

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2014.10.03

## 怀山药多糖对大鼠胃溃疡的疗效及胃组织碱性成纤维细胞生长因子水平的影响

罗鼎天, 陆其明, 杨志宏, 吴君, 毕军

(嘉兴市第二医院 消化科, 浙江 嘉兴 314000)

**摘要:** [目的] 观察怀山药多糖对胃溃疡大鼠的治疗作用, 研究怀山药多糖对胃溃疡大鼠胃组织碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平的影响。[方法] 将 50 只大鼠随机分为 5 组, 分别为空白组、模型组、怀山药多糖组、替普瑞酮组和怀山药多糖+替普瑞酮组。观察并比较各组胃溃疡的愈合情况, 取胃组织匀浆检测并比较 bFGF 水平。[结果] 怀山药多糖组的溃疡指数显著低于模型组( $P < 0.01$ ); 怀山药多糖组的胃组织 bFGF 水平显著高于空白组( $P < 0.01$ )和模型组( $P < 0.05$ )。[结论] 怀山药多糖具有良好的胃黏膜保护作用, 其机制可能与上调胃溃疡大鼠胃组织 bFGF 水平有关。

**关键词:** 怀山药多糖; 胃溃疡; 碱性成纤维细胞生长因子; 大鼠

**中图分类号:** R285.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1671-038X(2014)10-0574-03

### The effect of dioscorea opposita polysaccharide in the treatment of rats with gastric ulcer and its influence on the level of bFGF in gastric ulcer tissue

LUO Ding-tian, LU Qi-ming, YANG Zhi-hong, WU Jun, BI Jun

(Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Jiaxing, Zhejiang Jiaxing 314000, China)

Corresponding author: LUO Ding-tian, E-mail: peter198211@163.com

**Abstract:** [Objective] To observe therapeutic effect of *Dioscorea opposita* polysaccharide on gastric ulcer by glacial acetic acid in rats and effects of *Dioscorea opposita* polysaccharide on expression of bFGF in stomach tissue. [Methods] Fifty rats were randomized into five groups. The efficacy of *Dioscorea opposita* polysaccharide on gastric ulcer was observed. The expression of bFGF in gastric tissue was measured. [Results] The ulcer index of *Dioscorea opposita* polysaccharide group was obviously reduced compared with model group ( $P < 0.01$ ). The level of bFGF of *Dioscorea opposita* polysaccharide group was significantly higher than that of model group ( $P < 0.05$ ) or normal group ( $P < 0.01$ ). [Conclusion] *Dioscorea opposita* polysaccharide has protective effects for gastric mucosa. The mechanism of protection may be related to promoting synthesis of bFGF.

**Key words:** *Dioscorea opposita* polysaccharide; gastric ulcer; basic fibroblast growth factor; rat

怀山药是薯蓣科植物薯蓣的块茎, 是著名的四大怀药之一。祖国医学认为怀山药平补肺、脾、肾三脏及胃腑。怀山药中的多糖是主要的活性成分, 现代医学研究认为其具有调节免疫<sup>[1]</sup>、抗衰老<sup>[2]</sup>、抗肿瘤<sup>[3]</sup>、降血糖<sup>[4]</sup>等作用。本文旨在研究怀山药多糖(*Dioscorea opposita* polysaccharide)的胃黏膜保护作用及其对胃溃疡大鼠胃组织碱性成纤维细胞生长

因子(bFGF)水平的影响。

#### 1 材料与方法

##### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 选择体重 180~220 g 清洁级雄性 SD 大鼠 50 只, 由浙江中医药大学动物实验中心提供[动物合格证号: SCXK(沪)2008-0016]。

1.1.2 主要药品及制备 怀山药多糖购自河南中冠健业生物科技有限公司, 纯度 60.3%, 溶解于双蒸水中调节浓度至 0.5 g/ml; 替普瑞酮胶囊(施维舒胶囊)购自卫材(苏州)制药有限公司, 50 mg/粒, 溶解于双蒸水中调节浓度至 0.005 g/ml。

