

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.22.015

康复新液对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃组织病理的影响

独思静¹, 从禹¹, 国嵩¹, 王亚杰¹, 方霜霜^{1,2}, 徐楚楚^{1,2}, 杨洋¹, 张万强¹, 魏玮^{1*}

1. 中国中医科学院望京医院, 北京市朝阳区望京中环南路 6 号, 100102; 2. 北京中医药大学研究生院

摘要 目的 探讨康复新液对慢性萎缩性胃炎 (CAG) 模型大鼠胃组织病理的影响及可能作用机制。方法 140 只 SD 大鼠随机分为正常组 26 只和造模组 114 只, 造模组大鼠给予 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍 (MNNG) 灌胃, 同时负荷雷尼替丁、水杨酸钠、高热淀粉糊灌胃多因素干预制备 CAG 大鼠模型。将造模成功的 65 只大鼠 (雌鼠 30 只, 雄鼠 35 只) 随机分为模型组, 叶酸组, 康复新液高、中、低剂量组, 每组 13 只。康复新液高、中、低剂量组分别给予浓度为 0.1、0.05、0.025 g/ml 康复新液灌胃; 叶酸组给予浓度为 0.146 mg/ml 叶酸溶液灌胃; 正常组和模型组给予去离子水灌胃。各组灌胃体积均为 10 ml/kg, 每日 1 次, 给药 8 周。比较各组大鼠体重变化, HE 染色进行胃黏膜病理组织学评分, 检测血清胃蛋白酶原 I (PGI)、胃蛋白酶原 II (PGII)、胃动素 (MTL)、胃泌素 (GAS) 水平。结果 各组雌鼠体重变化不显著 ($P > 0.05$); 与正常组比较, 模型组雄鼠体重明显减轻 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 康复新液高剂量组雄鼠体重明显增加 ($P < 0.05$), 康复新液低剂量组和叶酸组体重变化不显著 ($P > 0.05$)。与正常组比较, 模型组 PGI、PGII、MTL、GAS 均显著减少, 胃黏膜萎缩评分显著增高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 叶酸组及康复新液高、中剂量组 PGI、PGII、MTL、GAS 显著增加, 胃黏膜萎缩评分均显著降低, 叶酸组 PGI/PGII, 康复新液低剂量组 MTL、GAS 均显著增加 ($P < 0.05$); 与叶酸组比较, 康复新液高剂量组 GAS, 康复新液中、低剂量组 MTL、GAS 均显著降低 ($P < 0.05$); 与康复新液高剂量组比较, 康复新液中剂量组 MTL, 康复新液中、低剂量组 MTL、GAS 均显著降低 ($P < 0.05$); 康复新液中剂量组 MTL、GAS 均高于康复新液低剂量组 ($P < 0.05$)。结论 康复新液可显著减轻 CAG 模型大鼠胃黏膜萎缩程度, 其作用机制可能与升高血清 PGI、PGII、MTL、GAS 分泌水平有关。

关键词 慢性萎缩性胃炎; 康复新液; 胃组织病理; 胃蛋白酶原 I; 胃蛋白酶原 II; 胃动素; 胃泌素

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是一种以胃黏膜固有腺体数量减少或消失为病理特点的消化系统常见疾病, 伴或不伴纤维替代、肠腺化生和/或假幽门腺化生的一种慢性胃部疾病。1988 年, Correa 提出胃癌的发生模式, 即正常胃黏膜→浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→异型增生→胃癌^[1]。肠上皮化生 (intestinal metaplasia, IM) 和异型增生 (dysplasia, Dys) 被认为是胃癌前病变 (precancerous lesions of gastric cancer, PLGC), 日益引起关注。现代医学治疗该病以根除幽门螺杆菌 (helicobacter pylori, Hp) 和

