

舒胃汤对功能性消化不良大鼠胃排空、血清干细胞因子、一氧化氮的影响

弭艳红¹, 郭璇¹, 王小娟^{2*}, 徐寅¹, 刘红³, 张鑫¹, 饶文娟¹, 郭蕾蕾¹, 李永静¹
(1. 湖南中医药大学,长沙 410007; 2. 湖南中医药大学第一附属医院,长沙 410007;
3. 湖南财贸医院,长沙 410007)

〔摘要〕 目的: 观察舒胃汤对功能性消化不良(FD)大鼠胃排空、血清一氧化氮(NO)、干细胞因子(SCF)的影响,探讨其可能的作用机制。方法: 大鼠随机分为空白组、模型组、木香顺气丸组、莫沙必利组、舒胃汤低、高剂量组,每组 10 只。通过夹尾刺激方法建立 FD 模型,除空白组外其余 5 组每天夹尾 4 次,连续 7 d。造模后第 3 天,各给药组大鼠给予相应药液 ig 治疗,共 14 d。检测大鼠胃排空、血清 NO、SCF 含量变化。结果:模型组与空白组比较胃排空延迟,血清 SCF 含量明显减少而 NO 明显升高(均 $P < 0.05$)。用药组(木香顺气丸组、莫沙必利组、舒胃汤低、高剂量组)与模型组比较胃排空(%)改善($58.35 \pm 8.71, 78.17 \pm 10.74, 60.39 \pm 3.48, 76.80 \pm 6.96$ vs 48.20 ± 10.17 , 均 $P < 0.05$),血清中 SCF 含量($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)明显升高($19.78 \pm 2.83, 26.13 \pm 4.91, 19.48 \pm 1.74, 24.19 \pm 3.40$ vs 14.96 ± 2.60 , 均 $P < 0.05$),NO($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)降低($0.18 \pm 0.01, 0.16 \pm 0.01, 0.18 \pm 0.01, 0.16 \pm 0.01$ vs 0.22 ± 0.01 , 均 $P < 0.05$)。舒高组与木香顺气丸组、舒低组比较,胃排空改善($P < 0.05$),血清 SCF 含量明显升高($P < 0.05$),NO 降低($P < 0.05$)。结论: 舒胃汤恢复胃肠道运动功可能通过调节血清 NO、SCF 水平的变化,促进胃排空有关。

〔关键词〕 舒胃汤;功能性消化不良;胃排空;干细胞因子;一氧化氮
〔中图分类号〕 R285.5 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2012)03-0156-04

Influenction of Shuwei Decoction on Gastric Emptying, Serum Stem Cell Factors and Nitric Oxide in Functional Indigestion Raton

MI Yan-hong¹, GUO Xuan¹, WANG Xiao-juan^{2*}, XU Yin¹, LIU Hong³,
ZHANG Xin¹, RAO Wen-juan¹, GUO Lei-lei¹, LI Yong-jing¹

(1. Traditional Chinese Medicine University of Hunan, Changsha 410007, China;
2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China;
3. Caimao Hospital of Hunan, Changsha 410007, China)

〔Abstract〕 **Objective:** To observe the influences and mechanism of Shuwei decoction on gastric emptying and the content of serum nitric oxide(NO), stem cell factors(SCF) in functional dyspepsia(FD) rats. **Method:** The rats were randomly divided into control group, model group, Muxiang Shunqi pill group, mosapride group, Shuwei decoction high dose group, shuwei decoction low dose group, 10 rats in each group. The model of FD was established by clasping their tails, 4 times each day, lated 7 days. After 3 days,except control and model groups, the rats were given corresponding drugs for 14 days. The gastric emptying, the content of serum NO and SCF were observed. **Result:** Compared with control group, gastric emptying was delayed in the model group rats($P < 0.05$), serum SCF level was decreased ($P < 0.05$), serum NO level was increased($P < 0.05$). Compared with model group corresponding drug groups (Muxiang Shunqi pill group,mosapride group, Shuwei decoction low dose group,

