

黄芪注射液对小鼠急性胃黏膜损伤的保护作用及机制

曹 聪, 胡高裕, 邓志华, 覃小珊, 李广志, 周喜汉

作者单位: 533000 广西, 右江民族医学院附属医院消化内科(曹 聪, 胡高裕, 邓志华, 覃小珊, 周喜汉), 重症医学科(李广志)

作者简介: 曹 聪(1983-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 消化系统疾病的诊治。E-mail: 281261971@qq.com

通讯作者: 周喜汉(1966-), 男, 大学本科, 学士学位, 主任医师, 研究方向: 消化肿瘤的防治。E-mail: ZHXXH1966@sohu.com

[摘要] **目的** 研究黄芪注射液对小鼠急性胃黏膜损伤的保护作用及机制。**方法** 将 50 只小鼠随机平均分为正常对照组、模型对照组(给予 0.9% NaCl 注射液)、西咪替丁(25 mg/kg)组、黄芪注射液低浓度组(给予 300 mg/ml 黄芪注射液)及黄芪注射液高浓度组(给予 600 mg/ml 黄芪注射液), 采用灌胃给药方式, 1 次/d, 共 14 d。在末次灌胃 30 min 后, 正常对照组(给予 0.9% NaCl 注射液)、模型对照组、黄芪注射液低浓度组和黄芪注射液高浓度组(给予 0.2% 吡哆美辛溶液)灌胃, 4 h 后观察每组小鼠的胃黏膜损伤程度, 检测每组血清中超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)含量。**结果** 黄芪注射液、西咪替丁等药物干预组和模型对照组的胃黏膜损伤指数与正常对照组相比均显著升高($P < 0.01$); 黄芪注射液、西咪替丁等药物干预组小鼠胃黏膜损伤指数比模型对照组显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 黄芪注射液高浓度组小鼠的胃黏膜损伤指数比黄芪注射液低浓度组和西咪替丁组显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 模型对照组的 SOD 活性及 MDA 含量比正常对照组显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 西咪替丁组、黄芪注射液低浓度组和黄芪注射液高浓度组中 SOD 活性、MDA 含量比模型对照组均显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 黄芪注射液高浓度组 SOD 活性比西咪替丁组显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 黄芪注射液对小鼠急性胃黏膜损伤具有保护作用, 考虑与 SOD 活性、MDA 含量降低有关。

[关键词] 黄芪注射液; 急性胃黏膜损伤; 小鼠; 超氧化物歧化酶; 丙二醛

[中图分类号] R 5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)06-0534-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.06.10

The protective effect and mechanism of Astragali Radix injection on acute gastric mucosa injury in mouse models CAO Cong, HU Gao-yu, DENG Zhi-hua, et al. Department of Digestive Medicine, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Guangxi 533000, China

[Abstract] **Objective** To study the protective effect and mechanism of Astragali Radix injection on acute gastric mucosa injury in mouse models. **Methods** 50 mice were randomly divided into the normal control group, the model group(treated with 0.9% NaCl injection), the cimetidine group(treated with cimetidine 25 mg/kg), the low Astragali Radix group(injected with Astragali Radix injection 300 mg/ml) and the high Astragali Radix group(treated with Astragali Radix injection 600 mg/ml). Then, the drugs were infused into the stomach of mice once a day for 2 weeks. 30 minutes after the last medication, the normal control group was injected with 0.9% NaCl while the model group, the low and high Astragali Radix groups were injected by gavage with 0.2% indomethacin solution. 4 hours later, the gastric mucosa injury was observed and the serum superoxide dismutase(SOD) and methane dicarboxylic aldehyde(MDA) were tested for each group. **Results** Compared with that in the normal control group, the gastric mucosa injury in the drug intervention groups(treated with Astragali Radix injection and cimetidine) was more severe ($P < 0.01$), however, the gastric mucosa injury in the drug intervention groups(treated with Astragali Radix injection and cimetidine) was milder than that in the model group($P < 0.01$). The gastric mucosa injury in high or low Astragali Radix injection group was milder than that in the cimetidine group($P < 0.01$). On the contrary, the levels of SOD and MDA in the model group were higher than those in the normal control group($P < 0.01$). Compared with those in the model group, the levels of SOD and MDA in the drug intervention groups(treated with Astragali Radix in-

