

海螵蛸防治胃溃疡作用的机理探讨

南京医学院生理教研室(江苏 210029)

方尔笠¹ 顾 洛 田苏平 汪凤仪² 杨 颖³ 陈启盛 李栋生 戴义隆

内容提要 本实验观察了海螵蛸对大鼠胃液分泌、胃壁结合粘液量和胃运动的影响,测定了应用海螵蛸后胃组织 cAMP、前列腺素 E₂(PGE₂)和 DNA 含量的变化。结果表明,海螵蛸 200 mg 灌胃及与胃液在体外反应均能降低胃液总酸度。药物 200 mg 1 次/d×1 应用和连续应用 10 日均能增加胃组织 cAMP 含量,而且用药 10 日作用更明显。此外,还能增进胃粘膜 PGE₂的合成。提示:海螵蛸系通过中和胃酸、加强细胞保护等作用途径实现其防治胃溃疡的作用。

关键词 海螵蛸 前列腺素 E₂ 细胞保护作用

海螵蛸具有降低胃液酸度的作用^①,临床上用其治疗胃溃疡有较好的效果^②,我们在动物实验研究中曾发现海螵蛸能减轻应激所致大鼠胃粘膜损伤的形成,促进乙酸性胃溃疡的愈合。为探讨其防治胃溃疡的作用机理,我们研究了海螵蛸对胃液酸度,胃壁结合粘液量和胃运动的影响,并测定了胃组织中 cAMP、前列腺素 E₂(PGE₂)和 DNA 含量的变化,现报告如下。

材料与方法

一、材料

1. 动物 SD 大鼠,雌性,体重 250~300 g,由南京实验动物中心提供。实验前禁食 24 h,但可自由饮水。

2. 药品和试剂 海螵蛸(市售),碳酸钙(北京化工厂,分析纯),阿利新兰(chroma 8 GX),³H-cAMP 放射免疫试剂盒(上海第二医科大学同位素室),³H-PGE₂放射免疫试剂盒(军事医学科学院生化室)。

二、方法

1. 胃液的收集和胃酸的测定 大鼠在乙醚麻醉下打开腹腔,用注射器将药物或生理盐水从十二指肠注入胃内并结扎幽门,3 h 后处死动物取胃。收集胃液,测定胃液的总酸度。为观察药物在体外的抗酸作用,取上述对照组的胃液加入海螵蛸孵育(37℃)3 h 后测反应液的总酸度。胃酸度的测定采用 NaOH 滴定法,以 1%酚红为指示剂。

三、胃壁结合粘液量的测定 按 Bolton^③法,将胃浸于阿利新兰溶液中孵育(25℃)2 h,离心(3000 rpm×15 min)后取上清液,用 721 分光光度计测定(615 μm)光密度,计算与胃壁结合的染料量。

四、胃运动记录 大鼠在 5%水合氯醛麻醉下,参照 Kaybould^④法,经口将带有气囊的导管插入胃内,用二道生理记录仪描记胃运动的变化。

五、胃溃疡模型

1. 应激性胃粘膜损害 将大鼠四肢捆绑固定在金属网络板上,置冷室(4℃)3 h 后,断头处死动物取胃。于实验前 30 min 给药。

2. 乙酸性胃溃疡 参照 Okabe^⑤法,大鼠用乙醚麻醉后,打开腹腔。在胃体前壁浆膜面压一块带 6 mm 直径孔洞的金属板,向洞内滴入 100%冰醋酸 0.1 ml,保留 1 min 吸出冰醋酸并用生理盐水清洗局部后关腹。第 2 天给予药物或生理盐水,连续 12 天,末次用药 30 min 后处死动物取胃。

六、胃组织 cAMP 和 PGE₂含量的测定 用放射免疫分析法测定胃组织中 cAMP 和 PGE₂的含量,标本制备按³H-cAMP 和³H-PGE₂放射免疫试剂盒提供的说明书进行。

