

方药研究

三七对胃癌前病变大鼠胃液分泌功能及胃粘膜保护因素的影响

石雪迎¹ 赵凤志¹ 戴欣¹ 董秀云² 方杰¹ 杨会敏¹

摘要 采用幽门弹簧插入加高盐热糊复合方法复制大鼠胃癌前病变模型,观察三七对病变大鼠胃液分泌功能及胃粘膜保护因素的影响。结果表明,模型大鼠胃液分泌功能较正常大鼠明显减弱,胃粘膜血流量(GMBF)减少,氨基己糖含量降低,丙二醛(MDA)含量升高($P < 0.01$)。三七粉治疗12周,大鼠胃液分泌增多,GMBF增高,MDA含量降低,与阴性对照组比较,差异有显著性($P < 0.01$),但氨基己糖含量增加不显著。提示三七能改善胃癌前病变大鼠的胃液分泌功能,增加GMBF、对抗氧自由基损伤可能是其作用途径之一。

主题词 胃肿瘤/中医药疗法 癌前状态/中医药疗法 三七/药理学

三七具有活血止血、行瘀定痛之功效。我们在以往研究中发现,三七对实验性动物慢性萎缩性胃炎癌前病变有较好疗效^[1]。为进一步明确其作用机理,本文从三七对胃癌前病变大鼠胃液分泌功能、胃粘膜保护因素的影响等方面进行了初步探讨。

1 材料和方法

1.1 大鼠胃癌前病变模型的建立:(1)动物来源及饲养:清洁级雄性Wistar大鼠,体重250~300g,购自中国医学科学院实验动物中心。饲养于北京中医药大学东直门医院二级动物实验室。SPF级饲料购自科澳协力饲料有限公司。(2)造模方法:按赵凤志等^[2]的方法加以改进:大鼠麻醉下开腹,暴露胃,在距幽门0.2cm处少或无血管区切一小口,置入长1.5cm,直径0.3cm的不锈钢弹簧,弹簧一端通过幽门环后,缝线固定两端和中间,缝合胃壁及腹壁切口。术后恢复性饲养1周,开始灌胃50~60℃、含150g/L NaCl的热淀粉糊2ml/只,每周2次,共15周。

1.2 动物分组及给药方法:(1)药物:三七粉由北京中医药大学东直门医院中药库提供,维甲酸购自上海第六制药厂,临用前用蒸馏水制成混悬液。(2)分组与给药:正常对照组10只,不做任何处理,常规饲养16周

后处死。模型组11只,造模结束第16周末处死。阴性对照蒸馏水组10只,造模结束后灌胃蒸馏水2ml/d。三七治疗组9只,造模结束灌胃三七粉 $0.6\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。阳性对照维甲酸组8只,造模结束灌胃维甲酸 $40\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。后3组每周给药6次,连续12周。

1.3 主要仪器:752紫外光栅分光光度计,上海第三分析仪器厂生产;RF-5000荧光分光光度计,日本岛津公司生产;PERIMED激光多普勒血流仪,瑞典生产。

1.4 检测指标

1.4.1 胃液酸度及总酸排出量测定:幽门结扎法收集2小时胃液,以3000r/min离心10分钟,取上清液测定胃液量、酸碱中和滴定法测定胃液总酸度,并计算出总酸排出量。

1.4.2 胃蛋白酶活性及排出量测定:胃蛋白酶活性测定采用血红蛋白底物法,以37℃孵育1分钟产生1mol酪氨酸为一个活性单位(U)表示胃蛋白酶活性,并计算出胃蛋白酶排出量。

1.4.3 胃粘膜血流量(GMBF)测定:大鼠禁食24小时,麻醉后打开腹腔,自前胃无血管处剪开一小口,吸净胃内容物,超声多普勒血流仪探头伸至胃大弯侧窦体交界处,待指针稳定后读数,时间3s,频率4kHz,结果以电压值mV表示。

1.4.4 大鼠胃粘膜氨基己糖含量测定:大鼠处死后,沿大弯侧剪开胃腔,滤纸吸干胃粘膜表面水分,玻片刮取胃后壁粘膜,-20℃保存。采用Neuhaus法,752分光光度计测定光密度值。

