DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.11.026
第25卷第11期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 11
2003年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2003

文章编号:1000-5404(2003)11-0997-03

论著

“泻剂结肠”大鼠结肠肌电活动及其对乙酰胆碱反应的变化

黄显凯,胥基太,童卫东 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所普通外科,重庆 400042)

提 要:目的 探讨慢传输型便秘(Slow transit constipation, STC)的发生机制。方法 建立大鼠“泻剂结肠”模型,测定大鼠结肠肌电生理活动及其对乙酰胆碱(Ach)的反应变化。结果 “泻剂结肠”大鼠结肠慢波的频率减慢与振幅降低;结肠对Ach的反应性明显减弱。结论 长期服用接触性泻剂,对结肠ENS有损害作用,在STC的发生机制中具有重要意义。

关键词:慢性传输型便秘;泻剂结肠;胃肠肌电
中图法分类号:R337.5;R574.620.2;R971.91 文献标识码:A

The changes of electrophysiology of the rat with cathartic colon and reaction to acetylcholine

HUANG Xian-kai, XU Ji-tai, TONG Wei-dong (Department of General Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** To explore the etiopathology of slow transit constipation (STC). **Methods** The model of rat with cathartic colon was established and the changes of colonic electromyography and reaction to acetylcholine (Ach) were examined. **Result** The frequency, amplitude of slow wave and colon reaction to Ach of rats with cathartic colon decreased markedly. **Conclusion** Long-term abuse of stimulant laxatives could damage enteric nervous system (ENS) and accelerate the pathological changes of STC.

Key words: slow transit constipation; cathartic colon; gastrointestinal electrophysiology

“泻剂结肠”是由于长期大剂量服用接触泻剂而致结肠肠神经系统(Enteric nervous system, ENS)失调和相应功能紊乱,使结肠动力障碍,对泻剂反应性降低,从而导致病人对泻剂形成依赖性的一种状况,在慢传输型便秘(Solw transit constipation, STC)的发生机制中具有重要作用。

我们用接触性泻剂大黄和酚肽建立大鼠“泻剂结肠”动物模型,在不同时段测定在体结肠肌电活动,观察药物对结肠肌电活动及其对乙酰胆碱(Ach)的反应的影响。进一步了解接触性泻剂对结肠动力和ENS的损害作用,探讨“泻剂结肠”在慢传输型便秘STC的发病机制中的作用。

1 材料与方法

1.1 动物分组

成年Wister大鼠36只,体质量180~280 g,雌雄各半,随机分为3组:正常对照组、大黄组、酚肽组,每组12只。

1.2 模型建立

正常对照组饲普通干饲料,大黄组和酚肽组饲以含大黄粗粉或酚肽的干饲料,首次给药剂量为300 mg·kg^{-1}·d^{-1},以后每日递增300 mg,达腹泻剂量(大黄900 mg·kg^{-1}·d^{-1},酚肽1 200 mg·kg^{-1}·d^{-1}),维持此剂量至稀便消失,再按300 mg·kg^{-1}·d^{-1}递增,如此循环并维持腹泻作用共计3个半月。

1.3 在体结肠肌电活动测定

每组动物各取6只,禁食24 h,2%戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔内注射麻醉,仰卧固定手术台上,剪去腹毛,常规消毒,沿下腹正中切开腹壁约3 cm入腹腔,暴露回盲部。于结肠近端(距盲肠约2 cm处)系膜缘对侧,与肠管呈纵轴将两根铂金丝微电极插入浆肌层内,两电极相距约0.5 cm,以无损伤缝合针将电极与肠壁缝合固定,肠管放回腹腔。电极绝缘导线顺侧腹壁皮下引到背部两肩胛中央出皮肤固定,逐层关腹。术后第7天将大鼠装入限制笼内,导线接放大器,室温保持28 ℃左右,灵敏度选择2 mV/cm,以10 min为一个时段,连续测定记录1 h。每组动物分别腹腔内注射1%氯化乙酰碱液(100 μg/kg),5 min后连续记录结肠肌电活动。各组结肠肌电记录均以每10 min为一个时间段,分别计算每一时间段的频率和振幅。

