西洋参茎叶总皂苷对双联抗致心梗后大鼠胃黏膜损伤的修复作用

张庆翔^①, 刘剑刚^{①*}, 张蕾^①, 王宝君^{①②}, 王培利^①, 史大卓^{①*}

① 中国中医科学院西苑医院心血管病中心, 北京 100091;

② 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

* 联系人, E-mail: liujiangang2002@sina.com; heartmail@263.net

2013-03-21 收稿, 2013-06-14 接受, 2014-03-18 网络版发表

科技部国际科技合作与交流项目(2010DFA31690)、国家自然科学基金(81273933)和“十一五”国家科技攻关项目(2006BAI04A01)资助

摘要 采用结扎左冠状动脉前降支制备实验性急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)模型大鼠, 灌胃氯吡格雷和阿司匹林(双联抗)以及西洋参茎叶总皂苷(panax quinquefolius saponin, PQS), 观察 PQS 在双联抗治疗过程中对大鼠胃黏膜损伤的修复作用. 将实验性 AMI 模型手术成功的 SD (Sprague-Dawley)大鼠随机分为 AMI 模型组、双抗组和双抗加 PQS 组, 每组 12 只, 另选 12 只大鼠作为假手术组(只穿线不结扎冠状动脉). 各组动物造模后第 2 天开始灌胃, 连续 28 d 后检测血清胃泌素(serum gastrin, GAS)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)和血浆胃动素(motilin, MTL)、内皮素(endothelin-1, ET-1)的含量, 观察胃黏膜组织病理和超微结构的变化. 结果表明, 与 AMI 模型组比较, 双抗组大鼠胃黏膜 Guth 评分和 Whittle 评分显著升高($P<0.01$). 与双抗组比较, 双抗加 PQS 组 Guth 评分和 Whittle 评分显著下降($P<0.01$). 与 AMI 模型组比较, 双抗组大鼠血浆 MTL、血清 IL-1 β 及 TNF- α 含量显著升高($P<0.05$), ET-1 和 GAS 含量显著下降($P<0.05$). 与双抗组比较, 双抗加 PQS 组大鼠的血清 NO 和 GAS 显著升高($P<0.05$), 血浆 ET-1, MTL, 血清 IL-1 β , TNF- α 显著降低($P<0.05$). PQS 对双联抗致大鼠胃黏膜的损伤具有一定的修复作用, 其机理可能与促进 GAS, NO 保护因子的生成, 减少炎症因子的分泌, 降低 ET-1, MTL 损害因子水平等机制相关.

关键词

西洋参茎叶
总皂苷
阿司匹林
氯吡格雷
胃黏膜损伤
急性心肌梗死

对冠状动脉置入支架的冠心病患者, 双联抗血小板已成为预防血栓形成的常规方法. 但其存在着较为突出的消化道不良反应, 且阿司匹林和氯吡格雷合用胃肠道黏膜损伤的发生率显著高于单药治疗^[1]. 研究阿司匹林和氯吡格雷联合应用对胃肠黏膜损害的因素, 有针对性地进行防治成为目前广为关注的问题并引起高度重视. 研究报道西洋参茎叶总皂苷(panax quinquefolius saponin, PQS)能够减少心肌缺血程度和范围, 缩小心肌梗死面积, 对缺血心肌具

有良好的保护作用^[2]; 同时, PQS 能通过对抗自由基的氧化损伤, 改善心肌代谢, 对形成心室重构的大鼠具有保护作用^[3]. 但 PQS 对急性心肌梗死后双联抗治疗致大鼠胃黏膜损伤是否有修复作用目前还未见报道. 本实验采用结扎大鼠左冠状动脉前降支制备急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)模型, 同时灌胃双抗药物制备胃黏膜损伤模型, 观察 PQS 对双联抗致心肌梗死后大鼠胃黏膜损伤的修复作用, 并通过检测胃黏膜病理及血清/血浆中血管活性物质、炎

引用格式: 张庆翔, 刘剑刚, 张蕾, 等. 西洋参茎叶总皂苷对双联抗致心梗后大鼠胃黏膜损伤的修复作用. 科学通报, 2014, 59: 1133–1139

Zhang Q X, Liu J G, Zhang L, et al. Reparative effects of panax quinquefolius saponin on gastric mucosal lesions induced by dual antiplatelet drugs in AMI model rats (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2014, 59: 1133–1139, doi: 10.1360/972013-188

