

# 隔山消积颗粒对酒精致大鼠急性胃黏膜损伤的影响

蒲琳, 熊芳, 钱芳妮, 孙露瑶, 罗恒森, 彭成, 谢晓芳\*  
(成都中医药大学西南特色中药资源国家重点实验室, 四川成都 611137)

**摘要:** 目的 探讨隔山消积颗粒对酒精致大鼠急性胃黏膜损伤的作用。方法 将SD大鼠随机分为正常组、模型组、丽珠得乐组(0.80 g/kg)、吗丁啉组(0.003 g/kg)、健胃消食片组(1.50 g/kg)和隔山消积颗粒低、中、高、极高剂量组(3.13、6.25、12.50、25.00 g/kg), 预防性灌胃给药8 d后, 除正常组外, 其余各组大鼠灌胃给予无水乙醇诱导急性胃黏膜损伤, 检测大鼠胃液量和pH值、胃黏膜损伤评分和血清NO、SOD、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、GT水平, HE染色观察胃黏膜病理学变化, Western blot法检测胃黏膜组织TNF- $\alpha$ 、TNFR1、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 蛋白表达。结果 与正常组比较, 模型组胃液pH值和胃黏膜损伤评分升高( $P<0.01$ ), 胃黏膜大量上皮细胞坏死、黏膜水肿, GT、TNF- $\alpha$ 水平升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 胃黏膜组织TNF- $\alpha$ 、TNFR1蛋白表达升高( $P<0.01$ )。与模型组比较, 隔山消积颗粒各剂量组胃液量增加, 胃黏膜损伤评分降低, 胃黏膜水肿、炎症、坏死等病理损伤得到改善, TNF- $\alpha$ 、TNFR1蛋白表达降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); 高剂量组和极高剂量组血清TNF- $\alpha$ 、GT水平降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); 丽珠得乐组、吗丁啉组、健胃消食片组胃液量增加( $P<0.01$ ), 胃黏膜损伤评分降低, 血清GT水平降低( $P<0.01$ ); 丽珠得乐组、健胃消食片组TNF- $\alpha$ 水平降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。其中隔山消积颗粒高剂量组对胃液量、胃黏膜损伤评分的作用与阳性药相当, 极高剂量组降低血清TNF- $\alpha$ 水平的作用强于阳性药, 但降低血清GT水平的作用以丽珠得乐最明显。

**结论** 隔山消积颗粒可通过调节胃肠激素和减轻炎症保护酒精引起的急性胃黏膜损伤。

**关键词:** 隔山消积颗粒; 急性胃黏膜损伤; 丽珠得乐; 吗丁啉; 健胃消食片; 炎症; 氧化损伤

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2025)09-3102-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.044

随着日常生活节奏加快, 人们抽烟、酗酒、服用非甾体抗炎药频繁, 易刺激消化道, 造成胃黏膜损伤<sup>[1-2]</sup>。酗酒是主要原因之一。高浓度酒精容易引起胃黏膜急性炎症, 造成黏膜出现水肿、充血、出血、糜烂及溃疡<sup>[3]</sup>。尽管胃肠道通过多种途径保护其免受不良影响, 如构建黏液屏障、分泌表皮生长因子及前列腺素等<sup>[4]</sup>。然而, 过度饮酒仍会造成胃肠道黏膜损伤。胃为酒精的直接损伤器官<sup>[5]</sup>。长期大量摄入酒精还会引起胃溃疡、急慢性胃炎等<sup>[6-7]</sup>。近年来, 因酒精中毒引起胃黏膜损伤的发病率不断升高<sup>[8]</sup>, 开发能有效防治胃黏膜损伤的药物十分必要。

隔山消是萝藦科植物牛皮消 *Cynanchum wilfordii* (Maxim.) Hemsl 的块根, 植物生长在海拔 800~1 300 m 的山谷、山坡或灌木丛中及路边草地<sup>[9]</sup>, 含有苯乙酮类、萜类、甾体苷类等化合物, 具有杀菌、抗肿瘤、清除自由基、抗氧化等作用<sup>[10]</sup>。隔山消提取物可通过促进胃排空及肠推进改善胃肠功能, 但少有文献报道其提取物对胃黏膜损伤的作用<sup>[11]</sup>。由隔山消、马兰草为原料的隔山消积颗粒可用于脾胃气滞所致的食积内停、脘腹胀痛、不思饮食、噎腐吞酸, 但其对胃黏膜损伤的作用尚不清楚。本研究采用酒精诱导建立急性胃黏膜损伤模型, 探讨隔山消积颗粒的作

