

· 药理 ·

# 大黄黄连泻心汤、理中丸对幽门结扎型及醋酸涂抹型胃溃疡寒、热证大鼠模型的药效学比较研究

柴剑波, 李冀<sup>\*</sup>, 毕珺辉, 于海, 赵伟国, 蒋蕾, 谢田  
(黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

[摘要] 目的: 探讨寒、热方剂对幽门结扎型、醋酸涂抹型胃溃疡寒热证模型大鼠溃疡指数的影响, 从药效学角度验证模型的可行性, 并阐明其方证相应的客观规律。方法: 采用“寒、热因素”分别结合幽门结扎、醋酸涂抹法, 建立大鼠胃溃疡寒、热证模型, 分别予大黄黄连泻心汤( $1.8\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )和理中丸( $3.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) ig, 连续 4 d 测定其溃疡指数。结果: 病证结合模型组溃疡指数皆明显高于单纯病模型组( $P < 0.01$ )。大黄黄连泻心汤治疗组及理中丸治疗组与病证结合模型组比较溃疡指数显著下降( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。且寒性方剂大黄黄连泻心汤对于热模型的治疗作用明显优于热性方剂理中丸; 热性方剂理中丸对于寒模型的治疗作用明显优于寒性方剂大黄黄连泻心汤( $P < 0.05$ )。结论: 大黄黄连泻心汤对热模型胃黏膜损伤有显著的防治作用; 理中丸对寒模型发挥了明显的防治作用, 有效降低其溃疡指数, 体现了一定的方证相应规律。

[关键词] 幽门结扎; 醋酸; 胃溃疡; 寒热证; 药效学

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)05-0134-03

## Comparative Study of Dahuang Huanglian Xiexin Decoction, Lizhong Pill on Pharmacodynamics for Gastric Ulcer with Cold or Heat Syndrome Induced by Pylorus Deligation or Smearing Acetic Acid in Rats

CHAI Jian-bo, LI Ji<sup>\*</sup>, BI Jun-hui, YU Hai, ZHAO Wei-guo, JIANG Lei, XIE Tian  
(Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the influence of the cold or heat prescription on ulcer with cold or heat syndrome in gastric ulcer model rats induced by pylorus deligation or smearing acetic. Then to verify the feasibility of this model from the point of pharmacodynamics, and to elucidate the objective regularity of ‘formula-syndrome corresponding’. **Method:** Adopting cold or heat factors combined with pylorus deligation or smearing acetic acid methods, gastric ulcer model combined with cold and heat syndrome was established. Then the ulcer indexes were observed. **Result:** The ulcer indexes of ‘disease-syndrome combination model group’ are all higher than the ‘simple disease model group’ obviously, and the differences are significant( $P < 0.01$ ). Compared to the ‘disease-syndrome combination model groups’, the ulcer indexes decreased in Dahuang Huanglian Xiexin Decoction therapeutic group or Lizhong Pill therapeutic group remarkably( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The therapeutic action of cold prescription Dahuang Huanglian Xiexin Decoction on heat model is superior to heat prescription Lizhong Pill. The therapeutic action of heat prescription Lizhong Pill on cold model is superior to cold prescription Dahuang Huanglian Xiexin Decoction, ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Dahuang Huanglian Xiexin Decoction has conspicuous preventive and therapeutic

[收稿日期] 2010-09-28

[基金项目] “十一五”国家科技支撑计划项目(2006BAI08B04-03)

[第一作者] 柴剑波, 讲师, 博士, 从事中药复方疗效客观化研究, Tel: 13796005089, E-mail: chajianbo555@yahoo.com.cn

[通讯作者] <sup>\*</sup> 李冀, 教授, 博士, 从事方剂配伍规律及药效物质基础研究, Tel: 0451-82193640, E-mail: lij@hljucm.net

effects. Lizhong Pill performs remarkable preventive and therapeutic effects. They both can decrease the ulcer indexes for corresponding model, indicating certain objective regularity of 'formula-syndrome corresponding'.