1.4.5 大鼠胃粘膜丙二醛(MDA)含量测定:采用硫代巴比妥酸法,荧光分光光度计测定荧光强度。

1.5 统计学方法:成组计量资料比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 三七对大鼠胃液分泌功能的影响:表1示,造模16周后,模型组大鼠胃液量、胃液总酸度及总酸排出量、胃蛋白酶活性及排出量较正常组明显降低($P < 0.01$)。经治疗12周后,三七组大鼠的胃液总酸度和总酸排出量以及胃蛋白酶排出量均有明显增加,与蒸馏

1 北京中医药大学东直门医院病理科,北京市东城区海运仓5号(100700)

2 北京大学医学部第三临床医学院消化科

收稿日期:2000-09-30;修回日期:2000-11-28

表 1 各组大鼠胃液分泌功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	胃液量(ml/2h)	总酸度(mmol/L)	总酸排出量(μ mol/h)	胃蛋白酶活性(kU/L)	胃蛋白酶排出量(U/h)
正常组	2.08 $\pm$ 0.19(10)	96.80 $\pm$ 18.20(10)	100.11 $\pm$ 17.53(10)	0.843 $\pm$ 0.143(10)	0.873 $\pm$ 0.139(10)
模型组	1.17 $\pm$ 0.29(11)**	48.54 $\pm$ 16.95(11)**	27.63 $\pm$ 8.07(11)**	0.519 $\pm$ 0.115(10)**	0.291 $\pm$ 0.058(10)**
蒸馏水组	1.37 $\pm$ 0.51(10)**	50.20 $\pm$ 16.47(10)**	32.89 $\pm$ 11.73(10)**	0.515 $\pm$ 0.142(10)**	0.327 $\pm$ 0.082(10)**
三七组	1.60 $\pm$ 0.66(9)	97.22 $\pm$ 32.25(9) $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$	72.82 $\pm$ 32.34(9)* $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$	0.663 $\pm$ 0.156(9)* Δ	0.497 $\pm$ 0.136(9)* $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$
维甲酸组	1.65 $\pm$ 0.82(8)	76.88 $\pm$ 22.40(8) $\Delta\blacktriangle$	62.45 $\pm$ 19.08(8)* $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$	0.692 $\pm$ 0.140(8)* $\Delta\blacktriangle$	0.577 $\pm$ 0.179(8)* $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$

与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;与蒸馏水组比较, $\blacktriangle P<0.05$, $\Delta\Delta\Delta P<0.01$;表内数据后括号内为鼠数。下表同

表 2 各组大鼠胃粘膜氨基己糖、MDA 含量及血流量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	氨基己糖 (mg/g 粘膜)	MDA (μ mol/g 粘膜)	GMBF (mV)
正常组	10	6.85 $\pm$ 1.14	249 $\pm$ 25	29.10 $\pm$ 5.06
模型组	11	4.82 $\pm$ 0.74**	374 $\pm$ 49**	16.64 $\pm$ 3.58**
蒸馏水组	10	4.90 $\pm$ 0.84**	419 $\pm$ 43** Δ	17.80 $\pm$ 3.58**
三七组	9	5.18 $\pm$ 0.92**	286 $\pm$ 43* $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$	24.79 $\pm$ 4.44* $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$
维甲酸组	8	5.03 $\pm$ 0.78**	296 $\pm$ 50* $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$	20.75 $\pm$ 2.87**

水组比较有高度显著性差异($P<0.01$)。维甲酸组上述指标与蒸馏水组比较亦有明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.2 三七对大鼠 GMBF 的影响:表 2 示,造模 16 周,模型组大鼠的 GMBF 较正常组明显减少($P<0.01$)。治疗后,三七组大鼠 GMBF 明显增加,与蒸馏水组比较有显著差异($P<0.01$)。维甲酸组 GMBF 较蒸馏水组有所增加,但无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 三七对大鼠胃粘膜氨基己糖含量的影响:表 2 示,造模 16 周后,大鼠胃粘膜氨基己糖含量较正常组明显下降($P<0.01$)。经三七粉治疗 12 周后,大鼠胃粘膜氨基己糖含量虽有一定程度升高,但与蒸馏水组比较无明显差异($P>0.05$)。

2.4 三七对大鼠胃粘膜 MDA 含量的影响:表 2 示,造模 16 周后,大鼠胃粘膜 MDA 含量明显升高,与正常组比较有显著差异($P<0.01$),三七对胃粘膜自由基代谢产物 MDA 的含量则有明显的降低作用,与蒸馏水组比较有极显著差异($P<0.01$)。维甲酸组的改变与三七组相似。