七、胃组织 DNA 含量的测定 按浓盐法^⑥提取胃组织中 DNA,用紫外分光光度计测定(波长 260 μm)光密度,并计算胃组织中 DNA 的含量。

八、给药剂量、途径和时间 用生理盐水配制 10%海螵蛸悬液和 8%碳酸钙悬液。用药剂量分别为 200 mg/次和 160 mg/次灌胃,对照组给生理盐水 2 ml。给药时间分为 1 次/d×1 和 1 次/d×10 两种类型。

1. 扬州医学院(江苏 225001); 2. 南京中医学院; 3. 南京医学院第一附属医院卫生学校

结 果

一、海螵蛸对胃液量和总酸度的影响 22 只健康大鼠均分为对照组和海螵蛸组, 结果两组的胃液量无明显差异, 但海螵蛸组胃液的总酸度显著低于对照组。为确定对胃酸的抑制作用是抑制胃酸的分泌还是中和胃酸所致, 将海螵蛸和生理盐水分别加入对照组胃液中孵育(37℃)3 h 后测定其总酸度, 结果表明海螵蛸组胃液酸度亦明显降低, 见表 1。提示海螵蛸使

附表 海螵蛸对大鼠胃液量和总酸度的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组 别	胃液量(ml)	总酸量(mmol/3 h)
灌胃		
生理盐水	4.9±0.98(11)	440.5±103.5(10)
海螵蛸	5.0±1.2 (11)	138.6± 55.3*(9)
孵育		
胃液+生理盐水	—	415.5±92.4(8)
胃液+海螵蛸	—	123.4±60.2△(8)

注: 与生理盐水组比较, * $P < 0.01$; 与胃液+生理盐水组比较△ $P < 0.01$; () 内为动物数
胃液酸度降低系中和作用所致。

二、海螵蛸对胃壁结合粘液量的影响 健康大鼠连续用药 10 天后, 胃壁结合粘液量为 0.68 ± 0.07 mg/胃(8 只), 对照组为 0.70 ± 0.09 mg/胃(8 只)。经统计学处理两组无明显差异。

三、海螵蛸对胃运动的影响 16 只健康大鼠分为用药组和对照组, 用海螵蛸和生理盐水灌胃, 30 min 后观察胃运动的变化, 结果两组胃运动的频率、幅度和张力均无明显差异。

四、海螵蛸对胃组织 cAMP 含量的影响

1. 对正常大鼠胃组织 cAMP 含量的影响 海螵蛸 200 mg 1 次剂量给药, 胃组织 cAMP 含量从不用药对照组 569.8 ± 73.2 fmol/g(10 只)增高至 695.7 ± 92.7 fmol/g(10 只), 两组比较差异显著($P < 0.05$); 连续用药 10 天, cAMP 含量则从对照组 604.0 ± 107.8 fmol/g(7 只)增高至 896.8 ± 125.3 fmol/g(9 只), 两组比较差异显著($P < 0.05$), 且 10 天用药组与 1 次用药组比较亦有显著差异($P < 0.05$)。

2. 对应激大鼠胃组织 cAMP 含量的影响 用药一次剂量类型, 动物 21 只分为 3 组, 分别用海螵蛸、碳酸钙和生理盐水灌胃, 30 min 后用上述束缚加寒冷方法应激 3 h。结果海螵蛸组(7 只)cAMP 为 701.9 ± 113.0 fmol/g, 明显高于生理盐水组(8 只) 495.8 ± 86.7 fmol/g($P < 0.05$)和碳酸钙组(6 只) 388.8 ± 120 fmol/g($P < 0.01$), 碳酸钙组含量虽低于生理盐水组, 但无统计学意义; 用药 10 天类型,

动物 16 只分为海螵蛸组(7 只)和不用药对照组(9 只), 连续用药 10 天, 于末次用药后 30 min 进行应激试验。结果胃组织 cAMP 含量分别为 837.6 ± 126.7 和 418.7 ± 141.7 fmol/g, 两组比较差异非常显著($P < 0.01$)。

