

隔药饼灸对功能性消化不良肝郁脾虚模型大鼠海马盐皮质激素受体、糖皮质激素受体、5-羟色胺1A受体表达的影响

王凌燕, 刘未艾, 吴清明, 肖靛宜, 周魁明, 张素兰, 付磊

王凌燕, 肖靛宜, 周魁明, 张素兰, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410007

刘未艾, 吴清明, 付磊, 湖南中医药大学第二附属医院针灸脑病科 湖南省长沙市 410005

王凌燕, 在读硕士, 主要从事针灸临床与治病机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81303049

湖南省中医药科研计划课题基金资助项目, Nos. 2013117, 2015133

国家自然科学基金资助项目, No. 81173326

湖南省高校创新平台开放基金资助项目, No. 12K087

高等学校博士学科点专项科研基金资助项目,

No. 20124323110001

作者贡献分布: 此课题由刘未艾与付磊设计; 动物模型制作和指标检测分析由王凌燕、肖靛宜、周魁明及张素兰完成; 论文写作由王凌燕、刘未艾及吴清明完成。

通讯作者: 刘未艾, 副教授, 410005, 湖南省长沙市蔡锷北路233号, 湖南中医药大学第二附属医院针灸脑病科。

lwaj@hotmail.com

电话: 0731-84917801

收稿日期: 2015-04-15 修回日期: 2015-05-15

接受日期: 2015-06-01 在线出版日期: 2015-07-08

Changsha 410007, Hu'nan Province, China

Wei-Ai Liu, Qing-Ming Wu, Lei Fu, Department of Acupuncture-Encephalopathy, the Second Affiliated Hospital of Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410005, Hu'nan Province, China

Supported by: the Youth Program of National Natural Science Foundation of China, No. 81303049; TCM Science and Research Planning Project of Hunan Province, Nos. 2013117 and 2015133; National Natural Science Foundation of China, No. 81173326; Hunan Provincial Colleges and Universities Innovation Platform Open Fund, No. 12K087; Higher School Specialized Research Fund for the Doctoral Program, No. 20124323110001

Correspondence to: Wei-Ai Liu, Associate Professor, Department of Acupuncture-Encephalopathy, the Second Affiliated Hospital of Hu'nan University of Chinese Medicine, 233 Caie North Road, Changsha 410005, Hu'nan Province, China. lwaj@hotmail.com

Received: 2015-04-15 Revised: 2015-05-15

Accepted: 2015-06-01 Published online: 2015-07-08

■背景资料

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床消化内科常见的疾病,该病发病机制主要认为与胃肠动力异常、胃酸分泌过高、内脏高敏感性、精神心理因素、幽门螺杆菌感染等相关,其中精神、心理因素的影响逐渐受到重视。研究表明,FD是针灸的优势病种且广泛运用于临床。

Abstract

AIM: To observe the effect of cake-separated moxibustion on the expression of mineralocorticoid receptor (MR), glucocorticoid receptor (GR) and 5-hydroxytryptamine receptor 1A (5-HTR1A) in the hippocampus of rats with functional dyspepsia (FD), and to explore the possible mechanism underlying the therapeutic effect of cake-separated moxibustion on FD.

METHODS: Fifty SD rats were randomly divided into five groups: a blank group (A), a model group (B), a cake-separated moxibustion group (C), a Xiaoyaosan group (D) and a domperidone group (E), with 10 rats in each group. Except group A, the other four groups received chronic restraint stress + excessive

■同行评议者

王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

Effect of cake-separated moxibustion on expression of mineralocorticoid receptor, glucocorticoid receptor and 5-hydroxytryptamine receptor 1A in the hippocampus of functional dyspepsia rats with liver-stagnation and spleen-deficiency syndrome

Ling-Yan Wang, Wei-Ai Liu, Qing-Ming Wu, Liang-Yi Xiao, Kui-Ming Zhou, Su-Lan Zhang, Lei Fu

Ling-Yan Wang, Liang-Yi Xiao, Kui-Ming Zhou, Su-Lan Zhang, Hu'nan University of Chinese Medicine,

