

· 基础研究 ·

脾虚 1 号方对脾虚型 FD 大鼠胃平滑肌收缩力的影响

吕 林¹ 王凤云¹ 唐旭东¹ 马祥雪¹ 尹晓岚² 石啸双²

摘要 **目的** 探讨脾虚 1 号方对脾虚型 FD 大鼠胃平滑肌收缩力的影响。**方法** 70 只 10 日龄雄性 SD 大鼠随机分为正常对照组、FD 模型组、脾虚型 FD 模型组、多潘立酮组、脾虚 1 号低剂量组、脾虚 1 号中剂量组和脾虚 1 号高剂量组,每组 10 只。每天分别给予蒸馏水 1 mL/100 g、多潘立酮 0.312 5 mg/100 g、脾虚 1 号方 0.127 5 g/100 g、0.255 0 g/100 g、0.510 0 g/100 g,灌胃 14 天。记录体重、进食量及饮水量变化,并采用 Power Lab 生物信号采集系统记录离体大鼠胃体纵行肌和胃窦环形平滑肌条的收缩活动。**结果** 与正常组比较,脾虚型 FD 大鼠胃体纵行肌平均振幅、Max 振幅、Min 振幅、(Max-Min)振幅降低,平均周期频率方面增加($P < 0.01$);胃窦环形肌平均振幅、Max 振幅、平均周期频率降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与脾虚型 FD 模型组比较,脾虚 1 号方低、中、高剂量组胃体纵行肌平均振幅、Max 振幅、Min 振幅均增加,脾虚 1 号中剂量组平均周期频率降低($P < 0.01$);脾虚 1 号中剂量组胃窦环形肌平均振幅、Max 振幅、Min 振幅、(Max-Min)振幅、平均周期频率均增加,脾虚 1 号低剂量组平均振幅、Min 振幅、平均周期频率均增加,脾虚 1 号高剂量组 Max 振幅、Min 振幅、(Max-Min)振幅增加($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 脾虚 1 号方具有提高脾虚型 FD 大鼠胃动力作用,其机制可能是通过对胃体、胃窦平滑肌肌条收缩力和收缩周期频率的调节来实现。

关键词 功能性消化不良; 碘乙酰胺; 改良小平台法; 胃平滑肌收缩力

Effect of Pixu I Recipe on Gastric Smooth Muscle Contraction Force of FD Rats with Pi Deficiency Syndrome LU Lin¹, WANG Feng-yun¹, TANG Xu-dong¹, MA Xiang-xue¹, YIN Xiao-lan², and SHI Xiao-shuang² 1 Department of Digestology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences/Beijing Institute of Spleen and Stomach Diseases of Traditional Chinese Medicine, Beijing (100091); 2 Graduate School, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Pixu I Recipe (P I R) on the contraction of gastric smooth muscle in functional dyspepsia (FD) rats with Pi deficiency syndrome (PDS). **Methods** Totally 70 10-day-old male SD rats were randomly divided into the normal control group, the FD model group, the FD with PDS model group, Domperidone group, low, medium, high dose P I R group, 10 in each group. They were respectively administered with 1 mL/100 g distilled water, 0.312 5 mg/100 g Domperidone, 0.127 5 g/100 g P I R, 0.255 0 g/100 g P I R, 0.510 0 g/100 g P I R by gastrogavage for 14 successive days. Changes of body weight, food intake, and water intake were recorded. The contractile activity in *in-vitro* longitudinal gastric muscle and antral circular muscle were recorded using Power Lab biological signal collecting system as well. **Results** Compared with the normal group, the average amplitude, Max amplitude, Min amplitude, (Max-Min) amplitude of the longitudinal gastric muscle decreased, and average cycle frequency increased in FD rats with PDS group ($P < 0.01$). Average amplitude, Max amplitude, and average cycle frequency of antral circular muscle decreased in

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)(No. 2013CB531703); 国家自然科学基金资助项目(No. 81503567); 中国博士后科学基金资助项目(No. 2015M1227, No. 2016T90195)

作者单位: 1. 中国中医科学院西苑医院消化科 北京市中医脾胃病研究所(北京 100091); 2. 中国中医科学院研究生院(北京 100700)

通讯作者: 唐旭东, Tel: 010-62835678, E-mail: txdl@sina.com.cn

DOI: 10.7661/j. cjm. 20180228. 126

FD rats with PDS group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with FD rats with PDS group, average amplitude, Max amplitude, and Min amplitude of the longitudinal gastric muscle all were increased in the three P I R groups; average cycle frequency decreased in the low dose P I R group ($P < 0.01$). Average amplitude, Max amplitude, Min amplitude, (Max-Min) amplitude, and average cycle frequency of antral circular muscle were increased in the medium dose P I R group; average amplitude, Min amplitude, and average cycle frequency were all increased in the low dose P I R group; Max amplitude, Min amplitude, and (Max-Min) amplitude were increased in the high dose P I R group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Conclusion P I R could improve gastric motility in FD rats with PDS, and its mechanism might be realized by regulating the contraction force and contraction frequency of longitudinal gastric muscle and the antral circular muscle.

