

气滞胃痛颗粒促进胃肠运动和镇痛作用研究

李 晏¹, 陈渊源², 伊 佳², 蒋 红², 沈甫明² (1. 中国人民解放军第 411 医院药剂科, 上海 200081; 2. 第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433)

摘要 目的: 观察气滞胃痛颗粒对小鼠胃肠动力的影响和镇痛作用, 为气滞胃痛颗粒的临床合理应用提供理论依据。方法: 以胃肠内标记物葡聚糖蓝-2000 在小鼠胃内色素残留及小肠内推进比为指标, 观察气滞胃痛颗粒对小鼠胃排空及肠推进的影响; 以醋酸所致小鼠扭体反应为疼痛指标, 观察气滞胃痛颗粒的镇痛作用。结果: 气滞胃痛颗粒低、中、高剂量组 (1.25 g/kg, 2.50 g/kg, 5.00 g/kg) 可以改善阿托品和多巴胺引起的小鼠胃排空障碍、以及小肠推进抑制作用; 对吗啡引起的小鼠胃排空障碍和小肠推进抑制作用无显著影响; 中、高剂量组可以促进正常小鼠胃排空, 高剂量促进小肠推进。低、中、高剂量组可以显著减少醋酸引起的小鼠扭体次数。结论: 气滞胃痛颗粒具有促进小鼠胃肠动力和镇痛作用。

关键词 气滞胃痛颗粒; 胃肠功能; 镇痛

中图分类号: RR96; R932

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2009)02-0090-04

Effects of Qizhiweitong granule on gastrointestinal function and analgesic action in mice

Li Yan¹, Chen Yuan-yuan², Yin Jia², Jiang Hong², Shen Fu-ming² (1. Department of Pharmacy, 411th Hospital of PLA, Shanghai 200081, China; 2. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the action of Qizhiweitong granule (QZ) on gastrointestinal function and analgesic effect in mice. **Methods:** Dextran blue-2000 was used as a marker, both its residue left in the stomach and propulsion velocity in the intestine were determined for the evaluation of gastrointestinal function; with acetic acid induced mice writhing response model, analgesic effect of QZ was determined. **Results:** QZ 1.25 g/kg, 2.50 g/kg, 5.00 g/kg improved the inhibition of gastric empty and intestinal propulsion induced by both atropine and dopamine. No changes were observed in morphine-induced gastrointestinal disorder mice model. All the three doses exhibited analgesic effect on acetic acid induced mice writhing response model. **Conclusion:** These results suggest QZ maybe used to improve gastrointestinal function and possessed analgesic effects.

KEY WORDS Qizhiweitong granule; gastrointestinal function; analgesic effect

气滞胃痛颗粒主要由柴胡、延胡索、枳壳、香附、白芍、甘草组成。临床上用于肝郁气滞, 胸痞胀满, 胃脘疼痛。研究认为胃排空及肠蠕动通常与多巴胺受体、M受体和吗啡受体等有关, 外周镇痛作用常以醋酸引起小鼠扭体反应评价^[1,2]。本实验利用多巴胺、阿托品和吗啡制作胃肠运动障碍模型观察了气滞胃痛颗粒对正常小鼠以及模型小鼠胃肠动力的影响, 并评价了其醋酸引起小鼠疼痛模型的镇痛效果。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 ICR 小鼠, 雌雄各半, 体重 18~20

作者简介: 李晏 (1969-), 女, 药学硕士, 副主任药师。

通讯作者: 蒋红. Tel: (021)81870324, E-mail: hilda_jh@yahoo.com.cn

g, 由第二军医大学实验动物中心提供 [许可证号: SCXK(沪)2007-0003], 每 10 只 笼群养, 自由觅食和饮水, 室温 (23 ± 2), 自然光照。

1.2 药品和试剂 气滞胃痛颗粒 (北京医药集团辽宁本溪三药有限公司, 071112); 多潘立酮 (西安杨森制药有限公司, 080325); 胃苏颗粒 (无糖型, 扬子江制药集团, 080228); 盐酸伊托必利片 (清华源兴, 061106); 多巴胺 (上海禾丰制药有限公司, 080613); 吗啡 (东北制药集团沈阳第一制药厂, 071101); 硫酸阿托品 (上海禾丰制药有限公司, 071127)。

