舒丽启能加四磨汤促进小鼠结肠术后胃肠功能恢复

缪向来 （武汉市普仁医院胃肠外科，湖北 武汉 430000）

［**摘 要**］ **目的** 探讨四磨汤辅助舒丽启能治疗结肠术后胃肠功能障碍的临床疗效和药理机制。**方法** 选取昆明种小鼠（雌雄各半）200 只，随机分为 4 组（空白组、模型组、舒丽启能组和联合组），各组 50 只；空白组正常饲养，其他 3 组制备结肠术后胃肠功能障碍模型，模型制备成功后，舒丽启能组灌胃给予舒丽启能，联合组灌胃给予舒丽启能加四磨汤，模型组和空白组灌以等剂量的蒸馏水。1 周后，抽取腹腔静脉血，采用 ELISA 试剂盒检测血清乙酰胆碱（ACH）和去甲肾上腺素（NE）浓度，并进行胃排空和肠推进实验。**结果** 造模后，与空白组相比，其余 3 组的 MUPA 均有明显降低（$P<0.05$），且 3 组之间无统计学差异（$P>0.05$）；药物干预后，舒丽启能组 MUPA 显著高于模型组，联合组 MUPA 显著高于舒丽启能组（$P<0.05$）。此外，与空白组相比，其余 3 组的胃排空率、小肠推进率、血清 ACH 及 NE 浓度均有显著降低（$P<0.05$）；与模型组相比，舒丽启能组和联合组的各项指标有所升高，且联合组高于舒丽启能组，其组间差异均有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 四磨汤辅助舒丽启能治疗结肠术后胃肠功能障碍利于提高 ACH 及 NE 水平，促进胃肠蠕动功能，其药理机制可能与胆碱能系统和肾上腺能系统有关。

［**关键词**］ 舒丽启能；四磨汤；结肠切除；胃肠功能障碍

［**中图分类号**］ R472.9 + 1 ［**文献标识码**］ A ［**文章编号**］ 1672-5042（2015）04-0400-04

Effect compare of trimebutine maleate with and without Simo decoction to improve gastrointestinal function in the treatment of mice removed part of colon

MIU Xiang-lai （Department of Gastiontestinal Surgery, Puren Hospital of Wuhan City, Wuhan Hubei 430000, China）

Abstract: Objective To discuss the efficacy and pharmacological mechanism of Simo decoction to assist the treatment of postoperative gastrointestinal dysfunction. **Methods** 200 mice (100 male and 100 female) were randomly divided into four groups ($n=50$). The mice of blank group were feed as normal, and the mice in the other three groups were prepared for colon postoperative gastrointestinal dysfunction model. Then, trimebutine maleate group were given trimebutine maleate while the combined group were given trimebutine maleate and simo decoction through gavage, and model group and blank group were given the same doses of distilled water. One week later, the abdominal venous blood of mice was extracted and serum levels of acetylcholine (ACH) and norepinephrine (NE) were detected using ELISA kit. At the samd time, the gastric emptying and intestinal propulsion experiment was carried on. **Results** After modeling, compared with blank group, MUPA of the rest three groups were significantly decreased ($P<0.05$), and there was no statistical difference between the rest three groups ($P>0.05$). After drug intervention, MUPA of trimebutine maleate group was significantly higher than that of model group, and MUPA of combined group was significantly higher than that of trimebutine maleate group ($P<0.05$). In addition, compared with blank group, the gastric emptying rate, intestinal propulsion rate, serum ACH concentration and NE concentration of the rest three groups were significantly lower ($P<0.05$). Compared with model group, each index of both trimebutine maleate group and combined group was increased, and combined group increased higher ($P<0.05$). **Conclusion** Simo decoction combined trimebutine maleate has high effect to improve the level of ACH and NE of postoperative gastrointestinal dysfunction mice, which benefit to promote gastrointestinal peristalsis and may be one of its pharmacological mechanisms.