用, 以为隔山消积颗粒的临床应用提供依据。

## 1 材料

1.1 药物 隔山消积颗粒浸膏(贵州飞云岭药业股份有限公司, 批号 JG003-2023009), 每 1 g 浸膏中含有 0.89 g 隔山消积颗粒成药, 即含 3.56 g 生药, 实验前用纯水制成质量浓度为 0.313、0.625、1.250、2.50 g/mL 的溶液(按隔山消积颗粒成药计算), 备用; 丽珠得乐(丽珠医药集团股份有限公司, 批号 211020), 用纯水制成质量浓度为 0.080 g/mL 的溶液, 备用; 健胃消食片(江中药业股份有限公司, 国药准字 Z36021464), 用纯水制成质量浓度为 0.150 g/mL 的溶液, 备用; 吗丁啉片(西安杨森制药有限公司, 批号 MCJ3752), 用纯水制成质量浓度为 0.30 mg/mL 的溶液, 备用。

1.2 动物 SPF 级 SD 大鼠 72 只, 雌雄各半, 体质量 180~220 g, 购自成都达硕实验动物有限公司[实验动物生产许可证号 SCXK(川)2020-0030], 饲养于成都中医药大学药学院[实验动物使用许可证号 SYXK(川)2020-0124]。本研究经成都中医药大学实验动物伦理委员会批准(伦理号 2024010)。

1.3 试剂 无水乙醇(成都市科隆化学品有限公司, 批号

收稿日期: 2025-04-21

基金项目: 国家中医药多学科交叉创新团队项目(ZYYCXTD-D-202209); 四川省中医药科技产业创新团队(2022CC001)

作者简介: 蒲琳(1998—), 女, 硕士生, 从事中药药理与毒理研究。E-mail: 2719331873@qq.com

\*通信作者: 谢晓芳(1983—), 女, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 从事中药药理与毒理研究。E-mail: xxf14544@163.com

2023020301); 乌拉坦 [西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司, 批号 94300]; 生理盐水(河南科伦药业有限公司, 批号 B22112205); 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) ELISA 试剂盒(深圳欣博盛生物科技有限公司, 批号 R230420-102); 一氧化氮(nitric oxide, NO)比色法测试盒、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) ELISA 试剂盒、分型超氧化物歧化酶(CuZn-Superoxide dismutase/Mn-Superoxide dismutase, CuZn-SOD/Mn-SOD)测试盒(羟胺法)、胃泌素(gastrin, GT) ELISA 试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, 批号 ZD09LJPH0778、ZD02DNRL6713、ZD0502F82488、ZD05VV0P0484); pH 剂测定试纸(上海三爱思试剂有限公司, 批号 20221102); RIPA 裂解液(强)、超敏 ECL 化学发光底物、4% 多聚甲醛(北京兰杰柯科技有限公司, 批号 BL504A PMSF、BL523B、SCP1102356); 山羊抗兔二抗-HRP(杭州联科生物技术股份有限公司, 批号 GAR0072);  $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)、TNF- $\alpha$  抗体(江苏亲科生物研究中心有限公司, 批号 AF7018、AF7014); 磷酸化 I $\kappa$ B $\alpha$  (phosphorylated inhibitor of NF- $\kappa$ B alpha, p-I $\kappa$ B $\alpha$ ) 抗体(武汉爱博泰克生物科技有限公司, 批号 AP0707); 肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 抗体(美国 Thermo Fisher Scientific 公司, 批号 PA5-80154)。

1.4 仪器 冷冻离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司, 型号 TGL-21M); 分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司, 型号 BCE224I-1CCN]; 快速组织脱水机、全自动染色机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司, 型号 STP420 ES、Varistain™ Gemini ES); 包埋机、冻台(武汉俊杰电子有限公司, 型号 JB-P5、STP420 ES); 全景切片扫描仪(匈牙利 3DHISTECH 公司, 型号 PANNORAMIC DESK/MIDI/250/1000); 高速低温组织研磨仪(武汉赛维尔生物科技有限公司, 型号 KZ-III-F); 化学发光成像系统、图像采集软件(上海勤翔科学仪器有限公司, 型号 ChemiScope 6100、ChemiScope Capture)。

