

七味清肠胶囊对慢性功能性便秘模型大鼠症状以及血清和结肠组织中VIP、SP、MOT、CGRP含量的影响[△]

张 华^{1*},李 溥²,贺银菊³,黄文强²,唐 毅¹,杨再波^{3#}(1.黔南布依族苗族自治州中医医院消化内科,贵州都匀 558000;2.黔南民族医学高等专科学校医学检验系,贵州都匀 558000;3.黔南民族师范学院/贵州省高校民族药用植物资源开发工程研究中心,贵州都匀 558000)

中图分类号 R975⁺.3;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)16-2170-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.16.03

摘要 目的:探讨七味清肠胶囊对慢性功能性便秘(CFC)模型大鼠症状以及血清和结肠组织中血管活性肠肽(VIP)、P物质(SP)、胃动素(MOT)、降钙素基因相关肽(CGRP)含量的影响。方法:将60只SD大鼠随机分为正常对照组、模型组、阳性对照组(琥珀酸普芦卡必利片,0.02 g/kg,以普芦卡必利计)以及七味清肠胶囊低、中、高剂量组(0.8、1.6、3.2 g/kg,以生药总量计),每组10只。除正常对照组外,其余各组大鼠均灌胃复方地芬诺酯片(10 mg/kg)复制CFC模型。成模后,各给药组大鼠均灌胃相应药物,正常对照组和模型组大鼠灌胃等容生理盐水,每天1次,连续7 d。观察各组大鼠体征、皮毛颜色、粪便形质等一般症状以及首粒黑便排出时间、小肠推进率,采用酶联免疫吸附测定法检测大鼠血清和结肠组织中VIP、SP、MOT、CGRP的含量。结果:与正常对照组比较,模型组和各给药组大鼠更易激惹,且精神萎靡,皮毛萎黄无光泽,排便次数及粒数减少,粪便粗糙;首粒黑便排出时间显著延长,小肠推进率以及血清和结肠组织中SP、MOT的含量均显著降低,VIP、CGRP的含量均显著升高($P<0.05$)。与模型组比较,各给药组上述症状均有所改善;首粒黑便排出时间显著缩短,小肠推进率以及血清和结肠组织中SP、MOT的含量均显著升高,VIP、CGRP的含量均显著降低($P<0.05$),且七味清肠胶囊低、中剂量组上述指标均显著差于阳性对照组($P<0.05$),而高剂量组与阳性对照组相当($P>0.05$)。结论:七味清肠胶囊可缓解CFC模型大鼠的便秘症状,缩短其首粒黑便排出时间,提高小肠推进率,作用机制可能与上调血清和结肠组织中SP、MOT含量,下调VIP、CGRP含量有关。

关键词 七味清肠胶囊;慢性功能性便秘;大鼠;症状;血清;结肠组织;血管活性肠肽;P物质;胃动素;降钙素基因相关肽

Effects of Qiwei Qingchang Capsules on Symptoms and the Contents of VIP, SP, MOT and CGRP in Serum and Colon Tissue of Rats with Chronic Functional Constipation

ZHANG Hua¹, LI Pu², HE Yinju³, HUANG Wenqiang², TANG Yi¹, YANG Zaibo³(1. Dept. of Gastroenterology, Qiannan Buyi and Miao Autonomous Prefecture Hospital of TCM, Guizhou Duyun 558000, China; 2. Dept. of Medical Laboratory Science, Qiannan Medical College for Nationalities, Guizhou Duyun 558000, China; 3. Qiannan Normal University for Nationalities/Guizhou Province College Research Centre of Ethnical Medicinal Plant Resources Exploitation Engineering, Guizhou Duyun 558000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of Qiwei qingchang capsules on symptoms and the contents of VIP, SP, MOT and CGRP in serum and colon tissue of rats with chronic functional constipation (CFC). **METHODS:** Totally 60 SD rats were randomly divided into normal control group, model group, positive control group (Prucalopride succinate tablets 0.02 g/kg, by prucalopride), Qiwei qingchang capsules low-dose, medium-dose and high-dose groups (0.8, 1.6, 3.2 g/kg, by crude drug), with 10 rats in each group. Except for normal control group, other groups were given intragastric administration of Compound diphenoxylate tablets (10 mg/kg) to induce CFC model. After modeling, administration groups were given relevant medicine intragastrically, normal control group and model group were given constant volume of normal saline intragastrically, once a day, for consecutive 7 d. General symptoms as sign, body hair color and fecal shape, first black stool discharge time and small intestinal propulsion ratio were observed in each group. ELISA method was used to detect the contents of VIP, SP, MOT and CGRP in serum