Keywords: trimebutine maleate; simo decoction; colectomy; gastrointestinal dysfunction

受麻醉、创伤、镇痛等因素的影响，腹部手术后胃肠功能障碍是临床常见术后并发症之一[1]。结肠是人体消化系统的重要组成部分，有吸收、分泌、细菌消化及协助排便等多重功能，故而因结肠手术而导致的胃肠功能障碍更为常见。四磨汤是由木香、槟榔、乌药、积壳等组成的纯中药制剂，起源于宋代《济生方》，主司破滞降逆、补气扶正，秉承了传统中医“以通为要”的用药法则[2]。有研究[3]发现四磨汤对胃肠功能的恢复有良好的促进作用，可辅助西药治疗各种原因导致的消化不良，然而其药理机制尚未完全明确。本研究以结肠术后胃肠功能障碍小鼠为载体，探讨四磨汤辅助舒丽启能治疗结肠术后胃肠功能障碍的临床疗效和可能的药理机制，现报告如下。

doi:10.11659/jjssx.10E014055

［**基金项目**］ 湖北科技攻关项目（20120034）

［**收稿日期**］ 2014-12-03 ［**修回日期**］ 2014-12-17

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 动物和分组 选取 SPF 级昆明种小鼠 200 只,体质量 18.7 ~ 24.5 g,平均(22.3 ± 0.42)g,均由湖南斯莱克景达实验动物公司提供。采用双盲法随机分为 4 组(各组 50 只):空白组、模型组、舒丽启能组和联合组。

1.1.2 仪器和试剂 低温高速离心机(64R,Beckman);分光光度计(UV-1900PC,Macylab Instruments Inc.);电子分析天平(FA2004,上海雷韵试验仪器制造有限公司);全自动放射免疫分析仪(ACS180,德国拜耳);肌电图/诱发电位仪(NDI-092,海神);甲基纤维素北京化学试剂有限公司);酚酞(北京化学试剂有限公司);小鼠 ACH 及 NEELISA 试剂盒(上海恒远生物科技有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 模型制备和评价 适应性喂养 3 d 后,空白组不做处理,取下腹部切口切除部分结肠,制备结肠术后胃肠功能障碍模型,缝合伤口后 24 h 行肌电图检查,评价模型制备结果。小鼠仰卧位,将记录电极插入腓肠肌,地极置于背部皮下,牵拉一侧后肢,记录运动单位电位的波幅(motor unit potential amplitude,MUPA),将 MUPA 较空白组有显著变化者纳入本次试验。

1.2.2 给药方法 舒丽启能组:以马来酸曲美布汀片研磨成粉状物,溶解于蒸馏水灌胃。本实验所用舒丽启能由天津田边制药有限公司提供,人体给药量为 0.01 g·d^{-1}·kg^{-1},小鼠按人体给药量的 8 倍剂量,即 0.08 g·d^{-1}·kg^{-1}。联合组:将马来酸曲美布汀粉末和四磨汤口服液同时溶解于蒸馏水灌胃。本实验所用四磨汤由湖南汉森药业有限公司提供,人体给药量为 1 mL·d^{-1}·kg^{-1},小鼠按人体给药量的 8 倍剂量,即8 mL·d^{-1}·kg^{-1}。空白组和模型组均灌以等体积的无菌蒸馏水,7 d 后再次检测 MUPA,并进行其他指标测定。

