

• 实验研究 •

补气药党参抗大鼠实验性胃溃疡作用的研究

北京中医学院药理教研室 李 红 姜名瑛 金思波

内容提要 本文工作表明：补气药党参水煎醇沉剂对大鼠三种胃溃疡模型（应激型、幽门结扎型、慢性乙酸型）具有预防、保护和促进愈合作用；能明显抑制整体大鼠胃分泌活动及胃运动；对离体豚鼠回肠制备显示拮抗乙酰胆碱的作用；能防止应激所致大鼠胃粘膜内组织胺含量的下降。上述结果说明党参通过影响胃的多种机能产生其抗溃疡效应。

党参是中医临床常用的一味补中益气药。近年临床报道含党参复方（香砂六君子汤等）治疗脾胃虚弱、虚寒型消化性溃疡病多能获得较好疗效^①。为了探讨党参对消化系统的药理作用，并为其抗溃疡作用提供一定的实验依据，本文采用三种大鼠胃溃疡病理模型（应激型、幽门结扎型、慢性乙酸型）观察党参水煎醇沉剂（以下简称党参制剂）的抗溃疡效应，并从胃运动、分泌及胃组织中组织胺（HA）、5-羟色胺（5-HT）含量的变化三方面初步探讨了党参对消化系统机能的影响。

材料和方法

一、材料

1. 动物：大鼠和豚鼠由中国中医研究院动物室提供，雄雌各半。大鼠体重180~250g，豚鼠500g。实验前均禁食不禁水。

2. 药物：党参由本院药厂提供，经鉴定为潞党（*Codonopsis pilosula* (Franch) Nannf.），重盐酸组织胺（中国科学院上海生化研究所产品）、五肽胃泌素（西德 Merck 公司产品）、硫酸阿托品（北京医药公司五七药厂分装）、硝酸毛果云香碱（北京宏大药品分装制造厂），均用蒸馏水配制；甘草次酸（辽宁中药厂产品）用1%羧甲基纤维素配制为混悬液。

二、方法

1. 胃溃疡的诱发：（1）应激型溃疡：按 Takagi 方法进行^②。将大鼠固定，水浸7小时以形成溃疡，在解剖显微镜下测量胃粘膜损伤长度（mm），以其总长度作为溃疡指数。实验药物于固定大鼠前0.5小时灌胃给予；（2）幽门结扎型溃疡：按 Shay 法^③结扎幽门后，由十二指肠给予实验药物，18小时后用过量乙醚处死动物，按 Okabe 方法^④推算溃疡指数。（3）慢性乙酸型溃疡：按 Takagi 方法^⑤将30%乙酸溶液

0.015 ml 注射至大鼠腺胃部浆膜下。术后常规喂养，实验药物从次日起灌胃给予，连续10天。于术后第11天用过量乙醚处死动物，以溃疡面积（mm²）为溃疡指数。

2. 胃液分析：按 Shay 法结扎大鼠幽门后，由十二指肠给实验药物。5小时后用过量乙醚处死动物，收集胃液。记录胃液量（ml），用0.01N NaOH 滴定胃液酸度（μEq/小时），按 Anson 法^⑥测定胃蛋白酶活性（mg/小时）。

3. 胃肠收缩活动描记：（1）整体大鼠胃蠕动的描记：异戊巴比妥钠30 mg/kg 腹腔注射麻醉大鼠。在前胃部切开小口插入气球。气球内压调至10cm H₂O 并与压力换能器接通，胃内压变化由 JS-41 型多导生理记录仪描记。（2）豚鼠离体回肠肌运动的描记：按常规方法进行。肠管收缩活动通过张力换能器由记录仪等张描记。党参制剂的作用用肠管收缩变化率表示^⑦。
$$\text{肠管收缩变化率}(\%) = \frac{T - C}{C} \times 100$$
，T=党参作用3分钟后激动剂的收缩幅度（cm），C=党参作用前激动剂的收缩幅度（cm）。

4. 大鼠胃组织内 HA、5-HT 含量的测定：将大鼠断头处死，迅速在其腺胃部取材两块，分别测定 HA 和 5-HT。按北京结核病研究所介绍的方法^⑧测定胃组织 HA 含量，按 Jacobowitz 方法^⑨测定胃组织 5-HT 含量，所用仪器是 MPF-4 型荧光分光光度计。组织中 HA 和 5-HT 含量以微克/克湿重组织（μg/g）表示。