3 讨论

中医药治疗胃癌前病变已有多年经验,并显示出疗效明确、毒副作用小等独特优势,但也存在着剂型落后、方药繁复等缺点。我们在以往研究的基础上选择以三七为观察药物,研究其对大鼠实验性胃癌前病变的治疗作用并初步探讨其作用机理,希望能进一步揭示中药治疗胃癌前病变的机制,并为临床精简方剂提供一定的理论基础。

我们的研究发现,三七能有效地治疗大鼠胃粘膜

的萎缩性病变,并能逆转腺上皮的不典型增生和肠上皮化生^[1]。同时大鼠总酸度及总酸排出量增多,胃蛋白酶排出量也增多,表明三七在修复大鼠胃粘膜病变的同时,亦显著地改善了大鼠的胃液分泌功能。

GMBF 是胃粘膜重要的防御机制之一,它不仅可以为胃粘膜细胞带来氧气和营养物质,还可以带走代谢废物和其它损伤因子,从而减少对胃粘膜的损害。当胃粘膜发生损伤时,充足的血流有利于胃粘膜病变的修复。临床研究观察到慢性萎缩性胃炎患者 GMBF 较非萎缩性胃炎患者明显降低,并推测这可能是慢性萎缩性胃炎发病和难治的重要原因之一^[3]。我们的研究发现,胃癌前病变大鼠 GMBF 较正常大鼠明显减少,与胃粘膜大体检查时所见的胃粘膜苍白或紫暗等改变一致,推测可能是胃粘膜萎缩时粘膜肌层平滑肌和结缔组织增生并向粘膜腺体间伸延以及 Dy 腺体不规则分支阻碍了胃粘膜微血管的正常血流所造成的。三七能显著增加病变大鼠 GMBF,提示这可能是其治疗胃癌前病变的途径之一。现代药理学研究表明,三七皂甙能显著抑制低浓度高脂血清所引起的体外培养的平滑肌细胞增殖^[4],抑制实验动物血小板聚集^[5],加速小鼠脑膜微血管中红细胞运行速度^[6],以及直接的扩张血管作用^[7]。本实验中所观察到的三七对病变大鼠 GMBF 的增加作用可能是上述几种机制所产生的综合效应。对照药维甲酸组 GMBF 有一定的升高趋势,但与蒸馏水组比较差异不明显($P>0.05$),提示维甲酸对 GMBF 的影响较微弱,可能不是通过该途径发挥的治疗作用。

MDA 是脂质过氧化产生的醛类化合物,它既是

过氧化反应的产物,本身也是一种细胞毒性物质,能使DNA与富于游离氨基的组蛋白发生交联而破坏核酸。动物实验动态观察发现,MNNG诱发的大鼠胃粘膜癌变过程中MDA、巯基化合物以及数种超氧化物歧化酶水平随胃粘膜病变的演进而呈显著的相关性变化,表明自由基参与了胃癌的发生过程^[8]。本实验中,模型大鼠胃粘膜MDA含量明显升高,说明本造模方法引起的大鼠胃癌前病变有自由基的参与,由其引起的细胞功能和遗传物质的损伤可能是胃粘膜萎缩和不典型增生的发生机制之一。药理学研究证实,三七是一种强有力的自由基清除剂^[9],经三七治疗后大鼠胃粘膜MDA含量大大降低,提示有对抗自由基的损伤作用,从而使胃粘膜细胞得到保护并逐渐修复病变是三七治疗胃癌前病变的机制之一。

氨基己糖是粘蛋白的一个侧链,它与胃粘液的其它成分一起构成了胃粘膜屏障的一部分。研究表明^[10],HP阳性的慢性胃炎、消化性溃疡患者氨基己糖含量显著减少,并随胃粘膜病变加重氨基己糖含量进行性下降。本实验中模型组和蒸馏水组大鼠胃粘膜的氨基己糖含量明显降低,三七组和维甲酸组大鼠胃粘膜氨基己糖含量虽较蒸馏水组有所升高,但差别无统计学意义。这说明三七和维甲酸对胃癌前病变的治疗

