

• 方药研究 •

砂仁-蜘蛛香药对对甘草诱导大鼠胃肠动力障碍的改善作用研究

赵佩凯¹, 晏乙月¹, 郭雪艳¹, 赵荣华¹, 毛晓健¹, 郑永仁^{2*}, 王 亭^{1*}

(1. 云南中医药大学中药学院暨云南省南药可持续利用重点实验室, 云南 昆明 650500;

2. 云南中医药大学科技处动物实验中心, 云南 昆明 650500)

摘要: 目的 探究砂仁-蜘蛛香药对对甘草所致胃肠动力障碍 (gastrointestinal motility disorders, GIMD) 的改善作用。方法 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、阳性药 (多潘立酮) 组、砂仁-蜘蛛香药对高、中、低剂量组; 除正常组外各组大鼠使用甘草水煎液灌胃建立 GIMD 模型; 测定胃排空率 (gastric emptying rate, GER) 及小肠推进率 (small intestine propelling rate, SIPR), ELISA 法、Western Blot、Q-PCR 检测相关胃肠激素及蛋白表达水平。结果 与正常组相比, 模型组大鼠 GER 显著上调, SIPR 显著下调, GAS、MTL 的含量降低, SS、VIP 的含量升高, C-kit 受体含量、DHPR $\alpha 2$ 蛋白表达、VGSC 与 BKCa mRNA 表达有下调趋势但无显著性差异; 与模型组相比, 砂仁-蜘蛛香药对能改善甘草所致 GER 升高、SIPR 降低; 升高血浆 GAS、MTL 含量, 降低血浆 SS 含量, 上调十二指肠 C-kit 受体含量, 上调 DHPR $\alpha 2$ 蛋白表达。结论 砂仁-蜘蛛香药对对甘草诱导 GIMD 的改善作用与升高促进胃动力激素含量, 降低抑制胃动力激素含量, 增加 Cajal 间质细胞数量, 上调胃肠平滑肌相关性 DHPR 数量有关。

关键词: 砂仁-蜘蛛香药对; 胃肠动力障碍; 胃肠激素; Cajal 间质细胞; 离子通道

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2025)04-0059-08

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2025.04.010

Effect and Mechanism of the Couple Herbs of Amomi Fructus and Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix on Disorders of Gastrointestinal Motility Induced by Liquorice Decoction in Rats

ZHAO Peikai¹, YAN Yiyue¹, GUO Xueyan¹, ZHAO Ronghua¹, MAO Xiaojian¹, ZHENG Yongren², WANG Ting¹

(1. College of Chinese Materia Medica and Yunnan Key Laboratory of Southern Medicinal Utilization, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. Animal Experiment Center of Science and Technology Office, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

ABSTRACT: Objective This study aims to investigate the ameliorative effects and preliminary mechanisms of the combined herbs, Amomi Fructus and Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix, on gastrointestinal motility disorders (GIMD) induced by liquorice decoction in rats. **Methods** Sprague-Dawley (SD) rats were randomly assigned to six groups: a normal group, a model group, a positive drug group (Domperidone, DOM), and three groups receiving high, medium, and low doses of the combined herbs. GIMD in rats was induced through oral gavage of liquorice decoction. The gastric emptying rate (GER) and small intestine propelling rate (SIPR) were measured. ELISA, Western Blot, and Q-PCR were employed to assess the expression of related cytokines and proteins. **Results** The combined herbs alleviated the upregulation of GER and the downregulation of SIPR caused by liquorice decoction. They also elevated plasma levels of gastric power-promoting

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81960750); 南药协同创新中心项目 (30270100500); 云南省科技人才和平台计划 (202105AG070012); 云南省科技厅-云南中医药大学应用基础研究联合专项项目 (202001AZ070001-004); 云南(昆明)杨国源专家工作站 (YSZJGZZ-2020037)

作者简介: 赵佩凯 (1999-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 1263704536@qq.com

* **通信作者:** 郑永仁 (1965-), 男, 高级实验师, 研究方向: 实验动物和动物实验, E-mail: 404713576@qq.com;

王 亭 (1985-), 女, 副教授, 研究方向: 中药抗炎免疫药理学, E-mail: wangt662@hotmail.com

hormones, such as GAS and MTL, while reducing the content of the gastric power-inhibiting hormone, SS. Additionally, the herbs upregulated the duodenal C-kit receptor content and the expression of DHPR $\alpha 2$ in GIMD rats. **Conclusion** The combined herbs demonstrated an ameliorating effect on liquorice decoction-induced GIMD. The mechanisms of action appear to involve the elevation of gastric power-promoting hormones, a decrease in gastric power-inhibiting hormones, an increase in the number of interstitial cells of Cajal, and an upregulation of gastrointestinal smooth muscle excitability-associated DHPR.