对症治疗为主, 尚无特异性治疗方法。中医药治疗 CAG 具有独特优势, 可明显缓解临床症状, 改善胃镜下及病理组织学表现^[2]。临床研究^[3-5]表明, 康复新液可显著改善慢性萎缩性胃炎患者临床症状和胃黏膜病变, 并可显著提高对 HP 的根除率。胃蛋白酶原 (PG) 水平可反映胃黏膜的功能状态, 当胃黏膜出现萎缩, 胃蛋白酶原 I (PGI) 和胃蛋白酶原 II (PGII) 水平下降^[6]。本研究观察康复新液对 CAG 模型大鼠胃组织病理的影响, 并从胃黏膜激素分泌方面探讨其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF 级 SD 大鼠 140 只, 雌雄各半, 体重 180 ~ 220 g, 由斯贝福 (北京) 生物技术有限公司提供,

基金项目: 中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目 (ZZ11-035)

* 通讯作者: sxxtyy@sina.com

实验动物许可证号: SCXK (京) 2016-0002。饲养于中国中医科学院望京医院药理实验室动物房, 于通风隔音饲养笼饲养, 予实验动物配方饲料喂养, 自由进食、饮水。12 h 光照和黑暗循环, 室温(24 ± 2) °C, 空气相对湿度 45% ~ 55%。

1.2 药物与试剂

康复新液 (四川好医生攀西药业有限责任公司, 批号 B190219); 叶酸片 (天津力生制药股份有限公司, 批号 190407); 水杨酸钠片 (黑龙江鼎恒升药业有限公司, 批号 180823); N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍 (MNNG, 大连美仑生物科技有限公司, 批号 180712); 雷尼替丁饲料 (小泰有泰生物科技有限公司, 含药量 0.03%, 批号 XSYT-1810001); 苏木素染液 (批号 20190510)、伊红染液 (批号 20190510), 珠海贝索生物技术有限公司; 酶联免疫试剂盒: 胃蛋白酶原 I (PGI, 批号 20190802)、胃蛋白酶原 II (PGII, 批号 20190802)、胃泌素 (GAS, 批号 20190802)、胃动素 (MTL, 批号 20190802), 上海研谨生物科技有限公司; 10% 水合氯醛 (生工生物工程上海股份有限公司, 批号 190311); 10% 中性甲醛 (南昌雨露实验器材有限公司, 批号 190403)。

1.3 仪器

酶标仪 (Labsystems Multiskan MS 公司, 型号 352), 洗板机 (Thermo Labsystem 公司, 型号 AC8), 微量高速离心机 (湘仪集团, 型号 TG16W), 隔水式恒温培养箱 (上海精宏实验设备有限公司, 型号 GNP-9080), 显微镜 (Motic 公司, 型号 DM-BA400-B)。

1.4 模型的制备

140 只 SD 大鼠适应性喂养 1 周后, 采用 Excel 2016 中的 Rand 函数随机分为正常组 26 只和造模组 114 只^[4]。正常组每日灌胃去离子水 5 ml/kg, 正常饮食, 自由饮水。参考文献 [8-11], 造模组每日灌胃 120 μ g/ml 的 MNNG 水溶液 5 ml/kg, 自由食用 0.03% 雷尼替丁饲料, 自由饮用 2% 水杨酸钠水溶液; 第 9 周起每周灌胃高热淀粉糊 (5 ml/kg, 60 ~ 70 °C, 自制) 1 次, 4 h 后灌胃 MNNG, 余处理同前。分别于第 15、20、22、23、24 周, 采用 Excel 2016 中的 Rand 函数随机取造模组雌雄大鼠各 2 只, 取胃黏膜进行病理切片, 观察至 4 只大鼠全部出现固有腺体减少, 判定为模型成功。分别于第 17、22 周杀检正常组雌雄大鼠各 1 只, 确认胃黏膜无病变。

1.5 分组及给药

造模第 25 周运用 Excel 2016 将成模大鼠雌鼠 30 只、雄鼠 35 只分别根据体重进行随机区组设计, 将动物按体重升序排序, 依体重顺序每 5 个动物分为 1 个配伍组, 然后采用 Rand 函数依次分入 5 个随机组, 即模型组、叶酸组及康复新液高、中、低剂量组, 每组 13 只。参照《中药药理研究方法学》^[12], 根据实验动物和人体表面积折算系数计算小鼠给药剂量。康复新液高、中、低剂量组分别给予浓度为 0.1、0.05、0.025 g/ml 康复新液灌胃; 叶酸组给予浓度为 0.146 mg/ml 叶酸溶液灌胃; 正常组和模型组给予去离子水灌胃。各组灌胃体积均为 10 ml/kg, 每日灌胃 1 次, 给药 8 周。

