

参苓健脾胃颗粒对脾虚模型大鼠胃肠道调节的药效学研究

高云航¹, 李 晗¹, 宋 玲¹, 吴 叶², 陈腾飞¹, 侯红平¹, 彭 博¹, 叶祖光¹, 李佳杏², 张广平^{1*}

1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

2. 昆明中药厂有限公司, 云南 昆明 650228

摘要: 目的 探讨参苓健脾胃颗粒对脾虚模型大鼠的胃肠调节作用及机制。方法 将60只大鼠随机分为对照组、模型组、莫沙必利($1.35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)组和参苓健脾胃颗粒低、中、高剂量(0.45 、 0.90 、 $1.80 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组, 每组10只。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 $25 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 于实验1、3、5、7、9、11、13 d ig 给予液体猪油, 并于2、4、6、8、10、12、14 d ig 给予 $25 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 30% 蜂蜜水; 同时每天将大鼠放入水深约20 cm, 水温为 $25 \sim 29^\circ\text{C}$ 的桶中进行20 min 游泳, 随后将大鼠饲养于含有浸湿刨花垫料的饲养笼中, 造模时间为14 d。从第15天开始, 将大鼠置于正常环境中饲养, 并开始ig 给予药物, 每天1次, 连续14 d。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; 采用间苯三酚法检测大鼠尿D-木糖排泄率; 利用酶联免疫吸附法检测大鼠血清胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)、生长抑素(SS)和P-物质(SP)水平, 以及炎症因子白细胞介素-10(IL-10)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平; 利用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测大鼠结肠黏膜水通道蛋白3(AQP3) mRNA 转录水平的变化。结果 实验期间, 对照组未见异常, 模型组出现厌食、倦怠、迟钝、便溏等现象, 体质量增长减缓, 从第13天开始, 体质量显著低于对照组($P < 0.001$); 给药结束, 参苓健脾胃颗粒大鼠状态明显改善, 实验25、28 d, 与模型组比较, 参苓健脾胃颗粒中、高剂量组大鼠体质量显著增加($P < 0.001$)。与模型组比较, 参苓健脾胃颗粒中、高剂量组胃排空率增加($P < 0.001$), 参苓健脾胃颗粒低、中和高剂量组小肠炭末推进率显著增加($P < 0.01$ 、 0.001); 参苓健脾胃颗粒中、高剂量组尿D-木糖排泄率显著增加($P < 0.05$); 参苓健脾胃颗粒中、高剂量组MTL水平显著升高($P < 0.05$ 、 0.001), 参苓健脾胃颗粒低、中和高剂量组GAS水平显著升高($P < 0.05$ 、 0.001), 参苓健脾胃颗粒高剂量组SS水平显著降低($P < 0.01$); 参苓健脾胃颗粒高剂量组血清TNF- α 水平显著降低($P < 0.01$), 参苓健脾胃颗粒中、高剂量组IL-10含量显著增高($P < 0.01$ 、 0.001); 参苓健脾胃颗粒高剂量组AQP-3 mRNA 转录水平显著上调($P < 0.05$)。结论 参苓健脾胃颗粒治疗脾虚模型大鼠的作用机制可能与其增强胃肠运动、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吸收有关。

关键词: 参苓健脾胃颗粒; 脾虚模型; 胃肠功能; 胃肠激素; 炎症因子; 水液代谢

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)10-1992-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.10.008

Pharmacodynamic study of Shenling Jianpiwei Keli on gastrointestinal regulation in spleen deficiency model rats

GAO Yunhang¹, LI Han¹, SONG Ling¹, WU Ye², CHEN Tengfei¹, HOU Hongping¹, PENG Bo¹, YE Zuguang¹, LI Jiaxing², ZHANG Guangping¹

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

2. Kunming Chinese Medicine Factory Co., Ltd., Kunming 650228, China

Abstract: Objective To investigate the effect and mechanism of Shenling Jianpiwei Keli on spleen deficiency model rats. **Methods** Sixty rats were divided into control group, spleen deficiency model group, moxapride group ($1.35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), Shenling Jianpiwei Keli low ($0.45 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), medium ($0.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) and high dose ($1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) group with 10 in each group. The control group was fed in normal experimental environment and given normal diet. The other groups were ig given liquid lard ($25 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) on days 1, 3, 5, 7, 9, 11 and 13, and $25 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 30% honey water ig on days 2, 4, 6, 8, 10, 12 and 14. At the same time, the rats were placed in a bucket with a water depth of about 20 cm and a water temperature of $25 \sim 29^\circ\text{C}$ for 20 min every day for swimming, and then the rats were

收稿日期: 2022-04-19

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A04802)

第一作者: 高云航(1990—), 女, 硕士, 助理研究员, 研究方向为中药药理研究。E-mail: gaoyunhangyh@163.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@126.com

