

五灵脂萃取物对实验性胃溃疡 及胃酸分泌的作用^①

程志安^② 李庆明^③ 王雄文

(中山医科大学孙逸仙纪念医院中医科; 广州, 510120)

摘要 五灵脂(简称 WLZ)经加工后萃取出 4 个部分: WLZ-A B C D, 用 Shay 模型和利血平模型研究五灵脂保护胃粘膜作用的有效成分及其作用机制。实验结果: WLZ-B 组的胃液量、胃酸酸度和总分泌量均少于空白对照组 ($P < 0.01$), 而且存在量效关系; 两种模型 WLZ-B 组的粘膜损伤指数均小于空白对照组 ($P < 0.01$)。表明 WLZ-B 具有抑制胃酸分泌, 保护胃粘膜, 预防实验性胃溃疡的作用。

主题词 五灵脂/药理学; 胃粘膜/药物作用; 胃酸/分泌; 胃溃疡/中医药疗法

中图分类号 R 573.105

中药五灵脂 (faeces troglodyteris) 是鼯鼠科动物橙足鼯鼠干燥的粪便, 具有活血、散瘀、止痛的功效。以前的研究表明该药对大鼠实验性胃溃疡的产生具有显著抑制作用, 并提示五灵脂是通过抑制胃酸分泌及改善胃粘膜血流量从而增加胃粘膜抗损伤的能力而起作用^[1]。为进一步研究该药(以下简称 WLZ)抗溃疡、保护胃粘膜作用的有效成分, 我们将其加工后萃取出 4 个部分: 氯仿萃取物 (WLZ-A)、乙酸乙酯萃取物 (WLZ-B)、正丁醇萃取物 (WLZ-C) 及水溶残渣部分 (WLZ-D), 通过动物实验筛选其作用的有效部分。初步研究结果表明 WLZ-B 具有抑制胃酸分泌、保护胃粘膜、预防实验性胃溃疡的作用。

1 材料和方法

1.1 主要材料

五灵脂萃取物 WLZ-A B C D 4 部分(由中山医科大学天然药物化学教研室提供); 利血平 (reserpine, 上海医科大学红旗制药厂生产, 950304); 雷尼替丁 (ranitidine, 杭州民生药厂生产, 950128-1); 吐温 80; 戊巴比妥钠; 2% 酚红指示剂。Sprague-Dawley 大鼠 (广东省卫生厅实验动物中心提供, 合格证编号: 94022)。

1.2 实验方法

1.2.1 WLZ 对幽门结扎所致急性胃溃疡的影响

按照 Shay^[2]模型制作方法, 取体重 160~ 200 g 的 SD 雄性大白鼠 120 只, 随机分成空白对照组 (生理盐水), WLZ-A B C D 以及雷尼替丁 (ranitidine) 对照组。术前禁食, 但可以自由饮水。24 h 后用 0.8% 的戊巴比妥钠 (43 mg/kg) 腹腔注射麻醉, 剖腹结扎幽门, 关腹后立即腹腔注射给药。手术后禁食、禁水, 10 h 后颈椎脱臼处死大鼠, 剖腹结扎贲门, 取胃在蒸馏水中漂洗后用定性滤纸吸干。沿胃大弯切开放出胃液, 用定性滤纸过滤后收集入试管中。将胃放入 2% 的甲醛中固定 10 min, 然后平铺于白纸上, 观察溃疡、糜烂出血点发生的部位、大小、形状并计算粘膜损伤指数。

粘膜损伤指数计分参考 Guth^[3]方法, 以糜烂点直径的大小分 5 个等级决定各等级的溃疡点数, 通过累积定出粘膜损伤指数, 即: 斑点样糜烂 = 1, 糜烂点 ≤ 1 mm = 2; 糜烂点直径介于 1~ 2 mm = 3; 2~ 4 mm = 4; > 4 mm = 5

胃酸滴定: 将过滤后的胃液置入高速离心机离心后取上清液 1 mL, 加蒸馏水 9 mL 稀释, 加入 2% 酚红指示剂 3 滴, 用 0.01 mol/L 氢氧化钠溶液滴定至不变色为止。并计算胃液量 (mL)、胃酸酸度 (mmol/L) 和总分泌量 (mmol)。

1.2.2 WLZ 对利血平所致急性胃溃疡的影响 参考 Adam^[4]的方法: SD 大鼠重 160~ 200 g, 雌雄各半共 56 只, 随机分成空白对照 (生理盐水)、ranitidine 和 WLZ-A B C D 7 组 (其中 WLZ-B 有

