

中药与胃肠道细胞保护

王竹立¹ 李 林² 赖晓嵘¹

1 细胞保护概念的来源及内涵

1968 年 Robert 首先观察到前列腺素(PGs)可以抑制胃酸分泌,并在不抑制胃酸分泌的剂量下(1/50),可以防止由乙醇、强酸或强碱对实验动物胃粘膜造成的急性损伤。1978 年 Jacobson 提出细胞保护(cytoprotection)这一概念,来解释 PGs 防止胃粘膜因消炎痛所引起的急性损伤,以及粘膜电离子移动和电位差的改变。1979 年 Robert 又发现由于弱刺激如低浓度乙醇所诱导产生的胃粘膜保护作用,能防止由强刺激如无水乙醇所引起的急性损伤,并称为“适应性细胞保护”,以区别于上述 PGs 的“直接性细胞保护”(1, 2)。目前“细胞保护”一词是指某些物质(如 PGs)有防止有害物质(如高浓度乙醇、牛磺胆酸、强酸、强碱和沸水等)对上皮细胞损伤和致坏死作用的能力。这一作用不仅仅局限于胃肠道,还可见于肝脏、肺脏、胰腺和心脏等部位。从广义来看,细胞保护还包括抗溃疡作用。本文主要讨论中药对致坏死物质所致的胃肠道粘膜损伤的保护作用及其可能的机制。

2 单味中药及其有效成分的细胞保护作用

2.1 党参 刘良等报道,预先以党参煎剂给大鼠灌胃,能有效地防止无水乙醇、0.6 N HCl 和 0.2 N NaOH 引起的胃粘膜损伤。在给党参后 2 h 再注射消炎痛能明显阻断党参抗 0.6 N HCl 损伤胃粘膜效应。进一步研究表明,将党参分成酒提取物和酒提取后的药渣复煎水提取物两大部分,其有效部分为前者。再将酒提取物分成水溶和水不溶两部分,其有效部位为水溶性部位(部位 I)。将部位 I 以不同溶剂进行提取分离,结果乙酸乙酯、正丁醇部位提取物皆无效,而不溶于上述有机溶剂的水溶性部位(部位 VII)仍然有效。上述结果提示党参抗胃粘膜损伤作用的有效成分很可能在部位 VII 中。刘良等还发现党参提取物 VII-II 能明显提高正常大鼠与幽门结扎大鼠胃壁结合粘液含量,减少无水乙醇所致的胃粘膜电位差(PD)下降,抑制幽门结扎大鼠胃液与胃酸分泌。还能明显提高正常大鼠胃组织内前列腺素 E_2 (PGE_2) 含量,使 PGE_2 /前列腺素 $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) 比值增大;对前列环素

(PGI_2)和血栓素 A_2 (TXA_2) 含量有一定的降低作用,以 TXA_2 降低为显著,使 PGI_2 / TXA_2 比值增大(3~7)。韩朴生等报告党参正丁醇中性提取物对大鼠应激性、幽门结扎型、消炎痛和阿斯匹林实验性胃溃疡均有明显的预防保护作用;对消炎痛和阿斯匹林引起的大鼠腺胃部粘膜 PGE_2 和氨基己糖含量下降有明显的抑制作用(8)。黄玲等发现健脾、清热、化痰治法的代表中药党参、蒲公英、川芎无论单味给药还是两两配伍或 3 药配伍,均对无水乙醇性胃粘膜损伤有良好的抗损伤作用。同等剂量单味给药时,作用强度为党参>川芎>蒲公英;配伍给药时并未发现增强作用。3 药组成的复方能明显升高正常大鼠和无水乙醇损伤胃粘膜大鼠组织内 PGE_2 含量和正常大鼠胃壁结合粘液含量(9~11)。