1.1.3 主要试剂 bFGF ELISA 试剂盒购自杭州诚维生物公司。

收稿日期: 2014-06-17

基金项目: 浙江省嘉兴市科技计划项目(No: 2010AY1035)

作者简介: 罗鼎天, 男, 医学硕士, 主治医师, 主要从事中西医结合消化内科临床与实验研究

通讯作者: 罗鼎天, E-mail: peter198211@163.com

## 1.2 方法

1.2.1 分组及造模方法 将大鼠随机分为空白组、模型组、怀山药多糖组、替普瑞酮组和怀山药多糖+替普瑞酮组 5 组,每组 10 只。应用外科冰乙酸注射法制备胃溃疡模型<sup>[5]</sup>,大鼠饮食不限,适应性饲养 3 d 后,施行造模手术(空白组亦行手术操作);以 3%戊巴比妥钠,按 40 mg/kg 腹腔内给药麻醉后,剑突下 0.5 cm 纵向切开腹壁约 2 cm,以无齿镊拨动鼠肠找到鼠胃;以微量注射器在胃前壁胃窦部浆膜下注入 60%冰乙酸 0.05 ml(空白组注射等量生理盐水),将胃送回;以 0 号丝线将腹膜和腹壁各层组织一起间断缝合,以 0 号丝线间断缝合皮肤;3 d 后形成典型胃溃疡模型。

1.2.2 给药处理 正常饮食 7 d,每日灌胃 2 次(每次灌胃量按 1 ml/100 g 计算),第 1 次:空白组和模型组给予生理盐水,怀山药多糖组和怀山药多糖+替普瑞酮组给予怀山药多糖溶液,替普瑞酮组给予替普瑞酮溶液;第 2 次:空白组、模型组、怀山药多糖组、替普瑞酮组给予生理盐水,怀山药多糖+替普瑞酮组给予替普瑞酮溶液。第 7 天灌胃后禁食不禁水 24 h。

1.2.3 观察指标 ①将大鼠腹腔麻醉后开腹,取出游离胃,沿胃大弯剪开,用生理盐水冲去胃内容物后展平,记录肉眼可见胃黏膜改变,并计算溃疡指数及抑制率:溃疡指数=溃疡最大长径×垂直于最大长径的最大宽径;溃疡抑制率(%)=[1-(各组溃疡指数均值/模型组溃疡指数均值)]×100%。②沿溃疡灶长轴剪取 1.5 cm×1.0 cm 大小的组织块,置于 10%中性福尔马林溶液中固定 12~24 h,石蜡包埋后行 5 μm 切片,储存备用。取切片行苏木精-伊红染色,光镜下观察胃黏膜的组织学改变。③剩余胃

组织匀浆后测定 bFGF 水平。

## 1.3 统计学处理

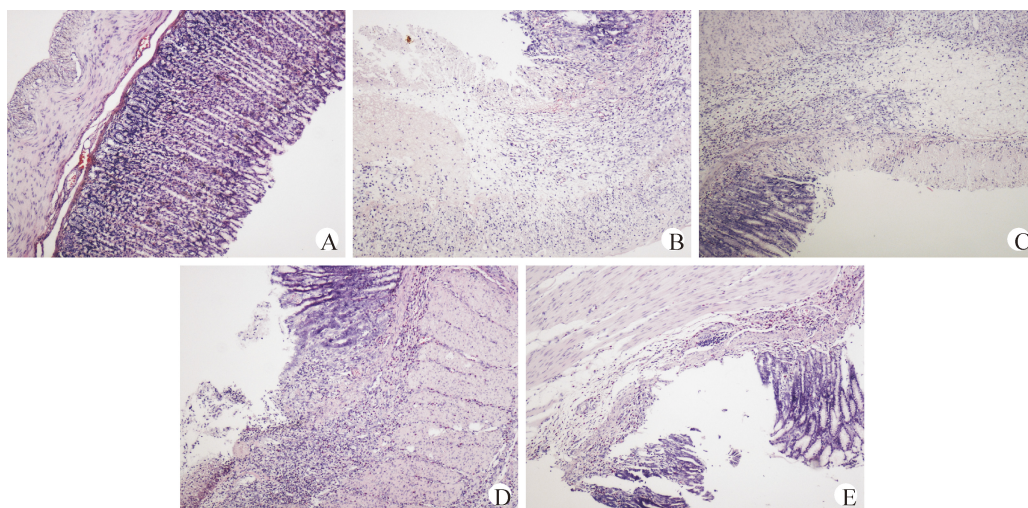
计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,运用 SPSS 13.0 软件进行 *t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

