

顺气通腑合剂对胃肠动力障碍大鼠血浆胃动素、乙酰胆碱和生长抑素的影响*

周绍荣, 焦兰农, 姚建根, 何国华, 袁成业, 包卿兵, 毛 跃[△]

(南京中医药大学附属泰州医院普外科, 江苏 泰州 226001)

摘要: **目的** 探讨中药顺气通腑合剂对胃肠动力障碍大鼠血浆胃动素(MTL)、乙酰胆碱(Ach)和生长抑素(SS)的影响。**方法** 选取 SD 大鼠随机分为正常对照组、阴性对照组、顺气通腑合剂组和莫沙比利组,除正常对照组外,其余 3 组制备胃肠动力障碍模型,并给以相应药物灌胃,腹主动脉采血,Elisa 法测定血浆 MTL、Ach 和 SS 水平。**结果** ①造模成功给予治疗后,顺气通腑合剂组大鼠体质量与阴性对照组比较有显著性差异($P<0.05$)。②模型组大鼠血浆 Ach、MTL 含量降低,SS 含量升高,与正常组比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,顺气通腑合剂组升高大鼠血清 Ach、MTL 含量,降低 SS 含量,与阴性对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 顺气通腑合剂促进胃肠动力作用机制可能为:①通过升高血浆 MTL 和 Ach 含量,而促进胃肠平滑肌收缩;②通过抑制 SS 分泌,促进胃肠道及胰腺外分泌,并激活对胃肠粘膜及机体的保护作用,维持胃肠道正常生理功能。

关键词: 顺气通腑合剂; 胃肠动力障碍; 胃动素; 乙酰胆碱; 生长抑素

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2015)03-0010-03

胃肠动力障碍性疾病是临床常见病,大多与胃肠蠕动功能减弱有关,而在调节胃肠运动中,胃肠激素是重要介质^[1]。顺气通腑合剂为我院外科经验方,具有顺气通腑、益气健脾之功效。本实验选取 SD 大鼠构建食积动物模型,研究顺气通腑合剂对胃肠激素 MTL、Ach 和 SS 的影响,探讨其促进胃肠动力的作用机制,现报告如下。

1 实验材料

1.1 实验药品

顺气通腑合剂由南京中医药大学附属泰州医院制剂室提供,批准文号:药制字 Z1620030009。枸橼酸莫沙比利片:江苏豪森药业股份有限公司,批号:140306。乙酰胆碱(Ach)Elisa 试剂盒:上海源叶生物科技有限公司,批号:14082601。胃动素(MTL)Elisa 试剂盒:上海源叶生物科技有限公司,批号:14082602。生长抑素(SS)Elisa 试剂盒:上海源叶生物科技有限公司,批号:14082603。特制高蛋白、高热量饲料:由鱼松、豆粉、面粉、牛奶粉按 1:2:1:1 的比例配成,搅拌均匀后,加水做成饼干,用电

热恒温干燥箱烘干备用。

1.2 实验动物

SD 大鼠,40 只,SPF 级,雄性,180~210g,由浙江省实验动物中心供给。合格证:SCXK(浙)2014-0001。

1.3 实验条件

给药前后,SD 大鼠分笼饲养,每笼 5 只,喂以全价颗粒鼠饲料(南京协同生物工程有限公司),自由饮水饮食,室温 20~25℃,每天人工光照 12h,室内通风良好,实验室相对湿度:65%~70%。

2 实验方法

2.1 模型制备

40 只 SD 大鼠随机分成 4 组:正常对照组、阴性对照组、莫沙比利组、顺气通腑合剂组,各组动物均为 10 只。实验时,正常对照组喂常规饲料;其余 3 组参考李中南等^[2]食积动物模型方法制备胃肠动力障碍模型,喂特制的高蛋白、高热量饲料,自由摄食和饮水,第 2 日起加喂 25%浓度的牛乳,每次 5mL,1 日 2 次,连喂 5 d。

* 基金项目:泰州市级社会发展项目(TS201341)

收稿日期:2015-02-09

作者简介:周绍荣(1982-),男,江苏如皋人,主治医师,主要从事普外科胃肠外科疾病的研究。

[△]通信作者:毛跃,E-mail:zhousr2005@126.com

2.2 样本采集及检测

第7日起,均给予常规饲料,并给予相应药物灌胃(20mL/kg,2次/日):正常对照组、阴性对照组给予生理盐水,顺气通腑合剂组给予顺气通腑合剂(34.67g/kg),莫沙比利组给予莫沙比利(0.006g/kg)。

