

胃复春片对功能性消化不良大鼠胃肠功能的影响

陈炜¹, 陈婉姬², 杨明华^{3*} (1.杭州胡庆余堂药业有限公司, 杭州 310015; 2.浙江省立同德医院, 杭州 310012; 3.浙江省中药研究所, 杭州 310023)

摘要: 目的 考察胃复春片对胃肠动力障碍的改善作用。方法 建立功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)大鼠模型; 以 FD 大鼠体质量、进食量、饮水量、胃平滑肌电活动情况、胃液分泌量、胃蛋白酶活性、肝脏与脾脏质量、胃病理情况等考察胃复春的药效。结果 模型组 FD 大鼠胃平滑肌电活动明显紊乱, 体质量、进食量、饮水量明显减少、胃蛋白酶活性明显降低; 经胃复春治疗后, 上述现象明显缓解, 大鼠体质量、进食量、饮水量明显增加, 胃蛋白酶活性明显升高。结论 胃复春能改善 FD 大鼠的一般状况, 对 FD 大鼠胃酸过多有抑制作用, 能提高模型大鼠的胃蛋白酶活性。

关键词: 胃复春; 功能性消化不良; 胃肠功能

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2019)07-0829-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.07.012

引用本文: 陈炜, 陈婉姬, 杨明华. 胃复春片对功能性消化不良大鼠胃肠功能的影响[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(7): 829-832.

Effect of Wei Fuchun Tablet on Gastrointestinal Function in Functional Dyspepsia Rats

CHEN WEI¹, CHEN Wanji², YANG Minghua^{3*} (1.Hangzhou Huqingyutang Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310015, China; 2.Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China; 3.Zhejiang Research Institute of Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., Hangzhou 310023, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the improvement effect of Wei Fuchun tablet on gastrointestinal motility disorder. **METHODS** Functional dyspepsia(FD) rat model was established. Weight, diet, drinking, electrical activity of stomach muscle, gastric secretion, activity of gastric pepsin, the weight of liver and spleen, gastric pathology was used to observe the effect of Wei Fuchun tablet on FD rats. **RESULTS** The electrical activity of stomach muscle of FD rats in model group was obviously disordered, weight, diet, drinking and gastric pepsin activity were significantly decreased. After the treatment of Wei Fuchun tablet, the above phenomena were alleviated, weight, diet, drinking and gastric pepsin activity were significantly increased. **CONCLUSION** Wei Fuchun tablet can improve the general state of the FD rats, inhibit gastric acid secretion and improve activity of gastric pepsin in model rats.

KEYWORDS: Wei Fuchun tablet; functional dyspepsia; gastrointestinal function

胃复春片是杭州胡庆余堂的重点产品, 由人参、枳壳、香茶组成, 具有健脾益气、活血解毒之功^[1], 临床用于治疗胃癌前期病变、慢性浅表性胃炎属脾胃虚寒者, 或胃癌术辅助治疗。近年来, 在临床应用中发现其有促进胃肠动力作用。曹瑞珍^[2]的研究表明, 胃复春片可温和地促进肠道蠕动, 改善肠道功能阻滞。周继旺等^[3]研究表明, 胃复春片可增加患者的血清胃泌素、胃动素, 且安全可靠。因此, 本实验建立功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)大鼠模型, 深入考察胃复春片改善胃肠动力障碍的作用, 以期扩大该药的临床应用与二次开发提供依据。

1 材料

1.1 药物

胃复春片(以下简称胃复春, 杭州胡庆余堂药

业有限公司, 批号: 151001), 临用时研细, 去离子水调配成浓度分别为 1, 0.5, 0.25 g·mL⁻¹的水溶液, 按体质量 1 mL·(100 g)⁻¹ 大鼠灌胃给药。吗叮啉片剂(西安杨森制药有限公司, 批号: 20150408), 临用时研细并用去离子水调配成浓度为 2 mg·mL⁻¹的水溶液, 按体质量 1 mL·(100 g)⁻¹ 大鼠灌胃给药。

1.2 动物

清洁级 SD 大鼠, ♀♂各半, 体质量 180~220 g, 浙江省医学科学院提供, 合格证号: 1510080015, 动物许可证号: SCXK(浙)2013-0033。