〔收稿日期〕 20110603(011)
〔基金项目〕 长沙市科技局项目(K1001044-41)
〔第一作者〕 弭艳红,在读硕士,主治医师,从事消化病的临床和实验研究,Tel:15575120843, E-mail:530921021@qq.com
〔通讯作者〕 * 王小娟,主任医师,硕士生导师,从事消化病的研究和治疗,Tel:13908465978, E-mail:1047610399@qq.com

Shuwei decoction high dose group) improved gastric emptying $[(58.35 \pm 8.71)\%, (78.16 \pm 10.74)\%, (60.39 \pm 3.47)\%, (76.80 \pm 6.96)\% \text{ vs } (48.20 \pm 10.17)\%, \text{ equal } P < 0.05]$; obviously increased on serum SCF($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) $[(19.78 \pm 2.83), (26.13 \pm 4.91), (19.48 \pm 1.74), (24.19 \pm 3.40) \text{ vs } (14.96 \pm 2.60), \text{ equal } P < 0.05]$, decreased on serum NO($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) $[(0.18 \pm 0.01), (0.16 \pm 0.01), (0.18 \pm 0.01), (0.16 \pm 0.01) \text{ vs } (0.22 \pm 0.01), \text{ equal } P < 0.05]$, and structure change of ICC in gastric antrum improved. Compared with Chinese patent medicine group and Shuwei decoction low dose group, the gastric emptying was improved ($P < 0.05$), serum NO was decreased ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shuwei decoction can recovery the function of gastrointestinal motility by regulating the level of serum NO, SCF, promoting the gastric emptying.

[**Key words**] Shuwei decoction; functional dyspepsia; gastric emptying; stem cell factors; nitric oxide

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指来源于胃十二指肠的症状,并排除可解释该症状的器质性、全身性、代谢性疾病。大量的研究表明,有50%以上的FD患者有胃动力功能障碍,主要表现在3个方面:近端胃舒张功能障碍,胃节律紊乱和胃排空延迟^[1]。FD胃肠动力障碍发病机制的研究,越来越成为FD的热点。王小娟教授采用舒胃汤治疗FD临床取得很好的疗效。舒胃汤临床研究治疗肝胃不和型FD治疗组总有效率为86.67%,而吗丁啉对照组仅为66.67%,疗效明显优于对照组^[2]。本文旨在从动物实验学的角度研究舒胃汤治疗FD的机制。

1 材料

1.1 药物 舒胃汤(柴胡10 g,香附8 g,枳实9 g,白术15 g,白芍10 g,延胡索8 g,川楝子6 g,旋覆花8 g,焦神曲10 g),中药材购自湖南中医药大学附一院药剂科,成人1日生药量84 g,中药用蒸馏水煎煮,水浴蒸发浓缩至 $3.068 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (高剂量),冰箱储存备用;枸橼酸莫沙必利片(成都康弘药业集团股份有限公司,生产批号091216);木香顺气水丸剂(河南百年康鑫药业有限公司,生产批号20100309)。

1.2 动物 SD大鼠60只,雄性,体重 $(180 \pm 20) \text{ g}$,由湖南斯莱克景达试验动物有限公司提供,许可证号SCXK(湘)2009-0004。饲养于室温 25°C ,湿度45%的环境,自然光照时间12 h。

1.3 仪器及试剂 RT-6000酶标分析仪(雷杜生命科学股份有限公司);UV-1750紫外-可见分光光度计(岛津仪器有限公司);大鼠干细胞因子(SCF)酶联免疫分析试剂盒(长沙市开福区丽欣生物,批号20090704);大鼠一氧化氮(NO)测试盒(南京建成生物工程研究所,批号20090625)。

