

## 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

胡学军, 黄穗平\*, 邓时贵

(广东省中医院, 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510120)

**[摘要]** 目的: 研究健脾理气方对功能性消化不良(FD)大鼠胃肠运动功能及胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)的影响, 探讨该方调节胃肠动力的机制。方法: 72 只 SPF 级 Wistar 大鼠共分为 6 组, 分别为正常组、模型组(空白组)、健脾理气方低、中、高剂量组及莫沙比利组, 每组 12 只; 健脾理气方高、中、低剂量组分别为 80, 48, 16 g·kg<sup>-1</sup>; 莫沙比利组予莫沙比利 0.005 g·kg<sup>-1</sup>; 空白对照组及模型组以等体积生理盐水 ig, 每天给药 1 次, 从造模后第 7 天开始用药, 持续给药 14 d。观察健脾理气方对 FD 大鼠胃肠运动功能及 MTL, GAS 的影响。结果: 健脾理气方各剂量组均可不同程度地降低模型大鼠胃酚红残留率, 升高模型大鼠小肠推进率( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 且高剂量组与莫沙比利组作用无显著性差异; 与正常组相比, 模型组大鼠血浆中 MTL 及 GAS 的含量明显降低, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ); 不同剂量的健脾理气方均能不同程度增高大鼠血浆中 MTL、GAS 含量, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ); 健脾理气方高剂量组与莫沙比利比较, 差异无显著性意义。结论: 健脾理气方可以改善脾虚气滞型 FD 大鼠的胃排空功能、促进小肠推进功能、提高血清胃动素及胃泌素水平等作用, 这可能是其治疗 FD 的作用机制之一。

**[关键词]** 健脾理气方; 功能性消化不良; 胃动素; 胃泌素

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)08-0214-04

**[收稿日期]** 20101103(009)

**[第一作者]** 胡学军, 医学博士, 副研究员, 从事消化系统疾病的中医药辨治及医政管理, Tel: 020-81499866, E-mail: xuejunh70@163.com

**[通讯作者]** \* 黄穗平, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 从事消化系统疾病的中医药辨治, Tel: 020-87351238-63422, E-mail: doctorhsp@medmail.com.cn

本实验结果提示, 金刚酒可使皮质激素所致类肾虚证小鼠的体重增加、自发活动及耐低温疲劳能力增强, 并明显减轻去势雄性大鼠附性器官萎缩程度, 使小鼠肾虚症状得到明显改善。表明该药具有减轻多种肾虚证候、增强动物机体功能和抗应激作用, 同时说明温肾壮阳药对肾虚型性功能障碍的治疗主要与其所具有的类雄激素样作用有关。

由于中药具有成分复杂, 作用靶点多的特点, 开展金刚酒更深微的作用机制研究, 如检测血浆 cAMP/cGMP 含量、下丘脑-垂体-肾上腺轴功能、血清性激素含量变化等相关指标, 可有助于进一步解释金刚酒的温肾壮阳作用机制。

### [参考文献]

- [1] 徐叔云, 卞如濂, 陈修, 等. 药理实验方法学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 1535.
- [2] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 982.
- [3] 陈小野. 实用中医证候动物模型[M]. 北京: 北京医科大学 中国协和医科大学联合出版社, 1993: 100.
- [4] 陈小野. 脾虚和肾虚动物模型的研究思路[J]. 中国医药学报, 1988, 3(1): 64.
- [5] 杜标炎. 肾虚造模及补肾中药对大鼠免疫功能的影响[J]. 广州中医药大学学报, 1996, 13(1): 37.

[责任编辑 聂淑琴]

## Effect of Decoction of Invigorating Spleen and Regulating Qi on Gastrointestinal Motility, Motilin and Gastrin in Rats with Functional Dyspepsia

HU Xue-jun, HUANG Sui-ping\*, DENG Shi-gui

(Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, the Second Medical School of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

