

枳实消痞颗粒对糖尿病大鼠血浆和胃组织中胃肠激素的影响

黄妙珍

黄妙珍, 杭州市第二人民医院消化科 浙江省杭州市 310015
杭州市卫生局资助项目, No. 2002B013
通讯作者: 黄妙珍, 310015, 浙江省杭州市温州路126号, 杭州市第二人民医院, hmzhope@sina.com
电话: 0571-88303653
收稿日期: 2005-01-25 接受日期: 2005-02-26

摘要

目的: 探讨枳实消痞颗粒对糖尿病大鼠胃肠激素的影响。

方法: SD 雄性大鼠 60 只, 随机选 9 只为正常组, 不造模, 其余大鼠禁食不禁水 16 h, 用四氧嘧啶进行腹腔注射, 72 h 后大鼠血糖大于 11.1 mmol/L 的为糖尿病模型成立。糖尿病大鼠随机分枳实消痞颗粒治疗组、多潘力酮混悬液对照组、模型组, 各 17 只。每日相应灌枳实消痞颗粒溶液、多潘力酮混悬液和蒸馏水。实验 4 wk 后测定各大鼠血浆和胃组织中胃泌素、胃动素、胰高糖素、P 物质。

结果: 模型组、治疗组大鼠血浆胃泌素水平均低于正常组大鼠($t = 3.03, P = 0.01; t = 2.29, P = 0.04$)。模型组大鼠血浆胃动素水平低于正常组大鼠($t = 2.17, P = 0.04$)。治疗组、对照组大鼠胃动素水平均上升($t = 2.26, P = 0.04; t = 2.66, P = 0.02$)。模型组、对照组大鼠胰高糖素水平均高于正常组($t = 2.41, P = 0.03; t = 2.61, P = 0.02$)。P 物质在各大鼠中表达无显著差异。模型组大鼠胃组织中胃泌素、胃动素水平比正常偏低, 而枳实消痞颗粒能显著提高他们的水平($t = 2.43, P = 0.03; t = 2.25, P = 0.04$)。与模型组相比, 对照组胃动素水平也显著上升($t = 2.22, P = 0.04$)。在大鼠胃组织中没有测出胰高糖素和 P 物质。

结论: 枳实消痞颗粒能通过提高糖尿病大鼠血浆胃动素水平、胃组织中胃泌素和胃动素水平而改善其胃肠功能。

黄妙珍. 枳实消痞颗粒对糖尿病大鼠血浆和胃组织中胃肠激素的影响. 世界华人消化杂志 2005;13(6):790-793
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/790.asp>

0 引言

糖尿病性胃肠病是糖尿病常见的慢性并发症, 临床特点主要是胃肠张力下降, 蠕动减慢, 收缩力下降, 排空延迟。患者可有不同程度的胃肠道表现, 常因饮食不当而诱发或加重。一般认为糖尿病性胃肠病与胃、肠、胰等激素有密切联系, 胃肠道激素不仅对消化系统功能有重要的调控作用, 并对全身的某些生理和病理有一定影响。胃、肠、胰激素有很多种, 其中与消化道运动功能及血糖有关的激素主要有胃泌素(Gas)、胃动素(Mot)、胰高糖素(Glu)及P物质(SP)等^[1]。

我们建立实验性糖尿病模型, 观察了糖尿病大鼠血浆和胃组织中Gas、Mot、Glu及SP的变化, 为临床治疗糖尿病胃肠功能病变提供一定的依据, 并探讨枳实消痞颗粒改善糖尿病大鼠胃肠道症状的可能作用及机制。

1 材料和方法

1.1 材料 雄性SD清洁级大鼠60只由浙江省实验动物中心提供, 体重230-250 g; Alloxan试剂为瑞士Sigma公司产品, 临用前用生理盐水配制成5%浓度; Gas、Glu试剂盒由中国原子能科学研究院提供; Mot试剂盒由解放军总医院科技开发中心放免所提供; SP试剂盒由海军放免技术中心提供; SN-682B型放射免疫γ计数器由中国科学院上海原子能研究所日环仪器一厂提供。无糖型枳实消痞颗粒由枳实、厚朴、半夏、黄连、干姜、党参、白术、茯苓组成, 杭州市中医医院中药制剂室提供, 按5, 4, 2, 1, 1, 4, 3, 2配方, 颗粒用蒸馏水溶解; 多潘力酮为西安扬森制药厂产品, 用蒸馏水制成混悬液。

