

舒胃方治疗功能性消化不良的作用机制

李代晓,吕英超,张晓峰*

(河北承德医学院中药研究所,河北 承德 067000)

[摘要] 目的:观察功能性消化不良(FD)大鼠小肠运动和胃动素、P 物质水平的变化,探讨舒胃方治疗 FD 的作用机制。方法:采用不规则喂养配合夹尾激怒的方法建立 FD 大鼠模型。将 48 只 Wistar 大鼠随机分为空白对照组、吗丁啉组(0.01 mL·g⁻¹)、舒胃方低、中、高(6.25, 12.5, 25 g·kg⁻¹)剂量组和模型组,每组 8 只。放射免疫法检测血浆胃动素(MTL)和 P 物质(SP)水平,以酚红法观察小肠推进率。结果:与空白对照组相比,模型组大鼠小肠推进率和血浆 MTL,SP 的水平明显降低(均 $P < 0.05$),与模型组相比,吗丁啉和舒胃方低、中、高剂量组大鼠血浆 MTL,SP 的水平明显升高($P < 0.05$),舒胃方高剂量组小肠推进率明显升高($P < 0.05$)。结论:舒胃方能促进小肠推进率并且能增高模型大鼠血浆 MTL,SP 的水平,可能是其治疗 FD 的作用机制之一。

[关键词] 舒胃方; 功能性消化不良; 小肠推进率; 胃动素; P 物质

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)19-0261-03

Mechanism of Shuweifang Cure Functional Dyspepsia

LI Dai-xiao, LV Ying-chao, ZHANG Xiao-feng*

(Chengde Medical College, Chengde 067000, China)

[Abstract] Objective: To observe the changes of small intestines movement and motilin, substance P(SP) levels of rats with functional dyspepsia, to discuss the mechanism. Method: The animal model of functional dyspepsia was established by irregular feeding and stimulating tails of the rats. Forty-eight Wistar rats were randomized into control group, madinglin group, high, middle and low dose groups of shuweifang and model group, 8 rats in each group. The content of motilin and substance P in plasma were determined by radiimmunoassay. And advance rate of small intestines were observed with phenolsulfonphthalein. Result: Compared to the control group, the contents of Motilin(MTL), SP and advance rate of small intestines in model group were obviously decreased ($P < 0.05$), while in the Shuweifang and Madinglin group increased significantly ($P < 0.05$). Conclusion: Shuweifang can increase the contents of MTL and SP in the plasma of model rats and promote advance rate of small intestines which is probably one of the mechanisms in the treatment of functional dyspepsia.

[Key words] Shuweifang; functional dyspepsia; advance rate of small intestines; motilin; substance P

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种常见的消化系统疾病,其病因和发病机制至今尚未清楚。研究认为胃肠动力障碍和胃肠激素分泌异常在 FD 发病中有着重要作用,而血浆胃动素(MTL)和 P 物质(SP)影响胃肠运动,其水平的变化会导致胃动力改变^[1]。临床上以舒胃方治疗 FD 获得较好的疗效^[2],本实验室前期研究已证实舒胃方具有显著促进胃排空作用^[3]。为进一步查明该方治疗 FD 的作用机制,本文研究了舒胃方对 FD 大鼠小肠推进率、离体小肠蠕动、血浆 MTL, SP 水平的影响。

1 材料

1.1 动物 清洁级 Wistar 大鼠,雌雄各半,体重

[收稿日期] 20110221(007)
[通讯作者] * 张晓峰,教授,博士,从事中医中药研究, Tel: 0314-2291142, E-mail: xiaofengzhang999@ yahoo.com.cn

(200 ± 20)g,由河北省实验动物中心提供,动物合格证号 1005140。

1.2 药物 舒胃方由党参 30 g、炒白术 15 g、枳实 15 g、厚朴 15 g、木香 10 g、半夏 10 g、陈皮 10 g、焦山楂 30 g 组成(购自安国市畅达中药饮片公司),吗丁啉(西安杨森药业,批号 10910003),酚红、纯净水、苦味酸、乙醚、胃动素和 P 物质试剂盒(批号 201000620)、EDTA-2Na、抑肽酶(均由解放军总医院科技开发中心放免所提供)。

1.3 仪器 80-2B 型离心机(上海安亭科学仪器厂),ESJ120-4 型电子天平(沈阳龙腾电子),旋转蒸发仪(上海医械专机厂),Haier BC-169 型冰箱,Sn-695B 型免疫计数器(上海核所日环广电仪器有限公司),MacLab/4e 生物信号采集系统(澳大利亚埃德公司)。

