

急性胰腺炎大鼠清胰汤治疗的肠动力作用机制

魏睦新, 李建军, 汪幼学, 轩原清史

魏睦新, 李建军, 南京医科大学第一附属医院中医科 江苏省南京市 210029
汪幼学, 日本名古屋大学医学部第 II 内科 日本名古屋 466
轩原清史, 日本 HIPEP 研究所 日本国 京都 486-46
日本岛津综合科学研究所国际合作基金, No.202JP1998
魏睦新, 男, 1959-12-17 生, 江苏南通人, 汉族. 1986 年南京医科大学硕士
毕业, 教授, 主任医师. 日本国立生理学研究所特别协力研究员. 主要从事消
化系统疾病的中西医结合基础研究.
项目负责人: 魏睦新, 210029, 江苏省南京市广州路 300 号, 南京医科大学
第一附属医院中医科. weimuxin@public1.ptt.js.cn
电话: 025-83718836-6560
收稿日期: 2002-01-16 接受日期: 2002-01-23

Effect of Qingyitang on gastrointestinal motility in rats with acute pancreatitis

Mu-Xin Wei, Jian-Jun Li, You-Xue Wang, Kyoshi Nokihara

Mu-Xin Wei, Jian-Jun Li, Department of TCM, The First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China
You-Xue Wang, Internal Medicine II, Nagoya University School of Medicine, Nagoya 466, Japan
Supported by Kyoshi Nokihara, HIPEP Laboratories, Kyoto 486-46, Japan
Correspondence to: Mu-Xin Wei, Department of TCM, The First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China. weimuxin@public1.ptt.js.cn
Received: 2002-01-16 Accepted: 2002-01-23

Abstract

AIM: To investigate the mechanism of the fluency-based therapy on gastrointestinal motility in rats with acute pancreatitis (AP).

METHODS: AP rats were induced by choledochal retrograde injection of 15 g/L sodium taurocholate 0.5 mL. The treatment group was administered with Qingyitang orally as a representative prescription of the fluency-based therapy and erythromycin given orally as a control group. The gastrointestinal motility, motilin, amylase and related parameters of AP were observed. We introduced the trace multi-channel calorstat from Japan to observe the contraction effect of Qingyitang on colon longitudinal muscle strips with different component of Qingyitang according to the orthogonal designed methods ($L_{12}(2^{11})$) *in vitro*.

RESULTS: The drive rate of small intestine on AP group was significantly reduced (0.21 ± 0.08 , $P < 0.01$) with Qingyitang (0.49 ± 0.17) and erythromycin groups (0.30 ± 0.10); The serum concentration of motilin (119 ± 24 pg) in AP group was significantly lower than that of normal control group (169 ± 52 pg, $P < 0.05$), While the concentration of Qingyitang group (206 ± 60 pg) was significantly higher than that of AP group ($P < 0.01$). Besides, the pancreatitis mass edema, inflammatory cell infiltration and serum amylase were significantly decreased. Radix glehniae, Radix Aucklandiae, Rhizoma corydalis and Radix et Rhizoma rhei of Qingyitang could increase the tension of the muscle strip *in vitro* ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The obstruction of gastrointestinal motility is an important pathologic process of AP, and Qingyitang as a representative prescription of the fluency-based therapy in traditional Chinese medicine, can improve the gastrointestinal motility in rats with AP.