症因子和胃肠激素的变化, 探讨其可能的作用机制。

1 材料与方法

(i) 实验动物. 清洁级 SD (Spragu-Dawley) 大鼠, 2 月龄, 48 只, 雌雄各半, 体重 200~220 g, 由斯贝福(北京)实验动物技术有限公司提供, 许可证号: SCXK(京)2011-0004. 清洁级动物室饲养, 温度 25~26℃, 湿度 50%~70%, 光照和通风条件均符合清洁级动物规定标准。

(ii) 实验药物和试剂. 阿司匹林肠溶片, 25 mg 粒⁻¹, 北京曙光药业有限责任公司, 批准文号: 国药准字 H11020827; 氯吡格雷(商品名: 波利维), 75 mg 粒⁻¹, 法国 Sanofi Winthrop Industrie 公司, 批准文号: 国药准字 J20080090; 心梗胶囊, 0.3 g 粒⁻¹(含西洋参茎叶总皂甙 50 mg), 吉林省集安益盛药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字 Z20030073. 胃泌素(serum gastrin, GAS)放射免疫盒, 批号: 20120830; 胃动素(motilin, MTL)放射免疫试剂盒, 批号: 20120830; 内皮素(endothelin-1, ET-1)放射免疫试剂盒, 批号: 20120830. 以上试剂均由北京华英生物技术研究所提供. 一氧化氮(NO)检测试剂盒(批号: 10111006A), 由英国 Enzo 公司提供. 白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)放射免疫试剂盒由北京华英生物技术研究所提供。

(iii) 实验仪器. ECG-6511 型心电图机, 上海光电仪器有限公司生产; 7020 型全自动生化仪, 日本日立(HITACHI)公司生产; S-520 型扫描电子显微镜, 日本日立(HITACHI)公司生产; r-911 型全自动放免计数仪, 中国科技大学实业总公司生产。

(iv) 动物模型制备及分组. 参考文献[4]方法, SD 大鼠 48 只, 适应性饲养 1 周, 其中 36 只以 4% 水合氯醛 9 mL kg⁻¹ 腹腔注射麻醉, 待动物失去自主活动能力后将其仰卧位固定于动物用手术台上. 备皮, 消毒, 确定心尖搏动最强处, 约胸骨左缘 3~4 肋间纵向剪开皮肤, 逐层钝性分离皮下组织及胸壁肌肉, 至暴露出肋骨及肋间隙. 用弯钳轻轻钝性分离肋间隙, 暴露心脏, 剪开心包膜, 用 3/8 圆 2×6 带线缝合针在左冠状动脉前降支上 1/3 处投影位置穿线结扎血管, 以阻断冠脉血流, 用 ECG-6511 心电图机记录 II 导联心电图, 以心电图出现 ST 段弓背样抬高(和)或 T 波高耸、J 点位移变化、QRS 波群增宽等变化, 结扎血

管供血区心肌呈暗红色为造模成功. 将结扎后的心脏迅速送回胸腔, 并挤出胸腔内空气, 逐层缝合关闭切口. 术后肌肉注射青霉素钠 2×10⁵ U kg⁻¹ d⁻¹, 连续 3 d 预防感染. 造模后 24 h 成功存活的大鼠进入实验研究, 喂养 4 周. 手术成功的大鼠随机分为 3 组: AMI 模型组(12 只, 灌胃蒸馏水 5 mL kg⁻¹ d⁻¹)、双抗组(12 只, 灌胃阿司匹林 9 mg kg⁻¹ d⁻¹ 和氯吡格雷 6.75 mg kg⁻¹ d⁻¹ 的混悬液)、双抗加心梗胶囊组(12 只, 灌胃双抗, 加心梗胶囊 162 mg kg⁻¹ d⁻¹). 另取 12 只大鼠作为假手术组(只穿刺不结扎冠脉, 其余处理方法与 AMI 模型组大鼠相同). 各组动物第 2 天开始灌胃, 连续灌胃 28 d 后麻醉处死, 腹主动脉取血, 一部分不抗凝, 另一部分用 2% 的 EDTA-Na₂ 和抑肽酶抗凝, 均 4℃ 离心 (2100×g, 15 min) 后分离血清或血浆备用. 动物实验操作过程符合动物伦理学要求。