jection and cimetidine) were lower ($P < 0.01$). The level of SOD in the high Astragali Radix injection group was significantly lower than that in the cimetidine group. **Conclusion** Astragali Radix injection has a protective effect on acute gastric mucosa injury of mice, whose mechanism may be related to reducing the levels of SOD and MDA.

[**Key words**] Astragali Radix injection; Acute gastric mucosa injury; Mice; Superoxide dismutase (SOD); Methane dicarboxylic aldehyde (MDA)

黄芪为豆科植物膜荚或蒙古黄芪的干燥根,是中国传统常用中药,具有补气、抗衰老、增强抵抗力、排毒等作用,在祖国传统中药及民族医学中被广泛应用于治疗多种疾病。现代药理研究表明,膜荚黄芪含黄酮、皂甙类成分,蒙古黄芪含黄芪多糖,因而具有提升机体免疫力、利尿、抗衰老、抗应激以及较广泛的抗菌作用^[1]。本实验用吡啶美辛建立小鼠胃黏膜的急性损伤模型后,用黄芪注射液对其进行干预,观察其对损伤胃黏膜的保护作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 仪器与材料

1.1.1 仪器 Alpha1102(上海谱元仪器公司提供)。

1.1.2 试剂及药品 黄芪注射液购于正大青春宝药业有限公司(国药准字 Z33020178,批号 20160312);吡啶美辛片(又名消炎痛,批号 20160123,规格 25 mg/片,大同制药厂)将其制成浓度为 0.2% 溶液备用;西咪替丁注射液(批号 200150402,规格 0.2 g/ml,东明制药厂);碳酸氢钠(批号 20150121,分析纯);甲醛(批号 20150604);超氧化物歧化酶(superoxyde dismutase, SOD)及丙二醛(methane dicarboxylic aldehyde, MDA)检测试剂盒(批号 20160122、20160119),购于南京建成生物工程研究所。

1.1.3 动物 由右江民族医学院动物实验中心提供,鼠龄 6~8 周,体重 20~25 g 的昆明小鼠 50 只,雌雄各半[合格证号:SCXK(桂)2007-0003]。

1.2 方法

1.2.1 分组给药与建模 将 50 只昆明小鼠按照随机数字表法平均分成 5 组,每组 10 只,分别为正常对照组、模型对照组(给予 0.9% NaCl 注射液)、西咪替丁(25 mg/kg)组、黄芪注射液低浓度组(给予 300 mg/ml 黄芪注射液)、黄芪注射液高浓度组(给予 600 mg/ml 黄芪注射液),均采用灌胃给药,1 次/d,共 14 d。在末次灌胃 30 min 后,正常对照组、模型对照组(给予 0.9% NaCl 注射液灌胃)、黄芪注射液低浓度组及黄芪注射液高浓度组(同时间 0.2% 吡啶美辛溶液灌胃),4 h 后用颈椎脱臼致死法处死小鼠,离体固定胃,观察各组小鼠的胃黏膜损伤程度并检测血清中 SOD 活性和 MDA 的含量。除正常对照

组外,其余各组参考文献^[2]建立急性胃黏膜损伤模型。

1.2.2 胃黏膜损伤程度检测 建模 4 h 后,采用颈椎脱臼致死法处死实验小鼠,剖腹,结扎贲门及幽门,取出胃,向胃腔注入 4 g/L 的甲醛溶液 2 ml 并将胃浸泡于甲醛溶液中固定 10 min。再沿胃大弯侧剪开,把胃黏膜洗净后展平放平板上,在体视显微镜下认真观察。损伤指数即参照 Kitagawa 等^[3]方法,按损伤黏膜的面积评分并计算出损伤指数: $\leq 1.0 \text{ mm}^2$ 为 1 分, $> 1.0 \text{ mm}^2$ 且 $\leq 2.0 \text{ mm}^2$ 为 2 分,依此类推。全胃评分的总和即为该小鼠急性胃黏膜损伤指数。

