

实验研究

健脾温中法对脾胃虚寒型肠易激综合征模型大鼠生长抑素的影响

谢建群* 潘相学*

摘要 目的:观察健脾温中法(肠祺方)对脾胃虚寒型肠易激综合征(IBS)腹泻型大鼠的疗效,并从胃肠激素的角度探讨中药的作用机制。方法:50 只 Wistar 大鼠随机分成正常组、模型组、大剂肠祺方组、小剂肠祺方组、得舒特组共 5 组,后 4 组大鼠采用番泻叶灌胃同时给予束缚应激刺激两周的方法造成脾胃虚寒型 IBS 模型,再分别给予相应药物治疗两周,而正常组全程只给予生理盐水灌胃,期间观察比较各组大鼠稀便级变化情况。各组大鼠处死后观察血浆及肠组织中生长抑素(SS)的含量变化。结果:模型组大鼠血浆及肠组织中 SS 较正常明显升高($P < 0.05$),大剂量肠祺方可降低已经升高的 SS 含量,而得舒特对血浆及组织中的 SS 影响不明显。结论:肠祺方对血浆及肠组织中的 SS 有明显的调节作用,提示中药有可能通过调节紊乱的胃肠激素达到治疗作用。

主题词 结肠疾病,功能性/中医药疗法 脾胃虚寒/中医药疗法

近年来,大量国内外研究资料证实胃肠激素的异常变化与肠易激综合征(IBS)的发病有着极为密切的关系,可能是 IBS 的重要发病机理。我们在临床观察用健脾温中法治疗 IBS 取得初步疗效的基础上,进一步采用应激腹泻大鼠实验模型,观察健脾温中法(肠祺方)对大鼠血浆及肠组织中生长抑素(SS)的作用。

1 材料

1.1 实验动物:Wistar 大鼠 50 只,清洁级,雌性,体重 180 ± 20 g,由上海中医药大学实验动物中心提供。

1.2 药物及试剂:番泻叶煎剂(取番泻叶加水煮沸约 10 分钟,两层纱布过滤,滤液减压浓缩制成生药含量为 0.3g/ml,冰箱保存,使用时水浴加温至 25°C)、肠祺方煎剂(按党参:白术:茯苓:木香:炮姜:乌药:白芍:枳壳:炒防风=15:12:15:10:4.5:6:30:15:15 比例煎成浓度分别为 1.5g 生药/ml、0.75g 生药/ml 的煎剂)、得舒特(系法国苏威特制药公司产品,批号:20000503)、碳末及羧甲基纤维素(药理教研室提供)、SS 放免药盒(北京海科锐生物技术中心提

供,批号:20001006)、丙酮、冰醋酸、乙酸乙酯合液、白明胶、氢氧化钠(中基实验室提供)。

1.3 主要仪器:FMJ-182 型放射免疫 γ 计数器(中国科学院上海原子核研究所日环仪器厂生产)、海尔牌 BCD-286H 低温冰箱(-30°C)、MIKRO 22R 低温离心机(德国产)。

2 方法

2.1 动物造模及分组:动物随机分成正常组、模型组、大剂肠祺方组、小剂肠祺方组、得舒特组共 5 组,每组 10 只。所有动物单只单笼饲养,笼底垫有滤纸(102 中速,新华造纸厂)。实验前 10 小时禁食,自由饮水。模型组、大剂肠祺方组、小剂肠祺方组、得舒特组大鼠分别予以番泻叶煎剂(0.3g 生药/ml)灌胃(按 20ml/kg),每日 1 次,如此约 2 周。以后在灌服完番泻叶煎剂后即用粗制棉绳束缚大鼠的两后肢,使之行动不便,烦躁不安,造成一定的应激刺激^[1],再持续 2 周左右,而正常组全程只予以生理盐水灌胃(剂量亦按 20ml/kg)。

2.2 各组用药及处理:正常组:每日只予以生理盐水灌胃(按 20ml/kg);模型组:按上法造模,两周后在灌服番泻叶后 60 分钟予以生理盐水灌胃(按 20ml/kg);大剂肠祺方组:按上法造模,两周后在灌服番泻叶后 60 分钟予以大剂肠祺方(1.5g 生药/ml)灌胃(按 20ml/kg);小剂肠祺方组:按上法造模,两周后在灌服番泻叶后 60 分钟予以小剂肠祺方(0.75g 生药/ml)灌胃(按 20ml/kg);得舒特组:按上法造模,两周后在灌服番泻叶后 60 分钟予以得舒特(1.5mg/ml)灌胃(按 20ml/kg)。实验过程中,模型组大鼠死亡 1 只。