1.4 统计学处理

所得数据用$\bar{x}\pm s$表示,采用t检验。

2 结果

2.1 大鼠结肠慢波频率变化

术后7 d清醒状态下测定的结肠肌电活动结肠慢波表现为

作者简介:黄显凯(1955-),男,湖北省恩施市人,博士,教授,主要从事胃肠疾病方面的研究。电话:(023)68757242

收稿日期:2001-03-10;修回日期:2002-07-08

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

近似于正弦波样曲线，与正常对照组相比，大黄组和酚肽组结肠慢波频率明显减慢（$P<0.01$），应用 Ach 后，结肠肌电的慢波频率各组无显著性差异（$P>0.05$），结果见表 1。

表 1 大鼠结肠慢波频率变化（次/10 min，$\bar{x}\pm s$）

Tab 1 Changes of frequency of colonic slow wave of the rats ($time/10\ min$, $\bar{x}\pm s$)

Group	Before receiving Ach	After receiving Ach
Control	312.61±38.47	311.25±45.80
Rhubarb	264.64±15.57 *	265.78±16.34
Phenolphthalein	263.97±16.78 *	264.33±15.90

*：$P<0.01$ *vs* control

2.2 大鼠结肠慢波振幅变化

大黄组和酚肽组的慢波振幅比对照组明显降低（$P<0.01$），应用 Ach 后，对照组慢波的振幅明显增加（$P<0.01$），而大黄组和酚肽组无显著性差异（$P>0.05$），结果见表 2 及图 1，2。

表 2 大鼠结肠慢波振幅变化（mV/10 min，$\bar{x}\pm s$）

Tab 2 Changes of amplitude of colonic slow wave of the rats (mV/10 min, $\bar{x}\pm s$)

Group	Before receiving Ach	After receiving Ach
Control	304.69±47.90	334.06±39.96 #
Rhubarb	228.20±28.56 *	229.90±20.16
Phenolphthalein	232.36±26.76 *	238.08±20.20

*：$P<0.01$ *vs* control；#：$P<0.01$ *vs* before receiving acetylcholine

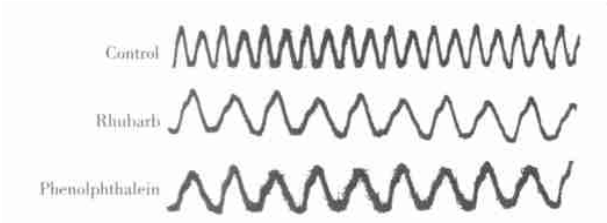


图 1 各组大鼠结肠慢波振幅变化

Fig 1 Changes of amplitude of slow wave of the rats in each group

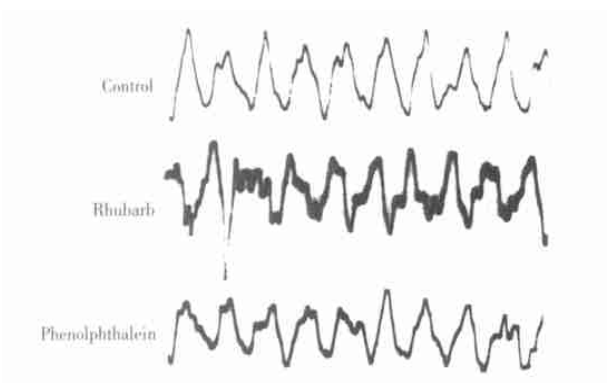


图 2 各组大鼠用 Ach 后结肠慢波振幅变化

Fig 2 Changes of ampliude of slow wave of the rats in each group after receiving acetylcholine

3 讨论

3.1 “泻剂结肠”大鼠结肠肌电变化及其意义

1943 年，Heibrun[1] 研究了 27 例长期服用泻剂的便秘病人，发现结肠袋状收缩消失、肠腔扩张，粘膜萎缩，粘膜下层有单核细胞浸润和脂肪沉积，并首次提出了“泻剂结肠”的观点。近年的研究借助放射免疫分析、免疫组化等方法发现“泻剂结肠”ENS 的多种神经递质含量或分布异常，其特征与 STC 结肠的变化相似，大鼠“泻剂结肠”肠道传输减慢也符合 STC 的特点，说明接触性泻剂在 STC 的发生发展中有促进作用[2]。