连续给药7d后,各组SD大鼠以1%戊巴比妥钠腹腔麻醉,腹主动脉采血,置于抗凝管中,混匀后立即在4℃以下,以3000转/min离心10min,分离血浆于-70℃超低温冰箱保存备用,测定血浆乙酰胆碱(Ach)、胃动素(MTL)和生长抑素(SS)的表达水平。具体检测步骤按照试剂盒说明书进行。

3 统计方法

采用SPSS 18.0统计软件进行统计学分析,正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用LSD法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 实验结果

4.1 顺气通腑合剂对食积大鼠体重的影响

造模前,正常对照组和造模组大鼠进食饮水正常,体质量无明显差异性,造模后,造模组大鼠体质量增长较少,与正常对照组比较有显著性差异($P < 0.05$),造模成功,见表1。治疗后,阴性对照组大鼠体质量增长缓慢,与正常组比较有显著性差异($P < 0.01$);顺气通腑合剂组、莫沙比利组大鼠体质量与正常组比较无显著性差异($P > 0.05$),与阴性对照组比较有显著性差异($P < 0.05$),见表2。

表1 造模前后大鼠体质量变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体质量/g	
		造模前	造模后体质量增长
正常对照组	10	259.80±8.13	34.58±9.54
造模组	30	253.80±8.87	29.6±3.55*

注:与正常对照组比较, $t=2.4451$, $*P < 0.05$

表2 顺气通腑合剂对食积大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体质量/g	
		造模后	治疗后
正常对照组	10	294.40±11.73	335.40±13.55
阴性对照组	10	282.20±8.82	309.70±10.81*
顺气通腑合剂组	10	284.10±8.67	324.90±9.12#
莫沙比利组	10	283.90±7.94	325.90±8.88##

注:与正常对照组比较, $*P < 0.01$;与阴性对照组比较, $#P < 0.05$, $##P < 0.01$

4.2 顺气通腑合剂对食积大鼠血浆 Ach、MTL 和 SS 的影响

模型组大鼠血浆 Ach、MTL 含量降低,SS 含量升高,与正常组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,顺气通腑合剂组、莫沙比利组可以升高大鼠血清 Ach、MTL 含量,降低 SS 含量,与阴性对照比较差异有统计学意义($P < 0.05$);顺气通腑合剂组与莫沙比利组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。顺气通腑合剂组、莫沙比利组升高血浆 Ach 含量,与正常对照组比较有显著性差异($P < 0.05$),升高血浆 MTL 含量,降低 SS,与正常对照组比较无差异性($P > 0.05$)。见表3。

表3 顺气通腑合剂对食积大鼠血浆 Ach、MTL 和 SS 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Ach/(nmol/L)	MTL/(pmol/L)	SS/(pg/mL)
正常对照组	10	179.14 ± 26.41	299.35 ± 89.88	51.11 ± 10.77
阴性对照组	10	87.15 ± 30.90**	197.56 ± 77.43*	63.86 ± 8.43**
顺气通腑合剂组	10	131.69 ± 28.85***	275.78 ± 44.72#	52.40 ± 14.20#
莫沙比利组	10	124.92 ± 31.56**	307.75 ± 71.48##	51.09 ± 9.67##

注:与正常对照组比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$;与模型组比较, $#P < 0.05$, $##P < 0.01$

5 讨论

胃肠动力障碍性疾病属中医学“腹满、痞证”等范畴,以腹部胀气、恶心、呕吐、嗝气、纳差等为主要表现,多因脾胃失调、升降失司所致。《景岳全书·杂证谟·脾胃》篇云:“凡欲察病者,必先察胃气;凡欲治病者,必须常顾胃气,胃气无损,诸可无虑”,说明胃肠消化功能在疾病的发生和转归中起重要的作用。治宜泻胃肠积滞,通胃肠腑气,恢复脾胃升降协调功能。顺气通腑合剂(党参、白术、生大黄、土茯苓、木香、火麻仁、杏仁、厚朴等组成),以生大黄为君药,取其祛瘀导滞,清肠通便;以党参、白术益气健脾而补中;佐以木香、厚朴行气止痛;土茯苓利湿健脾;配以火麻仁、杏仁润肠通便;诸药相伍,增强消化道的推进性蠕动^[3],全方共奏顺气通腑、益气健脾之功效。

现代医学认为,胃肠运动功能是受体液调节和神经调节的复杂生理过程,其中肠神经系统的兴奋性和抑制性神经元控制着胃肠道的协调运动^[4]。胃肠激素作为一种调节肽在人体内广泛分布,对胃肠动力起重要的调节作用,成为胃肠动力药发挥药理