KEYWORDS functional dyspepsia; iodoacetamide; modified multiple platform method; gastric smooth muscle contraction force

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是消化科门诊常见疾病,患病率为 18%~45%,占消化门诊的 20%~40%^[1],虽然疾病本身无明显器质性病变,对患者无生命危险,但是严重影响患者的生活质量^[2]。其发病机制目前尚未完全阐明,目前认为胃肠道动力障碍和容受性受损是 FD 的主要病理生理学基础^[3]。中医药辨证治疗 FD 具有良好的安全性、依从性和满意度,存在复发率低及成本-效益优势^[4],经典健脾方香砂六君子汤加减治疗 FD 临床疗效确切,能发挥提高胃肠道动力的作用^[5]。脾虚 1 号方是西苑医院唐旭东教授在香砂六君子汤的基础上加神曲、枳壳等药物组成,临床上治疗脾虚气滞证 FD 有很好的疗效^[6]。为了进一步明确脾虚 1 号方对 FD 健脾促动力的作用机制,本研究以脾虚型 FD 大鼠为研究对象,采用离体组织灌注装置,观察了脾虚 1 号方对大鼠胃体纵行肌和胃窦环行肌肌条收缩力的影响。

材料与方法

1 动物 SPF 级 Spargue-Dawley 雄性乳鼠 70 只,7 日龄,带母鼠,每只母鼠带 10 只幼鼠,为其提供母乳。母鼠与所带幼鼠为 1 笼,动物房 40 W 日光灯照射(8:00-20:00),室内温度控制在 22.0~24.0℃,保持安静,12 h 节律,室温(22±2)℃,湿度 60%~70%。母鼠以全价颗粒饲料喂养,自由饮水。实验动物均由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。许可证号:SYXK(京)2012-0001,合格证号:114000700125887。本实验遵守国家有关实验动物保护与使用准则。

2 药物、试剂及设备

2.1 药物 多潘立酮片:西安杨森制药有限公司(批号:141124263,10 mg/片);脾虚 1 号方(香砂

六君子汤加减):由中国中医科学院西苑医院药剂科制作成干粉(1 g 干粉含 5.1 g 生药)。

2.2 试剂及仪器 碘乙酰胺,西奥格玛公司,批号:1001437587;蔗糖,拜尔迪公司,批号:0552C003;SQG-4 八通道器官浴槽系统,成都仪器厂,型号:S03140152;LabChart 数据采集和分析软件,埃德仪器国际贸易(上海)有限公司。

2.3 小平台站立箱 小平台站立箱是在 110 cm×60 cm×40 cm 长方形水槽中固定 15 个小平台,直径 6.5 cm,高 10.0 cm。使用时向水槽中注水,水温控制在(22±2)℃,注水量以水面达到小平台台面下 2.0 cm 为宜。

3 分组与造模 分组参照文献[7],健康雄性 SD 大鼠(乳鼠)70 只,进行 3 天适应性饲养。根据体重随机分为正常组(10 只)、FD 模型组(单模型组,10 只)、脾虚型 FD 模型组(双模型组,50 只)。造模结束后脾虚型 FD 模型组随机分为双模型组、多潘立酮组、脾虚 1 号方低剂量组、脾虚 1 号方中剂量组、脾虚 1 号方高剂量组,每组 10 只。单模型组采用出生 10 日 SD 雄性乳鼠,每日 2%蔗糖溶液灌胃,每只 0.2 mL,连续灌胃 6 天;双模型组采用出生 10 日 SD 雄性乳鼠,每日 0.1%蔗糖碘乙酰胺溶液灌胃,每只 0.2 mL,连续灌胃 6 天。两组大鼠 3 周龄时,剔除母鼠,分笼,每笼 5 只,正常鼠饲料喂养。至出生第 43 天,双模型组大鼠叠加改良小平台法:向小平台站立箱水槽中注水,水温控制在(22±2)℃,注水量以水面达到小平台台面下 2.0 cm 为宜。大鼠在小平台上可以自由活动,一旦进入睡眠状态就会因为肌肉舒张、松弛而落入水中,不能休息,以此造成大鼠劳倦。每日 17:00—7:00 进行小平台站立,持续 14 h,连续 14 天。

4 给药方法 脾虚 1 号方高、中、低剂量组按照

大鼠用药剂量 = 体重(g)/60 kg × 6.25 公式计算,60 kg 成人使用脾虚 1 号方的原生药量为 125 g,对应大鼠生药用量为:125 g/60 kg × 6.25 = 1.3 g/100 g,按照 1 g 干粉含有 5.1 g 生药计算,每只大鼠灌胃给药量为 0.255 g/100 g,按照每只大鼠 1 mL/100 g 灌胃溶液计算,中剂量每只大鼠灌胃 0.255 g/100 g、低剂量为 0.127 5 g/100 g、高剂量为 0.510 g/100 g,每日 1 次;按照多潘立酮成人每次 1 片,每日 3 次,60 kg 成人使用量是 30 mg/60 kg,SD 大鼠使用量为:30 mg/60 kg × 6.25 = 0.312 5 mg/100 g;正常组、单模型组、双模型组灌服蒸馏水量为 1 mL/100 g,每日上午灌胃给药 1 次,药物干预自小平台站立结束后,即出生后第 56 天开始,连续用药 14 天。