2.3 观察指标

2.3.1 大鼠番泻叶灌胃后的稀便级^[2]:(注:稀便级表示稀便的程度,以稀便污染滤纸形成的污迹的大小定级)分 0、1、2、3、4、5、6、7 共 8 级,统计时先逐个统计每堆稀便的级数,然后将所有级数相加除以稀便的数目即稀便级。

2.3.2 血浆及局部肠组织中 SS 的含量检测:各组大鼠用 25%戊巴比妥(按 0.37ml/100mg)腹腔麻醉后,

基金项目:上海市科委课题(98ZB14033)

* 上海中医药大学,上海市浦东新区蔡伦路 1200 号(201203)

收稿日期:2003-05-12;修回日期:2003-10-14

表1 各组大鼠治疗前1天、治疗的第6天、第14天时稀便级比较($\bar{x} \pm s$)

组别	稀便级		
	治疗前1天	治疗后第6天	治疗后第14天
正常组	0.077±0.105(10)	0.343±0.109(10)	0.040±0.066(10)▲
模型组	3.429±0.627(10)*	3.442±0.403(9)′	5.011±0.382(9)
大剂肠祺方组	3.401±0.626(10)*	3.763±0.641(10)△	1.551±0.600(10)
小剂肠祺方组	3.226±0.722(10)*	3.305±0.752(10)△	3.075±0.636(10)▲
得舒特组	3.205±0.604(10)*	1.448±0.877(10)	2.839±0.505(10)▲

与正常组同时时间比较, * $P < 0.01$; 与得舒特组同时时间比较, △ $P < 0.01$; 与大剂肠祺方组比较, ▲ $P < 0.01$; 括号内为鼠数

表2 各组大鼠血浆中SS含量比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	SS含量
模型组	9	81.868±39.096*△
正常组	9	16.239±8.881
小剂肠祺方组	10	42.592±13.330
大剂肠祺方组	10	31.541±8.128*
得舒特组	10	59.149±15.067△

与正常组同时时间比较, * $P < 0.01$; 与大剂肠祺方组比较, △ $P < 0.01$

表3 各组大鼠肠组织中SS含量比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	SS含量
模型组	9	3729.733±545.902′
正常组	10	1943.458±197.920
得舒特组	10	2388.038±369.347*△
大剂肠祺方组	10	1984.173±495.269

与正常组比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$; 与大剂肠祺方组比较, △ $P < 0.05$

自腹主动脉采血, 自距肛门2cm以上取肠组织一段, 用放免法测定其中SS的含量。

2.4 统计学方法: 采用SPSS统计软件处理, 所有测定结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异的比较采用单因素方差分析方法。

3 结果

3.1 稀便级的变化情况: 由表1可知, (1)在药物治疗前1天, 模型组、大剂肠祺方组、小剂肠祺方组、得舒特组之间无明显差异($P > 0.05$), 而都与正常组有显著差异($P < 0.01$), 提示前期的脾虚造模成功。(2)在药物治疗第1周中, 得舒特组的稀便级呈明显下降趋势, 与其他治疗组有明显差异($P < 0.01$)。提示得舒特起效迅速, 可较快改善腹泻的症状。(3)在药物治疗两周后大剂肠祺方组的稀便级明显低于得舒特组($P < 0.01$), 但与正常组仍有显著差异($P < 0.01$)。如上提示得舒特的近期疗效明显好于肠祺方, 起效较快, 肠祺方组起效较慢, 但长期疗效要好于得舒特, 而且呈现一定的量效关系, 大剂量时疗效更明显。

