

枳术党参颗粒肠推进和镇吐作用的实验研究

张 艳,王宇翎,吴文宁,李前进,林 杰,朱 韬,罗 欢

摘要 目的 观察枳术党参颗粒的肠推进和镇吐作用。方法 采用阿托品、多巴胺以及肾上腺素诱导肠功能低下小鼠模型,研究枳术党参颗粒的肠推进作用;通过硫酸铜和顺铂诱导的家鸽呕吐模型,观察枳术党参颗粒的镇吐作用。结果

枳术党参颗粒 20 g/kg 1 次给药能提高由阿托品抑制的小鼠肠推进活动,枳术党参颗粒 10、20 g/kg 3 次预防给药能提高多巴胺和肾上腺素抑制的小鼠肠推进活动;枳术党参颗粒 16 g/kg 1 次给药能减少硫酸铜所致家鸽的呕吐次数,枳术党参颗粒(4、8、16 g/kg) 3 次给药对顺铂所致家鸽的呕吐无明显作用。结论 枳术党参颗粒有明显的促进小鼠肠排空作用,对外周呕吐有一定的镇吐作用。

关键词 枳术党参颗粒;肠推进作用;镇吐作用

中图分类号 R 965.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)09-1286-04

随着人们生活水平不断提高,社会发展越来越快,竞争日趋激烈,胃肠道动力障碍是目前临床常见疾病。胃肠道动力障碍是一种胃肠道平滑肌不能有序、自主地收缩运动的功能障碍。目前临床用药主要是西沙比利、多潘立酮、红霉素等药物,但这些药物多属于化学药物,副作用也较大。中医认为“水谷皆入于胃,五脏六腑皆禀气于胃”,而脾胃气升降协调的运动调节即是胃肠运动。中医药临床治疗胃肠动力功能障碍性疾病疗效满意^[1-2],该实验观察了中药新药枳术党参颗粒对胃肠运动功能的影响,为日后治疗胃肠动力功能障碍提供药效学基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药品与试剂 枳术党参颗粒购自合肥七星医药科技有限公司(批号:130107,每袋 15 g,每克含 1.73 g 生药,临用前用蒸馏水配制成所需浓度);吗丁啉购自西安杨森制药有限公司(批号:121015835);注射用顺铂购自齐鲁制药有限公司(批号:512021CE);盐酸肾上腺素注射液(批号:130902)、盐酸多巴胺注射液(批号:6E11007)、硫酸

阿托品注射液(批号:130201)购自上海禾丰制药有限公司;四磨汤口服液(批号:130234724)购自湖南汉森制药股份有限公司;硫酸铜购自天津市博迪化工有限公司。

1.1.2 实验动物 昆明种小白鼠,雌雄各半;SD 大鼠,雌雄各半,由安徽省实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(皖)2011-002;家鸽于市场购买。实验室饲养温度:20~24℃。

1.2 实验方法^[3-4]

1.2.1 肠推进作用

1.2.1.1 枳术党参颗粒 1 次给药对阿托品致肠功能低下小鼠的肠推进作用 小鼠 70 只,18~22 g,随机分为 7 组:对照组、模型组、枳术党参颗粒(5、10、20 g/kg) 3 个剂量组以及阳性药组(吗丁啉 50 mg/kg 和四磨汤口服液 10 ml/kg),每组 10 只,雌雄各半。各组小鼠禁食不禁水 16 h,次日 1 次给药;对照组灌胃蒸馏水,其他组给予相应药物灌胃。各小鼠灌胃 30 min 后除对照组外,其余小鼠给予 2.5 mg/kg 的阿托品皮下注射造模。20 min 后 70 只小鼠分别灌服 2% 的羧甲基纤维素钠碳末混悬液 0.2 ml/10 g,20 min 后小鼠脱颈处死;立即取出胃肠,平铺;测定碳末前端至幽门的距离和小肠全长,以两者之比计算推进百分率。

1.2.1.2 枳术党参颗粒 3 次给药对多巴胺致肠功能低下小鼠的预防作用 小鼠 70 只,18~22 g,随机分为 7 组:对照组、模型组、枳术党参颗粒(5、10、20 g/kg) 3 个剂量组以及阳性药组(吗丁啉 25 mg/kg 和四磨汤口服液 5 ml/kg),每组 10 只,雌雄各半。对照组给予蒸馏水灌胃,其他组给予相应药物,给药 3 d,每天 1 次。各组小鼠禁食不禁水 1 h,最后 1 次灌胃 30 min 后除对照组外,其余小鼠给予 1.7 mg/kg 盐酸多巴胺注射液皮下注射造模。20 min 后 70 只小鼠分别灌服 2% 的羧甲基纤维素钠碳末混悬液 0.2 ml/10 g,20 min 后小鼠脱颈处死,立即取出胃肠,平铺;测定碳末前端至幽门的距离和小肠全长,以两者之比计算推进百分率。