(v) 大体观察及胃黏膜损伤指数测定. 动物麻醉处死后, 从贲门和幽门处剪下胃, 并向胃内注入 4% 多聚甲醛-磷酸缓冲液 10 mL, 充分固定 30 min 后, 沿胃大弯将胃剪开展平, 可见局限于胃黏膜的点状或线状出血性病灶, 按 Guth 等人^[5]标准评定损伤指数: 损伤长度 <1 mm 为 1 分, 损伤长度 <2 mm 为 2 分, 损伤长度 <3 mm 为 3 分, 损伤长度 <4 mm 为 4 分; 若损伤长度 >4 mm, 则分段计分; 损伤宽度 >2 mm 时, 分数乘以 2. 最后以全胃病灶分数总和作为该动物胃黏膜损伤指数。

(vi) 胃窦部损伤组织评定. 大小为 0.5 cm×0.5 cm×0.5 cm, 固定包埋, 制成厚 5 μ m 切片组织学观察. 按 Whittle 评分^[6]评价胃黏膜损伤程度: 上皮细胞损坏为 1 分, 胃腺中断、上层黏膜充血水肿为 2 分, 中下层黏膜出血性损害为 3 分, 深层坏死或溃疡形成为 4 分. 组织学损伤指数为每张切片的评分累积, 最大组织学损伤指数为 10 分。

(vii) 超微结构观察. 取胃窦部损伤组织, 大小为 0.5 cm×0.5 cm, 将其放入生量盐水中漂洗, 再迅速移至 2.5% 戊二醛(磷酸缓冲液配制)内固定, 捞出, 1% 锇酸后固定, 酒精逐级脱水, 醋酸异戊酯置换, 临界点干燥, 喷金. S-520 型扫描电子显微镜观察胃黏膜超微结构。

(viii) 血清/血浆中指标测定. 血清 GAS, IL-1 β , TNF- α 及血浆 MTL, ET-1 含量的测定采用放射免疫学方法(测定和计算方法按药盒说明书进行). 大鼠血清 NO 的测定采用硝酸还原酶方法, 操作按试剂盒说

明进行。

(ix) 统计学处理。数据采用 SPSS 13.0 软件处理, 所有数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm S$)表示。组间比较先进行数据的正态性和方差齐性检验, 方差不齐采用秩和检验, 符合条件者采用单因素方差分析检验, 组间比较采用 LSD 方法, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 西洋参茎叶总皂苷对大鼠胃组织大体病理及光学显微镜观察

假手术组(图 1(a1), (a2))和 AMI 模型组(图 1(c1), (c2))大鼠的胃黏膜上皮细胞呈单层柱状、排列整齐、基本无缺损或脱落, 胃底腺形状规则, 固有层细胞密度正常, 黏膜固有层无炎细胞浸润, 主细胞、壁细胞数目亦无明显改变; 损伤指数(Guth 评分)和 Whittle 评分均为 0(表 1)。双抗组(图 1(b1), (b2))大鼠胃黏膜有较多的充血现象, 组织表面水肿, 可见网状小凹上皮或肠化, 表层黏液分泌减少, 膜固有层有中性粒细胞和单核细胞浸润, 以中性粒细胞为主, 上皮细胞有不同程度丧失或破损, 部分腺体形状不规则, 主细胞和壁细胞数明显减少; 与假手术组和 AMI 模型组比较, 双抗组 Guth 评分和 Whittle 评分显著升高($P < 0.01$) (表 1)。双抗加心悦胶囊组(图 1(d1), (d2))胃黏膜充血减轻, 炎性细胞浸润减少, 破损的胃表层细胞得到一定的修复; 与双抗组比较, Guth 评分和 Whittle 评分显著下降($P < 0.01$) (表 1)。

2.2 西洋参茎叶总皂苷对双联抗致 AMI 后大鼠胃黏膜损伤超微结构的影响

扫描电子显微镜下假手术组(图 2(a))和 AMI 模型组(图 2(c))黏膜上皮细胞紧密相连, 沿着胃腺开口环形排列, 未有缺损。双抗组(图 2(b))有广泛的黏膜上皮细胞脱落, 基底膜暴露, 表层上皮呈蜂窝状, 严重者大部分基底膜消失。双抗加心悦胶囊组(图 2(d))大鼠损伤的上皮细胞得到一定的修复, 但仍可见部分上皮细胞脱落。

