

胃肠安丸对功能性消化不良肝郁脾虚大鼠胃动素的影响

潘 焯, 闫丽辉, 穆 标*, 王春晨, 刘新宇, 王少真

天津医科大学代谢病医院内分泌研究所, 卫生部激素与发育重点实验室, 天津市代谢性疾病重点实验室, 天津 300070

摘要: **目的** 观察胃肠安丸对肝郁脾虚型功能性消化不良(FD)模型大鼠胃肠动力及血浆胃动素(MTL)水平的影响。**方法** 将60只实验大鼠随机分为6组(每组10只):对照组,模型组,胃肠安丸高、中、低剂量(50.4、25.2、12.6 mg/kg,中剂量为临床等效剂量)组及多潘立酮片阳性对照组,各组均ig给药,连续7d。给药后测定每组大鼠胃残留率及血浆MTL水平。**结果** 与模型组相比,胃肠安丸高、中剂量组及多潘立酮片组大鼠胃内残留率显著降低($P<0.05$);胃肠安丸高剂量组血浆MTL水平与对照组、模型组相比均显著提高($P<0.05$);胃肠安丸中剂量组血浆MTL水平显著高于模型组($P<0.05$)。**结论** 胃肠安丸可能通过调节MTL水平,改善胃动力,进而发挥对FD的治疗作用。

关键词: 胃肠安丸; 功能性消化不良; 肝郁脾虚; 胃动素; 胃动力

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)20-3673-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.20.019

Effect of Weichang'an Pill on motilin in functional dyspepsia in liver stagnation and spleen deficiency rats

PAN Da, YAN Li-hui, MU Biao, WANG Chun-chen, LIU Xin-yu, WANG Shao-zhen

Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Abstract: Objective To observe the effect of Weichang'an Pill on regulating the gastrointestinal motility and plasma motilin (MTL) level in liver stagnation and spleen deficiency type of functional dyspepsia (FD) rat model. **Methods** Sixty rats were randomly divided into six groups ($n = 10$): control group, model group, Weichang'an pill high (50.4 mg/kg), medium (25.2 mg/kg) and low (12.6 mg/kg) dose (middle dose for clinical equivalent dose) groups, Domperidone Tablets group as positive control group, all groups were intragastric administered for 7 d. The gastric remnant rate and plasma MTL level in rats were measured after administration. **Results** The gastric residual rate in Weichang'an pill high dose group and Domperidone Tablets group decreased significantly compared with the model group ($P < 0.05$); The plasma MTL levels in Weichang'an pill high dose group were significantly increased compared with the control group and model group ($P < 0.05$). The plasma MTL in Weichang'an pill dose group was significantly higher than that of model group ($P < 0.05$). **Conclusion** Weichang'an Pill can regulate the MTL level so that improve gastric motility and furthermore play a therapeutic effect on FD.

Keywords: Weichang'an Pill; functional dyspepsia; liver stagnation and spleen deficiency; motilin; gastric motility

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD),是指一组常见的无器质性原因、慢性持续性或反复发作性中上腹症候群,以持续性的腹痛、腹胀、早饱、恶心呕吐、嗝气、反酸、烧心等为临床表现,是常见的功能性胃肠疾病。FD的病因及发病机制目前尚不清楚,可能涉及胃肠道的运动、分泌、吸收以及血液供应等多个环节,以上多种因素相互影响,互为因果,导致胃肠运动障碍。由于本病发病

机制复杂,因此其治疗难度也较大。临床上常用的药物包括促胃肠动力药物^[1]、抑制胃酸药物^[2],以及一些抗抑郁药^[3]也证实具有一定效果,然而其副作用较大,且均缺乏大样本的研究及基础研究证实其疗效和具体机制。近年来,通过中医的辨证分型对FD进行治疗,取得了一定的效果^[4]。既往研究表明,中成药胃肠安丸可能对改善胃肠动力有效,但目前尚无其对于FD疗效及相关机制的研究。因

收稿日期: 2016-05-07

*通信作者 穆 标 Tel: 13920929097 E-mail: xzhen88@163.com

此, 本实验以 FD 肝郁脾虚大鼠模型为研究对象, 通过给予不同剂量胃肠安丸治疗后, 测定大鼠的胃内残留率、检测血浆胃动素 (motilin, MTL) 水平, 进而探讨 MTL 在 FD 发病过程中可能发挥的作用以及胃肠安丸治疗肝郁脾虚型 FD 可能的机制, 为临床治疗 FD 提供理论依据和实践指导。

1 材料

1.1 实验动物

SPF 级 8 周龄的 SD 大鼠, 体质量 (180 ± 20) g, 雌雄各半, 中国人民解放军军事医学科学院动物实验中心提供, 许可证号 CXK-(军) 2009-003, 分笼饲养, 室温控制为 (22 ± 2) °C, 相对湿度保持在 (50 ± 5) %, 全价颗粒饲料喂食, 饮水用清洁自来水。

