DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.08.020
第25卷第8期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 8
698 2003年4月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Apr. 2003

论著

文章编号:1000-5404(2003)08-0698-03

中药白术对大鼠胃肌电紊乱调节作用的机制探讨

朱金照[1],张 捷[1],冷恩仁[2] (1南京军区福州总医院消化内科,福州 350025;2第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所消化内科,重庆 400042)

提 要:目的 观察白术对大鼠胃肌电紊乱的调节作用,同时探讨其可能机制,为临床应用提供依据。方法 健康成年Wistar大鼠30只随机分为3组:①正常对照组;②模型组;③白术+模型组。通过胃电记录仪记录并分析各组慢波频率、慢波频率变异系数及异常节率指数,同时对各组大鼠胃窦组织进行P物质、血管活性肠肽及一氧化氮合酶免疫组化染色。结果 模型组大鼠胃慢波频率变异系数及异常节率指数明显高于对照组($P<0.01$),应用白术水提取液后模型组大鼠胃慢波频率变异系数及异常节率指数与对照组无明显差异($P>0.05$)。模型组大鼠胃窦肌间神经丛P物质的神经含量明显低于对照组($P<0.01$),血管活性肠肽($P<0.05$)及一氧化氮合酶($P<0.01$)神经含量明显高于对照组,应用白术水提取液后模型组大鼠胃窦肌间神经丛P物质神经含量明显增加而血管活性肠肽、一氧化氮合酶神经含量明显减少且与对照组无明显差异($P>0.05$)。结论 白术对大鼠胃肌电紊乱具有一定调节作用,其机制可能与胃窦肌间神经丛P物质的分布增加及血管活性肠肽、一氧化氮合酶的分布减少有一定关系。

关键词:白术;胃电图;P物质;血管活性肠肽;一氧化氮合酶
中图法分类号:R282.71;R573 文献标识码:A

Effect of *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* on electrogastric arrhythmia in rats and its mechanisms

ZHU Jin-zhao, ZHANG Jie, LENG En-ren (Department of Gastroenterology, Fuzhou General Hospital, Nanjin Military District, Fujian 350025, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of *Rhizome Atractylodis Macrocephalae* (RAM) on electrogastric arrhythmia in rats and its mechanisms. **Methods** A total of 30 Wistar rats were randomly divided into 3 groups: control group, model group and RAM plus model group. The frequency of slow wave (FSW), coefficient of variation (CV) and abnormal rhythm index (ARI) were recorded and analyzed by computer. The substance P (SP), vasoactive intestinal peptide (VIP) and nitric oxide synthase (NOS) nerves in antral myenteric plexus were observed by immunohistochemical staining. **Results** Compared with those of the control group, the CV and ARI in model group markedly increased ($P<0.01$) but no significant difference was found after treatment with RAM ($P>0.05$). The denites of SP nerves markedly decreased ($P<0.01$), VIP ($P<0.05$) and NOS ($P<0.01$) nerves markedly increased in model group, but no significant changes of the denites of SP, VIP and NOS nerves in model plus RAM group were found ($P>0.05$). **Conclusion** RAM has regulative effect on the electrogastric arrhythmia in rats and the mechanisms may be related with the increased SP nerves and decreased VIP and NOS nerves in antral myenteric plexus.

Key words: *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*; electrogastrogram; substance P; vasoactive intestinal peptide; nitric oxide synthase

功能性消化不良临床上十分常见,胃肌电节律紊乱是其主要病理生理机制之一,目前尚缺少很有效的治疗措施。有研究表明白术(*Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*, RAM)有促胃肠动力作用[1],我们通过动物实验,进一步研究白术对大鼠胃电节律紊乱的影响,并探讨其机制,为白术用于临床治疗胃肠功能性疾病提供依据。

1 材料与方法

1.1 主要实验材料

健康成年Wistar大鼠30只,体质量170~230 g,雌雄各半(第三军医大学附属大坪医院实验动物中心提供)。250 g/L白

作者简介:朱金照(1964-),男,江西省莲花县人,硕士,主治医师,主要从事中药与胃肠动力关系方面的研究,发表论文21篇。电话:(0591)3727698

收稿日期:2002-02-21;修回日期:2002-12-10

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

术水提取液。兔抗鼠 P 物质、血管活性肠肽、一氧化氮合酶抗体由北京中山生物技术公司提供。

1.2　实验方法

1.2.1　动物分组　　Wistar 大鼠 30 只完全随机分为 3 组: ①正常对照组: 10 只, 正常进食饮水。②模型组: 10 只, 按黄茂涛[2]所设计的方法进行, 即给大鼠单日进食, 双日禁食, 饮水不限。③白术+模型组: 10 只, 按模型组方法喂养, 第 4 周开始每日给大鼠灌服 250 g/L 白术水提液 10 ml/kg。以上各组饲养时间均为 4 周。

