

## · 基础研究 ·

健胃散对胃黏膜损伤的保护作用及对胃肠道蠕动的推进作用<sup>△</sup>

吕晓, 黄先菊\*, 王大贵, 郭燕燕, 杨忍

中南民族大学 药学院, 湖北 武汉 430074

**[摘要]** 目的: 探讨健胃散对胃黏膜损伤的保护作用及对胃肠道蠕动的推进作用。方法: 将小鼠随机分成空白对照组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组, 制作急性酒精性胃黏膜损伤模型, 测量胃黏膜出血点或出血带的长度和宽度。胃肠道蠕动推进作用以碳末推进率表示。结果: 健胃散能有效减少无水乙醇导致的胃黏膜出血, 并能提高胃肠蠕动的肠推进率。结论: 健胃散可剂量依赖地推进胃肠道蠕动, 并对胃黏膜损伤具有保护作用。

**[关键词]** 无水乙醇所致的胃黏膜损伤; 健胃散; 损伤抑制率; 胃肠推进率

**[中图分类号]** R285; R289.5; R975<sup>+</sup>.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2019)04-0454-05

**doi:**10.13313/j.issn.1673-4890.20181104001

**Protective Effect of Jianwei Powder on Gastric Mucosa Injury and its Promoter Effect on Gastrointestinal Peristalsis**

LYU Xiao, HUANG Xian-ju\*, WANG Da-gui, GUO Yan-yan, YANG Ren

School of Pharmacy, Central South University for nationalities, Wuhan 430074, China

**[Abstract]** **Objective:** To explore the protective effect of Jianwei powder on gastric mucosal injury and its propulsive effect on gastrointestinal peristalsis. **Methods:** The mice were randomly divided into control group, model group, low dose group, middle dose group, high dose group, acute alcoholic gastric injury model, gastric mucosal bleeding or hemorrhage. With the length and width of gastrointestinal motility promoting advance rate in carbon. **Results:** Jianwei Powder could effectively reduce gastric mucosal bleeding caused by anhydrous alcohol and increase the intestinal propulsive rate of gastrointestinal peristalsis. **Conclusion:** Jianwei Powder can promote gastrointestinal peristalsis in a dose-dependent manner and has protective effect on gastric mucosal injury.

**[Keywords]** gastric mucosal injury induced by anhydrous alcohol; Jianwei powder; injury inhibition rate; gastrointestinal propulsive rate

近几十年来, 饮酒人群大幅上升, 急性酒精性胃黏膜损伤发病率随之升高。研究显示, 经口摄入高浓度乙醇可直接侵蚀胃黏膜组织, 引起胃黏膜屏障受损, 胃黏膜急性炎症, 出现胃黏膜充血、水肿、出血、糜烂及溃疡形成等症状<sup>[1]</sup>。短时间内大量饮酒可引起幽门痉挛, 延长胃的排空时间, 引起恶心、呕吐等症状, 胃镜下常表现为急性出血糜烂胃炎。

乙醇不仅可直接作用于胃黏膜造成其表层损伤, 而且能够削弱胃黏膜防御因子的保护作用, 是不容

忽视的强烈的致伤性胃黏膜攻击因子。预防和治疗胃黏膜损伤的相关研究日益受到研究学者的广泛关注<sup>[2]</sup>。根据中医理论指导, 健胃散由鸡内金、海螵蛸、三七、黄芪等中药材组成处方, 相辅相成, 共同发挥疗效, 对无水乙醇作用导致的胃黏膜损伤有良好的预治疗作用, 增强胃黏膜的自我保护功能, 并有促进胃肠蠕动的的作用, 促进消化, 减少胃内不良影响物的停留时间。

在本次实验中, 对健胃散能保护胃黏膜以及促进胃肠蠕动进行实验验证。

<sup>△</sup> **[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(81374064); 中央高校基本科研业务费专项资金项目(CZZ18006); 民族医药学会项目(No2017KYXM-Z182-82)

\* **[通信作者]** 黄先菊, 教授, 研究方向: 民族药物的药理学与毒理学研究; E-mail: xianju@mail.scuec.edu.cn

## 1 材料和仪器

### 1.1 动物

SPF级KM小鼠,体质量( $22 \pm 5$ )g,由湖北省实验动物研究中心提供,许可证号:SCXK(鄂)2016-0089。

### 1.2 药品和试剂

吕氏健胃散(由鸡内金、三七、黄芪、海螵蛸等10味药物组方而成)。将药材粉碎成散剂,4℃下贮存备用。实验时以蜂蜜+纯化水配置成混悬液使用。无水乙醇,国药集团化学试剂有限公司产品(批号:20170605);通用型组织固定液(4%多聚甲醛、PB缓冲液)武汉博尔夫生物科技有限公司;生理盐水,武汉滨湖双鹤药业有限责任公司(批号:1705030804)。碳末混悬液。

