

白藜芦醇对小鼠实验性胃黏膜损伤的保护作用

刘萍 (安徽医科大学附属安庆医院,安徽省安庆市立医院,安徽 安庆 246003)

摘要:目的 研究白藜芦醇对小鼠实验性胃黏膜损伤的保护作用。方法 制备小鼠无水乙醇型、阿司匹林型、吲哚美辛型胃黏膜损伤模型,测定胃黏膜损伤面积;测定血清中丙二醛和超氧化物歧化酶含量。结果 白藜芦醇(25,50,100 mg·kg⁻¹,ig)可剂量依赖性地抑制小鼠实验性胃黏膜损伤。白藜芦醇可使阿司匹林致小鼠胃黏膜损伤过程中血清中升高的丙二醛含量降低,可使降低的超氧化物歧化酶水平回升。结论 白藜芦醇对小鼠实验性胃黏膜损伤具有保护作用,其作用机制可能与抗氧化作用有关。

关键词:白藜芦醇;胃黏膜损伤;无水乙醇;阿司匹林;吲哚美辛

中图分类号:R965.1

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2009)01-0011-04

Protective Effect of Resveratrol on Experimental Gastric Mucosal Lesion in Mice

作者简介:刘萍,女,主管药师

Tel:(0556)5223885

E-mail:wuhaomatou@126.com

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the protective effect of resveratrol on experimental gastric mucosal lesion in mice. **METHODS**

Make the model of gastric mucosal lesion in mice induced by ethanol absolute, aspirin and indomethacin. The area of gastric mucosal lesion in mice was determined. The contents of MDA and SOD of gastric tissue were measured. **RESULTS** The area of experimental gastric mucosal lesion in mice was inhibited after administration of resveratrol (25, 50, 100 mg · kg⁻¹, ig). The increase of MDA formation induced by aspirin was significantly decreased by resveratrol, and the decrease of SOD content of gastric mucosal tissue was elevated to normal level. **CONCLUSION** Resveratrol could possess protective effect on experimental gastric mucosal lesion in mice. Its mechanism may be related to antioxidative effect and improvement of SOD level to normal.

KEY WORDS: resveratrol; gastric mucosal lesion; ethanol absolute; aspirin; indomethacin

白藜芦醇 (resveratrol), 又名 3, 5, 4', -三羟基二苯乙烯, 1940 年首次从毛叶藜芦 *Veratrum grandiflorum* 的根部分离而得, 近几十年来随着植化技术的提高及对各种植物成分的深入研究, 人们发现白藜芦醇广泛存在于种子植物中。我国的传统药材——虎杖含有丰富的白藜芦醇及其糖苷, 药理研究发现白藜芦醇具有抗肿瘤、抗血小板聚集、抗细菌和真菌、保护肝脏、抑制胃酸分泌等广泛的药理作用^[1]。本研究采用无水乙醇型、阿司匹林型和吡啶美辛型胃黏膜损伤模型研究了白藜芦醇对小鼠实验性胃黏膜损伤的保护作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 昆明种小鼠, (24 ± 2)g, ♀ ♂ 兼用, 安徽医科大学实验动物中心 (皖医实动准字第 01 号) 提供。

1.1.2 实验仪器 752MC 紫外分光光度计 (上海精密科学仪器有限公司), ZS83-1 内切式组织匀浆机 (浙西机械厂), AT225 十万分之一电子天平 (瑞士 METTLER 公司)。

1.1.3 主要药品试剂 白藜芦醇购自浙江一新制药股份有限公司, 含量为 98%, 批号 20060718, 临用前用生理盐水 (NS) 稀释; 无水乙醇 (ethanol absolute): 上海试剂一厂综合经营公司, 批号 20060516; 阿司匹林 (aspirin): 山东新华制药股份有限公司, 批号 050716; 吡啶美辛消炎痛 (indomethacin): 上海黄河制药股份有限公司, 批号 050726; 西咪替丁 (cimetidine, Cim): 上海第一生化药业有限公司, 批号 051114; MDA 试剂盒: 南京建成生物工程研究所, 批号 20060409; NO 试剂盒: 南京建成生物工程研究所, 批号 20060413; 蛋白定量试剂盒: 南京建成生物工程研究所, 批号 20060407。

1.2 方法

1.2.1 分组与给药 昆明种小鼠 60 只, 随机等分

为 6 组: 空白对照组, 模型对照组, 白藜芦醇大、中、小剂量组 (100, 50, 25 mg · kg⁻¹), Cim 阳性药对照组 (200 mg · kg⁻¹)。药物均用 NS 配制, 连续 ig 给药 5 d。空白对照组, 模型对照组给予 NS, 给药容积均为 0.01 mL · g⁻¹。