1.2.3 胃排空率和小肠推进率的测定 各组取 32 只小鼠,分半进行胃排空实验和小肠推进实验,剩余小鼠取腹腔静脉血,进行血清学测定。①胃排空率:禁食 12 h,灌胃 1 h 后灌以 0.2 mL 甲基纤维素酚红溶液,15 min 后处死取胃。胃组织称重、剪碎,按 1∶9 的比例浸泡于 NaOH 溶液(0.1 mol·L^{-1}),每隔 20 min 震荡摇匀 1 次。1 h 后取上清液 500 μL 转移于 EP 管,加入 20% 三氯醋酸 50 μL,4 000 rpm,离心 10 min,取上清液 100 μL,加入 NaOH 溶液(0.5 mol·L^{-1})400 μL 显色。采用分光光度计测定光密度(λ = 560 nm),计算吸收值 A。胃排空率 = (1 - A 实验/A 对照) × 100%。②小肠推进率:禁食 24 h,灌胃 30 min 后按体质量 0.03 mL·g^{-1}灌以 50% 的墨汁,30 min 后处死开腹,分离肠系膜,结扎并剪取幽门及回盲部肠管,测量其总长度(L_0)及墨汁推进长度(L)。墨汁推进率 = L/L_0 × 100%

1.2.4 血清学指标的测定 禁食 12 h,自由饮水,0.5% 的戊巴比妥钠,腹腔麻醉。麻醉完全后,取腹腔静脉血,常温静置 40 min后 4 000 rpm,离心 10 min 获得血清,以 ELISA 试剂盒和全自动放射免疫分析仪测定 ACH 和 NE 的浓度。

1.3 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 16.0 统计数据,本组数据均为计量资料,用($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较行 F 检验,组与组之间的 2 例比较行LSD-t检验;$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MUPA 测定结果

模型、舒丽启能及联合组分别成功制备结肠术后胃肠功能障碍小鼠模型 44 只、46 只、46 只。给药前,较空白组相比,各组 MUPA 均有明显降低($P < 0.05$),且 3 组之间无统计学差异($P > 0.05$);给药后,舒丽启能组 MUPA 显著高于模型组,联合组 MUPA 显著高于舒丽启能组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 给药前后各组小鼠 MUPA 对比

组别	n	给药前(μV)	给药后(μV)
空白组	50	342 ± 22.6	339 ± 18.4
模型组	44	109 ± 11.5 *	154 ± 14.3 *
舒丽启能组	46	112 ± 10.8 *	196 ± 17.5 *#
联合组	46	110 ± 9.85 *	227 ± 21.8 *#Δ

*:与空白组比较,$P < 0.05$;#:与模型组比较,$P < 0.05$;Δ:与舒丽启能组比较,$P < 0.05$.

2.2 胃排空率和小肠推进率测定结果

与空白组相比,各组的胃排空率及小肠推进率均有显著降低($P < 0.05$);与模型组相比,舒丽启能组和联合组胃排空率及小肠推进率有所升高,且联合组高于舒丽启能组,其组间差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 各组小鼠胃排空率和小肠推进率对比

组别	n	胃排空率(%)	小肠推进率(%)
空白组	16	61.2 ± 7.05	66.9 ± 6.52
模型组	16	46.3 ± 5.26 *	51.3 ± 4.38 *
舒丽启能组	16	51.6 ± 6.35 *#	60.4 ± 4.67 *#
联合组	16	55.7 ± 6.44 *#Δ	63.8 ± 4.55 *#Δ

*:与空白组比较,$P < 0.05$;#:与模型组比较,$P < 0.05$;Δ:与舒丽启能组比较,$P < 0.05$

2.3 给药后血清 ACH 和 NE 测定结果

与空白组相比,各组小鼠的血清 ACH 和 NE 浓度均有显著降低($P < 0.05$);与模型组相比,舒丽启能组和联合组的血清 ACH 和 NE 浓度有所升高,且联合组高于舒丽启能组,其组间差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 各组小鼠血清 ACH 和 NE 浓度对比

组别	n	ACH(μ·mL^{-1})	NE(μ·mL^{-1})
空白组	18	55.4 ± 6.07	13.6 ± 3.12
模型组	12	32.1 ± 4.27 *	6.31 ± 1.06 *
舒丽启能组	14	41.6 ± 4.65 *#	8.85 ± 1.33 *#
联合组	14	46.8 ± 5.03 *#Δ	10.5 ± 2.06 *#Δ

