

- 系统作用机理的研究[J]. 中国中西医结合杂志(Chin), 1994, 14(11): 686-688.
- [10] 赵福东, 董竞成, 谢瑾玉, 等. 补肾益气对哮喘模型大鼠神经内分泌免疫网络若干指标的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(8): 715-719.
- [11] 宫兆华, 董竞成, 谢瑾玉, 等. 补肾益气药调节哮喘大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴及白细胞介素-6 功能紊乱的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(4): 348-351.
- [12] 董竞成, 赵福东, 谢瑾玉, 等. 黄芪对哮喘大鼠神经内分泌免疫网络相关指标的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(7): 619-622.
- [13] 赵福东, 董竞成, 崔焱, 等. 淫羊藿对哮喘大鼠神经内分泌免疫网络若干指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(9): 44-46.
- [14] 董竞成, 沈自尹, 王文健, 等. 寿而康和大剂量二丙酸倍氯米松治疗慢性阻塞性肺病的临床研究[J]. 中西医结合杂志, 1991, 11(10): 585-588.
- [15] 张小虎, 陆健, 古继红, 等. 从哮喘豚鼠血浆 ADH 和尿 AQP-2 的改变探讨肺主宣降的实质[J]. 中医药学报, 2008, 36(3): 17-19.
- [16] 王志英, 张传名, 钱丽萍, 等. 哮宁颗粒治疗支气管哮喘缓解期临床研究[J]. 江苏中医药, 2005, 26(7): 11-12.

(2013-06-24 收稿)

四磨汤有效成分对慢性应激小鼠胃肠运动的影响

邓娜¹ 蔺晓源² 易健² 刘柏炎³ 蔡光先²

(1 湖南中医药大学 2011 级硕士研究生, 长沙, 410007; 2 湖南中医药大学省部共建中医内科学教育部重点实验室, 长沙, 410007; 3 益阳医学高等专科学校, 益阳, 413000)

摘要 目的: 观察四磨汤有效成分(槟榔碱、乌药醚内酯、橙皮苷及木香炔内酯)对慢性应激小鼠胃肠运动功能的影响。方法: 将 144 只小鼠随机分为正常组(8 只)和造模组(136 只), 模型小鼠给予不可预知的慢性应激造模 21d 后随机分为模型组、四磨汤组及四磨汤成分组(15 组)共 17 组; 造模第 15 天起给药 7d 后, 检测各组小鼠的胃肠运动功能。结果: 模型组胃内残留率升高, 小肠推进率降低, 与正常组及四磨汤组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。四磨汤有效成分三药及四药组合组胃内残留率降低, 小肠推进率升高, 与模型组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 而四磨汤有效成分单药组及两两组合组的胃内残留率和小肠推进率与四磨汤组比较仍具有统计学意义($P < 0.01$), 与模型组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 槟榔碱、乌药醚内酯、橙皮苷、木香炔内酯可能为四磨汤的有效物质基础, 可不同程度改善慢性应激小鼠的胃肠运动功能。

关键词 四磨汤; 有效成分; 慢性应激; 胃排空; 小肠推进

Impact of Effective Substances of Simo Decoction on Gastrointestinal Movement of Mice under Chronic Stress

Deng Na, Lin Xiaoyuan, Yi Jian, Liu Baiyan, Cai Guangxian

(1 Traditional Chinese Medicine University of Hunan, Changsha 410007, China; 2 Key Laboratory of Internal Medicine Traditional Chinese Medicine University of Hunan, Changsha 410007, China; 3 Yiyang Medical College, Yiyang 413000, China)

Abstract Objective: To observe effect of effective substances of Simotang (arecoline, linderane, hesperidin and costunolide) on gastrointestinal motility function in mice under chronic stress. **Methods:** 144 mice were divided into normal group ($n = 8$) and model group ($n = 136$). Model group was under unpredictable chronic stress, after 21d, divided to model group, Simo decoction group and 15 substances groups. 7days after medication, gastrointestinal motility were assessed. **Results:** The model group showed slower gastric emptying and slower intestinal propulsion compared with the normal group and the Simo decoction group ($P < 0.01$). Three or four substance groups showed quicker gastric emptying, and small intestinal propulsion, compared with model group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Single or two substance groups showed quicker gastric emptying and intestinal propulsive, compared with Simo decoction group ($P < 0.01$), but the difference was not significant compared with the model group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Arecoline, linderane, hesperidin, costunolide are effective substance of Simo decoction, which can improve gastrointestinal motility function of mice with various degrees of chronic stress.