1.2 方法 大鼠随机分正常组9只, 不造模, 其余大鼠禁食不禁水16 h, 用四氧嘧啶按200 mg/kg进行腹腔注射, 注射后立即进食, 72 h后大鼠血糖大于11.1 mmol/L的为糖尿病模型成立。并随机分治疗组(枳实消痞颗粒治疗)、对照组(多潘力酮治疗)、模型组, 各17只。治疗组大鼠灌枳实消痞颗粒溶液2.5 mL/d(含生药5 g/kg), 对照组灌多潘力酮混悬液2.5 mL/d(含原药3 mg/kg), 模型组和正常组灌蒸馏水2.5 mL/d。每天观察大鼠毛发、活动度、腹部体征及饮食、大小便情况, 定期测定血糖, 治疗4 wk后各大鼠禁食不禁水14 h后, 眼眶取血, 分离血浆, -20℃保存。取血后即脱颈处死大鼠, 迅速剖腹, 取大鼠腺胃, 沿大弯剪开, 用生理盐水冲洗, 观察胃黏膜大体变化, 然后剪取三分之一腺胃, 称重后于煮沸的生理盐水1 mL中煮3 min, 冷却后加1 mol/L冰醋酸0.5 mL于匀浆器中制成匀浆, 再用1 mol/L的NaOH 0.5 mL中和, 在4℃ 3 500 r/min条件下离心, 30 min, 取上清液-20℃保存。各项测定指标严格按照药盒说明进行操作。测定结果由放免检测仪自动计算并打印。

统计学处理 统计数据以mean ± SD表示, 采用t检验, SPSS10.0统计软件包进行统计。

2 结果

注射四氧嘧啶的大鼠24 h后开始出现多饮、多尿, 72 h后测各大鼠血糖均大于11.1 mmol/L, 部分大鼠血糖大于27.8 mmol/L, 糖尿病模型成立。实验第1 wk内大部分糖尿病大鼠出现明显的多饮、多尿和消瘦, 腹胀普遍,

表1 各组大鼠血浆胃肠激素的变化(mean ± SD, ng/L)

分组	n	Gas	Mot	Glu	SP
正常组	9	94.62 ± 24.32	91.25 ± 28.66	354.21 ± 85.84	7.48 ± 4.62
模型组	8	67.70 ± 10.26 ^a	57.29 ± 44.19 ^a	467.83 ± 106.28 ^a	11.54 ± 3.22
治疗组	8	67.25 ± 24.80 ^a	94.67 ± 15.48 ^c	454.76 ± 147.46	10.53 ± 3.02
对照组	10	78.73 ± 32.99	105.09 ± 28.44 ^c	569.47 ± 244.62 ^a	10.71 ± 3.85

^aP<0.05 vs 正常组; ^cP<0.05 vs 模型组.

活动度减少, 毛发差, 死亡较多; 实验 2 wk 后各大鼠趋于稳定, 死亡较少, 但仍多饮、多尿, 多食证不明显, 体重逐渐上升, 模型组大鼠仍腹胀明显, 毛发和活动度较正常组差; 治疗组大鼠腹胀较少, 毛发和活动度接近正常组大鼠. 实验结束各糖尿病大鼠无明显消瘦, 与正常组比较无显著差异, 与人类 2 型糖尿病表现相似. 各糖尿病大鼠血糖仍较高, 3 组比较无显著差异, 实验第 4 wk 大鼠总有效动物数为 35 只.

实验表明模型组大鼠血浆中 Gas 和 Mot 水平下降 ($P<0.05$); 用枳实消痞颗粒和多潘力酮混悬液治疗后, Mot 水平明显上升 ($P<0.05$); 与正常组比较, 模型组大鼠 Glu 水平升高 ($P<0.05$, 表 1). 模型组大鼠胃组织中 Gas 水平偏低, 中药治疗后 Gas 水平上升, 治疗组与模型组比有显著差异 ($P<0.05$); 模型组大鼠胃组织中 Mot 水平低下, 与正常组比有显著差异 ($P<0.05$), 用枳实消痞颗粒和多潘力酮混悬液后 Mot 水平上升, 治疗组和对照组分别与模型组比差异显著 ($P<0.05$, 表 2). 胃组织中 Glu 和 SP 无法测出.