2.3 西洋参茎叶总皂苷对双联抗致胃黏膜损伤的 AMI 后大鼠血浆中 ET-1 和 NO 的影响

与 AMI 模型组比较, 双抗组大鼠血浆内皮素含

量显著降低($P < 0.05$), 血浆 NO 含量升高, 但无明显差异($P > 0.05$)。与双抗组比较, 双抗加心悦胶囊组大鼠血浆内皮素含量显著降低($P < 0.05$), 血浆 NO 含量显著升高($P < 0.05$) (表 2)。

2.4 西洋参茎叶总皂苷对双联抗致胃黏膜损伤的 AMI 大鼠 GAS 和 MTL 的影响

与假手术组比较, AMI 模型组大鼠血清 GAS 显著下降($P < 0.01$), 血浆 MTL 显著升高($P < 0.01$)。与 AMI 模型组比较, 双抗组大鼠血清 GAS 含量下降, 但无明显差异($P > 0.05$), 血浆 MTL 含量显著升高($P < 0.01$)。与双抗组比较, 双抗加心悦胶囊组大鼠血清 GAS 含量显著升高($P < 0.01$), 血浆 MTL 含量显著降低($P < 0.01$) (表 3)。

2.5 西洋参茎叶总皂苷对双联抗致胃黏膜损伤的 AMI 大鼠 IL-1 β 和 TNF- α 的影响

与假手术组比较, AMI 模型组血清 TNF- α 含量显著升高($P < 0.01$), 血清 IL-1 β 含量无显著变化。与 AMI 模型组比较, 双抗组大鼠血清 TNF- α 含量无显著变化, 血清 IL-1 β 含量显著升高($P < 0.05$)。与双抗组比较, 双抗加心悦胶囊组大鼠血清 IL-1 β 含量显著下降($P < 0.05$), 血清 TNF- α 含量显著降低($P < 0.05$) (表 4)。

3 讨论

临床研究证实, 双抗治疗可显著降低心脑血管主要不良事件发生率, 降低心血管死亡率^[7], 然而双抗对胃黏膜的损伤越来越为人们所关注。既往的研究多从阿司匹林对胃黏膜损伤着手, 阿司匹林和氯吡格雷联合对胃黏膜损伤的研究尚未报道。本实验采用左冠状动脉前降支结扎方法, 造成大鼠 AMI 模型, 继而灌服阿司匹林和氯吡格雷引起胃黏膜损伤, 模拟冠心病患者在发生急性心肌梗死后常规双抗治疗而出现的胃黏膜损伤。灌胃 4 周后和假手术组、AMI 模型组比较, 双抗组大鼠胃黏膜损伤指数(Guth 评分)和 Whittle 评分显著升高, 电子显微镜下表现有广泛的黏膜上皮细胞脱落, 基底膜暴露, 表层上皮呈蜂窝状, 严重者大部分基底膜消失, 没有正常细胞存在, 表明双抗对大鼠胃黏膜有显著损伤作用。

胃黏膜表面覆盖着一层富含 HCO₃⁻的不溶性黏液, 正常状态下, 这层黏液-碳酸氢盐屏障可防止胃

图 1 西洋参茎叶总皂苷对双联抗致 AMI 大鼠胃黏膜损伤病理形态的影响

光学显微镜. (a1), (a2) 假手术组, 未见黏膜充血、水肿和糜烂; (b1), (b2) 双抗组, 胃黏膜上皮充血, 部分灶状糜烂; (c1), (c2) AMI 模型组, 胃黏膜和黏膜肌正常, 未见明显水肿; (d1), (d2) 双抗加心悦胶囊组, 胃黏膜上皮得到修复, 尚有轻度水肿, 但未见明显溃疡、糜烂

表 1 各组大鼠 Guth 评分及 Whittle 评分比较($\bar{X} \pm S$)^{a)}

组别	数量(只)	损伤指数	Whittle 评分
假手术组	12	0.0±0.0	0.0±0.0
AMI 模型组	12	0.0±0.0	0.0±0.0
双抗组	12	5.6±1.9**	9.1±1.7**
双抗加心悦胶囊组	12	2.3±1.0▲▲	2.5±1.0▲▲

a) **, 与假手术组和 AMI 模型组比较, $P<0.01$; ▲▲, 与双抗组比较, $P<0.01$

图2 西洋参茎叶总皂苷对双联抗致AMI大鼠胃黏膜损伤超微结构的影响

电子显微镜图。(a) 假手术组, 黏膜上皮细胞排列整齐, 没有破损; (b) 双抗组, 黏膜上皮细胞缺失, 基底膜暴露, 胃小凹开口增大呈蜂窝状; (c) AMI模型组, 未见黏膜上皮细胞明显损伤, 排列比较完好; (d) 双抗加心胃胶囊组, 部分破损的黏膜细胞得到修复, 还可见少部分上皮细胞破裂

