

白术治疗胃肠道疾病作用机制的研究进展^Δ

王彪猛*,刘德科,陈嘉屿[#](兰州军区兰州总医院消化科,兰州 730050)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)17-2436-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.17.45

摘要 目的:为进一步研究白术治疗胃肠道疾病的作用机制提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对白术治疗胃肠道动力性疾病、胃肠道炎症及肿瘤的作用机制进行分析和总结。结果:白术具有双向调节胃肠道运动、控制胃肠道炎症、调节肠道菌群、抑制肿瘤发展的作用。结论:白术在治疗胃肠道疾病方面疗效确切,目前研究已初步阐明了其作用机制,值得进一步研究。

关键词 白术;胃肠道动力;胃肠道炎症;胃肠道肿瘤

白术为多年生菊科植物白术的根茎,最早记载见于《神农本草经》,被列为上品,其性温,味甘、苦,入脾、胃经,主要功用为健脾益气、燥湿利水、止汗、安胎,常用于脾虚食少、腹胀泄泻、痰饮眩悸、水肿、自汗、胎动不安等。白术是治疗胃肠道疾病的常用药,近年来国内外相关研究从动物实验、细胞、基因分子等不同层面揭示了其作用机制,本文就其研究进展进行综述。

1 胃肠道动力性疾病

胃肠道运动由肠神经系统、中枢神经系统、自主神经系统及各种胃肠道激素、神经递质共同调控。中枢神经系统和自主神经系统调节胃肠道运动的通路有两条,一是通过直接或间接的神经联系作用于肠神经系统;另一通路是通过脑内神经元合成和释放肽类神经递质发挥调控作用^[1]。目前,已发现并经研究证实可促进胃肠道运动的胃肠激素、神经递质有胃动素、P物质、内皮素、蛙皮素、速激肽、脑肠肽(Ghrelin)、促肾上腺皮质激素释放因子等^[2-3],抑制胃肠道运动的有胃泌素、胆囊收缩素、血管活性肠肽、生长抑素、神经降压肽、阿片肽、甘丙肽、降钙素、胰多肽、胰高血糖素样肽、一氧化氮等^[4-5]。

1.1 肠神经系统

肠神经系统是调节胃肠道运动最主要的神经系统,与中枢神经系统一样有完整的反射通路,具有感觉神经元、中间神经元和运动神经元,可以独立完成对胃肠道运动的调控,因此称之为“肠脑”^[6-7],其以神经细胞、Cajal间质细胞(Interstitial cells of Cajal, ICC)、平滑肌细胞作为基本结构单位,综合处理胃肠道各种信息,调节胃肠道运动。ICC在胃肠道肌层、黏膜层均被发现,并且在各肌层间与神经细胞以网状结构集中分布,是具有启动胃肠蠕动慢波和调节胃肠动力的一种特殊间质细胞^[8],胃肠道内的肽类物质及肠神经释放的神经递质可与ICC上的受体结合,激发ICC去极化,调控胃肠道平滑肌的舒缩功能^[9]。ICC的结构损伤、数量变化均可引起胃肠道起搏电位、慢波节律和兴奋传导的异常,这是多种胃肠动力性疾病发生的关键机制,胃肠动力障碍性疾病与ICC损伤或缺失具有密

切关系^[10-16]。孟萍等^[17]的研究发现,白术可改善结肠内ICC形态,加强ICC与神经细胞和平滑肌细胞的联系,提高ICC数量,促进肠道蠕动。胡微煦等^[18]的研究发现,白术多糖可抑制神经细胞缺氧性凋亡,减少神经细胞线粒体缺氧性损伤,通过调控半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶和B淋巴细胞瘤2基因(bcl-2)、信使RNA(mRNA)及蛋白表达,减少凋亡基因和蛋白的产生,上调抗凋亡蛋白水平。罗兰^[19]的研究显示,白术内酯Ⅲ也可抑制神经细胞的缺氧性凋亡,对神经细胞的兴奋性氨基酸损伤和高钙损伤也有保护作用。