■ 研究前沿

近年来研究发现精神、心理因素在本病中起着不可忽视的作用。目前对灸法治疗FD的研究不少,而从边缘系统-下丘脑-垂体-肾上腺轴(limbic system-hypothalamic-pituitary-adrenal axis, LHPA/HPA轴)方面入手研究本病的较少,本文主要以LHPA轴为切入点研究隔药饼灸对FD肝郁脾虚模型大鼠海马相关激素及神经递质表达的影响,探讨其可能的作用机制,为临床合理应用隔药饼灸法治疗本病提供重要的参考依据。

fatigue + irregular food for 3 wk. After molding, group C received herbal cake-separated moxibustion for 2 wk, and groups D and E were given Xiaoyaosan and domperidone by gavage for the same duration, respectively. At the end of the experiment, gastric emptying was observed and the expression of MR, GR and 5-HTR1A in the hippocampus was measured by real-time fluorescence quantitative PCR (RT-PCT).

RESULTS: The rate of gastric emptying in model rats was significantly lower than that of group A ($P < 0.01$), while the rates of gastric emptying in the three treatment groups were significantly higher than that in group B ($P < 0.01$ for all), although there were no significant differences among the three treatment groups ($P > 0.05$). The expression of MR in the hippocampus in group B was statistically alike to that in group A ($P > 0.05$), while the expression of GR and 5-HTR1A was significantly lower than that in group A ($P < 0.05$ for both). Compared with group B, the expression of MR in the hippocampus in groups C, D and E was statistically similar ($P > 0.05$), but the expression of GR and 5-HTR1A was significantly higher ($P < 0.05$ for all). There were no significant differences in the expression of GR or 5-HTR1A among the three treatment groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Cake-separated moxibustion can regulate the expression of GR and 5-HTR1A in the hippocampus to accommodate the function of the limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis to increase the gastric emptying rate of FD rats, and to improve the gastrointestinal motility as Xiaoyaosan and domperidone. This might be one of the mechanisms underlying the therapeutic effect of cake-separated moxibustion on FD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cake-separated moxibustion; Functional dyspepsia; Liver-stagnation and spleen-deficiency; Mineralocorticoid receptor; Glucocorticoid receptor; 5-hydroxytryptamine receptor 1A

Wang LY, Liu WA, Wu QM, Xiao LY, Zhou KM, Zhang SL, Fu L. Effect of cake-separated moxibustion on expression of mineralocorticoid receptor, glucocorticoid receptor and 5-hydroxytryptamine receptor 1A in the hippocampus of functional dyspepsia rats with liver-stagnation and spleen-deficiency syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(19): 3129-3135 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3129.asp> DOI:

<http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i19.3129>

摘要

目的: 观察隔药饼灸对功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)肝郁脾虚模型大鼠海马盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)、糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)、5-羟色胺1A受体(5-hydroxytryptamine receptor 1A, 5-HTR1A)表达的影响。

方法: 将50只SD大鼠按随机数字表法随机分为空白组、模型组、隔药饼灸组、逍遥散组、多潘立酮组5组,每组10只,空白组正常喂养,其余4组采用复合病因造模法(慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失节+夹尾+摇晃)造模,连续3 wk;再按被试因素予以隔药饼灸和逍遥散、多潘立酮灌胃,共治2 wk。实验结束后采用营养性半固体糊灌胃法测定大鼠胃排空率,用实时荧光定量PCR(real-time fluorescence quantitative PCR, RT-PCR)法检测大鼠海马MR、GR、5-HTR1A的表达。

结果: (1)模型组大鼠胃排空率较空白组明显下降($P < 0.01$),治疗后各治疗组大鼠胃排空率较模型组上升(均 $P < 0.01$),但3组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);(2)与空白组比较,模型组大鼠MR表达差异无统计意义($P > 0.05$);而GR及5-HTR1A的表达下降且差异均有统计意义(均 $P < 0.05$);与模型组比较,隔药饼灸组、逍遥散组、多潘立酮组大鼠海马MR的表达亦无统计意义($P > 0.05$),而GR及5-HTR1A的表达上调且差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),但3组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 隔药饼灸同逍遥散及多潘立酮一样能调节海马GR、5-HTR1A的表达,从而调节边缘系统-下丘脑-垂体-肾上腺轴(limbic system-hypothalamic-pituitary-adrenal axis, LHPA/HPA轴),提高大鼠胃排空率,改善胃肠动力,最终起到治疗本病的作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 隔药饼灸; 功能性消化不良; 肝郁脾虚; 盐皮质激素受体; 糖皮质激素受体; 5-羟色胺1A受体

