

[4] 四川省食品药品监督管理局,四川省医疗机构中药制剂临床前药效学与安全性研究技术要求(川食药监注(2009)1号4)[S].2009.

[5] 马芷薇.警惕替硝唑罕见的严重不良反应[J].安徽医药,2005,9(1):158-159.

[6] 王凤英,刘呈华,丁长玲,等.替硝唑致严重变态反应1例[J].医药导报,2006,25(11):1170.

[7] 李文友,宋丽芳,邵景华,等.替硝唑致锥体束综合征1例[J].医药导报,2005,24(9):852.

[8] 王琳辉,季晖,任萍,等.替硝唑口腔贴膜对实验性大鼠牙周炎的治疗作用及其对口腔粘膜刺激性研究[J].中国临床药理学与治疗学,2004,9(1):39-43.

[9] 王雪晴,王震,朱兴年,等.复方替硝唑栓剂的毒理学研究[J].中国药业,2006,15(18):18.

[10] 张晓双,王文会.替硝唑阴道泡腾片急性毒性、黏膜刺激与过敏性实验研究[J].西部药学杂志,2010,4(25):117-118.

[11] 倪鸿昌,卢庆.63例替硝唑致不良反应文献分析[J].中国药房,2007,18(17):1347-1348.

DOI 10.3870/yydb.2012.10.004

五指毛桃水提液对脾虚模型大鼠胃肠功能的影响

杨敏¹,夏荃²

(1.湖北省中医院康复科,武汉 430073;2.广州中医药大学中药学院,510006)

摘要 目的 探讨五指毛桃水提液对脾虚模型大鼠胃肠功能的影响。方法 将60只大鼠随机分为6组:正常对照组,脾虚模型组,黄芪水提液对照组,五指毛桃水提液高、中、低剂量组,每组10只。除正常对照组外,其余各组大鼠均每天皮下注射利血平 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 复制脾虚模型,脾虚模型组给予纯化水灌胃 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,黄芪水提液组及五指毛桃水提液高、中、低剂量组同时按上述剂量灌胃给予相应药物。治疗结束后,观察各组大鼠体质量及饮水量变化,酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血浆中 β -内啡肽(β -EP)、胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)浓度。结果 与脾虚模型对照组比较,不同剂量五指毛桃水提液均能明显增加脾虚模型大鼠体质量及饮水量;与正常对照组比较,脾虚模型组大鼠血浆 β -EP、MTL、GAS浓度均明显降低($P<0.01$);与脾虚模型对照组比较,五指毛桃水提液高、中剂量组大鼠血浆 β -EP浓度水平明显上升($P<0.01$ 或 $P<0.05$),五指毛桃水提液高剂量组大鼠血浆MTL浓度水平明显上升($P<0.05$),五指毛桃水提液高、低剂量组大鼠血浆GAS浓度水平均明显上升($P<0.05$)。结论 五指毛桃水提液可能通过调节血浆中 β -EP、MTL、GAS浓度水平,有效改善大鼠脾虚证候,这可能是其益气健脾和胃功效治疗脾虚证候的作用机制之一。

关键词 五指毛桃;脾虚模型; β -内啡肽;胃动素;胃泌素

中图分类号 R285.5 文献标识码 A 文章编号 1004-0781(2012)10-1264-04

Effect of Radix Fici Hirtae on Gastrointestinal Function of Spleen Rat Model

YANG Min¹, XIA Quan²(1. The Hospital of Traditional Chinese Medicine of Hubei Province, Wuhan 430073, China;2. College of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT Objective To investigate the pharmacologic effect of *Radix Fici Hirtae* on gastrointestinal function of spleen deficiency syndrome rat model. **Methods** The rats were randomly divided into blank control group, model control group, Astragalus positive control group, high-does *Radix Fici Hirtae* aqueous extract, medium-does *Radix Fici Hirtae* aqueous extract, low-does *Radix Fici Hirtae* aqueous extract. Excluding the blank control group, the other groups were induced by reserpine to copy of spleen deficiency syndrome models. After the drug treatment, the rats body quality and quantity diet changes were observed in the day of 0 and 14, and Elisa was used to detect the expression of β -EP, MTL, GAS In the plasma. **Results** Compared with model group, *Radix Fici Hirtae* aqueous extract could significantly improve the body quality and quantity diet; Compared with blank control group, the levels of β -EP, MTL, GAS were significantly lower in the group of spleen deficiency syndrome model ($P<0.01$); Compared with model control group, the levels of β -EP was significantly higher in high-does and medium-does groups ($P<0.01$ or $P<0.05$), the levels of MTL was significantly higher in high-does groups ($P<0.05$), the levels of GAS was significantly higher in high-does and low-does groups ($P<0.05$). **Conclusion** *Radix Fici Hirtae* aqueous extract may effectively improve the spleen deficiency of rats by adjusting the levels of β -EP, MTL and GAS, this mayplay a role on treatment spleen deficiency symptoms by the efficacy of spleen-nourishing.