1.2 胃肠激素、神经递质

胃肠激素和神经递质由神经末梢、内分泌及旁分泌细胞合成并释放,进入血液循环或局部作用于肠神经系统、中枢神经系统或自主神经系统发挥效应,调节胃肠道运动。白术在临床上既可用于腹泻,也可用于便秘,对胃肠运动功能具有双向调节的作用。因炮制方法的不同而分为生白术和炒白术,张印等^[20]通过观察小肠推进率的研究发现,生白术促进胃肠运动的作用优于炒白术,并且剂量在50~60 g效果更好^[21]。孟萍等^[22]的研究也发现生白术的剂量在60 g时促进胃肠运动效果最好,并且发现其机制是通过改变结肠黏膜一氧化氮合酶的表达、抑制一氧化氮的合成而取效。陈镇等^[23]发现,白术挥发油可加快小鼠的胃排空率和小肠推进率,对抗阿托品所致的胃肠蠕动抑制作用。吴翰桂等^[24]的研究发现,白术可增加小鼠空肠平滑肌的收缩频率和幅度,增强胃肠道的耐缺氧能力。赵文龙等^[25]的研究发现,生白术和炒白术均可缓解脾虚模型大鼠食少、纳呆、便溏的症状,提高大鼠血清中生长抑素和胃泌素含量,降低胆碱酯酶的活性,二者相比炒白术效果优于生白术。赵春风等^[26]的研究显示,白术可增加胃窦及空肠组织乙酰胆碱和P物质阳性神经细胞分布。朱金照等^[27]的研究发现,白术明显改善肝硬化大鼠胃肠道蠕动功能,增加模型大鼠血浆及空肠组织中血管活性肽、胃动素、生长抑素的含量。

2 胃肠道炎症及肿瘤

胃肠道炎症是异常的化学或物理刺激导致胃肠道黏膜屏障受损,炎症因子释放并聚集,导致组织出现病理损伤的一个过程,减少炎症因子的释放与聚集就可以减轻炎症。研究发现,白术可使溃疡性结肠炎大鼠血清白介素(IL)-2和IL-10升高,IL-6和IL-17下降,降低炎症细胞分化增殖水平,抑制炎症介质的释放与聚集,减少结肠黏膜病理损伤,减轻炎症及水

^Δ 基金项目:全军后勤科研计划项目(No.CLZ12J015)

* 主治医师。研究方向:消化道疾病用药。电话:0931-8994271。

E-mail:wangbm1972@163.com

[#] 通信作者:副主任医师,硕士生导师。研究方向:消化道动力性疾病。电话:0931-8994271。E-mail:chenjiayu65@163.com

肿,促进溃疡愈合^[28-30]。鄢伟伦等^[31]的研究发现,白术可促进胃肠道内双歧杆菌和乳杆菌的增殖,减少肠杆菌的数量,使肠道内菌群平衡。王小梅等^[32]的研究发现,白术可显著降低应激性消化道溃疡发生率,增强超氧化物歧化酶(SOD)活性,提高热休克蛋白70(HSP70)表达,降低胃组织中自由基的含量。肿瘤的发生发展非常复杂,现代医学至今仍无法阐明其机制,但增强机体免疫力,抑制肿瘤细胞过度增殖是药物治疗肿瘤的唯一方法。有研究发现,白术多糖可促进大鼠小肠隐窝上皮细胞(IEC-6)的增殖和迁移,为受损小肠组织黏膜的重建修复提供基础^[33-34]。焦艳等^[35]的研究发现,白术多糖可增强肝脏组织库普弗(kupffer)细胞的免疫活性,增强机体免疫力。蔡云等^[36]和邱根全等^[37]的研究发现,白术挥发油具有增加癌症大鼠进食和体质量,延缓癌症发展进程,提高血清IL-2水平,降低IL-6水平,减少肿瘤坏死因子的作用,进一步的研究还发现,白术内酯I可改善恶性肿瘤后期患者食欲和消瘦状况,降低IL-1和肿瘤坏死因子- α 水平^[38]。王郁金等^[39]的研究发现,白术挥发油可以通过降低bcl-2基因表达来抑制肿瘤细胞的过度生长。高小玲等^[40]对比了白术内酯I、II、III对结肠癌细胞增殖能力影响,发现白术内酯II抑制癌细胞增殖的作用更强。

3 结语

白术化学成分较多,主要为挥发油类、白术多糖及内酯类^[41],挥发油和内酯类的主要作用为调节胃肠道动力,白术多糖可以增强机体免疫力,抑制肿瘤细胞的发展,因炮制方法不同这些化学物质含量会稍有变化而引起临床效果有差别^[42-43],故在临床应用中应注意其炮制和用量。近年白术研究取得了重大成果,但是,中药化学成分比较多,分离提取较困难,可能还有许多作用没有被发现,值得进一步研究。

参考文献

[1] Brock C, Søfteland E, Gunterberg V, et al. Diabetic autonomic neuropathy affects symptom generation and brain-gut axis[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11): 3 698.

[2] Crona D, MacLaren R. Gastrointestinal hormone concentrations associated with gastric feeding in critically ill patients[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36(2): 189.

[3] Hoyda TD, Smith PM, Ferguson AV. Gastrointestinal hormone actions in the central regulation of energy metabolism: potential sensory roles for the circumventricular organs[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2009, 33(Suppl 1): 16.

[4] Vergnano AM, Ferrini F, Salio C, et al. The gastrointestinal hormone ghrelin modulates inhibitory neurotransmission in deep laminae of mouse spinal cord dorsal horn[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(5): 2 306.

