

[参考文献]

- [1] 张声生, 沈洪, 郑凯, 等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3585-3589.
- [2] 胡品津, 钱家鸣, 吴开春, 等. 我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)[J]. 内科理论与实践, 2013, 8(1): 61-75.
- [3] 陈璐, 周中银. 溃疡性结肠炎发病机制的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(6): 650-654.
- [4] 张俊, 王朋川, 李贵轲, 等. 溃疡性结肠炎肠黏膜屏障损伤机制的研究进展[J]. 广州化工, 2017, 45(8): 28-30.
- [5] 孙健, 高文艳, 林一帆. 溃疡性结肠炎病因和发病机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(4): 94-97.
- [6] 梁君, 崔梅花. 内质网应激与溃疡性结肠炎[J]. 国际消化病杂志, 2016, 36(3): 133-135.
- [7] 谢羽, 孙警辉, 伍春莲. 内质网应激中 Caspase-12 的核心作用[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(9): 3748-3753.
- [8] 水楠楠, 徐方丽, 李丽乐, 等. 麦纤散促溃疡性结肠炎大鼠受损肠黏膜屏障修复机制初探[J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(12): 876-882.
- [9] 顾思臻, 窦丹波. 内质网应激与溃疡性结肠炎病变机制的研究现状[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(2): 156-159.
- [10] 申龙健, 殷香宇, 孔迪, 等. 内质网应激与细胞死亡[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10(3): 230-232.
- [11] 杨方万, 穆茂媛, 肖娟娟, 等. 内质网应激诱导细胞凋亡机制的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(10): 176-180.
- [12] 戴婷婷, 程卉, 苏婧婧. 内质网应激调节的凋亡信号通路研究进展[J]. 中医临床研究, 2017, 9(5): 147-148.
- [13] 秦聪, 张杰. 缺血再灌注损伤中内质网应激介导细胞凋亡的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(9): 14-16.
- [14] Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease [J]. Nature, 2016, 529(7586): 326-335.

(责任编辑: 冯天保, 郑锋玲)

运脾颗粒对功能性消化不良大鼠胃肠运动及胃肠激素 SP、VIP 表达的影响

马国珍^{1,2}, 宋瑞平¹, 舒劲¹, 张晓明¹, 王煜¹, 卢雨蓓¹

1. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050; 2. 中国中医科学院, 北京 100700

[摘要] 目的: 观察运脾颗粒对肝郁脾虚型功能性消化不良 (Functional dyspepsia, FD) 大鼠胃肠动力及胃肠激素表达的影响, 探讨其防治 FD 的作用机理。方法: 采用随机数字表法将 60 只 SD 大鼠分为空白组、模型组、运脾颗粒低、中、高剂量组及多潘立酮组, 每组 10 只, 用适度夹尾刺激为主的复合因素复制肝郁脾虚型 FD 大鼠模型。记录实验过程中各组大鼠的宏观表征, 测定各组大鼠胃排空率及小肠推进率, RT-PCR 法检测各组大鼠胃肠组织中 P 物质 (SP)、血管活性肠肽 (VIP) mRNA 的表达水平。结果: 与空白组比较, 模型组大鼠胃排空率及小肠推进率均有不同程度的下降, 结肠组织 SP mRNA 的表达水平下调, 胃窦组织 VIP mRNA 的表达水平上调, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 运脾颗粒各剂量组及多潘立酮组大鼠胃排空率及小肠推进率显著升高, 结肠组织 SP mRNA 表达水平上调, 胃窦组织 VIP mRNA 表达水平下调; 运脾颗粒中、高剂量组大鼠胃窦组织 SP mRNA 的表达水平上调, 结肠组织 VIP mRNA 的表达水平下调, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与多潘立酮组比较, 运脾颗粒中、高剂量组大鼠胃窦及结肠组织 SP mRNA 表达水平上调, VIP mRNA 的表达水平下调, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 运脾颗粒通过对 FD 大鼠胃肠激素 SP、VIP mRNA 水平的多靶点双向调控, 促进 FD 大鼠胃排空及肠推进功能, 进一步改善 FD 大鼠的胃肠运动及感觉异常, 是运脾颗粒防治 FD 的作用机理之一。

