

香砂平胃颗粒对湿阻中焦证大鼠胃肠功能的影响及机制

李 晗¹, 高云航¹, 宋 玲¹, 陈腾飞¹, 侯红平¹, 霍 旺², 张广平^{1*}

1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700

2. 中国人民解放军总医院, 北京 100039

摘要: 目的 探讨香砂平胃颗粒对湿阻中焦证大鼠胃肠功能的影响及机制。方法 将大鼠随机分成对照组、模型组、莫沙必利组 (1.35 mg/kg)、洛哌丁胺组 (0.36 mg/kg) 和香砂平胃颗粒低、中、高剂量 (0.9、1.8、3.6 g/kg) 组, 除对照组外, 内湿 (定期ig猪油、蜂蜜水)、外湿 (游泳、放在潮湿垫料中饲养) 结合制备湿阻中焦证动物模型, 模型成功后, 连续ig给药7 d。观察大鼠一般状态, 采用称质量法计算大鼠胃残留率, 小肠炭末推进法计算大鼠肠推进率, 并利用酶联免疫吸附法检测大鼠血清中胃动素、胃泌素、生长抑素和P-物质, 以及炎症因子肿瘤坏死因子 (TNF)- α 和白细胞介素 (IL)-10 的水平, 同时利用实时荧光定量PCR (qRT-PCR) 技术检测大鼠结肠水通道蛋白3 (AQP3) mRNA转录水平的变化。结果 与对照组比较, 模型组大鼠体质量增长明显减缓, 摄食量、饮水量均减少, 毛色发黄、乏力、呆滞、嗜睡、大便黏腻; 给予香砂平胃颗粒治疗7 d后, 一般情况有所恢复, 摄食量增加, 体质量增长加快, 大便性状有所好转。与模型组比较, 香砂平胃颗粒中、高剂量组大鼠胃排空率显著增加, 高剂量组小肠炭墨推进率显著增加 ($P < 0.01, 0.001$); 中、高剂量组大鼠的胃动素、胃泌素和P-物质水平显著增加 ($P < 0.01, 0.001$), 高剂量组生长抑素水平显著降低 ($P < 0.01$); 中、高剂量组血清TNF- α 水平显著降低 ($P < 0.01, 0.001$); 高剂量组大鼠的IL-10水平显著增高 ($P < 0.01$); 中、高剂量组大鼠的AQP3 mRNA转录水平显著上调 ($P < 0.05, 0.001$)。结论 香砂平胃颗粒可以改善湿阻中焦证大鼠的胃肠功能, 机制可能与增强胃肠运动、增加胃肠激素分泌、抑制湿阻所致的消化道炎症以及促进水分从肠腔的转运相关。

关键词: 香砂平胃颗粒; 湿阻中焦证; 胃肠功能; 炎症; 水通道蛋白3

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 05-0949-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.05.006

Effect of Xiangsha Pingwei Keli on gastrointestinal function in rats with syndrome of damp retention in middle-jiao

LI Han¹, GAO Yunhang¹, SONG Ling¹, CHEN Tengfei¹, HOU Hongping¹, HUO Wang², ZHANG Guangping¹

1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. The General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing 100039, China

Abstract: Objective To study the effects of Xiangsha Pingwei Keli for the syndrome of damp retention in middle-jiao. **Methods** The rats were divided into control group, model group, mosapride (1.35 mg/kg) group, loperamide (0.36 mg/kg) group, Xiangsha Pingwei Keli low, middle and high dose (0.9, 1.8, and 3.6 g/kg) group. The rats were treated for 7 days. The gastric residual rate was calculated by weighing method, and the intestinal propulsion rate was calculated by small intestinal charcoal pushing method. The contents of motilin, gastrin, somatostatin, substance P, TNF- α and IL-10 in serum were detected by ELISA. At the same time, the expression of AQP3 mRNA was detected by qRT-PCR. **Results** Compared with control group, the growth of body weight of rats in model group was significantly slowed down, the amount of food intake and water intake were reduced, the hair color was yellow, fatigue, lethargy, drowsiness, and feces were sticky. After 7 days of treatment with Xiangsha Pingwei Keli, the general condition was somewhat recovered, the food intake increased, the body weight increased faster, and the fecal characteristics were improved. Compare with model group. The gastric residual rate of rats in Xiangsha Pingwei Keli medium and high-dose groups was significantly increased, and the intestinal carbon ink propelling rate in the high-dose group was significantly increased ($P < 0.01$ and 0.001). The levels of motilin, gastrin and P-substance in middle and high dose groups were significantly increased ($P < 0.01$ and 0.001).

