

香砂六君颗粒对脾虚患者及大鼠胃肠运动的调节作用

李志, 肖国辉, 徐州, 段国勋, 杨晓华

■背景资料

脾虚证是多种原因引起脾的功能虚衰、不足的病证, 常见于慢性胃炎、消化性溃疡、慢性腹泻等胃肠道疾病中, 与胃肠动力障碍密切相关, 而后者已是国内外学者研究的热点。本课题切合胃肠动力研究传统中医中药, 对中医中药现代化的推进具有重要意义。

李志, 肖国辉, 徐州, 段国勋, 杨晓华, 泸州医学院附属第二医院消化内科 四川省泸州市 646000

四川省教育厅科研基金资助项目, No. 97133

作者贡献分布: 李志, 肖国辉及徐州对此文所做贡献均等; 此课题由李志, 肖国辉, 徐州, 段国勋及杨晓华设计; 研究过程由李志与肖国辉操作完成; 数据分析由李志, 肖国辉及徐州完成; 本文写作由李志完成。

通讯作者: 李志, 646000, 四川省泸州市, 泸州医学院附属第二医院消化内科. sclzlz2008@163.com

电话: 028-66863836

收稿日期: 2008-12-10 修回日期: 2009-01-09

接受日期: 2009-01-12 在线出版日期: 2009-02-18

Action of Xiangshaliujun granule on gastrointestinal peristalsis in experimental rats and patients with spleen deficiency syndrome

Zhi Li, Guo-Hui Xiao, Zhou Xu, Guo-Xun Duan, Xiao-Hua Yang

Zhi Li, Guo-Hui Xiao, Zhou Xu, Guo-Xun Duan, Xiao-Hua Yang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: the Science Research Fund of Education Department of Sichuan Province, No. 97133

Correspondence to: Zhi Li, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. sclzlz2008@163.com

Received: 2008-12-10 Revised: 2009-01-09

Accepted: 2009-01-12 Published online: 2009-02-18

Abstract

AIM: To investigate the action of Xiangshaliujun Granule (XSHLJG) on gastrointestinal peristalsis in experimental rats and on patients with spleen deficiency syndrome.

METHODS: Patients with spleen deficiency syndrome were randomly divided into treatment group and control group. The half time of gastric liquid emptying was measured by ultrasonography before and after administration. The plasma MTL, SS and serum GAS were determined by radioimmunoassay (RIA), and the symptoms were observed at the same time. The model of rats of spleen deficiency syndrome was duplicated by reserpine and were treated with

high-dose, middle-dose, low-dose of XSHLJG. The blank, the model and XiangShaLiuJunWan control groups were designed, the gastric and intestinal propulsions were measured by using marker BD2000 and the levels of GAS, MTL and SS were measured.

RESULTS: Compared with XiangShaLiuJunWan control group, XSHLJG group showed significantly lower symptom scores (3.27 ± 1.93 vs 6.41 ± 2.35 , $P < 0.01$), shorter half gastric liquid emptying time ($T_{1/2}$) (24.32 ± 5.07 vs 27.14 ± 4.59 , $P < 0.05$), higher MTL (341.58 ± 92.47 vs 284.03 ± 78.40 , $P < 0.05$), but no significantly different GAS and SS levels. Compared with XiangShaLiuJunWan control group, XiangShaLiuJunWan had lower gastric residual rate, lower intestinal propulsion rate, lower SS level, higher MTL, and higher GAS level (39.93 ± 8.99 vs 49.23 ± 8.68 , 55.83 ± 6.91 vs 65.28 ± 6.24 , 94.57 ± 12.50 vs 111.67 ± 13.81 , 246.98 ± 48.58 vs 196.52 ± 53.01 , 150.35 ± 30.12 vs 113.82 ± 21.34 , all $P < 0.05$).

CONCLUSION: XSHLJG can promote the gastric emptying and slow the peristalsis of small intestine by means of modulating gastrointestinal hormones and alleviate the symptoms of spleen deficiency syndrome which are superior to XiangShaLiuJunWan.