作用的生理学基础^[5]。MTL 作为胃肠激素,在消化期,呈周期性释放,诱发胃强烈收缩和小肠明显的分节运动。据报道,MTL 作用于消化道平滑肌上的受体引起平滑肌内环磷酸鸟苷(cGMP)浓度增加,使细胞内 Ca^{2+} 从微粒体释放, Ca^{2+} 浓度增加后可引起平滑肌收缩^[6],促进胃肠运动。李颖等^[7]研究表明,大黄与枳壳、芒硝、厚朴配伍可调节实验动物 MTL 等胃肠激素的分泌,促进胃肠运动,减轻肠黏膜炎性反应,促进排便。Ach 是目前已知胃肠道最主要的一种兴奋性神经递质^[8],作用于平滑肌 M 受体,通过 cAMP 作为第二信使的细胞膜信号传导^[9],开放质膜上 L 型 Ca^{2+} 通道, Ca^{2+} 内流使胃肠平滑肌收缩^[9]。SS 是一种抑制性脑肽,广泛存在于胃肠道粘膜的 D 细胞中,以胃窦和胃体最高,在肠内越往下含量越低,有抑制胃肠道及胰腺的外分泌的作用,可明显减少胃液分泌量,并可降低胃液的酸度^[10],抑制胃肠道平滑肌运动,减少小肠对水、电解质及营养物质的吸收^[11]。而且能与胃泌素(GAS)组成 GAS-SS-胃酸分泌轴维持胃肠的正常生理功能^[12]。大黄可通过促进胃黏膜 GAS 的分泌,抑制 SS 的分泌,进而增加胃黏膜的营养性反应,减少胃黏膜的细胞凋亡,实现其对胃肠黏膜的防护作用^[13]。

本实验结果显示,造模大鼠与正常对照组比较,体质量增长缓慢,差异有统计学意义($P<0.05$),且用药后顺气通腑合剂组大鼠体质量与阴性对照组比较有显著性差异($P<0.05$),说明顺气通腑合剂有促进胃肠动力恢复和营养吸收的作用。模型对照组 MTL、Ach 含量均显著降低,SS 含量升高,与正常对照组比较有统计学意义($P<0.05$),用药后,顺气通腑合剂血浆 MTL、Ach 水平显著升高,SS 含量显著降低,与模型对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),提示顺气通腑合剂可调节血浆中胃肠激素整体水平平衡,以促进胃肠动力的作用。武玉清等^[14]报道大黄提取物番泻苷在增强小鼠泻下功能时,能使肠道 MTL 释放增加,而 SS 的释放降低。顺气通腑合剂促进胃肠动力的作用机制可能是:①通过升高血浆 MTL 和 Ach 含量,使胃肠平滑肌细胞内 Ca^{2+} 浓度增加,从而促进胃肠平滑肌收缩;②通过抑制 SS 分泌,促进胃肠道及胰腺外分泌,并激活对胃肠粘膜及机体的保护作用,维持胃肠道正常生理功能。本研究为顺气通腑合剂的临床推广应用提供了理论依据,并为开发疗效好、副作用少的促胃肠动力的

中药新药提供了思路。

参考文献:

- [1] 黄保民,李颖,马仲丽,等. 大承气汤对里实热证大鼠胃肠激素 GAS、MTL、VIP、NT 的影响 [J]. 北京中医药大学学报,2012,335(10):683-687.
- [2] 李中南,许冠荪,孙子平. 健脾和胃饮对食积动物模型的实验研究[J]. 陕西中医,1996,17(7):330-331.
- [3] 谢晓平,陈晓帆. 加味承气汤对促进 EPISBO 患者胃肠功能恢复的临床研究 [J]. 云南中医学院学报,2015,38(1):72-74.
- [4] 付玲珠,郑婷,朱飞叶,等. 以铁皮石斛花叶配伍的和胃茶对胃肠运动的影响 [J]. 云南中医学院学报,2014,37(5):27-31.
- [5] Camilleri M, Bueno L, de Ponti F, et al. Pharmacological and pharmacokinetic aspects of functional gastrointestinal disorders[J]. Gastroenterology, 2006, 130(5):1421-1434.
- [6] Liu H, Zhu T, Ma Y. Effect of erythromycin on contractile response of uterine smooth muscle strips in non-pregnant rats[J]. Pol J Pharmacol, 2003, 55(1):57-62.
- [7] 李颖,田如玉,马仲丽,等. 大承气汤对胃肠激素的分泌及其促胃肠运动关系的研究 [J]. 河南中医学院学报, 2008, 23(5):19.
- [8] 宋晓冬,王美蓉,刘文波,等. 复方胃肠舒促肠蠕动及对乙酰胆碱酯酶和一氧化氮合酶表达的影响 [J]. 解剖学杂志, 2011, 34(1):19-22.
- [9] 李琼,刘同慎,刘孟安. 胃肠舒片对胃肠功能障碍大鼠胃肠道乙酰胆碱及 P 物质的影响 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(1):96-98.
- [10] 李建英,胡维华,黄克基,等. 柴半六合汤对慢性肾衰竭合并胃肠道症状患者胃泌素、胃动素及生长抑素的作用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(6):503-506.
- [11] 江升,徐珊,申屠利明,等. 宁心安神法对腹泻型肠易激综合征模型大鼠生长抑素的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(5):710-712.
- [12] 周学俭,王香花. 养胃颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠胃泌素、生长抑素和前列腺素 E2 的影响[J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(5):363-364.
- [13] 朱淑琴,彭胜男,庄德葆,等. 胃泌素和生长抑素在胃黏膜损伤修复中的作用[J]. 解剖学杂志, 2013, 36(5):880-883.
- [14] 武玉清,王静霞,周成华,等. 番泻苷对小鼠肠道运动功能的影响及相关机制研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(2):162-164.

