

荆花胃康胶丸对胃溃疡大鼠黏膜组织表皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子含量的影响

张学智¹ 杨国生¹ 李 宁¹ 丰胜利¹ 杨晋翔²

(1. 北京大学第一医院中西医结合科、实验动物中心, 北京市西城区西什库大街 8 号, 100034;

2. 北京中医药大学东直门医院消化科)

[摘要] **目的** 观察荆花胃康胶丸对胃溃疡大鼠胃黏膜表皮生长因子(EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)含量的影响。**方法** 32 只雄性 Wistar 大鼠, 8 只作为正常对照组, 24 只采用乙酸烧灼法在大鼠胃前壁造成溃疡模型, 随机分为模型对照组、荆花胃康胶丸组、硫糖铝组, 每组 8 只, 分别连续给药 10 天。给药结束后, 定量检测溃疡周围组织 EGF 和 bFGF 的含量。**结果** 与正常对照组比较, 模型对照组大鼠胃组织 EGF 及 bFGF 的含量明显增高($P < 0.01$); 与模型对照组比较, 荆花胃康胶丸组大鼠胃组织 EGF 及 bFGF 的含量明显降低($P < 0.05$); 与正常对照组和硫糖铝组比较, 荆花胃康胶丸组 EGF 及 bFGF 的含量差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 荆花胃康胶丸可能通过对胃黏膜组织 EGF 及 bFGF 含量的调控而促进损伤后黏膜的愈合, 可能是其提高溃疡大鼠胃黏膜愈合程度的作用机制之一。

[关键词] 荆花胃康胶丸; 表皮生长因子; 碱性成纤维细胞生长因子

Influence of Jinghua Weikang Pill on EGF and bFGF of Gastric Mucosa in Rats with Gastric Ulcers

ZHANG Xuezhi, YANG Guosheng, LI Ning, et al.

(Peking University First Hospital, Beijing 100034)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Jinhua Weikang Pill on epidermal growth factor (EGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) of gastric mucosa in rats with gastric ulcers. **Methods** Of the 32 Wistar rats, 8 as the normal control group, 24 were made gastric ulcer model by dropping acetic acid on the surface of their gastric mucous and randomized into model control group, Jinhua Weikang Pill group, and sucralfate group, 8 rats in each. The medication was given respectively for 10 days in succession. Then, the quantitative detection was done to see the changes of content of EGF and bFGF in the gastric mucous around the ulcers. **Results** Compared with the normal control group, EGF and bFGF content in model control was significantly higher ($P < 0.01$). Compared with the model control group, EGF and bFGF content in Jinhua Weikang Pill group decreased significantly ($P < 0.05$). Compared with the normal control group and sucralfate group, EGF and bFGF content in Jinhua Weikang Pill group was not different ($P > 0.05$). **Conclusion** Jinhua Weikang Pill promotes the healing of damaged mucosa through regulating the content of EGF and bFGF of gastric tissues, which is possibly part of the mechanism in healing the gastric mucosa.

Key Words Jinhua Weikang Capsule-pill; Epidermal growth factor (EGF); Basic fibroblast growth factor (bFGF)

我们前期研究发现, 荆花胃康胶丸能减小溃疡面积和溃疡指数, 降低黏膜肌层缺损宽度, 提高再生黏膜厚度, 并提高大鼠胃组织 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto- $PGF_{1\alpha}$)、一氧化氮(NO)及一氧化氮合酶(NOS)的含量, 同时显著降低大鼠胃组织内皮素(ET)水平^[1,2]。在本实验中, 我们给溃疡模型大鼠灌服此药, 通过测定溃疡周围黏膜表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(bFGF)含量变化, 进一步探讨该药参与胃黏膜修复的可能机制。

1 材料

1.1 实验动物

清洁级雄性 Wistar 大鼠, 体重 270~300g, 由北京大学第一医院动物室提供。动物许可证号: SCXK(京)2002-0006。

1.2 药物及试剂

荆花胃康胶丸由土荆芥和水团花两味中药中提取的挥发油组成, 每粒 80mg, 含生药 40mg, 原料药由天津天士力集团有限公司提供, 批号: F011901。硫糖铝原料药由北京优华药业有限公司提供, 批号: 200701002。100%乙醇溶液由北京化工厂生产, 批号: 20040928; 多聚甲醛由北京化学试剂公司生产, 批号: 040703。

