

复方猴头菇提取物对胃黏膜保护作用的实验研究

管制美¹, 张序晴², 李耀伟², 周志华², 王志琪²

(1. 湖南省药品审评认证与不良反应监测中心, 湖南 长沙, 410013;

2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙, 410208)

[摘要] 目的: 研究3种不同配伍的复方猴头菇提取物对胃黏膜损伤动物模型的作用, 并以此为依据筛选最佳的复方猴头菇提取物配方。方法: 分别观察3种不同配伍复方猴头菇提取物(复方猴头菇提取物A: 猴头菇提取物1g、蒲公英提取物0.8g; 复方猴头菇提取物B: 猴头菇提取物1g、蒲公英提取物0.8g、三七提取物0.2g、陈皮提取物0.4g; 复方猴头菇提取物C: 猴头菇提取物1g、蒲公英提取物0.8g、三七提取物0.2g、陈皮提取物0.4g、党参提取物0.46g、山药提取物0.5g)对急性酒精性胃溃疡大鼠的影响及对甲硫咪唑所致慢性浅表性胃炎小鼠的影响。结果: 与模型对照组比较, 复方猴头菇提取物A、B、C均能显著降低急性酒精性胃溃疡大鼠模型的损伤积分指数及慢性浅表性胃炎小鼠模型的病理学评分, 差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$), 而复方猴头菇提取物C在降低急性酒精性胃溃疡大鼠模型的损伤积分指数及降低慢性浅表性胃炎小鼠模型的病理学评分方面优于复方猴头菇提取物A、B, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 复方猴头菇提取物C是3种复方猴头菇提取物的最佳组方。

[关键词] 复方猴头菇提取物; 胃溃疡; 慢性浅表性胃炎; 胃黏膜; 实验研究

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.10.060

Protective effect of compound Hericium erinaceus extracts on gastric mucosa: An experimental study

GUAN Zhimei¹, ZHANG Xuqing², LI Yaowei², ZHOU Zhihua², WANG Zhiqi²

(1. Hunan Center for Drug Evaluation and ADR Monitoring, Changsha 410013, Hunan, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of three combinations of compound Hericium erinaceus extracts on animal models of gastric mucosal injury, and to screen out the optimal prescription of compound Hericium erinaceus extracts. Methods: Three combinations of compound Hericium erinaceus extracts (compound Hericium erinaceus extracts A: Hericium erinaceus extract 1g, dandelion extract 0.8g; compound Hericium erinaceus extracts B: Hericium erinaceus extract 1g, dandelion extract 0.8g, Panax notoginseng extract 0.2g, tangerine peel extract 0.4g; compound Hericium erinaceus extracts C: Hericium erinaceus extract 1g, dandelion extract 0.8g, Panax notoginseng extract 0.2g, tangerine peel extract 0.4g, Codonopsis pilosula extract 0.46g, Dioscorea opposita extract 0.5g) were prepared to observe their effects on rats with acute alcoholic gastric ulcer and mice with methimazole-induced chronic superficial gastritis. Results: Compared with the model control groups, compound Hericium erinaceus extracts A, B, and C significantly reduced the injury score in rats with acute alcoholic gastric ulcer and the pathological score in mice with chronic superficial gastritis ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and compound Hericium erinaceus extracts C had a significantly better effect in reducing these two scores than compound Hericium erinaceus extracts A and B ($P < 0.05$). Conclusion: Compound Hericium erinaceus extracts C is the optimal prescription among the three prescriptions.

[Key words] compound Hericium erinaceus extract; gastric ulcer; chronic superficial gastritis; gastric mucosa; experimental study

随着现代生活节奏的改变及饮食的多元化, 胃病的发病率呈现升高的趋势。根据某地区胃病流行病学调查分析结果显示, 90%以上的居民都有胃部不适的症状, 其中绝大

多数与胃黏膜损伤有关^[1]。复方猴头菇提取物是以猴头菇为君药, 配伍蒲公英等其他药物而成的复方制剂。其中, 猴头菇含丰富的矿物质、维生素、不饱和脂肪酸和多糖^[2]。

第一作者: 管制美, 男, 药学硕士, 副主任药师, 研究方向: 药品注册审评

通讯作者: 王志琪, 女, 医学博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中药药理学, E-mail: wzqx2004@126.com