40 mg/kg和 80 mg/kg两组)。实验前禁食,自由饮水。24 h后腹腔注射 WLZ 生理盐水或 ranitidine 0.5 h后再腹腔注射 reserpine(5 mg/kg),5 h后重复注射 WLZ 生理盐水或 ranitidine 1次,量同前。12 h后颈椎脱臼处死大鼠,取出胃沿胃大弯切开,放入 2%的甲醛中固定 10 min,然后将胃漂洗干净,平铺于白纸上观察粘膜损伤情况:包括溃疡、糜烂出血点等,损伤指数计分同上,并计算溃疡个数和溃疡抑制率。

$$\text{溃疡抑制率} = \frac{\text{对照组溃疡数} - \text{实验组溃疡数}}{\text{对照组溃疡数}} \times 100\%$$

1.3 统计学处理

方差齐用随机分组的 F 检验,均数的两两比较用 q 检验 (Newman-Keuls法); 方差不齐用秩和检验 (H 检验),两两比较的秩和检验为 T 检验。

2 实验结果

2.1 WLZ对幽门结扎所致急性胃粘膜损伤的拮抗作用

实验结果表明,WLZ各部分(均相当于WLZ生药 10 g/kg)中,WLZ-A B两部分对幽门结扎所致急性胃粘膜损伤具有一定的抑制作用,WLZ-C D两部分的作用则不明显(表 1)。增大 WLZ-A B剂量后(相当于WLZ生药 40 g/kg),WLZ-B的作用优于 WLZ-A(表 2,表中 WLZ-A B两组比较 $P < 0.05$)。WLZ-B剂量增大后,对粘膜损伤的拮抗作用也增强,而且可能在 120 mg/kg 以下存在着量效关系(表 3)。

表 1 WLZ对幽门结扎大鼠胃粘膜损伤的影响

组别	动物数 (只)	药量 (mg/kg)	粘膜损伤指数	
			$\bar{x} \pm s$	$M^{(3)}$
空白对照	16		23.75 ± 15.52	18
ranitidine	16	50	4.13 ± 3.24 ¹⁾	4
WLZ-A	8	20	21.50 ± 33.37 ^{1),2)}	3
WLZ-B	16	15	2.88 ± 3.36 ^{1),2)}	2.5
WLZ-C	8	65	39.88 ± 48.27	11.5
WLZ-D	8	173	24.50 ± 29.18	14.5

1)与对照组比较, $P < 0.01$; 2)与雷尼替丁组比较, $P > 0.05$; 3) M 为中位数,下同

表 2 WLZ-A B对幽门结扎大鼠胃粘膜损伤的影响

组别	动物数 (只)	药量 (mg/kg)	粘膜损伤指数	
			$\bar{x} \pm s$	M
空白对照	16		23.75 ± 15.52	18
ranitidine	16	50	4.13 ± 3.24 ¹⁾	4
WLZ-A	16	80	7.19 ± 8.92 ^{1),3)}	3
WLZ-B	16	60	1.13 ± 2.28 ^{1),2)}	0

1)与对照组比较, $P < 0.01$; 2)与雷尼替丁组比较, $P < 0.05$; 3)与雷尼替丁组比较, $P > 0.05$

表 3 WLZ-B对幽门结扎大鼠急性胃粘膜损伤的影响

组别	动物数 (只)	药量 (mg/kg)	粘膜损伤指数	
			$\bar{x} \pm s$	M
空白对照	16		23.75 ± 15.52	18
ranitidine	16	50	4.13 ± 3.24 ¹⁾	4
WLZ-B	16	15	2.88 ± 3.36 ^{1),3)}	2.5
WLZ-B	16	60	1.13 ± 2.28 ^{1),2)}	0
WLZ-B	16	120	3.00 ± 4.32 ^{1),3)}	1.5

1)与对照组比较, $P < 0.01$; 2)与雷尼替丁组比较, $P < 0.05$; 3)与雷尼替丁组比较, $P > 0.05$

2.2 WLZ对胃酸分泌的影响

WLZ各组(均相当于WLZ生药10 g/kg)大鼠的胃液量、胃酸酸度和总分泌量与对照组比较均 $P > 0.05$,无显著性差异,各组之间相互比较均 $P > 0.05$,也无显著性差异。但WLZ-A B(相当于WLZ生药40 g/kg)和WLZ-B(相当于WLZ生药80 g/kg)和对照组比较 $P < 0.05$,表明WLZ-B较大剂量组抑

