

小柴胡汤对肝郁脾虚型FD大鼠Ghrelin和胃排空的影响

钟欢, 郁保生, 邹旭峰, 戴维, 刘未艾, 葛君芸, 刘密, 常小荣

■背景资料

在传统中医学理论体系中功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)属“胃痞”、“胃脘痛”的范畴。中医认为肝主疏泄, 条畅气机, 若情志不畅则肝失调达, 久则横逆犯脾, 肝木脾土失调则表现为胃脘部症状, 其发病机制与现代医学所述之脑肠轴有一定的相似之处, 而临床应用小柴胡汤治疗FD疗效独特。但由于作用机制研究较少使得临床推广应用受到极大限制, 因此, 探讨小柴胡汤治疗FD作用机制, 为临床推广应用提供有力的依据显得十分重要。

钟欢, 刘未艾, 葛君芸, 刘密, 常小荣, 湖南中医药大学针灸推拿学院 湖南省长沙市 410007
 郁保生, 邹旭峰, 戴维, 湖南中医药大学中医学学院 湖南省长沙市 410007

钟欢, 在读博士, 主要从事针灸治病机制的研究。

长沙市科技计划项目, No. K1308046-31

作者贡献分布: 钟欢与郁保生对此文所作贡献均等; 此课题由郁保生与常小荣设计; 研究过程由钟欢、邹旭峰、戴维、刘未艾及葛君芸共同完成; 数据分析由钟欢、刘未艾及刘密完成; 论文写作由钟欢与郁保生完成。

通讯作者: 郁保生, 教授, 410007, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号含浦科教园, 湖南中医药大学中医学学院。

ybs1955@126.com

电话: 0731-88458217

收稿日期: 2015-07-27 修回日期: 2015-08-31

接受日期: 2015-09-08 在线出版日期: 2015-10-08

Effect of Xiaochaihu decoction on expression of Ghrelin and gastrointestinal motility in functional dyspepsia rats with syndrome of liver stagnation and spleen deficiency

Huan Zhong, Bao-Sheng Yu, Xu-Feng Zou, Wei Dai, Wei-Ai Liu, Jun-Yun Ge, Mi Liu, Xiao-Rong Chang

Huan Zhong, Wei-Ai Liu, Jun-Yun Ge, Mi Liu, Xiao-Rong Chang, College of Acu-moxibustion and Massage, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China

Bao-Sheng Yu, Xu-Feng Zou, Wei Dai, College of Traditional Chinese Medicine, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China

Supported by: Science and Technology Planning Project of Changsha, No. K1308046-31

Correspondence to: Bao-Sheng Yu, Professor, College of Traditional Chinese Medicine, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, 300 Xueshi Road, Science Park of Hanpu, Hu'nan Province, China. ybs1955@126.com

Received: 2015-07-27 Revised: 2015-08-31

Accepted: 2015-09-08 Published online: 2015-10-08

Abstract

AIM: To observe the influence of Xiaochaihu decoction on the expression of Ghrelin and gastrointestinal motility in functional dyspepsia (FD) rats with syndrome of liver stagnation and spleen deficiency and explore the possible mechanism for Xiaochaihu decoction to treat FD.

METHODS: Sixty SD rats were randomly divided into five groups: a blank group, a model group, a Xiaochaihu decoction group, a Xiaoyaosan group and a domperidone group, with 12 rats in each group. After 14 d of treatment, gastric emptying was measured, and the expression of Ghrelin in the hypothalamus, spinal cord, gastric antrum, and colon was detected by Western blot.

RESULTS: The gastric emptying rates in the Xiaochaihu decoction group, Xiaoyaosan group and domperidone group were significantly higher than that of the model group ($P < 0.01$), while the expression of Ghrelin was significantly higher than that of the model group ($P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$); there were also significant differences between the Xiaoyaosan group and Xiaochaihu group.