1.2.1.3 枳术党参颗粒 3 次给药对肾上腺素致肠功能低下小鼠的预防作用 小鼠 70 只,18~22 g,随机分为 7 组:对照组、模型组、枳术党参颗粒(5、

2015-03-31 接收

基金项目:安徽高校省级自然科学基金项目(编号:KJ2012A176)

作者单位:安徽医科大学基础医学院药理学教研室,合肥 230032

作者简介:张 艳,女,教授,责任作者,E-mail: zhangyanzjy@126.

com

10、20 g/kg) 3 个剂量组以及阳性药组(吗丁啉 25 mg/kg 和四磨汤口服液 5 ml/kg), 每组 10 只, 雌雄各半。对照组给予蒸馏水灌胃, 其他组给予相应药物, 给药 3 d, 每天 1 次。各组小鼠禁食不禁水 16 h, 最后 1 次灌胃 30 min 后除对照组外, 其余小鼠给予 0.5 mg/kg 的盐酸肾上腺素注射液皮下注射造模; 20 min 后 70 只小鼠分别灌服 2% 的羧甲基纤维素钠碳末混悬液 0.2 ml/10 g, 20 min 后小鼠脱颈处死; 立即取出胃肠, 平铺; 测定碳末前端至幽门的距离和小肠全长, 以两者之比计算推进百分率。

1.2.2 镇吐作用

1.2.2.1 枳术党参颗粒 1 次给药对硫酸铜致家鸽呕吐的镇吐作用 家鸽 60 只, 250 ~ 310 g, 雌雄各半。随机分为 6 组: 模型组、枳术党参颗粒(4、8、16 g/kg) 3 个剂量组以及阳性药组(吗丁啉 40 mg/kg 和四磨汤口服液 8 ml/kg), 每组 10 只, 雌雄各半。各组家鸽禁食不禁水 16 h, 1 次给药; 模型组给予蒸馏水灌胃, 其他组灌胃相应药物 10 ml/kg。1 h 后各组家鸽给予 3.5% 的硫酸铜溶液 10 mg/kg 灌胃造模。记录各组家鸽呕吐潜伏时间和 2 h 内呕吐次数。

1.2.2.2 枳术党参颗粒 3 次给药对顺铂致家鸽呕吐的影响 家鸽 60 只, 250 ~ 310 g, 雌雄各半。随机分为 6 组: 模型组、枳术党参颗粒(4、8、16 g/kg) 3 个剂量组以及阳性药组(吗丁啉 20 mg/kg 和四磨汤口服液 4 ml/kg), 每组 10 只, 雌雄各半。模型组给予蒸馏水灌胃, 其他组给予相应药物, 给药 3 d, 每天 1 次。最后 1 次给药前各组家鸽禁食不禁水 16 h 后, 腹腔注射给予 10 mg/kg 的注射用顺铂, 记录各组家鸽呕吐潜伏时间和 4 h 内呕吐次数。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 11.0 软件进行分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较用单因素方差分析, 组间比较用两两比较的 LSD 法检验。

2 结果

2.1 肠推进作用

2.1.1 枳术党参颗粒对阿托品致肠功能低下小鼠的作用 试验结果显示, 皮下注射 2.5 mg/kg 的阿托品可明显抑制小鼠的肠推进, 枳术党参颗粒 20 g/kg 1 次给药能提高由阿托品抑制的小鼠肠推进活动($P < 0.05$)。见表 1。