[关键词] 功能性消化不良 (FD); 运脾颗粒; 肝郁脾虚型; 胃肠激素; 胃肠运动; 动物实验; SD 大鼠

[收稿日期] 2017-11-15

[基金项目] 甘肃省中医药管理局科研课题 (GZK-2014-63)

[作者简介] 马国珍 (1975-), 男, 副主任医师, 研究方向: 中医药防治消化系统疾病。

[中图分类号] R57 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2018) 05-0005-06

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.05.002

Yunpi Granules Has Effect on Gastrointestinal Motility and the Expression of Gastrointestinal Hormone SP and VIP of Rats with Functional Dyspepsia

MA Guozhen, SONG Ruiping, SHU Jin, ZHANG Xiaoming, WANG Yu, LU Yubei

Abstract: **Objective:** To observe the effect of Yunpi granules on gastrointestinal motility and the expression of gastrointestinal hormone of rats with functional dyspepsia(FD) of liver-depression and spleen-deficiency type, and to discuss its functioning mechanism of preventing and treating FD. **Methods:** Divided 60 SD rats into the blank group, the model group, the low-dose, medium-dose and high-dose Yunpi granules groups and the domperidone group randomly, 10 rats in each group, and applied combined factors mainly with moderate tail-clamping stimulation to establish the model of FD rats of liver-depression and spleen-deficiency type. Recorded the macroscopic token of rats in each group during experiment, measured the gastric emptying rate and the intestinal propulsive rate of rats in each group, and detected the expression level of substance P(SP) and vasoactive intestinal peptide(VIP) mRNA in gastrointestinal tissue of rats in each group by means of RT-PCR. **Results:** Comparing with the blank group, the gastric emptying rate and the intestinal propulsive rate of rats in the model group were both decreased to different degrees, the expression levels of SP mRNA in colon tissue were decreased, and the expression levels of VIP mRNA in gastric antrum tissue were increased, differences being significant ($P < 0.01$). Comparing with the model group, the gastric emptying rate and the intestinal propulsive rate of rats in the groups of Yunpi granules in each dose and the domperidone group were significantly increased, the expression levels of SP mRNA in colon tissue were increased, and the expression levels of VIP mRNA in gastric antrum tissue were decreased; the expression levels of SP mRNA in gastric antrum tissue of rats in the medium-dose and high-dose Yunpi granules group were increased, and the expression levels of VIP mRNA in colon tissue were decreased, differences being significant ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Comparing with the domperidone group, the expression levels of SP mRNA in colon and gastric antrum tissue of rats in the medium-dose and high-dose spleen-activating granules group were increased, and the expression levels of VIP mRNA were decreased, differences being significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** By multi-target bidirectional regulation of the levels of gastrointestinal hormone SP and VIP mRNA in FD rats, Yunpi granules promote gastric emptying and intestinal propulsive function of FD rats, and further improve gastrointestinal motility and paresthesia of FD rats, which is one of the functioning mechanisms of Yunpi granules for preventing and treating FD.

Keywords: Functional dyspepsia (FD); Yunpi granules; Liver-depression and spleen-deficiency type; Gastrointestinal hormone; Gastrointestinal motility; Animal experiment; SD rats

功能性消化不良(Functional dyspepsia, FD)是一种临床最常见的非器质性胃肠病之一,易受各种因素的影响,造成病情反复,临床诊治欠佳,对病患的日常生活造成极大的困扰。一项全球调查显示,FD患者仅表现为上消化症状的占20%~50%,而以上腹痛为主的占8%~50%^[1]。另一项研究表明,FD的总患病率为12%~15%,亚洲FD患病率为10%~23%,而我国FD的患病率比亚洲发达国家更高^[2-3]。此外,与常人相比,FD患者在情感职能、精神健康等6个维度中的分数明显降低,提示FD患者的心理及生理均受到不同程度的影响^[4]。FD的发病机制至今仍无明确阐释,且治疗仍以对症支持为主,包括抑酸护胃、

促胃动力、助消化及抗幽门螺杆菌等。其中多潘立酮为促胃动力的常用药物,但由于其经肝脏、肾脏代谢,严重肝肾功能不全者不宜长期使用^[5],且该药会加重患有心脏疾病患者的心律失常,因此临床应用受到限制。随着中医药对FD研究的深入,基于整体观和辨证论治,从“病证结合”角度追溯FD可能的发病本质,为诊治FD开拓了新视角。运脾颗粒为甘肃省中医院院内制剂,本研究旨在从胃肠激素的角度探讨运脾颗粒的可能作用机理。