结 果

一、对大鼠胃溃疡模型的影响

1. 急性应激型胃溃疡：药物剂量及实验结果见表1。党参制剂、甘草次酸应激前灌胃给药能显著抑制大鼠急性应激型胃溃疡的形成。党参剂量范围为

10.0~80.0 g/kg时具有明显的量效关系。

表1 党参、甘草次酸对大鼠急性应激型胃溃疡的作用

组别	剂量 g/kg	动物数	溃疡指数 mm M±SD	抑制率 (%)	P
对照		32	47.0±19.6		
党参	10	13	35.8±13.8	23.8	<0.05
	20	12	27.0±14.8	42.5	<0.001
	40	18	17.6±11.7	62.6	<0.001
	80	11	0.27±0.6	99.4	<0.01
甘草次酸	0.07	12	27.5±17.3	41.4	<0.01

2. Shay幽门结扎型胃溃疡:党参制剂和阿托品十二指肠内给药能有效预防大鼠 Shay溃疡的发生,给药组的溃疡指数明显降低(表2)。

表2 党参、阿托品、甘草次酸对大鼠幽门结扎型及乙酸型胃溃疡的作用

组别	剂量 g/kg	动物数	溃疡指数 M±SD	抑制率 (%)	P
幽门结扎型					
对照		25	3.7±1.6		
党参	40	15	1.3±1.3	64.2	<0.001
阿托品	0.02	11	1.7±1.7	53.5	<0.01
乙酸型					
对照		18	10.9±8.3mm ²		
党参	40	20	6.2±4.0mm ²	42.9	<0.05
甘草次酸	0.07	19	8.4±9.3mm ²	23.3	>0.05

3. 慢性乙酸型胃溃疡:党参制剂每天40.0 g/kg连续灌胃给药10天能促进溃疡愈合,其溃疡面积比对照组显著减小($P<0.05$),甘草次酸每天70mg/kg灌胃给药10天对溃疡愈合无明显影响(表2)。

二、对大鼠胃液分泌的影响:如表3所示,党参制剂20.0g/kg十二指肠内给药能显著抑制大鼠基础胃分泌活动,给药组胃液分泌量、总酸排出量及胃蛋白酶活性均明显下降;同剂量党参对胃分泌刺激剂硝酸毛果云香碱、重盐酸组织胺、五肽胃泌素所增强的胃分泌活动也具有明显抑制作用。

三、对动物胃肠运动的影响:

1. 对大鼠在体胃蠕动的的影响:党参制剂(3、6、12g/kg,静脉注射)及阿托品(0.2 mg/kg静脉注射)对大鼠正常及新斯的明增强的胃蠕动均具有抑制作用,胃蠕动波幅度降低,频率减少。党参的作用呈量效关系。

2. 对豚鼠离体回肠肌的影响:党参制剂最终浓度各为0.02、0.04、0.08、0.16g/ml 时对乙酰胆碱有拮抗作用,肠管收缩变化率依次为29.2%、32.8%、45.4%、77.1%。党参在低浓度时对组织胺、氯化钡的作用无明显影响,仅在最高浓度时(0.16g/ml)有较弱的拮抗作用,肠管收缩变化率分别为37.1%、34.9%。

表3 党参对大鼠Shay结扎及硝酸毛果云香碱、组织胺、五肽胃泌素所致胃分泌活动的影响(M±SD)

组别	剂量 g/kg	动物数	胃液分泌量 (ml)	总酸排出量 (μEq/hr)	胃蛋白酶活性 (mg/hr)
(1) 对照		12	4.7±1.1	122.5±55.3	29.2±11.4
党参	20	12	0.7±0.4*	13.6±10.4*	3.9±2.9*
(2) 对照		12	9.9±1.3	253.3±51.6	63.0±21.2
党参	20	11	3.9±1.2*	90.9±36.7*	26.7±17.9*
(3) 对照		10	7.1±2.1	200.0±68.1	59.8±22.2
党参	20	10	1.6±0.8*	29.9±20.4*	9.6±7.1*
(4) 对照		12	6.0±1.5	202.9±69.3	41.3±10.5
党参	20	12	1.7±0.8*	49.2±28.8*	11.4±6.9*

注:△(1)为 Shay 结扎结组,(2)为结扎加毛果云香碱(4mg/kg皮下注射)组,(3)为结扎加组织胺(5mg/kg皮下注射)组,(4)为结扎加五肽胃泌素(0.2mg/kg肌注)组,各组均于结扎后给药。* $P<0.001$

四、对大鼠胃组织内组织胺(HA)、5-羟色胺(5-HT)含量的影响:分组及实验结果见表4。给予固定水浸7小时的应激刺激后,大鼠胃组织中的HA含量明显减少。党参制剂对非应激大鼠无明显影响,但能显著防止应激大鼠HA含量的下降,阿托品也有类似作用。应激大鼠的5-HT含量明显提高,党参、阿托品对此均无明显影响。