表2 各组大鼠胃组织组织中 Gas、Mot 水平(mean ± SD, pg/g)

分组	n	Gas	Mot
正常组	9	110.21 ± 76.14	177.08 ± 193.76
模型组	8	86.76 ± 51.10	111.67 ± 32.56 ^a
治疗组	8	167.09 ± 78.44 ^c	228.41 ± 183.37 ^c
对照组	10	117.61 ± 135.80	161.38 ± 125.12 ^c

^aP<0.05 vs 正常组; ^cP<0.05 vs 模型组.

3 讨论

Gas、Mot 均属于兴奋型胃肠激素. 胃肠功能病变时有胃肠激素的改变, 而糖尿病患者往往合并胃肠功能紊乱, 胃肌电和胃肠激素发生变化. 研究者通过测定糖尿病患者的胃肌电运动和胃中药物排空, 发现阻止胃肌运动能导致胃轻瘫进而引起胃排空延迟、胃肠功能紊乱^[2].

Gas 促进胃肠运动, 对整个肠道均有作用, 他可促进胃肠道的分泌, 增加胃肠道的蠕动, 松弛幽门括约肌、胆道括约肌和回盲部括约肌, 使胃、肠、胆囊的收缩作用加强; 此外还可以增加胃肠黏膜细胞的分裂增生, DNA、RNA 的合成和增加黏膜血流量以及营养胃十二指肠黏膜及壁细胞群. 他刺激胃体壁细胞和主细胞分泌盐酸和胃蛋白酶,

直接对胃酸的分泌进行调节. 胃黏膜出现萎缩时, Gas 分泌减少. Gas 水平的变化与胃肠功能病变有密切联系, 有研究显示糖尿病、糖尿病胃轻瘫及实验性糖尿病患者血液和胃组织 Gas 水平过高, 分别与胰岛素、自主神经病变及胃电节律有关^[3-5]. 实验性糖尿病 Gas 水平过高, 其胃肠传输与神经内分泌肽有关^[6]. 也有研究显示糖尿病小鼠 Gas 水平低下, 微泵注入小剂量 Gas 和表皮生长因子一个星期, 能使胰岛细胞再生, 保持血糖的稳定^[7]. 我们建立的糖尿病大鼠模型, 出现腹胀等消化道症状, 主要是胃排空延迟, 应为脾气虚, 所测定的血浆和胃组织中 Gas 水平偏低. 从中医角度来看, 脾虚时胃肠功能紊乱, 影响了脾的运化升清功能, 饮食物消化吸收不良, 气血生化乏源, 气不足则气推动乏力, 故见胃肠运动减慢; 血不足则营养功能减弱, 故见各种胃肠消化酶、细胞因子、胃酸等分泌减少. 枳实消痞颗粒能提高胃组织中 Gas 水平, 即枳实消痞颗粒能补脾气, 促进胃肠道的分泌和运动. 资料显示脾虚实验大鼠 Gas 水平下降^[8], 当然 Gas、Mot 分泌增多会使胃肠蠕动过快. 资料表明糖尿病腹泻患者血清 Gas、血浆 Mot 水平升高, 血浆生长抑素水平下降^[9].

Mot 能促进胃肠排空, 还能刺激胃蛋白酶、胰液的分泌, 有助于食物消化^[10]. 资料表明 Mot 能引起大鼠胃窦平滑肌细胞的传导通路, 并能通过间质细胞 Cajal 对胃肌收缩进行调节^[11]. 胃动素受体能激发胃肠平滑肌收缩和 MLC20 磷酸化信号通路传递^[12]. 但目前对 Mot 的作用和认识有差异, 如消化不良患者辨证属肝胃不和者 Mot 水平低下^[13-14], 脾虚者 Mot 水平低下, 中药能提高 Mot 水平^[15-17]; 而辨证属脾胃湿热者 Mot 水平升高, 中药降低 Mot 水平^[18]. 对糖尿病患者的 Mot 水平分析, 各家报道不一致, 有的研究显示 Mot 水平升高^[19-21], 而有的研究表明 Mot 水平低下^[22-23]. 本实验表明糖尿病大鼠血浆和胃组织中 Mot 水平低下, 枳实消痞颗粒能提高血浆和胃组织中 Mot 水平, 与脾虚消化不良 Mot 水平低下一致.

