

实验研究

心身 I 号抗应激性溃疡的实验研究

李慧吉¹ 武成² 张世林¹ 郑林¹

摘要 本实验依据中医学“形神若一”和情志致病理论,以束缚水浸法模拟情志刺激制做大鼠应激性溃疡的模型,并以具有理气、降逆、散结作用的中药复方心身 I 号进行治疗反证,证实该模型气机紊乱的实质是神经内分泌调节系统和微循环的紊乱,心身 I 号具有调节神经内分泌系统和微循环功能,起到心(情绪、心理)身(躯体)并治的作用。

主题词 消化性溃疡/中医药疗法 @ 心身 I 号

在消化性溃疡心身相关病证结合临床研究基础上,本实验依据中医心身医学理论,以心理生理学实验方法,选择束缚水浸为不良刺激模拟中医七情不遂的病因,以因定证,制造应激性溃疡“气机紊乱证”病证结合的动物模型。并采用具有行气、降逆、散结作用的中药心身 I 号,进行抗应激性溃疡的实验研究。现将实验内容报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料:健康雄性 Wistar 大鼠 60 只,体重 220~250g,由天津市医学实验动物中心提供,以标准饲料喂养。心身 I 号片,主要成分为代赭石、陈皮、丹参、半夏等中药,由天津市南开医院制剂室提供。实验时将药研细,以蒸馏水配制成混悬液。生药浓度为 1:4。泰胃美,由中美史克制药公司提供,批号 931216。片剂研细,以蒸馏水配成混悬液,浓度为 0.05g/ml。日用药量为成人单位体重用药量的 50 倍。

1.2 造模及给药方法:动物适应性饲养 1 周后,随机分为 5 组,每组 12 只动物。(1)正常对照组(对照组):常规饲养。(2)单纯造模组(造模组):术前禁食 48 小时,用乙醚麻醉后将其四肢绑扎固定于鼠板上,待其清醒后浸于 20℃ 左右的水槽中,水面至剑突水平。浸泡 20 小时后剪开动物腹部,由幽门端向胃内插入一直径约 2mm 的塑料管,在紧靠幽门环处结扎固定,以收集胃液,并由口腔经食道用一塑料管插入前胃,与食道一起结扎,以 pH7.0,35℃ 的生理盐水用 12ml/h 的速度

进行胃内灌流,收集 1 小时的流出液进行分析。然后从股动脉取血,并取出垂体和脑组织。同时用线结扎幽门,向胃内注射 0.4% 的甲醛溶液 10ml 后结扎贲门,摘下全胃,待 30 分钟后沿胃大弯剖开,计算溃疡指数。(3)心身 I 号治疗组(心身组):造模方法同造模组,造模前 48 小时开始禁食,并开始给心身 I 号灌胃,48 小时内共给药 4 次,每次 1ml,于最后一次给药 30 分钟后束缚动物。以下步骤同造模组。(4)泰胃美治疗组(泰胃美组):造模方法同造模组,给药方法及时间同心身组,每次给药量为 1ml,以下步骤同造模组。(5)心身 I 号+泰胃美组(心+泰组):造模方法同造模组,给药量及方法同心身组和泰胃美组,心身 I 号和泰胃美给药时间间隔半小时。

1.3 观察指标及方法:本实验选择与应激密切相关的情绪行为表现、消化器官胃的病生理变化和神经、内分泌、血液微循环变化等指标。

动物的一般情况:观察动物束缚水浸及给药后的反应情况、情绪状态、皮毛、呼吸等。

溃疡指数:按以下方法计算:完整的胃粘膜为 0 级;点状出血直径≤1mm,1~5 点为 1 级;6~10 点为 2 级;10 点以上为 3 级。条状出血 1~5 条为 4 级;6~10 条为 5 级;10 条以上为 6 级。

胃酸测定:取收集的胃液标本,以 10% 的酚酞为指示剂,用 0.1N 氢氧化钠滴定,滴定到 pH 为 7.0 时其所耗量×10 即为胃液所含游离酸量,再继续滴加显示酚酞色,所用的氢氧化钠总量即为总酸度。

