

复方隔山消颗粒对胃肠运动的影响及其机制

李艳¹, 李文胜^{2*}, 陈骏², 文家萍², 郭莲军³

(1. 湖北省宜昌市夷陵医院, 湖北 宜昌 443100; 2. 湖北省宜昌市夷陵区医疗保险局, 湖北 宜昌 443100;
3. 华中科技大学同济医学院, 武汉 430030)

[摘要] **目的:**探讨复方隔山消颗粒对胃肠运动的影响及其机制。**方法:**将实验动物随机分为正常对照组、模型对照组、西沙必利(小鼠 $0.003\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 大鼠 $0.0015\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 组和高、中、低隔山消颗粒(小鼠: $10, 5, 2.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 大鼠: $5, 2.5, 1.25\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 组。按 $20\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量给药 6 d 后, 用硫酸阿托品抑制小鼠小肠推进运动, 测定各组小鼠的小肠推进率; 以夹尾刺激法制造大鼠功能性消化不良(FD)模型, 按 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量给药 7 d, 测定各组大鼠胃黏膜一氧化氮(NO)含量和血中胃肠激素水平。**结果:**西沙必利组和高、中、低隔山消颗粒组小鼠小肠推进率均显著高于模型对照组, 西沙必利组和高、中、低隔山消颗粒组大鼠胃黏膜 NO 含量均明显低于 FD 模型对照组, 西沙必利组和高、中隔山消颗粒组大鼠血清胃泌素(GAS)和血浆胃动素(MTL)含量均明显高于 FD 模型对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论:**复方隔山消颗粒能促进胃肠运动, 其机制可能与其降低胃黏膜 NO 含量, 提高血清 GAS 和血浆 MTL 水平有关。

[关键词] 复方隔山消颗粒; 胃肠运动; 一氧化氮; 胃泌素; 胃动素

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)21-0196-03

Mechanism and Effect of Compound Geshanxiao Granules on Gastrointestinal Motility

LI Yan¹, LI Wen-sheng^{2*}, CHEN Jun², WEN Jia-ping², GUO Lian-jun³

(1. Yiling Hospital of Yichang City, Yichang 443100, China;

2. Hospitalization Insurance Bureau of Yiling District in Yichang City, Yichang 443100, China;

3. Tongji Medical School of Huazhong Science and Technology University, Wuhan 430030, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss mechanism and effect of Compound Geshanxiao granules on gastrointestinal motility. **Method:** Mouse intestinal propulsive activity was inhibited by atropine to observe the movement of small intestine. The rat functional dyspepsia model was established by clipping tail stimulation. The contents of nitrogen monoxidum(NO) in gastric mucous membrane, the level of rat blood gastrin(GAS) and motilin(MTL) were measured. **Result:** Compound Geshanxiao granules could apparently increase intestinal propulsive activity in mice, and decrease the contents of NO in gastric mucous membrane, meanwhile increase the contents of GAS in serum and MTL in plasma of functional dyspepsia model in rats. **Conclusion:** Compound Geshanxiao granules can improve intestinal propulsive activity, the mechanism may be related to decreasing the contents of NO in gastric mucous membrane and elevating the level of rat GAS in serum and MTL in plasma.

[Key words] Compound Geshanxiao granules; gastrointestinal motility; nitrogen monoxidum; gastrin; motilin

[收稿日期] 20110311(008)

[基金项目] 湖北省重大科学技术成果项目(EK060478)

[第一作者] 李艳, 主管药师, 从事医院药学研究, Tel:0717-7821316, E-mail:1213654311@qq.com

[通讯作者] *李文胜, 副主任药师, 从事中药药理研究, Tel:15071811988, E-mail:ylqjszx@163.com

复方隔山消颗粒由隔山消、黄连、枳实、三七等 11 味中药组成,具有养阴益气、健脾导滞、祛瘀生新之功效。笔者曾研究发现,复方隔山消颗粒对大鼠慢性萎缩性胃炎有较好的治疗作用^[1]。本文进一步观察了复方隔山消颗粒对胃肠运动的影响及其机制,现将结果报告如下。

1 材料

1.1 仪器 SN-682 型放射免疫 γ 计数器(上海核福光电仪器有限公司);DL-8R 冷冻离心机(上海离心机械研究所);日立 7060 型全自动生化分析仪。