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.21466031);贵州省科技合作计划项目(No.黔科合LH字[2015]7716);贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(No.黔中医药发[2016]10号-QZYY2016095)

* 副主任医师。研究方向:胃肠道疾病的基础与临床治疗。电话:0854-8250036。E-mail:dyqnzzyyzzh7788@163.com

通信作者:教授,硕士。研究方向:民族药用植物药理作用机制。电话:0854-8737046。E-mail:1909398989@qq.com

and colon tissue of rats. **RESULTS:** Compared with normal control group, the rats were more irritable, mentally depressed, skinless and glossy, less stool frequency and fewer grains, and coarse stool in model group and administration group. The first black stool discharge time was prolonged significantly, and small intestinal propulsion ratio, the contents of SP and MOT in serum and colon tissue were

decreased significantly, while the contents of VIP and CGRP were increased significantly ($P < 0.05$). Compared with model group, above symptoms of administration groups were all improved; first black stool discharge time was shortened significantly, and small intestinal propulsion ratio, the contents of SP and MOT in serum and colon tissue were increased significantly, while the contents of VIP and CGRP were decreased significantly ($P < 0.05$); above indexes of Qiwei qingchang capsules low-dose and medium-dose groups were significantly worse than positive control group ($P < 0.05$), while the effect of high-dose group was similar to that of positive control group ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Qiwei qingchang capsules can relieve constipation symptoms of CFC model rats, shorten first black stool discharge time, and improve small intestinal propulsion ratio, the mechanism of which may be associated with up-regulating the contents of SP and MOT, down-regulating the contents of VIP and CGRP in serum and colon tissue.

KEYWORDS Qiwei qingchang capsules; Chronic functional constipation; Rats; Symptom; Serum; Colon tissue; VIP; SP; MOT; CGRP

慢性功能性便秘(CFC)是指排除肠道本身和全身器质性病变以及其他因素(如精神、心理因素)导致的且病程超过6个月的便秘,其临床主要表现特征为持续性或者间歇性的排便困难^[1]。目前研究者普遍认为,CFC的发生与生活习惯、药物、胃肠动力异常、激素及神经递质等调节因子失常等因素相关^[2]。同时相关研究也表明,血管活性肠肽(VIP)、P物质(SP)、胃动素(MOT)、降钙素基因相关肽(CGRP)含量异常与CFC的发生密切相关,即血清和结肠组织中SP、MOT含量降低,VIP、CGRP含量升高均可严重抑制患者胃肠排空和肠蠕动的能力,导致CFC的发生^[3-7]。中药复方制剂七味清肠胶囊是由治疗CFC的经验方演变而来的院内制剂,由无花果、大黄、苦杏仁、白芍、玄参、枳实、厚朴等7味药材组成,可滋阴增液、清热除燥、润肠通便^[8]。该药能有效切中CFC大肠传导功能失常、主津功能失调的病机,充分符合以润肠通便为主、兼以滋阴养血为基本原则的特点,治疗CFC的临床效果显著^[9],但至今尚无该药治疗CFC作用机制方面的研究报道。为此,本研究观察了七味清肠胶囊对CFC模型大鼠一般症状以及首粒黑便排出时间、小肠推进率的影响,并通过检测其血清和结肠组织中VIP、SP、MOT、CGRP的含量,初步探讨其可能的作用机制,为其临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

DV215CD型电子天平(上海洪纪仪器设备有限公司);BH-2型高倍光学显微镜、AU-2700型全自动生化分析仪(日本Olympus公司);TGL-24MC型高速冷冻离心机(长沙湘锐离心机有限公司);GTR16-2型低温离心机(北京时代北利离心机有限公司);XHF-D高速分散器(巩义市予华仪器有限公司);Multiskan FC型全自动酶标仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)。

1.2 药品与试剂

七味清肠胶囊由黔南布依族苗族自治州中医医院制剂中心提供[批准文号:黔药制字Z20150031,批号:20171124,规格:0.45 g/粒(每粒相当于全7味药材生药总量1.75 g)];复方地芬诺酯片(广西河丰药业有限公