1.3 实验方法

1.3.1 给药方法 将小鼠随机分组, 每组 20 只, 雌雄各半。胃肠运动实验分: 空白对照组、模型组 (阿托品 0.30 mg/kg, 多巴胺 1.00 mg/kg, 吗啡 0.20

mg/kg)、气滞胃痛颗粒低中高剂量 3组 (1.25 g/kg、2.50 g/kg、5.00 g/kg)、阳性对照 3组 (吗叮啉 6.00 mg/kg,胃苏颗粒·无糖型 5.00 g/kg,盐酸伊托必利片 25.00 mg/kg),容量均为 0.20 mL/10g,连续灌胃 6 d,然后进行胃肠运动实验。镇痛实验分 5组:空白对照组、阳性对照组 (吗啡 20.00 mg/kg)、受试药物 3个剂量组 (1.25 g/kg、2.50 g/kg、5.00 g/kg)。

1.3.2 胃排空的测定方法^[3] 灌胃给予色素标记物葡聚糖兰-2000,0.40 mL/只。20 min后脱臼处死动物,开腹取出胃和全肠,自幽门括约肌取胃,沿胃大弯剪开,胃内色素残留物洗于 4mL去离子水中,3 500 r/min离心 15 min取上清液,紫外分光光度计 620 nm测胃内色素吸光度 (OD值)。

1.3.3 肠推进作用的测定方法^[4] 灌胃给予色素标记物葡聚糖兰-2000,0.40 mL/只。30 min后脱臼处死动物,开腹取出全部肠管,测量幽门括约肌至有色物质最前端和幽门括约肌至盲肠的距离,两者之百分比为小肠推进率。

1.3.4 对正常小鼠胃肠推进作用的影响 小鼠连续灌胃 6 d后禁食 48 h,自由饮水,再次灌胃后 30 min分别测定小鼠胃排空作用和小肠推进作用。

1.3.5 对药物 (多巴胺、吗啡或阿托品)引起的小鼠胃肠运动抑制作用的影响 小鼠连续灌胃 6 d后禁食 48 h,自由饮水,腹腔注射给予多巴胺、吗啡或阿托品,再次灌胃后 30 min分别测定小鼠胃排空作用和小肠推进作用。

1.3.6 镇痛实验 扭体法^[5] 小鼠连续灌胃给药 6 d,最后 1次给药后 60 min腹腔注射 0.60%冰醋酸 0.20 mL/只,计算 20 min内小鼠发生扭体的次数。阳性对照药吗啡腹腔注射给药,仅在实验前给药 1次,给药后 30 min腹腔注射 0.60%冰醋酸 0.20 mL/只,计算 20 min内小鼠发生扭体的次数。

1.4 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, Student-t 方法检验差异的显著性。

2 结果

2.1 对小鼠胃运动的影响 阿托品、多巴胺和吗啡均可显著抑制小鼠胃运动,使胃内色素残留显著增加 ($P < 0.01$),证明模型制作成功。气滞胃痛颗粒对小鼠胃动力有促进作用,胃内色素残留减少,中、高剂量组对正常小鼠胃运动具有显著的促进作用 ($P < 0.05$);低、中、高剂量组均可以显著改善阿托品、多巴胺引起的小鼠胃排空抑制作用 ($P < 0.05, P < 0.01$);低、中、高剂量组对吗啡引起的小鼠胃排空抑制作用无显著影响 ($P > 0.05$)。结果见图 1~4。

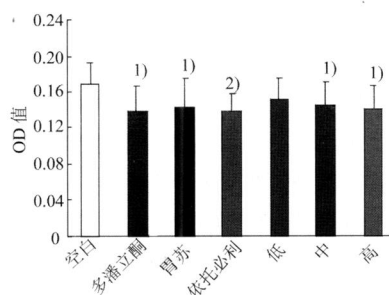


图1 气滞胃痛颗粒对正常小鼠胃运动的影响 ($n=20, ^1P < 0.05, ^2P < 0.01$,与空白组比较)