Key Words: Xiangshaliujun granule; Spleen deficiency syndrome; Gastrointestinal peristalsis

Li Z, Xiao GH, Xu Z, Duan GX, Yang XH. Action of Xiangshaliujun granule on gastrointestinal peristalsis in experimental rats and patients with spleen deficiency syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(5): 512-515

摘要

目的: 观察香砂六君颗粒对脾虚患者及大鼠胃肠运动的影响。

方法: 将患者随机分为治疗组和对照组, 治疗前后以B超法检测胃半排空时间, 放免法测血浆胃动素(motilin, MTL)、生长抑素(somatostatin, SS)和血清胃泌素(gastrin, GAS)

■同行评议者

姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科; 李旭, 副教授, 广东省广州市南方医院急诊科

水平, 同时观察症状积分. 利血平股四头肌注射复制脾虚大鼠模型, 分别用香砂六君颗粒高、中、低剂量进行治疗, 并设空白对照组、模型对照组和香砂六君丸对照组, 用葡聚糖蓝2000(BD2000)标记测量胃残留率和小肠推进比, 同时下腔静脉采血测GAS、MTL及SS.

结果: 临床观察中香砂六君颗粒组与香砂六君丸组比较, 症状积分显著降低(3.27 ± 1.93 vs 6.41 ± 2.35 , $P < 0.01$), 胃半排空时间缩短(24.32 ± 5.07 vs 27.14 ± 4.59 , $P < 0.05$), MTL升高(341.58 ± 92.47 vs 284.03 ± 78.40 , $P < 0.05$), 两组间GAS、SS差异无显著性. 实验研究中香砂六君颗粒中剂量组与香砂六君丸对照组比较, 胃残留率、小肠推进比、SS降低, MTL、GAS升高(39.93 ± 8.99 vs 49.23 ± 8.68 , 55.83 ± 6.91 vs 65.28 ± 6.24 , 94.57 ± 12.50 vs 111.67 ± 13.81 , 246.98 ± 48.58 vs 196.52 ± 53.01 , 150.35 ± 30.12 vs 113.82 ± 21.34 , 均 $P < 0.05$).

结论: 香砂六君颗粒通过调节胃肠激素的含量可明显促进胃排空, 减慢小肠的蠕动, 改善脾虚症状, 且优于香砂六君丸对照组.

关键词: 香砂六君颗粒; 脾虚; 胃肠运动

李志, 肖国辉, 徐州, 段国勋, 杨晓华. 香砂六君颗粒对脾虚患者及大鼠胃肠运动的调节作用. 世界华人消化杂志. 2009; 17(5): 512-515

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/512.asp>

0 引言

香砂六君方是健脾益气和胃的著名古方, 临床主要用于治疗中医脾虚证及其兼夹症, 对慢性胃炎、消化性溃疡、慢性腹泻等胃肠道疾病疗效显著, 由此方采用现代工艺制成的香砂六君颗粒剂经临床观察疗效亦确切. 本研究旨在进一步了解该药对脾虚患者及大鼠胃肠运动的影响, 以探讨其防治脾虚证的机制, 为临床应用提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 全部病例来自泸州医学院附属第二医院门诊及住院患者, 随机分为香砂六君颗粒治疗组和香砂六君丸对照组. 治疗组34例, 男23例, 女11例, 年龄26-59(平均年龄46)岁, 其中慢性胃炎17例, 消化性溃疡17例, 脾胃气虚9例, 脾虚气滞11例, 脾虚夹湿10例, 脾胃虚寒4例, 平均病程5.6年; 对照组34例, 男21例, 女13例, 年龄29-55(平均

年龄45)岁, 慢性胃炎18例, 消化性溃疡16例, 脾胃气虚8例, 脾虚气滞12例, 脾虚夹湿8例, 脾胃虚寒6例, 平均病程5.4年, 经统计分析上述两组资料无显著性差异. 香砂六君颗粒^[2], 泸州医学院附属第二医院制剂室提供, 系香砂六君子汤改剂型采用优选沸腾制粒工艺而成的无糖颗粒剂, 处方为: 红参, 炒白术, 茯苓, 陈皮, 法半夏, 木香, 砂仁, 炙甘草, 每包10 g. 香砂六君丸, 河南宛西制药股份有限公司生产, 批号034039, 每8丸相当于原药材3 g. MTL、GAS、SS放免试剂盒, 购自北京华英生物技术研究所. B超, TOSHIBA公司生产, 型号: JUSTIVISION400(SSA-325A), 探头频率3.75 MHz. 电子胃镜, Olympus公司生产, 240型. γ -闪烁摄影仪, 中科大中佳光电公司生产, 型号: GC-1200.

Wistar大鼠60只, 雌雄各半, 体质量250 \pm 15g, 鼠龄90 d, 购自四川大学华西医学中心实验动物中心, 实验前正常饲养1 wk以适应环境. 除利血平注射液购自上海医科大学红旗制药厂, 批号: 沪卫药准字(1995)第043022号, BD2000购自Sigma公司外, 余同上. 722分光光度计, 上海精密仪器有限公司生产, 型号: SFZ160601360104, r -闪烁摄影仪, 中科大中佳光电公司生产, 型号: GC-1200.