收稿日期: 2020-08-28

基金项目: “十三五”国家重点研发计划项目(2018YFC1602104)

第一作者: 李 晗(1989—), 女, 博士, 助理研究员, 研究方向为中药药理研究。E-mail: wzf38@126.com

*通信作者: 张广平, 男, 研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药药理研究。E-mail: iamzgp@163.com

0.001), while the levels of somatostatin in high dose group were significantly decreased ($P < 0.01$). Serum TNF- α level in medium and high dose groups was significantly decreased ($P < 0.01$ and 0.001); The level of IL-10 in high-dose group was significantly increased ($P < 0.01$); The transcription level of AQP3 mRNA in medium and high dose groups was significantly up-regulated ($P < 0.05$ and 0.001). **Conclusion** The mechanism of Xiangsha Pingwei Keli in the treatment of rats with damp retention in middle-jiao syndrome may be to enhance gastrointestinal motility, increase the secretion of gastrointestinal hormones, inhibit gastrointestinal inflammation and promote water transport from intestinal cavity.

Key words: Xiangsha Pingwei Keli; syndrome of damp retention in middle-jiao; gastrointestinal functional; inflammation; AQP3

湿阻中焦证又称湿困脾胃证、湿困脾阳证、中湿证,泛指湿邪困阻脾胃、阻遏气机所表现的证候,主要临床表现为全身困倦、胸脘痞闷、腹胀便溏、口黏苔腻等^[1],虽然湿阻中焦证的发生与气候、环境、脏腑功能、心理、饮食等多方面因素相关,但其与“脾主运化”的功能异常最为密切。在我国传统医学中,许多中药具有促进胃肠蠕动、加速肠道排空、降逆止呕、消痞除满、疏肝利胆、调理脾胃作用,进而达到治疗湿阻中焦的目的^[2]。其中香砂平胃颗粒主要药味为苍术、厚朴、陈皮、砂仁、香附、甘草,具有健脾、温中、燥湿的功效^[3-4]。本研究针对湿阻中焦证“胸脘痞闷,腹胀便溏”两个代表性症状,选择“胃肠动力、胃肠激素、炎症因子和水液代谢”这4个方面探求香砂平胃颗粒治疗湿阻中焦证大鼠的可能调控机制。

1 材料

1.1 实验动物

SPF级SD大鼠70只,雌雄各半,6~8周龄,体重(200±20)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,实验动物生产许可证号SCXK(京)2016-0006,检疫后备用,大鼠适应性饲养5 d,并饲养于中国中医科学院中药研究所SPF级动物房,其使用许可证号为SYXK(京)2015-0041。大鼠饲养条件:12 h明暗交替,温度(23±1)℃,湿度(50±15)%,自主饮水及进食。本实验所进行的所有相关操作均在中国中医科学院中药研究所动物伦理委员会的批准下进行,批准号20172001。

1.2 药物与主要试剂

香砂平胃颗粒,云南中药厂有限公司,批号500106;枸橼酸莫沙必利,规格5 mg/片,鲁南贝特制药有限公司生产,批号26191106;盐酸洛哌丁胺胶囊,西安杨森制药有限公司,批号190112590。半固体糊:参照文献方法制备^[5],取10 g羧甲基纤维素钠,倒入250 mL蒸馏水中,分别加入奶粉16 g、淀粉8 g、糖8 g和活性炭末2 g,混匀,配制成300 mL约300 g的黑色半固体糊状物。冰箱冷藏,用时提前取出,恢复至室温;cDNA反转录与Real time PCR试剂

盒(北京全式金公司);胃动素、胃泌素、生长抑素和P-物质ELISA检测试剂盒(南京建成生物工程研究所);白细胞介素(IL)-10和肿瘤坏死因子(TNF)- α ELISA检测试剂盒(武汉华美生物工程有限公司)。

1.3 实验仪器

电子天平(型号ME204E,瑞士METTLER公司);酶标仪(型号SpectraMax i3X,美国Molecular Devices公司);高速离心机(美国Beckman公司);NANODROP ONE核酸浓度测定仪(美国Thermo公司);GeneAmp PCR System 2400型PCR仪(美国Perkin Elmer公司产品);Step one plus型Real time PCR仪(美国Applied Biosystem公司产品)。

2 方法

2.1 给药量计算及给药溶液配制

香砂平胃颗粒大鼠ig溶液:成人以60 kg为标准体质量计算,大鼠等效剂量为0.9 g/kg,取1 g颗粒溶于10 mL水,即制成0.1 g/mL混悬液;枸橼酸莫沙必利片大鼠ig溶液:等效剂量为1.35 mg/kg,5 mg(1片)莫沙必利溶于37 mL水,制成0.135 mg/mL混悬液;盐酸洛哌丁胺大鼠ig溶液:等效剂量为0.36 mg/kg,2 mg(1片)洛哌丁胺溶于55.6 mL水,制成0.036 mg/mL混悬液。

