

肠梗阻家兔血管活性肠肽改变及 大承气汤对其的影响

天津医学院附属医院(天津 300052) 尤胜义 杜宝恒

天津市内分泌研究所 马丽云

天津医学院 吴咸中 张集圣

内容提要 本实验首次证明人工塑造小肠梗阻家兔动脉血中血管活性肠肽(VIP)高于梗阻前 7.9 倍, 十二指肠组织 VIP 增加 1 倍。十二指肠灌注大承气汤后, 血浆 VIP 含量下降 50%, 对照组升高 65%。门脉血 VIP 含量为动脉血的 4 倍, 其改变趋势与动脉血相似。VIP 增高是肠梗阻时导致肠壁充血、水肿及肠腔渗液增加等病理改变的重要因素之一, 大承气汤对其有治疗作用, 该方剂对生理和病理状态下的 VIP 水平表现为双向调节作用。

关键词 肠梗阻 血管活性肠肽 大承气汤

机械性肠梗阻后, 可见肠腔内液体积聚, 肠内压增加, 肠管扩张。狗和大鼠急性小肠梗阻模型早期出现肠壁缺血, 随后梗阻近端肠段血流量明显增加, 梗阻远端则血流减少^①。目前对这些改变的因素尚不清楚。中西医结合治疗单纯性肠梗阻已取得肯定疗效^②, 基本治则为通里攻下法, 代表方剂为大承气汤(大黄、厚朴、枳实、芒硝), 其治疗机理有待研究。血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)具有广泛的生理活性, 间断地从腔内扩张肠管可以增加VIP的释放^③, 动脉输注VIP使内脏血管舒张, 小肠液体和电解质分泌增加^④, 这与机械性肠梗阻时的肠道改变相似。因此我们设想VIP是肠梗阻发病和治疗过程中的重要活性物质。本实验以放射免疫测定方法观察家兔急性完全性机械性小肠梗阻后动脉血、门脉血及肠壁VIP含量的改变, 并观察用大承气汤十二指肠灌注对VIP的影响。

材料及方法

一、小肠梗阻模型的建立: 选用健康雄性家兔31只, 体重2.5~3.5kg, 以标准颗粒混合饲料喂养1周。术前禁食6~12小时, 自耳中央动脉取血样后, 立即静脉注射戊巴比妥钠30mg/kg体重麻醉。下腹切口进入腹腔, 在距回盲部30cm处, 自系膜无血管区穿过一根粗丝线环绕肠管, 线外套直径1mm略大于肠管直径的硅化塑料管, 预防结扎缝线时损伤肠壁。缝线自右下腹壁穿出, 结扎缝线将回肠末端悬吊于右下腹壁,

造成小肠完全梗阻。笼中喂养, 自由进食及水, 术后24~30小时, 注射戊巴比妥钠麻醉进行观察。

二、观察方法: 从右颈动脉插管至主动脉, 联接二道生理记录仪连续监测血压, 气管切开保证通气, 动脉注入肝素500IU/kg行肝素化。由腹正中切口, 从左髂窝处取腹水标本并记量, 向肠系膜下静脉插入直径1mm硅塑管至门脉主干, 自十二指肠第一段取肠壁标本并在远端插入导管, 距此10cm处悬吊肠管5cm, 接换能器采用改良的Tranderlenberg法描记肠管运动^⑤。自腹壁外拆除肠梗阻结扎缝线。术后15分钟, 取动脉及门脉血标本, 以3kPa压力, 每次3ml/kg体重进行大承气汤十二指肠灌注。观察终止后, 切取十二指肠、末端回肠及升结肠标本, 测定肠壁组织VIP含量。

三、实验分组: 随机分为4组, 实验1组7只, 2组9只, 于造成机械性肠梗阻并经上述处理后开始十二指肠灌注。对照1组6只, 2组9只除不结扎末端回肠, 其它处理方法和观察项目均同实验组。实验1组与对照1组第1次灌注37℃生理盐水, 实验2组与对照2组则给予等量大承气汤(每ml含生药1g), 20分钟后采血。第2次灌注各组均给予等量大承气汤。每次采血后均注入动脉采血量两倍的生理盐水以维持有效循环血量。