**[Key words]** pylorus deligation; acetic acid; gastric ulcer; cold or heat syndrome; pharmacodynamics

有关中医证型的研究是中医药现代研究的主要内容,而西医病结合中医证的研究较少,缺乏可供研究的病证结合模型,使得中医药疗效的实验研究与病证的紧密关系不能很好地体现,成为制约中医药的现代实验研究之瓶颈。本研究应用“方证相应”及“病证结合”理论,将消化性溃疡病与中医寒、热证相结合,建立幽门结扎型、醋酸涂抹型胃溃疡中医寒、热证动物模型,采用“以方测证”手段,通过药效学研究,验证所建立模型的可行性。

## 1 材料

**1.1 动物** 清洁级 Wistar 大鼠,黑龙江中医药大学药物安全性评价中心(GLP)提供,合格证号 SCXK(京)2007-0001。

**1.2 药物及制备** 药物均购自黑龙江中医药大学附属第二门诊。大黄黄连泻心汤:大黄 10 g,黄连 5 g,黄芩 5 g。3 味药按原方比例,混匀,加 8 倍量沸水浸泡 15 min,过滤;药渣再加 6 倍量沸水浸泡 15 min,过滤。将 2 次滤液合并,浓缩成含生药  $0.5 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ;理中丸:人参 10 g,干姜 10 g,炙甘草 10 g,白术 10 g。将 4 味药按照方中比例,混匀,加 10 倍量水,浸泡 30 min 后,加热煎煮 40 min,滤出,药渣再加入 8 倍量水,煎煮 30 min 后,过滤,合并 2 次滤液,浓缩成含生药  $1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。置冰箱备用。

热因素:辣椒水、乙醇混悬液:将辣椒粉过 120 目筛,溶于 60% 无水乙醇中,配制成 8% 干辣椒粉的乙醇混悬液。寒因素:称取 6 g NaOH,溶于 500 mL 双蒸水,配成  $0.3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  浓度;冰水:冷冻保存,使用时提前取出溶解。

**1.3 试剂** 甲醛、氢氧化钠(分析纯),天津市博大化工有限公司(批号 20060512, 20060812);无水乙醇,南京建成生物工程研究所(批号 20071120)。

**1.4 仪器设备** PL202-S/00 型电子天平,上海梅特勒-托利多仪器有限公司;光学显微镜,日本 Olympus;显微镜测微尺,江苏金坛医疗仪器厂。

## 2 方法

**2.1 幽门结扎型胃溃疡模型建立及寒热方剂干预试验**

**2.1.1 动物分组** 取 Wistar 大鼠 70 只,体重 180 ~

220 g,雌雄各半,给予大鼠标准食物和水,大鼠先在实验室适应 7 d。按体重随机均分为 3 组:即模幽组(幽门结扎模型)10 只、热幽组(热因素 + 幽门结扎术)30 只、寒幽组(寒因素 + 幽门结扎术)30 只。

**2.1.2 寒、热因素造模** 将各组动物分别按胃寒、热证造模,胃热模型:8% 干辣椒粉的 60% 乙醇混悬液,早晚各 1 次,  $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,连续 7 d。胃寒模型:冰水,  $0.3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  NaOH 液,早晚各 1 次,  $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,连续 7 d。进行寒、热因素 ig 相应造模剂;模幽组则给予等体积生理盐水,连续 7 d。

**2.1.3 寒、热方剂干预处理** 将寒、热因素处理的各组大鼠,在各自组内再按体重随机分成 3 组,每组 10 只:热幽组、热幽大、热幽理;寒幽组、寒幽大、寒幽理。分别给予大黄黄连泻心汤生药  $1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,理中丸生药  $3.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,分 2 次服;其他组给予等体积生理盐水,连续 4 d。