1 材料与方法

1.1 动物来源 健康雄性SPF级SD大鼠70只,日龄60天左右,体质量(200±20)g,均由甘肃中医药大

学 SPF 级动物实验中心提供, 实验动物质量合格证号: NO.62001000000299。饲养于 SPF 级动物实验室, 相对湿度控制在 30% ~ 60%, 温度控制在 20 ~ 24℃, 室内照明、通风良好, 进入实验室人员须穿戴消毒之后的防护服。所有大鼠均予以常规饲料及自由饮水, 平均 2 天 1 次更换垫料, 常规适应性喂养 1 周, 大鼠未有异常表现则纳入实验。实验过程对动物处置应符合 SPF 级实验室要求。实验单位使用许可证编号: SYXK(甘)2015-0005。

1.2 实验药品 运脾颗粒(甘肃省中医院制剂中心, 规格 6 g/袋, 甘药制字 Z09001927), 主要由党参、白术、茯苓等药物组成; 多潘立酮片(西安杨森制药有限公司, 规格 10 mg/片, 国药准字: H10910003); 0.9%生理盐水(四川科伦药业股份有限公司, 国药准字: H51021157)。

1.3 仪器及试剂 低温高速离心机(Kendro 公司); C1000 荧光定量 PCR 仪(BIO-RAD 公司); PRO200 组织匀浆器(Bio-Gen)。RNA 提取试剂盒、反转录试剂盒、PCR 试剂盒由上海生工生物工程股份有限公司提供。

1.4 动物分组 大鼠适应性喂养 1 周后, 按随机数字表法随机分为空白组 15 只, 造模组 55 只, 造模结束后每组随机抽取 5 只, 以验证模型是否成功。将造模成功的 50 只大鼠随机分为模型组、运脾颗粒低、中、高剂量组及多潘立酮组, 每组 10 只。

1.5 造模方法 采用适度夹尾刺激、不规则喂养和苦寒泻下^[6-8]的复合因素造模法制成肝郁脾虚型 FD 大鼠模型。除空白组外, 其余各组按“夹尾刺激法加不规则喂养”造模 14 天, 结合“苦寒泻下”造模 7 天。即用长海绵钳夹大鼠尾巴末端近 1/3 处, 以令其尖叫挣扎但不破皮为度, 使它发怒并和其他大鼠厮打(若有抓伤, 予以碘伏消毒伤口, 预防感染), 每次每组刺激 30 min, 每天 2 次; 期间大鼠正常饮水, 单日喂食, 双日禁食, 并于禁食日予以番泻叶水煎剂灌胃, 每天 2 次, 连续造模 14 天。记录每次喂食量及造模前、造模后、治疗后大鼠的体质量。

1.6 药物制备及干预 药品均按照人与大鼠的等效剂量换算(参照人与动物之间按体表面积折算的等效剂量比值表), 换算系数为 0.018。换算后运脾颗粒高、中、低剂量组将运脾颗粒分别配置成 0.216 g/mL、0.108 g/mL、0.054 g/mL 的混悬液, 均以 10 mL/(kg·d)

灌胃; 多潘立酮组将多潘立酮片研碎成粉末制成 0.27 mg/mL 的混悬液, 以 10 mL/(kg·d)灌胃; 空白组与模型组的大鼠每天用生理盐水以 10 mL/(kg·d)灌胃, 每天 2 次, 给药 14 天。番泻叶水煎剂^[8]: 以 100 mL 水含 5 g 番泻叶的比例, 将番泻叶置于沸水中浸泡, 按 20 mL/(kg·d)灌胃。用于胃排空及小肠推进率测定的营养性半固体糊制备^[9]: 取羧甲基纤维素钠 5 g, 溶于 100 mL 蒸馏水中, 分别加入淀粉 4 g、奶粉 8 g、糖 4 g、碳素墨水 2 mL, 搅拌均匀, 配成约 150 mL 的黑色半固体糊, 按 10 mL/(kg·d)灌胃。

