

曲昔派特对大鼠乙酸型慢性胃溃疡调节作用的研究

李梦冉¹, 沙红², 李泽乾¹, 武春晓¹, 刘小幸¹, 周程艳^{1*} (1.河北大学药学院, 河北省药物质量分析控制重点实验室, 河北 保定 071002; 2.滕州中等职业教育中心, 山东 枣庄 277500)

摘要: 目的 研究曲昔派特(troxipide, PT)对乙酸型胃溃疡的治疗效果, 并探讨其作用机制。方法 采用乙酸灌胃法制备大鼠胃溃疡模型, 将造模成功的大鼠随机分为模型组, 雷尼替丁阳性组, PT 高、低剂量组, 每组 10 只, 另取 10 只健康大鼠作为空白对照组。造模 14 d 后, 连续给药 7 d 处死所有大鼠, 测量溃疡面积, 计算溃疡指数与抑制率; HE 染色进行组织病理形态学观察, 检测胃组织中 IL-1、IL-6、NF- κ B、TNF- α 、PGE2、MDA、SOD 活性和氧自由基的相对含量, 以及胃组织中 EGF、VEGF、TNF- α 、NF- κ B mRNA 的表达。结果 与模型组比较, 各给药组均能明显改善溃疡面积和溃疡指数($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 胃组织病理变化有不同程度的改善; 胃组织中 IL-1、IL-6、NF- κ B、TNF- α 、PGE2、MDA、黏膜氧自由基的相对含量明显降低, SOD 的水平明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 以及胃组织中 EGF、VEGF、TNF- α 、NF- κ B mRNA 的表达水平明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论 PT 治疗胃溃疡效果较好, 其作用机制可能与促进胃溃疡大鼠胃肠黏膜血管新生、上皮和边缘表皮细胞增生分化, 并消除炎症因子等作用有关。

关键词: 曲昔派特; 胃溃疡; 乙酸; 大鼠

中图分类号: R965.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)24-3028-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.24.005

引用本文: 李梦冉, 沙红, 李泽乾, 等. 曲昔派特对大鼠乙酸型慢性胃溃疡调节作用的研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(24): 3028-3033.

Study on Regulation Effect of Troxipide on Gastric Ulcer Induced by Acetic Acid in Rats

LI Mengran¹, SHA Hong², LI Zeqian¹, WU Chunxiao¹, LIU Xiaoxing¹, ZHOU Chengyan^{1*} (1.College of Pharmaceutical Science, Hebei University, Key Laboratory of Pharmaceutical Quality Control of Hebei Province, Baoding 071002, China; 2.Tengzhou Vocational Education Centre, Zaozhuang 277500, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the efficacy and mechanism of troxipide on treatment of chronic gastric ulcer induced by acetic acid. **METHODS** Using chronic acetic acid to establish gastric ulcer model, the successful model of the rats were randomly divided into model group, ranitidine group, high dose and low dose group of troxipide. Each group had 10 rats, another 10 healthy rats were set as a blank control group. After 14 d of model, the drugs were given to rats daily for 7 d by intragastric administration and then executed. The ulcer area of rats in each group were measured, the ulcer index and inhibition rate were calculated. Histopathological morphology was observed by HE, the levels of IL-1, IL-6, NF- κ B, TNF- α , PGE2, MDA, SOD activity and the relative content of oxygen free radicals were detected in gastric tissue. The mRNA expression of EGF, VEGF, TNF- α , NF- κ B in gastric tissue were examined. **RESULTS** Compared with the model group, ulcer area and ulcer index were significantly improved($P<0.05$ or $P<0.01$). The pathological changes of gastric tissue were improved in different degree; the levels of IL-1, IL-6, NF- κ B, TNF- α , PGE2, MDA activity and the relative content of oxygen free radicals in gastric tissue reduced significantly, and SOD was significantly increased($P<0.05$ or $P<0.01$); the mRNA levels of EGF, VEGF, TNF- α and NF- κ B in gastric tissue were significantly improved($P<0.05$ or $P<0.01$). **CONCLUSION** PT has an effectively effect on gastric ulcer, and its mechanism may be related to promoting the proliferation and differentiation of angiogenesis, epithelial and marginal epidermal cells in the gastrointestinal mucosa of gastric ulcer rats, and the role of eliminating inflammatory factors.

