

中药治疗胃溃疡的实验研究进展

★ 郭艳 (浙江中医药大学 杭州 310053)

★ 朱曙东 (浙江省中医院 杭州 310006)

摘要:综述近年中药治疗胃溃疡的实验研究,主要是通过加强胃粘膜防御能力和减弱攻击因子侵袭起作用。认为需进一步研究中中药治疗胃溃疡的作用机理及开发新方法以进一步提高临床疗效。

关键词:胃溃疡;中药;实验研究

中图分类号:R 256.3 **文献标识码:**A

胃溃疡是消化系统常见病。属于中医学“胃脘痛”、“嘈杂”、“吐酸”等范畴。多因脾胃虚弱,化源不足,气虚无力运血,血行不畅,脉络淤阻,肉失所养,腐而成疡所致。寒热虚实均可见。西医认为主要是胃粘膜的防御因素和攻击因子的失衡。近年来,国内学者开展了中药治疗胃溃疡的实验研究,显示出传统中药在增强胃粘膜防御能力、提高愈合质量、减少复发等方面的优势,现综述如下:

1 中药对防御修复功能的影响

1.1 加强胃粘液-碳酸氢盐屏障 胃粘液具有保护胃粘膜免受腔内胃酸、胃蛋白酶、微生物、毒物等损害的功能。它与碳酸氢盐一起构成的粘液-碳酸氢盐屏障,是胃粘膜的第一道防线。邓兰琼等^[1]测定柴胡桂枝汤 5 天、30 天再生粘膜表层粘液与模型对照组相比明显增厚($P < 0.01$),得出其可增加再生粘膜表层粘液分泌而改善溃疡愈合质量。

1.2 提高胃粘膜血流改善微循环 胃粘膜良好的血液循环为胃粘膜提供丰富的营养物质,及时去除有害代谢产物。灯盏花素^[2]扩张胃粘膜血管,减少乙酰所致的胃溃疡和溃疡面积($P < 0.05$),使胃溃疡抑制率达 61.1%。通瘀必愈止痛片^[3]可以改善胃粘膜的微循环状态,提高局部供氧和能量代谢,促进溃疡愈合。

1.3 提高愈合期胃泌素含量 研究表明在胃溃疡愈合时期,G 细胞分泌功能活跃,胃泌素水平增高,促进细胞内 DNA、RNA 和蛋白质的合成。半夏泻心汤^[4]使大鼠慢性胃溃疡愈合后期血清中胃泌素含量明显升高($P < 0.01$),而发挥促进溃疡愈合的作用。

1.4 促进表皮生长因子(EGF)及其受体(EGFR)的表达 EGF 及 EGFR 广泛存在于消化道内,可抑制胃酸分泌,促进溃疡瘢痕的再上皮化及腺结构重建。健脾化痰中药^[5]通过 EGFR 介导发挥抗溃疡作用,实验组胃粘膜 EGFR 蛋白表达较模型组增加($P < 0.05$)。健胃愈疡颗粒剂^[6]增加胃溃疡

患者胃粘膜 EGFR 表达水平而提高溃疡愈合质量。

1.5 提高一氧化氮(NO)、前列腺素合成酶(PGE₂)含量 研究表明 NO 有促进肉芽组织中新血管形成,增加溃疡边缘粘膜血流量,带走毒性代谢产物,提高超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低丙二醛(MDA)活性清除氧自由基,促进胃粘液分泌起到胃粘膜保护作用^[7-9]。PGE₂ 是公认的细胞保护因子,具有抑制胃酸分泌,增加胃粘膜粘液及碳酸氢盐分泌和增加粘膜血流的作用。六君子加味方^[10]改善大鼠胃溃疡粘膜愈合的作用机制之一是能显著增高大鼠胃组织 NO 及一氧化氮合成酶(NOS)的含量。丹参饮^[11]提高血清 NO、血浆 PGE₂ 含量来增强胃粘膜防御能力加速溃疡愈合。

1.6 增强碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)表达 溃疡底部肉芽组织主要是在 bFGF 及其受体(bFGFR)的调控下大量增殖。李廷荃^[12]等实验说明丹参通过促进 bFGF 与 bFGFR 在溃疡基底部的表达,使肉芽组织大量增殖,为溃疡愈合提供微血管网及固有膜层的结缔组织,并使粘膜下层组织良好愈合。