Key Words Simo decoction; Effective substance; Chronic stress; Gastric emptying; Small intestinal propulsion

doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2013.07.005

基金项目: 国家重点基础研究计划(973)课题(编号: 2009CB523002)

作者简介: 邓娜(1988—), 女, 硕士研究生, 主要从事中医药防治胃肠疾病研究, E-mail: dengna1988@yeah.net

通信作者: 蔡光先(1951—), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药防治消化、心脑血管疾病研究, E-mail: lby1203@sina.com

四磨汤口服液是由木香、枳壳、乌药、槟榔组成的中成药物,临床用于治疗胃肠运功功能障碍性疾病疗效确切,而其药物的作用机制还在探讨之中。前期研究表明,四磨汤能影响胃肠运动,可促进慢性应激小鼠胃排空和肠推进,并且治疗 FD 疗效确切^[1-2]。随着中医药现代化的需要,方剂配伍的作用特点也有待于进一步揭示,而通过中药有效成分的作用研究为其提供了新的思路。我们观察了四磨汤有效成分分槟榔碱、乌药醚内酯、橙皮苷、木香炔内酯对慢性应激小鼠胃肠功能的影响。现将结果报道如下。

1 材料

1.1 动物 清洁级昆明小鼠 144 只,雌雄各半,体重 18~22g,由湖南斯莱克景达实验动物公司提供。

1.2 药物 四磨汤口服液(湖南汉森制药股份有限公司生产,国药准字:Z20025044,规格:10mL/支);四磨汤有效组分:橙皮苷(上海同田生物技术股份有限公司,批号:12081835,纯度为 95%)、槟榔碱(上海江莱生物科技有限公司,批号:120325,纯度为 98%)、乌药醚内酯(上海同田生物技术股份有限公司,批号:12102421,纯度为 98%)、木香炔内酯(上海同田生物技术股份有限公司,批号:12102622,纯度为 98%)。以四磨汤口服液质量标准中每毫升含枳壳和乌药各 0.0375g 计算单体含量。

1.3 主要试剂与仪器 营养性半固体糊参考文献^[3]制备。FA 电子天平(上海台之衡电子衡器有限公司)。

2 方法

2.1 模型制备 由于机体对单一应激源刺激易产生耐受性,因此本实验运用多种不可预知的刺激方式交替进行,建立小鼠慢性应激模型。小鼠雌雄分笼,适应性喂养 3d 后,参考文献^[4],应激程序包括:食物剥夺(24h),饮水剥夺合并空瓶刺激(12h),明暗颠倒(24h),湿笼饲养(24h),强迫游泳(45℃,5min),倒悬(30min),束缚(30min),超声波噪音(2h),夹尾(1h)。每天随机选取 9 种刺激中的任意一种,相邻两天的刺激不重复,使动物不能预料刺激的发生,连续刺激 21d。各种刺激方法平均使用 2~3 次,应激处理在每日上午 08:30 开始更换。

2.2 分组 先根据性别分层后,按体质量随机分为正常组(8 只)和造模组(136 只);造模 21d 后,造模组按体质量随机分为四磨汤组、模型组和四磨汤成分组(15 组)共 17 组。

