

易激胶囊治疗肠易激综合征实验研究

黎祥胜*, 谷 鸣, 陈红琳, 甘 明, 朱永长
(湖北省中医药研究院, 湖北 武汉 430074)

[摘要] 目的: 研究易激胶囊对豚鼠离体肠平滑肌收缩活动的影响及其对实验性腹泻小鼠的止泻作用。方法: 取禁食 24 h 的豚鼠回肠段, 离体孵育下观察易激胶囊引起的平滑肌张力变化。小鼠灌胃给予易激胶囊 3.55, 7.10, 14.20 g·kg⁻¹, 连续 10 d, 观察碳末推进百分率; 于末次给药后 1 h, 各组小鼠灌胃番泻叶混悬液, 观察小鼠的腹泻率、稀便率。结果: 易激胶囊可剂量依赖性地使豚鼠回肠平滑肌自律性收缩幅度下降, 并可对抗 BaCl₂ 所致的回肠收缩, 使回肠收缩变规律, 可抑制小鼠在体肠运动。可使实验性腹泻小鼠湿粪数显著减少。结论: 易激胶囊可抑制回肠平滑肌的自律性收缩, 也可对抗 BaCl₂ 引起的回肠平滑肌张力增加。对实验性小鼠腹泻具有较强的抗腹泻作用。

[关键词] 易激胶囊; 肠易激综合征; 肠平滑肌; 收缩; 腹泻

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2007)03-0059-03

易激胶囊由白术、白芍、陈皮、防风等组成, 具有补脾柔肝, 祛湿止泻的功效。临床用于痛泻, 证见肠鸣腹痛, 大便溏泄(肠易激综合征腹泻型)。为研究易激胶囊的药理作用机制, 为临床应用提供依据, 进行了易激胶囊对离体正常肠肌及对 BaCl₂ 引起的肠肌痉挛的影响及对在体肠肌运动的影响, 采用番泻叶所致小鼠腹泻模型研究了药物的止泻作用, 并采用化学刺激法观察了药物的镇痛作用。现报告如下:

1 实验材料

1.1 药物 易激胶囊组成: 白术、白芍、陈皮、防风, 以上药物比例为 3: 2: 1: 1, 取处方量的药材(白芍除外), 加入 6 倍量的 80% 乙醇, 加热回流 3 h, 过滤, 滤液浓缩成稠膏; 将白芍闷润 36 h 后切薄片, 加入到醇提后的药渣中, 加入 8 倍量的水煎煮 2 次, 第一次 2 h, 第二次 1 h, 合并药液并浓缩成浸膏。合并浸膏, 制成胶囊。质检指标结论: 按本品制剂质量标准草案和中国药典 2000 年版一部附录微生物限度检查检验均符合规定。以上制备过程由武汉健民中药工程有限公司完成, 临床用量为 25 g 生药·d⁻¹; 番泻叶水煎剂^[1]: 取番泻叶干燥叶片研成细末(叶脉弃去不用), 先用沸蒸馏水研和, 再加冷蒸馏水配成 8%

混悬液备用; 消炎痛(邯郸溢荣制药有限公司, 批号: 011423); 阿拉伯胶(上海化学试剂站分装厂, 批号: 990314); 次碳酸铋(广东台山制药厂, 批号: 2001007); 甲硫酸新斯的明注射液(山东天福制药厂, 批号: 0208071); 硫酸阿托品注射液(无锡市第七制药有限公司, 批号: 03030513)。台氏液: 按文献^[8]方法, 临用时新鲜配制。

1.2 动物 昆明种小鼠、豚鼠均由湖北省实验动物研究中心提供, 许可证号: SCXK(鄂)2003-0005。

1.3 仪器 CS-501 型超级恒温器, 重庆试验仪器厂; LMS-2B 型二道生理记录仪, 成都仪器厂; XY-1 型供氧器, 航天医学工程研究所; YII-2 型张力换能器, 航天医学工程研究所; 麦氏浴槽。