5 观察指标及方法

5.1 一般状态 每天记录大鼠的皮毛、体重、进食量、饮水量等指标,动态观察大鼠的一般状态。每日观察大鼠外观,包括皮毛、耳廓、鼠尾的色泽及大鼠活动度。记录大鼠每日体重,计算体重变化率。

5.2 进食和饮水量 每日上午 10:00 每笼给予 300 g 正常饲料和 400 mL 自来水,记录 6 笼大鼠每日进食量及饮水量情况,然后计算出平均每只大鼠的日进食量和进水量。

5.3 胃体、胃窦平滑肌肌条收缩力测定 各组大鼠断颈处死,开腹后迅速取出鼠胃,沿胃小弯剪开,以 4 ℃ Krebs 液(118 mmol/L NaCl, 4.75 mmol/L KCl, 1.18 mmol/L KH₂PO₄, 1.18 mmol/L Mg-SO₄, 2.5 mmol/L CaCl₂, 25 mmol/L NaHCO₃, 11 mmol/L glucose)漂洗干净,置于硅胶平皿中,大头针固定,小心去除胃黏膜,用眼科剪沿胃大弯剪取胃体纵行肌 10 mm × 2 mm 胃体肌条;分离胃窦,取胃窦环行肌条 8 mm × 2 mm,两肌条分别两端以 5—0 号丝线结扎,将肌条悬挂于盛有 20 mL Krebs 液的组织浴槽中,上端连接肌张力换能器,下端系于 L 型钩上,37 ℃ 恒温持续通入含 5% CO₂、95% O₂ 的混合气

体;实验前,肌张力换能器进行定标处理,给予 1.0 g 前负荷,每 30 min 更换 1 次 Krebs 液,平衡 1 h,待肌条收缩活动平衡后开始实验,记录肌条运动曲线^[8]。

6 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据分析时先进行正态性检验,然后进行单因素方差分析。若满足方差齐性,用 LSD 法和 Dunnett 进行分析;若方差不齐,则用 Tamhane's T2 进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 一般状态 正常组大鼠精神好,行动敏捷,毛发光泽、顺滑,皮肤弹性好,便成形,呈黄褐色,无腥臭;模型组大鼠体重明显下降、消瘦,倦怠、嗜卧,大便偏烂,蜷缩,聚堆,食欲明显下降,毛色干枯不荣。给予药物干预后,大鼠精神转佳,行动敏捷,毛发顺滑;皮肤弹性好,便成形,呈黄褐色,无腥臭。

2 各组大鼠不同时期体重比较(表 1) 各组大鼠体重每日逐渐增长,其中正常组增长幅度最快。在出生后第 43 d 给予小平台站立,与正常组比较,单模型组在出生后第 43、47、51 d 体重明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),在出生后第 55、59、63、67、71 d 体重差异无统计学意义($P > 0.05$),双模型组在第 47、51、55、59、63、67、71 d 时间点体重均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与双模型组比较,单模型组在 47、51、55、59、63、67、71 d 时间点体重增加($P < 0.05$, $P < 0.01$);脾虚 1 号高剂量组在第 59 d 降低($P < 0.05$);脾虚 1 号低剂量组在第 71 d 体重增高($P < 0.05$)。

3 各组大鼠不同时期进食量比较(表 2) 第 43 d 开始进行改良小平台站立,与正常组比较,双模型组第 47、51、55、59、63、67 d 时进食量降低($P < 0.01$)。与双模组比较,单模型组在第 47、51、55、59、63、67 d 时进食量增加($P < 0.05$, $P < 0.01$);第 63 d 时,脾虚 1 号低剂量组进食量增加($P < 0.01$);第 67 d 时,脾虚 1 号低、中剂量组进食量增加($P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠不同时期体重比较 (g, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	43 d	47 d	51 d	55 d	59 d	63 d	67 d	71 d
正常	10	269.57 ± 16.01	308.16 ± 20.32	348.12 ± 15.87	364.64 ± 35.25	405.60 ± 25.72	429.36 ± 34.01	447.01 ± 37.91	476.93 ± 28.58
双模型	10	220.71 ± 10.94	230.56 ± 17.20 **	252.51 ± 17.42 **	277.76 ± 29.17 **	340.40 ± 32.88 **	353.63 ± 21.68 **	386.72 ± 25.41 *	410.49 ± 11.55 **
单模型	10	211.20 ± 29.44 **	267.70 ± 24.88 * Δ	300.24 ± 32.37 * Δ	337.63 ± 32.64 Δ	395.89 ± 26.84 Δ	422.46 ± 31.41 $\Delta\Delta$	449.17 ± 30.36 $\Delta\Delta$	472.18 ± 29.89 $\Delta\Delta$
多潘立酮	10	221.78 ± 14.95	224.12 ± 7.85	249.14 ± 19.61	270.61 ± 22.72	305.82 ± 22.44	341.14 ± 22.35	376.79 ± 24.72	406.02 ± 26.45
脾虚 1 号低剂量	10	210.11 ± 30.47	222.91 ± 14.09	242.64 ± 27.62	264.19 ± 29.93	297.73 ± 31.25	330.70 ± 35.13	381.82 ± 38.68	442.63 ± 20.07 Δ
脾虚 1 号中剂量	10	219.52 ± 11.08	222.72 ± 7.23	244.32 ± 20.62	263.10 ± 23.14	297.63 ± 27.23	328.43 ± 33.01	357.98 ± 39.77	383.00 ± 47.34
脾虚 1 号高剂量	10	216.30 ± 21.01	222.46 ± 6.64	243.42 ± 20.78	257.44 ± 28.11	285.79 ± 31.21 Δ	310.79 ± 37.21	336.00 ± 42.03	357.69 ± 45.42

