

· 方药研究 ·

# 辛开苦降法对功能性消化不良大鼠胃舒缩活动的影响

王 奕<sup>1</sup> 郝建军<sup>2</sup> 魏 玮<sup>3</sup> 田 俊<sup>4</sup>

(1. 中华中医药学会, 北京市朝阳区樱花园东街甲 4 号, 100029; 2. 武汉市中西医结合医院;  
3. 北京市宣武区中医医院; 4. 华中科技大学同济医学院)

**[摘 要]** **目的** 观察辛开苦降法对功能性消化不良(FD)模型大鼠胃舒缩活动的影响。**方法** 将 24 只大鼠随机分为空白组、模型组和胃康宁组, 每组 8 只, 适应性喂养 7 天后, 按照夹尾刺激法制备 FD 模型, 造模 7 天后, 胃康宁组大鼠按 0.625g/kg 体重灌服胃康宁胶囊, 每日 2 次, 其他两组给予同体积生理盐水, 连续给药 12 天, 于第 13 天留取血清和胃组织, 测定血浆胃动素(MTL)、一氧化氮(NO)含量及胃体组织 MTL、一氧化氮合酶(NOS)、Cajal 间质细胞(ICC)和胃肠平滑肌细胞(SMC)的表达。**结果** 模型组血浆 MTL 水平较空白组明显下降, NO 水平明显升高, 胃肌间神经丛 MTL、ICC 及 SMC 的阳性神经元的表达明显减弱, NOS 阳性神经元表达明显增加( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 胃康宁组血浆 MTL 水平明显升高, NO 水平明显降低, 胃组织 MTL、ICC 及 SMC 的表达明显增强, NOS 的表达减少( $P < 0.01$ )。**结论** 辛开苦降法对 FD 大鼠的治疗作用与其调节胃舒缩活动有关。**[关键词]** 辛开苦降法; 功能性消化不良; 胃肠运动; 胃动素; 一氧化氮

## Effect of TCM Treatment with the Xinkai Kujiang Method on Gastric Motion in Functional Dyspepsia Rats

WANG Yi<sup>1</sup>, HAO Jianjun<sup>2</sup>, WEI Wei<sup>3</sup>, TIAN Jun<sup>4</sup>

(1. China Association of Chinese Medicine, Beijing 100029; 2. Wuhan Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine; 3. Beijing Xuanwu Traditional Chinese Medicine Hospital; 4. Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology)

**ABSTRACT** **Objective** To study the effect and mechanism of Xinkai Kujiang method (TCM treatment with the pungent and bitter herbs to regulate the gastrofunctions) on the functional dyspepsia (FD) rats. **Methods** Twenty-four rats were randomized into control group, model group, and Weikangning (herbal medicine for dyspepsia) group, with 8 in each. After a 7-day adaptive feed, the FD models were made with the clipping tail stimulation. Seven days after modeling, the Weikangning group was given Weikangning Capsule 0.625g/kg by gavage, twice a day, and the other two groups were given normal saline in the same dosage. The medication was applied in succession for 12 days, and on the thirteenth day, the serum and gastric tissues were collected for detecting the lab indications: plasma motilin (MTL), plasma nitric oxide (NO), gastric tissue MTL, nitric oxide synthase (NOS), and the expression of Cajal interstitial cells (ICC) and gastrointestinal smooth muscle cells (SMC). **Results** Compared with the control group, the level of plasma MTL in the model group was significantly decreased, the level of NO significantly increased, and the expression of MTL, ICC and SMC positive neurons in the stomach myenteric nerve plexus was significantly weakened, but the expression of NOS positive neurons was significantly strengthened ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, the level of plasma MTL in the Weikangning group was significantly increased, the level of NO significantly decreased, and the expression of MTL, ICC and SMC of the gastrotissues was significantly increased, but the expression of NOS was decreased ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** The effect of Xinkai Kujiang method on functional dyspepsia rats is related to the adjustment of gastrointestinal movement.