实验中,模型组有 1 只大鼠因急性胃溃疡穿孔导致急性腹膜炎死亡;怀山药多糖组有 1 只大鼠因麻醉过深死亡;替普瑞酮组有 1 只因灌胃操作不当窒息死亡;怀山药多糖+替普瑞酮组各有 1 只大鼠因急性胃溃疡穿孔导致急性腹膜炎和灌胃操作不当窒息死亡。

### 2.1 各组胃黏膜组织学改变

空白组大鼠胃壁各层结构完整,层次清楚,黏膜上皮层完整,腺体排列规则,未见水肿及炎性细胞浸润(图 1 A)。模型组大鼠胃壁结构完整性遭到明显破坏,病灶破坏深度突破黏膜肌层,达固有肌层,黏膜层变性、脱落,腺体结构破坏严重,各层胃壁均可见大量嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润(图 1 B)。怀山药多糖组大鼠胃壁结构完整性遭到较重破坏,病灶破坏深度突破黏膜肌层,达黏膜下层,黏膜层广泛变性,腺体结构破坏较严重,黏膜下层水肿明显,各层胃壁均可见大量嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润(图 1 C)。替普瑞酮组大鼠胃壁结构完整性遭到较明显破坏,病灶破坏深度突破黏膜肌层,达黏膜下层,黏膜层变性、脱落,腺体结构破坏显著,各层胃壁均可见大量嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润(图 1 D)。怀山药多糖+替普瑞酮组大鼠胃壁结构完整性遭到明显破坏,病灶破坏深度突破黏膜肌层,达固有肌层,黏膜层变性、脱落,腺体结构破坏显著,残存黏膜层及黏膜下层可见大量嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润(图 1 E)。



A: 空白组; B: 模型组; C: 怀山药多糖组; D: 替普瑞酮组; E: 怀山药多糖+替普瑞酮组。

图 1 光镜下各组胃黏膜组织学改变(苏木精-伊红染色,×100)

## 2.2 各组大鼠溃疡指数及抑制率

各组大鼠溃疡指数及抑制率结果见表1。

表1 各组大鼠溃疡指数及抑制率  $\bar{x} \pm s$

组别	例数/只	溃疡指数	抑制率/%
空白组	10	0	—
模型组	9	41.9011±18.80593 <sup>1)</sup>	—
怀山药多糖组	9	16.7333±6.45916 <sup>2)</sup>	60.14
替普瑞酮组	9	17.3722±6.85006 <sup>2)</sup>	58.54
怀山药多糖+替普瑞酮组	8	16.5575±5.77144 <sup>2)</sup>	60.48

与空白组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

## 2.3 各组大鼠胃组织 bFGF 水平

各组大鼠胃组织 bFGF 水平见表2。

表2 各组大鼠胃组织 bFGF 水平  $\bar{x} \pm s$

组别	例数/只	bFGF/(pg · ml <sup>-1</sup> )
空白组	10	25.5287±3.30594
模型组	9	31.5289±4.85597 <sup>1)</sup>
怀山药多糖组	9	38.0604±5.49501 <sup>1)3)</sup>
替普瑞酮组	9	40.5162±4.47439 <sup>1)2)</sup>
怀山药多糖+替普瑞酮组	8	38.8070±5.10238 <sup>1)2)</sup>