KEYWORDS: troxipide; gastric ulcer; ethanoic acid; rat

近年来随着人们生活习惯的改变等因素, 胃溃疡(gastric ulcer, GU)的发病率逐年上升, 严重影响人们的生活质量^[1], 是目前医学研究的热点之一。GU 是发生于贲门与幽门之间的炎性坏死性病

变, 是消化系统常见疾病、多发病, 其典型表现为饥饿不适、饱胀嗝气、泛酸, 严重时可见黑便与呕血, 病程较长, 易反复, 有明显季节性, 从新生儿到老人, 患者覆盖面极广^[2]。该病若得不到

基金项目: 保定市科学技术研究与发展指导计划(18ZF121)

作者简介: 李梦冉, 女, 硕士生 Tel: 18832287957 E-mail: 18832287957@163.com
18633322593 E-mail: 893927534@qq.com

*通信作者: 周程艳, 女, 副教授, 硕士 Tel:

及时治疗,病情将会迁延并进一步发展,可导致患者出现胃穿孔、出血等症状,甚至产生恶性病变等严重的并发症,危及患者生命^[3]。

曲昔派特胶囊(troxipide, PT)具有良好的抑制胃酸的作用,在临床上有一定的应用,但目前国内外对其治疗 GU 的具体作用机制的研究较少,需要系统深入的研究。乙酸诱导大鼠 GU 是对 GU 研究的经典模型之一,因其与人 GU 的病理特征相似、成模率高、成本低,在 GU 的研究中广泛应用^[4]。因此,本研究拟采用乙酸刺激大鼠胃黏膜诱导 GU 的动物模型^[4],对 PT 治疗 GU 的作用进行系统的研究,以期对 GU 的临床治疗提供参考依据^[5-6]。

1 仪器与材料

1.1 仪器与试剂

MICROM HM 325 scientific 型手动轮转式石蜡切片机、HistoStar 石蜡包埋机(美国赛默飞); ZEISS Primo Start 型显微镜(德国蔡司); MB-530 酶标仪(深圳汇松科技发展有限公司); BSA2245 型万分之一电子分析天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司); ABI7500 型荧光定量 PCR 仪(美国应用生物系统公司); BioPhotometer 型生物分光光度计(德国艾本德); QL-902 型涡旋振荡仪(海门市其林贝尔仪器制造有限公司)。

白细胞介素-1(IL-1,批号:20171027)、白细胞介素-6(IL-6,批号:20180104)、核转录因子(NF- κ B,批号:20171027)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α ,批号:20180104)、前列腺素 E2(PGE2,批号:20180106)酶联免疫检测试剂盒均由江苏酶标生物科技有限公司生产;超氧化物歧化酶生化试剂检测试剂盒(SOD,批号:20170925)、丙二醛(MDA,批号:20171012)以及氧自由基活性检测试剂盒(批号:20171015)均购自南京建成生物工程研究所;Trizol(英杰公司,批号:15596-026);TIANScrip RT Kit(批号:KR104-02)、SuperReal PreMix Plus(批号:FP205)均购自天根生物科技有限公司;PT(北大医药股份有限公司,批号:20050649);雷尼替丁(ranitidine, LR,石药集团欧意药业有限公司,批号:13021317);乙酸(天津市福晨化学试剂厂,批号:20160908)。

1.2 动物

SPF 级 SD 大鼠 70 只,♀♂各半,体质量(200±20)g,由北京维通利华生物技术有限公司提

供,实验动物许可证号:SCXK(京)2016-0002。

2 方法

2.1 药液配制

PT 用蒸馏水分别配制成低、高浓度(2, 4 mg·mL⁻¹)的溶液备用。LR 用蒸馏水配成 3 mg·mL⁻¹的溶液备用。乙酸用蒸馏水稀释分别配置成 5%和 10%乙酸溶液备用。

2.2 造模

70 只 SD 大鼠适应性饲养 1 周,随机分为空白对照组($n=20$)和造模组($n=50$)。造模组大鼠按照 3 mL·kg⁻¹的剂量,首次用 10%的乙酸溶液空腹灌胃,之后每 48 h 用 5%的乙酸溶液灌胃,空白对照组大鼠灌胃等体积的生理盐水。灌胃前 12 h 禁食不禁水,连续灌胃 7 次。随机抽取空白对照组和造模组大鼠各 10 只处死,进行病理检查,根据胃的病理结果判断造模是否成功。