KEY WORDS *Radix Fici Hirtae*; Spleen deficiency syndrome model; Betaendorphin; Motilin; Gastrin

中医认为,脾气虚证属于由于脾气不足、运化失职所表现的虚弱证候,见于肢体倦怠,神疲乏力,形体消

瘦,大便溏薄,以脾虚失运,胃肠道机能减弱及气虚证为证候要点^[1]。五指毛桃味辛、甘,性平,具有益气、

健脾、和胃等功效^[2]。研究表明,五指毛桃可促进小鼠胃排空,减慢肠蠕动,对幽门结扎致胃黏膜损伤大鼠有明显的保护作用^[3]。基于脾气虚存在着胃肠激素水平失调^[4],本研究以利血平注射大鼠复制脾虚模型,观察脾虚大鼠在不同浓度五指毛桃水提液治疗前后的一般状况的变化,并用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked Immuno-sorbent assay, ELISA)法检测大鼠血浆 β -内啡肽(betaendorphin, β -EP)、胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)含量,探讨五指毛桃对利血平复制的脾虚大鼠胃肠功能紊乱的调节作用,为五指毛桃这一天然益气健脾和胃中药在临床上改善胃肠功能紊乱的应用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 动物 SD 大鼠,体质量 180 ~ 220 g,雌雄各半,SPF 级,广东省医学实验动物中心提供,许可证号:SCXK(粤)2008-0002。

1.2 试药 五指毛桃来源于广东省河源市五指毛桃 GAP 种植基地,经广州中医药大学中药鉴定教研室鉴定为桑科植物粗叶榕(*Ficus hirta* Vahl.)五指毛桃(*Radix Fici Hirtae*)的干燥根。黄芪购自杏园春药店,经广州中医药大学中药鉴定教研室鉴定为豆科植物膜荚黄芪(*Astragalus membranaceus* Fisch.)的干燥根。五指毛桃及黄芪水提液的制备参照文献^[5]方法,均制备成相当于生药 2 g · mL⁻¹浓缩液,4 °C 贮藏,用时稀释至所需浓度。利血平注射液(规格:1 mg : 1 mL,广东邦民制药厂有限公司,批号:110608)。

1.3 仪器 大鼠 β -内啡肽酶联免疫分析试剂盒(R & D 进口分装,批号:201203),大鼠胃泌素肽酶联免疫分析试剂盒(R & D 进口分装,批号:201203),大鼠胃动素肽酶联免疫分析试剂盒(R & D 进口分装,批号:201203),iMark 酶标仪[伯乐生命医学产品(上

海)有限公司]。

1.4 动物分组与模型制备 将 60 只大鼠随机分为 6 组,每组 10 只,即正常对照组,脾虚模型组,黄芪水提液组,五指毛桃水提液高、中、低剂量药物组。正常对照组每日皮下注射 0.9% 氯化钠溶液 0.2 mL,同时灌服纯化水 10 mL · kg⁻¹。脾虚模型组每日皮下注射利血平 1 mg · kg⁻¹,纯化水灌胃 10 mL · kg⁻¹。黄芪水提液组及五指毛桃水提液高、中、低剂量组每日皮下注射利血平 1 mg · kg⁻¹,黄芪水提液组同时给予黄芪水提液 10 g · kg⁻¹ · d⁻¹,高、中、低剂量药物组分别给予五指毛桃水提液 20, 10, 5 g · kg⁻¹ · d⁻¹。连续给药 14 d,每日观察并记录变化情况,试验至第 4 天时,脾虚模型组动物出现与文献报道的脾虚症状^[6]。