1.3 试剂

十二烷基硫酸钠(西陇化工股份有限公司, 批号: 20151201); 三羟甲基氨基甲烷(上海博奥生物科技有限公司, 批号: 20150914); D-木糖(Amresco,

作者简介: 陈炜, 女, 高级工程师 Tel: 13705818270
13857181369 E-mail: ymh702@126.com

E-mail: deer966@hotmail.com

*通信作者: 杨明华, 男, 博士, 教授 Tel:

批号: 20151011)、醋酸(批号: 20151013)、浓盐酸(批号: 20151217)均购自杭州化学试剂有限公司; 间苯三酚(上海化学试剂总厂, 批号: 20150301)。

1.4 仪器

MD2000U Super Lab 多导生物信号采集分析系统(江苏 BME 学会医电研究所); RM6240BD 四通道生理记录仪和多导生物信号采集分析系统均来自成都仪器厂; 501S 型超级恒温水槽(上海跃进医疗器械厂); 723 型紫外可见分光光度计(上海光谱仪器有限公司); L-550 台式低速大容量离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司); HX103T 型电子天平(慈溪市天东衡器厂); pH S-25 型酸度计(杭州亚美电子仪器厂)。

2 方法

2.1 分组及模型制备

SD 大鼠 60 只, ♀♂各半, 随机选取 10 只为对照组, 其他大鼠制备 FD 模型。FD 模型制备方法按文献[4-5]所述, 大鼠单日禁食, 双日正常饮食、按体质量 $1 \text{ mL} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$ 灌胃给予大豆色拉油; 每日定时游泳 10 min 致疲劳, 连续 4 周; 于给药前 2 周, 造模大鼠饮水中加入盐酸至饮水中盐酸终浓度为 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。所有造模大鼠全部存活, 随机分为模型组, 吗叮啉组($2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$), 胃复春高、中、低剂量组(1, 0.5, $0.25 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 每组 10 只。

从第 5 周开始, 各组大鼠按 $1 \text{ mL} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$ 灌胃给药, 对照组、模型组给予相同容积的蒸馏水, 各给药组按相应剂量给予相应药物的水溶液, 每天灌胃给药 1 次, 连续给药 12 d。

2.2 对 FD 大鼠胃平滑肌电活动的影响^[4-5]

给药第 10 天, 随机从各组中选取 1 只大鼠, 实验前禁食 20 h, 以戊巴比妥钠 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射麻醉大鼠, 仰位固定, 腹部去毛, 酒精消毒, 于剑突下 1 cm 处切开一小口, 暴露胃, 以银针穿过浆膜, 贴于胃肌表面(两电极相距 3~5 mm), 银针另一端连接四通道记录仪, 接地电极插于大鼠右后肢皮下, 观察大鼠胃肌电活动情况。

2.3 对 FD 大鼠体质量、进食量、饮水量的影响

分别于造模结束(给药之前)、给药 6 d, 给药结束时测定各组大鼠的体质量、进食量和饮水量。

2.4 对 FD 大鼠胃液分泌及胃蛋白酶活性的影响^[6]

胃液分泌与胃酸测定: 各组大鼠连续给药 11 d 后, 禁食不禁水 24 h, 于第 12 天给药后 40 min,

用戊巴比妥钠 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射麻醉, 仰位固定, 腹部去毛, 酒精消毒, 于剑突下沿腹中线切开约 1 cm 小口, 用手术线结扎胃幽门与十二指肠相连处, 缝合腹腔。术后大鼠禁食禁水 4 h, 再断颈处死, 剖开切口, 结扎胃贲门与食管相连处, 取大鼠胃, 收集胃内容物于试管中, $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 收集上清液, 作为胃液。先以适宜量筒量取大鼠的胃液量(mL), 再以酸度计(pH 计)测定胃液的酸度(pH 值)。将胃液酸度转化成 H^+ 浓度 C_{H^+} , 再根据下式计算胃酸分泌速度。胃酸分泌速度 = [胃液量 × 胃液酸度(胃液中 H^+ 浓度 C_{H^+})] / 胃液收集时间(4 h)。