*:与空白组比较,$P < 0.05$;#:与模型组比较,$P < 0.05$;Δ:与舒丽启能组比较,$P < 0.05$

3 讨论

中医学理论认为,六腑的主要生理功能是“泻而不藏”、“以通为用”。术后胃肠功能障碍的根本原因在于腑气不通,属于气滞证,接近“腹痛”、“痞满”等范畴[4]。四磨汤由沉香、槟榔、乌药、人参 4 味中药组成,其中沉香善行脾胃滞气、兼具止痛之效,槟榔可杀虫消积,乌药温中散寒、理气止痛,而人参补益中气,诸药合用,行气而不耗气,有邪正兼顾之妙。作为临床胃肠功能性疾病的常规用药之一,舒丽启能对胃肠蠕动功能的改善效能已得到医学界广泛认可。四磨汤在消化系统疾病的治疗中亦取得了一定成效,然而因其药理学机制尚未完全明确,临床应用范围受到一定的限制。

本研究采用结肠部分切除法制备胃肠功能障碍小鼠模型,并以肌电图做模型评价指标。与常规指标相比,肌电图具有更高的精确性和客观性,有效防止了主观性判断带来的误差。切除部分结肠后,各组小鼠的 MUPA 均显著降低,肠运动功能发生障碍,说明该模型制备成功。为初步衡量四磨汤联合舒丽启能的干预效果,本研究对各组小鼠的胃排空功能和小肠推进功能做对比分析,结果发现模型组的胃排空率和小肠推进率明显小于空白组,经药物干预,两项指标有所回升,且联合干预组的回升程度明显优于舒丽启能单一干预组。该结果说明四磨汤亦能够促进胃肠蠕动功能,且与舒丽启能联用时,可发挥协同作用,加强疗效。以往亦有研究指出四磨汤对各种原因所致的胃肠功能障碍有良好的促进作用,并对其药理机制做了初步探讨。蔺晓源和刘杰民等[5-6]认为四磨汤能够调整肿瘤患者术后血清胆囊收缩素、胃动素及瘦素水平,从而促进术后胃肠功能恢复。蔡光先等[7]发现四磨汤对慢性应激小鼠脑内神经降压素和降钙素基因相关肽表达有调节作用,可能通过中枢调节胃肠运动功能。邓娜等[8]研究证实慢性应激所致功能性消化不良小鼠的血清促生长素较正常鼠偏低,一氧化氮与瘦素较正常鼠偏高,四磨汤单药及组方对该病理特征均有逆转效果。陈其城等[9]指出,四磨汤能够通过能兴奋胆碱 M3 受体而起到兴奋胃肠道平滑肌的作用。可见,四磨汤对胃肠功能的恢复确实有促进作用,且其药理机制复杂,涉及到多个生理系统。

胃肠道调控系统包括中枢、周围和肠神经系统(enteric nervous system, ENS)[10-11]。结肠术后胃肠功能障碍是多因素综合作用的结果,任一系统发生障碍均可影响胃肠功能。为进一步研究四磨汤治疗结肠术后胃肠功能障碍的药理机制,本研究对各组小鼠外周血 ACH 和 NE 做了定量研究,结果发现切除部分结肠后,小鼠的血清 ACH 和 NE 含量均有明显降低,药物干预可使其改善,且联合组的改善效果明显优于舒丽启能组,说明四磨汤能够提高小鼠外周血 ACH 和 NE 含量。ACH 是 ENS 中最为主要的兴奋性递质,由肠平滑肌的运动神经元和分泌神经元分泌,在一定程度上可主导胃肠道功能[12-13]。孔文成等[14]认为,ENS 胶质细胞是肠黏膜系统的重要屏障,对胃肠有重要保护作用。邱洪等[15]发现,通过对 ACH 调控可达到改善 ENS 功能的作用,从而缓解药物所致胃肠异常。NE 属于人体兴奋性神经递质之一,由交感神经节后神经元和肾上腺能神经末梢共同分泌,具有正性肌力作用,可作用于肠系膜。本研究结果说明四磨汤对胃肠功能障碍小鼠的胆碱能系统和肾上腺能系统均有影响,可能为其发挥药理作用的重要机制之一。

综上所述,四磨汤对结肠切除小鼠的胃肠功能障碍有明显缓解作用,且其药理机制可能与胆碱能系统和肾上腺能系统有关,应作为本课题的后续工作,进行系统化研究。

[参考文献]

[1] 奚晓华,杨 刚. 腹部手术后胃肠功能障碍的现代概念[J]. 吉林医学,2013,24(1):127 - 130.