核心提示: 调节海马相关激素及神经递质的表

达,进而调节边缘系统-下丘脑-垂体-肾上腺轴(limbic system-hypothalamic-pituitary-adrenal axis)功能,可能是隔药饼灸治疗功能性消化不良(functional dyspepsia)的重要途径。

王凌燕,刘未艾,吴清明,肖靓宜,周魁明,张素兰,付磊.隔药饼灸对功能性消化不良肝郁脾虚模型大鼠海马盐皮质激素受体、糖皮质激素受体、5-羟色胺1A受体表达的影响.世界华人消化杂志 2015; 23(19): 3129-3135 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3129.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i19.3129>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见的非器质性消化系统疾病,主要包括上腹痛、上腹灼热感、餐后饱胀和早饱等症状。流行病学调查发现本病在成人、儿童中的发病率均很高,FD已逐渐成为困扰人们工作和生活的疾患。目前认为FD的病因及病机主要与胃肠动力异常、胃酸分泌过高、内脏高敏性、精神应激因素、幽门螺杆菌感染等相关^[1]。近年来研究发现精神、心理因素在本病的发生、发展及转归中起着重要作用。研究^[2]发现FD患者有不同程度的心理障碍,其中以焦虑、抑郁多见;而焦虑、抑郁等刺激可使支配胃肠运动的兴奋性肠神经(如胆碱能神经)兴奋效能减弱出现胃肠动力障碍。边缘系统-下丘脑-垂体-肾上腺轴(limbic system-hypothalamic-pituitary-adrenal axis, LHPA/HPA轴)作为神经内分泌免疫网络的枢纽,能维持人体内环境的稳定、对外界环境的刺激作出生理心理反应及适应环境的刺激,是应激的调控中枢,而海马是应激的高位负反馈中枢。我们课题组在前期的研究中发现隔药饼灸能改善肝郁脾虚模型大鼠胃肠动力,表明隔药饼灸对功能性胃肠病有很好的治疗效果^[3-5],因此,本课题在前期研究的基础上,以LHPA轴为切入点,采用隔药饼灸,以FD肝郁脾虚模型大鼠为受试对象,以逍遥散及多潘立酮为对照方法,观察隔药饼灸对海马盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)、糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)、5-羟色胺1A受体(5-hydroxytryptamine receptor 1A, 5-HTR1A)表达的影响,从而探讨隔药饼灸治疗FD肝郁脾虚证可能的作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 健康SD大鼠60只,雌雄各半,体质量180-220 g,月龄3-4 mo,由湖南藏斯莱克景达实验动物有限公司提供(动物合格证号:SCXK<湘>2013-0004;动物级别:SPF级);饲料由湖南中医药大学动物实验中心提供(实验室合格证号:SYXK2013-0005);饲养温度20℃-25℃,相对湿度50%-70%。逆转录试剂盒(Fermentas),引物(南京金斯瑞),琼脂糖(西班牙),TRIzol(Invitrogen),SYBGREEN PCR Mix Mix(ABI),DEPC、EDTA、Tris及E.B.(Sigma),Taq酶、DL2000 DNA Marker及dNTP(Genstar),TS-92摇床(其林贝尔);TGL-18R台式冷冻离心机(Eppendorf);PIKO REAL 96荧光定量RCP仪(Thermo);SPL0960荧光PCR板(Thermo);HH-S2恒温水箱(河南金博);QL-901旋涡混合器(其林贝尔);164-5050电泳仪(Bio-rad);DYCP-31DN水平琼脂糖电泳槽(北京六一);BCD-245F普通冰箱(荣事达);DW-HL388-80℃冰箱(中科美菱);MC-EP186电磁炉(美的);E-201-C精密pH计(雷磁);FA-N电子天平(民桥);DY89-1电动玻璃匀浆器(新芝)。逍遥散中药饮片:购自湖南省中医院中药房;多潘立酮(10 mg/片,西安杨森制药有限公司,批号120117119);太极灸(出口型);逍遥散水煎剂^[6];自制简易艾灸底座。