housed in a cage containing wet shavings bedding material. The modeling time was 14 days. From the 15th day, the rats were kept in a normal environment and given drugs ig once a day for 14 days. The gastric residual rate of rats was calculated by weighing method, the intestinal propulsion rate was calculated by small intestine charcoal propulsion method, the excretory rate of urine *D*-xylose was determined by phloroglucinol method, and the serum levels of motilin (MTL), gastrin (GAS), somatostatin (SS) and substance P (SP), the levels of the inflammatory factors interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in rats were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Meanwhile, real-time PCR (qRT-PCR) was used to detect the mRNA transcription of Aquaporin 3 (*AQP3*) in colonic mucosa of rats. **Results** During the experiment, there was no abnormality in the control group, and the model group showed anorexia, tiredness, retardation and loose stool, and the body mass growth slowed down. From day 13, the body weight of the model group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.001$). At the end of the administration, the state of the spleen and stomach of rats in Shenling Jianpiwei Keli groups improved significantly. On day 25 and 28 of experiment, compared with model group, the body weight of rats in medium and high dose groups was significantly increased ($P < 0.001$). In comparison with the model group, the gastric emptying rate increased in the medium and high-dose groups of Shenling Jianpiwei Keli ($P < 0.001$), the propulsion rate of charcoal powder in the small intestine increased significantly in the low-, medium- and high-dose groups of Shenling Jianpiwei Keli ($P < 0.01$ and 0.001), the excretory rate of urine *D*-xylose increased in the medium and high-dose groups of Shenling Jianpiwei Keli ($P < 0.05$), the MTL levels were significantly increased in the middle and high-dose groups ($P < 0.05$ and 0.001), the GAS levels were significantly higher in the low-, moderate- and high-dose groups ($P < 0.05$ and 0.001), the SS level was significantly reduced in the high-dose group ($P < 0.01$), serum TNF- α levels were significantly reduced in the high-dose group ($P < 0.01$), the IL-10 content was significantly higher in the medium and high-dose groups ($P < 0.01$ and 0.001), and *AQP-3* mRNA transcripts were significantly upregulated in the high-dose group ($P < 0.05$). **Conclusion** The mechanism of Shenling Jianpiwei Keli in the treatment of spleen deficiency rats may be related to enhancing gastrointestinal motility, increasing gastrointestinal hormone secretion, inhibiting gastrointestinal inflammation caused by dampness and promoting the absorption of water from intestinal cavity.

Key words: Shenling Jianpiwei Keli; spleen deficiency model; gastrointestinal function; gastrointestinal hormones; inflammatory factors; water metabolism

脾虚为临床常见证型,多由过劳过逸、饮食不节、思虑过度、居住环境潮湿等原因引起,是以脾的生理功能减退致水谷运化功能失调为主要特点的综合症候群。其临床症状比较复杂,主要表现为全身倦怠、胸脘痞闷、腹胀便溏、口黏苔腻和畏寒等^[1]。虽然环境、心理和饮食等因素均与脾虚证的产生息息相关,但其与“脾主运化、胃主收纳”的功能异常最为紧密。在我国传统医学中,很多中药具有降逆止呕、消痞除满、疏肝利胆、调理脾胃作用进而可以治疗脾虚^[2-4]。中医在运用中药治疗胃肠功能紊乱方面积累了大量经验,其中参苓健脾胃颗粒由北沙参、茯苓、白术、山药(炒)、扁豆(炒)、莲子、砂仁(盐炙)、陈皮、薏苡仁(炒)和甘草组方而成,具有补脾健胃、利湿止泻的功效^[5]。消化系统功能障碍是脾虚证的主要特征,因此本研究针对脾虚证“胸脘痞闷、腹胀便溏”这2个代表性症状,选择符合中医证候特点的脾虚模型,重点针对“胃肠动力、胃肠激素、炎症因子与水液代谢”这4个方面探讨参苓健脾胃颗粒对脾虚模型大鼠的可能调控作用及机制,为其临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 实验动物

SPF级60只SD大鼠,雄性,6~8周龄,体质量

180~220 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2016-0011,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SCXK(京)2021-0011。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 实验药物与试剂

参苓健脾胃颗粒,云南中药厂有限公司,批号512398,每袋10 g;枸橼酸莫沙必利,每片5 mg,鲁南贝特制药有限公司生产,批号26191106;半固体糊:参照文献报道方法制备^[6],取10 g羧甲基纤维素钠,溶于250 mL纯净水中,分别加入16 g奶粉、8 g糖、8 g淀粉和2 g活性炭末,搅拌均匀,配制成300 mL约300 g的黑色半固体糊状物,置于冰箱冷藏,用时恢复至室温;*D*-木糖购于北京索莱宝科技有限公司(批号305A055);*D*-木糖测试盒购于南京建成生物有限公司(批号21210715);cDNA反转录与实时荧光定量PCR(qRT-PCR)试剂购于北京全式金公司(批号O21119、P20329);胃动素(MTL)、胃泌

素(GAS)、生长抑素(SS)、P-物质(SP)、白细胞介素-10(IL-10)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA 检测试剂盒购于武汉华美生物工程有限公司(批号 N25036982、N21036978、N23036980、N24036981、N08036983、N22036979)。

1.3 实验仪器

ME204E 电子天平(METTLER TOLEDO 仪器上海有限公司); SpectraMax i3X 酶标仪(美国 Molecular Devices 公司); 5810R 型台式高速离心机(德国 Eppendorf 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); Step one plus 型 real time PCR 仪(美国 Applied Biosystem 公司)。

2 方法

2.1 给药量计算

参苓健脾胃颗粒大鼠 ig 溶液:参照《医用实验动物学》,成人以 60 kg 为标准体质量计算,等效剂量为 $0.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,设置低、中、高剂量为 0.45、0.90、1.80 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$,取 1 g 颗粒溶于 10 mL 纯净水中,制成 $0.1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 混悬液。枸橼酸莫沙必利片大鼠 ig 溶液:等效剂量为 $1.35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,取 1 片(5 mg)枸橼酸莫沙必利片溶于 37 mL 纯净水中,制成 $0.135 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 混悬液。

2.2 动物分组、造模及给药

将 60 只大鼠随机分为对照组、模型组、莫沙必利($1.35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)组和参苓健脾胃颗粒低、中、高剂量(0.45 、 0.90 、 $1.80 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组,每组 10 只。

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 $25 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 于实验 1、3、5、7、9、11、13 d ig 给予液体猪油,并于 2、4、6、8、10、12、14 d ig 给予 $25 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 30% 蜂蜜水;同时每天将大鼠放入水深约 20 cm,水温为 $25 \sim 29 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 的桶中进行 20 min 游泳,随后将大鼠饲养于含有浸湿刨花垫料的饲养笼中,造模时间为 14 d。大鼠造模后,若出现明显成群蜷缩,嗜睡,反应迟钝,活动减少,四肢无力,行动缓慢,同时皮毛失去正常润泽而枯槁,排便次数增多,便溏,紧张焦虑,容易激怒,则提示造模成功^[7-9]。从第 15 天开始,将大鼠置于正常环境中饲养,并开始 ig 给予药物,每天 1 次,同时对照组和模型组 ig 生理盐水,连续 14 d。

