

藿香正气软胶囊治疗功能性消化不良的机制研究

只德广¹, 刘彤², 岳南¹, 鲍鹏², 陈芙蓉¹, 黄丽华²

(1. 天津药物研究院 新药评价中心, 天津 300193;

2. 天津中新药业集团股份有限公司 达仁堂制药厂, 天津 300475)

摘要: **目的** 探讨藿香正气软胶囊治疗功能性消化不良的作用机制。**方法** 采用夹尾致大鼠功能性消化不良模型进行实验, 观察藿香正气软胶囊的疗效。**结果** 藿香正气软胶囊明显改善大鼠外观症状, 增加体质量, 增加胃电频率, 促进胃排空及小肠推进, 对胃电幅度无明显影响; 明显增加血清胃动素及 P 物质的量, 明显减少血管活性肠肽的量及 NO 的释放, 对生长抑素无明显影响。**结论** 藿香正气软胶囊通过增加胃动素、P 物质, 减少血管活性肠肽、NO 的量达到促进胃肠运动的目的。

关键词: 藿香正气软胶囊; 功能性消化不良; 胃肠运动; 胃肠激素

中图分类号: R285.5; R975.1

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2010)04-0282-04

Mechanism of Huoxiangzhengqi Soft Capsule in treatment of functional dyspepsia

ZHI De-guang¹, LIU Tong², YUE Nan¹, BAO Peng², CHEN Fu-rong¹, HUANG Li-hua²

(1. Center for Drug Evaluation and Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China;

2. Darentang Pharmaceutical Factory, Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300475, China)

Abstract: **Objective** To investigate the mechanism of Huoxiangzhengqi Soft Capsule in treatment of functional dyspepsia. **Methods** Clipping tail was used to establish experimental model of functional dyspepsia, then the therapeutic effects of Huoxiangzhengqi Soft Capsule on functional dyspepsia were observed and evaluated. **Results** Huoxiangzhengqi Soft Capsule improved significantly the appearance, increased body weight and gastric electrical frequency, promoted gastric emptying and intestinal propulsion, but it had no significant effect on gastric electrical amplitude. There was a remarkable increase in serum motilin and P substances in group of Huoxiangzhengqi Soft Capsule. Huoxiangzhengqi Soft Capsule also significantly reduced vasoactive intestinal polypeptide(VIP)content and NO releasing, and had no significant effect on secretion of somatostatin. **Conclusion** Huoxiangzhengqi Soft Capsule can promote the gastrointestinal motility by increasing secretion of motilin and P substances and reducing VIP and NO concentration.

Key words: Huoxiangzhengqi Soft Capsule; functional dyspepsia; gastric-intestinal peristalsis; gastrointestinal peptide

功能性消化不良, 也称非溃疡性消化不良, 是指一组无器质性病变、反复或持续发作的中上腹症候群, 表现为上腹部胀满、早饱、嗝气、腹痛、厌食、恶心及呕吐等。功能性消化不良的诱因很多, 其中最主要并且得到医学界公认的是精神因素和消化道动力不足。藿香正气软胶囊主要由苍术、陈皮、厚朴、白芷等多味中药组成, 具有解表化湿、理气和中的功效, 用于治疗胃肠型感冒, 消除头痛昏重、脘腹胀痛、呕吐等症状, 近几年临床用于治疗功能

性消化不良也取得了较好的疗效。在本实验中, 通过功能性消化不良大鼠模型, 观察藿香正气软胶囊的治疗作用, 并探讨其可能的作用机制, 为临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物