1.2 方法

1.2.1 临床研究: (1)病例选择: 经胃镜及病理检查确诊为慢性胃炎、消化性溃疡, 中医辨证符合脾胃气虚、脾虚气滞、脾虚夹湿、脾胃虚寒, 同时排除合并心脑血管、肝、肾、造血系统疾病、精神病、恶性肿瘤等患者, 作为纳入病例. 中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》进行^[1]. (2)治疗方法: 治疗组餐后30 min *po* 香砂六君颗粒每次10 g, 每天3次; 对照组餐后30 min *po* 香砂六君丸每次12粒, 每天3次, 共30 d. (3)症状积分统计: 参照《中药新药临床研究指导原则》, 以食欲减退、胃脘疼痛、噯气泛酸、大便稀溏、神疲懒言、肢体倦怠为脾虚主要症状, 以积分法表示其严重程度, 无症状0分, 症状轻1分, 症状重偶而出现2分, 症状重经常出现3分, 治疗前后分别计算症状积分. (4)血MTL、GAS、SS测定: 清晨空腹采血4 mL, 按放免试剂盒说明书处理, 治疗前后各1次. (5)胃半排空时间测定^[3]: 检查前3 d内未服用任何药物; 禁食8-12 h后饮500 mL温开水(37℃); 饮水后分别于0, 10, 20, 30, 40, 50 min测量胃底-胃体交界处前后壁切面的内径; 探头置于脐左侧

■研发前沿

脾虚证是临床上常见的中医证型, 香砂六君方是健脾益气和胃的著名古方, 由此方采用现代工艺制成的香砂六君颗粒剂经临床观察疗效亦确切, 但其防治脾虚证的机制不明.

■相关报道

孔令彪 *et al* 对中医脾虚证研究的现状进行了综述. 刘海鹰就胃肠激素对中医脾胃学说的影响作了深入论述.

■创新盘点

本课题结合现代制剂工艺改变传统剂型,从脾虚证与胃肠动力之间的关系入手,探讨中药作用的机制,推动促动力中药的研究,充分体现了中医药的特色和优势。

■应用要点

香砂六君颗粒是防治中医脾虚证及其兼夹症的有效制剂,临床上对慢性胃炎、消化性溃疡、慢性腹泻等胃肠道疾病疗效显著。

表 1 香砂六君颗粒对症状积分、胃半排空时间以及胃肠激素的影响 (mean \pm SD, $n = 34$)

分组		症状积分	胃半排空时间T1/2(min)	MTL(ng/L)	GAS(ng/L)	SS(ng/L)
治疗组	治疗前	12.59 \pm 1.73	36.71 \pm 9.50	215.75 \pm 81.87	68.79 \pm 16.67	74.35 \pm 19.75
	治疗后	3.27 \pm 1.93 ^{bd}	24.32 \pm 5.07 ^{bc}	341.58 \pm 92.47 ^{bc}	98.68 \pm 22.47 ^a	41.72 \pm 22.10 ^a
对照组	治疗前	12.33 \pm 2.20	38.04 \pm 11.03	202.04 \pm 84.32	64.44 \pm 18.39	84.29 \pm 19.11
	治疗后	6.41 \pm 2.35 ^b	27.14 \pm 4.59 ^b	284.03 \pm 78.40 ^b	92.57 \pm 20.56 ^a	45.91 \pm 20.17 ^a

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 对照组。

1 cm处,方向指向右腹部,对测量部位进行标记,每次测量均在该部位;检查中患者置于坐位,避免腹部受压;以胃底-胃体交界处前后壁内径减少至50%的时间为胃半排空时间。治疗前后各测量1次。