1.2 药物与试剂

胃肠安丸 (批号 A153271), 天津中新药业集团股份有限公司乐仁堂制药厂; 多潘立酮片 (吗丁啉, 批号 131107530), 西安杨森制药有限公司; 血浆胃动素 ELISA 试剂盒, 购自北京冬歌生物科技有限公司。

1.3 营养性半糊剂

取 20 g 淀粉, 溶解于 250 mL 蒸馏水中, 再加入奶粉 20 g, 搅拌均匀后再加糖 10 g, 100 °C 温箱中放置 3 min, 搅拌均匀后则形成糊状流质。晾凉后加入碳黑墨水 10 滴, 再次搅拌均匀备用。

1.4 实验仪器

352 型酶标仪, 芬兰雷勃 (Labsystems Multiskan MS); AC8 洗板机, 芬兰雷勃 (Thermo Labsystems); TG16W 微量高速离心机 (长沙湘锐离心机有限公司); GNP-9080 型培养箱: 隔水式恒温培养箱 (江苏润华电器有限公司)。

2 方法

2.1 实验动物分组

将 60 只实验大鼠随机分为 6 组, 每组 10 只, 分别为对照组, 模型组, 胃肠安丸高、中、低剂量 (50.4、25.2、12.6 mg/kg, 中剂量为临床等效剂量) 组及多潘立酮片阳性对照组。

2.2 肝郁脾虚型 FD 模型制备

实验大鼠适应性饲养 3 d 以后, 采用“夹尾激怒加不规律饮食法”制备肝郁脾虚型 FD 大鼠模型^[5]。所有实验大鼠均给予正常喂水, 单日喂食, 双日禁食; 每日 4 次 (8:00、11:00、14:00、17:00) 用长海绵钳夹大鼠尾巴末端 1/3 处, 每次连续不间断

刺激 30 min, 夹尾力度以不破皮为度, 使其暴怒, 寻衅与组内其他大鼠厮打, 激怒全组大鼠。随着打斗的加剧, 大鼠有可能互相抓伤, 为了避免炎症干扰, 可选用 0.5% 的碘伏涂擦受伤部位控制感染。14 d 后造模结束, 各组大鼠均恢复正常喂养。

2.3 给药方法

造模结束次日, 各组开始 ig 给药。胃肠安丸组分别 ig 给予 50.4、25.2、12.6 mg/kg 胃肠安丸混悬液, 多潘立酮片组 ig 2.7 mg/kg 多潘立酮片水溶液, 对照组及模型组 ig 给予等体积生理盐水, 各组每天给药 1 次, 给药体积为 10 mL/kg, 连续 7 d。

2.4 各组大鼠行为学观察

观察各组大鼠进食量、饮水量、大小便、体质量、毛发颜色与光泽、活动度、反应性等大体指标。

2.5 胃内残留率测定

给药后禁食不禁水 24 h。各组大鼠均 ig 营养性半糊剂 2 mL (约 3 g), 30 min 后予以断头处死。腹主动脉采血后, 结扎贲门及幽门处, 截取胃囊。滤纸擦拭干后称质量, 然后沿胃大弯剪开胃体, 洗去胃内容物后拭干, 再次称质量。以前后两次胃质量差值记为胃内残留物质量, 计算胃内残留率 (胃内残留率 = 胃内残留物质量 / 营养性半糊剂质量)。

2.6 血浆 MTL 的测定

抽取腹主动脉血, 加入抗凝剂 (柠檬酸钠), 混合 15 min 后, 离心机分离血浆 20 min (3 000 r/min), 收集上清。ELISA 法测定 MTL 数值。操作步骤严格按说明书进行。

2.7 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件处理, 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析; 方差齐, 选用 LSD 检验, 方差不齐, 选用 Dunnett's T3 检验。

3 结果

3.1 大鼠的一般情况

造模过程中, 所有造模大鼠逐渐出现情绪激动、易怒, 时常厮打争斗, 打斗时大鼠前肢抬高离地, 彼此对峙, 并发出嘶吼声音。造模的大鼠在造模的第 5 天进食量稍有减少, 第 7 天进食进水量明显减少; 造模第 8 天出现烦躁、易怒情况, 大便出现稀溏、秽臭; 第 10 天造模大鼠毛色枯黄、光泽减少, 反应迟缓; 第 14 天时造模大鼠焦虑、紧张, 可认定造模成功。

3.2 各组大鼠胃内残留率比较

模型组大鼠胃内残留率明显高于对照组, 差异

显著 ($P < 0.05$), 提示模型大鼠胃排空功能异常, 同时证明造模成功。经药物治疗后, 胃肠安丸高、中剂量组及多潘立酮片组大鼠胃内残留率与模型组相比显著降低 ($P < 0.05$), 与对照组相比差异不显著 ($P > 0.05$); 胃肠安丸高、中剂量组与多潘立酮片组比较差异不显著 ($P > 0.05$)。结果见表 1。