胃蛋白酶测定:采用麦特的毛细血管法。

脑垂体去甲肾上腺素测定:应用高效液相色谱电化学检测法。

血浆 6-酮-前列环素(6-Keto-PGF_{1α})含量测定:应用免疫法。

脑垂体乙酰胆碱含量测定:采用免疫法。

血液微循环观察:使用 WS-821 型手持式微循环显微镜,对大鼠肠系膜进行微循环观察。

2 结果

2.1 造模动物一般情况:在动物束缚水浸早期表现为强烈的抗争、竖毛、嚎叫、撕咬,而后反应逐渐减弱,大约 10 小时后表现为萎靡、叫声低怯,对外界反应减弱,

1 天津中医学院,天津市南开区玉泉路 88 号 (300193)

2 天津市中医药研究院

收稿日期:1997-01-23

并可见腹胀。

2.2 各组溃疡指数比较:各组大鼠均 12 只,溃疡指数造模为 $4.58 \pm 1.08 (\bar{X} \pm S, \text{下同})$,心身组为 3.33 ± 1.30 ,泰胃美组为 2.83 ± 1.45 ,心+泰组为 2.50 ± 1.09 ,经统计学处理,心身组与造模组差异有显著性($P < 0.05$),泰胃美组、心+泰组与造模组差异有非常显著性(P 均 < 0.01),心+泰组与心身组差异有显著性($P < 0.05$)。

2.3 各组胃液总酸度、游离酸、胃蛋白酶比较:表 1 示,造模组胃液总酸度较对照组有增高趋势,但差异无显著性($P > 0.05$),各给药组胃液总酸度与对照组基本一致($P > 0.05$)。表 1 示,造模组游离酸较对照组升高有显著性($P < 0.01$),各给药组游离酸较造模组降低,差异有显著性(P 均 < 0.01)。表 1 示,造模组胃蛋白酶较对照组升高,其差异有非常显著性($P < 0.01$),心身组与造模组比较,差异有显著性($P < 0.05$),泰胃美组和心+泰组与造模组比较,差异均有非常显著性(P 均 < 0.01)。

表 1 各组大鼠胃液总酸度、游离酸、胃蛋白酶变化比较($\bar{X} \pm S$)

组别	动物数	胃液总酸度 (mEq/L)	游离酸 (mEq/L)	胃蛋白酶 ($\mu\text{g/ml}$)
对照组	12	114.2 ± 32.0	61.6 ± 16.7	1049 ± 222
造模组	12	134.2 ± 39.6	$89.4 \pm 14.4^*$	$1406 \pm 200^*$
心身组	12	119.6 ± 38.2	$71.3 \pm 14.9^{\Delta\Delta}$	$1216 \pm 217^{\Delta}$
泰胃美组	12	112.2 ± 34.3	$69.9 \pm 16.1^{\Delta\Delta}$	$1128 \pm 199^{\Delta\Delta}$
心+泰组	12	110.7 ± 39.5	$66.3 \pm 25.3^{\Delta\Delta}$	$1164 \pm 174^{\Delta\Delta}$

与对照组比较 * $P < 0.01$

与造模组比较 $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$

2.4 各组大鼠脑垂体去甲肾上腺素、乙酰胆碱含量比较:表 2 示,造模组大鼠脑垂体去甲肾上腺素、乙酰胆碱含量较对照组升高,各给药组脑垂体去甲肾上腺素含量较对照组亦升高,有非常显著性差异($P < 0.01$)。各给药组大鼠脑垂体去甲肾上腺素、乙酰胆碱含量较造模组降低,同样有显著性差异($P < 0.05 \sim 0.01$)。

2.5 各组大鼠血浆前列腺环素含量比较:表 3 示,造模组大鼠血浆前列腺环素含量较对照组升高,有非常显著性差异($P < 0.01$)。各给药组大鼠血浆前列腺环素含量较造模组相比则降低,亦有显著性差异($P < 0.05 \sim 0.01$)。

2.6 血液微循环观察结果:对照组大鼠肠系膜微血管周围无渗出,观察视野清晰,血管形态正常,血流快,呈线粒流。造模组大鼠肠系膜微血管周围渗出水肿,个别出血,观察视野欠清,微血管呈痉挛状态,血液缓慢,呈粒流或断线样流,与对照组相比,微循环状态最差。心身