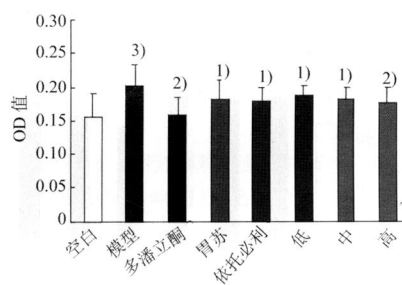


图2 气滞胃痛颗粒对多巴胺引起小鼠胃运动抑制作用的影响 ($n=20, ^3P < 0.01$,与空白组比较; $^1P < 0.05, ^2P < 0.01$,与模型组比较)

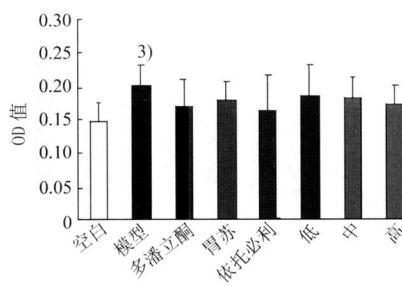


图3 气滞胃痛颗粒对吗啡引起小鼠胃运动抑制作用的影响 ($n=20, ^1P < 0.01$,与空白组比较)

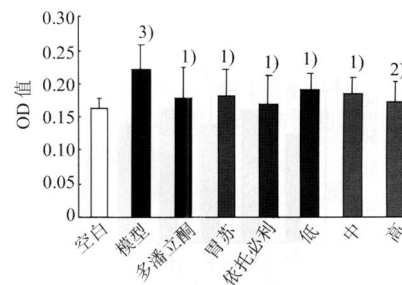


图4 气滞胃痛颗粒对阿托品引起小鼠胃运动抑制作用的影响 ($n=20, ^3P < 0.01$,与空白组比较; $^1P < 0.05, ^2P < 0.01$,与模型组比较)

2.2 对小鼠肠运动的影响 阿托品、多巴胺和吗啡均可显著抑制小鼠肠推进,使色素肠推进率显著降低 ($P < 0.01$),说明模型制作成功。气滞胃痛颗粒对小鼠肠动力有促进作用,使色素的肠推进率增加,高剂量组对正常小鼠肠推进具有显著促进作用 ($P < 0.05$);低、中、高剂量组可以显著改善阿托品、多巴胺引起的小鼠肠推进抑制作用 ($P < 0.05, P < 0.01$);低、中、高剂量组对吗啡引起的小鼠肠推进抑制作用无显著影响 ($P > 0.05$)。结果见图 5~8。

2.3 镇痛作用 小鼠腹腔内注射冰醋酸引起小鼠腹痛产生扭体反应,气滞胃痛颗粒具有镇痛作用,可以抑制醋酸引起的小鼠扭体反应。低、中、高剂量组均可使小鼠扭体次数显著减少 ($P < 0.05, P < 0.01$)。结果见图 9。

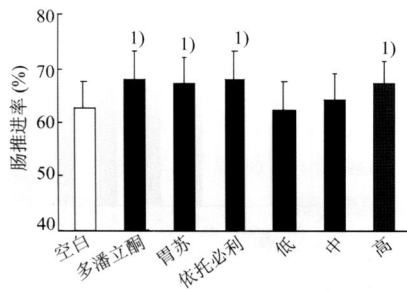


图 5 气滞胃痛颗粒对正常小鼠肠运动的影响 ($n = 20, ^1P < 0.01$,与空白组比较)

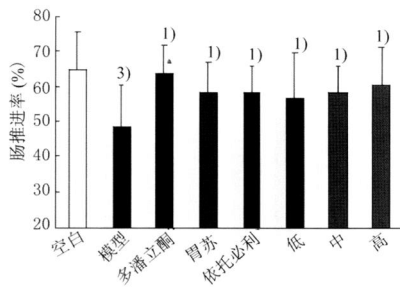


图 6 气滞胃痛颗粒对多巴胺引起小鼠肠运动抑制作用的影响 ($n = 20, ^3P < 0.01$,与空白组比较; $^2P < 0.01$,与模型组比较)

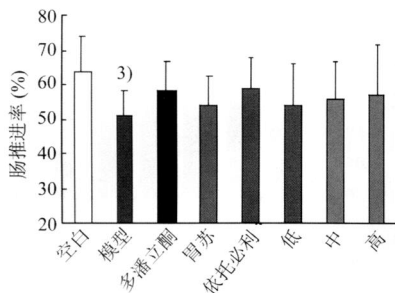


图 7 气滞胃痛颗粒对吗啡引起小鼠肠运动抑制作用的影响 ($n = 20, ^3P < 0.01$,与空白组比较)

