

小柴胡汤对大鼠实验性碱性返流性胃炎的作用*

北京中医学院药理教研室(北京 100029)

顾海鸥¹ 侯家玉 赵凤志² 姜名璞

内容提要 小柴胡汤水煎液 5 g/kg、20 g/kg 灌胃或十二指肠给药能显著抑制大鼠胃内灌注酸化的牛磺胆酸钠(TC)和碱性上部小肠液(UIC)所造成的急性胃粘膜损伤,减少胃粘膜出血点和水肿。小柴胡汤经口给药能抑制大鼠幽门扩张和十二指肠液返流入胃 4 周及 8 周后所造成的慢性胃炎的发生率,同时降低胃内胆酸含量;经十二指肠给药,能显著抑制胃液、胃酸分泌和胃蛋白酶的活性。结果提示,小柴胡汤有较好的抗胃炎作用,其作用同降低胃内胆酸含量、抑制胃酸分泌和胃蛋白酶的活性等机制有关。

关键词 小柴胡汤 返流性胃炎 胃分泌

碱性返流性胃炎是以碱性上部小肠液返流入胃,引起胃粘膜损伤为特征的一种慢性胃炎。本实验建立急性和慢性大鼠返流性胃炎模型,观察小柴胡汤⁽¹⁾对返流性胃炎的治疗作用,并初步分析其作用机制。

材料与方法

一、材料

1. 动物 Wistar 种大鼠,由中国中医研究院动物室提供,体重 180~220 g,雌雄兼用。实验前均禁食 24 h,不禁水。

2. 药物 小柴胡汤水煎液组成为:柴胡 12 g 法半夏 9 g 黄芩 9 g 党参 12 g 甘草 6 g 大枣 12 g 生姜 9 g。药材均经本院鉴定教研室鉴定。常规水煎 2 次,过滤,浓缩为 200% 药液;置 4℃ 冰箱备用。牛磺胆酸钠为 sigma 公司产品,临用前以 25 mmol/L 的 HCl 配制。碱性上部小肠液:大鼠乙醚麻醉下开腹,结扎幽门和距幽门 4~5 cm 的上部小肠,4 h 后处死动物,收集小肠液,置 4℃ 冰箱备用。其他药品均为市购。

二、方法

1. 急性胃炎模型的建立 (1)牛磺胆酸钠胃内灌注法:大鼠 57 只,随机分为 6 组:正常对照组(A)和模型组(B);生理盐水 1 ml/100 g 造模前 3 h 灌胃;小柴胡汤 20 g/kg 造模前 1 h 灌胃给药组(C);小柴胡汤 5 g/kg、20 g/kg 于造模前 3 h 灌胃给药组

(D、E);小柴胡汤 20 g/kg 于造模同时十二指肠给药组(F)。造模时,模型组及各给药组大鼠乙醚麻醉下开腹,结扎幽门,胃内注入 40 mmol/L 牛磺胆酸钠(溶于 25 mmol/L HCl)液 2 ml/只(pH 为 4)。对照组胃内注入 25 mmol/L HCl。4 h 后以过量乌拉坦(5 g/kg)腹腔注射,处死动物,结扎幽门,取出胃,沿胃大弯剪开,吸干表面水分,立即称取胃重,以胃湿重/体重比作为胃指数,以表示水肿程度。解剖镜(×10)下计数整个胃粘膜的出血点(≥ 0.5 mm),作为损伤指数。(2)上部小肠液灌注法:大鼠 50 只,随机分为 5 组(同上前 5 组),每组 10 只,造模方法同上,唯模型组和给药组胃内注入 pH 为 7.5 的大鼠上部小肠液 2 ml/只,同时腹腔注射阿托品 5 mg/kg,以抑制胃液分泌利于胃粘膜损伤模型的建立。对照组胃内注入生理盐水 2 ml/只。

