

# 济川煎对老龄大鼠胃肠蠕动的影 响及相关机制研究

车彦忠<sup>1\*</sup>, 陈洪宝<sup>1</sup>, 安立凤<sup>2</sup>, 常 丽<sup>1</sup>, 樊小勇<sup>1</sup>

(1. 河南仲景药业股份有限公司, 河南 郑州 450001; 2. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040)

[摘要] 目的: 评价济川煎对老龄大鼠胃肠蠕动的影 响, 并探讨其相关机制。方法: 用小肠碳末推进试验观察济川煎对大鼠胃肠蠕动的影 响; 用放射免疫分析法检测大鼠小肠组织胃动素(MTL) P 物质(SP) 和生长抑素(SS) 的水平。结果: 3.2, 4.5 g·kg<sup>-1</sup> 济川煎组大鼠小肠碳末推进率明显高于老龄组( $P < 0.05$ , 和  $P < 0.01$ ); 3.2, 4.5 g·kg<sup>-1</sup> 济川煎组大鼠小肠组织中 MTL 含量明显高于老龄组( $P < 0.05$ ); 1.6, 3.2 g·kg<sup>-1</sup> 济川煎组大鼠小肠组织中 SP 含量明显高于老龄组( $P < 0.01$ ); 1.6, 3.2, 4.5 g·kg<sup>-1</sup> 济川煎组大鼠小肠组织中 SS 含量明显低于老龄组( $P < 0.05$ , 和  $P < 0.01$ )。结论: 济川煎能增强老龄大鼠的胃肠蠕动功能, 其机制可能与促进肠道胃动素 P 物质的释放, 降低肠道生长抑素水平有关。

[关键词] 济川煎; 老龄大鼠; 胃动素; P 物质; 生长抑素

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)11-0044-03

## Effect and Relevant Mechanism of Jichuanjian on Gastrointestinal Peristalsis in Senile Rat

CHE Yan-zhong<sup>1\*</sup>, CHEN Hong-bao<sup>1</sup>, AN Li-feng<sup>2</sup>, CHANG Li<sup>1</sup>, FAN Xiao-yong<sup>1</sup>

(1. Henan Zhongjing Pharmaceutical Stock Co., Ltd, Zhengzhou 450001, China;

2. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Jichuanjian on gastrointestinal peristalsis of senile rats and study relevant mechanism. **Methods:** The effect of Jichuanjian on gastrointestinal peristalsis of senile rats was observed by small intestine charcoal powder propelling test. The levels of motilin, substance P and somatostatin in small intestine of rats were determined by radioimmunoassay. **Results:** Different dosage of Jichuanjian can improve gastrointestinal peristalsis of senile rats and increase the levels of motilin, substance P, with reduce the content of somatostatin in small intestine of senile rats significantly. **Conclusions:** Jichuanjian can enhance the function of gastrointestinal peristalsis of senile rats by a mechanism of promoting secretion of motilin, substance P and lowering the level of somatostatin in intestine.

[Key words] Jichuanjian; senile rat; motilin; substance P; somatostatin

济川煎由当归、牛膝、肉苁蓉、泽泻、升麻、枳壳 6 味中药组成,《景岳全书》指出:“凡病涉虚损而大便秘结下通,则硝、黄攻击等剂不可用。若势有不得通者,宜此主之,此用通于补之剂也。”现代临床常用济川煎治疗功能性便秘,偏于肾虚精亏患者,临床症状除了排便时间延长,便干、排便困难外,还出现

倦怠、乏力、腹胀、腰膝酸软、形寒肢冷、舌淡苔白等肾精不足之证。

现代对济川煎的研究偏于临床观察及治疗它病的探讨<sup>[1,2]</sup>。本实验旨在研究济川煎对胃肠蠕动的影 响,并检测了小肠组织胃动素、P 物质和生长抑素的水平以探讨济川煎治疗肾虚精亏型便秘的相关作用机制。

### 1 材料

1.1 药品及制备 实验所需的中药饮片由黑龙江中医药大学第二附院提供。将中药饮片当归、牛膝、

[收稿日期] 2007-01-30

[通讯作者] \* 车彦忠, Tel: (0371) 67986757; E-mail: chengwerche@163.com

肉苁蓉、泽泻、升麻、枳壳 6 味中药按济川煎方中药量 5:2:3:2:1:1 的比例称重、混匀后,加 14 倍量水常规煎煮 2 次,每次 1 h,合并两次滤液,浓缩至 150% 浓度,冰箱储存备用。

**1.2 试剂** P 物质(SP)放射免疫分析试剂盒、生长抑素(SS)放射免疫分析试剂盒由北京海科公司提供,批号 ZH5806;胃动素(MTL)放射免疫分析试剂盒由解放军总医院科技开发中心放免所提供,批号 J00411。其他试剂为国产分析纯。

