

实验研究

温中散寒Ⅱ号方对胃溃疡
发病学因素的影响

天津中西医结合急腹症研究所 赵连根

溃疡病之发病学研究近代多有报告,一般认为与下列因素有关:①胃运动功能亢进,即粘膜之间的过度摩擦可损伤胃粘膜;②胃酸分泌过多,氢离子反扩散的增加致粘膜侵蚀;③胃蛋白酶对胃粘膜的消化作用;④胃粘膜血流障碍引起或加重胃粘膜病变。

温中散寒药为治疗脾胃虚寒之要药,而脾胃虚寒的主要临床表现(脘腹冷痛等)又与现代医学的胃炎及胃溃疡病等相似。为探讨温中散寒药作用机理,选温中散寒Ⅱ号方(制成注射液^[1],下称温Ⅱ,为高良姜重蒸馏液与吴茱萸水煎酒提液的1:1混合液,浓度为100%,pH 7.0)针对溃疡病发病学的某些因素进行了实验研究。

实验方法及结果

一、温Ⅱ对胃运动的影响

应用家兔胃内气囊法。于置气囊术后1周进行实验,实验前禁食24小时,不禁水。实验于麻醉状态下进行,气囊内压力为100毫米水柱,水检压计记录胃运动。

静脉内一次注入生理盐水(1毫升/公斤)对胃运动多数无影响(7次实验,2次兴奋,5次无反应);注入温Ⅱ(1毫升/公斤)则全部显示不同程度的抑制作用(6次实验),但抑制时间较短,约15分钟,其后则逐渐恢复,30分钟后可完全复原。静脉内持续给药(13.6毫升/时)使6只动物中4只胃运动呈完全抑制,2只无反应;持续注入生理盐水则无明显影响(5次实验,2次兴奋,3次无反应)。

二、温Ⅱ对大鼠胃酸及胃蛋白酶分泌的影响

(一)实验方法:按大鼠在体胃灌注法进行^[2]。

1.标本制备及灌注法:采用健康大鼠,在乌拉坦麻醉下进行手术。先分离食道并插入口径相当的塑料管,其前端近贲门处结扎固定;再分离颈外浅静脉,

备输液(生理盐水,1毫升/时)及给药用;最后开腹,经近端十二指肠向胃腔插管,插管远端自腹壁引出,生理盐水冲洗胃腔后关腹。灌注时取头低脚高位(约15°),通过食道内插管向胃内恒温恒压输入生理盐水(37℃,100厘米水柱),每分钟约1毫升。自胃内插管收集流出液体,10分钟1份,待标本pH值稳定于4左右后开始投予试验药物,再收集标本3小时。为维持动物体温,向鼠肛门内插入温度传感器,通过电子继电器控制肛温恒定于37℃。先测流出液之pH值,再作胃酸及胃蛋白酶测定。

2.酸排出测定^[3]:取标本液5毫升,加1%酚酞1滴,用0.01N NaOH滴定至浅紫色。求得盐酸含量后计算每10分钟酸排出量(微克当量/10分钟)。

3.胃蛋白酶活性测定:按Anson-Mirsky法^[4]进行。取标本液1毫升,加0.3N HCl 50微升使酸化,37℃水浴中保温2分钟。取2%牛血红蛋白溶液2毫升,37℃保温5分钟,加酸化胃液0.5毫升,充分振荡,再保温10分钟。加0.3M三氯醋酸5毫升终止反应后,再保温20分钟。滤纸过滤后取上清液,280nm下测光密度。对照管以蒸馏水代替酸化胃液,并先加三氯醋酸后保温。据酪氨酸标准曲线求得标本中游离酪氨酸,乘稀释倍数得酶活性(微克/毫升/10分钟)。

(二)实验结果:图1、2示,大鼠尾静脉内注入磷酸组胺(1.6毫克/公斤)后,标本酸度立即增加,证明此标本对促分泌剂有理想反应。组胺对胃蛋白酶分泌的作用不如酸分泌反应明显。静脉内注入硫酸阿托品(0.26毫克/公斤)后胃酸及胃蛋白酶分泌均受到抑制,证明本标本对胃分泌抑制剂也有满意反应。

温Ⅱ实验共作7次,静脉注入后(1毫升/公斤)可明显降低标本中的盐酸含量,给药后30分钟开始下降,60分钟时则有明显降低($P < 0.05$),100分钟时降至峰值($P < 0.01$),作用大约持续150分钟。标本