表2 PQS对双抗致胃黏膜损伤的AMI大鼠ET-1和NO的影响($\bar{X} \pm S$)^{a)}

组别	数量(只)	ET-1 (pg mL ⁻¹)	NO (pg mL ⁻¹)
假手术组	12	86.48±14.88	70.31±3.67
AMI模型组	12	98.75±11.41	54.70±12.66
双抗组	12	87.31±8.10*	61.56±5.97
双抗加心胃胶囊组	12	78.07±8.40▲	68.68±6.10▲

a) *, 与AMI模型组比较, $P < 0.05$; ▲, 与双抗组比较, $P < 0.05$

表3 PQS对双抗致胃黏膜损伤的AMI大鼠GAS和MTL的影响($\bar{X} \pm S$)^{a)}

组别	数量(只)	GAS (pg mL ⁻¹)	MTL (pg mL ⁻¹)
假手术组	12	92.18±13.12	165.95±11.44
AMI模型组	12	77.70±12.98**	217.44±6.98**
双抗组	12	70.27±8.98	264.84±17.32**
双抗加心胃胶囊组	12	92.82±14.51▲▲	193.53±20.74▲▲

a) **, 与假手术组比较, $P < 0.01$; **, 与AMI模型组比较, $P < 0.01$; ▲▲, 与双抗组比较, $P < 0.01$

表4 PQS对双抗致胃黏膜损伤的AMI大鼠IL-1 β 和TNF- α 的影响($\bar{X} \pm S$)^{a)}

组别	数量(只)	IL-1 β (ng mL ⁻¹)	TNF- α (pg mL ⁻¹)
假手术组	12	0.36±0.15	1.35±0.27
AMI模型组	12	0.32±0.03	1.69±0.34**
双抗组	12	0.45±0.15*	1.51±0.18
双抗加心胃胶囊组	12	0.33±0.11▲	1.29±0.18▲

a) **, 与假手术组比较, $P < 0.01$; *, 与AMI模型组比较, $P < 0.05$; ▲, 与双抗组比较, $P < 0.05$

酸及胃蛋白酶对上皮细胞的侵蚀,实现胃黏膜的自我保护.灌服阿司匹林后,它在胃酸所形成的环境中,一些成分由于不能离子化而以原型溶解于胃液,另外具有脂溶性的一些原型成分则可以穿透胃黏膜的上皮细胞,造成胃黏膜屏障的破坏,进而损伤胃黏膜^[8].而氯吡格雷并不直接损伤消化道,但可抑制血小板衍生的生长因子和血小板释放的血管内皮生长因子,从而阻碍新生血管生成和影响溃疡愈合^[9].NO作为一种重要的胃黏膜保护因子,可通过维持胃黏膜上皮的完整性、改善胃黏膜血流、促进黏液分泌、黏膜损伤后的修复而具有胃黏膜的保护作用^[10].NO与ET是一对相互拮抗的血管活性物质,它们之间的动态平衡调节胃黏膜血流量,在胃黏膜的保护和损伤中起决定性作用^[11].胃泌素(GAS)是研究最广泛的胃肠激素,现已知GAS具有刺激胃酸、胃蛋白酶、胰酶的分泌,促进胃窦收缩,增加胃黏膜血流量等作用.还能促进胃肠道黏膜细胞分裂增殖,使DNA、RNA合成增加,促进胃黏膜细胞的更新.GAS还是一种有效的胃黏膜保护因子,在胃黏膜防御及细胞保护中起重要作用.胃动素(MTL)是一种能刺激胃体运动的物质,MTL含量升高,会使胃酸、胃蛋白酶活性增加,同时MTL抑制胃黏液分泌和胃黏膜蛋白质合成,由此二者在胃黏膜的保护和损伤中也起着重要的作用^[12].炎症或损伤时,细菌或其他抗原会穿越胃黏膜进入体内而引起病理变化.IL-1 β 和TNF- α 与炎症病变有关,IL-1 β 和TNF- α 可以上调血管内皮细胞和白细胞黏附分子的表达,增强白细胞与血管内皮细胞的黏附作用,有助于白细胞炎性渗出.IL-1 β 和TNF- α 等可激活单核吞噬细胞、中性粒细胞等,增强它们的吞噬杀伤功能,促进它们释放炎症介质,直接参与炎症过程^[13].Santucci等人^[14]研究表明,应用非甾体抗炎药后大鼠血清中TNF- α 的水平明显升高,与胃黏膜微循环中的中性粒细胞增高及胃黏膜的损伤进程一致.因此作者选用上述指标观察PQS对双联抗胃黏膜损伤的影响.