2 方法与结果

2.1 药物制备 舒胃方水煎剂的制备:将药材按比例混合,按传统中药的煎煮方法,药材加 10 倍量蒸馏水,浸泡 30 min,开始用强火,沸腾后改成文火,保持微沸 30 min,搅拌,趁热滤过,药渣再加蒸馏水同法煎煮沸 30 min,滤过,合并两次滤液,减压浓缩到 2.5 g·mL⁻¹(相当于生药量 25 g·kg⁻¹)(高剂量组浓度)的溶液,密封,保存于冰箱中。使用时水浴加温至 25 ℃。吗丁啉用蒸馏水配成 0.27 g·L⁻¹的溶液。

2.2 造模方法 将 48 只 Wistar 大鼠随机分为 6 组,分别为空白对照组(N)、吗丁啉组(PC)、舒胃方低剂量(LD,6.25 g·kg⁻¹·d⁻¹)、中剂量(MD,12.5 g·kg⁻¹·d⁻¹)、高剂量组 HD,25 g·kg⁻¹·d⁻¹)和模型对照组(M),每组 8 只,雌雄各半。除 N 组外,其余各组大鼠参照文献[4-5]方法采用不规则喂养配合夹尾激怒法造模。将大鼠正常喂水,单日喂食,双日禁食并用长海绵钳夹大鼠尾巴末端 1/3 处,以不破皮为度,每次 10 min,隔 1 h 1 次,每日 4 次,14 d 造模结束,各组大鼠恢复正常喂养。

2.3 给药方法 造模结束,灌胃给药,N 组和 M 组每日给予蒸馏水 0.01 mL·g⁻¹灌胃。LD,MD,HD 和 PC 组,分别给予舒胃方和吗丁啉溶液,均 0.01 mL·g⁻¹灌胃,每日一次,持续 14 d。

2.4 观察指标

2.4.1 小肠推进率的测定 各组大鼠在最后一次给药 90 min 后给予酚红糊灌胃(0.01 mL·g⁻¹),酚红的浓度为(0.05% 酚红-2% CMC),20 min 后用乙

醚麻醉,立即剖腹,取下小肠,分别测量小肠酚红推进率。见表 1。

小肠推进率 = 幽门至酚红前沿的距离/幽门至回盲部的距离 × 100%。

表 1 舒胃方对各组大鼠小肠推进率、离体十二指肠运动频率和振幅的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	小肠推进率 /%	运动频率 /次/min	运动振幅 /mv
N	—	64.02 ± 6.05 ¹⁾	42.88 ± 1.36 ¹⁾	4.64 ± 0.44 ¹⁾
M	—	55.64 ± 8.44	36.00 ± 1.07	2.31 ± 0.31
PC	0.01	59.68 ± 3.23	42.38 ± 2.77 ¹⁾	3.42 ± 0.43 ^{1,3)}
HD	6.25	62.96 ± 7.34 ¹⁾	40.88 ± 2.23 ¹⁾	4.09 ± 0.49 ^{1,2,3)}
MD	12.5	57.38 ± 4.45	43.25 ± 1.67 ¹⁾	3.08 ± 0.35 ^{1,3)}
LD	25	56.70 ± 9.92 ³⁾	40.38 ± 2.92 ^{1,3)}	2.88 ± 0.28 ^{1,2,3)}

注:与 M 组比较¹⁾ P < 0.05;与 PC 组比较²⁾ P < 0.05;与 N 组比较³⁾ P < 0.05(表 2 同)。

2.4.2 离体小肠运动的测量 取 2.4.1 测量完推进率的各组小肠,分别取十二指肠肠管(2 cm)一段,立即放入台式营养液中,去除多余的组织,冲净其内容物,置入干净的台式营养液中,-4 ℃ 保存。用四道生理记录仪描记离体肠管运动频率和振幅(表 1)。

2.4.3 血浆 MTL 及 SP 含量的测定 取 2.4.1 乙醚麻醉后大鼠腹主动脉采血 5 mL,等份注入含 7.5% EDTA 二钠 15 μL 和抑肽酶 20 μL 的子弹头中,混匀(可按比例增加或减少取血量),4 ℃ 3 000 r·min⁻¹离心 10 min,分离血浆。放 -20 ℃ 保存。用放射免疫分析法(RIA)测定。见表 2。

表 2 舒胃方对各组大鼠 MTL,SP 的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	MTL/ng·L ⁻¹	SP/ng·L ⁻¹
N	—	306.07 ± 21.38 ¹⁾	42.55 ± 7.42 ^{1,2)}
M	—	273.28 ± 20.54	30.33 ± 8.54
PC	0.01	348.07 ± 10.19 ^{1,3)}	63.61 ± 9.37 ^{1,3)}
HD	6.25	371.12 ± 17.95 ^{1,2,3)}	80.74 ± 5.79 ^{1,2,3)}
MD	12.5	331.72 ± 15.83 ¹⁾	59.74 ± 2.82 ¹⁾
LD	25	330.12 ± 18.49 ¹⁾	45.81 ± 3.74 ^{1,2,3)}

