

实验研究

半夏厚朴汤加味方预防急性应激性胃溃疡的实验研究

南京市中西医结合医院(210014) 柴程芝

南京中医药大学(210029) 黄煌

关键词 应激性胃溃疡 半夏厚朴汤加味方 实验研究

半夏厚朴汤首见于汉代张仲景所著的《金匱要略·妇人杂病脉证并治》，为治疗“妇人咽中如有炙脔”的主方，目前该方被广泛应用于临床各科疾病。^[1]据我们观察，该方所治诸症多以精神应激为背景，病人多有明显的焦虑症或焦虑情绪，临床表现多种多样。我们将半夏厚朴汤加味方应用于修正的大鼠束缚水浸急性应激性胃溃疡模型，^[2]研究该方对不良应激的抑制及对应激不良反应的预防作用。

1 材料与方

1.1 实验动物 ILR 系小鼠 66 只，雄性，体重 18~22g，由中国药科大学实验动物中心提供。

1.2 药物 (1)多虑平混悬液(0.5mg/ml)；(2)半夏厚朴汤加味方(简称加味方)煎剂(制半夏、厚朴、苏梗各 10g，茯苓 15g，生姜 9g，山栀 10g，连翘 12g，黄芩 6g，生甘草 3g。水煎 2 次，浓缩成 100%、200%煎剂)。(3)小建中汤煎剂(剂量以高校五版教材《方剂学》为准，制成 200%煎剂)。

1.3 方法与步骤 将 66 只小鼠随机均分为 6 组：空白对照组、模型组、加味方大剂量组、加味方小剂量组、阳性对照组(多虑平组)、小建中汤组。

给空白对照组和模型组小鼠每天灌生理盐水 0.4ml/只，加味方大剂量组及小剂量组分别灌浓度为 200%和 100%的加味方煎剂 0.4ml/只，阳性对照组灌多虑平混悬液 0.4ml/只，小建中汤组灌小建中汤煎剂 0.4ml/只，连续灌胃 1 周。第 7 天灌胃后，除空白对照组外，各组小鼠禁食 24 小时，可自由饮水。第 8 天，将模型组及各给药组小鼠灌胃后捆绑束缚浸入恒温水箱中，液面到小鼠剑突下，水温控制在 24℃~27℃之间，室温控制在 10℃~12℃之间，6 小时后，将其与空白组同时处死(颈椎脱臼法)。

将小鼠胃幽门口结扎，自贲门口注入 10%福尔马林 0.5ml/只，同时结扎贲门口，然后将整个胃取下，置于 10%福尔马林液中 5~10 分钟，取出后沿胃大弯处切开，用生理盐水将胃内容物冲洗干净，用棉签拭去腺胃部血丝。然后展平腺胃部，平铺于玻璃片上，直视下可见大小不等的黑色出血点，在 10 倍放大镜下观察腺胃部黏膜缺损(黏膜缺损底部有血块附着难以拭去)，测量黏膜缺损直径，计算黏膜缺损数目，并参照《中药药理实验方法学》标准记分^[3](黏膜缺损程度记分标准：黏膜缺损直径(mm) < 0.5，记 1 分；0.5~1.0，记 2 分；1.0~2.0，记 3 分；> 2.0，记 4 分；无病变，0 分)。将小鼠腺胃部黏膜缺损分别记分相加作为总分，即该鼠的溃疡指数。

1.4 统计学处理 采用 *t* 检验。

2 结果

各组溃疡指数、溃疡抑制率及其比较见表 1。统计学处理结果表明，加味方大剂量组和阳性对照组对应激性溃疡有明显的抑制作用，而加味方小剂量组和小建中汤组无明显抑制作用。

表 1 各组溃疡指数、溃疡抑制率及其比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 溃疡指数 | 溃疡抑制率 | P 值* |
|---------|---------------|------------------|--------|
| 空白组 | 0 | | |
| 模型组 | 53.7 ± 13.60 | | |
| 加味方大剂量组 | 20.58 ± 9.76 | 61% [^] | < 0.01 |
| 加味方小剂量组 | 43.82 ± 11.23 | 17% | > 0.05 |
| 小建中汤组 | 48.39 ± 14.66 | 10% | > 0.05 |
| 阳性对照组 | 16.87 ± 7.43 | 69% | < 0.01 |