[ **Abstract** ] **Objective:** To study the effect of the decoction of invigorating spleen and regulating Qi (DISRQ) on gastrointestinal motility, motilin (MTL), gastrin (GAS) in rats with functional dyspepsia (FD), exploring the mechanism of the DISRQ for adjusting gastrointestinal dynamics. **Method:** Seventy-two Wistar rats of SPF class were randomly divided into six groups i. e. normal group, model group, low dose of DISRQ group, middle dose of DISRQ group, high dose of DISRQ group and cispride group ( $n = 12$  each, male and female in half). The normal group and model group were given physiological saline intragastrically; while DISRQ groups were administrated with DISRQ at doses of 80, 48, 16  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  respectively, and cisapride group was given cisapride of 0.005  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ . Investigation started from 7 days after modeling and continued for 14 successive days. Gastrointestinal Motility, MTL and GAS in each group were observed. **Result:** Different doses of DISRQ could improve the function of gastric emptying and promote intestinal propulsion of FD rats in different extent ( $P < 0.05$  or  $0.01$ ), and the effect of the high dosage showed no significant difference with those in the positive control group (cispride). Compared with those in normal group, the level of plasma MTL and GAS in the model group were remarkably decreased ( $P < 0.05$ ). Different doses of DISRQ could increase the content of MTL and GAS in different extent ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference between high dose group of DISRQ and the cisapride group. **Conclusion:** The therapeutic effect of DISRQ in experimental FD rats might result from improving gastric emptying, promoting the small bowel peristalsis, enhancing the level of plasma MTL and GAS.

[ **Key words** ] decoction of invigorating spleen and regulating Qi; functional dyspepsia; motilin; gastrin

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是临床常见的一种功能性胃肠疾病, 其发病呈逐年上升的趋势, 我国广东城镇居民的问卷调查显示消化不良的患病率为 19.8%<sup>[1]</sup>。我们用健脾理气方治疗脾虚气滞型功能性消化不良也获得良好疗效, 为了探讨其作用机制, 我们研究了该方对功能性消化不良大鼠胃肠运动功能及胃动素 (MTL)、胃泌素 (GAS) 的影响。

### 1 材料

**1.1 动物** 健康成年 8 周龄 SPF 级 Wistar 大鼠共 72 只, 体重为  $(200 \pm 20)$  g, 雌雄各半, 由广东省医学实验动物中心提供, 动物合格证号 0056796, 动物实验设施使用许可证 SYXK(粤)2008-0094。采用架式笼养喂养, 每天自食足量颗粒饲料。实验动物观察为开放式, 温度、照明、噪音、换气等条件控制在规定范围内, 每天定时清洁动物房。

**1.2 药物及试剂** 健脾理气方: 处方中药材饮片均

为康美药业股份有限公司产品, 并鉴定为正品, 由广东省中医药科学院药理室采用现代工艺加工制备。枸橼酸莫沙比利片剂, 由江苏豪森药业股份有限公司生产 (批号 09082651), 使用前用生理盐水配成  $0.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。大鼠胃泌素 (GAS) 及胃动素 (MTL) 酶联免疫分析试剂盒 Cusabio Biotech Co., Ltd 产品, 由广州威佳生物科技有限公司提供。

**1.3 仪器设备** 酶标仪, 南京华东电子集团医疗装备有限责任公司; UV-7504 分光光度计, 上海欣茂仪器有限公司。

### 2 方法

**2.1 大鼠分组** 先随机抽取 12 只大鼠作为正常组, 雌雄各半, 不予造模。剩余 60 只予造模后, 随机分为 5 组: 模型组、健脾理气方低、中、高剂量组及莫沙比利组, 每组 12 只, 雌雄各半。

**2.2 造模方法** 按照参考文献[2]采用郭氏适度夹尾制造 FD 模型: 将每组 4 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** 依据体表面积法<sup>[3]</sup>,健脾理气方高、中、低剂量组分别为 80,48,16 g·kg<sup>-1</sup>;莫沙比利组予莫沙比利 0.005 g·kg<sup>-1</sup>;空白对照组及模型组以等体积生理盐水 ig,每天给药 1 次,从造模后第 7 天开始用药,持续给药 14 d。

#### 2.4 指标检测

**2.4.1 胃排空及小肠推进速度的测定**<sup>[4]</sup> 各组大鼠造模成功并未次给药前禁食 12 h,给药后 2 h,每只大鼠用 0.04% 酚红溶液(含 10% 明胶)2 mL ig,20 min 麻醉后抽取大鼠腹主动脉血液 4 mL,1 min 内接着处死动物,同时取出胃及小肠。将小肠平铺于白纸上,以酚红在小肠中的移行距离与小肠全长的百分比乘以 100% 作为小肠推进百分率来评价小肠推进速度。胃置于 5.0 g·L<sup>-1</sup> NaOH 溶液 30 mL 中,沿胃大弯剪开,充分清洗胃内容物,取洗液 5 mL 离心(3 000 r·min<sup>-1</sup>,10 min),吸上清液用分光光度计于 560 nm 波长处比色。测其吸光度(A),以胃酚红残留率(胃酚红残留率 =  $A_{\text{胃酚红}}/A_{\text{基酚红}} \times 100\%$ )评价胃排空速度。

