

和胃冲剂促进胃肠动力机制的实验研究

张庆芳, 李 岩, 王启仪

张庆芳, 王启仪, 广东省人民医院消化内科 广东省广州市 510080
李岩, 中国医科大学附属第二医院消化内科 辽宁省沈阳市 110004
项目负责人: 李岩, 110004, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第二医院消化内科. liyan99@medmail.com
收稿日期: 2004-11-29 接受日期: 2004-12-18

摘要

目的: 探讨和胃冲剂对胃肠动力影响的作用机制及急性毒作用。

方法: 分别腹腔注射左旋精氨酸(L-Arg)和左旋麻黄碱制造胃肠动力障碍小鼠模型, 观察和胃冲剂对两种模型胃肠动力及对正常大鼠血中胃动素(MOT)、一氧化氮(NO)的影响, 并进行和胃冲剂的急性毒理实验。

结果: L-Arg和麻黄碱均可以导致小鼠胃内残留率增高, 小肠推进比减低, 和胃冲剂1组与左旋精氨酸组相比胃内残留率减低(62.62 ± 17.1 vs 76.12 ± 15.09)、小肠推进比增高(51.87 ± 10.82 vs 44.61 ± 7.93) ($P < 0.05$); 和胃冲剂2组与麻黄碱组比较对小鼠胃肠动力的影响无统计学差异 ($P > 0.05$)。和胃冲剂组血浆MOT水平高于蒸馏水组 (122.90 ± 33.14 vs 87.25 ± 14.75 , $P < 0.05$), 两组相比血清NO水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。急性毒理实验中小鼠最大耐受倍数为240, 未见中毒症状或死亡现象发生。

结论: 和胃冲剂可提高血浆MOT水平, 调节NO合成, 对肾上腺素能受体无明显影响, 无急性毒副作用。

张庆芳, 李岩, 王启仪. 和胃冲剂促进胃肠动力机制的实验研究. 世界华人消化杂志. 2005;13(3):401-403
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/401.asp>

0 引言

前期研究中李岩 *et al*^[1-5]以葡聚糖蓝作为标记物证实了砂仁能明显促进小鼠的胃排空功能, 进而证实了砂仁、鸡内金、神曲、麦芽合煎剂有明显增强小鼠胃肠动力的作用。我们^[1-2]的研究结果证实和胃冲剂(由砂仁、鸡内金、神曲、麦芽四味中药组成)可以有效地促进正常小鼠的胃肠动力, 含不同品种砂仁的和胃冲剂中, 含阳春砂和胃冲剂效果较优。在此基础上, 我们进一步讨论和胃冲剂促进胃肠动力的作用机制及急性毒作用。

1 材料和方法

1.1 材料 健康5周龄昆明系小白鼠120只, 体重19-21 g, ♂; 健康4周龄昆明系小白鼠20只, 体重17-19 g, 雌雄各半; 健康8周龄Wistar大鼠30只, 体重180-220 g, 雌雄各半。以上均由中国医科大学附属第二医院动物室提供。阳春砂购于亳州市远东药业有限公司(经辽宁中医学院

采购办公室采办), 鸡内金、神曲、麦芽为市售, 以上药材均经辽宁中医学院鉴定为正品。其他试剂和仪器: 羧甲基纤维素钠(中国医药集团上海化学试剂公司, 批号:F20010518), L-Arg(上海康达氨基酸厂, 批号:20020611), 左旋麻黄碱(沈阳市第一制药厂, 批号:010601), NO试剂盒(南京建成生物工程研究所), MOT含量测定试剂盒(北京东亚免疫技术研究所), CAY-I型液体快速混合器(北京长安仪器厂), FT-613自动计算¹²⁵I放免测量仪(北京核仪器厂), 紫外光可见光连续分光光度仪(法国S500P型)。营养性半固体糊制备^[5-7]: 羧甲基纤维素钠10 g, 溶于250 mL蒸馏水中, 然后分别加入16 g奶粉, 8 g糖, 8 g淀粉, 每加一次搅拌均匀, 最后加入1 mL碳素墨水混合成300 mL约300 g的半固体糊状物, 冰箱冷藏保存, 用前2 h取出, 恢复至室温。