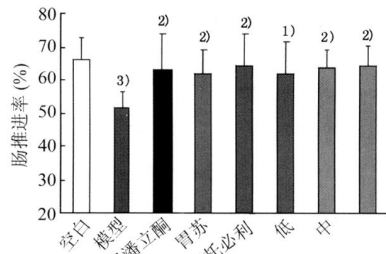


图 8 气滞胃痛颗粒对阿托品引起小鼠肠运动抑制作用的影响 ($n = 20, ^3P < 0.01$,与空白组比较; $^1P < 0.05, ^2P < 0.01$,与模型组比较)

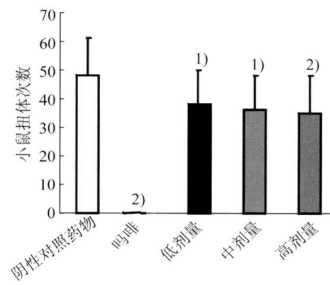


图 9 气滞胃痛颗粒对小鼠冰醋酸诱导的镇痛作用 ($n = 20, ^1P < 0.05, ^2P < 0.01$,与空白组比较)

3 讨论

胃肠运动功能是消化道最重要的功能之一,其调节机制非常复杂,涉及中枢神经系统、自主神经系统和肠神经系统等。胃肠动力障碍性疾病主要病理过程包括胃排空延迟及小肠排空减慢。其病因尚不清楚,涉及神经激素、神经心理、饮食、幽门螺旋杆菌感染及胃酸等因素。胃肠道已发现多种神经递质的相应受体,如多巴胺受体、M胆碱受体等,指导发展了促胃肠动力药如多潘立酮、西沙比利等,为疾病的治疗提供了有效药物。针对多巴胺受体和 M胆碱受体而增强胃肠动力的药物是目前临床最常用的助消化药。根据传统的中医中药理论,目前临床也发展了不少的促胃肠动力作用为主的中药复方制剂如气滞胃痛颗粒等。气滞胃痛颗粒的各单药作用和功能在中国药典和中药药理研究方法学有不同程度叙述:柴胡常用于感

胃发热、胸胁胀痛;延胡索具活血、利气和止痛作用;枳壳能理气宽中、行滞消胀;香附可行气解郁、调经止痛;白芍具平肝止痛、养血调经功能;甘草则可缓急止痛、调和诸药^[2,6]。

本实验主要发现有:气滞胃痛颗粒可以改善阿托品、多巴胺引起的小鼠胃排空障碍和小肠推进抑制作用;气滞胃痛颗粒对腹腔注射醋酸引起的小鼠疼痛具有镇痛作用。

实验中我们选择了气滞胃痛颗粒 3 个受试剂量组 1.25、2.50、5.00 g/kg 对小鼠灌胃给予,所采用的剂量为人临床使用剂量的 10、20、40 倍(分别相当于人等效剂量的 1、2、4 倍)。发现受试药物 3 个剂量均能够改善多巴胺所致的胃排空和小肠推进抑制作用;各受试剂量均能够改善阿托品所致的胃排空和小肠推进抑制作用。10 倍于人临床剂量的气滞胃痛颗粒在 10 倍于人临床剂量的多巴胺和阿托品所致的小鼠胃肠运动障碍模型均获得显著疗效,提示气滞胃痛颗粒临床应用剂量下改善胃肠动力的机制与多巴胺受体和 M 受体相关。研究表明,柴胡的主要活性成分柴胡皂苷,具有拮抗胆碱酯酶作用,可兴奋动物离体肠道平滑肌,从而促进胃肠推进功能^[7,8]。枳壳水煎剂对离体兔肠的抑制效应呈量效关系,能缓解乙酰胆碱、氯化钡、5-羟色胺的致痉作用;有明显促进小鼠胃肠推进作用,增加推进率^[9,10]。香附能促进小鼠胃肠运动^[11]。甘草可降低肠壁紧张度,减少收缩幅度^[12]。延胡索乙素具有抑制胃酸分泌的作用,对在体大鼠胃基础和组胺刺激泌酸有抑制作用,并具有明显抑制离体大鼠胃黏膜和壁细胞泌酸功能^[13]。提示气滞胃痛颗粒的胃肠动力作用与其含有的上述有效成分相关,并可能具有胃粘膜保护作用。