Wei MX, Li JJ, Wang YX, Nokihara K. Effect of Qingyitang on gastrointestinal motility in rats with acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2004;12(6):1369-1372

摘要

目的: 从急性胰腺炎(AP)大鼠肠动力改变探中医中药急性胰腺炎治疗的以通为用思想的机制。

方法: 由胆总管逆行注射 15 g/L 牛磺胆酸钠 0.5 mL 诱导大鼠 AP, 以红霉素为对照, 并设假手术组空白对照, 给模型大鼠灌喂通下解毒的代表方清胰汤, 分别观察各组小肠动力学、血清胃动素(Mot)、血清淀粉酶(AML)和胰腺组织病理改变指标. 并用正交设计的方法, 观察了清胰汤不同药物对离体豚鼠结肠平滑肌条张力的影响。

结果: 小肠推进比与 AP 组 (0.21 ± 0.08) 相比较, 清胰汤组 (0.49 ± 0.17) 和红霉素组 (0.30 ± 0.10) 明显提高 ($P < 0.01$), AP 组血清 MOT (119 ± 24 pg) 明显低于对照组 (169 ± 52 pg, $P < 0.05$), 清胰汤组 (206 ± 60 pg) 显著高于 AP 组 ($P < 0.01$). 清胰汤组的胰腺组织病理改变和血清 AML 显著改善. 清胰汤各药对平滑肌有兴奋作用, 对肌条张力影响的大小顺序是白芍、木香、延胡索和大黄。

结论: 小肠动力障碍是 AP 发展的重要病理过程, 中医以通为用、通下解毒的清胰汤能改善 AP 大鼠的胃肠动力的同时, 减轻了 AP 的病理损伤。

魏睦新, 李建军, 汪幼学, 轩原清史. 急性胰腺炎大鼠清胰汤治疗的肠动力作用机制. 世界华人消化杂志 2004;12(6):1369-1372
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1369.asp>

0 引言

急性胰腺炎是一种常见急腹症, 由于中西医结合治疗的开展, 使其死亡率有了大幅度的下降^[1-5]. 多年来以天津南开医院为首的科研团组, 研究出了以清胰汤为首的一系列治疗效方^[1]. 从治法理论来看, 明显地受中医“六腑以通为用”思想的指导. 目前对 AP 研究已开始注意到胃肠动力在整个发病和预后的重要作用^[6-9]. 那么以通下解毒为主的清胰汤, 其治疗胰腺炎的机制, 是否与改善 AP 的肠道动力学有关, 其意义又何在, 我们以

Mot 受体激动剂红霉素为对照, 观察了清胰汤对 AP 大鼠胃肠动力的影响, 并用离体豚鼠肠管对清胰汤的平滑肌活性进行了正交分析. 借以从肠动力改变探急性胰腺炎治疗中以通为用思想的意义.

1 材料和方法

1.1 材料 清胰汤(处方源自南开清胰一号方)由以下中药组成: 柴胡 15 g、木香 10 g、大黄 15 g、白芍 15 g 黄芩 10 g、胡黄连 10 g、芒硝 10 g (江苏药材公司). 药物按醇水混合抽提的方法, 制成 1 mL 相当生药 1 g 的原液, 冷藏备用. 牛磺胆酸钠(Taurocholic cid lot 46 h 0316 Sigma); 胰蛋白酶(Trypsin lot 67 h 7070 Sigma); 红霉素(Erythromycin 生产批号 0307-9713 中国药品生物制品检定所). 健康 δ SD 大鼠 40 只, 质量 200 ± 20 g; 豚鼠 10 只, 质量 400 ± 20 g, 由江苏省实验动物中心提供.

