

党参超微粉对胃溃疡模型大鼠胃黏膜保护作用的研究

靳子明¹, 宋治荣¹, 窦霞^{1,2*} (1.甘肃中医药大学附属医院, 兰州 730020; 2.甘肃省中药药理与毒理学重点实验室, 兰州 730020)

摘要: 目的 研究比较党参超微粉与普通粉对胃溃疡大鼠胃黏膜损伤的保护作用。方法 制备乙酸致胃黏膜损伤型大鼠胃溃疡模型, 经 2 种粉末治疗 10 d 后, 测定溃疡面积, 计算溃疡指数; 分别用放射免疫法检测各组大鼠血清中胃泌素(gastrin, Gas)及血浆中 6-keto-PGF1 α 含量, 并采用酶联免疫法测定血清中表皮生长因子(EGF)含量。结果 2 组大鼠溃疡指数均低于模型组, 且超微粉组明显低于普通粉组; 超微粉组大鼠血清 Gas 含量低于普通粉组, 6-keto-PGF1 α 和 EGF 含量高于普通粉组。结论 党参超微粉对胃溃疡的疗效优于普通粉, 超微粉碎有助于提高党参药效。

关键词: 党参; 超微粉; 胃溃疡; 胃泌素; 前列腺素; 表皮生长因子

中图分类号: R285.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2017)05-0659-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.05.005

引用本文: 靳子明, 宋治荣, 窦霞. 党参超微粉对胃溃疡模型大鼠胃黏膜保护作用的研究[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(5): 659-661.

Protective Effects of Codonopsis Radix on Gastric Mucosa in Rats with Gastric Ulcer

JIN Ziming¹, SONG Zhirong¹, DOU Xia^{1,2*} (1. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China; 2. Key Laboratory of TCM Pharmacology and Toxicology of Gansu Province, Lanzhou 730020, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the protective effect of ultramicro-powder and powder of Codonopsis Radix on gastric mucosa of gastric ulcer in rats. **METHODS** The model of gastric ulcer were set up by acetic acid, after treated by the two kinds of powder for 10 d, to measure the gastric ulcer area and count out the inhibitory rate. The levels of gastrin and 6-keto-PGF1 α were measured by radioimmunity, EGF were measured by ELISA method. **RESULTS** Ulcer index of the ultramicro-powder group and powder group were lower than that of model group, and it in the ultramicro-powder group was lower than the powder group. The levels of gastrin in ultramicro-powder group were obviously lower than that in powder group, while the levels of 6-keto-PGF1 α and EGF in ultramicro-powder group were obviously higher than that in powder group. **CONCLUSION** The therapeutic effect on gastric mucosa damage of ultramicro-powder of Codonopsis Radix is superior to the powder. The efficacy of Codonopsis Radix can be improved by superfine comminution.

KEY WORDS: Codonopsis Radix; ultra-fine powder; gastric ulcer; gastrin; 6-keto-PGF1 α ; epidermal growth factor

党参为桔梗科植物党参 *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf.、素花党参 *Codonopsis pilosula* Nannf. var. *modesta* (Nannf.) L. T. Shen 或川党参 *Codonopsis tangshen* Olive. 的干燥根, 具有健脾益肺, 养血生津的功效, 用于脾肺气虚, 食少倦怠, 咳嗽气喘, 气血不足, 面色萎黄, 心悸气短, 津伤口渴, 内热消渴等症^[1]。临床上常用于治疗胃溃疡等消化系统疾病。现代药理研究表明, 党参对胃溃疡模型大鼠胃黏膜损伤有保护作用。中药经超微粉碎后可提高其生物利用度、增加有效成分的溶出, 并且在达到相同药效的情况下可减小用药剂量^[2]。课题组前期研究发现, 将党参制成超微粉后, 其有效成分党参炔苷与多糖的体外溶出速率明显增加^[3], 药动学试验结果显示, 党参经超微

粉碎后可促进其主要成分党参炔苷在大鼠体内的吸收, 提高生物利用度^[4]。本实验通过研究党参超微粉对大鼠胃黏膜损伤型胃溃疡的疗效, 探讨超微粉碎对党参药效的影响。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 SD 大鼠, ♂, 体质量 200~250 g, 甘肃中医药大学实验动物中心提供, 动物生产许可证号: SCXK(甘)2011-0001, 饲养于甘肃中医药大学 SPF 级动物实验室, 按照甘肃中医药大学实验动物使用规范要求进行标准化饲养和试验操作。

