

实验性结肠溃疡大鼠的结肠电异常及 中药胃肠康的治疗作用

连至诚¹ 李世英² 陈苇菁¹ 钟廷机¹ 邹移海¹ 刘晓秋¹ 张永斌¹ 梁雪芬¹

摘要 普通禁食大鼠结肠控制性电活动(ECA)含振荡波和收缩性复合肌电(CEC),前者的发生率与幅值都较后者高;近端和中段结肠振荡波与CEC以及远段结肠CEC上负载峰电的比率超过45%。实验性结肠溃疡(UC)大鼠的大便异常;其结肠ECA频率曲线显著左移,中等频段ECA减少、幅值减低,CEC频率降低、峰电减少。应用胃肠康后UC及大便明显好转,结肠电中等频段ECA重新增加、峰电增多。提示结肠紧张性降低、局限性运动减弱为UC大便异常的主要动力学改变,NO过高是UC发病的重要机制。

主题词 结肠炎,溃疡性/中医药疗法 电生理学 @胃肠康

炎性肠病可有不同程度的结肠动力异常及大便改变,严重影响患者生活质量^[1,2]。本课题制作大鼠溃疡性结肠炎模型,并埋植电极观察其结肠电异常及中药复方胃肠康的治疗调整作用,以说明炎性肠病结肠动力与大便异常以及中药药效的机制。

1 材料与方法

SD雄性大鼠37只,体重200~250g,由广州中医药大学动物中心提供。大鼠腹腔注射3%戊巴比妥钠(30mg/kg)麻醉后,将三对双极银丝电极埋植于近端结肠(距回盲口2cm)、中段结肠(距回盲口6cm)及远段结肠(距肛6cm)。导线出腹腔经皮下至两肩胛骨间引出。

结肠电记录分析:在埋植电极后10~12天、制作实验性结肠溃疡模型及中药复方胃肠康治疗后,大鼠禁食20小时,以上海SJ-41型四导生理仪三导同步记录近、中、远段结肠肠电,每次30分钟。时间常数0.3s,高频滤波60Hz,走纸速度1.25mm/秒。读图量度各频率结肠电的时程,并以5周/分钟(cycles/min, cpm)步长统计各频率肠电占全部记录时间的百分比及出现各频率肠电的大鼠个数与百分比。计算各频率结肠电的幅值及负载峰电百分比。

溃疡性结肠炎模型制作:埋植了电极的37只大鼠,随机抽取12只为对照组,其余25只参照Bicks^[3]二硝基氯苯法制作溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)模型。具体方法见文献^[4]。

药物及用法:在25只UC模型大鼠中随机抽取12只给予胃肠康治疗。胃肠康为柴胡、丹参、白术等4味中药的水煎剂,浓缩为110%浓度。每日每鼠灌胃1ml,相当于临床等效量,连用6日。观察该复方对UC及结肠电的作用。

病理检查及NO代谢物测定:实验完成后动物处死,剖腹摘取直肠和结肠,剪开冲洗后肉眼观察肠粘膜的病理改变。由肛端截取10cm肠段,置2ml蒸馏水浸泡10分钟。浸泡液参照Green的方法测定NO代谢物(NOP)亚硝酸盐含量^[4,5]。并取病变肠组织以10%福尔马林和95%酒精混合液固定、常规石蜡切片、HE染色和光镜检查。

2 结果

2.1 普通大鼠的结肠电^[6]:禁食时,绝大多数普通大鼠结肠的控制性电活动(ECA)频率在5~40cpm范围。其频率曲线呈振荡波(5~25/30cpm)及收缩性复合肌电(CEC, 30/35~40cpm)两区分布。中段、远段结肠的振荡波频率曲线尚表现低频、中频双峰。振荡波及CEC可独自或叠加出现;前者的发生率常较后者高2~3倍。前者幅值较高,可达200 μ V以上;后者幅值较低,多在90~170 μ V左右。大鼠结肠的反应性电活动(ERA)有负载ECA的峰电、短阵峰电和长阵峰电三类。统计发现,普通大鼠近端结肠振荡波、中段结肠振荡波与CEC,以及远段结肠CEC上负载峰电的比率超过50%。

2.2 UC模型大鼠结肠的病理及结肠电改变

大便异常:造模大鼠在二硝基氯苯乙醇液灌肛第2日起肛周污秽、粪便稀烂,部分大鼠有血便和(或)粘液便。

结肠病理及NOP改变:本工作及我们先前的研究都发现,造模大鼠发生典型的溃疡性炎症;其结肠组织浸泡液的NOP亚硝酸盐含量明显高于对照组^[4]。

UC模型大鼠的结肠电异常:UC大鼠结肠ECA频率曲线显著左移;具体表现为低频(3~10cpm)ECA

1 广州中医药大学,广州市机场路12号(510407)