1.6 观察指标及方法

1.6.1 大鼠一般状况 每 3 周检测大鼠体重变化, 测定摄食量与饮水量, 观察大鼠活动状态等。

1.6.2 胃组织病理 大鼠禁食不禁水 24 h, 10% 水合氯醛 3.5 ml/kg 腹腔注射麻醉。摘离全胃, 迅速沿大弯侧剪开, 生理盐水漂洗后, 取全小弯侧及近大弯侧上至食管端下至十二指肠端的胃黏膜组织, 于 10% 中性甲醛固定, 常规石蜡包埋切片, 常规 HE 染色, 具体操作步骤参照说明书。用显微镜观察各组大鼠胃黏膜病理组织学变化, 采用直观模拟评分法^[13], 按无、轻、中、重分别计 0、2、4、6 分。

1.6.3 血清 PGI、PGII、MTL、GAS 浓度 采用酶联免疫法检测。腹主动脉取血后, 分离血清, -80 °C 保存, 检测 PGI、PGII、MTL、GAS 浓度, 并计算 PGI/PGII 值。酶联免疫法 (ELISA) 操作步骤参照说明书。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件处理数据。计量资料以 Shapiro-Wilk 检验进行正态性检验, 若符合正态分布, 以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间均值比较采用单因素方差分析, 方差齐者用 LSD 法进行组间比较, 方差不齐者采用 Dunnett's T^3 法进行组间比较。若不符合正态分布, 以中位数 (上四分位数 ~ 下四分位数) 即 M (Q25 ~ Q75) 表示, 进行秩和检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验, 组间两两比较采用 Mann-Whitney 检验。等级资料同非正态分布检验方法。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

造模期间, 造模组雌性大鼠死亡 17 只、雄性大鼠死亡 12 只, 正常组雌、雄大鼠均无死亡, 死

亡原因考虑与灌胃操作不当及造模方法致大鼠体质减弱有关；给药期间各组大鼠无死亡。

2.1 各组大鼠一般情况

正常组大鼠状态正常、活泼好动、毛色洁白有光泽。模型组大鼠体毛枯槁稀疏，易脱落，活动度低，喜蜷卧，对饲养笼搬动、投喂食水等活动以及声响反应度低。与模型组比较，康复新液各剂量组大鼠毛色清洁度、光泽度不同程度恢复，活动度较高，反应度不同程度提高，精神状态有所恢复。

2.2 各组不同时间雌、雄大鼠体重比较

表 1 示，造模期间，与正常组比较，造模组雌鼠在第 6 周时体重明显减轻 ($P < 0.05$)，雄鼠造模全程体重均明显减轻 ($P < 0.05$)，各组体重变化趋势见图 1 (以中位数表示)。表 2 示，给药后，各组雌鼠体重变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；与正常组比较，模型组雄鼠体重明显减轻 ($P < 0.05$)；与模型组比较，康复新液高剂量组雄鼠体重明显增加 ($P < 0.05$)，康复新液中、低剂量组和叶酸组体重差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 各组大鼠胃组织病理及黏膜萎缩评分比较

图 2 示，正常组黏膜各层结构清晰，腺体排列紧密、整齐，黏膜层未见慢性炎症；模型组固有腺体减少，呈不同程度萎缩，黏膜层嗜酸性粒细胞聚集浸润，呈轻、中度慢性炎症；叶酸组及康复新液高、中剂量组固有腺体排列较为紧密、整齐，部分