1.2.2 实验研究: (1)脾虚大鼠动物模型的建立^[4]: 60只大鼠随机分为A、B、C、D、E、F六组,每组10只动物, F组动物股四头肌注射生理盐水0.5 mL/d, 其余各组股四头肌注射利血平0.3 mg/(kg·d), 共14 d。第15天开始, E(模型对照组)、F组(正常对照组)灌服生理盐水3 mL/d, A组(香砂六君颗粒高剂量组)灌服香砂六君颗粒6 g/(kg·d), B组(香砂六君颗粒中剂量组)灌服香砂六君颗粒3 g/(kg·d), C组(香砂六君颗粒低剂量组)灌服香砂六君颗粒0.6 g/(kg·d), D组(香砂六君丸对照组, 用药剂量与B组等效)灌服香砂六君丸3.5 粒/(kg·d), 均持续14 d。实验中观察大鼠摄食量、体质量、粪便情况(腹泻、肛门污秽)、毛色、自发活动(疲倦、嗜睡)等表现。 (2)胃残留率的测定: 上述各组动物第29天禁食不禁水, 第30天用0.4 mL 2% BD2000灌胃, 20 min后用20 g/L戊巴比妥钠2.3 mL/kg麻醉, 取胃肠, 自幽门括约肌处取胃, 沿大弯侧剪开, 将胃内容物充分容于4 mL去离子水中, 3000 r/min离心15 min, 取上清滤液, 722分光光度计(620 nm)测吸光度, 计算胃内BD2000残留量。胃残留率 = 胃内残留量/灌入色素量 \times 100%。 (3)小肠推进比的测定: 测量幽门括约肌至色素最前端的距离及小肠全长, 小肠推进比 = 色素推进长度/小肠全长 \times 100%。 (4)MTL、GAS、SS的测定: 下腔静脉穿刺采血4 mL, 处理同临床研究。

统计学处理 实验数据以mean \pm SD表示, 组间数据比较采用单因素方差分析, 用SPSS11.0统计软件对数据进行统计分析。

2 结果

2.1 患者症状积分、胃半排空时间以及胃肠激

素 两组与治疗前比较, 症状积分显著改善, 胃半排空时间显著缩短, MTL显著升高、GAS升高, SS降低; 香砂六君颗粒组与香砂六君丸组比较, 症状积分显著降低, 胃半排空时间缩短, MTL升高, 两组间GAS、SS差异无显著性(表1)。

2.2 小鼠一般状况 模型组大鼠可见摄食量减少, 体重减轻, 大便质稀, 肛门污秽, 毛无光泽, 蜷缩少动等症状, 灌服香砂六君颗粒及香砂六君丸组上述症状明显改善。

2.3 香砂六君颗粒对小鼠胃肠运动的影响 香砂六君颗粒高剂量组、中剂量组与模型对照组比较, 香砂六君颗粒高剂量组与低剂量组比较, 胃残留率、小肠推进比、SS均显著降低, MTL、GAS均显著升高; 香砂六君颗粒中剂量组与香砂六君丸对照组比较, 胃残留率、小肠推进比、SS降低, MTL、GAS升高; 香砂六君颗粒低剂量组和香砂六君丸对照组与模型组比较, 胃残留率、小肠推进比、SS降低, MTL、GAS升高, 两组间比较差异无显著性。香砂六君颗粒高剂量组与正常对照组比较各项指标亦无显著性差异(表2)。

3 讨论

本研究采用利血平复制脾虚动物模型, 实验结果显示模型组大鼠出现摄食量减少, 体质量减轻, 大便质稀, 肛门污秽, 毛无光泽, 蜷缩少动等症状, 表明脾虚大鼠模型复制成功。利血平致虚机制可部分地用中医理论解释: 利血平耗竭体内儿茶酚胺类物质, 导致副交感神经兴奋, 使胃肠内容物推进加快, 从而引起泄泻, 久泻伤脾, 使动物产生脾虚症状。用四君子汤、香砂六君颗粒等健脾方药可纠正其脾虚表现, 反证了利血平致脾虚模型与临床脾虚证的相似性。此外, 由于利血平作用机制清楚, 剂量易于掌握, 实验条件易于控制, 所造模型重复性、脾虚程度一致性好, 已广泛应用于健脾方药药理作用及药效学研究^[5]。

表 2 各组小鼠间胃残留率、小肠推进比及胃肠激素的比较 (mean \pm SD, $n = 10$)

分组	胃残留率(%)	小肠推进比(%)	MTL(ng/L)	GAS(ng/L)	SS(ng/L)
A	30.21 \pm 8.13 ^{bd}	49.18 \pm 3.99 ^{bd}	262.14 \pm 56.35 ^{bd}	160.11 \pm 40.97 ^{bd}	82.02 \pm 16.80 ^{bd}
B	39.93 \pm 8.99 ^{be}	55.83 \pm 6.91 ^{be}	246.98 \pm 48.58 ^{be}	150.35 \pm 30.12 ^{be}	94.57 \pm 12.50 ^{be}
C	48.17 \pm 10.18 ^a	63.34 \pm 5.31 ^b	207.96 \pm 43.73 ^a	121.01 \pm 19.14 ^a	101.02 \pm 17.06 ^b
D	49.23 \pm 8.68 ^a	65.28 \pm 6.24 ^b	196.52 \pm 53.01 ^a	113.82 \pm 21.34 ^a	111.67 \pm 13.81 ^a
E	57.98 \pm 10.03	72.70 \pm 4.80	154.01 \pm 40.38	80.53 \pm 22.81	128.11 \pm 20.71
F	28.40 \pm 7.62 ^b	50.86 \pm 3.49 ^b	267.25 \pm 35.26 ^b	154.23 \pm 46.27 ^b	80.10 \pm 16.34 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs E组; ^d $P < 0.01$ vs C组; ^e $P < 0.05$ vs D组.

