

运脾温阳颗粒对脾虚泄泻大鼠胃黏膜结构及血浆中 CCK、PP 浓度的影响

邵南齐¹ 高 青¹ 朱萱萱² 王海丹² 付金芳¹ 代永霞¹

(1. 郑州澍青医学高等专科学校, 河南郑州 450064; 2. 江苏省中医院, 江苏南京 210029)

摘 要 目的: 探讨运脾温阳颗粒对脾虚泄泻大鼠胃黏膜结构及血浆中胆囊收缩素(CCK)、胰多肽(PP)浓度的影响。方法: 用大黄加饮食失节法制作大鼠脾虚泄泻模型, 将造模成功大鼠随机分为模型组、思密达组和运脾温阳颗粒高、中、低剂量组, 每组 10 只, 另取同批次正常大鼠 10 只作为正常组, 分别灌胃相应药物或生理盐水 10d 后, 检测大鼠胃黏膜细胞形态学改变和血浆中 CCK、PP 浓度。结果: 脾虚泄泻模型大鼠胃黏膜细胞受损, 血浆 CCK 浓度下降, PP 浓度升高; 给予高、中剂量运脾温阳颗粒治疗后, 上述指标均得以明显改善而接近正常大鼠。结论: 运脾温阳颗粒改善脾虚泄泻大鼠症状可能是通过保护胃黏膜细胞, 调整血浆中 CCK、PP 浓度而发挥作用的。

关键词 泄泻脾虚 运脾温阳颗粒 胃黏膜 胆囊收缩素 胰多肽 实验研究

中图分类号 R256.340.5

文献标识码 A

文章编号 1672-397X(2014)09-0075-03

运脾温阳颗粒是由苍术、山楂、炮姜、肉豆蔻、茯苓、泽泻等六味药(其质量比为 10:10:3:6:10:10)采用现代工艺制成的颗粒剂, 临床上用于治疗小儿迁延性腹泻, 总有效率达 93%^[1]。前期研究发现, 运脾温阳颗粒能使脾虚小鼠的炭末推进率减慢, 可增强阿托品抑制肠蠕动的作用, 修复脾虚大鼠的小肠黏膜以及升高脾虚大鼠血液中 NO 和胃泌素浓度, 从而改善胃肠功能^[2-4]。本研究将进一步观察运脾温阳颗粒对脾虚模型大鼠的胃黏膜形态学和血浆中胆囊收缩素(CCK)、胰多肽(PP)浓度的影响。

1 实验材料

1.1 动物 SD 大鼠, 雄性, 体重 200~220g, 由南通大学实验动物中心提供, 合格证号: scxk(苏)2012-0008。

1.2 药品及试剂 运脾温阳颗粒: 由江阴天江药业有限公司提供(批号 20120115); 思密达: 由博福-益普生(天津)制药有限公司提供(批号 E15565)。胆囊收缩素(Cholecystokinin, CCK)试剂盒: 美国 BD 公司生产, 批号: 201326KO; 胰多肽(pancreatic polypeptide, PP)试剂盒: 美国 BD 公司生产, 批号: 20130326TY。

1.3 器材 FA1004 型电子分析天平(上海菁海仪器有限公司), DD-5000 型大容量低速离心机(长沙英泰仪器有限公司), UV-2000 紫外-可见分光光度计(尤尼科上海仪器有限公司)等。

2 实验方法

2.1 造模与分组、给药 造模组大鼠采用大黄苦寒泻下结合饮食失节法制作脾虚大鼠模型, 每日灌胃给予 100% 大黄水提液(0.2mL/10g, 1 次/d), 灌胃前禁食 8h, 自由饮水, 造成饮食失节, 连续灌胃 14d, 出现类似临床脾阳不足泄泻的症状如

便溏、纳呆、体重减轻、体温偏低、畏寒等作为脾虚指标。造模成功的大鼠随机分为模型组、思密达组和运脾温阳颗粒高、中、低剂量组, 每组 10 只。另取同批次正常大鼠 10 只作为正常组。正常组、模型组大鼠给予等量生理盐水, 自由饮食; 思密达组给予 2.13g/kg 思密达; 运脾温阳颗粒高、中、低剂量组分别给予 30.0g/kg、15.0g/kg、7.5g/kg 运脾温阳颗粒。各组大鼠每日定时灌胃给药, 1 次/d, 连续 10d。

2.2 取样及检测 末次给药 2h 后, 大鼠眼眶取血 4mL, 注入试管中, 3000r/min 离心, 取血浆, 用酶联免疫法检测 CCK、PP, 同时将大鼠脱颈椎处死, 取胃, 用 10% 福尔马林固定胃, 送病理检查。

