

舒尔通合剂止吐和抑制食管上皮增生实验的研究

张玉花¹, 叶延程^{2*}, 李少海³, 王学满³, 付婷³ (1.武威市凉州区中医医院, 甘肃 武威 733000; 2.甘肃省武威肿瘤医院, 甘肃 武威 733000; 3.兰州大学基础医学院中西医结合研究所, 兰州 730000)

摘要: 目的 观察舒尔通合剂止吐、对食管上皮增生的作用。方法 家鸽静脉注射硫酸铜制作呕吐动物模型, 舒尔通灌胃后观察药物防止呕吐的作用; 手术方法制作大鼠食管反流模型, 应用滴灌到胃的给药方法观察对大鼠食管上皮组织增生的影响。结果 舒尔通合剂能对抗硫酸铜引起的家鸽的呕吐, 与对照组比较呕吐次数及呕吐潜伏时间差异有统计学意义($P<0.01$); HE 染色显示舒尔通合剂能减少由于食管反流引起的上皮损伤。结论 舒尔通合剂具有防止呕吐的作用, 并能明显改善食管上皮由于反流造成的组织损伤。

关键词: 舒尔通合剂; 止吐; 上皮增生

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2013)03-0254-04

Study of Prevent Vomiting and Esophageal Epithelial Hyperplasia Inhibition Effect of Shu Er Tong He Ji

ZHANG Yuhua¹, YE Yanchen^{2*}, LI Shaohai³, WANG Xueman³, FU Ting³ (1. Traditional Chinese Medicine Hospital of Liangzhou, Wuwei 733000, China; 2. Gansu Wuwei Tumour Hospital, Wuwei 733000, China; 3. Combine Traditional Chinese and Western Medicine Research Institute of Lanzhou University Basic Medicine Collage, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the role of the Shu Er Tong He Ji in preventing vomiting and inhibiting of esophageal epithelial hyperplasia. **METHODS** Vomiting animal model was established by CuSO_4 intravenous injection in pigeon. The vomiting present role was observed by drip delivery of Shu Er Tong He Ji. Rats esophaged reflux model was produced by operation. The influence of drug on epithelial tissue hyperplasia was observed by drip irrigation. **RESULTS** The Shu Er Tong He Ji could relieve the vomit caused by CuSO_4 , it has significant difference compared with control group on the frequency of vomiting and vomiting latent time ($P<0.01$); Hematoxylin eosin(HE) staining showed that The Shu Er Tong He Ji can reduce the epithelial damage cause by esophageal reflux. **CONCLUSION** The Shu Er Tong He Ji might prevent vomiting and improve the esophageal epithelium due to tissue damage caused by the reflux.

KEY WORDS: Shu Er Tong He Ji; prevent vomiting; epithelial hyperplasia

舒尔通合剂为院内制剂,由甘肃省武威市肿瘤医院药剂科配制。方中重用黄芩为君药,其味苦性寒,入肺、心、胆、大肠经^[1],有清热燥湿、泻火解毒的功能,夏枯草味苦、辛,性寒,归肝、胆经,具有清肝明目、消肿散结之功效故为臣药,本方以黄芩夏枯草清泻肝胆以去其根本之热,夏枯草兼能消肿散结,其余苦参、白鲜皮、板蓝根等各药均味苦性寒,为清热解毒、化痰散结之良品,除增强全方的清热之效外,更可有化痰散结消除郁热之效。舒尔通合剂的主要功能为清热解毒,化痰散结,用于治疗肝气郁结,火毒内蕴所致的呃逆干呕、咽喉疼痛、食管和贲门上皮增生。但舒尔通合剂的止吐和对食管上皮增生的作用研究未见报道。为指导舒尔通合剂的临床应用提供