**2.1.4 幽门结扎型胃溃疡造模** 末次药后受试大鼠禁食不禁水 30 h,行幽门结扎术,并于术前 2 h ig 相应药物 1 次,术中由十二指肠分别给予干预药物,建立幽门结扎型胃溃疡寒热证模型。术后 18 h,脱颈处死。

**2.2 醋酸涂抹型胃溃疡模型建立及寒热方剂干预试验**

**2.2.1 动物分组** 取 Wistar 大鼠 84 只,随机分为 3 组:即模醋组 12 只、热醋组 36 只、寒醋组 36 只。

**2.2.2 寒、热因素造模** 同 2.1.2。

**2.2.3 醋酸涂抹型胃溃疡造模** 将寒热因素处理后的各组大鼠在各自组内再按体重均分成 3 组,每组 12 只:热醋组、热醋大、热醋理;寒醋组、寒醋大、寒醋理。于末次寒热因素药后 30 min 进行。乙醚麻醉后剖腹,拉出全胃于胃底部将自制胃夹将直径 6 mm 长 2 cm 的塑料管固定,然后向管内注入 100% 冰醋酸 0.1 mL,与腺胃部前壁浆膜接触 60 s 后撤去胃夹,用生理盐水清洗局部,然后牵引大网膜包覆酸面,缝合腹壁。建立醋酸涂抹型胃溃疡寒热证模型。

**2.2.4 寒、热方剂干预处理** 术后 24 h,各给药组按组分别给予相应寒、热方剂(剂量同 2.1.3),其他组予等体积生理盐水,2 次/d,连续 ig 治疗药物 11

d. 末次给药后 24 h, 脱颈处死。

**2.3 统计学方法** 用 SPSS13.0 软件, 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 用单因素方差分析 LSD 或 S-N-K 法进行两两比较检验,  $P < 0.05$  表示有统计学意义。

3 结果

**3.1 大黄黄连泻心汤、理中丸对幽门结扎型胃溃疡寒、热证模型大鼠溃疡指数的影响** 见表 1。

表 1 寒、热方剂对幽门结扎型胃溃疡寒、热证溃疡指数的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

| 组别  | 剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 溃疡长度 / mm                        | 溃疡指数 / 分                         |
|-----|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 模幽  | -                                    | 41.94 $\pm$ 3.37                 | 35.54 $\pm$ 2.70                 |
| 热幽  | -                                    | 55.25 $\pm$ 7.01 <sup>1)</sup>   | 49.25 $\pm$ 1.39 <sup>1)</sup>   |
| 热幽大 | 1.8                                  | 43.38 $\pm$ 5.13 <sup>3)</sup>   | 38.63 $\pm$ 4.69 <sup>3)</sup>   |
| 热幽理 | 3.6                                  | 48.69 $\pm$ 4.27 <sup>2,4)</sup> | 45.03 $\pm$ 4.14 <sup>2,4)</sup> |
| 寒幽  | -                                    | 55.80 $\pm$ 3.53 <sup>1)</sup>   | 48.13 $\pm$ 5.28 <sup>1)</sup>   |
| 寒幽大 | 1.8                                  | 50.61 $\pm$ 3.49 <sup>5,7)</sup> | 42.05 $\pm$ 4.86 <sup>5,7)</sup> |
| 寒幽理 | 3.6                                  | 45.63 $\pm$ 3.78 <sup>6)</sup>   | 40.13 $\pm$ 3.91 <sup>6)</sup>   |

注: 与模幽组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与热幽组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.01$ ; 与热幽大组比较<sup>4)</sup>  $P < 0.05$ ; 与寒幽组比较<sup>5)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>6)</sup>  $P < 0.01$ ; 与寒幽理组比较<sup>7)</sup>  $P < 0.05$ 。

由表 1 可知, 热幽组溃疡长度、溃疡分数与模幽组比较显著升高 ( $P < 0.01$ )。热幽大、热幽理与热幽组比较, 溃疡指数皆显著降低 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ); 但热幽大组溃疡指数明显低于热幽理组 ( $P < 0.05$ )。寒幽组溃疡长度、溃疡分数与模幽组比较显著升高 ( $P < 0.01$ )。寒幽理、寒幽大与寒幽组比较, 溃疡指数皆显著降低 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ); 但寒幽大组溃疡指数高于寒幽理组 ( $P < 0.05$ )。