1.2 试药 复方隔山消颗粒(宜昌市夷陵医院制剂室制备,批号 20051209,处方组成为隔山消、黄连、枳实、党参、白术、茯苓、三七、白芍、法半夏、甘草、干姜),临用时用蒸馏水配制成高(生药 $0.5 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、中(生药 $0.25 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、低(生药 $0.125 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$)浓度的溶液;硫酸阿托品(安阳九洲药业有限公司生产,批号 0506141);西沙必利(西安杨森制药有限公司生产,批号 20050112),用 0.3% CMC-Na 配制成 $0.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度的混悬液;活性炭(药用),用 10% 阿拉伯胶配制成 5% 炭末混悬液。胃泌素(GAS)、胃动素(MTL)放射免疫试剂盒(北京华英生物技术研究提供);一氧化氮(NO)、蛋白定量试剂盒(南京建成生物工程研究所提供)。

1.3 动物 清洁级昆明种小鼠,体重(20 ± 2)g,雌雄各半;清洁级 SD 大鼠,体重(200 ± 20)g,雄性(均由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供,动物生产许可证号医动字第 19-025 号)。

2 方法

2.1 对小鼠小肠推进运动的影响 取健康小鼠 60 只,随机分为正常对照组、模型对照组、西沙必利组和高、中、低隔山消颗粒组,每组 10 只。各组小鼠均给予普通饲料适应性喂养 3 d 后,高、中、低隔山消颗粒组按 $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重分别 ig 不同浓度的复方隔山消颗粒溶液,西沙必利组 ig 等体积的西沙必利混悬液,模型对照组和正常对照组均 ig 等体积的 0.9% 氯化钠溶液,每日 1 次,连续给药 6 d。末次给药前 24 h,动物禁食不禁水。于末次给药后 1 h,正常对照组小鼠 ip 0.9% 氯化钠溶液 $0.5 \text{ mL}/\text{只}$,其余各组小鼠均 ip 硫酸阿托品 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,立即 ig 炭末混悬液 $0.6 \text{ mL}/\text{只}$ 。20 min 后脱颈椎处死动物,剖开腹腔,立即取出自贲门到直肠末端的肠管,不加牵引,平铺于玻璃板上,测其全长和炭末前沿到贲门

的距离,以炭末在小肠的推进长度占小肠全长的百分比计算其小肠推进率^[2]。

2.2 对大鼠胃黏膜 NO 和血中胃肠激素的影响 取健康 SD 大鼠 60 只,经适应性饲养一周后,同上法分为 6 组,每组 10 只。除正常对照组外,其余各组均采用夹尾刺激法制造功能性消化不良动物模型^[3]。造模 7 d 后,各组同时 ig 药物治疗,每日 1 次,连续 7 d。其中高、中、低隔山消颗粒组按 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 分别 ig 不同浓度的复方隔山消颗粒溶液,西沙必利组 ig 等体积的西沙必利混悬液,模型对照组和正常对照组均 ig 等体积的 0.9% 氯化钠溶液。于末次给药后禁食 12 h,断头取血 4 mL 置于 2 只试管中,每管 2 mL。取 1 管 $2000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min,分离血清于 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 下保存,待测 GAS;在另一试管中预置 10% EDTA-Na $30 \text{ } \mu\text{L}$ 和抑肽酶 $30 \text{ } \mu\text{L}$,充分混匀, $2000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,分离血浆于 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 下保存,待测 MTL。血清 GAS 和血浆 MTL 均采用放射免疫法,由华中科技大学同济医学院附属同济医院核医学室测定。处死动物,立即剖腹,取下整胃以冰冷的 0.9% 氯化钠溶液冲洗干净,刮取适量胃窦部组织黏膜,加入冰冷的 0.9% 氯化钠溶液,在冰水中制成 10% 的组织匀浆。 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上清液,以硝酸还原酶法测定组织匀浆中 NO 含量,采用考马斯亮蓝法测定蛋白含量。

2.3 统计学处理 使用 SAS 6.12 统计软件处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异显著性比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对小鼠小肠推进率的影响 模型对照组小鼠小肠推进率明显低于正常对照组($P < 0.05$),西沙必利组和高、中、低隔山消颗粒组小鼠小肠推进率均显著高于模型对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 复方隔山消颗粒对小鼠小肠推进率的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	小肠推进率/%
正常对照	-	58.12 ± 9.87
模型对照	-	$42.15 \pm 8.34^{1)}$
西沙必利	0.003	$61.23 \pm 12.22^{3)}$
隔山消颗粒	2.5	$55.97 \pm 11.09^{3)}$
	5	$56.12 \pm 12.23^{3)}$
	10	$58.09 \pm 12.40^{3)}$

注:与正常对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型对照组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

3.2 对大鼠胃黏膜 NO 的影响 模型对照组大鼠胃黏膜 NO 含量明显高于正常对照组 ($P < 0.01$),西沙必利组和高、中、低隔山消颗粒组大鼠胃黏膜 NO 含量均明显低于模型对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2。

