

旋覆代赭汤对胃动力低下大鼠血液及组织中胃动素, 胃泌素及血管活性肠肽含量的影响

税典奎*, 谢胜

(广西柳州市中医院, 广西 柳州 545001)

[摘要] 目的:观察旋覆代赭汤对胃动力低下大鼠血液及胃窦组织中胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)及血管活性肠肽(VIP)含量的影响。方法:将70只大鼠随机分为正常组和模型组,正常组10只,模型组60只。模型组每只大鼠按 $10\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重的甘草煎剂ig后,随机分为模型3d组、模型7d组、旋覆代赭汤低、中、高剂量组及吗丁啉组。吗丁啉组予 $2.7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的吗丁啉混悬液ig,中药低、中、高各剂量组分别予 $3.69, 7.38, 14.76\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的旋覆代赭汤ig,共给药5d。采用放免法观测各组大鼠血液及胃窦组织中MTL, GAS, VIP的含量。结果:旋覆代赭汤各剂量组与模型组7d组比较,可增加血液及组织中MTL含量($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),中、高剂量组比吗丁啉组的作用更明显;可使大鼠血液中GAS含量上升($P < 0.01$),中、高剂量组与吗丁啉组的作用相当;可降低血液及组织中VIP含量($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),高剂量组对血液中及各剂量组对组织中VIP含量的影响与吗丁啉相当。结论:旋覆代赭汤可通过调节脑肠肽在血液及组织中的含量达到促胃动力的作用。

[关键词] 胃动力低下;脑肠肽;胃动素;胃泌素;血管活性肠肽;旋覆代赭汤

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0161-04

Effect of Xuanfu Daizhe Decoction on Motilin, Gastrin and Vasoactive Intestinal Peptide in Blood and Tissue in Rats with Low Gastric Motility

SHUI Dian-kui*, XIE Sheng

(Traditional Chinese Medicine Hospital in Liuzhou City of Guangxi Province, Liuzhou 545001, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect for Xuanfu Daizhe Decoction (XFDZD) on motilin (MTL), gastrin (GAS) and vasoactive intestinal peptide (VIP) content in blood and tissue in rats with low gastric motility. **Method:** Seventy Wistar rats were divided into normal group (10 rats) and model group (60 rats) at random. Each rat of model group was irritated stomach with liquorice decoction ($10\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$). After stomach irritation, model group were divided into model group of 3 days, model group of 7 days, low, medium, high dosage groups of XFDZD, and the group of domperidone. The stomach with low gastric motility was irritated with domperidone, and the treatment groups were treated with XFDZD at different doses. Then the content of MTL, GAS, VIP in blood and gastric antrum was tested with radioimmunoprecipitation. **Result:** Liquorice decoction could make rat model of low gastric motility. XFDZD could make MTL, GAS content increase in rat's blood and organization, at the same time make VIP content reduce, compared with model groups, there were all significance difference ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** XFDZD could treat disease of gastrointestinal dysmotility by regulating brain-gut peptides content in rat's blood or gastric antrum.

[Key words] low gastric motility; brain-gut peptide; motilin; gastrin; vasoactive intestinal peptide; Xuanfu Daizhe Decoction (XFDZD)

[收稿日期] 20101222(010)

[基金项目] 湖北省卫生厅课题(200415)

[通讯作者] * 税典奎, 副教授, 从事中西医结合消化临床研究, Tel:0772-2309492

胃肠动力障碍可导致胃食管反流病、胃轻瘫、功能性消化不良(FD)、胆汁反流性胃炎及习惯性便秘等诸多疾病^[1],其共同病理变化为胃排空延迟和小肠推进减慢。现代社会,因竞争加剧,生活节奏加快,人们精神愈加紧张,可导致迷走神经的兴奋性增强,使胃肠动力障碍性疾病的发生呈上升趋势。中医药在防治胃肠动力障碍性疾病方面取得了可靠的疗效^[2-3]。但有关中医药促胃肠动力作用具体机制的研究,多从胃肠电、形态学等的改变阐明其对胃肠动力的影响着手,研究还不够深入。本实验通过观察旋覆代赭汤对胃动力低下大鼠血液及胃窦组织中胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)及血管活性肠肽(VIP)含量的影响,初步揭示该方促胃动力作用的药理机制。

