

## 含与不含佐太的安置精华散对 FD 大鼠胃粘膜损伤的保护作用\*

陈海娟<sup>1,2,4</sup>, 李 岑<sup>2</sup>, 夏振江<sup>1,2</sup>, 魏立新<sup>2</sup>, 尚 靖<sup>2,3\*\*</sup>

(<sup>1</sup>中国科学院大学, 北京 100049; <sup>2</sup>中国科学院藏药研究重点实验室, 青海省藏药药理学和安全性评价研究重点实验室, 中国科学院西北高原生物研究所, 西宁 810008; <sup>3</sup>中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 南京 210009; <sup>4</sup>青海师范大学生命科学院, 西宁 810016)

**摘要** 目的: 研究含与不含佐太的安置精华散对功能性消化不良(FD)肝郁脾虚型大鼠胃粘膜屏障损伤和紧密连接蛋白表达的影响, 探讨佐太在复方中的作用。方法: 将 Wistar 大鼠随机分组, 空白组正常饲养, 模型组、安置精华散组和当佐组(含佐太的安置精华散组)按照复合病因造模法造成 FD 肝郁脾虚模型; 造模 28 天后, 模型组继续造模, 安置精华散和当佐组造模同时灌胃给予相应药物, 连续 14 天。HE 染色观察胃体组织病理变化, RT-PCR 检测紧密连接相关基因表达; Western-blot 检测凋亡相关蛋白表达。结果: 与空白组相比, 模型组大鼠胃排空实验胃内残留率显著升高, 小肠推进率显著降低, 胃粘膜细胞排列紊乱, 腺体间隙扩大; 胃上皮细胞紧密连接蛋白 OCLN mRNA 的表达显著下降, 粘附分子 ICAM-1 mRNA 的表达显著增高; 胃体组织凋亡相关蛋白 Caspase-3 和 Caspase-8 的表达显著增加; 与模型组相比, 50.75mg/kg 安置精华散和 52.48mg/kg 当佐可以从不同程度逆转上述结果, 两者之间未见显著差异。结论: 含与不含佐太的安置精华散对 FD 大鼠胃粘膜损伤具有一定的保护作用, 主要是通过下调胃窦区凋亡因子的表达, 上调紧密连接蛋白的表达, 减轻胃粘膜屏障损伤; 佐太在复方中的作用有待于进一步研究。

**关键词** 安置精华散; 当佐; 佐太; 肝郁脾虚; 胃粘膜; 紧密连接蛋白

DOI:10.13412/j.cnki.zyyl.2018.03.032

功能性消化不良(Functional dyspepsia, FD)是临床常见的功能性胃肠道疾病之一, 中医认为, 本病多因肝郁脾虚而致, 脾胃气机升降是 FD 的主要病理机制之一<sup>[1-2]</sup>。因此, 中医治疗 FD 主要采取“益气健脾, 疏肝解郁, 祛痰化瘀”的原则<sup>[3]</sup>。安置精华散由石榴籽、红花、肉桂、筴菝、豆蔻五味药组成, 为藏医医院制剂, 与藏成药石榴健胃散具有相同的处方组成, 主要用于治疗消化不良、食欲不振、寒性腹泻<sup>[4]</sup>。处方中石榴子为君药, 具有健胃消食的作用; 筴菝、肉桂、肉豆蔻为臣药, 共奏温中行气、化滞除湿的作用; 西红花为佐药, 活血化瘀, 改善胃肠道的血供, 符合中医对 FD 的治疗原则。临床观察提示当佐(添加佐太的安置精华散)对特定的胃肠疾病的治疗优于未加佐太的安置精华散<sup>[5-7]</sup>, 但是其药理作用的机制尚不清楚。本研究按复合病因造模法<sup>[8-9]</sup>造成 FD 肝郁脾虚证模型, 初步观察含与不含佐太的安置精华散对功能性消化不良大鼠的药效作用, 进而评估佐太在安置精华散治疗中的作用, 为佐太在藏药中组方的合理性提供理论依据。

## 1 材料

1.1 试验药物 安置精华散(由石榴籽、红花、肉桂、筴菝、豆蔻五味药组成, 青海省藏医院); 当佐(含 3.3% 的佐太, 青海省藏医院提供); 佐太(54.5% HgS, 青海省藏医院)。