2 方法

2.1 用药配制 按照大鼠与人临床用药剂量、体型系数公式 $\text{dB} = \text{dA} \times \text{RB}/\text{RA} \times (\text{WA}/\text{WB})^{1/3}$ 计算大鼠用药剂量。大鼠舒胃汤低、高剂量为 $(7.67, 30.68 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1})$,莫沙必利为 $1.37 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,木香顺气丸为 $1.65 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。中药用蒸馏水煎煮,水浴蒸发浓缩至 $3.068 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ (高剂量),冰箱储存备用。制备低剂量时采用蒸馏水将高剂量稀释制成 $767 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。莫沙必利用蒸馏水配制成 $137 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,木香顺气丸用蒸馏水配制成 $165 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.2 分组与造模 大鼠随机分为空白组、模型组、舒胃汤低剂量组(简称舒低组)和舒胃汤高剂量组(简称舒高组),莫沙比利组(简称西药组),木香顺气丸药组(简称中成药组),每组10只。采用夹尾刺激方法制造功能性消化不良模型^[3]。除空白组,其余各组大鼠每天刺激4次,连续刺激7 d。

2.3 给药方法及样本处理 造模结束后,给予各组常规喂养2 d。第3天各组大鼠给予相应药液ig($10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$),空白组和模型组予蒸馏水ig,均为每日1次,持续14 d。第14天给药前禁食18 h(可自由饮水),末次给药后2 h各组给予半固体糊(由羧甲基纤维素2.5 g,奶粉4 g,淀粉2 g加蒸馏水 62.5 mL 配成)^[4],比重 $1.1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。按 $3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ig^[4]。40 min后断头处死。断头处采血5 mL, 4°C 离心($3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$)10 min,移取上清液于EP管中,置 -20°C 冻存待测NO,SCF含量。取血后迅速打开腹腔,结扎贲门和幽门,取下整胃,用滤纸拭干后称量胃全重。沿大弯侧切开胃,以蒸馏水冲洗胃内容物,滤纸拭干后称量胃净重。

2.4 指标检测

2.4.1 大鼠一般情况 观察大鼠体重、饮水、摄食、活动、毛色等情况。

2.4.2 饮水、饮食量的观察 采用饮水、摄食量差值测定法^[3]计算每组大鼠每日饮水、饮食量。

2.4.3 胃排空测定 按照下式计算胃排空：

胃排空率 = [1 - (胃全重 - 胃净重) / ig 量] × 100%

2.4.4 血清 SCF, NO 测定 严格按照试剂说明书, 采用 ELASE 法用酶标分析仪检测 SCF; 采用硝酸还原酶法用紫外-可见分光光度计检测 NO。

2.5 统计学处理 统计分析采用 SPSS 16.0 统计软件处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态性和方差齐性的资料, 采用完全随机化设计的方差分析、多重比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠一般情况 造模时大鼠间相互厮打, 造模第 3 天可嗅到笼内秽臭, 个别大鼠出现便溏, 大鼠饮水饮食量逐渐减少。至造模第 7 天饮水、食量明显减少, 皮毛发黄变暗欠光滑, 并伴有紧张焦虑, 说明 FD 大鼠模型复制是成功的。给药后, 舒高组大鼠随给药天数的增加活动变多, 毛色逐渐顺滑, 饮水、摄食量增多; 模型组大鼠仍蜷缩少动, 不思饮食, 精神萎靡焦虑, 说明舒高组在改善 FD 大鼠摄食、饮水等症状方面作用明显。