KEY WORDS: The combined herbs of Amomi Fructus and Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix; gastrointestinal motility disorders; gastrointestinal hormones; interstitial cells of Cajal; dihydropyridine receptor

胃肠动力障碍性疾病 (gastrointestinal motility disorders, GIMD) 是一种常见的胃肠道疾病, 临床表现为胃肠疼痛、恶心、呕吐、腹泻等, 严重影响患者的生活质量^[1]。西医认为, GIMD 的发生受社会心理因素和生理因素共同影响^[2]。中医没有对应 GIMD 的病名, 根据临床表现可归属于胃痞、纳呆、反胃及胃缓等范畴, 饮食不节、情志不畅是常见诱因^[3-4]。砂仁 (*Amomum fructus*) - 蜘蛛香 (*Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix*) 是临床常用于改善胃肠功能的药对, 两者单独使用均具有调节胃肠道、改善腹痛腹泻症状的功能。课题组前期^[5]以束缚水浸法模拟慢性心理应激成功复制 GIMD 模型, 并证实砂仁-蜘蛛香药对能改善水应激诱导的胃肠动力障碍, 其改善作用与调节胃肠运动相关激素水平及离子通道数量和活动有关。根据 GIMD 发病特点和前期研究基础, 本研究从饮食不节角度出发, 采用甘草灌胃法, 复制不同因素所致 GIMD 模型, 以甘草甘缓壅滞之性模拟现代临床常见的饮食不节所致胃肠功能紊乱, 从另一角度考察砂仁-蜘蛛香药对的作用及机制。

1 实验仪器与材料

1.1 仪器 万分之一电子天平, 北京赛多利斯仪器系统有限公司; 酶标分析仪, 美国分子仪器公司; DYCZ-40D 型电泳仪, 北京六一生物科技有限公司; 多功能分子凝胶成像系统, 德国耶拿分析仪器股份公司。

1.2 试剂 胃泌素 (gastrin, GAS) ELISA 试剂盒、血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) ELISA 试剂盒、生长抑素 (somatostatin, SS) ELISA 试剂盒, 武汉华美生物工程有限公司; L 型钙离子通道 $\alpha 2$ 亚基, 100 μL 一抗, 英国 abcam 公司; 山羊抗小鼠 IgG 二抗、 β -actin Antibody, 武汉三鹰生物技术有限公司; Page Ruler 预染蛋白 Ladder, 赛默飞世尔科技有限公司。

1.3 动物 SD 大鼠, 雌雄各半, 体重 180 g~220 g,

购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司, 许可证号: SCXK(湘)2016-0002。实验方法及条件经云南中医药大学动物实验中心伦理委员会审查合格。

1.4 药物 实验用砂仁购自云南省金平县砂仁种植基地, 经云南中医药大学赵荣华教授鉴定为姜科植物阳春砂 *Amomum villosum* Lour. 的干燥成熟果实; 蜘蛛香购自云南新世纪中药饮片有限公司, 经云南中医药大学赵荣华教授鉴定为忍冬科植物蜘蛛香 *Valeriana jatamansi* Jones 的干燥根茎和根。多潘立酮片 (黑龙江诺捷制药有限公司, 生产批号: 1708274, 规格: 10 mg/片)。

2 实验方法

2.1 受试药物的制备

砂仁挥发油: 阳春砂仁粉末过 2 号筛, 加 8 倍量水浸泡 30 min 后加热至第一滴油滴下开始计时 5 h, 收集挥发油用无水硫酸钠干燥。

砂仁水提物: 阳春砂仁粉末加 10 倍量蒸馏水浸泡 30 min 加热, 煮沸 30 min, 过滤; 随后再重复提取 2 次。合并 3 次滤液, 浓缩后于烘箱中干燥。

蜘蛛香水提物: 蜘蛛香水提物的制备方法同砂仁水提物。

砂仁-蜘蛛香药对 (SRF): 将砂仁挥发油、砂仁水提物、蜘蛛香水提物按生药浓度 1:1:1 混合, 以原生药量 4.8 g/kg、2.4 g/kg、1.2 g/kg 分别作为高、中、低剂量的使用剂量。

多潘立酮混悬液: 多潘立酮以蒸馏水配制成 9.45 mg/mL 的混悬液。

2.2 分组及给药 SD 大鼠 72 只, 雌雄各半, 随机分为 6 组, 分组及给药剂量详见表 1, 从实验开始当天起, 除正常组外, 其余各组每天下午灌胃 1 次甘草水煎液 (1 g/mL, 灌胃体积为 10 mL/kg), 连续 6 d; 各给药组每天上午灌胃相应剂量的药物, 正常组和模型组灌胃相应体积的溶媒。

表 1 大鼠分组与给药剂量

分组	造模药物	治疗药物	给药剂量
Normal	蒸馏水	蒸馏水	—
Model	甘草水煎液	蒸馏水	—
SRFH	甘草水煎液	SRFH	4.8 g/kg/d
SRFM	甘草水煎液	SRFM	2.4 g/kg/d
SRFL	甘草水煎液	SRFL	1.2 g/kg/d
DOM	甘草水煎液	多潘立酮	9.45 mg/kg/d

注:Normal,正常组;Model,模型组;DOM,多潘立酮组;SRFH,砂仁-蜘蛛香药对高剂量组;SRFM,砂仁-蜘蛛香药对中剂量组;SRFL,砂仁-蜘蛛香药对低剂量组

2.3 胃残留率、小肠推进率测定 于实验第 6 天给药前禁食禁垫料不禁水 24 h,将羧甲基纤维素钠 10 g 溶于 250 mL 蒸馏水中,分别加入奶粉 16 g,葡萄糖 8 g,淀粉 8 g,活性炭末 2 g 搅拌均匀,配制成 300 mL/300 g 黑色半固体糊,称定质量后进行灌胃,20 min 后脱颈处死大鼠,立即打开腹腔,结扎贲门与幽门取下胃,称重量,然后沿胃大弯剪开,除尽胃内容物,称胃净重。自回盲部处断开取下小肠,铺平于白纸上,量取自幽门括约肌至半固体糊到达处为半固体糊推进距离,量取自幽门括约肌至回肠末端的距离为小肠全长。胃残留率(%)=[(胃全重-胃净重)/半固体糊重]×100%;小肠推进率(%)=(活性炭推进距离/小肠全长)×100%。

