

电针对大鼠不同状态下空肠运动的双向调节效应研究

张娜 余芝 徐斌

(南京中医药大学针药结合省部共建重点实验室,南京,210029)

摘要 目的:探讨针灸的双向调节效应规律及自主神经机制。方法:通过颈外静脉给药,模拟自主神经效应,使大鼠空肠处于不同运动状态,分为正常组($n=15$)、 β_2 受体拮抗剂心得安组($n=15$)、 β_2 受体激动剂克伦特罗组($n=15$)。造模成功后,每组分别电针(3mA 2/15HZ)天枢、曲池、上巨虚及大肠俞。用多道生理信号采集系统(RM6240)记录空肠内压变化。结果:天枢、曲池、上巨虚均表现为单向优势效应,且效应量随着机体状态的不同而变化,大肠俞具有双向效应。结论:说明腧穴的双向调节效应除了与腧穴所在的部位有关外,还与机体状态密切相关。

关键词 电针;不同状态;空肠内压;双向调节效应;自主神经

Research on Bidirectional Regulation Effect of Electro-acupuncture Modulating Jejunal Motility under Different Condition in Rats

Zhang Na, Yu Zhi, Xu Bin

(Key Laboratory of Integrated Acupuncture and Drugs Constructed by the Ministry of Education and Jiangsu Province, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract Objective: To explore the bidirectional regulation effect of acupuncture and its mechanism. **Methods:** Rats were administrated via external jugular vein to simulate autonomic nervous activity, which can lead to different conditions of jejunum. Animals were divided into normal control group, propranolol (β_2 receptor antagonist) group, and Clenbuterol (β_2 receptor agonist) groups, 15 rats in each group. Electro-acupuncture(3mA, 2/15Hz) was applied at acupoints of tianshu (ST25), quchi (LI11), shangjuxu (ST37) and dachangshu (BL25) in each group. The intestinal pressure was recorded with a physiological signal acquisition system (RM6240). **Results:** Unilateral dominance effect was observed in the acupoints of tianshu (ST25), quchi (LI11) and shangjuxu (ST37), and the effect changed according to status of the body; while dachangshu (BL25) showed a bidirectional regulation effect. **Conclusion:** This indicates that, besides the location of acupoints, the status of the body has a close relationship with the bidirectional regulation effect of acupoint.

Key Words Electro-acupuncture; Different condition; Jejunal pressure; Bidirectional regulation effect; autonomic nerve

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.03.004

便秘和腹泻一直都是针灸的优势病种,且《内经·灵枢·五邪》有记载“邪在脾胃,则病肌肉痛,阳气有余,阴气不足,则热中善饥,阳气不足,阴气有余,则寒中肠鸣腹痛,阴阳俱有余,若俱不足,则有寒有热,皆调于三里”,最早描述了单穴对机体不同状态的双向调节作用。从临床疗效角度看,针灸对胃肠运动具有双向调节效应。但其具体效应规律及机制尚不明确,尤其是电针对小肠动力的作用观察更少^[1]。本文试图观察电针对空肠内压的影响,以探讨针灸的双向调节效应规律。

1 材料与方法

1.1 实验动物 成年 SPF 级雄性 Sprague-Dawley 大鼠,体重 180~230g,上海斯莱克实验动物有限责任公司提供[许可证号:SCXK(沪)2009-0010]。饲养于南京中医药大学实验动物中心。实验过程中对动物的处置符合江苏省实验动物管理办法中有关善待实验动物的指导性意见要求。适应性喂养 1 周后,随机分为正常组、心得安组和克伦特罗组,每组各 15 只。实验

前禁食 12 h,自由饮水。

1.2 主要药品和仪器 心得安(普萘洛尔,克伦特罗,多道生理信号采集系统(MR6240 成都仪器厂)、压力换能器(YP201 成都仪器厂)、韩氏电针仪(LH402A)、针灸针(华成牌无菌针灸针 $\Phi 0.35\text{mm} \times 25\text{mm}$ 苏州东邦医疗器械有限公司)

