

# 舒胃汤对功能性消化不良大鼠 P 物质与胃窦 Cajal 间质细胞的影响

徐寅<sup>1</sup>, 郭璇<sup>1</sup>, 弭艳红<sup>1</sup>, 王小娟<sup>2\*</sup>, 唐松云<sup>1</sup>, 刘红<sup>3</sup>, 张鑫<sup>1</sup>, 饶文娟<sup>1</sup>, 李永静<sup>1</sup>  
(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: 观察舒胃汤对肝郁脾虚型功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)大鼠胃排空、P 物质(substance P, SP)和胃窦 Cajal 间质细胞的影响, 探讨舒胃汤治疗 FD 的机制。方法: 60 只 SPF 级 SD 大鼠分为 6 组, 分别为舒胃汤低剂量组(舒低组)、舒胃汤高剂量组(舒高组)、中成药组(木香顺气丸组)、莫沙必利组、空白对照组、模型对照组, 每组 10 只; 舒低组、舒高组分别给予舒胃汤 7.67 g·kg<sup>-1</sup>, 30.68 g·kg<sup>-1</sup>, 木香顺气丸组予木香顺气丸 1.65 g·kg<sup>-1</sup>、莫沙必利组予莫沙必利 1.37 mg·kg<sup>-1</sup>, 采用夹尾刺激方法制造功能性消化不良造模 7 d, 造模后第 3 d 各组给予相应药液 ig, 对照组和模型组每日予以蒸馏水(10 mL·kg<sup>-1</sup>)ig, 均为每日 1 次, 持续 14 d。检测大鼠胃排空、用放射免疫法检测血浆 SP 水平、透射电镜下观察 Cajal 间质细胞的结构变化。结果: 大鼠模型组胃排空(48.12 ± 10.17)% 与空白组(89.00 ± 7.59)% 比较延迟( $P < 0.05$ ), 血浆 SP 模型组(5.32 ± 2.12)ng·L<sup>-1</sup>与空白组(19.56 ± 5.01)ng·L<sup>-1</sup>比较, 显著降低( $P < 0.05$ )。大鼠胃排空中成药组(58.35 ± 8.71)%、莫沙必利组(78.17 ± 10.74)%、舒低组(60.39 ± 3.48)%、舒高组(76.80 ± 6.96)% 与模型组(48.12 ± 10.17)% 比较改善(均  $P < 0.05$ ); 血浆 SP 含量中成药组(12.89 ± 2.10)ng·L<sup>-1</sup>、莫沙必利组(17.86 ± 3.56)ng·L<sup>-1</sup>、舒低组(8.03 ± 2.51)ng·L<sup>-1</sup>、舒高组(13.79 ± 2.58)ng·L<sup>-1</sup>与模型组(5.32 ± 2.12)ng·L<sup>-1</sup>比较明显增加(均  $P < 0.05$ ), 胃窦部 Cajal 间质细胞结构改善。结论: 功能性消化不良大鼠胃肠运动抑制, 舒胃汤能够提高 SP 水平, 改善胃窦 ICC 细胞结构功能, 促进胃排空, 恢复胃肠道运动功能。

**[关键词]** 胃肠运动; 功能性消化不良; 舒胃汤; Cajal 间质细胞; P 物质

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)06-0206-04

## Influenction of Shuwei Decoction on Substance P and Interstitial Cells of Cajal in Functional Dyspepsia Rat

XU Yin<sup>1</sup>, GUO Xuan<sup>1</sup>, MI Yan-hong<sup>1</sup>, WANG Xiao-juan<sup>2\*</sup>, TANG Song-yun<sup>1</sup>,  
LIU Hong<sup>3</sup>, ZHANG Xin<sup>1</sup>, RAO Wen-juan<sup>1</sup>, LI Yong-jing<sup>1</sup>  
(1. Traditional Chinese Medicine (TCM) University of Hunan, Changsha 410007, China;  
2. The First Affiliated Hospital of TCM University of Hunan, Changsha 410007, China;  
3. Caimao Hospital of Hunan, Changsha 410007, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effects and mechanism of Shuwei decoction on the gastric emptying, substance P (SP) and gastric antrum of interstitial cells of Cajal (ICC) in functional dyspepsia (FD) with stagnation of liver-Qi and deficiency of the spleen. **Method:** The sixty SD rats were randomly divided into 6 groups: Shuwei decoction low dose group, Shuwei decoction high dose group, Muxiang Shunqi pill group, mosapride group, control group and model group, with 10 rats in each group. Shuwei decoction groups were administrated with Shuwei decoction at doses of 7.67 g·kg<sup>-1</sup>, 30.68 g·kg<sup>-1</sup>, and muxiangshunqi pill group was