表 2 复方隔山消颗粒对大鼠胃黏膜 NO 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	NO/ $\mu mol \cdot g^{-1}$
正常对照	-	0.56 ± 0.38
模型对照	-	1.77 ± 0.72 ²⁾
西沙必利	0.001 5	0.64 ± 0.37 ⁴⁾
隔山消颗粒	1.25	1.18 ± 0.56 ³⁾
	2.5	1.15 ± 0.46 ³⁾
	5	0.96 ± 0.35 ⁴⁾

3.3 对大鼠血清 GAS 和血浆 MTL 的影响 模型对照组大鼠血清 GAS 和血浆 MTL 均明显低于正常对照组 ($P < 0.05$),西沙必利组和高、中隔山消颗粒组大鼠血清 GAS 和血浆 MTL 均明显高于模型对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 3。

表 3 复方隔山消颗粒对大鼠血清 GAS 和血浆 MTL 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$) $ng \cdot L^{-1}$

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	GAS	MTL
正常对照	-	48.42 ± 16.72	53.47 ± 12.19
模型对照	-	34.49 ± 10.87 ¹⁾	40.92 ± 11.67 ¹⁾
西沙必利	0.001 5	45.09 ± 10.73 ³⁾	55.78 ± 10.63 ³⁾
隔山消颗粒	1.25	36.25 ± 7.44	57.97 ± 12.18 ³⁾
	2.5	44.76 ± 5.95 ³⁾	53.46 ± 7.02 ³⁾
	5	50.31 ± 8.24 ⁴⁾	60.80 ± 22.44 ³⁾

4 讨论

复方隔山消颗粒的组方是在传统《兰室秘藏》枳实消痞丸的基础上,自拟并经临床验证的经验方。方中隔山消甘苦微温,能养阴补虚、健脾导滞、和胃消胀,故为君药。辅以党参、茯苓、白术、白芍益气养阴、健脾养血,法半夏、枳实祛痰化食、行气消积,三七活血化瘀,黄连清胃热,干姜减其苦寒之性,甘草调和诸药,共奏养阴益气、健脾导滞、祛瘀生新之功效。

胃肠运动功能是受体液调节和神经调节的复杂生理过程,其中肠神经系统的兴奋性和抑制性神经

元控制着胃肠道的协调运动。抑制性神经元释放的主要递质为 NO,引起胃肠平滑肌的松弛作用。通过观察胃排空障碍患者胃壁内的 NO 能神经含量,发现胃排空障碍组 NO 能神经元明显增多,提示 NO 产量增多,抑制胃蠕动,从而产生胃动力障碍^[4]。GAS 是分布于胃肠道的重要激素,能促进胃肠黏膜生长和胃肠道的分泌,促进胃肠运动,使胃、肠、胆囊的收缩作用加强,还能增加胃肠黏膜细胞的分裂^[5]。MTL 是影响胃肠运动的重要因素。其机制是增加细胞内三磷酸肌醇含量,导致细胞内 Ca^{2+} 浓度增加,引起胃和小肠产生消化间期移行性复合运动波 III 相,从而诱发胃肠规律性和周期性的收缩运动^[6]。MTL 分泌不足可能导致胃肠平滑肌松弛,胃张力及蠕动减弱,胃排空时间延长,小肠运动减弱,胆囊浓缩及收缩功能障碍等。

本实验结果表明,大鼠造模后胃黏膜 NO 含量明显增高,血清 GAS 和血浆 MTL 含量明显减少,并不同程度地出现进食减少、体重减轻、腹部腹胀等症状。经过复方隔山消颗粒治疗后,大鼠胃黏膜 NO 含量和胃肠激素水平逐渐恢复正常,功能性消化不良体征逐渐消失,而模型对照组大多数未恢复。提示复方隔山消颗粒可能是通过降低胃黏膜 NO 含量,提高血清 GAS 和血浆 MTL 水平,从而促进胃肠运动,改善胃肠功能,发挥健脾消食作用的。

[参考文献]

- [1] 李文胜,屈亚莉,屈克义,等. 复方隔山消颗粒对大鼠慢性萎缩性胃炎的治疗作用[J]. 中国中西医结合消化杂志,2006,14(6):363.
- [2] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,1991:1136.
- [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] 余跃,侯晓华,茹立强,等. 非溃疡性消化不良患者胃窦壁内 NO 和 VIP 能神经与胃排空关系的影响[J]. 中华消化杂志,1998,18(5):291.
- [5] 姚永莉,张万岱,宋于刚. 脾虚证与胃肠激素关系的研究[J]. 新消化病学杂志,1997,5(11):728.
- [6] 潘秀珍,蔡立勉. 胃肠激素研究的现状[J]. 世界华人消化杂志,1999(6):464.

[责任编辑 聂淑琴]