2.2 动物分组

将70只大鼠随机分为对照组、模型组、莫沙必利(1.35 mg/kg,阳性药)组、洛哌丁胺(0.36 mg/kg,阳性药)组和香砂平胃颗粒低、中、高剂量(0.9、1.8、3.6 g/kg)组,每组10只,雌雄各半。

2.3 造模与给药

对照组在正常实验环境中饲养,给予正常饲料;其余各组均按照25 mL/kg剂量于造模第1、3、5、7、9、11、13天ig液体猪油,并于第2、4、6、8、10、12、14天ig 30%蜂蜜;同时设定外环境温度为25~29℃,每天将大鼠放入水深20 cm左右、水温25~29℃的水池中游泳20 min,然后将大鼠置于笼底含有湿润刨花垫料笼中饲养,造模时间为2周。大鼠造模后,若出现竖毛、毛色发黄、乏力、呆滞、厌油腻、少尿、大便稀而黏稠等症状,提示造模成功。第

15天开始,动物转移至正常环境中饲养,并开始ig给药,对照组和模型组给予生理盐水,香砂平胃颗粒低、中、剂高量组和阳性组分别给予相应药液,1次/d,连续用药7 d。

2.4 一般情况观察

每天观察并记录大鼠造模和给药阶段的体重、饮食、精神状态、反应情况、皮毛色泽等。

2.5 对大鼠胃排空与肠推进的影响

末次给药前禁食、不禁水约12 h,末次给药2 h后,大鼠ig给予半固体糊0.8 mL/只。20 min后取血并迅速解剖,结扎大鼠胃贲门和幽门,剪取完整的胃,剔除胃表面黏膜,用滤纸擦干后称全胃质量,然后沿胃大弯剪开胃体,以生理盐水洗去胃内容物后擦干,称胃净质量。以胃全质量和胃净质量之差为胃内残留物质量,计算胃排空率^[6-8]。同时迅速剪取幽门至回盲部的小肠,轻轻剥离肠系膜后,直铺于白纸上,测量幽门至回盲肠部全长及幽门至半固体糊前沿的距离。计算小肠推进率。

胃排空率=1-(全胃质量-胃净质量)/半固体糊质量

小肠推进率=半固体糊在小肠内推进距离/小肠全长

2.6 对大鼠胃肠激素的影响

取大鼠血液于离心管中,室温下静置30 min,3 000 r/min离心5 min后取上清液,-20℃保存。按照大鼠血清胃动素、胃泌素、生长抑素和P-物质酶

联免疫检测试剂盒说明书进行测定。

2.7 对大鼠炎症因子的影响

取大鼠血液于离心管中,室温下静置30 min,3 000 r/min离心5 min后取上清液,-20℃保存。按照TNF- α 和IL-10大鼠酶联免疫检测试剂盒说明书进行测定。

2.8 对大鼠大肠结肠AQP3 mRNA转录水平的影响

将50~100 mg大鼠结肠组织放入液氮预冷的研钵中研磨,利用RNA提取试剂盒,按照说明书提取结肠总RNA,紫外分光光度计检测RNA浓度和纯度(A_{260}/A_{280} 值为1.8~2.0)。取总RNA 1 μ g逆转录成cDNA后进行实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测,PCR反应条件为预变性94℃、20 s,循环时94℃、5 s,60℃、15 s,72℃、10 s,共40个循环,以各目标基因 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 值表示其mRNA相对表达水平,特异性引物序列见表1。

2.9 统计学分析

实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 的形式表示,采用SPSS 21统计软件、单因素方差分析(One-Way-Anova)对各组数据进行统计分析。

3 结果

3.1 一般情况观察

体质量数据见表2。对照组大鼠在实验过程中

表1 引物序列信息

Table 1 Primer sequences used for Q-PCR reactions

引物	上游序列(5'-3')	下游序列(5'-3')
AQP3	CCCCTTGATGATGCCTCTC	CCCTAGCTGGCAGAGTTC
β -actin	CCTAGACTTCGAGCAAGAGA	GGAAGGAAGGCTGGAAGA

表2 香砂平胃颗粒对湿阻中焦大鼠体质量的影响($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Table 2 Effect of Xiangsha Pingwei Keli on body weight of rats with moderate humidity resistance ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