CONCLUSION: Xiaochaihu decoction, similar to domperidone, could promote the gastric emptying by increasing the expression of Ghrelin in the tissue; this might be one of the mechanisms of action of Xiaochaihu decoction in FD.

■同行评议者

牛英才, 研究员, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Xiaochaihu decoction; Functional Dyspepsia; Ghrelin; Gastric emptying; Liver stagnation and spleen deficiency model

Zhong H, Yu BS, Zou XF, Dai W, Liu WA, Ge JY, Liu M, Chang XR. Effect of Xiaochaihu decoction on expression of Ghrelin and gastrointestinal motility in functional dyspepsia rats with syndrome of liver stagnation and spleen deficiency. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(28): 4542-4547 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4542.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i28.4542>

摘要

目的: 观察小柴胡汤对肝郁脾虚型功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)模型大鼠脑、脊髓、胃肠组织中胃促生长素(Ghrelin)及胃排空的影响, 探讨小柴胡汤治疗FD的可能机制。

方法: 60只清洁级SD大鼠随机分为空白组、模型组、小柴胡汤组、逍遥散组和多潘立酮组5组, 每组12只, 分组治疗14 d后行胃排空实验并计算胃残留率, Western blot法检测下丘脑、脊髓、胃窦、结肠组织Ghrelin蛋白的表达。

结果: 小柴胡汤组、多潘立酮组胃残留率明显低于模型组($P<0.01$); 小柴胡汤组、逍遥散组、多潘立酮组下丘脑、脊髓、胃Ghrelin蛋白表达显著高于模型组; 3组间比较小柴胡汤组效果明显优于逍遥散组($P<0.01$), 但与多潘立酮组相比无显著差异。

结论: 小柴胡汤组能和多潘立酮组一样通过增加组织中Ghrelin蛋白的表达, 从而达到促进胃排空的作用, 这可能是小柴胡汤治疗肝郁脾虚型消化不良的可能机制之一。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 小柴胡汤; 功能性消化不良; 胃促生长素; 胃排空; 肝郁脾虚

核心提示: 本文通过分析发现小柴胡汤组能和多潘立酮组一样通过增加组织中胃促生长素(Ghrelin)蛋白的表达, 从而达到促进胃排空的作用。另外, 小柴胡汤可能存在着有别于中枢-外周的促胃排空的模式, 但具体机制尚需更深入的研究。

钟欢, 郁保生, 邹旭峰, 戴维, 刘未艾, 葛君芸, 刘密, 常小荣. 小柴胡汤对肝郁脾虚型FD大鼠Ghrelin和胃排空的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(28): 4542-4547 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4542.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i28.4542>

0 引言

罗马III标准将功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)定义为存在一种或多种起源于胃或十二指肠区域的消化不良症状, 包括餐后饱胀感、上腹部疼痛、上腹部烧灼感等, 并且缺乏能解释这些症状的任何器质性、系统性或代谢性疾病的证据, FD表现复杂, 常为上述多种症状的重叠交叉, 且病情反复发作、缠绵难愈^[1,2]。现代研究^[3]发现, 精神心理因素是FD最重要的病因, 许多FD患者伴有不同程度的焦虑、抑郁等情绪障碍的表现。精神心理因素可引起患者特定区域的中枢神经系统功能紊乱, 进而影响肠神经系统引发胃肠道症状。在传统中医学理论体系中FD属“胃痞”、“胃脘痛”的范畴, 而临床辨证论治多以肝郁脾虚为主, 中医认为肝主疏泄, 条畅气机, 若情志不畅则肝失调达, 久则横逆犯脾, 肝木脾土失调则表现为胃肠道的症状, 与现代医学所述之脑肠轴有一定的相似之处^[4]。中医临床中对于肝郁脾虚型FD, 运用经方小柴胡汤有着独特的疗效, 然而运用基础实验来验证小柴胡汤治疗FD作用机制却少有报道, 极大限制了临床经方的应用, 因此运用基础实验对小柴胡汤治疗FD做一客观评价显得十分重要。本课题组在前期研究^[5,6]的基础上, 运用小柴胡汤干预肝郁脾虚型FD模型大鼠, 并和多潘立酮、逍遥散相对照, 旨在观察小柴胡汤对肝郁脾虚型FD大鼠各组织中胃促生长素(Ghrelin)蛋白表达及胃排空的影响。从而探讨小柴胡汤临床治疗FD的可能作用机制, 为临床扩大小柴胡汤的应用提供必要的参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 60只清洁级SD健康大鼠, 鼠龄3-4 mo, 雌雄均等, 体质量170-220 g, 由湖南中医药大学动物实验中心提供, 动物合格证号: SCXK(湘)2014-0004。饲养温度20℃-25℃, 相对湿度50%-70%。