[5] Kalmár K, Németh J, Kelemen D, et al. Postprandial gastrointestinal hormone production is different, depending on the type of reconstruction following total gastrectomy [J]. *Ann Surg*, 2006, 243(4): 465.

[6] Garipey CE. Developmental disorders of the enteric nervous system: genetic and molecular bases[J]. *J Pediatr*

Gastroenterol Nutr, 2004, 39(1): 5.

[7] Hansen MB. The enteric nervous system II: gastrointestinal functions[J]. *Pharmacol Toxicol*, 2003, 92(6): 249.

[8] Nam JH, Kim WK, Kim BJ. Sphingosine and FTY720 modulate pacemaking activity in interstitial cells of Cajal from mouse small intestine[J]. *Mol Cells*, 2013, 36(3): 235.

[9] Faussone-Pellegrini MS. Relationships between neurokinin receptor-expressing interstitial cells of Cajal and tachykininergic nerves in the gut[J]. *J Cell Mol Med*, 2006, 10(1): 20.

[10] McCann CJ, Hwang SJ, Bayguinov Y, et al. Establishment of pacemaker activity in tissues allotransplanted with interstitial cells of Cajal[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(6): 418.

[11] 孙建华, 郭慧, 陈璐, 等. 电针“天枢”穴对慢传输型便秘大鼠结肠平滑肌结构及Cajal间质细胞的影响[J]. 针刺研究, 2011, 36(3): 171.

[12] 任驰, 周思远, 牟建蛟, 等. 针刺对功能性便秘ENS-ICC调节机制的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(19): 1 758.

[13] Wedel T, Spiegler J, Soellner S, et al. Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon[J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(5): 1 459.

[14] 包云光, 舒小莉, 李小兵, 等. 肠神经系统递质和Cajal间质细胞在大鼠慢传输型便秘中的作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(6): 481.

[15] 张静瑜, 黄裕新, 秦明, 等. SCF/c-kit过度激活在肠易激综合征内脏敏化中的作用[J]. 山西医科大学学报, 2012, 43(3): 177.

[16] 林琳, 徐丽明, 罗云, 等. 糖尿病结肠动力障碍时Cajal间质细胞和干细胞因子的变化以及胰岛素的干预效应[J]. 胃肠病学, 2008, 13(4): 200.

[17] 孟萍, 尹建康, 高晓静, 等. 白术对慢传输型便秘大鼠结肠组织Cajal间质细胞的影响[J]. 中医研究, 2012, 25(9): 58.

[18] 胡微煦, 向勤, 文珠, 等. 白术多糖抗神经细胞缺氧性凋亡的机制研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 84.

[19] 罗兰, 孙悦. 白术内酯III对神经细胞损伤的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(3): 560.

[20] 张印, 窦永起. 白术不同炮制品对小鼠小肠运动的影响[J]. 国医论坛, 2005, 20(5): 13.

[21] 张印, 曹科. 不同剂量生白术对小鼠小肠推进功能的影响[J]. 中国医药导刊, 2010, 12(5): 847.

[22] 孟萍, 尹建康, 高晓静, 等. 白术对慢传输型便秘大鼠结肠黏膜NO及NOS的影响[J]. 江西中医学院学报, 2012, 24(2): 61.