1.3 选取的腧穴 腧穴选为位于四肢的曲池和上巨虚,位于腹部的天枢和背部的大肠俞。穴位定位方法采用拟人比照法。

1.4 试验方法 大鼠 25% 氨基甲酸乙酯(乌拉坦) 0.8 g/kg 腹腔注射麻醉后,仰卧位固定,行右颈外静脉插管及面罩吸氧。正常组不行颈外静脉插管。将大鼠上腹部毛剃除,于剑突下腹正中矢状线下 1 横指处一字切口切开腹腔,暴露空肠上段。将避孕套套在塑料导管一端,导管前端与避孕套之间留有一定空隙,在距离避孕套前端 1 mm 处用外科线结扎将两者固定,制成直径为 15 mm 的小肠内留置水囊。囊内及导管内充满蒸馏水,排除气泡。在距十二指肠悬韧带 5cm 处的

基金项目:国家重大基础研究计划 973 中医理论专题(编号:2011CB505206)

通信作者:徐斌,男,教授,南京中医药大学,研究方向:针灸作用机理研究

空肠,避开肠壁上可见的血管,在肠系膜的对侧做一个2~3 mm左右的一字切口,将水囊放入切口部,切口处荷包缝合固定。插管另一端通过三通装置与注射器和压力传感器相连。记录仪器为RM6240型四道生理记录仪,描计空肠运动,记录参数为800 Hz 血压 kPa 5.0 s/div 1.2 kPa 0.3 Hz。测空肠内压时,手术后连续记录30 min,待大鼠空肠蠕动波稳定后开始实验。先连续记录30 min 小肠内压为基线(对照值),然后电针上巨虚穴2 min,刺激量为3 mA,2/15Hz,针刺入0.3 cm,刺入皮下肌肉,开始记录。起针后再记录10 min,待其恢复至基线或接近基线水平后再给予下一个处理,依照电针上巨虚方法分别针刺天枢、曲池和大肠俞,并记录空肠内压变化。给药组分别静脉推注0.2% 克伦特罗0.02 mL/min、0.4% 心得安(首推0.2 mL 1min,后0.01 mL/min持续给药),待药物引起的小肠内压保持平稳后,重复上述针刺程序,继续记录空肠内压变化。

1.5 观察指标 取基线值/给药前、针刺前/给药后、针刺时2 min的平均空肠内压值。针刺效应变化率的计算公式为:(针刺值-针刺前值)/针刺前值 $\times 100$;并规定当针刺效应变化率 $\geq 5\%$ 时为兴奋效应,当针刺效应变化率 $\leq -5\%$ 时为抑制效应, $-5\% \leq$ 针刺效应变化率 $\leq 5\%$ 时则为无明显效应^[2]。

1.6 统计学处理 采用SPSS18.0统计软件,干预前后进行配对 t 检验。

2 实验结果

2.1 各腧穴在空肠不同状态下效应方向 从效应方向看,天枢在空肠正常状态、心得安状态(运动亢进)及克伦特罗状态(运动抑制)下均表现为抑制效应,巨抑制效应依次减弱;曲池在空肠正常状态、心得安状态均表现为兴奋效应,在克伦特罗状态效应不明显;上巨虚在空肠三种状态下效应均不是很明显;大肠俞在空肠正常状态下表现为抑制效应,在心得安状态及克伦特罗状态下均表现为兴奋状态。见图1。

