

电针肝俞穴、梁丘穴对抑郁型胃溃疡大鼠SS及海马BDNF mRNA的影响

任路, 邓雪, 李静, 孙剑端, 傅沈康

任路, 辽宁中医药大学学科建设处 辽宁省沈阳市 110032
邓雪, 傅沈康, 辽宁中医药大学针灸推拿学院 辽宁省沈阳市 110032
李静, 陕西省中医医院干部保健科 陕西省西安市 710003
孙剑端, 陕西省兵器工业卫生研究所康复科 陕西省西安市 710065
任路, 教授, 主要从事中医情志疾病的机制及应用研究.
沈阳市科技局应用基础研究专项基金资助项目, No. F13-318-1-67
国家自然科学基金资助项目, No. 81373718
辽宁省科技厅自然科学基金资助项目, No. 2013020179
辽宁省教育厅科学研究基金资助项目, No. L2012339
辽宁省科技攻关基金资助项目, No. 2009225010-36
沈阳市高新技术产业发展与科技攻关计划基金资助项目, No. F12-193-9-37
辽宁省教育厅创新团队基金资助项目, No. LT2010072
作者贡献分布: 此课题由任路设计; 研究过程由任路、邓雪、李静、孙剑端及傅沈康共同完成; 研究所用试剂与分析由邓雪、李静、孙剑端及傅沈康提供; 数据分析由李静、邓雪及孙剑端共同完成; 论文写作由任路与邓雪共同完成.
通讯作者: 任路, 教授, 博士生导师, 110032, 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路79号, 辽宁中医药大学学科建设处.
542540857@qq.com
电话: 024-31207318
收稿日期: 2014-06-14 修回日期: 2014-07-08
接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-08

Effect of electroacupuncture at Ganshu and Liangqiu on expression of hippocampal and gastric somatostatin and hippocampal BDNF mRNA in rats with depression associated gastric ulcer

Lu Ren, Xue Deng, Jing Li, Jian-Duan Sun, Shen-Kang Fu

Lu Ren, Department of Discipline Construction, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning Province, China
Xue Deng, Shen-Kang Fu, College of Acupuncture and Massage, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning Province, China
Jing Li, Department of Cadre Health Care, Shaanxi Province Chinese Medicine Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China
Jian-Duan Sun, Ordinance Institute of Health Rehabilitation, Xi'an 710065, Shaanxi Province, China
Supported by: Special Application Basic Research Fund of Shenyang Municipal Science and Technology Bureau, No. F13-318-1-67; National Natural Science Foundation of China, No. 81373718; Liaoning Provincial Natural

Science Foundation, No. 2013020179; Science Research Project of Liaoning Provincial Department of Education, No. L2012339; Scientific and Technological Projects of Liaoning Province, No. 2009225010-36; Shenyang Hi-Tech Industrial Development and Scientific and Technological Projects, No. F12-193-9-37; Innovation Team Project of Liaoning Provincial Department of Education, No. LT2010072
Correspondence to: Lu Ren, Professor, Department of Discipline Construction, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 79 Chongshan East Road, Huanggu District, Shenyang 110032, Liaoning Province, China. 542540857@qq.com
Received: 2014-06-14 Revised: 2014-07-08
Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To observe the effect of electroacupuncture (EA) at Ganshu and Liangqiu on expression of braingut peptide somatostatin (SS) and hippocampal brain derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA in rats with depression associated gastric ulcer, and to explore the underlying mechanism.

METHODS: After the open field test, 60 qualified rats were selected and randomly divided into four groups: a normal group ($n = 15$), a model group ($n = 15$), a Western medicine group ($n = 15$), and an electroacupuncture (EA) group ($n = 15$). Except the normal group, the remaining three groups were subjected to induction of chronic unpredictable stimulation elicited depression with acetic acid. The EA group was given acupuncture at Ganshu and Liangqiu for 13 d, and the Western medicine group was given omeprazole orally [4.2 mg/(kg·d)]. After treatment, the rats' general state, open-field experimental results and gastric ulcer index were recorded. The expression of SS in the hypothalamus and gastric antral mucosa was detected by immunohistochemistry, and the expression of BDNF mRNA in the hippocampus was measured by RT-PCR.

RESULTS: After modeling, compared to the normal group, both crossing and rear-

背景资料
中医辨证中肝郁胃痛的论述可上溯《黄帝内经》, 西医学发展史中心身医学的理论和方法已经被越来越多的基础与临床医学家所认同并应用.

同行评议者
王邦茂, 教授, 天津医科大学总医院消化内科

研究前沿

脑肠互动理论是身心医学研究的亮点,通过免疫学、生物信息学、微生物学等技术手段对脑肠之间的双向调节作用探索发展迅速。中医病症结合模型概念的提出为中西医学疾病相关联提供了一座桥梁,然而,中医病症结合动物模型仍是新兴事物亟待深入探索。