1.2.2 无水乙醇诱发的小鼠胃黏膜损伤模型制备^[2] 昆明种小鼠实验前禁食 24 h, 自由饮水。在最后一次 ig 给药 1 h 后, 除正常对照组外, 每只均 ig 无水乙醇 0.1 mL, 引起胃黏膜损伤, 1 h 后处死动物。

1.2.3 阿司匹林诱发的小鼠胃黏膜损伤模型制备^[3] 昆明种小鼠实验前禁食 24 h, 自由饮水。在最后一次 ig 给药 1 h 后, 小鼠 ig 阿司匹林糊状液 (225 mg · kg⁻¹), 引起胃黏膜损伤, 4 h 后处死动物。

1.2.4 消炎痛诱发的小鼠胃黏膜损伤模型制备^[4] 昆明种小鼠实验前禁食 24 h, 自由饮水。在最后一次 ig 给药 1 h 后, 小鼠 ig 消炎痛溶液 (64 mg · kg⁻¹), 2 h 后处死动物。

1.2.5 观察指标和方法 ① 小鼠胃黏膜损伤面积的测定: 动物处死后, 取出胃, 并向胃内注入 10% 甲醛 2 mL, 置于同浓度甲醛中充分固定。20 min 后, 沿胃大弯剪开胃, 展平并置于双目体式镜下观察胃出血性病灶, 并用测微尺计算胃黏膜损伤面积, 以每只小鼠胃黏膜损伤面积 (mm²) 的总和作为其损伤指数, 并计算溃疡抑制率。② 小鼠血清中 MDA 含量测定: 小鼠压迫眼球, 尽量使眼球突出, 右手用无钩弯镊子或弯止血钳迅速摘除眼球, 立即将鼠倒置, 头朝下, 收集眼眶内流出的血液, 采用硫代巴比妥法测定 MDA 含量, 操作按试剂盒说明进行, 单位 nmol · mL⁻¹。③ 小鼠血清中 SOD 含量测定: 按 SOD 测定试剂盒说明书进行, 单位 U · mL⁻¹。

1.2.6 数据处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间数据比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 白藜芦醇对无水乙醇致小鼠胃黏膜损伤的影响

与模型对照组比较,白藜芦醇各剂量组(100, 50, 25 mg · kg⁻¹, ig)组可明显减轻无水乙醇所致的实验性胃黏膜损伤,各剂量组损伤抑制率分别为模型对照组的 44.38%, 30.37%, 20.70%, 结果有显著意义,结果见表 1。

表 1 白藜芦醇对无水乙醇致小鼠胃黏膜损伤的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab 1 Effect of resveratrol on experimental gastric mucosal lesion caused by ethanol absolute in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/mg · kg ⁻¹	损伤指数	损伤抑制率/%
空白对照		0	0
模型对照		36.95 ± 10.01	0
白藜芦醇	100	20.55 ± 6.06 ¹⁾	44.38
	50	25.73 ± 6.70 ¹⁾	30.37
	25	29.30 ± 7.84	20.70
Cim	200	24.70 ± 6.62 ¹⁾	33.15

注:与模型对照组比较: ¹⁾ $P < 0.01$

Note: Compared with model control group: ¹⁾ $P < 0.01$

2.2 白藜芦醇对阿司匹林致小鼠胃黏膜损伤的影响

小鼠灌胃给予阿司匹林(225 mg · kg⁻¹) 4 h 后,镜下可见小鼠胃黏膜表面出现广泛点状或斑状损伤。各组胃黏膜损伤情况见表 2,结果显示不同剂量的白藜芦醇对阿司匹林所致小鼠胃黏膜损伤有明显的抑制作用。

表 2 白藜芦醇对阿司匹林致小鼠胃黏膜损伤的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab 2 Effect of resveratrol on experimental gastric mucosal lesion caused by aspirin in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/mg · kg ⁻¹	损伤指数	损伤抑制率/%
空白对照		0	0
模型对照		27.15 ± 3.46	0
白藜芦醇	100	10.73 ± 2.71 ¹⁾	60.48
	50	19.53 ± 2.67 ¹⁾	28.07
	25	24.55 ± 6.64	9.58
Cim	200	12.80 ± 3.61 ¹⁾	52.85

注:与模型对照组比较: ¹⁾ $P < 0.01$

Note: Compared with model control group: ¹⁾ $P < 0.01$

2.3 白藜芦醇对消炎痛致小鼠胃黏膜损伤的影响

与模型对照组比较,白藜芦醇 25, 50, 100 mg · kg⁻¹组小鼠胃消炎痛致胃黏膜损伤的模型也具有明显的保护作用,黏膜损伤指数差异均具有显

著性意义,结果见表 3。

2.4 白藜芦醇对阿司匹林致小鼠胃黏膜损伤模型小鼠血清丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)含量的影响