2.4 血样分析 末次给药后 30 min,大鼠眼内眦静脉取血于含有 EDTA-K2 的采血管中轻轻摇晃混匀,4 ℃,2 000 rpm,离心 15 min,分离血浆,按 ELISA 试剂盒说明书,测定血浆中 MTL、GAS、VIP 和 SS 的含量。

2.5 C-kit 受体表达情况观察 称取十二指肠 100 mg 于手动匀浆管球状部位,加入生理盐水 500 μL,匀浆至无大块组织,转移匀浆于 1.5 mL 离心管中,分两次加入生理盐水 250 μL 润洗匀浆管,合并匀浆液,4 ℃,3 000 rpm 离心 15 min,取上清进行 ELISA 检测。

2.6 结肠组织离子通道蛋白表达分析 取结肠组织 100 mg,加入裂解液 1 mL(含 1 mmol/L PMSF),涡旋混匀置冰上裂解 30 min,每 5 min 取出涡旋 1 次。4 ℃,12 000 rpm 离心 5 min,取上清于新的离心管中,即为总蛋白提取物,BCA 法检测样品中总蛋白含

量。根据蛋白含量测定结果计算加入 4×SDS 上样缓冲液使其最终浓度为 7.5 μg/μL,于 100 ℃煮 10 min 使蛋白变性。

将制备的蛋白样品通过制胶、上样、电泳、转膜、在一抗中于 4 ℃孵育过夜、于二抗中室温孵育 1 h、显色后,按 ECL 试剂盒说明书,将 PVDF 膜置于凝胶图像处理系统中分析条带的光密度值,以目的蛋白相对于内参蛋白的光密度值作为该目的蛋白的相对表达量。

2.7 结肠组织离子通道基因分析 TRIZOL 法提取总 RNA,随后加入 DEPC 水 20 μL 溶解 RNA,使用 ND-1000 分光光度计检测 RNA 浓度。将浓度过高的 RNA 进行适当比例的稀释,经过反转录、PCR 扩增后,反应结束,收集信息,做 Ct 值分析。引物序列设计见表 2。

表 2 引物序列

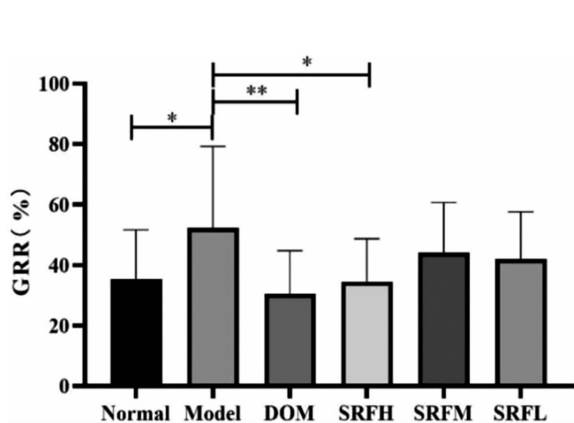
Sequence	Name	Length(bp)
TGATGGTGGTCAAATGTG	VGSCβ2-F	75
CTTCCTCTTCGGTCTTCA	VGSCβ2-R	
CTGTCAACATCAACCTCTG	BKCa-F	82
TTGTCTGAAGCGAAGTA	BKCa-R	
TATGGAATCCTGTGGCATC	β actin-F	87
GTGTTGGCATAGAGGTCTT	β actin-R	

注:VGSCβ2,电压依赖钠离子通道 β2 亚;BKCa,大电导钙激活钾离子通道

2.8 统计学处理 实验数据采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,计量资料预先用 Homogeneity of Variances 进行方差齐性检验,组间比较采用单因素方差分析,数据方差齐进行 LSD 检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据方差不齐采用 Tamhane's T2 非参数法比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 对大鼠胃残留率及小肠推进率的影响 与正常组相比,模型组胃残留率显著升高($P<0.05$),小肠推进率显著降低($P<0.01$);与模型组比较,SRFH 组胃残留率显著下降($P<0.05$),各剂量均可显著增加小肠推进率($P<0.01$);阳性药组胃残留率显著下降和小肠推进率显著升高($P<0.01$, $P<0.01$,图 1a、1b)。



注:GRR,胃残留率;SIPR,小肠推进率;Normal,正常组;Model,模型组;DOM,多潘立酮组;SRFH,砂仁-蜘蛛香药对高剂量组;SRFM,砂仁-蜘蛛香药对中剂量组;SRFL,砂仁-蜘蛛香药对低剂量组。 $*P<0.05$, $**P<0.01$, $n=12$

图 1a 对胃残留率的影响($\bar{x} \pm s$)

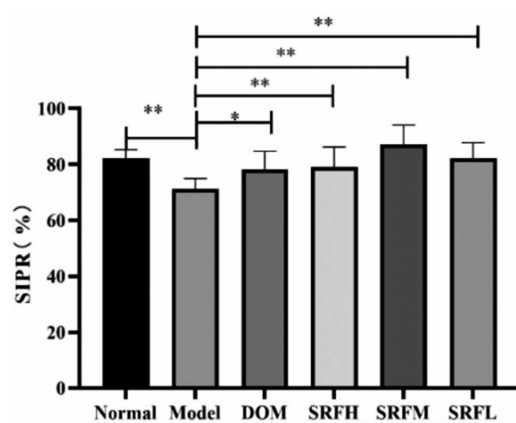


图 1b 对小肠推进率的影响($\bar{x} \pm s$)