1.2.2　胃肌电记录方法　　各组动物用 1% 戊巴比妥钠(30 ml/kg)麻醉后, 剪开腹壁, 在距幽门 0.5 cm 处胃窦浆膜层下埋植电极, 两电极间距 0.3 cm, 导线经皮下引出, 术后第 8 日记录胃电。各组的胃电参数经计算机进行自动分析, 得到各组慢波频率、慢波频率变异系数及异常节律指数。

1.2.3　记录胃电后, 脱颈处死动物, 取胃窦标本入 4% 多聚甲醛 PB 液中固定 24 h, 常规梯度酒精脱水, 石蜡包埋切片。按 SP 法对胃窦标本进行免疫组织化学染色。

1.2.4　图像分析　　采用 MAS-5 图像分析系统选取同一染色条件下 P 物质、血管活性肠肽、一氧化氮合酶免疫组化片, 每张切片于 200 倍光镜下选取 5 个视野观察肌间神经丛中阳性神经元的染色及分布情况。

1.2.5　统计学处理　　数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间差异采用 t 检验。

2　结果

2.1　胃肌电参数的变化情况

模型组大鼠胃肌电明显异常, 其中慢波频率与正常对照组无显著性差异($P>0.05$), 主要表现为慢波频率变异系数和异常节律指数显著高于对照组($P<0.01$); 白术+模型组大鼠胃肌电慢波频率、慢波频率变异系数和异常节律指数均与对照组无显著性差别($P>0.05$), 见表 1。

表 1　各组大鼠胃肌电测定结果($\bar{x}\pm s$)

Tab 1　Results of electrogastrogram in each group ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Frequence of slow wave	Coefficient of variation	Abnormal rhythm index
Control	10	4.48±1.03	19.52±3.26	12.33±2.41
Model	10	4.25±0.97	27.93±4.05 *	23.47±5.69 *
Model+RAM	10	4.57 ±1.09	21.84±3.52	15.04±3.26

*: $P<0.01$ *vs* control

2.2　胃窦 P 物质、血管活性肠肽及一氧化氮合酶的免疫组化染色结果

对照组大鼠胃窦免疫组化染色显示 S-P 免疫反应阳性产物呈棕色沉淀, 在胃窦的粘膜表面、腺腔内及肌间神经丛中易见, 粘膜下层、肌层有少许表达; VIP 免疫反应阳性产物呈棕黄色沉淀, 在胃窦粘膜、粘膜下层、肌间神经丛均分布较多; NOS 免疫反应阳性产物也呈棕色沉淀, 在胃窦粘膜下层、肌间神经丛中分布较明显。图像分析表明模型组大鼠胃窦肌间神经丛中的 SP 阳性神经含量明显低于正常对照组($P<0.01$), 而 VIP($P<0.05$)、NOS($P<0.01$)阳性神经分布密度则明显增加; 白术+模型组大鼠胃窦肌间神经丛中 SP 阳性神经和 VIP、NOS 阳性神经分布密度与正常对照组无显著性差异($P>0.05$)。见表 2, 图 1~6。

表 2　胃窦肌间神经丛 SP、VIP、NOS 免疫组化染色结果(%, $\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Results of SP, VIP and NOS of antral myenteric nerve plexus in rats by immunohistochemistry staining(%, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	SP	VIP	NOS
Control	10	2.74±0.35	3.02±0.41	1.97±0.27
Model	10	1.81±0.23 **	3.47±0.39 *	2.39±0.34 **
Model+RAM	10	2.69±0.38	3.11±0.36	2.03±0.32

*: $P<0.05$,　**: $P<0.01$ *vs* control



图 1　对照组胃窦肌间神经丛中 SP 阳性神经纤维呈中等阳性染色　(S-P× 200)

Fig 1　Moderate immunoreactive staining of SP positive nerve fibre of antral myenteric nerve plexus in the control group　(S-P× 200)



图 2　模型组胃窦肌间神经丛中 SP 阳性神经纤维呈弱阳性染色　(S-P× 200)

Fig 2　Weak immunoreactive staining of SP positive nerve fibre of antral myenteric nerve plexus in the model group　(S-P× 200)



图 3　对照组胃窦肌间神经丛中 VIP 阳性神经纤维呈中等阳性染色　(S-P× 200)

Fig 3　Moderate immunoreactive staining of VIP positive nerve fibre of antral myenteric nerve plexus in the control group　(S-P× 200)

