

证明, 7 月龄 APPswe/PS1dE9 双转基因痴呆小鼠的脑内蛋白及突触超微结构均受损明显, 脑内 APP 水平高度表达, 经 β -细辛醚治疗后, 痴呆小鼠大脑内海马及皮层的 APP 表达水平受到明显抑制, 海马 CA1 区神经突触超微结构得到不同程度的保护和修复。

综上所述, 我们推测, β -细辛醚能有效改善 APPswe/PS1dE9 双转基因痴呆小鼠学习记忆障碍^[13], 其作用机制可能是通过抑制 APP 的过量表达或促进 APP 分解排泄, 减少 A β 的生成, 减轻 A β 对神经元和神经突触超微结构的毒性损坏, 起到保护和修复突触结构的作用。

参考文献:

- [1] Minogue AM, Schmid AW, Fogarty MP, et al. Activation of the c-Jun N-terminal kinase signaling cascade mediates the effect of Amyloid- β on long-term potentiation and cell death in hippocampus. A role for interleukin-1[J]. J Biol Chem, 2003, 278(30): 27971-27980.
- [2] Sheng M, Hoogenraad CC. The postsynaptic architecture of excitatory synapses: a more quantitative view[J]. Annu Rev Biochem, 2007, 76, 823-847.
- [3] 邓家刚, 郝二伟, 郭宏伟, 等. 老年性痴呆复方用药规律探讨[J]. 山东中医杂志, 2007, 26(6): 363365.
- [4] Wei G, Chen YB, Chen DF, et al. β -Asarone inhibits neuronal apoptosis via the CaMKII/CREB/Bcl-2 signaling pathway in an in vitro model and A β PP/PS1 mice[J]. J Alzheimers Dis, 2013, 33(3): 863-880.
- [5] Li Z, Zhao G, Qian S, et al. Cerebrovascular protection of β -asarone in Alzheimer's disease rats: a behavioral, cerebral blood flow, biochemical and genic study[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 144(2): 305-312.
- [6] 方永奇, 魏刚, 柯雪红, 等. GC-MS 分析石菖蒲挥发油透大鼠血脑屏障的成分研究[J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(3): 181-182.
- [7] 陈奕芝, 方永奇, 王绮雯, 等. β -细辛醚对 PC12 细胞和乳鼠皮层神经细胞形态学及细胞活力的影响[J]. 中药材, 2007, 30(3): 317-321.
- [8] 江湧, 方永奇, 邹衍衍. β -细辛醚对痴呆小鼠学习记忆能力及 SOD、GSH-Px 和 MDA 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2007, 27: 1126-1127.
- [9] Liu J, Li C, Xing G, et al. Beta-asarone attenuates neuronal apoptosis induced by Beta amyloid in rat hippocampus[D]. Yakugaku Zasshi, 2010, 130(5): 737-746.
- [10] Geng Y, Li C, Liu J, et al. Beta-asarone improves cognitive function by suppressing neuronal apoptosis in the beta-amyloid hippocampus injection rats[J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33(5): 836-843.
- [11] 闫蓉, 常翔, 杨从, 等. 阿尔兹海默病淀粉样蛋白形成和沉积的发病机制及中医药干预[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(6): 629-632.
- [12] 景玉宏, 冯慎远, 汤晓琴. 石菖蒲对学习记忆的影响及突触机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(6): 38-40.
- [13] 郭俊和, 陈云波, 魏刚, 等. 石菖蒲活性成分及其不同比例配伍对痴呆小鼠学习记忆功能的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(2): 144-147.

(编辑: 邓响潮)

丁桂儿脐贴联合用药对功能性消化不良动物模型的影响

禹玉洪¹, 张国伟¹, 杨晓宁¹, 巫燕莉², 王汝俊², 杜 群², 李燕舞² (1. 亚宝药业集团股份有限公司北京药物研究院, 北京 101111; 2. 广州中医药大学脾胃研究所, 广东 广州 510405)