2 厦门市医药研究所

收稿日期:1998-02-16;修回日期:1998-06-15

表 1 各组大鼠近端结肠肠电比较($\bar{X} \pm SE$)

分 组	频 率 段 (cpm)								
	<5	5~10	10~15	15~20	20~25	25~30	30~35	35~40	>40
对照组(N=35,记录时间共 968 分钟)									
出现大鼠数(%)	2(5.7)	11(31.4)	13(37.1)	11(31.4)	11(31.4)	9(25.7)	8(22.9)	5(14.3)	4(11.4)
出现时程%	3±3	20±6	18±5	18±5	13±4	7±2	13±5	6±3	2±1
幅值 μV	150±100	216±37	178±22	189±31	135±11	150±26	126±22	127±29	179±19
负载峰电%	32±1	55±11	60±9	51±11	42±10	29±10	30±7	32±11	30±22
UC 组(N=19,记录时间共 522 分钟)									
出现大鼠数(%)	3(15.7)	7(36.8)	3(15.7)	3(15.7)	4(21.1)	1(5.3)	0*	0*	0
出现时程%	16±8*	39±11*	14±8	12±7*	14±7	5±5	0*	0*	0
幅值 μV	72±4*	104±12*	122±12*	95±15*	54±5*	83	0*	0*	0
负载峰电%	0	16±3	32±6*	2±1**	24±11	2	0*	0*	0
UC+治疗组(N=9,记录时间共 242 分钟)									
出现大鼠数(%)	2(22.2)	5(55.5)	4(44.4)	2(22.2)	1(11.1)	1(11.1)	0	0	0
出现时程%	22±15	47±16	42±19	7±6	11±11	2±2	0	0	0
幅值 μV	92±20	156±37	104±11	117±16	333	168	0	0	0
负载峰电%	0	20±15	3±1	4±2	0	0	0	0	0

与对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。表 2、表 3 同

表 2 各组大鼠中段结肠肠电比较($\bar{X} \pm SE$)

分 组	频 率 段 (cpm)								
	<5	5~10	10~15	15~20	20~25	25~30	30~35	35~40	>40
对照组(N=37,记录时间共 1027 分钟)									
出现大鼠数(%)	0	12(32.4)	19(51.4)	9(24.3)	12(32.4)	12(32.4)	3(8.1)	9(24.3)	3(8.1)
出现时程%	0	18±5	23±5	12±4	17±5	17±5	1±1	9±3	2±1
幅值 μV	0	269±40	243±39	135±13	181±29	178±27	178±72	145±30	178±70
负载峰电%	0	56±10	43±7	35±10	44±7	53±9	46±27	28±7	6±3
UC 组(N=21,记录时间共 584 分钟)									
出现大鼠数(%)	2(9.5)	7(33.3)	1(4.7)	1(4.7)	4(19.0)	7(33.3)	3(14.2)	0*	0
出现时程%	10±7*	29±10	4±4*	5±5	17±9	25±9	12±7*	0*	0
幅值 μV	117±15*	101±12*	133	50	136±20	124±19	67±4	0*	0
负载峰电%	2±1	21±10*	25	6	43±10	36±10	9±2	0*	0
UC+治疗组(N=10,记录时间共 276 分钟)									
出现大鼠数(%)	0	1(10.0)	0	1(10.0)	3(30.0)	6(60.0)	2(20.0)	0	0
出现时程%	0	10±10	0	3±3	27±14	46±15	14±9	0	0
幅值 μV	0	83	0	83	89±8	122±23	190±63	0	0
负载峰电%	0	95	0	0	17±9	46±15	52±19	0	0

相对增多,而中频(10~20cpm)ECA 则显著减少,较高频 ECA 的频率由正常的 30~35cpm(近端结肠)或 35~40cpm(中段、远段结肠)降低为 20~30cpm。同时,病

鼠 ECA 的幅值明显降低,负载的峰电显著减少。

2.3 胃肠康的治疗调整作用(表 1~3):应用胃肠康后 UC 大鼠的整体状况改善,用药 3 日后烂便转好。病理

表3 各组大鼠远段结肠肠电比较($\bar{X} \pm SE$)