TS-92摇床购自其林贝尔; TGL-18R台式冷冻离心机购自深圳黑马; DYCZ-24EN电泳

■研究前沿

脑-肠轴功能异常是功能性胃肠病发病中的重要机制, 其研究集中在脑肠轴的相关物质表达, 并有一定的突破, 但是研究不够深入。以后研究可从分子生物学角度出发, 以揭示其病理生理机制。

■相关报道

蔡淦从中枢角度研究了肝郁证、脾虚证、肝郁脾虚证下丘脑、蓝斑CRF含量的变化, 并提示肝郁在现代医学主要表现在中枢神经系统有关情志中枢的功能改变, 脾虚则是胃肠功能的改变, 实质上就是脑肠轴之间的联系。苏茜研究了FD患者血浆中Ghrelin与胃肠动力之间的关系, 发现在以胃肠动力不足为主要症状的FD的患者中, Ghrelin起着重要的作用。而临床应用上, 陈亚平运用小柴胡汤治疗FD也显示出较好疗效。

■ 创新盘点

本文提出小柴胡汤治疗FD的作用机制可能是影响了脑肠轴中Ghrelin的变化,从而促进胃肠运动,另外可能的机制是小柴胡汤有直接促胃肠动力的外周机制,但还需进一步验证。

槽, DY CZ-40A转膜仪(北京六一); 164-5050电泳仪(Bio-rad); 兔Ghrelin抗体(Santa Cruz, 批号: SC-50297); 多潘立酮片(规格: 10 mg×30, 西安杨森制药有限公司, 生产批号: 120117119); 中药饮片(由湖南中医药大学第一附属医院饮片药房提供); 通过文献报道[7]方法制备小柴胡汤与逍遥散水煎剂。

1.2 方法

1.2.1 建模: 通过随机数字表将60只清洁级健康SD大鼠随机分为5组, 分别为空白组、模型组、小柴胡汤组、逍遥散组和多潘立酮组, 每组12只, 每组大鼠标记不同部位后分别放入5个鼠笼中。采用复合病因造模法(包括应激、疲劳、饮食失节)^[7], 另外为了加强肝郁脾虚模型的成功率, 特在复合病因造模法基础上加上夹尾30 min、摇晃5 min, 随机分组前将动物进行游泳时间测定, 筛选出游泳时间在10-20 min之间的大鼠60只。除空白组大鼠外, 其余各组大鼠每天8:00-11:00束缚于束缚盒内, 束缚过程中夹尾30 min、摇晃5 min, 以不损伤老鼠尾部皮肤为度, 造成应激状态; 束缚结束后采用温水游泳10 min, 水温保持在21℃-23℃, 造成疲劳状态。饮食失节采用隔日喂食(隔日禁食, 隔日足量给食)方法, 连续3 wk。空白组正常饲养, 不做任何处理; 模型组造模后按1 mL/100 g灌服生理盐水; 小柴胡汤组造模后, 按1 mL/100 g灌服生药浓度为2 g/mL的小柴胡汤水煎剂; 逍遥散组造模后, 按1 mL/100 g灌服生药浓度为2 g/mL的逍遥散水煎剂; 多潘立酮组造模后, 按1 mL/100 g灌服浓度为0.27 mg/mL的多潘立酮水溶液。实验进行14 d。