Wistar 大鼠, 体质量 163~204 g, 雌雄兼用, 中国医学科学院实验动物研究所提供, 许可证号

SCXK(京)2005-0013。

1.2 药品与试剂

实验用藿香正气软胶囊内容物,批号:2920220,深棕色浸膏,每克浸膏相当于10g生药;藿香正气软胶囊辅料,淡黄色油状物,批号:H01002;均由天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂提供。西沙必利,片剂,每片5mg,山东达因生物制药股份有限公司产品,批号:071103。营养性半固体糊的制备:取5g羧甲基纤维素钠溶于125mL蒸馏水中,然后加入8g奶粉、4g蔗糖、4g淀粉,搅拌均匀,配成1g/mL的半固体糊,置冰箱中冷藏12h,使用前2h取出恢复至室温。炭末混悬液的制备:用10%阿拉伯胶混悬液将活性炭配成浓度为5%的混悬液。一氧化氮试剂盒,南京建成生物工程研究所产品,批号:20080614。大鼠血管活性肠肽(VIP)酶联免疫分析试剂盒,批号:E0380r;大鼠生长抑素(SS)酶联免疫分析试剂盒,批号:E0592r;大鼠P物质(SP)酶联免疫分析试剂盒,批号:E0393r;大鼠胃动素(MTL)酶联免疫分析试剂盒,批号:E0575r;均为美国ELISAKIT公司产品。

1.3 仪器

EGEG-2D6双导智能胃肠电图仪,合肥市科学仪器厂产品。B10-RAD 550 model酶标仪,美国产品。

2 方法

2.1 藿香正气软胶囊对功能性消化不良大鼠外观、体质量的影响

参考文献[1-2]的方法进行藿香正气软胶囊对大鼠功能性消化不良的影响实验。选用健康Wistar大鼠70只,雌雄各半,除10只(雌雄各5只)作为正常对照组外,其余60只按性别分装在10个大鼠笼中,每笼均为6只。采用夹尾刺激引发大鼠暴怒、寻衅、与其他大鼠撕打,以激怒全笼大鼠,每次刺激30min,每天4次,间隔3h,连续刺激7d。观察大鼠外观行为的变化,每天称体质量。然后根据体质量随机将大鼠分为模型组,辅料(0.225g/kg)组,藿香正气软胶囊0.375、0.750、1.500g(生药)/kg(下同)剂量组,阳性对照药西沙必利5mg/kg剂量组,加上正常对照组,共7组,每组10只,均雌雄各半。各组均ig给药,每天1次,连给5~6d,给药容积均为1mL/100g,正常对照组给予等容量蒸馏水,模型组给予等容量的0.2%聚山梨酯-80(对

照液)。

2.2 藿香正气软胶囊对功能性消化不良大鼠胃电图的影响

给药5d后,大鼠禁食不禁水24h,末次给药(第6次给药)后1h,ip乌拉坦1g/kg进行麻醉。按实验仪器操作方法,将大鼠前、后肢内侧及腹部毛剃净,用乙醇局部脱脂后安放电极,参考电极和接地电极分别安放在大鼠前、后肢的内侧,导联电极安放在腹部剑突下,并用橡皮膏固定,在EGEG-2D6双导智能胃肠电图仪上记录胃电的振幅和频率。

2.3 藿香正气软胶囊对功能性消化不良大鼠胃肠运动的影响

给药5d后,大鼠禁食不禁水48h,正常给药,末次给药(第7次给药)后1h,每鼠ig给予含炭末的营养性半固体糊2mL(约2g),20min后脱颈处死,剖腹取胃,称胃全质量和净质量,计算胃排空率;同时取小肠测量炭末推进长度及小肠全长,计算炭末推进百分率。

2.4 藿香正气软胶囊对功能性消化不良大鼠胃肠激素及NO等的影响

第6天给药后1h,从大鼠眼眶静脉丛取血,按试剂盒说明进行血管活性肠肽(VIP)、生长抑素(SS)、P物质(SP)、胃动素(MTL)、一氧化氮(NO)的测定。

2.5 数据处理

实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,结果采用两组均数统计分析t值法进行统计分析。

3 结果

3.1 藿香正气软胶囊对功能性消化不良大鼠外观、体质量的影响

与正常对照组比较,造模成功后的大鼠毛发变暗、枯黄、少光泽,动物活动减少,体质量下降。与模型组比较,藿香正气软胶囊组大鼠症状有较大改善,毛色好转,活动增多。与正常组比较,给药前各给药组大鼠体质量明显下降;给药5d,与模型组比较,藿香正气软胶囊0.750、1.500g/kg剂量组大鼠体质量明显增加,阳性药也有明显作用,结果见表1。