### 1.3 实验仪器

手术剪、镊子、游标卡尺、直尺、1 mL注射器。

## 2 方法

### 2.1 胃黏膜损伤实验

选取检疫合格的KM小鼠30只,适应性喂养3天后,雌雄各半随机分为空白对照组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组,每组6只。空白对照组和模型组连续5d每天灌胃0.2 mL/10 g生理盐水,健胃散成人日用剂量为6~9 g/60 kg,小鼠用量为人的10倍,最低剂量设为成人用量6 g/60 kg的10倍;中剂量设为成人用量9 g/60 kg的10倍;最高剂量设为成人用量9 g/60 kg的15倍。给药组连续5d每天按计划量灌胃给药,喂养至第5d时所有组进行禁食不禁水24 h后,除空白对照组外,其余组灌胃给予无水乙醇0.1 mL/10 g,1 h后处死动物,暴露完整胃,结扎幽门,灌注适量10%甲醛溶液,固定20 min,然后沿胃大弯剪开,洗净胃内容物,展开胃黏膜,用游标卡尺测量出血点或出血带的长度和宽度。

### 2.2 胃肠道推进实验

选取检疫合格的KM小鼠24只,适应性喂养3d后,雌雄各半随机分为空白对照组、低剂量组、中剂量组、高剂量组,每组6只。禁食不禁水8 h后

给药一次。空白对照组灌胃0.2 mL/10 g生理盐水,给药组给药量同上。30 min后,每组灌胃给予碳末混悬液0.2 mL,20 min后,脱颈椎处死,立即剖开腹腔,分离肠系及幽门,测出幽门至碳末距的长度和小肠的总长度,求得二者的比值为推进率。

### 2.3 观察指标及检测方法

2.3.1 动物生长情况观察 实验期间观察动物精神、活动、毛色、进食、饮水等生理情况。实验结束时记录体质量的变化。

2.3.2 各实验组胃黏膜损伤程度 以损伤发生率、损伤积分指数和损伤抑制率表示。

$$\text{损伤发生率} = \frac{\text{某组出现出血或溃疡的小鼠数量}}{\text{该组小鼠数量}} \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{损伤积分指数} = \frac{\text{组损伤评分总和}}{\text{组动物数量}} \quad (2)$$

$$\text{损伤抑制率} = \frac{A - B}{A} \times 100\%$$

(A、B分别为模型组与试验组的损伤积分) (3)

2.3.3 各实验组胃肠推进结果检测 通过测量小肠的总长度和幽门至碳末距的长度,求出推进率来观测药品对小鼠胃肠的推进作用。

$$\text{推进率} = \frac{\text{幽门至碳末距的长度}}{\text{小肠的总长度}} \times 100\% \quad (4)$$

### 2.4 统计方法

所有计量资料均以均值±标准差表示( $\bar{x} \pm s$ ),采用SPSS 17.0统计软件分析。两组间差异显著性检验采用两毒理样本的t检验,多组均数间显著性比较用单因素方差分析(one-way ANOVA),以P<0.05表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 动物一般身体情况观察

各组小鼠在饲养期间均精神状态良好,反应灵敏,行动自如,皮毛光泽油亮,体质量变化不明显。

### 3.2 健胃散对小鼠体质量的影响

各组KM小鼠实验期间体质量变化情况见表1。如表1所示,在本实验室条件下,健胃散对小鼠的生长无显著影响。

表1 小鼠试验期间体质量变化情况( $\bar{x} \pm s$ , n=6)

组别	对照组	模型组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
0天/g	24 ± 1.47	23.08 ± 3.21	26.5 ± 0.89	26.4 ± 2.45	23.58 ± 3.72
5天/g	22.2 ± 1.57	20.2 ± 0.74	24.5 ± 1.73	24.75 ± 3.93	21.9 ± 2.4