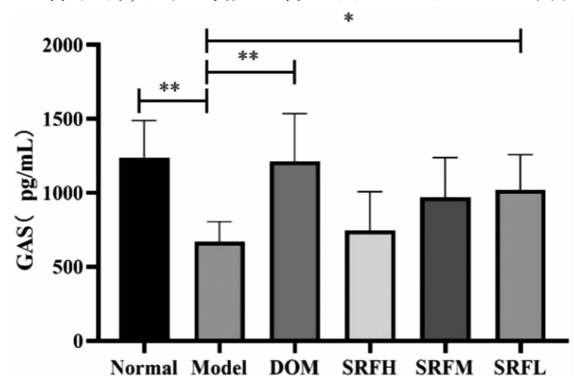
3.2 对大鼠血浆胃肠运动促进激素 MTL、GAS 的影响

与正常组相比,模型组 MTL 含量和 GAS 含量显著降低($P<0.05$, $P<0.01$);与模型组相比,SRF 中、低剂量可显著升高 GAS 含量($P<0.05$, $P<0.01$),并对 MTL 含量有升高趋势;高剂量对 MTL 和 GAS 含量均无显著影响;阳性药能显著上调 GAS 和 MTL 的含量

($P<0.01$, $P<0.05$,图 2a、2b)。

3.3 对大鼠血浆胃肠运动抑制激素 SS、VIP 的影响

与正常组相比,模型组大鼠血浆 SS 和 VIP 含量均极显著升高($P<0.01$)。与模型组相比,SRF 各剂量和阳性药均能极显著降低 SS 含量($P<0.01$,图 3a),但对 VIP 含量无显著影响(图 3b)。



注:GAS,胃泌素;MTL,胃动素;Normal,正常组;Model,模型组;DOM,多潘立酮组;SRFH,砂仁-蜘蛛香药对高剂量组;SRFM,砂仁-蜘蛛香药对中剂量组;SRFL,砂仁-蜘蛛香药对低剂量组。 $*P<0.05$, $**P<0.01$, $n=12$

图 2a 对血浆 GAS 的影响($\bar{x} \pm s$)

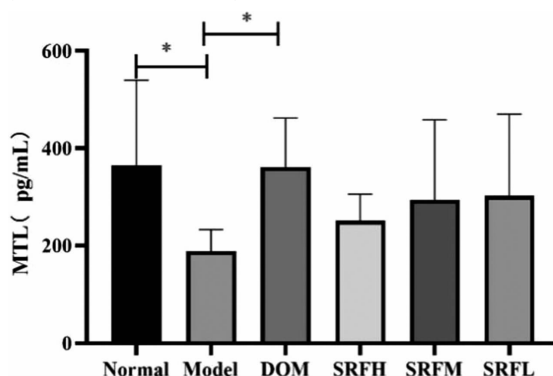
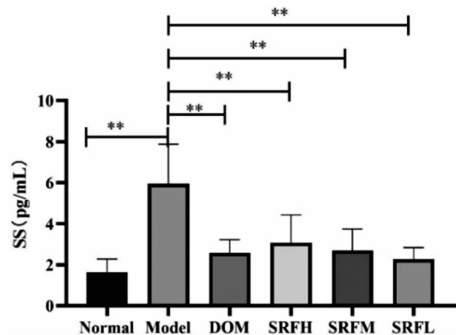


图 2b 对血浆 MTL 的影响($\bar{x} \pm s$)



注:SS,生长抑素;VIP,血管活性肠肽;Normal,正常组;Model,模型组;DOM,多潘立酮组;SRFH,砂仁-蜘蛛香药对高剂量组;SRFM,砂仁-蜘蛛香药对中剂量组;SRFL,砂仁-蜘蛛香药对低剂量组。 $*P<0.05$, $**P<0.01$, $n=12$

图 3a 对血浆 SS 的影响($\bar{x} \pm s$)

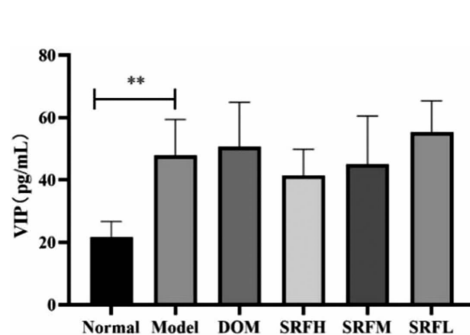
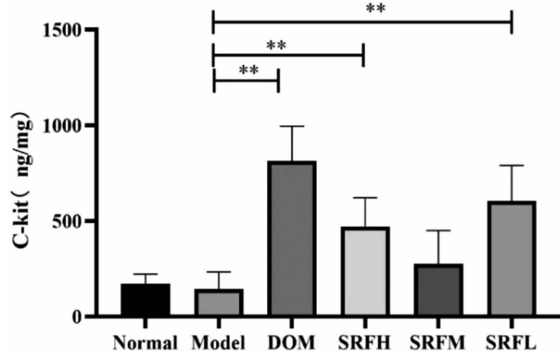


图 3b 对血浆 VIP 的影响($\bar{x} \pm s$)

3.4 对 C-kit 受体蛋白含量(CD117)的影响 与正常组相比,模型组 C-kit 受体蛋白含量无显著性变化;与模型组相比,SRF 低、高剂量和阳性药均能极显著占用 C-kit 受体蛋白含量($P<0.01$,图 4)。