1.3 主要仪器

紫外分光光度计(UV2100)由日本岛津株式会社生产。高速冷冻离心机(5810R), 德国 Eppendorf 公司生产。垂直流生物洁净工作台(Bcm-1000A), 苏州苏净安泰公司产。

2 方法

2.1 动物造模与分组

参照文献[3], 取雄性 Wistar 大鼠 32 只, 其中 24

只禁食不禁水 24h 后,以 5%戊巴比妥那腹腔注射麻醉,碘酊消毒,开腹暴露胃,在胃前壁窦体交界同一部位(避开血管),用浸有 100%冰醋酸、直径为 5mm 的圆形滤纸接触 1min。然后还纳胃体,涂抹适量青霉素防止感染,逐层缝合切口。术后观察 1 天,然后将 24 只造模大鼠随机分为 3 组:模型对照组、荆花胃康胶丸组及硫糖铝组,每组 8 只,未做手术的 8 只大鼠为正常对照组。

2.2 给药方法

正常对照组大鼠予以常规饲养,模型对照组、荆花胃康胶丸组及硫糖铝组在术后第 2 天分别灌胃生理盐水(2ml·次⁻¹·d⁻¹)、荆花胃康胶丸药液(30mg·kg⁻¹·d⁻¹)、硫糖铝混悬液(200mg·kg⁻¹·d⁻¹),连续 10 天。

2.3 标本收集制备及测定

末次给药后第 2 天禁食,24h 后开腹切取溃疡周围组织 3 块,液氮中迅速冷冻,移入-70℃冰箱中保存,待匀浆。将标本融化保持在 0~4℃,称取 300mg 左右的组织,加入相应量的匀浆液(Tris 10mmol/L, pH7.4, NaCl 137mmol/L, KCl 5mol/L, 蔗糖 0.25mmol/L, PMSF 0.1mmol/L),冰浴中用匀浆器将标本匀浆充分,12000r/min、4℃离心 30min,取上清,制成 10%的匀浆液。匀浆液送北京莱博特利生物医学科技有限公司测定,用 ELISA 法测定大鼠黏膜组织的 EGF 和 bFGF 含量。步骤:①配制工作液;②加入 100μl 标准品,混匀 30s,37℃温育 60min,洗板;③每孔加入 100μl 1×Biotin(生物素)。混匀 30s,37℃温育 60min,洗板;④每孔加入 100μl 1×HRP(浓缩酶联物)。混匀 30s,37℃温育 30min,洗板;⑤每孔加入 100μl TMB(显色液),混匀 10s,37℃暗处温育(15±10)min;⑥每孔加入 100μl 终止液,混匀 30s,30min 内在 450nm 处读 OD 值;⑦以 OD 值为纵坐标,以标准品浓度为横坐标,绘制标准曲线。根据样品的 OD 值可在标准曲线上查出其浓度。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 11.0 统计软件进行。计量资料用均数±标准差表示,各组数据之间比较采用方差分析。

3 结果

附表示,与正常对照组比较,模型对照组大鼠胃黏膜组织内源性 EGF 及 bFGF 的水平明显增高,差异有统计学意义(P<0.01);与模型对照组比较,荆花胃康胶丸组及硫糖铝组大鼠胃黏膜组织 EGF 及 bFGF 的水平明显减少,差异有统计学意义(P<0.05)。

附表 各组大鼠胃黏膜组织 EGF 及 bFGF 含量的比较(mg/ml, x±s)

组别	鼠数	EGF	bFGF
正常对照组	8	187.07±20.43	31.38±1.86
模型对照组	8	332.18±11.23*	50.42±2.34*
荆花胃康胶丸组	8	207.55±11.87△	35.89±2.02△
硫糖铝组	8	234.77±14.12△	39.97±1.73△