## 2 方法

2.1 分组、造模与给药 72 只 SD 大鼠适应性喂养 3 d 后, 按体质量随机分为正常组、模型组、丽珠得乐组(0.80 g/kg)、吗丁啉(3 mg/kg)、健胃消食片(1.50 g/kg)和隔山消积颗粒低、中、高、极高剂量组(3.13、6.25、12.50、25.00 g/kg), 每组 8 只。除正常组、模型组外, 其余各组大鼠分别灌胃相应药物 10 mL/kg, 正常组与模型组大鼠给予等体积纯水, 每天 1 次, 连续 8 d, 隔天称定体质量并调整给药体积。第 8 天灌胃结束后, 大鼠禁食不禁水 24 h, 除正常组外, 其余各组大鼠灌胃给予无水乙醇 5 mL/kg, 1 h 后形成急性胃黏膜损伤模型<sup>[12]</sup>。腹腔注射 20% 乌拉坦 8 mL/kg 麻醉大鼠, 腹主动脉采血, 3 000 r/min 离心 15 min, 取血清。

2.2 观察一般状态并测定摄食量 实验期间观察各组大鼠饮食饮水量、毛光泽度、活动等一般状态。给药第 7 天后,

每笼大鼠定量喂食 400 g 饲料, 24 h 后称定剩余饲料质量, 计算摄食量, 公式为摄食量 = (喂食饲料总量 - 剩余饲料量) / 每笼动物数量。

2.3 胃液量及其 pH 值检测 将大鼠仰卧位固定, 剖腹暴露胃组织, 结扎幽门和贲门, 摘取全胃, 洗去胃外表面污血, 用滤纸吸干, 挤出胃液, 500 r/min 离心 10 min, 取上清, 用 1 mL 注射器和微量注射器测量胃液量并用精细 pH 试纸测量胃液 pH 值。

2.4 胃黏膜损伤评分计算 沿胃大弯剪开, 洗净胃内容物, 展开胃黏膜, 用针头将胃固定在硬纸板上, 用游标卡尺测量出血点或出血带的长度和宽度, 计算胃黏膜损伤评分, 公式为胃黏膜损伤评分 = 出血点分值 + 长度分值 + 2 × 宽度分值<sup>[13]</sup>。因宽度所代表损伤的严重性远较长度大, 故双倍积分。评分标准为出现 1 个出血点计 1 分; 出血带长度 1~5 mm 计 1 分, 6~10 mm 计 2 分, 10~15 mm 计 3 分, > 15 mm 计 4 分; 出血带宽度 1~2 mm 计 1 分, > 2 mm 计 2 分。

2.5 HE 染色观察胃组织病理学变化 胃大弯处剪取相同部位胃组织经 4% 多聚甲醛固定, 全自动组织脱水浸蜡, 石蜡包埋, 切取 5  $\mu$ m 切片; 常规脱蜡、水化、苏木素染色、返蓝、伊红染色、脱水封片, 于显微镜下观察大鼠胃组织病理学变化。

2.6 血清 NO、SOD、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、GT 水平检测 严格按照试剂盒说明书步骤检测大鼠血清 SOD 活性和 NO、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、GT 水平。

2.7 Western blot 法检测胃黏膜组织 TNF- $\alpha$ 、TNFR1、p-I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白表达 用 PMSF 裂解大鼠胃黏膜组织, 提取蛋白, BCA 法检测蛋白含量, 加入蛋白上样缓冲液, 95  $^{\circ}$ C 煮沸 5 min 进行变性, 冷冻保存备用。制备 SDS-PAGE 凝胶, 上样, 电泳, 湿转法转移至 PVDF 膜, 5% 脱脂奶室温封闭 1 h, 分别加入 TNF- $\alpha$ 、TNFR1、p-I $\kappa$ B $\alpha$  抗体(1:1 000), 4  $^{\circ}$ C 孵育过夜, 次日加入二抗(1:1 000)室温孵育 1 h, TBST 清洗 3 次, 使用化学发光图像分析系统显影, 以  $\beta$ -actin 为内参, 通过 Image J 软件计算蛋白相对表达量。

2.8 统计学分析 通过 SPSS 22.0 软件进行处理, 数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 或 Tamhane's T2 检验。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 3 结果