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与双模型组同期比较, Δ $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$

4 各组大鼠不同时期饮水量比较(表 3) 与正常组比较,双模型组在第 51、55、59、63、67 d 时饮水量降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与双模型组比较,单模型组在第 51、55、59、63、67 d 时饮水量降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);脾虚 1 号高剂量在第 63 d 时和脾虚 1 号中剂量组在第 67 d 时饮水量增加($P < 0.01$)。

5 各组大鼠胃体纵行肌肌条收缩力比较(表 4, 图 1) 与正常组比较,双模型组胃体纵行肌肌条平均振幅、Max 振幅、Min 振幅、(Max-Min) 振幅均降低($P < 0.01$),而平均周期频率增加($P < 0.05$)。与双模型组比较,其余各组平均振幅、Max 振幅、Min 振幅均增加($P < 0.01$),脾虚 1 号中剂量组(Max-Min) 振幅增加($P < 0.05$),单模型组、脾虚 1 号中剂量组平均周期频率降低($P < 0.01$)。与多潘立酮组比较,脾虚 1 号低剂量组 Max 振幅有所增加,脾虚 1 号中剂量组(Max-Min) 振幅有所增加($P < 0.05$)。

6 各组大鼠胃窦环行肌肌条收缩力比较(表 5, 图 2) 与正常组比较,双模型组胃窦环行肌肌条平均振幅、Max 振幅、平均周期频率降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与双模型组比较,其余各组平均振幅和 Min 振幅均升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);多潘立酮组、脾虚 1 号中、高剂量组 Max 振幅有所升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);脾虚 1 号中剂量组(Max-Min) 振幅升高($P < 0.01$);单模型组、脾虚 1 号低、中剂量组平均周期频率增加($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与多潘立酮组比较,脾虚 1 号中剂量组(Max-Min) 振幅升高($P < 0.01$)。

讨 论

FD 是具有餐后饱胀不适、早饱、上腹痛、上腹烧灼感症状,并且除外可以解释症状的器质性、全身性、代谢性疾病的胃功能性疾病。罗马 III 将 FD 分为(postprandial distress syndrome, PDS) 和(epigastric pain syndrome, EPS) 两个类型,分别是具有

表 2 各组大鼠不同时期进食量比较 (g, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	43 d	47 d	51 d	55 d	59 d	63 d	67 d
正常	10	24.19 ± 0.74	27.34 ± 0.61	29.99 ± 0.61	32.34 ± 0.95	35.17 ± 0.60	37.74 ± 0.66	39.86 ± 0.87
双模型	10	23.90 ± 0.88	21.20 ± 0.81 *	25.09 ± 0.71 *	24.71 ± 1.18 *	28.81 ± 1.03 *	30.59 ± 1.46 *	34.10 ± 0.61 *
单模型	10	23.14 ± 0.82	27.38 ± 1.37 $\Delta\Delta$	29.53 ± 1.52 $\Delta\Delta$	30.61 ± 1.44 $\Delta\Delta$	33.67 ± 1.06 $\Delta\Delta$	37.01 ± 1.19 $\Delta\Delta$	39.29 ± 1.26 Δ
多潘立酮	10	22.71 ± 1.36	20.61 ± 0.80	24.84 ± 0.57	25.84 ± 0.29	29.97 ± 0.58	35.04 ± 0.81	38.49 ± 0.91
脾虚 1 号方低剂量	10	23.36 ± 1.81	20.60 ± 0.62	24.63 ± 0.99	25.86 ± 2.06	30.33 ± 0.93	38.56 ± 2.06 $\Delta\Delta$	40.82 ± 1.77 $\Delta\Delta$
脾虚 1 号方中剂量	10	23.07 ± 0.69	20.11 ± 0.71	24.35 ± 1.48	24.52 ± 0.48	29.57 ± 1.08	35.08 ± 1.33	41.91 ± 1.64 $\Delta\Delta$
脾虚 1 号方高剂量	10	22.73 ± 1.06	20.21 ± 0.70	24.65 ± 1.09	26.26 ± 0.68	30.07 ± 0.92	35.63 ± 0.77	38.14 ± 0.45