1.5 观察指标 于分组第 1 天,治疗结束后当天记录各组大鼠体质量及饮食量。造模结束后(14 d),大鼠禁食不禁水 12 h,于次日上午腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉,腹主动脉采血,置含有肝素的试管,放置 30 min, 3 000 r · min⁻¹离心 15 min,取上清液于 -20 °C 冰箱保存。 β -EP、MTL、GAS 均按试剂盒说明书测定。

1.6 统计学方法 所有数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 SPSS11.5 统计分析软件进行统计学处理,多组比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠体质量及饮食量变化 见表 1。实验第 14 天,与正常对照组比较,脾虚模型组大鼠体质量明显降低($P < 0.01$),高、中、低剂量药物组与脾虚模型组比较,体质量均明显上升($P < 0.01$);实验第 14 天,脾虚模型组与正常对照组比较,进食量明显偏低,高、中、低剂量药物组进食量渐恢复。

表 1 6 组大鼠体质量和饮食量变化

Tab. 1 Body weight and food intake of 6 groups of rats

组别	大鼠/ 只	剂量/ (g · kg ⁻¹)	体质量		饮食量	
			0 d	14 d	0 d	14 d
五指毛桃水提液						
高剂量药物组	10	20	201.5 \pm 9.07	257.9 \pm 11.28 ^{*1}	25.6	24.2
中剂量药物组	10	10	202.6 \pm 8.57	247.1 \pm 8.29 ^{*1}	27.1	23.5
低剂量药物组	10	5	197.4 \pm 10.03	252.6 \pm 11.49 ^{*1}	27.3	23.3
黄芪水提液组	10	10	197.8 \pm 5.38	258.1 \pm 11.68 ^{*1}	27.6	23.9
脾虚模型组	10	...	200.4 \pm 6.18	165.3 \pm 7.28	29.7	7.4
正常对照组	10	...	196.3 \pm 6.12	307.7 \pm 23.62 ^{*1}	27.5	29.3

与脾虚模型组比较, ^{*1} $P < 0.01$

Compared with model control group, ^{*1} $P < 0.01$

2.2 五指毛桃水提液对脾虚大鼠血浆 β-EP、MTL、GAS 浓度水平的影响 见表 2。与正常对照组比较,脾虚模型组大鼠血浆 β-EP、MTL、GAS 浓度水平均明显降低($P < 0.01$);与脾虚模型组比较,五指毛桃水提液高、中剂量组大鼠血浆 β-EP 浓度水平明显上升($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),五指毛桃水提液高剂量组大鼠血浆 MTL 浓度水平明显上升($P < 0.05$),五指毛桃水提液高、低剂量组大鼠血浆 GAS 浓度水平均明显上升($P < 0.05$)。

3 讨论

五指毛桃是一食药同源的植物,称之为“南芪”,具有益气健脾和胃之功,与传统的黄芪功效相似,适用于岭南多湿多虚的体质,邓铁涛教授认为本品益气补虚功同北芪却不温不燥,药性温和,补而不峻,正合“少火生气”之意,尤宜于虚不受补之患者。黄芪具有补气固表、利尿脱毒、排脓、敛疮生肌等功效,是临床最常用的药物之一,其单味药、复方及有效成分都有多方面的研究,广泛运用于心血管系统、免疫系统、内分泌系统、消化系统的疾病。研究表明,黄芪对脾虚大鼠模型的小丘脑、小肠的 β-EP 水平^[7],以及对萎缩性胃炎大鼠血清 GAS 水平均有上调作用^[8]。因此,本研究以黄芪作为对照药,系统比较“南、北芪”功效的差异。

自 Basedovsky 于 1977 年提出神经内分泌免疫网络学说以来^[9],研究者将中医学对“脾”的认识与之结合,从脑肠神经-内分泌-免疫网络内多种网络递质水平的变化上对脾气虚本质进行了探讨,成为研究新方向。近年来发现,许多胃肠肽在中枢神经系统存在,而原先存在于中枢神经系统中的肽也在胃肠道中发现,这些胃肠激素又被称为脑肠肽。胃肠激素的增多或减少均可引起胃肠道功能失调、影响“脑肠肽-食欲中枢”对摄食行为的调控。β-EP、MTL 和 GAS 作为重要的脑肠肽

