

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2015.01.06

四磨汤对肝脾气滞证功能性消化不良患者血清、胃底、胃窦及十二指肠中 NO、AchE、CCK、SP 的影响

周赛男¹, 蔡光先², 万 胜³

(¹湖南中医药大学第一附属医院 脾胃病科,湖南 长沙 410007;

²湖南中医药大学省部共建教育部重点中医内科实验室,湖南 长沙 410007;

³宁乡县卫生局,湖南 长沙 410600)

摘要:[目的]观察四磨汤口服液对肝脾气滞证功能性消化不良(FD)患者血清、胃底、胃窦及十二指肠中 NO、AchE、CCK、SP 的影响。[方法]将符合纳入标准的 FD 患者 60 例,随机分为四磨汤+模拟多潘立酮治疗组 30 例和多潘立酮+模拟四磨汤对照组 30 例,治疗 14 d,观察治疗前后患者血清、胃底、胃窦及十二指肠中 NO、AchE、CCK、SP 变化情况。[结果]经过 14 d 治疗后,四磨汤和多潘立酮均能降低 FD 患者血清、胃底、胃窦及十二指肠中 NO、CCK 的含量,提高 FD 患者血清、胃底、胃窦及十二指肠中 AchE、SP 的含量,从而调节 FD 患者胃肠运动,且四磨汤对 FD 患者胃肠激素的调节作用优于多潘立酮,2 组相比差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。[结论]四磨汤对 FD 患者血清、胃底、胃窦及十二指肠中 NO、AchE、CCK、SP 物质含量的调节,可能是其治疗肝脾气滞证 FD 的作用机制之一。

关键词:功能性消化不良;肝脾气滞证;四磨汤口服液;胃肠激素

中图分类号:R256.3 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-038X(2015)01-0017-04

Effect of Simo Decoction on functional dyspepsia with qi stagnancy of both liver and spleen and on Nitric Oxide, Acetylcholinesterase, Cholecystokinin and Substance P in serum, the bottom of stomach, the gastric antrum and the duodenum

ZHOU Sai-nan¹, CAI Guang-xian², WAN Sheng³

(¹Department of Spleen and Stomach Diseases, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China; ²Key Laboratory for Chinese Internal Medicine, Ministry of Education, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China; ³Health Bureau of Ningxiang County, Changsha 410600, China)

Corresponding author: CAI Guang-xian, E-mail: lby1203@sina.com

Abstract:[Objective]To evaluate the effect of Simo Decoction on functional dyspepsia with qi stagnancy of both liver and spleen and on Nitric Oxide, Acetylcholinesterase, Cholecystokinin and Substance P in serum, the bottom of stomach, the gastric antrum and the duodenum. [Methods]Sixty patients with functional dyspepsia were divided into treatment group and control group randomly according to the inclusive criteria, respectively given Simo Decoction and Domperidone tablets for 14 days. Then the levels of Nitric Oxide, Acetylcholinesterase, Cholecystokinin and Substance P in serum, the bottom of stomach, the gastric antrum and the duodenum were observed before and after the treatment. [Results]After 14 days' treatment, both Simo Decoction and Domperidone reduced the contents of Nitric Oxide and Cholecystokinin in FD patients' serum, the bottom of stomach, the gastric antrum and the duodenum, while the contents of Acetylcholinesterase and Substance P increased in these visceral organs, resulting in the gastrointestinal motility improvement. In addition, the regulation of Simo Decoction to gastrointestinal hormones was bet-

收稿日期:2014-04-24

作者简介:周赛男,女,主治医师

通讯作者:蔡光先, E-mail: lby1203@sina.com

ter than that of Domperidone,and the difference was significant. [Conclusion]The efficacy of Simo Decoc-tion on functional dyspepsia with qi stagnancy of both liver and spleen can be achieved by adjusting the con-tents of Nitrie Oxide, Acetylcholinesterase, Cholecystokinin and Substance P in serum, the bottom of stomach, the gastric antrum and the duodenum.