ing numbers in the open field tests on days 21 and 34 were significantly decreased in the model group (23.28 ± 4.13 vs 38.35 ± 6.65 , 9.89 ± 3.31 vs 19.34 ± 2.56 ; 27.19 ± 3.72 vs 38.87 ± 4.89 , 10.58 ± 2.47 vs 20.68 ± 3.54 ; $P < 0.01$); however, compared to the model group, both crossing and rearing numbers on day 34 were significantly increased in the EA and Western medicine groups (34.78 ± 6.54 vs 27.19 ± 3.72 , 33.24 ± 4.54 vs 27.19 ± 3.72 ; 17.78 ± 2.09 vs 10.58 ± 2.47 , 16.32 ± 3.01 vs 10.58 ± 2.47 ; $P < 0.01$). Compared to the model group, the gastric ulcer indexes in the EA and Western medicine groups were significantly decreased (2.14 ± 0.75 vs 4.75 ± 0.46 ; 2.10 ± 0.32 vs 4.75 ± 0.46 ; $P < 0.01$). Following modeling, SS expression levels in the gastric antrum and hypothalamus were significantly decreased in the model group compared with the normal group (0.09887 ± 0.0073 vs 0.16675 ± 0.0046 ; 0.09500 ± 0.0063 vs 0.14462 ± 0.0050 ; $P < 0.05$), but they were increased in the EA and Western medicine groups compared with the model group (0.12562 ± 0.0031 vs 0.09887 ± 0.0073 , 0.12538 ± 0.0043 vs 0.09887 ± 0.0073 ; 0.11312 ± 0.0054 vs 0.09500 ± 0.0063 , 0.11900 ± 0.0056 vs 0.09500 ± 0.0063 ; $P < 0.05$). Hippocampal BDNF mRNA expression was significantly lower in the model group than in the normal group (0.2775 ± 0.00712 vs 0.6899 ± 0.03245 ; $P < 0.01$), but was significantly higher in the EA (0.6547 ± 0.01907 vs 0.2775 ± 0.00712 ; $P < 0.01$) and Western medicine groups (0.4162 ± 0.0088 vs 0.2775 ± 0.00712 ; $P < 0.05$) than in the model group. Compared with the Western medicine group, hippocampal BDNF mRNA expression was significantly higher in the EA group (0.6547 ± 0.01907 vs 0.4162 ± 0.0088 ; $P < 0.01$).

CONCLUSION: EA at Ganshu and Liangqiu can exert a therapeutic effect against depression associated gastric ulcer in rats possibly via mechanisms related to modulating hippocampal and gastric SS and hippocampal BDNF expression.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Electroacupuncture; Depression; Gastric ulcer; Somatostatin; BDNF

Ren L, Deng X, Li J, Sun JD, Fu SK. Effect of electroacupuncture at Ganshu and Liangqiu on expression of hippocampal and gastric somatostatin and hippocampal BDNF mRNA in rats with depression

associated gastric ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3727-3735 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3727.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3727>

摘要

目的: 研究电针肝俞穴、梁丘穴对抑郁型胃溃疡大鼠模型生长抑素(somatostatin, SS)及海马脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的影响, 探讨电针肝俞穴、梁丘穴对抑郁型胃溃疡的治疗机制。

方法: 所有大鼠旷场试验后选择合格大鼠60只, 按照随机数字表法分为4组: 空白组($n = 15$)、模型组($n = 15$)、西药组($n = 15$)、电针组($n = 15$)。除正常组外, 剩下的3组建立慢性不可预见性刺激抑郁症合并醋酸烧灼胃溃疡大鼠模型。电针组采用电针肝俞穴、梁丘穴, 西药组采用奥美拉唑灌胃 $4.2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。肝俞穴位直刺6 mm, 梁丘穴直刺4-5 mm, 电针治疗仪给予疏密波型, 疏波4 Hz, 密波20 Hz, 强度以局部皮肤肌肉轻微颤动为度, 留针20 min, 1次/d, 连续6 d, 中间休息1 d, 2 wk为1个疗程, 共13 d。观察大鼠一般情况变化、旷场试验结果、溃疡指数结果, 运用免疫组织化学法检测下丘脑、胃窦黏膜组织中SS的表达, RT-PCR法检测海马组织中BDNF的表达。

结果: 造模后和治疗后模型组旷场试验水平和垂直运动均较空白组明显降低(23.28 ± 4.13 vs 38.35 ± 6.65 , 9.89 ± 3.31 vs 19.34 ± 2.56 ; 27.19 ± 3.72 vs 38.87 ± 4.89 , 10.58 ± 2.47 vs 20.68 ± 3.54 ; 均 $P < 0.01$), 而治疗后电针组和西药组水平和垂直运动较模型组显著增高(34.78 ± 6.54 vs 27.19 ± 3.72 , 33.24 ± 4.54 vs 27.19 ± 3.72 ; 17.78 ± 2.09 vs 10.58 ± 2.47 , 16.32 ± 3.01 vs 10.58 ± 2.47 ; 均 $P < 0.01$)。电针组和西药组溃疡指数比模型组有显著降低(2.14 ± 0.75 vs 4.75 ± 0.46 ; 2.10 ± 0.32 vs 4.75 ± 0.46 ; 均 $P < 0.01$)。模型组胃黏膜和下丘脑中SS表达较空白组降低(0.09887 ± 0.0073 vs 0.16675 ± 0.0046 ; 0.09500 ± 0.0063 vs 0.14462 ± 0.0050 ; 均 $P < 0.05$), 电针组和西药组SS表达较模型组均增高(0.12562 ± 0.0031 vs 0.09887 ± 0.0073 , 0.12538 ± 0.0043 vs 0.09887 ± 0.0073 ; 0.11312 ± 0.0054 vs 0.09500 ± 0.0063 , 0.11900 ± 0.0056 vs 0.09500 ± 0.0063 ; 均 $P < 0.05$)。模型组海马BDNF mRNA含量较空白组显著降低(0.2775 ± 0.00712 vs 0.6899 ± 0.03245 ; $P < 0.01$), 电针组海马BDNF mRNA含量比模型组显著增高(0.6547 ± 0.01907 vs

0.2775±0.00712; $P<0.01$), 西药组与模型组比较含量增高(0.4162±0.0088 vs 0.2775±0.00712; $P<0.05$). 以上指标电针组与西药组比较除BDNF mRNA差异有统计学意义(0.6547±0.01907 vs 0.4162±0.0088; $P<0.01$) 外余者均无统计学意义($P>0.05$).