由上可见, 海螵蛸能促进正常和应激两种类型大鼠胃组织 cAMP 的生成, 且长期用药效果更优。

五、海螵蛸对胃粘膜 PGE₂ 含量的影响

1. 对正常和应激大鼠胃粘膜组织含量的影响 动物 29 只分为生理盐水组(8 只)、海螵蛸组(6 只)、生理盐水加应激组(8 只)和海螵蛸加应激组(7 只)。连续用药 10 天, 于末次用药后 30 min, 需应激的动物用上述方法进行应激试验, 不需应激的动物置室温(22℃)中自由活动。结果各组动物胃粘膜 PGE₂ 的含量分别为 176.9 ± 42.5 、 265.5 ± 64.2 、 252.5 ± 88.1 和 339.2 ± 60.6 pg/mg。经统计学处理, 海螵蛸组与生理盐水组比较差异非常显著($P < 0.01$), 表明药物能促进正常胃粘膜 PGE₂ 的合成, 同时, 生理盐水加应激组与生理盐水组比较亦有显著差异($P < 0.05$), 但海螵蛸加应激组更为明显($P < 0.01$), 说明应激本身可刺激 PGE₂ 合成增加。

2. 对乙酸性胃溃疡大鼠胃粘膜 PGE₂ 含量的影响 20 只动物分为海螵蛸组(10 只)和对照组(10 只), 在用乙酸制造胃溃疡后给药或生理盐水共 12 天, 末次用药后 30 min 处死动物取胃粘膜组织, 测定 PGE₂ 的含量分别为 295.5 ± 49.7 pg/mg 和 150 ± 35.9 pg/mg, 经统计学处理两组差异非常显著($P < 0.01$)。

六、海螵蛸对胃组织 DNA 含量的影响 取上述乙酸性胃溃疡大鼠的胃组织测定 DNA 的含量, 结果用药组(10 只)为 0.8 ± 0.5 μg/mg, 对照组(10 只)为 1.0 ± 0.3 μg/mg, 两组比较无明显差异。

讨 论

海螵蛸主要成份是碳酸钙。海螵蛸不仅胃内用药能降低胃液的酸度, 而且在体外与胃液孵育亦有同样结果, 提示这一作用并非是由于药物抑制了胃酸的分泌, 而是对酸的中和反应。

cAMP 作为第二信使参与消化道活动的调节, 有促进胃粘液分泌及增强胃粘膜细胞对酸的耐受性, 具有较强的细胞保护作用, 胃粘膜生成 cAMP 减少是引起急性胃粘膜损伤的原因之一。本研究表明, 海螵蛸能增加正常和应激大鼠胃组织 cAMP 的含量, 说明该药物能有效地减轻应激性胃粘膜损伤的形成和促进溃疡的愈合。胃粘膜能合成多种前列腺素

(PGs), 尤其是 E、F 和 I 型。这类物质能促进胃粘液分泌增加, 抑制胃酸分泌、稳定溶酶体、促进上皮细胞更新等⁽⁷⁾, 有很强的细胞保护作用。本工作表明, 海螺蛸能促进正常、应激和乙酸性胃溃疡大鼠胃粘膜 PGE₂ 合成增多, 因此海螺蛸防治胃溃疡的作用显然也与通过 PGs 系统之一途径有关。

参 考 文 献

1. 王安田, 等. 海贝散片对胃酸的影响. 江苏中医 1965; 6: 30.
2. 王药雨. 国药乌贼骨治疗消化性溃疡的经验介绍. 北京中医 1954; 3: 11.
3. Bolton JP, et al. Stimulation of mucus and non-parietal

cell secretion by the E₂ Prostaglandins. Digestive Disease 1978; 23: 359.