四、标本处理: 取全血2ml置于含0.1ml之0.25M的EDTA和1000IU/0.1ml抑肽酶的冷却试管中混匀, 4℃3000r/min离心10分钟, 分离血浆放在带塞试管中移入-20℃冰箱保存。组织标本离体后迅速冷冻, 称重后, 按1:10加入0.5M醋酸, 沸水浴3分钟, 速

冷,组织匀浆处理后3000r/min离心20分钟,上清液冻干, -20℃保存,测定时再用醋酸缓冲液溶解。

五、VIP测定:采用平衡饱和分析方法^[6]。VIP抗体滴度1:25万(协和医院); Na¹²⁵I(Amersham); 猪VIP(Sigma); 氯胺T法标记, QOSO 纯化。比放射性731 μ ci/nmol, 灵敏度11.72pmol/l, ED₅₀为141.50 pmol/l, 非特异结合<5%, 批内变异8.26%, 数据采用配对或分组t检验, 结果以均值±标准误表示。

结 果

一、肠梗阻后血VIP改变:实验组(16只)肠梗阻后, 动脉血浆VIP由空腹时的17.57±3.47 升高至138.65±25.58pmol/l ($P<0.01$)。门脉血是动脉血的4倍且与其相关($r=0.84$)。

二、大承气汤对血VIP影响:实验1组经十二指肠灌注盐水VIP无明显变化, 给大承气汤后有下降趋势, 实验2组经两次灌注大承气汤后, 动脉血浆VIP明显下降至58.56±19.54pmol/L ($P<0.01$)。对照1组灌注盐水后VIP无明显改变, 给大承气汤后, 增高至105.24±22.39pmol/L; 对照2组经两次灌注大承气汤, 动脉血VIP增高至123.43±20.86pmol/L, 与灌注前比较 $P<0.05$ 。门脉血改变与动脉血相似。

三、肠壁组织VIP含量:如图1所示, 十二指肠壁VIP含量实验组较对照组约高1倍, 梗阻远端的结肠较对照组减低。大承气汤使实验组十二指肠壁VIP含量减少, 对照组则增高。