2.3 给药 四磨汤组给予四磨汤口服液,模型组给予蒸馏水,灌胃剂量均为 7.56mL/(kg·d)(临床等效剂量)。四磨汤单体给药量按照国家药品监督管理局规

定的成人临床等效计量中生药含量进行换算,四磨汤组分给予不同的组分溶液(见表 1)。连续用药 7d,正常组常规喂养。

表 1 四磨汤组分分组表

组别	橙皮苷(C)	乌药醚内酯(W)	槟榔碱(B)	木香炔内酯(M)
1	+			
2		+		
3			+	
4				+
5	+	+		
6	+		+	
7	+			+
8		+	+	
9		+		+
10			+	+
11	+	+	+	
12	+	+		+
13	+		+	+
14		+	+	+
15	+	+	+	+

注:“+”代表“有”;橙皮苷用“C”代替,乌药醚内酯用“W”代替,槟榔碱用“B”代替,木香炔内酯用“M”代替。

2.4 胃肠运动功能测定 末次给药后禁食不禁水 12h,灌饲营养性半固体糊(0.4mL/只),10min 后脱颈椎处死,打开腹腔,结扎幽门和贲门,取出胃,用滤纸擦干后称胃全重,然后剪开胃体,洗去胃内残留物后擦干,称净重,以胃全重和净重之差为胃内残留物质量,胃内残留率为胃内残留物质量占所灌营养性半固体糊质量百分比。迅速取出小肠,测量黑色糊前沿至幽门的距离,即小肠推进长度,以及幽门至回盲部的距离,即小肠总长度,小肠推进率(%)为小肠推进长度/小肠总长度×100%。

3 统计学处理

所有数据均采用 SPSS16.0 软件统计包进行统计。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组计量资料,方差齐性的组间比较采用成组 *t* 检验,多组计量资料方差齐性时采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 法。

4 结果

模型组胃内残留率升高,小肠推进率降低,与正常组及四磨汤组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。四磨汤有效组分三药及四药组合组,即 11、12、13、14、15 组胃内残留率降低,小肠推进率升高,与模型组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);四磨汤有效组分单药组及两两组合组,即 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 组的胃内残留率有所降低,小肠推进率有所增高,但与四磨汤组比较仍具有统计学意义($P < 0.01$),

而与模型组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 各组胃内残留率和小肠推进率比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	例数	胃内残留率	小肠推进率
正常组	8	50.31 ± 7.86	51.82 ± 4.75
模型组	8	61.77 ± 5.36 [#]	43.04 ± 2.73 [#]
四磨汤组	8	53.49 ± 8.53	49.83 ± 4.35
1(C)	8	60.50 ± 6.41 [*]	42.55 ± 4.01 [*]
2(W)	8	61.02 ± 4.80 [*]	42.90 ± 3.94 [*]
3(B)	8	61.07 ± 5.90 [*]	43.20 ± 4.28 [*]
4(M)	8	60.06 ± 6.84 [*]	43.24 ± 3.46 [*]
5(C+W)	8	60.67 ± 5.51 [*]	40.04 ± 3.13 [*]
6(C+B)	8	60.12 ± 5.29 [*]	43.38 ± 3.42 [*]
7(C+M)	8	59.78 ± 5.69 [*]	44.33 ± 2.68 [*]
8(W+B)	8	60.38 ± 5.26 [*]	43.52 ± 3.00 [*]
9(W+M)	8	61.15 ± 5.82 [*]	45.07 ± 2.52 [*]
10(B+M)	8	59.46 ± 6.02 [*]	44.34 ± 2.69 [*]
11(C+W+B)	8	54.75 ± 6.73 [▲]	46.94 ± 3.89 [△]
12(C+W+M)	8	55.68 ± 5.74 [▲]	48.07 ± 3.77 [▲]
13(C+B+M)	8	54.53 ± 7.21 [▲]	47.19 ± 3.34 [△]
14(W+B+M)	8	55.09 ± 4.99 [▲]	47.14 ± 3.75 [△]
15(C+W+B+M)	8	54.12 ± 8.07 [▲]	49.29 ± 4.06 [▲]

注:与正常组、四磨汤组比较,[#] $P < 0.01$;与四磨汤组比较,^{*} $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$,[▲] $P < 0.01$ 。

