

◆方药研究◆

# 大黄素对功能性消化不良大鼠相关指标影响的实验研究

郝宗艳<sup>1</sup>, 李欣<sup>2</sup>, 李玲<sup>2</sup>

1. 潍坊高新区人民医院, 山东 潍坊 261000; 2. 海阳市中医院, 山东 海阳 265100

[摘要] 目的: 观察大黄素对功能性消化不良(FD)大鼠的促胃肠动力作用及对胃肠激素的影响。方法: 雄性8周龄SD大鼠32只, 随机分为正常组、模型组、大黄素组、西药组, 每组8只。除正常组外, 其他各组采用适度夹尾刺激法对大鼠进行造模。模型组及正常组大鼠灌胃蒸馏水, 大黄素组和西药组分别给予大黄素、多潘立酮灌胃。7天后测量各组大鼠小肠碳末推进率, 测定血清胃动素(MTL)和前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)水平。结果: 与正常组比较, 模型组、大黄素组、西药组大鼠体质量和MTL水平显著较低; 模型组大鼠胃残留率显著升高, 碳末推进率显著降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 大黄素组大鼠MTL和PGE<sub>2</sub>水平显著升高, 胃残留率显著降低, 碳末推进率显著升高; 西药组胃残留率显著降低, 碳末推进率显著升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与西药组比较, 大黄素组大鼠MTL和PGE<sub>2</sub>水平升高的更明显, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论: 大黄素具有一定促胃肠动力作用, 可能与提高胃动素有关, 同时因其可提高PGE<sub>2</sub>水平, 具有潜在的胃黏膜保护作用。

[关键词] 功能性消化不良(FD); 大黄素; 胃肠动力; 胃动素(MTL); 前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>); 动物实验; 大鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415(2017)05-0001-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.05.001

## Experimental Study of Effect of Emodin on Correlated Indexes of FD Rats

HAO Zongyan, LI Xin, LI Ling

Abstract: Objective: To observe the effect of emodin on gastrointestinal motility of functional dyspepsia(FD) rats and its effect on gastrointestinal hormone. Methods: Selected 32 eight-month-old healthy male rats, and divided them into the normal group, model group, emodin group, western medicine group with 8 cases in each randomly. Except for the normal group, the other groups were given proper tail stimulation method to establish models. The model group and the normal group were given distilled water by gavage, the emodin group and the western medicine group were given emodin and domperidone by gavage respectively. Detected the carbon powder propulsion of small intestinal, and levels of serum motilin(MTL) and prostaglandin E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>) of all groups seven days later. Results: Comparing with those of the normal group, body weight and MTL levels of the model group, the emodin group and the western medicine group were much lower. In the model group, as compared with those in the normal group, gastric residual rate was increased significantly and carbon powder propulsion was decreased significantly( $P < 0.05$ ). Comparing with those of the model group, MTL and PGE<sub>2</sub> levels of the emodin group were increased significantly, gastric residual rate was decreased significantly and carbon powder propulsion was increased significantly( $P < 0.05$ ). In the western medicine group, gastric residual rate was decreased significantly and carbon powder propulsion was increased significantly( $P < 0.05$ ). Compared with that of the western medicine group, increase of MTL and PGE<sub>2</sub> level of the emodin group was more significant( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Conclusion: Emodin has the function of gastrointestinal motility which may be related to the increase of motilin, and it has potential protective effect on gastric mucosa for it can increase the levels of PGE<sub>2</sub>.

Keywords: Functional dyspepsia(FD); Emodin; Gastrointestinal motility; Motilin(MTL); Prostaglandin E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>); Animal experiment; Rats

[收稿日期] 2016-10-03

[作者简介] 郝宗艳(1984-), 女, 主治中医师, 研究方向: 中医药防治内科疾病。

[通讯作者] 李欣, E-mail: 285202407@qq.com。

功能性消化不良(Functional Dyspepsia, FD)是一种常见的消化系统疾病之一,伴有食欲不振、胀气、恶心呕吐、嗝气等症状,具有发病率高、症状多样、客观检查无器质性病变的特点<sup>[1]</sup>。目前西药主要以促进胃肠动力药物为主,短期疗效可以,但是长期疗效不理想,同时部分人群服用后可出现腹泻、腹痛、口干、倦怠等症状,因此临床上亟待寻找一种疗效显著、副作用较小的药物。本研究正是基于此认识,以中医学为基础,通过现代药物提纯方法,发现大黄素在此方面显示出与西药等同的临床疗效,现将研究结果报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物及分组 SPF级雄性8周龄SD大鼠32只,由浙江中医药大学动物实验中心购于上海西普尔-必凯实验动物有限公司,生产许可证号:SCXK(沪)2014-0016。实验动物观察为开放式,照明、噪音、温度、换气等条件控制在规定范围内,每天定时清洁动物房。采用随机数字表法将32只大鼠随机分为正常组、模型组、大黄素组、西药组,每组8只。采用架式笼饲养,每笼4只,每组2笼,每天自食足量颗粒饲料。

