

蒙成药阿那日-4 对小鼠乙醇及应激反应引起胃溃疡的影响

王欢, 王秀兰, 吴龙堂(内蒙古民族大学蒙医药学院蒙药药理教研室, 国家民委-教育部重点实验室蒙药药理实验室, 内蒙古 通辽 028000)

摘要: 目的 探讨蒙成药阿那日-4 对小鼠乙醇及应激反应引起胃溃疡的影响。方法 分别建立小鼠乙醇及应激性胃溃疡模型, 检测小鼠胃浆中的超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醇(MDA)、一氧化氮(NO)含量及比较胃图片溃疡指数来观察蒙成药阿那日-4 对两个模型的影响。结果 蒙成药阿那日-4 对乙醇致胃溃疡小鼠, 3 个剂量给药组与模型组比较显著增高 SOD 及 NO 含量($P<0.05$)、中剂量给药组显著降低 MDA 含量($P<0.05$), 3 个剂量给药组的溃疡指数显著降低($P<0.05$), 抑制率分别为 13.4%, 28.1%, 59.2%; 对应激反应引起的胃溃疡小鼠, 与模型组比较, 低剂量组 SOD 含量显著提高($P<0.01$); 中剂量组 MDA 显著降低($P<0.05$), 低、中、高剂量组 NO 含量显著提高($P<0.01$)、溃疡指数显著降低($P<0.01$), 抑制率分别为 31.4%, 51.0%, 44.3%。结论 蒙成药阿那日-4 对小鼠乙醇及应激反应引起的胃溃疡有一定的治疗作用, 这与抗氧化、增高胃浆中的 NO 含量有关。

关键词: 蒙成药; 阿那日-4; 胃溃疡; 小鼠

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2011)03-0201-04

Effects of Mongolian Patent Medicine Anari-4 on Gastric Ulcer Induced by Alcohol and Stress Reaction in Mice

WANG Huan, WANG Xiulan, WU Longtang(*College of Traditional Mongolian Medicine of Inner Mongolia University for Nationalities-Mongolian Pharmacology Laboratory, The Key Lab of State Ethnic Affairs Commission and Ministry of Education-Mongolian Pharmacology Laboratory, Tongliao 028000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the influence of Mongolian patent medicine Anari-4 to gastric ulcer induced by alcohol and stress reaction in mice. **METHODS** Gastric ulcer models were established by alcohol and stress reaction, respectively. The ulcer index, the contents of superoxide dismutase (SOD), nitric oxide (NO) and malondialdehyde (MDA), pathological sections were measured, respectively. **RESULTS** Compared with model group, Anari-4 (0.025, 0.05, 0.1 g·kg⁻¹) significantly increased the contents of SOD and NO in gastric ulcer induced by alcohol ($P<0.05$). Anari-4 (0.05 g·kg⁻¹) significantly decreased the content of MDA ($P<0.05$). Anari-4 (0.025, 0.05, 0.1 g·kg⁻¹) significantly decreased the ulcer index($P<0.05$). The inhibitory rates were 13.4%, 28.1% and 59.2%, respectively. Compared with model group, Anari-4 (0.025 g·kg⁻¹) significantly increased the contents of SOD in gastric ulcer induced by stress reaction ($P<0.01$). Anari-4 (0.05 g·kg⁻¹) significantly decreased the content of MDA ($P<0.05$). Anari-4 (0.025, 0.05, 0.1 g·kg⁻¹) significantly increased the content of NO and decreased the ulcer index($P<0.01$). The inhibitory rates were 31.4%, 51.0% and 44.3%, respectively. **CONCLUSION** Anari-4 plays a protective role against gastric ulcer. Its antiulcer effect is related to inhibiting generation of oxygen derived free radicals, and decreases the content of NO.

