

胃痛宁对胃溃疡大鼠胃组织表皮生长因子及一氧化氮含量的影响

郑学刚¹ 张建军² 黄云春¹ 张国安¹ 阳兴国¹

摘要 目的 探讨胃痛宁治疗消化性溃疡的作用机理。方法 用冰醋酸制备大鼠慢性胃溃疡模型,观察胃痛宁治疗胃溃疡的愈合质量,再生黏膜厚度,溃疡瘢痕周围组织表皮生长因子(EGF)及一氧化氮(NO)含量。结果 胃痛宁组再生黏膜厚度,胃溃疡瘢痕周围组织 EGF 及 NO 含量均高于模型组($P<0.01$, $P<0.05$)。结论 胃痛宁能提高溃疡愈合质量,提高溃疡瘢痕周围组织 EGF 及 NO 含量可能是胃痛宁抗消化性溃疡复发的机理之一。

关键词 胃痛宁;胃溃疡;表皮生长因子;一氧化氮

Study on the Effect of Weitongning on Epidermal Growth Factor and Nitric Oxide Contents in Tissue of Stomach of Rats with Gastric Ulcer ZHENG Xue-gang, ZHANG Jian-jun, HUANG Yun-chun, et al Affiliated Hospital of Medical School, Hubei College of Nationalities, Wuhan (445000)

Objective To study the therapeutic mechanism of Weitongning (WTN) in treating peptic ulcer. **Methods** Rat model of chronic gastric ulcer induced by glacial acetic acid was used to observe the effect of WTN on the curative quality, thickness of regenerated mucous membrane, epidermal growth factor (EGF) and nitric oxide (NO) contents in scar tissue around the gastric ulcer. **Results** The thickness of regenerated mucous membrane, EGF and NO contents in peri-ulcer scar tissue were higher in the model rats after WTN treatment than that in the untreated model rats ($P<0.01$ or $P<0.05$). **Conclusion** WTN could elevate the quality of ulcer curing, to raise the EGF and NO contents in peri-ulcer scar tissue might be one of its mechanisms for preventing relapse of peptic ulcer.

Key words Weitongning; gastric ulcer; epidermal growth factor; nitric oxide

消化性溃疡病(peptic ulcer, PU)是内科常见病、多发病。目前 H_2 受体拮抗剂及质子泵抑制剂在临床上的广泛应用,使溃疡病的愈合率显著提高,尽管溃疡愈合,但停药后的年复发率仍高达 60%~80%,根除幽门螺杆菌(HP)治疗后使溃疡的年复发率下降至 3% 以下^[1],但由于费用、副作用、耐药性、病人依从性等问题存在,最终使该病的复发率仍居高不下,而且一部分消化性溃疡的发生还与 HP 感染无关。因此提高消化性溃疡的远期疗效,防止其复发仍是目前消化性溃疡治疗中的难题之一。

胃痛宁在多年的临床应用中,对脾气虚弱、胃络瘀阻型消化性溃疡病患者,有较好的远期疗效,能防止其复发。我们推测其抗消化性溃疡复发的机理可能与其

提高溃疡愈合质量有关,因此对其机理进行进一步的研究。

材料和方法

1 材料

1.1 实验动物 SD 大鼠 50 只,雌雄各半,体重 180~230g,同济医科大学动物房提供。

1.2 药物 胃痛宁由青木香 5kg 萎陵菜 5kg 血竭 1kg 蒲公英 10kg 白芍 25kg 广木香 10kg 甘草 10kg 等组成,药材由湖北民族学院附属医院提供,经生药学鉴定,常规水煎 2 次,浓缩至 100%,使每毫升药液含生药 1g,置 500ml 玻璃瓶内,低温保存,备用。西咪替丁片,由江西制药有限责任公司生产,批号 010808-1,用时加蒸馏水配成 0.46% 的混悬液(含 1% 羟甲基纤维素钠);醋酸泼尼松片,浙江医药股份有限公司生产,批号 010581。

1.3 试剂 表皮生长因子(EGF)试剂盒,购自北京邦定泰克生物技术有限公司;一氧化氮(NO)试剂

作者单位:1. 湖北民族学院医学院附属医院(湖北恩施 445000);

2. 湖北中医学院博士研究生

通讯作者:郑学刚, Tel: 13307268168, E-mail: zbwgmy@sina.com

万方数据

盒,购自南京建成生物工程研究所。

1.4 仪器 显微镜测微尺,武汉光学仪器厂生产;721 型分光光度计,上海精密科学仪器有限公司生产;FJ2003/50Py 放射免疫计数器,国营二六二厂生产。

2 方法

2.1 造模方法 参考鄢顺琴^[2]的方法。大鼠造模前 24h 禁食不禁水。用 20% 乌拉坦 4ml/kg 体重腹腔注射麻醉。腹部剃毛、消毒,于剑突下腹中线打开腹腔,手术切口长约 2cm,暴露出胃,在胃前壁浆膜面窦体交界处同一部分(避开血管)用浸有 100% 冰醋酸,直径为 5mm 的圆形滤纸接触 2 次,每次 30s。然后还纳胃体,逐层缝合切口,涂上一层稀释的火棉胶,保护切口。