作用主要不是通过增加胃粘膜保护因子氨基己糖的含量来实现的。

参考文献

- 1 石雪迎,赵凤志,戴欣,等.三七对大鼠实验性慢性萎缩性胃炎癌前病变作用的形态学观察.北京中医药大学学报,1999,22(6):45-47.
- 2 赵凤志,鲁香凤,戴欣,等.三种水煎方剂对实验性慢性胃炎大鼠胃粘膜组织病理学变化及胃液pH、胆酸含量的影响.中国中药杂志,1995,20(8):488-492.
- 3 张玉,林庚金,金惠铭.慢性萎缩性胃炎胃粘膜血流量的研究.中华消化内镜杂志,1997,14(2):101-102.
- 4 林曙光,郑熙隆,陈绮云,等.三七皂甙对高脂血清所致的培养主动脉平滑肌细胞增殖的作用.中国药理学报,1993,14(1):311-316.
- 5 潘鑫鑫,严晴山,刘天培,等.人参、西洋参及三七皂甙对大鼠血小板及血栓形成的抑制作用.中国药理学与毒理学杂志,1993,7(2):141-144.
- 6 杜力军,马丽森,於兰,等.三七止血活血机理的研究Ⅲ.不同剂量三七对小鼠脑膜微循环的影响.中药药理与临床,1995,11(6):25-27.
- 7 张晓丹,刘建军,马英丽,等.三七的药理学研究.中医药信息,1993,(5):28-31.
- 8 孙贵银,刘为纹,周志强,等.自由基在实验性胃癌及癌前病变发生中的作用.华人消化杂志,1998,6(3):219-221.
- 9 王本祥主编.现代中药药理学.天津:天津科学技术出版社,1997:807-824.
- 10 徐肇敏,张志宏,陈戴融,等.幽门螺杆菌破坏胃粘膜屏障的研究.中华内科杂志,1995,34(9):603-605.

中医杂志社北京东方中医药培训中心

全国首届名老中医治疗疑难病经验专修班招生通知

《中医杂志》是由中华中医药学会和中国中医研究院主办、中医药界发行量较大和具有权威性的国家级中医药核心期刊。为培养人材,将全国名老中医经验尤其是治疗疑难病的经验绝招传授给广大医务工作者,中医杂志社成立了北京东方中医药培训中心,本中心依托中国中医研究院和中华中医药学会在科研、临床、教学上所具有的独特的优势,集国内大批中医药界知名教授、专家,以雄厚的师资力量直接传授名老中医的临床经验。将举办下列不同专题的学习班。

1. 心血管疾病(包括高血压、冠心病等)专修班。2. 脑病(包括中风、脑梗、老年痴呆等)专修班。3. 痹症(包括类风湿关节炎、关节疼痛等)专修班。4. 肿瘤(中药抑瘤,扶正防复发)专修班。5. 不育不孕症专修班。6. 中西医结合治疗肝病专修班。

专修班将由国内著名中医、西医、中西医结合权威专家主讲,介绍当今国内外治疗以上疾病的新进展、新观点,重点传授新特药物运用及现代技术治疗手段,及长期验证行之有效的中医传统专方、偏方、验方,并将介绍治疗专病中药研究进展和科研方法、医院内协定处方等。专修班浓缩中西医结合治疗专病理论与实践精华,突出实用性,帮助您在短期内获得该领域全面的知识及经验,开阔视野,提高诊疗水平。

以上各班每期学费580元,学期5天,学习结业后颁发中英文对照(盖钢印)的结业证书和继续教育学分证书,凡参加专修班学员的优秀论文,达到录用标准者,《中医杂志》将优先发表。欲学习者请先交报名费10元(注明班别),附个人简历(注明学历、职称、电话等)。我中心收到报名函后即做排名和安排,经审查合格,即发入学通知。北京东方中医药培训中心以其良好的信誉诚邀广大医务工作者前来学习与交流。

诚邀各地英才加盟

由于各种原因,许多有一技之长的医务人员未能施展才华,北京东方中医药培训中心可为您提供这样的平台,为您的绝技进行整理和推广,我中心欢迎确有一技之长的人才(无论职称高低,只要有真才实学)均可与我中心进行各种形式的合作。有意者请与我中心联系。

报名地址:北京东城区北新仓18号中医杂志社内北京东方中医药培训中心,邮政编码:100700

电话(传真):(010)64013009或(010)64014411转3053。联系人:梅丽。

京教社广字(京威)7002016号 (广告编号:200204-16)