1.2.3 血清中 SOD 活性和 MDA 含量检测 用眼球取血法取眼球血 100 μl ,加 0.9% NaCl 稀释 10 倍后以 4 000 r/min 离心 10 min,分离血清,取 0.1 ml 血清,按照试剂操作说明检测 SOD 活性和 MDA 含量。

1.3 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠胃黏膜损伤的外观结果 正常对照组的小鼠胃黏膜光整,皱襞存在,黏液丰富,无明显糜烂灶、溃疡灶及出血点。模型对照组小鼠胃黏膜光滑、皱襞相对减少,肉眼见散在糜烂、溃疡及出血等病灶,呈点片状或条索状分布,部位多位于胃体、胃窦。西咪替丁、黄芪注射液低浓度组小鼠胃壁充血水肿、糜烂、溃疡等损伤的程度较模型对照组降低,其中以点状糜烂为主要表现,可见散在出血点。黄芪注射液高浓度组的小鼠胃黏膜的糜烂程度、溃疡损伤程度较其他组降低更为明显,而且胃黏膜的损伤以散在斑点状糜烂为主,未见明显出血征象。

2.2 各组小鼠胃黏膜损伤指数比较 黄芪注射液高浓度组、黄芪注射液低浓度组、西咪替丁组和模型对照组的胃黏膜损伤指数较正常对照组显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);黄芪注射液、西咪替丁药物干预的小鼠胃黏膜损伤指数均比模型对照组显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);黄芪注射液高浓度组的小鼠胃黏膜损伤指数较西咪替丁组和黄芪注射液低浓度组明显降低,差异有统计学意义

($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 各组小鼠胃黏膜损伤指数比较($\bar{x} \pm s$)		
组 别	动物数	胃黏膜损伤指数(mm ²)
正常对照组	10	0
模型对照组	10	77.11 ± 6.12
西咪替丁组	10	22.4 ± 2.55
黄芪注射液低浓度组	10	18.5 ± 2.33
黄芪注射液高浓度组	10	9.33 ± 2.27

注:总 $F = 523.033, P = 0.000$

2.3 各组小鼠血清中 SOD 活性和 MDA 含量比较
模型对照组小鼠血清中的 SOD 活性及 MDA 含量与正常对照组比较显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);西咪替丁组、黄芪注射液低浓度组和黄芪注射液高浓度组中 SOD 活性、MDA 含量与模型对照组相比均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);黄芪注射液高浓度组小鼠血清中 SOD 活性与西咪替丁组比较明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 各组小鼠血清中 SOD 活性和 MDA 含量比较($\bar{x} \pm s$)			
组 别	动物数	SOD 活性 (nU · m ⁻¹)	MDA 含量 (nmol · ml ⁻¹)
正常对照组	10	268.73 ± 20.55	3.39 ± 0.42
模型对照组	10	321.54 ± 24.61	4.11 ± 0.58
西咪替丁组	10	277.19 ± 23.84	3.36 ± 0.27
黄芪注射液低浓度组	10	244.78 ± 21.50	3.22 ± 0.37
黄芪注射液高浓度组	10	216.33 ± 20.43	3.06 ± 0.29
<i>F</i>	—	30.414	8.441
<i>P</i>	—	0.000	0.000