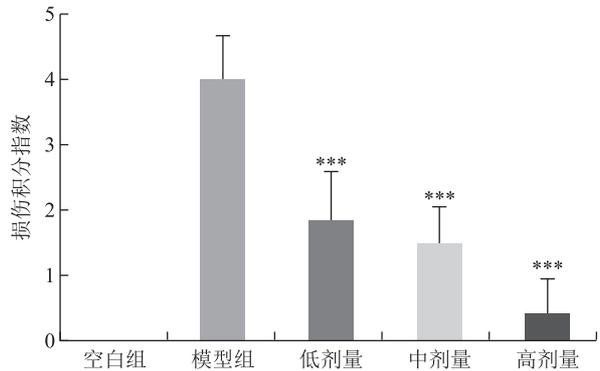
### 3.3 健胃散对无水乙醇所致胃黏膜损伤的影响

无水乙醇损伤1 h后,解剖各小鼠胃部,肉眼可见对照组小鼠胃黏膜光滑完整,没有出血现象。其余各组小鼠均出现了黏膜出血、组织坏死。模型组动物损伤最为严重,表现为大块的出血面积,呈鲜红色。高、中、低剂量给药组则表现为点状或条状出血,出血面积明显缩小(图1)。根据评分标准计算各组动物损伤评分(表2,图2)。空白组小鼠没有发生损伤(损伤发生率为0),低剂量组和中剂量组的胃黏膜损伤发生率均为100%,高剂量组损伤发生率为40%。胃保护产品各个剂量组损伤抑制率分别为低剂量组50%,中剂量组62.5%,高剂量组90%,结果证实胃保护产品对胃黏膜损伤的保护具有剂量依赖性。健胃散可剂量依赖性地减轻无水乙醇所致的胃黏膜损伤。减轻胃黏膜损伤程度,具有良好的胃黏膜保护作用。

表2 各组动物胃黏膜损伤评分情况( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	损伤发生率/%	损伤积分指数平均值	损伤抑制率/%	标准差
模型组	100	4	—	—
空白组	0	0	—	—
低剂量组	100	1.83	50	0.687 184 271
中剂量组	100	1.5	62.5	0.5
高剂量组	40	0.4	90	0.489 897 949

注:—表示不需要计算损伤抑制率。



注:\*\*\*表示与模型组比较,  $P < 0.01$ 。

图2 各组小鼠胃黏膜损伤积分比较( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

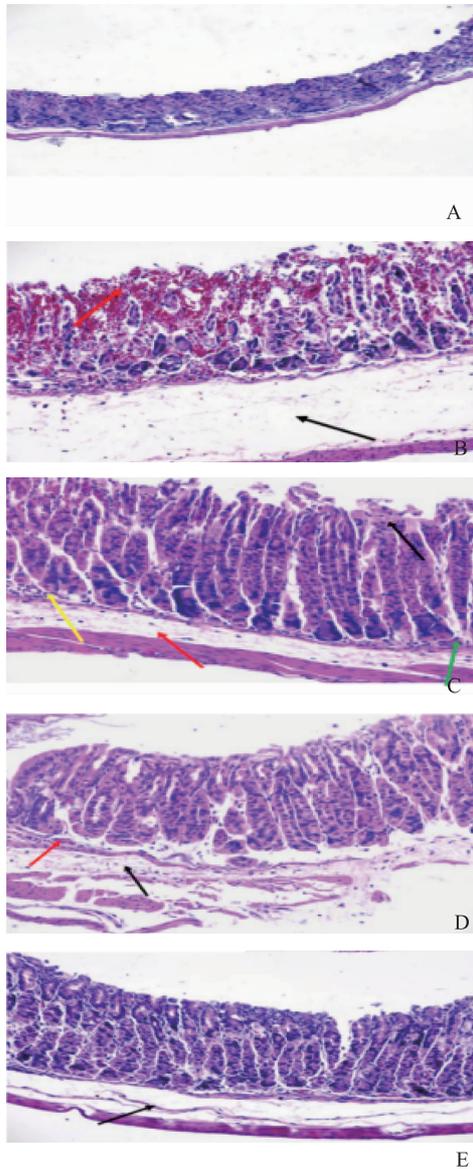
### 3.4 健胃散对无水乙醇所致胃病理组织学影响

通过出血点计算损伤抑制率及病理组织学分析可发现胃保护产品各个剂量组对胃黏膜损伤的保护效果均显著,可有效降低无水乙醇造成的急性胃黏膜损伤,并且作用具有剂量依赖性。病理学检查结果与肉眼大体观察结果一致(图3),对照组动物组织整体结构基本正常,黏膜层无明显坏死及变形,组织无明显炎症。模型组动物胃黏膜损伤最为严重。组织整体结构重度异常,黏膜层广泛糜烂坏死,并可见大量红细胞,如红色箭头所示;黏膜下层重度水肿,如黑色箭头所示。健胃产品各个给药组对胃黏膜损伤均有改善作用,且呈现剂量依赖性(图3)。低剂量组动物胃组织整体结构中重度异常,黏膜层可