摘要: **目的** 观察丁桂儿脐贴联合用药对功能性消化不良(FD)动物模型胃肠道分泌及运动功能的影响。**方法** 采用不规则饮食加稀盐酸喂养的方法制备大鼠 FD 模型, 观察丁桂儿脐贴联合用药及丁桂儿口服对 FD 大鼠胃酸、胃蛋白酶、胃肠激素及胃肠动力的影响。**结果** (1)丁桂儿各组对 FD 大鼠模型胃酸、胃蛋白酶分泌无显著影响($P > 0.05$); (2)丁桂儿脐贴小、中、大剂量联合健胃消食片可显著降低 FD 模型大鼠血浆 CCK-8 含量($P < 0.05$), 丁桂儿口服组, 丁桂儿小、中、大剂量联合健胃消食片组, 丁桂儿小、中、大联合莫沙必利组均可显著升高模型大鼠血浆 MTL 含量($P < 0.01$); (3)丁桂儿脐贴小剂量+莫沙必利组、丁桂儿口服组可显著增强肾上腺素负荷小鼠模型的小肠推进率 ($P < 0.05$); (4)丁桂儿脐贴小剂量+阿托品组可显著抑制新斯的明负荷小鼠模型的小肠推进率($P < 0.05$), 而丁桂儿口服药明显增强新斯的明负荷小鼠模型的小肠推进率 ($P < 0.05$)。**结论**

收稿日期: 2013-10-22

作者简介: 禹玉洪, 男, 博士, 总工程师, 研究方向: 从事与药学有关的科研、教学和新药开发工作。Email: yuyuhong@yabaoyaoye.com。通讯作者: 李燕舞, 副研究员, 博士, 研究方向: 中药药理。Email: lyw_7614@126.com。

基金项目: 国家重大新药创制项目(2011zx09201-201-35); 山西省自然科学基金(2011011035-5)。

丁桂儿脐贴联合用药及单纯口服用药均可通过调节胃肠动力及胃肠激素的分泌缓解FD相关症状。

关键词：丁桂儿脐贴；功能性消化不良；胃肠动力

中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1003-9783(2014)01-0023-06

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.01.007

Influence of *Dingguier* Umbilical Paste Combination with Oral Use of Medicine on Functional Dyspepsia Animal Model

YU Yuhong¹, ZHANG Guowei¹, YANG Xiaoning¹, WU Yanli², WANG Rujun², DU Qun², LI Yanwu² (1. Beijing Pharmaceutical Institute, Yabao Pharmaceutical Group Co., Ltd, Beijing 101111, China; 2. Pi-Wei Institute, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangong 510405 Guangzhou, China)

Abstract: Objective To observe the influence of *Dingguier* umbilical paste combined with oral use of medicine and *Dingguier* tablets on gastrointestinal tract secretion and motor function of functional dyspepsia(FD) model. **Methods** FD rat model was established by irregular diet and diluted hydrochloric acid feeding. The changes of gastric acid, pepsin, gastrointestinal hormone and gastrointestinal motility were detected to evaluate the effects of *Dingguier* umbilical paste combined with oral use of medicine and *Dingguier* tablets. **Results** (1)No obvious difference of the secretion of gastric acid and pepsin was shown in various *Dingguier* groups($P > 0.05$). (2)The CCK-8 content in FD rat plasma was decreased obviously after using *Dingguier* umbilical paste combined with Jianwei Xiaoshi tablets($P < 0.05$), and the MTL content in plasma was increased remarkably after oral administration of *Dingguier* tablets, or external application of *Dingguier* umbilical paste combined with Jianwei Xiaoshi tablets or mosapride($P < 0.01$). (3) Small-dose of *Dingguier* umbilical paste combined with mosapride, and *Dingguier* tablets could increase the small intestine propulsion rate of adrenalin-induced mouse model($P < 0.05$). (4)Small-dose of *Dingguier* umbilical paste combined with atropine could restrain the small intestine propulsion rate of neostigmine-induced mouse model($P < 0.05$), but *Dingguier* tablets could increase the small intestine propulsion rate($P < 0.05$). **Conclusion** *Dingguier* umbilical paste combined with oral use of medicine and *Dingguier* tablets could relief the symptoms of FD by regulating the gastrointestinal motility and gastrointestinal hormone.

Keywords: *Dingguier* umbilical paste; Functional dyspepsia; Gastrointestinal motility

功能性消化不良(FD)主要表现为持续或反复发作性上腹部不适、餐后饱胀、腹部胀气以及厌食、恶心、呕吐、烧心、胸骨后痛、反胃等症候群,这些症状不能通过器质性原因来解释,属于一种胃肠功能性疾病^[1]。小儿功能性消化不良是儿科消化系统疾病中常见的胃肠疾病,以腹胀最为常见,腹胀往往导致患儿饮食不佳,影响正常营养摄入。病机可能涉及胃肠道的运动、分泌、吸收以及血液供应等多个环节,其中胃肠动力障碍是其主要病理生理学基础^[2]。FD属于中医学胃痞病范畴,中医认为饮食不节、素体禀赋不足、情志不畅等原因均可导致中焦气机阻滞,脾胃升降失调,出现食欲不振、食后腹胀、便溏等症状。丁桂儿脐贴由丁香、肉桂、荜拨等温里中药组成,具有一定的调节胃肠运动的功效^[3-4]。本实验采用丁桂儿

