

而激活 Caspase-3, 诱导细胞凋亡^[8-10]。线粒体膜电位降低是细胞凋亡的早期特征, 本实验首先用 JC-1 荧光探针检测线粒体膜电位, 结果显示美洲大蠊提取物作用于人肝癌 Bel-7402 细胞 24 h 后, 可使线粒体膜电位呈浓度依赖性地降低。接着通过蛋白印迹法进行检测, 发现美洲大蠊提取物作用于人肝癌 Bel-7402 细胞 24 h 后, Caspase-9、Caspase-3 蛋白的表达增加, 并呈浓度依赖性。Caspase-8 蛋白表达无明显变化。说明美洲大蠊提取物主要通过内源性途径诱导人肝癌细胞 Bel-7402 凋亡。Bcl-2 家族在细胞凋亡的线粒体途径中起重要调控作用^[11-13]。进一步的研究发现, 美洲大蠊提取物可促进促凋亡蛋白 Bax 的表达, 抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 这进一步证实内源性途径是美洲大蠊提取物诱导人肝癌细胞 Bel-7402 凋亡的重要机制。

综上所述, 美洲大蠊提取物可降低人肝癌细胞 Bel-7402 线粒体膜电位, 使促凋亡蛋白 Bax 的表达增加, 同时抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达。从而激活 Caspase-9、Caspase-3 级联反应, 通过线粒体途径诱导人肝癌细胞 Bel-7402 凋亡。本实验为消症益肝片的临床应用提供了科学的理论依据。

REFERENCES

- [1] HE Z C, PENG F, SONG L Y, et al. Review on investigations related to chemical constituents and biological activities of *Periplaneta americana* [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2007, 32(21): 2326-2331.
- [2] HE Z C, WANG X Y, HU M H, et al. Study on respiratory system tumor cell cytotoxicity of extracts from *Periplaneta americana* [J]. Chin J Mod Drug Appl(中国现代药物应用),

- 2009, 3(7): 1-2.
- [3] HE Z C, WANG X Y, YANG L X, et al. Research on digestive system tumor cytotoxicity of extracts from *Periplaneta americana* [J]. China Pharm(中国药业), 2009, 18(9): 11-12.
- [4] QU J, GUO K Y, WU B Y, et al. Oridonin induces apoptosis of human multiple myeloma ARH-77 cells and its possible mechanism [J]. Chin J Cancer Biother(中国肿瘤生物治疗杂志), 2010, 17(2): 134-138.
- [5] HU Y F, LÜ X M, LIU G M, et al. The inhibitory effect of *Periplaneta americana* extract on three human lung tumor cell lines *in vitro* [J]. J Dali Univ(大理学院学报), 2009, 8(12): 1-3.
- [6] JIANG Y X, WANG X C, JIN C G, et al. Inhibitory effect of *Periplaneta americana* extract on 3LL lung cancer in mice [J]. Chin J Lung Cancer(中国肺癌杂志), 2006, 9(6): 488-491.
- [7] LIU N, DONG Y, LI J P, et al. The apoptosis of mouse lymphocytes induced by ricin toxin [J]. China Anim Husbandry Vet Med(中国畜牧兽医), 2009, 36(2): 46-49.
- [8] LIN J, PENG H Y. Apoptosis of B16 melanoma cells induced by berberine α -hydroxy- β -decanoyl ethyl sulfonate [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2010, 26(12): 1630-1634.
- [9] SONG S H, GUO W Y, FU Z R, et al. Salvianolate induces apoptosis of human hepatoma SMMC-7721 cells through mitochondrial pathway [J]. Chin J Cancer Biother(中国肿瘤生物治疗杂志), 2010, 17(1): 62-66.
- [10] REN X C, ZHANG H Y, LI Y M. Study on pro-apoptotic effect of apigenin on human ovarian cancer cells and its underlying mechanisms [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2010, 19(15): 1821-1826.
- [11] CHI S P, GAO R, WANG C, et al. Primary study on anti-tumor mechanisms of analog from SC002 [J]. J Cell Mol Immunol(细胞与分子免疫学杂志), 2011, 27(2): 212-214.
- [12] JIA Y Q, TENG R, HU H X. The effects and mechanisms of sodium selenite on inducing HL60 cells apoptosis and growth inhibition [J]. Med J Communications(交通医学), 2011, 25(2): 121-125.
- [13] LI T, WANG W, LI T. Antieukemic mechanism of resveratrol *in vitro* and in mice bearing L1210-tumor [J]. J Chin Integ Med(中西医结合学报), 2008, 6(12): 1267-1274.