结论: 电针肝俞穴、梁丘穴可以通过调节脑肠肽SS及海马BDNF的表达水平, 对抑郁型胃溃疡起到治疗作用.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 电针; 抑郁症; 胃溃疡; 生长抑素; 脑源性神经营养因子

核心提示: 临床中某些胃肠疾患存在反复发作、久治不愈等特点, 困扰着医生和患者, 身心医学的发展为我们临床治疗提供了新的方向, 而中医学在这方面的发展已有数千年之久, 发掘治疗优势, 摒弃治疗弊端, 提供临床治疗捷径是我们一直在做的努力.

任路, 邓雪, 李静, 孙剑端, 傅沈康. 电针肝俞穴、梁丘穴对抑郁型胃溃疡大鼠SS及海马BDNF mRNA的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3727-3735 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3727.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3727>

0 引言

祖国医学认为中焦脾胃为后天之本是气血生化之源, 乃全身气机升降之枢纽, 然脾胃之气全赖肝木之条达; 肝在志为怒, 怒而不发则木郁, 木郁则气不条达, 令脾气不升, 胃气不降, 肝木又横犯脾胃, 造成肝郁胃痛. 脾胃运化失常, 日久气血两虚亦成“胃脘痛”. 现代身心医学发展史已有60余年历史^[1], 认为消化性溃疡的发生主要与神经内分泌^[2]和社会心理因素^[3]有关, 以脑肠互动的形式得到广泛关注^[4].

针灸治疗肝郁型胃脘痛是一种有效疗法, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)在2002年既向各国推荐用于临床. 《内经》“偶刺者, 以手直心若背, 直痛所, 一刺前, 一刺后, 以治心痹(《内经》时代心痹包含胃脘痛在内).”一般先刺腰背俞穴以通阳气, 对于脏腑疼痛性疾患, 具有显著而迅速的止痛效果^[5]. 梁丘为足阳明胃经郄穴, 阳经郄穴多治痛, 为治疗脏腑急性疼痛的临床效穴^[6].

现代医学模式由生物医学模式向社会-心理-

生物医学模式转变, 心理与躯体疾病的联系性越来越密切, 这与传统医学理论所主张的情志与脏腑发病理论颇为一致^[7]. 本次实验建立抑郁症合并胃溃疡大鼠模型, 以电针肝俞、梁丘观察脑肠肽生长抑素(somatostatin, SS)以及海马脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的表达, 探讨电针对肝郁胃痛证治疗的作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 选用SPF级♂SD大鼠, 2 mo月龄, 体重140-200 g, 由辽宁中医药大学实验动物中心提供, 动物合格证号: SCXK2010-0001. 实验过程中对动物的处置符合《关于善待实验动物的指导性意见》的规定^[8]. 10%水合氯醛(青岛宇龙海藻有限公司); 冰醋酸(国药集团化学试剂有限公司); DAB显色试剂盒(北京博奥森生物科技有限公司); SP、SS免疫组织化学试剂盒(北京博奥森生物科技有限公司); RT-PCR试剂盒(北京全氏金生物科技有限公司); 动物组织RNA提取试剂(TRIZOL)(北京全氏金生物科技有限公司); BDNF扩增引物(北京三博远志生物科技有限公司); DL2000 DNA marker(北京全氏金生物科技有限公司). 自制旷场试验箱(自制: 80 cm×80 cm×40 cm, 并将旷场等分为25小格); EG1150型石蜡包埋机(德国徕卡公司); LEICA RM2235型切片机(德国徕卡公司); BX60显微镜(日本, OLYMPUS公司生产); SPOT-II数码成相软件(美国, DIAGNOSTIC instrument.inc); MetaMorph图像分析软件(美国, Universal Imaging Corporation); 酶标仪(Gnht 52010); PCR仪、电泳仪(北京六一仪器设备厂); 6805D电针治疗仪(广东汕头市医用设备厂); 0.25 mm×25 mm不锈钢针灸针(华佗牌苏州医疗器械); 奥美拉唑肠溶胶囊(修正药业国药, 准字H20033484, 20 mg×14粒).

1.2 方法

1.2.1 分组及处理: 首先采用Open-field法^[9]作为学评分, 选择得分相近的60只大鼠, 适应性喂养7 d后, 随机分为正常组、模型组、西药组及电针组, 每组15只, 除空白组外均进行抑郁症及胃溃疡造模.

1.2.2 模型制备: 抑郁症大鼠模型制备采用Willner^[10]传统慢性不可预见性刺激造模改良, 除空白组外所有大鼠进行模型制备, 造模21 d, 刺激包括: 断水24 h; 断食24 h; 夹尾5 min; 摇晃: 1

相关报道
早于2003年凌江红等指出肝主疏泄, 具有调理气机, 调畅情志, 通利气血的作用, 还认为肝气郁结, 津血不能正常为五脏六腑及脑所用, 以致脑失所充、脾失所养, 局部和中枢神经系统的脑肠肽改变终导致消化功能紊乱. 针刺治疗的研究发现, 针刺治疗不仅对胃肠疾患治疗作用还可以改善情绪状态.