激素,可在中枢水平直接对摄食及消化系统功能进行调节。

β-EP 是一种内源性阿片样肽,广泛存在于胃肠道及脑组织中,起到神经递质的作用,如刺激胃酸和十二指肠近段 HCO₃ 分泌,保护胃肠黏膜细胞,影响胃肠运动等^[10]。另外,有研究发现 β-EP 在摄食行为的调节中起着重要作用,如在脾虚大鼠食欲中枢、脑室内注射微量 β-EP 后,实验动物摄食活动明显增加^[11],提示 β-EP 浓度增加可促进动物摄食。MTL 是由内分泌细胞分泌的一种胃肠激素,呈周期性释放,参与消化间期胃肠活动,诱发胃强烈收缩和小肠明显的分节运动^[12]。MTL 结构基础为氨基酸,氨基酸是机体必需的营养物质,因此在脾阴虚时,滋养功能下降,营养物质缺乏,会导致 MTL 合成不足,含量下降或受体减少,胃肠运动移行性运动复合波形成减弱,由此产生消化吸收功能障碍,以致出现脾阴虚状态下的大便干燥,懒于进食,体质量降低等消化系统和全身状况的改变。研究发现,脾虚时 MTL 含量下降明显,运用推拿及健脾中药可提高血中 MTL 的含量^[13-14]。GAS 属多肽类胃肠激素,它对食管下括约肌、胃和小肠的运动起着重要的兴奋性作用。研究发现脾虚模型大鼠血清中 GAS 含量明显低于正常组,采用点灸治疗取得较好效果^[15-16]。脾虚证动物模型的研究已有 30 余年,利血平复制脾虚证模型是较经典的方法之一,其可以反映脾气虚证的证候属性^[17]。利血平主要影响动物后交感神经末梢递质去甲肾上腺素的储存和释放,并能降低脑内和外周神经中单胺类递质的含量,降低交感神经的功能,使副交感神经功能相对或绝对亢进,从而出现体质量减轻、腹泻、耐寒力差等与临床脾虚泄泻相似的症状^[18]。

本实验结果显示,脾气虚模型组的体质量及饮食

表 2 6 组脾虚大鼠血浆 β-EP、MTL、GAS 浓度水平的测定值

Tab.2 The plasma levels of β-EP, MTL and GAS in 6 groups of rats

组别	大鼠/ 只	剂量/ (g · kg ⁻¹)	β-EP/ (μg · L ⁻¹)	MTL/ (ng · L ⁻¹)	GAS/ (pg · mL ⁻¹)
五指毛桃水提液					
高剂量药物组	10	20	279.74±77.86 ^{*1}	177.38±16.15 ^{*2}	51.41±16.65 ^{*2}
中剂量药物组	10	10	243.46±65.45 ^{*2}	173.61±15.59	44.43±11.07
低剂量药物组	10	5	214.47±42.37	173.29±18.33	47.55±12.72 ^{*2}
黄芪水提液组	10	10	247.21±68.54 ^{*2}	179.80±17.82 ^{*2}	50.12±11.70 ^{*1}
脾虚模型组	10	...	187.89±22.77	154.04±21.68	36.34±3.08
正常对照组	10	...	275.47±33.42 ^{*1}	206.80±29.37 ^{*1}	138.58±20.72 ^{*1}

与脾虚模型组比较, ^{*1} $P < 0.01$, ^{*2} $P < 0.05$

Compared with model control group, ^{*1} $P < 0.01$, ^{*2} $P < 0.05$

量均明显下降,同时,血浆中 β -EP、MTL、GAS 水平出现紊乱,表现为 β -EP、MTL、GAS 浓度水平明显降低,提示,利血平复制的大鼠脾虚模型中,血浆中 β -EP 含量降低与脾虚时的消化功能低下密切相关,血浆中 β -EP 作为一种神经递质,它的含量降低可能作用于下丘脑外侧区,从而影响摄食行为导致饮食量减少;血浆中 MTL、GAS 浓度水平降低提示其含量异常及调节失灵可导致脾胃运化障碍,并且影响 MMC Ⅲ期的出现,作用于摄食中枢,最终出现纳呆、消瘦、倦怠神萎等征象。经过五指毛桃水提液治疗后,不同剂量组能不同程度地提高脾虚大鼠血浆中 β -EP、MTL、GAS 浓度水平,且体质量及饮食量均明显改善,其药理作用呈一定量效关系,并以高剂量组效果最好。但与脾虚模型组比较,中剂量组 GAS 水平有所提高,但差异无统计学意义($P>0.05$),有可能是因为动物个体差异造成,亦有可能药物本身副作用所造成,其真正原因有待进一步深入实验解释。