1.2 方法

1.2.1 胃肠运动障碍小鼠模型的建立及和胃冲剂对模型胃肠运动的影响 小白鼠120只按体重分层、随机分成6组, 每组20只, 分别为蒸馏水1组, 蒸馏水2组, 左旋精氨酸(L-Arg)组, 麻黄碱组, 和胃冲剂1组, 和胃冲剂2组。

L-Arg组, 蒸馏水1组每日每只给予蒸馏水0.4 mL灌胃, 和胃冲剂1组每日每只给予和胃冲剂0.4 mL灌胃。L-Arg组, 和胃冲剂1组参照文献[8-9]给予腹腔注射L-Arg, 第1 d不注射, 第2 d 7.4 g/kg, 第3-6 d 3.7 g/kg, 蒸馏水1组第2 d开始给予腹腔注射同体积蒸馏水。实验前小鼠禁食24 h, 各组动物每只分别给予相应药物0.4 mL灌胃, 1 h后, 灌服营养性半固体糊0.5 mL/只, 15 min后脱颈椎处死, 立即剖开腹腔, 结扎胃贲门和幽门, 从贲门处至回肠末端分离胃肠。取贲门至回肠末端肠管, 将其自然拉直铺平, 分别测量从幽门括约肌至半固体糊前端及至回盲部的小肠长度, 计算幽门括约肌至半固体糊前端的距离占幽门括约肌至回盲部距离百分比(小肠推进比)。取胃, 用滤纸拭干后称重, 沿胃大弯剪开胃体, 洗去胃内容物后拭干, 称重^[7], 计算胃内残留物占所灌半固体糊(0.5 g)的重量百分比(胃内残留率)。

麻黄碱组和蒸馏水2组每日每只给予蒸馏水0.4 mL灌胃, 和胃冲剂2组每日每只给予和胃冲剂0.4 mL灌胃, 喂养7 d。实验前所有小鼠禁食24 h, 分别灌胃相应药物0.4 mL。40 min后, 麻黄碱组和胃冲剂2组腹腔注射左旋麻黄碱(0.056 g/kg)^[8], 蒸馏水2组腹腔注射同体积蒸馏水, 20 min后灌服营养性半固体糊0.5 mL/只, 30 min后脱颈椎处死, 按上述方法计算胃内残留率和小肠推进比。

1.2.2 大鼠血浆MOT和血清NO的测定 正常Wistar大鼠30只, 按体重分层、随机分为2组, 每组15只。分

别为蒸馏水组(给予蒸馏水), 实验组(给予和胃冲剂溶液). 上述大鼠每只分别给予相应制剂 2 mL 灌胃, 1 次/d, 喂养 1 wk. 实验前所有大鼠禁食 24 h (不禁水), 乌巴坦浅麻醉后经眶静脉丛采血 4 mL. 分别采用放射免疫法测定血浆内 MOT 含量, 硝酸还原酶法测定血清 NO 含量.

1.2.3 和胃冲剂的急性毒理实验 健康 4 周龄、体重 17~19 g 昆明系小白鼠共 20 只, 雌雄各半. 喂食 300% 含阳春砂和胃冲剂每只 0.4 mL 两次, 间隔 2 h. 给药后自然喂养 1 wk, 观察是否出现行动迟缓等中毒症状或死亡.

统计学处理 采用 Excel 统计软件 *t* 检验, 数值用均数±标准差表示, $P<0.05$ 认为有统计学意义, $P<0.01$ 认为差异显著.

2 结果

2.1 造模结果 L-Arg 组胃内残留率增高, 小肠推进比减低, 与蒸馏水 1 组比较差异显著 ($P<0.05$, 表 1, 表 2). 麻黄碱组小肠推进比减低及胃内残留率增高与蒸馏水 2 组相比, 统计学差异显著 ($P<0.01$, 表 1, 表 2).