1.4 统计学处理 采用 spss10.0 版统计软件(spss, Inc)进行组间 *t* 检验比较。

2 方法与结果

2.1 易激胶囊对豚鼠离体肠段的作用^[1,3]

2.1.1 对正常豚鼠离体肠段的作用 以木槌击豚鼠枕骨处死动物, 立即剖腹。取空肠回肠上段置于盛有充氧(含 5% CO₂) 的冷台氏液中, 沿肠壁分离肠系膜, 用台氏液将肠内容物冲洗干净。将肠管剪成 2~ 2.5 cm 的肠段, 肠管两端穿线结扎, 一端系于通气钩上, 然后轻放入恒温麦氏浴槽中, 台氏液量为 25 mL。另一端系于负荷 2 g 换能器上, 连接记录仪, 通氧气速度为 1~ 2 min 出现一个气泡。待舒缩稳定后, 描记一段肠肌运动曲线(记录 2 min 时长), 然后

[收稿日期] 2006-04-13

[通讯作者] * 黎祥胜, Tel: (027) 87172170; E-mail: goldentime668@163.com

加入 50% 易激胶囊药液 0.5 mL, 观察药物对正常肠肌的作用。结果表明, 易激胶囊能显著抑制正常肠肌的活动, 使活动频率及振幅明显减少(表 1)。

2.1.2 对 BaCl₂ 引起的肠肌痉挛的作用 方法同 2.1.1。待舒缩稳定后, 描记一段肠肌运动曲线, 然后按 BaCl₂, 易激胶囊的顺序依次向浴槽中加入 10%, 50%, 100% 的易激胶囊药液各 0.5 mL 及 5 mg 阿托品, 观察药物对肠肌痉挛的作用。每换药液前均冲洗肠肌 3 次, 待舒缩恢复到用药前水平后(约 15 min)再加入下组药液, 描记 2 min 稳定的舒缩曲线。比较易激胶囊组对 BaCl₂ 引起的肠肌痉挛的频率及振幅变化。结果表明, 易激胶囊能显著抑制 BaCl₂ 引起的肠肌痉挛的频率及振幅,(表 1)。

表 1 易激胶囊对离体肠肌运动频率和振幅的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	频率(次·min ⁻¹)	振幅(mm)
正常组	14.91 ± 5.20(11)	6.00 ± 2.05 ²⁾ (11)
50% 易激胶囊	6.09 ± 3.91 ²⁾ (11)	2.73 ± 2.10 ¹⁾ (11)
正常组	15.09 ± 3.18(11)	6.27 ± 3.03(11)
1% BaCl ₂	27.91 ± 4.18 ²⁾ (11)	17.36 ± 7.59 ²⁾ (11)
10% 易激胶囊	13.64 ± 4.34 ³⁾ (11)	2.64 ± 1.03 ⁴⁾ (11)
正常组	13.45 ± 5.22(11)	7.00 ± 4.84(11)
1% BaCl ₂	25.00 ± 7.22 ²⁾ (11)	19.64 ± 11.05 ¹⁾ (11)
50% 易激胶囊	6.36 ± 2.54 ²⁾ (11)	3.00 ± 1.90 ⁴⁾ (11)
正常组	11.40 ± 2.01(10)	2.40 ± 0.70(10)
1% BaCl ₂	23.10 ± 4.04 ²⁾ (10)	9.40 ± 2.32 ²⁾ (10)
100% 易激胶囊	8.10 ± 3.07 ³⁾ (10)	2.30 ± 0.82 ⁴⁾ (10)
正常组	12.55 ± 3.59(11)	6.64 ± 3.38(11)
1% BaCl ₂	24.27 ± 6.13 ²⁾ (11)	28.00 ± 19.13 ¹⁾ (11)
阿托品	15.27 ± 3.66 ³⁾ (11)	7.09 ± 3.01 ³⁾ (11)