KEY WORDS: Mongolian patent medicine; Anari-4; gastric ulcer; mice

作者简介: 王欢, 女, 硕士, 讲师 Tel: 15848508006 E-mail: wanghuan8217776@163.com

蒙成药阿那日-4(别名瑟布如-4)是蒙药传统药方,出自蒙医经典著作《观者之喜》,其他文献也有记载^[1-2],由石榴、肉桂、荜拨、白豆蔻组成,具有补充胃火、开胃、助消化、除巴达干赫依、揭除隐热之掩蔽等功能,主治不消化病、灰巴达干赫依、胃呆、胃火衰败等病症^{[1]245}。现代研究结果表明,石榴具有抗菌、止血作用;肉桂能增加消化道分泌,增强消化机能,抗溃疡作用,对内分泌系统有降低 cGMP、增强 cAMP 作用、抗衰老作用;白豆蔻具有能促进胃液分泌,兴奋肠蠕动,驱除肠内积气,抑制肠内异常发酵作用;荜拨对无水乙醇等药物引起的胃溃疡有对抗作用^[3]。从理论上类推,阿那日-4 对实验性胃溃疡有抑制作用。本试验用现代科学进一步证明阿那日-4 传统功效的科学性,并为该药的深入研究奠定实验依据。

1 仪器及材料

1.1 仪器

AUY120 电子天平(日本岛津公司);TG16-WS 台式高速离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司);HH-W600 数显三用恒温水箱(江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司);T6 新世纪分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);DY89-1 型电动玻璃匀浆机(宁波新芝生物科技股份有限公司)。

1.2 试药

阿那日-4(粉碎,过 100 目筛,内蒙古民族大学附属医院蒙药房,批号:20070129);羧甲基纤维素钠(CMC-Na,天津市东丽区天大化学试剂厂,批号:20080911);超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为:20090723,20090725,20091212)。

1.3 试验动物

昆明种小鼠,由沈阳中国医科大学实验动物中心提供,实验动物许可证号:SCXK(辽)2009-0016。

2 方法与结果

2.1 阿那日-4 对乙醇致胃溃疡动物模型的影响^[4]

2.1.1 分组及给药 取小鼠 50 只,按体重随机分成 5 组,即正常组、模型组、阿那日-4 低剂量组

(0.025 g·kg⁻¹)、中剂量组(0.05 g·kg⁻¹)、高剂量组(0.1 g·kg⁻¹)。给药组分别灌胃相应剂量的阿那日-4 的 0.5% CMC-Na 混悬液(给药标准为 0.02 mL·g⁻¹),正常组及模型组分别灌胃同体积的 0.5% CMC-Na 溶液,连续给药 7 d。给药第 6 天后禁食不禁水 24 h。第 7 天给药 1 h 后除正常组以外每只小鼠灌胃给予无水乙醇 0.4 mL,引起胃溃疡,1 h 后,取出胃,用生理盐水冲洗,放置-80 ℃备用。

2.1.2 SOD、MDA 和 NO 含量测定 每组全部胃称重,剪碎成小块倒入玻璃匀浆管,加少量生理盐水,用玻璃匀浆器研磨制成匀浆后,加生理盐水 1%制成匀浆,3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,取上清液置-80 ℃保存备用^[5]。

按照试剂盒说明书分别测定 SOD、MDA 及 NO 含量,结果见表 1。由表可见,模型组与正常组比较,SOD、MDA、NO 含量均有显著性差异($P<0.05$),表明造模已成功。低、中、高剂量组与模型组比较 SOD 及 NO 含量显著提高($P<0.05$);中剂量组与模型组比较 MDA 含量显著降低($P<0.05$)。高剂量组 SOD 含量小于中剂量组,可能是高剂量组的浓度太高而消化不良引起的。

表 1 阿那日-4 对乙醇致胃溃疡小鼠中 SOD、MDA 及 NO 含量的影响($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 The effects of Anari-4 on the levels of SOD, MDA and NO in gastric ulcer induced by alcohol in mice ($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