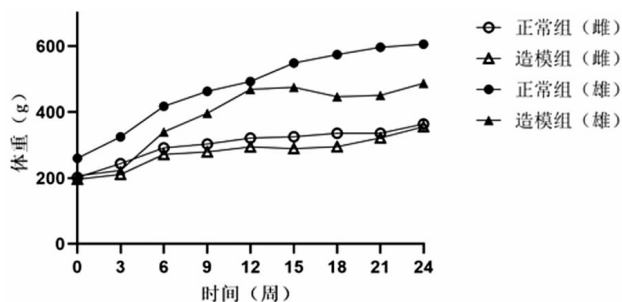


图 1 慢性萎缩性胃炎大鼠模型建立期间

正常组和造模组雌、雄大鼠体重变化情况

固有腺体减少，黏膜层未见慢性炎症；康复新液低剂量组固有腺体排列较为紧密、整齐，黏膜层轻度慢性炎症。表 3 示，与正常组比较，模型组胃黏膜萎缩评分显著增高 ($P < 0.05$)；与模型组比较，除康复新液低剂量组外，各给药组胃黏膜萎缩评分均显著降低 ($P < 0.05$)，且各给药组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 各组大鼠胃黏膜萎缩评分比较 [分, $M(Q25 \sim Q75)$]

组别	鼠数	萎缩评分
正常组	22	0 (0~0)
模型组	13	3 (0.5~4)*
叶酸组	13	0 (0~0)#
康复新液高剂量组	13	0 (0~0)#
康复新液中剂量组	13	0 (0~0)#
康复新液低剂量组	13	0 (0~2)

注：与正常组比较，* $P < 0.05$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$

表 1 造模期间正常组和造模组大鼠体重比较 [g, $M(Q25 \sim Q75)$]

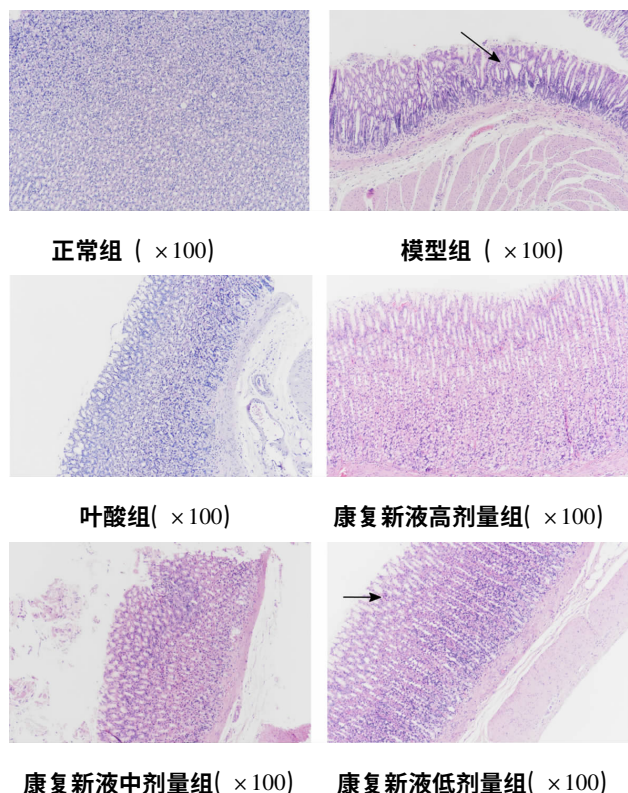
组别	第 0 周	第 6 周	第 12 周	第 18 周	第 24 周
正常组(雌)	201.8 (191.1~207.9) (13)	291.4 (272.8~301.1) (13)	321.4 (286.3~353.6) (13)	335.9 (311.2~352.6) (12)	363.7 (335.3~402.2) (11)
造模组(雌)	196.5 (185.4~200.5) (57)	271.7 (259.1~286.4)* (51)	294.5 (277.6~315.4) (47)	294.8 (255.5~325.2) (40)	355.6 (312.4~391.7) (30)
正常组(雄)	259.6 (240.3~274.2) (13)	417.4 (362.2~442.8) (13)	492.5 (439.3~541.3) (13)	574.3 (533.3~633.2) (12)	605.5 (557.7~701.4) (11)
造模组(雄)	206.1 (196.5~211.6)* (57)	339.6 (317.7~370.5)* (53)	468.9 (450.8~497.85)* (50)	446.6 (399.5~510.7)* (45)	487.7 (441.3~546.4)* (35)