3.2 藿香正气软胶囊对功能性消化不良大鼠胃电图的影响

与正常组比较,模型组大鼠胃电频率明显减

弱，表明已形成胃肠运动功能障碍；与模型组比较，藿香正气软胶囊 0.750、1.500 g/kg 剂量组大鼠的胃电频率明显增加，但对其幅度无明显影响，结果见表 1。

3.3 藿香正气软胶囊对功能性消化不良大鼠胃肠激素及 NO 等的影响

与正常组大鼠比较，模型组大鼠血清 SP、MTL 的量明显减少，VIP、SS 的量明显增加，表明已造

成大鼠胃肠激素紊乱，导致胃肠运动功能障碍；与模型组比较，藿香正气软胶囊能明显抑制 SP、MTL 的减少及 VIP 的增加，但对 SS 无明显影响，表明藿香正气软胶囊对胃肠激素紊乱及胃肠功能障碍有明显的改善作用，结果见表 2。

与正常组比较，模型组大鼠 NO 的量明显增加，表明其胃肠运动受到抑制；与模型组比较，藿香正气软胶囊明显抑制血浆 NO 的增加，结果见表 2。

表 1 藿香正气软胶囊对功能性消化不良大鼠体质量和胃电的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组 别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量/g		胃电图	
		给药前	给药后	频率/(次·min ⁻¹)	幅度/ μ V
正常	—	231.9 $\pm$ 17.1	250.2 $\pm$ 17.9	10.72 $\pm$ 1.76	383.13 $\pm$ 59.34
模型	—	184.3 $\pm$ 8.9 ^{▲▲}	186.3 $\pm$ 9.3 ^{▲▲}	4.64 $\pm$ 1.15 ^{▲▲}	357.88 $\pm$ 124.80
辅料	0.225	181.7 $\pm$ 8.4 ^{▲▲}	185.4 $\pm$ 8.6	5.04 $\pm$ 1.59	406.78 $\pm$ 139.01
藿香正气软胶囊	0.375	182.6 $\pm$ 11.5 ^{▲▲}	190.7 $\pm$ 11.5	5.51 $\pm$ 2.55	408.18 $\pm$ 127.32
	0.750	181.8 $\pm$ 9.0 ^{▲▲}	196.3 $\pm$ 10.6 [*]	7.24 $\pm$ 2.47 ^{**}	420.83 $\pm$ 85.93
	1.500	184.3 $\pm$ 9.7 ^{▲▲}	195.5 $\pm$ 8.5 [*]	7.74 $\pm$ 1.93 ^{**}	439.26 $\pm$ 52.22
西沙必利	0.005	183.0 $\pm$ 7.8 ^{▲▲}	195.6 $\pm$ 10.0 [*]	8.04 $\pm$ 2.71 ^{**}	469.53 $\pm$ 97.30

与正常组比较：▲▲ $P<0.01$ ；与模型组比较：^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$