2.1.2 枳术党参颗粒对多巴胺致肠功能低下小鼠的作用 试验结果显示, 皮下注射 1.7 mg/kg 的多巴胺可明显抑制小鼠的肠推进, 枳术党参颗粒(10、

表 1 枳术党参颗粒 1 次给药对阿托品致肠功能低下小鼠的作用($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	推进距离 (cm)	小肠全长 (cm)	推进百分率 (%)
对照	33.0 ± 6.51	50.1 ± 3.92	65.5 ± 10.4
模型	19.1 ± 7.47	48.5 ± 4.04	39.2 ± 14.2 ^{##}
枳术党参颗粒(g/kg)			
5	20.7 ± 5.67	48.7 ± 2.21	42.2 ± 10.2
10	21.1 ± 7.11	46.8 ± 2.98	45.4 ± 16.1
20	25.2 ± 4.77	48.0 ± 2.19	52.7 ± 10.6 [*]
四磨汤口服液(10 ml/kg)	19.8 ± 6.46	48.9 ± 2.48	40.7 ± 13.8
吗丁啉(50 mg/kg)	24.5 ± 5.66	49.1 ± 2.66	50.1 ± 11.9

与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$

20 g/kg) 预防给药 3 次能提高由多巴胺抑制的小鼠肠推进活动($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

表 2 枳术党参颗粒 3 次给药对多巴胺致肠功能低下小鼠的作用($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	推进距离 (cm)	小肠全长 (cm)	推进百分率 (%)
对照	31.3 ± 6.52	51.2 ± 5.11	60.9 ± 9.03
模型	25.7 ± 7.25	54.4 ± 3.75	47.4 ± 13.4 ^{##}
枳术党参颗粒(g/kg)			
5	30.4 ± 4.63	52.5 ± 4.21	58.7 ± 11.2
10	31.1 ± 5.21	50.2 ± 4.70	62.2 ± 10.2 [*]
20	32.8 ± 5.91	50.7 ± 2.86	65.2 ± 12.3 ^{**}
四磨汤口服液(5 ml/kg)	31.5 ± 3.01	51.2 ± 3.01	61.9 ± 12.0 [*]
吗丁啉(25 mg/kg)	33.4 ± 6.00	50.2 ± 2.94	66.6 ± 11.9 ^{**}

与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05, **P < 0.01$

2.1.3 枳术党参颗粒对肾上腺素致肠功能低下小鼠的作用 试验结果显示, 皮下注射 0.5 mg/kg 的肾上腺素可明显抑制小鼠的肠推进, 枳术党参颗粒(10、20 g/kg) 给药 3 次能提高由肾上腺素抑制的小鼠肠推进活动($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 枳术党参颗粒 3 次给药对肾上腺素致肠功能低下小鼠的作用($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	推进距离 (cm)	小肠全长 (cm)	推进百分率 (%)
对照	31.6 ± 6.44	49.3 ± 2.36	63.9 ± 11.1
模型	17.9 ± 4.63	49.5 ± 2.83	36.2 ± 9.56 ^{##}
枳术党参颗粒(g/kg)			
5	21.7 ± 6.25	48.7 ± 2.21	44.3 ± 11.3
10	24.9 ± 5.10	47.0 ± 2.43	53.2 ± 11.6 ^{**}
20	27.7 ± 5.48	47.2 ± 2.47	58.6 ± 10.9 ^{**}
四磨汤口服液(5 ml/kg)	22.3 ± 6.80	47.4 ± 3.67	47.0 ± 14.5
吗丁啉(25 mg/kg)	21.7 ± 6.55	48.1 ± 3.23	45.6 ± 14.7

与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{**} $P < 0.01$

2.2 镇吐作用

2.2.1 枳术党参颗粒对硫酸铜致家鸽呕吐的影响

试验结果显示,枳术党参颗粒 16 g/kg 1 次给药能减少硫酸铜所致家鸽的呕吐次数,但不能延长硫酸铜所致家鸽的呕吐潜伏时间。见表 4。

表 4 枳术党参颗粒 1 次给药对硫酸铜致家鸽呕吐的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	潜伏时间(s)	呕吐次数(次)
模型	7.70 ± 2.91	9.40 ± 2.41
枳术党参颗粒(g/kg)		
4	9.70 ± 3.77	7.30 ± 2.83
8	10.0 ± 3.02	6.70 ± 3.06*
16	9.90 ± 4.75	6.20 ± 2.25**
四磨汤口服液(8 ml/kg)	14.9 ± 7.77*	5.70 ± 3.06**
吗丁啉(40 mg/kg)	10.7 ± 3.68	6.50 ± 3.98

