

儿宝颗粒对小儿厌食症动物模型 脑肠肽的调节作用*

张月萍¹ 杜永平¹ 汪受传² 隆红艳² 史 健¹ 汪 静¹

内容提要 目的:研究运脾复方儿宝颗粒(简称儿宝)对小儿厌食症模型大鼠中枢和外周脑肠肽的调节作用。方法:模拟小儿厌食症的主要病因制作幼龄大鼠厌食模型,并用儿宝治疗;应用放免检测技术测定模型大鼠下丘脑、胃窦部和外周血八肽胆囊收缩素(CCK-8)和 β -内啡肽(β -EP)的含量。结果:模型大鼠中枢和外周血 CCK-8 含量均增高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),外周血 β -EP 含量减低($P < 0.05$)。用儿宝治疗后 CCK-8 显著降低, β -EP 含量显著增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:儿宝能明显抑制该模型中枢和外周血 CCK-8 分泌,促进 β -EP 分泌。

关键词 儿宝颗粒 厌食动物模型 脑肠肽 八肽胆囊收缩素 β -内啡肽

Regulatory Effect of Erbao Granules on Brain Gut Peptide in Juvenile Animal Model of Anorexia ZHANG Yueping, DU Yongping, WANG Shouchuan, et al. *Xi'jing Hospital Affiliated to the Fourth Military Medical University, Xi'an (710032)*

Objective: To study the regulatory effect of Erbao granules (EBG) on central and peripheral brain-gut peptide in juvenile animal model of anorexia. **Methods:** Juvenile rat model of anorexia was established by imitating the major cause of infantile anorexia and treated with EBG. The cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) and β -endorphin (β -EP) concentration in hypothalamus, antrum pyloricum and peripheral blood were examined by radioimmunoassay. **Results:** CCK-8 concentration in hypothalamus and plasma in the model rats increased ($P < 0.05$), while blood β -EP concentration decreased ($P < 0.05$). After EBG treatment, the CCK-8 concentration normalized and β -EP increased significantly. **Conclusion:** EBG could reduce the central and peripheral CCK-8 and increase β -EP secretion significantly in the juvenile anorexia model.

Key words Erbao granules, anorexia animal model, brain-gut peptide, cholecystokinin-octapeptide, β -endorphin

近年来,小儿厌食症被认为是富裕社会儿童摄食保健的重要问题之一^{〔1〕}。主要病因是过食肥甘厚腻,饮食结构不合理,多表现为脾运失健。自 1984 年以来,我们用运脾复方儿宝颗粒(简称儿宝)治疗本病,证实能明显促进食欲,增加摄食量^{〔2〕}。但关于儿宝的疗效机理研究仅侧重于对消化道运动、分泌和吸收的作用,未注重对摄食调控过程的影响。本研究的目的是通过观察厌食模型大鼠中枢和外周八肽胆囊收缩素(CCK-8)和 β -内啡肽(β -EP)的含量变化,研究儿宝对摄食调控的影响。

材料与方法

1 材料

1.1 动物 健康 SD 大鼠 48 只(第四军医大学

实验动物中心提供),35~40 日龄,体重(60 ± 10)g,雌雄各半。

1.2 饲料、药品和试剂 常规鼠饲料由第四军医大学实验动物中心提供;特制饲料:用奶粉、鱼松、豆粉、玉米粉、白糖、鲜鸡蛋、鲜肥肉,按 1:1:2:1:1:1.8:2 比例配制^{〔3〕}。儿宝颗粒药物组成:苍术、陈皮、山楂、鸡内金;实验用儿宝颗粒浸膏,每毫升含生药 1.5g,由南京中医药大学植物药深加工中心提供。CCK-8 放免药盒由美国 INCSTAR 公司(用于脑组织)和第二军医大学神经生物教研室提供(用于血浆); β -EP 放免药盒由第二军医大学神经生物教研室提供。抑肽酶为丽珠集团丽宝生物化学制药有限公司产品,500 000 KIU/支,使用前用生理盐水稀释为 500 KIU/20 μ l。