2.3 一般情况观察

分别于实验开始后的 1、4、7、10、13、16、19、22、25、28 d 测定每组动物体质量,同时仔细观察大鼠进

食量、精神状态、行为变化、皮毛色泽等。

2.4 对大鼠尿 D-木糖排泄率的影响

给药 13 d,给药后大鼠禁食 12 h 后装入代谢笼,收集 5 h 内未服用 D-木糖溶液的大鼠尿液。随即 ig 给予大鼠 3% D-木糖溶液,每只 4 mL,装入代谢笼,收集 5 h 内服用 D-木糖溶液的大鼠尿液,以上过程禁食不禁水。按间苯三酚法试剂盒说明书进行检测,计算尿 D-木糖排泄率。

尿木糖($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)=(服用 D-木糖的尿液 A 值-未服用 D-木糖尿液 A 值)/(标准管 A 值-试剂空白管 A 值)×标准管浓度($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)×标本测定前稀释倍数(10 倍)

尿 D-木糖排泄率=尿木糖($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)×150×5 h 尿量/1 000/ig D-木糖体积(mL)×3%

2.5 对大鼠胃排空^[10-12]与肠推进的影响

末次给药前禁食约 12 h,末次给药 2 h 后,按每只 0.8 mL 灌服半固体糊。20 min 后 10% 水合氯醛溶液 ip 麻醉大鼠,随后打开大鼠腹腔,腹主动脉取血,同时结扎胃贲门、幽门,取胃、小肠。剔除胃表面黏膜,用滤纸吸干表面后称胃全质量,随后沿胃大弯将胃体剪开,用生理盐水冲洗胃内容物并用滤纸蘸干,称胃净质量。以胃全质量与胃净质量的差值为胃内残留物质量,计算胃排空率。

胃排空率=1-(胃全质量-胃净质量)/固体糊质量

同时剪取出幽门至盲部的消化道,轻轻剥离肠系膜后,不加牵引地平铺于实验台上,测定幽门至盲肠部长度和幽门至半固体糊推进的距离,计算小肠推进率。

小肠推进率=半固体糊在小肠内推进距离(cm)/小肠全长(cm)

2.6 对胃肠激素、炎性因子的影响

取大鼠血于采血管中,室温下静置 60 min,以 $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min 后吸取上清液,并置于 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。严格按照酶联免疫检测试剂盒说明书检测大鼠血清 MTL、GAS、SS、SP、TNF- α 、IL-10 水平。

2.7 对大鼠结肠水通道蛋白 3(AQP3) mRNA 转录水平的影响

将 50~100 mg 大鼠结肠组织放入 EP 管中,利用手持匀浆机进行匀浆。随后,利用 RNA 提取试剂盒提取结肠总 RNA,紫外分光光度计检测 RNA 浓度和纯度(A_{260}/A_{280} 的值为 $1.8 \sim 2.0$)。取总 RNA $1 \mu\text{g}$ 逆转录成 cDNA 后进行 qRT-PCR 检测,PCR 预变性条件为: $94 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 、30 s,循环时条件为: $94 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 、5 s, $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 、15 s, $72 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 、10 s,共 40 个循环,以各目标基因 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 值表示各目标基因 mRNA 相对表达水平,特

异性引物序列见表1。

2.8 统计学分析方法

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS Statistics 20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

对照组大鼠在实验过程中始终毛色鲜亮、体质量明显增加、摄食量佳、精神状态良好、机敏好动且

二便如常。脾虚模型组大鼠在造模第3天开始出现厌食现象;第5天时,出现明显懒动、倦怠和反应迟钝现象;第7天时,体质量增长减缓;从第13天开始,体质量显著低于对照组($P < 0.001$),同时大鼠开始出现便溏。造模结束后,给予参苓健脾胃颗粒治疗7 d后,大鼠一般情况改善明显,摄食量增加,体质量增长加快,大便性状有所好转。实验25、28 d,与模型组比较,参苓健脾胃颗粒中、高剂量组大鼠体质量显著增加($P < 0.001$)。体质量结果见表2。

表1 引物序列信息

Table 1 Information of primer sequences

引物	上游序列(5'-3')	下游序列(5'-3')
APQ3	CCCCTGTGTATGCCTCTC	CCCTAGCTGGCAGAGTTC
β -actin	CCTAGACTTCGAGCAAGAGA	GGAAGGAAGGCTGGAAGA

表2 参苓健脾胃颗粒对脾虚模型大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effect of Shenling Jianpiwei Keli on body weight of rats with spleen deficiency ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	造模期体质量/g				
		1 d	4 d	7 d	10 d	13 d
对照	—	242.2±3.4	253.1±5.3	272.2±4.0	286.9±6.1	303.9±5.9
模型	—	242.2±3.2	261.5±5.4**	272.5±5.8	280.6±6.3	285.5±4.4***
莫沙必利	1.35×10 ⁻³	241.9±3.4	259.1±4.7	272.4±4.9	279.8±7.2	285.9±3.6***
参苓健脾胃	0.45	242.2±3.6	259.9±6.8	272.2±5.8	278.1±5.7	283.2±3.9***
颗粒	0.90	242.1±3.5	258.6±3.4	272.1±6.9	277.3±8.0	281.9±8.2***
	1.80	242.2±3.4	259.5±5.5	273.8±5.0	278.3±4.4	283.2±5.2***
组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	给药期体质量/g				
		16 d	19 d	22 d	25 d	28 d
对照	—	319.9±7.9	331.7±7.8	344.0±8.3	354.8±8.1	369.3±10.9
模型	—	293.1±4.3***	297.1±6.2***	302.7±7.1***	308.4±6.9***	317.8±5.8***
莫沙必利	1.35×10 ⁻³	295.9±4.1***	302.4±5.7***	312.5±8.2***	324.6±7.1***	349.9±6.7***
参苓健脾胃	0.45	294.8±5.5***	301.4±6.9***	308.5±8.4***	318.6±8.1***	325.0±8.1***
颗粒	0.90	292.9±5.1***	300.3±11.0***	310.3±11.2***	320.4±9.2***	332.7±7.8***
	1.80	291.9±6.5***	302.7±7.7***	308.8±6.9***	322.9±5.7***	336.3±8.7***

