

# 枳术丸对慢传输型便秘大鼠的影响

贺梅娟 杨晋翔 赵晨 刘婷

**【摘要】 目的** 探讨枳术丸挥发油对慢传输型便秘(slow transit constipation,STC)大鼠的治疗作用及可能的作用机理。**方法** 应用盐酸吗啡制作 STC 模型大鼠,采用活性炭悬液推进法测定枳术丸挥发油干预前后 STC 模型大鼠肠道推进功能,并采用在体结肠肌电测定法测定枳术丸挥发油干预前后 STC 模型大鼠结肠的肌电活动情况。**结果** 与模型对照组相比,枳术丸挥发油组的 STC 大鼠肠道推进率增加( $P < 0.05$ ),结肠慢波振幅减小( $P < 0.05$ ),频率加快( $P < 0.05$ ),振幅及频率变异系数均减小( $P < 0.05$ )。**结论** 枳术丸挥发油可增强 STC 结肠推进功能,其治疗作用机制之一是纠正 STC 异常的结肠慢波。

**【关键词】** 慢传输型便秘; 枳术丸挥发油; 活性炭悬液推进法; 在体结肠肌电测定

**【中图分类号】** R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.01.007

**Effect of Zhizhu Pill on slow transit constipation in rats** HE Mei-juan, YANG Jin-xiang, ZHAO Chen, et al. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding author: YANG Jin-xiang, E-mail: yjx571102@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the effects and mechanism of the volatile oil extracted from Zhizhu Pill on the slow transit constipation (STC) in rats. **Methods** The STC rat models were established with morphine hydrochloride. The intestinal propulsion functions of STC model rats were detected by the activated carbon powder suspension propulsion method before and after the intervention of the volatile oil of Zhizhu pill. The colonic muscle electric activity of STC model rats were detected by the in vivo colon myoelectricity measurement method. **Results** Compared to the model control group, the intestinal propulsion function enhanced significantly after the treatment of the volatile oil of Zhizhu pill, where the amplitude, the coefficient variation of the amplitude and frequency all decreased, and the frequency increased (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The volatile oil of Zhizhu pill could enhance the STC and improve the colon propulsion function, with the potential mechanism by correcting the slow waves of colon with abnormal STC.

**【Key words】** Slow transit constipation; Zhizhu Pill; Volatile oil; Activated carbon powder suspension propulsion method; In vivo colon myoelectricity

慢传输型便秘(slow transit constipation,STC)是指结肠的传输功能障碍,肠内容物传输缓慢所引起的顽固性便秘。其发病机制较为复杂,目前尚缺乏深入的认识。枳术丸是治疗脾胃病的传统经方,现代研究发现其具有促进肠平滑肌运动的作用<sup>[1]</sup>,因此探讨枳术丸挥发油对慢传输型便秘(STC)大鼠的治疗作用及可能的作用机理,为临床治疗便秘提供

一种新的方法。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

8 周龄 SPF 级 SD 大鼠 40 只,雌雄各半,体质量 190 ~ 210 g,由西安交通大学医学院动物中心提供,合格证号:SCXK(陕)2006-001。

### 1.2 主要仪器和试剂

超临界流体萃取装置(南通市华安超临界萃取有限公司 HA220-50-06)。特种导线(上海百银线缆有限公司,医用 AF-250A/110V(AC)/7 \* 0.05 mm 线缆)。BL-410 生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司)。吐温 80(汕头市西陇化工厂,批号

作者单位:100029 北京中医药大学[贺梅娟(博士研究生)、赵晨、刘婷(硕士研究生)];北京中医药大学第三临床医学院(杨晋翔)