1.2.2 标本的采集与处理: 干预结束后, 所有大鼠禁食不禁水24 h, 用20%乌拉坦注射液腹腔麻醉(4 mL/kg), 麻醉后先暴露腹腔, 先进行胃排空测定和胃窦、结肠组织的采集, 随后开头、暴露脊柱, 分别取大鼠的下丘脑、脊髓组织, 用电子天平各称取100 mg, -80℃冰箱保存, Western blot检测各组织中Ghrelin蛋白的表达。

1.2.3 Western blot分析法: 分别检测大鼠下丘脑、脊髓、胃窦和结肠组织中Ghrelin蛋白的表达, 具体过程如下: 将待检测的组织洗净放入玻璃匀浆器内, 加入500 μL的预冷RIPA裂解液, 在冰上充分匀浆, 匀浆结束后转移至1.5 mL的离心管。置于4℃低温离心机内(12000 r/min离心5 min), 离心后上清液即为组织蛋白, 吸取

蛋白加入5×loading buffer沸水浴5 min, 接着进行SDS-PAGE稳压电泳(浓缩胶电压60 V, 分离胶120 V), 待溴酚蓝电泳至胶底部时终止电泳。再利用300 mA稳流湿转1 h使胶上的蛋白转移到PVDF膜上。用PBS溶液配制5%的脱脂奶粉为封闭液, 将膜浸入其中, 室温静置1 h, 用封闭液将一抗按比例稀释, 孵育一抗和膜, 4℃过夜, 孵育后, TBST洗3次, 15 min/次, 用封闭液按1:3000比例稀释二抗(二抗用HRP标记), 室温孵育50 min, 孵育后, TBST洗3次, 15 min/次。最后用ECL化学发光液与膜孵育3 min, 孵育结束后置于暗盒内与X胶片曝光数秒至数分钟, 胶片显影后冲洗保存。采用Image-Pro Plus 6.0图像分析软件, 记录每条蛋白电泳带的灰度值, 行相对定量分析。

1.2.4 胃排空的测定: 干预结束后, 将配制好的营养性半固体米糊按1 mL/100 g灌胃(营养性半固体米糊配制: 取250 mL蒸馏水, 加入10 g羧甲基纤维素钠, 随后加入8 g糖, 8 g淀粉, 16 g奶粉, 2 g活性炭末, 充分搅拌), 并记录每只大鼠半固体米糊的灌胃量。24 h内禁食不禁水, 取材时用20%乌拉坦注射液腹腔麻醉(10 mL/kg)。麻醉后立即打开腹腔, 将肠胃分离并结扎胃贲门和幽门部, 取胃, 滤纸吸干称质量(M1), 记录数值, 然后沿胃大弯剪开胃体, 用生理盐水冲洗胃部, 滤纸吸干, 称净质量(M2)。胃残留率计算为: 胃残留率(%) = [(M1-M2)/营养性半固体米糊的质量]×100%。

统计学处理 免疫印迹结果采用Quantity One图像分析软件分析, 所得数据用SPSS17.0软件进行分析。所有数据都进行正态分布性检验和方差齐性检验。当满足正态分布时, 采用ANOVA分析, 组间比较若方差齐时采用LSD检验, 方差不齐时用t检验; 数据不符合正态性分布时用秩和检验, 以P<0.05为有显著性差异。

2 结果

2.1 Ghrelin蛋白表达 各组大鼠下丘脑、脊髓、胃窦和结肠组织中Ghrelin蛋白表达如图1和表1所示。模型组大鼠各组织中Ghrelin蛋白表达明显低于空白组(P<0.01); 小柴胡汤组除了脊髓Ghrelin明显下降(P<0.05)外, 余者虽小于空白组, 但无明显差异; 逍遥散组与空白组比较Ghrelin蛋白表达明显下降(P<0.01); 多潘立酮组与空白组比较除脊髓Ghrelin蛋白表达无明显