2.3 分组及给药

将造模成功的大鼠随机分为模型组、LR 阳性组、PT 高剂量组和 PT 低剂量组,每组 10 只。PT 高、低剂量组分别每天按剂量 40, 20 mg·kg⁻¹ PT 溶液灌胃给药,LR 阳性组每天灌胃 LR 溶液 30 mg·kg⁻¹,空白对照组和模型组每天灌服等容量的生理盐水,每天 1 次,连续 7 d,每周称 2 次质量,根据体质量调节给药体积。给药期间大鼠正常摄食饮水,同时除空白对照组外,其他各组每 48 h 用 5%的乙酸溶液灌胃。

2.4 标本采集

末次给药后全部大鼠禁食不禁水 24 h,以 10%水合氯醛 3 mL·kg⁻¹麻醉后腹主动脉取血,静置后 3 000 r·min⁻¹离心 15 min,取上层血清进行相关指标检测;分离胃组织,生理盐水中洗净,剖开胃部观察形态,并将部分胃固定于中性甲醛溶液中,用于病理组织学检查,剩余的胃组织置于-80℃冰箱保存备用。

2.5 指标检测

2.5.1 溃疡面积、溃疡指数与抑制率 将胃摘出,沿胃大弯剪开,冲洗展开,观察胃黏膜溃疡情况,用游标卡尺测量溃疡的横径和纵径,两者乘积即为溃疡面积(mm²),见公式(1)。计算整个胃组织的总溃疡面积,计算溃疡抑制率(%),见公式(2)。同时以各组大鼠溃疡点数之和的均值作为溃疡指数(愈合记 0 分,表浅性黏膜糜烂记 1 分,深陷性溃

疡或透壁性坏死记 2 分, 穿孔或穿透性溃疡记 3 分)^[7]。

溃疡面积(mm²)=溃疡最大长径×垂直于最大长径的最大宽径 (1)

溃疡抑制率(%)=(模型组溃疡面积-给药各组溃疡面积)/模型组溃疡面积×100% (2)

2.5.2 生化指标检测 取胃组织, 加入 10 倍量 PBS 溶液进行研磨, 将匀浆液置于离心机中, 在 3 500 r·min⁻¹、4 ℃条件下离心 15 min, 吸取上清液, 采用全自动酶标仪, 按照生化试剂盒说明书, 检测胃组织中 SOD、MDA 和活性氧自由基的水平, 以及 ELISA 试剂盒检测 IL-1、IL-6、NF-κB、TNF-α 和 PGE2 水平。

2.5.3 病理检查 将胃标本浸泡于 4%甲醛溶液中进行固定, 沿大鼠胃大弯自前胃至幽门取宽约 0.5 cm 的全层胃壁, 常规脱水, 石蜡包埋, 制成 4 μm 切片, 按 HE 染色步骤进行染色后, 在光镜下观察胃组织切片的病理形态变化。根据 Sydney 分类法进行病理分级, 并结合 Rauws 评分法评价胃黏膜损伤的严重程度^[8], GU 病理主要分为 4 级, ①级为 0 分, ②级为 1 分, ③级为 2 分, ④级为 3 分: ①固有层炎性浸润密度(0~2); ②固有层多形核白细胞密度(0~3); ③上皮内多形核白细胞密度(0~3); ④浅表糜烂(0~2); 其中 0 代表无为 0 分, 1 代表轻度为 1 分, 2 代表中度为 2 分, 3 代表重度为 3 分。

2.5.4 实时荧光定量 PCR 法检测胃组织中 EGF、VEGF、TNF-α 和 NF-κB mRNA 的表达 Trizol 提取胃组织样本中总 RNA, 测定含量并计算浓度; 按照试剂盒说明书进行反转录合成 cDNA, 将得到的 cDNA 产物用于 PCR 反应或于 -20 ℃冰箱保存备用。PCR 采用 20 μL 的反应体系, 取 2 μL cDNA、上下游引物各 0.6 μL、2×SuperReal PreMix Plus 10 μL, 50×ROX Reference Dye II 0.4 μL, RNase Free ddH₂O 至 20 μL。反应程序设置如下: 95 ℃ 15 min, 然后 95 ℃ 10 s, 58 ℃ 30 s, 72 ℃ 30 s, 运行 40 个循环。用荧光定量 PCR 仪, 测定样本 CT 值后, 采用 2^{-ΔΔCT}法进行数据的相对定量分析。引物由生工生物工程(上海)股份有限公司设计并合成, 以大鼠 β-actin 作为内参基因, 引物序列及产物大小见表 1。