1.2 药材与试剂

党参药材采集于甘肃渭源县农贸市场, 经甘肃中医药大学附属医院杨锡仓主任中药师鉴定为桔

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(145RJZA155); 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室开放基金项目(ZDSYS-KJ-2016-005)

作者简介: 靳子明, 男, 主任中药师 Tel: (0931)8635269 E-mail: jinziming110@sina.com *通信作者: 窦霞, 女, 硕士, 副主任中药师 Tel: (0931)8639269 E-mail: doux125@126.com

梗科植物党参 *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf. 的根, 标本号: 201406805, 馆藏地址在甘肃中医药大学附属医院三号库。党参超微粉自制, 经扫描电镜检测其粒径为 5~10 μm , 呈正态分布。前列腺素 6-keto-PGF1 α 、胃泌素(gastrin, Gas)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)酶联免疫试剂盒均由上海瑞齐生物科技有限公司提供, 批号分别为 SBJ160609, SBJ160612, SBJ160611。奥美拉唑(浙江亚太药业股份有限公司, 批号: 8150505, 规格: 每粒 20 mg); 乙酸(天津市天河东区红岩试剂厂, 批号: 20110415); 水合氯醛(青岛宇龙海藻有限公司, 批号: 20120801); 生理盐水(四川科伦药业股份有限公司, 批号: 20150707)。

2 方法

2.1 造模方法

从 50 只大鼠中随机抽取 10 只作为假手术组, 其余动物按醋酸浸渍法造模^[5]。大鼠于术前 24 h 禁食, 用 10%水合氯醛按每只 3 mL·kg⁻¹ 剂量对大鼠腹腔注射麻醉, 待失去意识后, 打开腹腔暴露出胃, 在胃前壁近幽门处用浸有冰醋酸的圆形滤纸接触 2 次(注意避开血管), 每次 30 s, 用棉签吸干多余冰醋酸, 生理盐水冲洗后缝合切口。假手术组同以上操作, 用生理盐水代替冰醋酸浸湿滤纸接触 2 次, 缝合切口。手术过程按无菌操作。

2.2 党参超微粉与普通粉的制法^[3]

超微粉: 称取党参药材 1 000 g, 先普通粉碎成约 65 目的粗粉, 再用超微粉碎机粉碎 40 min, 经扫描电镜检测粒径符合超微粉的要求, 即可。普通粉: 取党参药材 1 000 g, 普通粉碎, 样品能够通过 80 目筛, 即可。

2.3 动物分组及给药

在造模术后第 2 天, 将造模成功的 40 只大鼠按照随机区组法随机分组为模型组、党参普通粉组、党参超微粉组、奥美拉唑组, 每组 10 只。党参普通粉组和党参超微粉组分别按 4 g·kg⁻¹ 的剂量灌服混悬液^[6], 奥美拉唑组按 1 g·kg⁻¹ 的剂量灌服奥美拉唑水溶液, 假手术组、胃溃疡模型组灌胃等容积的生理盐水, 每日 1 次, 给药 10 d。

2.4 检测指标及方法

最后一次灌胃给药后大鼠禁食、自由饮水, 24 h 后, 用 10%水合氯醛腹腔麻醉(3 mL·kg⁻¹)。腹主动脉采血, 备用。取出胃, 沿胃大弯剪开, 生理盐水将胃黏膜冲洗干净, 冰生理盐水漂洗胃内

内容物, 把胃黏膜展平于平板上, 滤纸吸干, 肉眼观察胃前壁近幽门的冰醋酸腐蚀处大体形态, 用游标卡尺测量溃疡面积, 计算溃疡抑制率。溃疡面积(mm²)=长×宽; 溃疡抑制率=[(模型组平均溃疡面积-治疗组平均溃疡面积)/模型组平均溃疡面积]×100%。采用放射免疫法检测血清中的 Gas 及血浆中 6-keto-PGF1 α 的含量, 用酶联免疫法测血清中 EGF 的含量。