司,批准文号:国药准字H45020028,批号:20171021,规格:每片含盐酸地芬诺酯2.5 mg、硫酸阿托品25 mg);0.9%氯化钠注射液(安徽双鹤药业有限公司,批准文号:国药准字H34023609,批号:20171207,规格:500 mL:4.5 g;后文统称为“生理盐水”);琥珀酸普芦卡必利片[意大利Janssen Inc.,注册证号:国药准字J20140089,批号:20171117,规格:1 mg(以普芦卡必利计)];VIP、SP、MOT、CGRP酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(美国Usen Life Science, Inc.,批号分别为20171217、20171218、20171225、20171227);考马斯亮蓝蛋白测定试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20171127);其余试剂均为分析纯,水为双蒸水。

1.3 动物

SPF级SD大鼠60只,雌雄各半,体质量(200±20)g,购自陆军军医大学实验动物中心[动物生产许可证号:SCXK(渝)2012-008]。所有动物均予普通饲料喂养,自由摄食、饮水;于室内温度(20±2)℃、相对湿度(50±15)%、12 h昼夜交替环境中适应性喂养1周后开始实验。

2 方法

2.1 动物分组、造模与给药

2.1.1 分组 将60只SD大鼠随机分为6组,即正常对照组、模型组、阳性对照组(琥珀酸普芦卡必利片,0.02 g/kg,以普芦卡必利计,按成人临床剂量的20倍换算而得)以及七味清肠胶囊低、中、高剂量组(0.8、1.6、3.2 g/kg,以全7味药材生药总量计,分别按成人临床剂量的20、40、80倍换算而得),每组10只。以每组大鼠体质量、体温为基础值,采用SAS 9.4软件以LSD检验考察各组的均衡性。

2.1.2 造模 确认分组均衡性后,除正常对照组外,其余各组大鼠均于造模前称重,并参照文献[8]灌胃给予复方地芬诺酯片(10 mg/kg,以盐酸地芬诺酯计,以生理盐水为溶剂)复制CFC模型,连续给药7 d后,停药1 d,再连续给药7 d。观察和记录每只大鼠末次灌胃后3、6 h粪便粒数、24 h粪便质量及含水量,采用Bristol粪便性状评分^[9]观察各组大鼠粪便形质。当大鼠被评定为1~2型(粪便为硬团状或块状,而正常大鼠的粪便为香肠状或团块状且质软),且同时出现明显的易受激惹、好斗,

皮松毛竖、缺乏光泽,活动减少,消瘦等症状时即可判定模型复制成功^[10-11]。

2.1.3 给药 成模后,各给药组大鼠分别按“2.1.1”项下剂量灌胃相应药物(均以生理盐水为溶剂),正常对照组和模型组大鼠灌胃等容生理盐水,每天1次,连续7 d。

2.2 标本采集

2.2.1 血清 于末次给药后,禁食不禁水12 h,于处死前以墨汁(20 mL/kg)持续灌胃30 min,断头取血4 mL,以1 435×g离心10 min,吸取上清液2.0 mL,置于Eppendorf管中,于-80℃下保存,备用。

2.2.2 结肠组织 于大鼠降乙交界处向上剪取结肠组织适量,剖开,以生理盐水清洗,吸干。称取上述结肠组织300 mg,于4℃下按质量体积比1:10加入磷酸盐缓冲液(pH=7.2),置于冰上,使用高速分散器以7 500 r/min的速度匀浆0.6 s,连续3次,匀浆经1.5 mL离心管分装后,再于4℃下以730×g离心10 min,吸取上清液,于-20℃下保存,备用。

2.3 指标考察及检测方法

2.3.1 一般症状 观察各组大鼠的体征、体毛颜色、粪便形质及精神状态等一般症状。

2.3.2 首粒黑便排出时间 于末次给药后,记录各组大鼠首粒黑便排出时间。

2.3.3 小肠推进率 待墨汁灌胃30 min后处死动物,将分离的肠管放置于托盘中,轻轻拉直,使用皮尺分别测量幽门至回盲部的距离(即小肠全长)以及幽门至墨迹前端的距离,计算各组大鼠的小肠推进率(即幽门至墨迹前端的距离/小肠全长×100%)^[11]。

