

实验研究

补气养阴解毒法对慢性萎缩性胃炎模型大鼠生长抑素和生长激素的影响

黄妙珍¹ 陈芝芸² 严茂祥² 项柏康²

摘要 目的:探讨补气养阴解毒法对慢性萎缩性胃炎模型大鼠生长抑素(SS)和生长激素(GH)的影响。方法:选择雌性 SD 大鼠,用 60%酒精、20mmol/L 去氧胆酸钠、0.1%氨水建立慢性萎缩性胃炎模型,连续 26 周,预防用药大鼠同时用补气养阴解毒法中药进行干预;治疗用药大鼠造模结束后再用药 13 周。结果:慢性萎缩性胃炎大鼠存在 SS 高表达及 GH 低表达,与正常组比较均有显著性差异(P 均 <0.01)。结论:补气养阴解毒法中药能降低慢性萎缩性胃炎大鼠 SS 的高表达,预防和逆转胃粘膜萎缩。

主题词 胃炎,萎缩性/中医药疗法 促生长素/药物作用 @ 补气养阴解毒法

慢性萎缩性胃炎(CAG)是消化系统常见病,1978 年 WHO 将其列为癌前状态。因此,CAG 的预防和治疗非常重要。CAG 的发生、发展与很多因素有关,而与胃肠激素的相关性很大。胃肠激素之一的生长抑素(SS)主要在胃肠道表达,其主要作用是抑制其他胃肠激素的释放,并对生长激素(GH)有调节作用,两者与胃粘膜的损伤和修复有密切联系;而中药治疗慢性萎缩性胃炎疗效显著。本实验通过建立大鼠慢性萎缩性胃炎模型,检测 CAG 大鼠 SS 和 GH 水平,并探讨补气养阴解毒法中药的作用机理。

1 材料

1.1 动物:SD 雌性大鼠 160 只,体重 180~220g。由浙江省实验动物中心提供。

1.2 药物与试剂:补气养阴解毒中药方由党参、白术、熟地黄、山茱萸、山药、茯苓、泽泻、牡丹皮、蒲公英、半枝莲、白花蛇舌草等组成,由浙江省中医院中药制剂室制成流浸膏,每毫升含生药 2.17g。叶酸:江苏省金坛制药厂生产,研成粉末制成混悬液,浓度为 0.33mg/ml。去氧胆酸钠:分析纯,上海化学试剂公司生产,临用时配制成浓度 20mmol/L 的溶液。氨水:分析纯,江苏武进县化学试剂厂产品,应用时稀释到浓度为

0.1%。无水乙醇:分析纯,杭州长征化工厂生产,临用时按比例稀释到浓度为 60%的溶液。SS 试剂盒由海军放免中心提供,GH 试剂盒由北京北方生物技术研究所提供。

1.3 主要实验仪器:高速低温离心机(HITACHI, 20PR-52D),放射免疫 γ 计数仪(SN-682B,中国科学院上海原子能研究所日环仪器一厂),Olympus BH-2 光学显微镜(日本 Olympus 株式会社生产)。

2 方法

2.1 模型的建立:造模方法参照文献[1]。20mmol/L 去氧胆酸钠每日灌胃,剂量 6ml/kg,其中每周二、五空腹灌胃(每周一、四晚 5 时撤除饲料,次晨 8 时空腹灌胃 1 次),连续 26 周;60%酒精每周二、五空腹灌胃,空腹条件及剂量同去氧胆酸钠,连续 26 周;0.1%氨水放在避光的饮水瓶中,自由饮用,每天调换,连续 26 周。

2.2 分组及给药:大鼠分预防用药和治疗用药两大部分,各 80 只。预防用药大鼠随机分 5 组,每组 16 只,方法如下:(1)正常组:不造模,灌蒸馏水,作为正常对照;(2)模型组:造模 26 周,灌蒸馏水,剂量为 1.5ml/100g 体重大鼠,为阴性对照;(3)大剂量组:在造模同时灌服补气养阴解毒法流浸膏,剂量为 $65\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,相当于成人剂量 20 倍,连续 26 周;(4)小剂量组:在造模同时灌服补气养阴解毒法流浸膏,剂量为 $32.5\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,相当于成人剂量 10 倍,连续 26 周;(5)叶酸组:在造模同时灌服叶酸混悬液,剂量为 $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,相当于成人剂量 20 倍,为阳性对照。在造模和给药过程中(1)、(2)、(3)、(4)、(5)组分别有 2、6、6、7、7 只大鼠死亡。治疗用药大鼠分正常组 15 只和造模组 65 只,造模方法同预防用药大鼠。26 周造模结束后,再用药治疗 13 周。其中正常组不造模,灌蒸馏水;造模组再随机分模型组、大剂量组、小剂量组和各组给药方法和剂量同预防用药大鼠各同各组。在治疗过程中模型组、大剂量组、小剂量组、叶酸组分别有 3、4、1、1 只大鼠死亡。

