

硝菴通结方对功能性便秘大鼠排便及胃肠动力的影响

王郁金, 周永学*, 谢培, 闫曙光, 满思艺

(陕西中医学院, 陕西 咸阳 712046)

[摘要] **目的:**探讨硝菴通结方对功能性便秘大鼠排便作用及胃肠动力相关指标的影响。**方法:**成年SD雄性大鼠50只,随机分为空白对照组、模型组、硝菴通结方高、中、低剂量组(380, 190, 95 g·kg⁻¹)各10只。采用复方地芬诺酯(15 mg·kg⁻¹)灌胃4周,建立SD大鼠功能性便秘模型,造模成功后治疗组给予硝菴通结方灌胃3周。观察各组大鼠体重、食量、粪便量和一般行为学表现,Power Lab检测大鼠在体结肠肌电,ELISA检测大鼠血清中胃动素、胃泌素的含量。**结果:**与空白组比较,模型组大鼠体重减轻,摄食量、粪便量均减少,有显著性差异($P < 0.01$);与模型组比较,硝菴通结方高、中剂量组大鼠体重、摄食量及大便量均增加,尤以高剂量组最为明显($P < 0.01$)。较空白组,模型组大鼠在体结肠肌电慢波频率减慢,振幅增大;与模型组比较,硝菴通结方各剂量组频率加快,振幅减低,尤以高剂量组效果最为明显($P < 0.01$)。与空白组比较,模型组大鼠血清中胃动素、胃泌素含量降低;与模型组比较,硝菴通结方各剂量组大鼠血清中胃动素、胃泌素含量升高,尤以高剂量组最为明显($P < 0.01$)。**结论:**硝菴通结方可通过改善便秘大鼠的便秘症状及大鼠胃肠动力起到治疗功能性便秘的作用。

[关键词] 硝菴通结方; 功能性便秘大鼠; 胃肠动力

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)17-0146-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014170146

Effect of Xiaofu Tongjie Fang on Functional Constipation Rats Defecation Function and Gastrointestinal Motility

WANG Yu-jin, ZHOU Yong-xue*, XIE Pei, YAN Shu-guang, MAN Si-yi

(Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of Xiaofu Tongjie fang on functional constipation defecation function and gastrointestinal motility index. **Method:** Fifty adult male SD rats were randomly divided into blank control group, model group, Xiaofu Tongjie fang high dose group, Xiaofu Tongjie fang medium dose group, Xiaofu Tongjie fang low dose group with ten rats in each group. SD rats with functional constipation model were established by oral administration of compound diphenoxylate tablets for 4 weeks. After the success of modeling, the treatment group was given Xiaofu Tongjie fang for 3 weeks. Performance of different groups of rats, food intake, feces weight and general behavior. Rats' colonic electromyography was detected by Power Lab. The serum contents of motilin and gastrin were detected by ELISA. **Result:** Compared with the control group, in the model group the body weight, food intake, feces quantity were decreased, with significant difference ($P < 0.01$). Compared with the model group, the body weight, food intake and fecal quantity of rats were increased in Xiaofu Tongjie fang high and medium dose group, which were markedly increased in the high dose group ($P < 0.01$). Compared with the blank group, the frequency of *in vivo* colonic electromyography slow wave was decreased and the amplitude was increased, in all groups of Xiaofu Tongjie fang, which were markedly changed in the high dose group ($P < 0.01$). The serum contents of motilin and gastrin in all groups of Xiaofu Tongjie fang group were decreased as compared

[收稿日期] 20140421(020)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81273663);国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09103201-037)

[第一作者] 王郁金,从事证候及方剂配伍研究, Tel:029-38185297, E-mail:wangyujin411@126.com

[通讯作者] *周永学,教授,博士生导师,从事方剂配伍研究, Tel:029-38185254, E-mail:zhou8521@163.com

with the blank group, and which were increased markedly for high dose group as compared with the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Xiaofu Tongjie fang can treat functional constipation by improving the symptoms and the gastrointestinal motility in functional constipation rats.