作者简介:贺梅娟(1980-),女,2012 级在读博士研究生。研究方向:脾胃病的中医药防治研究。E-mail:444914128@qq.com

通讯作者:杨晋翔(1957-),主任医师,博士生导师,研究方向:脾胃病的中医药防治研究。E-mail:yjx571102@163.com

20040708)。印度墨水(中山生物科技公司)。

### 1.3 实验药物

枳术丸挥发油:由生白术、枳实、荷叶三味药组成,饮片购自同仁堂药店,将三者按 20:10:3 混匀成枳术丸,并加工成米粒大小的颗粒,应用超临界 CO<sub>2</sub> 萃取获得挥发油,放 4℃ 冰箱中保存,灌胃前加 1% 的吐温 80 充分震荡,混匀后加双蒸水配置成所需浓度枳实挥发油的混悬液。枳术丸挥发油萃取条件:萃取 II 压力 25 mp,温度 35℃;分离 I 压力 6 mp,温度 35℃;分离 II 压力 6 mp,温度 35℃。盐酸吗啡(10 mg/支,生产批号:020316,沈阳第一制药厂),应用前用生理盐水配置成浓度为 1 mg/ml 的溶液。西沙必利片(5 mg/片,生产批号:041127101,西安杨森制药有限公司),灌胃前将西沙必利片放入研钵中细研后配置成所需浓度的混悬液。

### 1.4 造模与分组

实验动物购回后进行一周适应性喂养,应用盐酸吗啡造模。根据完全随机设计原理将大鼠分为四个组:每组 10 只,雌雄各半,分笼饲养。除健康对照组外,其余 3 组大鼠皮下注射盐酸吗啡 3.5 mg/kg·d,健康对照组大鼠皮下注射等量等次生理盐水。各组均持续 45 天,建立 STC 大鼠模型<sup>[2-3]</sup>。

造模成功后,除健康对照组外,将其余 3 组大鼠用拉丁表法再次随机分为 3 组,枳术丸挥发油组、西沙必利组、模型对照组,枳术丸挥发油组及西沙必利组均以成人 1 天用药量按大鼠体表面积折算公式换算出大鼠每日给药量,按体重最大的大鼠给药 3 ml 确定药液浓度,即枳术丸挥发油组予 1.8 g/(kg·d)枳术丸挥发油混悬液灌胃;西沙必利组予 2.9 mg/(kg·d)西沙必利混悬液灌胃;模型对照组及健康对照组均予等量等次蒸馏水灌胃,各组均持续 30 天。

### 1.5 肠道传输功能测定

采用活性炭悬液推进法测定大鼠肠道传输功能。用药结束后,各组大鼠禁食 24 小时,3% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉(40 mg/kg),而后仰卧固定于手术台上,剪去腹毛,常规消毒后纵行切开腹部正中约 2 cm,用医用 1 mL 一次性注射器经回盲部推入印度墨水 0.5 mL,测量被墨汁染色的结肠长度。1 小时后取出回盲部至直肠末端的全部肠道,在无张力状态下测量肠道全长及被墨汁染色的肠道长度,继而计算肠道推进率<sup>[4-5]</sup>。

### 1.6 在体结肠肌电测定

参考相关文献,进行电极的制作、埋植及结肠

肌电的记录,最后将枳术丸挥发油组、模型对照组及健康对照组大鼠结肠肌电活动的记录结果 3 分钟作为 1 个时间段,分别记录每只大鼠每一时间段结肠肌电频率和振幅的均值、标准差及变异系数,再取均值、标准差及变异系数进行组间比较<sup>[6-8]</sup>。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件,数据以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,对于符合正态分布和方差齐性的计量资料,多组间比较采用方差分析,两两比较使用 LSD 法,以  $P < 0.05$  为有统计学差异, $P < 0.01$  为有统计学显著差异。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠肠道推进率比较

健康对照组、模型对照组、西沙必利组、枳术丸挥发油组大鼠肠道推进率经正态检验,符合正态分布( $P = 0.75 > 0.05$ ),因此组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD 法。四组大鼠肠道推进率比较总体不同或不完全相同( $F = 12.37, P = 0.032 < 0.05$ )。与健康对照组比较,模型对照组大鼠肠道推进率减弱,两者差异有显著性( $P < 0.05$ );与模型对照组比较,枳术丸挥发油组、西沙必利组大鼠肠道推进率增强,均有显著性差异( $P < 0.05$ );枳术丸挥发油组与西沙必利组比较,大鼠肠道推进率无明显差异,见表 1。