5 讨论

功能性消化不良(FD)又称非溃疡性消化不良,系指除器质性疾病而见的持续性或反复发作性上腹疼痛、食后饱胀、腹部胀气、暖气、早饱、厌食、恶心等上腹不适症状的一组临床症候群^[5]。从现代胃肠病学角度看,胃肠动力障碍主要表现在胃肠运动和消化功能减弱而出现的系列综合症,属于功能性消化不良(FD)的范畴,主要病理生理基础为胃排空延迟及小肠传输功能障碍^[6]。当外源性刺激或内感性(情绪和思维)信息作用于机体时,既可通过高级中枢传出的神经冲动,影响胃肠感觉、运动与分泌,也可导致胃肠道对各种应激的运动反应增强和内脏的高敏感性增高出现胃肠功能紊乱。因此,不良情志等慢性应激被认为是功能性胃肠病的重要致病因素^[7]。本研究中,慢性应激模型小鼠胃内残留率升高,小肠推进率降低,与正常小鼠比较差异有统计学意义($P < 0.01$),表明不可预知的慢性应激可抑制胃肠运动。

FD属中医“痞满”“胃痛”“腹胀”等的范畴。多数医家认为本病病位在胃,而与肝之疏泄、脾之运化、胃之和降有关^[8]。四磨汤载自明代《痘疹金镜录》,是中

国中医药的经典代表,由槟榔、乌药、木香及枳壳组方而成,四磨汤已广泛应用于临床,对于FD等胃肠动力障碍性疾病具有很好的疗效。现代药理研究表明以上四味组成药均能影响胃肠运动,且四磨汤可促进慢性应激小鼠胃排空和肠推进^[1]。而槟榔碱、乌药醚内酯、橙皮苷、木香炔内酯分别为其主要有效成分或主要有效成分之一,故本研究以四种有效成分为研究对象。

本研究结果显示,四磨汤有效成分三药及四药组合组胃内残留率降低,小肠推进率升高,与模型组比较均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);四磨汤有效成分单药组及两两组合组的胃内残留率和小肠推进率与四磨汤组比较差异仍具有统计学意义($P < 0.01$),而与模型组比较差异均不显著($P > 0.05$)。表明四磨汤有效成分的多药组合能有效改善胃肠运动,亦说明槟榔碱、乌药醚内酯、橙皮苷、木香炔内酯可能为四磨汤的有效物质基础。由此也说明方剂配伍的重要性,为临床应用该方治疗胃肠动力障碍性疾病提供了一定的实验依据。但四磨汤口服液其他有效组分对胃肠运动的影响还有待进一步研究。

参考文献

- [1]刘柏炎,易健,陈雪梅,等.四磨汤对慢性应激小鼠胃肠运动及血管活性肠肽表达的影响[J].中华行为医学与脑科学杂志,2011,10(4):292-294.
- [2]蔡光先,卜献春.四磨汤治疗功能性消化不良肝脾不和证的疗效及对血浆P物质、胃动素的影响[J].中华中医药杂志,2010,25(6):856-859.
- [3]戴菲,罗金燕,龚均,等.不同分型功能性便秘患者结肠传输功能、胃肠激素以及一氧化氮合酶的研究[J].胃肠病学,2011,16(7):419-422.
- [4]刘柏炎,易健,蔺晓源,等.四磨汤对慢性应激小鼠多巴胺受体D1、D2的响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(3):192-194.
- [5]武志娟,张大鹏,张志敏,等.疏肝理气法治疗功能性消化不良探讨[J].中医研究,2012,25(5):8-9.
- [6]郭金秀,刘孟安,王连文.中药胃肠舒片对胃肠动力障碍大鼠血浆胃动素、P物质和生长抑素的影响[J].滨州医学院学报,2011,34(1):1-3.
- [7]张万岱.功能性胃肠病罗马标准的简介和解读[J].世界华人消化杂志,2008,16:120-124.
- [8]冯敏晓,顾勤.中医对功能性消化不良的认识[J].中医药信息,2010,27(2):97-99.

(2013-06-24 收稿)