2.2 实验分组 造模大鼠清醒后,按完全随机设计法将大鼠分为 4 组,分别为模型组、西咪替丁组、胃痛宁小剂量组、胃痛宁大剂量组,每组 10 只,另取未做手术的 10 只大鼠做正常对照组。

2.3 实验方法及观察指标 于造膜第 6 天开始灌胃,胃痛宁小剂量组采用胃痛宁 6ml/(kg·d),胃痛宁大剂量组采用胃痛宁 12ml/(kg·d),西咪替丁组采用西咪替丁 12ml/(kg·d),正常对照组和模型组采用生理盐水 12ml/(kg·d),每天 1 次,共 16 天。于选模第 22 天,从各组随机抽一半大鼠断头处死,剖腹取胃,以溃疡瘢痕平行于胃长轴方向的最径为中心取材,10% 甲醛固定,石蜡包埋,切片,HE 染色,取溃疡瘢痕周围组织一块,电子天平称重,用生理盐水制成 10% 的组织匀浆,测定胃黏膜组织中的 NO 和 EGF 的含量。再生黏膜厚度:参照杨雪松所用方法^[3]。在 HE 染色的连续切片上,用低倍镜找到溃疡愈合部位,在高倍镜下观察测量,用显微镜测微尺分别测 5 个视野长度,计算其平均值。

2.4 统计学方法 组间差异性比较采用两样本均数比较的 *t* 检验。

结 果

各组大鼠胃再生黏膜厚度及组织 NO、EGF 含量比较 见表 1。模型组再生黏膜厚度明显低于正常组 ($P<0.01$)。治疗后西咪替丁组、胃痛宁小剂量组和胃痛宁大剂量组再生黏膜厚度均大于模型组 ($P<0.05$, $P<0.01$)。模型组 EGF、NO 明显低于正常组 ($P<0.01$)。治疗后胃痛宁大剂量组与模型组比较差异有显著性 ($P<0.05$)。

表 1 各组大鼠胃再生黏膜厚度、组织 NO 及 EGF 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	再生黏膜厚度(μm)	NO($\mu\text{mol/g}$)	EGF(ng/g)
正常	10	415.55 \pm 32.52	8.55 \pm 1.45	61.54 \pm 11.47
模型	10	263.91 \pm 14.55*	4.25 \pm 0.86*	20.95 \pm 5.47*
西咪替丁	10	315.64 \pm 15.65 $\Delta\Delta$	4.84 \pm 0.97	22.74 \pm 4.72
胃痛宁小剂量	10	280.37 \pm 21.14 Δ	4.57 \pm 0.82	21.50 \pm 6.42
胃痛宁大剂量	10	335.65 \pm 27.18 Δ	5.02 \pm 0.53 Δ	26.75 \pm 5.16 Δ

注:与正常组比较,* $P<0.01$;与模型组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

讨 论

传统中医学中没有“消化性溃疡”的病名,胃溃疡及十二指肠溃疡病属于“胃脘痛”等范畴,如《灵枢·邪气脏腑病形篇》指出:“胃痛者,腹胀,胃脘当心而痛”。《外台秘要·心痛方》说:“足阳明为胃之经,气虚逆乘心而痛,其状腹胀归于心而痛甚,谓之胃心痛也。”这里的心痛都是指胃脘痛。在《伤寒论》中所谓的“心下痞,按之濡”或“按之痛”,皆指胃部而言。现代很多中医学者将胃溃疡及十二指肠溃疡病引入中医学病名,并对其进行了病因病机的分析及治疗。在病因病机方面,不少学者认为溃疡的形成是精神刺激、过度疲劳、饮食不节和外感六淫等综合作用而致肝郁脾虚、阴阳失调的结果,并认为溃疡病的病位在脾、胃、肝,脾气虚弱是本病的基本特征,气滞血瘀是常见的重要的病理改变,在临床治疗方面,分为辨证分型治疗、专病专方治疗、中西医结合治疗及使用成药、单方、验方治疗等^[4]。

根据临床所见,相当一部分消化性溃疡患者其病机为脾气虚弱,无力推动血行而致经络瘀阻、胃肠黏膜失养而成溃疡,表现为胃脘部疼痛、腹胀等症状,而且这类患者病情易反复发作。我们认为该病以脾胃气虚、气血瘀滞为其主要病机,应以健脾行气止痛、活血化瘀为治则,自拟胃痛宁,治疗该病慢性反复发作性患者,发现该方具有较好的治疗溃疡的作用。

我们以健脾行气止痛、活血化瘀为治则组成的胃痛宁,主要由青木香、萎陵菜、血竭、蒲公英、白芍、广木香、甘草等组成。其中广木香,健脾行气止痛。萎陵菜、血竭祛瘀止血。白芍缓急止痛,青木香、蒲公英清热解毒消肿,诸药合用理气调中、止痛活血,共奏扶正祛邪标本兼顾之效,使脾气得复、瘀血得化、新血得生、胃肠黏膜得养。溃疡愈合是一个由增殖或移行上皮细胞和结缔组织成分去补充已损伤或坏死黏膜的主动过程,溃疡口周边的黏膜形成一个愈合区,该区中的结构和细胞成分发生明显改变,腺体呈囊状扩张,上皮生长因子受体及其配体过度表达。在生长因子作用下,溃