注:与正常组比较, * $P < 0.01$;与双模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 3 大鼠各组不同时期饮水量比较 (mL, $\bar{x} \pm s$)

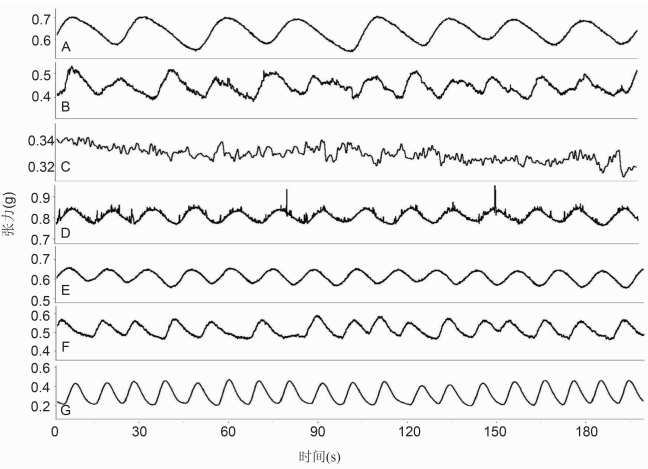
组别	n	43 d	47 d	51 d	55 d	59 d	63 d	67 d
正常	10	26.22 ± 1.11	32.52 ± 0.42	37.19 ± 0.88	42.22 ± 0.83	46.48 ± 0.85	49.17 ± 0.79	52.23 ± 1.24
双模型	10	25.87 ± 1.13	23.32 ± 1.07	26.10 ± 0.77 *	31.19 ± 1.02 **	35.56 ± 0.73 **	40.94 ± 1.01 **	47.78 ± 0.51 **
单模型	10	25.57 ± 1.06	32.11 ± 0.49	37.23 ± 0.55 Δ	41.00 ± 1.22 $\Delta\Delta$	45.67 ± 0.71 Δ	48.33 ± 1.00 $\Delta\Delta$	52.00 ± 1.50 $\Delta\Delta$
多潘立酮	10	25.89 ± 0.90	22.57 ± 0.97	25.52 ± 0.86	31.44 ± 0.95	35.28 ± 0.44	40.78 ± 0.26	49.06 ± 3.62
脾虚 1 号方低剂量	10	25.67 ± 1.00	22.06 ± 0.53	25.83 ± 0.50	31.57 ± 0.68	35.59 ± 0.47	43.33 ± 0.79	50.44 ± 0.68
脾虚 1 号方中剂量	10	25.96 ± 0.86	22.73 ± 0.96	26.28 ± 0.91	31.44 ± 0.68	35.33 ± 0.79	43.78 ± 1.44	51.50 ± 1.94 $\Delta\Delta$
脾虚 1 号方高剂量	10	25.63 ± 1.18	22.86 ± 0.80	26.22 ± 1.06	31.08 ± 1.01	35.67 ± 0.66	46.00 ± 1.54 $\Delta\Delta$	49.78 ± 0.67

注:与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与双模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 4 各组大鼠胃体纵行肌肌条收缩参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

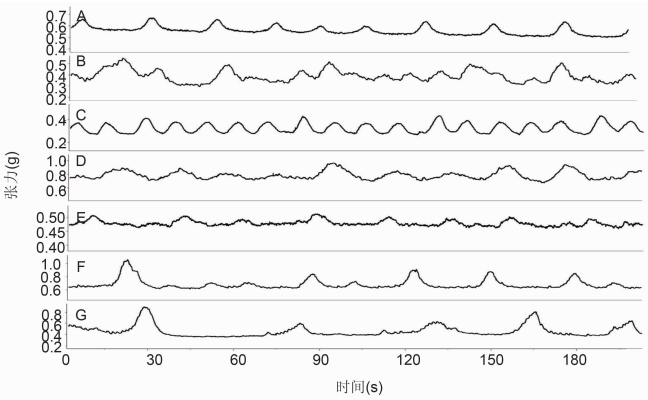
组别	n	平均振幅(g)	Max 振幅(g)	Min 振幅(g)	(Max-Min) 振幅(g)	平均周期频率(Hz)
正常	7	0.602 ± 0.120	0.718 ± 0.109	0.527 ± 0.094	0.190 ± 0.042	0.486 ± 0.435
双模型	7	0.321 ± 0.037 **	0.354 ± 0.048 **	0.296 ± 0.029 **	0.059 ± 0.029 **	1.506 ± 0.444 *
单模型	7	0.558 ± 0.039 $\Delta\Delta$	0.651 ± 0.060 $\Delta\Delta$	0.491 ± 0.062 $\Delta\Delta$	0.159 ± 0.099	0.339 ± 0.175 $\Delta\Delta$
多潘立酮	7	0.566 ± 0.121 $\Delta\Delta$	0.596 ± 0.116 $\Delta\Delta$	0.542 ± 0.128 $\Delta\Delta$	0.055 ± 0.022	0.561 ± 0.334
脾虚 1 号低剂量	7	0.647 ± 0.019 $\Delta\Delta$	0.732 ± 0.053 $\Delta\Delta$	0.574 ± 0.047 $\Delta\Delta$	0.157 ± 0.093	1.052 ± 1.072
脾虚 1 号中剂量	7	0.634 ± 0.106 $\Delta\Delta$	0.727 ± 0.152 $\Delta\Delta$	0.513 ± 0.037 $\Delta\Delta$	0.214 ± 0.131 Δ	0.542 ± 0.538 $\Delta\Delta$
脾虚 1 号高剂量	7	0.672 ± 0.055 $\Delta\Delta$	0.787 ± 0.153 $\Delta\Delta$	0.558 ± 0.063 $\Delta\Delta$	0.229 ± 0.202	0.957 ± 0.927