Key words:functional dyspepsia;qi stagnancy of both liver and spleen;Simo Decoction;gastrointestinal hormone

功能性消化不良 (functional dyspepia,FD) 是消化科常见病、多发病,临床以上腹不适、餐后饱胀等为主要症状。据统计其发病率为 11% ~ 29.2%^[1]。四磨汤口服液源自宋代严用和《济生方》,经后世医家改良,现临床广泛应用于功能性胃肠病的治疗。笔者临床运用四磨汤口服液治疗肝脾气滞证功能性消化不良的取得了较好的疗效,现报告如下,并探讨其部分作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 9 月~2012 年 12 月湖南中医药大学第一附属医院收治的 FD 患者。纳入标准:①符合 2006 年罗马Ⅲ学术委员会制定的功能性消化不良的亚组分类餐后不适综合征诊断标准^[2];②符合《中药新药临床研究指导原则》中“痞满”一病中肝脾气滞证的诊断标准^[3];③年龄 18~65 岁,未合并心血管、肝、肾、消化、造血系统等严重原发性疾病者;④过去 2 周内未服用与本病相关的中西治疗药物,未参加其他临床研究者;⑤患者本人签署或由直系亲属代签知情同意书,自愿参加本项研究者。按照就诊顺序依次确定病例编号,按随机数字表随机分为治疗组及对照组,每组各 30 例。2 组患者的一般情况(如年龄、性别、病程、治疗前病情程度等方面)差异均无统计学意义,具有可比性。

临床研究过程中有 3 例患者退出,治疗组 2 例,对照组 1 例,最后完成治疗组 28 例,对照组 29 例,共 57 例,2 组比较差异无统计学意义。

1.2 方法

治疗组:四磨汤,20 ml,tid;模拟多潘立酮片,10 mg,tid;均在饭前半小时口服。对照组:模拟四磨汤,20 ml,tid;多潘立酮片,10 mg,tid;均在饭前

半小时口服。各组治疗均以 14 d 为 1 个疗程。

1.3 实验室指标检测

受试者空腹抽取肘静脉血 5 ml,分离血清置于一20℃冰箱保存待用;在电子胃镜直视下钳取胃底、胃窦、十二指肠黏膜各 2 块,按重量制成组织匀浆,取上清液,一20℃冰箱保存待用。用硝酸还原酶法测定血及胃底、胃窦、十二指肠中 NO 含量;用化学比色法测定血及胃底、胃窦、十二指肠中 AchE 含量;用放射免疫法测定血及胃底、胃窦、十二指肠中 CCK 含量;用放射免疫法测定血及胃底、胃窦、十二指肠中 SP 含量。试剂盒均购于美国 RD 公司。

1.4 统计学处理

计量资料,方差齐性的组间比较采用成组 *t* 检验,方差不齐采用秩和检验。参数用 $\bar{x} \pm s$ 表示。所有资料均采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者血清中 NO、AchE、CCK、SP 的比较

治疗结束后,2 组患者血清中 NO、AchE、CCK、SP 与同组治疗前相比,差异均有统计学意义($P < 0.01$);治疗组患者血清中 NO、AchE 与对照组相比,差异也有统计学意义($P < 0.01$);而治疗组患者血清中 CCK、SP 与对照组相比虽有差异,但无统计学意义。见表 1。

2.2 患者胃底 NO、AchE、CCK、SP 的比较

治疗结束后,2 组患者胃底组织中 NO、AchE、CCK、SP 与同组治疗前相比,差异均有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);治疗组患者胃底组织中 NO、AchE、SP 与对照组相比差异也有统计学意义($P < 0.01$);而治疗组患者胃底组织中 CCK 与对照组相比,差异无统计学意义。见表 2。

