

猴头菌提取物颗粒治疗

慢性萎缩性胃炎作用机制的实验研究

李蜀豫¹, 沈元娜¹, 任杰林², 李莉²

(¹湖北省中山医院消化内科, 武汉 430033)

(²湖北省中山医院病理科)

慢性萎缩性胃炎为消化系统一种慢性难治性疾病, 病程长, 且具有癌变倾向。主要病理改变为胃黏膜固有腺萎缩伴肠上皮化生、不典型增生及炎症反应, 临床上主要表现为上腹胀满、食欲不振、恶心呕吐、腹泻, 部分患者有贫血、消瘦、乏力、精神差等全身症状。猴头菌提取物颗粒是山西康欣药业有限公司研制的新型消化系统药物, 主治消化不良等症。我们的研究旨在观察猴头菌提取物颗粒对慢性萎缩性胃炎的治疗作用及作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: 3月龄 Wistar 雄性大鼠, 共 120 只, 体质量 180~200 g, 由黑龙江中医药大学动物实验中心提供;

1.1.2 实验试剂: 脱氧胆酸钠、水杨酸钠、氯化钠、氨基己糖标准为北京化学试剂公司产品, 胃泌素放免药盒为中国原子能科学研究院产品, 前列腺素 E₂ 试剂盒为解放军总医院东亚放免研究所提供。

1.2 实验方法

Wistar 雄性大鼠 120 只, 随机分为 5 组: 正常对照组、模型对照组、维酶素治疗组、猴头菌提取物颗粒小剂量组 (猴头菌 A 组)、猴头菌提取物颗粒大剂量组 (猴头菌 B 组), 每组 24 只; 在相同条件下, 分笼饲养。常规喂养标准颗粒饲料, 除正常对照组外, 其余动物进行造模。参照李兆申等^[1]造模方法, 造模结

束前随机抽取少数动物做胃黏膜病理组织学检查, 确认模型成功后全部停止造模药物, 再进行治疗观察。正常对照组和模型对照组仅以 0.85 氯化钠液灌胃; 维酶素治疗组给予维酶素混悬液每天 1.0g/kg 灌胃; 猴头菌 A 组以猴头菌提取物颗粒混悬液每天 1.0g/kg 灌服, 相当于临床用量的 2 倍; 猴头菌 B 组以猴头菌提取物颗粒混悬液 2.0g/kg 灌服, 相当于临床用量的 4 倍; 共给药 28 d。

实验进行至预定阶段, 大鼠禁食、禁水 24h 后剖胃取材, 10%多聚甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋, 连续切片 2 张做免疫组化染色。以 0.179 mm 为单位长度即正方形方格的边长, 随机选用 5 个视野^[2], 分别计数 G、D 阳性细胞。氨基己糖测定: 参照文献^[3]进行。胃黏膜前列腺素 E₂ (PGE₂) 的测定: 在完成氨基己糖测定后, 取出胃, 迅速刮取胃黏膜, 于液氮中速冻, 称重后, 放入匀浆器中, 加无水乙醇 0.4ml, 轻研磨后, 再加入生理盐水 1.6ml, 研磨制成匀浆, 离心 10 min, 3500r/min, 取上清液, 放 -30℃冰箱保存。用放免法检测 PGE₂ 的含量, 严格按照药盒说明书操作。

2 结果

2.1 猴头菌提取物颗粒对大鼠 G, D 细胞数量的影响

染色后 G 细胞胞质呈褐色或棕色阳性反应, 其他上皮细胞胞质无色, 细胞形态多样,

部分细胞有突起, 伸入到其他腺细胞之间或基膜之间, 当炎症和腺体萎缩或肠上皮化生显著时, G 细胞分布变得不均匀或呈散在分布, 肠上皮化生区域, G 细胞几乎完全消失。D 细胞

胞质阳性颗粒呈黑褐色, 细胞多呈圆形、锥形或不规则形, 部分细胞伸出 1 个或数个含有黑色圆形颗粒的胞浆突起, 各组胃窦黏膜 G、D 细胞分布情况 (见表 1)。

表 1 各组大鼠胃黏膜中 G、D 细胞计数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	大鼠数		G 细胞		D 细胞	
	(只)					
正常对照组	21	66.32	±	9.21	41.23	± 9.88
模型对照组	22	21.37	±	5.12 ^a	13.65	± 3.12 ^a
维酶素治疗组	23	31.59	±	7.88 ^b	23.15	± 6.33 ^b
猴头菌 A 组	24	36.15	±	7.94 ^b	21.11	± 6.11 ^b
猴头菌 B 组	20	50.12	±	6.13 ^{bc}	31.89	± 7.56 ^{bc}

注: 与正常对照组比较, ^aP<0.01;
与模型对照组比较, ^bP<0.01;
与维酶素治疗组比较, ^cP<0.01;

2.2 猴头菌提取物颗粒对胃黏膜中氨基己糖及 PGE₂ 含量的影响 (见表 2)

表 2 各组大鼠胃黏膜中氨基己糖及 PGE₂ 含量检测 ($\bar{x} \pm s$)

组别	大鼠数		氨基己糖		PGE ₂	
	(只)					
正常对照组	21	92.65	±	9.18	1897.28	± 136.56
模型对照组	22	46.36	±	7.12 ^a	1057.21	± 115.23 ^a
维酶素治疗组	23	75.61	±	8.16	1156.35	± 165.21
猴头菌 A 组	24	76.53	±	8.13	1636.11	± 186.33 ^{bc}
猴头菌 B 组	20	91.23	±	12.39 ^b	1836.25	± 117.64 ^{bc}