表 2 藿香正气软胶囊对功能性消化不良大鼠胃肠激素及 NO 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组 别	剂量/(g·kg ⁻¹)	MTL/(pg·mL ⁻¹)	SP/(pg·mL ⁻¹)	VIP/(pg·mL ⁻¹)	SS/(pg·mL ⁻¹)	NO/(μ mol·L ⁻¹)
正常	—	120.97 $\pm$ 11.79	8.86 $\pm$ 0.87	34.87 $\pm$ 4.33	4.10 $\pm$ 0.26	13.18 $\pm$ 6.03
模型	—	101.76 $\pm$ 12.67 ^{▲▲}	7.82 $\pm$ 0.44 ^{▲▲}	46.34 $\pm$ 4.75 ^{▲▲}	4.68 $\pm$ 0.36	28.09 $\pm$ 8.77 ^{▲▲}
辅料	0.225	100.82 $\pm$ 13.06	7.73 $\pm$ 0.59	45.90 $\pm$ 7.06	4.78 $\pm$ 0.52	30.20 $\pm$ 3.04
藿香正气软胶囊	0.375	115.74 $\pm$ 10.84 [*]	8.39 $\pm$ 0.50 [*]	42.55 $\pm$ 8.19	4.82 $\pm$ 0.49	18.27 $\pm$ 7.02 [*]
	0.750	115.37 $\pm$ 7.62 [*]	8.61 $\pm$ 0.60 ^{**}	39.34 $\pm$ 5.42 ^{**}	4.64 $\pm$ 0.44	19.36 $\pm$ 5.51 [*]
	1.500	114.05 $\pm$ 8.76 [*]	8.20 $\pm$ 0.35 [*]	38.71 $\pm$ 6.13 ^{**}	4.62 $\pm$ 0.30	22.72 $\pm$ 8.70
西沙必利	0.005	116.87 $\pm$ 13.11 [*]	7.54 $\pm$ 1.46	46.03 $\pm$ 8.95	4.93 $\pm$ 0.67	20.71 $\pm$ 2.94 ^{**}

与正常组比较：▲▲ $P<0.01$ ；与模型组比较：^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$

3.4 藿香正气软胶囊对功能性消化不良大鼠胃肠运动的影响

与正常组比较，模型组大鼠胃排空率、小肠推进百分率均明显减小，表明胃肠运动受到抑制，与功能性消化不良的临床表现相符；与模型组比较，藿香正气软胶囊明显促进胃排空，促进小肠推进，阳性药西沙必利也有相似作用，结果见表 3。

4 讨论

随着人们的生活节奏加快，工作压力增大，功能性消化不良的发病率不断上升^[3-4]，成为近年来国内外医药学界关注的热点之一。有研究表明，功能

表 3 藿香正气软胶囊对功能性消化不良大鼠胃肠运动的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组 别	剂量/(g·kg ⁻¹)	胃排空/%	小肠推进率/%
正常	—	36.90 $\pm$ 18.06	60.91 $\pm$ 7.25
模型	—	12.19 $\pm$ 10.64 ^{▲▲}	48.36 $\pm$ 12.07 [▲]
辅料	0.225	13.89 $\pm$ 12.39	49.01 $\pm$ 11.61
藿香正气软胶囊	0.375	24.32 $\pm$ 12.42 [*]	62.34 $\pm$ 9.40 [*]
	0.750	28.53 $\pm$ 16.24 [*]	63.41 $\pm$ 10.89 ^{**}
	1.500	23.37 $\pm$ 11.98 [*]	60.57 $\pm$ 4.72 [*]
西沙必利	0.005	25.24 $\pm$ 8.91 ^{**}	61.01 $\pm$ 6.60 [*]

与正常组比较：▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ ；

与模型组比较：^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$

性消化不良患者存在胃动力紊乱、胃排空迟缓等病症,胃动力障碍是主要的致病因素之一。在本实验中,通过功能性消化不良大鼠模型,观察藿香正气软胶囊的作用,探讨其可能的作用机制。

4.1 功能性消化不良模型的复制

采用夹尾刺激,能激怒大鼠,导致其紧张、焦虑、撕打,饮水、进食减少,体质量下降,形成类似中医肝胃不和型功能性消化不良模型。观察胃肠相关指标,发现它们与功能性消化不良密切相关。激怒造模与中医情志所伤导致的肝胃不和型功能性消化不良的临床表现相似,因此该模型具有中医理论的基础和实验依据。本实验通过7d的连续刺激造模,大鼠均表现为毛色枯槁,光泽减少,饮水、进食减少,体质量减轻,表明造模成功。

4.2 藿香正气软胶囊增强胃肠运动功能

胃肠运动功能障碍是功能性消化不良的重要症状。增加胃肠运动,是临床治疗功能性消化不良的重要手段。本实验结果显示,藿香正气软胶囊能促进功能性消化不良大鼠的胃排空及小肠运动,提示该药可通过增加胃肠运动功能,达到治疗功能性消化不良的目的。