表 1 患者血清中 NO、AchE、CCK、SP 的比较

组别	例数	时间	NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	AchE/($\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$)	CCK/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	SP/($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$)
治疗组	28	治疗前	65.18 $\pm$ 2.94	5.55 $\pm$ 0.42	268 $\pm$ 29.8	39.3 $\pm$ 5.92
		治疗后	36.75 $\pm$ 2.93 ¹⁾²⁾	9.78 $\pm$ 0.82 ¹⁾²⁾	163 $\pm$ 47.4 ¹⁾	43.2 $\pm$ 6.63 ¹⁾
对照组	29	治疗前	66.09 $\pm$ 3.44	5.66 $\pm$ 0.45	273 $\pm$ 26.5	37.5 $\pm$ 6.89
		治疗后	42.50 $\pm$ 3.31 ¹⁾	7.50 $\pm$ 0.69 ¹⁾	203 $\pm$ 46.4 ¹⁾	42.5 $\pm$ 7.74 ¹⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P < 0.01$ 。

表 2 患者胃底 NO、AchE、CCK、SP 的比较

组别	例数	时间	NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$)	AchE/($\text{mmol} \cdot \text{g}^{-1}$)	CCK/($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	SP/($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$)
治疗组	28	治疗前	4.75 $\pm$ 0.397	0.82 $\pm$ 0.108	20.3 $\pm$ 1.88	8.40 $\pm$ 0.57
		治疗后	2.71 $\pm$ 0.342 ¹³⁾	1.05 $\pm$ 0.128 ¹³⁾	18.5 $\pm$ 2.10 ¹⁾	14.9 $\pm$ 1.23 ¹³⁾
对照组	29	治疗前	4.37 $\pm$ 0.336	0.82 $\pm$ 0.113	19.9 $\pm$ 2.53	8.30 $\pm$ 0.38
		治疗后	3.26 $\pm$ 0.249 ¹⁾	0.94 $\pm$ 0.130 ²⁾	18.6 $\pm$ 1.79 ¹⁾	13.6 $\pm$ 1.16 ¹⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P<0.01$ 、²⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,³⁾ $P<0.01$ 。

2.3 患者胃窦 NO、AchE、CCK、SP 的比较

治疗结束后,2 组患者胃窦组织中 NO、AchE、CCK、SP 与同组治疗前相比,差异均有统计学意义($P<0.01$);治疗组患者胃窦组织中 NO、AchE、SP 与对照组相比,差异也有统计学意义($P<0.01$);而治疗组患者胃窦组织中 CCK 与对照组相比差异无统计学意义。见表 3。

2.4 患者十二指肠 NO、AchE、CCK、SP 的比较

治疗结束后,2 组患者十二指肠中 NO、AchE、CCK、SP 与同组治疗前相比,差异均有统计学意义($P<0.01$);治疗组患者十二指肠中 NO、AchE、SP 与对照组相比差异也有统计学意义($P<0.01$);而治疗组患者胃窦组织中 CCK 与对照组相比差异无统计学意义。见表 4。

表 3 患者胃窦 NO、AchE、CCK、SP 的比较

组别	例数	时间	NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$)	AchE/($\text{mmol} \cdot \text{g}^{-1}$)	CCK/($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	SP/($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$)
治疗组	28	治疗前	4.74 $\pm$ 0.390	0.80 $\pm$ 0.096	20.2 $\pm$ 1.99	8.46 $\pm$ 0.25
		治疗后	2.76 $\pm$ 0.361 ¹²⁾	1.05 $\pm$ 0.108 ¹²⁾	18.2 $\pm$ 2.06 ¹⁾	15.0 $\pm$ 1.26 ¹²⁾
对照组	29	治疗前	4.39 $\pm$ 0.247	0.81 $\pm$ 0.108	20.8 $\pm$ 2.16	8.34 $\pm$ 0.43
		治疗后	3.16 $\pm$ 0.310 ¹⁾	0.89 $\pm$ 0.120 ¹⁾	18.5 $\pm$ 1.74 ¹⁾	12.8 $\pm$ 1.09 ¹⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P<0.01$ 。