3 结果

3.1 各组大鼠胃黏膜观察结果

模型组大鼠的胃黏膜出现椭圆形溃疡面, 黏膜下层水肿、有渗出液及坏死物, 部分胃黏膜腺体脱落。各治疗组溃疡面积较小, 水肿程度较轻, 渗出液及坏死物较少, 党参超微粉组比普通粉组溃疡面积小, 水肿程度更轻, 坏死组织明显减少。假手术组大鼠胃黏膜未出现溃疡面。

3.2 各组大鼠溃疡指数

除假手术组动物外, 其余各组动物胃黏膜腺胃部均可见条索状出血损伤, 说明胃黏膜损伤模型制备成功。党参普通粉及超微粉组溃疡面积均低于模型组, 差异具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 而党参超微粉组明显低于普通粉组($P<0.05$), 接近奥美拉唑组。结果见表 1。

表 1 党参超微粉及普通粉对大鼠溃疡指数的影响($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Effect of ultramicro-powder and powder of *Codonopsis Radix* on gastric ulcer index($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	溃疡面积/mm ²	溃疡抑制率/%
假手术组	-	-	-
模型组	-	27.12±3.02	
普通粉组	4	19.30±3.45 ¹⁾	28.8
超微粉组	4	15.04±4.55 ²⁾³⁾	44.5
奥美拉唑组	1	14.58±5.18 ²⁾³⁾	46.2

注: 与模型组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与普通粉组比较, ³⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with model group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with powder group, ³⁾ $P<0.05$.

3.3 大鼠血清 Gas、EGF 和血浆 6-keto-PGF1 α 含量的比较

党参普通粉及超微粉组 Gas 均明显低于模型组($P<0.01$), 党参超微粉组的 Gas 明显低于普通粉组($P<0.05$); 党参普通粉及超微粉组 6-keto-PGF1 α 、EGF 均明显高于模型组($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 且党参超微粉组明显高于普通粉组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见表 2。

表2 大鼠血清 Gas、EGF 和血浆 6-keto-PGF1 α 含量比较 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Effect of ultramicro-powder and powder on the concentration of Gas, EGF and 6-keto-PGF1 α ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	Gas/ ng·mL ⁻¹	EGF/ ng·mL ⁻¹	6-keto-PGF1 α / ng·mL ⁻¹
假手术组	-	4.83 \pm 3.20	65.33 \pm 17.44	32.25 \pm 10.21 ¹⁾
模型组	-	18.35 \pm 1.74	30.25 \pm 10.25	25.53 \pm 15.62
普通粉组	4	11.05 \pm 2.48 ²⁾	37.69 \pm 7.04 ¹⁾	30.34 \pm 18.27 ¹⁾
超微粉组	4	9.27 \pm 3.22 ²⁾³⁾	51.42 \pm 21.40 ²⁾⁴⁾	38.45 \pm 11.12 ²⁾³⁾
奥美拉唑组	1	6.28 \pm 2.03 ²⁾⁴⁾	62.38 \pm 12.52 ²⁾⁴⁾	35.05 \pm 17.81 ²⁾³⁾

注:与模型组比较,¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与普通粉组比较,³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ 。

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

3 讨论

党参能够健脾和胃,现代临床将其用于胃溃疡等脾胃病的治疗,刘良等^[7]经多次药理实验研究发现党参及其提取物具有抗胃黏膜损伤作用,从而达到对胃溃疡的疗效。党参经超微粉碎后,细胞基本已经破壁,其有效成分直接释放出来,起效迅速。

胃溃疡修复愈合是多种细胞生长因子和细胞外基质互相作用的复杂过程。Gas 由胃窦黏膜的 G 细胞合成分泌,参与胃溃疡的发生与愈合。胃溃疡患者血清 Gas 明显高于健康对照者^[5,8]。Gas 可促使壁细胞分泌胃酸,使胃酸分泌过量,从而导致胃溃疡的发生。本实验显示,经党参超微粉和普通粉治疗后的大鼠血清 Gas 含量明显降低,这可能是抑制了胃窦 G 细胞分泌 Gas,从而减少胃酸的分泌,起到抗胃溃疡的治疗作用,且超微粉组大鼠血清的 Gas 明显低于普通粉组。

