

in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors[J]. *A J Clin Pharmacol Ther*, 2008, 27(10): 1110-1121.

[5] Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2008, 9(3): 162-167.

[6] Philip O, Lauren B, Marcelo F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(3): 308-328.

[7] Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(9): 965-971.

[8] Johnson T, Gerson L, Hershovici T, et al. Systematic review: the effects of carbonated beverages on gastroesophageal reflux disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(6): 607-614.

[9] Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, et al. Proton Pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis[J]. *Gut*, 2007, 56(11): 1291-1294.

[10] 李荣生. 慢性病贫血[J]. *中华检验医学杂志*, 2011, 34(2): 190-192.

[11] Eid SM, Boueiz A, Paranj S, et al. Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists [J]. *Intern Med*, 2010, 49(20): 2561-2563.

(收稿日期: 2014-02-16)

• 经验交流 •

五味子对胃溃疡大鼠模型血清 IL-8、VEGF 水平的影响

胡国洪¹, 舒 晴¹, 聂红海², 徐海英³

(清远市中医院: 1 病理科; 2 肛肠普外科; 3 病案统计室, 广东清远 511500)

摘要:目的 研究五味子对冰乙酸胃溃疡寒热证大鼠模型的治疗功效。方法 使用大鼠建立冰乙酸胃溃疡寒热证模型, 分别使用酶联免疫技术和实时荧光定量 PCR 技术, 检测大鼠模型血清中的 IL-8、VEGF 含量。结果 造型后治疗前, 空白对照组大鼠血清中 IL-8 升高, 但与造型前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 单五组、五假组、五热酸组、五寒酸组大鼠血清中 IL-8 升高, 较造型前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 同空白对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 五组大鼠血清中 VEGF 的含量均较前降低 ($P < 0.05$), 单五组、五假组、五热酸组、五寒酸组大鼠血清中 VEGF 的含量同空白对照组相较, 均具有明显差异 ($P < 0.05$)。治疗后, 五组大鼠血清中 IL-8 均下降, 具有显著差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), VEGF 的含量均升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 其中单五组、五假组、五热酸组、五寒酸组大鼠血清中 VEGF 的含量升高趋势, 同空白对照组相较, 均具显著差异 ($P < 0.01$)。结论 五味子能够降低冰乙酸胃溃疡寒热证大鼠模型血清中 IL-8 水平, 并提高其血清 VEGF 含量, 揭示其对大鼠的胃黏膜起到了保护性作用, 从而提示临床应用五味子治疗胃溃疡有好的功效, 应予临床进行更进一步的实验论证。

关键词: 血管内皮生长因子; 白细胞介素 8; 胃溃疡; 冰乙酸性; 五味子

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.13.061

文献标识码: B

文章编号: 1673-4130(2014)13-1799-02

胃溃疡主要指的是胃黏膜通过分泌过多的消化液至自身消化, 所引起黏膜和肌层组织被损伤的一种病症^[1]。同时, 胃溃疡和黏膜损害或失衡, 与自身防御的修复等因素之间也存在着密切的关系。据文献报道, 五味子中的成分能够对机体的五脏起到积极的保护作用^[2]。因此, 本文使用大鼠建立冰乙酸胃溃疡寒热证模型^[3-4], 分别使用酶联免疫技术和实时荧光定量 PCR 技术, 检测大鼠模型血清中的白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 含量, 研究五味子对冰乙酸胃溃疡寒热证大鼠模型的治疗功效。从而为临床诊疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 动物分组 首先取 30 只大鼠依据动物造模方式以及治疗方式将其分为 5 组: (1) 空白对照组; (2) 单五组 (单纯五味子); (3) 五假组 (五味子+假手术); (4) 五热酸组 (五味子+热因素+乙酸涂抹); (5) 五寒酸组 (五味子+寒因素+乙酸涂抹); 每组均为 6 只大鼠。

1.2 动物造模 冰乙酸胃溃疡寒热证模型建立, 胃热模型: 灌服 8% 的干辣椒粉与 60% 的乙醇混悬液 (10 mL/kg), 2 次/日, 造模 7 d。胃寒模型: 灌服冰水和 0.3 mol/L 的 NaOH 液 (10 mL/kg), 1 次/日, 造模 7 d。假手术方法: 在实验时以乙醚将大鼠麻醉, 并固定在木板, 将其开腹后拉出全胃, 以镊子或者可操作的手术器械对胃部进行刺激, 并于幽门部置线不结扎, 再缝合其腹腔的切口, 以生理盐水对创口进行清洗后消毒。制备