2.2 和胃冲剂对胃肠运动障碍小鼠胃肠动力的影响 和胃冲剂 1 组与蒸馏水 1 组相比小鼠胃肠运动相近 ($P>0.05$); 与 L-Arg 组比较, 胃内残留率减低, 小肠推进比增高, 统计学差异显著 ($P<0.05$, 表 1). 和胃冲剂 2 组与麻黄碱组相比对小鼠胃肠动力影响的差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与蒸馏水 2 组差异显著, 和胃冲剂 2 组小鼠胃肠动力弱 ($P<0.01$, 表 2).

表 1 和胃冲剂对 L-Arg 引起小鼠胃肠运动抑制的影响

组别	小肠推进比(%)	胃内残留率(%)
蒸馏水 1 组	52.35±8.31 ^a	63.05±13.16 ^a
L-Arg 组	44.61±7.93	76.12±15.09
和胃冲剂 1 组	51.87±10.82 ^a	62.62±17.1 ^a

^a $P<0.05$ vs L-Arg 组.

表 2 和胃冲剂对麻黄碱引起小鼠胃肠运动抑制的影响

组别	小肠推进比(%)	胃内残留率(%)
蒸馏水 2 组	64.08±11.74 ^a	34.27±17.07 ^a
麻黄碱组	34.93±11.47 ^b	81.03±13.18 ^b
和胃冲剂 2 组	40.93±12.28	77.00±12.06

^a $P<0.05$ vs 麻黄碱组; ^b $P<0.01$ vs 蒸馏水组.

2.3 和胃冲剂对大鼠血浆 MOT 和血清 NO 的影响 正常对照组、和胃冲剂组血浆 MOT 水平分别为 87.25±14.75 ng/L 和 122.90±33.14 ng/L. 后者血浆 MOT 水平明显高于前者 ($P<0.01$). 正常对照组与和胃冲剂组之间血清 NO 水平差异不显著 ($P>0.05$) (表 3).

2.4 和胃冲剂的急性毒理实验 在 1 wk 时间内, 未见腹泻、便秘、皮疹、竖毛、消瘦、精神症状等中毒症状

或死亡, 20 只小鼠均健康活泼, 平均体重由 19 g 增至 24.7 g. 小鼠最大耐受倍数 = (每只小鼠的耐受药量/小鼠平均体重)×(成人平均体重 60 000 g/成人每日用量 30 g) = 240. 远大于临床安全用药所需最大耐受倍数 100.

表 3 大鼠血浆 MOT 及血清 NO 测定结果

组别	<i>n</i>	NO 含量(μmol/L)	MOT 含量 ng/L
蒸馏水组	15	62.1±22.0	87.25 ± 14.75
和胃冲剂组	15	60.4±114.0	122.90 ± 33.14 ^d

^d $P<0.01$ vs 蒸馏水组.

3 讨论

NO 是非肾上腺能和非胆碱能 (NANC) 神经递质, 内源性 NO 是由其前体 L-Arg 在 NO 合酶 (NOS) 的作用下生成的. NO 在胃肠道病理生理方面具有广泛影响, 充当最终效应器神经元释放的神经递质和非神经细胞释放的递质. 有研究认为外周血 NO 含量升高与功能性消化不良患者胃排空延迟有关^[11-13]. 腹腔注射 NO 供体 L-Arg 能抑制小鼠胃肠运动, 引起胃电节律失常, 其异常可被 NOS 抑制剂逆转. 我们采用小鼠连续 6 d 腹腔注射 L-Arg^[14] 的研究表明, 与正常对照组相比, 模型组小鼠胃排空和小肠传输功能明显减弱, 说明通过注射 L-Arg 提供 NO 前体可以引起胃肠平滑肌的超极化和松弛作用^[8, 11], 使胃肠运动功能减低. 和胃冲剂对 L-Arg 所致小鼠胃肠运动的抑制有对抗作用, 抑制 NO 过度释放, 增加胃肠动力^[15], 从而使胃排空和小肠推进功能恢复到正常水平; 我们对 30 只 Wistar 大鼠的实验研究发现, 该冲剂对正常大鼠血清 NO 的含量无明显影响, 提示和胃冲剂对胃肠运动的作用可能是通过参与调节疾病状态氮能神经、降低异常升高的 NO 水平来实现的, 而不影响正常状态氮能神经功能, 因此服用该冲剂不会因升高血清 NO 水平而产生不良反应.