注:与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与双模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与多潘立酮组比较, $\Delta P < 0.05$



注:A 为正常组;B 为单模型组;C 为双模型组;D 为多潘立酮组;E 为脾虚 1 号低剂量组;F 为脾虚 1 号中剂量组;G 为脾虚 1 号高剂量组

图 1 各组大鼠胃体纵行平滑肌肌条收缩力曲线图



A 为正常组胃窦环形肌;B 为单模型组胃窦环形肌;C 为双模型组胃窦环形肌;D 为多潘立酮组胃窦环形肌;E 为脾虚 1 号低剂量组胃窦环形肌;F 为脾虚 1 号中剂量组胃窦环形肌;G 为脾虚 1 号高剂量组胃窦环形肌

图 2 各组大鼠胃窦环形平滑肌肌条收缩力曲线图

表 5 各组大鼠胃窦环形肌肌条收缩参数比较 ($\bar{x} \pm s$)						
组别	n	平均振幅(g)	Max 振幅(g)	Min 振幅(g)	(Max-Min) 振幅(g)	平均周期频率(Hz)
正常	7	0.393 ± 0.100	0.424 ± 0.099	0.375 ± 0.098	0.049 ± 0.009	1.364 ± 0.144
双模型	7	0.322 ± 0.028 *	0.381 ± 0.063 **	0.287 ± 0.022	0.094 ± 0.069	0.177 ± 0.091 **
单模型	7	0.502 ± 0.190 Δ	0.530 ± 0.178	0.482 ± 0.197 $\Delta\Delta$	0.049 ± 0.026	1.007 ± 0.298 $\Delta\Delta$
多潘立酮	7	0.520 ± 0.082 $\Delta\Delta$	0.551 ± 0.064 Δ	0.490 ± 0.082 $\Delta\Delta$	0.061 ± 0.033	0.492 ± 0.253
脾虚 1 号低剂量	7	0.462 ± 0.037 $\Delta\Delta$	0.498 ± 0.042	0.438 ± 0.037 $\Delta\Delta$	0.060 ± 0.027	0.559 ± 0.131 $\Delta\Delta$
脾虚 1 号中剂量	7	0.549 ± 0.137 $\Delta\Delta$	0.901 ± 0.222 $\Delta\Delta$	0.477 ± 0.155 $\Delta\Delta$	0.425 ± 0.296 $\Delta\Delta\blacktriangle$	0.725 ± 0.439 Δ
脾虚 1 号高剂量	7	0.458 ± 0.044 $\Delta\Delta$	0.709 ± 0.230 $\Delta\Delta$	0.391 ± 0.062 $\Delta\Delta$	0.319 ± 0.269	0.475 ± 0.307

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与双模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与多潘立酮组比较, $\blacktriangle P < 0.01$

前两种症状和后两种症状^[9]。其病因及发病机制迄今尚不十分明确,上胃肠运动障碍和内脏高敏可能是FD的主要发病机制。胃肠动力障碍表现为胃排空延迟,研究显示约40%的FD患者胃排空异常^[10]。FD患者与正常组比较胃窦动力降低,禁食期间胃窦横截面积增大,提示消化期胃排空能力减弱致使食物积滞于胃窦中^[11]。此外,FD患者存在胃排空和近端胃感觉功能的异常,PDS患者胃排空延迟和近端胃扩张功能及顺应性受损更为明显^[12]。本课题组前期研究发现部分FD患者存在液体食物分布在最大饱腹感时远端胃容积大于近端胃容积,可能是导致其近端胃排空率下降的原因,近端胃对FD患者胃动力影响较大^[13]。胃动力依赖于胃平滑肌细胞舒缩功能,是由内在的肠神经系统和外来的自主神经系统在相关神经递质的综合调控下激活钙离子参与的相关信号转导通路,最终在肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase,MLCK)与肌球蛋白轻链磷酸酶相互作用下,肌球蛋白轻链(myosin light chain,MLC)发生磷酸化/去磷酸化完成平滑肌舒缩过程^[14]。胃平滑肌细胞的收缩产生了胃蠕动,后者从胃的中部开始,有节律地

