃酸分泌, 增加胃黏膜血流量, 刺激胃黏液和碳酸氢根的分泌, 进而促进上皮修复。并且随荆花胃康胶丸浓度的增加, 黏膜修复更快。与达喜相比, 中等浓度的荆花胃康胶丸[20 mg/(kg·d)]即能达到达喜的治疗效果, 而30 mg/(kg·d)剂量组的荆花胃康胶丸治疗效果明显优于达喜。另外, 在乙醇损伤胃黏膜之前, 预先给予一定浓度的荆花胃康胶丸, 与同等浓度、相同时间的治疗组相比, 损伤程度又有明显的降低。同时病理组织学检查亦显示荆花胃康胶丸治疗组为黏膜的炎症及损伤程度较治疗对照组轻微。以上结果提示, 荆花胃康胶丸对乙醇所致的大鼠胃黏膜损伤有明显的预防和治疗作用, 且高浓度的治疗效果优于达喜组。故考虑荆花胃康胶丸对乙醇所致大鼠急性胃黏膜损伤

的预防和治疗作用是通过增加胃黏膜前列腺素和EGF的含量来实现的。

4 参考文献

- 1 梁浩, 徐红, 刘凡, 杨德胜. 荆花胃康胶丸治疗慢性上消化道疾病85例. 中国新药杂志 2001; 10: 226-227
- 2 何绍珍, 任建林. 乙醇对胃黏膜作用机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2591-2596
- 3 邵润轩, 郭宏华, 周长玉, 孙文伟. 无水乙醇引起大鼠急性胃黏膜损伤的机理研究. 白求恩医科大学学报 1998; 24: 133-134
- 4 Guth PH, Aures D, Paulsen G. Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine. *Gastroenterology* 1979; 76: 88-93
- 5 Cryer B. Mucosal defense and repair. Role of prostaglandins in the stomach and duodenum. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 877-894
- 6 陈建民, 任建林. 胃黏膜保护剂临床应用进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2620-2622
- 7 Zhang LH, Yao CB, Gao MQ, Li HQ. Gastric mucosal injury due to hemorrhagic reperfusion and efficacy of *Salvia miltiorrhizae* extract F and cimetidine. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2830-2833
- 8 Gyires K. Gastric mucosal protection: from prostaglandins to gene-therapy. *Curr Med Chem* 2005; 12: 203-215
- 9 Yi SX, Yang RD, Yan J, Chang XR, Ling YP. Effect of electro-acupuncture at Foot-Yangming Meridian on somatostatin and expression of somatostatin receptor genes in rabbits with gastric ulcer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1761-1765
- 10 Barnard J. Epidermal growth factor receptor blockade: an emerging therapeutic modality in gastroenterology. *Gastroenterology* 2001; 120: 1872-1874
- 11 Okabe S, Amagase K. An overview of acetic acid ulcer models--the history and state of the art of peptic ulcer research. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 1321-1341
- 12 谭永港, 舒晴, 邱猛进, 张永峰. 表皮生长因子及其受体mRNA在胃溃疡发生与愈合过程中的表达. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1768-1770
- 13 李忠祥, 常明. 消化性溃疡良药-荆花胃康胶丸概述. 中国新药杂志 2001; 10: 227-228
- 14 姜慧卿, 张瑞星, 吕晓萍, 刘改芳. 荆花胃康胶丸治疗慢性胃炎的临床观察. 天津医药 2004; 16: 31-33
- 15 吴敏. 荆花胃康胶丸治疗十二指肠溃疡86例疗效观察. 福建医药杂志 2005; 27: 176-177

电编 李琪 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

《世界华人消化杂志》简介

《世界华人消化杂志》创刊于1993-01-15, 原刊名《新消化病学杂志》, 1999-03-25经国家科学技术部和新闻出版总署批准更名为《世界华人消化杂志》, 国科发财字[1999] 071号, 国内统一刊号CN 14-1260/R, 国际标准刊号ISSN 1009-3079, 国内外公开发行的综合性消化病学类学术期刊. 2002-11-14经国家工商行政管理总局商标局核定使用商品(第16类), 获得商标注册证第2001071号. 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被中国科技论文统计源核心期刊和中文核心期刊要目总览收录的学术类期刊. 《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》, 俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录. 《世界华人消化杂志》综合介绍消化病学前沿基础与临床研究的发现, 覆盖消化病学领域中经临床实验证明的技术进展. 从1993-2005《世界华人消化杂志》发表的文章可以在线<http://www.wjgnet.com>免费阅读全文. 《世界华人消化杂志》综合介绍以下领域的内容: 消化基础研究、消化临床研究、消化内科、消化内镜、消化外科、消化肿瘤、消化介入治疗、消化护理、消化医学影像、消化病理、消化预防医学、消化误诊误治、消化中西医结合、消化检验、消化新技术应用、消化病诊断、消化病治疗、消化新药应用、消化专家门诊. 《世界华人消化杂志》开通了<http://www.wjgnet.com/wcjd/ch/index.aspx>在线办公系统, 实现了在线投稿和审稿等功能.