[2] 肖政华. 四磨汤对功能性消化不良患者的临床疗效及模型小鼠 Ghrelin、GHSR 表达的影响[D]. 湖南中医药大学,2012.

[3] 李玉洁,刘柏炎,易 健,等. 四磨汤治疗非胃肠术后胃肠功能障碍的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(1):255 - 260.

[4] 陈志强. 围手术期术后胃肠功能障碍的辨证论治策略[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(2):149 - 154.

[5] 蔺晓源,霍继荣,周应初,等. 四磨汤对非胃肠术后患者胃肠功能及血清 CCK,leptin 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(9):288 - 290.

[6] 刘杰民,蔺晓源,蔡 莹,等. 四磨汤对慢性应激小鼠血清 Leptin 和 MTL 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(21):152 - 154.

[7] 蔡光先,蔺晓源,易 健,等. 四磨汤对慢性应激小鼠胃肠运动及脑内 NT、CGRP 的影响[J]. 中国中医急症,2011,20(2):251 - 253.

[8] 邓 娜,蔺晓源,易 健,等. 四磨汤有效成分对慢性应激小鼠血清 Ghrelin、NO、Leptin 的影响[J]. 中医药导报,2014,20(3):12 - 15.

[9] 陈其城,蒋 志,曹立幸,等. 四磨汤及其活性物质对胃肠动力作用研究进展[J]. 时珍国医国药,2014,25(1):177 - 179.

[10] Schäppi M, Staiano A, Koletzko S, et al. A practical guide for the diagnosis of primary enteric nervous system disorders [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013, 57(5): 677 - 686.

[11] Newgreen D, Dufour S, Howard M, et al. Simple rules for a “simple” nervous system? Molecular and biomathematical approaches to enteric nervous system formation and malformation [J]. Dev Biol, 2013, 382(1): 305 - 319.

血清 HGF 和 IL-6 水平与非小细胞肺癌预后的相关性研究

孙 真,薛 颖,王东霞,王 英 (解放军第二炮兵总医院呼吸科,北京 100088)

[摘 要] **目的** 研究非小细胞肺癌患者血清中 HGF 和 IL-6 水平与其预后的相关性。**方法** 我院 2013 年 3 月至 2014 年 5 月 109 例患者进行肺癌根治手术,术前检测血清中 HGF 和 IL-6 的浓度,术后对所有患者随访 1 年。患者肿瘤分期:Ⅰ-Ⅱ期组 67 例、Ⅲ期组 38 例及 IV 期组 2 例;肿瘤类型:腺癌(ADC)患者 79 例、鳞癌(SCC)患者 26 例以及 4 名其他非小细胞肺癌患者;TNM 分期:pN(-)组 72 例、pN(+)组 31 例;pT(T1-T2)组 77 例、pT(T3-T4)组 28 例。**结果** 血清中 HGF 和 IL-6 的平均浓度分别为 860 pg/mL和 2.7 pg/mL。生存分析显示血清 HGF 水平并不影响非小细胞肺癌患者的肿瘤分期及分型,而鳞癌组患者血清 IL-6 水平明显低于其他癌症类型患者($P=0.001$)。高 HGF 和 IL-6 组的患者总生存率要差于低 HGF 和 IL-6 组的患者,差异有统计学意义(HGF,$P=0.019$;IL-6,$P=0.002$)。Ⅲ期患者中分析显示,与低 HGF 和 IL-6 组的患者比较,高 HGF 和 IL-6 组表现出较差的总生存率。**结论** HGF 和 IL-6 的水平可作为预测非小细胞肺癌患者预后的有效指标。