2.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 各组数据

采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

表 1 引物序列及产物大小

Tab. 1 Primer sequence and product size

基因	引物序列	产物大小/bp
EGF	F-CTGTGTCATTGGCTATATTGG R-CGAGTCCTGTAGTAGTAAGTC	174
VEGF	F-CTGCTGTACCTCCACCAT R-GACGGCTTGAAGATATACTCT	182
TNF-α	F-AAGCATGATCCGAGATGTG R-CCGAAGTTCAGTAGACAGAA	150
NF-κB	F-AGCCATCATCCACCTTCA R-CCTCCACCACATCTTCTCT	152
β-actin	F-GTAAAGACCTCTATGCCAACA R-TCGTCCTCATGCTACTCAGG	227

3 结果

3.1 PT 对 GU 大鼠胃组织的溃疡面积、溃疡指数与抑制率的影响

模型组大鼠溃疡面积和溃疡指数较空白对照组显著升高(*P*<0.01); 与模型组相比, 经 PT 干预治疗后, 各组大鼠溃疡面积、溃疡指数显著降低(*P*<0.05 或 *P*<0.01), 溃疡抑制率增加, 且 PT 高剂量组优于 PT 低剂量组。结果见表 2。

表 2 曲昔派特对 GU 大鼠胃组织的溃疡指数与抑制率的影响 ($\bar{x} \pm s$, *n*=10)

Tab. 2 Effect of troxipide on gastric ulcer index and inhibition rate in gastric tissue of GU rats ($\bar{x} \pm s$, *n*=10)

组别	溃疡面积/mm ²	溃疡指数	溃疡抑制率/%
空白对照组	0	0	100.00
模型组	10.86±1.66 ¹⁾	2.33±0.39 ¹⁾	0
雷尼替丁阳性组	2.31±0.30 ³⁾	1.21±0.10 ³⁾	78.73
曲昔派特高剂量组	2.53±0.21 ³⁾	1.26±0.24 ³⁾	76.70
曲昔派特低剂量组	5.22±0.32 ²⁾	2.02±0.52 ²⁾	70.35

注: 与空白对照组比较 ¹⁾*P*<0.01; 与模型组比较, ²⁾*P*<0.05, ³⁾*P*<0.01。
Note: Compared with blank control group, ¹⁾*P*<0.01; compared with model group, ²⁾*P*<0.05, ³⁾*P*<0.01。

3.2 PT 对 GU 大鼠胃组织中 IL-1、IL-6、NF-κB、TNF-α、PEG2、MDA、SOD 水平以及氧自由基含量的影响

模型组大鼠胃组织中 SOD 水平较空白对照组显著降低(*P*<0.01), 而 IL-1、IL-6、NF-κB、TNF-α、PGE2、MDA 的水平以及氧自由基相对含量较空白对照组均显著升高(*P*<0.01); 经 PT 干预治疗后, 各组大鼠胃组织中 SOD 水平较模型组显著升高(*P*<0.05 或 *P*<0.01), 而 IL-1、IL-6、NF-κB、TNF-α、PGE2、MDA 以及氧自由基相对含量较模型组均显著降低(*P*<0.05 或 *P*<0.01), 且 PT 高剂量组效果优于 PT 低剂量组。结果见表 3~4。

表 3 曲昔派特对 GU 大鼠胃黏膜 IL-1、IL-6、NF-κB、TNF-α 水平的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab. 3 Effect of troxipide on the levels of IL-1, IL-6, NF-κB and TNF-α in gastric mucosa of GU rats($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	IL-1/pg·mL ⁻¹	IL-6/pg·mL ⁻¹	NF-κB/ng·L ⁻¹	TNF-α/pg·mL ⁻¹
空白对照组	28.82±2.72	23.77±2.92	644.07±27.66	33.39±4.30
模型组	52.61±6.34 ¹⁾	60.29±5.89 ¹⁾	813.33±66.97 ¹⁾	66.29±6.24 ¹⁾
雷尼替丁阳性组	38.52±3.75 ³⁾	33.56±4.39 ³⁾	676.08±53.57 ³⁾	36.53±5.12 ³⁾
曲昔派特高剂量组	38.71±3.60 ³⁾	37.71±4.44 ³⁾	681.25±29.47 ³⁾	38.41±2.64 ³⁾
曲昔派特低剂量组	44.44±3.59 ²⁾	49.53±5.49 ²⁾	770.60±29.55 ²⁾	48.95±4.75 ³⁾

注：与空白对照组比较 ¹⁾P<0.01；与模型组比较，²⁾P<0.05，³⁾P<0.01。

Note: Compared with blank control group, ¹⁾P<0.01; compared with model group, ²⁾P<0.05, ³⁾P<0.01.