表4 党参、阿托品对大鼠胃组织内HA、5-HT含量的影响

组别	剂量 g/kg	动物数	HA μg/g M±SD	5-HT μg/g M±SD
非应激				
对照		16	19.9±5.9	4.6±1.4
党参	40	15	24.4±10.6	4.3±1.5
应激				
对照		18	16.8±5.0△	8.1±2.6△
党参	40	20	23.6±7.6**	10.4±1.8△
阿托品	0.02	13	18.0±4.1*	7.6±2.4

注:与应激对照组比 * $P<0.05$, ** $P<0.01$;应激与非应激相应组之间比 △ $P<0.05$;实验药物均于实验前灌胃给药。

讨 论

一、党参补中益气的部分作用是对消化系统的作。党参抑制大鼠胃分泌活动的作用经十二指肠给药产生,对大鼠整体胃蠕动的抑制作用经静脉注射产生,提示其抑制作用是一种全身作用。党参对大鼠基础胃分泌活动的抑制作用较突出;在豚鼠离体回肠制备表现较特异的拮抗乙酰胆碱的作用;在大鼠整体实验有抗新斯的明的作用,提示党参的上述抑制作用可

能与抗胆碱能神经机制有关。

二、本文采用的三种大鼠胃溃疡模型的发生机制尚无统一认识。幽门结扎型胃溃疡的发生被认为是胃液在胃内积蓄，攻击因子(胃酸、胃蛋白酶的侵蚀消化力)的作用增强所致⁽⁴⁾，许多抗酸药对此模型有保护效应。本文用阿托品重复出类似结果。故推测党参抗大鼠幽门结扎型胃溃疡的效应主要通过其抑制胃分泌作用而产生。

应激型胃溃疡的发生比较复杂，有神经体液等因素参与。此溃疡的发生与胃运动亢进有关，而胃运动亢进可能是应激引起中枢神经机能紊乱导致迷走神经张力过高的结果^(4,9)。党参对大鼠正常及新斯的明增强的胃蠕动均有一定的抑制作用，可能与其抗应激型胃溃疡的效应有关，但也应考虑党参抗酸作用对此模型的保护效应。党参、阿托品可能通过影响大鼠胃粘膜组织胺含量产生抗溃疡效应，但其影响方式尚待进一步研究阐明。

大鼠慢性乙酸型溃疡的形态较近似人类溃疡。Suzuki⁽¹⁰⁾等人报道此模型的愈合过程与溃疡组织中的氨基多糖、糖蛋白类物质的含量密切相关。党参对胃分泌、运动机能的抑制作用有利于慢性溃疡的愈合，其促进溃疡愈合的作用是否因为影响到溃疡组织中氨基多糖、糖蛋白类物质，是值得探讨的问题。

上述结果表明党参制剂对三种大鼠胃溃疡模型具有预防保护和促进愈合的效应，此效应可能通过其抑制大鼠胃分泌、运动机能以及改变其它致溃疡因子的作用而产生。

(本室朱承喜、王凤仁、孙建宁、吴金英同志协助本实验部分工作，谨致谢意)

参 考 文 献

1. 陈 贤. 中医药治疗溃疡病概述. 新中医 1981; 6:38.
2. Takagi K, et al. The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. Jap. J. Pharmacol. 1968; 18:9.
3. Shay H, et al. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. Gastroenterology 1945; 5:43.
4. Okabe S, et al. Effects of cimetidine, a histamine H_2 -receptor antagonist, on various experimental gastric and duodenal ulcers. Amer. J. Digest Dis. 1977; 22:677.
5. Takagi K, et al. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. Jap. J. Pharmacol. 1969; 19:418.
6. 柴田丸, 等. 党参の药理学研究 (第一报). 生药学杂志 1980; 34(1):57.
7. 北京结核病研究所. 组织胺在针刺镇痛中的作用. 针刺镇痛作用研究主题经验交流会资料. 1977年.
8. Jacobowitz D M, et al. Method for the rapid determination of norepinephrine, dopamine and serotonin in the same brain region. Pharmacol. Biochem. Behav. 1978; 8(5):515.
9. Che CH, et al. Cholinergic mediated gastric mast cell degranulation with subsequent histamine H_1 - and H_2 -receptor activation in stress ulceration in rats. Europ. J. Pharmacol. 1979; 55:23.
10. Suzuki, Y, et al. Changes in connective tissue components in ulcer tissue during the healing process on acetic acid ulcer rat. Jap. J. Pharmacol. 1979; 29:821.