胃蛋白酶活性测定: ①自制蛋白管。取内径为 1 mm, 长为 10 cm 的毛细玻璃管, 使其内部充满鸡蛋清, 于 85°C 下固定, 两端以石蜡封口, 于冰箱中冷藏备用。在实验前, 去除两端, 将其掰至约 2.5 cm 长备用。②活性测定。取胃液 2 mL 于试管中, 加入上述自制蛋白管 2 根, 给试管加塞, 于 37°C 水浴保温 24 h, 分别测量蛋白管两端透明部分的长度(mm), 求 2 根蛋白管 4 端透明部分的长度值的平均值 X , 再根据下式计算胃蛋白酶活性单位。胃蛋白酶活性单位 = $X^2 \times 16$ 。

2.5 对 FD 大鼠肝脏与脾脏系数的影响

于实验结束时, 大鼠禁食后称量体质量; 处死大鼠, 开腹取肝脏、脾脏, 用滤纸吸干血水后称重, 计算脏器指数。脏器指数 = (脏器质量 / 大鼠体质量) × 100%。

2.6 对 FD 大鼠胃病理的影响

大鼠处死后, 取胃, 清水洗净后, 保存于 4% 福尔马林溶液中。之后脱水, 包埋, 切片, 染色, 制备病理切片, 于光镜下观察。

2.7 数据处理

所有实验数据结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用统计软件 SPSS 17.0 进行统计分析, 各组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 对 FD 大鼠胃平滑肌电活动的影响

对照组大鼠胃平滑肌的电活动具有明显规律性, 模型组大鼠胃平滑肌电活动出现明显紊乱。阳性药吗叮啉能增强模型大鼠胃肌电活动; 胃复春能明显纠正模型大鼠紊乱的胃肌电活动, 使其恢复规律性, 具有剂量相关性。

3.2 对 FD 大鼠体质量、进食量、饮水量的影响与对照组比较, 模型组大鼠的体质量明显下

降($P<0.05$)。胃复春各给药组大鼠的体质量增长随给药时间延长明显高于模型组,且各自呈现出一定的剂量相关性。结果见表1。

表1 对FD大鼠体质量的影响

Tab. 1 Influence of the weight on FD rats

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	性别	n	大鼠体质量/g		
				给药前	给药 6 d	给药 12 d
对照组	—	♂	5	388.7±15.7 ²⁾	410.0±20.3 ²⁾	429.0±18.9 ²⁾
		♀	4	274.0±16.3 ²⁾	279.7±18.0 ²⁾	288.5±17.3 ²⁾
模型组	—	♂	5	258.0±16.4	264.0±19.1	275.2±21.3
		♀	4	229.8±9.2	231.5±15.8	240.3±17.2
吗叮啉组	0.02	♂	5	258.2±19.7	307.2±20.4 ¹⁾	331.3±24.5 ²⁾
		♀	4	230.4±16.2	238.9±23.8 ¹⁾	259.4±20.2 ¹⁾
胃复春组	10	♂	5	271.7±19.3	311.6±15.8 ²⁾	348.4±21.7 ²⁾
		♀	4	230.5±18.2	254.6±18.5 ²⁾	271.3±17.3 ²⁾
	5	♂	5	268.5±19.1	300.8±18.9 ¹⁾	345.7±19.6 ¹⁾
		♀	4	231.8±16.4	255.6±18.7 ¹⁾	275.6±20.4 ²⁾
	2.5	♂	5	260.7±19.6	298.6±18.3 ¹⁾	340.4±17.2 ¹⁾
		♀	4	232.4±20.5	224.7±27.4 ¹⁾	342.5±19.3 ¹⁾

注:与模型组相比,¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with the model group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

模型组大鼠的进食量明显降低。与模型组比较,胃复春各给药组大鼠的进食量明显增加,结果见表2。

表2 对FD大鼠进食量的影响

Tab. 2 Influence of food intake on FD rats

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	性别	n	进食量/ $\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$		
				给药前	给药 6 d	给药 12 d
对照组	—	♂	5	34.7	33.6	32.5
		♀	4	33.1	31.6	30.9
模型组	—	♂	5	34.8	26.1	25.0
		♀	4	32.9	22.0	24.3
吗叮啉组	0.02	♂	5	34.1	28.5	31.8
		♀	4	33.4	26.7	29.4
胃复春组	10	♂	5	34.6	33.9	33.0
		♀	4	32.6	25.1	27.6
	5	♂	5	34.5	33.1	32.4
		♀	4	33.0	24.9	26.9
	2.5	♂	5	34.9	33.0	32.8
		♀	4	32.3	24.8	27.0