收稿日期: 2012-02-20

健脾消胀片对大鼠胃酸含量、胃蛋白酶活力及胃肠电活动影响

马珍珍, 吕宏迪, 郝少君, 刘艳, 曹飞, 李文俊, 张正臣(解放军第 371 中心医院, 河南 新乡 453000)

摘要: 目的 探讨健脾消胀片对大鼠胃酸含量、胃蛋白酶活力及胃肠电活动的影响。方法 结扎大鼠幽门与十二指肠结合部造模, 测大鼠胃酸含量和胃蛋白酶活力; 用 EGEG-8D 胃肠电图仪记录 5 min 大鼠胃电图, 测量频率和幅值, 以观察健脾消胀片对大鼠胃窦电活动、小肠电活动的影响。结果 大、中剂量健脾消胀片组可使大鼠胃酸含量显著升高, 大剂量健脾消胀片组可使大鼠胃蛋白酶活力显著升高, 中剂量健脾消胀片组可使大鼠胃蛋白酶活力明显升高; 大、中剂量健脾消胀片组可使大鼠胃窦电活动频率显著升高, 小剂量健脾消胀片组可使大鼠胃窦电活动频率明显升高, 大、中、小剂量健脾消胀片组可使大鼠胃窦电活动幅值显著升高; 大、中、小剂量健脾消胀片组可使大鼠小肠电活动频率和幅值均显

作者简介: 马珍珍, 女, 副主任护师 Tel: 13633739623 E-mail: xuzhiyong_0_817@126.com

著升高。结论 健脾消胀片具有消食和胃的临床意义。

关键词: 健脾消胀片; 胃酸; 胃蛋白酶; 胃肠电活动; 保和丸; 多潘立酮

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2012)10-0880-05

Effect of Jianpi Xiaozhang Tablets on Content of Rat Gastric Acid, Pepsin Activity and Gastrointestinal Electrical Activity

MA Zhenzhen, LÜ Hongdi, HAO Shaojun, LIU Yan, CAO Fei, LI Wenjun, ZHANG Zhengchen(*The 371st Central Hospital of PLA, Xinxiang 453000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE Study effects of Jianpi Xiaozhang tablets on content of gastric acid, pepsin activity and gastric electrical activity in rats. **METHODS** Ligation pyloric and duodenal junction of rats, measuring content of rat gastric acid and pepsin activity; Record 5 min electrogastrogram with EGE-8D gastrointestinal electrical instrument, measuring frequency and amplitude to observe the impact of Jianpi Xiaozhang tablet on rat antral electrical activity, electrical activity of small intestine. **RESULTS** The groups of medium and high doses of Jianpi Xiaozhang tablets could make the rat gastric acid content increased significantly, the group of high dose of Jianpi Xiaozhang tablets made the pepsin activity in rats significantly increased, the groups of medium and high doses of Jianpi Xiaozhang tablets could make the pepsin activity in rats significantly elevated. The groups of medium and high doses of Jianpi Xiaozhang tablets made rat antral electrical activity frequency increased significantly. The group of low dose of Jianpi Xiaozhang tablets could make the rat antral electrical activity significantly elevated. The groups of low, medium and high doses of Jianpi Xiaozhang tablets could make the rat antral electrical activity significantly higher in large amplitude. The groups of low, medium and high doses of Jianpi Xiaozhang tablets made frequency and amplitude of the rat small intestinal electric activity significantly elevated. **CONCLUSION** Jianpi Xiaozhang tablets have clinical significance to promote digestion.