腹腔注射醋酸引起小鼠扭体反应评价药物的镇痛效果是外周镇痛药活性评价的常规筛选模型^[2],本实验发现气滞胃痛颗粒 3 个受试剂量组均具有一定程度的镇痛效果。10 倍于人临床剂量的气滞胃痛颗粒对醋酸所致的小鼠扭体反应有明显的抑制作用,提示气滞胃痛颗粒临床应用剂量下具有镇痛效果。文献报道柴胡皂甙在兔和小鼠模型具有抗内毒素和解热作用、在小鼠具有抗炎作用;柴胡皂苷对小鼠腹腔注射醋酸引起的扭体反应具有明显的镇痛作用^[14,15]。延胡索的多种制剂均有明显镇痛作用,尤以醇制浸膏、粉剂及醋制流浸膏的作用明显^[16],

延胡索乙素对慢性持续性疼痛效果较好,并有明显的镇静催眠作用,无成瘾性,为非麻醉性镇痛药^[13]。本实验采用小鼠醋酸法模型,结果显示气滞胃痛颗粒可明显减少小鼠扭体次数,表明气滞胃痛颗粒有显著的镇痛作用。

结论:在小鼠模型,气滞胃痛颗粒具有促进胃肠动力作用和外周镇痛效果,提示气滞胃痛颗粒对于临床胃肠动力障碍和胃疼痛有治疗效果。

参考文献:

- [1] H. G 沃格尔, W. H. 沃格尔编著;杜冠华,李学军,张永祥等译. 药理学实验指南——新药发现和药理学评价 [M]. 北京:科学出版社, 2001: 507, 656, 662.
- [2] 陈奇主编. 中药药理研究方法学 [J]. 北京:人民卫生出版社, 1997: 331.
- [3] 王晶,侯家玉. 胃舒颗粒对多巴胺所致胃排空延迟及胃肠返流动物模型的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(4): 38.
- [4] 蒋全德,王景杰,刘琳娜,等. 白萝卜提取物对大鼠胃肠动力影响的实验研究 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2006; 15(3): 292.
- [5] 鄂袁恺,谢焕松,周鸣鸣. 芹菜素镇痛消炎作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(7): 145.
- [6] 中国药典 [M]. 2000 年版一部. 2000: 65, 78, 108, 199, 212, 232.
- [7] 张泽林,张德平. 柴胡皂甙和黄酮对血浆乙酰胆碱酯酶抑制作用的动力学研究 [J]. 华西药理学杂志, 1989, 4(1): 48.
- [8] 郝庆,李岩,尹洪涛. 不同品种柴胡枳实对小鼠胃肠动力作用的比较研究 [J]. 华人消化杂志, 1998, 16(sup7): 205.
- [9] 官福兰,言慧洁. 枳壳对兔离体小肠运动影响的研究 [J]. 中国药理学, 2002, 20(2): 181.
- [10] 官福兰,王如俊,王建华. 枳壳及辛弗林对小鼠胃排空、小肠推进功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2002, 11(11): 1001.
- [11] 姜信风. 香附胃动力软胶囊对小鼠胃肠运动的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(1): 138.
- [12] 寻庆英,王翠芬,魏义全,等. 甘草对大鼠小肠动力功能影响的实验研究 [J]. 中国应用生理学杂志, 2004, 20(4): 389.
- [13] 徐婷金,昔陆,曹惠明. 延胡索乙素药理作用的研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2001, 10(1): 58.
- [14] 龙全江. 八十年代以来柴胡及其方剂药理研究进展 [J]. 甘肃中医学院学报, 1992, 9(2): 50.
- [15] 叶晓平,宋纯清. 柴胡皂苷药理研究进展 [J]. 中草药, 2004, 35(12): 1434.
- [16] 王宜祥,何忠平,吴立成,等. 延胡索不同提取液对小鼠镇痛作用的影响 [J]. 中药药理与临床, 2005, 21(5): 34.

收稿日期: 2008-11-24