分 组	频 率 段 (cpm)								
	<5	5~10	10~15	15~20	20~25	25~30	30~35	35~40	>40
对照组(N=36,记录时间共 999 分钟)									
出现大鼠数(%)	2(5.6)	11(30.5)	12(33.3)	6(16.7)	11(30.6)	11(30.6)	4(11.1)	6(16.7)	3(8.3)
出现时程%	4±3	15±5	20±6	8±4	19±6	12±4	8±4	9±4	5±3
幅值 μV	117±34	265±51	184±29	157±19	122±18	130±24	179±64	113±14	102±32
负载峰电%	8±8	28±9	25±8	31±14	17±4	35±11	57±19	51±13	22±6
UC 组(N=20,记录时间共 507 分钟)									
出现大鼠数(%)	4(20.0)*	7(35.0)	3(15.0)*	3(15.0)	2(10.0)*	6(30.0)	3(15.0)	0*	0
出现时程%	21±9*	29±10*	12±7	7±5	5±4**	23±9	10±7	0*	0
幅值 μV	86±13	99±15*	161±28	161±33	167±26	79±6	194±21	0*	0
负载峰电%	5±2	8±4	34±9	26±10	7±1	25±8	21±5*	0*	0
UC+治疗组(N=10,记录时间共 266 分钟)									
出现大鼠数(%)	0	2(20.0)	5(50.0)	4(40.0)	0	1(10.0)	3(30.0)	0	0
出现时程%	0	12±10	38±15	26±13	0	8±8	14±10	0	0
幅值 μV	0	275±26	177±31	100±12	0	133	117±9	0	0
负载峰电%	0	49±20	11±3	28±8	0	0	4±2	0	0

检查发现,治疗后 UC 大鼠结肠的伪膜、溃疡或糜烂基本消失,充血水肿亦较模型对照组明显减轻^[14]。其异常的结肠电倾向好转;中频 ECA(10~25/30cpm)不同程度重新增加,峰电活动亦较疗前增多。

3 讨论

有关研究表明^[1,2,6],结肠低频及中频 ECA 是非推进性运动及其传导方向的控制性电活动,其频率较不稳定,又称振荡波;而较高频 ECA 则与推进性运动相关,又称收缩性复合肌电(CEC)。结肠的三类 ERA 都诱发结肠运动:负载低频中频 ECA 上的峰电及短阵峰电可引发局限性运动、袋状运动等非推进性运动;长阵峰电可自行发生或叠加在 ECA 上,能引发紧张性收缩维持肠腔内压。CEC 本身或载叠长阵峰电亦诱发结肠紧缩,如为传播性的,则引起推进性运动。

已如上述,禁食时普通大鼠结肠振荡波发生率及幅值都较 CEC 高;近端结肠振荡波、中段结肠振荡波与 CEC,以及远段结肠 CEC 上负载峰电的比率超过 50%。该结果表明,非推进性运动及紧张性收缩是近端结肠的主要运动形式,与该段结肠须频频搅拌食物残渣,促进细菌生长,增加内容物与肠壁接触,使水分充分吸收,以助粪便形成的功能相适应。远段结肠的推进性运动较频繁,有助于排便,并接纳上段结肠的粪便。中段结肠的非推进性与推进性运动都较活跃,这是其处于结肠中部,

须促粪便形成并不断肛向输送的缘故。因而,大鼠结肠各段的电活动与动力是与其功能需要相适应的。

国外研究发现,UC 患者乙状结肠的运动明显减弱,峰电减少,其异常程度与腹泻轻重相关;动物实验亦有类似结果^[1,7~9]。我们则发现,UC 模型大鼠有明显腹泻与粘液血便,其结肠中频振荡波减少、幅值降低、负载峰电减少,CEC 频率变慢、幅值减低、负载峰电减少;提示结肠紧张性降低、非推进性运动减少是 UC 大鼠的重要结肠动力异常,可解释其腹泻便溏的部分病理生理机制;而 CEC 活动量降低,则提示 UC 大鼠的推进性结肠运动亦减弱,其意义有待进一步阐明。

关于 UC 如何导致结肠动力异常,较多研究试图从局部化学物质改变来阐述其机制。如有学者报道,炎性细胞浸润可导致白介素及前列腺素等异常增加,它们的某些亚型对结肠运动有抑制作用^[10,11]。免疫组化研究尚表明,UC 时肠组织的血管活性肠肽、生长抑素及 P 物质含量改变亦可引起结肠动力改变^[12]。目前认为,NO 在炎症过程起保护或杀伤毒性及促进炎症的双重作用^[5,13,14]。我们的工作则表明,NO 过高是 UC 病理及结肠动力异常的重要机制^[14]。