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

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

3.2 对大鼠胃排空与肠推进的影响

结果如表3所示,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,阳性药莫沙必利组大鼠的胃排空率显著增加($P < 0.001$),同时参苓健脾胃颗粒中和高剂量组大鼠的胃排空率也显著增加($P < 0.001$)。

结果如表4所示,与对照组比较,模型组大鼠的小肠推进率显著下降($P < 0.001$);与模型组比较,阳性药莫沙必利组大鼠的小肠推进率显著增加($P < 0.01$),同时参苓健脾胃颗粒低、中和高剂量组大鼠的小肠推进率也显著增加($P < 0.01, 0.001$)。

3.3 对大鼠尿D-木糖排泄率的影响

结果如表5所示,与对照组比较,脾虚模型组大鼠的尿D-木糖排泄率显著减少($P < 0.01$);与模型组比较,阳性药莫沙必利组大鼠的尿D-木糖排泄率显著升高($P < 0.01$),参苓健脾胃颗粒中和高剂量组大鼠的D-木糖排泄率也显著升高($P < 0.05$)。

3.4 对大鼠胃肠激素的影响

结果如表6所示,与对照组比较,脾虚模型组大鼠的MTL、GAS和SP水平显著减少($P < 0.01, 0.001$),SS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MTL、GAS和SP水平显著增加($P < 0.001$),SS水平显著降低($P < 0.001$)。

表3 参苓健脾胃颗粒对脾虚模型大鼠胃排空功能的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)Table 3 Effect of Shenling Jianpiwei Keli on gastric emptying function in spleen deficiency model rats ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	胃全质量/g	胃净质量/g	胃排空率/%
对照	—	2.63±0.25	2.49±0.22	82.62±5.60
模型	—	2.36±0.16**	2.04±0.23***	59.67±5.72***
莫沙必利	1.35×10 ⁻³	2.49±0.12	2.17±0.12	79.90±4.63###
参苓健脾胃颗粒	0.45	2.43±0.12	2.21±0.19	63.30±6.00
	0.90	2.37±0.14	2.17±0.12 [#]	72.15±6.37###
	1.80	2.44±0.19	2.20±0.22	74.86±6.69###

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

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

表4 参苓健脾胃颗粒对脾虚模型大鼠肠推进功能的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)Table 4 Effect of Shenling Jianpiwei Keli on intestinal propulsion function in rats with spleen deficiency model ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	小肠总长度/cm	推进长度/cm	推进率/%
对照	—	86.0±5.3	60.3±6.1	70.1±5.1
模型	—	84.1±4.1	44.5±4.1***	52.9±3.9***
莫沙必利	1.35×10 ⁻³	84.4±5.2	52.1±6.4 ^{##}	62.7±6.7 ^{##}
参苓健脾胃颗粒	0.45	85.6±5.3	51.4±4.0 ^{##}	60.1±4.1 ^{##}
	0.90	85.9±3.1	51.5±5.1 ^{##}	59.9±5.0 ^{##}
	1.80	83.4±4.2	52.9±3.5###	63.5±4.6###

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; ^{##} $P<0.05$ ### $P<0.001$ vs model group

表6 参苓健脾胃颗粒对脾虚模型大鼠胃肠激素的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)Table 6 Effects of Shenling Jianpiwei Keli on gastrointestinal hormone in rats with spleen deficiency model ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	MTL/(pg·mL ⁻¹)	GAS/(pg·mL ⁻¹)	SS/(pg·mL ⁻¹)	SP/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	277.87±54.26	1 742.68±272.55	0.37±0.12	29.64±10.23
模型	—	91.42±42.55***	932.30±167.86***	1.85±0.56***	13.42±7.36**
莫沙必利	1.35×10 ⁻³	263.39±59.87###	1 681.37±258.63###	0.68±0.17###	25.23±6.08###
参苓健脾胃颗粒	0.45	132.79±53.41	1 165.28±162.69 [#]	1.31±0.32	11.22±4.59
	0.90	224.44±107.14 [#]	1 355.45±296.59###	1.14±0.68	17.18±6.69
	1.80	269.99±58.90###	1 599.90±293.55###	0.93±0.31 ^{##}	15.37±5.24

与对照组比较: ** $P<0.01$ *** $P<0.001$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ ### $P<0.001$

** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs control group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ ### $P<0.001$ vs model group

与模型组比较, 阳性药莫沙必利组和参苓健脾胃颗粒高剂量组大鼠的AQP-3 mRNA转录水平显著上调($P<0.05, 0.01$)。

表5 参苓健脾胃颗粒对脾虚模型大鼠尿D-木糖排泄率的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)Table 5 Effect of Shenling Jianpiwei Keli on excretory rate of urine D-xylose in rats with spleen deficiency model ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	D-木糖排泄率/%
对照	—	41.91±15.93
模型	—	25.24±7.40**
莫沙必利	1.35×10 ⁻³	37.88±9.64 ^{##}
参苓健脾胃颗粒	0.45	29.32±9.07
	0.90	35.06±7.81 [#]
	1.80	34.66±10.1 [#]

与对照组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs model group

0.001), 与此同时, 参苓健脾胃颗粒中、高剂量组大鼠的MTL水平明显增加($P<0.05, 0.001$), 低、中和高剂量组的GAS显著增加($P<0.05, 0.001$), 且高剂量组的SS水平显著降低($P<0.01$)。