脐贴的不同给药方式,分别从胃液量、胃酸、胃蛋白酶、胃肠激素分泌及胃肠动力等方面观察该药对FD动物模型胃肠功能的影响。

1 材料与方法

1.1 动物 SPF级SD大鼠,体质量80~100g;SPF级NIH小鼠,18~20g,雌雄兼用。动物许可证号:SCXK(粤)2008-0002,均由广东省医学实验动物中心提供。

1.2 药物 丁桂儿脐贴(每贴1.6g)、丁桂儿脐贴干膏粉及丁桂儿赋形剂,批号:121018,山西亚宝药业集团股份有限公司;小儿健胃消食片,批号:12048034,江中药业股份有限公司;枸橼酸莫沙必利,批号:120805,山西亚宝药业集团股份有限公司。

1.3 试剂 大鼠胆囊收缩素-8(cholecystokinin-8, CCK-8)、胃动素(MTL)酶联免疫分析(ELISA)试剂盒,批号:201302,广州合达生物公司。

1.4 方法

1.4.1 FD 大鼠模型复制^[5]、分组及给药 大鼠随机分为 12 组:正常对照组,模型组,模型赋形剂组,丁桂儿口服组,小儿健胃消食片组,莫沙必利组,丁桂儿脐贴小、中、大剂量+小儿健胃消食片组(简称小儿健胃+丁贴小、中、大组,下同),丁桂儿脐贴小、中、大剂量+莫沙必利组(简称莫沙必利+丁贴小、中、大组,下同)。除正常对照组外,其余各组均采用不规则饮食加稀盐酸喂养的方法复制模型^[5]。逢单日正常进食,逢双日禁食,自由饮水,水中加入盐酸(每升饮用水中加入 10 mol·L⁻¹ 盐酸 10 mL)以破坏胃内酸碱平衡,连续 10 d。正常对照组常规喂养。模型复制第 11 天开始给药:丁桂儿脐贴按儿童(20 kg)日用量的 20、10、5 倍量设计高、中、低剂量,分别为每天 1/8 贴、1/16 贴、1/32 贴,赋形剂按贴剂中剂量给药;丁桂儿干膏粉按儿童日用量的 10 倍设计,为 0.8 g·kg⁻¹;莫沙必利按临床用量的 10 倍设计,为 2.5 mg·kg⁻¹;小儿健胃消食片按儿童日用量的 10 倍设计,为 3 g·kg⁻¹。给予贴剂的动物均采用 6% 硫化钠腹部脱毛,神阙穴贴敷,口服药物组按 10 mL·kg⁻¹ 灌胃给药,每天 1 次,正常对照组给予等体积蒸馏水,给药 1 周。实验结束前 1 d,各组大鼠禁食不禁水 24 h。乙醚麻醉动物,剑突下切口约 2 cm 打开腹腔,避开血管结扎幽门环处,在十二指肠给予相应药物或生理盐水,依次缝合关闭腹腔,放回笼中静养,5 h 后麻醉腹主动脉采血(抗凝),ELISA 试剂盒检测大鼠血浆 CCK-8 及 MTL 含量。取出胃,收集胃液,离心后采用酸碱滴定法测定胃液游离胃酸及总酸度;采用麦氏法测定胃蛋白酶活性。

1.4.2 对多巴胺负荷小鼠胃排空的影响 小鼠随机分为 7 组:正常对照组,模型组,丁桂儿脐贴小、中、大剂量+多潘立酮组,多潘立酮组,丁桂儿口服组。丁桂儿脐贴小、中、大剂量组小鼠给药剂量按儿童日用量的 10、20、40 倍设计,分别为每天 1/96 贴、1/48 贴、1/24 贴;丁桂儿口服按儿童日用量的 20 倍设计,为 1.6 g·kg⁻¹,多潘立酮按临床日用量的 20 倍设计为 10 mg·kg⁻¹。小鼠给药体积为 25 mL·kg⁻¹ 体质量,每天 1 次,连续 7 d,正常对照组给予等体积蒸馏水。末次给药前禁食 12 h,给药 30 min 后腹腔注射盐酸多巴胺注射液 5 mg·kg⁻¹,正常对照组腹腔注