Glu 不仅抑制胰岛素分泌, 引起血糖升高, 加重其胃肠病变, 而且作为胃动力的抑制性激素, 抑制胃肠蠕动, 还可引起胃电节律紊乱. 胃排空异常和餐后高血糖患者易出现 Glu 水平升高^[24-26]. 本实验显示糖尿病大鼠血浆中 Glu 水平较正常组升高, 以模型组与对照组明显. 这说明糖尿病大鼠 Glu 分泌增多引起腹胀明显, 而治疗组则腹胀等症状相对较轻, 因而 Glu 分泌与正常组比较无显著差异.

SP 在胃肠道的舒缩、肠壁血液供应及肠道黏膜分泌

功能等方面起重要的调节作用. 生理状况下, 可以刺激胃和幽门的平滑肌、小肠和大肠的纵行和环行肌, 引起收缩^[27]. 资料显示糖尿病大鼠血浆中 SP 含量较正常组低, 而在肠道组织中, 糖尿病组十二指肠和远端结肠组织中 SP 含量明显上升, SP 的变化对糖尿病下消化道运动障碍的发生发展起一定作用^[28]. 我们的结果显示各组大鼠血浆中 SP 水平无显著差异, 而胃组织中测不出 SP, 考虑 SP 主要分布在下消化道之故.

糖尿病属祖国医学“消渴病”范畴, 近数 10 a 来随着现代医学的飞速发展, 中医药防治糖尿病的微观机制渐趋深入, 逐渐显示现代化学合成药不可替代的优势, 在糖尿病治疗及研究思路上已不仅仅局限于降低血糖, 而是综合调控, 改善患者生活质量. 藏象学说中谈到脾胃为多系统功能的综合. 当糖尿病患者出现腹胀、腹泻、便秘等症状时, 必然存在着气虚, 尤其是脾气虚. 气具有推动作用, 气虚则易致气滞, 脾虚气滞是脾胃运动功能减弱的主要病机. 不少研究表明中医中药会影响胃肠激素的分泌和释放, 进而调节胃肠功能乃至全身的机能状态. 枳实消痞丸由枳术丸与半夏泻心汤加减化裁而成, 全方功用为消痞除满、健脾和胃, 主治脾虚气滞、寒热互结. 方中枳、朴消导, 药量重, 参、术、苓之补寓于其中, 专为攻不伤正而设, 双向调节胃肠功能, 其中的白术、茯苓尚有降糖作用, 标本兼治. 此方为行气消痞之良剂. 现代医家从“脾胃虚弱, 升降失司”、“寒热互结, 气壅湿聚”的基本病机出发, 将此方加减应用于多种胃肠道疾病, 获得较好疗效^[29-31].

我们将枳实消痞颗粒由丸剂改成颗粒剂, 既保持原药疗效, 又服用方便, 并扩大应用范围, 用于糖尿病大鼠胃肠道病变. 实验结果显示枳实消痞颗粒不仅能改善糖尿病大鼠的症状, 而且能提高血浆中 Gas 水平, 提高血浆和胃组织中 Mot 水平, 对血浆中 Glu 也有一定的调节作用, 故枳实消痞颗粒可能通过调节胃肠激素而改善胃肠功能. 纵观全方用药特点, 一则行气消痞、健脾和胃, 二则消补兼施、寒热并用, 其应用将会随着现代医学的理论研究而不断发展.

4 参考文献

- 1 Domschke S, Bloom SR, Adrian TE, Lux G, Domschke W. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus: plasma and gastroduodenal mucosal profiles of regulatory peptides (gastrin, motilin, secretin, cholecystokinin, gastric inhibitory polypeptide, somatostatin, VIP, substance P, pancreatic polypeptide, glucagon, enteroglucagon, neurotensin). *Hepatogastroenterology* 1988;35:229-237
- 2 Pohle T, Domschke W. Gastric function measurements in drug development. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:156-164
- 3 Inui H, Yasuno R, Takenoshita M, Ohnishi Y, Sakamoto M, Matsuzaki J, Yamaji R, Miyatake K, Yamatodani A, Nakano Y. Increases in gastric histidine decarboxylase activity and plasma gastrin level in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *J Nutr Sci Vitaminol(Tokyo)* 2000;46:144-148
- 4 Migdalis L, Thomaidis T, Chairopoulos C, Kalogeropoulos C, Charalabides J, Mantzara F. Changes of gastric emptying rate and gastrin levels are early indicators of autonomic neu-