我们在实验中, 给予和胃冲剂 7 d 后测定大鼠血浆 MOT 的水平, 结果发现给药组 MOT 水平高于正常对照组. MOT 主要分布于十二指肠、上段空肠, 由 M0 细胞分泌, 其主要生理功能与消化间期移行性运动综合波 (MMC) 密切相关^[16], 表现为影响胃肠道的传输, 加速胃的固体和液体的排空. MOT 主要作用于胃平滑肌运动的起搏细胞 (Cajal 间质细胞, ICC) 细胞膜上的受体^[17], 通过 ICC 释放乙酰胆碱对胃肌收缩进行调节, 阿托品和六羟季胺均可消除 MOT 的周期性释放和 MMC 第 III 相的出现, 说明 MOT 作用与胆碱能神经有关. 我们的研究证实了砂仁能明显促进小鼠的胃排空功能^[1-5], 砂仁、鸡内金、神曲、麦芽合煎剂有明显增强小鼠胃肠动力的作用, 这种改善胃肠动力的作用机制可能与调节后胆碱能神经, 提高血浆 MOT 水平有关. 麻黄碱是肾上腺素能 α 、 β 受体兴奋剂, 能促进肾上腺素能神经末梢释放递质, 直接和间接地发挥拟肾上腺素作用, 抑制胃肠平滑肌运动. 我们的研究中, 麻黄碱对小鼠胃肠抑制作用显著, 与正常对照组比

$P < 0.01$. 实验中, 和胃冲剂不能对抗麻黄碱抑制胃排空和小肠传输的作用, 提示该冲剂促进胃肠动力的机制可能与肾上腺素能受体无关, 对胃部交感神经也无抑制作用.

在急性毒性实验中, 给药后小鼠一般状态良好, 毛色正常、体重增加、饮食及活动未见异常, 未发现明显毒性反应, 7 d 内无一死亡, 最大耐受倍数为 240, 大于临床用药所需最大耐受倍数 100^[18]. 这证明本药无急性毒副作用, 口服用药安全可靠.

4 参考文献

- 1 李岩, 孙思予, 周卓. 消食行气中药对小鼠胃肠动力的影响. 新消化病学杂志 1997;5:153
- 2 李岩, 孙思予, 周卓, 陈苏宁, 王光尧. 健脾行气及消食中药组合对小鼠胃肠动力的影响. 华人消化杂志 1998;6(特刊7):208-209
- 3 王学清, 王秀杰, 李岩. 香砂平胃散对小鼠胃排空的影响. 世界华人消化杂志 2003;11:571-574
- 4 李岩, 王学清, 张卫卫, 王江玥. 术香冲剂对小鼠胃肠动力的影响. 世界华人消化杂志 2003;11:575-5773
- 5 王贺玲, 李岩, 白鹳, 张健. 理气中药对鼠胃肠动力的影响. 世界华人消化杂志 2004;12:1136-1138
- 6 Francis J, Crthley D, Dourish CT, Cooper SJ. Comparisons between the effects of 5-HT and DL-fenfluramine on food intake and gastric emptying in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;50:581-585
- 7 吴春福, 陈多. 小鼠胃排空模型的探讨. 中国药理学通报 1997;13:271-272
- 8 Delandy CP, McGeeney KF, Dervan P, Fitzpatrick JM. Pancreatic atrophy: A new model using serial intraperitoneal injections of L-arginine. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:1086-1090
- 9 Ozaki H, Blondfield DP, Hori M. Spontaneous release of nitric oxide inhibits electrical Ca^{2+} and mechanical transient in canine gastric smooth muscle. *J Physiol* 1992;445:231-247
- 10 Hull KM, Maher TJ. L-tyrosine potentiates the anorexia induced by mixed-acting sympathomimetic drugs in hyperphagic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;255:403-409
- 11 唐红卫, 黄裕新, 徐海峰, 高巍, 周润锁, 尚磊, 王庆利, 高峰, 安晓丽. 功能性消化不良患者症状分型、胃排空功能、胃肠激素水平的相关性. 世界华人消化杂志 2003;11:1715-1719
- 12 丁西平, 王志华, 王巧民, 殷保书, 刘兰珍, 卫梅枝. 功能性消化不良患者血清一氧化氮水平及胃黏膜乙酰胆碱酯酶变化. 安徽医科大学学报 2004;39:59-62
- 13 王春虹, 黄颖秋. 功能性消化不良患者血清一氧化氮含量与食管动力变化特征研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2002;11:361-362
- 14 黄茂涛, 王振华, 陈代陆. 氮能神经在大鼠胃电节律失常中作用的研究. 中华消化杂志 1997;17(增刊):618
- 15 伍早安, 李国成, 胡道松. 肝胃不和型功能性消化不良大鼠幽门括约肌乙酰胆碱酯酶及一氧化氮合酶的表达. 中国中西医结合消化杂志 2004;12:8-10
- 16 Yang M, Fang DC, Li QW, Sun NX, Long QL, Sui JF, Gan L. Effects of gastric pacing on gastric emptying and plasma motilin. *World J Gastroenterol* 2004;10:419-423
- 17 周吕, 王礼建, 袁勃, 王玲. 胃动素对 Cajal 间质细胞引起的大鼠胃平滑肌收缩的作用. 中华医学杂志 2003;16:1422-1427
- 18 陈奇. 中药药理研究方法学. 第1版. 北京:人民卫生出版社, 1993:118