性别	组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量/g			
			造模前	造模7 d	造模15 d	给药7 d
♂	对照	—	236.26±5.50	274.08±6.51	352.12±7.63	395.50±13.59
♂	模型	—	236.18±4.87	264.86±8.35***	288.04±16.11***	304.84±12.85***
♂	莫沙必利	1.35×10 ⁻³	235.62±6.72	251.80±3.33***	280.60±10.67***	308.60±7.80***
♂	洛哌丁胺	3.6×10 ⁻⁴	236.56±5.52	255.80±7.49***	279.66±9.87***	300.68±11.07***
♂	香砂平胃颗粒	0.9	236.88±5.21	260.36±4.61***	280.98±9.30***	305.28±17.88***
♂		1.8	234.60±7.09	251.84±2.95***	278.64±8.36***	311.62±9.36***
♂		3.6	235.20±4.60	255.96±9.55***	277.14±5.86***	317.66±4.15***
♀	对照组	—	207.24±7.02	220.48±8.25	268.68±7.29	313.16±5.45
♀	模型组	—	208.42±7.69	216.14±6.13	250.30±20.60	249.46±7.60***
♀	莫沙必利组	1.35×10 ⁻³	208.80±5.10	214.14±3.80	234.08±10.96***	261.44±6.93***
♀	洛哌丁胺组	3.6×10 ⁻⁴	207.44±7.54	221.68±4.90	231.62±9.72***	256.56±13.60***
♀	香砂平胃颗粒	0.9	208.62±5.39	218.06±8.43	232.66±19.13***	253.40±19.23***
♀		1.8	208.12±4.61	212.62±6.01	233.10±12.07***	247.06±15.28***
♀		3.6	209.70±6.09	221.88±6.83	228.98±15.75***	256.84±18.16***

与对照组比较:*** $P<0.001$

*** $P<0.001$ vs control group

始终毛色光滑、体型明显肥胖、摄食量佳、精神状态良好、肢体灵活和大便如常。与对照组比较,模型组大鼠在造模第7天时,体质量生长减缓,雄性体质量差异显著($P<0.001$),摄食量减少,并出现萎靡和倦怠等;在造模第15天时,体质量生长明显减缓,差异显著($P<0.001$),摄食量、饮水量均减少,大鼠毛色发黄、乏力、呆滞、嗜睡、大便黏腻。造模结束后,给予香砂平胃颗粒治疗7 d后,一般情况有所恢复,摄食量增加,体质量增长加快,大便性状有所好转。

3.2 对大鼠胃排空与肠推进的影响

与对照组比较,模型组大鼠的胃排空率显著下降($P<0.001$);与模型组比较,阳性药莫沙必利和香砂平胃颗粒中、高剂量组大鼠的胃排空率显著增加($P<0.001$)。

与对照组比较,模型组大鼠的小肠炭末推进率显著下降($P<0.01$);与模型组比较,阳性药莫沙必利和香砂平胃颗粒高剂量组大鼠的小肠炭末推进率显著增加($P<0.01, 0.001$)。见表3。

3.3 对大鼠血清胃肠激素的影响

如表4所示,与对照组比较,模型组大鼠的胃动素、胃泌素和P-物质水平显著减少($P<0.001$),生长抑素水平显著增加($P<0.001$)。与模型组比较,阳性药莫沙必利组大鼠的胃动素、胃泌素和P-物质水平显著增加($P<0.001$),生长抑素水平显著性降低($P<0.01$);香砂平胃颗粒中、高剂量组大鼠的胃动素、胃泌素和P-物质水平也显著增加($P<0.01, 0.001$),高剂量组生长抑素水平显著降低($P<0.01$)。

3.4 对大鼠血清炎症因子的影响

如表5所示,与对照组比较,模型组大鼠的TNF- α 水平显著增加($P<0.001$);与模型组比较,洛哌丁胺和香砂平胃颗粒中、高剂量组大鼠的TNF- α 水平显著降低($P<0.01, 0.001$)。与对照组比较,模型组大鼠的IL-10水平显著降低($P<0.001$);与模型

表3 香砂平胃颗粒对湿阻中焦大鼠胃排空及肠推进功能的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 3 Effect of Xiangsha Pingwei Keli on gastric emptying and intestinal propulsive function in rats with syndrome of damp retention in middle-jiao ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	胃排空率/%	炭末推进率/%
对照	—	57.49±4.81	61.74±8.75
模型	—	33.37±1.80***	43.60±4.03**
莫沙必利	1.35×10 ⁻³	53.32±4.81***	60.41±8.16**
洛哌丁胺	3.6×10 ⁻⁴	36.94±3.32	44.19±6.58
香砂平胃	0.9	36.77±2.70	47.55±4.60
颗粒	1.8	42.98±1.75***	48.66±4.09
	3.6	48.64±6.53***	55.97±4.07***

与对照组比较: ** $P<0.01$ *** $P<0.001$; 与模型组比较: * $P<0.01$ *** $P<0.001$

** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs control group; * $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs model group