射生理盐水。10 min 后每只小鼠给半固体营养米糊 0.6 mL,20 min 后处死小鼠,结扎贲门和幽门取出胃,称质量后剖开胃洗净内容物,拭干水分后再次称质量,计算胃内米糊残留率。

1.4.3 对肾上腺素负荷小鼠小肠推进的影响 小鼠随机分为 7 组:正常对照组,模型组,丁桂儿脐贴小、中、大剂量+莫沙必利组,莫沙必利组,丁桂儿口服组。丁桂儿脐贴各组给药剂量同前,莫沙必利采用一次性给药,剂量为 5 mg·kg⁻¹。小鼠灌胃给药体积为 25 mL·kg⁻¹ 体质量,每天 1 次,连续 7 d,正常对照组给予等体积蒸馏水。末次给药前禁食 12 h,给药后 10 min,除正常对照组外其余各组动物皮下注射肾上腺素 0.5 mg·kg⁻¹,正常对照组皮下注射生理盐水。同时灌胃给予碳沫(10%明胶+5%碳粉)0.4 mL,20 min 后处死动物,取出整段小肠,测量碳沫推进率。

1.4.4 对新斯的明负荷小鼠小肠推进的影响 小鼠随机分为 7 组:正常对照组,模型组,丁桂儿脐贴小、中、大剂量+阿托品组,阿托品组,丁桂儿口服组。丁桂儿各组给药剂量同前,阿托品注射液用生理盐水配成 0.05 mg·mL⁻¹,一次性皮下给药 0.3 mL/只。末次给药前禁食 12 h,给药后 10 min,除正常对照组外其余各组动物皮下注射新斯的明 0.12 mg·kg⁻¹,正常对照组皮下注射生理盐水。同时灌胃给予碳沫(10%明胶+5%碳粉)0.4 mL,20 min 后处死动物,取出整段小肠,测量碳沫推进率。

1.5 统计学处理方法 采用 SPSS17.0 软件包进行统计学分析。数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对 FD 模型大鼠食量、体质量的影响 见表 1、表 2。与正常对照组比较,模型组及模型赋形剂组食量显著减少($P < 0.05$, $P < 0.01$),但造模后 2 周大鼠食量趋于正常。模型组及模型赋形剂组动物体质量显著降低($P < 0.01$)且持续至实验结束,提示该模型可以影响动物食量,但并不持久,对动物体质量影响明显且持久。丁桂儿脐贴小剂量联合莫沙必利组可明显提高第 13 天大鼠食量,其余各给药组对模型大鼠食量、体质量均无显著影响。

2.2 对 FD 模型大鼠胃酸、胃蛋白酶的影响 见表 3。模型组胃液游离酸、总酸度较正常对照组显著增高($P < 0.05$),胃液量及胃蛋白酶活性则无明显变化,

表 1 丁桂儿各组对功能性消化不良大鼠模型食量的影响($\bar{x} \pm s$, g)
Table 1 Effects of different type of *Dingguier* on food intake of FD rat model

组别	n	11 d	13 d	16 d
正常对照组	12	19.58 ± 2.31	21.33 ± 3.50	21.08 ± 3.23
模型组	13	17.00 ± 1.87**	17.92 ± 2.50**	19.92 ± 2.47
模型赋形剂组	13	16.46 ± 2.54**	18.62 ± 2.47*	19.38 ± 2.47
丁桂儿口服组	13	16.23 ± 3.0	19.46 ± 2.60	20.23 ± 1.92
小儿健胃消食片组	13	17.15 ± 3.58	19.08 ± 2.63	18.38 ± 3.31
莫沙必利组	13	18.08 ± 2.56	18.54 ± 1.94	20.08 ± 2.10
小儿健胃 + 丁贴小组	13	15.38 ± 1.80	18.38 ± 2.72	19.62 ± 2.29
+ 丁贴中组	13	16.31 ± 2.02	17.77 ± 2.86	20.23 ± 2.24
+ 丁贴大组	13	16.23 ± 1.64	19.00 ± 2.04	19.77 ± 2.17
莫沙必利 + 丁贴小组	13	17.00 ± 1.53	21.00 ± 2.92 [△]	20.31 ± 2.66
+ 丁贴中组	13	15.69 ± 1.55	17.85 ± 2.38	18.00 ± 2.80
+ 丁贴大组	13	16.77 ± 3.03	20.00 ± 2.16	20.23 ± 2.13