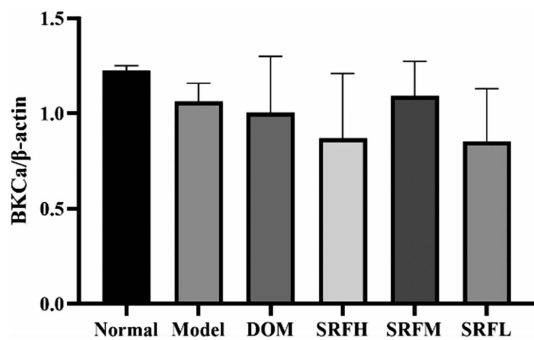


注:Normal, 正常组;Model, 模型组;DOM, 多潘立酮组;SRFH, 砂仁-蜘蛛香药对高剂量组;SRFM, 砂仁-蜘蛛香药对中剂量组;SRFL, 砂仁-蜘蛛香药对低剂量组。 $**P<0.01, n=12$

图 4 对大鼠 c-kit 受体蛋白含量的影响($\bar{x} \pm s$)

3.5 对 DHPR $\alpha 2$ 表达的影响 与正常组相比,模型组 L 型钙离子通道(dihydropyridine receptor, DH-PR) $\alpha 2$ 亚基蛋白表达有下调趋势,与模型组相比,SRF 低剂量可显著上调 DHPR $\alpha 2$ 蛋白表达($P<0.01$,图 5)。

3.6 对 BKCa、VGSC $\beta 2$ 表达的影响 与正常组相

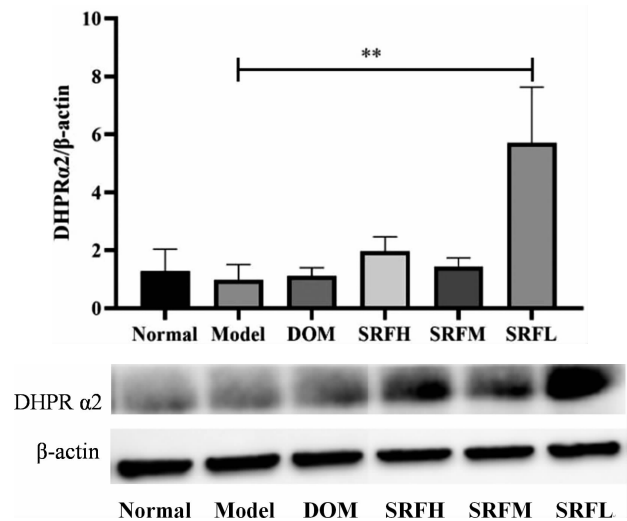


注:BKCa, 钙激活性钾离子通道;VGSC $\beta 2$,电压依赖钠离子通道 $\beta 2$ 亚基;Normal, 正常组;Model, 模型组;DOM, 多潘立酮组;SRFH, 砂仁-蜘蛛香药对高剂量组;SRFM, 砂仁-蜘蛛香药对中剂量组;SRFL, 砂仁-蜘蛛香药对低剂量组。 $n=3$

图 6a 对大鼠 BKCa mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s$)

4 讨论

GIMD 是一种肠神经肌肉功能障碍造成的胃肠道疾病,一般表现为神经肌肉功能异常并且时常伴有内脏感觉、形态学和病理学改变^[6]。西医认为,GIMD 的发生与多种原因相关,其中包括神经调控失衡^[7],肌肉功能障碍和消化道结构异常^[1]等。中医认为,



注:DHPR $\alpha 2$, L 型钙离子通道 $\alpha 2$ 亚基;Normal, 正常组;Model, 模型组;DOM, 多潘立酮组;SRFH, 砂仁-蜘蛛香药对高剂量组;SRFM, 砂仁-蜘蛛香药对中剂量组;SRFL, 砂仁-蜘蛛香药对低剂量组。 $**P<0.01, n=3$

图 5 对大鼠 DHPR $\alpha 2$ 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$)

比,钙激活性钾离子通道 (large-conductance calcium-activated potassium channel, BKCa)mRNA 表达和电压依赖钠离子通道(voltage-gated sodium channel, VGSC) $\beta 2$ 亚基 mRNA 表达均有下调趋势;与模型组相比,SRF 各剂量和阳性药对 BKCa 和 VGSC $\beta 2$ mRNA 表达无显著影响(图 6a, 6b)。

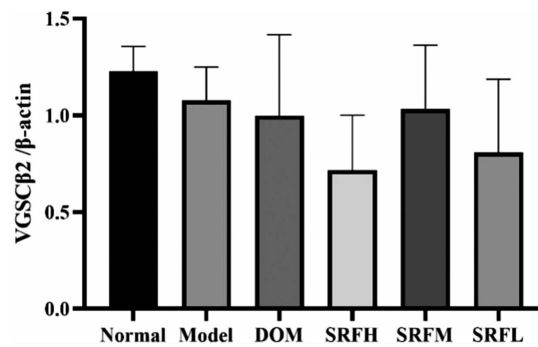


图 6b 对大鼠 VGSC $\beta 2$ mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s$)

GIMD 的发生和发展与情志不畅、气血运行和脏腑功能失调等因素密切相关^[6]。西医和中医的观点同时提及 GIMD 的发生,一方面与情志、心理因素有关,另一方面与饮食不节造成消化系统的功能减退有关。

