

孜然主要成分枯茗醛对吲哚美辛致胃溃疡大鼠的保护作用

邓红雨¹, 周慧英², 康瑞萍², 艾菲热·阿布都艾尼², 黄罗冬^{1*}, 索菲娅^{2*}

(1. 广西大学生命科学与技术学院, 广西南宁 530004)

(2. 新疆大学生命科学与技术学院, 新疆乌鲁木齐 830046)

摘要: 为探讨孜然活性物质枯茗醛对吲哚美辛胃溃疡模型大鼠的保护作用及机制, 该实验设置空白组 (CK)、吲哚美辛模型组 (Model)、奥美拉唑阳性对照组 (Positive) 和枯茗醛低 (CUM2)、中 (CUM4)、高 (CUM6) 剂量组, 每组 6 只。连续给药 7 d 后用吲哚美辛构建大鼠胃溃疡模型, 观察大鼠胃组织形态、检测胃溃疡指数和胃蛋白酶活性、胃组织抗氧化性能等指标。结果显示, 与模型组相比, 随枯茗醛剂量增加, 大鼠胃组织溃疡条带和出血点逐步减少, 整体无水肿、糜烂, 腺体排列趋于整齐, 炎症细胞浸润减轻; 逐步降低溃疡指数和胃蛋白酶活性 ($P<0.01$), 增加溃疡抑制率, CUM6 溃疡抑制率达到最高 (58.48%); 不同程度增加胃组织 SOD、CAT 活性和 GSH、NO 含量, 降低 MDA 含量 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 降低血清 TNF- α 、IL-1 β 含量及 MPO 活性, 增加 IL-10、PGE₂ 含量。综上说明, 枯茗醛可显著减少大鼠溃疡面积, 降低胃蛋白酶活性, 提高抗氧化和抗炎活性, 从而增强胃黏膜防御能力, 改善胃黏膜的健康状态, 降低吲哚美辛对胃组织的伤害, 具有作为胃溃疡治疗药物的潜力。

关键词: 枯茗醛; 胃溃疡; 吲哚美辛; 抗氧化; 炎症因子

文章编号: 1673-9078(2023)09-15-22

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2023.9.1082

Protective Effect of Cuminaldehyde on Indomethacin-induced Gastric Ulcers in Rats

DENG Hongyu¹, ZHOU Huiying², KANG Ruiping², AIFEIRE Abuduaini², HUANG Luodong^{1*}, SUO Feiya^{2*}

(1.College of Life Science and Technology, Guangxi University, Nanning 530004, China)

(2.College of Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumchi 830046, China)

Abstract: The protective effect and mechanism of cuminaldehyde, the active ingredient of cumin, was investigated in the indomethacin-induced gastric ulcer rat model. To this end, a control group (CK), indomethacin model group (Model), omeprazole positive control group (Positive), as well as cuminaldehyde low (CUM2), medium (CUM4), and high (CUM6) dose groups were employed, with six mice per group. Indomethacin was continuously administered over 7 days in order to establish the gastric ulcer rat model. The morphology, gastric ulcer index, pepsin activity, and antioxidant properties of gastric tissue were evaluated. Higher cuminaldehyde doses decreased the number of stripe-like ulcers and bleeding spots in gastric tissue. Further, edema and erosion were alleviated, the arrangement of glands tended to be orderly, and inflammatory cell infiltration was suppressed. The ulcer index and pepsin activity gradually decreased in a dose-dependent manner ($P<0.01$), whereas the ulcer inhibition rate increased. The highest ulcer inhibition rate was observed in the CUM6 group (58.48%). SOD

引文格式:

邓红雨,周慧英,康瑞萍,等.孜然主要成分枯茗醛对吲哚美辛致胃溃疡大鼠的保护作用[J].现代食品科技,2023,39(9):15-22

DENG Hongyu, ZHOU Huiying, KANG Ruiping, et al. Protective effect of cuminaldehyde on indomethacin-induced gastric ulcers in rats [J]. Modern Food Science and Technology, 2023, 39(9): 15-22

收稿日期: 2022-08-29

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31860077)

作者简介: 邓红雨 (1998-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 植物与微生物资源利用, E-mail: 1113161741@qq.com; 共同第一作者: 周慧英 (1996-), 女, 硕士生, 研究方向: 植物化学与药理学, E-mail: 964272813@qq.com

通讯作者: 黄罗冬 (1989-), 男, 博士, 助理教授, 研究方向: 植物与微生物资源利用, E-mail: ynhuangld@gxu.edu.cn; 共同通讯作者: 索菲娅 (1964-), 女, 硕士, 副教授, 研究方向: 植物化学、胃溃疡药理学与新药研发, E-mail: sophi3106@sina.com

and CAT activity as well as the GSH and NO content in gastric tissue increased to varying degrees, whereas MDA levels decreased under cuminaldehyde treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$). Serum TNF- α and IL-1 β levels, as well as MPO activity decreased, whereas IL-10 and PGE₂ levels increased. In conclusion, cuminaldehyde could significantly reduce the size of ulcers and suppress pepsin activity while improving antioxidant and anti-inflammatory activities, thereby protecting gastric tissue against indomethacin. These findings highlight the potential of cuminaldehyde as a treatment for gastric ulcers.