1.2 动物 Wistar 大鼠, SPF 级, 雄性, 体质量 180~200g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 动物合格证号: SCXK(京)2012-0001。实验动物饲养于中国药科大学新药安全评价研究中心(GLP15012080, SYXK(苏)2013-0014)。

1.3 试剂 BCA 蛋白定量试剂盒(P0012, 碧云天生物技术研究所); 多聚甲醛(20030611, 天津科密欧化学试剂开发中心)、

十二烷基磺酸钠(090110099, 南京生兴生物技术有限公司); 一抗: 兔源抗 Caspase-3 多抗(Abcam, ab13847)、兔源抗 caspase-8 单抗(Abcam, ab25901)、小鼠源抗  $\beta$ -Actin 单抗(Sigma, A1978); 二抗: 辣根过氧化物酶标记抗兔 IgG(Sigma, SAB3700274)、辣根过氧化物酶标记抗小鼠 IgG(Sigma, SAB3701073); RT-PCR Kit(TaKaRa, DRR036A); SYBR Green real time PCR(TaKaRa, RR820A); 引物(Generay); 其他分析纯试剂, 购自南京化学试剂一厂。

1.4 仪器 Gel DOC XR 凝胶成像仪(Bio-Rad); 垂直蛋白电泳仪(Bio-Rad); 半干转膜仪(Bio-Rad); Leica2145 切片机; Leica1220 烤片机; Leica H 1210 摊片机; Leica EG 1160 石蜡包埋机; Leica IX71 倒置荧光相差显微镜(Olympus); Safire2 microplate reader(TECAN Austria GmbH)。

## 1.5 方法

1.5.1 造模和分组 取健康的 Wistar 大鼠, 随机分组, 每组 8 只, 实验分为四组, 分别为: 空白对照组、功能性消化不良模型组、安置精华散+模型组、当佐(含佐太的安置精华散)+模型组。采用复合病因造模, 慢性束缚应激+黑白颠倒+夹尾刺激+饮食失节+潮湿垫料倾斜的方法。空白对照组正常饲养, 模型组和给药组按照上述方法造模 4 周; 4 周后模型组继续造模, 空白组和模型组分别给予 2.5% 玉米淀粉混悬液, 给药组造模同时给予临床等剂量浓度的药物(安置精华散 50.747 mg/kg, 当佐 52.479 mg/kg, 灌胃前采用 2.5% 玉米淀粉配制成相应浓度的混悬液) 给药体积均为 1 ml/100g, 连续给药 2 周。

1.5.2 胃排空率和小肠推进率的测定<sup>[10]</sup> 营养性半固体米糊的制备<sup>[11]</sup>: 取 10 g 羧甲基纤维素钠溶于 250 ml 蒸馏水中, 然后加入 16 g 奶粉, 8 g 糖, 8 g 淀粉和 2 g 活性炭末, 搅拌均匀, 配置成 300 ml 约 300 g 的黑色半固体糊状物, 放冰箱冷藏备用。

\* 基金项目: 中国科学院百人计划(Y229461211); 青海省应用基础研究项目(2015-ZJ-733); 青海省自然科学基金(2016-ZJ-919); 青海省重点实验室发展专项基金(2014-Z-Y02) \*\* 通讯作者

末次给药前,各组大鼠禁食不禁水 24 h,末次给药 30 min 后,各组大鼠按 1 ml/100 g 灌胃容积灌服营养性半固体糊。30 min 后用 3% 水合氯醛 (1ml/100g) 麻醉大鼠,打开腹腔,将幽门、贲门部结扎,分离出胃。胃用滤纸拭干,称全重 (M1),再沿胃大弯处剪开胃,用生理盐水洗净内容物,用滤纸拭干,称胃净重 (M2),计算胃残留率。胃残留率 (%) = (M1 - M2) / 灌胃量 × 100%; 用镊子轻轻提取上端至幽门,下端至回盲部的肠管,平铺于实验台上,不牵扯,轻轻将小肠拉成直线,用直尺测量小肠推进指标。量小肠全长 (L1) 及幽门至炭末所达最前端的长度 (L2),计算小肠推进率,小肠推进率 (%) = L2/L1 × 100%。