组比较,阳性药洛哌丁胺和香砂平胃颗粒高剂量组大鼠的IL-10水平显著增高($P<0.01, 0.001$)。

3.5 对大鼠结肠水通道蛋白3(AQP3) mRNA转录水平的影响

如表6所示,与对照组比较,模型组大鼠结肠AQP3 mRNA转录水平显著下调($P<0.001$);与模型组比较,莫沙必利、洛哌丁胺和香砂平胃颗粒中、高剂量组大鼠的AQP3 mRNA转录水平显著上调($P<0.05, 0.01, 0.001$)。

4 讨论

湿阻中焦证是由于内外因引起的湿邪阻滞中焦,脾胃运化功能失常。内因即脾虚生湿、饮食不节,如肥甘厚味、嗜食生冷、饱饥不匀、损伤脾胃,导致脾胃运化失常,津液无法运化转输,停聚而生湿;外因即天气长期阴雨、空气潮湿、涉水作业、久居潮湿之地等,使湿邪从体表和肌肤而入。内外因相互影响,最终至湿阻中焦,气机升降失调,脾胃运化

表4 香砂平胃颗粒对湿阻中焦大鼠胃肠激素的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 4 Effect of Xiangsha Pingwei Keli on gastrointestinal hormones in rats with syndrome of damp retention in middle-jiao ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	胃动素/(pg·mL ⁻¹)	胃泌素/(pg·mL ⁻¹)	生长抑素/(pg·mL ⁻¹)	P物质/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	419.36±20.63	93.83±7.34	63.75±7.27	27.68±2.57
模型	—	314.65±30.53***	55.21±4.08***	83.35±6.30***	13.51±1.95***
莫沙必利	1.35×10 ⁻³	383.99±19.78***	81.83±8.63***	63.38±9.10**	24.81±2.23***
洛哌丁胺	3.6×10 ⁻⁴	336.64±23.20	61.52±8.36	74.51±8.70	13.28±1.28
香砂平胃	0.9	338.40±25.12*	57.01±8.07	76.31±12.29	13.88±1.58
颗粒	1.8	355.21±30.29***	65.24±5.82**	74.79±7.18	16.38±2.88**
	3.6	373.73±25.15***	78.10±7.24***	69.70±3.04**	19.19±1.47***

与对照组比较: *** $P<0.001$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

*** $P<0.001$ vs control group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs model group

表5 香砂平胃颗粒对湿阻中焦大鼠血清炎症因子的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)Table 5 Effect of Xiangsha Pingwei Keli on serum inflammatory factors in rats with syndrome of damp retention in middle-jiao ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	62.04±6.88	102.81±5.57
模型	—	106.33±7.91***	42.89±1.25***
莫沙必利	1.35×10 ⁻³	97.95±4.54	46.88±4.14
洛哌丁胺	3.6×10 ⁻⁴	70.12±4.06###	98.98±12.64###
香砂平胃	0.9	99.47±8.94	58.06±4.82
颗粒	1.8	81.18±2.49##	59.08±2.91
	3.6	73.42±4.16###	85.02±1.99##

与对照组比较:*** $P<0.001$;与模型组比较:## $P<0.01$ ### $P<0.001$ *** $P<0.001$ vs control group; ## $P<0.01$ ### $P<0.001$ vs model group表6 香砂平胃颗粒对湿阻中焦大鼠结肠 AQP3 mRNA 转录水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)Table 6 Effect of Xiangsha Pingwei Keli on level of AQP3 mRNA transcription of colon in rats with syndrome of damp retention in middle-jiao ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	AQP3/ β -Actin
对照	—	1.00±0.14
模型	—	0.67±0.07***
莫沙必利	1.35×10 ⁻³	0.89±0.06##
洛哌丁胺	3.6×10 ⁻⁴	1.19±0.11###
香砂平胃	0.9	0.57±0.03
颗粒	1.8	0.85±0.01#
	3.6	1.36±0.05###

与对照组比较:*** $P<0.001$;与模型组比较:## $P<0.05$ ### $P<0.01$ ### $P<0.001$ *** $P<0.001$ vs control group; # $P<0.05$ ## $P<0.01$ ### $P<0.001$ vs model group

障碍。

香砂平胃颗粒由苍术(炒)、厚朴、陈皮、砂仁、香附、甘草而成。其中苍术(炒)燥湿健脾、祛风散寒,为君^[9];厚朴健脾、消食,下气、宽中、燥湿消痰,为臣;陈皮能理气和中、燥湿化痰、利水通便,为佐;砂仁可化湿开胃、芳香健脾、温脾理气^[10],香附可理气解郁、调经止痛,为使^[11]。香砂平胃颗粒将中药成分配伍组合,使其具有健脾、温中、燥湿的作用。