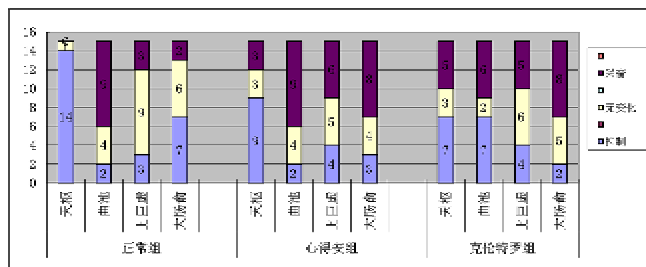


图1 各腧穴在空肠不同状态下效应方向

2.2 天枢穴在空肠不同状态下的针刺效应特征 天枢在正常状态下表现出明显的抑制效应,在心得安状态下及克伦特罗状态下表现出抑制趋势,但抑制效应

量较正常组明显降低。详见图2和图3。

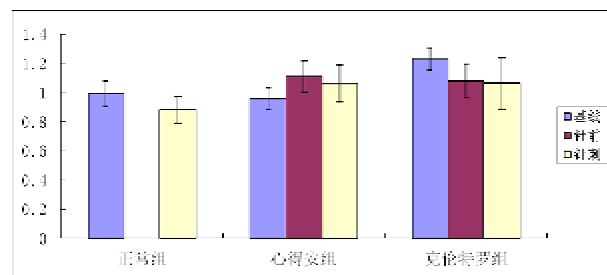


图2 天枢穴在空肠不同状态下的针刺效应

注:与基线相比,# $P < 0.01$ 。基线与针刺比($t = 5.661, P < 0.01$);心得安组:给药效应($t = -5.019, P < 0.01$),针刺效应($t = 1.405, P > 0.05$);克伦特罗组:给药效应($t = 4.316, P < 0.01$),针刺效应($t = 0.546, P > 0.05$)。

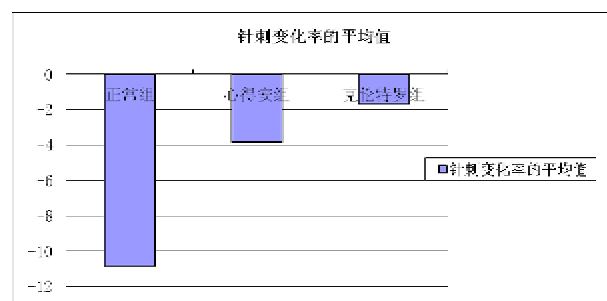


图3 天枢穴在空肠不同状态下针刺变化率平均值

注:按针刺变化率 $< -5\%$ 为抑制效应来看,天枢在正常状态下有抑制效应;在心得安和克伦特罗状态下,天枢没有抑制效应。

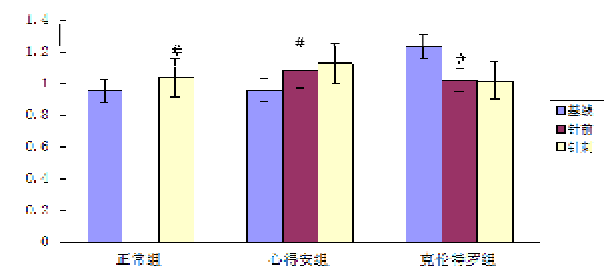


图4 曲池在空肠不同状态下的针刺效应

注:针刺或给药与基线相比,# $P < 0.01$ 。正常组:针刺前与针刺比($t = -3.879, P < 0.01$);心得安组:给药效应($t = -3.146, P < 0.01$),针刺效应($t = -1.381, P > 0.05$);克伦特罗组:给药效应($t = 7.192, P < 0.01$)针刺效应($t = 0.201, P > 0.05$)。

2.3 曲池在空肠不同状态下的针刺效应特征 曲池穴在空肠正常状态下表现出明显兴奋效应,在心得安状态下有兴奋趋势,但效应量减少,在克伦特罗状态下效应不明显。详见图4和图5。

2.4 上巨虚穴在空肠不同状态下的针刺效应特征 上巨虚在三种状态下无明显效应;但都略有兴奋效应趋势,并且在正常状态及克伦特罗(抑制小肠运动)状态下效应量更大。详见图6和图7。