表 1 各组大鼠不同组织中Ghrelin蛋白表达 (mean \pm SD, $n = 12$)

分组	下丘脑	脊髓	胃	结肠
空白组	0.89 \pm 0.04	0.66 \pm 0.03	1.03 \pm 0.05	0.57 \pm 0.03
模型组	0.49 \pm 0.03 ^b	0.44 \pm 0.06 ^b	0.63 \pm 0.01 ^b	0.41 \pm 0.02 ^b
小柴胡汤组	0.88 \pm 0.02 ^{a deg}	0.50 \pm 0.06 ^{de}	1.06 \pm 0.07 ^{a deg}	0.55 \pm 0.02 ^{ade}
逍遥散组	0.74 \pm 0.03 ^{bd}	0.47 \pm 0.02 ^{bd}	0.52 \pm 0.02 ^{bd}	0.42 \pm 0.06 ^b
多潘立酮组	0.79 \pm 0.07 ^{bd}	0.60 \pm 0.04 ^{ad}	0.92 \pm 0.04 ^{bd}	0.69 \pm 0.08 ^{ad}

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 空白组; ^c $P < 0.01$ vs 模型组; ^d $P < 0.05$ vs 逍遥散组; ^e $P < 0.05$ vs 多潘立酮组.

显差异外, 余者均表现为显著性差异($P < 0.01$). 小柴胡汤组、逍遥散组与多潘立酮组大鼠与模型组大鼠相比各组织中Ghrelin蛋白表达明显上升($P < 0.01$), 但逍遥散组结肠Ghrelin蛋白表达与之无明显差异($P > 0.05$). 小柴胡汤组与多潘立酮组组间比较无显著性差异.

2.2 各组大鼠胃排空功能 模型组大鼠胃内残留率与空白组相比明显升高($47.83\% \pm 11.75\%$ vs $36.25\% \pm 10.53\%$, $P < 0.01$); 而小柴胡汤组、多潘立酮组和逍遥散组大鼠胃内残留率($25.87\% \pm 11.14\%$ 、 $28.29\% \pm 14.73\%$ 、 $42.22\% \pm 18.81\%$)与模型组($47.83\% \pm 11.75\%$)相比明显下降($P < 0.05$). 但小柴胡汤组与多潘立酮组组间比较差异无显著性($P > 0.05$).

3 讨论

FD是功能性胃肠病中的一种^[8], FD的发病和种族、年龄、性别、地域有很大关系. 精神心理因素是FD致病因素中最重要的一方面, 但FD的诊断需要排除任何器质性疾病的因素如: 溃疡、肿瘤、感染等, 而在排除器质性疾病时胃镜检查幽门螺旋杆菌检测非常重要, 另外血液常规检测和体格检查也是排除器质性疾病的重要方法. FD尚无特异性的治疗方法, 多以对症治疗为主, 最近的指南^[2]指出FD的一线治疗以质子泵抑制剂和H2受体拮抗剂为主, 另外配合促动力药与运动、生活方式改变等方法, 旨在促进胃肠运动和减少胃酸的分泌. 而二线治疗则将植物性药物(中草药)作为FD的首要选择, 还将许多替代疗法纳入到功消的治疗当中. 由此可见中医治疗FD将发挥重要作用, 罗马III标准在论述功能性胃肠病时将胃肠动力障碍和感知、中枢神经、脑肠轴及肠神经网络系统联系起来, 明确了情志因素在功能性胃肠病发病中的作用, 并提出脑肠轴可能为两者

应用要点

该文通过对小柴胡汤治疗FD的机制探讨, 可以为临床扩大应用小柴胡汤治疗FD提供理论依据.