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,* $P < 0.05$;与莫沙必利组比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 2 丁桂儿各组对功能性消化不良大鼠模型体质量的影响($\bar{x} \pm s$, g)
Table 2 Effects of different type of *Dingguier* on FD rat weight

组别	n	1 d	7 d	12 d	17 d(处死)
正常对照组	12	94.58 ± 0.69	122.00 ± 12.25	173.42 ± 19.70	162.50 ± 20.28
模型组	13	93.21 ± 0.69	88.92 ± 8.67**	130.69 ± 13.89**	128.85 ± 9.39**
模型赋形剂组	13	93.21 ± 0.69	89.08 ± 9.96**	125.46 ± 13.37**	122.69 ± 13.17**
丁桂儿口服组	13	93.46 ± 0.71	89.31 ± 7.49**	127.92 ± 12.82	122.31 ± 11.11
小儿健胃消食片组	13	93.08 ± 0.63	90.92 ± 10.08**	132.92 ± 20.21	128.85 ± 19.38
莫沙必利组	13	91.92 ± 0.47	90.38 ± 7.56**	134.54 ± 13.72	129.23 ± 11.52
小儿健胃 + 丁贴小组	13	92.69 ± 0.59	90.62 ± 12.02**	126.77 ± 16.38	123.46 ± 19.73
+ 丁贴中组	13	93.85 ± 0.81	89.92 ± 10.75**	130.00 ± 9.696	124.62 ± 11.45
+ 丁贴大组	13	93.85 ± 0.81	91.62 ± 8.19**	131.54 ± 10.10	122.69 ± 10.13
莫沙必利 + 丁贴小组	13	93.85 ± 0.81	90.77 ± 9.20**	132.15 ± 16.97	126.15 ± 12.93
+ 丁贴中组	13	93.85 ± 0.81	91.69 ± 6.46**	125.08 ± 13.56	120.38 ± 11.63
+ 丁贴大组	13	93.85 ± 0.81	88.62 ± 9.25**	125.77 ± 11.31	118.08 ± 10.90

注:与正常对照组比较,** $P < 0.01$ 。

提示该模型大鼠胃液分泌紊乱,胃黏膜损伤因素(胃酸)增强,而消化能力略有降低(胃蛋白酶),进而可能导致模型大鼠功能性消化不良。各给药组对上述指标均无明显影响。

2.3 对 FD 模型大鼠血浆 CCK-8、MTL 含量的影响

见表 4。与正常对照组比较,模型组及模型赋形剂组大鼠血浆 CCK-8、MTL 含量无明显变化。与模型组比较,丁桂儿脐贴小、中、大剂量联合健胃消食片用药可显著降低血浆 CCK-8 含量($P < 0.01$);丁桂儿口服组和丁桂儿小、中、大剂量联合健胃消食片组以及丁桂儿小、中、大联合莫沙必利组均可显著升高大鼠血浆 MTL 含量($P < 0.01$)。提示以上各给药组可通过提高模型大鼠胃动素分泌水平进而促进胃肠动力。

表 3 对功能性消化不良大鼠模型胃酸及胃蛋白酶的影响($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Influence of different medicine on gastric acid and pepsin of FD rat

组别	n	胃液/mL	游离酸/mol·L ⁻¹	总酸/mol·L ⁻¹	胃蛋白酶/μ
正常对照组	11	7.57 ± 2.05	85.73 ± 15.39	112.73 ± 17.64	146.18 ± 37.58
模型组	12	7.85 ± 1.72	98.92 ± 11.07*	131.75 ± 16.10*	126.07 ± 32.98
模型赋形剂组	13	7.78 ± 1.50	96.69 ± 12.91	129.08 ± 22.60	135.35 ± 50.83
丁桂儿口服组	13	7.75 ± 1.22	91.46 ± 15.53	131.62 ± 18.83	140.17 ± 42.02
小儿健胃消食片组	13	8.02 ± 2.06	93.77 ± 13.47	130.23 ± 18.85	122.58 ± 40.72
莫沙必利组	13	7.46 ± 1.67	90.00 ± 15.85	121.38 ± 16.07	131.83 ± 28.59
小儿健胃 + 丁贴小组	13	8.32 ± 1.74	92.54 ± 14.78	128.38 ± 14.20	122.48 ± 37.90
+ 丁贴中组	13	8.39 ± 1.42	99.46 ± 11.77	126.31 ± 15.97	126.90 ± 46.38
+ 丁贴大组	13	8.42 ± 1.54	89.23 ± 11.36	125.31 ± 17.85	136.38 ± 29.83
莫沙必利 + 丁贴小组	12	8.44 ± 1.13	94.67 ± 9.67	125.58 ± 10.37	148.23 ± 45.98
+ 丁贴中组	13	6.97 ± 1.73	88.77 ± 15.76	120.46 ± 17.06	144.23 ± 47.41
+ 丁贴大组	12	8.29 ± 1.26	96.83 ± 13.16	136.35 ± 22.30	120.56 ± 36.52