组别	给药量/ g·kg ⁻¹	SOD/ U·mL ⁻¹	MDA/ nmol·mL ⁻¹	NO/ μmol·L ⁻¹
正常组	-	2.62±0.09	2.34±0.06	7.86±0.39
模型组	-	0.20±0.04 ²⁾	3.36±0.12 ¹⁾	4.88±0.84 ¹⁾
低剂量组	0.025	1.31±0.09 ⁴⁾	2.23±0.05	5.79±0.59 ³⁾
中剂量组	0.05	1.54±0.06 ⁴⁾	1.01±0.08 ³⁾	6.60±1.30 ³⁾
高剂量组	0.1	1.31±0.09 ⁴⁾	2.19±0.11	6.41±0.99 ³⁾

注:与正常组比较,¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与模型组比较,³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$

Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with model group, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$

2.1.3 溃疡指数和抑制率的计算 采用单盲法,根据 Guth 标准计算溃疡指数和抑制率,按溃疡或糜烂面积大小计分:每 3 个点状溃疡(黏膜缺损小于 1 mm 或出血性糜烂小点,称点状溃疡)计 1 分;条状出血:以游标卡尺测量溃疡面的最大长径和

垂直于最大长径的最大宽径，二者的乘积即为溃疡指数。宽为 1 mm 者每 1 mm 长为 1 分；2 mm 宽者每 1 mm 长为 2 分；3 mm 宽者每 1 mm 长为 3 分。溃疡抑制率/%=(损伤模型组溃疡指数-给药组溃疡指数)/损伤模型组溃疡指数×100%。模型组的溃疡指数显著高于正常组($P<0.01$)，阿那日-4 低、中、高剂量组的溃疡指数显著低于模型组($P<0.05$)，结果见表 2。

2.1.4 阿那日-4 对乙醇致小鼠胃溃疡的影响 模型组与正常组比较胃黏膜明显充血、出血点连片、胃弹性明显降低；低剂量组与模型组比较胃黏膜充血减少、出血部位有愈合倾向、但胃弹性无变化；中剂量组与模型组比较胃充血也明显减少、胃弹性也增加、出血点明显减少、胃黏膜增厚；

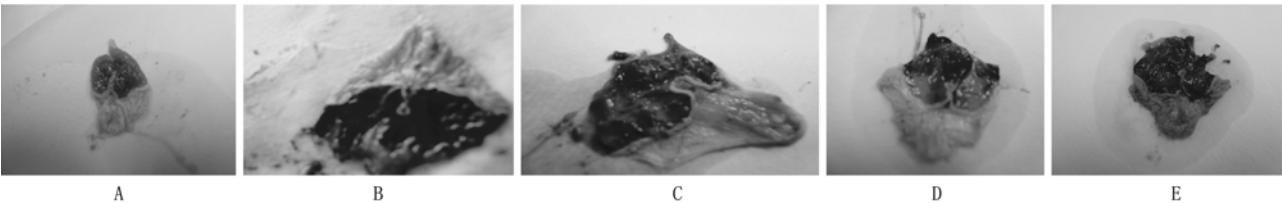


图 1 阿那日-4 对乙醇致小鼠胃溃疡的影响

A-正常组；B-模型组；C-低剂量组；D-中剂量组；E-高剂量组

Fig 1 The effects of Anari-4 on gastric ulcer induced by alcohol in mice

A-normal group; B-model group; C-low-dose group; D-median-dose group; E-high-dose group

2.2 阿那日-4 对应激反应致胃溃疡动物模型的影响^[6]

2.2.1 分组及给药 取小鼠 50 只，按体重随机分成 5 组，即正常组、模型组、阿那日-4 低剂量组($0.025 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)、中剂量组($0.05 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)、高剂量组($0.1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)。给药组分别灌胃相应剂量的阿那日-4 的 0.5% CMC-Na 混悬液(给药标准为 $0.02 \text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$)，正常组及模型组分别灌胃同体积的 0.5% CMC-Na 溶液，连续给药 7 d。末次给药后禁食不禁水，24 h 后，将小鼠四肢固定，浸于水温(23 ± 0.5)℃水箱中，水面浸至剑突部，浸泡 24 h，取出，颈椎脱臼处死，打开腹腔取出胃，用生理盐水冲洗，放置-80℃冰箱里备用。