《本草纲目》记载:“猴头菇性平、味甘”,利五脏、助消化,具有健脾助胃、治疗体虚之功效。现代药理研究显示,猴头菇可治疗胃黏膜损伤、慢性萎缩性胃炎,并能显著提高幽门螺旋杆菌根除率及溃疡愈合率^[3]。猴头菇与其他中药配伍可起到协同增效的作用,从而达到更佳的治疗效果。本研究通过观察 3 种不同配伍的猴头菇提取物对实验性胃黏膜损伤的保护作用,为筛选最佳配伍的复方猴头菇提取物提供实验依据。

1 实验材料

1.1 动物 健康雌性 SD 大鼠 60 只,SPF 级,体质量 180 ~ 220g,购自长沙市天勤生物技术有限公司;ICR 小鼠 60 只,SPF 级,体质量 18 ~ 22g,购自长沙市天勤生物技术有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(湘)2014-0011。饲养场地为屏障环境,温度 22℃ ~ 26℃,相对湿度 52% ~ 60%,实验动物使用许可证号:SYXK(湘)2015-0012。

1.2 药物及试剂 猴头菇提取物、蒲公英提取物、三七提取物、陈皮提取物、党参提取物、山药提取物,上述提取物均由长沙惠瑞生物科技有限公司提供,取药材经水或乙醇提取干燥后所得干燥粉末。其中,猴头菇提取物 1g 相当于猴头菇 5.5g;蒲公英提取物 1g 相当于蒲公英 5g;三七提取物 1g 相当于三七 5.5g;陈皮提取物 1g 相当于陈皮 3g;党参提取物 1g 相当于党参 3g;山药提取物 1g 相当于山药 3g。1)复方猴头菇提取物 A:猴头菇提取物 1g,蒲公英提取物 0.8g。2)复方猴头菇提取物 B:猴头菇提取物 1g,蒲公英提取物 0.8g,三七提取物 0.2g,陈皮提取物 0.4g。3)复方猴头菇提取物 C:猴头菇提取物 1g,蒲公英提取物 0.8g,三七提取物 0.2g,陈皮提取物 0.4g,党参提取物 0.46g,山药提取物 0.5g。甲疏咪唑片,Merck KGaA 生产,批准文号:国药准字 H20120405,规格:10mg/片。三九胃泰颗粒,华润三九制药股份有限公司生产,批准文号:国药准字 Z44020705,规格:20g/袋。

2 实验方法

2.1 动物分组

2.1.1 急性酒精性胃溃疡模型分组 取 SD 大鼠 50 只,雌雄各半,适应性喂养 3d 后称重,依据性别、体质量分层后,采用随机数字表法将其随机分成 5 组,每组 10 只,雌雄各半。分别为:空白对照组,模型对照组,复方猴头菇提取物 A 组、复方猴头菇提取物 B 组、复方猴头菇提取物 C 组(分别简称为复方 A 组、复方 B 组、复方 C 组)。

2.1.2 甲疏咪唑所致慢性浅表性胃炎模型分组 取 ICR 小鼠 60 只,雌雄各半,适应性喂养 3d 后称重依据性别、体质量分层后,采用随机数字表法将其随机分成 6 组,每组 10 只,雌雄各半。分别为:空白对照组,模型对照组,阳性对照组,复方猴头菇提取物 A 组、复方猴头菇提取物 B 组、复方猴头菇提取物 C 组(分别简称为复方 A 组、复方 B 组、复方 C 组)。

2.2 模型制备

2.2.1 急性酒精性胃溃疡模型 末次给药后将动物禁食不

禁水 24h,除空白对照组外,所有动物均灌胃无水乙醇 1ml/只,制备急性酒精性胃溃疡大鼠模型。

2.2.2 慢性浅表性胃炎模型 参照文献^[4]方法,用 0.45g/L 甲疏咪唑水溶液代替动物饮水 28d 建立慢性浅表性胃炎小鼠模型。

2.3 给药方法

2.3.1 急性酒精性胃溃疡模型给药方法 所有动物均于每天固定的时间予以相应药物灌胃,空白对照组与模型对照组予以蒸馏水,复方 A 组予以复方 A 0.15g/(kg·d),复方 B 组予以复方 B 0.20g/(kg·d),复方 C 组予以复方 C 0.28g/(kg·d),给药体积均为 1ml/100g。每天给药 1 次,连续给药 30d。