目前研究表明^[8],砂仁精油以及多糖具有胃肠黏膜保护作用,此外,砂仁还可以通过平衡肠道菌群、增

加菌群多样性、调节肠道菌群稳态发挥肠道保护作用。另有研究表明^[9],砂仁可能通过激活 γ -氨基丁酸受体、抑制环氧化酶活性及影响电压门控 Na^+ 通道蛋白等途径实现其镇痛效果。蜘蛛香的全草粗提取物具有抗焦虑、抗抑郁、控制血糖水平、改善胃肠道环境和功能的作用^[10],其中对胃肠道的作用,表现在通过抑制 PI3K/AKT 信号通路调节参与炎症反应的 sIgA 和炎症细胞因子水平缓解腹泻症状,同时,蜘蛛香可降低结肠和血清中 5-HT 含量,调节结肠及血浆中 P 物质、血管活性肽和生长抑制素等胃肠激素的分泌,从而缓解肠易激模型大鼠内脏高敏性、胃肠功能亢进、精神活动异常等症状^[11]。以上研究表明,砂仁、蜘蛛香二者均具有调节胃肠道功能,改善腹痛腹泻症状的功能。同时,课题组前期^[9]使用水浸应激法模拟应激环境从心理因素引起全身性胃肠运动激素水平改变导致 GIMD,并证实 SRF 的改善作用与调节胃肠运动相关激素水平有关。基于此,本研究拟从饮食不节角度出发,复制不同因素所致 GIMD 模型,考察 SRF 的作用及机制。

税典奎等^[12]研究发现,甘草作为常用中药,既可补益中气以消除脾胃气虚之中焦虚满,又可以甘缓壅滞之性而致中焦痞满;给予小剂量($<15 \text{ g/kg}$)的甘草对小鼠的胃排空和肠推进有抑制作用,加大剂量后($\geq 20 \text{ g/kg}$),甘草对小鼠的胃排空和肠推进表现出促进作用,结果表明甘草对胃肠动力的调节具有双向性。根据甘草的这一特性,结合 GIMD 的发病特点,本研究使用甘草水煎液引起中焦痞满,抑制胃电活动,降低胃动力,诱导 GIMD。在本实验中,模型组大鼠胃残留率显著上升,小肠推进率显著下降,表明大鼠胃排空延迟,肠蠕动减弱,提示甘草水煎液诱导大鼠 GIMD 模型成功。同时 SRF 高剂量显著降低胃残留率,各剂量组均可显著升高小肠推进率,表现出促进胃排空和肠蠕动能力的作用。课题组前期^[9]建立水浸应激模型成功后,大鼠胃残留率显著上升,但小肠推进率没有显著变化;本实验利用甘草的甘缓壅滞之性模拟中焦痞满特征的 GIMD 模型,模型组胃残留率显著上升,小肠推进率显著下降,推测应激环境所致心理因素的 GIMD 对胃残留率影响更大,而饮食不节所致 GIMD 模型可以同时引起小肠消化功能的改变。

实验进一步发现,甘草-GIMD 大鼠胃肠兴奋性激素 MTL 和 GAS 含量均显著降低,抑制性胃肠激素 VIP 和 SS 含量显著升高。其中,VIP 含量变化在甘草-GIMD 大鼠和水应激-GIMD 大鼠表现出不同的趋势^[15]。在水应激刺激下,大鼠血浆 VIP 含量降低,可能是应激状态下动物血浆 VIP 含量与机体应激反应成负相关^[13]。已有研究表明^[14],VIP 神经元分布于回肠和全结肠的黏膜下神经丛及肠肌丛,可使胃肠括约肌舒张,刺激胰液和肠液分泌,VIP 浓度降低可能会使肠液分泌减少,引起便秘,而过高肠液分泌增多则会引起腹泻,表现出双向调节的特点。本实验中,甘草-GIMD 大鼠血浆中 VIP 含量显著升高,同时小肠推进率显著降低;课题组前期研究^[9]结果显示,水应激-GIMD 大鼠血浆中 VIP 含量有下降趋势但无显著性差异,小肠推进率同样没有显著性差异,结合两次实验结果,以及 VIP 在胃肠中的作用特点,提示 VIP 含量可能与小肠推进率关系更密切。

胃残留率受多种胃肠激素的影响,其中,胃肠兴奋激素 MTL 可以促进胃排空,本实验结果显示 SRF 各给药组 MTL 有上升趋势但无显著差异;GAS 含量 SRF 低剂量组显著下降,中、高剂量组有上升趋势但没有显著差异。研究表明^[15],GAS 对整个胃肠道均有作用,能刺激胃酸分泌,促进胃肠运动,但同时可促进幽门括约肌收缩,对胃排空整体表现为减缓作用。因此本实验中,GAS 含量 SRF 低剂量组有显著差异,但胃残留率表现为 SRF 高剂量有差异,提示“甘草水煎液诱导的 G-IMD 模型”GAS 含量上升可能抑制胃排空功能。

ICCs 为胃肠活动起搏和调节细胞,广泛分布于胃肠道。ICCs 产生的动作电位传导至胃肠平滑肌层,产生胃电活动,决定胃肠平滑肌的收缩节律^[16]。ICCs 数量变化或分布异常或结构破坏,起搏、传导和调节功能发生障碍时可导致 GIMD^[17]。C-kit 是 ICCs 特异性标志物和调节因子^[18],可通过胞外结构域 1~3 区与 SCF 分子结合使其二聚化,进而触发 C-kit 单体发生同源二聚体化,导致细胞膜内酪氨酸残基的自动磷酸化,激活多种第二信号分子,从而调节 ICCs 的多种生物学行为^[19]。税典奎等^[20]在研究中发现,不同剂量的甘草水煎液可抑制大鼠胃电活动,提示甘草-GIMD