Key words: cuminaldehyde; gastric ulcer; indomethacin; antioxidant; inflammatory cytokines

胃溃疡 (Gastric Ulcer) 是常见的消化类疾病, 会引起一系列并发症如幽门梗阻、溃疡穿孔、胃黏膜防御屏障损坏等, 临床表现主要为餐后上腹部疼痛, 胃酸、胃蛋白酶分泌过多, 发作反复, 治疗周期长, 难以根治^[1,2]。胃溃疡的病因主要包括压力、过度吸烟、酒精摄入、胃酸和胃蛋白酶的分泌过多、幽门螺杆菌感染和非甾体抗炎药 (Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, NSAIDs) 的使用^[3,4]。吲哚美辛 (Indomethacin) 等 NSAIDs 在疾病治疗过程中, 常用作镇痛和抗炎药物。但 NSAIDs 的持续使用, 会引起如消化性溃疡、出血和穿孔等消化道并发症^[5]。其主要是通过诱导促炎介质, 促进中性粒细胞粘附, 损害粘膜完整性, 从而导致胃溃疡的发生^[5-7]。目前临床上关于胃溃疡的治疗药物主要分为抑制胃酸类药物、胃黏膜保护类药物、抗幽门螺杆菌类药物, 但这些药物的治疗作用有限且伴随恶心、腹痛、腹泻、头痛、睡眠不足等症状。因此, 需要高效低毒的新药候选物来预防和治疗胃溃疡, 防止疾病复发。

孜然 (*Cuminum cyminum* L.) 属于伞形科 (Apiaceae) 孜然芹属 (*Cuminum*) 植物, 其气味甘甜、辛温无毒, 常用作食物香料, 但作为中草药也被广泛使用。中医学认为, 孜然具有暖胃健脾、消食化积、祛风止痛、醒脑通脉等功效, 可治疗胃寒疼痛、消化不良、腹痛腹泻、癫痫和黄疸等病症^[8]。实验室前期研究发现, 孜然具有显著的消炎和治疗胃溃疡的作用, 孜然果实精油^[9]、醇提物^[10]、总黄酮^[11]等成分均表现出良好的急性胃溃疡保护作用。已有研究发现孜然的主要香气来源和活性物质枯茗醛 (Cuminaldehyde, CUM) 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒和抑菌等作用^[12-15], 但目前关于孜然有效成分枯茗醛对胃溃疡的作用研究欠缺。因此本研究以吲哚美辛诱导的大鼠急性胃溃疡为模型, 探究枯茗醛对胃溃疡的保护作用与作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物

本实验所用的 36 只 SD 大鼠购买于昆明医科大学

SPF 级实验动物中心, 小鼠许可证号: SCXK (滇) K2020-004 体质量 180~220 g, 饲养温度 (22±2) °C, 相对湿度 65%±10%, 自然光照条件, 饲料及水源充足。所有动物实验操作按新疆大学实验动物伦理委员会批准下进行, 动物伦理编号 XDSKY2020030401。

1.2 药物与仪器

前期从孜然果实中提取纯化获得枯茗醛, 纯度达到 87%。用蒸馏水配置 0.5% 羧甲基纤维素钠 (Sodium Carboxymethyl Cellulose, CMC-Na) 溶液 (质量分数)。分别称取 80、160 和 320 mg 枯茗醛于 40 mL 0.5% CMC-Na 的溶液, 制成质量浓度为 2、4 和 6 mg/mL 的枯茗醛溶液。用 0.5% CMC-Na 配置 10 mg/mL 吲哚美辛溶液。用蒸馏水配置 3 mg/mL 奥美拉唑溶液。

TRACE DSQ 气相色谱-质谱联用仪, 美国 Finnigan 质谱公司; RE-52AA 旋转蒸发器, 上海亚荣生化仪器厂; Multifuge X1R 高速冷冻离心机、Multiskan Sky 全波长酶标仪, 美国 Thermo 公司; JT-12F 生物组织脱水机、TKY-BMB 石蜡包埋机, 上海寰熙医疗器械有限公司; RM2126 冷冻切片机, 徕卡显微系统上海贸易有限公司。

1.3 动物分组及模型制备

实验条件下, 大鼠自由饮食 7 d 以适应环境。随机把大鼠分为 6 组, 每组 6 只, 分别为空白组 (CK, 0.5% CMC-Na), 吲哚美辛模型组 (Model, 0.5% CMC-Na), 奥美拉唑阳性对照组 (Positive, 30 mg/kg), 枯茗醛低剂量组 (CUM2)、中剂量组 (CUM4) 和高剂量组 (CUM6) (浓度分别为 20 mg/kg、40 mg/kg 和 60 mg/kg)。连续给药 7 d, 每日 1 次。末次给药前 24 h, 对大鼠采取禁食、不禁水和避免食粪性的措施。末次给药 1 h 后, CK 大鼠以 1 mL/100 g 剂量灌胃生理盐水, 其余组大鼠以相同剂量灌胃质量浓度为 10 mg/mL 的吲哚美辛溶液, 制备胃溃疡模型。造模 5 h 后, 用乙醚麻醉大鼠并解剖。用真空采血管从腹主动脉采集血液, 静置 1 h 后 4 500 r/min 离心 10 min, 取上清存于 -80 °C。

1.4 大鼠胃组织观察及指数测定

获取大鼠胃组织,参考索菲娅等^[4]的方法评定胃溃疡指数及溃疡抑制率。观察大鼠胃溃疡情况,测量溃疡长度并计分,以分数平均值为溃疡指数。按以下公式计算胃溃疡抑制率:

$$UI = \frac{Um - Ut}{Um} \times 100\% \quad (1)$$

式中:

UI——胃溃疡抑制率, %;

Um——模型组大鼠胃溃疡指数;

Ut——给药组大鼠胃溃疡指数。

剪取病变的胃组织区域,用4%甲醛(质量分数)固定,经脱水、包埋、切割等常规步骤获得4 μm切片。用苏木精-伊红染色(Hematoxylin-Eosin Staining, HE染色),于光学显微镜下观察病理学变化。