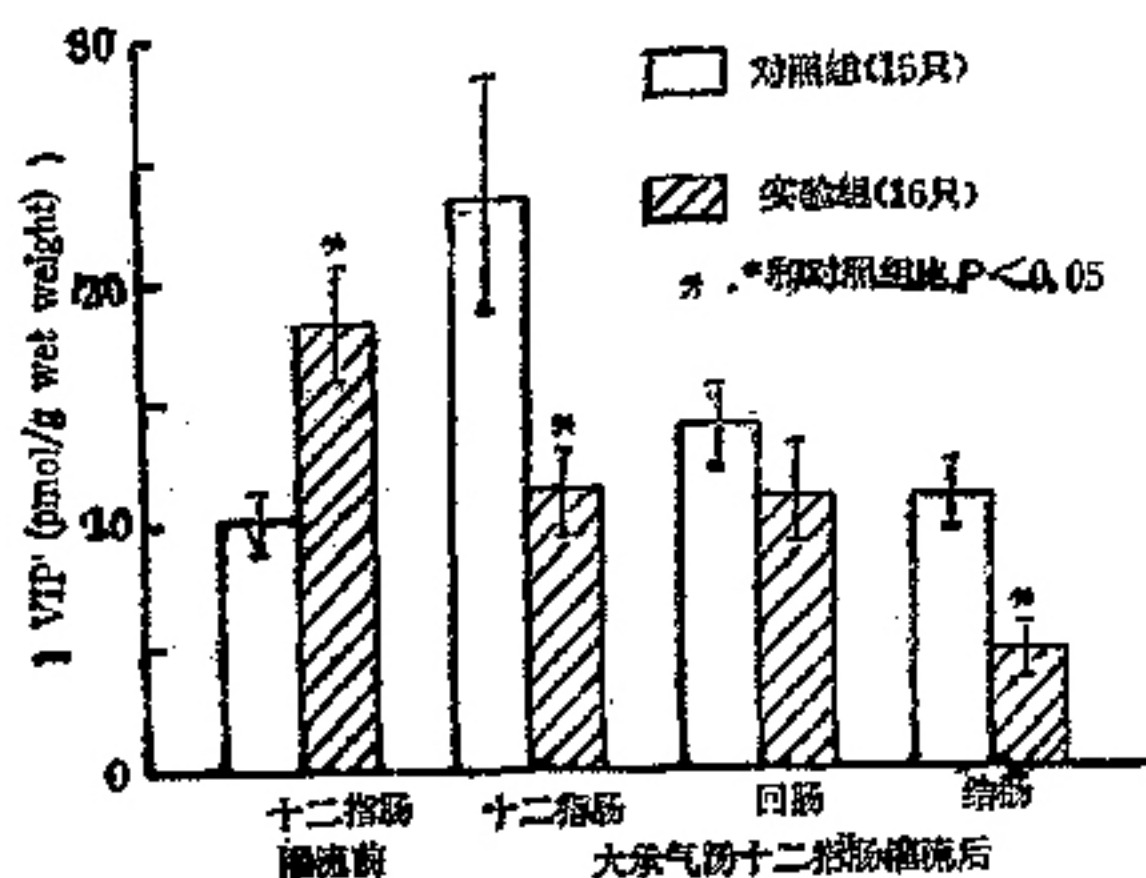


图1 肠壁组织VIP含量

四、肠梗阻后病理改变:实验组开腹后均见数量不等的澄清腹水, VIP含量712.35±107.06pmol/L,

梗阻近端肠管充血水肿, 肠腔内有气液潴留。原结扎处肠管与腹壁及周围形成纤维性粘连, 肠壁无坏死穿孔, 松解结扎线后肠管均能恢复通畅。红细胞压积肠梗阻后轻度升高, 但无统计学意义。整个观察期间血压不低于12kPa。

讨 论

研究参与肠梗阻病理改变的活性物质对于了解其治疗机制有重要意义。VIP为一28肽, 具有广泛的生理活性, 它在胃肠道主要以肽能神经递质方式与交感和副交感神经递质共同完成对消化系统的调控。VIP使细胞内cAMP增加, 血管平滑肌舒张, 肠腺分泌增加。输注外源性VIP可引起内脏血管舒张, 肠腔内液体积聚, 肠壁含水量增加。使狗小肠缩窄1/2第4天, 动脉及门脉血VIP增加4倍^[7]。

本组动物实验结果表明人工完全梗阻小肠24小时, 出现肠壁充血水肿, 肠腔液体积聚及腹水等典型肠梗阻病理改变时, 血中VIP含量明显升高。梗阻近端肠壁VIP含量增加, 远端减少。VIP增加是机械性肠梗阻病理生理改变中的一个重要环节。肠道梗阻后细菌迅速繁殖产生大量内毒素, 伴随肠道被动扩张而出现的肠缺血、迷走神经兴奋以及胆碱能递质的释放等因素均可促进VIP释放。实验性内毒素休克及大肠杆菌腹膜炎时血VIP升高^[8,9]。由于无菌性肠道梗阻时不引起肠腔气液积聚, 故考虑内毒素对粘膜层的刺激可能是引起VIP增加的重要因素。VIP增加又使肠道充血水肿, 肠腔渗液加重, 胆碱能递质释放^[10], 形成恶性循环。

本实验中, 门脉血VIP浓度为动脉血的4倍, 说明肠梗阻后循环中增加的VIP主要来自肠道。在动脉、门脉血VIP升高的同时, 十二指肠VIP含量也增加, 提示肠梗阻时VIP处于一种高水平调节状态。Wolfgang Ruf(1980)等观察到, 急性小肠梗阻48小时, 梗阻近端肠段血流量增加218%, 梗阻远端减少50%, 此种改变有可能为VIP影响所致。

大承气汤使肠梗阻后增高的VIP水平显著下降, 肠管充血水肿减轻, 肠腔渗液减少, 提示该药对促进肠梗阻病理过程的恢复可起到有益的作用。对照组给予大承气汤后VIP增加, 肠分泌、运动增强。该方剂对VIP的作用机理尚不清楚。方中的大黄对内毒素有中和作用可能为因素之一。孙爱贞等报告, 大承气汤对血管通透性有双向调节作用, 遵义医学院的实验结果表明, 大黄可使收缩状态的肠管紧张性下降, 使舒张状态的肠管收缩, 本实验中大承气汤对处于生理状