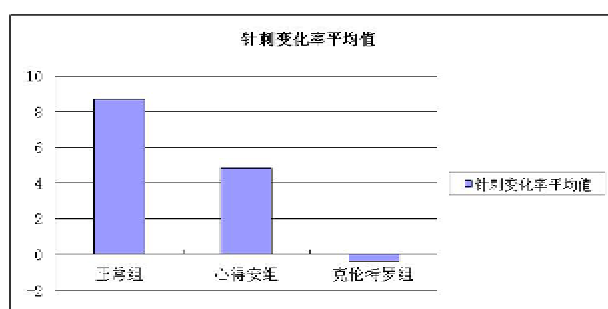


图5 曲池穴在空肠不同状态下针刺变化率平均值

注:正常状态下针刺变化率表现为兴奋效应;心得安状态下,曲池兴奋效应量减弱,无明显兴奋效应;克伦特罗状态下曲池效应方向改变,但效应不明显。

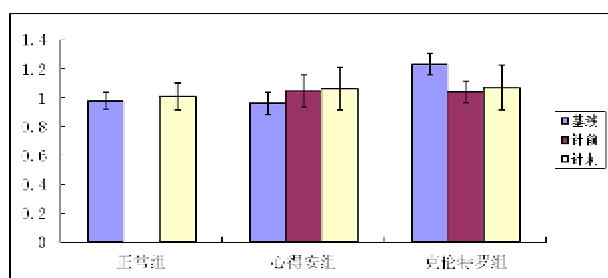


图6 上巨虚在空肠不同状态下的针刺效应

注:正常组($t = -1.136, P > 0.05$);心得安组:给药效应($t = -2.206, P < 0.05$),针刺效应($t = -0.586, P > 0.05$);克伦特罗组:给药效应($t = 7.179, P < 0.01$),针刺效应($t = -0.900, P > 0.05$)。

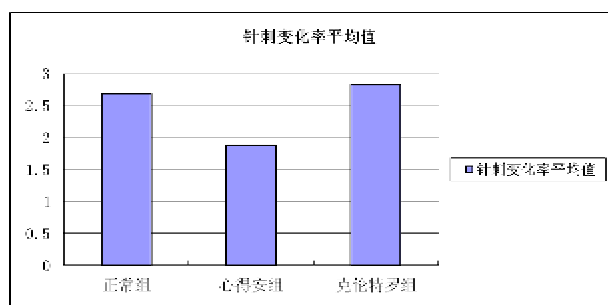


图7 上巨虚在空肠不同状态下的针刺变化率平均值

注:上巨虚在3种状态下均没有明显的效应特征,但都有兴奋趋势。

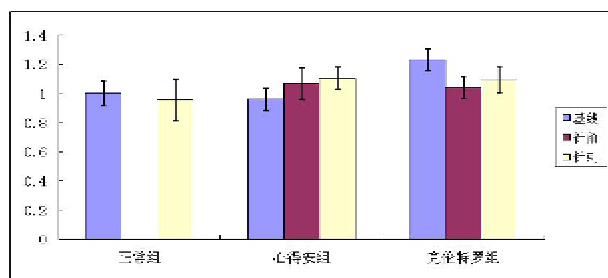


图8 大肠俞穴在空肠不同状态下的针刺效应

注:针刺或给药与基线相比。正常组($t = 2.288, P < 0.05$);心得安组给药效应($t = -4.011, P < 0.01$)针刺效应($t = -1.438, P > 0.05$);克伦特罗组:给药效应($t = 8.015, P < 0.01$)针刺效应($t = -1.983, P > 0.05$)。