西洋参有益气养阴、和血之功效,临床用于气阴两虚冠心病心绞痛患者的治疗,西洋参茎叶总皂苷

系从西洋参茎叶中提取得到的总皂苷(包括二醇组及三醇组皂苷等,商品名:心悦胶囊),在常规西药治疗基础上加用能进一步改善缺血性胸痛^[15].西洋参在改善缺血性胸痛的同时,对炎症因子如超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平均有明显降低作用,提示西洋参具有抑制炎症反应的作用^[16].本实验结果表明,与AMI模型组相比,双抗组大鼠血浆胃动素含量以及IL-1 β 水平升高,提示阿司匹林和氯吡格雷合用超出临床常规剂量时对大鼠胃黏膜有损伤作用,阿司匹林和氯吡格雷对血管内皮是否具有保护作用,动物实验和临床观察存在不同的结果^[17].本实验表明双联抗对血管内皮因子NO的作用并不显著,和文献报道的动物实验结果类似.而双联抗加PQS组后大鼠血清胃泌素、NO含量升高,IL-1 β ,TNF- α 炎症因子,ET-1水平降低,说明PQS和双联抗具有协同作用并同时可减少双联抗造成的胃黏膜损伤,其机制可能与促进GAS,NO保护因子的生成,减少损害炎症因子IL-1 β ,TNF- α 的分泌,减少ET-1,MTL的生成等机制有关.

阿司匹林和氯吡格雷联合可造成胃肠黏膜损害,并产生严重并发症,一直受到临床医师的关注.总体而言,严重并发症的发生比率并不高,但是服用药者甚多,问题就显得十分重要.近年来研究显示,质子泵阻滞剂抗酸剂、H₂受体拮抗剂、硫糖铝、胶体铋盐以及前列腺素类似物等,具有一定的防治效果.而且,仅部分个体对双抗的损伤作用更为敏感.因此,有针对性地进行防治可能更为实际和有效.中医治疗注重辨证治疗,在防治冠心病中应用广泛的西洋参及药物制剂在冠心病的治疗和二级预防方面具有显著的效果^[18,19].实验研究表明,西洋参茎叶总皂苷在改善冠心病患者心绞痛的同时,能减轻阿司匹林和氯吡格雷对胃黏膜的损伤,并对胃黏膜具有一定的修复作用,尽管这些因素影响双抗相关胃肠黏膜损害的确切保护作用机制尚不十分明确,但在临床应用的过程中,对争取减少或避免产生严重的胃肠道并发症具有实际意义,为西洋参茎叶总皂苷联合双联抗的临床应用提供了药理依据,值得临床进一步验证.

参考文献

- 1 Bhatt D L, Topol E J. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: Rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) trial.