可能与 ICCs 起搏的慢波活动有关。本实验中,我们观察到模型组大鼠 C-kit 表达有下调趋势但无统计学差异,推测甘草-GIMD 模型可以通过降低 C-kit 受体与 SCF 的结合能力,影响 ICCs 形成规律的电位变化,从而抑制大鼠的胃肠功能。此外,促胃动力药多潘立酮和 SRF 高、低剂量均能显著上调甘草-GIMD 大鼠十二指肠 C-kit 受体含量,提示 SRF 高、低剂量可上调十二指肠 ICCs 数量,调节胃肠动力的恢复。同时,VIP 也可通过 NO-cGMP-PKG 途径抑制 ICC 的起搏器活性^[21],本实验中,模型组大鼠血浆中 VIP 含量显著升高,给药后 SRF 中、高剂量 VIP 含量没有差异,但有下降趋势,与 C-kit 表达相反,符合趋势。

DHPR 广泛分布于细胞膜上,是 Ca^{2+} 进入胃肠平滑肌细胞的主要通道^[22]。BKCa 主要分布在胃和结肠平滑肌细胞中,受细胞跨膜电压和钙离子浓度调节^[23]。DHPR 和 BKCa 的交替激活和开放,共同调控胃肠平滑肌的收缩和舒张,加快胃肠蠕动,提高肠推进能力^[24-25]。在本研究中,甘草-GIMD 大鼠结肠中 DHPR α 2 亚基和 BKCa mRNA 表达有下调趋势无显著性差异。给予 SRF 后,一方面,低剂量组 DHPR α 2 亚基的表达显著上调,提示 SRF 在本研究中表现的促进肠推进作用,可能与上调 DHPR α 2 亚基表达,促进平滑肌收缩有关;另一方面,SRF 低、高剂量组 BKCa 的表达有下调趋势,提示 SRF 可能通过调节 BKCa 以外的,如 Mg^{+} 、 Cl^{-} 等其他离子通道表达和/或激活来恢复平滑肌舒张功能^[26],进而恢复肠推进功能,改善肠蠕动能力。

内脏高敏感和腹痛是 GIMD 的主要症状之一。VGSC 是位于神经元等易兴奋细胞的跨膜离子通道,其 β 2 亚基调节钠离子通道的密度和功能,其功能异常与胃肠敏感性有关^[27-28]。下调脊神经前根钠离子通道的表达和功能,可显著升高机械触痛阈和热敏痛阈,达到镇痛的效果^[29-30]。尽管本实验未检测 SRF 的镇痛作用,已有研究表明^[31],砂仁挥发油对炎症所致的疼痛有显著的抑制效果,较大剂量又抑制外周神经末梢而减轻疼痛;蜘蛛香水提物同样可表现出较好的镇痛效果^[32]。本实验中,SRF 低、高剂量和阳性药组 VGSC β 2 亚基的表达与模型组相比表达有下调趋势,提示 SRF 可降低大鼠胃肠神经元的兴奋性,有利于减轻 GIMD 内脏敏感性和腹痛等症状。

综上所述,SRF 能改善甘草水煎液诱导的 GIMD,下调胃残留率,提高小肠推进率,表明 SRF 对大鼠实验性 GIMD 有改善作用;其作用机制可能与调节促进胃肠动力激素与抑制胃肠动力激素的相对水平,以及上调胃肠平滑肌兴奋相关 DHPR 数量有关。

参考文献:

- [1] LACY BRIA E,WEISER K. Gastrointestinal motility disorders:an update[J]. Digestive Dis,2006,24(3-4):228-242.
- [2] 毛兰芳,梁乾坤,汪龙德,等. 基于脑肠轴研究功能性消化不良模型大鼠的胃肠动力及胃胃胶囊的干预作用[J]. 中药药理与临床,2019,35(5):84-90.
- [3] GUO X, XU Y, TAN H L, et al. The key ingredient a-cacetin in Weishu Decoction alleviates gastrointestinal motility disorder based on network pharmacology analysis [J]. Mediators Inflamm,2021,21:5265444.
- [4] 张玉卓,王立美,张醉. 基于脑肠轴探究化浊解毒疏肝方对肝郁型功能性消化不良大鼠胃肠动力的影响[J]. 中国老年学杂志,2023,43(23):5805-5809.
- [5] 郭雪艳,赵荣华,倪婉晔,等. 砂仁复方制剂对水浸应激致胃肠动力障碍的改善作用研究[J]. 时珍国医国药,2020,31(6):1305-1308.
- [6] 王瑞菊,赵文军,王锦. 胃肠动力障碍性疾病发病机制及中西医治疗研究进展[J]. 亚太传统医药,2014,10(12):50-52.
- [7] FURNESS J B. The enteric nervous system and neurogastroenterology[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 9(5):286-294.
- [8] 古远聪,谭志豪,吕帮玉,等. 砂仁的化学成分、药理活性及鉴别的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(22):270-278.
- [9] 任娟,张娜,王敏,等. 基于网络药理学的砂仁镇痛作用机制研究[J]. 中国药理学杂志,2021,56(9):723-730.
- [10] 万弋莎,吴林纳,杨颖溪,等. 蜘蛛香的主要药效物质、药理作用和临床应用研究进展[J]. 特产研究,2024,46(5):101-111.
- [11] 樊江波. 蜘蛛香治疗肠易激综合征的作用和机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2008.
- [12] 税典奎,姜楠,刘松林. 不同剂量甘草煎剂对小鼠胃肠运动影响的实验研究[J]. 江苏中医药,2005,26(5):53-54.
- [13] 董海燕,董卫国,王高华,等. 抑郁模型大鼠血浆、脑垂体