3 讨论

吡啶美辛为非甾体类解热止痛抗炎药,广泛用于风湿性、类风湿性关节炎等疾病的治疗,但本药易损伤胃肠黏膜,胃黏膜保护因子主要是前列腺素,胃黏膜受损伤后抑制前列腺素合成酶的活性,从而使前列腺素合成减少,导致胃黏膜的防御功能减退,导致其易受损伤因子侵犯,致使胃黏膜损伤^[4,5];另一机制是氧自由基增多,造成强烈的胃黏膜脂质过氧化反应,导致胃黏膜损伤^[2]。此次研究在预防性给予黄芪注射液后,用吡啶美辛诱发小鼠急性胃黏膜损伤模型,然后观察小鼠胃黏膜的损伤情况及指数,同时测定血清中的 MDA 含量及 SOD 活性,研究结果显示,模型对照组中小鼠胃黏膜的损伤指数显著高于其他组;血清中 SOD 活性和 MDA 含量均显著高于正常对照组,表明造模成功。而且,在使用吡啶美辛干预的小鼠急性胃黏膜损伤模型中,小鼠体内所产生的氧自由基及过氧化脂质(LPO)生成增多,促使机体在应激情况下可以迅速动员体内其他地方

的 SOD 以清除氧自由基。即便在如此应激情况下,机体仍发生了急性胃黏膜损伤,说明 LPO 产生的数量大大超过了机体对氧自由基的清除能力,从而致使胃黏膜强烈的脂质过氧化反应,最终造成较为严重的胃黏膜损伤。黄芪所含有效成分分别为黄芪皂甙、黄芪多糖及黄酮等,其中黄酮具有改善血液循环、抗氧化、抑制脂质过氧化等作用,属于天然抗氧化剂家族^[6];总苷能让 SOD 活性显著提高,促使 LPO 含量减低,从而可以减轻自由基导致的损伤,进而发挥其抗氧化及清除自由基的功能。有实验证明,在急性胃黏膜损伤过程中,预防性给予黄芪提取液可以使褪黑素受体 1、2 表达均明显上调,进而推测黄芪提取液中的总苷能使褪黑素分泌,并且通过加强与其受体的结合,继而参与了抗氧自由基的过程^[7]。多糖脂质体具有提升机体免疫功能及抗氧化损伤作用^[8,9]。综上所述,黄芪注射液保护小鼠急性胃黏膜损伤的机制主要是通过清除氧自由基,参与机体抗氧化进程、抑制脂质过氧化过程、提高机体免疫力,并促进褪黑素的分泌或者加强与其受体的结合,从而提升机体免疫功能、胃黏膜的抗氧化能力及对抗外来伤害的作用,从而维持胃黏膜的稳定性,降低胃黏膜损伤指数,起到保护胃黏膜的作用。本研究成果显示,黄芪注射液低浓度组对急性胃黏膜损伤的保护作用与西咪替丁组相当,无显著性差异,而黄芪注射液高浓度组对胃黏膜的保护作用明显优于常规剂量的西咪替丁组,说明黄芪注射液对吡啶美辛造成的急性胃黏膜损伤的保护作用随剂量的增高而增强。本研究为黄芪治疗急性胃黏膜损伤提供了实验依据,当然还需要临床大样本试验的进一步证实。

参考文献

1 《全国中草药》. 全国中草药(下册)[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,1983:816.

2 王彩冰, 晋 玲, 黄俊杰, 等. 维生素 E 对胃黏膜损伤模型小鼠的保护作用研究[J]. 中国药房, 2012,23(9): 811-813.

3 Kitagawa H, Fujiwara M, Osumi Y. Effects of water-immersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow in rats[J]. Gastroenterology, 1979,77(2):298-302.

4 杨宝峰, 苏定冯, 周宏灏, 等. 药理学[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:186.

5 Zhang Y, Xiu M, Jiang J, et al. Novokinin inhibits gastric acid secretion and protects against alcohol-induced gastric injury in rats[J]. Alcohol, 2016,56:1-8.

6 王 波, 周 围, 刘小花, 等. 基于超高效液相色谱对黄芪中 5 种主要黄酮类化合物的快速检测[J]. 分析化学, 2016,44(5): 731-739.

