

论 坛

中医药治疗胃病若干疗效机制的探讨

北京市中医研究所 赵荣莱 赵子厚 张锁雅 陈丽华 梁代英

慢性胃炎、溃疡病等常见胃病常有胃痛、胃胀、呃逆、呕吐、反酸等症状,从中医角度来分析有虚实寒热之别,故需首辨脏腑气血,次分虚实,再审寒热,兼及其他。由于内窥镜的普及,胃局部变化如炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生、出血、溃疡等受到重视,如何针对上述病损筛选有效方药是辨证施治的重要补充,无疑会大大提高中医药治疗胃病的疗效。长期以来,人们为了有效地筛选防治溃疡病和急性胃粘膜损伤的药物,探讨中医药的治疗机理,曾制备一些简便易行和适用的动物模型;为了探讨中草药的某些效果,亦建立了一些相应的观察方法。本文主要对我们几年来在这方面的工作进行介绍。

一、几种实验性胃溃疡的造模方法

消化性溃疡的成因及发病机理众说纷纭,七十年代末期 Jacobson 提出了胃粘膜细胞保护学说,指出某些物质如前列腺素、脑肠肽(Brain-Gut peptide)等具有防止或减轻有害物质对消化道上皮细胞的损伤及破坏的能力,从而不但为复制动物实验性消化性溃疡模型开辟了新的途径,而且对长期以来人们所采用的某些动物实验性模型的发病机理及药物作用过程的分析提供了科学的理论依据。下面是常用的几种实验性胃溃疡的方法。

1. 用粘膜损伤的方法形成慢性胃溃疡:目前已有多种方法复制与人类胃溃疡在组织形态上颇为相似的实验性胃粘膜损伤,其中胃浆膜层涂抹醋酸法使用较广,此法由 Okabe(1971)设计,后经王德民等修改,其溃疡发生率为100%,溃疡可持续150天左右。此种溃疡形成主要由于局部血液循环障碍所致,具有顽固性溃疡(Intractable ulcer)的特征,故适用于筛选大多数药物,尤其是中药的治疗效果。我们用此法对治疗溃疡病的传统成药乌贝散、对上消化道出血有止血效果的止血4号(由柿树叶、大黄组成)及传统健脾补气药四君子汤进行了实验。实验结果以大白鼠胃粘膜的溃疡指数(Ulcer index)表示,发现上述实验中给药组的溃疡指数均明显低于对照组,并接近阳性对照药甲氰咪胍组。实验结果证明,上述三个中药复方均有加

速溃疡愈合的作用。应予指出,溃疡病属中医“胃痛”范畴,临床所见以脾胃虚寒型为多,四君子汤为传统健脾补气药,其对实验性胃溃疡的疗效接近于甲氰咪胍而显著高于对照组,这一结果为临床用健脾药治疗脾虚胃痛提供了实验依据。

2. 结扎大鼠幽门(Shay rat):本法是 Shay 于1945年首次提出的,其优点是手术操作简单(约需3分钟),溃疡发生率近100%,可在同一观察对象上对胃分泌及溃疡发生的严重程度进行评价。目前对其发病机理尚无一致看法,但多数意见认为与胃酸胃蛋白酶的消化作用有关,亦有作者认为 Shay rat 对一些可以促进胃液分泌的物质却不产生促分泌的作用。Shay rat 产生溃疡可受诸多因素的影响,对此石井等早在六十年代末采用正交排列实验,观察了动物种系、体重、禁食时间以及结扎后处理时间等因素对溃疡形成的影响,发现除体重外其它因素均有影响。虽然目前对胃分泌作用的研究尚有若干手段,如胃痿、胃腔灌流、离体胃体灌流等,但与 Shay rat 比较亦各具优劣,故本法仍不失为用于研究消化性溃疡病因、胃液分泌机制及鉴定抗酸或抗溃疡药物的适用模型。我们用此模型对止血4号的作用进行了观察,结果发现,止血4号(1克/公斤体重/日)不但对胃粘膜具有明显的保护作用,而且可不同程度地抑制胃液及胃酸的分泌及胃蛋白酶的活性(见表1)。