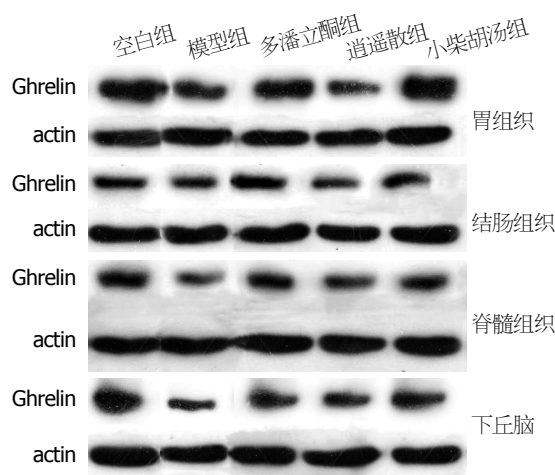


图 1 Western blot示小柴胡汤对FD大鼠各组织中Ghrelin含量的影响. FD: 功能性消化不良.

相关的原因^[1,9].

脑肠轴是指大脑中枢神经系统和胃肠道神经系统之间的神经通路联系, 脑与肠之间多种生理功能通过脑肠轴的双向神经通道而体现出来^[10,11]. 大脑神经系统接受来自外界的各种信息(包括情感、认知、躯体伤害等), 在脑内处理后通过脑肠肽反馈给靶器官. 脑肠肽使得脑与肠能够有着同步的效应, 相互影响. FD则是大脑内主管认知和情感的中枢对外界刺激的一种应激性反应, 短暂的情绪刺激使得机体处于生理应激状态, 而长期刺激则与神经内分泌系统、免疫系统和肠神经系统相作用, 从而引起胃肠道症状. 中医自古就将情志因素作为一个重要的致病因素^[12], FD则是情志致病的典型, 肝郁是中医最常见的情志病证, 肝主疏泄, 肝气郁结则致肝气横逆犯脾, 肝木乘脾土, 终而导致肝郁脾虚, 肝郁脾虚就其实质而言与FD在发病上十分相近, 都为不良情绪刺激影响了肝的疏泄条畅, 从而影响了脾升胃降的生理平衡, 肝郁在现代医学主要表现在中枢神经系

■名词解释

脑肠轴: 脑肠轴是指大脑中枢神经系统和胃肠道神经系统之间的神经通路联系, 脑与肠之间多种生理功能通过脑肠轴的双向神经通道而体现出来, 大脑神经系统接受来自外界的各种信息(包括情感、认知、躯体伤害等), 在脑内处理后通过脑肠肽反馈给靶器官, 脑肠肽使得脑与肠能够有着同步的效应, 相互影响。

统中有关情志中枢的功能改变, 脾虚则是胃肠功能的改变, 实质上就是脑肠轴之间的联系^[13], 其发病过程与现代医学FD发病相似。中医针对情志因素所致疾病也有很多有效方剂治疗, 最近的研究^[14]也从现代生物医学角度揭示了中医治疗功能性胃肠病的相关机制。FD患者的心理异常状态导致中枢神经系统丘脑、海马等区域的功能异常, 导致脑肠肽水平异常或功能异常, 从而影响胃肠的功能状态^[15,16]。