KEY WORDS: Jianpi Xiaozhang tablets; gastric acid; pepsin; gastrointestinal electrical activity; Baohe pills; domperidone tablets

健脾消胀片由山楂、枳壳、神曲、茯苓、陈皮、白术、鸡内金、姜半夏等8味中药组成,用于消化不良、腹胀等临床疗效较好。本实验为探讨其作用及特点,研究了该片剂对大鼠胃酸含量、胃蛋白酶活力及胃肠电活动的影响,为进一步解释治疗消化不良、腹胀等的效果提供理论基础。

1 材料

1.1 药品

健脾消胀片(解放军第371医院制剂室,批号:110108,规格:0.3 g·片⁻¹,每片相当于生药1.766 g);保和丸(河南省宛西制药股份有限公司,批号:110301);多潘立酮片(西安杨森制药有限公司,批号:110302530);生理盐水(河南太龙药业股份有限公司,批号:1105045);羧甲基纤维素钠(天津市恒兴化学试剂制造有限公司,批号:2010062);水合氯醛(天津市科密欧化学试剂有限公司,批号:20090630)。

1.2 动物

SPF级SD大鼠,体质量180~200 g,♀♂各半,由河北省实验动物中心提供,实验动物合格证号:SYXK(豫)2005-0001。

1.3 主要仪器

DY89-1型电动玻璃匀浆机(宁波新芝生物科技股份有限公司);可调式移液器(上海雷勃分析仪器有限公司);TGL-16G高速冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂);EGEG-8D型八导智能胃肠电图仪(合肥华欣电子技术研究所);UV1000型紫外/可见分光光度计(上海天美科学仪器有限公司)。

2 方法与结果

2.1 对大鼠胃酸含量和胃蛋白酶活力的影响

取大鼠60只,随机分为6组,分别灌服大、中、小剂量健脾消胀片混悬液(1.2, 0.6, 0.3 g·kg⁻¹,用0.5%羧甲基纤维素配成0.06, 0.03, 0.15 g·mL⁻¹,分别为临床用量的20倍、10倍、5倍),保和丸混悬液(1.5 g·kg⁻¹,用0.5%羧甲基纤维素配成0.25 mg·mL⁻¹,为临床用量的10倍),多潘立酮混悬液(5 mg·kg⁻¹,用0.5%羧甲基纤维素配成0.025 g·mL⁻¹,为临床用量的10倍)和同体积的0.5%羧甲基纤维素(空白对照组);每天给药1次,连续给药5 d^[1];于末次给药1 h(禁食不禁水12 h)后,水合氯醛麻醉大鼠,剪去腹部毛发,常规消毒,于剑突下沿腹白线开一长约2.0 cm的切口,在幽门与十二指肠结合部结扎,缝合创口后,送回笼中,术后禁食禁水;术后3 h,脱颈椎处死大鼠,取胃,

收集胃容物,于3 000 r·min⁻¹离心15 min,吸取上清液为胃液^[2]。取离心后的清晰胃液1 mL置于试管中,加入0.5%酚酞指示剂2滴,用20 mmol·L⁻¹的氢氧化钠滴定,同时不断摇动,至红色消失,继续滴定直至微红色不退为止,记录所消耗的氢氧化钠总毫升数,算出总酸度^[3],结果见表1。总酸度=氢氧化钠毫升数×20。取内径1 mm粗细长度10 cm匀称的毛细玻璃管,将蛋清打匀,过滤后灌满毛细玻璃管,放在85℃的热水中,凝固后冰箱储存备用。取胃液1 mL放入10 mL带塞离心管中,放入上述蛋白管3根,塞好塞子,37℃水浴24 h,用测量蛋白管透明部分长度^[4],求平均值,结果见表1。胃蛋白酶活力=平均值×16。

2.2 对大鼠胃肠电活动的影响

取大鼠60只,随机分为6组,各组分别灌服相应药物,按“2.1”项下给药方案;于末次给药1 h(禁食不禁水12 h)后,大鼠腹腔注射水合氯醛麻醉,在胃窦及肠体表投影处剪毛,95%乙醇脱脂,将直径0.7 cm的Ag-AgCl圆盘电极用含生理盐水的棉球覆盖,胶布固定;将左前肢腕关节上0.3 cm处作为参考电极和左后肢跗关节上0.5 cm处作为接地电极。用EGEG-8D胃肠电图仪分别记录5 min胃电图^[5]。观察对胃窦电活动、小肠电活动的影响,观察指标主要是频率和幅值,结果见表2、图1和