1.5 大鼠胃组织及血清指标测定

用生理盐水将大鼠胃组织制成质量分数为10%的匀浆液,2 500 r/min离心10 min取上清。

胃组织抗氧化性能:据试剂盒检测氧化应激因子过氧化氢酶(Catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase, GSH)、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)的活性或含量(南京建成生物工程研究所)。

血清炎症因子:据试剂盒检测大鼠肿瘤坏死因子-α(Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1β(Interleukin-1β, IL-1β)、白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)的表达量(Elabscience公司),及髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)活性(南京建成生物工程研究所)。

胃黏膜保护因子:据试剂盒检测血清前列腺素E₂(Prostaglandin E₂, PGE₂)的表达量(Elabscience公司)和胃组织一氧化氮(Nitric Oxide, NO)的活性(南京建成生物工程研究所)。

1.6 数据处理

结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。用SPSS 25.0进行单因素方差分析,满足方差齐性,使用LSD进行分析,如不满足,则使用非参数齐性检验。以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果与讨论

2.1 大鼠胃组织形态学与黏膜病理形态学观察

胃黏膜状况可较直观的反映大鼠胃组织健康状况。吲哚美辛等非甾体类抗炎药(NSAIDs)会引起氧化应激和炎症,导致胃肠道黏膜损伤,其诱导的动物模型可用于评价药物对肠胃的保护作用^[16,17]。对于枯茗醛抗胃溃疡的研究较少,在浓度剂量选择上参考了枯茗醛对高脂饮食诱导的肥胖大鼠的6 mg/kg剂量^[18],改善高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝的14 mg/kg剂量^[19]。在预实验中以10 mg/kg剂量进行了抗胃溃疡的研究,但对胃溃疡治疗效果不明显,因此设置了20、40和60 mg/kg剂量。各组大鼠胃组织形态学观察如图1所示。空白组CK大鼠黏膜依旧完整无损,粘液屏障完好,无溃疡点、糜烂等现象(图1a); Model大鼠胃黏膜表层损伤,存在多处暗红色出血条带及点状溃疡(图1b); Positive大鼠胃黏膜无明显损伤,整体黏膜呈淡粉色,与CK组相近(图1c); 枯茗醛给药组大鼠胃黏膜损伤程度呈剂量依赖,逐步无长条状溃疡条带出现(图1d~f),高剂量的CUM6效果较明显,大鼠粘膜整体无水肿、糜烂等状况,仅少且短的溃疡出血点(图1f)。

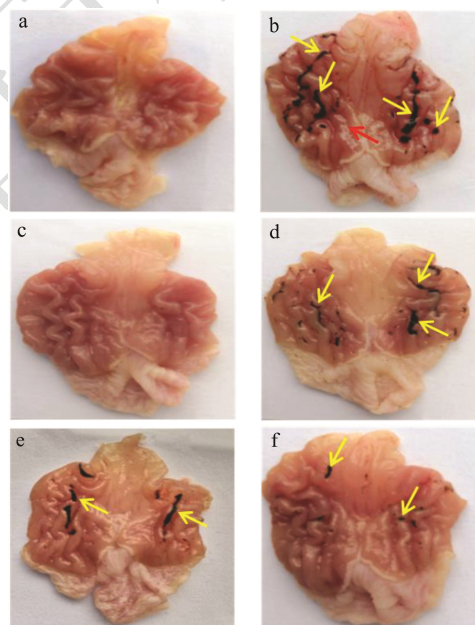


图1 各组大鼠胃组织的形态学观察

Fig.1 Morphological observation of gastric tissue in each group rats

注: a 为空白组(CK); b 为模型组(Model); c 为阳性对照组(Positive); d 为20 mg/kg 枯茗醛组(CUM2); e 为40 mg/kg 枯茗醛组(CUM4); f 为60 mg/kg 枯茗醛组(CUM6)。图2同。黄色箭头表示溃疡出血点或出血条带,红色箭头表示黏膜下层水肿。

各组大鼠胃组织HE染色结果如图2。CK大鼠胃黏膜结构完整无损伤,胃小凹及腺体排列紧密整齐无充血现象,上表皮细胞未见脱落(图2a); Model大

鼠胃黏膜结构损伤明显,腺体排列紊乱分散,出血点清晰可见,上皮细胞少量脱落,黏膜下表层炎细胞浸润(图 2b);3 个浓度的枯茗醛给药组大鼠胃黏膜腺体排列趋于整齐,下表层炎症细胞浸润减轻,损伤情况得到改善(图 2d~f),其中高剂量枯茗醛组(CUM6)大鼠胃黏膜损伤的病理形态与 CK、Positive 较为相似,上皮细胞未见脱落,无充血点(图 2f)。这个结果与胃组织形态学观察结果趋于一致,均未看到明显损伤。

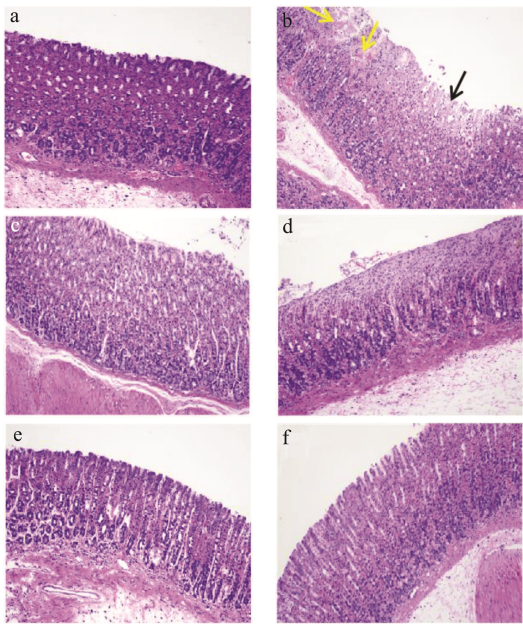


图 2 各组大鼠胃黏膜 HE 染色病理学观察 (100×)