1.2 方法

1.2.1 动物分组和处理:60只SD大鼠编号后按随机数字表随机分为空白组10只和模型组50只,造模结束后,取造模成功的大鼠40只再按随机数字表法随机分为4组:模型组、隔药饼灸组、逍遥散组及多潘立酮组,每组10只。造模后再按被试因素分组处理:空白组正常饲养;模型组捆绑束缚30 min并灌服生理盐水,灌胃容积为1 mL/100 g(下同);隔药饼灸组行隔药饼灸30 min并灌服生理盐水;逍遥散组捆绑30 min并灌服逍遥散,多潘立酮组捆绑30 min并灌服多潘立酮,共治疗2 wk。

1.2.2 造模:参照岳利峰等^[7]方法造模,采用慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失节的方法,在此基础上加夹尾30 min、摇晃5 min,实验前所有动物行预游泳,剔除游泳时间<10 min、>20 min的大鼠。造模大鼠每天上午08:00于束缚盒中限制3 h,同时夹尾30 min、摇晃5 min;

■ 相关报道

近年来研究发现精神、心理因素在FD的发生、发展及转归中起着重要作用,并与胃肠动力障碍相关。研究表明慢性应激状态下大鼠海马糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)、5-羟色胺1A受体(5-hydroxytryptamine receptor 1A, 5-HTR1A)表达下降,进而引发消化不良的症状,而通过调节海马GR、5-HTR1A的表达可改善大鼠胃肠动力状况,这与本试验所得结果一致。

■ 创新盘点

LHPA轴是神经内分泌系统的重要组成部分,参与控制应激反应,并调节许多身体活动如消化、免疫系统、心情和情绪等。在前期研究已证实隔药饼灸能改善胃肠动力障碍的基础上,本文以LHPA轴为切入点,探讨其治疗效果是否是通过LHPA轴来进行良性平衡调节而实现的,从而探讨隔药饼灸治疗FD肝郁脾虚证可能的作用机制。

14:00于盛有温水(22℃±1℃)的大塑料桶中游泳10 min。隔日喂食,隔日禁食,隔日足量给食,连续3 wk。

1.2.3 药物制备:逍遥散水煎剂制备^[6]。按柴胡:当归:白芍:白术:茯苓:甘草:薄荷:煨姜以2:2:2:2:2:1:1:1比例配方。先用蒸馏水将饮片(薄荷除外)浸泡1 h,然后武火煎至沸腾,再以文火煎煮2 h,薄荷于起锅前10 min放入,药汁以四层纱布过滤;药渣再加入蒸馏水以文火煎煮1 h后过滤取药汁。两次药汁合并,将药汁浓缩至含生药2 g/mL,置4℃冰箱保存备用。多潘立酮溶液的制备:根据体表面积-剂量换算法,按照200 g大鼠与70 kg成人人体表面积比,将成人30 mg/d的用量换算为大鼠的等效剂量: $D_2 = D_1 \times R_2 / R_1$ (其中 $D_1 = 30$ mg, R_1 为70 kg成人人体表面积换算比值, R_2 为200 g大鼠体表面积换算比值)。将多潘立酮片研末,溶解于蒸馏水中,浓度为0.3 mg/mL。因此,大鼠的每天给药剂量为0.3 mg/100 g,灌胃容积为1 mL/100 g。营养性半固体糊的制定^[8]:将奶粉8 g,羧甲基纤维素钠5 g,糖4 g,淀粉4 g,活性炭3 g,蒸馏水约150 mL,搅拌均匀,制成黑色半固体糊状物,于冰箱中冷藏,使用时将其恢复室温。

1.2.4 施灸:穴位: I组:双侧肝俞、脾俞、胃俞共6穴; II组:双侧期门、章门及中脘共5穴。取穴定位参照李忠仁^[9]主编《实验针灸学》及华兴邦等^[10]的大鼠穴位图谱。艾柱为韩国出口型太极灸艾柱。隔药饼药物选用逍遥散方剂,将柴胡、白术、白芍、陈皮、防风、茯苓等各等份碾成粉末,过200目筛,加入促透剂用醋调成糊状,用自制的艾灸底座模具捏压成厚约2 mm,直径1.0 cm±0.2 cm的药饼。隔药饼灸方法:大鼠固定于鼠板上,取穴定位后剪毛,用细绳将已经做好药饼的底座固定在穴位上,然后将直径为0.5 cm±0.2 cm的艾炷放在自制带铁针的药饼上,点燃施灸,待艾炷燃完且余热散尽后,再换另一壮,每穴连续灸4-5壮(约30 min),1次/d, I组、II组穴位隔日交替施灸,连续治疗2 wk。