1 材料

1.1 药物及试剂 旋覆代赭汤:由湖北省中医院提供。药物组成:旋覆花(包煎)9 g,代赭石 30 g,党参 6 g,炙甘草 6 g,生姜 10 g,法半夏 9 g,大枣 12 g。吗丁啉:西安扬森制药有限公司生产,批号 031226。GAS 放射免疫分析药盒,北京北方生物技术研究所提供,批号 040601。MTL, VIP 放射免疫分析药盒和抑肽酶,北京海军放免技术中心提供,批号 040515。

1.2 仪器 FD-1 冷冻抽干机(44C2-A 型,北京博医康技术公司),旋片真空泵(2XZ-2 型,浙江黄岩求精仪器厂),多管放射免疫计数器(DFM-96 型,合肥众成机电技术公司)。

1.3 动物 健康 Wistar 大鼠 70 只,SPF 级,雌雄各半,体重(200 ± 20)g,购自同济医学院实验动物中心,试验动物合格证号 TJLA-2004-271。

2 方法

2.1 药物的制备

2.1.1 甘草煎剂的制备 将一定量甘草通过两次煎煮合并滤液后,置 4 ℃ 冰箱沉降过夜,次日用 8 层纱布过滤,浓缩成含生药为 1.0 g·mL⁻¹ 的甘草煎剂,冷藏备用。

2.1.2 旋覆代赭汤的制备 将诸药用冷水浸泡 1 h,先煎代赭石,用大火煮沸 10 min 后加入其他各药,共煎煮 10 min 后,最后加入旋覆花,再煮沸 10 min,过滤。残渣再煎 20~30 min 后过滤,合并两次滤液置 4 ℃ 冰箱中沉降过夜,用 8 层纱布过滤,将滤液浓缩制成含生药分别为 0.369, 0.738, 1.476 g·mL⁻¹ 的药液,置 4 ℃ 冰箱贮存备用。按 100 g 体重

大鼠 1 mL ig。

2.1.3 吗丁啉混悬液的制备方法 将 4 粒(10 mg/粒)吗丁啉用研钵研细,用蒸馏水配制成 0.27 g·L⁻¹ 的混悬液,置 4 ℃ 冰箱中贮存备用。

2.2 动物 将正常组 10 只大鼠按雌雄分两笼饲养,模型组 60 只大鼠按雌雄分 12 笼饲养,每笼 5 只。

2.3 动物分组 将健康 Wistar 大鼠 70 只随机分为正常组和模型组,正常组 10 只,模型组 60 只,雌雄各半。造模 3 d 后,再将模型组随机分为模型 3 d 组、模型 7 d 组、旋覆代赭汤低、中、高剂量组、吗丁啉组,每组 10 只,雌雄各半。经统计学处理,各组体重无显著性差异。

2.4 模型制备 各组大鼠适应性喂养 3 d 后,正常组和模型组分别给予等体积的生理盐水和甘草煎剂(10 g·kg⁻¹)ig。从第 4 天开始,除正常组及模型 3 d 组外其余各组继续以相同剂量的甘草煎剂于上午 8:00 ig,直至第 7 天造模结束。

2.5 给药方法 从第 3 天开始,于下午 4:00 正常组及模型 7 d 组用等体积的生理盐水 ig,吗丁啉组于 0.27 g·L⁻¹ 的吗丁啉混悬液按 10 mL·kg⁻¹ig(大鼠用量按人与大鼠的体表面积比换算),中药低、中、高各剂量组(3.69, 7.38, 14.76 g·kg⁻¹)分别予 0.369, 0.738, 1.476 g·mL⁻¹ 的旋覆代赭汤 10 mL·kg⁻¹ig,共给药 5 d。