1.2 方法 SD 大鼠适应性饲养 1 wk 后, 随机分为对照组、AP 组、红霉素组、清胰汤组, 每组 10 只. 实验前禁食自由饮水 24 h. 按照文献[10]方法, 各组动物均在乙醚麻醉下, 沿腹中线分层打开腹腔, 在十二指肠内侧找到胆总管, 用微型血管夹夹住近肝端, 在十二指肠端用留置针穿刺, 注射 15 g/L 的牛磺胆酸钠 0.5 mL (5 min 内匀速完成). 假手术对照组胆总管内注射相同剂量的生理盐水. 术后 1 h, 清胰汤组以清胰汤(1 mL 相当生药 1 g), 红霉素组以红霉素(1 g/L), AP 组和对照组给予相同剂量的生理盐水灌胃, 每次 1.5 mL, 每次间隔 1 h, 共 3 次. 术后 5 h, 各组以美蓝 1.5 mL 灌胃, 术后 6 h 断头取血分离血清置 -30 °C 冰箱保存待检测; 打开腹腔记录胰腺大体情况, 取胰腺组织迅速投入 40 g/L 的甲醛溶液固定送病理检查. 测量小肠的总长 T(自幽门至回盲部的长度)和染蓝小肠的长度 A. 组织病理学检查: 将胰腺组织标本固定 12 h 后取出石蜡包埋, 切片, HE 染色, 由同一病理医师单盲检查. 按水肿、炎性细胞浸润、出血坏死评分. 最重者给 4 分, 正常者 0 分来描述结果. 计算小肠推进比 R 根据测定长度按如下公式计算: $R=A/T$. 血清 MOT 放免法测定. 血清 AML 用碘 - AML 法(苏氏法)测定. 离体平滑肌实验按文献[11]方法: 豚鼠脱颈处死, 开腹迅速自肛门上 1 cm 处取长约 15 cm 结肠, 用台氏(Tyrode's)液轻柔冲洗, 沿肠系膜剪开取肠系膜对侧结肠纵肌肌条(7 mm × 1 mm). 肌条两端分别以非弹性细丝结扎成小环, 固定于微量多导离体器官水平浴槽(日本国立医学生理研究所提供)中, 一端用头皮针固定于浴槽底部, 另一端与肌肉张力换能器相连, 持续灌流台氏液(3 mL/min)并通 95% O₂ 加 5% CO₂, 施加 1 g 负荷张力, 以 Doctor-95 Super Lab 系统实时记录, 平衡约 1 h. 平衡后按正交表顺序加药, 100 μL/次, 最后滴 Atropine 和 Ach(1.0 × 10⁻⁵ mol/L)各 40 μL. 每个药品滴加 2-3 次, 取均值. 充分反应后, 匀速(8 mL/min)洗脱, 平衡 30 min 后加药. 实验结果以平滑肌收缩曲线下面积

(积分)表示.

统计学处理 生物学实验数据以 mean±SD 表示, 组间显著性差异检验作 F 检验. 中药正交实验设计因素水平的确定, 以清胰汤中的 8 味中药为研究因素, 每个因素有两个水平: 即水平 1(给药), 水平 2(不给药). 正交设计的选择: 本实验重点在于探讨各因素之间的差异, 每个因素只取两个水平, 不考虑交互作用, 选择 L₁₂(2¹¹) 正交表, 实验误差由空列和重复数据获得. 以 Ach 效应指标为 100%, 标化各组数据, 作 F 检验.

2 结果

小肠推进比 AP 组(0.21 ± 0.08)较假手术对照(0.36 ± 0.17)组显降低(P < 0.05), 与 AP 组相比较, 清胰汤组(0.49 ± 0.17)和红霉素组(0.30 ± 0.10)明显提高(P < 0.01), 清胰汤组优于红霉素组(P < 0.05, 表 1). AP 组血清 MOT 明显低于对照组(P < 0.05), 清胰汤组显著高于 AP 组(P < 0.01 表 1). AP 组血清 AML 比假手术对照组显著增高, 约为正常大鼠的 20 倍, 清胰汤组比 AP 组显著降低, 红霉素组与 AP 组无显著性差异(表 1).

表 1 急性胰腺炎大鼠小肠推进比、血清 Mot 和 AML(mean±SD)

组别	n	小肠推进比	MOT (pg)	AML(U/L ⁻¹)
清胰汤组	10	0.49 ± 0.17 ^b	206 ± 60 ^b	4 721 ± 963 ^b
红霉素组	10	0.3 ± 0.10 ^a	164 ± 28 ^a	6 015 ± 872
胰腺炎组	10	0.21 ± 0.08	119 ± 24	6 478 ± 1 212
对照组	10	0.36 ± 0.17 ^b	169 ± 52 ^b	1 202 ± 1 145 ^b

^aP < 0.5, ^bP < 0.01 vs AP.