Fig.2 Pathological observation of gastric mucosa by HE staining in each group rats (100×)

注:黄色箭头表示出血点;黑色箭头表示胃组织粘膜上皮受损,腺体结构破坏。

在有关药用植物对大鼠胃溃疡病理学形态的研究结果中,具有类似的作用效果。如从漆树科的乳香黄连木(*Pistacia lentiscus*)果实中提取的精油可显著减少大鼠胃溃疡和出血性区域^[20];山榄科的铁线子(*Manilkara hexandra*)树皮的甲醇提取物可以显著减轻动物胃溃疡程度^[21];芸香科的假黄皮(*Clausena excavata*)根的提取物齿叶黄皮素显著减少了乙醇诱导的胃溃疡面积($P<0.05$)^[22]。本研究中,胃组织形态学与黏膜病理形态学结果均显示,高剂量枯茗醛组(CUM6)抗溃疡效果最佳,与药物奥美拉唑的溃疡抑制效果类似,表明枯茗醛也具有作为抗胃溃疡药物的潜力。

2.2 大鼠胃溃疡指数及胃蛋白酶活性比较

胃溃疡的病理机制复杂,胃酸与胃蛋白酶的相互作用、氧化应激与炎症反应被认为是胃黏膜损伤的主要原因^[23,24]。胃酸分泌过多会引起屏障功能减弱,导致胃黏膜组织的自我消化,诱导溃疡发生^[24,25],胃蛋白酶活性

过高也是诱导胃溃疡的因素之一^[26]。各组大鼠溃疡指数、溃疡抑制率和胃液情况如表 1。与 CK 相比,Model 组大鼠溃疡指数显著上升达 57.00 ($P<0.01$)。相较于 Model 组、Positive 组的溃疡指数显著下降 ($P<0.01$),仅为 2.67,其对应的溃疡抑制率高达 95.32%;枯茗醛预给药的 CUM4、CUM6 大鼠溃疡指数显著下降 ($P<0.01$),且存在呈剂量依赖的可能。CUM2、CUM4、CUM6 的溃疡抑制率也随剂量增加而逐步提高,分别为 15.35%、46.78%、58.48%。表明枯茗醛对大鼠胃黏膜的保护作用与给药剂量相关,可有效降低吲哚美辛对大鼠胃黏膜的伤害。卢帅等^[10]的研究发现,孜然乙醇提取物也可以有效降低溃疡指数,提高溃疡抑制率 ($P<0.05$),同时还可降低胃蛋白酶活性 ($P<0.01$)。

表 1 各组大鼠溃疡指数、抑制率和胃蛋白酶活性比较

Table 1 Comparison of ulcer index, inhibition rate and pepsin activity in each group rats ($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

组别	溃疡指数	溃疡抑制率/%	胃蛋白酶/(U/mg prot)
CK	-	-	1.99±0.07
Model	57.00±9.35 ^{###}	-	3.56±0.20 ^{###}
Positive	2.67±1.53 ^{**}	95.32	2.08±0.69 ^{**}
CUM2	48.25±6.75	15.35	1.67±0.40 ^{**}
CUM4	30.33±6.81 ^{**}	46.78	1.65±0.61 ^{**}
CUM6	23.67±6.77 ^{**}	58.48	1.59±0.50 ^{**}

注:CK 为空白组;Model 为模型组;Positive 为阳性对照组;CUM2 为 20 mg/kg 枯茗醛组;CUM4 为 40 mg/kg 枯茗醛组;CUM6 为 60 mg/kg 枯茗醛组。[#] $P<0.05$ 、^{###} $P<0.01$ 为与空白组(CK)相比;^{*} $P<0.05$ 、^{**} $P<0.01$ 为与模型组(Model)相比。

另外,胃蛋白酶活性测定结果显示,与 CK 组相比,Model 组大鼠胃蛋白酶活性显著上升达 3.56 U/mg prot ($P<0.01$)。Positive 组大鼠的胃蛋白酶活性为 2.08 U/mg prot,枯茗醛处理组的活性处于 1.59~1.67 U/mg prot 水平。表明相对于 Model 组,奥美拉唑、枯茗醛均能有效抑制大鼠胃蛋白酶活性 ($P<0.01$),通过降低胃蛋白酶活性起到一定的胃黏膜保护作用。

2.3 枯茗醛对大鼠胃组织抗氧化性能的影响

NSAIDs 会直接损伤消化道黏膜屏障,破坏其线粒体的结构,使中性粒细胞大量衍生氧自由基而被积累浸润^[27]。机体的抗氧化系统可以清除自由基,该系统主要包括 SOD、CAT、GSH 等物质。SOD 能够使 O_2 歧化生成氧和 H_2O_2 ;CAT 酶可将 H_2O_2 分解,起到保护细胞免受活性氧毒性的作用;GSH 可保护胃黏膜免受自由基诱导的组织损伤,是衡量机体抗氧化能力的重要因子;MDA 是脂质过氧化的终产物^[3,22,28]。这些物质的水平可间接反映机体抗氧化能力。枯茗醛对