2.3.4 血清和结肠组织中VIP、SP、MOT、CGRP的含量

采用ELISA法以全自动酶标仪检测大鼠血清和结肠组织中VIP、SP、MOT、CGRP的含量[检测波长为450 nm,以光密度(OD)值为纵坐标,待测物含量为横坐标,采用Curve Expert 1.3软件绘制标准曲线,计算待测物含量]。其中,血清中上述指标的含量以每毫升血清中所含待测物的质量[即试剂盒说明书标注单位(ng/mL)]表示,结肠组织中上述指标的含量则以每克组织蛋白中所含待测物的质量(pg/g prog)表示(结肠组织中的蛋白质采用考马斯亮蓝法以全自动生化分析仪定量)^[12-13]。上述操作均严格按照相关试剂盒说明书进行。

2.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。分别以Kolmogorov-Smirnov检验和Levene检验进行正态性及方差齐性分析。符合正态分布且方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析或SNK检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 七味清肠胶囊对各组大鼠一般症状的影响

正常对照组大鼠机灵、矫健,皮毛光滑、润泽、色白,

眼球呈粉红色且灵动,食欲正常,大便颗粒濡润、色黑。造模成功后(给药前),与正常对照组比较,模型组和各给药组大鼠更易激惹,精神萎靡,皮毛萎黄、无光泽,眼球呈暗红色,瘦弱呆板,活动减少,排便次数及粒数减少,部分粪便略显粗糙,表面缺少湿润感,排便过程较正常对照组缓慢、艰涩。给药7 d后,模型组大鼠上述症状较给药前无明显变化;与模型组比较,阳性对照组和七味清肠胶囊低、中、高剂量组大鼠活泼、好动,皮毛光滑、整齐、色白,眼球呈粉红色,反应灵敏,食欲基本恢复正常,排便次数及粒数增加,粪便颗粒质地较硬,暗褐色。

3.2 七味清肠胶囊对各组大鼠首粒黑便排出时间及小肠推进率的影响

与正常对照组比较,模型组和各给药组大鼠首粒黑便排出时间均显著延长($P < 0.05$),小肠推进率均显著降低($P < 0.05$)。给药7 d后,与模型组比较,阳性对照组以及七味清肠胶囊低、中、高剂量组大鼠首粒黑便排出时间均显著缩短($P < 0.05$),小肠推进率均显著升高($P < 0.05$);但七味清肠胶囊低、中剂量组大鼠首粒黑便排出时间较阳性对照组均显著延长($P < 0.05$),小肠推进率均显著降低($P < 0.05$),而七味清肠胶囊高剂量组大鼠上述指标与阳性对照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);详见表1。

表1 七味清肠胶囊对各组大鼠首粒黑便排出时间及小肠推进率的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 1 Effects of Qiwei qingchang capsules on first black stool discharge time and small intestinal propulsion ratio of rats in each group($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	首粒黑便排出时间,min	小肠推进率,%
正常对照组	207.65 ± 66.32	0.756 ± 0.129
模型组	364.27 ± 72.51 [*]	0.433 ± 0.079 [*]
阳性对照组	246.32 ± 51.29 ^{**}	0.699 ± 0.072 ^{**}
七味清肠胶囊低剂量组	263.21 ± 46.33 ^{**Δ}	0.496 ± 0.083 ^{**Δ}
七味清肠胶囊中剂量组	255.64 ± 43.21 ^{**Δ}	0.539 ± 0.087 ^{**Δ}
七味清肠胶囊高剂量组	249.53 ± 36.32 ^{**}	0.693 ± 0.112 ^{**}

注:与正常对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与模型组比较,^{*} $P < 0.05$;与阳性对照组比较,^Δ $P < 0.05$

Note: vs. normal control group, ^{*} $P < 0.05$; vs. model group, ^{*} $P < 0.05$; vs. positive control group, ^Δ $P < 0.05$

3.3 七味清肠胶囊对血清和结肠组织中VIP、SP、MOT、CGRP含量的影响

与正常对照组比较,模型组和各给药组大鼠血清和结肠组织中VIP、CGRP的含量均显著升高($P < 0.05$),SP、MOT的含量均显著降低($P < 0.05$)。给药7 d后,与模型组比较,阳性对照组以及七味清肠胶囊低、中、高剂量组大鼠血清和结肠组织中VIP、CGRP的含量均显著降低($P < 0.05$),SP、MOT的含量均显著升高($P < 0.05$);其中,七味清肠胶囊低、中剂量组大鼠血清和结肠组织中VIP、CGRP的含量均显著高于阳性对照组($P <$