[关键词] 非小细胞肺癌;血清;肝脏生长因子;白细胞介素

[中图分类号] R734.2;R446.11 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)04-0403-03

Correlation research between prognosis of NSCLC patient and serum levels of HGF and IL-6

SUN Zhen, XUE Ying, WANG Dong-xia, WANG Ying (Department of Respiratory Medicine, PLA Second Artillery General Hospital, Beijing 100088, China)

Abstract: Objective To study the correlation between prognosis of non-small cell lung cancer (NSCLC) patient and serum levels of HGF and IL-6. **Methods** Eligible 109 NSCLC patients and preoperative blood samples of each patient in our hospital from March 2013 to May 2014 were collected. Then the levels of HGF and IL-6 of serum samples were detected by using ELISA kit. All patients were followed up for 1 year. The neoplasm staging: 67 cases were staging Ⅰ-Ⅱ, 38 cases were staging Ⅲ, 2 cases were staging IV. There were 79 cases with adenomatous carcinoma (ADC), 26 cases with squamous carcinoma (SCC) and 4 cases with NSCLC. According to the TNM staging, there were 79 cases in pN(-) group, 31 in pN(+) group, 77 in pT(T1-T2) group and 28 in pT(T3-T4) group. **Results** The average concentration of HGF and IL-6 in serum were 860 pg/mL and 2.7 pg/mL respectively. Analysis of survival indicated that, compared to those patient with lower serum level of HGF and IL-6, the survival rate of patient with high serum level was much lower. The difference was statistically significant (HGF, $P=0.019$; IL-6, $P=0.002$). The analysis of the patients with stage Ⅲ disease separately also indicated that survival rate of patient with lower serum of HGF and IL-6 was higher than others. **Conclusion** The serum levels of HGF and IL-6 might be a effective indicators for predicting prognosis of the NSCLC paitents.

Keywords: NSCLC; Serum; HGF; IL-6

肺癌是世界上发病率较高的恶性肿瘤[1-2],目前尚无有效针对肺癌的肿瘤标志物以达到早期诊断、早期治疗的目的。因此选取有效的血清学标志预测Ⅲ期非小细胞肺癌患者的预后对于治疗方案的选择有重要的指导意义。肝细胞生长因子(hepatic growth factor, HGF)是肝脏的再生过程释放到血液中的一种因子[3-4],可以通过增强肿瘤细胞的迁移能力和促进血管生成,进而促进肿瘤的增殖和迁移[5]。大多数表皮细胞和癌细胞表明均有HGF受体(c-MET)和原癌基因

doi:10.11659/jjssx.01E015076

[通讯作者] 王 英,E-mail:wangyingnet163@163.com

[收稿日期] 2015-01-10 [修回日期] 2015-02-07

[12] Costantini T, Krzyzaniak M, Coimbra R, et al. Targeting α-7 nicotinic acetylcholine receptor in the enteric nervous system: a cholinergic agonist prevents gut barrier failure after severe burn injury [J]. Am J Pathol, 2012, 181(2): 478-486.

[13] Zhu H, Zhao J, Luo C, et al. Gastrointestinal dysfunction in a Parkinson's disease rat model and the changes of dopaminergic, nitric oxidergic, and cholinergic neurotransmitters in myenteric plexus [J]. J Mol Neurosci, 2012, 47(1): 15-25.

[14] 孔文成,任乐乐,李幼生. 肠神经胶质细胞--肠黏膜屏障构成家族的新成员[J]. 肠外与肠内营养,2013,26(6):371-374.

[15] 邱 洪,朱买勋,刘 娟,等. 芩芍颗粒对雏鸡胃肠功能及其血清D-木糖含量和乙酰胆碱酯酶活力的影响[J]. 中国兽医杂志,2013,49(9):27-29.

(编辑:左艳芳)