吡啶美辛模型大鼠胃组织抗氧化性能的影响如图3。与CK组相比, Model组大鼠胃组织中的SOD、CAT、GSH水平分别降低了31.97%、46.54%、25.58%, MDA含量增加了131.58% (0.44 nmol/mg prot), 存在显著差异 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与Model组相比, Positive组大鼠的SOD、CAT、GSH水平升高但无明显差异; 但枯

茗醛灌胃的各组大鼠CAT活性均显著增加 ($P<0.01$), 在CUM6达到最大值3.68 U/mg prot; CUM4、CUM6大鼠的SOD活性显著增加 ($P<0.05$); 此外, CUM6大鼠胃组织的GSH活性提高了28.81% (16.90 μ mol/g prot), MDA含量显著降低31.82% (0.30 nmol/mg prot), 均存在显著差异。

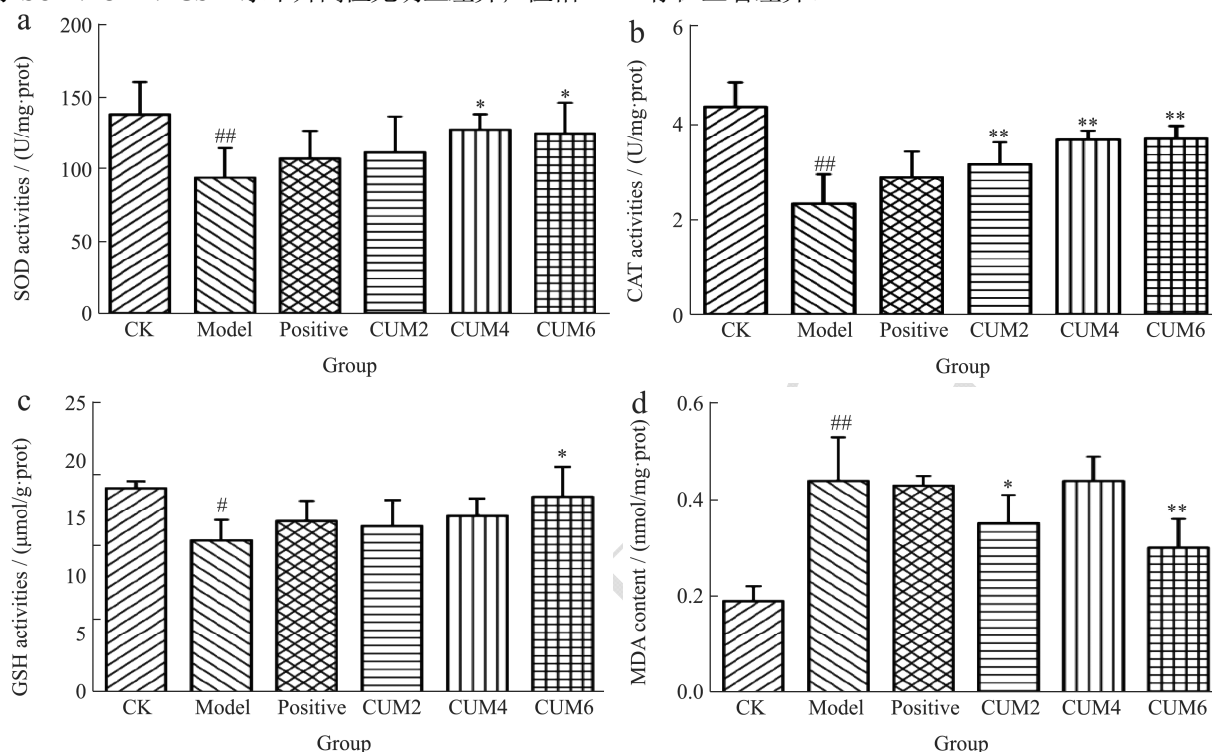


图3 各组大鼠胃组织抗氧化性能比较

Fig.3 Comparison of antioxidant properties of gastric tissue in each group rats (n=6, $\bar{x}\pm s$)

注: CK 为空白组; Model 为模型组; Positive 为阳性对照组; CUM2 为 20 mg/kg 枯茗醛组; CUM4 为 40 mg/kg 枯茗醛组; CUM6 为 60 mg/kg 枯茗醛组。# $P<0.05$ 、## $P<0.01$ 为与空白组 (CK) 相比; * $P<0.05$ 、** $P<0.01$ 为与模型组 (Model) 相比。图4、5同。

研究表明, 枯茗醛可以显著提高高脂饮食小鼠肝脏的GSH、SOD和CAT活性水平, 并显著降低MDA含量 ($P<0.01$)^[19]; 优化的枯茗醛制剂对四氯化碳处理大鼠血浆抗氧化指标具有相似作用效果 ($P<0.05$)^[29]。除孜然成分枯茗醛外, 龚频等^[30]的研究发现, 黄芪的重要功效成分黄芪甲苷可以降低由镉联合高脂高糖致糖尿病小鼠胰腺组织的MDA含量, 增加SOD、GSH活性 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。本研究中, 与Model组相比, 枯茗醛和阳性对照奥美拉唑治疗后的胃溃疡大鼠SOD、CAT活性和GSH含量均有所提高, 枯茗醛效果较显著。表明枯茗醛和奥美拉唑可提高抗氧化系统清除自由基的性能, 存在一定的修复和恢复抗氧化活性的作用。吡啶美辛灌胃造成大鼠胃组织严重损伤, 过氧化程度高, 使得MDA含量显著增加。但与Model组相比, 枯茗醛 (CUM2、CUM6) 显著降低了胃组织中MDA含量 ($P<0.05$)。表明枯茗醛可影响胃部组织的抗氧化活性, 起到修复和改善细胞免受活性氧毒