2 方法

2.1 造模 用特制饲料喂养法造模^{〔3〕}。实验动物随机分为空白对照组(简称空白组)、模型对照组(简称模型组)、儿宝小剂量组(简称儿宝小组)和儿宝大剂量组(简

* 国家自然科学基金资助课题(No.39670896)

1. 第四军医大学西京医院(西安 710032);2. 南京中医药大学

称儿宝大组), 每组 12 只。空白组用常规鼠饲料喂养, 其他 3 组用特制饲料喂养。所有动物均单笼饲养, 自由进食饮水, 共饲养 4 周, 每日记录进食量。

2.2 治疗 造模第 8 天开始灌胃, 空白组和模型组灌生理盐水 2 ml/100 g; 儿宝小组用浓度为 0.94 g/ml 儿宝 2 ml/100 g (为临床等效量) 灌胃; 儿宝大组用浓度为 1.88 g/ml 的儿宝 2 ml/100 g (为临床 2 倍等效量) 灌胃, 每日 1 次, 第 28 日晚 8:00 禁食, 第 29 日处死。

2.3 标本制备 (1) 采血前每管加抑肽酶 20 μ l/ml, 眼眶取血后注入肝素管内充分摇匀并立即置 4 $^{\circ}$ C 冰箱, 3h 内 4000 r/min 低温离心 10 min, 分离血浆, 于 -70 $^{\circ}$ C 保存待测。(2) 取血后将大鼠迅速断头, 立即取出全脑和胃, 入沸生理盐水中煮 5 min, 分离下丘脑, 刮取胃窦部粘膜, 分别用分析天平称重后置玻璃匀浆管内, 加 1 mol/L 冰醋酸 1 ml, 充分匀浆后倒入塑料试管, 于室温下放置 100 min, 加 1 mol/L NaOH 1 ml, 4000 r/min 低温离心 10 min, 取上清液于 -70 $^{\circ}$ C 保存待测。

2.4 放免测定 分别按药盒说明加样测定 CCK-8 和 β -EP 含量。用美国产 16 探头 γ 计数器自动绘制标准曲线并打印结果。

3 统计学方法 各指标检测结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 t 检验。

结 果

1 各组大鼠不同时间摄食量比较 见图 1。实验第 1 日, 各组动物摄食量差异无显著性。第 1 周末, 模型组动物摄食量明显降低, 持续 3 周, 与空白组比较差异有显著性 (第 1 周末, $P < 0.05$; 第 2、3、4 周末, $P < 0.01$)。儿宝小组和儿宝大组第 1、2 周末摄食量低于空白组 ($P < 0.05$), 第 3、4 周末与空白组比较差异无显著性。