已如上述,尽管 Shay rat 至今仍被广泛使用,尤其是许多中药复方的筛选亦多采用,但仍应考虑其诸多影响因素。如中药多以口服给予,从而不能排除药物的直接胃内作用;此外,结扎动物是处于清醒还是麻醉状态,对结果也有影响,如 Tacca 发现可乐宁(Clonidine)在清醒 Shay rat 可以抑制胃分泌,而麻醉状态则得到相反结果。

3. 应激性溃疡:产生应激负荷的方法较多,常用的有束缚性应激法、情绪性应激法和束缚性水浸应激法。后者常被人们使用,它是属于情绪和物理性应激,与人类的应激性溃疡相似。动物处于应激状态开始后2小时,溃疡即开始出现,直至20~24小时达高峰,

表 1 止血 4 号对幽门结扎大鼠模型胃液某些生化物质的影响(M±SE)

	对 照 组 (10只大鼠)	止血 4 号组 (10只大鼠)
胃粘膜损伤积分	8.60±1.39	4.60±0.89*
胃液容积(ml)	7.30±0.44	5.92±0.42*
胃液pH值	1.67±0.04	1.89±0.15
排酸量(μmol/4h)	567.00±80.00	286.00±37.00**
胃蛋白酶活性 ^a	11.60±0.70	8.91±0.31**
胃液氨基己糖(μg/ml)	1.15±0.02	1.00±0.10

^a 胃蛋白酶活性以每小时每毫升胃液水解出色氨酸毫克数表示;

* 与对照组比较 P<0.05; ** 与对照组比较 P<0.01

至第 4 周后接近完全恢复。溃疡主要表现在腺胃部, 前胃见不到明显的溃疡形成, 胃底部可见凝白块, 且于应激后 2~11 天内溃疡数及外形逐渐恢复。应激性溃疡的发生与神经-体液因素有关, 所以若干影响神经系统的药物包括对神经递质功能有直接或间接作用的药物亦可用此模型。李树英等观察了皮下注射鬼针草水溶部分对应激性胃溃疡动物模型的影响。鬼针草组(10只小鼠)的溃疡发生率为 20%, 溃疡面积平均为 0.19±0.08 毫米²; 而生理盐水对照组(10只小鼠)的溃疡发生率为 60%, 溃疡面积平均为 1.88±0.82 毫米²。实验结果证明, 鬼针草水溶部分能明显减少由于应激过程引起的溃疡面积, 推测可能与该药的水溶部分抑制迷走神经的兴奋有关。

4. 采用某些药物或损伤剂引起溃疡的方法: 常用诱发溃疡的药物有组织胺、利血平、5-羟色胺、无水酒精、糖皮质激素及一些非甾体类固醇抗炎药。其中组织胺可因兴奋 H₂ 受体导致胃酸过量分泌, 5-羟色胺与破坏胃壁细胞溶酶体膜的稳定有关; 利血平促进了交感神经末梢囊泡中儿茶酚胺类递质释放耗竭而减弱肾上腺素能神经功能, 使胃迷走神经兴奋性增高引起胃酸分泌增多和胃平滑肌过度蠕动而造成溃疡; 某些糖皮质激素如氢化可的松可直接作用于胃局部, 影响细胞代谢, 增加儿茶酚胺缩血管作用, 使胃粘膜急剧收缩, 造成胃壁血运障碍, 同时增加胃酸分泌, 减少粘液分泌, 使胃粘膜抵抗力降低而造成溃疡; 以阿斯匹林为代表的一类非甾体类固醇抗炎药, 多数作者认为是由于抑制了前列腺素合成酶, 使胃肠道粘膜前列腺素合成减少, 从而降低了细胞保护作用所致。已有报道, 阿斯匹林可以使胃粘膜内氨基己糖(Hexosamine)含量显著降低, 而氨基己糖是胃粘液成分之一, 是酸性粘多糖和糖蛋白的主要组成成分, 它在维持胃粘膜的完整中具有重要作用。总之, 由于各类药物造

