

# 和胃消痞胶囊对胃肠动力的影响及机理探讨

夏立营<sup>1\*</sup>, 刘维佳<sup>1</sup>, 王朝阳<sup>2</sup>, 葛文津<sup>1</sup>, 李明喜<sup>1</sup>, 李瑞午<sup>3</sup>

(1. 中国中医科学院西苑医院中医药保健研究中心, 北京 100091;

2. 北京中医药大学针灸学院, 北京 100029; 3. 中国中医科学院针灸研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 目的: 研究和胃消痞胶囊对胃肠动力的影响。方法: 采用小鼠酚红胃排空法, 小肠碳末推进法观察药物对胃肠动力的作用; 测大鼠胃电图观察药物对胃电节律的影响; 以辅酶 II 黄递酶组化染色法及消化道铺片技术观察药物对大鼠胃及上段小肠纵肌层一氧化氮(NO)合成的作用。结果: 和胃消痞胶囊各剂量组均能明显增加小鼠酚红胃排空率; 中、低剂量组可明显增强小鼠小肠推进功能; 中剂量组可使正常大鼠正常慢波节律百分比增多, 主功率增加; 高剂量增加胃底 NO 合成, 小剂量使胃底 NO 合成减少, 对胃底容受性舒张功能有双向调节作用; 高、中剂量可减少上段小肠 NO 合成。结论: 和胃消痞胶囊有促进胃肠动力的作用, 其作用机理与调整胃电节律, 影响胃肠 NO 合成有关。

**[关键词]** 和胃消痞胶囊; 胃肠动力; 胃电图; 一氧化氮合酶

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2008)07-0057-03

和胃消痞胶囊由四逆散和枳术丸加味组成, 其汤剂临床用于治疗动力障碍性功能性消化不良取得较好疗效, 为方便服用, 将其制成成药。本文对其主要药效进行实验研究, 以为临床应用提供实验依据。

## 1 材料

**1.1 动物** ICR 小鼠, 体重(20±2.0) g, 雌雄各半, 北京市实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(京)2002-0003。Wistar 大鼠, 体重(180~200) g 雌雄各半。中国医学科学院实验动物研究所提供, 合格证: SCXK11-00-0006。

**1.2 药物** 和胃消痞胶囊(柴胡、枳壳、生白术、白芍、炙甘草等), 中国中医科学院中药研究所提供, 批号 20011217, 生药 2.54 g·g<sup>-1</sup> 药粉; 吗丁啉, 西安杨森制药有限公司生产。

**1.3 仪器** UV-240 紫外分光光度计(日本岛津), PC Polygraf HR 高分辨多道胃肠功能测定仪(原瑞典 CTD-SYNECTIC 公司), BHEC-100 生物医学分析系统(北辰集团)。

## 2 方法及结果

统计方法: 所有数据均用 Stata 6.0 软件统计, 计

数资料采用单因素方差分析。

**2.1 和胃消痞胶囊对小鼠胃排空的影响** ICR 小鼠, 随机分为 5 组, 每组 12 只。正常对照组: 给蒸馏水, 阳性药对照组: 吗丁啉 3.9 mg·kg<sup>-1</sup>, 和胃消痞胶囊 0.76 g·kg<sup>-1</sup>、0.38 g·kg<sup>-1</sup>、0.19 g·kg<sup>-1</sup>。小鼠喂药 7 d 后, 禁食 12 h, 实验前 5 h 再喂药 1 次, ig 0.1% 酚红, 0.4 mL·只<sup>-1</sup>, 10 min 后脱颈椎处死, 立即取胃, 置于 0.1 mol·L<sup>-1</sup> NaOH 溶液 40 mL 中, 剪碎混匀, 静置 1 h, 取上清液 5 mL, 加入 20% 三氯乙酸 0.5 mL, 离心 15 min (3 000 r·min<sup>-1</sup>), 取上清液 1 mL, 加入 0.5 mol·L<sup>-1</sup> NaOH 4 mL 显色, 置 UV-240 紫外分光光度计 560 nm 处比色, 记录光密度, 另取 10 只小鼠, 灌酚红后, 立即处死取胃, 测量胃内酚红量, 方法同上, 以此为零点对照组。胃排空率(%) = (1 - 试验组光密度/零点对照组光密度) × 100%。