2.2 大黄 王立东等发现预先给予大黄水浸煎剂能有效地防止乙醇和消炎痛造成的大鼠胃粘膜损伤。不同途径给药(胃饲、十二指肠灌注、腹腔注射)均有作用。进一步分析表明,大黄的胃粘膜保护作用可能与抑制胃酸分泌、抑制胃排空、促进胃壁粘液分泌和加强胃粘膜屏障有关。作者还发现给大鼠胃饲不同剂量的大黄可明显提高胃粘膜 PGE_2 含量,但缺乏剂量相关性;预先给予小剂量消炎痛可取消大黄提高胃粘膜 PGE_2 含量的效应,却不能取消大黄对乙醇所致的胃粘膜损伤的保护作用,说明这一作用并非由 PGE_2 介导(12, 13)。徐萍等也证实大黄提取液能防止无水乙醇所致胃粘膜损伤,促进冰醋酸所致胃溃疡的愈合并增加胃粘膜血流量(14)。

2.3 其他中药 崔景朝等报道北沙参多糖 500 mg/kg、250 mg/kg 给大白鼠灌胃,对 3 种大鼠胃溃疡模型(应激型、消炎痛型、幽门结扎型)有明显的保护作用。其中对消炎痛型溃疡作用最为明显,且使胃液中 PGE_2 含量增高,提示北沙参多糖的抗溃疡作用机制可能与 PGs 合成有关(15)。松田久司等发现厚朴的 50%乙醇提取物有抗盐酸-乙醇溃疡作用,其活性成分之一为和厚朴酚及厚朴酚(16)。晶利明等利用从桂皮中分离到的新萜苷桂皮苷(Cinnamoside)进行研究,观察到桂皮苷能抑制 70%乙醇、0.2 N NaOH、5-羟色胺溃疡、应激性溃疡及消炎痛溃疡的发生,其作用是通过胃粘膜血流增加及抑制胃粘膜电

1. 中山医科大学生理学教研室(广州 510089); 2. 中山医科大学附属第三医院中医科

位降低所致⁽¹⁷⁾。

3 中药复方的细胞保护作用

3.1 黄连解毒汤 Takase 等研究了黄连解毒汤及其构成药物(黄连、黄柏、黄芩及栀子)对乙醇引起的胃损伤的保护作用,发现黄连解毒汤的粘膜保护作用主要归因于黄连和黄柏中的成分⁽¹⁸⁾。高漱英树等用 N-乙基顺丁烯二酰亚胺(N-ethylmaleimide, NEM)进行预处理后,发现黄连解毒汤及其组成生药黄连和黄柏的胃粘膜保护作用均明显减弱或消失,说明黄连解毒汤的胃粘膜保护作用是通过黄连和黄柏与一部分内源性 SH 基化合物的相互作用导致胃粘膜屏障的抵抗性增强而产生的⁽¹⁹⁾。黄启荣等发现黄连、黄柏的 50% 甲醇提取物对盐酸-乙醇引起的胃粘膜损伤有明显的保护作用,其活性成分主要是小檗碱及黄连碱⁽²⁰⁾。

3.2 补中益气汤 王汝俊等发现补中益气汤水煎剂能有效地防止无水乙醇、0.6 N HCl、0.2 N NaOH 和消炎痛对大鼠胃粘膜的急性损伤。其机理可能与该方提高大鼠胃壁结合粘液含量和腺胃部组织 PGE₂ 含量的作用有关。张永锋等证明补中益气汤有激活大鼠胃粘膜 ATP 酶活性、缓解消炎痛对该酶的抑制以及拮抗消炎痛降低胃粘膜 cAMP 含量等作用,提示补中益气汤的抗损伤机理与其诱导前列腺素合成,进而调整胃粘膜 ATP-ATP 酶-ADP 系统和 ATP-腺苷酸环化酶-cAMP 系统之间的平衡有关^(21, 22)。