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$

表 4 对功能性消化不良模型大鼠血浆 CCK-8 及 MTL 含量的影响($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Influence of different medicine on CCK-8 and MTL of FD rat plasma

组别	n	CCK-8/pmole·L ⁻¹	MTL/ng·L ⁻¹
正常对照组	12	52.75 ± 15.26	351.54 ± 93.63
模型组	12	55.40 ± 14.14	353.25 ± 94.33
模型赋形剂组	12	58.44 ± 16.51	358.12 ± 67.12
丁桂儿口服组	12	48.80 ± 14.32	487.78 ± 98.64 ^{###}
小儿健胃消食片组	12	53.39 ± 12.93	424.07 ± 85.83
莫沙必利组	12	56.03 ± 16.39	432.65 ± 121.61
小儿健胃 + 丁贴小组	12	46.03 ± 6.71 [#]	448.77 ± 102.01 ^{###}
+ 丁贴中组	12	45.46 ± 9.29 [#]	519.47 ± 136.04 ^{###}
+ 丁贴大组	12	47.69 ± 7.39 [#]	494.68 ± 86.45 ^{###}
莫沙必利 + 丁贴小组	12	48.33 ± 8.24	485.13 ± 86.68 ^{###}
+ 丁贴中组	12	48.99 ± 10.87	513.86 ± 103.26 ^{###}
+ 丁贴大组	12	52.29 ± 13.56	523.30 ± 114.04 ^{###}

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,^{###} $P < 0.01$ 。

2.4 对多巴胺负荷小鼠胃排空的影响 见表 5。与正常对照组比较,模型组小鼠胃残留率明显增加($P < 0.01$),提示胃排空延迟模型复制成功。与模型组比较,多潘立酮口服组可显著减少多巴胺负荷的小鼠胃残留率($P < 0.05$),其他各组均无明显作用。

2.5 对肾上腺素负荷小鼠小肠推进的影响 见表 6。与正常对照组比较,模型组小鼠小肠推进率明显抑制($P < 0.01$);与模型组比较,丁桂儿脐贴小剂量+莫沙必利组、莫沙必利组、丁桂儿口服组小鼠小肠推进率均显著增高($P < 0.01$, $P < 0.05$),提示上述药物干预后可促进抑制的小肠运动。

2.6 对新斯的明负荷小鼠小肠推进的影响 见表 7。

表 5 对多巴胺负荷小鼠胃排空的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Influence of different medicine on gastric emptying rate of dopamine load mouse

组别	<i>n</i>	残留率 /%
正常对照组	11	70.60 ± 5.16
模型组	13	76.39 ± 2.56**
多潘立酮 + 丁贴小组	13	76.26 ± 3.32
多潘立酮 + 丁贴中组	13	76.93 ± 2.95
多潘立酮 + 丁贴大组	13	76.00 ± 3.64
多潘立酮口服组	10	74.19 ± 1.92 [#]
丁桂儿口服组	11	74.64 ± 2.81

注：与正常对照组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，[#] $P < 0.05$ 。

表 6 对肾上腺素负荷小鼠小肠推进的作用($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Effect of different medicine on small intestine propulsion of adrenaline load mouse

组别	<i>n</i>	推进率 /%
正常对照组	11	63.42 ± 11.56
模型组	13	44.49 ± 10.57**
莫沙必利 + 丁贴小组	11	55.67 ± 12.80 [#]
莫沙必利 + 丁贴中组	12	52.13 ± 12.10
莫沙必利 + 丁贴大组	13	55.01 ± 15.43
莫沙必利口服组	13	56.97 ± 10.38 ^{##}
丁桂儿口服组	12	54.06 ± 11.25 [#]

注：与正常对照组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，[#] $P < 0.05$ ，^{##} $P < 0.01$ 。