创新盘点

本研究建立较为贴合临床的抑郁胃痛动物模型,通过电针肝俞穴、梁丘穴治疗,观察脑及胃内抑郁、胃痛相关指标,分析了电针在相关部位的作用机制。设计西药组与电针组的组间比较,探讨由西药单一治疗胃溃疡与针刺治疗的效果,对比结果提示针刺的整体治疗效果在本次实验中体现突出。

次/s, 5 min; 昼夜颠倒; 电击足底, 电压50 mV, 每5 s刺激1次, 间歇5 s, 共刺激10次; 束缚2 h(使大鼠头部在行为限制筒的开口端, 不影响其呼吸为宜)。每天随机选择1种刺激, 每种刺激平均使用3次, 2 d之中同一刺激不在相同个体上重复执行, 共21 d。胃溃疡模型的制备^[11]: 抑郁症造模第10 d进行胃溃疡模型的制备, 实验前大鼠禁食24 h, 不禁水, 称体质量, 用10%水合氯醛, 0.35 mL/100 g剂量麻醉, 胸腹部剃毛、消毒、打开腹腔(手术切口长约2 cm), 暴露出胃, 在胃窦近胃体处浆膜层下注射0.01 mL 90%的冰醋酸, 注射后, 胃壁表面立即形成一个圆形或椭圆形隆起, 然后隆起变平出现一个圆形或椭圆形的乳白色不透明区, 直径为4-5 mm, 用缝线将大网膜固定于注射区, 以防穿孔, 逐层缝合切口, 涂上一层稀释的火棉胶, 保护伤口。胃溃疡造模成功后继续进行慢性不可预见性刺激, 刺激满21 d为止。

1.2.3 治疗: 治疗期给予以下处置: 模型组: 给予抓取固定刺激, 共13 d。电针组: 每日行电针治疗, 穴位定位参照《实验针灸学》^[12], 针刺双侧“肝俞”(位于大鼠背部, 约第九胸椎棘突下两旁肋间, 直刺6 mm), 双侧“梁丘”(双侧后肢膝关节外上约5 mm, 直刺4-5 mm); 电针治疗仪给予刺激, 疏密波型, 疏波4 Hz, 密波20 Hz, 强度以局部皮肤肌肉轻微颤动为度, 留针20 min, 1次/d, 连续6 d, 中间休息1 d, 2 wk为1个疗程, 共13 d。西药组: 给予奥美拉唑水悬液灌胃4.2 mg/(kg·d)(成人剂量的6.3倍^[13], 成人体质量以60 kg为标准, 成人剂量按40 mg/d), 共13 d。

1.2.4 指标检测: 实验结束时, 除去实验过程中大鼠死亡情况, 空白组、模型组、西药组及电针组各剩余10、10、10、9只鼠。对剩余鼠进行检测: (1)一般情况及旷场试验: 实验过程中观察记录大鼠一般情况, 包括饮食饮水、活动度、精神状态、毛色等。对所有实验大鼠在实验进行的第1天(实验前)、第21天(造模后)、第34天(治疗后)进行旷场试验。旷场试验^[6]: 自制旷场试验箱, 底面80 cm×80 cm, 高40 cm的黑色胶合板制造的旷场试验箱, 用白线将底面划分成25个16 cm×16 cm的小正方形。实验时选在安静的房间, 将大鼠放在中央格子中, 同时用摄像机记录大鼠运动行为。3 min/只, 记录水平运动(以动物四爪全部穿越的格数为准)与垂直运动(包括动物直立和两爪攀壁)得分。每只大鼠测

定后都清理旷场试验箱, 谨防影响下只大鼠测定; (2)取材及检测: 所有动物实验结束后禁食12 h, 行断颈处死, 充分暴露腹腔, 取出整胃, 沿胃大弯剪开, 将胃平铺滤纸上, 内膜向上, 显露溃疡面, 采用GUTH计算方法计算胃黏膜损伤指数: 损伤≤1 mm(包括斑点糜烂)计为1分; 1 mm<损伤≤2 mm计为2分; 2 mm<损伤≤3 mm计为3分; 3 mm<损伤≤4 mm计为4分; 损伤≥4 mm计为5分。溃疡抑制百分率=(模型组溃疡指数-电针组溃疡指数)/模型组溃疡指数×100%。行断颈处死, 充分暴露腹腔, 取出整胃, 切下大鼠头颅, 冰上开颅, 剥取下丘脑组织; 取胃溃疡组织胃窦黏膜, 固定后制备石蜡切片, 用SP三步法, 按照试剂盒说明书进行操作, 检测下丘脑及胃窦黏膜组织SS。应用图像分析系统测量光密度, 光镜下10倍×40倍, 进行拍照。切下大鼠头颅, 冰上开颅, 剥取大脑海马组织, 放入EP管中, -80℃冰箱中冻存, 加入裂解液, 使用匀浆机将组织彻底研磨, 氯仿抽提, 12000 r/min离心并提取上层水相, 去蛋白并离心等, 重新溶解RNA; 鉴定RNA提取纯度; 根据试剂盒说明书运用RT-PCR检测, 引物序列BDNF上游: 5'-GGGGTTAGGAGAAGTCAAGC-3', 下游: 5'-CAGTGGGACTCCAGAAGACA-3'; β-actin上游: 5'-ATCATGTTTGAGACCTTCAACA-3', 下游: 5'-CATCTCTTGCTCGAAGTCCA-3'。扩增片段长度BDNF 288 bp, β-actin 318 bp。分别提取空白组、模型组、电针组以及西药组处理的大鼠海马的总mRNA, 反转录成cDNA后, 使用BDNF特异性的引物以大鼠海马总cDNA为模板通过PCR的方法扩增BDNF的cDNA, 通过琼脂糖凝胶电泳的方法检测不同处理对海马BDNF mRNA表达水平的影响。利用凝胶成像系统成像, 相关软件进行图像分析, 分别以电泳条带的吸光度值之比来表示BDNF mRNA的相对表达量。

统计学处理 所有实验数据采用SPSS16.0软件进行分析。计量资料以mean±SD表示, 采用单因素方差分析和LSD检验方法。检验水准采取α=0.05。P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 针刺对大鼠一般情况的影响 造模结束后, 除空白组外大鼠普遍食欲下降、活动度减少、嗜睡倦卧、被毛泛泽蓬松、便质大多稀溏、表情淡漠、反应迟缓, 溃疡术后数天内曾有黑便。

表 1 各组大鼠3 min水平穿格数 (mean ± SD)

分组	n	实验第1天	实验第21天	实验第34天
空白组	10	40.78 ± 6.97	38.35 ± 6.65	38.87 ± 4.89
模型组	10	38.98 ± 8.46	23.28 ± 4.13 ^b	27.19 ± 3.72 ^b
西药组	9	39.27 ± 7.21	23.89 ± 5.12 ^b	33.24 ± 4.54 ^d
电针组	10	38.76 ± 6.87	25.13 ± 4.09 ^b	34.78 ± 6.54 ^d

^b*P*<0.01 vs 空白组; ^d*P*<0.01 vs 模型组.