注：表格中后一个 () 中为鼠数；与同性别正常组比较，* $P < 0.05$

表 2 给药 8 周后各组雌、雄大鼠体重比较 [g, $M(Q25 \sim Q75)$]

组别	鼠数	雌鼠体重	雄鼠体重
正常组	22	366.0 (332.6~392.9)	609.3 (598.7~675.6)
模型组	13	355.6 (330.9~385.1)	459.2 (392.6~510.5)*
叶酸组	13	309.9 (301.1~342.1)	486.8 (476.2~590.2)
康复新液高剂量组	13	388.8 (353.1~449.7)	640.4 (579.0~688.7)#
康复新液中剂量组	13	362.2 (334.6~380.5)	525.2 (460.5~602.9)
康复新液低剂量组	13	360.3 (326.4~399.3)	459.7 (443.9~504.7)

注：与正常组比较，* $P < 0.05$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$



正常组 (×100)

模型组 (×100)

叶酸组 (×100)

康复新液高剂量组 (×100)

康复新液中剂量组 (×100)

康复新液低剂量组 (×100)

图2 各组大鼠胃组织病理比较 (HE 染色, ×100)

2.4 各组大鼠血清 PGI、PGII、MTL、GAS 水平比较

表4示,与正常组比较,模型组 PGI、PGII、MTL、GAS 均显著减少 ($P < 0.05$);与模型组比较,叶酸组及康复新液高、中剂量组 PGI、PGII、MTL、GAS,叶酸组 PGI/PGII,康复新液低剂量组 MTL、GAS 均显著增加 ($P < 0.05$);与叶酸组比较,康复新液高剂量组 GAS,康复新液中、低剂量组 MTL、GAS 均显著降低 ($P < 0.05$);与康

复新液高剂量组比较,康复新液中剂量组 MTL,康复新液低剂量组 MTL、GAS 均显著降低 ($P < 0.05$);康复新液中剂量组 MTL、GAS 均高于康复新液低剂量组 ($P < 0.05$)。

3 讨论

中医学认为,CAG 致病因素广泛,主要与情志不畅、饮食失调、感受外邪、药物损伤以及先天禀赋不足或脾胃虚弱等多种因素有关,其中 Hp 感染属于外邪范畴。上述病因均可损伤脾胃,致脾胃纳化失常,气机升降失调,遂内生气滞、痰湿、宿食、血瘀等病理产物,脾胃气机更难以通畅。病理环节恶性循环致气血生化乏源,造成胃络失养^[2]。故治当以健脾运胃、活血通络为主,可配合行气、化湿、导滞等法。

康复新液是蜚蠊科美洲大蠊的乙醇提取物。美洲大蠊,古称“蜚蠊”,其用药历史可以追溯到《神农本草经》,曰“蜚蠊,味咸寒,主血瘀症坚寒热,破积聚,喉咽闭,内寒无子”;明代《普济方》记载其可治疗“三焦营卫不通,气满水肿”和“小儿痞结不通”^[4]。《四川省中药材标准》^[5]记载其具有活血化瘀、清热解毒、消积、生肌的作用。现代药理学研究^[6]发现,康复新液含有多种氨基酸、多元醇类及表皮生长因子等活性物质。临床治疗 CAG 可降低肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C 反应蛋白 (CRP) 及白细胞介素 6 (IL-6) 水平,改善患者炎症反应^[7]。

关于 CAG 模型制备方法,单因素模型造模时间长,模型稳定性差,多因素联合造模法可提高模型成功率,缩短成模时间,且 PLGC 病因复杂,涉

表4 各组大鼠血清 PGI、PGII、PGI/PGII、MTL、GAS 比较 [M (Q25~Q75)]