组织病理学结果: 假手术对照组胰腺组织腺泡完整, 个别有轻度水肿, 和少量炎性细胞浸润, 无间质充血, 无出血和坏死; AP 组腺泡欠完整, 间质充血, 水肿大量中性粒细胞及单核细胞等炎性细胞浸润, 出血, 部分小叶坏死为明显的坏死性胰腺炎. 清胰汤组的腺泡虽然也有破坏但各项病理指标的程度都较 AP 减轻(P < 0.01). 红霉素组与 AP 组相似, 水肿程度较轻(P < 0.01, 图 1).

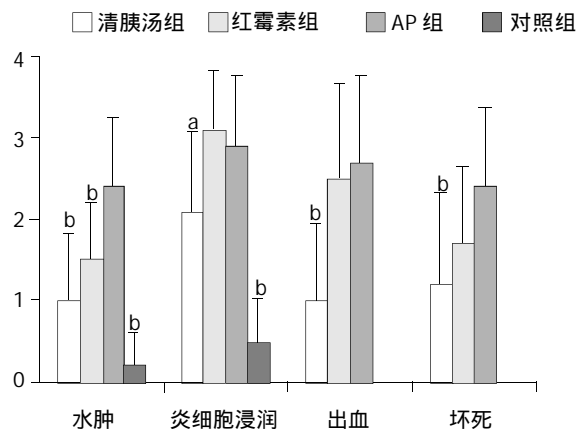


图 1 胰泉组织损伤程度. ^aP < 0.5, ^bP < 0.01 vs AP (n = 10).

表 2 清胰汤离体实验正交设计方案及结果

实验号	柴胡	胡黄连	黄芩	白芍	木香	元胡	大黄	芒硝	肌张力计									
									A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1.09
2	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0.5
3	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0.28
4	1	2	1	2	2	1	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	0.39
5	1	2	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	2	2	2	2	2	0.79
6	1	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	2	2	2	2	2	0.45
7	2	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	2	2	2	2	2	2	0.95
8	2	1	2	1	2	2	2	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	0.76
9	2	1	1	2	2	2	1	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	0.55
10	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	1.46
11	2	2	1	2	1	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	0.47
12	2	2	1	1	2	1	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	0.71

清胰汤正交设计方法观察不同药物对离体豚鼠结肠平滑肌条张力的影响结果参见表 2. 计算极差R值: 各药对肌条张力影响的大小顺序是 D>E>A>F>C >H=I>B, 结合 K 值可以看出 D、E、F 和 G 即白芍、木香、延胡索和大黄对平滑肌有兴奋作用(P <0.05, 表 3).

表 3 清胰汤离体实验结果方差分析表

方差来源	L	V	MS	F	显著性
A	0.05 444	1	0.05 444	2.21 106	
B	0.00 054	1	0.00 054	0.02 211	
C	0.02 668	1	0.02 668	1.08 342	
D	0.1 369	1	0.1 369	5.55 968	P <0.05
E	0.0 576	1	0.0 576	2.33 921	
F	0.05 138	1	0.05 138	2.08 652	
G	0.02 151	1	0.02 151	0.87 359	
H	0.02 151	1	0.02 151	0.87 359	
误差	0.66 484	27	0.02 462		

3 讨论

AP 尤其是重症急性胰腺炎(SAP)为高危急腹症, 其死亡率高者可达 40%. 因其发病机制未能完全阐明^[12-13], 治疗对策仍有许多争议. 近年来, 随着“白细胞过度激活, 多种细胞因子和严整递质级联反应学说”, “胰腺微循环障碍学说”, “肠道细菌移居-胰腺组织继发感染学说”的提出, 以及影像学、监测手段、抗生素和抑酶药物的发展, 使 SAP 的治疗有了概念上的更新. 中西医结合治疗是比较公认的疗法. 从中医观点来看, AP 属于脾胃肝胆之病. 多因暴饮暴食, 克伤脾胃, 或情志刺激, 暴怒伤肝, 横逆脾胃, 或蛔虫上扰, 肝胆气机逆乱等. 其关键病理是肝胆气滞血瘀, 脾胃运化失司, 湿蕴热蒸,