表 2 各组大鼠3 min垂直穿格数 (mean ± SD)

分组	n	实验第1天	实验第21天	实验第34天
空白组	10	18.32 ± 2.12	19.34 ± 2.56	20.68 ± 3.54
模型组	10	20.38 ± 3.87	9.89 ± 3.31 ^b	10.58 ± 2.47 ^b
西药组	9	20.10 ± 2.78	10.56 ± 3.45 ^b	16.32 ± 3.01 ^d
电针组	10	19.96 ± 3.53	9.85 ± 2.43 ^b	17.78 ± 2.09 ^d

^b*P*<0.01 vs 空白组; ^d*P*<0.01 vs 模型组.

表 3 各组溃疡指数测定结果比较 (mean ± SD)

分组	n	治疗后溃疡指数	溃疡抑制率(%)
空白组	10	-	-
模型组	10	4.75 ± 0.46 ^b	-
西药组	9	2.10 ± 0.32 ^d	55.79
电针组	10	2.14 ± 0.75 ^d	54.95

^b*P*<0.01 vs 空白组; ^d*P*<0.01 vs 模型组.

治疗后, 电针组西药组上述一般情况明显改善; 模型组一般情况有所好转, 但观察仍差于空白组、西药组和电针组.

2.2 大鼠旷场试验水平垂直活动比较 造模前各组水平活动和垂直活动与空白组比较均没有统计学意义(*P*>0.05); 造模后模型组、电针组、西药组与空白组比较有显著统计学意义(*P*<0.01), 证明抑郁模型造模成功. 治疗后电针与西药大鼠水平和垂直穿格数都有所增加, 电针组、西药组与模型组比, 有显著统计学意义(*P*<0.01)(表1, 2).

2.3 治疗后溃疡指数、溃疡抑制率测定 溃疡指数比较中, 经过电针与西药的治疗, 电针组与西药组的溃疡指数相比模型组有显著降低(*P*<0.01). 电针组、西药组溃疡抑制率分别为54.95%及55.79%(表3).

2.4 大鼠胃黏膜及下丘脑组织中SS免疫组织化

学方法检测 治疗后大鼠胃黏膜及下丘脑组织中SS含量升高, 电针组、西药组与模型组比, 有统计学意义(*P*<0.05)(表4). 大鼠胃窦黏膜组织、下丘脑组织SS免疫组织化学图示: 图中呈棕黄色染色区代表SS表达, 面积越大颜色越深代表SS表达量越多. 空白组胃黏膜中SS免疫阳性细胞, 着色于胞浆, 分布数量最多. 电针组和西药组SS表达量显著高于模型组(图1, 2).

2.5 治疗后大鼠海马BDNF mRNA RT-PCR检测情况 治疗后大鼠大海马的BDNF mRNA运用RT-PCR检测, 利用条带的亮度来表示mRNA的含量, 亮度越强则含量越高, 说明mRNA表达的越多. 反之, 则说明mRNA表达的越少. 观察分析BDNF mRNA的表达由强到弱依次是: 空白组>电针组>西药组>模型组(表5, 图3). BDNF mRNA积分光密度值检测结果显示, 电针组、西药组的积分光密度比模型组显著升高(*P*<0.01), 而且电针组大鼠海马BDNF mRNA的表达量较西药组也显著升高(*P*<0.01).

3 讨论

利用慢性不可预见性刺激制造抑郁症模型, 其在表面效度、结构效度^[14]、预测效度上均有优势, 造模过程中动物表现出的蔗糖溶液(含热量)的消耗量下降, 造模结束后3 wk仍然维持降低水平, 表现出持续特异性快感缺乏状态, 模型的持续性足以维持治疗的时限性^[15]. 考虑到临床相似

应用要点
身心医学在国内的发展相对缓慢, 临床治疗过程中对心理、情绪的重视程度体现较为薄弱; 中医学一直强调天人合一的整体观念, 是先进的治疗理念. 本研究提示医学工作者在临床实践中不仅要注重对病的治疗, 还应注意对人的调治.

同行评价

本文内容新颖, 中医理论作为指导, 结合已知溃疡病发病机制, 达到中西医结合的目的, 具有先进性. 实验设计较为合理、严谨, 正文条理清晰, 能够比较准确地反映电针肝俞穴、梁丘穴对抑郁型胃溃疡的治疗效果及机制.