胃排空与肠推进率是胃动力评价的常用指标^[12],该指标可评价用药后病症的改善情况。本实验选择半固体营养食料法用于研究香砂平胃颗粒对湿阻中焦证大鼠胃肠运动的影响。因为香砂平胃颗粒为棕色颗粒,服用时为棕色液体,所以比较甲基橙比色法和酚红比色法等方法,半固体营养食料法能够规避比色法测定药物时,药物自身颜色对测定结果的干扰,同时半固体营养结构接近大鼠平

日食料,更能反映出药物对胃排空、肠推进的生理机能的影响;同时加入了炭粉的半固体营养食料比其他溶液性标示物更能直观地反映药物对大鼠肠推进功能的影响。胃肠激素是主要由胃肠道和胰腺的内分泌细胞合成和释放的活性物质,主要生理功能为调节胃肠道自身的生理活动^[13-15]。体内胃肠激素主要有胃动素、胃泌素、生长抑素和P物质等。胃动素和胃泌素是兴奋型胃肠激素,两者均能够从不同方面促进胃肠道运动。胃动素作为促进胃肠道运动的功能性多肽物质,同时也可作为中枢神经递质或调质参与焦虑、摄食等行为及情绪的调节作用^[16]。胃泌素也是调节胃肠动力的一种激素^[17],可促进消化液分泌^[18],又能降低食管下括约肌的压力^[19],达到促进胃肠运动的目的。生长抑素作为一种广泛分布于消化系统的由胰岛、胃肠黏膜中的D细胞分泌的多肽类激素,其能够抑制多种生理功能。生长抑素既能够直接通过神经内分泌起效,还能通过作用于其他胃肠激素从而间接性抑制胃肠运动^[20]。P-物质多分布于肠肌间神经丛和中枢神经系统中,能够作用于平滑肌,使平滑肌迅速收缩,从而促进胃肠蠕动^[21-22]。前期研究发现,湿阻中焦可导致胃肠道出现一定程度的炎症反应。由Th1细胞产生的促炎性因子TNF- α 作为机体炎性反应中产生最快且达峰时间最早的炎性因子,能准确地反映机体的炎症水平^[23-24]。TNF- α 水平升高表明炎症程度增强,并会介导肠黏膜损伤,导致水肿、充血并加重炎症反应^[25]。而由Th2细胞分泌的IL-10,具有多种抗炎性质,能够抑制促炎性细胞因子的活性,进而阻断炎症性疾病的发生与发展^[26],因此这两类细胞因子的平衡维持着机体胃肠道环境的平衡。湿阻中焦证相关动物实验的研究发现,该症状与水代谢失衡紧密相关。水通道蛋白(AQPs)是一类广泛存在于人体各种组织细胞中,介导水跨膜转运的膜蛋白,因此其被认为是维持人体水代谢平衡的分子学基础。目前已证实AQP1、AQP2、AQP3、AQP4和AQP8在结肠中均有表达,其中AQP3主要分布于人类小肠和结肠的上皮细胞中,是结肠中表达量最大的AQPs,其参与自由水快速被动地跨生物膜转运是水分进出细胞的主要途径^[27]。同时研究也进一步证实^[28],AQP3与腹泻密切相关。AQP3过低的表达可导致结肠黏膜对水的吸收变少而导致稀便或腹泻,相反其过高表达可导致结肠黏膜对水的吸收增多而导致便秘现象^[29-31]。

