

# 加味黄芪建中汤治疗大鼠 消化性溃疡的拆方研究

● 刘 芬\* 谢慧臣 杨 强

**摘 要** 目的:探讨加味黄芪建中汤的组方规律及配伍实质。方法:检测各拆方组对前列腺素(PGE)、血浆内皮素(ET)、胃液表皮生长因子(EGF)、胃组织超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)及胃粘液厚度的影响。结果:各拆方组均可不同程度地提高溃疡大鼠 PGE、EGF、NO、SOD 的含量,降低 ET、MDA 的含量,增加胃粘膜粘液厚度,复方治疗组疗效优于各拆方组,且能明显提高 EGF 水平。结论:各组药物对溃疡的恢复均有不同程度的促进作用,各拆方组的疗效均不及复方组。

**关键词** 消化性溃疡 大鼠 加味黄芪建中汤 复方药理学

消化性溃疡病是一种常见的慢性胃肠道疾病,据有关报道推测,本病总发病率约占全体人口 1/10~1/8,其复发率亦颇高<sup>[1]</sup>。消化性溃疡属于中医“胃脘痛”、“吞酸”范畴。我们的立题思路:针对溃疡病气虚、血瘀、热毒的基本病机,采用传统经典方黄芪建中汤加用清热活血药组成加减方。为进一步明确该验方治疗消化性溃疡的机理,我们设计了拆方研究,按药性将该方分成健脾益气、活血养血、清热解毒三组,并与复方组、模型组、正常组对照,分别用于胃溃疡大鼠的治疗实验,以了解各类药物在治疗消化性溃疡中的特点和机理,从而明确全方的配伍原理。

## 1 材料与方

**1.1 实验动物** 纯种 Wistar 大白鼠 60 只,雌雄不拘,体重 180~250g,由同济医科大学实验动物中心提供(医动字第 19-022 号),饲养 1 周后,无不良反应,即可开始实验。采用架式笼养,雌雄分开,每笼 5~7 只,动物实验室温度控制在 20~25℃,湿度控制于 70±15% 范围内,所用普通大鼠饲料由湖北省医学工业研究院动物中心提供,饮用自来水。

**1.2 药物与试剂** 药物组成:①全方组:黄芪 30g,桂

枝 6g,白芍 15g,炙甘草 6g,元胡 15g,三七 6g,蒲公英 30g,大黄 12g;②健脾益气组:黄芪 30g,桂枝 6g,炙甘草 6g;③活血养血组:元胡 15g,三七 6g,白芍 15g;④清热解毒组:大黄 12g,蒲公英 30g。由湖北中医学院门诊部中药房提供,并经中药鉴定教研室鉴定。以上各组药物分别加入去离子水 400ml,常规煎煮 2 次,每次煮沸 30 分钟,合并滤液浓缩至 1g/ml。去离子水及生理盐水:由本校化学教研室提供。前列环素(PGI<sub>2</sub>)放免药盒(北京市福瑞生物工程公司),表皮生长因子试剂盒(北京市福瑞生物工程公司)。一氧化氮试剂盒(南京聚力生物医学工程研究所)。血浆内皮素试剂盒(北京市福瑞生物工程公司)。丙二醛试剂盒(南京聚力生物医学工程公司)。超氧化物歧化酶试剂盒(南京聚力生物医学工程公司)。

**1.3 仪器** 测微尺进行测量(测微尺由湖北中医学院病理教研室提供);γ 计数器(国营二六二厂生产);LG10 低温离心机(北京医用离心机厂);721 分光光度计(上海第三分析仪器厂提供)。

**1.4 模型的制作** 动物随机分组后,除正常对照组 10 只外,其余 50 只皆造模。大鼠禁食不禁水 48h 后,以 1% 戊巴比妥钠按 3ml/kg 的剂量腹腔注射,动物进入麻醉状态后,将其仰卧固定于大鼠固定器上,将大鼠腹侧毛剪去,消毒,自胸骨剑突下沿腹中线切开腹壁,切口约 2~3cm,暴露出胃,将直径为 5mm 滤纸片浸渍纯乙酸放置身体前壁浆膜面 30s×2 次后,用滤

\* 作者简介 刘芬,女,医学硕士。研究方向:中药复方的现代药理研究。

• 作者单位 湖北民族学院医学院(445000)

纸吸去胃壁表面的乙酸,局部覆盖网膜,缝合腹壁,用生理盐水清洗,纱布包扎切口。麻醉大鼠均在2~3h内逐渐苏醒,造模周期3~5天。

1.5 分组及给药 造模前将大鼠按体重随机分为6组:①正常对照组,以适量生理盐水灌胃;②模型对照组,以适量生理盐水灌胃;③复方对照组,以1g/ml全方煎剂灌胃;④健脾益气组,以1g/ml的健脾益气煎剂灌胃;⑤活血养血组,以1g/ml的活血养血煎剂灌胃;⑥清热解毒组,以1g/ml的清热解毒煎剂灌胃。每组10只,各组大鼠均自由饮食,在造模过程开始5天后即开始给药。各组均按1ml/100g剂量(相当于成人剂量10倍)于每日早8时灌胃,日1次,总疗程15天。实验过程中,健脾益气组死亡3只,清热解毒组死亡1只,健脾益气组的2只乃造模手术感染所致,另1只与清热解毒组的1只均由于灌胃初始操作不当,致药物呛入气管引发炎症,最后呼吸衰竭死亡。