组大鼠肠系膜微血管周围无渗出及出血,观察视野外部清晰,少数大鼠(约 1/3)微血管呈痉挛状态。与造模组及泰胃美组比较,微循环差异显著;与对照组比较除血管痉挛一项外,其余无明显变化,与心+泰组比较,二者呈一致性改变。泰胃美组大鼠肠系膜微血管周围有渗出水肿(2/3 以上),观察视野欠清晰,微血管呈痉挛不匀状态,与对照组比较,微循环状态较差,与造模组比较,二者呈一致性改变。心+泰组大鼠肠系膜微血管周围个别有轻度渗出,观察视野尚清晰,与对照组比较,微循环有轻度异常,与造模组和泰胃美组比较有显著差异。

表 2 各组大鼠脑垂体去甲肾上腺素、乙酰胆碱含量比较($\bar{X} \pm S$)

组别	动物数	去甲肾上腺素 ($\mu\text{g/g}$)	乙酰胆碱含量 ($\mu\text{g/g}$)
对照组	12	0.90 ± 0.46	52.18 ± 15.05
造模组	12	$3.97 \pm 3.22^*$	$88.95 \pm 22.06^*$
心身组	12	$2.19 \pm 1.09^{\Delta\Delta}$	$69.72 \pm 15.3^{\Delta\Delta}$
泰胃美组	12	$3.36 \pm 2.99^{\Delta\Delta}$	$81.03 \pm 20.91^{\Delta\Delta}$
心+泰组	12	$2.12 \pm 1.30^{\Delta\Delta}$	$65.94 \pm 2.55^{\Delta\Delta}$

与对照组比较 * $P < 0.01$

与造模组比较 $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$

表 3 各组大鼠血浆前列腺环素含量比较($\bar{X} \pm S$)

组别	动物数	前列腺环素(pg/ml)
对照组	10	326.68 ± 111.08
造模组	12	$636.08 \pm 169.01^*$
心身组	12	$443.83 \pm 186.10^{\Delta}$
泰胃美组	12	$616.74 \pm 224.91^{\Delta}$
心+泰组	12	$367.10 \pm 80.79^{\Delta\Delta}$

与对照组比较 * $P < 0.01$

与造模组比较 $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$

3 讨论

本实验在消化性溃疡心身相关病证结合临床研究的基础上,依据中医学“形神合一”、“七情”致病的理论,以束缚水浸的急性应激方法模拟情志刺激,造成大鼠出现由撕叫反抗到抑郁无望的气逆、气滞过程(包括由此而引起的寒热相结、瘀血、痰结等),形成“气机紊乱”的病理状态,并形成胃内溃疡。实验中又以具有理气降逆散结作用的心身 I 号给予治疗(预防性),其结果反证了造模动物由气逆、气滞而引起“气机紊乱”过程的存在。

从现代医学分析,由于调节消化系统功能的神经体液中枢与情感中枢的皮层下整合中心处于同一解剖部位,故消化系统对情绪变化具有高度相关性和敏感

性,成为心身相关的重要靶器官。在本实验中当外界刺激——束缚水浸作用后,一方面出现交感—肾上腺轴活动增强,去甲肾上腺素和前列腺素明显升高,胃粘膜分泌受到抑制,削弱了其屏障作用,使胃的“防御因子”减弱。另一方面迷走神经的兴奋性也趋增高,使胃泌素增多,从而刺激胃壁细胞使胃酸分泌增多,血清胃蛋白酶水平亦高,使胃的“攻击因子”增强。因而导致胃内溃疡的发生。

由此看来本实验的动物模型具备了应激性溃疡——“病”,气机紊乱——“证”,同时存在,相结合的特征。

应激性溃疡气机紊乱证的宏观和微观研究显示,各实验组动物在束缚水浸后,起初的数小时中出现竖毛、反抗、嘶叫、呼吸加快,呈现交感神经高度兴奋,继而呼吸平稳,反抗低下、腹胀等淡漠无望的表现,说明副交感也趋兴奋。微观检测指标显示,既有脑垂体去甲肾上腺素含量升高、血浆前列腺素升高和微血管痉挛、出血、血流缓慢等交感兴奋、内分泌和微循环的紊乱,又有胃酸和胃蛋白酶含量明显增高,脑垂体乙酰胆碱含量增高的副交感兴奋和内分泌紊乱的表现,由此