3.1 隔山消积颗粒对大鼠一般状态和体质量的影响 与正常组比较, 模型组大鼠体质量无明显变化( $P > 0.05$ ), 摄食量减少, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 与模型组比较, 丽珠得乐组、吗丁啉组、健胃消食片组大鼠体质量无明显变化( $P > 0.05$ ), 摄食量增加, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 在第 7 天时隔山消积颗粒各剂量组大鼠体质量减轻, 摄食量减少, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 而隔山消积颗粒高剂量组大鼠体质量明显减轻( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表1 隔山消积颗粒对胃黏膜损伤大鼠体质量和摄食量的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

组别	体质量/g				摄食量/(g·只 <sup>-1</sup> )
	实验前	第3天	第5天	第7天	
正常组	213.04±4.44	215.40±4.82	221.30±28.01	246.71±9.64	25.48
模型组	214.66±4.49	224.39±9.39	222.50±5.77	246.16±15.05	24.37
丽珠得乐组	211.69±2.79	215.24±3.18	229.31±10.68	244.81±13.80	25.09
吗丁啉组	213.80±9.54	216.99±4.57	222.44±10.71	256.79±9.98	24.49
健胃消食片组	218.68±2.79	220.08±8.89	224.88±18.19	256.24±7.09	25.09
隔山消积颗粒低剂量组	218.30±3.67	227.00±6.43	228.81±6.96	239.46±18.05	22.55
隔山消积颗粒中剂量组	210.74±4.98	218.84±5.70	221.96±6.16	242.59±17.05	21.47
隔山消积颗粒高剂量组	213.51±10.89	221.49±14.35	223.69±15.05	231.31±14.28 <sup>#</sup>	21.18
隔山消积颗粒极高剂量组	213.25±13.90	216.82±12.84	213.64±12.69	233.85±17.64	21.17

注：与模型组比较，<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

3.2 隔山消积颗粒对胃黏膜损伤大鼠胃液量和 pH 值的影响 与正常组比较，模型组大鼠胃液量增多，胃液 pH 值增加，但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )；与模型组比较，丽珠得乐组、吗丁啉组、健胃消食片组、隔山消积颗粒高剂量组大鼠胃液量增加 ( $P<0.01$ )，胃液 pH 值差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，见表 2。

表2 隔山消积颗粒对胃黏膜损伤大鼠胃液量及胃液 pH 值的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

组别	胃液量/ $\mu\text{L}$	胃液 pH 值
正常组	373.75±675.69	3.06±1.18
模型组	692.50±303.82	4.75±0.38
丽珠得乐组	1 687.50±535.69 <sup>##</sup>	4.75±0.38
吗丁啉组	1 526.25±602.59 <sup>##</sup>	4.62±0.88
健胃消食片组	1 490.00±414.83 <sup>##</sup>	5.06±0.90
隔山消积颗粒低剂量组	1 087.50±463.30	4.31±0.92
隔山消积颗粒中剂量组	1 063.75±596.39	3.94±0.82
隔山消积颗粒高剂量组	1 515.00±788.25 <sup>##</sup>	4.31±0.80
隔山消积颗粒极高剂量组	1 156.25±695.62	4.29±0.80

注：与模型组比较，<sup>##</sup> $P<0.01$ 。

3.3 隔山消积颗粒对大鼠胃黏膜损伤的影响 模型组和各给药组大鼠胃黏膜均有不同程度损伤，可见出血点。与正常组比较，模型组大鼠胃黏膜损伤评分增加 ( $P<0.01$ )，提示造模成功；与模型组比较，丽珠得乐组、隔山消积颗粒极高剂量组大鼠胃黏膜损伤评分降低 ( $P<0.05$ )，其余各给药组大鼠胃黏膜损伤评分降低，但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，结果见表 3。

3.4 隔山消积颗粒对胃黏膜损伤大鼠胃组织病理学变化的影响 正常组大鼠胃组织结构清晰完整，剖检无出血点，

表4 隔山消积颗粒对胃黏膜损伤大鼠血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、GT、SOD、NO 水平的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