结肠的肌电活动有 3 种表现形式：①电控制活动（Electrical control activity，ECA），又称慢波或基本电节律。②电振荡活动（Electrical oscillatory activity，EOA）。③电反应活动（Electrical response activity，ERA），又称峰电位或动作电位。动作电位产生于慢波之上，与平滑肌收缩相一致，是推进性运动的主要动力。慢波是相对规律的一种周期性电活动，控制肠道收缩的节律，无论收缩与否始终存在[3]。本实验应用大黄或酚肽喂养 1 个半月后，停药 7 d 在清醒状态下测定结肠肌电，结果显示不但慢波频率减慢，并且慢波的振幅比对照组降低。我们应用变异系数这一参量，来反映同组内不同时间段频率和振幅的差异，用于衡量节律的稳定性，结果对照组与实验组之间无明显差别，表明“泻剂结肠”的节律没有紊乱。本结果提示长期大剂量应用大黄或酚肽可影响结肠慢波的产生和传导。因慢波控制着肠道的节律性，其频率减慢可能会导致肠道的推进性收缩频率减慢或收缩不协调，其振幅降低会导致结肠收缩力下降，结果表现为结肠运动无力，肠道传输功能迟缓。

3.2 “泻剂结肠”大鼠结肠对 Ach 的反应

乙酰胆碱（Ach）是肠壁内最主要，也是最经典的兴奋性神经递质[4]。由胆碱能神经元释放后，与平滑肌膜表面的 M 受体结合，使胃肠平滑肌收缩。M 受体有两种亚型：①和电位敏感 Ca^{2+} 通道偶联的 M 受体亚型，此型对乙酰胆碱作用很敏感，小剂量 Ach 使其开放。②和受体活化 Ca^{2+} 通道偶联的 M 受体亚型，该型受体对 Ach 作用极不敏感，大剂量 Ach 与 M 受体结合，打开电位敏感性 Ca^{2+} 通道或受体活动 Ca^{2+} 通道，致细胞外 Ca^{2+} 内流，细胞内 Ca^{2+} 浓度升高，肌膜去极化。细胞内 Ca^{2+} 浓度升高继发性引起胞内 cGMP 含量升高，cGMP 促进肌质网释放 Ca^{2+}，使胞内 Ca^{2+} 浓度进一步升高，胃肠平滑肌收缩。Ach 引起平滑肌收缩，必须要有足够的神经元释放，而且要有足够的受体结合，

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

有研究表明刺激 STC 结肠后 Ach 释放减少[5]，STC 患者结肠对胆碱能神经激动剂的反应性明显减弱[6]。我们给长期饲以大黄或酚肽的大鼠应用氯化乙酰胆碱后测定结肠肌电无明显变化，而对照组用药后的肌电慢波振幅明显升高。提示长期大剂量应用大黄或酚肽，可致结肠对 Ach 的反应性明显减弱，可能有胆碱能神经受损，受体减少或结构发生变性能，Ach 与其受体结合下降，Ach 的有效利用障碍而致肠运动减少减弱有关。不论是 Ach 合成与释放减少，或者结合利用障碍均提示 STC 患者结肠或“泻剂结肠”大鼠肠壁有胆碱能神经功能失常。

参考文献：

[1] Muller-Lissner S A. Adverse effects of laxatives: fact and fiction[J]. Pharmacology, 1993, 47(suppl 1): 138—145.

[2] Krishnamurthy S, Schuffler M D, Rohrmann C A, *et al*. Severe idiopathic constipation is associated with a distinctive abnormality of the colonic myenteric plexus[J]. Gastroenterology, 1985, 88(1): 26—34.

[3] 柯美云，周　吕. 肠道运动生理和检查方法[A]. 见：潘国宗，世植 主编. 现代胃肠病学[M]. 北京：人民卫生出版社，1994. 1077.