与对照组比, 和胃消痞胶囊高、中、低剂量均有增加小鼠酚红胃排空的作用( $P < 0.05 \sim 0.001$ )。结果见表 1。

**2.2 对小鼠小肠推进运动的影响** 取小鼠 60 只, 分组及给药方法同前。喂药 7 d 后, 禁食 12 h, 实验前 5 h 再喂药 1 次, ig 含 10% 阿拉伯明胶碳素墨水 0.2 mL·只<sup>-1</sup>, 20 min 后将小鼠处死, 立即剖腹取出胃肠, 平铺于玻璃板上, 测量炭末头端在肠管内的移动距离和小肠全长(自幽门至回盲部), 按下式计算推进百分率。小肠推进率(%) = 炭末前端与幽门

[收稿日期] 2007-12-28

[通讯作者] \* 夏立营, Tel: (010) 62875599 转 6180; E-mail: xly1970@sina.com

的距离/小肠全长  $\times 100\%$ 。

与对照组比,和胃消痞胶囊中,低剂量均有促进小鼠小肠推进运动的作用( $P < 0.05 \sim 0.01$ )。结果见表 2。

表 1 和胃消痞胶囊对小鼠胃排空的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	酚红胃排空率(%)
正常对照组	—	41.37 $\pm$ 21.81
吗丁啉组	0.003 9	74.78 $\pm$ 10.24 <sup>3)</sup>
和胃消痞组	0.19	68.24 $\pm$ 20.45 <sup>1)</sup>
	0.38	78.83 $\pm$ 11.62 <sup>3)</sup>
	0.76	65.13 $\pm$ 15.87 <sup>2)</sup>

注:与正常对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.001$ (下同)

2.3 对大鼠胃电图的影响 取大鼠 50 只随机分为 5 组,每组 10 只。正常对照组:喂蒸馏水,吗丁啉

表 3 和胃消痞胶囊对大鼠胃电图的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	正常慢波百分比(%)		主功率( $\mu\text{V}$ )	
		前	后	前	后
正常对照组	—	45.40 $\pm$ 28.54	46.18 $\pm$ 30.81	171.14 $\pm$ 147.41	151.96 $\pm$ 122.77
吗丁啉组	0.003 5	43.72 $\pm$ 27.30	54.37 $\pm$ 28.32	218.63 $\pm$ 168.09	264.20 $\pm$ 210.98
和胃消痞组	0.13	42.19 $\pm$ 27.44	50.33 $\pm$ 15.01	277.44 $\pm$ 255.58	329.48 $\pm$ 324.83
	0.26	44.17 $\pm$ 23.01	57.77 $\pm$ 22.75 <sup>1)</sup>	259.56 $\pm$ 235.20	413.20 $\pm$ 374.95 <sup>1)</sup>
	0.52	43.70 $\pm$ 16.70	54.68 $\pm$ 15.73	237.43 $\pm$ 211.65	322.89 $\pm$ 242.70

2.4 对大鼠胃肠肌间神经丛一氧化氮(NO)合酶的影响 将 24 只 Wistar 大鼠随机分为 6 组,每组 4 只。和胃消痞胶囊高,中,低剂量组剂吗丁啉组剂量同 2.3,模型组及正常对照组喂蒸馏水。正常对照组正常进食饮水,其余 5 组采用不规则喂养(隔日禁食)方法<sup>[1]</sup>制作大鼠胃肠功能紊乱模型,从造模开始即喂药,1 mL  $\cdot$  100 g<sup>-1</sup>,模型组喂相同体积蒸馏水。1 月后,以 1% 戊巴比妥钠腹腔麻醉,0.8 mL  $\cdot$  100 g<sup>-1</sup>。生理盐水、4% 多聚甲醛、10% 蔗糖顺序心脏灌流。分别剪下胃、上段小肠,浸于 20% 蔗糖溶液过夜。用眼科镊轻轻剥离胃窦、胃底部及上段小肠纵肌层, PBS 液冲洗 3 次,移入由 0.01 mol  $\cdot$  L<sup>-1</sup> PBST 配制的新鲜孵育液中(0.2 g  $\cdot$  L<sup>-1</sup> NADPH-II, 0.1 g  $\cdot$  L<sup>-1</sup> NBT, 0.5% Triton X-100), 37  $^{\circ}\text{C}$  下孵育 2.5 h, 0.01 mol  $\cdot$  LPB 冲洗,贴片,晾干,100% 酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,光镜观察照相。神经元着色深浅用图象分析技术,在 BHEC-100 生物学分析仪上测定单个神经元的灰度值。灰度值可反映一氧化氮合酶(NOS)阳性神经元染色深浅,灰度值越高,染色越