(编辑:杨阳)

(英文摘要见第 20 页)

HPLC Fingerprint Analysis on HH Capsules

ZHOU daojie¹, ZHANG Zhuantao^{2△}, GUO YinLing¹, YANG Hong²,
FAN Gang¹, WANG Zheng¹, LIU Yefang¹

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;

2. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT: **Objective** To establish analysis method of High Performance Liquid Chromatography (HPLC) fingerprint on HH capsules, to developed its characteristic fingerprint component groups. **Methods** HPLC with Dalian Elite ODS-BP C₁₈ column 4.6 mm × 250 mm, 5μm) was used, detection wavelength was 230nm; column temperature was 30℃; flow rate was 1.0 mL/min; mobile phase: A phase with 0.1% phosphoric acid, B phase with acetonitrile, gradient elution performed. **Results** The final calibrated 14 characteristic peaks constituted HH capsules fingerprint. By comparison with the standard, determined the 1st peak gallic acid, the 8th peak Corilagin, the 9th peak polydatin, the 10th peak of ellagic acid, the 13th peak of glycyrrhizin, the 14th Feng Qi oleanolic acid. **Conclusion** HPLC method is accurate, reliable, and can provide a basis for quality evaluation and identification of HH capsules, and provide some reference for material fundamental research.

KEY WORDS: HH Capsules; Fingerprint; High Performance Liquid Chromatography

(原文见第 10 页)

The Effect of Shunqi Tongfu Mixture on Plasma Levels of Gastrointestinal Hormones in Rats with Gastrointestinal Motility Disorder

ZHOU Shaorong, JIAO Lannong, YAO Jiangeng, HE Guohua,
YUAN Chengye, BAO Qingbing, MAO Yue[△]

(Department of General Surgery, Taizhou Chinese Medicine Hospital Affiliated
to Nanjing University of Chinese Medicine, Taizhou, 225300)

ABSTRACT: **Objective** To investigate the effect of Shunqi Tongfu mixture on plasma MTL, Ach, SS in rats with gastrointestinal motility disorder. **Methods** Select SD rats were randomly divided into normal control group, negative control group, Shunqi Tongfu mixture group and mosapride citrate group. Except the normal control group, the other three groups were prepared into models of gastrointestinal motility disorder, then given drug administered, abdominal aortic blood, Elisa determination of plasma MTL, Ach, SS content. **Results** ①After treatment, the weight of Shunqi Tongfu mixture group was significant difference from the negative control group($P<0.05$). ②Model group MTL, Ach, SS were significantly difference from the normal control group($P<0.05$). After treatment, Shunqi Tongfu mixture group MTL, Ach in plasma increased significantly and SS decreased significantly, all compared with negative control group ($P<0.05$). **Conclusion** The mechanism of Shunqi Tongfu mixture promote gastrointestinal motility may be: Elevate levels of plasma MTL and Ach, then promote the effect of gastrointestinal smooth muscle contraction; inhibit the secretion of SS, promote gastrointestinal and pancreatic exocrine secretion, activate the protective effect on the gastrointestinal mucosa, maintain the normal physiological function of gastrointestinal tract.

KEY WORDS: Shunqi Tongfu mixture; gastrointestinal motility disorder; motilin; acetylcholine; somatostatin