[**Key words**] Xiaofu Tongjie fang; functional constipation rats; gastrointestinal motility

功能性便秘是常见的胃肠疾病,随着人们生活水平的提高、工作节奏的加快,其发病率逐年上升。目前研究发现功能性便秘与恶性肿瘤、老年痴呆、尿潴留等疾病的发生密切相关,严重影响患者的生活质量。研究发现,胃肠动力障碍是功能性便秘发生的主要病理变化^[1]。西医治疗功能性便秘多采用泻剂和促动力药为主,长期应用泻剂会造成肠神经系统的损伤,对泻剂的反应性下降,使结肠动力减弱,便秘症状反而加重。目前市面上很多中成药中都含有蒽醌类成分,长期服用可以产生依赖性,甚至形成“泻剂结肠”^[2]。本课题组前期研究发现硝菴通结方对功能性便秘疗效确切,且该方不含蒽醌类成分。本实验拟通过观察硝菴通结方对功能性便秘大鼠排便的影响,以及检测大鼠在体结肠肌电及血清中胃动素、胃泌素的变化,进一步阐明硝菴通结方纠正肠道动力障碍的作用机制,为硝菴通结方治疗功能性便秘提供科学依据。

1 材料

1.1 动物 清洁级 SD 大鼠,雄性,50 只,体重(200 ± 20)g,购于西安交通大学医学院实验动物中心,许可证号 SCXK(陕)2012-003。

1.2 药物及制备 硝菴通结方(肉苁蓉 *Cistanche deserticola* 15 g,当归 *Angelica sinensis* 15 g,芒硝 *Natrii Sulfas* 30 g,鲜莱菔 *Raphanus sativus* 1 000 g),上述中药饮片购于陕西省咸阳市百姓乐大药房,并经陕西中医学院药理实验室鉴定;以上药物鲜莱菔切片,分 2 次同芒硝水煮,至莱菔烂熟捞出,得浓汁,入肉苁蓉、当归同煎,并浓缩至 56 mL(19 g·mL⁻¹),高温灭菌后 4℃ 冰箱保存备用。复方地芬诺酯片(江苏常州康普药业有限公司,批号 1304042)。

1.3 试剂与仪器 大鼠胃动素 ELISA 检测试剂盒(批号 23007331),大鼠胃泌素 ELISA 检测试剂盒(批号 23007914),以上试剂均购自上海西唐生物技术有限公司。Power Lab 记录仪及数据采集分析系统(埃德仪器国际贸易有限公司),ELX808 型酶标仪(美国 Bio-Tek 公司。KDC-40 型低速离心机(科大创新股份有限公司中佳分公司),特种导线-聚四氟乙烯薄膜包绕的 AF-250 A,110 V (AC)医用线缆(上海信息产业部电子第 23 研究所特种线缆部),

LabChart 7.2 (Windows) 软件用以记录、分析结肠肌电信号。

2 方法

2.1 动物分组 SD 雄性大鼠 50 只,体重(200 ± 20)g,随机分为空白对照组、模型组、硝菴通结方高、中、低剂量组(380, 190, 95 g·kg⁻¹),每组各 10 只。

2.2 功能性便秘大鼠模型的建立 动物禁食不禁水 16 h 后,以 10 mL·kg⁻¹ 体积(15 mg·kg⁻¹) 给予复方地芬诺酯混悬液灌胃,每天 1 次,当大鼠出现精神状态差,进食减少,体重减轻,大便粒型小、干硬等表现时,为造模成功,共给药 4 周。

2.3 给药方法 造模成功的模型大鼠,按照以下分组进行硝菴通结方治疗。空白组和模型组正常饲养,以 0.9% NaCl 灌胃;中药低、中、高剂量组分别以不同浓度的硝菴通结方水煎剂予以灌胃,共给药 3 周。

2.4 指标的检测

2.4.1 一般行为学观察 大鼠每周称重 1 次,每日观察动物一般行为表现及排便情况。

2.4.2 在体结肠肌电的检测 造模结束后,禁食不禁水 16 h,1% 戊巴比妥钠 ip 麻醉(3 mL·kg⁻¹)。将大鼠仰卧位四肢固定于大鼠台上,腹部去毛,常规消毒、开腹,暴露结肠段,导线中间剥离,暴露金属丝,用一次性采血针头作套针正切地穿过肠壁浆肌层,使每根导线的裸露段银丝停在胃肠肌层里作为记录电极,在相距约 1cm 处,平行插入另一根电极,将两根电极分别连接到 Power Lab 的生物电记录仪的正负极,参考电极插入大鼠左前肢皮下,用 Power Lab 数据采集系统记录大鼠结肠肌电的变化。通道设置:量程 2 mV,低通滤波 50 Hz,高通滤波 1 Hz;数字滤波选择:低通、分割点频率 20 Hz,连续记录 1 h 左右。在每只动物的记录结果中随机选择 2 段结肠肌电波,用 Power Lab 数据分析系统统计每段波的频率和振幅的均值、标准差,再取各组均值、标准差进行比较。

2.4.3 血清生化指标的检测 末次给药后 2 h,10% 水合氯醛 300 mg·kg⁻¹ ip 麻醉,真空采血负压管腹主动脉取血采血 3 ~ 5 mL,室温放置 30 min 后,