2. 幽门弹簧扩张法慢性返流性胃炎模型的建立见参考文献⁽²⁾,大鼠腹腔注射 1 g/kg 的乌拉坦麻醉,开腹。于前胃部切一小口,放入一长约 5 mm,内径约 3 mm 的金属弹簧,并将其缝合固定在幽门环处,使幽门扩张。然后逐层缝合胃切口,关闭腹腔。将术后存活的动物按体重随机分组(见表 2),并在术后第 3 天起给药,另取正常动物作为对照组,手术后 4 周(药物为每天早晚两次灌胃给予)或 8 周(药物置饮水瓶中由动物自由饮服)腹腔注射过量(约 5 g/kg)乌拉坦处死动物。取出胃,沿胃大弯剪开,以广泛 pH 试纸测定胃内 pH 值,比色法⁽³⁾测定胃内胆酸含量。观察胃粘膜变化,并在胃窦部和胃体部分别取材,做组织学检查。

3. 胃液分析 大鼠 24 只,随机分为 3 组,每组 8

*国家中医药管理局科研基金资助项目;

1. 研究生,现在北京市中药科学研究所工作(100011);

2. 北京中医学院东直门医院病理科

只。动物乙醚麻醉下结扎幽门,小柴胡汤 5 g/kg、20 g/kg 十二指肠给药,对照组给同体积的生理盐水。4 h 后收集胃液,记录胃液量(ml),用 0.01 N NaOH 滴定胃液 H^+ 浓度(mEq),计算总酸排出量(mEq/h),按 Anson 法⁽⁴⁾测定胃蛋白酶活性(mg/h)。

结 果

一、小柴胡汤水煎液对急性胃炎模型的保护作用 牛磺胆酸钠可造成大鼠胃粘膜明显损伤:充血、水肿、瘀血、颜色暗红,并有大量出血点散在。小柴胡汤能显著减少胃粘膜出血点(损伤指数显著降低)。预先 3 h 灌胃和十二指肠给药组还能显著减轻胃粘膜水肿,使胃指数明显降低。碱性上部小肠液对胃粘膜的损伤与牛磺胆酸钠相类似。小柴胡汤对其引起的胃粘膜出血点有明显抑制作用,大剂量还能显著减轻粘膜水肿。见表 1。

表 1 小柴胡汤对 TC 和 UIC 急性胃炎的保护作用 ($\bar{x} \pm S$)

组别	动物数	造模剂	胃指数	损伤指数
A	10	HCl	7.67±0.69	7.1±0.87
B	11	TC	8.79±1.04 Δ	35.09±20.97 $\Delta\Delta\Delta$
C	9	TC	7.87±0.86*	11.67±11.4**
D	9	TC	7.22±0.69**	10.44±9.63**
E	9	TC	8.0±0.7	11.0±6.86**
F	9	TC	7.47±0.86**	6.11±5.39***
A	10	NS	8.36±0.83	0.5±0.97
B	10	UIC	9.67±0.46 $\Delta\Delta$	37.7±23.38 $\Delta\Delta\Delta$
C	10	UIC	10.44±1.39	7.7±5.85***
D	10	UIC	9.14±0.58*	8.1±4.12**
E	10	UIC	8.79±0.93*	8.4±9.25**

注:与 I 组(各自的对照组)比, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$;与 II 组(各自的模型组)比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$

二、小柴胡汤水煎液对幽门弹簧扩张法慢性返流性胃炎的抑制作用 模型组大鼠幽门环开大,胃窦部粘膜被胆汁不同程度黄染。粘膜水肿,部分皱襞消失,颜色暗红无光泽。组织学检查显示术后 4 周的大鼠胃窦部可见轻度浅表性胃炎,淋巴细胞浸润限于全层的上 1/3。术后 8 周的大鼠胃窦部呈轻度——中度浅表性胃炎,可见弥散性淋巴细胞和少量浆细胞浸润于粘膜全层的 1/3~2/3,有两只可见到粘膜表面上皮增生。上述病理变化在胃体部较轻。手术后 4 周及 8 周的模型组大鼠胃炎发生率均为 100%,且胃内胆酸含量和 pH 值均高于正常对照组。小柴胡汤水煎液 10 g/kg 和 20 g/kg 能显著抑制由于幽门扩张、碱性十二指肠液返流 4 周所造成的慢性返流性胃炎的发生率,小柴胡汤 7 g/kg·d 和阳性对照组胃复安 5 mg/