2.3 统计学方法 数据用($\bar{x} \pm s$)表示, 使用 SPSS17.0 统计软件包, 采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为有显著性差异, $P < 0.01$ 为有非常显著性差异。

3 实验结果

3.1 一般状态 造模前, 所有大鼠一般生理性自主活动良好, 活动敏捷, 饮食、二便、皮毛均正常, 组间无显著性差异。实验期间, 与正常组比较, 模型组动物逐渐出现便溏、肛门污秽、消瘦、活动逐渐减少、拱背、扎堆、眯眼、毛发干枯无光泽等症状。各治疗组大鼠每日体重缓慢增加, 大便逐渐变稠到干, 活动增多, 毛发蓬松有光泽接近正常组。实验末, 模型组大鼠体重严重下降, 与正常组比较有非常显著性差异($P < 0.01$); 运脾温阳颗粒高、中剂量组大鼠体重比模型组显著增加($P < 0.01$)。提示运脾温阳颗粒对大黄和饮食失节致脾虚大鼠体重减轻有一定的改善作用, 见表 1。

3.2 胃黏膜组织学 正常组: 胃组织及小肠组织黏膜层黏膜上皮细胞及腺体排列整齐, 无明显变性坏死, 无充血, 黏膜下

基金项目: 澍青医专重点科研项目(12001)

层无炎细胞浸润,无水肿。模型组:胃组织局部黏膜下层可见少量炎细胞浸润,无水肿。思密达组:胃部及小肠组织黏膜层黏膜上皮细胞及腺体排列整齐,无明显变性坏死,无充血,黏膜下层无炎细胞浸润,无水肿。运脾温阳颗粒高剂量组:胃黏膜层黏膜上皮细胞及腺体排列整齐,无明显变性坏死,无充血,黏膜下层无炎细胞浸润,无水肿。运脾温阳颗粒中剂量组:胃组织局部黏膜下层可见少量炎细胞浸润。运脾温阳颗粒低剂量组:胃组织局部黏膜下层可见少量炎细胞浸润。见图1。

3.3 血浆中 CCK 和 PP 含量 模型组大鼠血浆中 CCK 浓度明显低于正常组($P<0.01$),而 PP 的浓度明显高于正常组($P<0.01$)。运脾温阳颗粒高、中剂量组大鼠血浆中 CCK 明显高于模型组($P<0.01$ 或 $P<0.05$),PP 的浓度明显低于模型组($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。提示运脾温阳颗粒对大黄和饮食失节致脾虚大鼠的治疗作用可能与调节血中 CCK 和 PP 的浓度有关。见表2。

4 讨论

迁延性腹泻是儿科临床常见病,主要表现为稀便、大便次数增多,如不及时治疗导致严重水电解质紊乱可危及小儿生命。迁延性腹泻属于中医久泻、慢性腹泻范畴。中医儿科专家江育仁认为脾虚失运和气虚阳亏是小儿迁延性腹泻的基本病机^[9],遂提出运脾温阳法治小儿迁延性腹泻。运脾温阳颗粒方中苍术健脾燥湿为主药,佐以山楂消积导滞,炮姜、肉蔻温运脾阳,茯苓、泽泻健脾渗湿。全方具有运脾温阳、消积导滞渗湿的功能。

大黄苦寒,有较强的泻下功用,久服可使机体元气损伤,脾胃功能减弱,从而影响水谷精微的吸收。本实验中,大鼠灌胃大黄后逐渐出现便溏、肛门污秽、消瘦、活动逐渐减少、拱背、扎堆、眯眼、毛发无光泽的现象符合中医脾虚泄泻证候的特点^[9]。

本实验中,脾虚大鼠出现泄泻、消瘦,影响食物的消化吸收,胃组织局部黏膜下层见少量炎细胞浸润,给予大剂量运脾温阳颗粒后胃黏膜修复正常,说明运脾温阳颗粒可以修复胃黏膜结构,有助于改善脾虚症状。

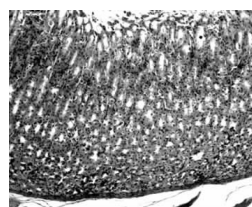
CCK 和 PP 是重要的胃肠激素。CCK 主要来源于十二指肠和上段空肠的 I 细胞,能促进胆囊收缩,同时增加胆汁分泌,抑制胃排空,调节胃肠运动,促进胰腺腺泡分泌各种消化酶,提高消化能力^[7]。PP 是由胰腺和胃肠内的 PP 细胞分泌的多肽激素,PP 抑制食欲,减少摄食量,其分泌与体重呈负相关,目前研究发现 PP 抑制胆囊收缩素、胰酶和胆汁的释放,同时收缩胆总管括约肌,但松弛胆总管平滑肌,影响脂质的消化吸收^[8-11]。因此,CCK 和 PP 对胆汁分泌的影响作用相反。