2.3.2 慢性浅表性胃炎模型给药方法 所有动物均于每天固定的时间予以相应药物灌胃,空白对照组与模型对照组予以蒸馏水,阳性对照组动物予以三九胃泰颗粒 3.9g/(kg·d),复方 A 组予以复方 A 0.30g/(kg·d),复方 B 组予以复方 B 0.40g/(kg·d),复方 C 组予以复方 C 0.56g/(kg·d),给药体积均为 1ml/100g。每天给药 1 次,连续给药 14d。

2.4 观察指标

2.4.1 急性酒精性胃溃疡模型观察指标 末次给药后动物禁食不禁水 24h,除空白对照组外,所有动物均灌胃无水乙醇 1ml/只,1h 后处死动物,暴露完整胃,结扎幽门。灌注适量 10% 甲醛溶液,固定 20min 后,沿胃大弯剪开,用蒸馏水洗净胃内容物,展开胃黏膜,肉眼用游标卡尺测量出血点和出血带长度与宽度,进行评分。评分标准:每个出血点计 1 分;出血带长度 1 ~ 5mm 计 1 分,6 ~ 10mm 计 2 分,10 ~ 15mm 计 3 分,大于 15mm 计 4 分;出血带宽度 1 ~ 2mm 计 1 分,大于 2mm 计 2 分。损伤总积分 = 出血点分值 + 长度分值 + 宽度分值。将每只动物胃黏膜损伤最严重部位切下,固定于 10% 甲醛溶液中,常规制片,HE 染色,显微镜下观察。并进行病理学评分,评分方法见表 1。

表 1 急性胃黏膜损伤镜下观察评分标准

病变	1 分	2 分	3 分	4 分	5 分
充血	<1/5	1/5 ~ 2/5	2/5 ~ 3/5	3/5 ~ 4/5	上皮全层
出血	<1/5	1/5 ~ 2/5	2/5 ~ 3/5	3/5 ~ 4/5	上皮全层
上皮细胞变性坏死	<1/5	1/5 ~ 2/5	2/5 ~ 3/5	3/5 ~ 4/5	上皮全层

注:病变总积分 = 充血积分 + 出血积分 × 2 + 上皮细胞变性坏死积分 × 3

2.4.2 慢性浅表性胃炎模型观察指标 末次给药后将动物禁食不禁水 24h,暴露完整胃,结扎幽门沿胃大弯剪开,用 0.9% 氯化钠注射液冲洗,以溃疡瘢痕平行于胃长轴方向的最长径为中心取材,迅速置于 10% 甲醛中固定 24h,常规制片,HE 染色显微镜下观察,并进行评分。炎症深度:炎症处于胃黏膜底部计 3 分,炎症位于胃黏膜表层计 2 分,未见炎症计 1 分;胃黏膜缺损:大块缺损计 3 分,局部缺损计 2 分,未见明显缺损计 1 分;胃黏膜充血:大面积充血计 3 分,小面积充血计 2 分,未见充血计 1 分。

2.5 统计学方法 所有数据均采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计学分析,计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较,方差分析采用单因素分析,组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 急性酒精性胃溃疡大鼠模型肉眼评分的比较 与空白对照组比较,模型对照组大鼠胃黏膜损伤积分指数显著升高,差异有统计学意义。与模型对照组比较,复方 A、B、C 组大鼠胃黏膜损伤积分指数均显著降低,差异有统计学意义。(见表 2)

表 2 急性酒精性胃溃疡大鼠模型肉眼评分的比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	只数	给药剂量	损伤积分指数
空白对照组	10	—	0
模型对照组	10	—	49.60 ± 11.14 ^a
复方 A 组	10	0.15g/kg	43.67 ± 11.98 ^b
复方 B 组	10	0.20g/kg	36.45 ± 10.86 ^b
复方 C 组	10	0.28g/kg	30.95 ± 10.90 ^c

注:与空白对照组比较,^a $P < 0.01$;与模型对照组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$ 。

3.2 急性酒精性胃溃疡大鼠模型病理组织学检查评分的比较 与空白对照组比较,模型对照组大鼠胃黏膜损伤病理学评分显著升高,差异有统计学意义。与模型对照组比较,复方 B、C 组大鼠胃黏膜损伤病理学评分数均显著降低,差异有统计学意义。(见表 3)

表 3 急性酒精性胃溃疡大鼠模型病理组织学检查评分的比较($\bar{x} \pm s$,分)			
组别	只数	给药剂量	病理学评分
空白对照组	10	—	0.10 ± 0.32
模型对照组	10	—	6.90 ± 3.14 ^a
复方 A 组	10	0.15g/kg	5.47 ± 2.56
复方 B 组	10	0.20g/kg	4.70 ± 2.50 ^b
复方 C 组	10	0.28g/kg	2.98 ± 1.98 ^c