表2 健脾消胀片对大鼠胃肠电活动的影响(n=10, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The effect of Jianpi Xiaozhang tablets on content of gastrointestinal electrical activity of rat(n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	胃窦电活动		小肠电活动	
		频率	幅值	频率	幅值
空白对照组		3.03±0.23	113.6±5.1	12.26±0.56	81.7±6.4
保和丸组	1.5	3.34±0.35 ¹⁾	125.8±7.4 ²⁾	13.20±0.80 ²⁾	91.7±11.0 ²⁾
多潘立酮组	0.005	3.71±0.31 ²⁾	142.2±8.3 ²⁾	13.99±0.61 ²⁾	101.0±8.0 ²⁾
大剂量健脾消胀片组	1.2	3.54±0.35 ²⁾	141.7±8.7 ²⁾	13.72±0.73 ²⁾	97.2±8.2 ²⁾
中剂量健脾消胀片组	0.6	3.43±0.32 ²⁾	140.3±7.7 ²⁾	13.47±0.80 ²⁾	94.1±5.6 ²⁾
小剂量健脾消胀片组	0.3	3.31±0.36 ¹⁾	124.8±8.8 ²⁾	12.83±0.90 ²⁾	93.4±7.3 ²⁾

注:与空白对照组比较,¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01

Note: Compared with blank control group, ¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01

由表2和图1~2可知,与空白对照组相比,大、中剂量健脾消胀片组和多潘立酮组可使大鼠胃窦电活动频率显著升高(P<0.01),小剂量健脾消胀片组和保和丸组可使大鼠胃窦电活动频率明显升高(P<0.05);大、中、小剂量健脾消胀片组和保和

图2。

2.3 统计学方法

数据分析用SPSS 13.0 for Windows 统计软件包进行数据资料的统计学处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用方差分析(LSD法)。

表1 健脾消胀片对大鼠胃酸含量和胃蛋白酶活力的影响(n=10, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 The effect of Jianpi Xiaozhang tablets on rat gastric acid and pepsin activity(n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	胃酸含量/mmol·L ⁻¹	胃蛋白酶活力/U
空白对照组		32.4±13.5	27.0±12.8
多潘立酮组	0.005	48.5±16.1 ¹⁾	40.3±18.4
保和丸组	1.5	53.3±14.9 ²⁾	48.9±21.5 ¹⁾
大剂量健脾消胀片组	1.2	52.5±17.6 ²⁾	51.2±20.2 ²⁾
中剂量健脾消胀片组	0.6	48.8±10.3 ²⁾	45.9±18.9 ¹⁾
小剂量健脾消胀片组	0.3	44.6±17.3	36.6±15.1

注:与空白对照组比较,¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01

Note: Compared with blank control group, ¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01

由表1可知,与空白对照组比,大、中剂量健脾消胀片组和保和丸组可使大鼠胃酸含量显著升高(P<0.01),多潘立酮组可使大鼠胃酸含量明显升高(P<0.05);大剂量健脾消胀片组可使大鼠胃蛋白酶活性显著升高(P<0.01),中剂量健脾消胀片组和保和丸组可使大鼠胃蛋白酶活性明显升高(P<0.05)。

丸组、多潘立酮组可使大鼠胃窦电活动幅值显著升高(P<0.01);大、中、小剂量健脾消胀片组和保和丸组、多潘立酮组可使大鼠小肠点活动频率和幅值显著升高(P<0.01)。