3.5 对大鼠炎性因子的影响

结果如表7所示, 与对照组比较, 脾虚模型组大鼠的TNF- α 水平显著增加($P<0.01$), 与模型组比较, 阳性药莫沙必利和参苓健脾胃颗粒高剂量组大鼠的TNF- α 水平显著降低($P<0.01$)。与对照组比较, 脾虚模型组大鼠的IL-10水平显著降低($P<0.001$); 与模型组比较, 阳性药莫沙必利组和参苓健脾胃颗粒中、高剂量组大鼠的IL-10水平显著增高($P<0.01, 0.001$)。

3.6 对大鼠结肠AQP-3 mRNA转录水平的影响

结果如表8所示, 与对照组比较, 脾虚模型组大鼠的AQP-3 mRNA转录水平显著下降($P<0.001$);

4 讨论

脾虚证是临床常见证型, 泛指因脾水谷运化功能失调, 进而导致的一系列胃肠道生理功能失常的

表7 参苓健脾胃颗粒对脾虚模型大鼠炎症因子的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)Table 7 Effects of Shenling Jianpiwei Keli on inflammatory factor in rats with spleen deficiency model ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	TNF- α / (pg·mL ⁻¹)	IL-10/ (pg·mL ⁻¹)
对照	—	6.33±5.58	29.73±5.41
模型	—	15.07±7.11**	10.48±1.78***
莫沙必利	1.35×10 ⁻³	8.57±4.31 [#]	26.18±4.13 ^{##}
参苓健脾胃颗粒	0.45	16.12±6.43	10.88±2.28
	0.90	13.72±5.01	14.64±2.50 [#]
	1.80	9.38±4.62 [#]	23.04±3.06 ^{##}

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

表8 参苓健脾胃颗粒对脾虚模型大鼠AQP-3 mRNA转录水平的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)Table 8 Effect of Shenling Jianpiwei Keli on AQP-3 mRNA transcription level in rats with spleen deficiency model ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	AQP3/ β -actin
对照	—	1.00±0.07
模型	—	0.57±0.13***
莫沙必利	1.35×10 ⁻³	0.83±0.09 [#]
参苓健脾胃颗粒	0.45	0.61±0.05
	0.90	0.66±0.07
	1.80	0.74±0.04 [#]

与对照组比较: *** $P<0.001$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$

*** $P<0.001$ vs control group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs model group

病理现象及病症。中医理论认为,脾虚是由内因与外因相互影响而起。内因多为饮食不节、脾虚生湿,如嗜食生冷、肥甘厚味和饱饥不匀从而引发脾胃运化失常;外因多为环境潮湿、长期阴雨、涉水作业进而使湿邪从体表而入,导致机体出现体质量下降、疲惫、乏力、厌食、腹痛和便溏等症状。现代研究表明,脾虚证主要与胃肠消化、吸收功能的减弱,胃肠激素分泌紊乱,消化道炎症及水液代谢的改变等息息相关。

参苓健脾胃颗粒是源于宋代《太平惠民和剂局方》参苓白术散的中成药,由北沙参、茯苓、白术、山药(炒)、扁豆(炒)、莲子、砂仁(盐炙)、陈皮、薏苡仁(炒)和甘草组方而成^[13],具有补脾健胃、利湿止泻的功效。参苓健脾胃颗粒保留了参苓白术散的

绝大多数成分,并且医家因地制宜,以补胃阴和肺阴见长的北沙参代替人参^[14];并因更换为北沙参之后,温燥之患已除,因此去掉桔梗,增加了“理胸中之气,又能助阳气上升,以散滞气助诸脾胃为用”的陈皮^[15]。

作为临床常见证型,关于动物脾虚的造模方法较为成熟。脾虚动物模型复制方法多分为外湿因素、内湿因素以及内外湿因素联合应用等^[16]。本研究选择了蜂蜜、猪油复制内湿因素,并结合游泳以及放在潮湿垫料中饲养来模拟久居湿地等方法复制外湿因素。当前对于脾虚证动物模型的评价目前没有统一标准,但多选择大鼠一般状态、胃肠运动和大便次数及粪质改变作为评价指标^[17]。

本实验结果显示,对照组大鼠始终毛色鲜亮、体质量明显增加、摄食量佳、精神状态良好、机敏好动且二便如常。造模后模型组大鼠出现摄食量减少、大鼠的体质量增长缓慢且显著低于对照组,同时出现倦怠、迟钝、便溏等脾虚症状,基本符合行为学指征上的脾虚评判标准^[18-19],认为造模成功。造模结束后给予参苓健脾胃颗粒治疗,大鼠一般状态有所改善,摄食量增加,体质量增长增快,大便性状有所好转。

正常的胃肠动力和运动功能是维持正常消化道功能的基本条件,因此本实验首先选择了胃排空与肠推进率来直观地评价用药后病症的改善情况^[12]。在胃排空方面,造模后,模型组大鼠胃排空率明显下降,而经参苓健脾胃颗粒治疗后,大鼠胃排空率增加。在肠推进方面,本实验选择半固体营养食料法用于研究参苓健脾胃颗粒对脾虚模型大鼠肠推进功能的影响。因为半固体营养食料组成与大鼠平日食料极为相似,能反映出药物对大鼠肠推进的生理机能的影响^[20]。同时,参苓健脾胃颗粒为深棕色颗粒,所以与酚红比色法与甲基橙比色法等方法比较,半固体营养食料法能够避免使用比色法检测时,药物自身颜色对检测结果的干扰。并且,加入了炭末的半固体营养食料相较于其他溶液性标示物能更直接地反映药物对肠推进功能的影响。本实验结果显示,与对照组比较,模型组大鼠的小肠炭末推进率显著下降,而给予参苓健脾胃颗粒后大鼠的小肠炭末推进率显著增加。

