

首荟通便胶囊对慢传输型便秘模型大鼠肠道推进率和结肠黏液分泌的影响

李冰冰 谭玉军 姚景春 程国良 黄志艳 张贵民

(国家手性制药工程技术研究中心,临沂,276000)

摘要 目的:观察首荟通便胶囊对慢传输型便秘模型动物肠道推进率和结肠黏液分泌的影响,探讨首荟通便胶囊对慢传输型便秘的疗效及相关机制。方法:灌胃给予复方地芬诺酯片并限水导致大鼠慢传输型便秘模型,模型大鼠随机分为模型组、首荟通便胶囊高、首荟通便胶囊中、首荟通便胶囊低剂量组、芪蓉润肠口服液组。观察首荟通便胶囊对复方地芬诺酯(DC)便秘模型大鼠小肠碳墨推进率、首次黑便排出时间和12 h排便颗粒数的影响。结扎分离取出的盲结肠段随即固定,制作石蜡切片,AB-PAS染色,供组织学观察。结果:首荟通便胶囊中、高剂量组可明显缩短大鼠首次排便时间($P < 0.05$),增加12 h排便颗粒数($P < 0.05$),并且能增加小肠碳墨推进率($P < 0.05$)。首荟通便胶囊中、高剂量组大鼠结肠黏膜黏液细胞数明显增多,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:首荟通便胶囊能够通过提高肠道动力,增加结肠黏液的分泌,有效改善便秘症状,提高患者的生命质量。

关键词 首荟通便胶囊;慢传输型便秘;推进率;结肠黏液分泌

Effects of Shouhui Tongbian Capsule on Intestine Pushing Rate and Colonic Mucus Secretion in Rats with Slow Transit Constipation

Li Bingbing, Tan Yujun, Yao Jingchun, Cheng Guoliang, Huang Zhiyan, Zhang Guimin

(National Chiral Pharmaceutical Engineering Technology Research Center, Linyi 276000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of Shouhui Tongbian Capsule on intestine pushing rate and colonic mucus secretion in slow transit constipation model animals, and to explore the correlating mechanism of Shouhui Tongbian Capsule on slow transit constipation. **Methods:** The rat model of slow transit constipation was established by intragastric administration with compound diphenoxylate tablet and water restriction. The model rats were randomly divided into control group, Shouhui Tongbian Capsule high, middle, low dose groups and Qirong Runchang Oral Liquid. The pushing rate of intestine, the time of first black stool discharge and the number of fecal particles in 12 h in compound difenolate (DC) constipation model rats were observed. Cecocolon sections removed by ligation were fixed and paraffin sections were prepared and stained with AB-PAS for histological observation. **Results:** Compared with the control group, Shouhui Tongbian Capsule significantly reduced the time of first black stool discharge, increased the intestine pushing rate ($P < 0.05$). Meanwhile, the black stool points in 12 h increased ($P < 0.05$) in the constipation model rats which were induced by compound diphenoxylate tablets. The number of mucous cells in the colonic mucosa of rats in medium and high dose Shouhui Tongbian Capsule groups increased significantly, and compared with the model group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shouhui Tongbian Capsule can improve intestinal motility, increasing mucus secretion of colon to effectively improve constipation symptoms and improve the quality of life of patients.

Key Words Shouhui Tongbian Capsule; Slow transit constipation; Intestine pushing rate; Colonic mucus secretion

中图分类号:R932, R574.4

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.042

便秘是临床常见疾病,发病率高,各年龄段人群均会发生,其中女性多于男性,老年多于青壮年^[1]。很多中老年人随着肠道微循环障碍的逐步增加,胃肠道机能下降,便秘发生的可能性逐年增加。便秘能够影响身体机能和胃肠功能,同时便秘又是一些心脑血管疾病危险患者心肌梗死和脑卒中的重要诱

发因素。因此注重便秘的及时治疗,尽早解除便秘成为很多疾病预防和病情转归的关键环节^[2]。

慢性便秘是一种常见疾病,我国流行病学调查表明,成人慢性便秘患病率为4%~6%,并随年龄增长而升高,60岁以上人群慢性便秘的患病率可高达22%^[3]。骨科卧床患者的便秘发生率一般为50%~