**[收稿日期]** 20110807(004)

**[基金项目]** 湖南省卫生厅中医药专项基金(2008025);长沙市科技局项目(K1001061-31)

**[第一作者]** 徐寅,在读硕士研究生,主要从事消化病的诊治研究, Tel:13787262655

**[通讯作者]** \* 王小娟,本科,主任医师,硕士生导师,主要从事消化病的诊治研究, E-mail:1047610399@qq.com

given Muxiang Shunqi pill of  $1.65 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , and mosapride group was given mosapride of  $1.37 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ . The rats FD model was made by clamping their tails except the control group. After 3 days, the control and model groups were given distilled water ig ( $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ); the normal group and model group were given physiological saline intragastrically; the treated rats were given corresponding drugs for 14 days. To observe gastric emptying, the content of SP were determined by radiimmunoassay, structure change of interstitial cells of Cajal in gastric antrum was observed by transmission electron microscope. **Result:** The gastric emptying was delayed and the content of SP obviously decreased ( $P < 0.05$ ) in model group. compared with model group, Muxiang Shunqi pill group ( $58.35 \pm 8.71$ )%, mosapride group ( $78.17 \pm 10.74$ )%, Shuwei decoction low dose group ( $60.39 \pm 3.48$ )% and Shuwei decoction high dose group ( $76.80 \pm 6.96$ )% improved gastric emptying ( $P < 0.05$ ); compared with SP level ( $5.32 \pm 2.12$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$  of model group, Muxiang Shunqi pill group ( $12.89 \pm 2.10$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , mosapride group ( $17.86 \pm 3.56$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , Shuwei decoction low dose group ( $8.03 \pm 2.51$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$  and Shuwei decoction high dose group ( $13.79 \pm 2.58$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$  was significantly increased the plasma SP level ( $P < 0.05$ ). The structure change of ICC in gastric antrum improved after treatment. **Conclusion:** The gastrointestinal motility in FD rats was inhibited, Shuwei decoction can regulate the level of SP, improve the structure and function of ICC in gastric antrum, promote the gastric emptying and recovery the function of gastrointestinal motility.

[**Key words**] gastrointestinal motility; functional dyspepsia; Shuwei decoction; interstitial cells of Cajal (ICC); substance P

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是一种常见的慢性非器质性胃肠功能紊乱性疾病。临床表现主要为嗝气、恶心、腹胀、腹痛、腹泻、便秘等, 对患者的生活质量有明显影响, 全球功能性消化不良的患病率大致在  $11.5\% \sim 29.2\%$  [1]。功能性消化不良不会危及生命并且未被证实可以增加死亡率, 但是功能性消化不良的患者相对于一般人群生活质量明显下降, 因此使其成为目前消化领域研究的热点问题 [2]。王小娟教授采用舒胃汤治疗功能性消化不良取得很好的疗效。本文旨在从动物实验学的角度解释舒胃汤的作用机制。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF 级 SD 大鼠 60 只, 雄性, 体重 ( $180 \pm 20$ )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  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ , 湿度  $45\%$  的环境, 自然光照时间 12 h。

**1.2 药物** 舒胃汤(柴胡 10 g, 香附 8 g, 白芍 10 g, 白术 15 g, 元胡索 8 g, 枳实 9 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; 枸橼酸莫沙必利片(成都康弘药业集团股份有限公司); 木香顺气水丸剂(河南百年康鑫药业有限公司)。

**1.3 试剂及仪器** SP 抗体及碘 [ $^{125}\text{I}$ ] P 物质放射免疫分析药盒(北京普尔伟业生物科技有限公司), CDZ-2 型低速自动平衡离心机(北京), JY3002 型电子天平(上海精密科学仪器有限公司), LEICA DM

LB<sub>2</sub> 型双目显微镜(德国 LEICA 公司产), MotiCB<sub>5</sub> 显微摄像系统(麦克奥迪实业集团公司), LKB-III 型超薄切片机(瑞典); H-7500 型透射电镜(日产)。