除消化功能异常,吸收失常也是脾虚证的主要表现,脾虚时小肠吸收功能显著低下^[21],D-木糖经小肠吸收入血,不经过肝脏代谢,主要直接经肾脏排出,检测尿液中D-木糖排泄率可反应小肠的功能

强弱,是与小肠吸收功能呈现正相关的较为敏感和特异的检测指标^[22-23],亦是临床诊断脾虚的指标之一,脾虚症状越重,尿D-木糖排泄率越低^[24]。本研究中,与对照组比较,模型组大鼠的D-木糖排泄率显著降低,而给予参苓健脾胃颗粒后大鼠D-木糖排泄率明显增加。

胃肠激素是由消化道的内分泌细胞和肠神经系统神经元所分泌的起激素作用的生物活性多肽,主要负责调节胃肠道自身的生理活动。MTL、GAS、SS和PS均是重要的胃肠激素,具有促进或抑制胃肠运动的作用^[25-26]。其中,MTL和GAS均为兴奋型胃肠激素,两者均能够从不同角度加快胃肠道运动。MTL作为一种能促进胃肠道运动的功能性多肽,在促进胃强力收缩和小肠分节运动的同时^[25],也可作为中枢神经递质或调质参与摄食的行为及情绪的调节^[27]。GAS能够刺激胃蛋白酶及胃酸的分泌,调节胃肠及胰腺组织核酸与蛋白质合成,营养消化道,同时通过降低食管下括约肌的压力,从而促进胃肠运动^[28-29]。SS主要由胃肠内分泌细胞(D细胞)分泌,现代研究认为其对机体消化系统的作用普遍为抑制作用,主要包括抑制胃酸、胃蛋白酶及胰岛素的分泌,抑制胃肠道平滑肌的收缩与胃肠道的蠕动,同时还可抑制MLT、GAS和胆囊收缩素(CCK)等胃肠激素的释放^[30-31]。SP主要存在于中枢神经系统、脊髓背根与肠神经系统,多由近端小肠和结肠分泌,少部分由肠嗜铬细胞分泌,与MTL相似,其也可以作为激素与神经递质这2种形式参与胃肠道运动的调控。SP具有促进胃肠道平滑肌收缩和胃肠蠕动、保护胃肠道黏膜等作用^[32-33]。综上所述,胃肠激素是胃肠运动的重要调节因素,本研究中,模型组大鼠MTL、GAS和SP水平明显减少,SS水平明显增加。而给予参苓健脾胃颗粒后大鼠血清中MTL、GAS的水平明显增加,SS水平出现显著性降低。表明参苓健脾胃颗粒改善脾虚症状引起的胃肠动力紊乱,其作用机制可能与调节胃肠激素的作用相关。

现代研究显示,腹泻时通常伴随有消化道炎症。TNF- α 由单核细胞分泌^[34],作为机体炎症反应过程中产生最快并且达峰时间最早的经典炎症因子^[35],可灵敏地反映机体的炎症水平^[36]。它能够促进其他炎症细胞的激活与聚集,释放炎症介质,启动肠道黏膜损伤等一系列炎症过程^[37-38]。

IL-10是由淋巴细胞合成分泌的抗炎因子,其可通过抑制TNF- α 等炎症因子的释放并溶解炎症因

子受体,从而阻断炎症性疾病的发生、发展^[39-40]。特别是在消化道炎症方面,IL-10可通过抑制炎症细胞的活化和细胞炎症因子的分泌从而改善肠道损伤^[41]。由此可见,2者在机体浓度的变化能够客观反映出体内炎症的发展与转归。本研究结果显示,与对照组比较,模型组大鼠的TNF- α 水平明显增加,而IL-10水平显著性减少。而给予参苓健脾胃颗粒后,TNF- α 水平明显减少的同时的IL-10水平出现显著性增高。表明该参苓健脾胃颗粒可通过抑制炎症反应,从而改善因脾虚导致的肠道炎症损伤。

中医认为“由于脾虚失运,水湿不化,停滞于肠中,随大便而下,而致腹泻”。同时,对脾虚证相关动物模型的研究发现,水代谢失衡与脾虚密切相关^[42]。因此,调节结肠水液代谢功能对于脾虚证的治疗就显得尤为重要。水通道蛋白(AQPs)广泛分布于人体各种组织细胞中,是介导水跨膜转运的膜蛋白,因此其被认为是维持组织、器官和全身水分平衡的分子学基础^[43]。AQPs家族成员众多,目前已发现AQP-1、AQP-2、AQP-3、AQP-4和AQP-8广泛存在于全结肠,其中AQP-3包含292个氨基酸,是结肠中表达量最大的亚型^[44]。且相关研究也表明,AQP-3的高低与腹泻息息相关。过高的AQP-3表达可能导致结肠黏膜对水的吸收增加,引发便秘^[45];相反,过低的AQP-3表达可导致结肠黏膜对水的吸收减少从而引发稀便或腹泻的现象^[46]。本研究结果显示,模型组大鼠结肠的AQP3 mRNA转录水平显著下调,结合大鼠出现便溏的现象,表明大鼠出现结肠水分吸收减少而致腹泻的情况。而给予参苓健脾胃颗粒治疗后,大鼠结肠的AQP3 mRNA转录水平出现上调,使得大鼠结肠对水分的吸收增加从而产生了止泻的效果,这可能是参苓健脾胃颗粒止泻的作用机制之一。

参苓健脾胃颗粒治疗脾虚模型大鼠的途径与调节胃肠功能、炎症因子与水液代谢有关。本研究初步明确了参苓健脾胃颗粒可通过增加胃肠活动、抑制炎症反应和增加大鼠结肠对水分的吸收能力对脾虚模型大鼠产生治疗作用,为临床上应用参苓健脾胃颗粒治疗脾虚提供了一定的实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 朱春梅,杨德才,曹阳,等.脾系疾病及不同证型四诊症状特征研究[J].世界科学技术——中医药现代化,