表 4 患者十二指肠 NO、AchE、CCK、SP 的比较

组别	例数	时间	NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$)	AchE/($\text{mmol} \cdot \text{g}^{-1}$)	CCK/($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	SP/($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$)
治疗组	28	治疗前	4.73 $\pm$ 0.388	0.79 $\pm$ 0.082	20.5 $\pm$ 1.93	8.29 $\pm$ 0.41
		治疗后	2.66 $\pm$ 0.338 ¹²⁾	1.06 $\pm$ 0.112 ¹²⁾	17.9 $\pm$ 1.94 ¹⁾	14.9 $\pm$ 1.06 ¹²⁾
对照组	29	治疗前	4.37 $\pm$ 0.241	0.76 $\pm$ 0.090	20.9 $\pm$ 1.85	8.09 $\pm$ 0.61
		治疗后	3.28 $\pm$ 0.210 ¹⁾	0.92 $\pm$ 0.110 ¹⁾	18.8 $\pm$ 1.54 ¹⁾	12.5 $\pm$ 1.40 ¹⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P<0.01$ 。

3 讨论

功能性消化不良(FD)是一组以上腹部疼痛不适、餐后饱胀感等为主要临床表现的消化内科常见疾病。若上述症状持续出现 3 个月或以上,并排除相关的器质性病变,即可确诊^[4]。现代医学认为,FD 的发生主要与胃肠动力障碍、胃肠激素分泌紊乱、内脏感觉敏感性增高、胃容受功能受损、幽门螺杆菌感染、神经心理因素、胃肠神经介质失调等诸多因素相关^[5-6]。近年来,人们认识到脑肠轴功能失调是其发病的核心环节,其中胃肠激素分泌异常与其直接相关^[7]。其中,NO 是胃肠道中的一种非肾上腺素能非胆碱能神经神经递质,为胃肠运动的主要抑制性递质。有研究表明:FD 患者血清 NO 水平明显高于正常对照组,表明 NO 可能参与 FD 的发病^[8]。从本实验结果来看,多潘立酮和四磨汤对患

者血清、胃底、胃窦及十二指肠中 NO 均有较好的下调作用。说明四磨汤可以通过下调患者血清及相关组织中 NO 的水平,从而达到改善 FD 患者临床症状的治疗作用。乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)是一种神经递质,能特异性的作用于各类胆碱能受体,胃肠道 ACh 可明显兴奋胃肠道平滑肌,使其收缩幅度和张力增加,胃、肠平滑肌蠕动增加,并可促进胃、肠激素的分泌。因 ACh 在组织内很容易被胆碱酯酶破坏,故多以检测乙酰胆碱酶(acetylcholinesterase, AchE)来反应 Ach 的水平。由本实验结果可以看出,四磨汤对 FD 患者血清及相关组织中 AchE 均有上调作用,提示四磨汤可通过调节 FD 患者血清及相关组织中 ACh 的含量来改善 FD 患者的临床症状。CCK 是一种具有广泛生物活性的脑肠肽,主要来源于十二指肠和上段空肠的胃肠道内分泌细

胞,它能刺激胆囊收缩,增强小肠和结肠运动,抑制胃排空,是餐后胆囊收缩的主要刺激剂,也是诱导胆囊收缩中最强有力的胃肠道激素。有报道称,FD 患者空腹及餐后血浆 CCK 浓度均明显高于对照组。本实验结果示,四磨汤和多潘立酮对 FD 患者 CCK 均有下调作用,且其作用相当,治疗后 2 组患者血清及相关组织内 CCK 的含量相比差异没有统计学意义。提示四磨汤治疗 FD 与下调患者血清及相关组织中 CCK 的含量有关,其作用与多潘立酮相当。P 物质(P substance,SP)作为一种重要的胃肠肽广泛地分布于肠神经系统和整个胃肠道,以空肠中含量较高,既可以激素的形式又可作为神经递质参与胃肠运动的调控^[9]。大量的实验研究证明 SP 是胃肠运动调节中主要的兴奋性神经递质,对胃肠道的兴奋作用表现为对胃肠纵行肌和环行肌有双重的收缩效应:包括直接的短时作用和紧随的由胆碱能神经释放 Ach 引起的长时作用^[10-11]。也有报道称,FD 患者外周血 SP 与健康对照组比较差异无统计学意义^[12]。本研究示,FD 患者经治疗症状缓解后血清及相应组织内 SP 确有升高,提示 FD 与 SP 具有一定的相关性;而四磨汤则可能通过上调 FD 患者血清或相关组织中 SP 的含量而达到治疗 FD 的作用。至于 NO、AchE、CCK、SP 在致病过程中发挥作用的确切机制尚有待于进一步探讨。