组别	IL-1 $\beta$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )	GT/(pg·mL <sup>-1</sup> )	SOD/(U·mL <sup>-1</sup> )	NO/( $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ )
正常组	6.59±3.11	29.91±11.32	308.43±88.94	585.82±56.14	15.15±7.06
模型组	12.64±4.85	40.42±5.84 <sup>*</sup>	568.96±195.82 <sup>**</sup>	536.63±43.81	8.47±2.86
丽珠得乐组	9.17±2.80	23.47±7.15 <sup>##</sup>	253.83±131.52 <sup>##</sup>	528.68±66.71	11.46±4.15
吗丁啉组	8.42±2.01	35.21±9.37	330.06±110.33 <sup>##</sup>	524.92±103.98	17.26±7.24
健胃消食片组	7.04±1.55	30.19±8.87 <sup>#</sup>	314.54±63.07 <sup>##</sup>	562.10±52.57	13.26±6.30
隔山消积颗粒低剂量组	10.07±4.99	34.28±4.45	370.20±52.07 <sup>##</sup>	538.71±44.60	10.67±4.33
隔山消积颗粒中剂量组	7.00±1.55	32.57±10.08	381.95±59.71 <sup>##</sup>	537.55±51.42	10.16±3.20
隔山消积颗粒高剂量组	8.61±2.46	29.75±9.02 <sup>#</sup>	354.74±109.08 <sup>##</sup>	540.04±33.10	12.21±4.82
隔山消积颗粒极高剂量组	6.51±2.30	22.20±10.10 <sup>##</sup>	303.53±46.69 <sup>##</sup>	362.48±354.66	12.01±2.64

注：与正常组比较，<sup>\*</sup> $P<0.05$ ，<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ；与模型组比较，<sup>#</sup> $P<0.05$ ，<sup>##</sup> $P<0.01$ 。

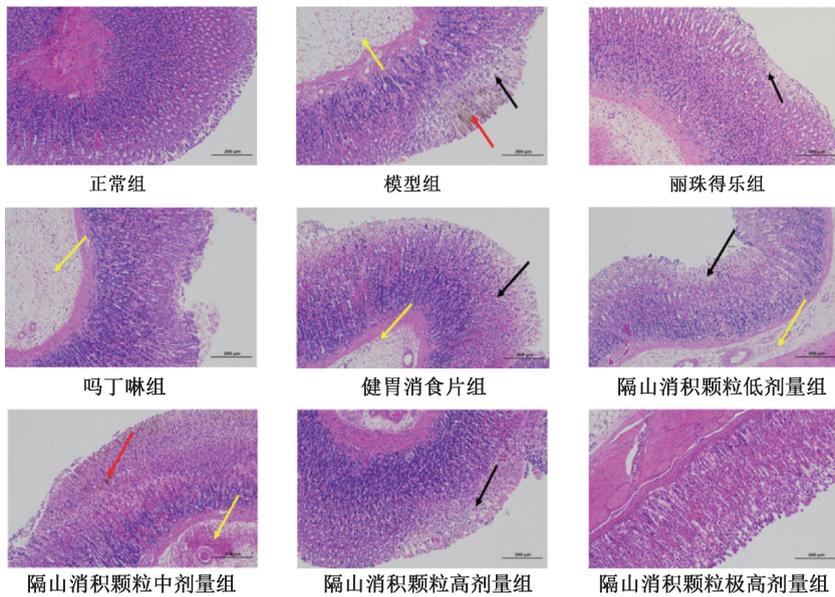
表3 隔山消积颗粒对胃黏膜损伤大鼠胃黏膜损伤评分的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

组别	胃黏膜评分/分
正常组	0
模型组	18.50±4.66 <sup>**</sup>
丽珠得乐组	9.00±3.51 <sup>#</sup>
吗丁啉组	9.50±7.67
健胃消食片组	13.25±6.16
隔山消积颗粒低剂量组	14.38±6.09
隔山消积颗粒中剂量组	9.50±7.43
隔山消积颗粒高剂量组	9.88±4.58
隔山消积颗粒极高剂量组	6.75±5.78 <sup>#</sup>

注：与正常组组比较，<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ，与模型组比较，<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

显微镜下见胃腺呈管状整齐有序，未见胃黏膜上皮细胞脱落及充血现象；模型组大鼠胃黏膜表面有大量的上皮细胞坏死，浅层胃腺也伴有坏死，坏死细胞核固缩深染、脱落，伴有炎性细胞浸润，坏死区可见红细胞崩解后沉积的含铁血黄素，黏膜下层水肿，结缔组织疏松，伴有炎性细胞浸润；与模型组比较，隔山消积颗粒各剂量组大鼠胃黏膜的损伤状态改善，胃黏膜上皮细胞脱落、胃黏膜充血及腺体结构紊乱情况有所缓解，炎性细胞浸润减少，见图 1。