0.05), SP、MOT 的含量均显著低于阳性对照组 ($P < 0.05$), 而七味清肠胶囊高剂量组大鼠上述指标与阳性对照组比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 2、表 3。

表 2 七味清肠胶囊对血清中 VIP、SP、MOT、CGRP 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10, \text{ng/mL}$)

Tab 2 Effects of Qiwei qingchang capsules on the contents of VIP, SP, MOT and CGRP in serum of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=10, \text{ng/mL}$)

组别	VIP	SP	MOT	CGRP
正常对照组	13.65 ± 3.13	56.87 ± 5.31	53.91 ± 3.67	12.67 ± 2.27
模型组	29.87 ± 4.59*	30.42 ± 4.53*	33.18 ± 4.81*	31.24 ± 3.16*
阳性对照组	16.77 ± 3.24**	50.67 ± 5.71**	46.62 ± 4.51**	17.63 ± 4.85**
七味清肠胶囊低剂量组	23.51 ± 3.57** ^Δ	38.52 ± 3.97** ^Δ	39.45 ± 4.73** ^Δ	22.45 ± 3.24** ^Δ
七味清肠胶囊中剂量组	20.64 ± 2.52** ^Δ	42.64 ± 4.39** ^Δ	42.52 ± 4.38** ^Δ	20.42 ± 3.52** ^Δ
七味清肠胶囊高剂量组	16.32 ± 2.31**	50.24 ± 4.92**	46.57 ± 5.38**	17.29 ± 2.71**

注: 与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, $^{\Delta}P < 0.05$; 与阳性对照组比较, $^{\Delta}P < 0.05$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.05$; vs. model group, $^{\Delta}P < 0.05$; vs. positive control group, $^{\Delta}P < 0.05$

表 3 七味清肠胶囊对结肠组织中 VIP、SP、MOT、CGRP 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10, \text{pg/g prog}$)

Tab 3 Effects of Qiwei qingchang capsules on the contents of VIP, SP, MOT and CGRP in colon tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=10, \text{pg/g prog}$)

组别	VIP	SP	MOT	CGRP
正常对照组	3 387.31 ± 87.95	5 282.95 ± 94.59	4 192.35 ± 86.51	3 099.95 ± 86.31
模型组	4 986.27 ± 99.57*	3 642.89 ± 90.27*	3 145.72 ± 80.53*	4 668.23 ± 95.32*
阳性对照组	3 857.67 ± 95.62**	4 763.42 ± 95.36**	3 753.15 ± 96.33**	3 386.41 ± 87.62**
七味清肠胶囊低剂量组	4 132.15 ± 99.47** ^Δ	4 186.53 ± 92.45** ^Δ	3 546.21 ± 89.36** ^Δ	3 663.41 ± 92.31** ^Δ
七味清肠胶囊中剂量组	4 065.25 ± 97.42** ^Δ	4 333.25 ± 93.84** ^Δ	3 652.97 ± 98.33** ^Δ	3 554.25 ± 95.41** ^Δ
七味清肠胶囊高剂量组	3 854.27 ± 89.63**	4 782.91 ± 99.78**	3 796.21 ± 99.16**	3 347.15 ± 88.42**

注: 与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, $^{\Delta}P < 0.05$; 与阳性对照组比较, $^{\Delta}P < 0.05$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.05$; vs. model group, $^{\Delta}P < 0.05$; vs. positive control group, $^{\Delta}P < 0.05$

4 讨论

CFC 是一种以排便次数及粪便量减少、粪便干结、排便费力为主要特点的常见病、多发病, 其发病原因及发病机制复杂, 治疗方法多种多样, 但疗效均不显著, 且治疗时间过长会使患者对药物产生依赖性^[4-5]。中医认为 CFC 的病机是由于大肠燥热内结、气机郁滞、气血津液亏虚、年高体弱等原因引起的脏腑壅遏、大便秘结, 从而导致大肠传导无力, 出现排便费力、排便次数及粪便量减少、粪便干结等症状^[14]。七味清肠胶囊治疗 CFC 的基本原则是以润肠通便为主, 兼以滋阴养血。方中无花果性平、味甘, 可润肠通便, 为君药; 苦杏仁上肃肺气、下润大肠, 大黄泻下通便、荡涤胃肠积滞, 白芍养阴和里、缓急止痛, 共为臣药; 玄参滋阴增液、壮水制火, 为佐药; 枳实、厚朴轻下热结、除胃肠燥热, 共为使药。诸