我们的有关工作^[14]表明,胃肠康具有促进 UC 恢复的作用。本工作更发现,经胃肠康治疗后病鼠的大便恢复正常,同时其结肠中频振荡波重新增强,峰电重新增

加,提示促使结肠电及动力恢复正常是胃肠康有效治疗 UC 及其大便异常的重要环节。

4 参考文献

- 1 Sushi K. Sarna. Physiology and pathophysiology of colonic motor activity. *Gastroenterology* 1991,86(6):827.
- 2 连至诚,钟廷机,余开森,等. 大肠的生理、病理生理与临床. 见:张经济,连至诚,许冠荪,等. 主编. 消化道生理及病理生理学. 广州:广东科技出版社,1997:1030.
- 3 Bicks, R O. Achronic delayed hypersensitivity reaction in guinea-pig colon. *Gastroenterology* 1964,46(5):543.
- 4 刘晓秋,李世英,连至诚,等. 中药对溃疡性结肠炎大鼠一氧化氮和结肠电的调整作用. 广州中医药大学学报,1997,14(3):178.
- 5 Green IC. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁶N] nitrate in biological fluids. *Analyt Biochem* 1982,126(1):131.
- 6 李世英,陈苇苕,连至诚. 大鼠结肠电初步观察. 广州中医药大学学报 1998,15(1):64.
- 7 Sethi AK, Sarna SK. Colonic motor activity in acute ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1989,96:A463.
- 8 Reddy SN, Bazzocchi G, Chan S, et al. Colonic motility and transit in health and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1991,101(5):1289.

- 9 Snape WJ Jr. The role of a colonic motility distrbance in ulcerative colitis. *Keio J Med*,1991,40(1):6.
- 10 Burakoff R, Nastos E, Won S, et al. Comparison of the effects of leukotrienes B4 and D4 on distal colonic motility in the rabbit in vivo. *Am J Physiol*, 1989,20(257):G860.
- 11 Staumont G, Fioramonti J, Frexinos J, et al. Changes in colonic motility induced by sennosides in dogs: evidence of a prostaglandin in mediation. *Gut*, 1988,29:1180.
- 12 Koch TR, Carney JA, Vay Liang W Go. Distribution and quantitation of gut neuropeptides in normal intestine and inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci*, 1987,32:369.
- 13 Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and Pharmacology. *pharmacol, Rev*, 1991,43(2):109.
- 14 Stuehr DJ, Marletta MA. Mammalian nitrate biosynthesis: mouse macrophages produce nitrite and nitrate in response to escherichia coli lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci U. S. A*, 1985,82:7738.

注:本研究为国家自然科学基金 3870194 号课题,国家中医药管理局 95109900 号课题,广东省卫生系统“五个一科教兴医工程”重点项目,广东省自然科学基金 960545 号课题

龙胆泻肝汤治疗非淋菌性尿道炎 164 例疗效观察

李亚平¹ 孙家荣²

笔者自 1995 年~1997 年应用龙胆泻肝汤治疗非淋菌性尿道炎 164 例,收到了较满意的疗效,兹将结果报告如下。

1 临床资料

患者均为女性,观察组 164 例,平均年龄 28.3 岁,其中<30 岁 89 例。对照组 108 例,平均年龄 28.8 岁,其中<30 岁 56 例。病程最短 2 周,最长 3 个月。均有不洁性交史。两组年龄、病程、病情无显著差异($P>0.05$)。观察组 164 例经拭子取材送检(PCR),其中衣原体阳性 84 例,支原体阳性 80 例,滴虫感染 48 例,念珠菌感染 45 例,尿常规检查均有不同程度的异常。

2 治疗方法

观察组用龙胆泻肝汤。处方:龙胆草 15g,栀子 10g,黄芩 10g,柴胡 10g,生地 15g,车前子(单包)15g,泽泻 10g,木通 5g,甘草 5g,当归 10g。每日 1 剂,头煎 150ml 口服,二煎加水 1500ml,煎成 1000ml 溶液,趁热

先熏阴部,待药液温热时再坐浴 15 分钟,每日 1 次,共 10 天。对照组用环丙沙星或氧氟沙星 200mg,每日 1 次静脉点滴,共 10 天。

3 疗效标准及结果

经治疗 10 天后,自觉症状消失,实验室检查无异常为痊愈;自觉症状明显改善,实验室检查仅见少量的衣原体或支原体等病原体为好转;未达到上述标准为无效。结果观察组治愈 119 例,好转 34 例,无效 11 例,总有效率 93.3%;对照组治愈 45 例,好转 30 例,无效 33 例,总有效率 69.4%。观察组治愈率、总有效率均优于对照组(P 均<0.01)。

4 体会

非淋菌性尿道炎属于中医“淋症”范畴,由于不洁性交、湿热蕴结、虫蚀阴中所致。用龙胆泻肝汤内服外治,既可清热利湿,又可解毒通淋。方中龙胆草泻肝经之热,而阴部为肝经所布;柴胡清胆经之热;黄芩、栀子清肺与三焦之热;泽泻、木通、车前子泻小肠、膀胱之湿从小便排出。湿去热除,诸症消失。局部外用时,因浓度较高,药到病所,从而抑制了病原体扩散。

1 黑龙江中医药大学附属第二医院(150001)

2 哈尔滨市儿童医院

收稿日期:1998-03-31