3.5 隔山消积颗粒对胃黏膜损伤大鼠血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、GT、SOD、NO 水平的影响 与正常组比较，模型组大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、GT 水平升高 ( $P<0.05$ ， $P<0.01$ )；与模型组比较，各给药组大鼠血清 GT 水平降低 ( $P<0.01$ )，丽珠得乐组、健胃消食片组和隔山消积颗粒高、极高剂量组大鼠血清 TNF- $\alpha$  水平降低 ( $P<0.05$ ， $P<0.01$ )，见表 4。



注：黄色箭头表示黏膜下层水肿，结缔组织疏松，伴有炎性细胞浸润；黑色箭头表示胃黏膜上皮细胞脱落；红色箭头表示坏死区可见红细胞崩解后沉积的含铁血黄素。

图1 隔山消积颗粒对胃黏膜损伤大鼠胃黏膜形态学的影响 (HE 染色, ×100)

3.6 隔山消积颗粒对胃黏膜损伤大鼠胃黏膜组织 TNF- $\alpha$ 、TNFR1、p-I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白表达的影响 因丽珠得乐在3种阳性药物中表现突出，隔山消积颗粒极高剂量组超出临床剂量，故选择丽珠得乐组和隔山消积颗粒低、中、高剂量组进行实验。与正常组比较，模型组大鼠胃黏膜组织 TNF- $\alpha$ 、TNFR1 蛋白表达升高 ( $P < 0.01$ )；与模型组比较，丽珠得乐组和隔山消积颗粒各剂量组大鼠胃黏膜组织 TNF- $\alpha$ 、TNFR1 蛋白表达降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )，见表5，图2。

表5 隔山消积颗粒对胃黏膜损伤大鼠胃黏膜组织 TNF- $\alpha$ 、TNFR1、p-I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 3$ )

组别	TNF- $\alpha$	p-I $\kappa$ B $\alpha$	TNFR1
正常组	0.20 ± 0.04	0.020 ± 0.010	0.25 ± 0.09
模型组	0.70 ± 0.07**	0.020 ± 0.004	0.41 ± 0.09**
丽珠得乐组	0.62 ± 0.05	0.020 ± 0.005	0.48 ± 0.06
隔山消积颗粒低剂量组	0.51 ± 0.07##	0.020 ± 0.003	0.28 ± 0.04#
隔山消积颗粒中剂量组	0.28 ± 0.01##	0.010 ± 0.008	0.25 ± 0.04#
隔山消积颗粒高剂量组	0.42 ± 0.04##	0.020 ± 0.005	0.21 ± 0.05##

注：与正常组比较，\*\*  $P < 0.01$ ；与模型组比较，#  $P < 0.05$ ，##  $P < 0.01$ 。

#### 4 讨论

本研究采用无水乙醇诱导大鼠急性胃黏膜损伤，解剖见胃黏膜水肿、糜烂、溃疡、出血，表明造模成功。与模型组比较，各给药组胃液量增加，但胃液 pH 值无明显变化，可能是药物促进胃液分泌以应激性稀释乙醇浓度，减轻其对胃黏膜的灼伤，但不引起胃酸的分泌。隔山消积颗粒各剂量组摄食量均呈降低趋势，与体质量下降一致，但3个阳性药组摄食量均呈增加趋势，其原因不详，但符合临床上胃黏膜损伤患者应少食以减少胃负荷的治疗特点。既往研究发现，隔山消可清除自由基，马兰草有抗菌、抗炎作用<sup>[10,14]</sup>。本研究发现，不同剂量隔山消积颗粒均可降低

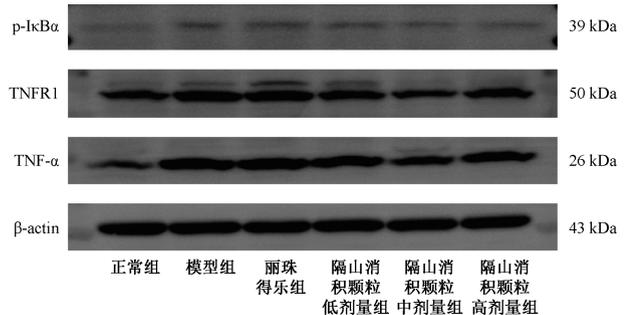


图2 各组大鼠胃黏膜组织 TNF- $\alpha$ 、TNFR1、p-I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白表达条带图