1.7 标本采集与处理 各组大鼠末次给药后, 禁食不禁水 24 h, 次日上午以营养性半固体糊 10 mL/(kg·d)灌胃。30 min 后, 颈椎脱臼处死。充分暴露腹腔, 结扎贲门及幽门, 取出完整的胃, 用滤纸吸干后称胃全重; 然后沿大弯侧剪开, 冰盐水冲去胃内容物, 再次滤纸吸干称胃净重, 均作记录。分离小肠, 平铺于无菌方巾, 用于测小肠推进距离。取胃窦组织、结肠组织(距肛门 7 ~ 10 cm 处), 将胃窦、结肠组织用预冷的生理盐水快速冲洗处理, 放入冻存管, 移入 -80℃低温冰箱中保存备用, 并逐一纪录。

胃排空率 = $1 - [(\text{胃全重} - \text{胃净重}) \div \text{半固体糊}] \times 100\%$, 小肠推进率(%) = $[\text{碳末推进距离}(\text{幽门至碳末推进前端}) / \text{小肠总长度}(\text{幽门至回盲部})] \times 100\%$ 。

1.8 RT-PCR 法检测各组大鼠胃肠组织中 SP、VIP mRNA 表达 引物序列由上海生工生物工程股份有限公司合成。引物序列如下: β -actin, Forward: 5'-CCCATCTATGAGGGTTACGC-3', Reverse: 5'-TTTAA TGTCACGCACGATTTTC-3', 150 bp; SP, Forward: 5'-ATCGGTGCCAACGATGATCT-3', Reverse: 5'-CCGTTTGCCCATTAATCCAA-3', 150 bp; VIP, Forward: 5'-CCAGAAGGAAAGACCCAAGGA-3', Reverse: 5'-CCTGTCAATCCAACCTCACTGAA-3', 150 bp。提取胃窦及结肠组织 RNA, 测定 RNA 纯度及浓度, 应用 PrimeScript™ RT reagent Kit 反转录试剂盒进行反转录, 反应体系如下: 5 × PrimeScript® Buffer 4 μ L, 总 RNA 1 μ g, RNase Free dH₂O 15 μ L, 总反应体系是 20 μ L, 反应条件: 37℃反应 15 min, 85℃ 5 s, 得到的反应产物(cDNA), 置于 -20℃冰箱保存。应用实时荧光定量 PCR 试剂盒检测 mRNA 的表达, 依据说明书进行操作, 反应体系如下: 2 × SYBR® Primix Ex Taq TM 25 μ L, 引物 F(10 μ M) 1 μ L, 引物 R(10 μ M)

1 μL , Rnase Free dH_2O 18 μL , cDNA 4 μL , 总反应体系是 50 μL 。反应条件: 95 $^\circ\text{C}$ 变性 2 min, 95 $^\circ\text{C}$ 10 s, 60 $^\circ\text{C}$ 20 s, 72 $^\circ\text{C}$ 20 s, 40 个循环。采用 Comparative Ct($\Delta\Delta\text{Ct}$)法分析样本中 SP 及 VIP 基因的相对表达量, 以 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 表示, Ct 值代表循环阈值。

1.9 统计学方法 运用 SPSS21.0 进行统计分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 先对资料进行正态性检验。符合正态分布的计量资料, 多组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA), 方差齐者用 LSD 法, 不齐者用 Dunnett's T3 法。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况观察 造模初期, 造模组大鼠在夹尾刺激时反应强烈, 怒叫, 易激惹, 造模过程中有排便现象。解除夹尾刺激后, 大鼠出现相互撕咬或厮打现象, 精神状态极为不安。而在造模后期, 造模组大鼠对夹尾刺激的反应减弱, 有撕咬、尖叫但程度有所减轻, 解除夹尾刺激后, 大鼠呈高警觉对峙状态; 并逐渐地出现精神萎靡, 眯眼, 活动减少, 喜扎堆缩于角落, 食量减少, 毛发粗乱枯槁无华, 足蹠、鼻尖、耳缘黏膜苍白, 粪便时干时稀, 拉尾排便反应阳性。给药干预结束后, 空白组大鼠精神状态佳, 毛色鲜亮, 活跃灵敏, 进食、体质量较之前均有所增加。各治疗组大鼠均不同程度出现情绪平缓, 毛发光泽有所改善, 进食量增多, 活动度增加, 粪便逐渐成形, 干稀适中。

2.2 各组大鼠胃排空率、小肠推进率比较 见表 1。与空白组比较, 模型组大鼠胃排空率及小肠推进率均有不同程度的下降, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较, 运脾颗粒各剂量组及多潘立酮组大鼠胃排空率及小肠推进率显著升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与多潘立酮组比较, 运脾颗粒各剂量组大鼠胃排空率及小肠推进率的差异无统计学意义。