kg·d 均能显著抑制幽门扩张 8 周后所致的慢性胃炎的发生率。各给药组均能不同程度地降低胃内胆酸的含量。见表 2。

表 2 小柴胡汤对幽门弹簧扩张慢性返流性胃炎的作用

造型 周期	组别	鼠数 (只)	胃炎发生 率(%)	胃内胆酸 含量(μ g)	胃内 pH 值
4 周	对照	14	0	69.9±23.5	2.14±0.77
	模型	8	100	124.8±53.2	4.43±1.72
	小柴 4 g/kg	15	53.3	78.8±17.5**	3.07±1.21*
	胡汤 10 g/kg	14	21.4*	71.6±26.2**	3.61±1.10
	20 g/kg	14	7.14*	88.0±36.3	3.19±1.25
8 周	对照	7	28.6	58.7±13.9	2.43±0.34
	模型	7	100	97.3±14.3	4.43±1.43
	小柴 7 g/kg	8	25.0*	80.0±11.1*	3.63±1.19
	胡汤 20 g/kg	7	57.1	79.7±13.7*	4.21±0.91
	胃复安 5 mg/kg	7	37.5*	69.0±21.3**	2.75±0.65*

注:与 I 组(各自的对照组)比, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$;与 II 组(各自的模型组)比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$

三、小柴胡汤水煎液对幽门结扎大鼠胃分泌的影响 结果表明,小柴胡汤 5 g/kg、20 g/kg 十二指肠给药均能显著抑制幽门结扎大鼠的胃液、胃酸分泌和胃蛋白酶的活性。见表 3。

表 3 小柴胡汤对大鼠胃分泌的影响

组别	鼠数 (只)	胃液分泌量 (ml)	总酸排出量 (mEq/h)	胃蛋白酶活 性(mg/h)
对照	8	8.31±1.42	0.23±0.07	34.58±8.68
小柴 5 g/kg	8	5.15±1.59**	0.13±0.07*	22.81±11.96*
胡汤 20 g/kg	8	2.24±0.96***	0.04±0.04***	13.12±6.93***

注:与 I 组(各自的对照组)比, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$;与 II 组(各自的模型组)比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$

讨 论

返流入胃的碱性十二指肠液包括胆汁、胰液、小肠液等。其中的多种组分单独或联合作用于胃粘膜,破坏胃粘膜屏障,使 H^+ 反弥散增加,并最终导致胃粘膜损伤,是返流性胃炎的主要病理机制。有人以单一胆汁胃内灌注,造成了胃粘膜急性炎症⁽⁵⁾。胆汁酸是胆汁的主要成分,能导致胃粘膜结构及上皮细胞的形态改变,使胃粘膜脂质溶解,胃粘膜通透性增加⁽⁶⁾。本实验以酸化的牛磺胆酸钠和碱性上部小肠液胃内灌注,4 h 后造成了明显的大鼠胃粘膜的急性炎症。有人认为,幽门括约肌功能失调可能是胆汁返流的原因之一⁽⁷⁾。我们采用弹簧机械性地使大鼠幽门括约肌持续扩张 4 周或 8 周后,造成慢性实验性返流性胃炎模型,其病理变化同临床返流性胃炎相类似⁽⁸⁾。

作者认为以上模型无论从病因学还是从胃粘膜的病理变化而言,均不失为一套中西药治疗返流性胃炎疗效观察较好的模型。

本实验结果表明,小柴胡汤对上述实验性返流性胃炎均有显著的抑制作用,降低胃内胆酸含量可能为其作用机制之一。

胆酸对胃粘膜的损伤同内环境的 H^+ 浓度有关,其破坏胃粘膜屏障的同时,胃腔内必须有足够的 H^+ 存在才能造成粘膜的病理变化。小柴胡汤能显著抑制胃酸分泌,从而减弱了胆酸对胃粘膜的损伤。此外,抑制胃酸分泌和胃蛋白酶的活性,减弱攻击因子对胃粘膜的损伤,可能是小柴胡汤抗返流性胃炎的另一作用机制。