制胃酸分泌的作用显著优于较小剂量组。但WLZ-B组和ranitidine组比较 $P < 0.05$,说明在抑制胃酸分泌方面WLZ-B较雷尼替丁作用差(表4表5)。

2.3 WLZ对利血平所致急性胃粘膜损伤的拮抗作用

表6表明WLZ各部分中WLZ-B对利血平所致急性胃粘膜损伤有较显著的抑制作用。

表4 WLZ-A B对大鼠胃酸分泌的影响

组别	动物数	药量 (mg/kg)	胃液量 (mL) ($\bar{x} \pm s$)	酸度 (mmol/L) ($\bar{x} \pm s$)	总分泌量 (mmol) ($\bar{x} \pm s$)
空白对照	16		10.64 \pm 1.78	10.79 \pm 1.69	114.10 \pm 25.15
雷尼替丁	16	50	6.05 \pm 1.34 ¹⁾	9.09 \pm 1.53 ¹⁾	55.65 \pm 16.70 ¹⁾
WLZ-A	16	80	8.83 \pm 1.48 ²⁾	9.58 \pm 1.09 ²⁾	83.33 \pm 12.52 ¹⁾
WLZ-B	16	60	8.20 \pm 2.62 ¹⁾	8.31 \pm 1.58 ¹⁾	70.45 \pm 33.65 ^{1),3)}

1)与对照组比较, $P < 0.01$; 2)与对照组比较, $P < 0.05$; 3)WLZ-A B两组胃酸总分泌量比较, $P < 0.01$

表5 WLZ-B对大鼠胃酸分泌的影响

组别	动物数 (只)	药量 (mg/kg)	胃液量 (mL) ($\bar{x} \pm s$)	酸度 (mmol/L) ($\bar{x} \pm s$)	总分泌量 (mmol) ($\bar{x} \pm s$)
空白对照	16		10.64 \pm 1.78	10.79 \pm 1.69	114.10 \pm 25.15
雷尼替丁	16	50	6.05 \pm 1.34 ¹⁾	9.09 \pm 1.53 ²⁾	55.65 \pm 16.70 ¹⁾
WLZ-B	16	15	9.74 \pm 2.34 ³⁾	10.13 \pm 1.43 ⁴⁾	100.55 \pm 33.16 ¹⁾
WLZ-B	16	60	8.20 \pm 2.62 ^{1),3)}	8.31 \pm 1.58 ^{1),4)}	70.45 \pm 33.65 ^{1),4)}
WLZ-B	16	120	8.27 \pm 2.27 ^{1),3)}	9.19 \pm 1.86 ^{2),4)}	77.78 \pm 29.75 ^{1),4)}

1)与对照组比较, $P < 0.01$; 2)与对照组比较, $P < 0.05$; 3)与雷尼替丁比较, $P < 0.01$; 4)与雷尼替丁比较, $P > 0.05$

表6 WLZ对利血平所致急性胃粘膜损伤的影响

组别	动物数 (只)	药量 (mg/kg)	粘膜损伤指数 ($\bar{x} \pm s$)	溃疡个数 ($\bar{x} \pm s$)	溃疡抑制率 (%)
空白对照	8		43.25 \pm 18.54	24.13 \pm 10.78	
雷尼替丁	8	50	7.38 \pm 6.28 ¹⁾	4.25 \pm 3.37 ¹⁾	82.38
WLZ-A	8	50	24.13 \pm 7.18	14.88 \pm 4.39	38.34
WLZ-B	8	40	6.63 \pm 6.91 ^{1),2)}	4.38 \pm 4.67 ^{1),2)}	81.87
WLZ-B	8	80	3.13 \pm 4.70 ^{1),2)}	1.88 \pm 2.36 ^{1),2)}	92.22
WLZ-C	8	130	27.38 \pm 10.41	18.38 \pm 10.88	23.83
WLZ-D	8	350	25.75 \pm 8.08	17.13 \pm 5.84	29.02