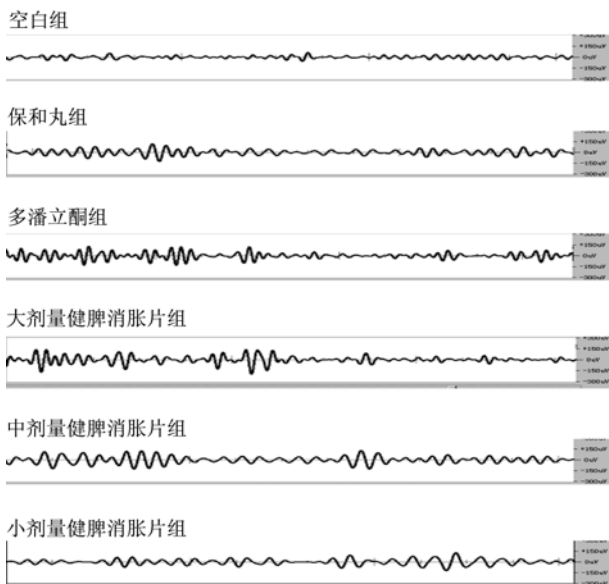


图1 肠电活动图

Fig 1 Electrical activities of intestinal

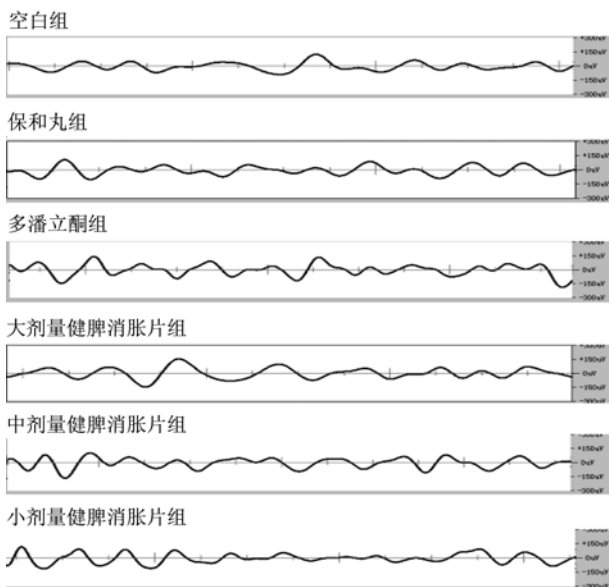


图2 胃窦电活动图

Fig 2 Electrical activities of gastric antrum

3 讨论

健脾消胀片是根据中医理论，积多年之临床经验所拟定的院内协定处方。处方中山楂含酒石酸、山楂酸、黄酮类、糖类及甙类等，并富含维生素C、维生素B、胡萝卜素等多种维生素，这些物质均可促使胃消化酶分泌增加并增强其活性，促进消化。神曲具有消食和胃之功效，用于饮食积滞证，其主要成分为酵母菌，此外含挥发油、苷类、脂肪酸、维生素B等，可“消食下气，除痰逆霍乱泻痢胀满”。茯苓，性味甘、淡、平，归

心、脾、肾经，可利水渗湿、健脾安神。鸡内金主含胃泌素、角蛋白各种氨基酸、胃蛋白酶，对各种消化不良病症均有满意疗效。白术，性味苦、甘、温，归脾、胃经，健脾益气，燥湿利火，其含有的白术内酯I具有较强的增强唾液淀粉酶活性、促进肠管吸收、调节肠管功能的作用。陈皮，性味苦，辛、温，归肺、脾经，具有理气健脾，燥湿化痰之功效。枳壳具有行气导滞之功效，其所含的生物碱辛弗林能兴奋胃肠平滑肌，使胃肠蠕动和收缩节律增强。姜半夏有化痰止呕、散结之功效，其中含有的葡萄糖醛酸衍生物及水溶性苷能抑制硫酸铜或阿扑吗啡所引起的犬呕吐。本院利用这几种中药，提取有效成分制成片剂，并首次针对消化系统各项指标进行检测，填补空白，并进一步验证疗效，应用于临床。总之，健脾消胀片富含的多种生物活性物质，可能通过多种神经体液机制，刺激消化酶分泌、刺激胃肠蠕动，调节中枢及植物神经功能而发挥其治疗作用。健脾消胀片为植物提取物，其主要有效成分为橙皮苷，采用水作溶媒进行提取，在100℃提取2h，提取次数为2次的提取工艺组合，其橙皮苷提取量最高。

胃液是消化道重要的消化液，由胃黏膜中的壁细胞、主细胞和黏液细胞分泌，其主要成分是胃酸、胃蛋白酶、黏液、钠和钾的氯化物等。胃内的盐酸有许多作用，其中之一就是激活胃蛋白酶原，使之转变为有活性的胃蛋白酶，并为胃蛋白酶的作用提供必要的酸性环境；而胃蛋白酶则能水解食物中的蛋白质，起到促消化的作用^[6]。健脾消胀片对大鼠胃酸含量和胃蛋白酶活力的影响研究结果显示健脾消胀片能促进胃酸分泌，增强胃蛋白酶活力，有助食物的消化，故可以改善消化不良患者的厌食、腹胀、消化不良等症状。胃肠电活动异常可导致胃肠平滑肌收缩无力，甚至消失；胃张力低下，餐后胃窦动力低下；孤立性幽门收缩频率增加；逆向传导的十二指肠-幽门-胃窦收缩；从而导致胃潴留，胃排空延缓，进而引起暖气、早饱、恶心、呕吐等一系列消化道症状^[7]。本实验大鼠胃肠电活动的影响研究结果表明健脾消胀片能够兴奋胃肠电活动，故这些症状能得到明显的改善或消失。