将 KDC-40 低速离心机调至 $3\ 000\ \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 10 min 后分离待测血清, 根据大鼠胃动素、大鼠胃泌素 ELISA 试剂盒说明书检测血清胃动素、胃泌素含量。

2.5 统计学分析 采用 SPSS 17.0 处理数据, 计量资料比较采用单因素方差分析, 计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组比较采用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般行为表现 中药治疗前: 空白组大鼠精神状态良好、行动灵活、二便正常, 各造模组大鼠精神状态差, 活动减少, 大便量少、干硬, 粒型小, 符合便秘表现^[4]。中药治疗后: 随着给药时间的延长及剂量的不同, 硝菴通结方高、中、低各组大鼠上述症状逐渐减轻并恢复正常, 尤以中、高剂量组效果最为明显。

3.2 对功能性便秘大鼠体重、食量及大便量的影响 与空白组比较, 模型组大鼠体重减轻, 摄食量、大便量均减少, 有显著性差异 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 硝菴通结方高、中剂量组大鼠体重、食量及粪便量均增加, 尤其高剂量组各指标均有显著性差异 ($P < 0.01$), 中剂量组体重增加差异显著 ($P < 0.01$), 摄食量及大便量明显增加 ($P < 0.05$), 低剂量组各指标均无显著性差异, 见表 1。

表 1 硝菴通结方对功能性便秘大鼠体重、食量及大便量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	体重 /g	食量 /g	粪便量 /g
空白	-	342.62 ± 24.75	33.46 ± 11.81	8.38 ± 2.38
模型	-	286.43 ± 19.49 ¹⁾	21.87 ± 10.62 ¹⁾	6.22 ± 1.97 ¹⁾
硝菴通结方	380	327.51 ± 22.11 ³⁾	31.15 ± 12.17 ³⁾	9.46 ± 3.08 ³⁾
	190	312.01 ± 21.05 ³⁾	28.62 ± 9.85 ²⁾	7.85 ± 2.71 ²⁾
	95	297.60 ± 19.01	25.02 ± 9.21	6.54 ± 2.26

注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

3.3 对功能性便秘大鼠在体结肠肌电的影响 与空白组比较, 模型组大鼠结肠肌电慢波频率减慢、振幅增大, 有显著性差异 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 硝菴通结方高剂量组大鼠结肠肌电慢波频率增加、振幅降低, 有显著性差异 ($P < 0.01$), 中剂量组频率增加 ($P < 0.01$), 振幅变化无显著性差异, 低剂量组频率及振幅均无显著性差异, 见表 2。

表 2 硝菴通结方对功能性便秘大鼠结肠肌电的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	频率 /次/min	振幅 /mV
空白	-	64.62 ± 5.75	0.067 ± 0.012
模型	-	46.43 ± 7.49 ¹⁾	0.097 ± 0.026 ¹⁾
硝菴通结方	380	67.51 ± 6.11 ³⁾	0.061 ± 0.015 ³⁾
	190	61.01 ± 6.05 ³⁾	0.076 ± 0.017
	95	49.00 ± 7.01	0.069 ± 0.021

3.4 对功能性便秘大鼠血清胃动素、胃泌素的影响 与空白组比较, 模型组大鼠血液中胃动素、胃泌素含量低于空白组, 有极显著性差异 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 硝菴通结高、中剂量组大鼠血液中胃动素含量明显升高, 有极显著性差异 ($P < 0.01$), 低剂量组大鼠血液中胃动素含量无显著性差异; 高剂量组大鼠血液中胃泌素含量也明显升高, 差异性显著 ($P < 0.01$), 而中、低剂量组大鼠血液中胃泌素含量无显著性差异, 见表 3。

表 3 硝菴通结方对功能性便秘大鼠血清胃动素、胃泌素的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	胃动素 /ng·L ⁻¹	胃泌素 /ng·L ⁻¹
空白	-	79.97 ± 8.50	19.98 ± 3.57
模型	-	30.67 ± 4.59 ¹⁾	12.28 ± 1.32 ¹⁾
硝菴通结方	380	87.36 ± 8.79 ³⁾	23.34 ± 3.50 ³⁾
	190	65.99 ± 6.80 ³⁾	16.30 ± 1.78
	95	41.34 ± 6.80	14.02 ± 2.69