实验依据,笔者对其进行了止吐以及对食管上皮增生的药理实验。

1 材料与方法

1.1 实验材料与动物

1.1.1 实验药品 舒尔通合剂(生药浓度: $1.13 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$),由甘肃省武威市肿瘤医院药剂科配制。配制工艺:按处方取黄芩、苦参、白鲜皮、板蓝根、夏枯草、黄药子、拳参、败酱草、甘草,加水煎煮3次,第1次1.5 h,第2次1.5 h,第3次1 h,合并煎液,滤过,静置过夜,取上清液,滤过,滤液浓缩至适量,加入蔗糖,煮沸,加入防腐剂,放冷,加入薄荷脑乙醇溶液,加水至 1000 mL 混匀,分装,灭菌即得。小半夏加茯苓汤(生药浓度 $1 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$),自制(中医止呕经方验方)。奥美

作者简介: 张玉花,女,主治医师 Tel: (0935)2267942 E-mail: wjj6112852@126.com *通信作者: 叶延程,男,主任药师 Tel: (0935)2268005 E-mail: yyyyc@163.com

拉唑，山东鲁抗辰欣药业有限公司，批号：20110719。2%硫酸铜溶液。10%水合氯醛为国产分析纯。

1.1.2 实验动物 SD大鼠，体质量180~220 g，♀，均购自甘肃省中医学科学院 SPF 实验动物中心，实验动物许可证号：SCXK(甘)2004-2006-0000449。家鸽，♀♂不限，体质量(300±30)g，购自家鸽饲养场。

1.2 方法

1.2.1 硫酸铜静脉注射制作呕吐动物模型^[2] 取家鸽28只，按体质量随机分为4组：对照组(NS)，小半夏加茯苓汤组(小半夏加茯苓汤，10 g·kg⁻¹)，舒尔通高剂量组[8 mL·(100 g)⁻¹]、舒尔通低剂量组[2 mL·(100 g)⁻¹]。所有动物禁食4 h后，静脉注射硫酸铜7 mg·kg⁻¹，注射后立即分别灌胃，观察各组动物呕吐潜伏期，呕吐次数。

1.2.2 胃食管反流模型^[3-4] 采用不全幽门缝扎结合食管下括约肌切开术制作单纯性酸反流动物模型。大鼠动物正中腹切口，用外径为1.55 mm的金属针由胃体部位穿刺入胃，通过幽门至十二指肠顶端，避开血管，缝扎金属针外部剩余幽门，缝扎完毕后，将金属针抽出，由此来保证大鼠在模型建立后所剩余的幽门内径均匀一致，缝合胃部穿刺点。同时，用组织缝线结扎横过胃食管交界处的胃左动脉分支后，于食管-胃交界处纵行钝性分离贲门处肌肉约1 cm，分离至黏膜层完全暴露于视野中，使食道下端松弛，胃内容物易于反流至食管。手术过程严格无菌操作。术后24 h禁食不禁水。术后1周大鼠成活，饮食活动正常，则模型建立成功，随即开始灌胃。取造模成功SD大鼠30只，随机按体重分为3组：模型对照组(NS)，奥美拉唑组(4 mg·kg⁻¹)，舒尔通合剂组[2 mL·(100 g)⁻¹]。另取SD大鼠10只作为空白对照组(NS)。所有动物等体积灌胃给药，2 mL·(100 g)⁻¹，1次·d⁻¹，连续14 d，末次给药24 h后，断髓处死大鼠，剥取食管组织，固定、切片，常规HE染色，光镜下观察组织病理学变化。食管黏膜的肉眼表现及病理形态学观察标准：均采用1999年2月中华医学会消化内镜学会颁布的反流性食管炎诊断标准，结果见表1和表2。食管组织炎症积分分析采用Harry S.cooper炎症积分计算方法，根据炎症的强度和范围计分，见表3。

表1 食管黏膜的肉眼表现积分

Tab 1 Esophageal mucosa performance integral of the naked eye

分级	食管黏膜大体表现	积分
0级	正常(可有组织学改变)	0
I级	点状或条状发红、糜烂、无融合现象	1
II级	有条状发红、糜烂、并有融合，但非全周性	2
III级	病变广泛，发红、糜烂呈全周性，或有溃疡	3