3.2 大鼠饮水、摄食量 与模型组比较用药组大鼠饮食、饮水明显增加 ($P < 0.05$); 与中成药组比较, 舒高组与西药组饮食、饮水明显增加 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠日均摄食、饮水量 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	饮水量 /mL·d ⁻¹	摄食量 /g·d ⁻¹
空白	-	25.68 ± 0.99	25.50 ± 0.11
模型	-	21.80 ± 0.63	21.77 ± 0.81
木香顺气丸	1.65	22.68 ± 0.79 ¹⁾	22.79 ± 0.10 ¹⁾
莫沙必利	1.37 × 10 ⁻³	23.65 ± 0.11 ^{1,2)}	23.85 ± 0.14 ^{1,2)}
舒胃汤	7.67	22.75 ± 0.81 ¹⁾	22.81 ± 0.13 ¹⁾
	30.68	23.56 ± 0.10 ^{1,2)}	24.14 ± 0.12 ^{1,2)}

注: 与模型对照组比较¹⁾ $P < 0.05$; 木香顺气丸组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 2 ~ 3 同)。

3.3 各组大鼠胃排空 与空白组比较, 其余各组大鼠胃排空明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与模型组比较用药组大鼠胃排空明显升高 ($P < 0.05$); 与中成药组比较, 舒高组与西药组胃排空明显升高 ($P < 0.05$), 见表 2。

3.4 血清 NO, SCF 检测 与空白组比较, 其余各组大鼠 NO 含量明显升高 ($P < 0.05$), SCF 含量明显降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 各用药组大鼠 NO 水平明显降低 ($P < 0.05$), SCF 含量明显增加 ($P <$

0.05); 与中成药组比较, 舒高组与西药组 NO 含量明显降低 ($P < 0.05$), SCF 含量明显增加 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 各组大鼠胃排空率 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	胃排空率/%
空白	-	89.00 ± 7.59
模型	-	48.20 ± 10.17
木香顺气丸	1.65	58.35 ± 8.71 ¹⁾
莫沙比利	1.37 × 10 ⁻³	78.17 ± 10.74 ^{1,2)}
舒胃汤	7.67	60.39 ± 3.47 ¹⁾
	30.68	76.80 ± 6.96 ^{1,2)}

表 3 各组大鼠血清 NO, SCF 含量 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	μmol·L ⁻¹	
		NO	SCF
空白	-	0.146 2 ± 0.008 6	30.844 9 ± 5.637 1
模型	-	0.220 0 ± 0.012 10	14.957 2 ± 2.602 8
木香顺气丸	1.65	0.182 2 ± 0.014 0 ¹⁾	19.781 7 ± 2.831 3 ¹⁾
莫沙必利	1.37 × 10 ⁻³	0.160 5 ± 0.008 7 ^{1,2)}	26.132 4 ± 4.911 9 ^{1,2)}
舒胃汤	7.67	0.184 8 ± 0.005 7 ¹⁾	19.480 1 ± 1.742 9 ¹⁾
	30.68	0.164 9 ± 0.007 3 ^{1,2)}	24.190 9 ± 3.402 2 ^{1,2)}

4 讨论

功能性消化不良是临床常见病。各种胃排空检查方法也证实胃动力障碍是功能性消化不良的主要病理生理学基础。而胃排空延迟、胃节律紊乱是胃肠动力障碍的两种主要机制。

SCF 是一种重要的多功能生长因子, 是 C-Kit 受体的天然配体^[5], 是 Cajal 间质细胞 (ICC) 的上游调控因子^[6]。Kit-SCF 信号系统参与了机体所有 Kit 阳性细胞的发育、分化、增殖等过程^[7-8]。当编码 Kit 或 SCF 的基因位点发生突变、Kit-SCF 信号途径受损后, ICC 增生和分化受到影响^[9]。已有大量的证据表明胃肠道组织内 ICC 数量减少及结构破坏将导致胃肠功能紊乱发生^[10]。文献报道^[11] SCF 可能通过改变 ICC 的数量和功能参与 FD 胃肠动力障碍的发生发展过程, 推测由于 SCF 表达水平下调, 将导致 SCF/Kit 信号传导功能减弱, 影响 ICC 发育、增殖、分化及表型维持。