与模型组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2.2 枳术党参颗粒对顺铂致家鸽呕吐的影响

枳术党参颗粒(4、8、16 g/kg) 3 次给药对顺铂所致家鸽的呕吐潜伏时间和呕吐次数均无明显影响。见表 5。

表 5 枳术党参颗粒 3 次给药对顺铂致家鸽呕吐的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	潜伏时间(s)	呕吐次数(次)
模型	75.8 ± 20.1	15.1 ± 5.09
枳术党参颗粒(g/kg)		
4	73.8 ± 19.4	17.7 ± 5.66
8	81.7 ± 20.3	16.9 ± 6.44
16	83.1 ± 27.7	14.3 ± 5.42
四磨汤口服液(4 ml/kg)	91.1 ± 20.6	13.6 ± 4.33
吗丁啉(20 mg/kg)	83.1 ± 19.4	12.6 ± 3.27

3 讨论

西医一般认为胃肠道动力障碍是由胃排空延迟及小肠灌输功能障碍所致,其表现与中医学的痞证、噎气、呕吐、呃逆、反胃等症状相似。很多中药方剂都是通过调节胃肠运动,使胃肠功能恢复而治愈疾病^[7-9]。标本兼治的中医药,对于胃动力障碍性有着独特的治疗理念和功能,并且还有药性缓和、无明显副作用的特点,这些是化学治疗药物所不能比拟和替代的。

枳术党参胶囊由党参、白术、枳实、广木香、厚朴、香附、麦芽、鸡内金等十一味中药组成,由著名老中医的经验方而来。其中枳实、广木香、厚朴、香附行气除胀满,为君药;党参、白术益气健脾胃,为臣药;麦芽、鸡内金、山楂、神曲、炙杷叶和胃消食止吐为佐使药。本方具有健脾和胃,理气消痞之功效,用

于脾虚气滞引起的呕吐、反胃、纳差等,以及功能性消化不良见以上症状者。

本实验采用阿托品、多巴胺、肾上腺素致肠功能低下小鼠模型,观察枳术党参颗粒的肠推进作用。结果显示,枳术党参颗粒 20 g/kg 1 次给药能提高由阿托品抑制的小鼠肠推进活动,枳术党参颗粒 10、20 g/kg 3 次预防给药能提高多巴胺和肾上腺素抑制的小鼠肠推进活动。在阿托品引起的肠功能低下模型中,在四磨汤和吗丁啉无效的情况下,其对肠功能低下者有明显的肠推进作用;在肾上腺素引起的肠功能低下模型中,肠推进作用较四磨汤强。由此可见,枳术党参颗粒对多种模型引起的肠功能低下均有良好的肠推进作用。

本研究通过硫酸铜致家鸽呕吐模型和顺铂致家鸽呕吐模型,研究了枳术党参颗粒的镇吐作用。结果显示,枳术党参颗粒 16 g/kg 1 次给药能减少硫酸铜所致家鸽的呕吐次数,由此可见,枳术党参颗粒有一定的镇吐作用。一般认为硫酸铜可以通过对胃黏膜的直接刺激引起反射性呕吐,其主要经过外周途径起作用,因而可以初步推测枳术党参颗粒可能具有一定的外周镇吐作用。枳术党参颗粒对顺铂所致家鸽的呕吐无明显影响,顺铂是一种化疗药物,其通过刺激消化道的嗜铬细胞释放五羟色胺,并通过黏膜和中枢化学感受区的五羟色胺受体引起呕吐。初步判定,枳术党参颗粒的止吐作用与五羟色胺无关。

祖国医学认为,胃主受纳、脾主运化,胃气宜降、脾气宜升,脾胃的升降功能主宰了胃肠动力的平衡。实验显示,枳术党参颗粒不仅有健脾和胃、增强胃肠动力作用,还有一定的止吐的作用。由于方中党参、白术的健脾益气作用,不仅对胃肠动力低下的实证有改善,对脾虚气滞的虚症患者疗效亦好。依据传统中医药理论,结合现代先进生产工艺和设备,将枳术党参颗粒开发成毒副作用小的纯中药促胃肠动力药,既可丰富临床用药,又可标本兼治,将具有良好的社会效益和经济效益。

参考文献

- 赵念,杜海燕,黄守. 枳术宽中胶囊在功能性消化不良中的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(7): 52-3.
- 鄢顺琴,凤良元,黄德武,等. 枳术丸对胃排空肠推进作用的影响 [J]. 中成药, 1996, 18(4): 30-1.
- 王芳,陈文慧. 中医对胃肠动力障碍性疾病的治疗研究近况 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(18): 2213-5.
- 徐叔云,卞如谦,陈修. 药理实验方法学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1339-40.