2.2.2 SOD、MDA 和 NO 含量测定 每组全部胃称重，剪碎成小块倒入玻璃匀浆管，加少量生理盐水，用玻璃匀浆器研磨制成匀浆后，加生理盐水 1%制成匀浆， $3000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min，取上

清液置-80℃保存备用^[5]。

表 2 阿那日-4 对乙醇致胃溃疡小鼠溃疡指数的影响 ($n=10, \bar{x}\pm s$)

Tab 2 The effect of Anari-4 on the ulcer index in gastric ulcer induced by alcohol in mice ($n=10, \bar{x}\pm s$)

组别	给药量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	溃疡指数	抑制率/%
正常组	—	1.5 ± 0.2	—
模型组	—	$48.4\pm6.8^{1)}$	—
低剂量组	0.025	$41.9\pm5.7^{2)}$	13.4
中剂量组	0.050	$34.8\pm7.5^{3)}$	28.1
高剂量组	0.100	$30.4\pm6.5^{3)}$	59.2

注：与正常组比较，¹⁾ $P<0.01$ ，与模型组比较，²⁾ $P<0.05$ ，³⁾ $P<0.01$

Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with model group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$

清液置-80℃保存备用^[5]。

按照试剂盒说明书分别测定 SOD、MDA 及 NO 含量。模型组与正常组比较，SOD、MDA、NO 含量均有显著性差异($P<0.05$)，表明造模已成功。与模型组比较，低剂量组 SOD 含量显著提高($P<0.01$)；中剂量组 MDA 含量显著降低($P<0.05$)，低、中、高剂量组 NO 显著提高($P<0.01$)，结果见表 3。

2.2.3 溃疡指数和抑制率的计算 按“2.1.3”项下方法计算，模型组的溃疡指数显著高于正常组($P<0.01$)，低、中、高剂量组的溃疡指数显著低于模型组($P<0.01$)，结果见表 4。

2.2.4 阿那日-4 对应激反应致小鼠胃溃疡的影响 模型组与正常组比较胃黏膜明显变薄、胃弹性明显降低；低剂量组与模型组比较胃黏膜明显增厚、出血部位有愈合倾向、胃弹性增高；中剂量组与模型组比较胃弹性增加、出血点明

表 3 阿那日-4 对应激性胃溃疡小鼠 SOD、MDA 及 NO 含量的影响 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

Tab 3 The effects of Anari-4 on the levels of SOD, MDA and NO in gastric ulcer induced by stress reaction in mice (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	给药量/ g·kg ⁻¹	SOD/ U·mL ⁻¹	MDA/ nmol·mL ⁻¹	NO/ μmol·L ⁻¹
正常组	—	0.87±0.07	0.07±0.01	7.85±0.39
模型组	—	0.77±0.07 ²⁾	0.11±0.01 ¹⁾	5.20±0.87 ²⁾
低剂量组	0.025	0.84±0.01 ⁴⁾	0.13±0.02	5.48±0.87 ⁴⁾
中剂量组	0.050	0.75±0.04	0.08±0.00 ³⁾	5.96±1.15 ⁴⁾
高剂量组	0.100	0.77±0.12	0.16±0.15	6.35±0.91 ⁴⁾

注：与正常组比较，¹⁾P<0.05，²⁾P<0.01；与模型组比较，³⁾P<0.05，⁴⁾P<0.01
Note: Compared with normal group, ¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01; compared with model group, ³⁾P<0.05, ⁴⁾P<0.01