70%,精神类药物使用时便秘发生率为 30%~40%,而肛肠疾病患者围手术期出现不同程度的便秘发生率达 90% 以上,明显影响患者生命质量和病情预后^[4]。慢传输型便秘(Slow Transit Constipation, STC)涉及全胃肠道动力和黏液分泌紊乱,致大便排出困难。其临床症状主要为排便次数减少、粪便量减少、粪便干结、排便费力等,中医学认为^[5],属于“脾约”“便秘”“气秘”“腹痛”等范畴。首荟通便胶囊依据便秘的中医辨证论治,养阴益气,补泻兼施。为了验证首荟通便胶囊对慢传输型便秘的疗效,以及探究其相关作用机制,本研究以大鼠为试验对象,通过建立复方地芬诺酯(DC)便秘模型^[5],观察首荟通便胶囊对大鼠排便以及肠道黏膜功能的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SD 大鼠,SPF 级,体重 180~220 g,120 只,雌雄各半,购自济南朋悦实验动物繁育有限公司提供,动物合格证号:37009200006204。实验动物分笼常规实验室环境饲养。

1.1.2 药物 首荟通便胶囊(鲁南厚普制药有限公司,国药准字 Z20150041)。芪蓉润肠口服液(北京北卫药业有限责任公司,生产批号:160133)。复方地芬诺酯片(常州康普药业有限公司,生产批号:20160912)。

1.1.3 试剂与仪器 AB-PAS 染色液(厦门迈威生物科技有限公司,生产批号:161230)。倒置荧光显微镜(日本 Olmplus,型号 CKX41)、像采集卡(佳能中国,CanonUtilities 系统)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 将 60 只大鼠按体重随机分成 6 组,分别为正常组、模型组、芪蓉润肠口服液组、首荟通便胶囊低、首荟通便胶囊中、首荟通便胶囊高剂量组,每组 10 只,雌雄各半。末次给药结束,各实验组大鼠禁食不禁水 16 h,阴性对照组给予蒸馏水和淀粉的混悬液 10 mg/kg,其余每组给予复方地芬诺酯片 10 mg/kg 灌胃。30 min 后造成便秘模型。

1.2.2 给药方法 正常组给予 10 mL/kg 纯水,模型组、芪蓉润肠口服液组给予芪蓉润肠口服液 10 mL/kg,芪蓉润肠口服液按原液的 1.67 倍稀释。连续给药 7 d,期间自由饮食。首荟通便胶囊低、首荟通便胶囊中、首荟通便胶囊高剂量组的给药浓度分别为 0.07 g/kg、0.21 g/kg 和 0.63 g/kg。

1.2.3 首荟通便胶囊对便秘大鼠排便的影响 末

次造模 30 min 后,各实验组给予含相应受试物的墨汁灌胃,模型组和阴性对照组给予相应体积的墨汁灌胃,灌胃体积为 20 mL/kg 体重。给药后立即将大鼠单独放入干净的鼠笼内,并正常提供饲料和饮水,同时开始准确计时。观察记录每只大鼠首次排出黑便的时间,并连续观察 12 h,记录 12 h 内大鼠排黑便粒数、干重及性状。

1.2.4 首荟通便胶囊对便秘大鼠肠蠕动的影响

末次给药后,各实验组大鼠禁食不禁水 16 h,除正常组给予 10 mg/kg 纯水外,其余各实验组给予复方地芬诺酯片 10 mg/kg。造模 30 min 后,各给药组给予含相应受试物的墨汁,模型组和正常组给予相应体积墨汁,灌胃体积为 20 mL/kg 体重。给予墨汁 25 min 后,脱颈处死大鼠,打开腹腔分离肠系膜,立刻剪取上端自幽门、下端至回盲部的肠管,平铺于玻璃板上,轻轻将小肠拉成直线进行测量。肠管长度为“小肠总长度”,从幽门至墨汁前沿为“墨汁推进长度”。墨汁推进率=[墨汁推进长度(cm)/小肠总长度(cm)]×100%。