疡边缘的上皮细胞失去分化能力,发生增殖。增殖的上皮细胞从溃疡边缘移行到肉芽组织表面,从而覆盖溃疡底部。溃疡边缘底部呈囊状扩张腺体上的低分化细胞芽生侵入肉芽组织形成腺管,这些腺管向胃腔方向移行,在溃疡之间重建胃腺体。溃疡底部的肉芽组织是由增殖的结缔组织细胞组成。由于结缔组织细胞增殖和微血管形成,肉芽组织得以迅速生长,填补组织缺损。肉芽组织逐渐纤维化,形成瘢痕组织。瘢痕形成宣告修复完成。实验显示胃痛宁组再生黏膜厚度增加,与模型组比较,差异有显著性,说明胃痛宁有促进上皮组织再生和改善瘢痕修复能力的作用。

影响胃肠黏膜再生修复的因素主要包括腔内的侵袭因子及局部的血循环、前列腺素、EGF 及碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)。现代药理研究表明,广木香能拮抗急性胃黏膜损伤^[5];蒲公英、萎陵菜,可抑制多种细菌的生长、胃溃疡与酶活性^[6];青木香、血竭消肿止痛、祛瘀止血,文献报道活血化瘀中药能在病理情况下扩张胃黏膜血管、增加胃黏膜血流促进溃疡愈合^[7]。故该方能减少侵袭因子的侵害,有利于黏膜的修复。本实验同时显示,胃痛宁能提高瘢痕周围组织 NO、EGF 含量,EGF 刺激肉芽组织内微血管的形成;NO 作为血管扩张剂和神经调节剂,可使肉芽组织中血流增加;EGF 抑制壁细胞分泌、促进细胞的 DNA、RNA 及蛋白质合成,可刺激溃疡边缘“愈合带”上皮细胞的增殖、分化、移行,黏膜血流量增加对黏膜及腺体的再生起重要作用^[8]。实验显示大剂量胃痛宁组溃疡周围组织 EGF、NO 含量高于西咪替丁组及生理盐水组($P < 0.05$),说明胃痛宁增强了胃黏膜再生修复及保护功能。

通过以上分析,我们认为胃痛宁提高溃疡愈合质量的可能机制为提高了黏膜再生修复能力,提高了再生黏膜组织学成熟度,促进黏液分泌,增强胃黏膜屏障功能,提高了内源性 EGF 及 NO 含量。

参 考 文 献

- 1 萧树东,刘文忠. 消化性溃疡能治愈吗? 中华消化内镜杂志 1999;16(1):5—7.
- 2 鄢顺琴. 胃痛灵保护胃黏膜作用及对胃溃疡愈合质量的影响. 中国中西医结合杂志 1998;15(10):612—614.
Yan SQ. The protective effects of stomachache killer on gastric mucosa and its influences on the coalescence quality of gastric ulcer. Chin J Integr Tradit West Med 1998;15(10):612—614.
- 3 杨雪松,李益农,叶嗣懋,等. 大鼠胃溃疡愈合质量与抗强的松再损伤关系的实验研究. 北京医科大学学报 1996;28(6):454—456.
Yang XS, Li YN, Ye SM, et al. An experimental research in the relationships between the coalescence quality of rat's gastric ulcer and the re-damage of anti-prednisone. J Beijing Med Univ 1996;28(6):454—456.
- 4 阎清海. 胃肠病诊疗全书. 北京:中国中医药科技出版社,2000:246.
Yan QH. The compendium of the diagnosis and treatment of gastrointestinal disease. Beijing: The Scientific and Technological Press for Chinese Traditional Medicine 2000:246.
- 5 应 军. 木香对大鼠急性胃黏膜损伤的拮抗作用. 中药材 1999;10(10):526—528.
Ying J. The antagonism of Banksia rose to the acute damage of rat's gastric mucosa. J of Chin Med Materia 1999;10(10):526—528.
- 6 李 仪. 中药药理学. 北京:中国中医药出版社,1992:189—199.
Li Y. Chinese medicinal pharmacology. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 1992:189—199.
- 7 沈吉云. 丹参对消化系统药理作用及应用进展. 中国中西医结合脾胃杂志 2000;8(6):380—381.
Shen JY. The pharmacological effects of the root of red-rooted salvia on the digestive system and its application in progress. Chin J Integr Tradit West Med Gastro-Spleen 2000;8(6):380—381.
- 8 郑芝田. 消化性溃疡病. 北京:人民卫生出版社,1998:607—830.
Zheng ZT. The disease of peptic ulcer. Beijing: People's Medical Publishing House, 1998:607—830.

(收稿 2002-10-14 修回 2003-11-20)