表 4 曲昔派特对 GU 大鼠胃黏膜 PGE2、MDA、SOD 水平以及氧自由基含量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab. 4 Effect of troxipide on the levels of PEG2, MDA, SOD and contents of oxygen free radicals in gastric mucosa of GU rats($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	PGE2/μg·mg ⁻¹	MDA/nmol·mg ⁻¹	SOD 活性/NU·mg ⁻¹	胃黏膜氧自由基的相对含量(S 峰高度)
空白对照组	18.51±3.00	25.45±3.35	163.55±21.82	2.06±0.30
模型组	29.53±3.02 ¹⁾	50.44±6.11 ¹⁾	101.84±12.01 ¹⁾	5.63±0.71 ¹⁾
雷尼替丁阳性组	21.62±2.42 ²⁾	35.46±5.78 ³⁾	126.93±16.80 ²⁾	3.66±0.32 ²⁾
曲昔派特高剂量组	20.43±2.67 ³⁾	36.41±5.07 ³⁾	150.66±20.99 ³⁾	2.25±0.33 ³⁾
曲昔派特低剂量组	27.36±2.88 ²⁾	37.68±4.69 ³⁾	130.50±14.11 ²⁾	3.28±0.39 ²⁾

注：与空白对照组比较 ¹⁾P<0.01；与模型组比较，²⁾P<0.05，³⁾P<0.01。

Note: Compared with blank control group, ¹⁾P<0.01; compared with model group, ²⁾P<0.05, ³⁾P<0.01.

3.3 PT 对 GU 大鼠胃组织病理学的影响

空白对照组大鼠胃黏膜结构较完整，胃黏膜细胞排列整齐，无炎性细胞浸润等现象；模型组大鼠胃黏膜结构紊乱，固有层淋巴细胞和浆细胞浸润、水肿、充血，溃疡处上皮缺损，炎性细胞浸润明显；与模型组相比，LR 和 PT 均能显著促进溃疡处上皮明显修复或基本愈合，黏膜上皮有腺体形成，对胃黏膜具有良好的保护作用，且 PT 高剂量组的治疗效果较 PT 低剂量组好。胃黏膜

损伤评分结果为，空白对照组(0.10±0.05)分，模型组(5.60±0.51)分，LR 阳性组(3.86±0.28)分，PT 高剂量组(3.80±0.34)分，PT 低剂量组(4.30±0.31)分。与空白对照组相比，模型组大鼠胃黏膜损伤评分显著升高(P<0.01)，提示造模成功。与模型组相比，LR 阳性组和 PT 高剂量组、PT 低剂量组大鼠胃黏膜损伤评分均显著降低(P<0.01 或 P<0.05)。胃组织形态及 HE 胃黏膜染色观察结果见图 1。