表 1 各组大鼠胃内残留率和血浆 MTL 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 1 Comparison of gastric residual rate and plasma MTL in rats of each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	胃内残留率/%	血浆 MTL/ ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	—	20.13 ± 2.69	483.54 ± 16.79
模型	—	30.70 ± 5.01 [△]	440.88 ± 11.36 [△]
胃肠安丸	50.4	17.43 ± 1.39*	503.70 ± 22.66 ^{△*}
	25.2	16.78 ± 2.26*	494.56 ± 24.04*
	12.6	32.53 ± 8.69	428.14 ± 13.35
多潘立酮片	2.7	21.53 ± 3.79*	483.54 ± 16.79

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

[△] $P < 0.05$ vs control group; * $P < 0.05$ vs model group

3.3 各组大鼠血浆 MTL 水平比较

与对照组比较, 模型组大鼠血浆 MTL 水平显著降低 ($P < 0.05$); 经治疗后, 胃肠安丸高剂量组大鼠血浆 MTL 水平与模型组相比均显著提高 ($P < 0.05$), 且高于对照组 ($P < 0.05$); 胃肠安丸中剂量组大鼠血浆 MTL 水平与模型组相比显著提高 ($P < 0.05$), 与对照组相比差异不显著 ($P > 0.05$); 胃肠安丸高剂量组与中剂量组间差异不显著 ($P > 0.05$)。结果见表 1。

4 讨论

2006 年发布的罗马 III 标准对 FD 的定义是: 在过去的半年内至少有 3 个月存在餐后饱胀不适、早饱、上腹部痛、上腹烧灼感等其中的一项或多项症状, 同时没有形态学及生化学异常改变和其他明显原因可解释症状的产生。FD 是临床最常见的一种功能性胃肠疾病, 流行病学调查显示, 患病率为 25%~51%^[6]。虽然 FD 并不会增加患者的死亡率, 但其不仅影响了患者的生活质量, 也造成相当高的医疗费用, 已逐渐成为现代社会的一个主要医疗保健问题。

胃肠运动功能障碍和内脏的高敏感性是 FD 的主要病理生理学基础, 被认为是导致 FD 的重要机制。另外幽门螺杆菌感染、特定基因型改变以及遗传易感性也是 FD 的可能发病原因之一。其中, 尤

其是胃肠动力障碍与 FD 的关系是近年来研究的热点^[7]。研究表明, 胃排空异常在 FD 患者中的存在率为 24%~78%^[8], FD 中胃排空异常一般表现为胃排空延迟。近年来多数治疗 FD 的药物均致力于改善胃肠动力方面。有研究发现, 胃肠安丸可改善胃肠动力, 因此本研究选择胃肠安丸作为 FD 的治疗药物。

传统医学认为“怒伤肝、久则郁”“饮食自倍, 肠胃乃伤”, 所以肝郁脾虚是 FD 的重要病机。本实验中, 通过夹尾应激促使大鼠恼怒, 使肝气郁结诱发抑郁; 通过不规则喂养模拟饮食不节致使大鼠脾虚, 使得该模型发病过程及特征与患者的临床过程相类似, 能够较真实地反映 FD 的自然病程。通过测定营养米糊剂在胃内残留率来反映 FD 大鼠的胃肠动力情况。结果显示模型组大鼠胃内残留率明显高于对照组, 提示胃排空功能减低。给予胃肠安丸治疗后, 胃肠安丸高、中剂量组可明显降低胃内残留率, 且与传统的改善胃肠动力药物多潘立酮片(吗丁啉)相比疗效相当, 提示胃肠安丸中、高剂量治疗 FD 可有效改善胃肠动力。

MTL 是由十二指肠以及空肠上端黏膜陷窝及绒毛中的 M 细胞合成并分泌的由 22 个氨基酸组成的直链多肽, 在胃窦及下部小肠黏膜也有少量的分泌。除存在于胃肠黏膜外, MTL 还存在于神经组织、脑垂体、下丘脑、小脑以及大脑皮层中, 因此也被称为脑-肠肽激素。MTL 大约每隔 100 min 释放 1 次, 受到进食食物种类和肠腔内 pH 值环境的影响。MTL 促进胃肠运动的生理功能需通过胃动素受体来发挥, MTL 通过胃动素受体引起胃与小肠上部产生消化间期的移行复合运动(MMC) III 相^[9], 并导致胃强烈收缩和小肠明显的分节运动, 加速胃的固体及液体排空。MTL 的分泌不足可能会导致胃肠平滑肌松弛, 胃的张力以及蠕动减弱, 使得胃排空时间延长, 小肠运动减弱, 胰腺的外分泌功能、胆囊的浓缩以及收缩功能障碍等。因此, 血浆中 MTL 浓度异常引起的消化间期胃动力障碍可能是 FD 的病因之一^[10]。本实验发现肝郁脾虚型 FD 大鼠血浆 MTL 水平降低, 而胃肠安丸高、中剂量组均可有效提高血浆 MTL 水平, 从而改善肝郁脾虚型 FD 大鼠的胃动力。