腑气不通. 治疗时, 虽然强调辨证论治, 可以分为肝气郁滞, 脾胃实热, 脾胃湿热和蛔虫上扰等不同证型, 处方用药也有所不同. 但实践证明, 通腑之法, 为各型必用. 充分体现了中医六腑以通为用的思想. 然而从治法角度寻找 AP 的治疗规律, 探究通腑之法现代机制和意义, 研究还不多. 近年来胃肠生理学的研究表明, 肠道除了消化吸收营养的功能外, 还是一个作用独特的免疫器官. 为适应吸收功能的需要, 肠道具有人体最大的膜结构. 肠道凭这一层薄的柱状上皮将其腔内存在的大量细菌及毒素和体内环境隔开. 这种功能除了肠道具有丰富的分泌型 IgA、淋巴组织和细胞等特异性免疫功能外, 更由于肠道具有一套特殊的非免疫防御机制, 包括蠕动的驱除作用以及黏液和黏膜的机械屏蔽作用. 在这些因素中, 肠蠕动看来起着某种中心的作用. 他以自身的节律通过肠内神经丛传递而形成肠道的规律性的方向性的运动, 不仅传递食糜, 也是驱动肠内细菌及其产物排泄, 起到清道夫的作用. AP 时, 由于应激反应, 腹腔神经丛受刺激和渗液直接作用于肠管, 可导致不同程度的肠运动抑制, 肠运动抑制将导致肠内容物停滞, 菌群失调和细菌上移, 并利于细菌黏附在肠上皮表面进而穿透上皮进入体内. 肠内容物推进停止和细菌发酵产气可增加肠内压力增加, 导致黏膜血流减少和黏膜破损, 最终破坏黏膜的屏障功能^[14]. 本文结果表明, 在 AP 发生早期(6 h 内)即出现小肠推进比明显低于对照组(P <0.05), 提示胃肠动力的改变是 AP 发病过程中的早期事件, 应早期干预.

中药清胰汤以清热解毒、疏肝理气、活血化瘀和通里攻下为治法, 药理研究证明其有抑菌、抗炎、利胆的作用. 吴承堂 et al 报道具有减轻 AP 后肠黏膜损害, 调节肠道菌群微生态平衡、保护肠屏障功能, 从而减少 BT 致肠源性感染的作用^[14-16]. 本文结果表明, 清胰汤

能提高血清 Mot 水平和降低 AML 活性, 明显减轻 AP 时胰腺病理损害. 提示其对肠黏膜屏障的保护效应, 还能显著改善胃肠动力. 推测可能是通过促进肠蠕动这个核心环节, 达到排泄毒素, 调整肠道微生态平衡, 减轻内毒素和各种细胞因子的损伤来实现的. 这种机制有利于全面维护肠黏膜屏障功能, 减少肠道细菌移位和感染的发生机会, 从而降低死亡率. 这从侧面印证了中医六腑以通为用的治疗思想. 红霉素作为一种 Mot 激动剂, 在研究中证实也能改善胃肠动力, 但对胰腺病理改善却没有帮助. 可以看出清胰汤的通里攻下作用包含了肠动力剂的作用, 但是其作用范围又不局限于此. 应该是多层次多靶点的综合作用.

清胰汤的正交研究发现方中白芍、木香、延胡索和大黄对结肠平滑肌有直接兴奋作用, 其中白芍最为显著. 提示对结肠的直接作用可能是清胰汤改善肠道动力的机制之一.