1.2.5 标本采集、处理: (1)胃排空率:实验结束后,禁食不禁水24 h,每只大鼠按1 mL/100 g灌胃容积灌服营养性半固体糊,30 min后予以20%乌拉坦0.4 mL/100 g腹腔内注射麻醉,打开腹腔,分离肠胃,结扎胃贲门、幽门,取胃; (2)

海马取材及处理:大鼠麻醉后,迅速断头,在超净台内冰上取脑,剥离出海马,放入1.5 mL灭菌的离心管中,埋入干冰粉末中迅速冷冻,-70℃冰箱保存待检。

1.2.6 观察指标及检测: (1)胃排空率测定^[8]:取出的胃用滤纸吸干后称全质量 M_1 ,然后沿胃大弯剪开胃体,用生理盐水洗去胃内容物,擦干,称净质量 M_2 。以胃全质量和胃净质量之差为胃内残留物质量。胃排空率(%) = $[1 - (M_1 - M_2) / \text{营养性半固体糊的质量}] \times 100\%$; (2)海马MR、GR及5-HTR1A的表达:采用RT-PCR法检测(检测单位:长沙维尔生物有限公司):用TRIzol液提取组织总RNA,电泳后以组织总mRNA为模板,逆转录cDNA,所得cDNA于-20℃冻存。用SYBR法进行QRT-PCR反应:β-actin为内参照,MR扩增片断大小为183 bp,上游引物:CGCAGCTCACCTCCATTACG,下游引物:CCTTGGCCCACTTCACGAC。GR扩增片断大小为147 bp,上游引物:AAATGGGCAAAGGC GATAC;下游引物:GGAGCAAAGCAGAGCA GGT。5-HTR1A扩增片断大小为101 bp,上游引物:TGAACGGACAGCCAGGTAGTGG,下游引物:CTCGTCGTCACCCTGCCTCA。β-actin扩增片断大小为107 bp,上游引物:CATCCTGCGTCTGGACCTGG,下游引物:TAATGTCACGCACGATTTC。反应条件:预变性95℃,10 min;变性95℃,10 s,然后退火/延伸,59℃,50 s,共40个循环。循环结束后通过仪器读取每个样品的Ct值,采集熔解曲线,分析统计数据。

统计学处理 采用SPSS17.0软件处理。计量资料均用mean±SD表示,满足正态性检验及方差齐性检验用单因素方差分析(ANOVA),组间比较用LSD检验;方差不齐组间比较用DUNNETT3检验。不符合正态性和方差齐性采用秩和检验。以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠胃排空率 与空白组相比,模型大鼠胃排空率下降(63.97%±5.05% vs 48.90%±6.52%)(P<0.01);与模型组比较,隔药饼灸组、逍遥散组及多潘立酮组大鼠胃排空率上升(48.90%±6.52% vs 71.04%±8.97%, 69.37%±9.07%, 75.58%±3.75%)(P<0.01), 3

表 1 各组大鼠海马MR、GR、5-HTR1A表达的比较 (mean ± SD, n = 10)

分组	MR	GR	5-HTR1A
空白组	1.1112 ± 0.2055	1.2284 ± 0.3332	1.2004 ± 0.2874
模型组	1.3834 ± 0.3541	0.8406 ± 0.3477 ^a	0.8839 ± 0.2987 ^a
隔药饼灸组	1.3731 ± 0.5862	1.2094 ± 0.3051 ^c	1.1867 ± 0.2333 ^c
逍遥散组	1.5045 ± 0.6186	1.2129 ± 0.4447 ^c	1.1800 ± 0.3568 ^c
多潘立酮组	1.5794 ± 0.4059	1.1864 ± 0.2805 ^c	1.1886 ± 0.3378 ^c

^a*P* < 0.05 vs 空白组; ^c*P* < 0.05 vs 模型组. MR: 盐皮质激素受体; GR: 糖皮质激素受体; 5-HTR1A: 5-羟色胺1A受体.

应用要点

通过实验观察分析,隔药饼灸同逍遥散及多潘立酮一样能调节海马GR、5-HTR1A的表达,进而调节LHPA轴,提高大鼠胃排空率,改善胃肠动力,最终起到治疗本病的作用,为临床应用隔药饼灸治疗FD肝郁脾虚证提供了理论和实验依据.