阿司匹林致小鼠胃黏膜损伤模型组小鼠血清中 MDA 含量较正常对照组明显升高,SOD 含量明显降低。白藜芦醇组血清中 MDA 含量较模型对照组明显降低,SOD 含量明显升高,结果表 4。

表 3 白藜芦醇对消炎痛致小鼠胃黏膜损伤的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab 3 Effect of resveratrol on experimental gastric mucosal lesion caused by indomethacin in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/mg · kg ⁻¹	损伤指数	损伤抑制率/%
空白对照		0	0
模型对照		20.95 ± 3.70	0
白藜芦醇	100	13.08 ± 2.92 ¹⁾	37.57
	50	17.45 ± 3.96	16.71
	25	18.58 ± 4.06	11.31
Cim	200	11.15 ± 2.99 ¹⁾	46.78

注:与模型对照组比较: ¹⁾ $P < 0.01$

Note: Compared with model control group: ¹⁾ $P < 0.01$

表 4 白藜芦醇对阿司匹林致小鼠胃黏膜损伤模型小鼠胃血清中 MDA 和 SOD 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab 4 Effect of resveratrol of MDA and SOD on experimental gastric mucosal lesion caused by aspirin in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/mg · kg ⁻¹	MDA/nmol · mL ⁻¹	SOD/U · mL ⁻¹
空白对照		2.59 ± 1.11	53.56 ± 7.94
模型对照		6.74 ± 2.53 ³⁾	28.65 ± 6.24 ³⁾
白藜芦醇	100	3.34 ± 1.48 ²⁾	48.20 ± 11.13 ²⁾
	50	4.06 ± 2.26 ¹⁾	41.04 ± 9.47 ²⁾
	25	5.16 ± 2.89	36.41 ± 5.95 ¹⁾
Cim	200	3.66 ± 1.30 ²⁾	45.96 ± 8.95 ²⁾

注:与模型对照组比较: ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与空白对照组比较: ³⁾ $P < 0.01$

Note: Compared with model control group: ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; Compared with normal control group: ³⁾ $P < 0.01$

3 讨论

目前对于消化性溃疡(peptic ulcer, PU)病因、病理有多种理解和认识。因此,在抗 PU 药物药效学研究中建立多种不同机制的动物模型,以便全面考察药物的药理效应,并提示可能的作用机制。无水乙醇是引起组织急性坏死性物质,这种物质引起的胃黏膜损伤与抗损伤机制可反映胃黏膜的防御能力强弱^[5]。在实验中我们选择的阿司匹林及消炎痛致小鼠胃黏膜损伤的模型为药物型溃疡,这是从

分子角度探讨胃黏膜保护机制的重要模型。阿司匹林与消炎痛属于非甾体抗炎药,其胃肠黏膜的不良反应是众所周知的。作为环氧酶抑制剂,其作用结果是抑制胃内前列腺素(PG)的合成,从而使胃黏膜的防御能力降低。

本研究通过应用小鼠无水乙醇型、阿司匹林型、消炎痛型胃黏膜损伤模型证实,白藜芦醇(25, 50, 100 mg · kg⁻¹)具有明显的胃黏膜保护作用,并成一定的剂量依赖关系。白藜芦醇可显著降低阿司匹林型胃黏膜损伤过程中血清中MDA含量的异常增高,并可使血清中降低的SOD水平明显回升。故提示白藜芦醇的抗氧化作用与其胃黏膜保护作用以及促进PG的生物合成有关。因此,通过白藜芦醇对上述动物模型实验研究,将为白藜芦醇进一步开发用于临床消化性疾病的治疗提供部分实验依据。

REFERENCES

- [1] ZHANG L S, LIU G M. Reviews of research on resveratrol [J]. J Dali Univ(大理学院学报), 2007; 15(4): 137-139.
- [2] ZHAO W Z, CHEN Z W. The protective effect of hyperin on gastric mucosal injury in mice and its mechanism [J]. Acta Univ Med Anhui(安徽医科大学学报), 1999, 34(3): 178-180.
- [3] WANG G Q, LI X M, YANG B, et al. The preliminary studies on the antiulcer activities of magaldrate [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2000, 17(3): 203-206.
- [4] ZHANG D Z, SHI J X. The study on the temporal rhythm of the effect of Weitongling decoction in protecting gastric mucosa [J]. Hebei J Tradit Chin Med(河北中医), 2002, 24(12): 956-960.
- [5] CAO H, WANG M W, XU S Y, et al. The effect of TL on chronic atrophic gastritis induced by ammonia in rats [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2000, 17(5): 367-370.

收稿日期: 2007-12-11