2.6 标本采集与处理

2.6.1 血清及血浆标本的采集 模型 3 d 组在第 3 天 ig 1 h 后,其余各组在第 7 天 ig 1 h 后,每只大鼠从颈动脉插管取血 7~10 mL:一份标本 2 mL,静置 2 h 后,在 4 ℃ 条件下 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,分离血清,用于 GAS 的检测;余下标本注入 4 ℃ 预冷的试管内,在 4 ℃ 条件下,1 500 r·min⁻¹ 离心 15 min,分离血浆分装于 2 个一次性塑料管中。其中一份 1 mL 血浆用于 MTL 的检测。在另一份 1 mL 血浆中加入 4 ℃ 预冷丙酮 2 mL 混匀,低温下离心 1 500 × g, 15 min。将上清液倒入西林瓶中,并将西林瓶置于风扇下吹掉剩余丙酮,所余液体用冷冻抽干机抽干,抽干后的标本用于 VIP 的检测。

2.6.2 组织标本的采集与提取 取血结束后,处死大鼠并剖腹,取 1 cm 长的胃窦组织,于 1 mL 100 ℃ 的生理盐水中煮沸 3 min,加 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸 0.5 mL 于匀浆器中制成匀浆,于 4 ℃ 条件下放置

1~2 h,再用 0.1 mol·L⁻¹的 NaOH 0.5 mL 中和,在 4 ℃条件下,3 000 r·min⁻¹离心 30 min,取上清液待测。

2.7 测定方法 按说明书方法在每个测定管中依次加入不同稀释浓度的对照品、待测样品及抗体,4 ℃温育 24~48 h,加入¹²⁵I 标记的相应抗原,继续 4 ℃温育 24~48 h 后,每管加免疫沉淀剂 0.5~0.6 mL,充分混匀,室温放置 20 min 后,4 ℃ 3 500 r·min⁻¹×20 min 离心,吸弃上清液,测定各沉淀管的放射性计数,并按各试剂盒的计算方法求出相应的待测血浆样本值和待测组织样本值。

2.8 统计学处理 用 SPSS 16.0 软件处理统计资料,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料采用 *t* 检验,*P* < 0.05 有统计学意义。

3 结果

3.1 血液及组织中 MTL 含量的变化 由表 1 可见,一定剂量的甘草煎剂可使大鼠血液及组织中的 MTL 含量降低,而旋覆代赭汤各剂量组可明显增加血液及组织中的 MTL 含量,且旋覆代赭汤中、高剂量组比吗丁啉组的作用更明显。

表 1 旋覆代赭汤对大鼠血液及组织中 MTL 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	MTL/μg·L ⁻¹	
		血液	组织
正常	-	54.01 ± 7.11	78.95 ± 9.27
模型 3 d	-	43.52 ± 6.56	66.38 ± 10.99
模型 7 d	-	45.90 ± 7.36	70.04 ± 7.67
旋覆代赭汤	3.69	58.09 ± 9.28 ²⁾	76.16 ± 9.31 ¹⁾
	7.38	67.13 ± 10.97 ^{2,3)}	88.89 ± 12.29 ^{2,3)}
	14.76	70.50 ± 10.67 ^{2,4)}	88.42 ± 9.37 ^{2,3)}
吗丁啉	0.002 7	57.95 ± 8.26 ²⁾	78.51 ± 7.52 ²⁾

注:与模型 7 d 组比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01;与吗丁啉组比较³⁾ *P* < 0.05, ⁴⁾ *P* < 0.01(表 2~3 同)。

3.2 血液及组织中 GAS 含量的变化 由表 2 可见,旋覆代赭汤各剂量组可使大鼠血液中 GAS 含量有所上升,但不能恢复或接近正常水平,其中旋覆代赭汤中、高剂量组的作用与吗丁啉组的作用相当。旋覆代赭汤高剂量组可使大鼠组织中 GAS 含量上升并达到或接近正常水平。