1.2.5 首荟通便胶囊对结肠黏膜上皮细胞中黏液细胞的影响 将 60 只大鼠按体重随机分为正常组、模型组、芪蓉润肠口服液组、首荟通便胶囊低、首荟通便胶囊中、首荟通便胶囊高剂量组,每组 10 只,雌雄各半。每天上午 9 时,除正常对照组外各组均灌胃复方地芬诺酯 10 mg/kg,正常组给予等体积纯水。观察组动物在下午 15:00 灌胃给予相应等体积药物,首荟通便胶囊低、首荟通便胶囊中、首荟通便胶囊高剂量组的给药浓度分别为 0.09 g/kg、0.27 g/kg 和 0.71 g/kg。模型组灌纯化水 10 mL/kg,正常组自由饮水,其他组不给水,连续造模给药 7 d。实验结束后麻醉下取盲、结肠段,随即固定梯度乙醇脱水制作石蜡切片,AB-PAS 染色,供组织学观察。显微镜下观察结肠黏膜上皮细胞中阳性染色细胞即黏液细胞数目,随机计数十个视野,取其平均值。计数以每 100 个上皮细胞中黏液细胞数表示^[2]。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析,所有数据均以均数($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。大鼠的首次排黑便时间、12 h 排黑便数、墨汁推进率以及结肠黏液情况是在便秘模型建立成功的条件下($P < 0.05$),先将模型组和阴性对照组组间进行 t 检验,再用给药组、模型组和阳性对照组组间进行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 首荟通便胶囊对复方地芬诺酯便秘模型大鼠

表 1 首荟通便胶囊对复方地芬诺酯便秘模型大鼠排便和肠道蠕动的影响($\bar{x} \pm SD, n = 10$)

组别	首粒时间(min)	粪便数量(个)	粪便重量(g)	肠道推进率(100%)
正常组	389.83 ± 49.09	33.67 ± 6.02	6.24 ± 1.51	0.52 ± 0.18 *
模型组	683.33 ± 114.86	16.00 ± 5.22	2.56 ± 1.32	0.32 ± 0.11
首荟通便胶囊 0.07 g 组	458.00 ± 164.82 **	27.33 ± 11.79 **	4.93 ± 3.31 *	0.48 ± 0.09 *
首荟通便胶囊 0.21 g 组	415.00 ± 98.98 **	31.33 ± 5.99 **	5.10 ± 1.34 **	0.56 ± 0.13 *
首荟通便胶囊 0.63 g 组	465.17 ± 160.21 **	22.00 ± 4.38	4.38 ± 1.36 *	0.64 ± 0.10 *
芪蓉润肠口服液组	461.67 ± 91.64 **	21.33 ± 4.93	4.33 ± 1.19 *	0.57 ± 0.10 *

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

排便及肠蠕动的影响 与正常组比较,模型组首粒排便时间明显延长;与模型组比较,各给药组首粒排便时间均明显缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与正常组比较,模型组粪便数量明显减少;与模型组比较,各给药组粪便数量均明显增多,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与正常组比较,模型组粪便重量明显降低;与模型组比较,各给药组粪便重量均明显上升,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与正常组比较,模型组肠道推进率明显降低;与模型组比较,各给药组有明显促进便秘模型大鼠小肠蠕动的作用,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 1。

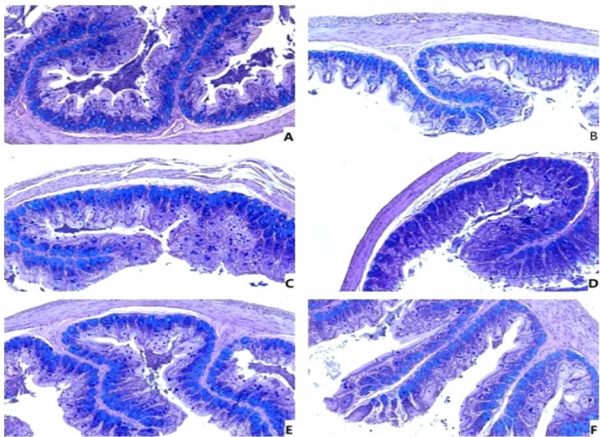


图 1 首荟通便胶囊对复方地芬诺酯便秘模型大鼠肠黏液影响的组织切片图(AB-PAS, ×100)