注:A. 对照组; B. 模型组; C. 低剂量组; D. 中剂量组; E. 高剂量组; 图中箭头指向出血位置。

图1 各组动物胃解剖图



注: A. 对照组; B. 模型组; C. 低剂量组( $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \times 10$ ); D. 中剂量组( $0.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \times 10$ ); E. 高剂量( $0.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \times 15$ )组。

图3 各组动物胃黏膜病理图

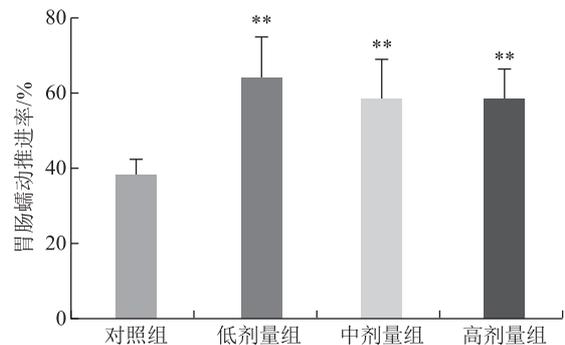
见上皮细胞点状坏死,并可见少量出血,如黑色箭头所示;黏膜层可见少量炎症细胞浸润,炎症细胞以中性粒细胞为主,如黄色箭头所示;黏膜下层可见水肿,如红色箭头所示。黏膜层部分动脉可见充血,如绿色箭头所示。中剂量组组织整体结构轻度异常,黏膜层结构基本正常,黏膜上皮无明显坏死变性;黏膜下层轻度水肿,部分肠壁脱落,如黑色箭头所示。黏膜层部分动脉可见充血,如红色箭头所示。高剂量组组织整体结构轻度异常,黏膜层无明显坏死及变形;黏膜下层可见轻度水肿,如黑色箭头所示;组织无明显炎症细胞浸润。

### 3.5 健胃散对胃肠道推进的作用

一种物质如果能加速肠道的蠕动,则性能加速小肠的推进运动,从而促进倡导肠道内容废物的排空速度,减少代谢废物在肠内的停留时间,即减少废物,有害物对肠道的恶性刺激时间,从而对肠道起到保健作用<sup>[7-9]</sup>。在本实验室条件下,从实验数据可看出,空白组小鼠推进率为37.96%,健胃散各个剂量组推进率分别为低剂量组63.9%,中剂量组58.2%,高剂量组57.5%,结果证实健胃散对胃肠有推进作用并且作用不具有剂量依赖性。但三个给药组的推进率都大于生理盐水组,且各个给药组与对照组相比存在显著差异( $P < 0.01$ )说明此药有推进胃肠蠕动的作用,结果证实胃保护产品对胃肠道的推进作用但不具有剂量依赖性。结果见表3及图4。

表3 各组动物胃肠推进情况总析( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

组别	对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
推进率	$37.96 \pm 0.05$	$63.9 \pm 0.12$	$58.2 \pm 0.12$	$57.5 \pm 0.09$



注: \*\*表示与对照组比较,  $P < 0.01$ 。

图4 各组胃肠推进率比较( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

## 4 讨论

健胃散中的主要成分黄芪含有黄芪总苷,研究发现黄芪总苷具有保护胃黏膜屏障,维持组织结构完整性,调节整体胃酸分泌重要作用<sup>[3]</sup>;主要成分鸡内金可激活保护胃黏膜相关因子,改善胃黏膜损伤引起的不适,调整胃肠功能<sup>[4-5]</sup>;主要成分海螵蛸性咸、涩、微温,具有收敛止血、制酸止痛等功效<sup>[6]</sup>;主要成分三七中含有人参皂苷,可抗炎止血<sup>[7]</sup>,对胃黏膜损伤导致的出血有止血的功效;配方中大黄含有蒽醌类生物活性成分,具有泻下作用,少量的大黄能促进胃排空。健胃散中的各成分相辅相成,共同发挥保护胃黏膜的作用,我们对其中的保护机制将进一步探究。

(下转第463页)