脑肠肽中Ghrelin是近年发现的一种既存在于脑, 同时也存在于胃肠道中的一种激素, 由下丘脑和胃肠道共同合成并释放^[17], Ghrelin能诱导生长激素的释放, 从而引起相应的生物学效应, 由于Ghrelin共同存在于脑和胃肠道, 因此机体通过Ghrelin将胃肠道与中枢联系起来, Ghrelin作为信号传递载体, Ghrelin在脑肠内的变化便实现了中枢对胃肠道的调控过程。研究^[18]表明, Ghrelin具有促进胃肠运动、保护胃肠黏膜、改善胃肠功能障碍等作用。苏茵等^[19]证实Ghrelin水平升高能增强餐中不适综合征患者的胃肠动力, 且Ghrelin水平与胃排空功能呈正相关, 说明Ghrelin有促胃肠运动的作用; 陈苏宁等^[20]检测了FD患者的胃肠道组织Ghrelin分泌水平, 发现FD患者胃肠道分泌细胞可能存在着Ghrelin分泌异常, 这也表明FD患者胃肠动力不足可能是Ghrelin分泌异常引起, 也说明Ghrelin的促胃肠运动的作用; Ariga等^[21]认为Ghrelin促胃肠运动的方式可能是通过加强胃窦幽门部运动的协调性, 从而加快胃排空; Kazemi等^[17]则比较了FD患者与健康人血清中Ghrelin的含量, 发现随着进食的时间推移, Ghrelin的含量发生着动态变化, 然而Ghrelin与疾病状态之间成正负相关则取决于不同的测定方法以及是否排除了基础Ghrelin含量。因此在以胃肠动力不足为主要症状的FD的患者中, 其可能发挥着重要的角色^[19]。另外, 本研究通过多病因造模法对大鼠进行造模, 成功复制了FD肝郁脾虚模型, 研究中模型组中Ghrelin含量显著低于正常组, 因而也证明了Ghrelin在FD中扮演着重要角色, 可能Ghrelin含量水平是FD患者胃肠动力障碍的关键原因。

《伤寒论》: “伤寒五六日, 中风, 往来寒热, 胸胁苦满, 默默不欲饮食, 心烦喜呕……小柴胡汤主之。”从原文看, 小柴胡汤主证默默不欲饮食, 心烦喜呕等症与FD有相似之处。少

阳为枢, 枢机不利则脾胃转枢失常, 因而小柴胡汤舒解少阳则脾升胃降矣。本研究以小柴胡汤、逍遥散、多潘立酮为干预方法, 分别与模型组对比, 测定其下丘脑、脊髓、胃、肠的Ghrelin含量, 发现小柴胡汤能明显改善造模后Ghrelin表达低下的状态, 且下丘脑改善情况要优于其余部位。这与国内多数报道相符^[22], 且能表明在小柴胡汤等在干预时先通过提高中枢部位的Ghrelin再发挥周围调节作用, 但具体机制还有待深入探讨。本实验结果还显示小柴胡汤组胃Ghrelin蛋白表达量高于正常组, 虽然没有统计学差异, 但是否表明小柴胡汤对胃动力的调节存在其他的有别于中枢-外周的调控方式, 小柴胡汤胃排空要强于正常组也证明了这一点。本研究证实中医方剂小柴胡汤、逍遥散和西药多潘立酮促进胃排空, 使胃肠吸收、运动功能障碍的方式一方面是通过增加中枢、外周组织中Ghrelin蛋白的表达来实现; 另一方面又通过有别于中枢-外周的机制来实现, 但具体机制还需进一步研究。

4 参考文献

- Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, Collins SM, Ke M, Taché Y, Wood JD. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology* 2006; 130: 1391-1411 [PMID: 16678554]
- Miwa H, Kusano M, Arisawa T, Oshima T, Kato M, Joh T, Suzuki H, Tominaga K, Nakada K, Nagahara A, Futagami S, Manabe N, Inui A, Haruma K, Higuchi K, Yakabi K, Hongo M, Uemura N, Kinoshita Y, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2015; 50: 125-139 [PMID: 25586651 DOI: 10.1007/s00535-014-1016-1]
- 章海凤, 刘未艾, 常小荣, 刘密, 张国山, 石佳. 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠结肠5-HT含量及中枢c-fos的影响. *中华中医药杂志* 2014; 29: 2915-2919
- 程秋实, 汪龙德, 刘俊宏, 毛兰芳. 中医药治疗功能性消化不良的研究进展. *中华中医药学刊* 2015; 33: 70-72
- 郁保生, 张国山, 石晓理, 晏桂华. 小柴胡汤对功能性消化不良大鼠血管活性肠肽、胃排空及小肠推进率的影响. *中国实验方剂学杂志* 2013; 19: 251-254
- 刘未艾, 郁保生, 常小荣, 刘密, 章海凤, 岳增辉. 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠胃肠激素及胃肠动力的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1002-1007
- 谢鸣, 杨卫红, 刘月. 小柴胡汤对高脂血症性模型大鼠的作用观察. *浙江中医药大学学报* 2010; 34: 54-55 57
- Grigor'ev KI. [The functional disorders of the gastrointestinal tract in newborns (the lecture)]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2014; (1): 74-79 [PMID: 25518461]
- 刘未艾, 常小荣, 刘密, 张国山, 石佳, 章海凤. 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠胃促生长素与胃肠动力的影响. *中华中医药杂志* 2013; 28: 1560-1564