向幽门方向进行,由于胃窦终末部的有力收缩,胃内容物部分将被反向地推回到近侧胃窦和胃体部,通过食糜的这种后退,有利于食物和消化液的混合和机械地磨碎块状固体食物。因此,胃平滑肌细胞的舒缩产生了胃平滑肌肌条张力,对于胃部的运动功能产生决定性作用。

本次试验从平滑肌细胞—平滑肌肌条—胃动力的中间环节平滑肌肌条收缩力为出发点,研究发现脾虚型FD模型大鼠胃体纵行肌平均振幅、Max振幅、Min振幅、(Max-Min)振幅均较正常组降低,平均周期频率显著增加,进一步证明脾虚型FD存在近端胃平滑肌收缩力降低现象。此外,脾虚型FD模型大鼠胃窦环形肌平均振幅、Max振幅、平均周期频率低于正常组,提示远端胃平滑肌收缩力也相应地降低。这一现象说明胃动力障碍是由于胃体纵行肌和胃窦平滑肌收缩张力降低导致。胃体收缩有助于将食物推向胃窦部,后者收缩具有研磨食物作用,并有助于消化液与食物的充分混匀。本次实验结果发现脾虚型FD大鼠存在胃体平均周期频率增加、胃窦平均周期频率降低,前者使食物快速流向远端胃,增加了食物在远端胃的堆

积,后者增加了食物的研磨时间,这种不协调运动频率降低了食物在胃中的消化效率,增加了胃排空时间。既往研究发现部分 FD 患者存在胃排空和/或胃内食物分布异常,其中胃内食物分布异常与消化不良症状的严重程度之间存在一定的关系^[10]。课题组前期发现,PDS 患者进食液体食物后,由于食物在近端胃、远端胃的异常分布,远端胃(胃窦)储存食物增多,导致其出现早饱、暖气、餐后饱胀不适症状,同时延缓近端胃排空^[13]。因此,针对上述临床现象的解释,FD 患者胃动力降低、胃排空延迟的现象可能是由于胃体纵行肌和胃窦环形肌收缩力降低、胃体收缩频率增加和胃窦收缩频率降低导致。由于 FD 患者还伴有暖气、恶心、呕吐症状,存在食欲降低、精神压力的作用下出现体重降低、营养不良等现象^[15]。尤其是难治性 FD 患者多存在异常饮食行为,其中跳餐、加餐、偏爱甜食和产气食物等是其“难治”的重要原因^[16]。此外,FD 归属于中医学“痞满”、“嘈杂”、“胃脘痛”范畴,其病机均不外乎中焦脾胃升降失常所致,脾虚典型症状是伴有纳差表现^[17]。本次研究中发现,脾虚型 FD 大鼠也存在体重、进食量、进水量降低现象。这与既往刘晶等^[18]的研究相一致。

FD 的治疗上,西药主要是针对促进胃动力和改善消化状况,但是不能得到很好的疗效并且具有复发率高的情况,中医药治疗 FD 具有自己的优势^[19]。中医治疗 FD 的常用方剂脾胃虚弱证以香砂六君子汤居多,药对组合茯苓—白术出现高频使用^[20]。课题组前期研究发现四君子汤是通过调节 PDS 患者液体食物在胃中分布来促进胃排空发挥健脾促胃动力作用^[21]。脾虚 1 号方是西苑医院唐旭东教授在临床经验总结中以香砂六君子为基础增加枳壳、神曲等药物组成,临床效果明显。本次研究发现,双模型 FD 大鼠给予脾虚 1 号方干预后,脾虚 1 号低剂量组体重有不同程度增加,并且有统计学差异,尽管尚未达到正常水平;进食量方面,脾虚 1 号低剂量组在出生后第 63 d 就出现较双模型组增加并且达到了正常水平,而脾虚 1 号中剂量组则在第 67 d 达到正常水平;饮水量方面,脾虚 1 号高、中剂量组分别在第 63 d、第 67 d 达到正常水平。这提示脾虚 1 号方能够增加脾虚型 FD 大鼠的体重、进食量、进水量。在胃体纵行肌方面,脾虚 1 号方低、中、高剂量组平均振幅、Max 振幅、Min 振幅均较双模型组有明显升高,并且达到了正常水平,脾虚 1 号低、中剂量组 Max 振幅和(Max - Min)振幅大于多潘立酮组,并且差异有统计学意义;其中脾虚 1 号中剂量组则平均周期频率则显著降低,达到了正常水平,并且与多

潘立酮组比较差异无统计学意义。在胃窦环行肌方面,脾虚 1 号低、中、高剂量组平均振幅、Min 振幅均较双模型组有明显,其中脾虚 1 号中剂量组平均振幅、Max 振幅、Min 振幅、(Max - Min)振幅、平均周期频率方面均较双模型组增加,并且达到了正常水平,尤其 Max 振幅较正常组明显升高,并且差异有统计学意义。既往研究发现党参具有增大胃体、胃窦环行肌条收缩波平均振幅及幽门环行肌条运动指数作用^[22]。枳术丸能够增加 FD 大鼠胃肌条收缩平均频率和振幅变化率,以增加胃动力^[23]。本研究提示脾虚 1 号方健脾促动力促进胃排空的作用机制可能是提高脾虚型 FD 大鼠胃体纵行肌和胃窦环行肌收缩力、降低胃体纵行肌收缩频率和增加胃窦环行肌收缩频率。