- 2019, 21(6): 1238-1244.
- Zhu C M, Yang D C, Cao Y, et al. Study on symptom characteristics of spleen diseases and different syndromes by four diagnostic methods [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2019, 21(6): 1238-1244.
- [2] 张洪源, 任广振, 黄建政, 等. 健脾类中药多糖对脾虚相关病症肠道菌群影响研究现状 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(2): 147-151.
- Zhang H Y, Ren G Z, Huang J Z, et al. Research status of the effects of spleen-invigorating TCM polysaccharides on intestinal flora of spleen deficiency-related diseases [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2022, 29(2): 147-151.
- [3] 刘慧敏, 刘莉, 肖炜, 等. 中药胃肠动力学研究概况 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(12): 2983-2985.
- Liu H M, Liu L, Xiao W, et al. Progress of the studies on gastrointestinal motility regulation of Chinese medicine [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2013, 24(12): 2983-2985.
- [4] 李慧敏, 贺凯, 郑慧, 等. 中医药健脾的保健作用机制及药食资源 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 780-787.
- Li H M, He K, Zheng H, et al. Health-care mechanism and medicine and food resources of invigorating spleen in traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(3): 780-787.
- [5] 刘岩, 刘志洋. 参苓健脾胃颗粒中7种成分的HPLC-波长切换法测定 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(12): 1564-1567.
- Liu Y, Liu Z Y. Determination of seven components in shenling jianpiwei granules by HPLC with wavelength-switching [J]. Chin J Pharm, 2016, 47(12): 1564-1567.
- [6] 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.
- [7] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- Xu S Y, Bian R L, Chen X. *Pharmacological Experimental Methodology* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002.
- [8] 黄辰, 李瑛, 赵妍, 等. 脾虚证动物模型评价方法评述 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(2): 433-437, 447.
- Huang C, Li Y, Zhao Y, et al. Review of animal model evaluation method of liver-stagnation and spleen-deficiency [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2018, 45(2): 433-437, 447.
- [9] 郭金龙, 颜正华. 湿阻证病理造型的实验研究 [J]. 中医杂志, 1988, 29(8): 59-61.
- Guo J L, Yan Z H. Experimental study on pathological modeling of wet obstruction syndrome [J]. J Tradit Chin Med, 1988, 29(8): 59-61.
- [10] 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 Pharm, 2016, 19(12): 2206-2208.
- [11] 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 Tradit Chin Med, 2003, 26(4): 50-52.
- [12] 陈奇. 中药药理研究方法学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- Chen Q. *Methodology of Pharmacological Study of Traditional Chinese Medicine* [M]. 2nd Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006.
- [13] 杨祝庆. 参苓健脾胃颗粒用北沙参和陈皮考 [J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39(5): 62-65.
- Yang Z Q. Shenling Jianpiwei granule with north sand ginseng and tangerine peel test [J]. Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med, 2018, 39(5): 62-65.
- [14] 汪昂. 医方集解 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 22.
- Wang A. *Collection of Medical Prescriptions* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 22.
- [15] 龚信. 古今医鉴/中医古籍 [EB/OL]. (2017-06-23) [2022-03-01]. <http://www.zysj.com.cn/lilunshuji/gujinyijian/613-11-4.html>. 2017-6-23.
- Gong X. Ancient and modern medical guide/TCM ancient books [EB/OL]. (2017-06-23) [2022-03-01]. <http://www.zysj.com.cn/lilunshuji/gujinyijian/613-11-4.html>. 2017-6-23.
- [16] 谢婧, 周祎青, 郑锋玲, 等. 温病湿热证动物模型中炎症因子与水通道蛋白表达的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(9): 2163-2166.
- Xie J, Zhou Y Q, Zheng F L, et al. Study on expression of inflammatory factors and aquaporin in animal model of damp-heat syndrome [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2018, 36(9): 2163-2166.
- [17] 吴天石, 张会永, 张哲, 等. 脾虚证动物模型造模方法述评 [J]. 中医杂志, 2015, 56(11): 978-983.
- Wu T S, Zhang H Y, Zhang Z, et al. Review on the methods of animal model of spleen deficiency syndrome