胃黏膜损伤评分，减轻胃黏膜水肿、炎性浸润、坏死等病变，表明隔山消积颗粒对大鼠急性胃黏膜损伤具有保护作用<sup>[15]</sup>。

急性胃黏膜损伤中，炎症和氧化损伤是基础病理变化之一<sup>[16-17]</sup>。TNF- $\alpha$  通过发挥启动慢性炎症的作用促进炎性细胞在病变部位聚集和释放<sup>[18]</sup>，诱导 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等促炎因子的分泌增加。SOD 活性可反映抗氧化能力<sup>[19-20]</sup>；NO 有扩张血管、抑制血小板凝集、参与炎症反应等作用，在急性胃黏膜损伤时还可充当胃黏膜保护因子<sup>[21]</sup>。GAS 能促进胃肠黏膜生长和促进胃肠运动<sup>[22]</sup>；GT 可刺激胃酸分泌并促进上皮细胞增殖<sup>[23]</sup>。本研究发现，与正常组比较，模型组大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、GT 水平升高，IL-1 $\beta$  有升高趋势，SOD 活性和 NO 水平呈下降趋势。与模型组比较，隔山消积颗粒高、极高剂量组 TNF- $\alpha$ 、GT 水平降低，各给药组血清 IL-1 $\beta$  水平呈下降趋势，NO 水平呈升高趋势，表明隔山消积颗粒可通过减轻氧化损伤和炎症反应保护胃黏膜。

TNF- $\alpha$  诱导炎症、破坏血脑屏障、细胞凋亡的生物功能需与 TNFR1 结合后介导<sup>[24-25]</sup>。TNFR1 与 TNF- $\alpha$  结合，其

胞内死亡结构域招募 TNFR1 相关死亡结构域蛋白 (TNF receptor-associated death domain, TRADD)、受体相互作用蛋白 (receptor interacting protein, RIP)、TNF 受体相关因子 2 (TNF receptor-associated factor 2, TRAF2) 等蛋白, 形成 TNFR1-TRADD-RIP-TRAF2 信号复合物, 该复合物通过 I $\kappa$ B 激酶 (I $\kappa$ B kinase, IKK) /核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路启动基因转录并通过信号级联激发炎症反应, 并触发细胞凋亡。基于此, 本研究进行了炎症相关通路研究, 结果显示, 模型组胃黏膜组织 TNF- $\alpha$ 、TNFR1 蛋白表达升高, 隔山消积颗粒可逆转这一现象, 提示隔山消积颗粒可能通过调控抑制 TNF/NF- $\kappa$ B 信号通路减轻胃黏膜炎症反应。

3 种阳性药中, 丽珠得乐可抑制胃酸和消化酶对胃黏膜的损伤, 是胃黏膜保护药; 吗丁啉、健胃消食片是与隔山消积颗粒现有的主治病证相同的药。选择这 3 种已上市药品为阳性药旨在了解隔山消积颗粒治疗胃黏膜损伤的特点。本实验结果表明, 隔山消积颗粒主要呈现胃黏膜保护作用, 与丽珠得乐类似, 降低 TNF- $\alpha$  水平的作用更强, 但丽珠得乐降低 GT 水平的作用更明显。

综上所述, 隔山消积颗粒能改善酒精诱导的急性胃黏膜损伤, 通过减轻炎症和调节胃酸分泌发挥胃黏膜保护作用, 为隔山消积颗粒扩大适应症提供了依据。

#### 参考文献:

[1] 阮研硕, 赵江燕, 李艳梅, 等. 岩藻多糖对急性酒精性胃黏膜损伤的保护作用[J]. 中国食品学报, 2015, 15(1): 19-24.

[2] 周路明, 赖世超, 胡海, 等. H<sub>2</sub>受体拮抗剂与质子泵抑制剂在缓解急性乙醇中毒致胃黏膜损伤中的时效性比较[J]. 华西医学, 2012, 27(9): 1319-1321.

[3] 孙晓艳, 常冰, 王炳元, 等. 急性酒精性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜组织中 TNF- $\alpha$  和血浆 PGE<sub>2</sub>、血清 NO 的改变[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(8): 1108-1110.