1.5.3 取材 胃排空实验结束后,沿胃大弯剖开,剪取胃体中 1/3 段大小约为 0.5cm × 0.5 cm 胃壁全层一块组织,部分用 10% 中性甲醛固定用于 HE 染色; 剩余部分放入 1.5 ml 灭菌的 EP 管中,速入 -80℃ 超低温冰箱中保存,备用。

1.5.4 胃窦组织 HE 染色 10% 中性甲醛溶液固定的胃体组织,修整后于脱水机中脱水,自动石蜡机包埋,切片厚度为 4 mm,烘干后用二甲苯脱蜡,进行常规苏木精和伊红 (HE) 染色,显微镜下观察、拍照。

1.5.5 RT-PCR 检测胃上皮细胞紧密连接蛋白和粘附分子相关基因的表达 取 50 ~ 100 mg 胃窦组织,首先在冰上迅速剪碎后全部转移至电动匀浆器中,加入 1 ml Trizol,迅速匀浆直至均质无大块悬浮组织,转入 1.5 ml 离心管室温静置 5 min; 加入 0.2 ml 氯仿后立即振荡 15 s,室温静置 10 min; 4℃ 离心,12 000 rpm × 10 min,取上清; 加入等体积的异丙醇,将管中液体轻轻摇匀,冰上静置 10 min; 4℃ 离心,12 000 rpm × 10 min,弃上清; 加入预冷的 75% 乙醇 1 ml,轻轻洗涤; 4℃ 离心,7 500 rpm × 5 min,弃上清; 室温晾干,加入 20 ~ 50 μl 的 DEPC 水溶解。使用核酸定量仪,测定 OD<sub>260</sub> 及 OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub> 比值,依据 A<sub>260</sub> 与 A<sub>280</sub> 的比值判断 RNA 样品的纯度。记录 RNA 浓度。严格按照逆转录试剂盒操作说明,根据总 RNA 的含量逆转录为 cDNA,分装,于 -20℃ 保存备用。按照 SYBR Green real time PCR 试剂盒说明书进行 PCR 扩增反应。引物序列: GAPDH 的上游引物为 5'-TGG AGT CTA CTG GCG TCTT-3',下游引物为 5'-TGT CAT ATT TCT CGT GGT TCA-3',扩增片段长度为 96; OCLN 的上游引物为 5'-CCT CCA ATG GCA AAG TGAAT-3',下游引物为 5'-CTC CCC ACC TGT CGT GTAGT-3',扩增片段长度为 155; ZO-1 的上游引物为 5'-AAC GAC GCT TCT TTT GCTC-3',下游引物为 5'-CTC TGG CGG TAA TAG GTG TAA-3',扩增片段长度为 433; 反应程序如下: 将 2 μl cDNA 模板加入 23 μl 定量 PCR 反应液 (含 2 × Real-Time PCR mix,上下游引物各 0.5 mol/l, ddH<sub>2</sub>O) 混匀后加入 96 孔板中。各反应管共设三个复孔,然后置于荧光定量 PCR 仪采用两步法程序进行扩增: 5℃ 预变性 5 min,然后 95℃ 5 sec,60℃ 30 sec,共 40 个循环。反应结束后确认 Real Time PCR 的扩增曲线和融解曲线,然后分析所得结果。此实验用 3 批 cDNA 重复。

1.5.6 Western-blot 检测胃体组织凋亡相关蛋白 Caspase-3 和 Caspase-8 的表达 取出胃窦组织样本; 每 10 mg 组织加 0.5 ml 裂解液和 5 μl 蛋白酶抑制剂冰上匀浆; 将 0.5 ml 组织匀浆液转移到 1.5 ml 离心管中,每 0.5 ml 组织匀浆液中加入 2 倍体积的抽提试剂充分混匀,室温静置 10 min,偶尔晃动; 10 000 rpm 4℃

离心 10 min,溶液分为上下两相,两相中间为蛋白膜,吸除上层液体,随后用吸头轻轻拨开蛋白膜,吸弃下层液体,蛋白膜附着于离心管壁; 敞开口,室温 10 min 空气干燥沉淀; 每 10 mg 组织抽提所得到的蛋白加 20 μl 2% SDS 溶液,95℃ 煮 10 min,室温放置 30 min 以便溶解沉淀,12 000 rpm 离心 5 min,弃不溶性的沉淀; 蛋白定量 (BCA 法); 蛋白样品与 5 × 标准 SDS-PAGE loading buffer 混合后可上样电泳检测。