性的作用, 保护胃黏膜免受自由基诱导的组织损伤。对于Positive组, 也表现出了MDA含量低于模型组, 但作用效果不明显, 表明枯茗醛对吡啶美辛致胃溃疡的治疗作用比奥美拉唑良好。

2.4 枯茗醛对大鼠血清炎症因子的影响

除影响胃溃疡大鼠胃组织抗氧化酶活性外, 枯茗醛还影响大鼠血清炎症因子。胃粘膜损伤常伴随炎症的出现。大鼠血清中炎症因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-10含量及MPO活性的测定结果如图4。Model组中的TNF- α 含量、IL-1 β 含量和MPO活性分别为89.66 pg/mL、227.43 pg/mL和3.71 U/L, 与CK组相比差异显著 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 其中TNF- α 含量增加了125.56%; 此外IL-10的含量较CK组降低了60.78% (18.71 pg/mL, $P<0.01$)。与Model组相比, CUM4、CUM6和奥美拉唑均能显著降低大鼠血清中TNF- α 和IL-1 β 含量 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); CUM6和奥美拉唑

组还显著增加了 IL-10 含量 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 其中 CUM6 组 IL-10 含量最高, 达到 47.60 pg/mL (增加了 154.41%); 同时, CUM6 和奥美拉唑组还显著降低了 MPO 活性 ($P<0.05$), CUM6 的 MPO 活性降低至 2.50 U/L (降低了 32.61%)。TNF- α 、IL-1 β 等是判断炎症程度的促炎因子, TNF- α 促炎因子是 NSAIDs 诱导胃溃疡的关键指标, 其含量可作为胃肠道系统有害的标志^[5]; IL-10 是一种多功能负调节因子, 可以抑制和拮抗促炎因子的产生和作用; MPO 活性可以用来评

估中性粒细胞对胃粘膜组织的浸润^[31]。研究表明, 枯茗醛可以显著降低四氯化碳处理的大鼠血清和肝组织中的促炎介质 TNF- α 和 IL-6 水平 ($P<0.01$)^[29]; 25~100 mg/kg 剂量的枯茗醛可以显著减轻神经性疼痛模型大鼠的异常痛和痛觉过敏 (Allodynia and Hyperalgesia), 降低血清 TNF- α 和 IL-1 β 水平^[32]。本研究中, 枯茗醛对吡啶美辛胃溃疡模型大鼠也具有较好的抗炎活性, 可以减缓吡啶美辛所引起的炎症反应。因此, 枯茗醛对机体的保护作用与其良好的抗炎活性相关。

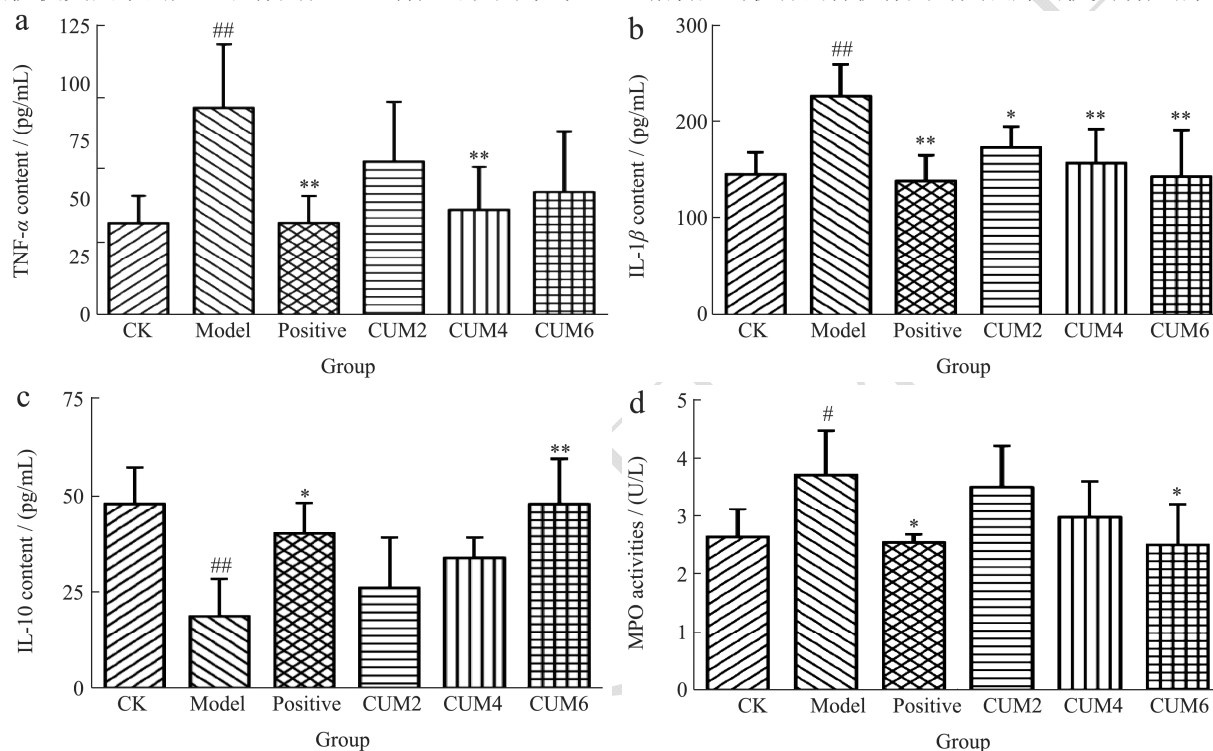


图4 各组大鼠血清炎症因子水平比较

Fig.4 Comparison of serum inflammatory factors in each group rats ($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