组间比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05). 说明模型大鼠胃排空缓慢、胃肠动力障碍,3种治疗方法均能促进胃排空,改善胃肠动力且疗效相当.

2.2 各组大鼠海马MR、GR、5-HTR1A表达 如表1所示:与空白组相比,模型大鼠中的MR表达差异无统计意义(*P* > 0.05);而GR及5-HTR1A的表达均下降(均*P* < 0.05).与模型组比较,隔药饼灸组、逍遥散组及多潘立酮组海马组织中MR的表达亦无统计意义(*P* > 0.05);而GR及5-HTR1A的表达均上调且明显高于模型组(*P* < 0.05),但3组间比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05).说明慢性应激后的大鼠海马组织中GR、5-HTR1A表达受抑制,而MR表达并未受影响;3种治疗方法均能上调海马组织中GR、5-HTR1A的表达且疗效相当.

3 讨论

LHPA轴是神经内分泌系统的重要部分,参与控制应激反应,并调节许多身体活动如消化、免疫系统、心情和情绪、性行为及能量贮存和消耗,糖皮质激素(glucocorticoid, GC)在LHPA轴及应激反应中发挥着主导作用^[11].海马是应激反应的高位负反馈调节中枢,海马内含丰富的MR和GR,海马的负反馈调节是受MR、GR双重受体系统调控从而抑制LHPA轴^[12].MR是高亲和力、低容量的GC受体系统,GR为低亲和力、高容量的GC受体系统,MR主要参与基础水平的LHPA轴负反馈调节,而GR参与高GC水平的负反馈调节^[13,14].因此,精神心理等应激作用于机体,LHPA轴激活发挥其功能使肾上腺分泌皮质酮(主要是GC)作用于外周靶器官从而维持机体的稳态,同时

还可通过调节中枢神经系统的GR以控制对应激的反应强度及时间^[15].研究^[6]表明慢性应激模型大鼠海马组织中GR表达下降,急性高度应激或长期慢性应激会使机体长期处于一个极高的GC水平,过量的GC不断刺激GR,导致GR受损,损伤海马及其神经元,从而不能有效抑制LHPA轴功能亢进,LHPA轴失去海马抑制活动更加兴奋,分泌更多GC,进一步损伤海马.而海马的损伤会导致以海马为重要组成部分的情感调节中枢功能失常,从而引发抑郁症等相关精神疾病^[16],两者互为因果,形成恶性循环.

5-HT是一种重要的神经递质,其中5-HT1A集中表达于海马和其他边缘系统,这些脑区的5-HT1A功能可能与抑郁症、焦虑症和精神分裂症等的病理机制有关.5-HT1A与其受体结合,具有保护海马、有利于海马功能正常发挥的作用,强烈持久的应激使海马内的5-HT被耗竭,从而使机体不能很好的适应应激,从而导致应激相关的精神障碍的产生.研究^[17]表明急慢性应激后,GC增高,相关脑区5-HT1A受体结合及5-HTR1A mRNA的表达降低,可能会对大脑结构和功能造成损害.而5-HTR1A激动剂表现出很好的抗抑郁、抗焦虑的作用,5-HT1A受体激动剂能显著降低重复限制性应激所致5-HT功能低下引发的损害,且能上调海马GR mRNA的表达^[18].因此,5-HT系统可能是经5-HT1A调节LHPA轴负反馈功能的.当5-HT功能过度低下,从而使LHPA轴亢进,GC升高造成大脑的损伤,从而导致抑郁的发生;同样,当LHPA轴功能不足,也会导致5-HT的功能低下,如此互为因果.

FD是多种因素综合产生的复杂的功能

■名词解释

FD:是指具有由胃和十二指肠功能紊乱引起的症状,经检查排除引起这些症状的器质性疾病的一组临床综合征,主要症状包括上腹痛、上腹灼热感、餐后饱胀和早饱之一或多种,可同时存在上腹胀、嗝气、食欲不振、恶心、呕吐等;

隔药饼灸:属于灸法中的间接灸,即在选定的穴位上贴敷药饼,再将艾炷置于药物之上,通过艾灸的热力作用,将药物的有效成分透过皮肤渗入腧穴,由艾灸燃烧时的物理因子和药饼的药化因子与腧穴的特殊作用、经络的特殊途径相结合,而产生的一种“综合效应”来防治疾病,从而达到疏通经络、调和气血、调理脏腑功能。