2.5 大肠俞穴在空肠不同状态下的针刺效应特征

大肠俞穴在正常状态下表现为抑制效应,在心得安和克伦特罗状态下效应不明显,且在克伦特罗状态下表现出的效应特征与在正常状态下的效应特征相反。详见图8和图9。

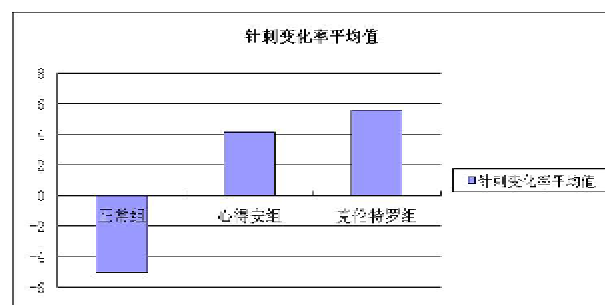


图9 大肠俞在空肠不同状态下的针刺变化率平均值

注:该图示大肠俞在空肠正常状态下表现出抑制效应,在克伦特罗状态下表现为兴奋效应,在心得安状态下无明显效应。

3 讨论

本实验选用的观察指标是空肠内压。胃肠压力是胃肠紧张性收缩、分节运动和蠕动的指标,相当于胃肠动力活动的慢波^[3]。胃肠腔内压力的测定能准确地评估收缩,具有准确度高,假阴性率低的优势^[4]。从目前有关针灸对小肠运动的调节效应的文献来看,有两种观点:一种认为针刺单穴具有双向调节效应,即对运动亢进的小肠产生抑制效应,对运动低下的小肠运动产生兴奋效应^[5-6];另一种观点在基于针刺对胃运动的调节效应得出结论,认为不同部位的腧穴对小肠运动表现出单向的效应趋势,如腹部的天枢穴能抑制小肠运动,而四肢部位对小肠运动则是兴奋效应^[7]。从本实验结果看来,这两种观点在本研究中均有体现。

3.1 腧穴因位置的不同表现出不同的调节效应 天枢在正常状态下表现出明显的抑制效应,在心得安状态下及克伦特罗状态下表现出抑制趋势,但抑制效应量较正常组明显降低;曲池穴在空肠正常状态下表现出明显兴奋效应,在心得安状态下有兴奋趋势,但效应量减少,在克伦特罗状态下效应不明显;上巨虚在三种状态下均无明显效应特征,但都表现为兴奋趋势;大肠俞在正常情况下表现为抑制效应,在心得安状态下效应不明显,在克伦特罗状态下表现为兴奋效应。

从实验结果来看,天枢和上巨虚针刺效应在三种状态下均表现为定向趋势,该结果与前面学者^[7]的“针刺腹部穴位通过兴奋交感神经来抑制胃动力,针刺四肢穴位通过兴奋迷走神经来增强胃动力,而且此规律对肠动力的影响同样适用”的结论吻合。有学者^[8]研究结果认为,电针大鼠的后肢(足三里和三阴交)能显

著增强小肠转运,说明电针后肢腧穴对小肠具有兴奋作用。而本实验电针上巨虚在三种状态下均表现为无明显效应,与前面的研究结果不相符。分析其原因,可能是由电针的刺激量所造成的。本实验采用电针干预方法[华成牌无菌针灸针(Φ 0.35mm $\times$ 25mm) 3 mA,疏密波 2/15 Hz,韩氏电针仪(LH402A)刺入皮下 3 mm],有研究^[9]表明当电针的刺激强度位于 2.0~5.0 mA 时,电针大鼠的后肢对空肠动力只能产生轻微地增强作用,这也就解释了为什么上巨虚在三种状态下均无明显效应。曲池在正常状态下表现为兴奋效应,在心得安状态无明显效应,但有兴奋趋势,似乎体现了单向效应趋势,但在小肠抑制状态下,却没有表现为明显的兴奋效应,可能是克伦特罗加强了交感神经的功能,从而抑制了曲池穴的兴奋作用。有学者发现电针能增强小肠收缩,但是兴奋作用可以被阿托品阻断^[6],而克伦特罗和阿托品都属于拟交感神经药。大肠俞在正常状态下表现为抑制作用,因为大肠俞与天枢位于相同的神经节段,因此同天枢一样同时对小肠表现出抑制效应。这与针刺下背部腧穴能兴奋胃运动的结论^[3]相违背,可能是因为研究的靶器官不同造成的。