祖国医学认为,脾主运化,胃主受纳,脾胃升降运动包含着胃肠动力的生理概念,脾胃虚弱,运化无力,胃失和降,升降失常,是脾胃运化功能失常的基本病理特点.脾虚患者不同程度存在胃肠动力异常已被临床观察和实验研究证实,多表现为胃排空延迟,肠道推进加快,本研究结果进一步证实了这一结论.脾虚状态下的胃肠动力异常可能是由胃肠激素分泌紊乱引起的.已有研究发现脾胃运化、升降失常与胃肠激素分泌紊乱密切相关^[6].目前研究发现越来越多的胃肠激素对胃肠运动具有重要调节作用.胃动素的主要作用是影响胃肠道的运动,可促进胃排空^[7].胃泌素对胃窦收缩作用最强,幽门次之,胃体最弱,这一结果与近端胃经常保持紧张性收缩,远端胃具有明显的节律性收缩活动相吻合^[8].生长抑素可促进肠道内容物推进^[9].本实验结果发现脾虚证患者血浆MTL、血清GAS水平明显降低,血浆SS含量升高,与国内相关报道一致^[10-11],经香砂六君颗粒治疗后脾虚患者胃肠运动和胃肠激素均恢复正常,提示香砂六君颗粒对脾虚证胃肠运动的调节作用可能是通过调节胃肠激素水平实现的.本研究结果表明香砂六君颗粒可明显升高血浆胃动素和血清胃泌素水平、降低生长抑素水平来促进胃排空、抑制小肠过快蠕动,并改善脾虚症状,进一步揭示了脾虚证的本质和香砂六君方的作用机制.其次,研究结果表明香砂六君颗粒优于香砂六君

丸,可能与现代制剂工艺有关.

进一步研究脾虚证与胃肠激素、胃肠运动的关系,将有助于了解脾虚证的实质和胃肠动力疾病祖国医学病机,为临床治疗胃肠动力疾病提供新的药物及辨证施治的实验依据.临床已经开始使用某些促动力中药治疗胃肠动力障碍,显示这是一个很有意义的领域.

4 参考文献

- 1 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 361-364
- 2 唐灿, 黄玉兰, 赵剑, 蒲清荣, 徐州, 陈珂, 龙维英. 香砂六君颗粒制备工艺研究. 中国药房 2000; 6: 249-251
- 3 侯晓华, 邓又斌, 刘永革. 非溃疡性消化不良病人胃液体排空功能的研究. 中华内科杂志 1992; 10: 623-625
- 4 任平, 黄熙, 张莉, 王骊丽, 刘芳, 李月彩. 四君子汤对实验性脾虚大鼠胃排空率的影响. 中国中西医结合杂志 2000; 8: 596-598
- 5 危北海. 中医脾胃学说应用研究. 第1版. 北京: 北京出版社, 1993: 135-138
- 6 梁卫江, 张万岱. 脾虚证的消化吸收功能研究进展. 中国中西医结合脾胃杂志 1999; 3: 191-192
- 7 张万岱, 姚永莉, 宋于刚. 脾虚证大鼠组织中胃泌素及生长抑素含量的变化及意义. 中国中西医结合脾胃杂志 1998; 4: 223-225
- 8 周吕, 罗洁新. 胞内钙释放在胃泌素引起的胃平滑肌收缩中的作用. 生理学报 1997; 49: 197-203
- 9 Ross EA, Koo LC. Improved nutrition after the detection and treatment of occult gastroparesis in dialysis patients. Am J Kidney Dis 1998; 31: 62-66
- 10 梁煜, 贾波, 李晓红, 黄秀深, 胡鹏. 白术茯苓汤及其与补气药、除湿药配伍对脾虚大鼠胃肠激素的影响. 中国中西医结合消化杂志 2002; 10: 142-144
- 11 任平, 黄熙, 李月彩, 刘芳, 张莉, 王骊丽, 封吉化. 脾虚证大鼠组织和血浆中SS, CCK, Mot含量的变化. 世界华人消化杂志 2000; 8: 436-438

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

■同行评价

本研究设计合理,方法可行,结果可靠,结论可信,有一定的参考价值.