综上所述,脾虚 1 号方具有提高脾虚型 FD 大鼠体重、进食量、饮水量的作用,并且其提高胃动力、促进胃排空的作用是通过胃体、胃窦平滑肌肌条收缩力和收缩周期频率的调节来实现,但是其针对引起平滑肌肌条收缩的上游—平滑肌细胞舒缩功能的影响尚未明确,课题组将从平滑肌细胞内 Ca^{2+} 浓度角度进一步研究。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Ohara S, Kawano T, Kusano M, et al. Survey on the prevalence of GERD and FD based on the Montreal definition and the Rome III criteria among patients presenting with epigastric symptoms in Japan[J]. J Gastroenterol, 2011, 46(5): 603 - 611.
- [2] Aro P, Talley NJ, Ronkainen J, et al. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III Criteria) in a Swedish population-based study [J]. Gastroenterology, 2009, 137(1): 94 - 100.
- [3] Miwa H, Watari J, Fukui H, et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(3): 53 - 60.
- [4] 范一宏, 蔡利军, 徐国萍, 等. 中医辨证治疗功能性消化不良的随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(12): 1592 - 1597.
- [5] 王学武, 杨爱萍. 香砂六君子汤加减方对功能性消化不良的影响及作用机制研究[J]. 河北中医, 2016, 38(6): 830 - 835.
- [6] Lv L, Wang FY, Ma XX, et al. Efficacy and safety of Xiangsha Liuqunzi Granules for functional dyspepsia: A multi-center randomized double-blind placebo-controlled clinical study[J]. World J Gas-

- troenterol, 2017, 23(30): 5589–5601.
- [7] 吕林, 唐旭东, 王凤云, 等. 胃动力障碍型功能性消化不良动物模型的建立[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(8): 944–949.
- [8] Liou J, Kim ML, Heo WD, et al. STIM is a Ca^{2+} sensor essential for Ca^{2+} -store-depletion-triggered Ca^{2+} influx[J]. Curr Biol, 2005, 15(13): 1235–1241.
- [9] Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders[J]. Gastroenterology, 2006, 130(5): 1466–1479.
- [10] 唐海英, 王英德, 张延军, 等. 功能性消化不良患者的胃排空和胃内食物分布[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(3): 350–353.
- [11] Devanarayana NM, Rajindrajith S, Perera MS, et al. Gastric emptying and antral motility parameters in children with functional dyspepsia: association with symptom severity[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(7): 1161–1166.
- [12] 吴改玲, 蓝宇, 王玘, 等. 胃运动和感觉功能在符合罗马Ⅲ标准的功能性消化不良患者中的特点[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(7): 734–738.
- [13] 吕林, 王静, 唐旭东, 等. 功能性消化不良餐后不适综合征患者 52 例胃中液体食物分布特点[J]. 中华消化杂志, 2015, 35(7): 455–458.
- [14] Bhetwal BP, An C, Baker SA, et al. Impaired contractile responses and altered expression and phosphorylation of Ca^{2+} sensitization proteins in gastric antrum smooth muscles from ob/ob mice[J]. J Muscle Res Cell Motil, 2013, 34(2): 137–149.
- [15] Tan VP, Cheung TK, Wong WM, et al. Treatment of functional dyspepsia with Sertraline: A double-blind randomized placebo-controlled pilot study[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(42): 6127–6133.
- [16] 雷晓改, 贾林, 许鸣, 等. 难治性功能性消化不良患者的饮食行为研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2013, 22(3): 208–211.
- [17] 吕林, 黄穗平, 唐旭东, 等. 功能性消化不良从脾论治理论探讨[J]. 中医杂志, 2014, 55(5): 383–385.
- [18] 刘晶, 李峰, 唐旭东, 等. 功能性消化不良脾虚证动物模型的制作及评价[J]. 环球中医药, 2015, 8(6): 701–705.
- [19] 李建平, 蔡翠珠, 刘德喜. 健脾调中消痞方治疗脾虚气滞型功能性消化不良临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(5): 817–820.
- [20] 田亚欣, 王凤云, 张娇, 等. 功能性消化不良的常用方剂及药对规律总结[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(20): 218–221.
- [21] 吕林, 唐旭东, 王静, 等. 四君子汤对功能性消化不良餐后不适综合征患者胃中液体食物分布的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(12): 4318–4323.
- [22] 李伟, 郑天珍, 张英福, 等. 党参、枳实对大鼠胃肌条收缩活动的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(10): 31–33.
- [23] 李晓玲, 张声生, 杨成, 等. 枳术丸对功能性消化不良大鼠胃平滑肌收缩反应及胃促生长素受体蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(2): 210–215.
- (收稿: 2016–09–10 在线: 2018–04–17)
- 责任编辑: 李焕荣
英文责编: 张晶晶