模型组大鼠的饮水量比对照组明显减少。与模型组比较,胃复春各给药组大鼠的饮水量有所增加。结果见表3。

3.3 对FD大鼠胃液分泌及胃蛋白酶活性的影响

与对照组比较,模型组大鼠的胃液量、胃酸分泌速度明显增加,胃液pH值明显降低,即酸度明显增高,胃蛋白酶活性明显降低。与模型组比较,胃复春高剂量组胃液酸度明显提高,更接近于正常大鼠。结果见表4。

表3 对FD大鼠平均饮水量的影响

Tab. 3 Influence of the average drinking water on FD rats

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	性别	n	饮水量/ $\text{mL}\cdot\text{d}^{-1}$		
				给药前	给药 6 d	给药 12 d
对照组	—	♂	5	33.7	33.5	33.6
		♀	4	32.7	32.8	31.0
模型组	—	♂	5	33.6	25.0	24.0
		♀	4	34.1	25.4	23.8
吗叮啉组	0.02	♂	5	33.5	27.6	28.1
		♀	4	34.8	28.4	27.6
胃复春组	10	♂	5	34.7	32.1	32.5
		♀	4	34.6	31.4	31.4
	5	♂	5	33.8	30.5	30.5
		♀	4	34.5	30.6	31.2
	2.5	♂	5	34.2	31.5	31.5
		♀	4	33.9	31.2	30.6

与模型组比较,胃复春高剂量及中剂量组大鼠的胃液分泌速度明显降低,胃液量明显减少,更接近于正常大鼠。胃复春各剂量组与模型组比较,胃蛋白酶活性均明显增强。结果见表4。

表4 对FD大鼠胃液、胃酸、胃蛋白酶的影响($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

Tab. 4 Influence of the gastric juice, gastric acid and pepsin on FD rats($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	胃液量/ mL	胃液总酸度 (pH 值)	胃酸分泌速度 $/\mu\text{mol}\cdot\text{h}^{-1}$	胃蛋白酶 活性单位
对照组	—	5.64±0.57 ¹⁾	2.36±0.26 ¹⁾	33.9±4.2 ²⁾	414.9±32.5 ²⁾
模型组	—	6.52±0.62	2.08±0.14	52.1±7.6	210.5±31.7
吗叮啉组	0.02	6.16±0.76	2.15±0.26	44.3±8.5 ¹⁾	302.8±41.7 ²⁾
胃复春组	10	5.60±0.68 ¹⁾	2.37±0.16 ¹⁾	38.4±7.8 ²⁾	341.8±38.2 ²⁾
	5	5.71±0.57 ¹⁾	2.21±0.19	43.6±7.9 ¹⁾	309.4±31.2 ²⁾
	2.5	5.72±0.65	2.19±0.27	48.8±8.1	286.2±33.9 ²⁾

注:与模型组相比,¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with the model group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

3.4 对FD大鼠肝脏、脾脏指数的影响

与对照组比较,模型组的肝脏指数无明显差异,脾脏指数明显降低。与模型组比较,胃复春组大鼠的肝脏指数无明显差异,但其高剂量组大鼠的脾脏指数明显升高。解剖时肉眼观察,各组大鼠的肝脏与脾脏没有明显差异。

3.5 对FD大鼠胃病理的影响

胃病理检查结果表明,与对照组比较,模型组大鼠胃黏膜上皮及胃腺未见异常;模型组大鼠胃也未见炎症及溃疡形成,说明模型组大鼠胃无明显器质性改变。与模型组比较,各给药组大鼠胃病理上不存在明显差异。同时,在解剖肉眼检查时,对大鼠胃和十二指肠黏膜进行了形态学观察,未见模型组大鼠胃与十二指肠有炎症或溃疡形成,未见胃与十二指肠存在明显器质性改变。各给药组大鼠胃与十二指肠也未见有病理改变。