注: 括号内为肠管数; 与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.001$; 与 1% BaCl₂ 比较³⁾ $P < 0.005$, ⁴⁾ $P < 0.001$ 。

2.2 易激胶囊对小鼠在体小肠运动的作用(炭末推进试验)^[4] 取健康昆明种小白鼠 100 只, 体重 18~22 g, 雌雄各半, 随机分成 5 组, 每组 20 只, 即空白对照组, 阳性对照组(次碳酸铋), 易激胶囊低、中、高剂量组, 按表 2 剂量连续 ig 给药 10 d。于测定实验前禁食 24 h。用 10% 阿拉伯胶配制成 8% 炭末混悬液, 末次给药后 1 h ig 炭末混悬液 20 mL·kg⁻¹, 之后 20 min 处死动物, 解剖, 测量炭末头端在肠管内移动距离和小肠全长(自幽门至回盲部), 计算推进百分

率。

实验结果表明, 易激胶囊组炭末推进百分率明显减少, 与空白对照组比较, $P < 0.01 \sim 0.005$, 表明易激胶囊能显著减少肠内炭末推进长度, 对在体小肠运动有明显的抑制作用。(表 2)。

表 2 易激胶囊对小鼠肠推进功能的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 20$)

组别	剂量(g 生药·kg ⁻¹)	推进百分率(%)
空白对照组	—	73.55 ± 14.49
易激胶囊组	3.55	60.06 ± 12.69 ²⁾
易激胶囊组	7.10	67.52 ± 11.33
易激胶囊组	14.20	59.01 ± 16.26 ¹⁾
次碳酸铋组	0.13	65.79 ± 16.61

注: 与空白对照组比较¹⁾ $P < 0.01$, ²⁾ $P < 0.005$ 。

2.3 易激胶囊对新斯的明引起小肠运动亢进的影响^[5] 取健康昆明小白鼠 120 只, 体重 18~22 g, 雌雄各半, 随机分成 6 组, 每组 20 只, 即空白对照组, 模型组(甲硫酸新斯的明), 阳性对照组(次碳酸铋), 易激胶囊低、中、高剂量组。按表 3 剂量连续给药 10 d。于测定实验前禁食 24 h。用 10% 阿拉伯胶配制成 8% 炭末混悬液, 末次给药后 30 min 将除正常对照组外的全部动物皮下注射新斯的明 0.12 mg·kg⁻¹, 之后 30 min ig 8% 炭末混悬液 20 mL·kg⁻¹, 20 min 后处死动物, 解剖, 测量炭末头端在肠管内移动距离和小肠全长(自幽门至回盲部), 计算推进百分率。

实验结果表明, 甲硫酸新斯的明组炭末推进百分率较空白对照组明显增加, 表明甲硫酸新斯的明有明显的增强肠肌运动的作用; 易激胶囊组炭末推进百分率比甲硫酸新斯的明组明显减少, 表明易激胶囊有显著抑制甲硫酸新斯的明引起的在体小肠运动亢进的作用。(表 3)

表 3 易激胶囊对小鼠肠推进功能的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 20$)

组别	剂量(g 生药·kg ⁻¹)	推进百分率(%)
空白对照组	—	90.72 ± 81.89 ¹⁾
甲硫酸新斯的明	0.12 mg·kg ⁻¹	98.01 ± 45.32
易激胶囊组	3.55	88.60 ± 96.34
易激胶囊组	7.10	90.31 ± 79.22
易激胶囊组	14.20	84.10 ± 11.30 ²⁾
次碳酸铋组	0.13	91.24 ± 10.99 ²⁾

注: 与甲硫酸新斯的明组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.001$ 。

2.4 易激胶囊的镇痛作用(扭体法)^[4] 取健康昆明小白鼠100只,体重18~22g,雌雄各半,随机分成5组,即空白对照组,易激胶囊低,中,高剂量组和阳性对照组(消炎痛),每组20只,按表4剂量连续给药10d。末次给药后1h,每鼠ip 0.6%冰醋酸10 mL·kg⁻¹,记录20min内扭体次数,比较各给药组与空白对照组的差异。实验结果表明,易激胶囊组能显著减少小鼠扭体反应次数。(表4)