4. Raybould HE, et al. Reflex decreases in intragastric pressure in response to cholecystorinin in rats. Am J Physiol 1987; 253: G 165.
5. Okabe S, et al. A method for experimental, penetrating gastric and duodenal ulcer in rats. Am J Digestive Diseases 1971; 16: 277.
6. 张龙翔, 等. 生化实验方法和技术. 第1版. 北京: 高等教育出版社, 1981: 57.
7. Miller A. Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: Current and proposed mechanism. Am J Physiol 1983; 245: G 601.

高三尖杉酯碱抑制翼状胬肉生长 13 例

解放军空军广水医院眼科(湖北 432721) 张 斌

自 1990 年 3 月以来我们用高三尖杉酯碱局部注射法治疗翼状胬肉患者 13 例, 获效佳, 现报告如下。

一般资料 本组 13 例 13 只眼, 男 4 例, 女 9 例。年龄 23~70 岁; 右眼 5 例, 左眼 8 例。均为活动期; 病程 6 个月~15 年, 平均 8.5 年。临床表现: 患眼经常发红, 有异物感, 甚或视物模糊; 检查见胬肉体、颈、头部均明显肥厚, 充血水肿, 头端浸润至角膜缘内 1~5.5 mm, 平均 3.95 mm, 头端附近角膜上皮可有点状荧光着色。

治疗方法 0.5% 地卡因点患眼(表面麻醉)3 次, 以结核菌素注射器抽取高三尖杉酯碱注射剂(中国医学科学院药物研究所实验药厂生产, 每支 1 mg/ml) 0.05 mg(0.05 ml)、强的松龙混悬液 5 mg(0.2 ml)、2% 普鲁卡因 0.1 ml 混合备用。以 5 号针头自胬肉体颈部向颈头部方向进针注药, 使药液浸润至体、颈及头部, 使其饱满隆起不致浸润至胬肉旁正常结膜下为限, 注药 0.1~0.2 ml, 平均 0.15 ml(含高三尖杉酯碱 0.015~0.03 mg, 平均 0.02 mg)。其中 9 例注药 1 次, 平均用药(高三尖杉酯碱, 下同) 0.021 mg, 3 例注药 2 次(间隔 1~3 周), 平均用药总量 0.05 mg, 1 例注药 4 次(每次间隔 1~3 周), 用药总量 0.09 mg。注药后以 0.25% 氯霉素眼水点眼, 每日 4 次。

结 果 **疗效标准** 显效: 胬肉明显缩小, 血管消失, 头部萎缩变白变薄似胬肉切除术后角膜斑翳,

或胬肉基本消失。有效: 胬肉萎缩变白, 血管减少且有中断, 或转为静止期。无效: 胬肉无明显改变, 或继续增大。

注药后当天多发生不同程度之刺激反应, 表现为流泪, 卡痛、胬肉充血水肿加剧, 但均于次日即明显减轻, 第 3 日完全消退。停药后观察 2 个月, 显效 10 例, 有效 3 例。所有病例随访 6~12 个月, 平均随访 10 个月, 显效 12 例, 有效 1 例。治疗中未见全身毒性反应和视功能损害。

体 会 高三尖杉酯碱是国内用来治疗白血病的—种植物类药, 其作用机制是该药对 S 期细胞杀伤较明显, 可直接对核酸的结构与代谢发生作用, 也可引起分裂间期细胞损伤, 使进入分裂期的细胞数减少。此外, 还能抑制蛋白质合成而干扰 DNA 合成, 抑制细胞的有丝分裂。

活动期翼状胬肉是结缔组织和毛细血管的炎症性增生, 局部注射高三尖杉酯碱能抑制病变组织的代谢, 使血管闭塞中断, 发生萎缩性变性, 达到治疗目的。并用强的松龙可减轻反应, 加普鲁卡因少量可减轻疼痛。注药后虽多有明显刺激反应, 但我们使用剂量较小(1 次最大剂量为 0.03 mg), 除见胬肉邻近结膜水肿外, 未见明显角膜水肿反应, 仅在胬肉头端附近见角膜上皮点状损害, 与胬肉本身进展浸润所致角膜损害相似, 多随胬肉的萎缩消退而愈合, 不留痕迹。

1 and controls, suggesting that these Chinese herbal medicine might have an effect in lowering receptor affinity and the peripheral conversion of T_4 to T_3 .