组别	鼠数	PGI (μg/L)	PGII (μg/L)	PGI/PGII	MTL (ng/L)	GAS (ng/L)
正常组	22	7.15 (6.82~7.47)	4.47 (4.31~4.60)	1.58 (1.53~1.65)	601.97 (582.35~628.03)	61.46 (58.99~63.35)
模型组	13	4.50 (4.22~4.72)*	2.86 (2.78~2.97)*	1.56 (1.45~1.66)	388.37 (375.50~409.28)*	37.10 (34.77~38.23)*
叶酸组	13	7.29 (6.88~7.61)#	4.21 (4.01~4.30)#	1.70 (1.65~1.84)#	556.93 (531.20~574.95)#	56.13 (54.47~61.66)#
康复新液高剂量组	13	6.79 (6.40~7.08)#	4.05 (3.82~4.19)#	1.66 (1.59~1.82)	577.52 (556.93~607.76)#	51.47 (49.34~55.13)#▲
康复新液中剂量组	13	6.04 (5.87~6.33)#	3.74 (3.58~3.87)#	1.61 (1.57~1.69)	519.62 (488.09~539.56)#▲■	50.68 (47.61~52.34)#▲
康复新液低剂量组	13	5.50 (5.12~5.60)	3.27 (3.16~3.36)	1.63 (1.58~1.75)	450.13 (426.33~480.37)#▲■★	43.35 (40.49~46.15)#▲■★

注:PGI,胃蛋白酶原 I;PGII,胃蛋白酶原 II;GAS,胃泌素;MTL,胃动素;与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$;与叶酸组比较,▲ $P < 0.05$;与康复新液高剂量组比较,■ $P < 0.05$;与康复新液中剂量组比较,★ $P < 0.05$

及多病因综合长期作用,故本研究采用 MNNG 灌胃同时负荷雷尼替丁、水杨酸钠、高热淀粉糊灌胃多因素诱导 CAG 大鼠模型,模拟人类不健康生活习惯,使胃黏膜损伤和修复反复进行,更贴近临床发病机制。本研究中 CAG 模型大鼠体毛枯槁稀疏易脱落,活动度低,反应度低,病理证实胃黏膜固有腺体减少,且 PGI、PGII、MTL、GAS 分泌水平降低,胃肠激素分泌及调节功能降低,表明模型制备成功,且成模时间及稳定性均较优。本研究还发现,造模过程雌、雄大鼠体重情况存在差异,雌性大鼠体重偏低,故将雌、雄大鼠体重分开统计。另外,从图 1 可看出造模组雌、雄大鼠的体重差异与正常组大致相同,因此我们认为该差异系雌、雄大鼠生长特点不同所致,与造模方法无关。

本研究结果显示,康复新液各剂量组大鼠一般情况逐渐恢复,康复新液高、中剂量组雄鼠体重明显升高,康复新液高、中剂量组大鼠胃黏膜萎缩明显改善。可见康复新液有助于改善 CAG 大鼠一般状态,逆转胃黏膜萎缩病变。胃肠激素主要是胃肠黏膜的化学信使细胞分泌的活性多肽物质,在调节胃肠消化功能方面具有重要作用,其中蛋白酶原(PG)是胃门冬氨酸蛋白酶的无活性前体,经胃酸活化成为胃蛋白酶后可通过水解食物中的蛋白质肽键发挥消化作用^[18]。根据其生化及免疫特性分为 PGI 和 PGII,PGI 由胃底腺主细胞及颈黏液细胞分泌,PGII 主要由胃底腺、胃贲门腺、胃窦幽门腺以及远端十二指肠 Brunner 氏腺分泌^[19]。PG 水平有助于判断萎缩是否存在及其分布部位^[6,20-22]。MTL 由 Mo 细胞分泌,分布于小肠,主要通过激发消化间期肌电活动Ⅲ相促进胃强力收缩和小肠分节运动^[23]。GAS 由胃窦部及十二指肠近端黏膜中 G 细胞分泌,具有营养、保护胃肠黏膜,可促进胃酸释放,提高幽门泵活动,增强胃动力^[24]。本研究结果显示,经 MNNG 灌胃同时负荷雷尼替丁、水杨酸钠、高热淀粉糊灌胃多因素诱导后,模型组大鼠 PGI、PGII、MTL、GAS 表达均显著减少,提示在 CAG 发生发展过程中部分分泌和运动相关的胃肠激素分泌水平减低,使得胃肠的消化功能减退;在药物干预过程中发现,康复新液可不同程度提高 PGI、PGII、MTL、GAS 表达水平,促进胃肠消化功能,其中高、中剂量作用具有明显优势。