## 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, 大鼠舒胃汤低剂量为 ( $7.67 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 舒胃汤高剂量为 ( $30.68 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )。中药用蒸馏水煎煮, 水浴蒸发浓缩至  $3.068 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  (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  $0.767 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  (低剂量)。莫沙必利和木香顺气丸按同样的方法计算所需药量, 莫沙必利剂量为  $1.37 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 置乳钵中研磨, 蒸馏水稀释成  $0.137 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  水溶液; 木香顺气丸的大鼠用药量为  $1.65 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 配制成  $0.165 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  水溶液, 备用。

**2.2 动物分组与造模** 采用完全随机设计, 将 60 只大鼠随机分为对照组、模型组、舒胃汤低剂量组(舒低组)和舒胃汤高剂量组(舒高组), 莫沙比利组(西药组), 木香顺气丸药组(中成药组), 每组 10 只。舒低组、舒高组分别给予舒胃汤  $7.67 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $30.68 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 木香顺气丸组予木香顺气丸  $1.65 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、莫沙必利组予莫沙必利  $1.37 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。按照参考文献[4]采用郭氏夹尾制造 FD 模型: 将每组 10 只同笼大鼠, 用长海绵钳夹大鼠尾巴远端 1/3 处, 以不破皮为度, 令其暴怒, 寻衅与其他大鼠撕打, 以

激怒全笼大鼠。每次刺激 30 min, 半小时内连续不断地刺激, 随着打斗的加剧, 大鼠可能被抓伤, 为避免炎症干扰, 可用 0.5% 的碘伏涂擦受伤部位, 以控制感染, 每隔 3 h 刺激 1 次, 每日 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。造模后第 3 天各组给予相应药液 ig (10 mL·kg<sup>-1</sup>), 对照组和模型组每日予以蒸馏水 (10 mL·kg<sup>-1</sup>) 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)<sup>[5]</sup>, 比重 1.1 g·mL<sup>-1</sup>。按 3 mL·kg<sup>-1</sup> 体重 ig<sup>[4]</sup>。40 min 后断头处死, 断头处采血 5 mL 检测 SP 水平, 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。按照下式计算胃排空:

$$\text{胃排空率} = [1 - (\text{胃全重} - \text{胃净重}) / \text{ig 量}] \times 100\%$$

最后取胃窦壁 (距幽门 0.5 cm 的胃壁组织) 全层约 0.5 cm × 0.5 cm 大小一块, 2.5% 戊二醛固定。送检透射电镜下观察 Cajal 间质细胞超微结构。

**2.4 统计处理** 统计分析采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计处理, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示。所有统计检验均采用双侧检验, 符合正态性和方差齐性的资料, 采用 *t* 检验; 不符合正态性和方差齐性的资料, 采用秩和检验。P < 0.05 有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 各组 FD 大鼠胃排空的比较** 模型组大鼠胃排空率较对照组明显减少, 差异有统计学意义 (P < 0.05); 西药组、中成组、舒高组、舒低组大鼠胃排空与模型组相比明显升高 (P < 0.05); 舒高组与中成组比较有升高有显著性差异 (P < 0.05); 舒高组较西药组胃排空率略低, 但差异无统计学意义; 舒低组与中成组组比较略高, 但差异无统计学意义。见表 1。

**3.2 对大鼠血浆 SP 水平的影响** 模型组大鼠血浆 SP 水平较对照组明显降低 (P < 0.05); 西药组、中成组、舒高组大鼠血浆 SP 水平与模型组相比明显升高 (P < 0.05); 舒低组与模型组相比略有升高, 但差异无统计学意义; 舒高组与中成组相比略有升高但差异无统计学意义; 舒高组较西药组下降且差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 1。