态和病理状态的VIP表现为双向调节作用,这三种变化之间有何内在联系有待于进一步研究。

综上所述,家兔完全性机械性肠梗阻24小时血VIP明显增高,梗阻近端肠壁VIP含量增加,远端减少。大承气汤使肠梗阻家兔血VIP由较高水平明显下降,有助于肠梗阻病理状态的恢复。对照组给药后表现为VIP增高,该方剂对VIP的双向调节作用机理尚待探讨。

参 考 文 献

1. Papanicolaou G, et al. Regional blood flow and water content of the obstructed small intestine. *Arch Surg* 1985; 120: 926.
2. 天津市中西医结合治疗急腹症协作组. 中西医结合治疗肠梗阻2419例临床分析报告. *新医学* 1978; 3:107.
3. Sjogvist A, et al. Release of vasoactive intestinal polypeptide anally of a local distension of the feline small intestine. *Acta physiol Scand* 1987; 130:

433.

4. Guenter J, et al. Effect of VIP infusion on water and ion transport in the human jejunum. *Gastroenterol* 1980; 78: 722.
5. 裴德伦. 消化器官在体实验法. 见: 徐淑云. 临床药理实验方法. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 857—867.
6. 杜宝恒, 等. 血浆血管活性肠肽放射免疫测定的方法学研究. *天津医学院学报* 1987; 11: 26.
7. Marc D Basson, et al. Does vasoactive intestinal polypeptide mediate the pathophysiology of bowel obstruction? *Am J Surg* 1989; 157: 109.
8. Revhaug A, et al. Release of gastrointestinal peptide during E. Coli endotoxaemia. *Acta Chir Scand* 1984; 150: 533.
9. Sven M Almdahl. Vasoactive intestinal polypeptide and somatostatin in experimental endogenous gram-negative peritonitis. *Acta Chir Scand* 1985; 15: 135.
10. Masato Kusunoki, et al. Vasoactive intestinal polypeptide provokes acetylcholine release from the myenteric plexus. *Am J Physiol* 1986; G 51.

消化性溃疡和慢性胃炎患者血浆中分子含量测定的临床意义

第一军医大学南方医院消化科 (广州 510515) 侯淑琴 刘 波 张万岱 周殿元

第一军医大学生物化学教研室 王铁丹 肖应庆

本文对不同证型消化性溃疡和慢性胃炎患者血浆中分子物质(MMS)总量进行测定,并探讨其临床意义。

材料与方法: 观察组为无肝肾功能不全等并发症的消化科住院患者。含消化性溃疡组98例,其中十二指肠球部溃疡68例,胃溃疡17例,复合性溃疡13例;男性80例,女性18例,年龄15~76岁,平均49岁。慢性胃炎组34例,男性26例,女性8例,年龄22~67岁,平均40岁。以上患者均经内窥镜检查确诊。以31例健康人作为对照组。血浆MMS测定方法采用我们改良的加布里埃拉氏紫外线吸收法,晨起采空腹静脉血,同步测定血浆中MMS、肌酐、尿素氮和血浆蛋白等。

结 果 如附表所示,与对照组比较,脾胃虚寒型消化性溃疡患者血浆MMS含量明显升高($P<0.05$),胃阴不足型明显降低($P<0.05$),各型之间相比较,脾胃虚寒型明显高于寒热夹杂型和胃阴不足型($P<0.05$),胃阴不足型明显低于肝胃不和型($P<0.05$)。各型慢性胃炎患者血浆MMS含量与对照组之间无显著差异。

讨 论 近来的研究发现MMS与许多疾病如肝性昏迷、支气管哮喘及某些内分泌疾病有关。本文结果表明消化性溃疡脾胃虚寒型患者血浆MMS含量明显高于对照组、寒热夹杂组和胃阴不足组,而胃阴不

附表 各组患者血浆MMS含量(u/dl)

组 别	消 化 性 溃 疡			慢 性 胃 炎		
	例数	$\bar{x} \pm S$	P 值	例数	$\bar{x} \pm S$	P 值
对 照	31	224 $\pm$ 27		31	224 $\pm$ 27	>0.05
寒热夹杂	61	227 $\pm$ 40	>0.05	10	218 $\pm$ 33	>0.05
胃阴不足	5	190 $\pm$ 34	<0.05	3	233 $\pm$ 28	>0.05
脾胃虚寒	23	250 $\pm$ 39	<0.05	8	244 $\pm$ 35	>0.05
肝胃不和	9	237 $\pm$ 25	>0.05	13	236 $\pm$ 27	>0.05