2 各组大鼠下丘脑、血浆 CCK-8 含量测定结果见表 1。造模后动物下丘脑及血浆 CCK-8 含量均较空白组显著增高, 儿宝大组下丘脑和儿宝大、小组血浆

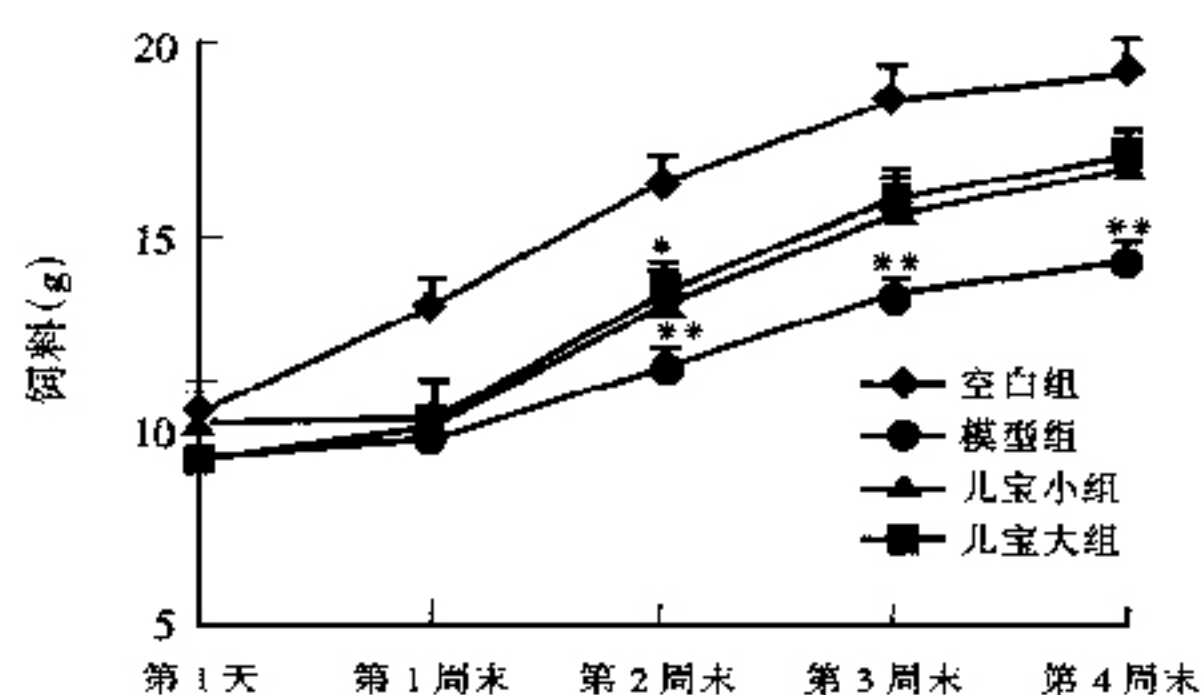


图 1 各组大鼠不同时间摄食量比较

注: 与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 1 各组大鼠下丘脑、血浆 CCK-8 含量

测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	下丘脑 (pmol/g)	血浆 (ng/L)
空白	89.15 $\pm$ 17.94 (10)	253.75 $\pm$ 95.09 (12)
模型	122.57 $\pm$ 31.79* (9)	506.88 $\pm$ 113.32** (10)
儿宝小	100.00 $\pm$ 18.83 (10)	282.80 $\pm$ 75.63 ^{△△} (11)
儿宝大	95.55 $\pm$ 20.68 [△] (10)	322.14 $\pm$ 66.36 ^{△△} (11)

注: 与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$; () 内为动物数

CCK-8 含量均较模型组降低 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。

3 各组大鼠 β -EP 测定结果 见表 2。模型组大鼠下丘脑 β -EP 含量与空白组比较无明显变化, 胃窦部粘膜和血浆 β -EP 含量明显减少 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 儿宝小组下丘脑和胃窦部粘膜 β -EP 含量与模型组比较差异无显著性; 儿宝大组下丘脑和胃窦部 β -EP 含量均比模型组显著升高 ($P < 0.01$)。血浆 β -EP 含量儿宝小、大组均较模型组升高 ($P < 0.01$)。

表 2 各组大鼠 β -EP 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	下丘脑 (pg/mg)	胃窦 (ng/mg)	血浆 (ng/L)
空白	24.84 $\pm$ 6.67 (10)	6.28 $\pm$ 1.43 (12)	10.25 $\pm$ 4.86 (12)
模型	23.01 $\pm$ 8.01 (9)	1.45 $\pm$ 0.60** (10)	6.26 $\pm$ 1.73* (10)
儿宝小	28.05 $\pm$ 7.85 (10)	1.38 $\pm$ 0.32** (11)	8.82 $\pm$ 2.86 [△] (11)
儿宝大	41.56 $\pm$ 8.74** [△] (10)	16.49 $\pm$ 4.07** [△] (11)	8.43 $\pm$ 1.59 [△] (11)

注: 与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, [△] $P < 0.01$; () 内为动物数