[4] Sarna S K. Physiology and pathophysiology of colonic motor activity (1)[J]. Dig Dis Sci, 1991, 36(6): 827—862.

[5] Burleigh D E. Evidence for a functional cholinergic deficit in human colonic tissue resected for constipation[J]. J Pharm Pharmacal, 1988, 40(1): 55—57.

[6] Bassotti G, Chiarioni G, Imbimbo B P, *et al*. Impared colonic motor response to cholinergic stimualtion in patients with severe chronic idiopathic (slow transit type) constipation[J]. Dig Dis Sci, 1993, 38(67): 1040—1043.

（编辑　汪勤俭）

文章编号：1000-5404(2003)11-0999-01

个案与短篇

胰岛素加二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效观察

Effect of insulin complicated with metformin in treatment of 2 DM

廖　涌[1]，黄　健[1]，孟　平[2]，艾智华[2]　（[1] 武警重庆总队医院内分泌科，重庆 400061；[2] 第三军医大学附属西南医院内分泌科，重庆 400038）

本研究对经饮食、运动、口服药物治疗后血糖控制不佳 2 型糖尿病患者 176 例，分组后分别予以预混人胰岛素诺和灵 30R 加二甲双胍和单用诺和灵 30R 治疗，其疗效比较总结如下。

1　资料与方法

2001 年 10 月至 2002 年 5 月在本院、第三军医大学附属西南医院、重庆第九人民医院住院治疗的 2 型糖尿病患者 176 例，符合 1999 年 WHO 的 DM 诊断标准。排除标准：有感染、酮症等应激因素，或肝肾功能不全不列入观察范围。每个医院随机抽样将病人分成 A、B 组。

表 1　各组初访时的一般资料($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	BMI (kg/m^2)	TG (mmol/L)
A	88	51.3±8.4	46/42	13.2±2.6	22.8±2.8	26.5±1.9	1.83±1.1
B	88	51.1±9.2	45/43	13.6±2.8	23.2±2.5	26.6±1.4	1.86±1.1

FPG：空腹血糖；2 h PG：餐后 2 h 血糖；BMI：体重指数；TG：甘油三酯

A、B 两组病人均采用诺和灵 30 R 治疗，按 0.2 U·kg^{-1}·d^{-1} 计算出总量，其中 2/3、1/3 分别于早、晚餐前 30 min 皮下注射。B 组病人在此基础上加服二甲双胍 0.25 g tid，A 组服用外观、规格相同安慰剂，均用 Surestepplus 血糖仪每隔 2 d 监测三餐前 PG 和 2 h PG，每次增加诺和灵剂量为 1～2 U，调整至 FPG＜7.0 mmol/L，2 h PG＜10 mmol/L 为标准，维持 3 个月。

观察项目：血糖达标时间、每日胰岛素用量、BMI、TG。

统计学处理：结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较及治疗前后自身对比采用 t 检验。

2　结果

A、B 两组间初访时的一般资料无显著性差异($P>0.05$)。

A、B 两组各失访两例，A 组血糖达标时间为(11.7±1.2) d，B 组病人为(8.0±1.9) d。与治疗方法有显著性差异($P<0.01$)。

A 组病人每日胰岛素用量为(35.6±2.4) U，B 组病人为(27.3±1.9) U。与治疗方法有显著性差异($P<0.01$)。

表 2　A、B 两组病人 BMI、TG 治疗前后结果($\bar{x}\pm s$)

	A 组		B 组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BMI	26.5±1.9	26.9±1.7	26.6±1.4	26.8±1.5
TG	1.83±1.1	1.62±1.0	1.86±1.1	1.54±1.0 *

*：$P<0.05$ 与治疗前比较

作者简介：廖　涌(1969—)，男，重庆市人，硕士研究生，主治医师，主要从事糖尿病及其并发症研究，发表论文 11 篇。电话：(023)62511985—24724

收稿日期：2002-11-25；修回日期：2003-01-30

（下转 1012 页）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net