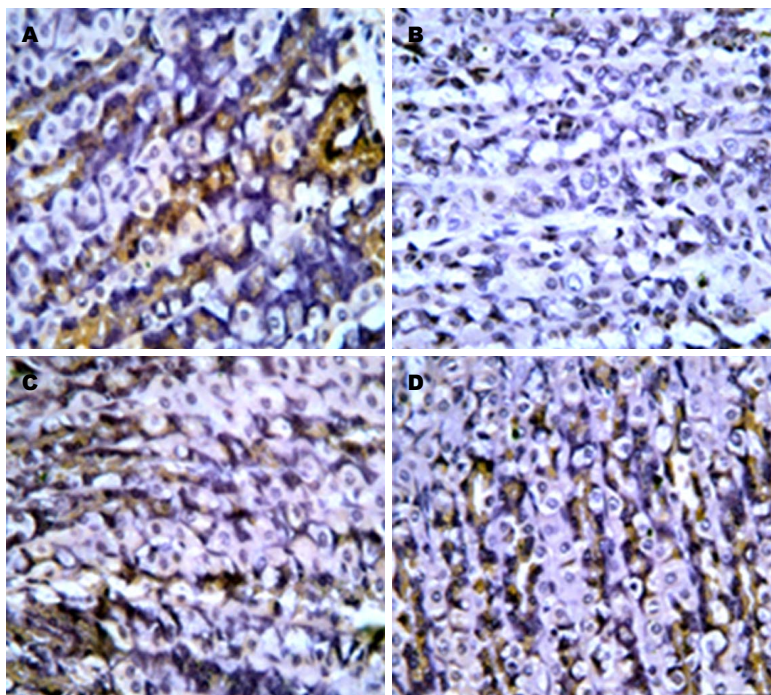


图 1 胃黏膜生长抑素免疫组织化学染色结果($\times 400$). A: 空白组; B: 模型组; C: 西药组; D: 电针组.

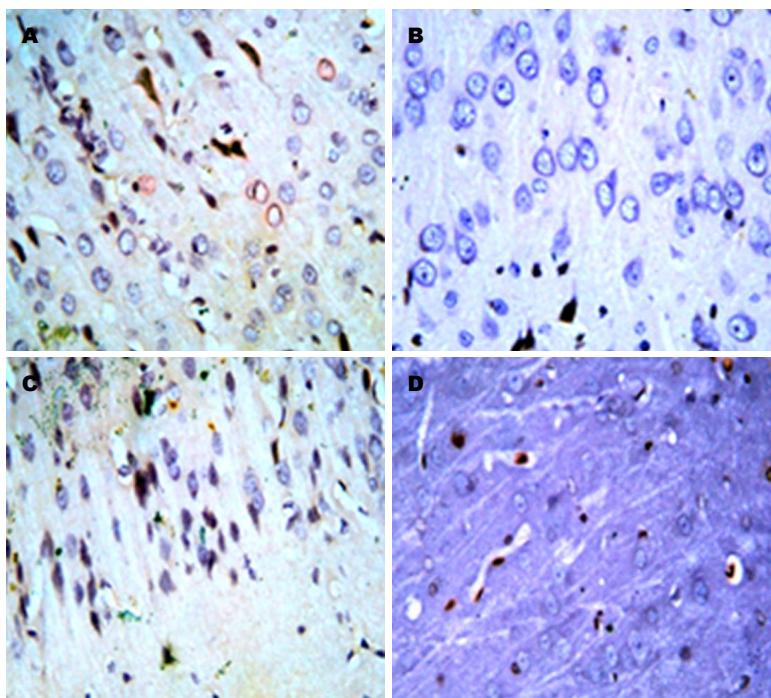


图 2 下丘脑生长抑素免疫组织化学染色结果($\times 400$). A: 空白组; B: 模型组; C: 西药组; D: 电针组.

性, 胃溃疡的外观、组织形态学、复发和愈合等机制最接近人体的类型, 选用醋酸烧灼法制造胃溃疡模型^[16,17].

膀胱经的循行包括“上额, 交巅, 从巅入脑络”, 本经主治神志病. 背俞穴的疗效历来为针灸各家所青睐, 早在上世纪七八十年代, 医学界

通过尸解研究膀胱经第一侧线的循行及腧穴时就有过背俞穴是联系十二经脉枢纽的论断^[18].

《素问·脉要精微论》“头者, 精明之府; 头倾视深, 精神将夺矣.” 脑为五脏六腑精气, 神明汇聚之处. 《灵枢·本神》“随神往来者谓之魂” 肝为五神之魂, 随神往来并对脑神产生影响. 肝

表 4 大鼠生长抑素的免疫组织化学方法平均光密度值 (mean \pm SD)

分组	<i>n</i>	胃黏膜生长抑素	下丘脑生长抑素
空白组	10	0.16675 \pm 0.0046	0.14462 \pm 0.0050
模型组	10	0.09887 \pm 0.0073 ^a	0.09500 \pm 0.0063 ^a
西药组	9	0.12538 \pm 0.0043 ^c	0.11900 \pm 0.0056 ^c
电针组	10	0.12562 \pm 0.0031 ^c	0.11312 \pm 0.0054 ^c

^a*P*<0.05 vs 空白组; ^c*P*<0.05 vs 模型组。表 5 各组大鼠海马组织中BDNF mRNA积分光密度值比较 (mean \pm SD)

分组	<i>n</i>	BDNF积分光密度
空白组	10	0.6899 \pm 0.03245
模型组	10	0.2775 \pm 0.00712 ^b
西药组	9	0.4162 \pm 0.0088 ^d
电针组	10	0.6547 \pm 0.01907 ^{df}