[4] He Q J, Liu M J, Rong Z, et al. Rebamipide attenuates alcohol-induced gastric epithelial cell injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress and activating autophagy-related proteins[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 922: 174891.

[5] 刘学兵, 李毅, 陈红辉, 等. 酒精代谢与表观遗传[J]. 国际精神病学杂志, 2011, 38(2): 103-106.

[6] 水寅萍, 濮之晨. 槲皮素调控 Sonic Hedgehog 信号通路对急性酒精性胃溃疡小鼠的保护作用[J]. 右江民族医学院学报, 2024, 46(1): 43-47.

[7] 谢春娥, 王永学, 张立平, 等. 不同方药对大鼠急性酒精性胃黏膜损伤胃分泌作用的研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(9): 2800-2803.

[8] 许海玉, 赵平, 张铁军, 等. 胃黏膜损伤相关疾病中药的研究现状及其开发思路[J]. 药物评价研究, 2010, 33(4): 302-306.

[9] 赵义雄, 唐春娥, 田振华. 苗药隔山消治疗胃肠疾病的研究进展——附隔山消积颗粒的开发与应用[J]. 中国民族医药

杂志, 2012, 18(7): 70-71.

[10] 杨常碧, 文晓萍, 朱艳, 等. 隔山消的化学成分和药理作用研究进展[J]. 山东化工, 2022, 51(23): 109-111; 114.

[11] 刘亭, 杨淑婷, 黎娜, 等. 隔山消水溶性部位对阿托品抑制小鼠胃肠功能的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2018, 43(11): 1252-1255.

[12] 林栋, 齐诗仪, 林锦文, 等. 构建基于体表神经源性渗出反应的急性胃黏膜损伤大鼠病情分级模型研究[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(8): 976-984.

[13] 潘世杰, 丁丽婷, 胡婕伦, 等. 茯苓多糖对乙醇致小鼠急性胃黏膜损伤的辅助保护作用[J]. 食品研究与开发, 2021, 42(17): 1-6.

[14] 黄兴龙, 刘珏, 熊峰, 等. 菊科植物马兰草化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2022, 32(6): 477-493.

[15] 潘大波, 姜德文, 龙治峰, 等. 基于网络药理学探讨隔山消积颗粒治疗功能性消化不良的物质基础及作用机制[J]. 中国药业, 2022, 31(23): 32-39.

[16] 曹明, 屠伟峰, 刘晓燕, 等. 右美托咪定或(和)舒芬太尼预处理对浸水束缚应激大鼠急性胃黏膜损伤的影响[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(9): 1432-1434.

[17] 林金锋, 聂时南. 氧化应激在急性胃黏膜损伤形成中的作用的研究进展[C]//第七次全国中毒与危重症救治学术年会、第二届宝安危重症高峰论坛、国家级继续教育项目“心肺复苏与危重症学习班”资料汇编. 深圳: 中国毒理学会中毒与救治专业委员会, 2015: 469-472.

[18] 秦兰, 游景瑞, 潘洁, 等. 隔山消提取物对功能性消化不良模型大鼠脑肠肽及胃肠道功能的作用机制研究[J]. 中国药业, 2021, 30(13): 23-26.

[19] 魏巍, 许晓燕, 余梦瑶, 等. 猴头菌对酒精造成的胃黏膜损伤和肝损伤保护作用的评价[J]. 中国食用菌, 2015, 34(4): 72-75.

[20] 金丽娟, 张娜, 杨伟, 等. 大蒜素通过抗氧化应激和抑制 COX-2 信号通路保护胃溃疡大鼠的机制研究[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 37-41.

[21] 林庶茹, 才丽平, 林大勇. 电针“足三里”穴对胃黏膜损伤大鼠血流量及一氧化氮、内皮素影响的实验研究[J]. 针刺研究, 2006, 31(2): 110-112.

[22] 李艳, 李文胜, 陈骏, 等. 复方隔山消颗粒对胃肠运动的影响及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 196-198.

[23] 樊慧丽, 陈玉梅, 孙建顺, 等. 幽门螺旋杆菌感染与相关疾病发病机制的研究现状[J]. 河北医药, 2011, 33(3): 441-442.

[24] Schabitz W R, Sommer C, Zoder W, et al. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2000, 31(9): 2212-2218.

[25] Hohn A, Leibrock J, Bailey K, et al. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family[J]. *Nature*, 1990, 344(6264): 339-341.