2.3 指标测定:26 周造模结束后,预防用药大鼠禁食 12h 摘眼球取血,血液分装两部分试管。其中一部分试

1 杭州师范学院医学院中医学教研室,杭州市文一路 146 号 (310012)

2 浙江省中医院消化研究室

收稿日期:2002-09-25;修回日期:2003-02-23

管预冷,每个试管含 10% EDTA Na₂ (0.5mol/L, 10μl/ml 全血) 及抑肽酶 (500U/ml), 采血后立即摇匀, 4℃ 下 3500r/min 离心 15min, 吸取血浆分装; 另一部分试管离心吸取血清, 所有标本 -20℃ 贮存待测。取血后迅速取出大鼠腺胃, 沿胃大弯剖开, 用生理盐水冲洗, 剪取胃窦部粘膜放入 10% 甲醛中作病理标本, HE 染色观察胃粘膜萎缩情况。治疗用药大鼠治疗 13 周后处理同预防用药大鼠。用放射免疫法测定 SS 和 GH, 按照试剂盒说明书进行操作。

2.4 统计学方法: 以 SPSS10.0 统计软件包进行统计, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两两比较采用 *t* 检验, 等级资料采用非参数多个独立样本检验。

3 结果

3.1 各组组织病理变化比较: 表 1、表 2 显示, 各组大鼠胃粘膜均有不同程度的萎缩。萎缩程度以积分表示, 无萎缩计 0 分, 轻度萎缩计 1 分, 中度萎缩计 2 分, 重度萎缩计 3 分。每组大鼠以积分为依据进行萎缩程度比较。预防用药大鼠胃粘膜萎缩程度模型组与正常组相比差异有显著性 ($P < 0.01$), 中药大剂量组、小剂量组、叶酸组与模型组相比差异均有显著性 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。治疗用药大鼠模型组与正常组相比差异有显著性 ($P < 0.01$), 大剂量组、叶酸组与模型组相比差异有显著性 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。说明补气养阴解毒法中药和叶酸均能预防和逆转胃粘膜萎缩的发生。本实验正常组大鼠也存在一定程度的萎缩, 可能与实验周期较长, 大鼠鼠龄相对较大, 胃粘膜半生理性退行性病变有关, 具体机制有待进一步研究。慢性萎缩性胃炎病理诊断参照 1982 年重庆会议标准^[2]。

3.2 SS、GH 变化: 表 3、表 4 表明, 无论预防用药组还

表 1 预防用药各组大鼠胃粘膜萎缩情况比较

组别	鼠数	萎缩程度			
		无	轻	中	重
正常组	14	6	6	2	0
模型组	10	0	1	5	4
中药大剂量组	10	3	4	3	0
中药小剂量组	9	2	3	3	1
叶酸组	9	3	2	4	0

表 2 治疗用药各组大鼠胃粘膜萎缩情况比较

组别	鼠数	萎缩程度			
		无	轻	中	重
正常组	14	7	5	2	0
模型组	9	0	1	2	6
中药大剂量组	7	1	3	3	0
中药小剂量组	10	2	1	5	2
叶酸组	10	3	0	5	2

表 3 补气养阴解毒法中药对预防用药大鼠 SS、GH 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SS (pg/ml)	GH (ng/ml)
正常组	14	63.39 ± 27.19	4.49 ± 0.84
模型组	10	97.49 ± 26.62 ^{△△}	3.28 ± 1.24 ^{△△}
中药大剂量组	10	63.39 ± 24.40 ^{**}	4.01 ± 0.69
中药小剂量组	9	68.16 ± 16.89 [*]	3.68 ± 0.63 [△]
叶酸组	9	64.18 ± 24.97 [*]	3.60 ± 1.12 [△]

与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与正常组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 4 补气养阴解毒法中药对治疗用药大鼠 SS、GH 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SS (pg/ml)	GH (ng/ml)
正常组	14	66.02 ± 36.95	3.74 ± 1.09
模型组	9	129.38 ± 48.90 ^{△△}	2.45 ± 0.86 ^{△△}
中药大剂量组	7	68.08 ± 22.33 ^{**}	2.84 ± 1.00
中药小剂量组	10	80.61 ± 24.55 [*]	2.79 ± 0.86 [△]
叶酸组	10	79.80 ± 24.18 [*]	2.63 ± 1.07 [△]

与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与正常组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