^b*P*<0.01 vs 空白组; ^d*P*<0.01 vs 模型组; ^f*P*<0.01 vs 西药组。

BDNF: 海马脑源性神经营养因子。

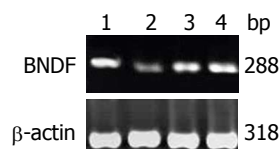


图 3 各组大鼠海马组织中BDNF mRNA积分光密度值。1: 空白组; 2: 模型组; 3: 西药组; 4: 电针组。BDNF: 海马脑源性神经营养因子。

俞行气除郁, 具通调脾土, 健脾生肌之意。梁丘穴是胃经郄穴, 是胃经气血深聚之处, 具有通调胃腑气机、和胃通络止痛的作用。脾胃相表里, 共奏强健后天之本功效, 从根本上缓解因气机不畅日久引起的气血不荣脏腑内伤, 气血不通脏腑痛症。在“治病必求与本”的传统医学治疗思想指导下, 治则为疏肝解郁, 和胃生肌。电针治疗有量化的标准, 根据疾病可以选择不同的波型。疏密波是疏波和密波自动交替出现的一种波型, 能克服单一波型容易产生适应的缺点, 同时选择合适的电流大小, 使电针的刺激强度控制在感觉阈与痛阈之间以达到最佳治疗效果。由于大鼠对疼痛感觉不能表达, 所以刺激应以局部轻微肌肉颤动为度。从旷场试验结果可以看出, 造模结束后, 模型组、电针组和西药组大鼠水平和垂直活动较空白组明显减少 ($P<0.01$), 说明大鼠在新异环境中自主行为、探究行为与紧张度有所改变, 符合肝郁胃溃疡模型行为学的改变; 经过电针治疗后, 大鼠水平和垂直活动较模型组增加, 同西药组差异不大, 说明电针可以改善肝郁胃溃疡大鼠的行为状态。电针肝俞穴、梁丘穴后, 电针组溃疡抑制率为54.95%, 同西药组抑制率55.79%差异不大; 电针组胃黏膜溃疡指数较模型组减小 ($P<0.01$), 电针治疗后溃疡面愈合情况良好, 其和胃生肌作用得到体现。

中医肝主疏泄理论与西医学脑肠互动理论有着相似之处^[7,19], 注意整体观念和交互影响。各

种情志刺激可引起脑肠肽含量和功能变化, 他们通过中枢和局部作用改变胃肠道的血流动力学等而改变胃肠道的功能^[20,21]。Vandenberghe等^[22]认为, 肝郁胃溃疡患者可激活颞上回、脑岛、杏仁核、眶额皮质、小脑等与内脏痛有关的感觉中枢, 且其激活程度较健康人更高, 提示内脏高敏感与大脑皮层内脏痛觉在胃溃疡患者身上表现为正相关。

SS是一种抑制型脑肠肽, 广泛存在于中枢和外周神经系统, 在中枢神经中以下丘脑正中隆起的浓度为最高, 在胃肠道黏膜中以胃窦和胃体最高。相关研究表明, SS在抑郁症的发病中有神经肽和神经激素的双重作用^[23,24], SS在胃溃疡发生和愈合过程中的作用研究结果并不一致^[25,26], 本次实验中电针治疗后SS表达量有所升高是对胃黏膜保护机制的一种体现。通过对胃肠运动与消化系激素分泌的抑制作用及对血流的影响对胃黏膜起到保护作用^[27,28]。本实验发现, 电针肝俞穴、梁丘穴对SS在下丘脑及胃黏膜的表达有增高趋势, 这可能是电针腧穴达到疏肝解郁治疗脏腑痛证通过脑肠肽表现出来的一种形式。

情志因素在不同的健康状态中既可以作为影响因素, 也可以作为病理产物加以表现^[29]。消化系统容易受到内外环境刺激及情绪的影响, 是身心相关最敏感的器官, 有研究报道称消化性溃疡和功能性胃肠疾病的发生与抑郁情绪密切相关^[30,31]。消化性溃疡患者在临床上表现出具有较强的抑郁和/或焦虑的负面情感因素, 其心理异常率为76.1%, 比正常人群明显要高^[32]。这种高发率的抑郁症状尤其表现在综合医院门诊及住院患者身上^[33,34]。

动物实验证明抑郁症大鼠海马形态发生相关变化及BDNF低表达^[35]。海马整合筛选大脑信

息并最终输出,是大脑的整合中心,其对记忆及情绪的影响都有深入研究^[36]。近年提出的“抑郁症海马神经再生障碍假说”研究发现,抗抑郁药物作用过程中,BDNF发挥了重要作用,神经营养因子的研究开辟了抑郁症发病机制的又一途径。本次实验中,西药组的设立为电针膻穴的调整整体机能以及疏肝解郁、和胃生肌的疗效起到了说明作用。结果显示,西药奥美拉唑治疗胃溃疡对于抑郁情绪有良性调整作用,比如旷场试验结果显示大鼠的探求欲望有所恢复,但是BDNF的检测结果显示,仅针对胃溃疡的西药治疗对海马BDNF mRNA表达量的影响不如电针治疗效果明显。至此说明:(1)短期内针对胃溃疡的西药治疗能够在一定程度上良性调节抑郁情绪;(2)电针肝俞穴、梁丘穴对于抑郁型胃溃疡的治疗具有先进性,是中医“治病求本”理念的具体表现。

以上实验结果表明电针肝俞穴、梁丘穴可以调节脑肠肽SS及海马BDNF的表达水平,对肝郁胃痛起到良性调整作用,进一步推测抑郁情绪与胃溃疡在发病和治疗方面有交互性影响,抑郁情绪不仅作为发病因素而且也是病理产物存在于胃溃疡的整个病程中。

志谢:感谢辽宁中医药大学省部共建中医脏相理论及应用教育部重点实验室提供的相关支持。

4 参考文献

- 胡佩诚. 医学心理学. 第1版. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 92-94
- 林科名, 丁世兰, 王强松, 崔元璐. 左金丸总生物碱对束缚水浸应激性胃溃疡模型大鼠神经体液调节的影响. 中国药理学通报 2013; 29: 401-405
- 王志敏, 王震. 胃溃疡与心理社会因素相关性的分析研究. 现代预防医学 2009; 36: 2898-2899
- 张卫卫, 李岩. 精神、心理因素与功能性胃肠病. 世界华人消化杂志 2002; 10: 1324-1328
- 陈以国. 论穴位的针灸先后顺序与临床实践. 灸临床杂志 1994; 10: 1-3
- 侯捷. 针刺梁丘、足三里治疗急性胃脘痛32例. 中国中医急症 2009; 18: 292-293
- 凌江红. 肝主疏泄与脑肠肽的相关性. 中国中西医结合消化杂志 2003; 11: 233-234
- 中华人民共和国科学技术部. 关于善待实验动物的指导性意见. 2006
- Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 1981; 5: 247-251 [PMID: 7196554 DOI: 10.1016/0149-7634(81)90005-1]
- Willner P, Towell A, Sampson D, Sophokleous S, Muscat R. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restora-

tion by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 93: 358-364 [PMID: 3124165 DOI: 10.1007/BF00187257]