看来,应激性溃疡气机紊乱证的宏观和微观表现皆显示出:(1)以交感神经占优势(或起自交感优势)的植物神经系统功能的紊乱;(2)以皮质激素分泌增多占优势的下丘脑—垂体—肾上腺轴内分泌功能的紊乱;(3)以微血管痉挛、出血为主的血液循环障碍。

心身1号的作用机理:心身1号由陈皮、代赭石、丹参、半夏、赤芍等中药组成。方中陈皮“其治百病,总是取其理气燥湿之功”(《本草纲目》),为理气要药;代赭石“其质重坠,善镇逆气”(《衷中参西录》),为降逆主药;丹参活血化瘀,“主心腹邪气……益气、养血”(《本经》);赤芍“降逆,行血”(《滇南本草》),辅以半夏可化痰结。诸药为伍,共奏理气降逆散结之功。

实验还表明,在心身1号组、泰胃美组、心身1号+泰胃美组三组动物中,对应激状态下改善各项指标最明显、最全面的是心身1号+泰胃美组。单纯泰胃美组抑酸作用明显,但对神经内分泌和微循环指标无明显拮抗作用,而心身1号组其抑酸作用则逊于泰胃美组。这充分说明心身1号是以其调理气机,减轻情志因素的刺激,从平衡神经内分泌和微循环上发挥其既调“身”又调“心”的独特作用的。

升麻消毒饮新用1则

孙 昌 宏*

蔡某某,男,60岁。1994年8月26日入院(住院号4067)。病前半月右耳后有几枚皮疹、瘙痒,未治,4天前傍晚耕耘劳热后汗出乘凉,食梨解渴,当夜即感头晕闷胀,四肢重胀,舌僵,小便量少,症状逐日加重,头面皮疹急剧增多。入院后见面色晦暗,头右枕后、耳轮、颊及右下颞带区有芝麻至黄豆大簇簇分布的淡白色疱疹,疱液清亮,周缘有轻度红晕。双耳、眼睑、面、唇与手足均可见肿胀,足背有指凹性水肿、肿胀区皮纹变浅。舌胖老淡、苔白腻厚,右脉平弦濡缓,寸盛尺弱,左沉弦濡缓,尺盛寸弱。诊断:血管性水肿(湿肿)合并右头面部带状疱疹(蛇丹),证属脾虚痰湿内蕴,复劳热汗出乘凉、饮食生冷,外感风湿毒邪,劳热内郁,诸邪相合阻滞三焦气机,水湿不行,蕴郁肌肤,风湿为重。治宜清热解毒,祛风湿,燥湿健脾,理气化痰。方用升麻消毒饮合平胃散加味,药用羌活3g,炒梔子4.5g,升麻、白芷、红花、防风、甘草、桔梗、浮萍、厚朴各6g,银花、连翘、牛子、苦参、地肤子、苍术、陈皮各9g,当归、茯苓、炒白术、泽泻各12g,赤芍15g,2剂,水煎温服,每日1剂。其他

处理为:(1)双耳尖、少商、老商穴针刺放血,每日1次;(2)三黄二香散未用麻油调敷皮疹区;(3)病毒唑0.5g加入5%葡萄糖500ml内静脉点滴,每日1次;病毒灵0.2g口服,每日3次。8月28日复诊诉服药后尿量明显增多,头晕闷胀及面肢肿胀感明显减轻,舌僵消失,疱疹变小,周缘红晕消退,右脉沉细濡,左脉平濡,仍用原方加黄芪、僵蚕2剂。8月30日自觉症失,面色转白,面肢肿胀消失,皮纹正常,疱液已近干枯,舌体变小淡白、前部厚苔转薄,根苔仍厚腻,脉沉细濡,证为外邪已退,气血虚衰,痰湿内蕴。方用平陈汤合当归补血汤加石菖蒲、泽泻、生莱菔、白芍等味2剂,服后根苔变薄,共住院5天痊愈,出院后继以香砂六君子汤调理。