3.3 “胃粘膜保护方” 刘宝臣等用人参、黄芪、甘草、白芍等健脾益气中药制成“胃粘膜保护方”(GMP),观察其对胃粘膜的保护作用。发现 GMP 可预防乙醇、强酸、强碱造成的粘膜出血性损伤,并明显减轻胃粘膜跨膜电位差的下降。其作用机制可能与 GMP 增加胃粘膜表面粘液凝胶厚度,在胃粘膜受损时维持正常的胃粘膜血流量有关^(23, 24)。

3.4 其他方剂 曹西华等报道以沙参麦冬汤给大鼠灌胃,对乙醇和消炎痛引起的胃粘膜损伤具有明显的保护作用,并可显著抑制乙醇引起的胃粘膜电位差(PD)值的下降⁽²⁵⁾。洪纛等报道小柴胡汤、香砂六君子汤预先给大鼠灌胃可防止胃内注入 0.2 N NaOH 所致的胃粘膜损伤⁽²⁶⁾。李茹柳等报道加味左金丸对阿斯匹林、氢氧化钠、盐酸乙醇胃损伤模型均有明显的保护作用⁽²⁷⁾。鄢顺琴等观察了胃痛灵口服液(由大黄、白术、白及、香附、枳实组成)对无水乙醇、0.6 N HCl、0.6 N NaOH 等诱发大鼠急性胃溃疡的保护作用,并用免疫组化技术对胃痛灵治疗后和自然愈合的

溃疡粘膜进行比较,结果显示胃痛灵不仅能促进溃疡愈合,而且能提高溃疡愈合质量,有助于防止胃溃疡的复发与癌变⁽²⁸⁾。高桥周史等分析了四逆散对中断血运后恢复血运引起的胃粘膜损伤的保护作用机制,认为与四逆散的抗氧化作用有关⁽²⁹⁾。

4 中药与内源性细胞保护因子

细胞保护作用的机理目前还不完全清楚。有人认为细胞保护只是一个概念,而不是一种细胞保存的机制。中药作为一种外源性物质,既可以通过直接引起胃内攻击因子减弱、防御因子增强而发挥保护作用,也可以通过诱导某些已知的内源性保护因子的产生而发挥间接作用。

4.1 前列腺素 前列腺素是首先被发现具有抗坏死作用的内源性细胞保护因子。它是以递质的形式,通过 cAMP、钙离子或巯基等化学物质或通过这类物质的变化过程而起到保护作用的。这种保护作用从组织学角度来看,是通过保护血管完整性和正常血液供应来完成的⁽¹⁾。大量研究表明,内源性 PGs 缺乏,可能是产生胃和十二指肠溃疡的一个重要原因^(30~33),而给患者补充外源性 PGs,特别是 PGE₁、E₂ 及其稳定的类似物有明显的加速胃和十二指肠溃疡愈合的作用^(34, 35)。许多中药能促进胃粘膜 PGs 合成⁽³⁶⁾,如党参等的细胞保护作用明显与内源性 PGs 有关⁽⁶⁾。但也有一些中药如大黄的保护作用不能用 PGs 合成来解释⁽¹³⁾。

4.2 非蛋白结合巯基(NPSH) NPSH 是胃粘膜局部的另一类保护性物质。资料表明:在胃粘膜损伤的病理模型中,粘膜内 NPSH 含量下降;给大鼠皮下注射巯基耗竭剂 DEM、NEM 及碘代乙酰胺等可诱发或加重胃粘膜损伤;而补充外源性巯基物质可减轻胃粘膜损伤⁽³⁷⁾。一些中药如黄连解毒汤及黄连、黄柏的细胞保护作用即与内源性巯基物质有关⁽¹⁹⁾。

4.3 其他 某些胃肠肽、生长因子和微量元素等均参与细胞保护作用^(2, 37)。其中微量元素与中药的细胞保护作用的关系尤为引人注目。因为几乎所有中药都富含微量元素,而多种微量元素已证明与胃肠道保护作用有关⁽³⁷⁾。