- [J]. J Tradit Chin Med, 2015, 56(11): 978-983.
- [18] 沈自尹, 王文健. 中医虚证辨证参考标准 [J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(10): 598.
- Shen Z Y, Wang W J. Reference standard for syndrome differentiation of deficiency syndrome in traditional Chinese medicine [J]. J Integr Tradit Chin West Med, 1986, 6(10): 598.
- [19] 北京师范大学生物系消化生理教研组. 中医脾虚证动物模型的造模 [J]. 中华医学杂志, 1980, 60(2): 83-86.
- Digestive Physiology Research Group, Department of Biology, Beijing Normal University. Establishment of animal model of spleen deficiency syndrome in traditional Chinese medicine [J]. Chin J Med, 1980, 60(2): 83-86.
- [20] 李 晗, 高云航, 宋 玲, 等. 香砂平胃颗粒对湿阻中焦证大鼠胃肠功能的影响及机制 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(5): 949-955.
- Li H, Gao Y H, Song L, et al. Effect of Xiangsha Pingwei Keli on gastrointestinal function in rats with syndrome of damp retention in middle-Jiao [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(5): 949-955.
- [21] 雷 英, 贺志有, 刘丽莎, 等. 参苓白术散对脾虚证小鼠血清淀粉酶、D-木糖、胃泌素及小肠组织学变化的研究 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(2): 6-9.
- Lei Y, He Z Y, Liu L S, et al. Shenlingbaizhu Powde of spleen deficiency inserum amylase, D-xylose, gastrin and intestinal histological changes in experimental study [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2012, 28(2): 6-9.
- [22] 蔡华芳, 蒋幼芳. 小儿泄泻停冲剂的止泻及改善肠道吸收作用 [J]. 儿科学杂志, 2005, 11(6): 3-4.
- Cai H F, Jiang Y F. The effects of Xiaoler Xiexieting Granule on checking diarrhea and improving xylose absorption [J]. J Pediatr Pharm, 2005, 11(6): 3-4.
- [23] 朱曙东, 李彬裴, 乔 樵. 云母粉对脾虚泄泻大鼠淀粉酶、木糖的影响 [J]. 浙江中医学院学报, 2002, 26(6): 46-47.
- Zhu S D, Li B P, Qiao Q. Effect of Mica powder on amylase and xylose in rats of diarrhea and spleen deficiency [J]. J Zhejiang Coll Tcm, 2002, 26(6): 46-47.
- [24] 陈淑芬. 脾虚证与血清胃泌素、D-木糖排泄率及T细胞亚群的关系探讨 [J]. 四川中医, 1999, 17(11): 6-7.
- Chen S F. Study on the relationship between spleen deficiency syndrome and serum gastrin, D-xylose excretion rate and T cell subsets [J]. Sichuan J Tradit Chin Med, 1999, 17(11): 6-7.
- [25] Kitazawa T, Kaiya H. Regulation of gastrointestinal motility by motilin and ghrelin in vertebrates [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 278.
- [26] Zhang H, Han T, Sun L N, et al. Regulative effects of essential oil from *Atractylodes lancea* on delayed gastric emptying in stress-induced rats [J]. Phytomedicine, 2008, 15(8): 602-611.
- [27] Du H G, Ming L, Chen S J, et al. Xiaoyao pill for treatment of functional dyspepsia in perimenopausal women with depression [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(44): 16739-16744.
- [28] Schubert M L, Rehfeld J F. Gastric peptides-gastrin and somatostatin [J]. Compr Physiol, 2019, 10(1): 197-228.
- [29] Vaisrub S. Gastrin and the gastroesophageal sphincter [J]. JAMA, 1971, 217(8): 1098.
- [30] Eychenne R, Bouvry C, Bourgeois M, et al. Overview of radiolabeled somatostatin analogs for cancer imaging and therapy [J]. Molecules, 2020, 25(17): E4012.
- [31] Zavros Y, Fleming W R, Hardy K J, et al. Regulation of fundic and antral somatostatin secretion by CCK and gastrin [J]. Am J Physiol, 1998, 274(4): G742-G750.
- [32] McGuigan J E. Gastrointestinal hormones [J]. Annu Rev Med, 1978, 29: 307-318.
- [33] Zhai X C, Lin D H, Zhao Y, et al. Bacterial cellulose relieves diphenoxylate-induced constipation in rats [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(16): 4106-4117.
- [34] Michalak S, Kalinowska-Lyszczarz A, Wegrzyn D, et al. Increased serum CD14 level is associated with depletion of TNF- α in monocytes in migraine patients during interictal period [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): E398.
- [35] Pitidhamabhorn D, Kantachueviri S, Totemchokchyakarn K, et al. Partial construction of apoptotic pathway in PBMC obtained from active SLE patients and the significance of plasma TNF- α on this pathway [J]. Clin Rheumatol, 2006, 25(5): 705-714.
- [36] Pooladanda V, Thatikonda S, Bale S, et al. Nimbolide protects against endotoxin-induced acute respiratory distress syndrome by inhibiting TNF- α mediated NF- κ B and HDAC-3 nuclear translocation [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(2): 81.
- [37] Locksley R M, Killeen N, Lenardo M J. The TNF and TNF receptor super families: integrating mammalian biology. Cell. 2001 Feb 23;104(4):487-501.
- [38] 王宇辉, 叶八宁, 吴 婧, 等. 乌司他丁对脓毒血症大鼠肠黏膜屏障损伤的保护及其对Wnt信号通路的影响 [J]. 解剖学报, 2021, 52(2): 295-299.
- Wang Y H, Ye B N, Wu J, et al. Effects of ulinastatin on intestinal mucosal barrier function in *Sepsis* rats and its effect on Wnt signal transduction pathway [J]. Acta Anat Sin, 2021, 52(2): 295-299.
- [39] Gudbrandsdottir S, Hasselbalch H C, Nielsen C H. Activated platelets enhance IL-10 secretion and reduce TNF- α secretion by monocytes [J]. J Immunol, 2013, 191

- (8): 4059-4067.
- [40] Rubtsov Y P, Rasmussen J P, Chi E Y, et al. Regulatory T cell-derived interleukin-10 limits inflammation at environmental interfaces [J]. *Immunity*, 2008, 28(4): 546-558.
- [41] Ip W K E, Hoshi N, Shouval D S, et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages [J]. *Science*, 2017, 356(6337): 513-519.
- [42] 杨彬彬, 季旭明, 王世军. 脾虚水湿不化证大鼠尿液代谢组学研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2016, 32(5): 483-486.
- Yang B B, Ji X M, Wang S J. Metabonomics research on the urine of model of dampness stagnancy due to spleen deficiency based on liquid mass spectrometry [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2016, 32(5): 483-486.
- [43] Benga G. Birth of water channel proteins-the aquaporins [J]. *Cell Biol Int*, 2003, 27(9): 701-709.
- [44] 付伟, 孙雄杰, 李水清, 等. 苍术炒焦前后对湿阻中焦模型大鼠 AQP2, AQP3 含量的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(19): 19-22.
- Fu W, Sun X J, Li S Q, et al. Effects of atractylodis rhizoma before and after being deep-fried on contents of aquaporin 2 and aquaporin 3 in model rats with syndrome of damp retention in middle-Jiao [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2016, 22(19): 19-22.
- [45] Sun L L, Jiang H B, Liu B Y, et al. Effects of rhein on intestinal transmission, colonic electromyography and expression of aquaporin-3 by colonic epithelium cells in constipated mice. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(2): 614-623.
- [46] Kon R, Tsubota Y, Minami M, et al. CPT-11-induced delayed diarrhea develops via reduced aquaporin-3 expression in the colon [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): 170.

[责任编辑 兰新新]