3.3 血液及组织中 VIP 含量的变化 由表 3 可见,一定剂量的甘草煎剂可使大鼠血液及组织中的 VIP 含量升高。除低剂量组对血液中的 VIP 含量无明显影响外,其余各组均能降低血液及组织中的 VIP 含

表 2 旋覆代赭汤对大鼠血液及组织中 GAS 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	给药剂量 /g·kg ⁻¹	GAS/ng·L ⁻¹	
		血液	组织
正常	-	86.38 ± 10.95	23.72 ± 8.46
模型 3 d	-	11.04 ± 7.49	14.86 ± 3.89
模型 7 d	-	8.74 ± 5.87	16.16 ± 5.77
旋覆代赭汤	3.69	21.34 ± 11.94 ²⁾	16.37 ± 3.80
	7.38	31.86 ± 14.75 ²⁾	16.63 ± 6.22
	14.76	32.41 ± 12.36 ²⁾	19.97 ± 4.52
吗丁啉	0.002 7	34.12 ± 14.18	16.26 ± 5.04

量。且高剂量组对血液中 VIP 含量的影响及各剂量组对组织中 VIP 含量的影响与吗丁啉相当。

表 3 旋覆代赭汤对大鼠血液及组织中 VIP 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	给药剂量 /g·kg ⁻¹	VIP/ng·L ⁻¹	
		血液	组织
正常	-	55.86 ± 10.09	56.90 ± 6.34
模型 3 d	-	81.20 ± 14.91	65.20 ± 5.72
模型 7 d	-	79.25 ± 9.65	63.19 ± 4.60
旋覆代赭汤	3.69	74.41 ± 9.42	57.93 ± 6.52
	7.38	67.91 ± 7.94 ¹⁾	51.70 ± 8.18 ²⁾
	14.76	60.36 ± 9.74 ²⁾	50.77 ± 5.08 ²⁾
吗丁啉	0.002 7	60.06 ± 7.72	51.93 ± 7.28

4 讨论

胃肠动力障碍属于中医学“吐酸”、“嘈杂”、“胃缓”、“痞满”、“呃逆”等范畴。病位在脾胃,脾胃气机升降失常是其主因。旋覆代赭汤为治疗痞证的代表方之一,方中旋覆花具有消痰下气散结之功;代赭石则质重降逆;半夏、生姜和胃降逆,祛痰化饮;人参、炙甘草、大枣甘温补中,益气扶正。方中既有降逆之属和胃,又有补益之品健脾升清,升降同用,共奏化痰降逆,调补脾胃之功。

脑肠肽是在中枢神经系统和胃肠道双重分布的调节肽^[4]。在生理情况下,它通过中枢神经系统及胃肠平滑肌细胞调节胃肠的运动。根据其对于胃肠平滑肌细胞的直接收缩或舒张效应不同,可分为兴奋性脑肠肽和抑制性脑肠肽两类,前者常见的有 MTL, GAS 及 P 物质等,这些肽作用于胃肠平滑肌细胞可使其收缩;后者以 VIP,生长抑素及促胰液素等多

见,它们能使胃肠平滑肌细胞产生舒张效应。因此,血液及组织中脑肠肽含量的异常与胃肠动力障碍的发生密切相关。

MTL 对消化道移行性收缩起重要作用。研究报道,FD 患者胃排空延长、收缩减弱或Ⅲ期收缩缺乏均与 MTL 分泌下降有关^[5]。现已明确,脾虚证大鼠血浆和近段空肠组织 MTL 的含量明显下降,而四君子汤可提高脾虚模型大鼠血液及上段小肠下降的 MTL 水平,进而增强胃肠腔的“清扫力”。在探讨以代赭石、甘草为主药的升降汤对胃肠蠕动的作用及对胃肠激素的影响的实验研究中发现,该方可促进正常小鼠的胃肠蠕动并提高小肠组织中的 MTL 水平。而两方中的人参、代赭石、甘草均为旋覆代赭汤的药物组成。因此,旋覆代赭汤促胃动力的作用机制之一可能是通过增加胃动力低下大鼠血液和局部胃组织中 MTL 的含量而达到的。