注:与正常对照组比较,*P<0.01;与模型对照组比较,△P<0.05

4 讨论

临床研究表明,荆花胃康胶丸作为一种治疗消化性溃疡及慢性浅表性胃炎的新型中成药复方制剂,有良好的临床疗效^[4,5]。

胃黏膜损伤修复是多种细胞和分子相互作用的复杂过程,生长因子在损伤修复过程中起着重要作用^[6]。其中 EGF、bFGF 都是促进胃黏膜损伤修复,溃疡愈合,减少复发的成分^[7]。EGF 是由 53 个氨基酸残基组成的小分子多肽类生长因子,其具有抑制胃酸、胃蛋白酶的分泌及其对黏膜的破坏作用;增加上皮细胞合成,能增加胃黏膜黏液及糖蛋白的合成和分泌,刺激 RNA 和 DNA 的合成而介导其对胃黏膜营养、保护、促进上皮细胞的修复而促溃疡愈合的作用^[7-9]。bFGF 是一种对创伤修复有重要调控作用的细胞因子,重组 bFGF 对幽门结扎型、应激型、利血平及醋酸诱导型胃溃疡具有加速愈合作用^[10]。但内源性 EGF、bFGF 变化及作用与外源性 EGF、bFGF 有差异。有学者研究了 bFGF 在胃溃疡愈合过程中的表达,发现其在正常胃黏膜中呈弱阳性,急性期呈强阳性,而在愈合阶段其表达逐渐减弱^[11]。也有学者用中药丹参饮对大鼠胃溃疡进行治疗,发现随着溃疡的愈合其表达变弱^[12],这与本实验结果相似。

由此发现,内源性 EGF、bFGF 含量在正常胃黏膜中呈弱阳性,大鼠胃溃疡黏膜急性期呈强阳性,而在愈合阶段其表达逐渐减弱;中药荆花胃康胶丸可能通过对胃组织 EGF 及 bFGF 的含量的调控而促进损伤后黏膜的愈合,这可能是荆花胃康胶丸修复保护损伤后胃黏膜的作用机制之一。

参考文献

[1]张学智,李超波,刘正新,等.荆花胃康胶丸对胃溃疡大鼠胃黏膜愈合及胃组织 6-酮-前列腺素 F_{1α}的影响[J].中国新药杂志,2006,15(7):522-524.
[2]梁文郁,李超波,张学智,等.荆花胃康胶丸对溃疡大鼠胃黏膜 NO、NOS、ET 含量的影响[J].中国新药杂志,2006,15(16):1354-1356.
[3]Okabe S, Amagase K. An overview of acetic acid ulcer models -- the history and state of the art of peptic ulcer

research[J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(8) :1321-1341.

[4]姜慧卿,张瑞星,吕晓萍,等. 荆花胃康胶丸治疗慢性胃炎的临床观察[J]. 天津医药, 2004, 16(6) :31-33.

[5]吴敏. 荆花胃康胶丸治疗十二指肠溃疡 86 例疗效观察[J]. 福建医药杂志, 2005, 27(1) :182-183.

[6]柳丽,张洪泉. 抗消化性溃疡药物作用的新靶点——生长因子[J]. 药学进展, 2004, 28(4) :159-162.

[7]Hsieh JS, Wang JY, Huang TJ. The role of epidermal growth factor in gastric epithelial proliferation in portal hypertensive rats exposed to stress [J]. Hepatogastroenterology, 1999, 46(29) :2807-2811.

[8]Elliott SN, Wallace JL, McKnight W, et al. Bacterial colonization and healing of gastric ulcers:the effects of epidermal growth factor [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2000, 278(1) :105-112.

[9]Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ, et al. Expression of epidermal growth factor and transforming growth factor alpha during ulcer healing[J]. Scand J Gastroenterol, 1997, 32(1) :6-15.

[10]Wang JZ, Wu YJ, Rao CM, et al. Effect of recombinant human basic fibroblast growth factor on stomach ulcer in rats and mice [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 1999, 20(8) :763-768.