成溃疡的机理已较明确, 故用本法筛选有效中成药更便于对药物的作用机理进行分析。我们用阿斯匹林造成急性及亚急性胃溃疡并观察了止血 4 号(1克/公斤体重/日)的作用, 初步得到了该方剂有促进胃粘液生成, 从而发挥了细胞保护作用的印象(见表 2、3)。

表 2 止血 4 号对大鼠急性阿斯匹林胃溃疡及胃组织内氨基己糖含量的影响(M±SE)

	对 照 组 (10只大鼠)	止血 4 号组 (10只大鼠)
条状出血率(%)	100	50
溃疡长度(mm)	11.60±0.65	1.04±0.58*
胃体氨基己糖 ^a	1.38±0.09	1.53±0.01
胃窦氨基己糖 ^a	2.27±0.10	3.12±0.15*

* 与对照组比较 P<0.001;

^a 氨基己糖含量以每毫克组织湿重内含的微克数表示(表 3 同)

表 3 止血 4 号对大鼠亚急性阿斯匹林胃溃疡及胃组织内氨基己糖含量的影响(M±SE)

	对 照 组 (10只大鼠)	止血 4 号组 (10只大鼠)
溃疡发生率(%)	90	20
胃体氨基己糖	1.89±0.05	2.34±0.16*
胃窦氨基己糖	1.77±0.15	2.37±0.16*

* 与对照组比较 P<0.05

从表 1~3 显示, 具有“寓通于涩”作用的止血 4 号, 不但使排酸量明显减少, 胃蛋白酶活性降低, 从而减轻了损伤因子对胃粘膜的损害, 并使胃窦粘膜氨基己糖含量增高, 促进胃粘液生成, 对胃粘膜起到保护作用, 显示本方剂有削弱侵袭因子, 强化保护因子的作用。

为了不同的目的, 一些作者选用某些相应的方法, 如横断动物脊髓(脊鼠 Spinal rat)一般 1 小时后胃粘膜呈高度充血及点状瘀血, 6 小时后呈明显的点状及线状瘀血。

二、药物对离体肠管的解痉作用

胃痛是临床上最常见的病证之一, 急性胃痛往往是十二指肠痉挛和胃紧张度增高所引起, 故常可观察药物对离体肠段自动收缩或对某些物质诱发产生平滑肌痉挛是否具有拮抗作用。我们在研究脾虚证时, 以利血平使小鼠体内单胺类物质耗竭后, 导致副交感神经功能相对偏亢, 此时动物出现类似脾虚证症状, 同时肠管平滑肌表现出对乙酰胆碱(Ach)的异常敏感性; 四君子汤除可抑制平滑肌对 Ach 的上述异常敏感性,

亦可抑制被 Ba^{++} 引起的肠管兴奋现象。但两者的区别在于,前者呈线性关系,后者则否(图1)。曾有报道某些药物可以在阻断 Ba^{++} 对动物小肠平滑肌的直接作用的同时,亦可与 Ach 竞争小肠平滑肌上 Ach 受体,从而使其M-样作用被阻断,据此我们推测四君子汤可能属于此类药物。又如我们曾对草药秃疮花所含异紫堇碱对豚鼠离体回肠因电刺激诱发收缩是否有拮抗作用进行了观察,结果发现,异紫堇碱能明显地抑制豚鼠离体回肠被电刺激引起的兴奋性,当异紫堇碱浓度大于 $10^{-4}M$ 时肠管即处于完全松弛状态,对该条件下电刺激不再产生兴奋现象,符合理气止痛药的作用规律(见图2)。

收缩高(mm)

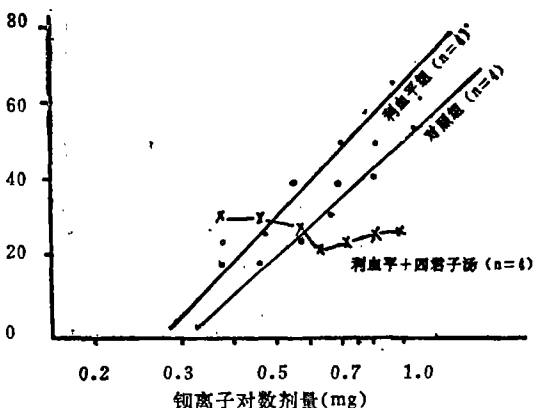


图1 四君子汤对不同组别动物回肠由 Ba^{++} 所引起兴奋的剂量反应曲线

抑制率(%)