1.7 促进热休克蛋白(HSP)生成 HSP 编码合成 HSPs,它有促进细胞内蛋白质的合成,维持细胞的正常形态和功能,对抗有害因素的作用。胃肠乐^[13]可促进胃粘膜组织表达 HSP₇₀、HSP₂₇提高溃疡愈合质量。郭津生等^[14]实验发现胃溃疡基底肉芽组织中的主要组成细胞成纤维细胞、纤维细胞和血管内皮细胞均表达大量 HSP₄₇,提示 HSP₄₇参与了溃疡组织的损伤修复和重建。

1.8 提高降钙素基因相关肽(CGRP)含量 CGRP 是扩血管物质。可改善胃粘膜血流量,抑制胃运动及刺激生长抑素释放。张璐定等^[15]评估了外源性 CGRP 对应激性胃溃疡的保护作用,实验 ACGRP(100Lg/kg)组胃粘膜损伤的抑制率达 68.8%。

2 中药对攻击因子的作用

2.1 减少胃酸分泌,抑制胃蛋白酶活性 “无酸无溃疡”,胃酸过多可造成胃溃疡,同时过多胃酸也不利于溃疡愈合。胃酸和胃蛋白酶直接作用于没有保护的胃粘膜上,则会腐蚀、消化胃粘膜。实验证实关苍术复方颗粒^[16]、神曲胃痛片^[17]抑制胃粘膜损伤,抗溃疡作用与抑制胃酸浓度和胃蛋白酶活性有关。

2.2 降低活动期胃泌素的分泌 胃泌素能促进胃酸和胃蛋白酶原分泌。林寿宁等^[18]研究表明安胃汤免煎剂防治慢性胃溃疡机理为降低血清胃泌素而减少粘膜攻击因子。

2.3 抗自由基损害 氧自由基与多价不饱和脂肪酸结合产生 MDA 等脂质过氧化物,可破坏线粒体和溶酶体膜,造成细胞死亡,形成溃疡。SOD 能有效清除氧自由基,抑制胃粘膜中的脂质过氧化反应。砂仁挥发油^[19]、止血愈疡颗粒^[20]提高组织及血中 SOD 活性,降低组织中 MDA 含量,从而减少清除自由基,促进溃疡形成。

2.4 抑杀幽门螺旋杆菌(HP) Hp 是一种消化道致病菌,其毒株菌体成分中含有空泡毒素(VacA)和细胞毒相关基因 A(CagA),这些细胞毒素是胃溃疡发生过程中的重要病因。实验表明蒲葛舒胃灵^[21]、养阴颗粒^[22]、清胃止痛微丸^[23]可抑制或杀灭 HP,治疗前后差异有显著性($P < 0.01$)。

综上所述,中药治疗胃溃疡途径有:(1)中药汤剂属一种缓冲剂,使胃酸性减弱。(2)中药汤剂是一种混合溶剂系统,包括了混浊液、悬浊液、凝胶等,附着在胃粘膜的表层,充当保护剂^[27]。(3)汤剂中的许多药理活性成分调整胃粘膜的防御修复因素和侵袭因子之间的平衡。(4)中药配伍后产生协调作用,对胃溃疡患者的神经、体液、免疫等进行了全面的调节,充分体现了中医学的整体观念。

研究中所选用的中药多是(1)单味药物:如丹参、灯盏花素。(2)古方:如柴胡桂枝汤、半夏泻心汤。(3)自拟经验方或中成药:如关苍术复方颗粒、止血愈疡颗粒。组成方剂的药物多为补气健脾,清热燥湿,制酸止痛之类。具有益气健脾和胃、清热燥湿解毒、消痈制酸止痛等功效。实验多属辨病施治,难以体现中医学辨证论治的特色。

对于中药药效和药理的研究,证实了中药对胃溃疡的治疗价值是客观肯定的。但由于溃疡愈合是一个多因素参与的复杂过程,因此还不足以全面揭示中药对胃溃疡治疗作用的机理。进一步探讨中药治疗胃溃疡过程中与更多因素(如修复相关基因、细胞外信号蛋白激酶、前列腺素合成酶环氧合酶)的关系,变换中药使用方法(如外敷法、局部注射)和配合其它治疗(如激光照射、针灸)都将是今后研究的方向和创新点。