健脾消胀片临床疗效确切，且本次药理实验表明，其具有很好的促进胃酸分泌、提高胃蛋白

酶活力、兴奋胃肠电活动的作用，为助消化药物的开发，提供了实验依据和临床基础。

REFERENCES

- [1] XU S Y. Methodology in Pharmacological Experiment(药理学实验方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1991: 1071.
- [2] MIAO M S. Experimental Animals and Experimental Techniques of Experimental Animals(实验动物与动物实验技术) [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1997: 230.
- [3] ZHANG G M, MO X M, LIU H P, et al. Experimental research of Shugan Hewei pill on inhibiting the secretion of gastric acid and pepsin of rats with gastric ulcer [J]. J Shanxi Coll Tradit Chin Med(山西中医学院学报), 2007, 8(1): 16-17.
- [4] MIN C, XU C D, XI R P, et al. Experimental research of RDGLC on the influence to small intestine propulsion, the secretion of gastric fluid acidity and pepsin of rats [J]. Chin J Child Health Care(中国儿童保健杂志), 2005, 13(5): 419-421.
- [5] ZHANG S, ZHANG G C, YAN Q N, et al. Effects of compatibility in *Coptis chinensis* Franch and *Evodia rutaecarpa* (Tuss) Benth on peptic ulcer healing and gastric ulcer [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2009, 26(7): 535-538.
- [6] REN P, HUANG X, ZHANG H X, et al. Significant changes of gastric acid secretion, gastroduodenal movement and electrogastrography in patients with spleen-asthenia [J]. World Chin J Digestology(世界华人消化杂志), 2004, 12(3): 726-729.
- [7] LIU J, HU J F, LIU Z F, et al. Effects of indomethacin on function of stomach in rats and its mechanism [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2011, 28(12): 1074-1076.

收稿日期: 2012-02-14

警惕盐酸氨溴索注射剂的严重过敏反应

近期，国家食品药品监督管理局(SFDA)发布了关于盐酸氨溴索注射剂引起的严重过敏反应。

氨溴索为溴己新在体内的活性代谢物，能促进肺表面活性物质的分泌及气道液体分泌，使痰中的粘多糖蛋白纤维断裂，促进粘痰溶解，显著降低痰粘度，增强支气管粘膜纤毛运动，促进痰液排出。适用于急、慢性呼吸道疾病，如急、慢性支气管哮喘、支气管扩张、肺结核等引起的痰液粘稠、咳痰困难，早产儿及新生儿呼吸窘迫综合征，术后肺部并发症的预防性治疗。

2011年1月1日至2011年12月31日，国家药品不良反应监测中心病例报告数据库共收到有关盐酸氨溴索注射剂药品不良反应/事件病例报告2973例，其中严重病例报告169例。严重不良反应/事件累及系统排名前三位的依次为：全身性损害、呼吸系统损害、心血管系统一般损害，三者合计占总例次的74.63%。此外还有皮肤损害、中枢及外周神经系统损害、胃肠系统损害等。严重病例中，79例为儿童病例(占46.75%)。

居前3位的不良反应表现依次为：过敏样反应(45例次，16.79%)、呼吸困难(31例次，11.57%)和过敏性休克(29例次，10.82%)。此外还有寒战、高热、紫绀、胸闷等。该产品在临床上存在不合理使用的现象，此现象在儿童病例中尤为突出。79例儿童严重不良反应/事件的病例报告中，用药剂量超出盐酸氨溴索剂量范围的51例，占严重病例的64.56%。

建议临床医生在使用盐酸氨溴索注射剂时，需注意用药剂量和特殊人群，避免超适应症用药，对有过敏史、高敏状态，如支气管哮喘等气道高反应患者慎用；严禁盐酸氨溴索注射剂与其他药品混合同瓶滴注，注意配伍用药，避免与偏碱性液体、头孢类抗生素、中药注射剂等配伍使用。