**1.3 动物** 老龄雄性 SD 大鼠(淘汰种鼠)40 只,体重 540 g~580 g;雄性健康 SD 大鼠 10 只,体重 160 g~200 g;均由黑龙江中医药大学实验动物中心提供。合格证号 SYXD(黑)2005 0023。

**1.4 仪器** SN688 型放射免疫计数器,上海核福光电仪器有限公司;LT1200 型组织匀浆机,上海仪器设备厂;LD-10001 型电子天平,沈阳龙腾电子称量仪器有限公司;CS501 型超级恒温器,重庆试验设备厂;DL-8R 冷冻离心机,上海市离心机械研究所。

## 2 方法

**2.1 对大鼠小肠碳末推进运动的影响** 参照文献方法<sup>[3,4]</sup>进行。取体重(160~200)g,雄性健康 SD 大鼠 10 只,作为青龄对照组;取体重(540~580)g 雄性 SD 老龄大鼠 40 只,随机分为 4 组:老龄组、济川煎高、中、低剂量组,每组 10 只。济川煎各组分别以 1.6, 3.2, 4.5 g·kg<sup>-1</sup> 给予 150% 浓度的济川煎煎剂;青龄对照组,老龄组分别给予等量蒸馏水。按上述分组每天 ig 给药 1 次,连续 30 d。末次给药前禁食 12 h(可自由饮水)。末次给药后 30 min 各组均按 15 mL·kg<sup>-1</sup> 体重的剂量给予含 5% 的活性碳粉(上海海诺公司)和含 10% 的阿拉伯树胶(上海琦达公司)的混悬液。20 min 后颈椎脱臼处死动物,立即剖开腹腔分离肠系膜,剪取上端自幽门、下端至回盲部的肠管,轻轻将小肠拉成直线,测量小肠总长度和碳末推进长度,计算碳末推进率:碳末推进率(%) = [碳末推进长度(cm)/小肠总长度(cm)] × 100%。

**2.2 对大鼠小肠组织 MTL, SP 和 SS 含量的影响** 同一批大鼠。末次给药 1 h 后颈椎脱臼处死大鼠,参考文献方法<sup>[5]</sup>处理小肠组织:在十二指肠与空肠交接处下 0.5 cm 处取 1 cm 长的上段空肠组织。

测量肠组织胃动素含量样品处理:取大小约 100 mg 的上段空肠组织块,立即加入 0.2 mol·L<sup>-1</sup> 冰醋酸 1 mL,煮沸 10 min,匀浆加入磷酸盐缓冲液

1 mL,离心 20 min (3 500 r·min<sup>-1</sup>)。取上清液于 -20 °C 下保存。

测量肠组织 P 物质、生长抑素含量样品处理:取大小约 100 mg 的上段空肠组织块,于煮沸的生理盐水(1 mL)中煮沸 3 min,冷却后加入 1 mol·L<sup>-1</sup> 冰醋酸 0.5 mL 于匀浆器中制成匀浆,再用 1 mol·L<sup>-1</sup> 氢氧化钠溶液 0.5 mL 中和,离心 30 min (3 000 r·min<sup>-1</sup>),取上清液于 -20 °C 保存。

采用放射免疫分析法按照试剂盒说明的操作程序检测小肠组织的 MTL, SP 和 SS 的水平。

**2.3 统计学方法** 各组实验数据用( $\bar{x} \pm s$ )表示,使用 SPSS10.0 统计软件对数据进行统计,组间差异采用单因素方差分析。

## 3 结果

**3.1 对大鼠小肠碳末推进运动的影响** 老龄组大鼠小肠碳末推进率明显低于青龄对照组( $P < 0.01$ ),说明老龄组大鼠胃肠功能下降肠蠕动减慢;3.2, 4.5 g·kg<sup>-1</sup> 济川煎组大鼠小肠碳末推进率明显高于老龄组( $P < 0.05$ , 和  $P < 0.01$ ), 1.6 g·kg<sup>-1</sup> 济川煎组老龄大鼠小肠碳末推进率有增加趋势,结果见表 1。

表 1 济川煎对大鼠小肠组织 MTL, SP 和 SS 含量及小肠碳末推进运动的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	碳末推进率 (%)	MTL (ng·g <sup>-1</sup> )	SP (ng·g <sup>-1</sup> )	SS (ng·g <sup>-1</sup> )
青龄对照组	—	55.2 ± 4.3 <sup>2)</sup>	30.2 ± 3.4 <sup>2)</sup>	29.2 ± 5.4 <sup>2)</sup>	33.1 ± 4.3 <sup>2)</sup>
老龄组	—	47.7 ± 3.5	21.1 ± 4.2	19.9 ± 4.6	40.6 ± 3.5
济川煎组	4.5	57.4 ± 6.8 <sup>2)</sup>	26.1 ± 4.7 <sup>1)</sup>	27.5 ± 11.9	31.6 ± 4.7 <sup>2)</sup>
	3.2	53.8 ± 4.4 <sup>1)</sup>	25.8 ± 5.2 <sup>1)</sup>	25.0 ± 4.1 <sup>2)</sup>	35.8 ± 3.3 <sup>1)</sup>
	1.6	54.1 ± 13.9	24.9 ± 7.7	27.0 ± 5.3 <sup>2)</sup>	34.0 ± 3.9 <sup>1)</sup>