与空白组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ,

<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

胃溃疡是临床常见疾病,具有1%~3%的癌变率<sup>[6]</sup>。Tarnawski等<sup>[7]</sup>于1991年提出溃疡愈合质量(QOUH)的概念。bFGF是一种促细胞分裂的肝素结合蛋白,可诱导多种细胞的增殖与分化,在不同种间bFGF结构的高度守恒性,具有促进结缔组织和新生微血管再生的作用<sup>[8-9]</sup>,成为影响溃疡愈合质量的重要因素之一。Sato等<sup>[10]</sup>研究发现在小鼠胃溃疡愈合过程中内源性bFGF起着重要作用。贺建华等<sup>[11]</sup>研究发现,在胃溃疡的愈合过程中,bFGF的表达有从弱到强的演变过程。替普瑞酮为萜烯类衍生物,对各种实验性溃疡及胃黏膜病变有较强的抗溃疡和改善胃黏膜病变作用<sup>[12-13]</sup>,其主要功能包括增加黏液和磷脂合成,促进EGF及bFGF等生长因子表达,增加胃黏膜血流等<sup>[14]</sup>。本实验发现怀山药多糖组大鼠溃疡指数显著低于模型组,提示怀山药多糖具有良好的胃黏膜保护作用。怀山药多糖组大

鼠胃组织bFGF水平显著高于空白组与模型组,与替普瑞酮组比较差异无统计学意义,考虑与怀山药多糖提高胃组织内bFGF水平作用相关。

综上所述,本研究结果显示,怀山药多糖能有效促进实验大鼠胃溃疡的愈合,并且这种作用可能与怀山药多糖显著提高了胃溃疡大鼠胃组织内bFGF水平有关。

## 参考文献

- [1] 苗明三. 怀山药多糖对小鼠免疫功能的增强作用[J]. 中药药理与临床, 1997, 13(3):25-26.
- [2] 詹彤,陶靖,王淑如. 水溶性山药多糖对小鼠的抗衰老作用[J]. 药学进展, 1999, 23(6):356-360.
- [3] 胡国强,杨保华,张忠泉. 山药多糖对大鼠血糖及胰岛释放的影响[J]. 山东中医杂志, 2004, 23(4):230-231.
- [4] 赵国华,李志孝,陈宗道. 山药多糖 RDPS-I 的结构分析及抗肿瘤活性[J]. 药学报, 2003, 38(1):37-41.
- [5] 王英. 冰乙酸性大鼠胃溃疡模型制作方法比较[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2007, 21(7):505-506.
- [6] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 12版. 北京:人民卫生出版社, 2005:1872.
- [7] TARNAWSKI A, STACHURA J, KRAUSE W J, et al. Quality of gastric ulcer healing; a new, emerging concept[J]. J Clin Gastroenterol, 1991, 13(Suppl 1): S42-S47.
- [8] JONES M K, TOMIKAWA M, MOHAJER B, et al. Gastrointestinal mucosal regeneration; role of growth factors[J]. Front Biosci, 1999, 4:D303-309.
- [9] AKIBA Y, NAKAMURA M, ODA M, et al. Basic fibroblast growth factor increases constitutive nitric oxide synthase during healing of rat gastric ulcers[J]. J Clin Gastroenterol, 1997, 25(Suppl 1):S122-S128.
- [10] SATOH H, SHINO A, SATO F, et al. Role of endogenous basic fibroblast growth factor in the healing of gastric ulcers in rats[J]. Jpn J Pharmacol, 1997, 73(1):59-71.
- [11] 贺建华, 罗和生. 碱性成纤维细胞生长因子在胃溃疡愈合中的表达及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2003, 11(1):61-64.
- [12] OHTA Y, KOBAYASHI T, INUI K, et al. Preventive effect of teprenone on acute gastric mucosal lesion progression in compound 48/80-treated rats [J]. Eur J Pharmacol, 2004, 487(1-3):223-232.
- [13] TAKANO T, TSUTSUMI S, TOMISATO W, et al. Geranylgeranylacetone protects guinea pig gastric mucosal cells from gastric stressor-induced apoptosis[J]. Dig Dis Sci, 2002, 47(7):1546-1553.
- [14] 方莉,吕宾,孟丽娜,等. 不同药物干预防治大鼠NSAID相关小肠损伤的观察[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(31):3244-3248.