注：0级为正常，I级为轻度，II级为中度，III级为重度

Note: 0 is normal, I is mild, II is moderate, III is severe

表2 反流性食管炎病理分级

Tab 2 Pathological grading of regurgitant esophagitis

病变	分级		
	轻度	中度	重度
鳞状上皮增生	+	+	+
黏膜固有层乳头延伸	+	+	+
上皮细胞内炎症细胞浸润	+	+	+
黏膜糜烂	-	+	-
溃疡形成	-	-	+
Barrett食管改变	-	-	+/-

注：病理分级积分：轻度为1分，中度为2分，重度为3分，如果正常为0分

Note: The pathological grading points: 0 point is normal, 1 point is mild, 2 point is moderate, 3 point is severe

表3 食管组织炎症积分

Tab 3 Esophageal tissue inflammation points

炎症强度和范围	积分
固有层内几乎没有炎症细胞浸润	0
仅固有层中有少量的炎症细胞，上皮层内没有炎症细胞浸润	1
固有层中有较多的炎症细胞，上皮层内还没有炎症细胞浸润	2
固有层内有大量的炎症细胞，少量炎症细胞浸润到上皮层内	3
固有层内有淋巴小结形成，上皮层内有大量的炎症细胞浸润	4

1.2.3 统计学方法 计量资料呕吐次数及潜伏时间用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用单因素方法分析，以 $P < 0.05$ 为检验水准，组内进行配对 t 检验，组间进行方差分析比较；黏膜损伤指数和炎症分数采用秩和检验比较；所有数据采用SPSS 13.0统计软件包分析。

2 实验结果

2.1 舒尔通合剂对硫酸铜所致家鸽呕吐的影响。

实验各组家鸽注射硫酸铜1 h能见到家鸽走动频繁，扑翅增加，2 h左右出现呕吐，2~4 h呕吐次数最多。给药以后呕吐次数和呕吐潜伏时间见表4。由结果可知，舒尔通合剂组与对照组比较硫酸铜所致家鸽呕吐次数明显减少($P < 0.01$)，呕吐

潜伏期明显延长($P<0.01$), 其止吐机理可以认为是舒尔通合剂灌胃之后能够保护胃肠黏膜, 调正胃肠功能, 减少胃肠黏膜的刺激作用。由于药物浓度影响, 舒尔通高剂量组延长呕吐潜伏时间的作用较低剂量组更为明显。

表 4 舒尔通对硫酸铜所致家鸽呕吐的影响($\bar{x} \pm s, n=7$)

Tab 4 Results of vomiting caused by Shu Er Tong He Ji ($\bar{x} \pm s, n=7$)

组别	n	呕吐次数/次·(4 h) ⁻¹	呕吐潜伏期/min
对照组	7	13.4±4.3	3.25±2.36
小半夏组	7	6.3±1.3 ¹⁾	8.14±3.18
舒尔通高剂量组	7	7.9±2.2 ¹⁾	13.00±8.33 ¹⁾
舒尔通低剂量组	7	7.7±2.7 ¹⁾	7.50±4.85

注: 各组与对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$

Note: Compare with normal group, ¹⁾ $P<0.01$

2.2 舒尔通合剂对反流后食管上皮的影响。

2.2.1 食管组织黏膜损伤指数 模型组食管组织黏膜损伤指数较正常组明显升高($P<0.05$); 舒尔通合剂组和奥美拉唑组食管组织黏膜损伤指数均较模型组明显降低($P<0.05$); 舒尔通合剂组和奥美拉唑组比较, 食管组织黏膜损伤指数的变化差异没有统计学意义($P>0.05$), 假手术组和空白组相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表 5。

表 5 各组大鼠食管组织黏膜损伤指数、炎症分数($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 5 Histological scores of esophageal mucosal hyperplasia ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	黏膜损伤指数	炎症分数
对照组	1.13±0.87	1.22±0.78
模型组	1.69±0.74 ¹⁾	1.78±0.45 ¹⁾
奥美拉唑组	1.21±0.78 ²⁾	1.37±0.83 ²⁾
舒尔通合剂组	1.23±0.81 ²⁾	1.34±0.56 ²⁾

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与模型组比较, ²⁾ $P>0.05$

Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with model group, ²⁾ $P>0.05$