是治疗用药组慢性萎缩性胃炎模型大鼠 SS 含量均明显高于正常组和各治疗组, 与正常组和大剂量中药组比较, 差异均有显著性 ($P < 0.01$), 与小剂量组和叶酸组比较, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。提示补气养阴解毒法能降低 SS。慢性萎缩性胃炎模型大鼠 GH 含量明显低于正常组 ($P < 0.01$), 但用药物预防和治疗后提高不显著。

4 讨论

胃癌的发病率和死亡率在我国居各类肿瘤之首, 而降低胃癌死亡率最有效的方法是 I 级预防^[3], 即在胃粘膜处于有可能向胃癌方面转化的状态时, 就要进行治疗。慢性萎缩性胃炎与胃癌, 尤其是肠型胃癌发生率呈显著正相关, 了解慢性萎缩性胃炎如何向胃癌发展, 寻找一种有效的手段阻断干预 CAG 并能逆转其萎缩一直是国内外学者研究的热点^[4]。有研究发现 CAG 和胃癌组织中 SS mRNA 表达明显高于正常组织^[5,6]。本实验显示 CAG 大鼠存在 SS 高表达, 与正常组比较, 差异非常显著 ($P < 0.01$), 经补气养阴解毒法中药预防和治疗后, SS 表达下降。中枢神经系统通过下丘脑神经肽生长激素释放激素和调节垂体前叶 GH 的分泌^[7]。D'Agano 等^[8]的研究提示, GH 对胃肠道粘膜上皮细胞的代谢、生长和分化有直接调节作用, 它能改善蛋白质合成效应, 并促进损伤伤口愈合, 促进胃肠道增殖修复, 调节胃肠道免疫功能, 刺激胃粘膜内因子含量。有研究发现, 切除大鼠垂体后, 出现胃粘膜萎缩, 主、壁细胞凹陷, 胃酸及胃蛋白酶分泌增加^[9]。本实验

结果显示,CAG 大鼠确实存在 GH 表达降低,其分泌受 SS 调节和抑制,提示胃粘膜萎缩与 GH 低表达有关,用药物预防和治疗后,GH 提高不明显,有待进一步观察。

慢性萎缩性胃炎辨证属于中医“胃脘痛”、“痞满”等范畴,病程常较长,病机往往虚实夹杂,以脾胃虚弱、肝肾亏损为本,湿热邪毒为标。由于机体脾胃虚弱,肝肾亏损,则湿热邪毒久踞不去发为病变。因此,慢性萎缩性胃炎病变多见本虚标实,其发病与肝脾肾密切相关。脾胃虚弱、肝肾亏损、热毒邪结是其主要病机,而本虚标实是其病机特点,故治疗常攻补兼施,标本同治,益气健脾,滋补肝肾,清热解毒诸法并用,才能有效地改善患者的临床和病理。补气养阴解毒法浸膏由党参、白术、熟地黄、山茱萸、怀山药、茯苓、泽泻、蒲公英、半枝莲、白花蛇舌草等组成,其中党参、白术、怀山药、茯苓等擅理脾胃,建中益气,扶正固本;熟地黄、山茱萸、怀山药、茯苓、泽泻、牡丹皮即六味地黄丸滋补肝肾,而肾为先天之本,肾精充足,人体各脏腑得以濡润滋养,从而使阴阳平衡,形神俱茂;蒲公英、半枝莲、白花蛇舌草等清热解毒,诸药合用,共奏益气健脾、滋补肝肾、清热解毒之功。从本研究可知,补气养阴解毒法中药不仅能预防和逆转胃粘膜萎缩,而且能降低 CAG 大鼠血

浆中 SS 的过度表达,其作用机理可能是通过调节 SS 和 GH,促进胃粘膜血流量,增强胃肠蠕动,增加胃酸分泌,从而预防胃粘膜萎缩,修复胃粘膜,这为该药进一步应用于临床提供了可靠的实验依据。

参考文献

- 1 似健敏,吴加国,曹倩,等.鼠慢性萎缩性胃炎模型的建立及致萎缩因素探讨.中华消化杂志,2001,21(2):75-78.
- 2 李益农,肖树农,张锦坤,等.慢性胃炎诊断标准.中华内科杂志,1983,22(5):257-262.
- 3 李文铎.表皮生长因子研究进展.生命的化学,1992,12(1):5-8.
- 4 Marti U,Burwen SJ,Jones AL. Biological effects of epidermal growth factor, with emphases on the gastrointestinal tract and liver: an update. Hepatology,1989,9(1):126-128.
- 5 张钦宪,史学义,乔华,等.应用原位杂交技术观察生长抑素 mRNA 在慢性萎缩性胃炎中的表达.河南医科大学学报,1997,32(1):64-67.
- 6 张钦宪,乔华,史学义,等.不同分化类型胃癌组织中 SOM mRNA 的表达.河南医科大学学报,1997,32(1):72-74.
- 7 张殿明,徐隆绍主编.神经内分泌学.北京:中国医药科技出版社,1991:247-251.
- 8 D'Agnano I, D'Angelo C, Savarese A, et al. DNA ploidy, proliferative index, and epidermal growth factor receptor: expression and prognosis in patients with gastric cancers. Lab Invest, 1995, 72(4): 432-438.
- 9 Stoscheck CM, Lloyd E. Role of epidermal growth factor carcinogenesis. Cancer Res, 1986, 46(3): 1030-1037.