**3.2 大黄黄连泻心汤、理中丸对醋酸涂抹型胃溃疡寒、热证模型大鼠溃疡面积的影响** 见表 2。

表 2 寒、热方剂对醋酸涂抹型胃溃疡寒、热证溃疡面积的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ | $n$ | 溃疡面积 / $\text{mm}^2$             |
|-----|--------------------------------------|-----|----------------------------------|
| 模醋  | -                                    | 9   | 70.63 $\pm$ 5.58                 |
| 寒醋  | -                                    | 9   | 79.59 $\pm$ 9.59 <sup>1)</sup>   |
| 寒醋大 | 1.8                                  | 9   | 71.47 $\pm$ 8.58 <sup>2,7)</sup> |
| 寒醋理 | 3.6                                  | 10  | 50.90 $\pm$ 5.14 <sup>3)</sup>   |
| 热醋  | -                                    | 8   | 86.79 $\pm$ 7.83 <sup>1)</sup>   |
| 热醋大 | 1.8                                  | 8   | 55.25 $\pm$ 7.01 <sup>5)</sup>   |
| 热醋理 | 3.6                                  | 8   | 78.85 $\pm$ 5.79 <sup>4,6)</sup> |

注: 与模醋组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与寒醋组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.01$ ; 与热醋组比较<sup>4)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>5)</sup>  $P < 0.01$ ; 与热醋大组比较<sup>6)</sup>  $P < 0.05$ ; 与寒醋理组比较<sup>7)</sup>  $P < 0.05$ 。

由表 2 可知, 热醋组、寒醋组溃疡面积明显高于

模型组 ( $P < 0.01$ )。热醋大组的面积明显降低, 与热醋组相比 ( $P < 0.01$ ), 热醋理治疗组的面积与热醋模型组比较有显著性差异。但热醋大组溃疡面积明显低于热醋理组 ( $P < 0.05$ )。寒醋理治疗组的含量明显降低, 与寒醋模型组相比 ( $P < 0.01$ ), 寒醋大治疗组的面积与寒醋模型组比较有显著性差异。但寒醋大组溃疡指数高于寒醋理组 ( $P < 0.05$ )。

4 讨论

辨证论治是中医独特的理论体系和临床诊疗思路, 是中医学的精髓。“方证相应”的理论依据是辨证论治, 病证结合是辨证论治的关键, 而方证相应又是临证施治的原则。可见病、证、方是有机联系的整体, 其相互关系是一个复杂的非线性关系, 三者的有效结合是中医辨证论治的核心。根据证来讨论疾病而病证结合, 根据证来确立治法而法随证立, 依据治法来组方选药而依法选方, 依据证来讨论方而据证言方, 从而方证对应, 是中医辨证论治在临证中四个重要的关键环节, 将其有机结合是确保中医药疗效的有效途径之一。因此, 可以利用方证的对应关系进行动物模型的设计, 从而可能找到方与证相对应的现代病理生理模型的结合点<sup>[1]</sup>。本研究将理化因素和中医特色的病因结合起来建立幽门结扎、醋酸涂抹型胃溃疡寒、热证动物模型, 并应用寒、热方剂进行“方证相应”的药效学对比研究。研究表明, 寒、热因素结合幽门结扎法、醋酸涂抹法, 对受试大鼠胃黏膜可产生明显的损害, 且病证结合模型胃黏膜损伤较单纯病模型为重。大黄黄连泻心汤对热模型胃黏膜损伤有显著的防治作用, 优于理中丸; 理中丸对寒模型发挥了明显的防治作用, 优于大黄黄连泻心汤, 提示方证相应治疗可使溃疡指数明显降低。

本研究所创建的病证结合模型既遵循了中医的病因病机理论, 又引入了西医疾病造模的方法, 汇集了现代医学方法和中医证候要素, 可病证同塑, 揭示了中医药疗效的科学内涵, 从药效学角度阐明了所建立的胃溃疡寒热证模型的可行性, 为进一步揭示胃溃疡寒热证内在的病理机制研究提供了研究基础。

[参考文献]

[1] 王世民, 王永吉, 郭晓峰, 等. 关于方剂辨证的一些思考 [J]. 山西中医, 2002, 18(4): 1.

[责任编辑 何伟]