表 7 对新斯的明负荷小鼠小肠推进的作用($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Effect of different medicine on small intestine propulsion of neostigmine load mouse

组别	<i>n</i>	推进率 /%
正常对照组	12	55.48 ± 11.10
模型组	12	66.23 ± 11.99**
阿托品 + 丁贴小组	11	57.24 ± 7.99 [#]
阿托品 + 丁贴中组	11	60.57 ± 13.10
阿托品 + 丁贴大组	10	55.48 ± 14.77
阿托品组	11	51.19 ± 9.51 ^{##}
丁桂儿口服组	11	79.52 ± 12.33 [#]

注：与正常对照组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，[#] $P < 0.05$ ，^{##} $P < 0.01$ 。

与正常对照组比较，模型组小肠推进率明显增强($P < 0.05$)；与模型组比较，丁桂儿脐贴小剂量+阿托品组、阿托品组小鼠小肠推进率均显著下降($P < 0.01$ ， $P < 0.05$)，提示上述药物干预可拮抗新斯的明负荷的小鼠小肠运动亢进；而丁桂儿口服组小鼠小肠推进率较模型组显著增强($P < 0.05$)，提示该药物干预可进一步加强了新斯的明负荷小鼠小肠运动。

3 讨论

胃酸过多被认为是 FD 的一个诱发因素。有人通

过向健康人胃和十二指肠灌注酸溶液，可诱发受试者出现各种消化不良症状^[6-7]。本实验参考文献方法^[5]，采用不规则饮食加稀盐酸喂养制备功能性消化不良模型，该模型无明显器质性改变，但胃节律紊乱，胃酸增多，与临床 FD 患者表现类似。本研究发现该模型大鼠食量在造模初期下降，后逐渐恢复，但模型大鼠体重下降明显，造模后大鼠胃液中游离酸和总酸浓度明显增高，出现了类似 FD 的症状。丁桂儿脐贴联合用药及单纯口服用药对 FD 大鼠模型胃酸、胃蛋白酶分泌未见明显作用，提示该药物的作用环节可能不是以调节胃液分泌为主。

目前研究表明，FD 与胃肠激素紊乱密切相关^[8]。胃肠、胆囊及奥狄氏(Oddis)括约肌运动受胃肠激素和自主神经及某些化学物质的调节，胃动素和胆囊收缩素是促胃肠、胆囊动力的重要激素。CCK 是由小肠的 I 细胞合成分泌的多肽激素，主要刺激胰酶分泌与合成，增强胰碳酸氢盐分泌和胃排空，刺激胆囊收缩与 Oddis 括约肌松弛，还可兴奋肝胆汁分泌，调节小肠、结肠运动，也可作为饱感因素调节摄食。MTL 呈周期性释放，具有强烈的刺激消化道的机械运动和电活动的作用。由于小儿胃肠功能发育尚不完善，其胃肠运动功能常常会发生紊乱。本研究结果发现丁桂儿脐贴小、中、大剂量联合健胃消食片组可显著降低血浆 CCK-8 含量；丁桂儿口服组和丁桂儿小、中、大剂量联合健胃消食片组以及丁桂儿小、中、大联合莫沙必利组均可显著升高模型组大鼠血浆 MTL 含量。提示丁桂儿联合用药可能调节功能性消化不良幼龄大鼠模型胃肠激素的分泌，进而改善胃肠功能及 FD 症状。

据有关报道^[9]，在长期的对功能性消化不良患儿的研究中发现，约有 1.53 % 的功能性消化不良患儿存在餐后胃排空延迟，可以是液体或(和)固体排空障碍。部分功能性消化不良患儿有小肠运动障碍，以近端小肠为主。由于胃排空及肠蠕动的异常所导致的胃肠功能紊乱性疾病临床上较为常见^[10]，目前治疗这些疾病的主要措施是调节胃肠动力^[11]，多潘立酮、莫沙必利是临床调节胃动力的常用药物。本实验中采用多巴胺、肾上腺素、新斯的明等药物模拟小鼠胃排空障碍、小肠运动异常模型，结果发现，丁桂儿各组对多巴胺负荷的胃排空障碍模型无明显影响，而对小肠运动异常模型(抑制或亢进)有明显的拮抗作用。提示该药物的作用靶点以肠运动为主，对肠道异常运动(抑制或亢进)均有一定的调节作用，体现了中药复方

整体调节的作用特色。

参考文献:

- [1] Miwa H, Watari J, Fukui H, et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(Suppl 3): 53-60.
- [2] Ming LH, Rayner C, Seng KC, et al. Effect of ginger on gastric motility and symptoms of functional dyspepsia [J]. World Journal of Gastroenterology, 2011, 17(1): 105-110.
- [3] 于大海, 李奎栋. 丁桂儿脐贴与匹维溴铵联用治疗青少年腹泻型肠易激综合征 52 例疗效观察[J]. 光明中医, 2006, 21(4): 65-66.
- [4] 钱宝美, 周泉良, 王艳玲, 等. 丁桂儿脐贴外敷神阙穴防治红霉素胃肠道反应的临床观察[J]. 中国当代医药, 2011, 18(15): 95-96.
- [5] 张勇, 王振华. 大鼠胃电节律失常模型的建立[J]. 中国实验动物学杂志, 1996, 6(1): 15-17.
- [6] Miwa H, Nakajima K, Yamaguchi K, et al. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid infusion into the stomach of healthy Japanese

- subjects[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 26(2): 257-264.
- [7] Lee KJ, Vos R, Janssens J, et al. Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, 286(2): G278-G284.
- [8] 李易, 韩盛玺. 胃力康颗粒治疗功能性消化不良疗效观察[J]. 中国医药, 2009, 4(2): 111-112.
- [9] 李紫红, 徐宏飞. 多潘立酮治疗功能性消化不良的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2010, 34(12): 472-473.
- [10] Gilja OH, Lunding J, Hausken T, et al. Gastric accommodation assessed by ultrasonography [J]. World Journal of Gastroenterology, 2006, 12(18): 2825-2829.
- [11] Rosch W, Vinson B, Sassini I. A randomised clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia[J]. Z Gastroenterol, 2002, 40(6): 401-408.

(编辑: 邓响潮)

沉香挥发油对 H₂O₂ 致 PC12 细胞氧化损伤的保护作用

熊礼燕¹, 李丽月¹, 林 励¹, 陈地灵², 吴俊生¹, 郑 敏¹, 廖丰蕴¹ (1. 广州中医药大学, 广东 广州 510006; 2. 华南师范大学, 广东 广州 510631)

摘要: **目的** 研究沉香挥发油对 H₂O₂ 所致鼠肾上腺嗜铬细胞瘤单克隆细胞系 (PC12 细胞) 氧化损伤的保护作用。**方法** 体外培养 PC12 细胞, 采用 H₂O₂ 制备细胞损伤模型, 运用乳酸脱氢酶(LDH)和四唑盐(MTT)法检测细胞活力; 应用荧光分光光度法测定细胞膜电位(MMP)和细胞内活性氧含量; 应用试剂盒-酶标仪法测定细胞内丙二醛(MDA)含量、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽还原酶(GSH-Px)的活力。**结果** 不同浓度 H₂O₂ 对 PC12 细胞生长均有明显的抑制作用, 当浓度达到 200 μmol·L⁻¹ 后, 对细胞的抑制作用明显减缓; 与正常对照组比较, 模型组的细胞存活率较低, ROS、MDA 含量较高 ($P < 0.01$), 但 SOD 和 GSH-Px 含量明显降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 沉香挥发油各剂量组的 ROS、MDA 含量明显降低 ($P < 0.01$), 而细胞存活率、SOD 和 GSH-Px 酶活力则显著增强 ($P < 0.01$)。**结论** 沉香挥发油在一定剂量范围内, 对 H₂O₂ 致 PC12 细胞氧化损伤具有保护作用。

关键词: 沉香; 挥发油; PC12 细胞; 氧化损伤

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)01-0028-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.01.008

Protective Effects of Lignum Aquilariae Resinatum Essential Oil on H₂O₂-induced Oxidative Damage of PC12 Cells

XIONG Liyan¹, LI Liyue¹, LIN Li¹, CHEN Diling², WU Junsheng¹, ZHENG Min¹, LIAO Fengyun¹ (1. Guangzhou university of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 2. South China Normal University,

收稿日期: 2013-10-04

作者简介: 熊礼燕, 男, 博士研究生, 研究方向: 中药资源开发利用与新药研究。Email: xlyiverson@126.com。通讯作者: 林励, 研究员, 研究方向: 中药资源开发利用与新药研究。Email: LL76611@126.com。

基金项目: 国家发改委高新技术产业化项目(国发办 2011-51); 惠州市科技计划项目(2010B020010005)。