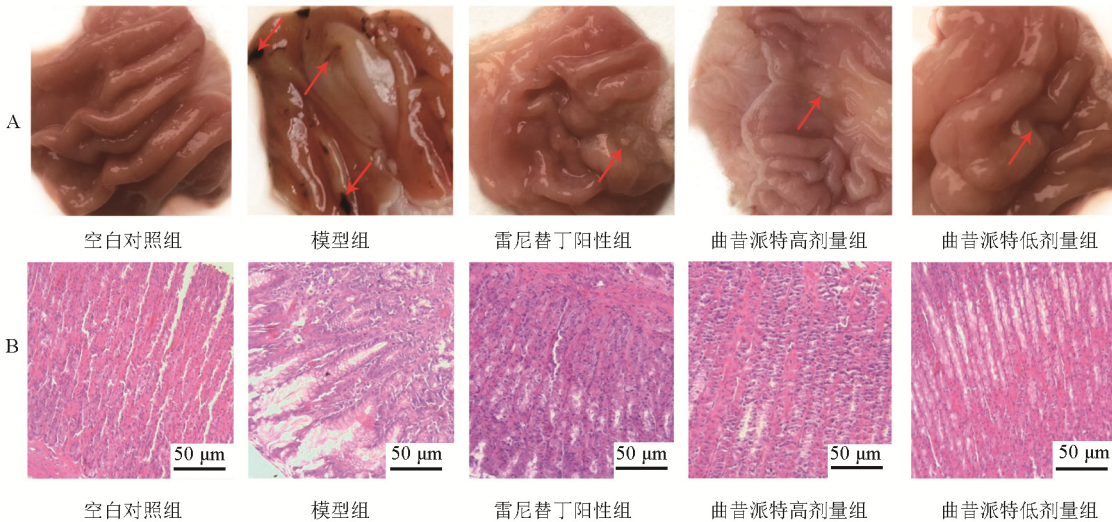


图 1 曲昔派特对 GU 大鼠胃组织形态和病理的影响(HE, 400×)

A-胃组织形态观察；B-胃黏膜 HE 染色观察。箭头所指为溃疡处。

Fig. 1 Effect of troxipide on gastric tissue visual and pathological observation of GU rats(HE, 400×)

A-visual observation of gastric tissue; B-HE staining results of gastric tissue. The scissors point to an ulcer.

3.4 PT 对 GU 大鼠胃组织中 EGF、VEGF、TNF- α 、NF- κ B mRNA 表达的影响

模型组大鼠 EGF 和 VEGF mRNA 的表达水平较空白对照组相比明显降低($P<0.01$), TNF- α 和 NF- κ B mRNA 的表达水平明显升高($P<0.01$); 治疗后, LR 阳性组和 PT 高剂量组、PT 低剂量组的 EGF、VEGF mRNA 的表达水平较模型组均显著升高($P<0.01$ 或 $P<0.05$), 而 TNF- α 、NF- κ B mRNA 的表达水平较模型组均显著降低($P<0.01$), 且 PT 高剂量组的变化较 PT 低剂量组更为显著。结果见图 2。

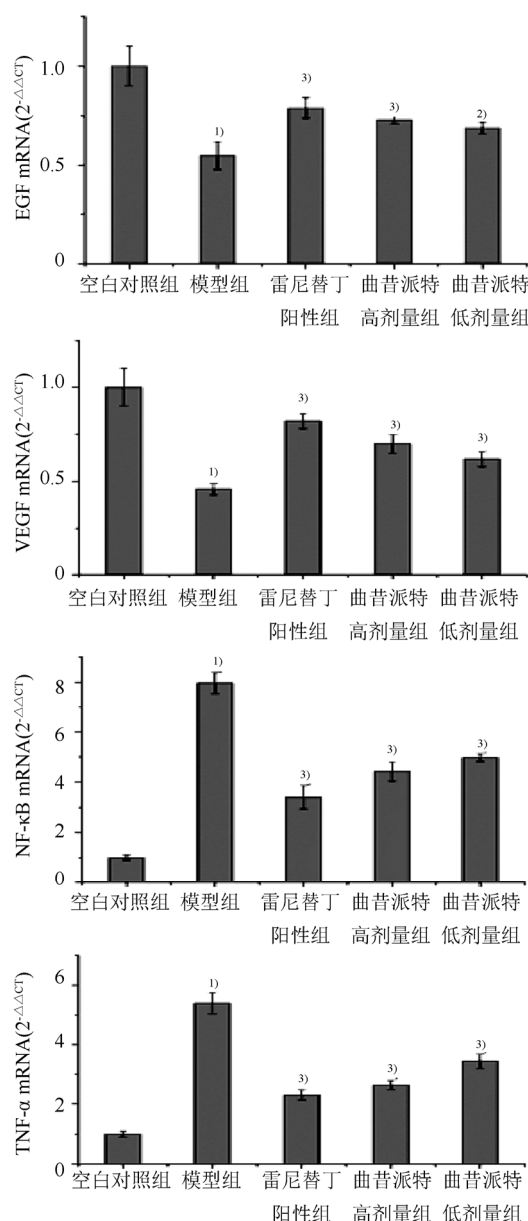


图2 曲昔派特对 GU 大鼠胃黏膜相关基因 mRNA 表达的影响与空白对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 2 Effect of troxipide on relative gene mRNA levels in gastric mucosa of GU rats

Compared with blank control group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with model group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$.