本实验选择较为成熟的湿阻中焦证动物模型,

内湿选择大鼠定期给予猪油、蜂蜜水ig来模拟肥甘厚味、饮食不节;外湿选择大鼠游泳以及放在潮湿垫料中饲养来模拟久居湿地。研究发现,对照组大鼠在实验过程中始终毛色光滑、状态良好、肢体灵活和大便如常。模型组大鼠在造模后出现体质量增长减缓、摄食量减少、毛色发黄、乏力、呆滞、嗜睡、大便黏腻而黏稠,提示湿阻中焦模型大鼠造模成功。造模结束,给予香砂平胃颗粒治疗后,一般情况有所恢复,摄食量增加,体质量增长加快,大便性状有所好转。在胃排空与肠推进方面,湿阻中焦模型大鼠胃排空率和炭末推进率显著下降,香砂平胃颗粒治疗后大鼠胃排空率和炭末推进率增加。在胃肠激素方面,模型组大鼠的胃动素、胃泌素和P物质水平显著减少,生长抑素水平显著增加,表明湿阻中焦患者出现脘腹胀满、饮食减少等症状与胃肠激素水平改变相关,香砂平胃颗粒治疗后大鼠的胃动素、胃泌素和P-物质水平也显著增加,高剂量组大鼠的生长抑素水平降低,表明香砂平胃颗粒能促使平滑肌收缩,从而促进胃肠蠕动。在炎症因子方面,模型组大鼠的TNF- α 水平显著增加,香砂平胃颗粒治疗后TNF- α 水平降低,同时模型组大鼠的IL-10水平显著降低,香砂高剂量组大鼠的IL-10水平升高,表明药物可通过抑制炎症反应,从而改善因湿阻中焦导致肠道炎症损伤从而引发的腹泻。在AQP方面,模型组大鼠的AQP3 mRNA转录水平显著下调。结果表明,模型组大鼠出现水分吸收减少而致腹泻的情况,香砂平胃颗粒治疗后,大鼠的AQP3 mRNA转录水平出现不同程度的上调,使得结肠对水分的吸收增多进而达到止泻的效果,此可能是香砂平胃颗粒止泻的作用机制之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 汪 滢, 孙宏文. 湿阻中焦证现代机制研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(2): 297-300.
Wang Y, Sun H W. Study on modern mechanism of damp invading middle Jiao syndrome [J]. J Changchun Univ Chin Med, 2015, 31(2): 297-300.
- [2] 邵长乐, 陈婉珍, 朱方石. 中医治疗功能性消化不良的疗效机制研究 [J]. 四川中医, 2019, 37(8): 189-192.
Shao C L, Chen W Z, Zhu F S. Study on the mechanism of therapeutic effect of traditional Chinese medicine on functional dyspepsia [J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2019, 37(8): 189-192.
- [3] 胡 刚, 魏玉霞, 赵宇明, 等. 香砂平胃颗粒治疗功能性消化不良(食湿中阻证)临床观察 [J]. 中国民族医药杂志, 2009, 15(12): 17-20.
- [4] 周 娥, 陈 群. 香砂平胃颗粒联合莫沙必利治疗功能性消化不良的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(7): 2006-2010.
Zhou E, Chen Q. Clinical study on Xiangsha Pingwei Granules combined with mosapride in treatment of functional dyspepsia [J]. Drugs Clin, 2019, 34(7): 2006-2010.
- [5] 张思超, 安丽君, 钟佩茹, 等. 小茴香挥发油对小鼠胃排空和肠推进的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38(5): 473-477.
Zhang S C, An L J, Zhong P R, et al. Effects of essential oil of fennel on gastric emptying and small bowel peristalsis in mice [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2019, 38(5): 473-477.
- [6] 魏 晴, 王 蒙, 匡海学, 等. 麦芽及不同炮制品对小肠推进和胃排空的影响 [J]. 中国药师, 2016, 19(12): 2206-2208.
Wei Q, Wang M, Kuang H X, et al. Influence of *Hordeum Vulgare* L. and its various processed products on small intestine propulsion and gastric emptying [J]. China Pharmacist, 2016, 19(12): 2206-2208.
- [7] 邢建峰, 封卫毅, 侯家玉. 小鼠胃排空及小肠推进实验方法的探讨 [J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(4): 50-52.
Xing J F, Feng W Y, Hou J Y. Investigation of the experimental methods for observing mouse gastric emptying and small intestine propulsion [J]. J Beijing Univ TCM, 2003, 26(4): 50-52.
- [8] 陈 奇, 邓文龙, 张世玮, 等. 中药药理研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 335.
Chen Q, Deng W L, Zhang S W, et al. *Pharmacological Research Methodology of Traditional Chinese Medicine* [J]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000: 335.
- [9] 张明发, 沈雅琴. 苍术及其有效成分消化系统药理作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(3): 411-419.
Zhang M F, Shen Y Q. Research progress on pharmacologic action of *Atractylodes Rhizoma* and its effective constituent in digestive system [J]. Drug Eval Res, 2017, 40(3): 411-419.
- [10] 吴 敏, 李 战, 谈 珍. 砂仁挥发油纳米脂质体对厌食模型动物胃肠功能的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(10): 51-53.
Wu M, Li Z, Tan Z. Effects of liposomes of nanosize *Fructus Amomi* volatile oil on the gastrointestinal functions in animals with anorexia [J]. Shanghai J Tradit