GAS 主要由胃窦及十二指肠黏膜开放型 G 细胞分泌,属于兴奋胃肠运动的脑肠肽,在中枢神经系统作为神经调质,在外周作为激素调节着胃的运动功能。GAS 作为消化期激素之一,可破坏自发和 MTL 诱发的 MMC Ⅲ相活动,使空腹样胃肠运动转变成食后样运动。于强等^[6]观察了旋覆代赭汤对酸性反流性食管炎模型大鼠血清 GAS 水平的影响,发现该方能够提高血清 GAS 水平。

VIP 广泛分布于中枢、外周神经系统和胃肠道肌间、黏膜下神经丛。它可影响消化道内分泌、外分泌腺的功能和胃肠道平滑肌的运动^[7],也可引起大鼠单个胃肠平滑肌细胞舒张。

本实验结果提示,一定剂量的甘草煎剂可以使部分兴奋性脑肠肽在大鼠血液及组织中的含量降低,又可使部分抑制性脑肠肽在血液及组织中的含量升高,这与我们反复多次的前期实验结果一致^[8-9]。说明甘草煎剂可以通过影响大鼠血液及组织中的脑肠肽含量来抑制胃肠的运动功能,证明用甘草煎剂复制胃动力低下大鼠模型是可行的,将为胃肠动力障碍性疾病提供一种新的胃动力低下实验动物模型。

旋覆代赭汤可以增加胃动力低下大鼠血液及组织中的 MTL、GAS 的含量,同时又可以降低血液及组织中 VIP 的含量,从而增强了胃动力低下大鼠的胃蠕动功能,说明该方可以通过调节血液及组织中脑肠肽的含量来达到促胃动力的目的。从实验结果可以看出,旋覆代赭汤中、高剂量组升高血液及组织中的 MTL 含量的作用要强于吗叮啉;而旋覆代赭汤除了高剂量组可以升高组织中 GAS 含量外,其余各组虽能增加血液及组织中 GAS 含量,但均不能接近或达到正常水平。因此从本实验可以初步认为,该方促胃动力的作用机制可能是通过升高血液及组织中 MTL 含量、增加组织中 GAS 含量、降低血液及组织中 VIP 含量而实现的。

[参考文献]

- [1] 胡建英. 胃肠动力障碍性疾病发病机制及其药物研究概况[J]. 海峡药学, 2008, 20(11): 110.
- [2] 卫永琪. 中药治疗胃肠动力障碍的实验研究概况[J]. 中国药房, 2006, 17(9): 708.
- [3] 陈平虎, 邱枫, 李玲. 中药治疗胃肠动力障碍的现状与展望[J]. 新疆中医药, 2006, 24(5): 102.
- [4] 李振海, 易受乡. 脑肠肽与针刺镇痛关系的研究进展[J]. 中医药导报, 2008, 14(5): 113.
- [5] Ozaki K, Yogo K, Sudo H, et al. Effects of mitemeinal (GM-611), an acid-resistant nonpeptide motilin receptor agonist oil the gastrointestinal contractile activity in conscious dogs[J]. Pharmacology, 2007, 79(4): 223.
- [6] 于强, 袁红霞, 郭世铎. 旋覆代赭汤对酸性反流性食管炎模型大鼠血清胃泌素水平的影响[J]. 天津中医药, 2003, 1: 45.
- [7] 沈骏, 诸琦, 袁耀宗, 等. 肠易激综合征患者血浆脑肠肽水平[J]. 胃肠病学, 2005, 10(5): 290.
- [8] 税典奎, 邱明义. 甘草煎剂建立胃动力低下大鼠模型的机制[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2007, 15(6): 388.
- [9] 税典奎, 谢胜. 旋覆代赭汤对胃动力低下大鼠 5-羟色胺前体和脱羧细胞的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2010, 18(5): 312.

[责任编辑 聂淑琴]