返流性胃炎的临床表现如:脘腹胀满、口苦、不欲饮食、心烦喜呕等,与中医学中的肝胃不和之证相符。因而治疗应从疏肝和胃入手,以达到“治肝可以安胃”的目的。小柴胡汤具有疏解肝胆、补气和胃的作用。我们的实验首次显示小柴胡汤对实验性返流性胃炎有较好的预防作用,为临床应用小柴胡汤治疗返

流性胃炎提供了一定的药理学依据。

参 考 文 献

1. 李 康,等.小柴胡汤加味治疗胆汁返流性胃炎近期疗效观察.中医杂志 1983; 24(5):41.
2. 赵凤志,等.大鼠实验性慢性萎缩性胃炎形态学研究.北京中医学院科研学术资料汇编 1989:79.
3. 张天民,等.动物生化制药学,第1版.北京:人民卫生出版社,1983:265.
4. OKabe S, et al. Effect of cimetidine, a histamin H_2 -receptor antagonist, on various experimental gastric and duodenal ulcers. Am J Dig Dis 1977; 19:418.
5. Gardosor M, et al. Long-term effects of bile on the gastric mucosa of the dog. World J Surg 1980; 4:471.
6. 汤锦波.胆汁酸对胃粘膜作用的研究进展.国外医学.消化系疾病分册 1988; (1):28.
7. 李益农,等.慢性胃炎的诊治问题.中华内科杂志 1983; 5:257.
8. 蔡 青,等.胆汁返流性胃炎的临床特征.中华内科杂志 1989; 28(2):89.

· 读者·作者·编者 ·

也谈中西医结合治疗肱骨外上髁炎

浙江义乌市人民医院(浙江 322000) 赵钢生

读 1992 年第 2 期丛日利同志“中西医结合治疗肱骨外上髁炎 54 例”一文,获益匪浅。运用中西医结合的方法治疗肱骨上髁炎确有疗效,笔者近年也采用局部封闭(局封)配合手法治疗肱骨外上髁炎效果满意。现谈几点看法,仅供同道参考。

一、找准压痛点 根据笔者观察,肱骨外上髁炎的压痛点多位于肱骨外上髁与肱骨头之间的间隙处,其次是肱骨外上髁的前缘和肱骨头的外上缘。压痛范围局限。

二、合理用药 从 2%普鲁卡因液 1~2 ml 加强的松龙 12.5~25 mg 或地塞米松 2~5 mg 为宜。肱骨外上髁周围组织较少,局封要求将药液注入深筋膜下至骨膜,药液量多时注入有困难。如注入在皮下,不但效果差,而且局部肿胀疼痛等反应存较明显。据观察,只要注射部位准确,少量药物就能取得满意疗效。

三、先局封后手法 手法的施力部位在压痛点、局封后疼痛减轻,病人易于接受手法,也便于医者施术。按摩对局封药物的分布和吸收也是有利的。笔者采压揉、扳二法,具体操作:以右侧为例,医者左手从外侧握住患者肘部,四指托住肘内侧,将拇指按在痛点,反复按揉和上下打 5~10 min。扳法操作同上,只是拇指重按在痛点,向内用力扳拔,用右手握住患者腕部,时时转动前臂,反复 5~10 min。

四、常规应用抗生素 笔者曾遇到 1 例乡村医生局封引起肘部化脓感染,教训非常深刻。局封治疗必须严密无菌操作,但实际上往往多人合用 1 瓶强的松龙,很难保证不出意外。配合抗生素能预防感染发生和减轻局封后肿胀疼痛等反应。

五、对局封效果差或反复发作者,主张手术治疗。经治 2 例反复发作者,痛点局部肿胀感明显,手术证实系滑囊发炎,摘除滑囊,疼痛消失。

not occur. No side effects were observed as well. (2) It could markedly improve LQ of hypertensive patients. LQ examinations showed that significant difference ($P < 0.001$) existed among LQ indices except dysfunction, which might be due to the selection of non-dysfunctional patients. LQ should be widely used in clinical practice and medical research.