pH 值测定结果也显示类似变化。温Ⅱ对胃蛋白酶分泌虽有使之降低的趋势,但无统计学意义。静脉内注入生理盐水(1毫升/公斤)对胃蛋白酶分泌未见任何影响。

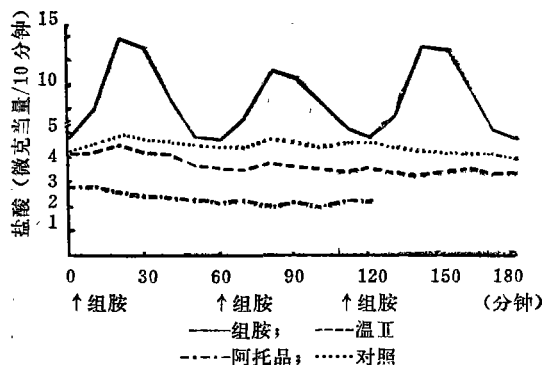


图1 组胺、阿托品、温Ⅱ对胃酸分泌的影响

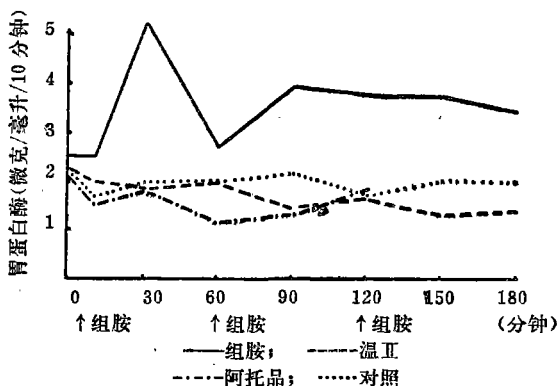


图2 组胺、阿托品、温Ⅱ对胃蛋白酶分泌的影响

三、温Ⅱ对大鼠应激性胃溃疡的预防作用

实验模型用水浸法⁽⁶⁾复制。实验时先向大鼠静脉内注入生理盐水或温Ⅱ(剂量均为1毫升/公斤),再将动物浸入23℃恒温水浴中,水面浸至剑突。7小时后处死,解剖显微镜下检查胃腺部溃疡面数及溃疡总长度(溃疡指数)。

实验结果温Ⅱ组及对照组的溃疡发生率均为100%,用配对比较法统计处理,温Ⅱ组溃疡面数和溃疡指数均明显低于生理盐水组($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),

附表 温Ⅱ对大鼠实验性溃疡的影响

组别	鼠数	溃疡面数 均值±标准误	溃疡指数 均值±标准误
温Ⅱ组	10	19.9±2.69	9.38±1.90
生理盐水组	10	28.1±3.25	19.84±2.02

讨 论

一、胃运动在胃溃疡发病学中的意义,研究者

们⁽⁶⁻⁸⁾曾先后发现限制大鼠运动或水浸可使胃运动明显增加,表明溃疡发生与胃运动亢进有关。阿托品、六羟季铵及切断迷走神经都可以抑制胃运动,并几乎可以完全预防大鼠紧张性胃溃疡的发生,也证明抑制了胃运动亢进就可以预防溃疡发生。本实验证实温Ⅱ对胃运动有抑制作用,可降低胃张力,减小收缩幅度,从而解除平滑肌痉挛,这一作用可能与其治疗脘腹冷痛的机理有关,也可能是其防治溃疡病的药理基础。

二、胃酸在胃溃疡发病学中的意义:胃酸作用的研究最多,但也不无矛盾。有人于水浸引起的胃溃疡大鼠证明,水浸后15分钟胃酸及胃液量开始增加,45分钟时达高峰,并持续整个水浸过程。研究者⁽⁷⁾还发现溃疡程度与排酸呈明显相关关系($r=0.849$),预先切除迷走神经或阿托品化可完全抑制水浸引起的排酸增加,溃疡程度也随而下降。碳酸氢钠、氯丙嗪(中枢神经系统抑制剂)、六羟季铵(神经节阻断剂)、Metiamide (H_2 受体阻断剂)也使胃酸分泌降低,并明显抑制溃疡。本实验证实温Ⅱ可以明显抑制大鼠胃酸分泌,注射后就可见降低,至60分钟时与给药前有明显差别,作用可持续2小时以上。据此可以认为,中医治疗寒气犯胃型十二指肠溃疡或胃溃疡之所以用温中散寒法有效是与这项药理作用有关的。

三、胃蛋白酶的作用虽多经研究,但对其在溃疡病发病学中的意义却始终未能肯定。应用牛蛙胃条片的研究发现,胃粘膜的营养液中加入胃蛋白酶在引起肉眼可见的溃疡上是必需的。还曾证实促进氢离子扩散入胃粘膜的因子也可促进胃蛋白酶分泌或使粘膜内胃蛋白酶元自动催化激活⁽⁸⁾。有的研究者在研究抗溃疡药时发现⁽²⁾,有的抗溃疡药在抑制胃酸分泌的同时对胃蛋白酶也有抑制作用。本实验未能证实温Ⅱ对大鼠胃蛋白酶分泌有抑制作用,可能温Ⅱ对胃粘膜的保护作用更多地来自解痉及抗胃酸分泌。

四、温Ⅱ虽然未能使水浸引起的大鼠应激性胃溃疡得到预防,但确实可使溃疡程度明显减轻。如果能够较为长时间地服药,则有可能达到防治溃疡发生的效果。

参 考 文 献

- (1) 赵连根: 中医杂志 21(2):61, 1980.
- (2) Ghosh MN, et al: Brit J Pharmacol 13:54, 1958.
- (3) 水田合孝等: 日本药理学杂志 74(4):517, 1978.
- (4) 关启: 日消化志 71:135, 1974.
- (5) Takeuchi K: Amer J Dig Dis 21(9):782, 1976.
- (6) Watanabe K: Chem Pharm Bull 14:107, 1966.
- (7) Kitagawa H, et al: Gastroenterol 77(2):298, 1979.
- (8) Kivileakso E, et al: Gastroenterol 77(1):31, 1979.