**Key Words** Xinkai Kujiang method (TCM treatment with the pungent and bitter herbs to regulate the gastrofunctions); Functional dyspepsia; Gastrointestinal movement; Motilin (MTL); Nitric oxide (NO)

胃肠道动力障碍是功能性消化不良(FD)的主要病理生理学基础。Cajal 间质细胞(ICC)是胃肠道的起搏细胞, 胃肠平滑肌细胞(SMC)是胃肠运动的直接承担者, 在胃肠运动调节和胃肠动力疾病中具有非常重要的作用。中医辛开苦降法对 FD 胃肠运动具有良好的

调节作用, 故本研究通过观察该法对胃肠激素的分泌及其对 ICC 和 SMC 细胞表达的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物

8 周龄清洁级 Wistar 大鼠 24 只, 体重为  $(200 \pm 20)$  g, 由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供, 动物许可证号: XK(鄂) 2008-0007。

### 1.2 药物及试剂

胃康宁胶囊由黄芩9g、干姜9g、党参15g、郁金18g、厚朴10g、白芍15g、延胡索10g、柴胡9g、大黄6g、炙甘草9g、大枣4枚等药煎煮、提取、过滤、浓缩成膏、烘干,姜半夏、黄连、砂仁等量烤干打粉,过80目筛,混合装胶囊,0.5g/粒(由山西职工医学院提供),用时配成混悬液;胃动素(MTL)、c-kit、SMC抗体及即用型SABC免疫组化染色试剂盒均购自福州迈新生物技术开发公司;MTL试剂盒购自东亚免疫研究所,一氧化氮(NO)试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.3 仪器

BX-60型光学显微镜(日本Olympus公司);全自动图像分析仪:Olympus BX-50显微摄影系统;美国Palarod DMCI数码相机;HUMIAS-2000医学图文分析系统,由武汉千屏影像技术有限责任公司提供;分光光度计(721型,上海科学仪器厂);GC-911-γ放射免疫计数器由中国科技大学实业总公司生产。

1.4 分组及给药

将24只大鼠随机分为空白组、模型组和胃康宁组,每组8只。按照夹尾刺激法<sup>[1]</sup>制备FD模型,造模7天后,胃康宁组大鼠按0.625g/kg体重灌服胃康宁胶囊混悬液,每日2次,其他两组给予同体积的生理盐水。连续给药12天,于第13天腹主动脉取血6ml,注入含10%EDTA-Na<sub>2</sub> 30H和抑肽酶30H的试管中混匀,4℃离心15min,移取上清液于EP管中冻存。取血后,处死大鼠,取胃体中1/3段约0.5cm×0.5cm胃壁全层一块,置4℃4%多聚甲醛中固定。

1.5 指标检测

采用放射免疫法测定血浆MTL,采用硝酸盐还原酶法测定血浆NO;采用SABC免疫组化法检测胃体MTL、一氧化氮合酶(NOS)、ICC和SMC。操作方法按试剂盒说明书进行。用光学显微镜(10×40倍)观察胃体MTL、NOS、ICC和SMC免疫阳性纤维的分布;用HUMIAS-2000医学图文分析系统,通过显微摄像系统放大400倍,每张切片随机选取5个视野,测定胃体MTL、NOS、ICC和SMC阳性纤维的平均灰度值。

1.6 统计学方法

采用SPSS 15.0统计软件处理,计量数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较用单因素方差分析,组间两两比较用 $q$ 检验。

2 结果

2.1 各组大鼠血浆MTL和NO比较

表2 各组大鼠胃体MTL、NOS、ICC及SMC比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别   | 鼠数 | MTL (pg/ml)   | NOS (pg/ml)  | ICC (灰度值)     | SMC (灰度值)     |
|------|----|---------------|--------------|---------------|---------------|
| 空白组  | 8  | 125.13±12.76  | 124.00±8.02  | 136.62±12.82  | 235.13±29.59  |
| 模型组  | 8  | 100.00±12.49* | 151.88±9.63* | 119.63±8.72*  | 123.00±49.05* |
| 胃康宁组 | 8  | 123.00±12.13△ | 120.88±5.94△ | 137.38±11.22△ | 231.38±18.83△ |

注:与空白组比较,\* $P<0.01$ ;与模型组比较,△ $P<0.01$

降作用功效的胃康宁胶囊可以促进胃肠运动,其机制

表1示,模型组血浆MTL水平较空白组明显下降,NO水平明显升高( $P<0.01$ )。胃康宁组血浆MTL水平明显高于模型组( $P<0.01$ ),NO水平明显低于模型组( $P<0.01$ ),与空白组无统计学差异( $P>0.05$ )。