讨 论

中医学认为脾开窍于口, 脾和则口能知五味, 脾伤则食少, 纳谷不香。所以, 脾之功能状态与摄食行为的变化密切相关。中药运脾复方儿宝颗粒治疗小儿厌食症的主要疗效表现在促进食欲, 使患儿摄食量增加, 说明其治疗作用干预了摄食调控的某些环节。近年来研究发现多种脑肠肽参与摄食调控, 大量研究资料表明具有减食欲作用的 CCK-8 和具有促食欲作用的 β -EP 在摄食的生理调控和病理性摄食减少中都起着重要作用^(4,5)。由于它们的分泌状态与进入胃肠道食物成分有关, 因此我们假设小儿厌食症的发生是由于饮食结构不合理, 导致 CCK-8 和 β -EP 分泌紊乱, 影响食欲中枢对摄食行为的调节而引起的; 儿宝可能正是通过调整脑肠肽的分泌而达到促进摄食的目的⁽⁶⁾。

本研究显示用病因模拟法建立的小儿厌食症大鼠模型⁽³⁾, 下丘脑和血浆 CCK-8 含量显著增高, 胃窦部粘膜和血浆 β -EP 含量显著降低; 用儿宝大小剂量治疗对模型动物 CCK-8 和 β -EP 的含量均有不同程度的调节作用, 初步证实了上述假设。

由于中枢神经系统肽类激素的微量变化即可产生

临床症状^[7],所以我们推测儿宝对下丘脑 CCK-8 和 β -EP 的调节作用尤为重要。此外,研究结果显示儿宝对实验动物中枢及外周 CCK-8 和 β -EP 的调节效应不完全一致。CCK-8 在下丘脑和血浆的变化趋势是一致的(胃窦部 CCK-8 未测出),而 β -EP 在下丘脑、胃窦部和血浆中的变化趋势不一致,表明儿宝对脑肠肽的调节作用是复杂的,可能影响了肽类物质在中枢和外周合成、分泌的多个环节,其作用效应是否与剂量有关,有待进一步研究。

参 考 文 献

1. Dahi M, Sundelin C. Feeding problems in an affluent society. Follow up at four years of age in children with early refusal to

eat. *Acta Paediatr* 1992; 81: 575—579.

2. 汪受传,尤汝娣,郁晓维,等.运脾方药治疗小儿厌食症的临床及实验研究. *中西医结合杂志* 1991;11(2): 75—78.
3. 汪受传,张月萍,陶 勇,等.特制饲料喂养幼龄大鼠建立小儿厌食症模型. *南京中医药大学学报* 1999;15(3): 140.
4. 江连海,沈 铿.摄食的中枢神经化学机制. *生理科学进展* 1984;15(2): 120—122.
5. Esther L, Marcus, MD, Elliot M, et al. Refusal to eat in the elderly. *Nutrition Reviews* 1998;56: 163—171.
6. 张月萍,杜永平,汪受传,等.小儿厌食症发生发展及运脾法作用中枢机制研究的新思路. *中国中医基础医学杂志* 1998;4(4): 18—20.
7. 周 吕主编. *胃肠生理学*. 北京:科学出版社,1991: 162.

(收稿:1999-10-09 修回:2000-06-05)

复方丹参注射液辅助治疗结核性渗出型腹膜炎 52 例

史慧敏 唐晓燕 郑淑兰

1996 年 1 月~1998 年 10 月,我们在抗痨及腹腔穿刺(简称腹穿)抽液治疗的同时加用复方丹参注射液静脉滴注及腹腔注射治疗结核性渗出型腹膜炎 52 例,并与单用西药治疗的 48 例作对照,现报告如下。