## 参考文献

- [1] DIENSTMANN R, SALAZAR R, TABERNERO J. Personalizing colon cancer adjuvant therapy: selecting optimal treatments for individual patients [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(16):1787-96.
- [2] KOZOVSKA Z, GABRISOVA V, KUCEROVA L. Colon cancer: cancer stem cells markers, drug resistance and treatment [J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(8):911-916.
- [3] LING C Q, YUE X Q, LING C. Three advantages of using traditional Chinese medicine to prevent and treat tumor [J]. *J Integr Med*, 2014, 12(4):331-335.
- [4] JOHNSTON N. Sulforaphane halts breast cancer cell growth [J]. *Drug Discov Today*, 2004, 9(20):908-913.
- [5] FRYDOONFAR H R, MCGRATH D R, SPIGELMAN A D. Sulforaphane inhibits growth of a colon cancer cell line [J]. *Colorectal Dis*, 2004, 6(21):28-31.
- [6] HERMAN A A, XIAO H, LEW K L, et al. Induction of p21 protein protects against sulforaphane-induced mitotic arrest in LNCaP human prostate cancer cell line [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(21):1673-1681.
- [7] 许晓峰, 张学进, 程汝滨, 等. 萝卜硫素增加 HL-60 和人原代白血病细胞对化疗药敏感性实验研究 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2013, 23(7):526-530.
- [8] ALFAROUK K O. Tumor metabolism, cancer cell transporters, and microenvironmental resistance [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(6):859-866.
- [9] LEE H, LEE H, CHIN H, et al. ERBB3 knockdown induces cell cycle arrest and activation of Bak and Bax-dependent apoptosis in colon cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(13):5138-5152.
- [10] 萨日娜, 欧娟娟, 耿培亮, 等. 上皮-间质转化在人结肠癌细胞系 SW480 对西妥昔单抗及氟尿嘧啶耐药中的作用 [J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(8):776-779.
- [11] WANG W, GUO W, LI L, et al. Andrographolide reversed 5-FU resistance in human colorectal cancer by elevating BAX expression [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 121(12):8-17.
- [12] ZHANG D, FAN D. New insights into the mechanisms of gastric cancer multidrug resistance and future perspectives [J]. *Future Oncol*, 2010, 6(4):527-537.
- [13] 李冬冬, 郭贝贝, 杨英士, 等. 萝卜硫素抗癌机理研究进展 [J]. *中药材*, 2015, 38(8):1768-1771.
- [14] 韩玉芳, 赵延兵, 李俊, 等. 萝卜硫素诱导肝癌 Huh-6 细胞增殖和凋亡 [J]. *河南科技大学学报(医学版)*, 2017, 35(4):256-259.
- [15] WANG P, WANG P, LIU B, et al. Dynamin-related protein Drp1 is required for Bax translocation to mitochondria in response to irradiation-induced apoptosis [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26):22598-22612.
- [16] LI Z, MENG J, XU T J, et al. Sodium selenite induces apoptosis in colon cancer cells via Bax-dependent mitochondrial pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(16):2166-2171.
- [17] MANOOCHEHRI M, KARBASI A, BANDEHPUR M, et al. Down-regulation of BAX gene during carcinogenesis and acquisition of resistance to 5-FU in colorectal cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2014, 20(2):301-307.
- [18] 袁红霞, 刘彩梅, 刘清君, 等. 善胃 I 号方对胃癌前病变大鼠胃黏膜 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响 [J]. *中国现代中药*, 2009, 11(9):36-38.

(收稿日期: 2018-08-24 编辑: 王笑辉)

(上接第 457 页)

## 参考文献

- [1] 罗霞, 魏巍, 余梦瑶, 等. 尖顶羊肚菌对急性酒精性胃黏膜损伤保护作用研究 [J]. *菌物学报*, 2011, 30(2):319-324.
- [2] 王新梅, 闫美艳. 海藻多糖生物活性研究进展 [J]. *齐鲁药事*, 2009, 28(4):228-231.
- [3] 刘翠玲. 黄芪苷类对乙醇诱导 GES-1 细胞株损伤的保护及机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [4] 王宝庆, 郭宇莲, 练有扬, 等. 鸡内金化学成分及药理作用研究进展 [J]. *安徽农业科学*, 2017, 45(33):137-139.
- [5] 迟玉森, 马成印, 邵允琪, 等. 鸡内金有效成分的提取及其改善肠道保健功能的研究 [J]. *食品工业科技*, 1999, 20(4):21-22.
- [6] 郑红. 海藻蛭对胃粘膜损伤保护及其凝血、止血功效研究 [D]. 福州: 福建农业大学, 2015.
- [7] 王莹, 褚扬, 李伟, 等. 三七中皂苷成分及其药理作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2015, 46(9):1381-1392.

(收稿日期: 2018-11-04 编辑: 姚霞)