## 2 结果

2.1 动物健康状态的变化 实验前,各组大鼠精神状态良好,毛发光泽,机灵好动。造模四周后,空白组大鼠未见异常,各造模组大鼠活动明显减少,最初反抗强烈,好斗,后逐渐转为抵抗不积极,甚至停止挣扎,扎堆,蜷缩; 造模 6 周 (给药 2 周后),空白组大鼠活动与实验前基本一致; 模型组大鼠反抗降低,蜷缩,烦躁,反应迟钝; 安置精华散组和当佐组,与模型组相比,反抗力提高,好动。如图 1 所示,造模前各组大鼠体重相比,无明显差异; 造模 6 周 (给药 2 周) 后,空白组大鼠体重持续增长,和空白组相比,模型组,安置精华散组和当佐组,体重增长缓慢,表明动物在造模后进食显著减少。和模型组相比,大鼠在给予安置精华散组和当佐两周后,体重逐渐增加,但没有统计学差异。

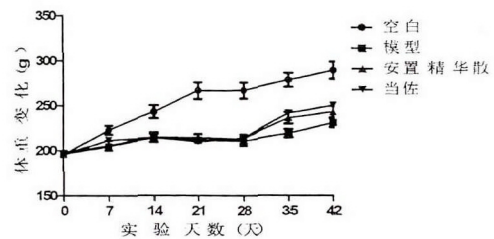


图 1 各组大鼠实验期间体重的变化情况 ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

2.2 胃排空和小肠推进率 如表 1 所示,和空白组相比,模型组大鼠胃排空实验胃内残留率明显升高,小肠推进率明显下降,说明应激模型处理后会使得大鼠胃排空时间延长,小肠推进功能减弱; 与模型组相比,当佐组小肠推进率明显升高,安置精华散组和当佐组大鼠胃排空实验胃内残留率明显下降,而且当佐组优于安置精华散组。

表 1 各组大鼠实验期间对胃排空和小肠推进率的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量 (mg/kg)	胃内残留率 (%)	小肠推进率 (%)
空白对照		61.30 ± 7.74**	66.15 ± 3.40**
模型对照		88.95 ± 6.06	48.90 ± 2.11
安置精华散	50.747	74.60 ± 3.81*	55.86 ± 2.59
当佐	52.479	60.25 ± 2.60**	64.93 ± 3.71**

与模型对照组相比 \* P < 0.05, \*\* P < 0.01 (下同)

2.3 组织病理切片 如图 2 所示,正常对照组大鼠胃黏膜结构正常,层次清楚,表面光滑,上皮完整,腺体排列整齐。与正常对照组相比,模型组大鼠胃黏膜细胞排列紊乱,腺体间隙扩大; 与模型组相比,安置精华散组和当佐组均可以改善上述病理变化,并且当佐组优于安置精华散组。

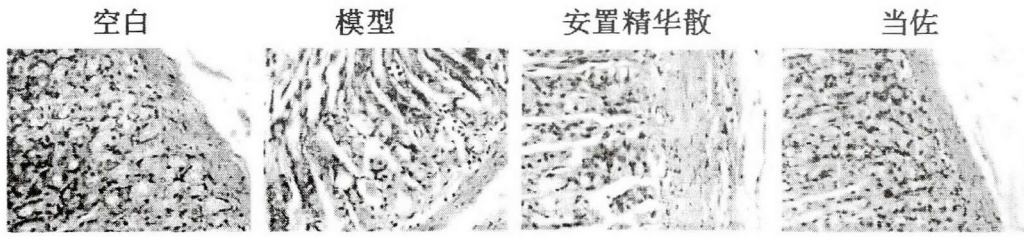


图2 各组大鼠胃体组织 HE 染色(HE ×200)  
安置精华散 50.747 mg/kg; 当佐 52.479 mg/kg(下同)

2.4 RT-PCR 检测胃体组织紧密连接蛋白和粘附分子相关基因表达 如表 2 所示,与空白对照组相比,模型组胃粘膜上皮细胞紧密连接蛋白 OCLN mRNA 的表达显著降低,粘附分子 ICAM-1 mRNA 的表达显著增加;与模型组相比,安置精华散组和当佐组均可以显著地上调 OCLN mRNA 的表达,ICAM-1 mRNA 的表达并没有改变,当佐组和安置精华散组之间没有显著差异。