2.5 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计软件对资料进行统计学分析。采用 One-Way-ANOVA 法进行检验,取 α = 0.05 为检验水准,组间用 LSD 法进行两两比较。

3 讨论

FD 归属祖国医学的“痞满”、“胃脘痛”、“纳呆”、“呃逆”、“反胃”、“呕吐”、“嘈杂”等范畴,其主要病机为脾虚气滞,升降失常。舒胃方是治疗 FD 的经验方,共 8 味药物,方中重用党参,辅以白术健脾益气,枳实、厚朴、木香行气导滞,半夏、陈皮化痰消痞,焦山楂消食化滞,全方紧紧抓住脾虚气滞、痞满不适这一核心环节,用之临床取得满意效果^[2]。

MTL 的生理作用主要是影响胃肠道的运动,在消化期间,MTL 呈周期性释放,引起胃和上部小肠产生消化期 MMCⅢ相并诱发胃强烈收缩和小肠明显的分节运动^[6],食管下扩约肌的紧张性收缩可防止胃内容物返流入食管同时增强结肠和胆囊运动,有报道^[7]FD 患者血浆 MTL 水平低于健康对照组,存在 MTL 释放障碍。另有研究证实 FD 患者胃排空延长、收缩减弱或Ⅲ期收缩缺乏均与 MTL 不出现释放高峰或峰值下降有关^[8]。SP 是第一个被确认的、双重分布的脑肠肽,为 11 个氨基酸组成的多肽,它既可以以激素的形式亦可作为神经递质参与胃肠道运动的调控。王垂杰等^[9]研究显示,FD 模型大鼠血浆 SP 的表达下降,给药治疗后血浆 SP 的表达上升。本实验研究显示,M 组大鼠小肠推进率、离体小肠运动频率和振幅、血浆 MTL、SP 水平与 N 组比较明显降低($P < 0.05$);经两周治疗,LD,MD,HD 和 PC 组均能显著升高 FD 大鼠血浆 MTL、SP 水平和离体小肠运动频率、振幅($P < 0.05$),HD 组升高 MTL、SP 水平明显高于 PC 组,提示舒胃方效果优于吗丁啉;LD,MD 组对 FD 大鼠小肠推进率无影响,HD 组能显著推动小肠推进率($P < 0.05$),PC 组对小肠推进率无影响,因吗丁啉是促胃动力药。M 组 MTL、SP 水平明显降低,而治疗组 MTL 和 SP 水平较 M 组又显著升高,说明 MTL 和 SP 对实验性 FD 大鼠小肠运动可能起重要作用。前期研究已证实舒胃方有显著促进胃排空作用^[3],正常的胃排空及小肠推进功能

有赖于胃肠道收缩与舒张的协调运动,所以舒胃方促进胃排空及小肠推进功能的机制可能是使大鼠胃肠运动更加协调。综上所述,在改善 FD 大鼠胃排空率、小肠推进率、离体肠蠕动方面,舒胃方具有很好的效果,其作用机制可能是通过调节血浆 MTL 和 SP 的水平,促进胃肠 MMCⅢ相的发生,使胃肠收缩幅度增强,频率增快,缩短 MMC 周期,协调胃肠运动,加速胃排空、推动小肠运动来完成的。

〔参考文献〕

- [1] Tosetti C, Stanghellini V, Tucci A, et al. Gastric emptying and dyspeptic symptoms in patients with nonautoimmune fundic atrophic gastric [J]. Dig Dis Sci, 2000, 45: 252.
- [2] 张晓峰, 石长林. 舒胃方治疗功能性消化不良临床观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(6): 364.
- [3] 张晓峰. 中药舒胃方治疗功能性消化不良的机理研究 [J]. 承德医学院学报, 2001, 18(2): 126.
- [4] 张勇, 王振华. 大鼠胃电节律失常模型的建立 [J]. 华人消化杂志, 1998, 6(7): 612.
- [5] 郭海军, 林洁, 李国成. 功能性消化不良的动物模型研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(3): 141.
- [6] Jonsson B H, Hellström P M. Motilin and neuropeptide Y like immunoreactivity in a psychophysiological stress experiment on patients with functional dyspepsia [J]. Integr Physiol Behav Sci, 2000, 35: 256.
- [7] 许翠萍, 李亮成, 耿引凤, 等. 中药胃肠力苏胶囊对胃排空影响的动物实验与临床研究 [J]. 山西医科大学学报, 2001, 32: 143.
- [8] Näslund E, Backman L, Theodorsson E, et al. Intraduodenal neuropeptide levels, but not plasma levels, vary in a cyclic fashion with the migrating motor complex [J]. Acta Physiol Scand, 1998, 164: 317.
- [9] 王垂杰, 白璐, 姜巍. 和胃理气方对功能性消化不良肝郁模型大鼠胃动素、P 物质的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(2): 91.

〔责任编辑 邹晓翠〕