表1 各组大鼠血浆MTL和NO比较(pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别   | 鼠数 | MTL           | NO          |
|------|----|---------------|-------------|
| 空白组  | 8  | 240.38±21.02  | 31.35±4.62  |
| 模型组  | 8  | 195.13±21.64* | 39.13±3.60* |
| 胃康宁组 | 8  | 223.63±10.53△ | 28.25±3.11△ |

注:与空白组比较,\* $P<0.01$ ;与模型组比较,△ $P<0.01$

2.2 各组大鼠胃体MTL、NOS、ICC及SMC比较

表2示,模型组大鼠胃肌间神经丛MTL、ICC及SMC的阳性神经元的表达明显减弱,NOS阳性神经元表达明显增加,和空白组比较有统计学差异( $P<0.01$ )。与模型组比较,胃康宁治疗后MTL、ICC及SMC的表达明显增强,NOS表达减少( $P<0.01$ ),与空白组比较无统计学差异( $P>0.05$ )。

3 讨论

FD归属中医学“痞症”范畴,脾胃升降失司是其主要病机。《素问·经脉别论》记载:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行”。这一过程体现了中医的整体调节作用,其中所言“脾气散精”则精辟的概括了脾胃的消化吸收功能。因此,中医药治疗应从“脾升胃降”入手,重视“肝主疏泄”是提高疗效的重要环节。辛开苦降法是其组方原则,我们在辛开苦降代表方半夏泻心汤基础上加入具有疏肝理气、通腑畅下中药,使组方更加符合临床需要,提高了临床疗效。

胃肠道动力障碍是FD的主要病理生理学基础。ICC是胃肠道的起搏细胞,具有自发性电活动和产生、传播慢波的功能<sup>[2]</sup>,超微结构研究发现ICC与SMC间存在缝隙连接<sup>[3]</sup>。胃肠道运动是神经元、ICC和SMC这三类细胞功能的整合,受离子通道及其他信号转导途径的密切控制,神经元细胞接受中枢神经系统的信号后传递给ICC,再作用于SMC,从而维持正常的胃肠运动。SMC是胃肠运动的直接承担者,其功能障碍可直接损害平滑肌收缩功能。NO、MTL、血管活性肠肽(VIP)、SP、胆碱能等与ICC均有紧密联系<sup>[4-6]</sup>。

本研究结果表明,FD大鼠血浆及胃体组织中MTL水平明显降低,NO水平明显升高,胃组织中CC及SMC的阳性神经元数量明显减少,提示具有辛开苦

功能与促进MTL,减少NO的分泌,进而促进胃肠运动

有关。

参考文献

[1]郭海军,林洁,李国成,等.功能性消化不良的动物模型研究[J].中国中西医结合消化杂志,2001,9(3):141-142.  
[2]侯晓华,陈建德.Cajal 间质细胞在胃肠运动中的作用[J].中华消化杂志,2001,21(6):360-362.  
[3]Takayama I, Horiguchi K, Daigo Y, et al. The interstitial cells of Cajal and a gastroenteric pacemaker system [J]. Arch Histol Cytol, 2002, 65(1):1-26.  
[4]Lee JC, Thuneberg L, Berezin I, et al. Generation of slow waves in membrane potential is an intrinsic property of interstitial cells of Cajal[J]. Am J Physiol, 1999, 277(2 Pt

1):409-423.  
[5]Wang XY, Sanders KM, Ward SM. Intimate relationship between interstitial cells of cajal and enteric nerves in the guinea-pig small intestine[J]. Cell Tissue Res, 1999, 295(2):247-256.  
[6]Toma H, Nakamura K, Emson PC, et al. Immunohistochemical distribution of c-Kit-positive cells and nitric oxide synthase-positive nerves in the guinea-pig small intestine[J]. J Auton Nerv Syst, 1999, 75(2-3):93-99.

(收稿日期:2010-02-28;修回日期:2010-04-15)

[编辑:行之]

## 三物备急丸治疗危重症胃肠功能衰竭患者 24 例

赵 平<sup>1</sup> 张秋才<sup>1</sup> 郭连澍<sup>1</sup> 王 蕊<sup>2</sup> 杜全胜<sup>1</sup>

(1. 河北省人民医院 ICU, 河北省石家庄市和平西路 348 号, 050071; 2. 河北医科大学中医学院)

我们尝试用三物备急丸饲入治疗多器官功能不全,同时存在严重的胃肠功能障碍和胃肠功能衰竭患者,现报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 纳入标准