1)与对照组比较, $P < 0.01$; 2)与雷尼替丁组比较, $P > 0.05$

3 讨论

本课题是将五灵脂加工后提取出4个部分WLZ-A B C D,研究分析其对胃粘膜有保护作用的有效成份。结果表明两种模型WLZ-B组的粘膜

损伤指数均少于对照组。WLZ-B两种剂量(40 mg/kg 80 mg/kg)对利血平模型的溃疡抑制率分别为81.87%和92.22%。WLZ-B组的胃液量、胃酸酸度和总分泌量均低于对照组,表明WLZ-B具有抑制胃酸分泌、保护胃粘膜、预防实验性胃溃疡的作用。Shay模型的原理主要是结扎幽门,使胃液在胃中滞留,由于消化力的作用而使其产生溃疡。因此Shay

认为消化性溃疡是由于胃液的消化作用而生成^[2]。以往的实验已表明 W LZ能抑制胃酸分泌^[1]。本研究进一步揭示 W LZ-B具有这一作用,提示其有效成分可能是 W LZ-B

利血平是一类主要作用于去甲肾上腺素能神经末梢的抗高血压药。它能使迷走神经张力增高而使胃酸分泌增加,胃肠运动增加,从而加剧或引起胃及十二指肠溃疡或胃肠道出血。同时利血平能耗竭中枢及外周神经以及其它组织的多巴胺^[5]。动物实验表明多巴胺及其拟似物具有不依赖前列腺素(PG)的保护作用,被视为“多巴胺细胞保护作用”。多巴胺神经毒则使多巴胺神经原死亡,导致多巴胺下降致溃疡形成^[6]。由此可见 W LZ-B拮抗利血平所致溃疡的可能机理是降低迷走神经张力,从而减少胃酸分泌,起到类似“多巴胺细胞保护作用”的效果,或者说能够防止多巴胺的消耗而抑制溃疡发生。

粘膜血液循环的障碍也是消化性溃疡形成的主要因素之一。W LZ能增加胃粘膜血流量^[1], W LZ-B具有抗血小板聚集活性和消炎镇痛作用^[7,8],并能增加纤溶酶活性^[9],说明 W LZ-B保护胃粘膜的机理与上述作用有关。

参 考 文 献

(1995-05-10收稿 1996-08-20修回)

EFFECT OF FAECES TROGAPTERORI EXTRACT ON EXPERIMENTAL GASTRIC ULCER AND GASTRIC SECRETION IN RAT

Cheng Zhi'an Li Qingmin Wang Xiongwen

(Department of Traditional Chinese Medicine, Sun Yat-sen

Memorial Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510120)

Four components from faeces trogopterori (W LZ) extract W LZ-A, B, C, D were isolated for elucidating the protective effect of which on gastric mucosa and identifying the effective principle. Shay model and reserpine model were used. The results showed that the amount of gastric juice, gastric acidity and total secreted acid of W LZ-B groups were significantly lower than that of the control group ($P < 0.01$). The lesion scores of W LZ-B groups in both models were significantly lower compared with control groups ($P < 0.01$). These results indicate that the mechanism by which the W LZ-B protect mucosa and prevent ulceration is due to inhibition of the gastric secretion.

Subject headings faeces trogopterori /pharmacology; gastric acid /secretion; gastric mucosa /drug effects; stomach ulcer /zhong yi yao liao fa

- 1 李庆明. 五灵脂对胃粘膜保护作用的临床与实验研究. 中国中西医结合杂志, 1996, (2): 90
- 2 Shay H, Komarov SA, Fels SS, *et al.* A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology*, 1945, 5(1): 43
- 3 Guth PH, Aures D, Paulsen G. Topical Aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. *Gastroenterology*, 1979, 76(1): 88
- 4 Adami E, Marazzi-tuberti E, Turba C. Pharmacological research on gefarnate, a new synthetic isoprenoid with an anti-ulcer action. *Arch Int Pharmacodyn*, 1964, 147(1-2): 113
- 5 杨藻宸主编. 医用药理学. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 159
- 6 张尚志. 消化性溃疡的药物治疗及其某些值得探讨的问题. 中华消化杂志, 1993, 13(1): 1
- 7 杨东明, 苏世文, 李 锐, 等. 五灵脂活性成分研究. 药学学报, 1987, 22(10): 756
- 8 王世久, 宋丽艳, 刘玉兰, 等. 五灵脂乙酸乙酯提取物抗炎作用研究. 沈阳药学院学报, 1994, 11(1): 49
- 9 愈之杰. 21种中药对体外纤维蛋白溶解作用的观察. 中西医结合杂志, 1986, 6(8): 484