《植物疗法研究杂志》(Phytotherapy Research)

1987年开始在伦敦出版

由英国伦敦大学药学院F. J. Evans 教授担任主编的《植物疗法研究杂志》(Phytotherapy Research) (季刊) 自1987年正式出版。该刊作为植物药研究的国际论坛，将对植物药的药理学研究、毒理学研究、临床研究，以及植物化学研究等的成果和进展进行报道，也刊载专题综述。该刊编委会由美、英、法、中、

日、印、瑞典、巴西、西德、尼日利亚、以色列及保加利亚等著名专家组成。编辑部地址：Spectrum House, Hillview Gardens, London NW, 2JQ, UK)。该刊来信，欢迎中国读者订阅和投送论文。

(柯 信)

Effects of *Codonopsis Pilosula* on Experimental Gastric Ulcers in Rats

Li Hong (李红), Jiang Mingying (姜名瑛), Jin Enbo (金恩波)

Dept. of Pharmacology, Beijing College of TCM, Beijing

The effects of *Radix Codonopsis pilosula* (CP), one of the Qi (气) tonics, on the development of experimental gastric ulcers were studied. A preparation of water decoction and alcohol precipitation was used. It was found that administered either orally or intraduodenally CP (40 g/kg) showed a marked inhibitory activity on pylorus-ligation, stress-, and acetic-acid induced gastric ulcer. Basal and various stimuli-promoted gastric secretions in rats with pylorus-ligated for 5 hours were significantly inhibited by CP (20 g/kg, intraduodenally). An analysis of gastric contents indicated a decreased volume, acid output and pepsin output. Normal gastric peristalses promoted by neostigmine in intact rats were also inhibited by CP (3~12 g/kg, intravenously) in a dose-related manner. It (0.02~0.16 g/ml) also showed an antagonism to acetylcholine (2×10^{-6} g/ml) in isolated guinea pig ileum preparation. In addition, the decrease of the amount of histamine in gastric tissue of stress-induced rats was prevented by CP (40 g/kg, orally) too. These data suggested that part of the effects of replenishing the Qi presented by CP is likely to be its pharmacologic effects on the GI tracts, by which its anti-ulcer effects occurred. (Original article on page 163)

Effects of *Rheum Tanguticum* and Its Extracts on Biliary and Pancreatic Juice Flow in Rats

Yang Yazhen (杨雅珍), Pei Dekai (裴德恺), Li Shuzhen* (李树珍), et al

Dept. of Pathophysiology, Dalian Medical College, Dalian

*Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of TCM, Beijing

The effects of *Rheum tanguticum* and its extracts on biliary and pancreatic juice flow were studied in 143 rats prepared with biliary, pancreatic and duodenal cannulae. The results obtained were as follows: (1) After administering through the duodenal cannula inserted, the decoction and hydroalcoholic extract (1ml/100 g body weight) of *Rheum tanguticum* caused a significant increase in biliary and pancreatic juice flow within 30 minutes ($P < 0.05$). The increase in pancreatic juice flow effect of the hydroalcoholic extract appeared again 2 hours later ($P < 0.05$). On the contrary, the control groups (i.e. normal saline and pH 4.3 HCl saline solution groups) had no above-mentioned effects. (2) The five different extracts of the rhubarb exert various influences on biliary and pancreatic juice flow. Of the five extracts, for example, the first extract of the *Rheum* promoted biliary and pancreatic juice flow simultaneously ($P < 0.05$); the third, the fourth and the fifth extracts did not have any choleretic effect but were able to exhibit a significant increase in pancreatic juice flow within 150 minutes, etc. (3) The effect of the rhubarb preparations on lowering the pancreatic amylase activity in many rats was usually associated with increasing the pancreatic juice flow. The present findings indicate that the abovementioned complex effect in combination with that of reducing the tension of oddi's sphincter, may provide evidence of an important therapeutic basis of the *Rheum tanguticum* for acute pancreatitis. (Original article on page 166)

Role of GABA and Its Effect on 5-HT Metabolism in Rat Brain with Acupuncture Analgesia

Wang Youjing (王友京), et al

Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of TCM, Beijing

In the present study, the effect of intraperitoneal injection of bicuculline, a γ -aminobutyric acid (GABA) receptor inhibitor, on analgesic effect of electroacupuncture and the changes in concentrations of 5-hydroxytryptamine (5-HT) and its main metabolite, 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), was observed, so as to further ascertain the role of the central GABA system and its regulation on 5-HT metabolism during electroacupuncture analgesia (EAA). After electroacupuncture for 25 minutes at the bilateral Shousanli and Huantiao acupoints of rats, 5-HT contents in medulla oblongata and pons as well as midbrain markedly increased, but 5-HIAA contents did not change in the above-mentioned brain regions with elevation of pain threshold. However, a preliminary intraperitoneal injection of bicuculline, not only partially blocked the effect of EAA, but also abolished the effect of 5-HT increase in the medulla-pons and the midbrain, and produced an increase of 5-HT level in striatum and a decrease of 5-HIAA contents in subthalamus and cortex after EA. These results suggest that the GABA system may play an important role in EAA, which may be partially mediated through the central serotonergic system. (Original article on page 169)