- ropathy in type II diabetic patients. *Clin Auton Res* 2001;11:259-263
- 5 Rong SL, Li TG, Fang HM, Zheng YP. Effect of Chinese herbs for cool-moistening and freeing collaterals on serum gastrin and surface electrogastrogram in patients of diabetes mellitus with gastroparesis. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2004;24:976-978
- 6 El-Salhy M. Gastrointestinal transit in an animal model of human diabetes type 2: relationship to gut neuroendocrine peptide contents. *Ups J Med Sci* 2002;107:101-110
- 7 Rooman I, Bouwens L. Combined gastrin and epidermal growth factor treatment induces islet regeneration and restores normoglycaemia in C57Bl6/J mice treated with alloxan. *Diabetologia* 2004;47:259-265
- 8 Xu S, Yang Q, Cheng XF, Zhu JH, Xu JL. Effect of Lewei Fluid retention on gastrin and motilin in experimental model of Spleen-deficiency rats. *Zhongguo Yiyao Xuebao* 2004;19:20-22
- 9 Xiao W, Liu J, Liu LY. Effect of jianpi wenshen decoction on serum gastrin, plasma motilin and somatostatin in patients of diabetic diarrhea. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2002;22:587-589
- 10 Nilsson BI, Svenberg T, Tollstrom T, Hellstrom PM, Samuelson K, Schnell PO. Relationship between interdigestive gallbladder emptying, plasma motilin and migrating motor complex in man. *Acta Physiol Scand* 1990;139:55-61
- 11 Zhou L, Wang LJ, Yuan B, Wang L. Effect of motilin on gastric smooth contraction induced by interstitial cells of Cajal. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2003;83:1422-1427
- 12 Huang J, Zhou H, Mahavadi S, Sriwai W, Lyall V, Murthy KS. Signaling pathways mediating gastrointestinal smooth muscle contraction and MLC20 phosphorylation by motilin receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:G23-31
- 13 Li H, Li GC. Changes of plasma MOT and antroduodenal SP expression in rats with functional dyspepsia and effect of Qingzhishu. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Xiaohua Zazhi* 2003;11:12-15
- 14 Liu SL, Mei GQ, Zhao YQ, Sun JQ, Wan XG, Zhang ML. Effect of Shugan Hewei decoction on motilin and gastrin in blood of functional dyspepsia rats. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Xiaohua Zazhi* 2004;12:198-200
- 15 Bai CC, Ma C, Li JY. Effect of Hewei decoction in motilin and gastrin with functional dyspepsia. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Xiaohua Zazhi* 2003;11:373-374
- 16 Mao BY, Huang GF. Study of Jianpi Liqi medicine on gastrointestinal function and plasma motilin with dyspepsia. *Xin Zhongyi* 2003;35:31-33
- 17 Xu SJ, Tang CH, Li XL, Dai Y. Effect of Yiqi Zengye granule on serum gastrin and plasma motilin in experimental model of Spleen-deficiency diarrhea. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Xiaohua Zazhi* 2003;11:9-11
- 18 Guo YQ, Yao SK, Fan HY, Tian YX, Huang SY, Feng L. Effect of Qingre Huashi decoction on serum gastrin, motilin, TNF- α , and IL-10 in the dyspepsia patients with spleen-stomach damp-heat syndrome. *Zhongguo Zhongyi Jichu Yixue Zazhi* 2004;10:63
- 19 Yuan J, Liu SY. Fasting serum motilin level and clinical meanings in diabetes. *Dongnan Daxue Xuebao(Yixueban)* 2003;22:262-263
- 20 El-Salhy M, Spangeus A. Gastric emptying in animal models of human diabetes: correlation to blood glucose level and gut neuroendocrine peptide content. *Ups J Med Sci* 2002;107:89-99
- 21 Kawagishi T, Nishizawa Y, Okuno Y, Sekiya K, Morii H. Effect of cisapride on gastric emptying of indigestible solids and plasma motilin concentration in diabetic autonomic neuropathy. *Am J Gastroenterol* 1993;88:933-938
- 22 Peeters TL, Muls E, Janssens J, Urbain JL, Bex M, Van Cutsem E, Depoortere I, De Roo M, Vantrappen G, Bouillon R. Effect of motilin on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992;102:97-101
- 23 Vazeou A, Papadopoulou A, Papadimitriou A, Kitsou E,