Key word Qigong, hypertension, Quality of life

(Original article on page 413)

Effect of Qigong on Plasma Coagulation Fibrinolysis Indices of Hypertensive Patients with Blood Stasis

Wang Chong-xing (王崇行), Xu Ding-hai (徐定海), et al

Shanghai Inst. of Hypertension, Shanghai 2nd Medical University, Shanghai (200025)

The levels of plasma tissue-type plasminogen activator (tPA), plasminogen activator inhibitor (PAI), VIII factor related antigen (VIII R:Ag) and anti-thrombin (AT-III) were determined in 40 hypertensive patients with Blood Stasis. The results indicated that the function of coagulation-fibrinolytic system was disturbed. After one year of practising Qigong, plasma PAI and VIII R:Ag levels were decreased, while plasma tPA and AT-III levels increased. It suggested that Qigong could improve the function of coagulation-fibrinolytic system.

Key word hypertension, Blood Stasis, Qigong, plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor

(Original article on page 415)

Experimental Study of *Ligusticum Wallichii* on Cerebrovascular Hemodynamic Parameters

Wang Jing (王京), Shi Yin-mian (史荫绵), Zheng Hui-min (郑惠民), et al

Dept. of Neurology, Changhai Hospital, Shanghai (200433)

The model of experimental atherosclerosis was established by means of dietary hyperlipidemia and repeated intravenous injection of heterologous serum to make the immunologic injuries of arterial endothelium, in which the effect of *Ligusticum wallichii* (LW) on the cerebrovascular hemodynamic parameters (CVHP) was observed. All CVHP indexes in LW group were near that of normal group, and there was no significant difference between these two groups. The carotid arteries' mean flow (Qmean), mean velocity (Vmean), maximal velocity (Vmax), cerebrovascular peripheral compliance for zero pressure and cerebrovascular peripheral resistance (R) in LW group were significantly better than that of atherosclerotic control group ($P < 0.05-0.01$). The results showed that LW had protective effects on cerebral vessels.

Key word *Ligusticum wallichii*, atherosclerosis, cerebrovascular hemodynamic parameters

(Original article on page 417)

Effect of Xiao Chaihu Decoction (小柴胡汤) on Experimental Alkaline Reflux Gastritis in Rats

Gu Hai-ou (顾海鸥), Hou Jia-yu (侯家玉), et al

Dept. of Pharmacology, Beijing College of TCM, Beijing (100029)

The effects of Xiao Chaihu Decoction (XCHD) on alkaline reflux gastritis and gastric secretion in rats was observed. Results: (1) 5g/kg, 20 g/kg of XCHD might markedly inhibit the gastric lesion induced by gastric feeding of sodium taurocholate; (2) 5g/kg, 20g/kg of XCHD might significantly prevent the gastric lesion induced by gastric feeding of intestinal juice; (3) On chronic reflux gastritis model induced by spring-expanded pylorus after 4 or 8 weeks, 4g/kg—20g/kg of XCHD might lower the incidence of gastritis, and reduce the intragastric bile acid; (4) 5g/kg and 20g/kg of XCHD might significantly inhibit the secretion of gastric juice and acid as well as the activity of pepsin. The results suggested that XCHD had anti-reflux gastritis effect.

Key word Xiao Chaihu Decoction, alkaline reflux gastritis, gastric secretion

(Original article on page 420)

Prophylactic and Therapeutic Effect of Jiawei Zhigancao Tang Injection (加味炙甘草汤注射液) on Experimental Arrhythmia in Rats

Cui Zhi-qing (崔志清), Zhang Hui-ru (张惠茹)*, Lin Xiu-zhen (林秀珍), et al

Dept. of Pharmacology, Tianjin Medical College, Tianjin (300070)