《中华中医院博览》大型画册 征 稿

《中医杂志》即将迎来创刊 50 周年,为了回报中医药界多年来对《中医杂志》的大力支持,中医杂志社与北京华夏书苑联合策划、编辑《中华中医院博览》大型画册,面向全国选择具有一定知名度的中医医院,作彩色专版介绍。宗旨:展示各级中医医院的医、教研成果及医疗水平;为国内外中医药机构之间的信息交流与技术沟通提供平台,架设桥梁;为海内外患者提供有效、快捷的求医信息。画册采用进口铜版纸全彩色印刷,图文并茂,大 16 开本。每个单位限 4 页,图片配合文字。主要介绍单位领导、医疗骨干、重点学科、专科门诊、特色医疗等内容,并附医院详细介绍。

联系地址:北京市 9315 信箱.邮编:100093.电话:(010)64465966,传真:(010)64465986,联系人:王惠玲、张慧、李燕军。广告招商电话:(010)64465989,13601326684,王先生,E-mail:ZYBYL@163.net

玉泉丸、天麻钩藤颗粒临床应用与学术研究征文

由中医杂志社和成都金鼎药业有限公司联合主办的“玉泉丸、天麻钩藤颗粒临床应用与学术研究”征文活动,由于“非典”疫情的影响,原定于 2003 年 5 月结束,现决定延期至 2004 年 1 月。现继续征文如下。

1. 征文内容:(1)玉泉丸、天麻钩藤颗粒临床应用总结与研究;(2)玉泉丸、天麻钩藤颗粒的临床应用综述、分析;(3)玉泉丸、天麻钩藤颗粒的实验研究;(4)玉泉丸、天麻钩藤颗粒有效成分的研究;(5)玉泉丸、天麻钩藤颗粒扩大应用范围的研究;(6)玉泉丸、天麻钩藤颗粒用量、用法的研究;(7)玉泉丸、天麻钩藤颗粒药味组成分析。

2. 征文要求:来稿应未公开发表;文稿限 5000 字以内,计量单位均须采用法定计量单位,文稿务请加盖单位公章;请自留底稿。

3. 奖励办法:一等奖 1 名(每名奖金 5000 元)、二等奖 2 名(每名奖金 2000 元)、三等奖 5 名(每名奖金 1000 元)、优秀奖 10 名(每名奖金 500 元)、纪念奖 22 名。获奖论文将由主办单位颁发论文证书。论文达到刊用标准者将在《中医杂志》上发表,其他获奖论文在《中医杂志》2004 年增刊发表,并赠送样刊 1 册。评选结果将在《中医杂志》、《健康报》、《中国中医药报》上予以公布。

来稿请于 2004 年 1 月 20 日前寄至北京市东直门内南小街 16 号,中医杂志社 36 号编辑收.邮编:100700,电话:(010)64035632,传真:(010)64050201, E-mail:jtem@21cn.com, 网址:www.jtem.net.cn, 联系人:36 号编辑。

招 聘

本公司系进出口、养殖、国际工程投标、协调等多元化经营的企业,现需具备相貌端正、性格随和、可以长期出差条件的单身男性并具有下列专业的人才。(1)中医师、药剂师、护士、养生保健、推拿按摩专业,年龄 45~55 岁,大专以上学历;(2)会计专业、外语专业、高级管理策划人员、工程师及能在热带种植高价蔬菜的专家或技术人员,年龄 45~50 岁,大学以上学历。联系电话:(0371)6529265 或 006617012826, E-mail:luckystr99888@hotmail.com, 联系人:刘经理。

出书立传 中医古籍出版社帮您忙

《中国当代医疗百科专家专著》系列丛书出版登记表(回执)

姓名	地址	邮编	传真
电话	手机	书稿寄出时间	订购册数
内容简介			
是/否请领导(专家)题词		是/否参加科技著作大赛或展览	

注:请按此表格内容自制表格寄回,以提前安排出版事宜。

地址:北京市水碓子邮局 43 号信箱,邮编:100026

电话:(010)85832706,85838841(长期有效)