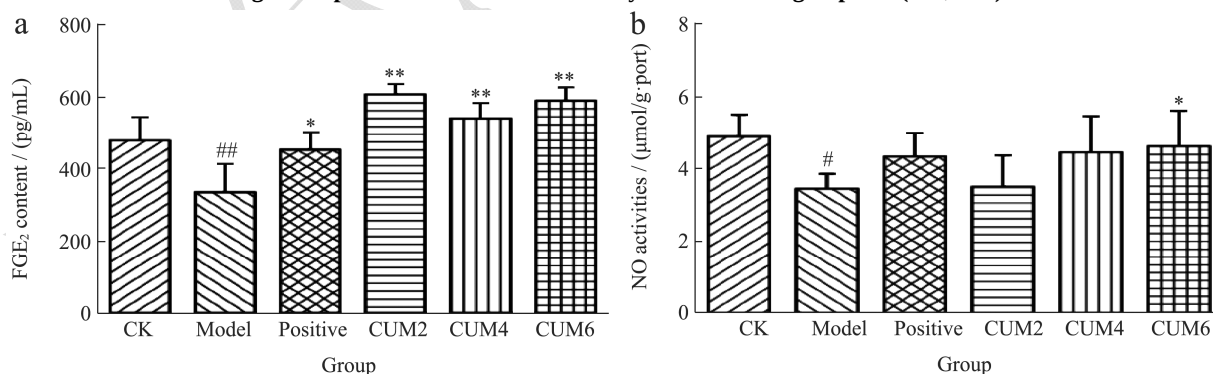


图5 各组大鼠血清 PGE₂、胃组织 NO 活性比较

Fig.5 Comparison of serum PGE₂ and gastric NO activity in each group rats ($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

2.5 枯茗醛对大鼠血清 PGE₂ 和胃组织 NO 含量的影响

NO 和 PGE₂ 是机体胃黏膜的防御因子。PGE₂ 对

胃溃疡的保护作用与刺激胃黏液和碳酸氢盐分泌、在维持胃黏膜防御的完整性方面发挥重要作用^[3]。NO 与维持胃黏膜血流量和抑制炎症有关, 具有抑制中性粒细胞的黏附、清除氧自由基等作用^[33]。大鼠血清 PGE₂ 和胃组织 NO 含量测定结果如图 5。与 CK 相比, Model

组大鼠血清 PGE₂ ($P<0.01$) 和胃组织 NO ($P<0.05$) 水平显著降低。与 Model 组相比, 枯茗醛可以显著提高大鼠血清中 PGE₂ 含量 ($P<0.01$)。此外, CUM4、CUM6 大鼠胃组织 NO 含量与 Positive 组类似, 都接近于 CK 组, 但只有 CUM6 的 NO 水平较 Model 组存在差异性 ($P<0.05$), 其余枯茗醛剂量虽可增加 NO 含量, 但无差异。表明枯茗醛对吡啶美辛致胃溃疡的胃黏膜保护作用与 PGE₂ 和 NO 有关, 在一定程度上增强了胃黏膜的防御作用。

3 结论

本研究以孜然活性物质枯茗醛灌胃大鼠, 再用非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 吡啶美辛构建大鼠胃溃疡模型, 探讨了枯茗醛对大鼠胃溃疡的保护作用及机制。结果发现, 枯茗醛可以通过降低大鼠胃蛋白酶活性、增加抗氧化能力和抗炎活性, 从而抵御吡啶美辛对大鼠胃组织的伤害, 其中 60 mg/kg 剂量的枯茗醛效果最佳。表明孜然活性物质枯茗醛具有作为胃溃疡治疗的潜力, 可为胃溃疡药物的开发研究及枯茗醛的实际应用奠定基础。