性疾病,研究发现心理社会因素在本病的发生、发展及转归中发挥着重要作用.心理应激可作用于机体自主神经系统使得胃酸分泌异常、胃肠功能紊乱从而引起消化不良的症状^[19].因此心理应激与胃肠功能密切相关.中医将本病归属于“痞满”、“胃脘痛”、“积滞”等范畴,认为本病病位在胃,主要涉及肝、脾二脏,其中肝郁脾虚为其症结所在.清代叶天士在《临证指南医案》中言“肝为起病之源、胃为传病之所”.肝主疏泄,调畅气机;胃主受纳,脾主运化,吸收水谷精微,顺降于肠,其间有赖于肝的疏泄调达,三者功能失调可致气机壅滞,升降失职,出现水谷不腐、水谷不运之“痞满”、“积滞”证.《医方考》言:“泻责之脾,痛责之肝,肝责之实,脾责之虚,脾虚肝实,故令痛泻”.肝主疏泄,调畅情志;情志久郁而伤肝,木失条达,疏泄无权,气机阻滞,不通则痛;土虚木乘,肝气横逆犯胃,胃失和降而出现脘腹胀满、疼痛、嗝气等症状.因此,肝郁脾虚其实质为不良情绪刺激影响了肝疏泄条畅及脾升胃降的动态平衡,导致功能性胃肠病的产生.即:精神、心理因素(肝郁)影响相关激素、神经递质等的表达从而引起胃肠功能障碍,进而引发消化不良(脾虚).

本实验中,我们用RT-PCR方法检测隔药饼灸对FD肝郁脾虚模型大鼠海马MR、GR、5-HTR1A表达的影响,从LHPA轴探讨隔药饼灸治疗FD的作用机制,结果显示:慢性应激FD大鼠胃排空率明显下降,海马GR、5-HTR1A的表达下调与现有研究^[3,18,20]结果一致.经治疗后,胃排空率上升及GR、5-HTR1A的表达上调,其症状得到改善.因此,隔药饼灸与逍遥散、多潘立酮一样能调节海马GR、5-HTR1A等物质的表达,从而发挥其负反馈功能调节LHPA轴,进而提高FD大鼠胃排空率,改善胃肠动力,最终起到防治FD的效果.其中海马MR的表达并未变化,这与Ergang等^[20]研究发现应激可导致GR表达下降而MR表达变化不明显的结果一致.MR主要调节基础GC水平时LHPA轴的负反馈功能,而GR主要调节高GC水平的LHPA轴的负反馈功能.因此,MR的表达无变化究其原因可能主要与MR的功能相关.本实验结果显示:隔药饼灸能调节海马GR、5-HTR1A的表达,最终改善FD大鼠胃肠

动力,从而起到治疗FD的作用,可能是通过艾灸的温热效应+穴位效应+药物效应三者有机结合,从而达到通经活络、调和气血及阴阳,使脏腑功能恢复正常,最终共奏疏肝健脾和胃之功,这可能是隔药饼灸治疗FD的作用机制之一.这为临床上应用隔药饼灸治疗FD提供一定的理论和实验依据,但通过调节LHPA轴后如何作用于迷走神经及胃肠神经,最终改善胃肠动力,调节脏腑功能,还有待于进一步的实验研究.同时,本实验仅为动物实验,更广泛、多中心、大样本的临床研究还有待进一步开展,只有这样才能使其真正应用于临床、服务于临床.