**3.3 Cajal 间质细胞电镜下观察** 模型组: 间质细胞呈长梭状、分枝状。胞体的腺上皮萎缩、分枝或间

表 1 舒胃汤给药 14 d 对 FD 大鼠胃排空及血浆 SP 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	胃排空率/%	SP/ng·L <sup>-1</sup>
空白对照	-	89.00 ± 7.59	19.56 ± 5.01
模型对照	-	48.20 ± 10.17 <sup>1)</sup>	5.32 ± 2.12 <sup>1)</sup>
木香顺气丸	1.65	58.35 ± 8.71 <sup>2)</sup>	12.89 ± 2.10 <sup>2)</sup>
莫沙必利	1.37 × 10 <sup>-3</sup>	78.17 ± 10.74 <sup>2)</sup>	17.86 ± 3.56 <sup>2)</sup>
舒胃汤	7.67	60.39 ± 3.48 <sup>2)</sup>	8.03 ± 2.51
	30.68	76.80 ± 6.96 <sup>2,3)</sup>	13.79 ± 2.58 <sup>2,4)</sup>

注: 与空白对照组比较<sup>1)</sup> P < 0.05; 与模型对照组比较<sup>2)</sup> P < 0.05; 与木香顺气丸组相比<sup>3)</sup> P < 0.05; 与莫沙必利组相比<sup>4)</sup> P < 0.05。

质炎细胞浸润。细胞间质水肿, 间质大量胶原纤维增生。线粒体水肿、空泡状。内质网扩张。胞核形状不规则或变小, 异染色质减少。胞浆水肿, 出现较多空泡、脂滴。Cajal 间质细胞与周围胞之间的连接结构也被破坏。对照组: 间质细胞饱满呈长梭形, 腺上皮较正常, 仅部分细胞胞浆水肿, 间质纤维不增生, 细胞间质数目少。胞浆无长的分枝, 少量散在胶原纤维。细胞核完整, 清晰。线粒体完整, 细胞器清晰可见。无水肿, 无脂肪滴。Cajal 间质细胞与 Cajal 间质细胞、与神经纤维以及平滑肌细胞间形成紧密连接。舒高组: 间质细胞较饱满, 部分腺体的腺上皮略萎缩, 间质胶原纤维少量增生, 明显好于模型组。间质细胞的细胞器形态较饱满, 无变形坏死, 胞浆未见明显的水肿, 细胞核形态较清晰、饱满, 未见明显的萎缩。Cajal 间质细胞与周围胞之间的连接结构存在, 较清晰紧密。见图 1。

### 4 讨论

FD 属中医“痞满”、“胃痛”、“腹胀”等范畴。本病病位在胃, 涉及肝脾两脏, 基本病机为肝郁脾虚。治疗宜疏肝理气, 健脾和胃。舒胃汤正是疏肝健脾, 理气和胃为立法, 并结合多年的临床经验组方而成。本方中柴胡辛行苦泄, 性善条达肝气, 疏肝解郁为君药。香附、川楝子、元胡索疏肝理气止痛; 白芍养血柔肝, 养肝体助肝用, 助柴胡疏肝, 令肝气条达无犯胃气; 枳实、旋覆花行气降气和胃; 枳实辛散苦降, 功用破气消痞, 为行中焦之气的要药; 枳实与柴胡配伍一升一降, 功可调畅肠胃气机; 白术健脾和胃, 补脾之虚; 焦神曲消积化滞。全方药物配伍得当, 切中病机, 使肝气得舒, 脾胃运化功能得以恢复, 以治疗 FD 肝胃不和诸症。

目前认为, 上胃肠道动力障碍和感觉异常是 FD

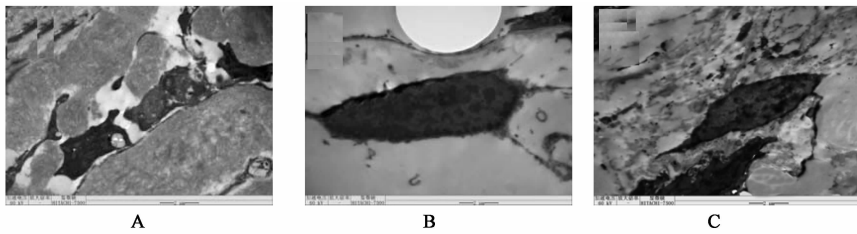
A. 模型组; B. 正常对照组; C. 舒胃汤 20.68 g·kg<sup>-1</sup>组

图1 舒胃汤给药 14 d 对 FD 大鼠胃窦 Cajal 间质细胞结构的影响(透射电镜 ×1 万倍)