综上所述,康复新液可显著减轻 CAG 模型大鼠胃黏膜萎缩程度,提高血清 PGI、PGII、MTL、GAS 分泌水平,改善 CAG 胃肠激素异常水平可能

是其防治 CAG 的机制之一。

参考文献

- [1] CORREA P. A human model of gastric carcinogenesis [J]. Cancer Res, 1988, 48(13): 3554-3560.
- [2] 张声生,李乾构,唐旭东,等.慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见 [J]. 中医杂志, 2010, 51(8): 749-753.
- [3] 李冬梅,吕阳.奥美拉唑联合康复新液治疗慢性萎缩性胃炎疗效分析 [J]. 临床军医杂志, 2019, 47(11): 1187-1189.
- [4] 邓文君,马颖才.康复新液辅助埃索美拉唑治疗老年慢性萎缩性胃炎临床疗效及安全性研究 [J]. 山西药理学杂志, 2017, 46(14): 1744-1746.
- [5] 阎永健,费素娟.康复新液治疗慢性萎缩性胃炎的 Meta 分析 [J]. 医学研究杂志, 2017, 46(7): 133-136.
- [6] 房静远,杜奕奇,刘文忠,等.中国慢性胃炎共识意见(2017 年,上海) [J]. 胃肠病学, 2017, 22(11): 670-687.
- [7] 周一平.用 Excel 软件进行药物毒理实验的随机分组 [J]. 药学进展, 2005, 29(9): 425-427.
- [8] 杨洋,刘志新,瞿先侯,等.慢性萎缩性胃炎动物模型研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(17): 1934-1938.
- [9] 张永丽,周语平,刘光炜,等.慢性萎缩性胃炎动物模型研究进展 [J]. 河南中医, 2014, 34(6): 1052-1053.
- [10] 冷秀梅,魏睦新.慢性萎缩性胃炎实验动物模型的建立和研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(20): 1901-1906.
- [11] 张国梁,李艳.慢性萎缩性胃炎动物模型研究进展 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2012, 20(12): 567-570.
- [12] 陈奇.中药药理研究方法学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2006: 1103.
- [13] DIXON MF, GENTA RM, YARDLEY JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated sydney system. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 [J]. Am J Surg Pathol, 1996, 20(10): 1161-1181.
- [14] 裘沛然,邓铁涛,王永炎,等.中华医典 [M/CD]. 5 版.长沙:湖南电子音像出版社, 2014.
- [15] 四川省食品药品监督管理局.四川省中药材标准 [M]. 成都:四川科学技术出版社, 2010: 450-455.
- [16] 刘景臣.康复新液应用在慢性萎缩性胃炎治疗中的价值 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(26): 160.
- [17] 赵文强.康复新液联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎临床研究 [J]. 新中医, 2020, 52(4): 59-62.
- [18] 林三仁.消化内科学高级教程 [M]. 北京:人民军医出版社, 2013: 177-178.

- [9] 樊宇靖, 蓝宇, 贾纯增. 血清胃蛋白酶原检测在慢性胃炎患者的诊断和随访中的临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(4): 596–598.
- [10] VÄÄNÄNEN H, VAUHKONEN M, HELSKE T, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2003, 15(8): 885–891.
- [11] LEE JY, KIM N, LEE HS, et al. Correlations among endoscopic, histologic and serologic diagnoses for the assess-

- ment of atrophic gastritis [J]. J Cancer Prev, 2014, 19(1): 47–55.
- [12] LEJA M, KUPCINKAS L, FUNKAS K, et al. The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standard histopathology [J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(11): 2377–2384.
- [13] 周世庆, 宋玉环. 胃动素对消化道动力的影响 [J]. 现代实用医学, 2005, 17(2): 122–123.
- [14] 张忠, 孙丽萍, 宫月华, 等. 胃黏膜癌变过程中血清胃泌素水平的变化及其影响因素的研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2006, 23(5): 256–258.