1.6 动物处理 给药15天后,禁食不禁水24h,以断头采血清取血,100μl用于血浆前列腺素的测定,3ml用于检测血浆内皮素,以上血样均在取血后30分钟内,用3000rp离心10分钟分离血浆,-20℃保存备用;抽取胃液2ml用于表皮生长因子的测定;取胃溃疡边缘的胃组织均浆后测定超氧化物歧化酶与丙二醛;留取腺胃组织匀浆备用测取一氧化氮含量;另取胃组织2mm×2mm两块,于100g/L中性福尔马林中4℃固定48h,石蜡包埋,用以测量胃粘液厚度。

1.7 统计学处理 多样本均数比较,采用方差分析的F检验及两两比较的q检验。

2 结果

2.1 胃粘膜粘液厚度 结果见表1。模型对照组大鼠胃粘膜粘液厚度明显低于其它各组( $P<0.01$ ),空白对照组与复方对照组则明显高于其它各组( $P<0.01$ ),而二者之间亦存在显著差异( $P<0.01$ )。

表1 不同药物的治疗对胃粘膜粘液厚度的影响( $\bar{x}\pm s$ )		
组别	例数	胃粘膜粘液厚度(mm <sup>2</sup> )
空白对照组	10	64.1±9.3**
模型对照组	10	23.3±8.4
复方对照组	10	48.3±2.9**
健脾益气组	7	35.4±5.6***
活血养血组	10	33.1±8.9***
清热解毒组	9	31.0±8.0***

注:与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与复方对照组比较,☆ $P<0.05$ ,☆☆ $P<0.01$ 。

2.2 血浆PGE水平 结果见表2。模型对照组大鼠血浆中PGE的水平明显低于其它各组( $P<0.01$ ),健脾益气组、清热解毒组及复方对照组亦明显优于活血养血组( $P<0.01$ )。

表2 不同药物的治疗对血浆6-Keto-PGF1α的影响( $\bar{x}\pm s$ )		
组别	例数	6-Keto-PGF1α(pg/ml)
空白对照组	10	96.66±13.25**
模型对照组	10	59.72±12.79
复方对照组	10	77.93±14.19***
健脾益气组	7	73.46±12.23**
活血养血组	10	65.08±5.25**
清热解毒组	9	76.86±14.63**

注:与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与复方对照组比较,☆ $P<0.05$ ,☆☆ $P<0.01$ 。

2.3 胃液EGF水平 结果见表3。空白对照组大鼠中的EGF的含量明显高于其它各组( $P<0.01$ ),复方对照组高于各拆方组及模型对照组( $P<0.05$ ),各拆方组的含量均较模型对照组有明显提高,但无显著差异,而各拆方组的均数彼此之间非常接近。

表3 不同的药物治疗对胃液EGF的影响( $\bar{x}\pm s$ )		
组别	例数	胃液EGF(ng/ml)
空白对照组	10	2.17±0.66
模型对照组	10	0.85±0.31***
复方对照组	10	1.36±0.39**
健脾益气组	7	1.02±0.45***
活血养血组	10	1.03±0.29***
清热解毒组	9	1.02±0.47***

注:与空白对照组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与复方对照组比较,☆ $P<0.05$ ,☆☆ $P<0.01$ 。

2.4 胃组织NO水平 结果见表4。模型对照组大鼠胃组织NO水平低于其它各组( $P<0.05$ ),空白对照组的水平明显高于其它各组( $P<0.01$ ),活血养血组及复方对照组亦明显高于健脾益气组及清热解毒组( $P<0.05$ )。

表4 不同的药物治疗对胃组织NO的影响( $\bar{x}\pm s$ )		
组别	例数	NO(μmol/L)
空白对照组	10	60.10±12.30*
模型对照组	10	29.23±10.67
复方对照组	10	46.56±13.34*
健脾益气组	7	39.27±10.07**
活血养血组	10	46.31±7.69*
清热解毒组	9	38.22±8.22**

注:与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与复方对照组比较,☆ $P<0.05$ ,☆☆ $P<0.01$ 。

2.5 血浆 ET 水平 结果见表 5。模型对照组大鼠浆内皮素含量明显高于其它各组 ( $P < 0.01$ ), 空白对照组明显低于其它各组 ( $P < 0.01$ ), 健脾益气组、清热解毒组高于复方对照组 ( $P < 0.05$ )。

表 5 不同的药物治疗对血浆 ET 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	例数	ET (pg/ml)
空白对照组	10	46.64 ± 53.39**
模型对照组	10	177.96 ± 53.99
复方对照组	10	83.38 ± 48.66**
健脾益气组	7	130.67 ± 43.66***
活血养血组	10	108.22 ± 36.97**
清热解毒组	9	115.88 ± 34.09***