注：(1)溃疡抑制率 = (模型组溃疡指数 - 给药组溃疡指数) / 模型组溃疡指数。

(2)* 与模型组比较。

(3)[^] 与半夏厚朴汤加味方小剂量组比较，*P* < 0.05。

3 讨论

我们在临床上发现，应用半夏厚朴汤的病人往往存在情绪应激。一般来说，各种应激原所引起的应激过程虽各有特点，但基本上是相似的。本实验是典型的应激过程，而且以小鼠应激性胃溃疡为测量指标，简便而清晰。

大鼠束缚水浸应激性胃溃疡模型是由 Takagi 于 1968 年首先创立的，一般认为该实验为溃疡病病理生理及抗溃疡药物药理作用与机制研究的中枢性模型。^[2]在参阅了有关资料后，我们认为该实验为典型的物理应激过程，可能适用于药物抑制不良应激反应的研究，并且对该实验进行了如下修正：(1)将原来的实验对象大鼠改为雄性小鼠。我们设想小鼠抗应激能力较差，造模成功率会高一些。另据文献报道，雌性大鼠抗应激能力较强，因此选择雄性小鼠为研究对象。^[2]实验结果表明，造模成功率为 100%。(2)由于小鼠的胃比较小，其应激性溃疡面积更小，为了尽可能减小测量误差，我们将溃疡数与直径相结合作为溃疡指数，方便了实验结果的分析。

关于半夏厚朴汤提高人体抗应激能力、减轻不良应激损害反应的作用未见报道。随着近年来对该方临床指征的研究，进一步揭示其作用机理已成必要，因此我们设计本实验。结果表明，半夏厚朴汤加味方大剂量组对应激性胃溃疡有明显的抑制作用，与阳性对照组比较疗效相似。而临床常用于溃疡治疗的小建中汤组与模型组比较无显著性差异，说明小

平脂冲剂治疗脂肪肝的实验病理学观察及病理图像检测分析

福建省厦门市中医院(361001) 聂明 郑启忠 蒋丽清 毛宇彬
福建省厦门市医药研究所(361001) 黄亦琦 杨辉 罗友华

关键词 平脂冲剂 脂肪肝 病理组织学 病理图像分析

脂肪肝为常见病,其患病率有增高趋势,随着B超等检测方法的普及与改进,检出率也逐年增高。平脂冲剂经临床观察有较好的抗脂肪肝作用,为了进一步验证其作用的确切性,笔者采用平脂冲剂治疗大鼠脂肪肝并进行了实验病理学观察及定量研究。

1 材料与方

1.1 动物分组及实验方法 实验用雄性SD大鼠72只,5周龄,体重 $125 \pm 10g$ 。其中48只进行造模,饲高脂饲料(内含10%猪油、1%胆固醇、0.3%胆盐),6周后分4组,12只作为造模组取材,其余3组各12只分别作为治疗组、阳性对照组及自然恢复组。其中治疗组灌胃平脂冲剂 $4.5g/Kg$,阳性对照组灌胃东宝肝泰片 $0.225g/Kg$,自然恢复组灌胃蒸馏水 $15ml/Kg$,各组灌胃1次/日。正常对照组24只,饲基础饲料,灌蒸馏水,其中12只与造模组对照,12只与治疗组对照。以上4组灌胃6周后每组抽取10只取材。

平脂冲剂由山楂、何首乌、丹参、柴胡等多味中药组成,预制成每毫升含生药2g的浸膏,对照药物为东宝肝泰片。

1.2 病理观察方法 各组大鼠在实验完成后再次称体重,量体长,取血后处死,取肝脏及部分脏器。肉眼重点观察肝脏,包括肝脏重量、包膜紧张度、颜色、切面色泽。各组大鼠肝脏均取右叶,沿肝门最大横切面取材2片,其中一片中性福尔马林固定,常规石蜡切片,HE染色,由于肝细胞内的脂滴在制片过程中被脂溶剂(如二甲苯)所溶解,故HE染色的切片中脂滴呈空泡状。另一片用钨酸固定液(1%钨酸 $10ml + 1\%$ 铬酸 $25ml + 冰醋酸 5ml + 蒸馏水 6ml$)固定,梯级酒精