3.2 自主神经激动剂及拮抗剂可以影响电针效应及效应量 小肠受交感和副交感神经的双重支配。其交感神经节前纤维源于脊髓下胸段(T_{5-9})的中间外侧核,副交感神经纤维来自颈部的迷走神经,其迷走神经核主要集中在迷走神经运动背核的中上部 and 尾侧。根据自主神经传出神经释放的递质不同,可将传出神经分为胆碱能神经和去甲肾上腺素能神经。交感和副交感神经节前纤维的神经递质都是乙酰胆碱,支配小肠的副交感神经节后纤维的递质也是乙酰胆碱,但交感神经节后纤维的递质是去甲肾上腺素。胆碱能神经 M 受体和肾上腺素能神经 β_2 受体在胃肠道平滑肌上均有分布,均参与了小肠运动的调节。

可利用药物影响神经递质和受体结合,模拟自主神经效应。比如加强去甲肾上腺素作用的药物是拟交感神经药(比克伦特罗),这些药物的效应模拟了交感神经兴奋的效应。因为它们阻断了副交感神经活动,从而使交感神经活动相对增强。相反,抑制去甲肾上腺素作用的药物是拟副交感神经药,这些药物的效应模拟了副交感神经兴奋的效应(心得安)。交感神经兴奋时对小肠其抑制作用,可减慢肠蠕动,肠液分泌减少,消化减慢;副交感神经兴奋时可兴奋小肠,加快肠

蠕动,增加肠液分泌,促进消化。

在本实验中,天枢、曲池和大肠俞只在正常状态下,表现出明确的调节效应特征,三者 in 给药状态下均未表现出明显效应。天枢在给药情况下表现为效应量的减少;曲池在给药情况下表现为效应量的减少甚至效应方向的逆转;大肠俞在给药情况下表现为效应方向的完全逆转。说明药物可能影响针刺效应方向及效应量。不少实验资料表明^[10],只有当外周神经传入功能健全,中枢神经系统功能正常,针灸才能发挥其某些调节作用。给药会影响神经递质和受体的结合,进而影响到自主神经传出神经的功能,进而影响到针刺的效应方向及效应量。

综上所述,电针不同单穴对小肠运动具有不同的调节效应,可以通过效应方向改变或者效应量的改变表现出来。

参考文献

- [1] Jieyun Yin, Jiande D Z Chen. Gastrointestinal Motility Disorders and Acupuncture[J]. NIH Public Access Author Manuscript, 2010, 157(1-2):7.
- [2] Akio Sato, Yuko Sato b, Atsuko Suzuki. Neural mechanisms of the reflex inhibition and excitation of gastric motility elicited by acupuncture-like stimulation in anesthetized rats[J]. Neuroscience Research, 1993, 18:53-62.
- [3] Yu-Qing Li, Bing Zhu Effective regularity in modulation on gastric motility induced by different acupoint stimulation[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(47):7642-7648.
- [4] Fidler JL, Coleman KL, Quigley EM. Small-bowel motility disturbances; a comparison of small-bowel series and antroduodenal manometry[J]. Acad Radiol, 1999, 6:570-574.
- [5] 谭晓红, 李绍芝. 针刺足三里对狗小肠运动功能的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 1997, 17(1): 64-66.
- [6] Iwa M, Sakita M. Effect of acupuncture and moxibustion on intestinal motility in mice[J]. Am J Chin Med, 1994, 22(2): 119-125.
- [7] Eitaro Noguchi. Mechanism of Reflex Regulation of the Gastrointestinal Function by Acupuncture[J]. eCAM, 2008, 5(3):251-256.
- [8] Tabosa A, Yamamura Y, Forno ER, Mello LE. A comparative study of the effects of electroacupuncture and moxibustion in the gastrointestinal motility of the rat[J]. Dig Dis Sci, 2004, 49:602-610.
- [9] Noguchi E, Ohsawa H, Tanaka H, Ikeda H, Aikawa Y. Electro-acupuncture stimulation effects on duodenal motility in anesthetized rats. Jpn J Physiol, 2003, 53:1-7.
- [10] 张凤娥, 罗玉清, 苏筱玲. 针灸的双向调节作用与免疫机制探讨[J]. 中国科技信息, 2005, 16:271.

(2013-02-16 收稿)