总之, 肠道动力异常, 在 AP 的发展病理过程中, 既是果又是因, 对于归转和预后有很大的影响^[7]. 中医六腑以通为用的观念, 在 AP 的辨证治疗中, 有重要的指导意义和深刻的科学内涵. 多层次多靶点地开展治则治法研究, 将有助于 AP 疗效的进一步提高.

4 参考文献

- 1 吴咸中. 急性胰腺炎的中西医结合治疗. 世界华人消化杂志 2001; 9:417-418
- 2 陈保华, 高毅, 杨继震. 重症急性胰腺炎的现代治疗. 世界华人消化杂志 2001;9:336-337
- 3 薛承锐, 齐清会. 急性胰腺炎的预后与评估. 世界华人消化杂志 2001;9:413-414
- 4 邹式炉, 杨炎辉, 华木旺, 陈文伟. 中西医结合治疗重症急性胰腺炎. 世界华人消化杂志 2000;8(特刊 8):33
- 5 赵宏耀. 中西医结合治疗急性胰腺炎 30 例. 世界华人消化杂志 2000;8(特刊 8):69
- 6 郭萍, 张朋彬, 赵晓晏, 李宜辉. 急性胰腺炎患者胃泌素及胃动素水平的变化. 世界华人消化杂志 2001;9:600-601
- 7 潘定宇, 孙来宝, 贺银成, 曹军, 陈纪伟, 史海安. 重症急性胰腺炎并发胃排空障碍的临床研究. 世界华人消化杂志 2002;10:601-602
- 8 Van Felius ID, Akkermans LM, Bosscha K, Verheem A, Harmsen W, Visser MR, Gooszen HG. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis. *Neurogastroenterol Motil* 2003;15: 267-276
- 9 Wang X, Gong Z, Wu K, Wang B, Yuang Y. Gastrointestinal dysmotility in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:57-62
- 10 Nakae Y, Naruse S, Kitagawa M, Hirao S, Yamamoto R, Hayakawa T. Activation of trypsinogen in experimental models of acute pancreatitis in rats. *Pancreas* 1995;10:306-313
- 11 魏睦新, Naruse S, 尾崎毅, 轩原清史, 安藤英治, Wray V. PACAP 对豚鼠离体胆囊平滑肌的作用. 新消化病学杂志 1996;4:243-244
- 12 王兴鹏. 中国胰腺疾病研究的现状与展望. 世界华人消化杂志 2000;8:843-846
- 13 吴伟康. 急性胰腺炎的病因、病理. 世界华人消化杂志 2001;9: 410-411
- 14 吴承堂, 黎沾良, 黄祥成, 张志凌. 中药清胰汤及双歧杆菌合剂对急性坏死性胰腺炎肠道细菌移位影响的比较研究. 世界华人消化杂志 1999;7:525-528
- 15 姜玉峰, 岳茂兴. 解毒固本冲剂治疗腹腔感染合并全身炎症反应综合征的临床研究. 世界华人消化杂志 2003;11:1657-1659
- 16 袁耀宗, 楼恺娴, 龚自华, 涂水平, 翟祖康, 徐家裕. 大黄素治疗急性胰腺炎胰腺 EGF 基因的变化. 世界华人消化杂志 2001;9:127-130

World Journal of Gastroenterology 出版周期

《World Journal of Gastroenterology, WJG》将从 2004 年起由月刊改为半月刊, 以期在不增加出版篇幅的前提下进一步缩短出版周期, 力争论文的投稿时滞控制在 1-4 个月内出版, 并进入 Science Citation Index - Expanded 及 Index Medicus /MEDLINE 等国际著名检索系统, 以展示我国消化病学者在该领域的国际领先地位. 例如, 2003 年第 10 期刊出的浙江大学医学院附属第二医院普外科彭淑牖教授等撰写的“采用 PMOD 和刮吸术通过不同途径进行肝尾叶切除术: 76 例”, 是一篇具有国际领先水平的论文, 该文从收稿至出版仅用 45 天.