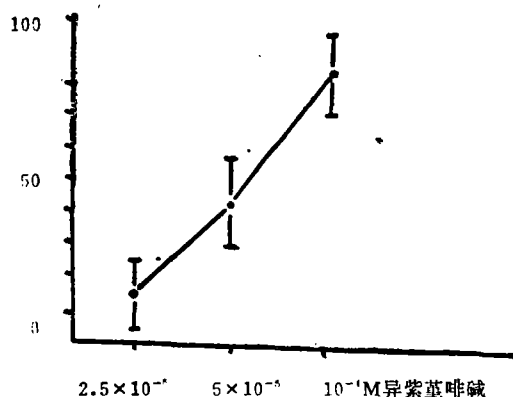


图2 异紫堇碱对豚鼠离体回肠电刺激诱发收缩的拮抗作用(每个坐标点为四个标本的平均值±标准误)

三、在试管内检测某些中药对胃液胃酸、胃蛋白酶活性的影响

本法操作简单实用,我们早在1976年即用此法观察了止血粉(主要药物有阿胶、川贝、三七等)的作用。

1. 止血粉抑制胃液消化蛋白质的作用: 向内径0.8毫米,长2厘米的毛细玻管内注入鸡蛋清,于100℃烤至蛋白质凝固,将上述毛细玻管10只置于试管内并加入人工胃液(500毫升蒸馏水内加胃蛋白酶5克、稀盐酸8.2毫升)20毫升。另取毛细玻管10只,加入人工胃液20毫升及止血粉0.2克,两组同时于37℃温孵24小时后,分别测量被消化的蛋白质的量(以毛细玻管两端被消化蛋白质后毫米数表示)。前者为 4.1 ± 1.1 毫米,后者为 1.5 ± 0.7 毫米($P < 0.001$)。从而显示,止血粉能明显抑制人工胃液中胃蛋白酶对蛋白质的消化能力。

2. 止血粉对胃蛋白酶的吸附作用: 在100毫升人工胃液中加入1克止血粉,振摇1分钟,于3000 rpm离心3分钟,用分光光度计测定加入止血粉前后的光密度,可以计算出被止血粉吸附后液体内胃蛋白酶含量为0.5毫克/毫升,较吸附前10毫克/毫升明显减少。如将上清液以稀盐酸调节pH=2,并按上法测定胃蛋白酶被吸附后的蛋白消化能力,前者为 3.7 ± 0.6 毫米,后者为 2.4 ± 0.5 毫米。可见人工胃液经止血粉吸附后,胃蛋白酶含量减少,因而对蛋白质消化作用亦相应减弱。经用此法观察乌贝散亦得到类似的结果,药物对胃液的中和作用亦在人工胃液中得到观察,如向人工胃液100毫升内加入乌贝散2克,10分钟后以酸度计测定可pH自1.5升至6.3。

现代医学对胃病的诊断技术,如内窥镜检查,X线检查等近年来有了很大发展。检查结果与中医辨证分型之间有什么关联,无疑是值得探索和观察的。这方面已有不少工作,如胃酸分泌与中医分型间的关系,胃粘膜局部变化与辨证的关系等等,都已取得一些有意义的结果,但对中医药治疗胃病疗效机制研究的资料还不太多。本文仅为对此目的所制定的一些方法和复制的模型以及它们的实际应用简要地做一评论与介绍,望请同道指正。

• 新书出版消息 •

中药材品种论述·上册(改订版)谢宗万编著,上海科技出版社1990年12月出版,定价17.90元。

该书是一部全面论述中药材混乱品种的专著,约70万字。购书者请将款寄至北京市东直门内中国中医研究院中药所资料室吕桂英或商敏风同志,另加10%邮挂费。邮政编码:100700