4 讨论

GU 为常见的多发性消化系统疾病, 因其发病机制复杂、治愈后复发率高等特点逐渐引起人们的关注。一般认为体内抗溃疡因素和致溃疡因素的失衡是 GU 发生的主要原因, 见图 3。胃黏膜损伤修复过程是一个多因素参与的复杂过程, 涉及多种细胞、细胞外基质及细胞因子等因素。研究发现胃黏膜炎症反应、血管新生、上皮和边缘表皮细胞增生分化及氧化应激对 GU 发生和治疗起着重要的作用, 故有效抑制炎症反应, 促进血管新生、上皮和边缘表皮细胞增生分化, 降低氧化应激对于改善胃黏膜损伤有重要意义^[9]。因此本研究通过对胃组织中 IL-1、IL-6、NF- κ B 等的检测, 以及氧化应激和胃组织病理观察等, 对 PT 治疗 GU 大鼠的作用机制进行系统深入的分析研究。

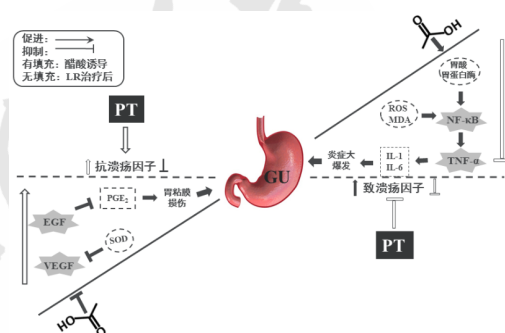


图3 PT 对 GU 保护作用机制

Fig. 3 Protective mechanism of PT on AH

在 GU 的发生发展中, 致溃疡因素如炎症和氧化应激发挥着重要的作用。NF- κ B 是参与炎症反应的一个重要转录因子, 可调控多种炎症因子转录, 进而调节炎症进程, 如 IL-1、IL-6、TNF- α 等重要炎症因子以及一些炎症相关酶类的过度或持续表达, 进而使大量的炎症细胞积聚浸润于炎症部位, 导致持续或放大的炎症反应^[10]。TNF- α 作为早期炎症因子, 可以直接诱导细胞的凋亡, 也可以通过对过氧化物及其他炎症因子的刺激而诱发 GU。而 IL-6 作为炎症细胞因子, 在感染和损伤引起的炎症反应中起着重要的作用。IL-1 可刺激 B 细胞和 T 细胞释放更多的细胞因子, 诱发炎症的发生^[11-12]。而在 GU 中, 体内的氧自由基代谢失衡, 导致体内氧自由基和 MDA 水平明显增加, 进一步刺激了 NF- κ B 的表达, 导致炎症反应的大爆发, 加剧了 GU。本实验结果表明, IL-1、IL-6、NF- κ B、TNF- α 炎症因子和氧自由基 ROS、MDA 氧化应激因子水平的升高, 以及 NF- κ B、TNF- α

的 mRNA 的表达的升高可促进 GU 的发生, 而 PT 对上述指标的异常改变具有良好的调节作用。推测 PT 可降低胃组织中氧自由基、MDA 和 NF- κ B 的表达, 进而减少其他炎症因子(如 IL-1、IL-6、TNF- α)的释放, 从而减轻多种炎症介质的激活效应, 抑制炎症的发生, 起到对胃黏膜的保护作用。胃组织病理结果也显示, PT 可明显减轻 GU 大鼠的炎症细胞浸润、肿胀、破坏等。

在 GU 的愈合过程中, 其抗溃疡因素如 SOD、PGE2、EGF 和 VEGF 发挥着重要作用, 在体内它们相互影响, 协同保护和修复胃黏膜, 从而治疗 GU。当胃黏膜受损时产生大量氧自由基, 抗氧化酶 SOD 的水平降低, 从而引发氧化连锁反应而加速溃疡的形成与发展。PGE2 是公认的胃黏膜修复和保护因子, 可通过清除氧自由基和促进胃黏膜液的分泌、增加胃黏膜局部血流量、刺激胃上皮细胞再生等多种机制来保护胃黏膜^[13]。EGF 能够激活组织和细胞内的 RNA、DNA 以及蛋白质的合成, 维持胃黏膜完整性, 促进胃上皮细胞的增殖分化, 保护胃黏膜免受炎症因子的破坏, 进而修复 GU 损伤^[14-15]。VEGF 是目前已知的最强的促进血管生成的因子^[16], 可增加微血管通透性, 稀释有害物质, 同时刺激胃肠黏膜上皮细胞增殖, 促进血管与腺体生成, 有利于黏膜溃疡修复愈合。本实验中表明, GU 可导致胃组织中 PGE2、EGF 和 VEGF mRNA 的表达水平及 SOD 水平的降低, 使胃黏膜抵抗能力减弱。而给予 PT 治疗后, 能够明显的升高 PGE2、EGF 和 VEGF mRNA 的水平, 提高 SOD 水平, 推测 PT 可促进胃组织中 SOD、PGE2、EGF 和 VEGF 的表达, 起到对胃黏膜的保护作用。