**2.4.2 MTL 及 GAS 的测定** 各组大鼠采集外周静脉血 2 mL,置于预先加入 10% EDTA-K<sub>2</sub> 30 μL、抑肽酶 1 000 U 的抗凝采血管中,混匀后立即在 4 ℃ 下,以 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min,分离血浆于 -70 ℃ 超低温冰箱保存,为避免血浆中冷凝蛋白的干扰,测定时复融血浆,再次于 4 ℃ 以 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min,采集上清液测定。采用酶联免疫分析法(ELISA),按照试剂盒说明的各项步骤进行检测。根据酶标仪检测得到样品的吸光值(A,检测波长为 450 nm),利用标准曲线的二次方程式计算得出待检样品中 MTL 及 GAS 的浓度(ng·L<sup>-1</sup>)。

**2.5 统计学处理** 应用 SPSS 17.0 软件统计包建立数据库,计量资料数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析及两两比较, $P < 0.05$  有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 FD 造模后大鼠的一般表现** 造模时通过夹大鼠尾根部,可见引发大鼠间相互撕打,打斗后大鼠前

肢离地抬高,竖立对峙,并发出“呼呼”的怒叫,半小时内始终保持暴怒状态。造模动物自造模后第 2 天出现进食量、饮水量减少;第 3 天起出现烦躁、易怒,排泄物臭秽,第 5 天反应迟钝,第 6 天打斗减弱,第 7 天进食量明显减少,毛发变暗、枯黄、不顺,并有紧张,焦虑,与所需的 FD 模型相符。与正常组大鼠相比,造模 7 d 后各组大鼠的体重均明显减轻,进食量明显下降。

**3.2 各组大鼠胃黏膜形态** 各组大鼠均取 2 张胃窦黏膜组织病理切片做 HE 染色,在光学显微镜下观察胃窦黏膜形态改变。观察结果显示:各组大鼠胃窦黏膜均未见糜烂、化生、萎缩、不典型增生、炎症细胞渗出等病理改变,仅模型组大鼠胃窦黏膜可见轻度炎症。

**3.3 健脾理气方对 FD 大鼠胃排空及小肠移动速度的影响** 由表 1 可见,健脾理气方各剂量组均可不同程度地降低模型大鼠胃酚红残留率( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),且高剂量组与莫沙比利组作用无显著性差异。健脾理气方各剂量组均可不同程度地升高模型大鼠小肠推进率( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),且高剂量组与莫沙比利组作用无显著性差异。

表 1 健脾理气方对 FD 大鼠胃排空小肠推进速度的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	胃酚红 残留率/%	小肠 推进率/%
正常	12	-	29.68 ± 9.84 <sup>2)</sup>	62.60 ± 5.46 <sup>2)</sup>
模型	12	-	59.95 ± 9.44	51.55 ± 5.95
健脾理气方	11	16	49.17 ± 7.20 <sup>1)</sup>	55.40 ± 5.50 <sup>1)</sup>
	12	48	39.52 ± 6.51 <sup>2)</sup>	58.11 ± 4.56 <sup>2)</sup>
	11	80	29.88 ± 6.90 <sup>2)</sup>	60.44 ± 4.98 <sup>2)</sup>
莫沙比利	12	0.005	30.02 ± 7.52 <sup>2)</sup>	61.10 ± 6.23 <sup>2)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 2 同)。

**3.4 健脾理气方对 FD 大鼠血清胃动素(MTL)及血清胃泌素(GAS)的影响** 由表 2 可见,健脾理气方各剂量组均可不同程度地增加模型大鼠血清中 MTL,GAS 的含量( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),且高剂量组与莫沙比利组作用无显著性差异。

### 4 讨论

FD 属于中医学“痞满”、“胃脘痛”等范畴。导师黄穗平教授通过大量的临床实践认为 FD 病程长、病情缠绵,多在脾胃虚弱的基础上发生,为素体脾胃虚弱、饮食失常、劳累过度、内伤七情等损伤脾胃,脾虚气弱,运化无力,郁而不行,最终中焦气机紊