药共奏, 行滋阴增液、清热除燥、润肠通便之效^[1]。该方具有下不伤正、攻润相合的特点, 可使燥热去, 阴液复, 从而大便自调。经临床观察证实, 其对 CFC 的疗效较好^[1]。但现有研究并未考察七味清肠胶囊治疗 CFC 的作用机制。为此, 本研究以常用的 CFC 模型大鼠为对象, 评价七味清肠胶囊对其一般症状以及首粒黑便排出时间、小肠推进率的改善作用, 并考察其对血清和结肠组织中 VIP、SP、MOT、CGRP 含量的影响, 初步探讨七味清肠胶囊治疗 CFC 的作用机制。本研究选用普芦卡必利为阳性对照, 该药为高选择性的 5-羟色胺 4 受体激动药, 可作用于肠神经末梢, 释放运动性神经递质, 拮抗抑制性神经递质或直接作用于平滑肌, 增加肠道动力, 是《功能性便秘中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》^[15] 推荐的 CFC 治疗药物。

本研究结果显示, 正常对照组和各给药组大鼠机灵, 行动矫健, 排便正常。造模成功后, 与正常对照组比较, 其余各组大鼠更易激惹, 精神萎靡, 排便次数及粒数减少, 且首粒黑便排出时间显著延长, 小肠推进率显著降低。给药后, 与模型组比较, 各给药组大鼠上述症状明显好转, 首粒黑便排出时间显著缩短, 小肠推进率显著升高, 且七味清肠胶囊低、中剂量组大鼠首粒黑便排出时间、小肠推进率均显著长于或低于阳性对照组, 而高剂量组与阳性药物组比较差异均无统计学意义。这提示各剂量的七味清肠胶囊均可不同程度地推进小肠运动, 缩短首粒黑便排出时间, 其作用部位可能以结肠为主^[16]。且高剂量七味清肠胶囊的促排便作用与阳性药物普芦卡必利相当。

脑肠肽是一种调节肽, 在中枢神经系统和胃肠道中均有分布。在正常生理条件下, 其通过中枢神经系统及胃肠道平滑肌细胞来调节胃肠运动, 根据其作用性质的不同可分为两类, 即兴奋性脑肠肽 (SP、MOT) 和抑制性脑肠肽 (VIP、CGRP)^[10]。兴奋性脑肠肽可促使胃肠道平滑肌细胞收缩。SP 主要分布在肠壁肌层^[16], 可促进胃肠道平滑肌收缩和胃肠运动, 增强结肠的推进作用, 促进胃肠排空, 使肠道更加润滑、排便次数明显增多^[5]。SP 在 CFC 应激、内脏敏感性增高及与之相关的神经-免疫-内分泌调控机制中均具有重要作用^[17-18]。MOT 可增强结肠的压力和电活动, 促进胃肠内容物运行, 其含量减少是 CFC 发病机制中的一个重要指标^[19]。抑制性脑肠肽可促使胃肠道平滑肌细胞舒张。VIP 广泛分布于中枢、外周神经系统和胃肠道肌间、黏膜下神经丛, 可影响消化道内、外分泌腺的功能和胃肠道平滑肌的运动, 也可引起单个胃肠道平滑肌细胞的舒张^[13]。VIP 是胃肠蠕动的传递介质, 可抑制胃肠蠕动, 减弱其排空能力^[20]。CGRP 是最强的舒血管物质之一, 对肌肉的松弛作用较收缩作用强 10 倍, 对大部分胃肠运动均具有抑制作用, 可抑制各种消化液的分泌, 是调控消化道功能的重要

神经递质^[10,21]。由此可见,血清及结肠组织中脑肠肽含量的异常与胃肠动力障碍的发生密切相关。本研究结果显示,七味清肠胶囊低、中、高剂量组大鼠血清和结肠组织中 SP、MOT 的含量均显著高于模型组,而 VIP、CGRP 的含量均显著低于模型组,差异均有统计学意义。这提示七味清肠胶囊可以通过增加血清及结肠组织中 SP、MOT 的含量,降低 VIP、CGRP 的含量来增强 CFC 模型大鼠的胃蠕动和结肠动力,以促进其排便。此外本研究结果还显示,七味清肠胶囊低、中剂量组大鼠上述指标与阳性对照组比较,差异均有统计学意义;而高剂量组与阳性对照组比较,差异均无统计学意义。这提示高剂量七味清肠胶囊上调血清及结肠组织中 SP、MOT 含量,下调 VIP、CGRP 含量的作用与阳性药物普芦卡必利相当。由此可见,七味清肠胶囊对胃肠动力的促进作用可能是通过调节血清及结肠组织中脑肠肽的含量而实现的。