参考文献

[1] MAHADEVA S, GOH K L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective[J]. *World Gastroentero*, 2006, 12:2661—2666.

[2] DROSSMAN D A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome process[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130:1377—1390.

[11] 王莉,梅铭惠,孙煦化,等. 转录因子 FOXP3 在肝癌细胞中的表达及意义[J]. *山东医药*, 2010, 50(48): 8—11.

[12] WANG W H, JIANG C L, YAN W, et al. FOXP3 expression and clinical characteristics of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16:5502—5509.

[13] ZHANG H Y, SUN H. Up-regulation of Foxp3 inhibits cell proliferation, migration and invasion in epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Lett*, 2010, 287:91—97.

[14] BENNETT C L, YOSHIOKA R, KIYOSAWA H, et al. X-Linked syndrome of polyendocrinopathy, immune dysfunction, and diarrhea maps to Xp11. 23-Xq13. 3

[3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:134—134.

[4] TACK J, TALLEY N J, CAMILLEN M, et al. Functional gastroduodenal disorders[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130:1466—1479.

[5] KEOHANE J, QUIGLEY E M. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications[J]. *Med Gen Med*, 2007, 9: 31—31.

[6] Van OUDENHOVE L, VANDENHERGHE J, GEE-AMRTS B, et al. Relationship between anxiety and gastric ensorimotor function in functional dyspepsia[J]. *Psychosomatic Medicine*, 2007, 69:455—463.

[7] THOMPSON W G. The road to Rome[J]. *Gastroenterology*, 2006:1552—1556.

[8] 蔡东霞,黄月红,卢贤立,等. 一氧化氮在功能性消化不良发病机制中的作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2003, 13(1):81—81.

[9] 陈代陆,余德文,卢国良,等. 胆囊收缩素与功能性消化不良患者胃电活动及胃运动相关性的临床研究[J]. *中华消化杂志*, 2003, 23(2):121—122.

[10] JUN J Y, CHOI S, YEUM C H, et al. Substance P induces inward current and regulates pacemaker currents through tachykinin NK1 receptor in cultured interstitial cells of Cajal of murine small intestine[J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 495:35—42.

[11] 陈燕,徐珊. 功能性消化不良的现代研究与中医药治疗进展[J]. *浙江中医学院学报*, 2005, 29(3):89—90.

[12] 赵芹,林爱华,黄裕新,等. 功能性消化不良与 MTL, NO, SP 和 SS 的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2004, 14(11):136—137.

(上接第 16 页)

[J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 66:461—468.

[15] JANSON P C, WINERDAL M E, MARITS P, et al. FOXP3 promoter demethylation reveals the committed Treg population in humans[J]. *PLoS One*, 2008, 3: e1612.

[16] CSEPREGI A, EBERT M P, RÖCKEN C, et al. Promoter methylation of CDKN2 A and lack of p16 expression characterize patients with hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:317.

[17] HEINZE E, BALDWIN S, CHAN G, et al. Antibody-mediated FOXP3 protein therapy induces apoptosis in cancer cells in vitro and inhibits metastasis in vivo[J]. *Int J Oncol*, 2009, 35:167—173.