表 2 各组大鼠胃体组织 OCLN 和 ICAM-1 mRNA 基因表达水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量 (mg/kg)	OCLN mRNA ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ )	ICAM-1 mRNA ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ )
空白对照		1.05 ± 0.20**	1.18 ± 0.34*
模型对照		0.41 ± 0.08	2.49 ± 0.61
安置精华散	50.747	0.58 ± 0.10*	1.61 ± 0.33
当佐	52.479	0.65 ± 0.05*	1.37 ± 0.30

2.5 Western-blot 检测胃体组织凋亡相关蛋白表达 如图 3 和表 3 所示,与正常对照组相比,模型组胃体组织凋亡相关蛋白 Caspase-3 和 Caspase-8 的表达显著上调;与模型组相比,安置精华散组(AZ)和当佐组(DZ)显著下调胃体组织凋亡相关蛋白 Caspase-3 的表达,当佐组优于安置精华散组;安置精华散组(AZ)和当佐组(DZ)显著下调胃体组织凋亡相关蛋白 Caspase-8 的表达,当佐组和安置精华散组之间并没有显著差异。

表 3 各组大鼠胃体组织 Caspase-3 和 Caspase-8 蛋白表达的比较 ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量 (mg/kg)	Caspase-3 (灰度值)	Caspase-8 (灰度值)
空白对照		105.85 ± 10.49**	108.51 ± 9.69**
模型对照		157.08 ± 9.68	186.33 ± 12.44
安置精华散	50.747	136.66 ± 7.11*	127.67 ± 6.89*
当佐	52.479	93.12 ± 5.33**	112.57 ± 5.65**

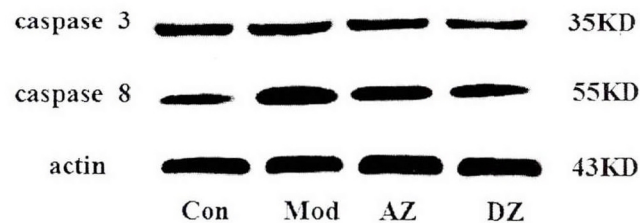


图 3 各组大鼠胃体组织 Caspase-3 和 Caspase-8 蛋白表达图谱

### 3 讨论

安置精华散主要由石榴籽、红花、肉桂、箬菴、豆蔻五味药组

成,主要用于治疗消化不良,食欲不振,寒性腹泻等,与藏成药石榴健胃散具有相同的处方组成。有文献报道<sup>[12]</sup>,石榴健胃片可以减少蓖麻油和番泻叶所致腹泻小鼠的稀便数,具有止泻作用。可以促进小鼠的胃排空运动;抑制正常小鼠及新斯的明所致肠亢进模型小鼠的小肠推进运动,从而促进营养物质的吸收;促进胃液的分泌及抑制胃蛋白酶的活性,改善消化功能。当佐是在安置精华散的基础上加入藏药佐太的复方制剂,临床观察提示,含佐太的当佐对特定的胃肠疾病优于不含佐太的安置精华散<sup>[5-7]</sup>,但未见科学实验方面的直接佐证。本研究通过建立 FD 肝郁脾虚证模型,初步观察含与不含佐太的安置精华散对大鼠胃肠动力、胃粘膜损伤和紧密连接蛋白表达的影响,进而评估佐太在安置精华散治疗中的作用,为佐太在藏药中组方的合理性提供理论依据。

中医认为“怒伤肝,久则郁”,肝气郁结不得疏泄,横逆犯胃,以致胃失和降,导致疾病。通过临床病例的观察和总结,功能性消化不良(Functional dyspepsia,FD)的分型以“肝郁气滞,脾胃虚弱,湿热中阻”多见<sup>[1]</sup>。本研究采用改良的复合病因造模法(慢性束缚应激+黑白颠倒+夹尾刺激+饮食失节+潮湿垫料倾斜)复制 FD 肝郁脾虚证大鼠模型<sup>[8]</sup>,通过对大鼠健康状况、体重、行为学实验和胃肠动力来验证模型是否成功。结果显示,造模后各组大鼠活动明显减少,扎堆、蜷缩、反应迟钝,体重增加缓慢,胃排空时间延长,小肠推进功能减慢,与文献报道一致<sup>[10]</sup>。本实验发现,安置精华散和当佐可以显著降低 FD 大鼠胃排空实验胃内残留率,而且当佐组优于安置精华散组;当佐可以显著升高 FD 大鼠小肠推进率。