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 研究快报 •

重组肠三叶因子对实验性结肠炎大鼠 NO 表达、MDA 和 SOD 活性的影响

杨 天, 邹开芳

杨天, 邹开芳, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科
湖北省武汉市 430022
项目负责人: 邹开芳, 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. tinan1010@yahoo.com.cn
电话: 027-85726113
收稿日期: 2004-11-23 接受日期: 2004-11-25

摘要

目的: 研究重组肠三叶因子(rhITF)对实验性结肠炎大鼠 NO (一氧化氮)、MDA(丙二醛)、SOD(超氧化物歧化酶)的影响.

方法: 乙酸致结肠炎的大鼠给予 rhITF 灌肠后, 肉眼及光镜下观察黏膜损伤程度及组织学变化, 并检测结肠黏膜中 iNOS mRNA 和 NO 的表达及 MDA、SOD 活性.

结果: rhITF 组的结肠黏膜损伤指数(CMDI)较模型组低(1.22 ± 0.67 vs 2.11 ± 0.60 , $P < 0.05$), rhITF 组 iNOS mRNA 较正常组和模型组表达增加, NO 含量分别为(10.32 ± 1.95) $\mu\text{mol/g}$ 、(5.31 ± 1.31) $\mu\text{mol/g}$ 、(1.03 ± 0.40) $\mu\text{mol/g}$, rhITF

组与正常组和模型组的差异均具有统计学意义($P < 0.05$). rhITF 组、模型组和正常组 MDA 含量分别为(10.82 ± 2.19) nmol/mg、(12.75 ± 0.76) nmol/mg、(8.06 ± 0.76) nmol/mg, SOD 含量分别为(506.43 ± 54.01) nkat/mg、(496.93 ± 9.34) nkat/mg、(680.97 ± 35.51) nkat/mg, rhITF 组与模型组的差异没有统计学意义.

结论: rhITF 能减轻肠黏膜炎症反应, 可能与 iNOS 和 NO 途径有关.

杨天, 邹开芳. 重组肠三叶因子对实验性结肠炎大鼠 NO 表达、MDA 和 SOD 活性的影响. 世界华人消化杂志 2005;13(3):403-405
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/403.asp>

0 引言

三叶肽是新近发现的一族富含半胱氨酸的小分子多肽, 主要由乳腺癌相关肽(PS2 或 TFF1)、解痉多肽(SP 或 TFF2)和肠三叶因子(ITF 或 TFF3)组成, 他们在人体胃