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

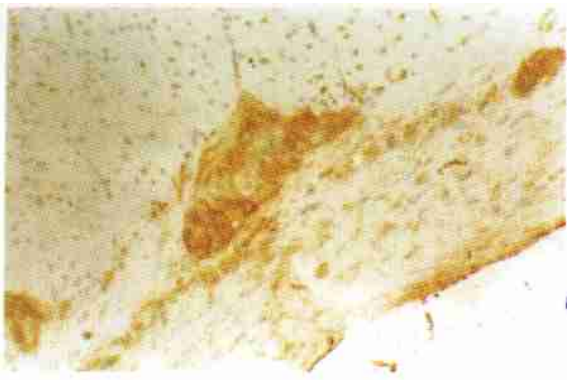


图4 模型组胃窦肌间神经丛中VIP阳性神经纤维呈强阳性染色 (S-P× 200)

Fig 4 Strong immunoreactive staining of VIP positive nerve fibre of antral myenteric nerve plexus in the model group (S-P× 200)



图5 对照组胃窦肌间神经丛中NOS阳性神经纤维呈弱阳性染色 (S-P× 200)

Fig 5 Weak immunoreactive staining of NOS positive nerve fibre of antral myenteric nerve plexus in the control group (S-P× 200)



图6 模型组胃窦肌间神经丛中SP阳性神经纤维呈中等阳性染色 (S-P× 200)

Fig 6 Moderate immunoreactive staining of SP positive nerve fibre of antral myenteric nerve plexus in the model group (S-P× 200)

3 讨论

本实验结果表明白术对大鼠出现的胃肌电节律异常有明显的调节作用，主要表现为模型组大鼠经白术治疗后，慢波频率变异系数和异常节律指数与正常对照组无显著差异，而在治疗前两项指标均明显高于正常对照组。但目前白术调节异常胃肌电节律的机制还不清楚，可能与以下因素有关：

P物质作为一种重要的兴奋性胃肠肽广泛地分布于肠神经系统(ENS)和整个胃肠道[3]，既可以激素的形式亦可作为神经递质参与胃肠运动的调控。本实验结果显示，模型组大鼠胃窦肌间神经丛中SP阳性神经及其神经元的分布密度明显低于正常对照组，而应用白术后，大鼠胃窦肌间神经丛中的SP阳性神经纤维、神经元较模型组显著增多，与对照组无明显差异。从应用白术后模型组大鼠胃肌电紊乱好转的同时，大鼠胃窦肌间神经丛中的SP免疫反应阳性神经、神经元含量明显增加来看，胃窦肌间神经丛SP的分布增加与白术调节大鼠胃肌电节律失常有关。

血管活性肠肽是ENS重要的肽类神经递质之一，研究证明VIP在胃肠运动调节中主要起抑制效应[4,5]。一氧化氮合酶则是一氧化氮(NO)合成过程中的关键酶，一氧化氮合酶可通过控制NO的合成发挥效应。现已公认NO作为非肾上腺素非胆碱能神经的一种抑制性神经递质在胃肠运动调节中发挥重要作用[6~8]。我们发现模型组大鼠胃窦肌间神经丛VIP、NOS阳性神经含量明显高于对照组，应用白术后，模型组大鼠胃窦肌间神经丛VIP、NOS阳性神经明显减少。说明白术改善大鼠胃电节律失常可能与胃窦肌间神经丛中抑制性神经VIP、NOS阳性神经的分布减少也有一定关系。

参考文献：

[1] 朱金照，冷恩仁，桂先勇，等. 白术、藿香等中药对胃排空、肠推进影响的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2000，6(1)：21－23.

[2] 黄茂涛，王振华，陈代陆. 氮能神经在大鼠胃电节律失常中作用的研究[J]. 中华消化杂志，1997，17(增刊)：61－62.

[3] Maake C，Kloas W，Szendefi，*et al*. Neurohormonal peptides，serotonin and nitric oxide synthase in the enteric nervous system and endocrine cells of the gastrointestinal tract of neotenic and thyroid hormone-treated axolotls [J]. Cell Tissue Res，1999，297(1)：90－101.

[4] Grider J R. Interplay of VIP and nitric in regulation of the descending relaxation phase of peristalsis[J]. Am J Physiol，1993，264(2 Pt 1)：G334－340.

[5] Ljung T，Hellstrom P M. Vasoactive intestive peptide suppresses migrating myoelectric complex of rat small intestinal indepent of nitric oxide[J]. Acta Physiol Scand，1999，165(2)：225－231.

[6] Sanders K M，Ward S M. Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic neurotransmission[J]. Am J Physiol，1992，262(3 Pt 1)：G379－392.

[7] Russo A，Fraser R，Adachi K，*et al*. Evidence that nitric oxide mechanisms regulate small intestinal motility in humans[J]. Gut，1999，44(1)：72－76.

[8] Konturek J W，Fischer H，Gromotka P M，*et al*. Nitric oxide in the regulation of gastrin release and gastric emptying in humans[J]. Gut，1996，39(2)：A153.

(编辑 薛国文)

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