应用急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 对患者进行评分,评分均在 13 分以上,符合危重症诊断标准<sup>[1]</sup>;胃肠功能衰竭诊断标准为:各种危重症同时存在腹胀、腹痛、肠鸣音消失、无排便排气者,胃肠动力为零动力,或伴有应激性溃疡等胃肠功能症状。用促胃肠动力药、灌肠、胃肠减压、大承气汤等方法无效者。

#### 1.2 排除标准

胃肠道手术后或因消化系统疾病入院者。

#### 1.3 一般资料

治疗组 24 例均为 2003 年 10 月~2007 年 9 月河北省人民医院重症监护病房 (ICU) 患者。其中心肺复苏后 12 例,多器官功能障碍综合征 8 例,休克、循环功能障碍 4 例。并伴有腹胀、肠鸣音减弱或消失、无排便排气、或消化道出血等严重胃肠功能衰竭症状。其中男性 18 例,女性 6 例;年龄 27~63 岁,平均 62.9 岁。对照组为 40 例健康体检者,其中男性 13 例,女性 27 例;年龄 42~75 岁,平均 68.2 岁。两组患者性别、年龄差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),具有可比性。

#### 1.4 治疗方法

治疗组采用三物备急丸:巴豆去皮 2 个,生大黄 3g,干姜 3g,共研细末,加水 50ml 鼻饲,观察肠鸣音、腹胀、排便、排气等症状。待排便后再用参附注射液 40ml 静脉滴注,每日 1 次,直到肠鸣音恢复,能够顺利进行肠内营养。

#### 1.5 观察指标及方法

检测治疗组治疗前后及对照组血浆胃动素 (MTL)、生长抑素 (SS) 水平。疗效判定标准:有效:用药后第 2 天出现排便或排气,肠鸣音于第 4 天完全恢复;无效:临床症状无改善,无排便排

气,肠鸣音未恢复,无排便。

### 2 结果

24 例患者有效 18 例,无效 6 例,治愈缓解率为 75%。16 例饲入 1 剂后即出现肠鸣音、肠蠕动恢复,继而排便;2 例用药 1 剂后观察 2 天无肠鸣音及肠蠕动恢复,加用 1 剂后恢复;6 例用同药 3 剂未能恢复肠道功能。表 1 示,治疗组患者治疗前与对照组比较 MTL 含量明显下降,SS 含量明显升高 ( $P<0.01$ );治疗后患者血浆 MTL 含量升高,SS 含量降低,与治疗前比较差异均有统计学意义 ( $P<0.01$ )。

表 1 两组患者血浆 MTL、SS 含量变化比较 (ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数  | MTL                           | SS                      |
|-----|-----|-------------------------------|-------------------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 24 136.31±82.48*              | 110.35±54.01*           |
|     | 治疗后 | 24 406.78±211.50 <sup>△</sup> | 15.39±6.26 <sup>△</sup> |
| 对照组 | 40  | 284.63±37.80                  | 11.78±5.27              |

注:与本组治疗前比较, \*  $P<0.01$ ;与对照组比较,  $\Delta P<0.01$

### 3 讨论

我院 ICU 与中医科配合采用中药三物备急丸治危重症胃肠功能衰竭收到显著疗效,其中巴豆含巴豆油酸,强烈刺激肠黏膜使肠管蠕动和血管扩张充血。大黄活血化瘀,所含蒽醌能促进大肠蠕动和血液循环。干姜含姜烯、姜醇等有兴奋血管中枢的作用。用药过程中应根据病情综合调理,同时配合支持疗法。MTL 是促进胃肠运动的主要激素,它能促进胃肠平滑肌运动及胆囊收缩。静脉用 SS 可缩短正常人消化间期移行性运动复合波 (MMC),减低 MMC 传导速度和血浆 MTL 水平,胃内压力降低、胃排空受抑制,并可延长小肠和结肠的转运时间。本研究结果显示,危重症患者胃肠功能衰竭时,血浆 MTL 水平较健康对照组降低,影响胃肠运动,严重者出现胃肠功能衰竭。治疗后随着胃肠功能的改善,MTL 较治疗前明显升高。患者 SS 分泌较对照组升高,治疗后较治疗前降低,使胃肠功能得以恢复。

### 参考文献

[1]王今达.通用危重病急救医学[M].天津:天津科技翻译出版公司,2001:81-88.

(收稿日期:2009-10-20;修回日期:2010-03-02)

[编辑:邓媛]