- 和结肠组织中 P 物质和血管活性肠肽的变化[J]. 中国行为医学科学, 2005, 14(3): 208-209.
- [14] 杜立峰, 展淑琴, 郭新奎. P 物质、血管活性肠肽与异常胃肠通过的关系[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2003(4): 363-364, 376.
- [15] 陆英杰, 连至诚. 胃肠激素对胃肠动力的影响[J]. 免疫学杂志, 2006, 22(S1): 94-96.
- [16] 李泽培, 邱野, 彭燕. Cajal 间质细胞与胃肠动力关系的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(9): 983-986.
- [17] 张旭, 徐华. Cajal 间质细胞与慢传输型便秘之间关系研究进展[J]. 临床消化病杂志, 2011, 23(3): 188-191.
- [18] ROSKOSKI R JR. Structure and regulation of Kit protein-tyrosine kinase--the stem cell factor receptor[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 338(3): 1307-1315.
- [19] 田姣, 王宝西, 江逊. 胃肠道 Cajal 间质细胞与干细胞因子/c-kit 信号系统的研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(4): 385-388.
- [20] 税典奎, 陈峭, 侯秋科. 不同剂量甘草煎剂对大鼠胃电活动、胃窦组织中 5-羟色胺摄取和脱羧细胞的数目、面积及平均灰度值的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(4): 12-15.
- [21] KIM B J, LEE J H, JUN J Y, et al. Vasoactive intestinal polypeptide inhibits pacemaker activity via the nitric oxide-cGMP-protein kinase G pathway in the interstitial cells of Cajal of the murine small intestine[J]. Mol Cells, 2006, 21(3): 337-342.
- [22] 司舒杰, 刘天龙, 刘小雷. 电压门控钙离子通道的研究进展[J]. 北方药学, 2012, 9(1): 33-35.
- [23] WANG W, HUANG H, HOU D, et al. Mechanosensitivity of STREX-lacking BKCa channels in the colonic smooth muscle of the mouse[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010, 299(6): G1231-1240.
- [24] 李丽, 司军强, 马克涛, 等. 钾离子通道与疾病[M]. 北京: 北京科学技术文献出版社, 2014: 115.
- [25] 赵晓溪. 二十二碳六烯酸对正常大鼠冠状动脉平滑肌细胞 BK 通道电生理作用及对细胞内钙离子浓度的影响[D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [26] 徐龙, 姜婷, 吕农华, 等. 大黄素增强平滑肌细胞钙离子依赖的氯离子电流[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(12): 1679-1680.
- [27] 周婷婷, 张建鹏, 张振伟, 等. 电压门控钠离子通道 β 亚基的研究[J]. 生命的化学, 2010, 30(4): 540-544.
- [28] 王红艳, 勾萌, 肖蓉, 等. 钠离子通道疾病及其抑制剂生物学功能研究进展[J]. 生物工程学报, 2014, 30(6): 875-890.
- [29] 陈曦, 胡昔权, 张丽颖, 等. A 型肉毒毒素通过调控大鼠背根神经节神经元中钠离子通道缓解神经病理性疼痛的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2020, 35(9): 1032-1037.
- [30] CHEN X, PANG R P, SHEN K F, et al. TNF- α enhances the currents of voltage gated sodium channels in uninjured dorsal root ganglion neurons following motor nerve injury[J]. Exp Neurol, 2011, 227(2): 279-286.
- [31] 吴晓松, 肖飞, 张志东, 等. 砂仁挥发油中乙酸龙脑酯的镇痛作用及其机制研究[J]. 中药材, 2005, 28(6): 505-507.
- [32] 张顺然. 不同产地蜘蛛香镇痛组分对比研究[D]. 贵阳: 贵州大学, 2019.

(收稿日期: 2024-09-24)

(上接第 58 页)

- [19] DEMIRTAS E, KORKMAZ I, CEBECIOGLU K, et al. Serum TLR9 and NF-kappaB biochemical markers in patients with acute pancreatitis on admission[J]. Emerg Med Int, 2020, 2020: 1264714.
- [20] 唐国强, 胡惠, 曾涌. 血清 Toll 样受体 9 与创伤致脓毒症患者预后的关系[J]. 中国医科大学学报, 2024, 53(4): 337-341.
- [21] 聂廷芬, 郑宝勇, 张彦秀. 茶多酚联合 CO₂ 激光治疗尖锐湿疣的效果及对患者 IRAK1、IRAK4、TRAF6 的影响[J]. 广东医学, 2021, 42(5): 590-593.
- [22] 戴芳, 朱闽. 慢性前列腺炎实验室检测指标的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(11): 1622-1625.
- [23] YASUDA, TAKEUCHI, HIROTA, et al. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(3): 283-297.
- [24] LIU Y, MIKRANI R, XIE D, et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostate cancer: study of immune cells and cytokines[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2020, 34(2): 160-172.
- [25] MURPHY S F, SCHAEFFER A J, DONE J, et al. IL17 mediates pelvic pain in experimental autoimmune prostatitis(EAP)[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0125623.

(收稿日期: 2024-11-30)