2.3 各组大鼠胃窦、结肠组织中 SP mRNA 表达水平比较 见表 2。与空白组比较, 模型组大鼠结肠组织 SP mRNA 的表达水平下调, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较, 运脾颗粒各剂量组及多潘立酮组大鼠结肠组织 SP mRNA 表达水平上调, 运脾颗粒中、高剂量组大鼠胃窦组织 SP mRNA 的表达水平上调, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与多潘立酮组比较, 运脾颗粒中、高剂量组大鼠胃窦

及结肠组织 SP mRNA 表达水平上调, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠胃排空率、小肠推进率比较($\bar{x} \pm s$) %

组别	n	胃排空率	小肠推进率
空白组	10	77.13 \pm 5.59	67.57 \pm 3.15
模型组	10	63.66 \pm 4.17 ^①	51.25 \pm 2.74 ^①
运脾颗粒低剂量组	10	71.00 \pm 1.76 ^②	65.59 \pm 3.09 ^③
运脾颗粒中剂量组	10	72.94 \pm 10.42 ^②	66.29 \pm 3.22 ^③
运脾颗粒高剂量组	10	72.45 \pm 5.70 ^②	67.05 \pm 2.87 ^③
多潘立酮组	10	72.83 \pm 6.30 ^②	64.56 \pm 4.80 ^③

与空白组比较, ① $P < 0.01$; 与模型组比较, ② $P < 0.05$, ③ $P < 0.01$

表 2 各组大鼠胃窦、结肠组织 SP mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SP($2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$)	
		胃窦	结肠
空白组	10	1.02 \pm 0.07	1.06 \pm 0.16
模型组	10	0.93 \pm 0.06	0.65 \pm 0.04 ^①
运脾颗粒低剂量组	10	0.97 \pm 0.07	0.78 \pm 0.04 ^③
运脾颗粒中剂量组	10	1.05 \pm 0.15 ^{②④}	0.96 \pm 0.10 ^{③④}
运脾颗粒高剂量组	10	1.06 \pm 0.08 ^{②④}	0.90 \pm 0.06 ^{③④}
多潘立酮组	10	0.96 \pm 0.11	0.82 \pm 0.03 ^③

与空白组比较, ① $P < 0.01$; 与模型组比较, ② $P < 0.05$, ③ $P < 0.01$; 与多潘立酮组比较, ④ $P < 0.05$

2.4 各组大鼠胃窦、结肠组织中 VIP mRNA 表达水平比较 见表 3。与空白组比较, 模型组大鼠胃窦组织 VIP mRNA 的表达水平上调, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较, 运脾颗粒各剂量组及多潘立酮组大鼠胃窦组织 VIP mRNA 表达水平下调, 运脾颗粒中、高剂量组大鼠结肠组织 VIP mRNA 的表达水平下调, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与多潘立酮组比较, 运脾颗粒中、高剂量组大鼠胃窦及结肠组织 VIP mRNA 的表达水平下调, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

FD 受神经系统和体液的双重调节, 其中作为神经调节重要补充的胃肠激素的分泌调控亦至关重要。胃肠激素作为胃肠运动的重要影响因素, 参与到胃肠道动力甚至内脏感觉的调节中, 通过对胃肠道某些激素的调节, 能够改善胃肠道消化运动功能。胃肠肽是消化道与脑进行信号传递的重要化学物质, 这些信号可在脑干迷走复合体发挥作用, 从而影响迷走神经信号的传出, 最终参与到胃肠运动、摄食以及食欲的调

表3 各组大鼠胃窦、结肠组织VIP mRNA表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VIP($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	
		胃窦	结肠
空白组	10	1.02±0.08	1.20±0.09
模型组	10	1.41±0.12 ^①	1.23±0.07
运脾颗粒低剂量组	10	1.33±0.05 ^③	1.21±0.05
运脾颗粒中剂量组	10	1.21±0.09 ^{②④}	1.18±0.06 ^{③④}
运脾颗粒高剂量组	10	1.23±0.09 ^{②④}	1.17±0.04 ^{③④}
多潘立酮组	10	1.32±0.10 ^③	1.24±0.05

