

猴头菌颗粒治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究

杨华

(四川绵阳, 四川中医药高等专科学校生理教研室)

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。本实验旨在观察猴头菌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 SD 雄性大鼠共 120 只, 体质量 180~200g, 购自四川大学动物实验中心。

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, 前列腺素 E₂ 试剂盒为解放军总医院东亚放免研究所产品。

1.2 实验方法

SD 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、猴头菌颗粒小剂量组 (猴头菌 A 组)、猴头菌颗粒大剂量组 (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, 其余各组均采用热盐水灌胃的方法制作慢性萎缩性胃炎动物模型。即用 55℃ 的 15% 氯化钠溶液灌胃, 每日 1 次, 每次 2.5ml, 共 12w。实验开始, 先处死 5 只正常对照组大鼠, 并留取胃大体标本作为对照, 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^[1]。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 1.0 g / kg 灌胃, 猴头菌 A 组以猴头菌颗粒混悬液每天 1.0g / kg 灌服, 相当于临床用量的 2 倍; 猴头菌 B 组以猴头菌颗粒混悬液 2.0g / kg 灌服, 相当于临床用量的 4 倍。实验进行至预定阶段, 大鼠禁食、禁水 24h 后剖胃取材, 各组实验结束将大鼠断头处死后剖腹取全胃, 沿大弯剖开, 生理盐水漂洗摊平作大体观察, 沿胃小弯条状取材。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, 分别计数 G、D 阳性细胞。氨基己糖测定: 参照文献^[2]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, 3500 r / min, 离心 10min, 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。

1.3 统计学方法

数据采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较均采用 *t* 检验, 以 *P* < 0.05 为有显著性差异。

2 结果

2.1 猴头菌颗粒对大鼠 G、D 细胞数量的影响

染色后 G 细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, 部分细胞伸出一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 各组胃窦黏膜 G、D 细胞分布情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	大鼠数 (只)	G 细胞	D 细胞
正常对照组	19	65.98 ± 9.34	41.43 ± 9.97
模型对照组	21	20.89 ± 5.20 ①	13.59 ± 3.12 ①
维酶素治疗组	24	31.48 ± 7.89 ②	22.94 ± 6.35 ②
猴头菌 A 组	23	35.97 ± 7.89 ②	21.35 ± 6.12 ②
猴头菌 B 组	21	49.76 ± 6.14 ②③	32.30 ± 7.65 ②③

注: ①与正常对照组比较, $P < 0.01$;

②与模型对照组比较, $P < 0.01$;

③与维酶素治疗组比较, $P < 0.01$ 。

表 1 结果说明, 猴头菌提取物颗粒能有效增加胃窦黏膜 G、D 细胞数量 ($P < 0.01$)。

2.2 猴头菌颗粒对胃黏膜中氨基己糖及 PGE₂ 含量的影响

由表 2 显示, 猴头菌提取物颗粒能有效增加胃黏膜中氨基己糖和 PGE₂ 的含量 ($P < 0.01$)。

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 只	G 细胞	D 细胞
正常对照组	19	93.44±8.74	1890.00±135.76
模型对照组	21	46.65±7.12 ①	1058.21±116.23 ①
维酶素治疗组	24	76.58±8.23 ②	1157.12±166.21 ②
猴头菌 A 组	23	77.48±8.20 ②	1637.11±187.13 ②
猴头菌 B 组	21	92.17±11.87 ②③	1837.21±118.64 ②③

注: ①与正常对照组比较, $P < 0.01$;

②与模型对照组比较, $P < 0.01$;

③与维酶素治疗组比较, $P < 0.01$ 。

3 讨论

慢性萎缩性胃炎是一种难治性消化系统疾病, 其病因与幽门螺旋杆菌感染、饮食和环境因素、自身免疫等有关。其发病机制与胃黏膜损害因子增强和胃黏膜屏障功能减弱有关。本实验结果表明, 猴头菌提取物颗粒能明显增加胃黏膜 G、D 细胞数量和胃黏膜氨基己糖, PGE₂ 含量, 因此能恢复胃黏膜 G、D 细胞之间调节平衡和增强胃黏膜保护能力, 从而达到治疗慢性萎缩性胃炎的作用。

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; 其中所含有效成份多糖、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, 能有效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, 促胃液素刺激胃体壁细胞和主细胞分泌盐酸和胃蛋白酶原, 直接对胃液的分泌起调节作用, 促胃液素促进分泌的同时分泌黏膜的血流量增加, 增强了胃分泌黏膜生长, 使胃黏膜厚度增加, 壁细胞和嗜铬样细胞 (ECL) 增多^[3]。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, 改善了胃黏膜炎症反应。猴头菌提取物颗粒具有不同程度的促进胃酸分泌, 促进胃黏膜修复的作用, 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,是消化道中主要起抑制作用的激素,生长抑素抑制促胃液素释放。主要是胃窦黏膜内 D 细胞的基底部具有轴突样的胞浆突起与 G 细胞形成突触样的接触, D 细胞通过这种接触,直接把生长抑素传递到 G 细胞,以抑制促胃液素释放^[4]。D 细胞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。正常情况下,胃黏膜 G、D 细胞的功能处于一种动态平衡,维持促胃液素和生长抑素含量正常,从而维持胃黏膜分泌功能正常。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 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 细胞数量明显增加,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粘液、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具有一定的防治胃癌前病变和胃癌的作用。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。

4 结 论

猴头菌提取物颗粒对实验大鼠和临床慢性萎缩性胃炎病人的治疗都有明显疗效,它是通过恢复 G、D 细胞的调节功能,减少胃酸等对胃黏膜的损害;另外增加 PGE₂ 的合成,增强胃黏膜的抵抗力,从而达到治疗的作用。值得在临床配合其他药物治疗慢性萎缩性胃炎,以控制症状,提高病人的生活质量,且一定程度上减少胃癌前期病变的发生。

参考文献

- [1] 黄祖明,李文胜,屈克义,等.复方隔山消颗粒对实验性慢性萎缩性胃炎大鼠胃泌素和胃动素的影响[J].中华医药杂志,2006,6(5),507-508.
- [2] 黄明河,蔡锦莲,蓝新,等.萎胃散治疗大鼠慢性萎缩性胃炎实验研究[J].中国中西医杂志,2000,8:199-200.
- [3] 姚泰.人体生理学[M].第 3 版.北京:人民卫生出版社.2001,1564.
- [4] 聂继盛,祝寿民,猴头多糖抗肿瘤及对免疫功能的的影响[J].山西医药杂志,2003,32:107-109.