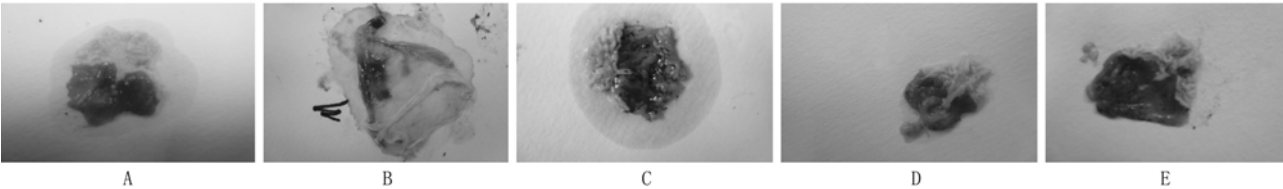


图 2 阿那日-4 对应激反应致小鼠胃溃疡的影响

A—正常组；B—模型组；C—低剂量组；D—中剂量组；E—高剂量组

Fig 2 The effects of Anari-4 on gastric ulcer induced by stress reaction in mice

A—normal group; B—model group; C—low-dose group; D—median-dose group; E—high-dose group

3 讨论

乙醇常用于制备胃溃疡动物模型。这与日常饮食习惯“饮酒过多能引起胃溃疡”类似，酒的主要成分乙醇。本试验结果表明蒙成药阿那日-4 能使饮酒过多而引起胃溃疡胃中 SOD 及 NO 含量增高，MDA 含量及胃溃疡指数降低。

胃为消化系统重要器官，虽居于希拉之位，但却是病变巴达干窜行之道。故在临床上由于巴达干性寒症导致胃火衰败而为病者多见^{[1][10]}。实验用小鼠体温为(37±0.5)℃，应激反应时水温为 23℃，这种条件非常符合蒙医基础理论，即寒而能引起胃病的理论。本试验结果表明蒙成药阿那日-4 能使因寒而患胃病的患者胃中 SOD 及 NO 含量增高，MDA 含量及胃溃疡指数降低。

表 4 阿那日-4 对应激反应致胃溃疡小鼠溃疡指数的影响 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

Tab 4 The effect of Anari-4 on the ulcer index in gastric ulcer induced by stress reaction in mice (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	给药量/g·kg ⁻¹	溃疡指数	抑制率/%
正常组	—	1.5±0.2	—
模型组	—	38.4±6.8 ¹⁾	—
低剂量组	0.025	26.4±7.8 ²⁾	31.4
中剂量组	0.050	18.8±3.1 ²⁾	51.0
高剂量组	0.100	21.4±4.0 ²⁾	44.3

注：与正常组比较，¹⁾P<0.01；与模型组比较，²⁾P<0.01
Note: Compared with normal group, ¹⁾P<0.01; compared with model group, ²⁾P<0.01

显消失、胃黏膜明显增厚；高剂量组与模型组比较胃黏膜明显增厚、出血点愈合、胃弹性明显增加，结果见图 2。

REFERENCES

[1] BAI Q Y. Chinese Med Encyclopaedia-Mongolian Med(中国医学百科全书·蒙医学) [M]. Shanghai: Shanghai Publishing House of Science and Technology, 1992: 245; 101.
[2] TEMUER. Formulas of Mongolian Medicine(蒙医方剂学) [M]. Hohhot: Inner Mongolia People's Publishing House, 1991: 89.
[3] WANG X L. Mongolian Pharmacology(蒙药药理学)[M]. Hohhot: Inner Mongolia People's Publishing House, 2006: 36-55.
[4] CHEN Q. Chinese Drug Research Ideas and Methods(中药药效研究思路与方法)[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2005: 387.
[5] TIAN H, LIU Y J. Anti-liperoxidation of ethanolic extracts from Punica peel [J]. J Shihezi Univ: Nat Sci(石河子大学学报: 自然科学版), 2007, 25(4): 457-477.
[6] CHEN Q. Research Methodology of Chinese Medicine Pharmacology (中药药理研究方法学)[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2000: 145.

收稿日期：2010-05-11