需要指出的是,中药成分复杂,且具有一定的酸碱度和渗透压,可能对胃粘膜产生弱的刺激作用。要将这种由一般性的弱刺激引起的适应性细胞保护作用与中药本身活性成分所产生的直接细胞保护作用加以鉴别是非常困难的;另外,许多中药粗制剂含有粘性物质,有可能与随后给予的致坏死物质发生理化反应,或附着在胃肠道内表面,妨碍致坏死物质与粘膜

的充分接触,而产生非特异性作用。采用胃肠外给药或提取有效活性成分进行研究或许有所助益。

参 考 文 献

- 徐永玲,郑芝田, Sander Szabo. 胃粘膜保护的新概念. 中华消化杂志 1990; 10(3): 170—171.
- 王志均,朱文玉. 细胞保护. 第1版. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1995: 1—15.
- 刘良,王建华,侯宁. 党参及其有效成分抗胃粘膜损伤作用与机制研究 I. 党参煎剂抗胃粘膜损伤作用观察. 中药药理与临床 1989; 5(2): 11—13.
- 刘良,王建华,胡燕,等. 党参及其有效成分抗胃粘膜损伤作用与机制研究 II. 党参部位提取物抗胃粘膜损伤作用观察. 中药药理与临床 1989; 5(3): 11—14.
- 刘良,王建华,侯宁,等. 党参及其有效成分抗胃粘膜损伤作用与机制研究 IV. 党参部位提取物 VII—II 对胃粘膜屏障的影响. 中药药理与临床 1990; 6(2): 11—14, 40.
- 刘良,王建华,侯宁,等. 党参及其有效成分抗胃粘膜损伤作用与机制研究 V. 党参部位提取物 VII—II 对胃组织内前列腺素含量的影响. 中药药理与临床 1990; 6(3): 9—11.
- 刘良,王建华,侯宁,等. 党参及其有效成分抗胃粘膜损伤作用与机制研究 VI. 党参部位提取物 VII—II 对胃分泌、胃血流与胃肠运动的影响. 中药药理与临床 1990; 6(4): 20—23.
- 韩朴生,姜名瑛,徐秋萍. 党参提取物对大鼠实验性胃溃疡和胃粘膜防御因子的影响. 中药药理与临床 1990; 6(1): 19—23.
- 黄玲,黄萍,王建华,等. 党参、川芎、蒲公英及其配伍抗溃疡与抗胃粘膜损伤作用与机制研究 I. 党参、川芎、蒲公英及其配伍抗大鼠实验性胃溃疡与胃粘膜损伤作用观察. 中药药理与临床 1991; 7(3): 7, 8—10.
- 黄玲,王建华,劳绍贤,党参、川芎、蒲公英及其配伍抗溃疡与抗胃粘膜损伤作用与机制研究 II. 复方对大鼠胃组织内前列腺素含量的影响. 中药药理与临床 1991; 7(5): 7, 10—11.
- 黄玲,王建华,劳绍贤,党参、川芎、蒲公英及其配伍抗溃疡与抗胃粘膜损伤作用与机制研究 III. 党参、川芎、蒲公英及其配伍复方对胃分泌功能的影响. 中药药理与临床 1991; 7(6): 21—23.
- 王立东,魏开元. 大黄防治实验性胃粘膜损伤机理分析. 生理科学 1989; 9(3): 30—35.
- 王立东,魏开元. 大黄对胃粘膜保护作用与胃粘膜屏障和前列腺素 E_2 的关系. 生理科学 1989; 9(3): 36—39.
- 徐萍,卡阿风,徐健. 大黄提取液对实验性大鼠胃粘膜细胞保护作用的研究. 中华消化杂志 1992; 12(1): 62.
- 崔景朝,张伟,张艳秋,等. 北沙参多糖抗大鼠实验性胃溃疡. 中西医结合杂志 1988; 8(基础理论特集): 45—46.
- 松田久司. 厚朴的抗 HC 1-乙醇溃疡作用及作用成分. 国外医学中医中药分册 1988; 10(1): 43.
- 晶利明. 桂皮的抗溃疡成分药理学研究. 国外医学中医中药分册 1988; 10(1): 44.
- Takase H. 黄连解毒汤及其构成草药抗溃疡作用的特点. 国外医学中医中药分册 1990; 12(2): 28—30.
- 高濂英树. 黄连解毒汤组成生药的胃粘膜保护作用之机理. 国外医学中医中药分册 1991; 13(6): 37—38.
- 黄启荣. 黄连、黄柏抗盐酸—乙醇溃疡作用及其作用成分. 国外医学中医中药分册 1988; 10(1): 43.