3.2 各组大鼠血浆中SS含量比较: 由表2可知, 模型组大鼠血浆中SS含量明显高于正常组($P < 0.01$), 虽

然在数值上与文献报道有一定的出入, 但是变化的趋势是一致的。大剂肠祺方组的SS含量明显低于得舒特组($P < 0.05$), 但是与正常组之间仍有较大差异($P < 0.01$)。得舒特组SS水平虽然也降低, 但和模型组之间的差异无统计学意义($P > 0.05$), 小剂肠祺方也有同样的效果, 但明显不如大剂肠祺方显著。如上提示, 腹泻型IBS大鼠血浆中SS异常升高, 大剂肠祺方可显著降低其含量, 但仍未能使其恢复正常, 小剂肠祺方对SS的影响要弱于大剂肠祺方, 而得舒特对血浆SS变化的影响很小。

3.3 各组大鼠肠组织中SS含量变化: 由表3可知, 模型组大鼠肠组织中SS含量明显高于正常组($P < 0.01$), 和血浆中的变化趋势一致。虽然大剂肠祺方组在数值上高于正常组, 但无统计学意义($P > 0.05$)。得舒特组的SS含量虽然也低于模型组, 但与大剂肠祺方组仍有明显差异($P < 0.05$)。提示腹泻型IBS大鼠肠组织中SS异常升高, 大剂肠祺方可显著降低大鼠局部肠组织中SS的含量, 而得舒特对其中SS的影响不及大剂肠祺方。

4 讨论

IBS是消化内科常见疾患之一, 临床以腹痛、腹泻或腹泻与便秘交替为主要特征, 中医属于“泄泻”、“腹痛”、“便秘”等范畴。本病是一种具有特殊病理生理基础的、独立的肠功能紊乱性疾病, 发病机理错综复杂, 近年来诸多研究发现胃肠激素与本病密切相关, 是其发病的重要病理生理基础之一, 我们在以往对5-HT、MOT等胃肠激素研究的基础上进一步对SS的异常变化进行研究, 以期对IBS的机理做更明确的认识, 就中药(肠祺方)对IBS的作用机理和治疗效果做更深层次的认识。

SS是近年来研究和应用较多的胃肠激素之一, 它是由胃肠道D细胞分泌的, 最大浓度在下丘脑正中隆突中, 而总量最大在胃肠道, 血液中的SS主要来自胃肠道。它的作用十分广泛, 概括为下列4个方面: (1)神经递质, (2)影响腺体分泌, (3)影响平滑肌收缩, (4)影响细胞增殖^[3,4]。它对胃肠道的作用是抑制其激素分泌

和胃肠运动。研究表明,SS 不影响激素合成而是影响激素的分泌释放。有人发现^[5~7],增加 Ca^{2+} 的浓度, Ca^{2+} 载体对抗 SS,可引起胰岛素分泌的抑制,说明 SS 可能通过改变 Ca^{2+} 的转运而起作用。有关 IBS 和 SS 关系的研究结果颇不一致,有的甚至截然相反。国外有人^[8]给 IBS 患者注射 SS 类似物——奥曲肽可减轻患者的临床症状,还可能治疗顽固性的腹泻,进而推测 IBS 患者血浆 SS 浓度可能较低。但也有学者^[9]认为 IBS 患者血浆中 SS 含量明显高于正常人,而且国内杨云生等^[10]还发现患者乙状结肠粘膜中 SS 含量高于正常人。

肠祺方是龙华医院消化内科在临床中总结的治疗脾胃虚寒型 IBS 的常用方剂,可明显改善腹泻症状。在动物实验中我们发现,脾胃虚寒型 IBS 模型大鼠血浆及局部肠组织中 SS 水平异常升高,提示本病的发生可能与 SS 的分泌、释放异常有某种内在的联系,胃肠激素的异常导致胃肠道分泌及运动功能的紊乱,分泌物增多,肠道运动过快,肠道对外来刺激的阈值降低,从而导致腹泻、腹痛等临床症状。大剂肠祺方可明显改善腹泻症状,并可降低 SS 的水平,而小剂肠祺方对 SS 的影响较弱,得舒特对 SS 的影响更小,说明肠祺方和得舒特治疗 IBS 的机理和途径是不同的。得舒特是选择性的钙离子拮抗剂,可直接作用于胃肠道平滑肌细胞表面的钙离子通道,阻断兴奋—收缩耦联,从而舒缓平滑肌,解除平滑肌的痉挛及过度的推进运动,达到止痛、止泻的治疗目的。而肠祺方则不然,中药复方的有效物质是多成分的,其作用也是多靶点、多途径、多效应的,其中一个重要的途径可能是通过影响 SS 等胃肠激素的分泌、释放,并且有明显的量效关系,大剂量