4 讨论

饮食不节是 FD 发病的常见诱因^[7], 本实验通过不规则饲养及饮用酸化水, 制备实验性 FD 大鼠动物模型。实验观察到, 模型组大鼠随着造模时间的延长逐渐出现精神萎靡、反应迟钝、毛色枯槁、光泽减少等外观体征; 与正常大鼠比较, 模型组大鼠胃平滑肌电活动明显紊乱, 体质量、摄食、饮水量等明显下降; 结合胃与十二指肠病理学检查, 模型组大鼠未见炎症及溃疡形成, 无明显器质性改变。这些体征说明 FD 大鼠模型复制成功。经过胃复春给药治疗后, 上述现象明显缓解, 大鼠体质量、进食量、饮水量明显增加, 胃蛋白酶活性明显升高。表明胃复春具有治疗 FD 的药效。

FD 属非溃疡性消化不良, 其症状类似消化性溃疡但又无溃疡指征, 这类患者的胃分泌一直存在争议^[8-9]。早期研究显示, 部分 FD 患者有消化性溃疡相似的胃酸分泌增多, 用抑胃酸药治疗 FD 后约 50% 的病例显效^[10]。但近年来研究显示, 多数消化不良病例的胃酸分泌并不增高, 有人据此推测是由于患者对胃酸敏感性增加所致。故迄今尚未能证实 FD 患者是否有高胃酸分泌, 也未能排除胃酸致病的可能性。本实验结果显示, 模型组大鼠胃液量有所增加, 胃液酸度、胃液分泌速度有所提高, 但胃蛋白酶活性却明显下降。其胃酸增加理论上有助于消化, 与实际消化不良矛盾, 其合理解释为这可能是 FD 发展过程中暂时性代偿性的病理变化, 而同时观察到模型大鼠的胃蛋白酶活性降低, 胃肌电紊乱, 胃肠动力减弱, 总体上这些变化与 FD 大鼠胃功能减退、消化减弱相吻合。本实验结果表明, 胃复春能反转 FD 大鼠的上述指征, 对 FD 大鼠胃蛋白酶活性有明显的提升作用, 对胃酸过多也有一定的抑制作用。这可能是其治疗 FD 的主要药理机制。

该实验结果为胃复春治疗 FD 提供了药理依据, 也为二次开发指明了方向, 奠定了基础, 值得深入研究。

REFERENCES

- [1] 林海. 胃复春治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变疗效观察[J]. 药物流行病学杂志, 2011, 8(6): 286-288.
- [2] 曹瑞珍. 胃复春联合叶酸治疗萎缩性胃炎临床观察[J]. 北方药学, 2016, 13(6): 55.
- [3] ZHOU J W, DING S L, ZHANG W X. Observation of Folic Acid tablets combined with Weifuchun tablets in treating precancerous lesions of chronic atrophic gastritis [J]. Chin J New Chin Med(新中医), 2017, 2(49): 42-44.
- [4] GUO H, LIN J, LI G C, et al. Establishment of rat model of elect rogastric dysrhythmias [J]. Chin J Integr Tradit West Med(中国中西医结合消化杂志), 2000, 9(3): 141-142.
- [5] YANG X Y, LIU C Z, SHI G X, et al. Effect of navel treatment on serum brain-gut peptide level in the irritable bowelsyndrome patients with spleen deficiency [J]. Chin J Tradit Chin Mater Pharm(中华中医药杂志), 2013, 28(1): 262-264.
- [6] WEI L F, ZOU B C, WEI M X. The animal model study of functional dyspepsia [J]. Acta Univ Med Nanjing(南京医科大学学报), 2003, 23(4): 350-353.
- [7] CHEN W J, YANG M H, YING J Z. The rapeutic evaluation on Xiao'er Jianpi plaster to treat infantile anorexia [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(6): 888-890.
- [8] LI X D, CHEN W J, YANG M H, et al. Effects of Xiaoer Jianpi Cream on promoting gastrointestinal motility [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(10): 1050-1054.
- [9] CHEN W J, YANG M H, LI X D, et al. Effects of Xiao'er Jianpi Cream on gastric myoelectric activities, gastric acid secretion and brain-gut peptide in functional dyspesia rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(9): 1041-1045.
- [10] SHEN S W, CAO H T, TIAN X F, et al. Experimental studies on effect of Weichang Shutai granule on promoting intestinal propulsion of mice, gastric juice content of rats and intestinal motion of rabbits [J]. Chin J Integr Tradit West Med(中国中西医结合消化杂志), 2003, 11(4): 203-205.

收稿日期: 2018-03-13

(本文责编: 曹粤锋)