前列腺素(prostaglandin, PG)是公认的胃黏膜防御修复因子,可增加胃黏膜黏液分泌、促进表面活性磷脂的释放及清除氧自由基等多种机制来保护胃黏膜^[9],它还可以通过保护血管结构的完整和维持正常血液供应,增加胃黏膜血流量,从而减轻和防止酒精、强酸、强碱等对胃黏膜造成的急性损伤^[10]。PG 在消化系统广泛分布,主要为 PGE2 和 PGI2,由于 PGE2 和 PGI2 不稳定,所以一般动物实验测定 6-keto-PGF1 α 浓度代表 PGE2 和 PGI2 含量。EGF 能够刺激胃肠黏膜上皮中 DNA 和蛋白质合成、促进上皮细胞增生、改善胃黏膜血循环和增强黏膜屏障,抑制胃酸分泌,在保持黏膜完整和损伤修复过程中发挥着重要作用^[11]。通过升高消化性溃疡患者血清 EGF 水平,可有效

促进溃疡愈合^[12-13]。本实验研究发现,党参普通粉及超微粉组 6-keto-PGF1 α 、EGF 均明显高于模型组,且超微粉组明显高于普通粉组。

本实验结果显示,党参超微粉具有明显的抗胃黏膜损伤作用,其对胃溃疡的抑制率比普通粉高 54%,这种作用的产生应该是超微粉中的有效成分得到了最大的溶出,快速发挥作用,提高了 PG 的含量,抑制 Gas 的泌酸作用,刺激胃黏膜合成释放 EGF,从而发挥其保护胃黏膜的作用,加速溃疡愈合。

REFERENCES

- [1] 中国药典.一部[S]. 2015: 281.
- [2] LIU Y, CUI J M, LI H B, et al. Effect of ultra-fine powder of *Bletilla striata* on experimental gastric ulcer in rats [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2008, 39(3): 397-400.
- [3] 窦霞. 甘肃党参超微粉的制备及其质量标准研究[D]. 南京中医药大学, 2014.
- [4] DOU X, JIN Z M, ZHEN X L. Comparative pharmacokinetics of ultramicro-powder and fine powder of *Radix Codonopsis* in rats [J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2016, 36(20): 23-26.
- [5] YU W T, YANG M X, FANG C Y. Influence of *Weiyuan Yin* on the expression of ulcer tissue growth factor in gastric ulcer model rats [J]. *J Tradit Chin Med*(中医杂志), 2015, 56(1): 63-67.
- [6] CHEN S F, HE L, ZHOU Z, et al. Effects of *Codonopsis Pilosula* on gastrin and somatostatin of gastroduodenal mucosa in rabbits [J]. *J China Med Univ*(中国医科大学学报), 2002, 31(3): 164-165.
- [7] 刘良, 王建华, 侯宁. 党参及其有效成分抗胃黏膜损伤作用与机制研究 I. 党参煎剂抗胃黏膜损伤作用观察[J]. *中药药理与临床*, 1989, 5(2): 11-14.
- [8] BAI X W, QU Y, JIANG N, et al. Effects of *Xiaoyong Kuidekang* on expressions of GAS and MTL in rat ulcer model [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2013, 19(8): 188-190.
- [9] 郑芝田. 消化性溃疡病[M]. 北京人民卫生出版社, 1998: 293-301.
- [10] 李冀, 柴剑波, 赵伟国. 吴茱萸汤对醋酸涂抹型胃溃疡大鼠溃疡指数及血浆 6-Keto-PGF1 α 含量的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2008, 35(2): 179-180.
- [11] JIANG D L, YAN S J. Epidermal growth factor and gastrointestinal diseases [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*(胃肠病学和肝病学杂志), 2010, 19(3): 278-279.
- [12] HE L, XU B H, JIN J, et al. Clinical research on *Kangwei Yukui* decoction II in the treatment of old people ulcer [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*(辽宁中医杂志), 2012, 39(6): 1092-1094.
- [13] CHEN J, DAI E Q. Clinical observation on *Shengyang Yiwei* Decoction for deficiency of spleen and stomach of chronic atrophic gastritis [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2016, 33(8): 1056-1059.

收稿日期: 2016-11-04

(本文责编: 蔡珊珊)