- Chin Med, 2004, 38(10): 51-53.
- [11] 赵高潮, 刘继宁, 姚春丽. 香附的炮制及临床应用浅析 [J]. 陕西中医, 2010, 31(11): 1533-1534.
- Zhao G C, Liu J N, Yao C L. A brief analysis on the preparation and clinical application of *Rhizoma acuminatum* L. [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2010, 31(11): 1533-1534.
- [12] 陈 奇. 中药药理研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 327.
- Chen Q. *Pharmacological Research Methodology of Traditional Chinese Medicine* [J]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 327.
- [13] Tani S, Muto N. Effects of gastrointestinal hormones and their related compounds on gastric motility in the rat [J]. J Pharmacobiodyn, 1985, 8(10): 793-799.
- [14] Malfertheiner P, Domínguez-Muñoz J E. Effect of exogenous pancreatic enzymes on gastrointestinal and pancreatic hormone release and gastrointestinal motility [J]. Digestion, 1993, 54(2): 15-20.
- [15] 吴国丽, 邱 晶, 李晓慧, 等. 逍遥丸联合兰索拉唑治疗老年胃食道反流病的疗效及对胃肠激素的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(7): 1335-1338.
- Wu G L, Qiu J, Li X H, et al. Efficacy of Xiaoyao Pills combined with lansoprazole in treatment of senile gastroesophageal reflux disease and its effect on gastrointestinal hormones [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(7): 1335-1338.
- [16] Carlini V P, Ghersi M, Schith H B, et al. Ghrelin and memory: differential effects on acquisition and retrieval [J]. Peptides, 2010, 31(6): 1190-1193.
- [17] Ozturk A S, Guzel M, Askar T K, et al. Evaluation of the hormones responsible for the gastrointestinal motility in cattle with displacement of the abomasum; ghrelin, motilin and gastrin [J]. Vet Rec, 2013, 172(24): 636.
- [18] Zhang Q, Yu J C, Kang W M, et al. Effect of ω -3 fatty acid on gastrointestinal motility after abdominal operation in rats [J]. Mediators Inflamm, 2011, 2011: 152137.
- [19] Konturek S J, Konturek P C, Brzozowska I, et al. Localization and biological activities of melatonin [J]. J Physiol Pharmacol, 2007, 58(3): 381-405.
- [20] Van Op den Bosch J, Adriaensen D, Van Nassauw L, et al. The role(s) of somatostatin, structurally related peptides and somatostatin receptors in the gastrointestinal tract: a review [J]. Regul Pept, 2009, 156(1/2/3): 1-8.
- [21] Li C P, Micci M A, Murthy K S, et al. Substance P is essential for maintaining gut muscle contractility: a novel role for coneurotransmission revealed by botulinum toxin [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014, 306(10): G839-G848.
- [22] 高 飞, 刘铁钢, 白 辰, 等. 脑肠轴与胃肠动力之间相关性的研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(6): 520-524.
- Gao F, Liu T G, Bai C, et al. The research of the correlation between brain-gut axis and gastrointestinal motility [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2018, 37(6): 520-524.
- [23] Hotchkiss R S, Karl I E. The pathophysiology and treatment of Sepsis [J]. N Engl J Med, 2003, 348(2): 138-150.
- [24] Zhou G, Ma Y B, Jia P, et al. Enhancement of IL-10 bioactivity using an IL-10 peptide-based vaccine exacerbates Leishmania major infection and improves airway inflammation in mice [J]. Vaccine, 2010, 28(7): 1838-1846.
- [25] 张根民. 神曲消食口服液治疗小儿腹泻的疗效及其对 IL-6、TNF- α 水平的影响 [J]. 北方药学, 2019, 16(3): 142-143.
- Zhang G M. Effect of Shenqu Xiaoshi Oral Liquid on pediatric diarrhea and its effect on IL-6 and TNF- α levels [J]. J North Pharm, 2019, 16(3): 142-143.
- [26] Lu J J, Mao D C, Li X, et al. Changes of intestinal microflora diversity in diarrhea model of KM mice and effects of *Psidium guajava* L. as the treatment agent for diarrhea [J]. J Infect Public Health, 2020, 13(1): 16-26.
- [27] Matsuzaki T, Tajika Y, Ablimit A, et al. Aquaporins in the digestive system [J]. Med Electron Microsc, 2004, 37(2): 71-80.
- [28] Laforenza U. Water channel proteins in the gastrointestinal tract [J]. Mol Aspects Med, 2012, 33(5/6): 642-650.
- [29] Esmat S, Zeid O A, Abdel Halim D M, et al. Tissue expression of aquaporin 3 in different sites of vitiligo: an immunohistochemical study [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018, 32(12): e455-e456.
- [30] Wang K S, Ma T, Filiz F, et al. Colon water transport in transgenic mice lacking aquaporin-4 water channels [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2000, 279(2): G463-G470.
- [31] Ramírez-Lorca R, Vizuete M L, Venero J L, et al. Localization of Aquaporin-3 mRNA and protein along the gastrointestinal tract of Wistar rats [J]. Pflügers Arch, 1999, 438(1): 94-100.