7 李燕舞, 宋 宁, 王汝俊. 黄芪总苷对应激大鼠胃黏膜氧自由基及褪

黑素受体的影响[J]. 世界华人消化杂志,2008,16(29):3321-3323.

8 Li F, Cong T, Li Z, et al. Effects of zinc deficiency on the relevant immune function in rats with sepsis induced by endotoxin/lipopolysaccharide[J]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi, 2015, 31(5):361-366.

9 王沙沙,王莹,郭泽,等. 黄芪总黄酮对小鼠的急性毒性和致突变性研究[J]. 动物医学进展,2016,37(3):71-73.

[收稿日期 2017-01-25][本文编辑 杨光和]

博硕论坛 · 论著

知觉运动想象与视觉运动想象对脑梗死偏瘫患者下肢运动功能恢复的影响比较

钟 林

作者单位: 516100 广东,博罗县人民医院康复医学科
作者简介: 钟 林(1977-),男,医学硕士,主治医师,研究方向:康复医学。E-mail:67852792@qq.com

[摘要] **目的** 比较知觉运动想象与视觉运动想象对脑梗死偏瘫患者下肢运动功能恢复的影响。**方法** 选取 42 例符合选择标准的脑梗死偏瘫患者,随机分为知觉运动想象(KMI)治疗组和视觉运动想象(VMI)治疗组各 21 例。两组均接受常规康复训练,并分别进行 KMI 训练及 VMI 训练。比较两组治疗前后、组间的 Fugl-Meyer 运动量表下肢项(FMA-LE)评分及功能性步行量表(FAC)评级。**结果** 治疗至第 6 周后,两组患者 FMA-LE 评分、FAC 评级均呈增高趋势,各时间点差异有统计学意义(P 均 <0.05)。治疗 3 周后,KMI 治疗组 FMA-LE 评分及 FAC 评级均高于 VMI 治疗组(P 均 <0.05)。治疗 6 周后,两组 FMA-LE 评分及 FAC 评级差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** KMI 与 VMI 均能有效改善脑梗死偏瘫患者的下肢运动功能。在患者早期下肢运动功能较差时,KMI 比 VMI 更有优势。

[关键词] 知觉运动想象; 视觉运动想象; 脑梗死; 偏瘫; 下肢运动功能

[中图分类号] R 49 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)06-0537-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.06.11

A comparative study on lower limb motor function in the patients with cerebral infarction hemiplegia between kinesthetic motor imagery and visual motor imagery ZHONG Lin. Department of Rehabilitation Medicine, the People's Hospital of Boluo County, Guangdong 516100, China

[Abstract] **Objective** To compare the effects of kinesthetic motor imagery(KMI) and visual motor imagery(VMI) on lower limb motor function in the patients with cerebral infarction hemiplegia. **Methods** Forty-two patients with cerebral infarction hemiplegia were randomly divided into KMI group(trained with KMI, $n = 21$) and VMI group(trained with VMI, $n = 21$). The conventional rehabilitation was conducted in both groups. Besides this, the KMI group was given KMI training and the VMI group was given VMI training. The scores of Fugl-Meyer motor assessment in lower extremity(FMA-LE) and the functional ambulation category scale(FAC) and the lower limb motor function were compared between the two groups at the time of admission and 3, 6 weeks after the treatment. **Results** There was an increasing trend of FMA-LE and FAC scores in the lower limbs between the two groups 6 weeks after the treatment, and there was significant difference at each time points($P < 0.05$). FMA-LE and FAC scores of the KMI group were significantly higher than those of the VMI group 3 weeks after the treatment($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups 6 weeks after the treatment($P > 0.05$). **Conclusion** KMI and VMI can improve the lower limb motor function in the patients with cerebral infarction hemiplegia. KMI has more advantages than VMI for the patients in the early stage of the disease.

[Key words] Kinesthetic motor imagery(KMI); Visual motor imagery(VMI); Cerebral infarction; Hemiplegia; Lower limb motor function