- [23] 陈镇,夏泉,黄赵刚,等. 白术挥发油对小鼠胃肠功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(8):66.
- [24] 吴翰桂,朱玲,马勇军. 白术对小鼠胃肠道活动的影响实验研究[J]. 江苏中医药,2005,26(11):66.
- [25] 赵文龙,杨彦华,贾天柱. 白术生、制品对脾虚大鼠血清SS,GAS,CHE的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(14):212.
- [26] 赵春风,苏民,于萍. 白术对消化功能的促进分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2008,29(8):913.
- [27] 朱金照,许其增,王雯,等. 中药白术对肝硬化大鼠肠动力及胃肠激素的影响[J]. 第二军医大学学报,2005,26(11):1307.
- [28] 朱杭溢,裴生梁,陈武,等. 白术水煎液对溃疡性结肠炎大鼠Th细胞相关因子的影响[J]. 中国中医药科技,2014,21(2):151.
- [29] 叶涵婷,陈超,朱曙东. 白术水煎液对溃疡性结肠炎大鼠模型及血清IL-6、IL-17的影响[J]. 陕西中医学院学报,2014,37(1):69.
- [30] 朱慧敏,朱杭溢,陈武,等. 白术水提物对溃疡性结肠炎大鼠炎症因子的影响[J]. 浙江中医杂志,2014,49(1):51.
- [31] 鄢伟伦,王帅帅,任霞. 白术对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究[J]. 山东中医杂志,2011,30(6):417.
- [32] 王小梅,景会锋. 白术对运动应激性溃疡大鼠胃组织中自由基含量及HSP70表达的影响[J]. 天津体育学院学报,2008,23(5):453.
- [33] 王一富,李茹柳,宋厚盼,等. 白术多糖对IEC-6细胞迁移及细胞生长的影响[J]. 中药药理与临床,2014,30(4):51.
- [34] 胡灿,李茹柳,莫全毅,等. 白术和黄芪不同提取部位对小肠上皮细胞增殖的影响[J]. 中药新药与临床药理,2010,21(2):156.
- [35] 焦艳,唐娜,王嫦鹤. 白术多糖对小鼠Kupffer细胞免疫功能的激活作用[J]. 西北药学杂志,2013,28(6):607.
- [36] 蔡云,孙焯,刘昶,等. 白术挥发油对癌性恶病质小鼠血清细胞因子TNF- α 、IL-2的影响[J]. 陕西中医,2006,27(11):1432.
- [37] 邱根全,赵旭升,孙焯,等. 白术挥发油治疗癌性恶病质的实验研究[J]. 西安交通大学学报:医学版,2006,27(5):477.
- [38] 刘昶,叶峰,邱根全,等. 白术内酯I对肿瘤恶病质患者细胞因子和肿瘤代谢因子的影响[J]. 第一军医大学学报,2005,25(10):1308.
- [39] 王郁金,苏衍进,贺立虎. 白术挥发油对小鼠S180的抑瘤作用及瘤组织凋亡相关基因bcl-2表达的影响[J]. 陕西中医学院学报,2008,31(5):69.
- [40] 高小玲,汪保英,陈玉龙,等. 白术内酯对小鼠结肠癌细胞增殖能力的影响[J]. 世界华人消化杂志,2013,21(26):2690.
- [41] 段启,许冬谨,刘传祥,等. 白术的研究进展[J]. 中草药,2008,39(5):4.
- [42] 周爱珍,程斌,王和平. 炮制对白术的化学成分及药理作用的影响[J]. 中医药导报,2010,16(2):79.
- [43] 宋丽艳,谷建梅. 不同炮制方法对白术抗衰老作用影响的实验研究[J]. 中国现代医药杂志,2007,9(11):15.

(收稿日期:2014-11-02 修回日期:2015-01-21)

(编辑:陶婷婷)

国家卫生和计划生育委员会主任李斌在第68届世界卫生大会一般性辩论中发言

本刊讯 2015年5月18日,第68届世界卫生大会在瑞士日内瓦召开。中国国家卫生和计划生育委员会主任李斌在一般性辩论发言中明确表态,中国支持将卫生系统建设和卫生安全纳入2030年“可持续发展目标”。支持各成员国,特别是发展中国家建设具有应变能力的卫生系统,携手共建全球公共卫生安全屏障。同时,也支持世界卫生组织关于成立应急队伍和设立应急基金的设想,并愿积极参与全球突发公共卫生事件的应急响应行动。

李斌表示,面对近年来频发于各国乃至全球的卫生应急事件,其核心是要“以不变应万变”。“不变”是指过硬的卫生应急核心能力,其中包括“四大支柱”,即健全的法律法规和应急预案体系、高效的指挥协调机制、准确快捷的信息报告系统以及专业高效的应急处置队伍。近年来,中国政府全面加强卫生应急体系建设,达到了《国际卫生条例(2005)》公共卫生应急核心能力的建设标准;持续提升卫生应急的法治化、机制化、规范化水平;建立起卫生部门牵头,20多个部门参与的卫生应急联防联控工作机制,实现了跨部门、跨区域的协调联动和科学、高效决策。此外,中国还建成了全球最大的传染病疫

情和突发公共卫生事件网络直报系统,平均报告时间缩短为4小时,并与世界卫生组织和周边部分国家建立了信息通报机制。在全国分区域设置“平战结合”的4类36支国家级和近2万支、20多万人的地方卫生应急处置队伍。两年来,已组织开展了120多起较大级别以上的紧急医学救援,诊疗伤员2.6万多人。

李斌指出,当前中国深化医药卫生体制改革已着力构建了比较完善的公共卫生、基本医疗服务、基本医疗保障、药品供应和卫生监管体系,完善覆盖到社区的基层保健网络。2007年消除了淋巴丝虫病;2014年,中国孕产妇死亡率、婴儿死亡率和5岁以下儿童死亡率等指标均提前达到了千年发展目标;2014年还达到了世界卫生组织根治致盲性沙眼的要求。建设有应变能力的卫生系统为这些健康指标的改善提供了有力支撑。

此外,李斌在发言中也强调,随着全球化程度加深,对于公共卫生安全问题,任何国家都不能独善其身。各国需要共同参与、共同应对,积极履行自身的国际责任。