按:湿肿病载于明代陈实功《外科正宗》,云:湿肿者,皆脾气受伤之病。或饮食后骤受风寒所侵,或肌渴时误餐生冷所滞,寒积于中,食不克化,其患胸膈不宽,小水不利,面目浮肿,至渐遍身,此土伤不能生化之故也。”治方用二蛟散和加味胃苓汤。本病与《临床皮肤病及性病彩色图谱》血管性水肿获得型的描述极为相似。陈氏二方以治里为侧重,解表药力似有不足。笔者取升麻消毒饮清热解暑祛风湿和平胃散燥湿健脾,行气和胃的功效合用,亦合无贤本意,故获捷效。

* 甘肃省刘家峡化工总厂医院(731603)

收稿日期:1997-07-14

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Observation on Unstable Angina Pectoris Treated with Alliin Injection and Its Influence on Plasmal Endothelin and Blood Sugar

Li Ge Shi Zaixiang Jia Haizhong et al.

The 34 cases in the treatment group were treated with alliin injection through Murphy drip for a course of 10 days with nitroglycerin group as control. Results demonstrated that the total effective rate for symptoms and ECG were 82% and 62% respectively for the treatment group. It also markedly lowered the level of plasmal endothelin, and that of blood sugar in diabetics. Adverse effects included local pain at the injection site and headache, the incidence of which were 18% and 6% respectively. This therapy is a satisfactory one for stubborn angina pectoris.

Authors' add: Sino-Japanese Friendship Hospital, Beijing 100029

Key Words: Angina pectoris, unstable/TCM therapy alliin/therapeutic application

(Original article on page 604)

Hyperprolactinemia Treated with Xianjia Granules. Observation on 112 Cases

Zhang Sijia He Chunna Lu Chunying, et al.

By comparing self-formulated Xianjia granule for the treatment of hyperprolactinemia (PRL) with that treated by Bromocriptine the total effective rates of both showed no significant statistical difference, including blood PRL value, effective rate, therapeutic course and accompanying symptoms, before and after treatment. But the incidence of side-effect of Xianjia granule was far less than the control group.

Authors' add: No. 454 Hospital of PLA Nanjing, 210002

Key words: Hyperprolactinemia/TCM therapy @ Xianjia Granules

(Original article on page 613)

Exploration on Improving Action of Nourishing-yin to Reduce Fire Herbs on Bone Growth in Children of Sexual Precocity and Its Mechanism

Cai Depei

Fifty cases of female idiopathic precocity were treated

with herbs of nourishing-yin to reduce fire combined with megestrol (Group A), another 32 cases were treated with megestrol alone (Group B) for a course of 1 year. Twenty-five cases were untreated as control (Group C). Results showed: for Group C after 1 year, the value of BA/CA increased from 1.39 ± 0.24 to 1.54 ± 0.2 ($P < 0.01$). The predicted final body height decreased from 154.2 ± 5.3 cm to 149.4 ± 4.8 cm, ($P < 0.01$). For Group B, no obvious effects were shown in both values. For Group A, the growth rate of the children slowed down BA/CA decreased from 1.36 ± 0.19 to 0.65 ± 0.16 ($P < 0.001$) the final predicted body height increased from 153.6 ± 3.8 cm to 158.8 ± 4.4 cm ($P < 0.001$), demonstrating that the said herbs markedly slow down the growth of skeleton, delays its maturity, thus prevents the premature fusion of epiphysis and improves the final body height.

Authors' add: Children Hospital Shanghai Medical University, Shanghai 200032

Key words: Puberty, premature/TCM therapy, nourishing-yin Bone and bone tissue/drug actions

(Original article on page 615)

Experimental Study on Action of Anti-stress Ulceration with Xinshen No. 1

Li Huiji Wu Cheng Zhang Shilin, et al.

Based on the TCM theory of "Unity of Spirit and Body" and emotional changes causing diseases, rat models were made by binding and water-immersion methods to produce stress ulceration. Counter-proved by treating such rats with compound-herbal recipe for regulating Qi descending adverse flowing and dissipating lumps, the Xinshen No. 1, it was proved that the nature of the functional disturbance in the models was the micro-circulatory disturbance of neural-hormonal system. Hence, the remedy yields therapeutic action spirit (emotional and psychic factors) and the body.

Authors' add: Tianjin College of TCM, Tianjin 300193

Key words: Peptic ulcer TCM therapy

@ Xinshen No. 1

(Original article on page 623)