足组则明显低于对照组;慢性胃炎虽各组患者血浆MMS含量与对照组无显著差异,但脾胃虚寒组也最高。近年来发现,脾虚者免疫功能明显低下,机体内分泌和代谢功能发生紊乱,而有关MMS毒性的体外研究则表明其对免疫功能有明显的抑制作用,而且发现MMS有一定的神经—精神趋向性,导致某些神经系统的改变。因此推测,脾胃虚寒型血浆MMS含量增高可能与这些患者免疫功能低下、神经及代谢功能紊乱等有关,今后当进一步探讨。本文结果提示:血浆MMS含量增高可能是脾胃虚寒证的一个特征;而血浆MMS含量明显降低则可能与胃阴不足密切相关。

3, 5, 7 days after operation. The result showed that the time of excretion in the acupuncture group (57.78 ± 23.94 h) was obviously faster than the control one (86.14 ± 20.43 h), $P < 0.001$. It suggested that acupuncture has the effect of promoting intestinal motion. After operation sero-enzyme activity was raised 2~3 times than before. It showed that the surgical trauma directly or indirectly impair cells to release enzyme into blood, but the time of reversing to normal level of sero-enzyme activity in the acupuncture group was obviously faster. There is possibility that acupuncture has the effect of regulating reactivity of organism on trauma and promoting the repair of damaged cell.

Key Words acupuncture, intestinal motion, sero-enzyme activity, perioperation

(Original article on page 156)

Antioxidative Activity Studies on the Meaning of Same Original of Herbal Drug and Food

Wang Wei (王伟), Chen Wen-wei (陈文为)

Beijing College of TCM, Beijing (100029)

The antioxidative activity of aqueous extracts of 6 kinds of common food, *Ziziphus jujuba*, *Crataegus pinnatifida*, fresh *Allium sativum*, fresh *Zingiber officinale*, *Citrus tangerina* and Green tea, which are also used as traditional herbal drugs, was studied. The result indicated that all these extracts can scavenge (O_2) free radical, inhibit lipid peroxidation of mice liver homogenate (in vivo and in vitro), decrease hyaluronic acid depolymerization induced by (O_2), and inhibit the adenosine deaminase activity of mice liver homogenate (in vivo). These actions are very similar to the actions of those traditional Chinese tonic prescriptions and their individual herbal drugs studied before.

Key Words same original of herbal drug and food, free radical, antioxidation, lipid peroxidation, hyaluronic acid, adenosine deaminase

(Original article on page 159)

Vasoactive Intestinal Polypeptide Level Changes in Intestinal Obstruction and the Influence of Da Cheng Qi Decoction (大承气汤)

You Sheng-yi (尤胜义), Ma Li-yun (马丽云)*, et al

Dept. of Surgery, First Affiliated Hospital, Tianjin Medical College, Tianjin (300053)

*Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin

The role of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in small intestine obstructed rabbits and the therapeutic mechanism of Da Cheng Qi Decoction (DCQD) were studied. VIP concentrations of both blood and intestinal tissue were measured by specific radio-immunoassay in a rabbits' mechanical small intestinal obstruction model using fix of ileum to the right low abdominal wall, the influences of duodenal perfusion of DCQD on VIP levels were also investigated. 24 hours after ligating ileum, VIP of arterial plasma was elevated 7 fold, reaching 138.65 ± 25.58 pmol/L, that of portal vein plasma was 4 times of the arterial value. VIP immunoactivity was detected in peritoneal fluid. VIP content of duodenal tissue in 16 intestine obstructed rabbits was 2 times high as that in 15 controls, whereas that of colonal tissue was inversed. DCQD caused a 50% decrease of elevated plasma VIP in experimental animals and a 65% increase in controls.

The present work demonstrates that VIP might be released into the portal and peripheral circulation and mediate local and systemic pathophysiologic alterations accompanying small intestinal obstruction, such as hyperemia and edema of intestinal wall, accumulation of fluid in the lumen. VIP changes might account for the redistribution of blood flow in the obstructed segment of small intestine and the distal site of obstruction. DCQD has a therapeutic effect. The mechanism of dual modulate action of DCQD on VIP concentration is beyond our knowledge.

Key Words intestinal obstruction, vasoactive intestinal polypeptide, Da Cheng Qi decoction

(Original article on page 162)