建中汤无类似作用。

在临床上,应用半夏厚朴汤多需要加减。叶天士说过:“郁则气滞,气滞必化热,热郁则津液耗而不流,升降之机失度”。我们在本方基础上加清热药物,用之多效。本实验中,我们亦采用此种配伍,实验结果说明其抑制应激不良反应效果较好。

应激性溃疡的发生机理比较复杂,一般认为应激性刺激首先使皮质中枢的兴奋与抑制过程失调,引起皮质下中枢机能紊乱,使胃肌痉挛,胃血运障碍,胃分泌紊乱而形成溃疡。^[3]多虑平为三环类抗抑郁药,主要作用于神经突触前膜,抑制其对去甲肾上腺素和5-HT的再摄取,使突触间隙的游离去甲肾上腺素浓度增高,从而改变神经冲动传导。另外,该药还能阻断组胺H₂受体,有抑制胃酸分泌的作用。^[4]因此,本实验中多虑平组抑制效果较好。我们分析半夏厚朴汤加味方的抑制作用机理与其中枢作用有关,可能有改善中枢神经传导、改善不良应激引起的中枢神经功能紊乱的作用。从临床实践来看,本方还可能具有调节自主神经功能、改

脱水,二甲苯透明,石蜡包埋切片,切片脱蜡后再次经二甲苯透明,树脂胶封固。由于肝细胞内脂滴被钨酸固定并氧化为黑色,不再被脂溶剂溶解,此时肝细胞内脂滴呈黑色染色,供计算机病理图像测量及分析用。

1.3 常规病理组织学观察标准 对常规(HE)染色肝组织切片,重点观察肝细胞胞浆内脂滴大小与数目。按肝小叶内受累肝细胞多少以及在肝小叶内所占比例,将脂肪肝分为5个等级。O级(-):正常肝小叶;1级(+):轻度脂肪肝,脂肪变性肝细胞数在肝小叶内所占比例 $\leq 25\%$,并以小脂滴为主,可有少数中等大小脂滴;2级(++) :中度脂肪肝,以中小脂滴为主,有少数大脂滴,脂肪变性肝细胞数 $25\% \sim 50\%$;3级(III):重度脂肪肝,以大中脂滴为主,其中脂肪变性肝细胞数在 $50\% \sim 75\%$;4级(IV):重度脂肪肝,脂肪变性肝细胞数 75% 以上。

1.4 计算机病理图像检测分析 对钨酸染色的肝组织切片在最大径和最小径交叉处采集病理图像,对相同单位面积视域中的肝细胞脂滴利用计算机病理图像分析系统(同济医科大学千屏影像工程公司开发,Ce111000型)进行多参数检测,包括多个单位面积(视域)中肝细胞内脂滴及脂滴面积、周长,最大径、最小径、圆形度等,同时也计算出单位视域中脂滴的数目、脂滴总面积及在单位视域中脂滴总面积所占的比例。

2 实验病理检测结果

2.1 肉眼观察 正常对照肝脏呈暗红色、质软、被膜不紧张,无皱襞,切面湿润有光泽,无油腻感;造模组肝脏体积较大,

善血供、平衡代谢等作用,这似乎可以为其对不良应激反应的抑制作用提供合理解释。至于具体作用途径及机理还有待深入研究。

本实验结果有助于理解本方临床上多种多样的适应证。长期不良的精神刺激破坏了人体的应激系统,导致中枢神经功能紊乱,周围神经失调,引起诸多的临床病症。本方的作用可以从中枢及周围两个方面调整人体功能,从而起到良好的治疗作用。

4 参考文献

- 1 刘殿齐.半夏厚朴汤证应用.江苏中医杂志 1980;(6):32
- 2 刘良,王建华,郁庭萌等.大鼠束缚水浸应激性胃溃疡模型的实验控制.中国药理学通报 1988;4(4):246
- 3 李仪奎主编.中药药理实验方法学.第1版.上海:上海科学技术出版社,1991:888
- 4 陈恩容,周培恩主编.老药新用.第2版.北京:人民卫生出版社,1996:351

(收稿日期:2001-03-09)

*福建省厦门市科委重点资助课题