FD 属于中医学的“痞满”“胃脘痛”“积滞”范畴, 对于该病的发病, 多认为与饮食不节、劳逸失当、寒气侵犯、表邪内陷、内伤七情等因素相关,

最终导致脾胃虚弱、脾胃升降失常。多数学者均认可脾虚是本病的发病基础，肝郁是发病的条件，胃滞是引发FD的病机关键所在，因此治疗应以疏肝理气、健运脾胃、消积导滞为法。研究发现厚朴、枳实、檀香、木香、沉香、砂仁、莱菔子等单味中药对改善胃肠道运动方面均有很好的效果，而经典古方四君子汤、柴胡疏肝散、连朴饮、理中汤、半夏泻心汤、补中益气汤、柴胡桂枝汤等经辨证加减应用均有不俗的疗效。胃肠安丸由10味中药组成，包括木香、沉香、枳壳(麸炒)、檀香、大黄、厚朴(姜制)、麝香、巴豆霜、大枣(去核)、川芎等，木香、沉香、檀香等为主药，芳香化郁、行气止痛、健脾消食、温中止呕、散寒调中；厚朴、枳壳、川芎等为辅药，破气除痞、化痰消积、活血行气、祛风止痛；巴豆霜峻下冷积，大黄攻积泻下、清热泻火，二药寒温并用，相反相成；麝香开窍醒神、散结止痛；大枣补中益气、养血安神；诸药合用，可得芳香化浊、消食导滞、理气止痛、健脾和胃之功效。胃肠安丸的组方很好地体现出了中医理论的整体观念以及辨证论治的思想，并且充分发挥出中药配伍的相关作用，体现出“六腑以通为用”“通因通用”的治疗原则，注重攻补兼施，寒热并用，发挥导滞除湿、理气、通下三重功效。既可以排除胃腑宿食和停聚的湿邪，又能疏通胃肠气机、缓解胃肠痉挛、调节胃肠蠕动，还可以排出大肠糟粕、消除肠黏膜的充血和水肿、恢复肠黏膜的正常功能和防御屏障。通过促进胃肠的消化吸收，调节胃肠功能，祛邪扶正，从而达到遏制胃肠功能紊乱的作用^[11-12]。

本实验结果表明胃肠安丸在改善胃动力促进胃排空方面效果与吗丁啉相当，且胃肠安丸还能提高血浆MTL水平，提示胃肠安丸可能通过改善MTL分泌来增加胃动力达到治疗FD的疗效。

参考文献

- [1] 吴宗英, 王一平, 曾超. 莫沙必利治疗功能性消化不良的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2006, 11(6): 790-803.
- [2] 莫光英. 功能性消化不良的治疗进展 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(3): 251-252.
- [3] 李伟冬, 贾林, 江舒曼, 等. 联合运用抗抑郁药治疗功能性消化不良疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(3): 1151-1156.
- [4] 王宇亮, 党中勤, 牛学恩, 等. 加味六君子汤治疗功能性消化不良伴抑郁症 40 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2013, 54(17): 1480-1482.
- [5] 王煜姣, 凌江红, 张钰琴, 等. 复合病因造模法制备功能性消化不良大鼠模型 [J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(2): 210-214.
- [6] 邹多武. 中国功能性消化不良专家共识意见解读: 定义和流行病学 [J]. 中华消化杂志, 2016, 36(4): 231-232.
- [7] 陈卓琳, 张启方, 陈永昌, 等. 功能性消化不良腹胀与胃排空关系探讨 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2008, 16(1): 39-40.
- [8] Talley N J, Verlinden M, Jones M. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(5): 1422-1428.
- [9] 李景南, 钱家鸣. 胃肠激素与消化系统疾病 [J]. 中华消化杂志, 2005, 25(4): 253.
- [10] 李叶, 罗云坚, 黄穗平. 功能性消化不良与胃肠动力和胃肠激素关系的研究进展 [J]. 新中医, 2003, 35(2): 74-76.
- [11] 郝冬荣, 彭建霞. 胃肠安丸治疗小儿单纯性消化不良的疗效观察 [J]. 中草药, 2014, 45(12): 1751-1753.
- [12] 李哲. 胃肠安丸联合四联疗法治疗儿童幽门螺杆菌感染的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(5): 576-578.