- 10 张洪领, 杨春敏. 功能性消化不良的脑肠轴机制研究进展. 实用医学杂志 2010; 26: 3265-3266
- 11 汪江波, 李峰. 脑肠轴与功能性消化不良的关系. 现代诊断与治疗 2013; 24: 3382-3384
- 12 陈亚平, 章浩军, 罗颖. 小柴胡汤加减治疗功能性消化不良临床观察. 中医药通报 2006; 5: 52-53
- 13 蔡淦, 张玉喜, 刘群, 雷云霞, 丛军, 张正利. 肝郁证、脾虚证、肝郁脾虚证下丘脑、蓝斑CRF含量变化研究. 上海中医药杂志 2006; 40: 1-3
- 14 陈嘉屿, 聂丹丽, 张方信, 吴红梅. 肝郁脾虚大鼠模型胃肠动力障碍的机制. 世界华人消化杂志 2001; 9: 106-107
- 15 Dicken BJ, Graham K, Hamilton SM, Andrews S, Lai R, Listgarten J, Jhangri GS, Saunders LD, Damaraju S, Cass C. Lymphovascular invasion is associated with poor survival in gastric cancer: an application of gene-expression and tissue array techniques. *Ann Surg* 2006; 243: 64-73 [PMID: 16371738]
- 16 Yamashita K, Park HL, Kim MS, Osada M, Tokumaru Y, Inoue H, Mori M, Sidransky D. PGP9.5 methylation in diffuse-type gastric cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 3921-3927 [PMID: 16585221]
- 17 Kazemi M, Eshraghian A, Hamidpour L, Taghavi S. Changes in serum ghrelin level in relation to meal-time in patients with functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J* 2015; 3: 11-16 [PMID: 25653854 DOI: 10.1177/2050640614563373]
- 18 蔡顺天, 王巍峰, 杨云生. ghrelin与功能性消化不良. 胃肠病学和肝病杂志 2011; 20: 579-582
- 19 苏茵, 朱一丹, 王新北, 刘广遐, 赵君宁, 梁国栋. 功能性消化不良患者血浆ghrelin变化及其与胃排空的关系. 胃肠病学 2011; 16: 286-289
- 20 陈苏宁, 礼海, 史业东. 胃痛消痞方对功能性消化不良大鼠血清及胃组织中Ghrelin、Leptin的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2800-2803
- 21 Ariga H, Nakade Y, Tsukamoto K, Imai K, Chen C, Mantyh C, Pappas TN, Takahashi T. Ghrelin accelerates gastric emptying via early manifestation of antro-pyloric coordination in conscious rats. *Regul Pept* 2008; 146: 112-116 [PMID: 17913258 DOI: 10.1016/j.regpep.2007.08.022]
- 22 付荣国, 袁浩铮, 王莉, 葛衡, 张军, 宁启兰, 张富军. 慢性肾功能不全大鼠下丘脑、胃肠道ghrelin及其受体表达变化. 南方医科大学学报 2011; 31: 96-99

同行评价

本文从中枢和外周两方面探讨了小柴胡汤治疗FD的作用机制, 为小柴胡汤临床应用提供了理论依据, 有一定的科学意义。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