参考文献

- [1] 赵澄, 吴涛, 熊涛, 等. 龟甲胶对胃溃疡模型小鼠治疗作用及机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 4957-4961.
- [2] Pereira Barbosa J A, Nascimento Santana M A, Campos Leite T C, et al. Gastroprotective effect of ethyl acetate extract from *Avicennia schaueriana* Stapf & Leechman and underlying mechanisms [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108582.
- [3] Zheng Y F, Xie J H, Xu Y F, et al. Gastroprotective effect and mechanism of patchouli alcohol against ethanol, indomethacin and stress-induced ulcer in rats [J]. Chem Biol Interact, 2014, 222: 27-36.
- [4] İpek B E, Yüksel M, Cumbul A, et al. The effect of metformin on ethanol and indomethacin-induced gastric ulcers in rats [J]. Turk J Gastroenterol, 2022, 33: 767-776.
- [5] Wu J Z, Liu Y H, Liang J L, et al. Protective role of β -patchoulene from *Pogostemon cablin* against indomethacin-induced gastric ulcer in rats: Involvement of anti-inflammation and angiogenesis [J]. Phytomedicine, 2018, 39: 111-118.
- [6] Fornai M, Antonioli L, Colucci R, et al. Pathophysiology of gastric ulcer development and healing: molecular mechanisms and novel therapeutic options [J]. InTech, 2011, 7: 113-142.
- [7] Musumba C, Pritchard D M, Pirmohamed M. Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2009, 30(6): 517-531.
- [8] 中国医学百科全书编辑委员会. 中国医学百科全书·维吾尔医学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005.
- [9] 索菲娅, 黄培佑, 李强, 等. 孜然挥发油的急性毒性及对实验性胃溃疡的作用研究[J]. 中国民族医药杂志, 2005, Z1: 122-124.
- [10] 卢帅, 索菲娅. 孜然乙醇提取物对大鼠幽门结扎型胃溃疡的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1833-1834.
- [11] 安秀峰, 索菲娅, 卢帅. 孜然总黄酮抗实验性胃溃疡作用及机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(7): 1313-1316.
- [12] Goel V, Singla L D, Choudhury D. Cuminaldehyde induces oxidative stress-mediated physical damage and death of *Haemonchus contortus* [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110411.
- [13] Yang S M, Tsai K D, Wong H Y, et al. Molecular mechanism of *Cinnamomum verum* component cuminaldehyde inhibits cell growth and induces cell death in human lung squamous cell carcinoma NCI-H520 cells *in vitro* and *in vivo* [J]. J Cancer, 2016, 7(3): 251-261.
- [14] Tsai K D, Liu Y H, Chen T W, et al. Cuminaldehyde from *Cinnamomum verum* induces cell death through targeting topoisomerase 1 and 2 in human colorectal adenocarcinoma COLO 205 cells [J]. Nutrients, 2016, 8(6): 318-334.
- [15] Monteiro-Neto V, Souza C D, Gonzaga L F, et al. Cuminaldehyde potentiates the antimicrobial actions of ciprofloxacin against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* [J]. PLoS One, 2020, 15(5): 1-14.
- [16] Kangwan N, Pintha K, Lekawanvijit S, et al. Rosmarinic acid enriched fraction from *Perilla frutescens* leaves strongly protects indomethacin-induced gastric ulcer in rats [J]. Biomed Res Int, 2019, 8: 1-13.
- [17] Ugwah M O, Ugwah-Oguejiofor C J, Etuk E U, et al. Evaluation of the antiulcer activity of the aqueous stem bark extract of *Balanites aegyptiaca* L Delile in Wistar rats [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 239: 111931.
- [18] Haque M R, Ansari S H. Anti-obesity effect of arqzeera and its main components thymol and cuminaldehyde in high fat diet induced obese rats [J]. Drug Res (Stuttg), 2018, 68(11): 637-647.
- [19] Haque M R, Ansari S H. Aromatic aldehyde compound cuminaldehyde protects nonalcoholic fatty liver disease in rats feeding high fat diet [J]. Hum Exp Toxicol, 2019, 38(7): 823-832.

- [20] Boutemine I M, Amri M, Amir Z C, et al. Gastro-protective, therapeutic and anti-inflammatory activities of *Pistacia lentiscus* L. fatty oil against ethanol-induced gastric ulcers in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 224: 273-282.
- [21] Garabadu D, Singh S, Gautam T. *Manilkara hexandra* (Roxb.) dubard ameliorates acetic acid-induced rat gastric ulcer [J]. J Diet Suppl, 2021, 18(3): 278-292.
- [22] Sidahmed H M A, Vadivelu J, Loke M F, et al. Anti-ulcerogenic activity of dentatin from *Clausena excavata* Burm. F. against ethanol-induced gastric ulcer in rats: Possible role of mucus and anti-oxidant effect [J]. Phytomedicine, 2019, 55: 31-39.
- [23] Demitrack E S, Aihara E, Kenny S, et al. Inhibitors of acid secretion can benefit gastric wound repair independent of luminal pH effects on the site of damage [J]. Gut, 2012, 61(6): 804-811.
- [24] Brzozowska I, Konturek P C, Brzozowski T, et al. Role of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and gastrin in acceleration of ulcer healing by melatonin and its precursor, L-tryptophan [J]. J Pineal Res, 2010, 32(3): 149-162.
- [25] Hsu P, Chen C H, Hsieh C S, et al. α -Antitrypsin precursor in gastric juice is a novel biomarker for gastric cancer and ulcer [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(3):876-883.
- [26] Pastoris O, Verri M, Boschi F, et al. Effects of esomeprazole on glutathione levels and mitochondrial oxidative phosphorylation in the gastric mucosa of rats treated with indomethacin [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2008, 378(4): 421-429.
- [27] 刘煜洪. 广藿香醇胃液代谢物 β -广藿香烯抗胃溃疡及溃疡性结肠炎的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [28] Liu Y H, Zhen B Z, Zheng Y F, et al. Gastroprotective effect of andrographolide sodium bisulfite against indomethacin-induced gastric ulceration in rats [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 26(2): 384-391.
- [29] Adu-Frimpong M, Qiuyu W, Firempong C K, et al. Novel cuminaldehyde self-emulsified nanoemulsion for enhanced antihepatotoxicity in carbon tetrachloride-treated mice [J]. J Pharm Pharmacol, 2019, 71(8): 1324-1338.
- [30] 龚频, 刘萌, 裴舒亚, 等. 黄芪甲苷对镉联合高脂高糖致糖尿病小鼠胰脏损伤的保护作用[J]. 现代食品科技, 2021, 37(10): 1-6.
- [31] Li W F, Hao D J, Fan T, et al. Protective effect of chelerythrine against ethanol-induced gastric ulcer in mice [J]. Chem Biol Interact, 2014, 208: 18-27.
- [32] Koohsari S, Sheikholeslami M A, Parvardeh S, et al. Antinociceptive and antineuropathic effects of cuminaldehyde, the major constituent of *Cuminum cyminum* seeds: Possible mechanisms of action [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 255: 112786.
- [33] 王海燕, 刘亚明, 李海燕, 等. 高良姜油对胃溃疡小鼠模型血清 NO、SOD 及 MDA 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(7): 1640-1642.