表 1 健康对照组、模型对照组、西沙必利组、枳术丸挥发油组大鼠肠道推进率比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	肠道推进率(%)
健康对照组	10	24.77 ± 5.17%
模型对照组	10	19.74 ± 3.94% <sup>a</sup>
西沙必利组	10	24.66 ± 4.20% <sup>b</sup>
枳术丸挥发油组	10	28.15 ± 5.03% <sup>b</sup>

注:与健康对照组比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与模型对照组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 各组大鼠结肠慢波频率及振幅比较

健康对照组大鼠结肠慢波表现为不规则的近似正弦波样曲线,少数有切迹,呈双峰型,频率为 11.5 ~ 16.0 次/分,平均频率最大相差 1 次/分以上,振幅较整齐,平均振幅 0.16 ± 0.01 mv;慢波频率变异系数为 7.83 ± 1.41%,振幅变异系数为 8.08 ± 1.25%。

与健康对照组相比,模型对照组中 9 只大鼠慢波频率明显减慢( $P < 0.05$ ),平均频率为 6.02 ± 1.10 次/分,

表 2 健康对照组、模型对照组、枳术丸挥发油组大鼠结肠慢波频率比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	频率(次/min)	频率变异系数(%)	振幅(mv)	振幅变异系数(%)
健康对照组	10	12.90 ± 1.07	7.83 ± 1.41	0.16 ± 0.01	8.08 ± 1.25
模型对照组	9	6.02 ± 1.10 <sup>a</sup>	23.43 ± 3.02 <sup>a</sup>	0.43 ± 0.05 <sup>a</sup>	12.27 ± 1.51 <sup>a</sup>
枳术丸挥发油组	7	9.02 ± 1.15 <sup>b</sup>	15.96 ± 2.95 <sup>b</sup>	0.31 ± 0.01 <sup>b</sup>	10.79 ± 0.91 <sup>b</sup>

注:与健康对照组比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与模型对照组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

振幅增加( $P < 0.05$ ),平均振幅  $0.43 \pm 0.05$  mv,波形仍表现为不规则的近似正弦波样曲线,频率变异系数为  $(23.43 \pm 3.02)\%$ ,振幅变异系数为  $(12.27 \pm 1.51)\%$ ,与健康对照组相比均有显著性差异( $P < 0.05$ )。

枳术丸挥发油组 7 只大鼠结肠慢波频率较模型对照组加快,平均频率为  $9.02 \pm 1.15$  次/分,振幅减小,平均振幅  $0.31 \pm 0.01$  mv,波形仍表现为不规则的近似正弦波样曲线,频率变异系数为  $(15.96 \pm 2.95)\%$ ,振幅变异系数为  $(10.79 \pm 0.91)\%$ ,3 只大鼠结肠慢波频率减慢,振幅强弱不等,波形较不稳定,且出现基线位移,因样本量小,未作分析。快波的干扰较大,未作分析。

模型组中另外 1 只大鼠结肠慢波波形较不稳定,且出现基线位移,因样本量小,未作分析。快波的干扰较大,未作分析,见表 2。

### 3 讨论

枳术丸源于《金匱要略》枳术汤,张元素将枳实、白术的用量比改为 2:1,并将汤剂改为丸剂。方中白术补脾益气,给肠腑化物传导以动力;枳实行气宽中通腑;荷叶可以生发脾胃清阳之气,诸药合用,清者升,壅浊可降可排,清升浊降相辅相承,肠腑传导复常,糟粕难以为积,自然陈恙日愈。现代临床广泛应用于慢性胃炎<sup>[9]</sup>、消化不良<sup>[10]</sup>、糖尿病胃轻瘫<sup>[11]</sup>、便秘<sup>[12]</sup>等的治疗。现代药理研究也认为枳术丸能够促进肠平滑肌的推进性蠕动<sup>[1]</sup>;此外,健脾理气类中药能明显增强肠平滑肌蠕动<sup>[13]</sup>,而白术、枳实均能加强动物肠平滑肌收缩,促进肠蠕动,具有通便作用。