与空白组比较, ① $P < 0.01$; 与模型组比较, ② $P < 0.01$, ③ $P < 0.05$; 与多潘立酮组比较, ④ $P < 0.05$

控^[10]。有研究显示, FD患者胃黏膜中嗜铬细胞数目增多, 同时伴有5-羟色胺含量升高, 从而认为胃的高敏感性、消化道动力异常可能与此相关^[11]。近年研究显示, 不同的胃肠激素对胃肠动力有不同的作用, 且同一激素对胃肠道不同部位所起的作用也不尽相同, 如某些激素在中枢和外周所起的作用相反^[12]。因此本研究深入探究FD及消化道运动与胃肠激素的相关性, 以期从FD可能发生的病因病机出发, 为FD的诊治提供新的思路。

SP是由11个氨基酸组成的一种胃肠肽类, 由神经细胞和胃肠道分泌细胞分泌, 分布于中枢神经系统(Central nervous system, CNS)与肠神经系统(Enteric nervous system, ENS), 主要生理作用是收缩胃肠道平滑肌及胆囊, 舒张血管, 促进肠蠕动, 参与各种内脏神经反射及胃肠道痛觉传导。有学者研究发现, 一方面SP以介质形式参与神经源性炎症反应^[13]; 另一方面通过与外周T细胞上的受体结合, 起到免疫调节的作用。也有学者认为, SP作为一种兴奋性神经递质调控着消化道运动功能, 能够促进胃肠蠕动可能与其参与消化间期移行复合运动相关^[14]。

VIP由28个氨基酸残基构成, 是一种碱性抑制性胃肠肽, 亦是一种神经递质, 主要分布于胃肠黏膜、CNS及ENS, 其主要生理功能是抑制胃肠道平滑肌, 抑制胃蠕动、胃排空及胆囊收缩, 松弛胃肠道括约肌, 促进胰液的分泌。研究显示, 肠易激综合征模型大鼠血浆中VIP水平表达提高, 抑制了胃肠道动力, 使胃肠道收缩不易产生故而出现便秘等胃肠道反应^[15]。于涛等^[16]对人胃黏膜局部VIP mRNA表达情况的研究表明, 在FD亚型餐后不适综合征(PDS)组中VIP mRNA水平表达明显较正常对照组增强。VIP通

过与特异性受体结合而舒张胃肠平滑肌, 亦或是通过加强一氧化氮(NO)、 γ -氨基丁酸的释放来松弛平滑肌。同时VIP在神经系统与免疫系统之间通过双向通讯作用调节局部黏膜免疫体系。

运脾颗粒最初由全国名老中医王自立教授的运脾汤而来, 王教授在总结前人经验的基础上, 结合自己多年的临床体会, 认为脾虚失运、气机升降失常是FD病机的关键所在。针对脾虚失运证, 提出“脾以运为健, 以运为补”理论, 以及确立的“健脾先运脾, 运脾必调气”已成为诊治脾胃病的基本思路与治则^[17-18]。其基本药物组成为党参、白术、茯苓、仙鹤草、枳壳、佛手、石菖蒲、炒麦芽等。方中党参益气健脾, 白术补脾益胃、燥湿和中, 仙鹤草补脾肾之虚、亦有强壮之效, 茯苓健脾渗湿, 四药和而为君, 有四君子汤之义; 佛手疏肝理气和胃, 以防木郁克土, 却无耗气伤津之弊; 枳壳善理气宽中, 行气消胀, 与佛手合用增强运脾调气之效; 炒麦芽健脾消食、行气消胀; 石菖蒲芳香醒脾, 化湿和胃。诸药合用, 寓补气以助运, 调气以健运, 兼以肝脾共调, 使脾运复健, 升降如常, 诸病自除。

现代药理研究也证实, 党参、白术、枳壳、佛手可加强小鼠肠蠕动, 促进胃排空, 提高消化能力, 增加体质量; 炒麦芽促进胃酸、胃蛋白酶分泌, 起到助消化的作用; 石菖蒲也可促进大鼠胆汁分泌; 仙鹤草具有抗炎、抗疲劳作用; 茯苓可调节肠道菌群; 此外, 佛手、石菖蒲对焦虑、抑郁等精神情绪障碍有良好的改善作用^[19-24]。