本实验中脾虚大鼠胃排空加速,肠蠕动加快,腹泻,脂类物质消化吸收受影响,血浆中 CCK 浓度下降,而 PP 浓度升

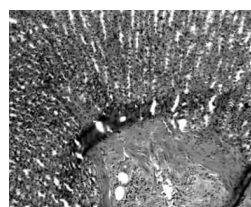
表1 各组大鼠实验不同时期体重比较($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数 (只)	剂量 (g/kg)	实验前	开始给药(造模结束)时	实验末(给药10d后)
正常组	10	-	208.0±7.1	279.5±11.2	324.5±10.1**
模型组	10	-	212.0±7.9	168.0±12.3 $\Delta\Delta$	189.5±17.6 $\Delta\Delta$
思密达组	10	2.13	210.0±8.5	162.5±8.9 $\Delta\Delta$	229.0±14.3 $\Delta\Delta$ **
运脾温阳颗粒高剂量组	10	30.0	212.0±7.5	166.0±8.8 $\Delta\Delta$	233.5±8.8 $\Delta\Delta$ **
运脾温阳颗粒中剂量组	10	15.0	210.0±7.5	174.0±10.7 $\Delta\Delta$	221.5±12.3 $\Delta\Delta$ **
运脾温阳颗粒低剂量组	10	7.5	211.0±7.4	170.0±8.9 $\Delta\Delta$	200.5±10.7 $\Delta\Delta$

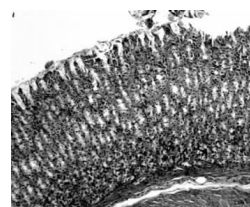
注:与正常组比较, $\Delta P<0.01$;与模型组比较,** $P<0.01$ 。



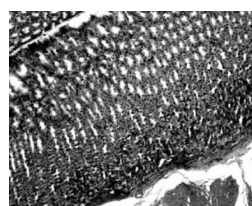
正常组



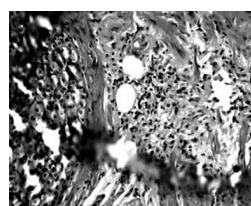
模型组



思密达组



运脾温阳颗粒高剂量组



运脾温阳颗粒中剂量组



运脾温阳颗粒低剂量组

图1 各组大鼠胃黏膜组织形态学改变($\times 100$)

表2 各组大鼠血浆中 CCK 和 PP 含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量(g/kg)	CCK(pg/mL)	PP(pg/mL)
正常组	-	533.8±39.2**	97.60±9.7**
模型组	-	454.7±18.8 $\Delta\Delta$	117.5±7.8 $\Delta\Delta$
思密达组	2.13	524.2±38.1**	98.2±7.7**
运脾温阳颗粒高剂量组	30.0	540.8±52.7**	99.9±3.2**
运脾温阳颗粒中剂量组	15.0	498.1±44.9*	109.1±3.8 Δ
运脾温阳颗粒低剂量组	7.5	492.0±59.5	114.4±8.4 $\Delta\Delta$

注:与正常组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

高。经运脾温阳颗粒治疗后脾虚大鼠血浆中 CCK 浓度显著升高,PP 浓度显著降低。因此我们可以推测,运脾温阳颗粒修复胃黏膜、减慢胃排空速度、改善胃肠营养物质消化吸收、有效改善脾虚泄泻大鼠的临床症状等功效,可能是通过调节 CCK 和 PP 等胃肠激素水平而实现的。

5 参考文献

- [1] 刘丽.运脾温阳法治小儿迁延性腹泻脾阳虚证临床研究.南京:南京中医药大学,2007
- [2] 严士海,朱莹莹.运脾温阳颗粒对胃肠功能影响的实验研究.长春中医药大学学报,2006,22(4):8
- [3] 王清,朱莹莹,于莉,等.运脾温阳方及其拆方对脾虚大鼠小肠病理结构影响的研究.实用中医内科杂志,2009,23(6):36
- [4] 邵南齐,朱莹莹.运脾温阳颗粒对利血平致脾虚大鼠胃肠调节因子 NO 和胃泌素影响的实验研究.中华中医药学刊,2007,25(12):2618
- [5] 江育仁.脾健不在补贵在运.中医杂志,1983,7(1):6

萆薢血脉平胶囊对动脉粥样硬化易损斑块家兔模型炎症因子的影响

聂超¹ 朱萱萱² 于云华³ 张学非² 周杰¹

(1.江苏建康职业学院,江苏南京 210029; 2.南京中医药大学附属医院,江苏南京 210029;
3.新疆伊犁哈萨克自治州中医医院,新疆伊犁 835000)