Effects of *Kangfuxin Liquid* (康复新液) on the Pathology of Gastric Tissue of Chronic Atrophic Gastritis Model Rats

DU Sijing¹, CONG Yu¹, GUO Song¹, WANG Yajie¹, FANG Shuangshuang^{1,2}, XU Chuchu^{1,2}, YANG Yang¹, ZHANG Wanqiang¹, WEI Wei¹

1. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102; 2. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029

ABSTRACT **Objective** To explore the effects and possible mechanism of *Kangfuxin Liquid* (康复新液) on chronic atrophic gastritis (CAG) model rats. **Methods** A total of 140 SD rats were randomly divided into normal group of 26 rats and a model of 114 rats. The model rats were given N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) intragastrically, and simultaneously loaded with ranitidine, sodium salicylate and high-calorie starch paste as multi-factor intervention to prepare CAG model. The 65 successfully modeled rats including 30 female and 35 male were randomly divided into a model group, a folic acid group, and a *Kangfuxin Liquid* high-dose, medium-dose, and low dose group, with 13 rats in each group. The *Kangfuxin Liquid* high, medium, and low dose groups were given concentrations of 0.1, 0.05, 0.025 g/ml *Kangfuxin Liquid* respectively by gavage; the folic acid group was given 0.146 mg/ml folic acid solution by gavage; the normal group and the model group were given deionization water. The gavage volume of each group was 10 ml/kg, once a day for 8 weeks. The changes of body weight of the rats in each group were compared, the gastric mucosal histopathology score was performed by HE staining, and the levels of serum pepsinogen I (PGI), pepsinogen II (PGII), motilin (MTL) and gastrin (GAS) were detected. **Results** The body weight of female rats in each group did not change significantly ($P > 0.05$). Compared with the normal group, the body weight of male rats in the model group was significantly reduced ($P < 0.05$); compared with the model group, the body weight of male rats in the *Kangfuxin Liquid* high-dose group increased significantly ($P < 0.05$), the weight change of the *Kangfuxin Liquid* of low-dose group and folic acid group was not significant ($P > 0.05$). Compared with the normal group, PGI, PGII, MTL, GAS in the model group were significantly reduced, and the gastric mucosal atrophy score was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, PGI, PGII, MTL and GAS of the folic acid group and the *Kangfuxin Liquid* high-dose and medium dose group increased significantly, and gastric mucosal atrophy scores were significantly reduced. PGI/PGII of the folic acid group, and MTL and GAS of the *Kangfuxin Liquid* low-dose group increased significantly ($P < 0.05$); compared with the folic acid group, GAS of the *Kangfuxin Liquid* high-dose group, the MTL and GAS of the *Kangfuxin Liquid* medium and low dose groups were significantly reduced ($P < 0.05$); compared with the *Kangfuxin Liquid* high-dose group, MTL in the *Kangfuxin Liquid* medium-dose group, MTL and GAS in the *Kangfuxin Liquid* medium-dose and low-dose groups were both significantly lower ($P < 0.05$); MTL and GAS in the *Kangfuxin Liquid* medium-dose group were higher than those in the *Kangfuxin Liquid* low-dose group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Kangfuxin Liquid* can significantly reduce the degree of gastric mucosal atrophy in CAG model rats, and its mechanism may be related to the increase of serum PGI, PGII, MTL and GAS secretion levels.

Keywords chronic atrophic gastritis; *Kangfuxin Liquid* (康复新液); pathology of gastric tissue; pepsinogen I; pepsinogen II; motilin; gastrin

(收稿日期: 2020-07-25; 修回日期: 2020-08-26)

编辑: 王利芳