◇ 临床医学研究 ◇

miRNA-140、MMP-3 在 OA 关节滑液中的表达及相关性研究

邹磊, 周圆家, 饶峰, 王琰, 丁浩, 陈福宇, 史晨辉, 王维山

摘要 目的 比较 miRNA-140 和 MMP-3 在骨性关节炎 (OA) 组与非 OA 组关节滑液中的表达, 探究 miRNA-140 和 MMP-3 与 OA 的相关性。方法 采用实时定量 PCR 技术检测 miRNA-140、MMP-3 在 OA 组 ($n=65$) 与非 OA 组 ($n=65$) 关节滑液中的表达水平, 并运用 Spearman 相关分析分析 miRNA-140 与 MMP-3 的相关性。结果 组间比较显示 OA

组 miRNA-140 的表达显著低于非 OA 组 ($P<0.05$), MMP-3 的表达明显高于非 OA 组 ($P<0.05$)。OA 组内各因子之间相关分析显示, miRNA-140 和 MMP-3 呈显著负相关性 ($r=-0.693, -0.720, P<0.05$)。结论 相对于非 OA 病变, OA 组关节滑液中 miRNA-140 低表达, MMP-3 高表达, 两者之间呈负相关性。

关键词 骨性关节炎; 基质金属蛋白酶-3; 小 RNA; 关节滑液
中图分类号 R 684.3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)09-1289-04

2015-04-06 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81160225、81260453、81360451); 兵团医药卫生专项课题 (编号: 2013BA020); 兵团国际交流与合作专项基金 (编号: 2012BC002); 兵团骨科创新团队专项 (编号: 2014BC003)

作者单位: 石河子大学医学院, 石河子 832000

作者简介: 邹磊, 男, 硕士研究生;

王维山, 男, 副教授, 副主任医师, 责任作者, E-mail:

wwsmc2002@sina.com

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 与基因、遗传、免疫等多种因素有关^[1-2]。目前对 OA 的发病机理尚不清楚。研究^[3]显示大部分 mRNA 都受到 miRNA 的调控, miRNA 可通过调控基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 实现对 OA 的调节。由于

- [1] 闵小芬, 李前进, 尹艳艳, 等. 定眩颗粒镇静催眠及镇吐作用的试验研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2004, 39(5): 356-8.
[2] 陈晓燕, 王家辉, 柏玉举, 等. 小半夏加茯苓胶囊对顺铂诱发犬和家鸽呕吐的影响 [J]. 中成药, 2007, 29(12): 1749-51.
[3] 朱伟, 张丹, 李志. 紫苏叶梗对小鼠胃排空和小肠推进功

能的影响 [J]. 陕西中医, 2011, 32(8): 1081-3.

- [4] 封银曼, 常桂花. 陈皮枳术汤对大鼠胃动力障碍的实验研究 [J]. 中医学报, 2011, 26(8): 949-50.

- [5] 王帅, 盛亮亮, 贾冬, 等. 仲景温胃颗粒对小鼠胃动力障碍模型的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(5): 1165-8.

Experimental study of zhizhu dangshen granules on intestinal propulsive function and antemetic effect

Zhang Yan, Wang Yuling, Wu Wenning, et al

(Dept of Pharmacology, Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract Objective To study the effects of zhizhu dangshen granules on intestinal propulsive function and antemetic effect in animals. **Methods** The models of intestinal dysfunction induced by atropine, dopamine and epinephrine in mice were used to study gastrointestinal propulsive function. The models of vomit induced by copper sulfate and cisplatin in pigeon were used to study antemetic effect. **Results** A single administration of Zhizhu dangshen granules (20 g/kg) could alleviate inhibition of intestinal propulsive function induced by atropine in mice. Three preventive administration of Zhizhu dangshen granules (10 g/kg and 20 g/kg) could improve the inhibition of intestinal propulsive function induced by dopamine and epinephrine in mice. A single administration of Zhizhu dangshen granules (16 g/kg) could reduce the vomitive times induced by copper sulfate in pigeon. Three preventive administration of Zhizhu dangshen granules (4 g/kg, 8 g/kg and 16 g/kg) had no effect on vomit induced by cisplatin in pigeon. **Conclusion** Zhizhu dangshen granules significantly increases intestinal propulsive function. It also has certain antiemetic effect on peripheral vomit.

Key words Zhizhu dangshen granules; intestinal propulsive effect; analgesic effect