综上所述,五指毛桃水提液可有效地改善利血平复制的大鼠脾虚证状,其作用机制可能是通过调节血浆中 β -EP、MTL、GAS 浓度水平,从而调节胃肠道的运动,改善主要症状,恢复整体生理功能以治其本,这可能是其益气健脾和胃功效治疗脾气虚证候的作用机制之一。

参考文献

- [1] 朱文锋. 中医诊断学[M]. 5 版. 上海:上海科学技术出版社,1995:149.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:人民卫生出版社,1977:90.
- [3] 王艳. 五指毛桃益气作用的药理研究及与黄芪的比较[D]. 广州:广州中医药大学,2008.
- [4] 王文波,谢湘峰,程艳荣. 脾虚证胃肠黏膜屏障保护功能的研究集要[J]. 中医药学刊,2002,20(4):504.

- [5] 周添浓,王艳,唐立海,等. 南芪北芪抗应激与免疫调节作用的研究[J]. 中药新药与临床药理,2008,19(1):15.
- [6] 北京师范大学生物系消化生理科研组. 中医脾虚证动物模型的造型[J]. 中华医学杂志,1980,60(2):83.
- [7] 贾彦敏. 黄芪、党参、白术对脾虚大鼠脑肠轴 β -EP 的影响与归经的相关性分析[D]. 济南:山东中医药大学,2005.
- [8] 史瑞,李晓红,刘礼剑,等. 黄芪、三七及其配伍对萎缩性胃炎大鼠血清 PGE_2 、GAS、PG II 和 EGF 的影响[J]. 世界华人消化杂志,2012,20(5):361-367.
- [9] 谭静,常小荣,严洁,等. 艾灸对脾虚大鼠血浆 β -内啡肽、胃动素、生长抑素的影响[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(34):3498-3502.
- [10] 贾彦敏,王树荣. β -内啡肽与中医“脾”的关系[J]. 实用中医内科学杂志,2008,21(4):67-68.
- [11] MORLEY J E. Anorexia of aging: physiologic and pathologic [J]. Am J Clin Nutr, 1997,66(4):760-773.
- [12] KONTUREK J W, THOR P, MACZKA M, et al. Role of cholecystokinin in the control of gastric emptying and secretory response to a fatty meal in normal subjects and duodenal ulcer patients[J]. Scand J Gastroenterol, 1994,29(7):583-590.
- [13] 李铁浪,赵锋,张泓,等. 捏脊疗法对脾虚证家兔血清胃动素的影响[J]. 医学研究杂志,2010,39(2):87-89.
- [14] 薛丽莉,薛金,杜晨光. 益脾止泻汤对脾虚泄泻大鼠血清 D-木糖含量及血浆胃动素的影响[J]. 中国中医急症,2009,18(6):951-952.
- [15] 王昕,滕静如,晋志高,等. 西洋参汤对脾虚证大鼠血清中胃泌素、皮质醇含量的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2007,13(2):128-129.
- [16] 吕琳,陈永红,庞声航,等. 壮医药线灸对去垂体脾虚大鼠胃泌素的影响[J]. 江苏中医药,2007,39(9):68-69.
- [17] 赵宁,贾红伟,张皖东,等. 利血平所致脾虚大鼠脾阳虚证和脾气虚证的证候属性[J]. 中医杂志,2008,49(5):449-452.
- [18] 钱会南,沈丽波,胡雪琴. 中医脾虚证动物模型的实验研究思考[J]. 中国药物与临床,2003,3(3):183-184.

DOI 10.3870/yydb.2012.10.005

收稿日期 2012-03-16 修回日期 2012-05-10

作者简介 杨敏(1973-),男,湖北咸宁人,主治医师,硕士,主要从事临床康复工作。电话:(0)13871460256,E-mail:763318349@qq.com。