4 参考文献

- Miwa H, Watari J, Fukui H, Oshima T, Tomita T, Sakurai J, Kondo T, Matsumoto T. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 53-60 [PMID: 21443711 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06633.x]
- 孙燕, 侯晓华. 心理应激与胃肠道动力紊乱的研究. *中国实用内科杂志* 2006; 26: 725-726
- 刘未艾, 何亚敏, 刘密, 刘金芝, 常小荣, 章海凤. 隔药饼灸对肝郁脾虚型功能性胃肠病大鼠胃排空、小肠推进功能影响等效性随机平行对照研究. *实用中医内科杂志* 2013; 27: 79-82
- 刘未艾, 郁保生, 常小荣, 刘密, 章海凤, 岳增辉. 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠胃肠激素及胃肠动力的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1002-1007
- 何亚敏, 刘未艾, 刘密, 刘金芝, 常小荣, 章海凤. 隔药饼灸对肝郁脾虚型功能性胃肠病大鼠尿D-木糖排泄率、VIP的影响. *福建中医药* 2012; 43: 1-3
- 敖海清, 孙琪, 富文俊, 王文竹, 徐志伟. 逍遥散对慢性应激状态下大鼠海马神经细胞内糖皮质激素受体表达的影响. *中医药学报* 2010; 38: 58-62
- 岳利峰, 丁杰, 陈家旭, 岳广欣, 梁媛, 霍素坤, 李晶晶. 肝郁脾虚证大鼠模型的建立与评价. *北京中医药大学学报* 2008; 31: 394-399
- 邢建峰, 封卫毅, 侯家玉. 小鼠胃排空及小肠推进实验方法的探讨. *北京中医药大学学报* 2003; 26: 50-52
- 李忠仁. 实验针灸学. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 314-319
- 华兴邦, 李辞蓉, 周浩良, 宋大鲁, 胡元亮. 大白鼠穴位图谱的研制. *实验动物与动物实验* 1991; 31: 1-3
- Gądek-Michalska A, Spyra J, Rachwalska P, Tadeusz J, Bugajski J. Influence of chronic stress on brain corticosteroid receptors and HPA axis activity. *Pharmacol Rep* 2013; 65: 1163-1175 [PMID: 24399712 DOI: 10.1016/s1734-1140(13)71474-9]
- Fuchs E, Flügge G. Chronic social stress: effects on limbic brain structures. *Physiol Behav* 2003; 79: 417-427 [PMID: 12954436 DOI: 10.1016/s0031-9384(03)00161-6]
- Conway-Campbell BL, McKenna MA, Wiles CC, Atkinson HC, de Kloet ER, Lightman SL. Proteasome-dependent down-regulation of activated

- nuclear hippocampal glucocorticoid receptors determines dynamic responses to corticosterone. *Endocrinology* 2007; 148: 5470-5477 [PMID: 17690167 DOI: 10.1210/en.2007-0585]
- 14 Conway-Campbell BL, Sarabdjitsingh RA, McKenna MA, Pooley JR, Kershaw YM, Meijer OC, De Kloet ER, Lightman SL. Glucocorticoid ultradian rhythmicity directs cyclical gene pulsing of the clock gene period 1 in rat hippocampus. *J Neuroendocrinol* 2010; 22: 1093-1100 [PMID: 20649850 DOI: 10.1111/j.1365-2826.2010.02051.x]
- 15 Levy BH, Tasker JG. Synaptic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its modulation by glucocorticoids and stress. *Front Cell Neurosci* 2012; 6: 24 [PMID: 22593735 DOI: 10.3389/fncel.2012.00024]
- 16 刘金梅, 史芳, 吕永宁. 抗抑郁药作用靶标下丘脑-垂体-肾上腺轴的研究进展. *医药导报* 2013; 32: 56-59
- 17 汗佐拉·吾甫尔, 艾斯木提拉·奴拉合买提, 吐尔逊阿依·卡米力, 阿不都热衣木·肉孜, 阿衣木姑·阿布拉, 阿不都热依木·玉苏甫, 哈木拉提·吾甫尔. 异常黑胆质成熟剂对抑郁症和异常黑胆质证模型大鼠海马BDNF及5-HT1A mRNA表达的影响. *新疆医科大学学报* 2012; 35: 881-887
- 18 Zhou J, Cao X, Mar AC, Ding YQ, Wang X, Li Q, Li L. Activation of postsynaptic 5-HT1A receptors improve stress adaptation. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; 231: 2067-2075 [PMID: 24258351 DOI: 10.1007/s00213-013-3350-z]
- 19 周建松, 李凌江, 曹霞, 张向晖, 李卫晖, 李则宣. 5-羟色胺及其突触后1A受体对慢性应激大鼠情绪和认知的影响. *中南大学学报医学版* 2008; 33: 305-311
- 20 Ergang P, Kuželová A, Soták M, Klusoňová P, Makal J, Pácha J. Distinct effect of stress on 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and corticosteroid receptors in dorsal and ventral hippocampus. *Physiol Res* 2014; 63: 255-261 [PMID: 24397806]

同行评价

课题设计合理, 方法详细, 结果可信, 语言流畅, 对临床有一定指导作用。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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》2013-2014 年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm> (郭鹏)