注:A:正常组;B:模型组;C:首荟通便胶囊低剂量组;D:首荟通便胶囊中剂量组;E:首荟通便胶囊高剂量组;F:芪蓉润肠口服液组

2.2 首荟通便胶囊对复方地芬诺酯便秘模型大鼠肠黏液的影响 正常组大鼠肠道腺上皮细胞产生富含硫黏蛋白的酸性黏液素,末梢黏膜表面覆盖酸性黏液素层;便秘模型组大鼠肠道腺上皮细胞形态瘦小,含酸性黏液素很少,黏膜表面酸性黏液素层薄,与正常组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),给予芪蓉润肠口服液组黏膜表面黏液层较模型组增加,杯状细胞数量及黏液含量有所增加;首荟通便胶囊低剂量组黏液少量增加,杯状细胞数量及黏液含

量有所增加;首荟通便胶囊中剂量组黏液层厚度明显增加,黏膜层杯状细胞排列较为整齐,数量明显增多,黏液含量明显增加,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.01$);首荟通便胶囊高剂量组黏液层厚度明显增加,黏膜层杯状细胞排列较为整齐,数量明显增多,黏液含量明显增加,与模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1、表 2。

120 只动物,分 2 次实验(每次 60 只),一次是观察排便和肠蠕动,另一次是观察黏液厚度和黏液含量。

表 2 首荟通便胶囊对便秘模型大鼠肠道黏液层厚度及结肠黏液含量的影响($\bar{x} \pm SD, n = 10$)

组别	黏液层厚度(pixel)	黏液含量(%)
正常组	96.36 ± 31.77	71.33 ± 9.21
模型组	22.41 ± 10.50	31.09 ± 10.18
首荟通便胶囊 0.07 g 组	30.11 ± 13.03	41.00 ± 8.43 *
首荟通便胶囊 0.21 g 组	47.00 ± 19.81 **	48.92 ± 7.24 **
首荟通便胶囊 0.63 g 组	43.11 ± 21.37 *	45.76 ± 8.25 *
芪蓉润肠口服液组	41.11 ± 18.29 *	43.33 ± 9.46 *

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3 讨论

慢性便秘通常属中医“虚秘”的范畴,一般病程较长,反复发作,迁延不愈,给患者的工作生活带来了较大的困扰。西药治疗便秘远期疗效差,复发率高,作用环节单一,具有不良反应,因此中医中药治疗便秘受到重视^[6]。

多数中医学家在治疗慢性便秘时赞同“因虚致秘”的病因病机理论,认为本病症多责之于脏腑气血阴阳之不足,证属本虚标实。首荟通便胶囊养阴益气,补泻兼施,标本兼治。处方中何首乌和芦荟为君药,以益精养血,清肝泻热,润肠通便;决明子、枸杞子及阿胶为臣药,以清肝明目,滋补肝肾,补血止血,滋阴润燥通便;佐以人参和白术补气健脾,使泻不伤正;以枳实破气消积,引经入药。首荟通便胶囊配伍严谨,标本兼顾,切中病机。君臣佐使俱全,药物之间七情相合,共奏润肠通便、泻浊排毒、养阴益气之功。同时现代药理研究表明,芦荟提取物可以

通过影响钠离子的主动转运来干扰肠道内的水分分泌与吸收平衡,从而达到润肠通便的效果^[7-8];同时组方中其他中药对便秘也有不同的药理作用^[9-12]。

复方地芬诺酯片致大鼠便秘结果显示,大鼠排便数量减少,粪便重量降低,肠道推进率下降,结肠黏液量明显减少,杯状细胞萎缩,分泌黏液能力下降甚至丧失,结果表明此模型与临床上便秘患者的肠道病理改变吻合度较高,是研究便秘药物的较好模型。杯状细胞是肠道的正常细胞,具有分泌黏液、润滑和保护肠道黏膜的作用,其分泌功能下降可能是慢传输型便秘的根本原因,而肠道的微循环供养能力决定了杯状细胞的活力。本研究发现,首荟通便胶囊中、高剂量组可明显缩短大鼠首次排便时间($P < 0.05$),增加 12 h 排便颗粒数($P < 0.05$),并且能增加小肠碳墨推进率($P < 0.05$)。首荟通便胶囊中、高剂量组大鼠结肠黏膜黏液细胞数明显增多,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。做为临床常用的首荟通便胶囊中剂量,总体效果优于高剂量和低剂量,表明首荟通便胶囊中剂量在治疗便秘时达到了补泻平衡,剂量最佳。