冰乙酸的胃溃疡模型 (涂抹型): 以乙醚麻醉大鼠后剖腹, 将其全胃拉出至胃底部, 以自制胃夹使塑料管 (直径为 6 mm, 长为 2 cm) 固定其上, 之后于管内将 0.1 mL 100% 冰醋酸的注入, 再与其腺胃部的胃前壁浆膜相接触, 达 60 s 后将胃夹撤去, 以生理盐水对局部进行清洗后, 再牵拉大网膜将其包裹, 并缝合腹壁的切口, 予常规消毒, 以及纱布进行包扎。

1.3 指标测定 使用酶联免疫技术和实时荧光定量 PCR 技术, 检测大鼠模型血清中的 IL-8、VEGF 含量。

1.4 统计学处理 全部数据应用 SPSS 19.0 软件予以单因素方差分析并两两两比较, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示结果, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对于不符合正态分布采用非参数检验。

2 结果

2.1 治疗前结果 造型后, 空白对照组大鼠血清中 IL-8 升高, 但较前不具显著性差异 ($P > 0.05$), 单五组、五假组、五热酸组、五寒酸组大鼠血清中 IL-8 升高, 较前具有显著差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 同空白对照组相比较, 均具有明显差异 ($P < 0.05$)。造型后, 五组大鼠血清中 VEGF 的含量均较前降低 ($P < 0.05$), 单五组、五假组、五热酸组、五寒酸组大鼠血清中 VEGF 的含量同空白对照组相比较, 均具有明显差异 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 治疗后 五组大鼠血清中 IL-8 均下降, 具有显著差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。五组大鼠血清中 VEGF 的含量均升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 其中单五组、五假组、五热酸组、五

寒酸组大鼠血清中 VEGF 的含量升高趋势,同空白对照组相比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 1 造型后治疗前各组大鼠血清中 IL-8、VEGF 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	n(只)	IL-8(fmol/mL)	VEGF(pg/mL)
空白对照组	6	1.11±0.15	97.15±12.17
单五组	6	2.33±0.32	113.14±12.85
五假组	6	2.26±0.28	122.23±19.18
五热酸组	6	2.58±0.26	118.35±16.78
五寒酸组	6	2.35±0.41	124.65±15.58

表 2 治疗后各组大鼠血清中 IL-8、VEGF 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	n(只)	IL-8(fmol/mL)	VEGF(pg/mL)
空白对照组	6	1.01±0.23	121.67±13.62
单五组	6	1.68±0.33	165.37±31.35
五假组	6	1.65±0.28	130.05±16.83
五热酸组	6	1.71±0.16	134.25±19.18
五寒酸组	6	1.72±0.25	137.58±17.33

3 讨 论

3.1 本文研究的五味子包括辛、甘、咸、苦、酸五类药性的一种果实,其不仅五味俱全,而且五行相生,并且对人体的五脏中心、肝、肾、肺、脾均发挥着平衡作用,同时具有精、气、神这 3 大补益功能的药材^[5]。经研究发现,五味子含有木脂素类、挥发油类、多糖类、有机酸类等多种生物活性成分,还含有花青素、蛋白质、果胶、柠檬醛、叶绿素、维生素、酚、树脂、鞣质等成分,有保肝、抗肿瘤、抗氧化、抗炎、调节中枢神经系统的作用,还具有益智、止咳、平喘、抑菌、杀菌、抗疲劳、抗衰老、降血糖、促进精子生成、保护心脏及肾脏和预防及抑制溃疡等多种功效^[6]。

3.2 消化性溃疡主要指的是消化道内不断受到胃酸与胃液以及胃蛋白酶的浸浴,而其范围可达到黏膜层与黏膜下层,还可达到肌层以及浆膜层,于此多种因素的影响下可出现局限性的组织缺损性的一组疾病^[1],可能与吸烟、饮食不规律、外界压力以及精神心理因素密切相关。引起溃疡的常见病因主要有幽门螺杆菌感染、非甾体抗炎药(如阿司匹林)以及胃酸分泌异常等^[7-8]。胃酸以及胃蛋白酶是机体胃液中最重要的重要组成部分。其中胃酸系强酸物质,并且侵蚀性较强;而胃蛋白酶能够使蛋白质水解,最终破坏了机体胃壁蛋白质。尽管存在该类损伤因素,但胃黏膜仍然能够维持自身正常的功能以及完整性,原因主要是机体胃黏膜普遍存在防御修复的一系列机制。然而,目前普遍认为该病的发生机制以及防御修复机制中,最主要是自防御因子的受损,以及攻击因子的作用不断增强。而炎症因子则属于损害患者胃黏膜最重要的一种攻击因子^[9]。