- 王汝俊,傅定中,邵庭荫,等. 补中益气汤的药理作用研究——抗胃粘膜损伤作用与机理. 中药药理与临床 1993; 9(2): 5—7.
- 张永峰,王建华,王汝俊,等. 补中益气汤的药理作用研究——抗胃粘膜损伤机理探讨. 中药药理与临床 1992; 8(6): 1—3.
- 刘宝臣,沈鹰,王建喜,等. “胃粘膜保护方”与前列腺素 E_2 对胃粘膜保护作用的比较. 中西医结合杂志 1988; 8(基础理论特集): 41—43.
- 刘宝臣,沈鹰. “胃粘膜保护方”的胃粘膜细胞保护作用及其与胃粘液、胃粘膜血流的关系. 中西医结合杂志 1988; 8(基础理论特集): 38—41.
- 曹西华,侯家玉. 沙参麦冬汤对大鼠胃粘膜损伤的保护作用. 北京中医药大学学报 1994; 17(4): 50—52.
- 洪纛,孟紫平,侯家玉,等. 小柴胡汤、香砂六君子汤对胃粘膜保护作用的实验研究. 北京中医药大学学报 1994; 17(5): 57—59.
- 李茹柳,陈蔚文,徐颂芬,等. 加味左金丸抗胃粘膜损伤作用的实验研究. 中国医药学报 1993; 8(1): 49.
- 鄢顺琴,凤良元,苏英豪,等. 胃痛灵保护胃粘膜作用及对胃溃疡愈合质量的影响. 中国中西医结合杂志 1995; 15(10): 612—614.
- 高桥周史. 四逆散对中断血运后恢复血运引起的胃粘膜损伤的保护作用及抗氧化作用. 国外医学中医中药分册 1991; 13(5): 38.
- Wright JP, Young GO, Klaff LJ, et al. Gastric mucosal prostaglandin E levels in patients with gastric ulcer disease and carcinoma. Gastroenterology 1982; 82: 263—267.
- Crampton JR, Gibbons LC, Rees WDW. Simultaneous measurement of in vitro gastroduodenal prostaglandin E_2 synthesis and degradation in peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1987; 22: 425—430.
- Sharon P, Cohen F, Zifroni A, et al. Prostanoid synthesis by cultured gastric and duodenal mucosa: Possible role in the pathogenesis of duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1983; 18: 1045—1049.
- Hillier K, Smith CL, Jewell R, et al. Duodenal mucosa synthesis of prostaglandins in duodenal ulcer disease. Gut 1985; 26: 237—240.
- 陆华生,陈仁华. Cytotec 治疗 184 例消化性溃疡的临床观察. 江苏医药 1993; 19(8): 411.
- Lauritsen K, Rask-Madsen J. Prostaglandins and clinical experience in peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1986; 21 (Suppl 125): 174—180.
- 王长洪,王艳红,周莹,等. 中药对胃粘膜合成前列腺素的临床及实验研究. 中国中西医结合杂志 1994; 14(9): 528—530.
- 王志均,朱文玉. 细胞保护. 第1版. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1995: 134—137, 530—547.

(收稿: 1996—02—09 修回: 1996—04—22)