本实验结果显示, 运脾颗粒对肝郁脾虚型FD大鼠胃窦及结肠组织中胃肠激素的表达均有调节作用, 且表现为多靶点、多部位的调控。可能机制是SP作为一种兴奋性神经递质, 能够促进胃肠蠕动; VIP作为一种抑制性神经递质, 抑制胃肠道平滑肌, 使胃肠蠕动及胃排空减缓, 而运脾颗粒通过上调SP mRNA与下调VIP mRNA的表达水平, 恢复或增强SP促胃动力作用, 减弱VIP抑制胃排空的作用, 从而双向调节胃肠激素, 恢复胃肠道运动, 最终达到治疗FD的目的。

【参考文献】

- [1] Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12

- (17): 2661-2666.
- [2] El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 19(6): 643-654.
- [3] Ghoshal UC, Singh R, Chang FY, et al. Epidemiology of uninvestigated and functional dyspepsia in Asia: facts and fiction[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011, 17(3): 235-244.
- [4] Aro P, Agréus L. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(11): 1215-1224.
- [5] 李淑德. 多潘立酮片治疗功能性消化不良的临床研究[J]. *中华消化杂志*, 2003, 23(4): 24-26.
- [6] 郭海军, 林洁, 李国成. 功能性消化不良的动物模型研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2001, 9(3): 141-142.
- [7] 王煜姣, 凌江红, 张钰琴, 等. 复合病因造模法制备功能性消化不良大鼠模型[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(2): 210-214.
- [8] 刘汶, 张敦义. 番泻叶致脾虚证动物模型的造型方法[J]. *中国中西医结合脾胃杂志*, 1998, 6(4): 231-232.
- [9] 郁保生, 张国山, 石晓理, 等. 小柴胡汤对功能性消化不良大鼠血管活性肠肽、胃排空及小肠推进率的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 26(8): 251-254.
- [10] Wang L, Zhou L, Tian R. Role of the area postrema of medulla oblongata in the regulation of canine interdigesting migrating motorcomplex [J]. *Chin Med J*, 2002, 115(3): 384-388.
- [11] 朱良如, 钱伟, 侯晓华. 功能性消化不良患者肠嗜铬细胞数量及功能改变[J]. *中华消化杂志*, 2006, 26(9): 583-585.
- [12] 马燕妮. 胃肠激素生理调节功能的研究[J]. *中华实用中西医杂志*, 2008, 21(5): 409-410.
- [13] Ito Y, Lugea A, Pandol SJ, et al. Substance P mediates cerulean-induced pancreatic microcirculatory dysfunction in mice[J]. *Pancreas*, 2007, 34(1): 138-143.
- [14] 赵平, 董蕾, 兰康, 等. 多种胃肠激素在消化间期移行性复合运动中作用的研究[J]. *中华消化杂志*, 2005, 25(2): 95-97.
- [15] 杨磊, 赵雅芳, 李滢, 等. 电针不同穴位对肠易激综合征模型大鼠血浆 CGRP、VIP、ET 含量的影响[J]. *吉林中医药*, 2011, 31(12): 1235-1237.
- [16] 于涛, 赵利娜. 脑肠肽与功能性消化不良[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2012, 17(4): 241-245.
- [17] 王煜. 王自立主任医师学术思想撷萃[J]. *西部中医药*, 2014, 27(2): 47-50.
- [18] 王煜. 王自立主任医师运脾思想探悉[J]. *西部中医药*, 2014, 27(3): 50-52.
- [19] 陈镇, 夏泉, 黄赵刚, 等. 白术挥发油对小鼠胃肠道功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15(8): 66-68.
- [20] 宋李亚, 石君杰, 梅诗雪, 等. 仙鹤草对抗大鼠运动性疲劳的实验研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(35): 4481-4482.
- [21] Jung CH, Kim JH, Park SJ, et al. Inhibitory effect of *Agrimonia pilosa* Ledeb on inflammation by suppression of iNOS and ROS production[J]. *Immunological Investigations*, 2010, 39(2): 159-170.
- [22] 宋克玉, 江振友, 严群超, 等. 党参及茯苓对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2011, 27(2): 142-145.
- [23] 徐颖, 冯劫, 郭建友. 枳壳提取物抗抑郁作用及其机制探讨[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2013, 18(10): 1086-1092.
- [24] 赵秀玲. 佛手生理活性成分的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2012, 33(21): 393-399.

(责任编辑: 冯天保, 郑锋玲)