[11]贺建华,罗和生. 碱性成纤维细胞生长因子在胃溃疡愈合中的表达及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2003, 11(1) :61-64.

[12]柳丽,张洪泉. 丹参饮对胃溃疡边缘黏膜细胞凋亡和部分生长因子表达的影响[J]. 中成药, 2006, 28(3) :394-397.

(收稿日期:2008-04-14;修回日期:2008-06-17)

[编辑:叶 晨]

批准文号: 昌教社 31 号 教民 1101147100031

北京昌平东方特色医药培训学校

北京朱氏针刀医学研究院

联合招生简章

中西医结合、理论联系实际 求新、求实、求效、求专、求精 (已迁新址)

学既会、正规教学授精髓 会既用、临床实践见疗效

一、全国针刀医学诊疗技术讲授班(尸体解剖)

针刀医学的快速成长, 举世瞩目! 针刀医学在各领域的成功突破, 日新月异! 国家支持、医家需要、患者喜欢, 针刀医学赋予我们新的历史使命。为了使针刀医学健康的发展, 我院特举办全国针刀医学诊疗技术讲授班, 拟定于 2009 年 8 月 9 日开课、学期 13 天, 学费 2580 元, 外籍学员 600 美元。(其它开课时间: 9 月 9 日、10 月 9 日、11 月 9 日、12 月 9 日)

该班主要传授, 针刀医学对以下各类病症有根治特效: 各种慢性软组织损伤疾病(头、颈、肩、腰、骶、腿痛); 各种类型的颈、腰椎病及腰椎间盘突出(如坐骨神经痛及椎管狭窄, 腰椎滑脱造成的下肢瘫痪); 各种类型的关节损伤及非感染性炎症改变所导致的疾病(如股骨头无菌性坏死); 各种骨质增生所致疾病, 以及多种脊柱相关疾病等 50 余种常见病及多发病的针刀诊疗技术; 各种病症的影像诊断、局部解剖; 针刀具体操作及术后手法、药物配合治疗等。

该班教学采取课堂讲解与尸体解剖和临床与实践相结合的教学模式, 力求每个学员都能够达到独立操作。

二、全国美式脊椎矫正医学培训班

针对目前美式脊椎矫正医学在临床当中的应用及疗效, 如脊椎矫正医学康复人才的急缺现象, 在广大医务工作者强烈要求下, 我院特定于 2009 年 8 月 23 日开课(学期 6 天, 学费 3000 元)举办全国美式脊椎矫正医学培训班。

培训颈椎、腰椎、胸椎骶椎相关疾病的矫正医学, 如: 颈椎—解剖(颈椎骨、前、后软组织)—脊椎半脱位(椎间盘)—颈椎 X 线片操作技术—动态触症技术—C1—C7 偏位(画线技术、X 线片的分析运用)—Hi0 矫正技术(寰枢椎偏位)。腰椎—腰椎解剖(椎骨、肌肉、神经)—脊椎半脱位症状—全脊椎 X 线片操作技术—动态触症技术—腰椎偏位(编码、画线测量技术, X 线片的分析运用), 腰椎矫正技术; 胸椎侧弯骶椎关节病等。

对从事脊椎相关疾病研究治疗, 与康复工作的中、西医师进行全面, 行之有效的系统培训。(其它开课时间为 10 月 23 日与 12 月 23 日)。

三、报名须知(临床实践请自带工作衣帽)

1、相关证件: 报到时请携带学历、职称、执业医师等相关证书复印件各 3 份(存档、办理证书、网上认证、学分证明) 2 寸免冠彩照 4 张。

2、报到时间及地点: (1) 每班请各位学员务必提前 1~2 天报到。(2) 报到地点及通讯地址: 北京中医药大学管理学院 218 室, 北京朱氏针刀医学研究院。邮编 100029。

3、报名方式: 电话报名: 010-80723224 010-80725548 电话/传真: 010-64286467
Email 报名: zhendao51@163.com 网站报名: www.zhendaopeixun.com 网络实名: 针刀培训
联系人: 朱克涛老师 王老师 手机短信报名: 13701105210