注:与模型组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ;与复方对照组比较, ☆  $P < 0.05$ , ☆☆  $P < 0.01$ 。

2.6 胃组织 MDA 水平 结果见表 6。模型对照组大鼠胃组织 MDA 的含量明显高于空白对照组、复方对照组、活血养血组、健脾益气组 ( $P < 0.01$ ), 而清热解毒组的水平亦明显高于空白对照组、复方对照组、活血养血组、健脾益气组 ( $P < 0.05$ ), 空白对照组则明显低于其它各组 ( $P < 0.01$ )。

表 6 不同的药物治疗对胃组织 MDA 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	例数	MDA (nM/ml)
空白对照组	10	17.13 ± 9.01***
模型对照组	10	47.24 ± 10.25
复方对照组	10	30.81 ± 17.31**
健脾益气组	7	34.91 ± 13.84**
活血养血组	10	35.50 ± 16.75**
清热解毒组	9	42.15 ± 17.65*

注:与模型组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ;与复方对照组比较, ☆  $P < 0.05$ , ☆☆  $P < 0.01$ 。

2.7 胃组织 SOD 水平 结果见表 7。模型对照组大鼠胃组织 SOD 水平明显低于其它各组 ( $P < 0.01$ )。

表 7 不同的药物治疗对胃组织 SOD 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	例数	SOD (NU/ml)
空白对照组	10	190.79 ± 63.76**
模型对照组	10	128.64 ± 28.44
复方对照组	10	172.22 ± 29.43**
健脾益气组	7	167.97 ± 85.34**
活血养血组	10	164.97 ± 33.97**
清热解毒组	9	168.19 ± 24.90**

注:与模型组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ;与复方对照组比较, ☆  $P < 0.05$ , ☆☆  $P < 0.01$ 。

3 讨论

溃疡病是人类消化系统中的常见病和多发病之一,复制同人类消化性溃疡相近似的动物模型,对研究

其发生、发展及修复过程,寻找有效的防治途径具有重要意义。近年来,不少学者通过临床研究证实气虚、血瘀、热毒是溃疡病发病的病机,任荣光对 33 例溃疡病患者进行治疗观察,认为气虚是溃疡病发病的主要病机之一<sup>[2]</sup>。于兆芬等对胃十二指肠粘膜缺血在消化性溃疡病发病机制中的作用进行分析,说明气滞血瘀是溃疡病的重要病机之一<sup>[3]</sup>。王长洪对确诊为消化性溃疡的患者通过分组对照分析,认为粘膜充血、水肿、溃疡糜烂为热毒蕴结,从而得出热毒亦是其发病的病机之一<sup>[4]</sup>。因此,从古代医家的认识到现代医家的论证,气虚、血瘀、热毒确实是引起溃疡病发病的主要病机。

本方以黄芪建中汤为主方进行加减。全方立意明确,组方严谨,主次分明,相辅相成,共达治疗目的。实验表明,各拆方组对胃溃疡大鼠均有很好的治疗作用,不同的只是作用机制各有千秋。健脾益气组可提高 PGE、SOD、NO 的含量,增加胃粘膜粘液厚度,降低 MDA、ET 损害因子的成分,而对于 EGF 的提高虽与模型对照组无统计学意义上的差别,但在数值上还是远远大于模型组对照组的。活血养血组则功在增加 SOD、NO,增加胃粘膜粘液厚度,降低 MDA、ET 的含量,EGF 同健脾益气组意义相同。清热解毒组可提高 SOD、NO、PGE,增加胃粘膜粘液厚度,降低 ET,至于 EGF 则不如全方位。综上所述,各组药物均为各个药物的综合作用,是通过合理配伍而实现的。

从实验数据结果,我们可以看出,各拆方组的疗效均不及复方组,有的统计学上有明显差异,有的虽无差异,但在数值上均要优于各拆方组,说明复方组对消化性溃疡的治疗作用是全方位的综合效应。在三个拆方中,因用药所针对的病机不同,故而疗效亦有差异,其中针对主要病机的健脾益气组疗效最好,而针对非主要病机,有伤阳之嫌的清热解毒类药物效果最差,活血养血组则居中。因此可看出健脾益气类药物可能在复方中起主导作用,至于其更明确具体的认识和其内在的作用机制还有待于进一步去探讨。

参考文献

[1] 王亮陞,侯家玉. 消化性溃疡预防与复发的研究现状[J]. 新消化病杂志,2006,4(3):160-161.  
[2] 任荣光. 胃痛灵保护胃粘膜作用及对胃溃疡愈合质量的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2007,15(10):612.  
[3] 于兆芬. 一氧化氮内皮素与胃粘膜损伤[J]. 胃肠病学杂志,2007,18(4):293-296.  
[4] 王长洪. 胃痛灵保护胃粘膜作用及对胃溃疡愈合质量的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2007,15(10):612.