4 讨论

由于结肠在有效地促使粪便排出体外方面具有重要作用, 因此功能性便秘常被认为与结肠动力异常关系密切^[3]。结肠肌电活动作为一项客观的电生理指标, 可间接反映结肠动力状况。研究显示, 慢波频率和振幅的改变可能导致结肠平滑肌收缩紊乱, 结肠运动无力, 肠道传输功能迟缓等。胃肠激素在生理状况下主要通过中枢作用及外周效应调节胃肠运动, 功能性便秘的发生与胃肠激素变化有关, 主要包括胃动素、胃泌素等。胃动素为公认的启动胃肠收缩活动的脑肠肽, 与胃肠动力障碍密切相关。动物实验研究发现功能性便秘模型组小鼠的胃内残留率升高, 小肠推进率降低, 血清胃动素含量降低^[4]。胃泌素又称促胃液素, 具有促进胃酸及胰液中酶的分泌, 降低胃窦和幽门括约肌紧张性, 与胃动素具有类似的促进胃排空作用, 研究发现便秘动物

模型胃泌素含量降低^[5]。胃动素与胃泌素均能促进胃肠平滑肌收缩促进胃肠动力,二者分泌紊乱可能导致胃动力障碍,从而引起功能性便秘。

本课题组多年来致力于功能性便秘的研究,通过临床观察发现清代名医张锡纯所创名方硝菴通结汤对便秘有显著的疗效。该方是大剂量芒硝经莱菴煎煮而成,药味单一,泻下力强。但从芒硝、莱菴来看,主要是软坚润肠通便,对病因治疗体现不够。因此参考《景岳全书》济川煎的组方,取两方之精华,在硝菴通结汤的基础上加入肉苁蓉、当归,创立了硝菴通结方,二方合用,对功能性便秘可标本同治,针对性强。且各味药材均不含蒽醌类成分,无导致“泻剂结肠”之忧。经过长期临床验证证实,疗效确切,未发现明显毒副作用^[6]。本实验研究证明,硝菴通结方能增加改善功能性便秘大鼠的大便量、体重、摄食量,从而改善其便秘症状。同时能改善功能性便秘大鼠在体结肠肌电慢波节律异常,提高大鼠血清中胃动素、胃泌素的含量,从而通过促进胃肠动

力起到治疗功能性便秘的作用。

[参考文献]

- [1] 税典奎,谢胜. 胃肠动力障碍性疾病的发病机制认识及诊治进展[J]. 中国中西医结合消化杂志,2013,21(1):47.
- [2] 郭慧,孙建华. 慢传输型便秘发病因素的研究[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(5):949.
- [3] 吕峻峰,熊勇. 儿童及青少年功能性便秘流行病学调查及危险因素分析[J]. 中国妇幼保健,2012,27(3):3301.
- [4] 蔺晓源,刘柏炎,易健,等. 四磨汤对不同模型小鼠胃肠运动及血清胃动素、生长抑素的影响[J]. 中华中医药杂志,2013,28(3):772.
- [5] 岳峰杰. 电针对功能性便秘大鼠胃肠及血清中 GAS 的影响[D]. 咸阳:陕西中医学院,2013.
- [6] 周永学,吴永丰,王斌. 通便玉蓉丸的长期毒性实验[J]. 陕西中医,2013,34(3):374.

[责任编辑 聂淑琴]

《中国当代医药》杂志 欢迎投稿 欢迎订阅

《中国当代医药》杂志是国家卫生和计划生育委员会主管,中国保健协会、当代创新(北京)医药科学研究院主办的医药卫生专业期刊,本刊已被美国化学文摘(CA)数据库、万方数据数字化期刊群、中国核心期刊(遴选)数据库、中国知网、中国学术期刊网络出版总库、中文科技期刊数据库全文收录,系中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊。现为旬刊,国内刊号:CN11-5786/R,国际刊号:ISSN 1674-4721,邮发代号:2-515,定价:每期20元,通过本刊发行部订阅全年36期杂志优惠价为540元。

主要栏目:综述、论著、实验研究、临床研究、药理与毒理、药品鉴定、药物与临床、新药评价、麻醉与镇痛、医学检验、病理分析、影像与介入、中医中药、护理研究、制剂与技术、医药教育、调查研究、工作探讨等50多个栏目。根据全国继续医学教育委员会的《继续医学教育学分授予与管理办法》学分授予标准,在本刊发表的论文可获得国家级继续医学教育学分。本刊出版周期短,来稿无论录用与否均在短期内告知作者。对省、部级以上部门立项的科研论文以及本刊订户的论文予以优先刊登。本刊订户凭订阅单复印件投稿,同等条件优先录用。欢迎各医药单位、院校、厂家刊登广告。

社址:北京市朝阳区通惠家园惠润园(壹线国际)5-3-602 邮编:100025
投稿热线:010-59679076 59679077 发行热线:010-59679533 传真:010-59679056
投稿信箱:ddy@vip.163.com 网址:www.dangdaiyiyao.com