综上所述, PT 具有良好的抗 GU 作用, 其作用机制可能与促进上皮和边缘表皮细胞增生分化、增强胃黏膜血管的新生、消除炎症因子和氧化应激等有关。本实验结果为 PT 对 GU 的保护作用机制进行了初步的探讨, 为其进一步的开发研究提供了科学的依据。

REFERENCES

- [1] SUN Y H, ZHANG C F. The research progress for gastric ulcer [J]. Asia-Pac Trad Med(亚太传统医药), 2014, 10(11): 46-49.
- [2] 林洁. 加味左金汤对胃溃疡大鼠血清 TGF- β_1 、胃内 pH 值及正常小鼠胃排空的影响[J]. 陕西中医, 2013, 34(11): 1561-1562.
- [3] HUANG Y H. Effect of diet nursing on dietary health knowledge and efficacy in patients with gastric ulcer [J]. J Clin Med Pract(实用临床医药杂志), 2016, 20(12): 23-25.
- [4] TONG L G, MEI H, QI M G, et al. Acetic acid type of rat gastric ulcer model and evaluation [J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm(中国民族民间医药), 2017, 26(11): 49-51, 55.
- [5] 郑冬梅. 奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑治疗胃溃疡疗效比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(22): 2461-2463.
- [6] BI Y S, XU J J, LI Y J, et al. Effect of Weide'an tablet on gastric function and the expressions of EGF and EGFR in gastric tissue of model rats with stress-induced gastric injury [J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(25): 3528-3531.
- [7] DEVARAJ V C, ASAD M, PRASAD S. Effect of leaves and fruits of Moringa oleifera on gastric and duodenal ulcers [J]. Pharm Biol, 2007, 45(4): 332-338.
- [8] WANG J, ZHOU Y X, XIE Y B. Effect of decomposed banxia xiexin decoction on repair factors EGF and VEGF in gastric mucosa of rats with gastric ulcer model and its significance of compatibility of both cold and heat [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2015, 33(11): 2700-2702.
- [9] ZHU L G, CAO J, ZHAO H Y, et al. Influences of Kuixiangping Decoction on expressions of VEGF and Flt-1-mRNA in gastric mucosa in rats with gastric ulcer [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med(北京中医药大学学报), 2010, 33(7): 476-479.
- [10] 常旭. 埃索美拉唑对胃溃疡患者血清中 IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2017, 28(2): 209-211.
- [11] YU H, CHAI J B, ZHAO W G, et al. Influence of dahuang huanglian xiexin decoction and lizhong pill on the contents of IL-8, TNF- α in serum of gastric ulcer rats induced by abdominal of injection indomethacin combined with cold or heat syndrome [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2012, 23(2): 382-383.
- [12] HU R Z, CHEN J C, CHEN H B et al. Expressive influence of gastric tissue TNF- α and CGRP in rats with gastric ulcer by LBP [J]. China Mod Doctor(中国现代医师), 2012, 50(13): 6-12.
- [13] JIN Z M, SONG Z R, DOU X. Protective effects of Codonopsis Radix on gastric mucosa in rats with gastric ulcer [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(5): 659-661.
- [14] ZHOU L, FU M C, ZHENG Z A. Changes of serum VEGF, TFF1, PG, EGF and their relationship with pathological process of gastric ulcer [J]. Genom Appl Biol(基因组学与应用生物学), 2017, 36(8): 3278-3284.
- [15] QIN H Z, LI M F, QIU H B, et al. Effects of ethyl acetate parts of *Alpinia galanga* Will. and *Alpinia galanga*(L.) Will on GAS, MOT, EGF, VEGF and 6-keto-PGF1 α contents in gastro-tissue of gastric ulcer rats with cold syndrome [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2018, 33(9): 3886-3889.
- [16] CAO L Y, LI T J, MENG X S, et al. Study on the effect and mechanism of sorbil alkaloid on DEN induced hepatocellular carcinoma in rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(3): 370-374

收稿日期: 2018-12-22

(本文责编: 李艳芳)