胃粘膜具有阻止各种物理和化学物质损伤的防御机制,包括粘液-碳酸氢盐屏障,黏膜屏障,黏膜血流和上皮细胞更新。其中胃黏膜屏障由上皮细胞和细胞紧密连接组成,对维持上皮细胞的通透性起着关键作用<sup>[13]</sup>。上皮细胞间紧密连接(tight junction,TJ)位于上皮细胞周围顶端,由跨膜蛋白 Occludin、Claudins、CAM(连接粘附分子),以及胞浆蛋白 ZO-1、ZO-2、ZO-3 等组成,是上皮机械屏障最重要的组成部分。一旦紧密连接结构和功能受损,上皮细胞间的通透性增加,细菌、内毒素就可以通过紧密连接进入机体,这与多种消化系统疾病的发生发展有关<sup>[14]</sup>。因此,胃粘膜上皮细胞紧密连接蛋白功能的研究对多种胃部疾病的治疗具有重要意义。本研究结果证实,FD 肝郁脾虚型大鼠胃粘膜细胞排列紊乱,腺体间隙扩大,胃上皮细胞紧密连接蛋白 OCLN mRNA 的表达显著下降,粘附分子 ICAM-1 mRNA 的表达显著升高;安置精华散组和当佐组均可以显著地上调 OCLN mRNA 的表达,ICAM-1 mRNA 的表达并没有改变,当佐组和安置精华散组之间没有显著差异。

有文献报道,胃上皮细胞紧密连接 Occludin 的表达下调促进了大鼠胃粘膜物理屏障功能的损害<sup>[14]</sup>。患者在遭受各类严重创伤、烧伤和应激等情况下,会导致胃糜烂、溃疡、黏膜屏障破坏、上皮细胞凋亡等,使原有病情恶化。胃粘膜上皮屏障的破坏是胃溃疡发生的重要环节<sup>[15,16]</sup>。胃溃疡发生时,胃粘膜上皮组织发生损伤或凋亡,使得胃粘膜上皮紧密连接破坏,失去完整性,通透性增加,发生上皮屏障功能障碍,继而促进胃溃疡的发生发展。众多的凋亡调控基因中,Caspase 蛋白酶家族和 Bcl-2 蛋白家族最受关注。Caspase 的激活表现为“瀑布式”的级联反应,凋亡启动蛋白如 Caspase-8、Caspase-9 位于级联反应的上游,能够启动下游的凋亡效应蛋白如 Caspase-3<sup>[17]</sup>。本研究结果证实,FD 肝郁脾虚型大鼠胃体组织凋亡相关蛋白 Caspase-3 和 Caspase-8 的表达显著增加,而含与不含佐太的安置精华散干预后,均可以不同程度的下调凋亡相关蛋白 Caspase-3 和 Caspase-8 的表达,而且当佐组优于安置精华散组。

综上所述,安置精华散和当佐一方面可以调节 FD 肝郁脾虚大鼠的胃肠动力,降低胃内残留率,升高小肠推进率;另一方面可以改善 FD 肝郁脾虚大鼠胃上皮细胞紧密连接的破坏,修复胃粘膜屏障,改善胃黏膜损伤,进而起到防治功能性消化不良的作用,但是安置精华散和当佐之间并没有显著性差异,佐太在安置精华散中的作用有待于进一步研究。