- Am Heart J, 2004, 148: 263–268
- 2 丁涛, 徐惠波, 孙晓波, 等. 西洋参茎叶总皂苷对心肌缺血的保护作用. 中药药理与临床, 2002, 18: 14–16
- 3 李广阔, 范金爽, 李焕明. 西洋参茎叶总皂苷对心室重构大鼠的保护作用. 中国老年学杂志, 2011, 12: 4634–4636
- 4 Johns T N P, Olson B J. Experimental myocardial infarction: I. A method of coronary occlusion in small animals. Ann Surg, 1954, 140: 675–682
- 5 Guth P H, Paulsen G, Nagata H, et al. Histologic and microcirculatory changes in alcohol-induced gastric lesions in the rat: Effect of prostaglandin in cytoprotection. Gastroenterology, 1984, 87: 1083–1090
- 6 杨洋, 宋景春, 王占科, 等. 胃特安片对阿司匹林所致大鼠胃黏膜损伤的保护作用. 中国全科医学, 2011, 14: 2768–2770
- 7 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识. 中华内科杂志, 2009, 48: 607–611
- 8 史旭波, 白英, 胡大一. 关注抗血小板治疗的胃肠道并发症. 临床荟萃, 2009, 24: 93–95
- 9 张澍田. 阿司匹林和氯吡格雷所致胃肠道损伤的防治策略. 中国实用内科杂志, 2011, 31: 336–337
- 10 张正兴. 一氧化氮与急性胃黏膜病变. 国外医学: 生理病理科学与临床分册, 1997, 17: 61–63
- 11 张国锋, 陈易人, 张明放. 一氧化氮、内皮素与胃黏膜损伤. 胃肠病学和肝病学杂志, 1999, 8: 293–296
- 12 朱光华. 针刺对慢性萎缩性胃炎大鼠血清 GAS 和血浆 MOT 水平的影响. 硕士学位论文. 西安: 陕西中医学院, 2006
- 13 罗予, 张燕, 杜楠楠. 加味四君子汤对阿司匹林致大鼠胃黏膜损伤的修复作用. 郑州大学学报(医学版), 2011, 46: 77–79
- 14 Santucci L, Florucci S, Giansanti M, et al. Pentoxifylline prevents in domethacin induced acute gastric mucosal damage in rats: Role of TNF- α . Gut, 1994, 35: 909–915
- 15 贾志梅, 康伊, 贾志军. 心悅胶囊治疗稳定型心绞痛的疗效及机制研究. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8: 654–655
- 16 周明学, 徐浩, 潘琳, 等. 活血、益气、化痰中药对 ApoE 基因敲除小鼠主动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响. 中国中医急症, 2008, 17: 496–498
- 17 赵京林, 杨跃进, 尤士杰. 抗血小板药物对缺血再灌注后一氧化氮合酶的影响. 中国病理生理杂志, 2006, 22: 2355–2359
- 18 韩轶, 陈继红, 李鹏, 等. 心悅胶囊治疗冠心病慢性充血性心衰气虚血瘀型 54 例临床疗效观察. 重庆医科大学学报, 2011, 36: 372–374
- 19 王宝君, 张庆翔, 张蕾, 等. 益气活血中药联合双联抗对急性心肌梗死大鼠血栓形成的影响. 中医杂志, 2013, 54: 1225–1229

Reparative effects of panax quinquefolius saponin on gastric mucosal lesions induced by dual antiplatelet drugs in AMI model rats

ZHANG QingXiang¹, LIU JianGang¹, ZHANG Lei¹, WANG BaoJun^{1,2}, WANG PeiLi¹ & SHI DaZhuo¹

¹Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

²Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

We sought to evaluate the reparative effects of panax quinquefolius saponin (PQS) on gastric mucosal lesions induced by dual antiplatelet drugs. Sprague-Dawley (SD) rats ($n=36$) were randomly divided into two groups ($n=12$), the acute myocardial infarction (AMI) model group and the dual antiplatelet plus PQS group. The other 12 rats served as sham-operated controls. Infusing the rats after modelling for 28 days, we evaluated several factors. Blood plasma was collected to measure the content of serum gastrin (GAS), nitric oxide (NO), interleukin-1 beta (IL-1 β), tumor necrosis factor alpha (TNF α), plasma motilin (MTL), and endothelin-1 (ET-1). We observed changes in histology and gastric mucosa ultrastructure. Compared with the AMI group, the gastric mucosa Guth and Whittle scores of the dual antiplatelet group increased significantly ($P<0.01$). Compared with the dual antiplatelet group, the Guth and White scores of the dual antiplatelet plus PQS group significantly decreased ($P<0.01$). Interestingly, the plasma MTL, serum IL-1 β , and TNF α levels in the dual antiplatelet group improved compared with the AMI group ($P<0.05$). However, ET-1 and GAS levels were reduced ($P<0.05$). Compared with the dual antiplatelet group, the serum NO and GAS levels in the dual antiplatelet plus PQS group significantly increased ($P<0.05$), and the plasma ET-1, MTL, serum IL-1 β , and TNF α levels were reduced ($P<0.05$). These results suggest that PQS has a certain reparative effect on gastric mucosa damage induced by dual antiplatelet drugs. The mechanism by which this occurs may be related to the promotion of GAS and NO protective factor formation, reduction of IL-1 β and TNF α inflammatory factors, or the secretion of ET-1 and formation of MTL damage factors.

panax quinquefolius saponin(PQS), aspirin, clopidogrel, gastric mucosa lesion, acute myocardial infarction(AMI)

doi: 10.1360/972013-188