参考文献

- [1] 邓兰琼,王荣荣. 柴胡桂枝汤对乙酸胃溃疡大鼠再生粘膜的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2005, 13(4): 243~244
- [2] 林宇,王勇,孟文芳,等. 灯盏花素对乙酸所致胃溃疡的保护作用[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2001, 22(1): 1
- [3] 程丑夫,谭圣娥,黄柳向,等. 疡必愈止痛片对大鼠实验性胃溃疡作用的研究及机制探讨[J]. 中国中医药科技, 2001, 8(2): 108~109
- [4] 赵琰,李宇航,王庆国,等. 半夏泻心汤不同性味拆方对胃溃疡大鼠血清胃泌素的影响[J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(10): 45~47
- [5] 刘建平,胡冬菊,宗全和,等. 健脾化痰中药对大鼠胃溃疡愈合质量的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(7): 635~637
- [6] 张炜宁,张烨,李家邦. 健胃愈疡颗粒剂对胃溃疡患者胃粘膜表皮生长因子受体表达的影响[J]. 中西医结合学报, 2004, 2(1): 24~26
- [7] MaL, Wallace JL. Endothelial nitric oxide synthase modulates gastric ulcer healing in rats[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2000, 279(2): G341~G346
- [8] Konturek PC. Nitric oxide releasing aspirin protects the gastric mucosa against stress and promotes healing of stress-induced[J]. Digestion, 2002, 66(3): 160~172
- [9] MaL, del soldate P, Wallace JL. Divergent effects of new cyclooxygenase inhibitors on gastric ulcer healing: Shifting the angiogenic balance[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(20): 13 243~13 247
- [10] 张学智,李超波,梁文郁,等. 六君子加减方对胃溃疡大鼠胃粘膜血管活性物质的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(2): 108~109
- [11] 柳丽,张洪泉. 丹参饮对胃溃疡大鼠部分粘膜防御因子的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2005, 16(1): 35~38
- [12] 李廷茎,马贵同,赵晋明. 丹参对大鼠胃溃疡愈合过程中碱性成纤维细胞生长因子及其受体表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(12): 51~53
- [13] 潘华峰,赵霞,赵自明,等. 胃肠乐对乙酸慢性胃溃疡大鼠 HSP70、HSP27 表达及溃疡愈合质量的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 12(2): 1~4
- [14] 郭津生,王吉耀,纪元,等. 热休克蛋白 47 在人肝癌瘤周组织和大鼠胃溃疡组织中的表达和意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2000, 9(4): 255~258
- [15] 张璐定,苏渊,金志军,等. 降钙素基因相关肽对幼年大鼠应激性胃溃疡的保护作用[J]. 中华消化杂志, 2001, 21(3): 187~188
- [16] 张庆镐,朴惠善,李伟,等. 关苍术复方颗粒对胃溃疡大鼠的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(7): 737~736
- [17] 黄志明,林军,陈美芳,等. 神曲胃痛片抗实验性胃溃疡作用的实验研究[J]. 中国药物应用与监测, 2004, 2: 59~61
- [18] 林寿宁,黄贵华,韦维. 安胃汤免煎剂对实验性胃溃疡大鼠血清胃泌素、表皮生长因子的影响[J]. 广西中医药, 2005, 28(5): 46~49
- [19] 胡玉兰,张忠义,王文婧,等. 砂仁挥发油对大鼠乙酸性胃溃疡的影响及其机理探讨[J]. 中药材, 2005, 28(11): 1 022~1 024
- [20] 汪艳娟,王行宽,胡国恒. 止血愈疡颗粒对幽门结扎型胃溃疡大鼠氧自由基参数的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2002, 10(4): 206~208
- [21] 宁学洪,宁学玲,黄馨仙,等. 蒲葛舒胃灵对实验性胃溃疡作用的研究[J]. 中国药物与临床, 2005, 5(4): 278~280
- [22] 李春梅,梁代英,刘晋生,等. 养阴颗粒治疗幽门螺杆菌感染实验性胃溃疡的实验研究[J]. 北京中医杂志, 2002, 21(5): 309~310
- [23] 何良志,张琼,王书臣. 清胃止痛微丸治疗胃溃疡的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(6): 422~423
- [24] 刘俊红. 中药汤剂对胃溃疡治疗机理的探讨[J]. 河南中医, 2000, 20(3): 28

(收稿日期:2006-05-24)