3.3 胃溃疡的愈合是非常复杂的一个生理过程,可被多种因子以及其受体所调控。IL-8 主要由巨噬细胞和上皮细胞分泌,对中性粒细胞有很强的趋化作用,还可以趋化 T 细胞和嗜碱性粒细胞^[10]。IL-8 作为中性粒细胞中重要的一种趋化因子,能够诱导其出现形态的变化以及趋化,引起细胞中 Ca^{2+} 的浓度出现一过性升高,并促进出现脱颗粒,与溶酶体酶的释放,以及黏附蛋白的上调,还可引起具有生物活性的脂质形成以及呼吸的爆发,最终形成了超氧化物,导致炎症反应。有文献报道中药方剂对寒性胃溃疡的治疗作用,可通过改变大鼠血清中,IL-8 的含量而实现^[11]。在本文实验当中,每组模型大鼠的血清中 IL-8 水平同空白对照组相比较,均呈显著性升高,这说

明每组造模的因素都能够通过刺激机体 IL-8 的出现,引起炎症介导的发生,从而加重大鼠胃黏膜的损伤。但经过治疗之后,五味子能够明显降低单五组、五假组、五热酸组、五寒酸组中大鼠血清的 IL-8 水平,表明五味子通过降低大鼠血清的 IL-8 水平减轻了大鼠胃黏膜的损伤程度。

3.4 VEGF 属于血小板源性生长因子家族,能够刺激血管内皮细胞的有丝分裂,促进血管的形成,提高血管的通透性^[12],又被称作血管渗透因子,系目前已经研究得知的最强的一种血管生成的促进因子,同时对机体血管的内皮细胞具有非常特殊的靶向性。有文献报道,黄连泻心汤对热性胃溃疡和理中丸对寒性胃溃疡的治疗作用,可通过大鼠血清 VEGF 含量的升高而实现^[13]。在本文研究结果中显示,单五组、五假组、五热酸组、五寒酸组中大鼠血清的 VEGF 水平显著高于空白对照组,这说明造模的环节当中,不论为病因素,或者为证因素,或是病证相结合的因素,均能够作为机体的损伤因素,能够刺激机体溃疡的初期,引起机体出现 VEGF 呈代偿性释放增加,从而起到对机体胃黏膜保护以及修复功能的加强。

综上所述,五味子能够降低冰乙酸胃溃疡寒热证大鼠模型血清中 IL-8 水平,并提高其血清 VEGF 含量,揭示其对大鼠的胃黏膜起到了保护性作用,从而提示临床应用五味子治疗胃溃疡有好的功效,应予临床进行更进一步的实验论证。

参考文献

- [1] 王兆彬. 106 例消化性溃疡临床观察[J]. 中国实用医药, 2012, 24(1): 92-93.
- [2] 史琳, 王志成, 冯叙桥. 五味子化学成分及药理作用的研究进展[J]. 药物评价研究, 2011, 34(3): 208-212.
- [3] 才丽平, 蒋宁, 曲怡, 等. 胃黏膜表面局部投予乙酸制备大鼠胃溃疡模型的方法[J]. 解剖科学进展, 2011, 13(1): 8-11.
- [4] 王英. 冰乙酸性大鼠胃溃疡模型制作方法比较[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2007, 21(7): 505-506.
- [5] 苏桂云, 郭红星. 五味子的炮制与功效[J]. 首都医药, 2012, 19(1): 44-46.
- [6] 李妍, 吕士杰, 张巍. 五味子生物活性成分及其药理作用的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2013, 34(6): 454-456.
- [7] 范钧先. 幽门螺杆菌检查在临床中的应用[J]. 中国医药指南, 2013, 11(3): 468-469.
- [8] 潘信良. 非甾体类药物对消化性溃疡影响的临床观察[J]. 中外医疗, 2012, 31(1): 81-84.
- [9] 谭琥, 蔡光先. 胃溃疡炎症机制及中医药防治进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(1): 72-74.
- [10] 王峻, 李丽文, 王丽等. 婴幼儿肺炎患者血清 IL-8、TNF- α 、IgE 和外周血 EOS 水平的临床研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10(1): 18-20.
- [11] 李冀, 柴剑波, 李胜智, 等. 寒热方剂对幽门结扎型胃溃疡寒热证模型大鼠炎症因子含量的影响[J]. 陕西中医, 2011, 32(11): 1553-1555.
- [12] 柴可群, 薛骞, 何徐军, 等. 益胃饮对小鼠移植性前胃癌术后复发转移及 MMP-9、BCL-2、VEGF 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(20): 2444-2448.
- [13] 柴剑波, 赵雪莹, 毕珺辉, 等. 寒、热方剂对醋酸涂抹型胃溃疡寒、热证模型大鼠血清 VEGF、胃组织 bFGF 含量的影响[J]. 中医药信息, 2011, 28(3): 122-124.