综上所述,七味清肠胶囊可缓解 CFC 模型大鼠的便秘症状,缩短其首粒黑便排出时间,提高小肠推进率,作用机制可能与上调血清和结肠组织中 SP、MOT 含量,下调 VIP、CGRP 含量有关。但七味清肠胶囊具体的作用靶点及机制仍有待于进一步的深入研究。

参考文献

[1] 张华. 七味清肠胶囊治疗慢性功能性便秘疗效观察[J]. 山西中医, 2016, 32(7): 10-12.

[2] 竺翊, 余苏萍. 功能性便秘治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(4): 223-225.

[3] 赵宇, 陈飞, 陈方兰, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合莫沙必利治疗慢性功能性便秘的疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(2): 204-205.

[4] TABBERS MM, DILORENZO C, BERGER MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(2): 258-274.

[5] BOUCHOUCHA M, HEJNAR M, DEVROEDE G, et al. Patients with irritable bowel syndrome and constipation are more depressed than patients with functional constipation[J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(3): 213-218.

[6] 韩丽, 李明, 唐昆, 等. 固本润肠膏对脾肾阳虚型便秘患者血管活性肠肽及 P 物质影响临床研究[J]. 中医临床杂志, 2017, 29(2): 239-241.

[7] 税典奎, 谢胜. 旋覆代赭汤对胃动力低下大鼠血液及组

织中胃动素、胃泌素及血管活性肠肽含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 161-164.

[8] 万锦洲, 马锦星, 刘卉. 一种简易的小鼠便秘模型[J]. 中国药理学通报, 1994, 10(1): 71-72.

[9] 陈奇. 中药药理实验方法学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 354.

[10] 赵小青, 黄媛, 罗云坚, 等. 调肠理气片优化方对 FC 气秘证大鼠肠运动及结肠组织内 MOT、CGRP 的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(2): 171-173.

[11] 林仁敬, 鲁海燕, 何永恒, 等. 白术七物颗粒剂对气阴两虚型慢传输型便秘模型大鼠结肠组织 c-kit 的影响及其作用机制[J]. 中国全科医学, 2017, 20(21): 2640-2643、2648.

[12] 王艳杰, 王德山, 关洪全, 等. 眼针对肠易激综合征大鼠血清和结肠组织液中 P 物质及血管活性肠肽含量的影响[J]. 针刺研究, 2010, 35(1): 8-11.

[13] 王孝平, 邢树礼. 考马斯亮蓝法测定蛋白含量的研究[J]. 天津化工, 2009, 23(3): 40-42.

[14] 姚一博, 陆金根, 曹永清, 等. 慢性功能性便秘的中医药治疗研究[J]. 湖北中医学院学报, 2006, 8(4): 57-59.

[15] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 功能性便秘中西医结合诊疗共识意见: 2017 年[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(1): 18-26.

[16] HOKFELT T, PERNOW B, WAHREN J. Substance P: apioneer among stnetropeptides[J]. *J Intern Med*, 2001, 249(1): 27-40.

[17] TOUGH IR, LEWIS CA, FOZARD J, et al. Dual and selective antagonism of neurokinin NK1 and NK2 receptor-mediated responses in human colon mucosa[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2003, 367(2): 104-108.

[18] FURNESS JB. TAK-637: takeda[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2001, 2(10): 1437-1440.

[19] 张兰花, 焦俊, 郭晓山. 结肠慢传输型便秘患者血浆胃动素的监测[J]. 贵阳医学院学报, 2004, 29(5): 421-423.

[20] 李豪, 杨永志, 杨蓉, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊/散治疗儿童功能性便秘临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(9): 1034-1039.

[21] 王景杰, 黄裕新. 电针调控胃肠功能中降钙素基因相关肽的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(8): 913-915.

(收稿日期: 2018-03-02 修回日期: 2018-06-06)

(编辑: 张元媛)