4.3 藿香正气软胶囊增加 MTL 与 SP 的量,减少 VIP 的量

MTL 是由 22 个氨基酸组成的多肽,属于消化间期激素,能加速胃排空,对胃肠运动,尤其对消化间期移行复合运动有重要的调节作用^[5]。SP 主要分布在小肠前段与结肠,能促进胃肠平滑肌的收缩及肠蠕动^[6]。本实验结果显示,功能性消化不良大鼠血浆中 MTL、SP 的量明显减少,表现为动物胃肠功能减弱,进而导致胃肠运动障碍;给予藿香正气软胶囊后,与模型组比较,明显增加 MTL、SP 的量。这可能是其治疗功能性消化不良的机制之一。

VIP 是肠神经系统中具有代表性的和研究得较深入的神经肽,也是重要的肽类神经递质之一,许多研究证明 VIP 对胃肠运动有明显抑制作用,并有胃肠舒张的作用^[7]。SS 是一种分布广泛的抑制性脑肠肽,可抑制多种胃肠激素的释放,抑制胃肠运动,主要参与调节胃肠蠕动的上行性收缩和下行性松弛^[8]。实验结果显示,功能性消化不良大鼠血清 VIP、SS 的量明显升高,表明其胃肠运动障碍可能与 VIP、SS 升高有关;给予藿香正气软胶囊治疗后,与模型组大鼠比较,明显减少 VIP 的量,

对 SS 则无明显影响,因此抑制血清 VIP 升高也可能是其治疗功能性消化不良的作用机制之一。

4.4 减少 NO 的生成

NO 是胃肠道主要的非胆碱能、非肾上腺能抑制性神经递质,对胃肠运动具有抑制作用^[9]。本实验结果显示,功能性消化不良大鼠血清 NO 的量明显增加;给予藿香正气软胶囊治疗后,与模型组比较,明显降低血清 NO 的量,从而增强胃容受性舒张,加快胃蠕动,促进胃排空,达到治疗功能性消化不良的目的。因此,抑制 NO 的升高也可能是其作用机制之一。

综上所述,藿香正气软胶囊主要是通过增加 MTL、SP 的量,减少 VIP、NO 的量达到促进功能性消化不良大鼠胃肠运动的目的,其多组分、多靶点的协同作用,使疗效优于作用单一的化学药;且藿香正气软胶囊多年的临床安全性使其具有更明显的优势,值得进一步推广。

参考文献

- [1] 刘松林,梅国强,赵映前,等.疏肝和胃汤对肝胃不和型功能性消化不良大鼠 AchE 和 NO 的影响[J].中国中医药科技,2004,11(6):334-335.
- [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,2001,9(3):141-142.
- [3] 钱可大.功能性消化不良研究进展[J].浙江中西医结合杂志,2001,11(10):595-597.
- [4] 李喻元.功能性胃肠道病的精神心理因素及治疗[J].国外医学:内科学分册,1998,25(2):105-107.
- [5] Satoh M, Hoh Z. Motilin and motilin receptor [J]. Nippon RinSho, 1996, 54(10):1092-1096.
- [6] 周吕,柯美云.胃肠动力学[M].北京:科学技术出版社,1999:29-40,51-107.
- [7] Yamamoto H, Kuwahara A, Yamamoto I, et al. Motor activity of vascularly perfused rat duodenum 2: Effects of VIP, PACAP27 and PACAP38 [J]. Neurogastroenterol Motil, 1999, 11(3):235-245.
- [8] Tack J, Bisschops R. Influence of ghrelin on gastric emptying and meal-related symptoms in idiopathic gastroparesis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 22(9):847-853.
- [9] 余跃,侯晓华,茹立强,等.非溃疡性消化不良患者胃窦壁内 NO 能 VIP 能神经与胃排空关系的研究[J].中华消化杂志,1998,189(5):291-294.

(收稿日期 2010-01-26)