表2 健脾理气方对FD大鼠血清MTL及GAS的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	MTL /ng·L <sup>-1</sup>	GAS /ng·L <sup>-1</sup>
正常对照	12	-	281.74 ± 8.09 <sup>2)</sup>	183.32 ± 10.57 <sup>2)</sup>
模型	12	-	195.34 ± 8.94	139.50 ± 7.22
健脾理气方	11	16	204.91 ± 9.18 <sup>1)</sup>	149.74 ± 11.17 <sup>1)</sup>
	12	48	243.48 ± 14.09 <sup>2)</sup>	160.41 ± 5.67 <sup>2)</sup>
	11	80	278.28 ± 10.31 <sup>2)</sup>	180.04 ± 5.69 <sup>2)</sup>
莫沙比利	12	0.005	280.40 ± 14.17 <sup>2)</sup>	184.99 ± 6.70 <sup>2)</sup>

乱,脾胃升降失常,胃失和降,受纳不畅,出现脾虚气滞型FD。从虚实辨证看,虚多于实,每实而兼虚,虚证贯穿于全过程。脾虚气滞为基本病机,脾胃虚弱是本,气滞为标,虚中夹实。治宜补虚固本,标本同治,以健脾益气,理气消胀,和胃止痛为基本治法,方用健脾理气方。

胃肠动力是消化系统的重要生理功能。国内外均较重视胃动力障碍在FD发病中的作用,表现为胃排空延迟,胃窦动力低下,胃窦幽门十二指肠协调运动障碍、胃容纳性舒张功能下降、胃电节律失常等。研究表明FD患者餐后胃窦运动功能的减弱导致了患者胃排空的延迟<sup>[5]</sup>。促胃肠动力中药在FD的临床治疗中取得了较好的疗效,有人提出了“胃肠动力中药”这一概念<sup>[6]</sup>。健脾理气方中木香、砂仁、枳实、白术对胃排空及肠道传输均有明显增加的促进作用<sup>[7]</sup>。

胃肠激素在调节胃肠运动中起重要作用,胃动素、胃泌素是重要的胃肠道内分泌激素,能引起胃电节律加快,并诱发峰电位的产生,从而增强胃窦的收缩,促进胃的排空<sup>[8]</sup>。

脾虚证动物模型的研究已有30余年,而近几年又开展了FD的动物模型研究。目前国内应用较多的为郭海军的适度夹尾刺激动物模型<sup>[2]</sup>,我们的实验结果也发现:从造模大鼠的一般表现、胃窦黏膜组

织HE染色的结果以及造模大鼠体重变化及进食量的变化情况,可以证明较好地复制出FD动物模型。但功能性消化不良的病机关键是脾胃虚弱为本,病程较长,而此FD动物模型的造模时间相对较短,如何复制出更加合适的病证结合动物模型也是今后中医界研究的难点和重点。

本实验结果显示模型组大鼠血浆中MTL,GAS的含量比正常对照组明显降低;健脾理气方不同剂量组能不同程度地提高大鼠血浆中MTL,GAS含量,其药理作用呈量效关系;健脾理气方高剂量组与莫沙必利比较,差异没有显著性意义。

综上所述,健脾理气方可以改善脾虚气滞型FD大鼠的胃排空功能、促进小肠推进功能、提高血清胃动素及胃泌素水平等作用,这可能是其治疗FD的作用机制之一。

#### [参考文献]

- [1] 平丽,李瑜元,聂玉强,等.体检人群中功能性胃肠病的患病情况调查[J].中华消化杂志,2002,22(3):190.
- [2] 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,2000,9(3):141.
- [3] 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.
- [4] 张国梁,丰广宁,陶永,等.消化复宁汤对肝郁脾虚大鼠胃泌素、胃动素和胃肠运动功能的影响[J].安徽中医学院学报,2009,28(3):35.
- [5] 金震东,邹多武,许国铭.非溃疡性消化不良的超声胃动力学研究[J].中华消化杂志,1992,17:70.
- [6] 赵根生.试论消化动力中药[J].陕西中医函授,1997(4):18.
- [7] 朱金照,冷恩仁,陈东风,等.15味中药促胃肠动力作用的筛选研究[J].第三军医大学学报,2000,22(5):436.
- [8] 周吕,柯美云.胃肠动力学[M].北京:科学出版社,1999:29.

[责任编辑 聂淑琴]