近年来从临床有效的中药中寻找新的活性成分,探索新药是一个大的趋势。挥发油是白术的主要化学成分,也是枳实的主要有效成分之一,有研究表明枳实中挥发油是理气、行滞的重要成分<sup>[14]</sup>,也有研究表明枳实中所含的挥发油有明显的促进在体小鼠胃肠推进、增加推进率的作用<sup>[15]</sup>。课题组据此来探讨枳术丸挥发油对 STC 的治疗作用及可能的作用机理,为寻找治疗 STC 的新策略及新药提供有价值的靶标。本实验结果显示,STC 大鼠结肠慢波频

率、振幅及变异系数出现异常,这可能是导致结肠传输减慢的重要因素,而枳术丸挥发油可在一定程度上纠正 STC 大鼠异常的结肠慢波,这可能是其治疗 STC 的机制之一,这为其用于 STC 的治疗提供了实验学的参考,希望本研究能够抛砖引玉,使理论及临床工作者重视枳术丸挥发油对 STC 的治疗作用。

### 参 考 文 献

- [1] 吴慧,赵文龙,单国顺,等.生、熟白术之枳术丸对脾虚食积模型鼠作用的比较研究[J].中成药,2013,35(10):2093-2097.
- [2] 林琳,姜柳琴,张红杰,等.结肠慢传输运动小鼠模型建立的初步探讨[J].诊断学理论与实践,2006,5(1):31-34.
- [3] 许海尘,林琳,张红杰,等.慢传输型便秘模型的建立及其机制探讨[J].医学研究生学报,2004,17(6):502-506.
- [4] 郑晨果,叶乐驰,金纯,等.丹参枳术饮治疗大鼠结肠慢传输型便秘的疗效研究[J].江西中医药,2010,41(6):76-77.
- [5] 范一宏,徐国萍,冯雯,等.枳术通便汤对慢传输型便秘大鼠结肠墨汁推进率、GDNF 及 NOS mRNA 表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2012,32(4):486-489.
- [6] 柴宁莉,董蕾,杜克莘,等.改进并应用双电极埋植技术记录大鼠胃肠肌电活动[J].西安交通大学学报(医学版),2003,24(1):79-81.
- [7] 何俊堂,刘海峰,汪兴伟,等.慢传输型便秘大鼠结肠肌电生理变化及其意义[J].解放军医学杂志,2004,29(10):857-858.
- [8] 孙建华,郭慧,陈璐,等.电针天枢穴对慢传输型便秘大鼠结肠肌电的影响[J].中华中医药杂志,2011,26(9):2077-2079.
- [9] 韩长月.枳术丸丹参饮并用治疗慢性胃炎 56 例观察[J].实用中医内科杂志,2007,21(4):47-48.
- [10] 路青.枳术丸联合莫沙比利胶囊治疗功能性消化不良餐后不适综合征随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2013,27(12):46-47.
- [11] 魏玉玲,李豫川.枳术丸治疗糖尿病胃轻瘫[J].中国实用神经疾病杂志,2009,12(17):92-93.
- [12] 郑璐玉,杨玲玲,王琦.王琦教授应用枳术丸治疗功能型便秘的经验探讨[J].中医药通报,2012,11(4):17-18.
- [13] 李叶,尚文璠,罗云坚,等.调肠理气片治疗功能性便秘 96 例[J].新中医,2005,37(3):68-68.
- [14] 罗小泉,杨武亮,周至明,等.中药枳壳药材的研究概况[J].江西中医学院学报,2006,18(2):45-47.
- [15] 李贵海,李成韶.枳壳挥发油含量对小鼠胃肠推进的影响[J].中药饮片,1993,21(1):20-21.

(收稿日期:2014-03-21)

(本文编辑:董历华)