综上所述,首荟通便胶囊能够有效地改善便秘症状,提高患者的生命质量,其作用机制可能与提高肠道动力,增加结肠黏液的分泌有关,更深层次的机理还需要进一步研究。

参考文献

- [1] 祝飞美,李俊龙,倪小清,等. 苳归片对复方地芬诺酯便秘模型小鼠的治疗作用研究[J]. 四川生理科学杂志,2015,37(1):8-10.
- [2] 姚景春,冯芹,孙宝存. 己酮可可碱对慢传输型便秘模型大鼠的结肠黏液分泌和结肠肌电活动的影响[J]. 中国药理学通报,2011,27(12):1749-1752.

- [3] 中国医学会消化病学分会胃肠动力组. 中国慢性便秘诊治指南(2013,武汉)[J]. 中华消化杂志,2013,33(5):605-612.
- [4] 郭荣. 慢性功能性便秘中医证候诊断标准的量化研究[D]. 南京中医药大学,2011.
- [5] 常东,冯春霞,唐纯志,等. 自拟加味枳术四磨汤加减治疗慢性功能性便秘疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志,2011,19(5):320-322.
- [6] 郑倩,徐华. 便秘动物模型的研究进展[J]. 临床消化病杂志,2012,24(3):189-191.
- [7] 姚一博,陆金根,曹永清,等. 中医药治疗慢性功能性便秘研究进展[C]. 沈阳:中华中医药学会肛肠分会换届会议暨便秘专题研讨会论文,2007.
- [8] Angelo A Izzo, Lidia Sautebin, Francesca Borrelli, et al. The role of nitric oxide in aloe-induced diarrhoea in the rat[J]. European Journal of Pharmacology, 1999, 368:43-48.
- [9] Ishii Y, Tanizawa H, Takino Y. Studies of aloe; III. Mechanism of cathartic effect[J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1990, 38:197-200.
- [10] 梅雪,余刘勤,陈小云,等. 何首乌化学成分和药理作用的研究进展[J]. 药物评价研究,2016,39(1):122-131.
- [11] 刘旭,杜爱林,姜洪波,等. 决明子对便秘小鼠结肠肌电和水通道蛋白 3 表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,35(8):2145-2147.
- [12] 王文革,次苗苗,张俊红,等. 不同剂量生白术对慢传输型便秘大鼠胃肠道传输功能及 Cajal 间质细胞的影响[J]. 长春中医药大学学报,2016,32(1):18-21.
- [13] HE Mei-juan, YANG Jin-xiang, WEI Yue, et al. Effects of Fructus Aurantii Immaturus volatile oil on slow transit constipation in rats[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2013, 28(5):1487-1491.

(2018-06-06 收稿 责任编辑:张雄杰)

(上接第 2267 页)

- [10] 刘成,徐光福,陆雄,等. 二甲基亚硝胺诱发大鼠肝纤维化过程中 α 平滑肌肌动蛋白与门脉压力的变化[J]. 中国中西医结合消化杂志,2002,10(5):271-272,275.
- [11] 谢君,谢晓芳,代良萍,等. 肝苏颗粒对四氯化碳致肝纤维化大鼠肝功能和病理损伤的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(8):117-123.
- [12] 邵佳亮,胡国信,郑洁,等. 羟基喜树碱对肝纤维化大鼠肝组织

- Bax、Bcl-2 基因和 α -SMA 蛋白表达及肝纤维化的影响[J]. 第二军医大学学报,2014,35(4):399-405.
- [13] 马力,马军梅. 疔母丸对进展期大鼠肝纤维化的干预作用研究[J]. 宁夏医学杂志,2016,38(12):1137-1140.
- [14] 吴芙蓉,姜玲,何晓丽,等. 橙皮苷对化学性肝纤维化大鼠 α -SMA 表达的影响[J]. 安徽医药,2015,19(12):2267-2271.

(2017-12-12 收稿 责任编辑:王明)