表4 易激胶囊对0.6%HAc引起的小鼠扭体次数的影响($\bar{x} \pm s, n=20$)

组别	剂量(g·kg ⁻¹)	扭体次数
空白对照组	—	25.67 ± 12.69
易激胶囊组	3.55	13.00 ± 16.07 ¹⁾
易激胶囊组	7.10	14.35 ± 15.07 ¹⁾
易激胶囊组	14.20	16.82 ± 13.74
消炎痛组	0.005	1.88 ± 2.57 ²⁾

注:与空白对照组比较¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.001。(下同)

2.5 易激胶囊对番泻叶所致小鼠腹泻的止泻作用^[1] 动物、分组、剂量、给药时间同2.2。末次给药后1h,以8%番泻叶混悬液按50 mL·kg⁻¹ ig。小鼠分笼饲养,1只/笼,笼下铺吸水纸做湿粪计数,以湿粪多少表示腹泻程度。给番泻叶后1~6h,每小时换吸水纸10次;7~24h作最后计数。计算各鼠24h湿粪总数。实验结果表明,易激胶囊大剂量组湿粪总数比空白对照组有明显减少(P < 0.05);易激胶囊小、中剂量组湿粪总数有减少趋势,但无统计学意义。(表5)

表5 易激胶囊对番泻叶引起的小鼠腹泻的影响($\bar{x} \pm s, n=20$)

组别	剂量(g生药·kg ⁻¹)	湿粪总数(个/24h)
空白对照组	—	5.60 ± 3.42
易激胶囊组	3.55	4.80 ± 2.81
易激胶囊组	7.10	4.60 ± 3.27
易激胶囊组	14.20	3.13 ± 2.75 ¹⁾
次碳酸铋组	0.255	3.27 ± 2.69 ¹⁾

3 讨论

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种颇为常见的慢性非器质性肠功能紊乱性疾病,IBS患者占消化门诊的1/2,占世界人口的14%~22%。^[6]其临床特点是病程较长,以腹痛、腹胀、大便习惯改变和性状异常(便秘、腹泻及便秘腹泻交替)为主要症状,经检查显示无器质性病变,其发病机理迄今尚未完全明了。近年大量研究表明,IBS的病理生理学基础主要是胃肠动力学异常和内脏感觉异常敏感。

本实验研究表明,易激胶囊具有相当显著的解痉止痛止泻作用,与临床主治肠易激综合征(腹泻型)相吻合。对正常肠肌有显著的抑制作用;解除BaCl₂所致肠道平滑肌痉挛作用迅速而强大,具有与阿托品类似的作用效能。可能选择性作用于消化道平滑肌胆碱能受体,阻止胆碱能神经递质与受体的结合,从而产生抗胆碱作用,解除平滑肌痉挛,减少分泌。对番泻叶引起的泄泻有明显的止泻作用,其机理可能是通过抑制肠道运动,促进肠道吸收水份及减少肠道分泌来实现的。

以上研究验证了易激胶囊的临床作用范围,并提示该药可能具有的抗胆碱能作用效应,为该药进一步推广应用提供了必要的实验资料及理论依据。

[参考文献]

[1] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 436-443.

[2] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学(第二版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991. 179.

[3] 王泽慧, 魏全嘉, 李杰, 等. 中藏药新方“邦然姆散”对离体兔肠平滑肌的影响[J]. 青海医学院学报, 1998, (19): 2: 57.

[4] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海: 上海科技出版社, 1991. 320-323, 350-353.

[5] 张正仙, 张晓冬, 郭晓红, 等. 泻痢王胶囊对小鼠肠功能的影响[J]. 云南中医学院学报, 1997, 20(4): 9-11.

[6] 朱无难. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 386.