2.2.2 各组食管上皮标本 HE 染色后光镜下观察

空白对照组食管表面鳞状上皮, 厚度均匀, 细胞排列整齐, 层次清晰, 基底细胞矮柱状, 呈单层排列。模型对照组食管表面鳞状上皮增生, 细胞层次增多, 以基底细胞和棘细胞增生为主, 部分基底细胞空泡变性, 部分区域细胞排列紊乱, 上皮萎缩变薄, 细胞层次结构不清, 基底层部分空泡变性, 并见少量淋巴细胞浸润上皮的現象。奥美拉唑组食管表面被覆完整鳞状上皮, 上皮厚度较均匀, 基底层细胞未见明显增生、变性、坏死。舒尔通合剂组食管表面被覆完整鳞状上皮, 上皮厚度较均匀, 基底层细胞未见明显增生、变性、坏死, 上皮层内未见明显炎细胞浸润, 仅在上皮下可见少量淋巴细胞浸润。结果见图 1。

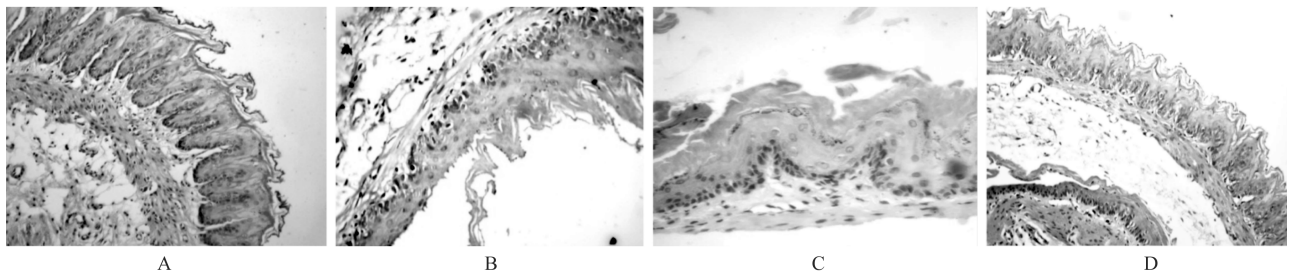


图 1 光镜下食管上皮的改变(HE 染色 ×40)

A-正常组; B-模型组; C-奥美拉唑组; D-舒尔通合剂组

Fig 1 Changes of esophageal epithelial under light microscope(HE ×40)

A-normal group; B-model group; C-prilosec group; D-Shu Er Tong He Ji group

3 讨论

呕吐反应是一种较复杂的反应, 并是人和动物为自身保护意义的防御反射, 呕吐可有众多刺激物所引起, 剧烈的呕吐会引起机体水电介、酸碱平衡紊乱。反流性食管炎(Anti-reflux esophagitis, RE)是指胃及十二指肠内容物反流至食管, 而引起食管黏膜发生组织病理学损伤改变。从中医角度来讲, 呃逆干呕、咽喉疼痛, 食管和贲门上皮增生

等症在中医辨证分型中均可由肝气郁结化火, 火毒内蕴, 造成郁火夹血, 血瘀则至气血运行失常, 再与热结, 最终气血瘀滞阻滞经络脏腑, 可导致相火不降挟胃气上逆则呃逆干呕, 上冲咽喉则胸痛, 也可见肿疡、瘰疬等。故本方以黄芩夏枯草清泻肝胆以去其根本之热, 夏枯草兼能消肿散结, 其余各药均味苦性寒, 为清热解毒、化痰散结、降逆止呕之良品。现代药理学研究发现, 黄芩中

的主要有效成分为黄酮类化合物,其主要药理作用为抗菌,抗病毒,抗炎,抑制炎性介质产生、释放,抑制组胺释放,因此具有改善食管上皮增生的作用。本次实验证明,舒尔通合剂组可明显减少硫酸铜所致家鸽呕吐次数,延长呕吐潜伏期;通过胃食管返流模型,也证明了舒尔通合剂具有改善食管上皮增生的作用。其止吐和对食管上皮增生作用的具体机制有待进一步研究。

REFERENCES

[1] HOU X Z, ZHANG Z Q, YOU C X, et al. Determination of six constituents in *scutellaria baicalensis georgi* by HPLC [J].

Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(11): 1010-1014.

[2] ZHANG Z K, FENG R X, BAI J L, et al. Pharmacodynamic study of *Liansuzhiou* capsule on anti-vomiting due to chemotherapy [J]. *Chin Tradit Pat Med*(中成药), 2003, 25(9): 740-743.

[3] YU Q, YUAN H X, CUI N Q. Improved technique for the rat model of acid reflux esophagitis [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Dig*(中国中西医结合消化杂志), 2002, 10(2): 74-75,78.

[4] LI C T, SHEN S J, DU B, et al. Effect of liver-soothing and spleen-strengthening decoction on esophageal pathology and proliferating cell nuclear antigen expression in rats with reflux esophagitis [J]. *World Chin J Dig*(世界华人消化杂志), 2007, 15(7): 733-736.

收稿日期: 2012-03-19

芒果树皮的化学成分研究

余晓霞¹, 刘春霞¹, 李国成¹, 徐祖疆², 王定勇^{2*} (1.中山大学孙逸仙纪念医院药学部, 广州 510120; 2.广东药学院药科学院, 广州 510006)

摘要: 目的 对芒果(*Mangifera indica* L.)树皮的化学成分进行研究。方法 用色谱法分离,并用波谱法对化合物的结构进行鉴定。结果 从芒果树皮中分离鉴定了7个化合物,分别为芒果苷(1)、西瑞香素(2)、杨梅素(3)、杨梅苷(4)、芦丁(5)、槲皮素(6)和 β -谷甾醇(7)。结论 芒果苷为芒果树皮的主要化学成分;杨梅素和杨梅苷为首次从该植物中分离得到。

关键词: 芒果; 芒果苷; 杨梅素

中图分类号: R284.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)03-0257-04

Chemical Constituents of the Bark of *Mangifera indica* L.

YU Xiaoxia¹, LIU Chunxia¹, LI Guocheng¹, XU Zujiang², WANG Dingyong^{2*} (1.Department of Pharmacy, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China; 2.School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the chemical constituents of the bark of *Mangifera indica* L. **METHODS** The constituents were separated and purified by different methods of chromatography, and their structures were elucidated by IR, MS and NMR. **RESULTS** Seven compounds were isolated from the bark of *M. indica*, which were identified as mangiferin(1), daphnoretin(2), myricetin(3), myricitrin(4), rutin(5), quercetin(6) and β -sitosterol(7). **CONCLUSION** Mangiferin was the main constituent in the bark of *M. indica*. Myricetin and myricitrin were obtained from the bark of *M. indica* for the first time.

KEY WORDS: *Mangifera indica*; mangiferin; myricetin

芒果(*Mangifera indica* L.)系漆树科芒果属植物,常绿乔木,广泛分布于我国南方各省,资源非常丰富。现代药理学研究表明,芒果叶提取物具有平喘、止咳、祛痰、抗炎、镇痛、抗菌、抗病毒、抗肿瘤等作用^[1]。临床应用表明,芒果叶提取物对呼吸道炎症及感冒咳嗽有很好的疗效^[1];芒

果果实具有抗癌作用。芒果皮提取物具有的止咳化痰和抗炎作用已得到确证^[2],芒果植物的相关研究再次受到人们的广泛关注^[3]。Schieber等^[4]采用HPLC-ESI-MS分析辨认来自芒果树皮的黄酮醇和酮糖苷,在被分析的化合物中,发现了7个橡黄素O-糖苷,1个山奈酚O-糖苷和4个酮C-糖苷,

基金项目: 广东省中医药局科研课题(2010101)

作者简介: 余晓霞,女,硕士,主管药师 Tel: (020)81332427
教授, 硕士 Tel: (020)39352213 E-mail: wdingyong@163.com

E-mail: xiaoxiao1979@21cn.com *通信作者: 王定勇,男,博士,教