注:与老龄组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$

**3.2 对大鼠小肠组织 MTL, SP 和 SS 含量的影响** 老龄组大鼠小肠组织中 MTL, SP 含量显著降低, SS 含量显著升高,与青龄对照组比较差异有显著性( $P < 0.01$ )。给药 30 d 后,3.2, 4.5 g·kg<sup>-1</sup> 济川煎组大鼠小肠组织中 MTL 含量明显高于老龄组( $P < 0.05$ ), 1.6 g·kg<sup>-1</sup> 济川煎组有增高趋势;1.6, 3.2 g·kg<sup>-1</sup> 济川煎组大鼠小肠组织中 SP 含量明显高于老龄组( $P < 0.01$ ), 4.5 g·kg<sup>-1</sup> 济川煎组有明显增高趋势;1.6, 3.2, 4.5 g·kg<sup>-1</sup> 济川煎组大鼠小肠组织中 SS 含量明显低于老龄组( $P < 0.05$ , 和  $P < 0.01$ );济川煎各组与青龄对照组比较,MTL, SP, SS 和碳末推进率均无显著差异( $P > 0.05$ ),结果见表 1。

## 4 讨论

MTL 是 70 年代初从猪小肠粘膜中提取分离出来的由 22 个氨基酸组成的多肽, 后来研究发现在大多数哺乳动物的胃肠道存在释放 MTL 的细胞, 分泌 MTL 细胞主要分布在小肠上段, 主要作用是刺激胃肠道运动。研究发现, 在消化间期 MTL 呈周期性释放, 通过作用于肠道神经系统中的胃动素神经元, 触发胃肠道消化间期移行性复合运动(MMC) II 相的发生, 引起胃强烈收缩和小肠明显的分节运动, MMC III 相强力收缩波以  $(5\sim 10)\text{ cm}\cdot\text{min}^{-1}$  的速度向小肠远端扩布, 其通过胃肠道时, 可将胃肠内容物, 包括上次进食后遗留的残渣、脱落的细胞碎片和细菌等清除干净, 起着“清道夫”的作用<sup>[6]</sup>。因此 MTL 通过触发 MMC II 相的发生, 在胃肠运动的调节机制中发挥重要作用。

SP 是胃肠内在神经系统肌间神经丛调节胃肠运动的主要兴奋性神经递质, 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<sup>[7]</sup>。SP 作为一种重要的胃肠肽, 广泛地分布于肠神经系统和整个胃肠道, 既可以激素形式, 亦可作为神经递质参与胃肠运动的调控。

SS 广泛分布于胃肠道内, 对胃肠功能起着普遍的抑制作用。其机制主要有两条途径, 一是通过抑制性 G 蛋白抑制腺苷酸环化酶活性, 降低胞内 cAMP 浓度, 从而抑制平滑肌运动; 二是通过抑制胆碱能神经递质的释放发挥对胃肠道的抑制作用。

本实验研究表明, 老龄组大鼠小肠碳末推进率明显低于青龄对照组, 差异呈显著性 ( $P < 0.01$ ), 说明老龄组大鼠胃肠功能下降, 肠蠕动减慢; 济川煎各组大鼠小肠碳末推进率均显著高于老龄组; 济川煎各组老龄大鼠小肠组织中胃动素、P 物质含量显著

升高, 小肠组织中生长抑素含量显著降低, 与老龄组比较均有显著性差异; 济川煎各组与青龄对照组比较, 胃动素、P 物质、生长抑素和炭末推进率均无显著差异 ( $P > 0.05$ ); 济川煎各组间比较, 亦未呈现明显的量效依赖关系。上述变化可能是由于给药后, 济川煎显著提高了老龄大鼠小肠组织 MTL 和 SP 的含量, 使其恢复到正常水平, 从而改善了老龄大鼠胃肠运动的功能; 降低了 SS 水平, 从而削弱了生长抑素对老龄大鼠胃肠运动的抑制作用。在以上因素的作用下, 老龄大鼠胃肠道蠕动增强、频率加快, 使小肠炭末推进率显著提高。

综上所述, 济川煎可能通过调节老龄大鼠胃肠道胃动素、P 物质和生长抑素的释放, 再通过神经和体液因素改善老龄大鼠胃肠的运动功能。此项研究为济川煎的临床应用提供了部分药理学依据。

## [参考文献]

- [1] 秦应娟. 济川煎临床新用举隅[J]. 浙江中医杂志, 2004, 26(3): 23-24.
- [2] 廖韩鹏. 济川煎新用[J]. 新中医, 2002, 16(2): 36-37.
- [3] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 331-323.
- [4] 苗明三. 实验动物和动物实验技术[M]. 中国中医药出版社, 1997. 195-241.
- [5] 孙维峰. 升降汤对小鼠胃肠蠕动及胃肠激素的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2002, 21(1): 45-74.
- [6] 姚泰. 生理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 188-905.
- [7] Wheatley Im, Hut son JM, Chow CW, *et al.* Effect of motilin on gastric emptying in patients with diabete gastroparesis[J]. Gastroenterology, 1992, 102(1): 91.