的主要病理生理学基础。研究显示 30% ~ 80% 的 FD 患者存在消化道运动障碍<sup>[5]</sup>。国内外均较重视胃肠动力障碍在 FD 发病的作用,表现为胃排空延迟、胃容纳性舒张功能下降、胃电节律失常等。而 Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)对胃肠运动起到重要的调节作用。ICC 是分布在消化道自主神经末梢与平滑肌细胞之间的一类特殊细胞,主要功能是作为胃肠道电活动的起搏点产生慢波,从而控制胃肠道平滑肌收缩,还提供了电活动的传播途径,保证慢波协调性播散。胃肠基本电节律(basic electric rhythm, BER; 或称慢波 slow wave, SW)是平滑肌细胞膜自发、缓慢的节律性去极化波,决定着平滑肌收缩节律,调控着胃肠运动发生的时间、地点、频率和方向,是胃肠机械活动的基础。胃肠运动依赖神经元、ICC 和平滑肌细胞的正常功能。ICC 与胃肠平滑肌细胞间存在缝隙连接,并能够传导肠神经系统至平滑肌的信号,对胃肠运动具有非常重要的调节作用<sup>[6]</sup>。

胃肠激素在调节胃肠运动中也起重要作用<sup>[7]</sup>, SP 是胃肠运动调节中主要的兴奋性神经递质,也是胃肠感觉神经元的主要神经递质,对胃肠道的兴奋作用表现为对胃肠纵行肌和环行肌有双重的收缩效应,包括直接的短时程效应和紧随的由胆碱能神经释放乙酰胆碱引起的长时程效应<sup>[8]</sup>。有研究指出,SP 能神经可能在胃起搏调控胃肌电慢波活动中有一定的作用<sup>[9-10]</sup>。SP 还通过刺激胃肠壁内神经元的去极化,促使快波发放,增强胃肠平滑肌的收缩<sup>[11]</sup>。可见,SP 除对 AchE 神经有兴奋作用外,对胃肠平滑肌的作用是直接的。

从实验中可以看出:模型组大鼠胃窦和血浆 SP 水平与对照对照组比较明显减少( $P < 0.05$ ),光镜下模型组 FD 大鼠胃窦部 ICC 细胞超微结构发生了显著的改变,表明 SP 分泌失调、ICC 细胞超微结构变化都会影响胃的正常功能而导致胃动力障碍,可能是 FD 大鼠胃肠功能紊乱这一动力障碍性疾病的

发病原因。经舒胃汤高剂量治疗后,与模型组相比,其血浆 SP 升高,胃窦 ICC 的结构改善。结果提示;舒胃汤能通过升高血浆 SP,调节 Cajal 间质细胞的形态的改善,从而明显改善 FD 大鼠胃电节律紊乱的状况,恢复上消化道正常功能。

#### [参考文献]

- [1] Sanjiv Mahadeva, Khean-Lee Goh. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective [J]. World J Gastroenterology, 2006, 12(17):2661.
- [2] 张伯,恒姜敏. 功能性消化不良发病机制研究现状 [J]. 中国医师杂志, 2010, 12(1):137.
- [3] 郭海军. 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] 张晓光,胡品津,林金坤,等. 功能性消化不良患者胃感觉运动功能的研究 [J]. 中华消化杂志, 2003, 23(4):227.
- [6] Takayama I, Horiguchi K, Daigo Y, et al. The interstitial cells of Cajal and a gastro enteric pacemaker system [J]. Arch Histol Cytol, 2002, 65(1):1.
- [7] 李冬华,朱飞鹏,李珊珊,等. 肝健脾法调控肠易激综合征动物模型胃肠激素水平的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(7):20.
- [8] Kuramoto H, Oomori Y, Murabayashi H, et al. Localization of neurokinin 1 receptor (NK1R) immunoreactivity in rat esophagus [J]. J Comp Neurol, 2004, 478(1):11.
- [9] 余跃,殷光甫,钱伟,等. P 物质能神经在胃起搏调控胃慢波活动中的作用 [J]. 中华消化杂志, 2007, 27(6):415.
- [10] 李代晓,吕英超,张晓峰. 舒胃方治疗功能性消化不良的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(19):261.
- [11] 胡学军,黄穗平,邓时贵. 健脾理气方对功能性消化不良大鼠胃肠运动功能及胃动素、胃泌素的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8):214.

[责任编辑 聂淑琴]