效果更明显。中药可能通过抑制胃肠道 D 细胞 SS 的异常分泌释放,从而降低血浆及组织中 SS 的含量。如上机制尚属推测,有待进一步深入研究探讨,但有一点比较明确,肠祺方可调节某些胃肠激素分泌的紊乱状态,使之逐渐恢复正常,改善胃肠道的分泌和运动,改善临床症状。总之,调节胃肠激素的分泌可能是肠祺方发挥疗效的一个重要途径。

与 IBS 有关的胃肠激素还有很多,尚需在今后的工作中做进一步的深入研究。

参考文献

- 1 乔明崎.肝气逆、肝气郁两证客观指标实验研究.山东中医学院学报,1992,22(3):23-26.
- 2 周于南,胡之华,汪亚先,等.小鼠腹泻模型的制备及腹泻指数的应用.中草药,1994,25(4):195-199.
- 3 Patel PC. General aspects of biology and function of somatostatin. In: Weil C, Muller EE, Thomer MO, eds. somatostatin. BERLIN: springrsandoz, 1992:1-16.
- 4 Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, et al. Octreotide. N Engl J Med, 1996, 334(4): 246-254.
- 5 Curry DL, Bennett LL. Reversal of somatostatin inhibition of insulin secretion by calcium. Biochem Biophys Res Commun, 1974, 60(3): 1013-1019.
- 6 Guandalini S, Kachur JF, Smith PL, et al. In vitro effects of somatostatin on ion transport in rabbit intestine. Am J Physiol, 1980, 238(2):G67-G74.
- 7 Farthing MJ. The role of somatostatin analogues in the treatment of refractory diarrhoea. Digestion, 1996, 57(suppl 1):107-113.
- 8 Gui XY. Mast cells: a possible link between psychological stress, enteric infection, food allergy and gut hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol, 1998, 13(10):980-989.
- 9 杨云生,宋于刚,张万岱,等.肠易激综合征血浆及乙状结肠粘膜中生长抑素的变化.临床消化病杂志,1996,8(4):159-161.

第三届全国名老中医治疗疑难病经验专修班招生

中医杂志社北京东方中医药培训中心,依托中国中医研究院、中华中医药学会在科研、临床、教学及学术上所具有的独特优势,聚集了国内大批中医药界知名教授、专家、名老中医,并形成了雄厚的师资力量。为了将全国名老中医治疗疑难病的临床经验直接快速地传授给广大医务工作者,我培训中心仍将采取以面对面的讲座形式直接传授名老中医的临床经验,并于 2004 年在北京举办第三届名老中医治疗疑难病系列高级专修班。北京东方中医药培训中心将以其更良好的信誉,诚邀广大医务工作者前来学习与交流。

1. 2004 年 10 月 8~13 日“全国中西医结合治疗肝病、肿瘤高级专修班”。主讲内容:慢性重型肝炎、乙型肝炎、黄疸、脂肪肝等。主讲人:汪承柏、沈绍功、陈立华、钱英、林洪生等教授。2. 2004 年 10 月 28~11 月 2 日“全国中西医结合治疗心血管病、脑病高级专修班”。主讲内容:心律失常、老年性痴呆、肺心病、高血压等。主讲人:谢海洲、周玉萍、吴幼卿等教授。3. 2004 年 11 月 1 日~9 日谢海洲教授临床系列讲座,主讲人:谢海洲教授。

以上各班第 1 天为报到时间,报到时需交 3 张 1 寸免冠照片。每班学费 680 元,欲参加学习者请先交报名费 10 元(请注明班别),并附个人简历(从事职业、联系地址、邮政编码、联系电话等),我中心收到报名费及信函后即做安排,在开班前一个月内发入学通知书。学习结业后颁发中英文对照结业证书(盖钢印)和中华中医药学会继续教育学分证书。凡参加学习班学员的优秀论文,符合标准者,《中医杂志》将优先发表或在当年增刊中发表。

报名联系地址:北京东城区北新仓 18 号,中国中医研究院内中医杂志社北京东方中医药培训中心。邮政编码:100700,联系电话:(010) 64013009,传真:(010)64050201,联系人:梅丽。办学地点:中国中医研究院内。

京教社广字(东城)2004002 号