NO 是非胆碱能非肾上腺素能神经的主要神经递质, 对胃肠道运动起抑制性调节作用^[12]。NO 介导了胃容受性舒张的反射活动, 还具有对抗乙酰胆碱和胃动素对胃的收缩作用, 影响胃的缩张、蠕动和排空^[13]。蔡东霞等^[14] 观察 60 例 FD 患者与 20

例正常人血清 NO 的比较,FD 患者血清 NO 水平明显高于正常对照组($P < 0.01$),表明内源性 NO 可能参与功能性消化不良的发病机制。

中医药在治疗胃肠病上有着独特的理论基础和用药经验。中医认为本病病位在胃,而与肝脾关系密切,脾虚为本,肝郁气滞为标,肝郁脾虚为其病机,治法以疏肝健脾和胃调节中焦脾胃升降功能为治疗本病的关键^[15]。舒胃汤以柴胡、香附疏肝解郁为君药;元胡索疏肝理气止痛;白芍养血柔肝;枳实破气消痞,化痰消积;白术健脾和胃,补脾之虚,共为臣药助君药疏肝、补脾、消痞、调畅肠胃气机;川楝子、旋覆花、焦神曲理气、降气、消积化滞共为佐药。全方体现了疏肝健脾,理气和胃的立法原则。舒胃汤对 FD 的作用可能是多方面的,其具体的作用机制有待今后深入研究。

[参考文献]

[1] 杜芳,陈方满. 功能性消化不良的基础研究现状[J]. 医学综述,2005,11(4):353.

[2] 谭华梁,王小娟. 舒胃汤治疗肝胃不和型功能性消化不良 30 例临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(9):93.

[3] 郭海军,林洁,李国成,等. 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.

[4] 孙玉舫,王松坡,蒋振明,等. 调气活血中药对大鼠慢性萎缩性胃炎病理改变及胃排空的影响[J]. 上海中医药杂志,2009,43(7):65.

[5] 徐丽明,林琳,汤玉蓉,等. 干细胞因子对糖尿病小鼠结肠 Cajal 间质细胞的干预效应[J]. 世界华人消化杂志,2008,16(12):1296.

[6] 龚煜山. 干细胞因子和 P 物质在糖尿病胃肠动力障碍大鼠结肠组织中的表达及中药大黄对其的干预影响[J]. 江西医药,2009,44(9):879.

[7] Li J,Goodyer C G,Fellows F,et al. Stem cell factor/c-Kit interactions regulate human islet epithelial cluster proliferation and differentiation[J]. Biochem Cell Biol, 2006,38(5/6):961.

[8] Bashamboo A,Taylor A H,Samuel K,et al. The survival of differentiating embryonic stem cells is dependent on the SCF-KIT pathway[J]. Cell Sci, 2006,11(9):3039.

[9] 罗云,林琳,张红杰,等. 糖尿病慢传输运动结肠 Cajal 间质细胞和干细胞因子的变化[J]. 世界华人消化杂志,2007,15(5):462.

[10] Battaga E,Bassotti G. Loss of interstitial cells of cajal network in severe idiopathic gastroparesis[J]. World Gastroenterol,2006,12(38):6172.

[11] Ward S M,Brennan I V. Role of P13-kinase in the development of interstitial cells and pacemaking in murine gastrointestinal smooth muscle[J]. Physi,1999,516(3):835.

[12] 夏立营,刘维佳,王朝阳,等. 和胃消痞胶囊对胃肠动力的影响及机理探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(7):59.

[13] 史业东,梁靓靓,陈苏宁,等. 胃痛消痞方加减对功能性消化不良大鼠一氧化氮和胃泌素影响的实验研究[J]. 实用药物与临床,2010,13(2):86.

[14] 蔡东霞. 一氧化氮在功能性消化不良发病机制中的作用[J]. 中国现代医学杂志,2003,13(1):81.

[15] 庞秀花. 疏肝健脾法治疗功能性消化不良临床研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(9):106.

[责任编辑 聂淑琴]