注: 与正常对照组比较, ^aP<0.01;
与模型对照组比较, ^bP<0.01;
与维酶素治疗组比较, ^cP<0.05。

3 讨论

慢性萎缩性胃炎是一种慢性难治性消化系统疾病, 其病因与免疫功能有关。猴头菌提取物颗粒中所含猴头菌多糖具有免疫调节功能, 能改善由免疫功能异常所导致的胃黏膜分泌功能下降或丧失; 其中所含有效成分多糖、多肽及多种营养成分 (氨基酸、微量元素及维生素等), 对受损胃黏膜有修复和营养作用。猴头菌多糖还具有抗肿瘤作用^[4], 有防止和部分逆转胃黏膜细胞不典型增生, 对预防和辅助治疗胃

癌有积极作用。

本实验显示, 模型对照组胃窦部病变如炎症、腺体萎缩、肠化生引起 G 细胞的变化, G 细胞数量明显减少。在肠化生部位, G 细胞几乎完全消失。G 细胞可分泌促胃液素, 促胃液素能促进胃黏膜细胞分裂增殖, 使 DNA、RNA 合成增加, 胃黏膜血流量增加, 因而具有营养局部黏膜的功能; 它刺激胃体壁细胞和主细胞分泌盐酸和胃蛋白酶, 直接对胃酸的分泌进行调节。大鼠经过 4 周猴头菌提取物颗粒治疗后, G 细胞数量明显增加, 并刺激 G 细胞, 引起促

胃液素的释放增加,使血清中的促胃液素浓度升高。促胃液素刺激壁细胞,使胃酸分泌增加,提高了慢性萎缩性胃炎大鼠血清促胃液素水平,改善了胃黏膜炎症的反应;猴头菌提取物颗粒具有不同程度的促进胃液分泌,促进黏膜修复的作用,对慢性萎缩性胃炎临床症状的改善效果显著。

胃肠道黏膜中 D 细胞分泌生长抑素,并接受胃酸等化学物质的刺激而调节生长抑素的分泌,对胃酸分泌起负反馈作用,是消化道中主要起抑制作用的激素。D 细胞分泌对胃黏膜呈保护效应,促使胃黏液生成,减弱攻击因子,增加防御因子功能。猴头菌提取物颗粒可降低患者对促胃液素的敏感性,抑制其刺激泌酸作用,降低基础泌酸、最大泌酸及高峰泌酸量,减弱攻击因子。实验显示,模型对照组大鼠 D 细胞数明显减少,表明大鼠胃黏膜发生萎缩、肠化生改变后,D 细胞受到严重破坏,数目减少,抑制了 D 细胞功能,减少生长抑素分泌,使其对 G 细胞的抑制减弱,推测慢性萎缩性胃炎发生早期先出现生长抑素对促胃液素抑制作用减弱,使其水平升高,高促胃液素刺激壁细胞使胃酸分泌增多,G 细胞及泌酸细胞对生长抑素敏感性异常,从而失去负性调节作用,进一步加重胃黏膜损伤,经过猴头菌提取物颗粒治疗后,大鼠胃黏膜 D 细胞数明显增加,其分泌功能得到恢复,G、D 细胞的分泌调节功能达到新的平衡。

胃黏膜损伤后的组织修复,依赖于增强胃黏膜的机能屏障和降低损伤因子的作用。多糖类物质氨基己糖是反映黏膜屏障机能的一个重要指标,氨基己糖的降低不利于维护黏膜上皮

的完整性。由于猴头菌提取物颗粒的主要成分是猴头菌素,其中含多糖、多肽类物质,这种外源性的胃黏膜屏障物质本身亦具有一定的保护作用。

胃黏膜是前列腺素的主要合成场所之一,其中 PGE₂ 为重要的一种,它有很强的抑制胃酸、胃蛋白酶原分泌和刺激黏液、碳酸氢盐分泌,增加黏膜血流和促使上皮再生等作用,并具有增强黏膜抵抗力的作用(细胞保护作用)。PGE₂ 的细胞保护作用与改善胃黏膜血流有关。PGE₂ 可保持胃黏膜微血管的完整性,减少血管充血,使完好的胃小凹细胞快速移行,修复破坏了的上皮。PGE₂ 对胃黏膜损伤有较好的保护作用,而提高胃黏膜保护能力又具有一定的防治胃癌前病变和胃癌的作用。大量研究表明,对胃黏膜的保护作用是通过提高内源性 PGE₂ 的含量来实现的。

猴头菌提取物颗粒增加内源性保护物质 PGE₂ 的释放,促进胃黏膜上皮细胞的再生,并保持胃黏膜微血管的完整性,从而加快修复遭到破坏的上皮细胞,使胃黏膜屏障功能恢复正常,发挥其对胃黏膜的细胞保护作用。

参考文献

- [1] 李兆申,全上丛,许国铭,等.综合法制作大鼠萎缩性胃炎模型的试验研究[J].中华医学杂志,1992,10:81
- [2] 黄明河,蔡锦莲,董新,等.萎胃散治疗大鼠慢性萎缩性胃炎实验研究[J].中国中西医结合脾胃杂志,2000,8:199-200
- [3] 徐肇敏,张志宏,陈载融,等.幽门螺杆菌破坏胃黏膜屏障的研究[J].中华内科杂志,1995,34:603-605
- [4] 聂继盛,祝寿民.猴头多糖抗肿瘤及对免疫功能的影响[J].山西医药杂志,2003,32:107-109