1.2 实验试剂 营养性半糊剂:取16g淀粉,溶于250mL蒸馏水中,再分别加入16g奶粉、8g糖,每次均搅拌均匀后再加入另一种,在100℃温箱中放置3min,搅拌均匀后形成糊状流质,晾凉后加入碳素墨水1滴,搅拌均匀后备用。ELISA试剂盒:ELISA Kit for Rat Motilin(MTL), ELISA Kit for Rat Prostaglandin E2(PG-E2)(Uscn Life Science Inc)。大黄素网络购自上海源叶生物科技有限公司, CAS号为:518-82-1。多潘立酮片购自浙江省中医院,生产企业为浙江昂利康制药有限公司,批准文号为国药准字H20093779。

1.3 实验仪器 高速冷冻离心机(Sigma);酶标仪(TECAN公司DNA Expert型);LX-20型全自动生化分析仪(美国Beckman-coulter公司生产)。

1.4 动物模型制备 按照参考文献[2],采用夹尾法建立FD大鼠模型:将4只同笼大鼠,用长海绵钳夹大鼠尾巴远端1/3处,以不破皮为度,令其暴怒,寻衅与其他大鼠厮打,以激怒全笼大鼠,每次刺激30min,在半小时内连续不断的刺激,随着打斗的加剧,大鼠有可能被抓伤,可用碘伏涂擦受伤部位,控制感染,每隔3小时刺激1次,每天4次,连续刺激7天。期间持续记录大鼠进食情况,若大鼠进食较前减少50%以上,判定造模成功。

1.5 给药方法 各组大鼠在正常饲养基础上,从造模第8天开始用药,持续用药7天。正常组和模型组每天定时按2mL/100g灌胃蒸馏水,每天2次。大黄素组:本组以大黄素用0.5%羧甲基纤维素钠配制成8mg/mL的混悬液,按40mg/(kg·d)(临用前避光新鲜配制)灌胃。西药组:多潘立酮以生理盐水配制成浓度为0.25mg/mL的溶液,每天定时灌胃,灌

胃量按2mL/100g,每天2次。

1.6 标本采集 大鼠禁食不禁水12h,灌服营养性半糊剂4mL,第20min予10%水合氯醛0.3mL/100g腹腔内注射麻醉,大鼠腹主动脉采血4mL,不抗凝离心3000转/分,10min,4℃保存,待标本采集完成一起检测,剩余血清-20℃保存备用。处死大鼠,剖腹结扎胃贲门及幽门处,剪取胃及全小肠;自贲门及幽门结扎处取胃,用吸水纸吸干胃外壁,称重后沿胃大弯剪开,用蒸馏水充分冲洗胃内容物,再吸干水分后称重,胃全重和净重的差值为胃内残留物重。胃残留率(%)=胃内残留物重/灌服营养半糊剂重量×100%。

将小肠平铺于白纸上,量取小肠内从幽门括约肌至肠内容物色素最前端及至盲肠的距离,两者之比即为碳末推进率。

1.7 胃肠激素测定 按照试剂盒说明步骤,用ELISA法测定大鼠血清胃动素(MTL)、前列腺素E2(PGE2)浓度。

1.8 统计学方法 所有数据采用SPSS17.0统计软件进行统计学处理,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间计量资料比较采用方差分析。

## 2 结果

2.1 各组大鼠一般情况比较 与正常组比较,模型组、大黄素组、西药组大鼠出现活动减少,皮毛污垢、竖立,进食量减少,体质量增长缓慢,给药前3天大便稀烂量多,第4天开始大便量减少,便质变干。第8天给药后,各给药组大鼠大便湿润,排量增多。

2.2 各组大鼠体质量、胃残留率及碳末推进率结果比较 见表1。与正常组比较,模型组、大黄素组、西药组大鼠体质量显著降低;模型组大鼠胃残留率显著升高,碳末推进率显著降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与模型组比较,大黄素组和西药组胃残留率显著降低,碳末推进率显著升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表1 各组大鼠体质量、胃残留率及碳末推进率结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	体质量(g)	胃残留率(%)	碳末推进率(%)
正常组	8	316.1±12.6	0.19±0.07	0.67±0.03
模型组	8	267.4±19.6 <sup>①</sup>	0.48±0.11 <sup>①</sup>	0.49±0.10 <sup>①</sup>
大黄素组	8	282.9±8.6 <sup>①</sup>	0.23±0.06 <sup>②</sup>	0.76±0.08 <sup>②</sup>
西药组	8	260.5±10.4 <sup>①</sup>	0.22±0.10 <sup>②</sup>	0.78±0.11 <sup>②</sup>

与正常组比较,① $P < 0.05$ ,与模型组比较,② $P < 0.05$

2.3 各组大鼠MTL及PGE2浓度比较 见表2。与正常组比较,模型组、大黄素组、西药组大鼠MTL水平显著降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与模型组比较,大黄素组大鼠MTL和PGE2水平显著升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与西药组比较,大黄素组大鼠MTL和PGE2水平升高的更明显,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