注:与空白对照组比较,^a $P < 0.01$;与模型对照组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$ 。

3.3 慢性浅表性胃炎小鼠模型病理组织学检查评分的比较 与空白对照组比较,模型对照组小鼠慢性浅表性胃炎病理学评分显著升高,差异有统计学意义。与模型对照组比较,阳性对照组、复方 A、B、C 组小鼠病理学评分显著降低,差异有统计学意义。(见表 4、图 1)

4 讨 论

胃黏膜保护一直是临床研究的热点,但其发病机制较为复杂,导致胃黏膜损伤很难恢复,且容易反复受损^[5]。现有的临床治疗手段相对单一且不良反应较多^[6]。中医学认为保护胃黏膜贵于“养”而非“治”,健脾益气是解决胃黏膜损伤的根本手段。猴头菇是中国传统的名贵菜肴,肉嫩、味香、鲜美可口,其性平、味甘,利五脏、助消化,具有健脾助胃、

表 4 慢性浅表性胃炎小鼠模型病理评分的比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	只数	给药剂量	病理评分
空白对照组	10	—	3.33 ± 0.50
模型对照组	10	—	6.67 ± 1.41 ^a
阳性对照组	10	3.9g/kg	4.44 ± 0.88 ^b
复方 A 组	10	0.30g/kg	5.33 ± 1.22 ^c
复方 B 组	10	0.40g/kg	5.20 ± 1.03 ^c
复方 C 组	10	0.56g/kg	3.90 ± 0.74 ^b

注:与空白对照组比较,^a $P < 0.01$;与模型对照组比较,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$ 。

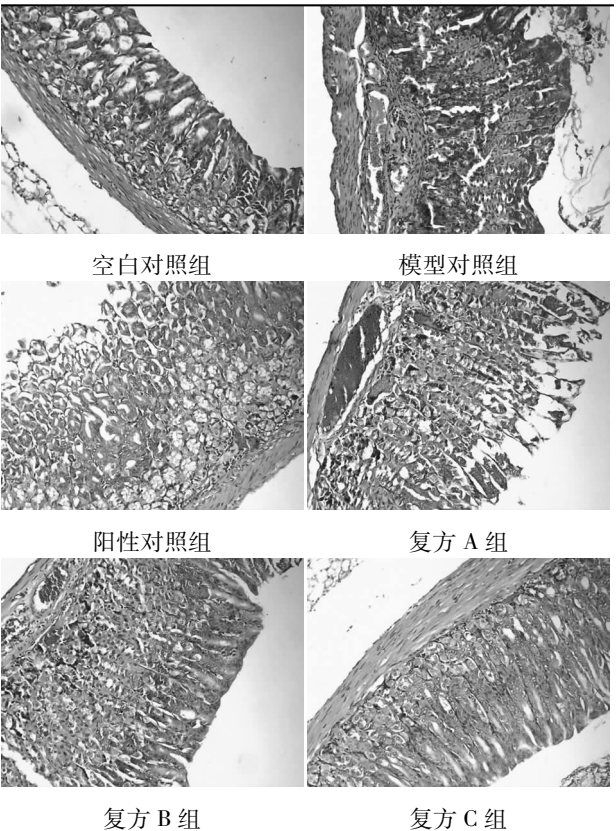


图 1 慢性浅表性胃炎小鼠模型病理形态学的比较

治疗体虚之功效。临床实验表明猴头菌具有保护胃黏膜的作用^[7],胃病患者服用猴头菇后,症状可有明显改善,使患者食欲增强、胃部疼痛感消失,猴头菇还具有提高细胞免疫功能、修复受损胃黏膜和营养的功能^[8]。因此猴头菇可以帮助防治胃溃疡、慢性胃炎等脾胃虚弱之症。

本研究通过观察不同配方的复方猴头菇提取物对急性胃溃疡大鼠模型及慢性浅表性胃炎小鼠模型的影响,发现复方猴头菇提取物的 3 种组方均具有较好的胃黏膜保护作用。其中复方猴头菇提取物 C 由猴头菇、蒲公英、三七、陈皮、党参、山药组成,具有健脾燥湿、益气活血之效,不论是对于慢性浅表性胃炎或是急性胃溃疡均具有三者中最佳的保护作用,且药物用量较小,可长期服用,是良好的保护胃黏膜方剂。