#### 参考文献

- 1 吕林,王凤云,唐旭东,等.脾虚1号方对脾虚证功能性消化不良大鼠小肠葡萄糖转运蛋白1的影响.北京中医药大学学报,2017;40(6):456~462
- 2 吕林,王凤云,唐旭东,等.脾虚1号方对脾虚证功能性消化不良大鼠胃体组织 MLC 蛋白与基因表达的影响.北京中医药大学学报,2017;40(9):729~735
- 3 周方园,张照兰.张照兰教授治疗功能性消化不良临床经验.中医临床研究,2013;5(24):76~78
- 4 杨红霞,于明杰,斗周才让,等.当佐与安置精华散对人体肝肾功能的影响.华西药学杂志,2016;31(5):548~551
- 5 彭毛才旦,斗周才让,才让卓玛.藏成药安置精华散加卡赛治疗功能性消化不良80例.中国民族医药杂志,2013;7(7):4~5
- 6 多杰措,格桑加.藏药当佐治疗胃病的疗效研究.中国民间疗法,2016;24(9):70~71
- 7 多杰措斗,斗周才让.藏成药当佐治疗功能性消化不良30例疗效观察.中国民族民间医药,2015;7(2):4~6
- 8 李聪,谢鸣,赵荣华,等.柴疏四君子汤对肝郁、脾虚和肝郁脾虚不同证候模型大鼠胰腺内、外分泌功能的影响.中药药理与临床,2013;29(4):136~138
- 9 岳利峰,丁杰,陈家旭,等.肝郁脾虚证大鼠模型的建立与评价.北京中医药大学学报,2008;31(6):394~399
- 10 张明智,随海娟,张玲玲,等.橙皮苷对功能性消化不良大鼠胃肠运动及 Ghrelin 表达的影响.中药药理与临床,2014;30(2):30~34
- 11 邢建峰,封卫毅,侯家玉.小鼠胃排空及小肠推进率实验方法的探讨.北京中医药大学学报,2003;26(4):50~52
- 12 董光新,龚立,孟宪丽.石榴健胃片药理学研究.成都中医药大学学报,2004;27(3):40~43
- 13 孙雪连,黄可儿,王淑英,等.黄芪皂苷类不同有效组分对大鼠急性胃粘膜损伤的保护作用研究.中华中医药杂志,2011;26(5):1181~1185
- 14 李炜,江米足.紧密连接蛋白与幽门螺杆菌感染相关性胃病的研究.中国当代儿科杂志,2014;16(3):30~34
- 15 高欣,吴海露.氯吡格雷对大鼠急性胃黏膜损伤愈合的影响及机制.世界华人消化杂志,2012;20(10):861~865
- 16 孙兆瑞,刘红梅,杨志洲,等.肠三叶因子介导 PI3K/Akt 信号通路保护胃粘膜上皮细胞紧密连接.临床急诊杂志,2014;15(7):379~382
- 17 陈健,黄玲,李岩,等.黄芩苷对脂多糖诱导的肠道上皮细胞凋亡及迁移能力的影响.广州中医药大学学报,2015;32(11):126~129

## Protective Effects of Anzhi Jinghua San Containing or Not Containing Zuotai on Gastric Mucosal Lesion in rats with Functional Dyspepsia\*

Chen Haijuan<sup>1,2,4</sup>, Li Cen<sup>2</sup>, He Qiangqiang<sup>1,2</sup>, Wei Lixin<sup>2</sup>, Shang Jing<sup>3\*\*</sup>

(<sup>1</sup> University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 10049; <sup>2</sup> Key Laboratory of Tibetan Medicine Research, Qinghai Key Laboratory of Tibetan Medicine Pharmacology and Safety Evaluation, Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810008; <sup>3</sup> State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; <sup>4</sup> Qinghai Normal University School of Life Sciences, Xining 810003)

**Objective:** To explore the possible contribution of Zuotai to pharmacodynamic activities of AZ by comparing effects of Anzhi Jinghua San (AZ) with and without Zuotai on gastric mucosa barrier injury and the expression of tight junction protein in type Ganyu Pixu of gastric tissues of rats with functional dyspepsia (FD). **Methods:** All rats were randomly divided into the control group, the model group, AZ group and Dangzuo (DZ) group. Except the control group, rats in other groups were made FD model for 42 days. After 28 days of modeling, AZ was given to rats in AZ group and DZ was given in DZ group. Gastrointestinal motility, gastric mucosa damage and the expression of tight junction protein were observed. **Results:** Compared with the control group, AZ and DZ improved the function of gastric emptying, promoted intestinal propulsion, lessened gastric mucous injury, increased the mRNA expression of tight junction protein and decreased protein expressions of Caspase-3 and Caspase-8. **Conclusion:** AZ and DZ could obviously improve FD symptoms in rats, which was associated with the improvement of gastric tight junction protein. Further research is needed to confirm the role of Zuotai in AZ.

**Key words** Anzhi Jinghua San, Dangzuo, Zuotai, Gastric mucosa, Tight junction protein, Type Ganyu Pixu