临床资料 100 例均为住院患者,按《新编结核病学》(彭卫生等主编,北京:中国医药出版社,1994: 260—264)标准诊断,并有不同程度的发热、盗汗、乏力、腹痛、腹胀等,部分有结核病接触史(16 例)或既往史(7 例),体检腹壁柔韧,移动性浊音阳性;B 超检查发现腹水,腹水定量按有关文献标准[中国超声医学杂志 1992;8(3): 217]:大量腹水为 8~11cm,中等量腹水为 6~8cm,少量腹水为 <6cm;肠系膜淋巴结肿大或钙化;X 线钡餐检查发现肠粘连,经皮腹膜活检发现肉芽肿等。根据就诊顺序随机分为两组。治疗组 52 例,男 25 例,女 27 例;年龄 17~42 岁,平均 32.5 岁;病程 15~92 天,平均 45.9 天;腹水量:大量腹水 17 例,中等量腹水 23 例,少量腹水 12 例。对照组 48 例,男 27 例,女 21 例;年龄 14~52 岁,平均 35.1 岁;病程 10~98 天,平均 52 天;腹水量:大量腹水 21 例,中等量腹水 17 例,少量腹水 10 例。两组资料经统计学处理差异无显著性($P > 0.05$)。

治疗方法 两组患者基本治疗措施相同,即抗痨方案均为 3S(E)HRZ/6HR:用链霉素每次 0.75g,每天 1 次肌肉注射或己胺丁醇每次 0.75g,每天 1 次口服;异烟肼每次 0.3g,每天 1 次口服;利福平每次 0.45g,每天 1 次口服;吡嗪酰胺每次 1.5g,每天 1 次口服;治疗 3 个月后改用异烟肼、利福平(剂量、用法同前)治疗 6 个月。腹穿抽液每周 2~3 次,第 1 次抽液量不得超过 2000ml。治疗组加用复方丹参注射液(三九南方制药厂生产,每毫升含丹参、降香各 1g)30ml 加 5%葡萄糖注射液 250ml 或 0.9%生理盐水 250ml 中静脉滴注,每天 1 次,疗程 3 个月。

每次腹穿抽液后腹腔注入复方丹参注射液 5~10ml(对有活动性出血或出血机制障碍者禁用)。对照组应用地塞米松针剂 5~10mg 加 5%葡萄糖注射液 250ml 中静脉滴注,每天 1 次,2~3 周后改为强的松,每天 20~35mg 口服;腹水消失或明显减少后,强的松用量每周半量递减,直至减至每天 2.5mg,继续口服 1 周后停药,疗程 3 个月。每次腹穿抽液后腹腔注入地塞米松针剂 5mg。

结 果 (1)疗效标准:B 超显示腹水完全吸收,腹膜无增厚,粘膜无粘连为治愈;腹水吸收,遗留腹膜增厚及粘连为有效;腹水长期不吸收或形成包裹为无效。(2)两组疗效比较:治疗组 52 例,治愈 37 例(71.2%),有效 12 例(23.1%),无效 3 例,总有效率 94.2%。对照组 48 例,治愈 19 例(39.6%),有效 20 例(41.7%),无效 9 例,总有效率 81.3%。经 Ridit 检验差异有显著性($u = 2.7308, P < 0.01$)。治疗组腹水吸收天数为 15~53 天(中位数 33.4 天),抽腹水次数为 1~12 次(中位数 8 次);对照组腹水吸收天数为 22~87 天(中位数 63.9 天),抽腹水次数为 2~19 次(中位数 15.7 次)。两组经秩和检验差异有显著性($P_1 < 0.01, P_2 < 0.05$)。(3)随访疗效:随访 1~2 年,治疗组有效者 48 例(1 例因不满 1 年,未随访),无 1 例复发。对照组有效者 39 例,1 例在 1 年后复发并形成不完全肠梗阻。

体 会 结核性渗出型腹膜炎是临床上常见的疾病,目前虽然在抗痨的基础上加腹穿抽水,腹腔注入地塞米松针剂提高了单用抗痨药的疗效,但仍有部分患者造成腹膜增厚,肠粘连,甚至粘连性肠梗阻,包裹性积液。复方丹参具有活血散瘀、消肿止痛之功效,并能使纤维蛋白原裂解为纤维蛋白原降解产物,增加纤维蛋白酶原激活物的活性,使纤溶酶原转变为纤溶酶,引起纤溶,从而阻止肠粘连包裹的形成,同时复方丹参具有扩张血管,改善局部血液循环,促进炎症吸收的作用。

(收稿:1999-06-01 修回:2000-06-26)