表 2 和胃消痞胶囊对小鼠小肠推进运动的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	小肠推进(%)
正常对照组	—	56.46 $\pm$ 8.15
吗丁啉组	0.003 9	71.72 $\pm$ 11.17 <sup>1)</sup>
和胃消痞组	0.19	74.02 $\pm$ 9.60 <sup>2)</sup>
	0.38	71.95 $\pm$ 10.25 <sup>1)</sup>
	0.76	70.00 $\pm$ 13.75

组(3.5 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>),和胃消痞胶囊 0.52, 0.26, 0.13 g  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>,每日 ig 1 次,共 10 d。大鼠腹部脱毛,禁食 8 h 后,1% 戊巴比妥钠 0.8 mL  $\cdot$  100 g<sup>-1</sup> 腹腔麻醉,95% 酒精脱脂,将电极贴于胃体表投影处,接好导线,监测 10 min。给药前后各测 1 次胃电图。

与对照组比,和胃消痞胶囊中剂量可使大鼠胃电正常慢波百分比增多,主功率增加( $P < 0.05$ )。结果见表 3。

浅,NOS 含量越低,NO 合成越少。计数 30 个神经元。

与模型组比,和胃消痞胶囊大剂量使胃底 NOS 阳性神经元灰度值降低( $P < 0.05$ ),而吗丁啉却使其增高( $P < 0.01$ );和胃消痞胶囊中剂量可增加大鼠上段小肠肌间神经丛 NOS 阳性神经元灰度值( $P < 0.01$ )。结果见表 4。

表 4 和胃消痞胶囊对大鼠胃肠肌间神经丛 NOS 阳性神经元灰度值( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	剂量( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	灰度值		
		胃窦	胃底	上段小肠
正常对照组	—	104.33 $\pm$ 15.11	94.47 $\pm$ 17.33	69.37 $\pm$ 6.63
模型对照组	—	97.20 $\pm$ 19.85	83.37 $\pm$ 18.25	69.10 $\pm$ 8.69
吗丁啉组	0.003 5	94.73 $\pm$ 27.08	106.50 $\pm$ 20.17 <sup>2)</sup>	75.60 $\pm$ 17.70
和胃消痞组	0.19	99.33 $\pm$ 15.69	95.90 $\pm$ 20.85	69.07 $\pm$ 12.58
	0.38	105.33 $\pm$ 22.49	83.73 $\pm$ 11.45	77.87 $\pm$ 10.97 <sup>2)</sup>
	0.76	102.37 $\pm$ 15.84	71.93 $\pm$ 18.10 <sup>1)</sup>	73.93 $\pm$ 13.99

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

### 3 讨论

正常胃电节律是正常胃功能的基础<sup>[2]</sup>, 胃电图能够反映胃的收缩活动。本实验研究发现, 和胃消痞胶囊可使正常大鼠正常慢波节律百分比增多, 主功率增加, 说明和胃消痞胶囊有调整胃电节律的作用。

一氧化氮(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。胃底基础张力、食物进入胃后引起近端胃扩张和增加胃容量的生理性反射是通过 NO 来调节的<sup>[3]</sup>, 有报道胃的容受性舒张的最终介质为神经释放的 NO<sup>[4]</sup>。NO 也可引起空肠环形平滑肌细胞膜的超极化和抑制空肠的运动。肠蠕动的生理性下行性抑制作用也是通过 NO 来调节的。和胃消痞胶囊高剂量增加胃底 NO 合成, 低剂量使胃底 NO 合成减少, 对胃底容受性舒张功能有双向调节作用; 高, 中剂量可

减少上段小肠 NO 合成, 增强小肠蠕动功能。影响胃肠 NO 合成可能是其调节胃运动功能的作用机理之一。

#### [参考文献]

- [ 1 ] 张 勇, 王振华. 大鼠胃电节律失常模型的建立[J]. 世界华人消化杂志, 1998, 6(7): 612.
- [ 2 ] 林主坤, 胡品津, 李初俊, 等. 功能性消化不良胃电图与胃窦部动力[J]. 中华消化杂志, 2002, 22(5): 315-316.
- [ 3 ] 李 霓, 李 伟. 一氧化氮与消化系统疾病关系的研究进展[J]. 临床消化病学杂志, 1995, 7(3): 120-123.
- [ 4 ] Desai KM, Sessa WC, Vane JR. Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodate food or fluid[J]. Nature, 1991, 351: 477-479.