摘要 目的:观察萆薢血脉平胶囊对动脉粥样硬化易损斑块家兔模型炎症因子的影响,研究其抗动脉粥样硬化的作用机制。方法:采用高脂喂养加颈动脉球囊拉伤术制造动脉粥样硬化易损斑块模型家兔,随机分成模型组、辛伐他汀组、丹参组和萆薢血脉平高、中、低剂量组,每组 10 只,另取 10 只正常家兔作为正常组。分别给予相应药物干预 8 周,正常组与模型组给予等量生理盐水。实验结束检测并比较各组家兔肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-10(IL-10)含量。结果:经过药物干预后,萆薢血脉平胶囊各剂量组家兔血液中 IL-1 明显低于模型组,萆薢血脉平胶囊低、中剂量组家兔血液中 IL-10 明显高于模型组,萆薢血脉平胶囊中剂量组家兔血液中 TNF- α 浓度明显低于模型组。结论:萆薢血脉平胶囊可以减轻动脉粥样硬化过程中炎症因子的释放,调节免疫功能,保护血管内皮细胞功能,从而对防治动脉粥样硬化有积极的意义。

关键词 动脉粥样硬化 萆薢血脉平胶囊 肿瘤坏死因子 白细胞介素 实验研究

中图分类号 R543.505 **文献标识码** A **文章编号** 1672-397X(2014)09-0077-02

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, As)是动脉硬化的血管病中常见的一种,其特点是受累动脉病变从内膜开始,一般先有脂质和复合糖类积聚、出血及血栓形成,纤维组织增生及钙质沉着,并有动脉中层的逐渐蜕变和钙化,病变常累及弹性及大中等肌性动脉,一旦发展到足以阻塞动脉腔,则该动脉所供应的组织或器官将缺血或坏死。研究表明,动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,在其发生发展的各阶段中,均有不同程度的炎症反应发生,炎症性细胞因子在此过程中发挥了重要的作用^[1]。因此,我们通过实验观察萆薢血脉平胶囊对动脉粥样硬化易损斑块模型家兔炎症因子的影响,研究其抗动脉粥样硬化的作用机制。

1 实验材料

1.1 动物 健康雄性家兔,体重 2.0~2.5kg,由南京江宁区青龙山实验动物饲养场提供,合格证号:SCXK(苏)2012-0008。

1.2 药物 萆薢血脉平胶囊:由新疆伊犁哈萨克自治州中医医院提供,该药是新疆哈萨克民族药物,主要包含的中药成分有赤芍、姜黄、桂枝、没药,将胶囊研成粉末经蒸馏水充分溶解配制成水溶液。复方丹参滴丸:天津天士力制药股份有限公司,批号:12031,经蒸馏水配制成溶液;辛伐他汀:杭州默沙东制药有限公司,批号:120710,经蒸馏水配制成溶液。

1.3 试剂与仪器 白细胞介素-1(IL-1):由美国 BP 公司提供,批号:201302208QW;白细胞介素-10(IL-10):由美国 BP 公司提供,批号:20130220RW;肿瘤坏死因子 α (TNF- α):由美国 BP 公司提供,批号:20130220DF;高脂饲料:由 1%胆固醇+5%蛋黄+5%猪油+89%普通饲料组成;球囊导管:Dedwards Lifesciences,批号:59219817;LDZ-5 离心机:北京京立离心机有限公司;756PC 紫外线分光光度计:由上海光谱仪器有限公司提供。

基金项目:江苏省高校优势学科项目(中西医结合)(J1006)

- [6] 苗明三.常用中医药研究动物模型.北京:中国中医药出版社,1997:91
- [7] 姚泰.生理学.2版.北京:人民卫生出版社,2010:259
- [8] Jesudason DR, Monteiro MP, McGowan BM, et al. Low-dose pancreatic polypeptide inhibits food intake in man. Br J Nutr, 2007, 97:426
- [9] 刘艳华,李晓南.脑肠肽、摄食调控与肥胖关系的研究进展.国际消化病杂志,2012,30(6):357
- [10] COLLOBAT P, HECKSHER-SORENSEN J, KRULL J, et al. Embryonic endocrine pancreas and mature beta cells acquire

alpha and PP cell phenotypes upon Arx misexpression. J Clin Invest, 2007, 117(4):961

- [11] KU SK, LEE HS. An immunohistochemical study of the pancreatic endocrine cells of the nude mouse, Balb/c -nu/nu. Eur J Histochem, 2006, 50(1):61

第一作者:邵南齐(1973-),男,硕士,讲师,中药药理学专业. shaonanqi@126.com

收稿日期:2014-04-01

编辑:吴宁