表2 各组大鼠 MTL 及 PGE2 浓度比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MTL(pg/mL)	PGE2(pg/mL)
正常组	8	0.225± 0.057	0.167± 0.059
模型组	8	0.133± 0.021 <sup>②</sup>	0.187± 0.051
大黄素组	8	0.170± 0.045 <sup>①③⑤</sup>	0.366± 0.061 <sup>④⑥</sup>
西药组	8	0.124± 0.022 <sup>②</sup>	0.198± 0.035

与正常组比较, ① $P < 0.05$ , ② $P < 0.01$ ; 与模型组比较, ③ $P < 0.05$ , ④ $P < 0.01$ ; 与西药组比较, ⑤ $P < 0.05$ ; ⑥ $P < 0.01$

### 3 讨论

胃动力是消化系统的重要生理功能。胃肠道对食物的混合及推进功能是通过三种类型的收缩运动调控完成的, 即节律性位相性收缩运动、极度推进性收缩运动、张力性收缩。在餐后与消化间期, 依靠节律性位相性收缩运动混合食物并缓慢向远端推进。这些收缩运动对食物混合及推进功能的效应取决于它们的空间和时间特性, 收缩运动的传导性对食物的正常推进至关重要。国内外均较重视胃动力障碍在 FD 发病中的作用, 表现为胃排空延迟、胃窦动力低下、胃窦幽门十二指肠协调运动障碍、胃容纳性舒张功能下降、胃电节律失常等。胃的排空, 尤其是固体食物的排空和胃窦的运动功能密切相关。胃的排空主要取决于幽门两边的压力差, 当胃内压大于十二指肠内压时, 食物即可由胃进入十二指肠, 食物在胃中引起胃的运动是产生胃动力、促进胃排空的原始动力。在本实验中, 模型大鼠胃残留率与正常组比较明显升高, 提示模型大鼠的胃排空能力下降, 并出现相应的胃肠碳末推进率下降。大黄素组与西药组治疗后, 胃内残留率明显减少, 相应胃肠推进率明显提高, 反映大黄素具有和多潘立酮类似的功效, 对功能性消化不良大鼠的胃蠕动及排空功能有改善作用。

众所周知, 胃动素(Motilin, MTL)是胃肠激素中重要的一种, 在多数哺乳动物的上消化道均有表达, 现代医学研究发现, 其具有促进胃肠运动, 将胃肠内容物(上次进食后遗留的残渣、脱落的细胞碎片和细菌等)清除干净的作用, 被誉为人体“清道夫”。为进一步研究大黄素促进胃肠动力的原因, 我

们测定了大鼠血清中胃动素浓度。结果发现, 实验结束时虽然模型组大鼠及给药组大鼠 MTL 水平显著低于正常组, 但大黄素组大鼠 MTL 水平明显高于模型组及西药组, 提示大黄素可能是通过提高 MTL 水平来促进胃肠蠕动的。

前列腺素(prostaglandin, PG)是一种脂类, 因为首先在动物精液中发现, 误认为在前列腺中产生, 故称之为前列腺素。其实 PG 在人体组织中是广泛存在的, 特别是在胃和十二指肠, 并且具有多种重要的生理功能。近年来研究发现, 胃黏膜上皮细胞不断的合成和释放前列腺素, 前列腺素 E2 是最先被发现具有细胞保护作用的内源性物质。许多研究提示, 前列腺素和相关因子参与慢性胃炎胃黏膜的修复和保护, 在胃黏膜萎缩和肠化中起一定作用<sup>[3-4]</sup>。本实验研究发现, 模型组及西药组 PGE2 水平有升高趋势, 但与正常组比较, 均无统计学意义, 但大黄素组 PGE2 水平显著高于其余 3 组, 提示大黄素可能对胃肠黏膜具有潜在的保护作用。

综上所述, 大黄素对功能性消化不良具有一定的治疗作用, 其作用机制可能与提高 MTL 水平有关, 同时可能通过升高 PGE2 水平对胃肠黏膜具有潜在的保护作用。

### 【参考文献】

- [1] 平丽, 李瑜元, 聂玉强, 等. 功能性胃肠病患病情况调查[J]. 实用医学杂志, 2003, 19(4): 424-426.
- [2] 邓娜, 蔺晓源, 蔡光先. 功能性消化不良中医证型动物模型的研究概况[J]. 环球中医药, 2013, 6(2): 140-142.
- [3] Locke GR 3rd, Weaver AL, Talley NJ, et al. Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(2): 350-357.
- [4] Lee KJ, Cha DY, Cheon SJ, et al. Plasma ghrelin levels and their relationship with gastric emptying in patients with dysmotility-like functional dyspepsia[J]. Digestion, 2009, 80(1): 58-63.

(责任编辑: 冯天保, 郑锋玲)