Key words hyperthyroidism, adrenergic α_1 receptor, nourishing Yin and replenishing Qi drugs
(Original article on page 96)

Mechanism of Decoction of Guizhi Tang (桂枝汤) on Dual-directional Thermoregulation — Effect on the Action of Bombesin

Fu Hang-yu (富杭育), Zhou Ai-xiang (周爱香), Guo Shu-ying (郭淑英), et al
Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of TCM, Beijing (100700)

Hypothermia induced by administration of bombesin into the lateral ventricle of brain in cold exposed rats could be inhibited by Guizhi Tang (GZT). The GZT could also reverse the potency of fever induced by injection of [D-Phe¹²] bombesin, a bombesin receptor antagonist, into the brain of febrile rats. But there was no effect of GZT on body temperature when bombesin and [D-Phe¹²] bombesin were simultaneously injected into the lateral ventricle of cold exposed rats. These studies indicated that the dual-directional thermoregulation of GZT was carried out partially by affecting the bombesin receptor in thermoregulation center of hypothalamus.

Key words Guizhi Tang, dual-directional thermoregulation, bombesin, [D-Phe¹²] bombesin
(Original article on page 99)

A study on Mechanism in Preventing and treating Gastric Ulcer with Os Sepiella in Rats

Fang Er-li (方尔笠), Gu lu (顾洛), Tian Su-ping (田苏平), et al
Department of Physiology, Nanjing Medical College, Jiangsu (210029)

The Os Sepiella maiudrone (OSM) could markedly inhibit the stress-induced gastric mucosal lesions and promote the healing of acetic acid-induced gastric ulcer in rats were reported previously. In order to demonstrate its mechanism, the effects of OSM on acidity of gastric juice, combined mucus content in gastric wall, DNA synthesis, gastric movements, the gastric contents of prostaglandin E_2 (PGE₂) and cAMP of gastric tissue were examined. The results showed that OSM could neutralize the gastric acid, promote the production of cAMP and PGE₂ in gastric tissue. These suggested that the neutralization of gastric acid and enhancing the gastric mucosal cytoprotection by OSM would play a role in preventing and curing gastric ulcers in rats.

Key words Os Sepiella maiudrone, gastric acid, cAMP, prostaglandin E_2 , cytoprotection
(Original article on page 101)

Effect of TRH and Buzhong Yiqi Tang (补中益气汤) on NK Activity and Endocrine in Stress Mice

Tang Bin (汤斌), Wu Min-yu (吴敏毓)
Dept. of Immunology, Wannan Medical College, Wuhu (241001)

Both thyrotropin-releasing hormone (TRH) and Buzhong Yiqi tang (BZYQT) were studied on their effect on splenic natural killer (NK) activity and hypothalamic-hypophyseal-thyroid (HHT) axis of stress mice. TRH (0.2 μ g/mouse/day, ip.) and BZYQT (0.2g/mouse/day, po.) had been given for 3 days before the amputation of right hind leg of mice were performed. Result showed that the TRH and BZYQT had rarely any effect on splenic NK activity and HHT axis recovery when they were used separately, but when used in combination they could increase the NK activity of splenic cells significantly in comparing with control group (from $8.32 \pm 4.50\%$ to $15.60 \pm 4.18\%$, $P < 0.05$), while the HHT axis recovered to normal level at 24 hours after the amputation. The result suggests that there was a synergistic effect between TRH and BZYQT, and which exerted beneficial effect to the HHT axis stabilization and splenic NK activity recovery.

Key words stress, thyrotropin-releasing hormone, Buzhong Yiqi Tang, natural killer activity, hypothalamic-hypophyseal-thyroid axis

(Original article on page 104)