- 王英. 冰乙酸性大鼠胃溃疡模型制作方法比较. 实用诊断与治疗杂志 2007; 21: 505-506
- 李忠仁. 实验针灸学. 北京: 中国中医中药出版社, 2003: 317
- 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 1535
- 马妮, 陈林庆, 简兴遥, 陆立伟, 周鹏. 慢性应激抑郁大鼠模型的复制与评价. 甘肃中医学院学报 2010; 27: 7-10
- 许晶, 李晓秋. 慢性应激抑郁模型的建立及其评价. 中国行为医学科学 2003; 12: 14-17
- 才丽平, 蒋宁, 曲怡, 林庶茹, 韩荣春, 王浩, 郑洪新. 胃粘膜表面局部授予乙酸制备大鼠胃溃疡模型的方法. 解剖科学进展 2011; 17: 8-11, 15
- 孙凤蓬, 宋于刚, 朱新生, 汤事能, 杜江, 邱庆林, 梁巧明, 赵彤. 冰乙酸性大鼠胃溃疡模型制作及溃疡自愈过程中胃窦的组织学观察. 第一军医大学学报 2001; 21: 578-581
- 吴新贵, 何源浩. 背俞穴的主治作用及其机制. 中国临床康复 2006; 10: 170-182
- 陈业强, 凌江红. 从脑肠肽进行肝郁证与功能性消化不良病证结合研究的思路. 中医杂志 2006; 47: 784-785
- 查秋云, 李峰, 苏昆海, 范利斌, 朱宁, 于辉, 梁云. 武警新兵心理应激因素与功能性消化不良及脑肠肽水平变化. 武警医学院学报 2008; 17: 590-593
- 范群铭, 李兆申, 徐正梅, 黄文, 程传苗. 军演应激状态对官兵部分生理生化指标的影响. 解放军医学杂志 2007; 32: 191-192
- Vandenberghe J, Dupont P, Van Oudenhove L, Bormans G, Demyttenaere K, Fischler B, Geeraerts B, Janssens J, Tack J. Regional cerebral blood flow during gastric balloon distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2007; 132: 1684-1693 [PMID: 17484866 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.037]
- 秦丽娜, 史榕符, 图娅. 电针对慢性应激抑郁模型大鼠脑肠肽类激素的影响. 安徽中医学院学报 2007; 26: 25-26
- Faron-Górecka A, Kuśmider M, Solich J, Kolasa M, Szafran K, Zurawek D, Pabian P, Dziedzicka-Wasylewska M. Involvement of prolactin and somatostatin in depression and the mechanism of action of antidepressant drugs. *Pharmacol Rep* 2013; 65: 1640-1646 [PMID: 24553012 DOI: 10.1016/S1734-1140(13)71525-1]
- 尹崇高, 李洪利, 杨晓. 胃泌素、生长抑素在胃溃疡发病中的作用. 实用全科医学 2008; 6: 563-564
- 易受乡, 阳仁达, 严洁, 常小荣, 林亚平. 针刺对胃黏膜损伤家兔表皮生长因子、生长抑素及生长抑素受体基因表达的影响. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1721-1723
- 赵序云. 生长抑素在保守治疗消化性溃疡穿孔的研究. 中外医疗 2013; 32: 103-104
- Ancha H, Ojeas H, Tedesco D, Ward A, Harty RF. Somatostatin-induced gastric protection against ethanol: involvement of nitric oxide and effects on gastric mucosal blood flow. *Regul Pept* 2003; 110: 107-113 [PMID: 12527143 DOI: 10.1016/S0167-0115(02)00214-8]
- 孙琪. 情志致病内涵解析. 上海中医药杂志 2008; 42: 57-59

- 30 苏锐, 郭艳荣, 赵妍芳. 心理因素对功能性胃肠病患者生活质量的影响. 中国全科医学 2009; 12: 1404-1405
- 31 杨玉芹, 江新华. 不同职业消化性溃疡住院患者抑郁基线状况调查及分级干预策略. 中国老年保健医学 2008; 6: 9-10
- 32 张翼林. 心理因素、幽门螺杆菌与消化性溃疡的关系. 现代医药卫生杂志 2003; 19: 1237-1238
- 33 韩四新, 张健. 内科疾病患者抑郁状态分析. 内蒙古预防医学 1999; 24: 28-29
- 34 叶瑞繁, 耿庆山, 区丽明, 陈剑, 张美兰, 董春玲, 朱春燕. 综合医院门诊病人焦虑、抑郁与躯体症状的关联研究. 中国临床心理学杂志 2009; 17: 462-464
- 35 王涵, 李娜, 文威, 姜蓉, 周岐新. 慢性应激致大鼠抑郁行为涉及海马形态变化和BDNF表达降低. 基础医学与临床 2011; 31: 565-569
- 36 隋毓秀, 张志塘, 郭怡菁, 孙奕. Notch1信号系统与抑郁模型大鼠海马神经重塑障碍. 中华神经科杂志 2011; 44: 163-168

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6 448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围. 其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

