

· 论 著 ·

天麻干预酒精诱发胃动力障碍的实验研究*

张云东¹, 杨 杰², 韩兴权³, 万登敏³(1. 贵州省安顺市人民医院检验科 561000; 2. 贵阳医学院附属医院消化科 550004;
3. 贵州省安顺市人民医院医学影像科 561000)

摘要:目的 探讨天麻对酒精诱发的胃动力障碍模型的疗效及其作用机制。方法 将 7 只比格犬依次给予 4 种不同方法处理。可分为空白组、酒精组、天麻组、左旋精氨酸(L-Arg)组。空白组给予插胃管及输入 100 mL 生理盐水。酒精组除给予市售 56 度食用酒精(7 mL/kg)之外,处理方法同空白组。天麻组除给予天麻(5 g/kg)外同酒精组,L-Arg 组则静脉输入 L-Arg(150 mg/kg)外同天麻组。各组均检测餐前及餐后 30 min 血中一氧化氮(NO)、胃动素浓度。并记录进餐前、后胃电 1 h。结果 酒精能降低 NO。L-Arg 促进 NO 升高且不能为天麻阻断,其 NO 浓度最高。L-Arg 未改变酒精诱发的胃动素降低,而天麻使之升高,且改善酒精诱发的胃电主功降低。L-Arg 组主功变化与天麻组无差异。结论 天麻能够改善酒精导致的胃排空降低,其促动力与促进胃动素分泌有关,而可能非 NO 途径。

关键词:天麻;胃动力;一氧化氮;胃动素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.21.003

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)21-2087-02

The experimental research of gastrodia elata for white wine-induced dynamic dysfunction of stomach*Zhang Yundong¹, Yang Jie², Han Xingquan³, Wan Dengmin³

(1. Department of Laboratory Medicine, People's Hospital of Anshun City, Guizhou 561000, China;

2. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China;

3. Department of Medical Imaging Division, People's Hospital of Anshun City, Guizhou 561000, China)

Abstract: Objective to explore the effects and mechanisms of gastrodia elata to treat the white wine-induced dynamic dysfunction of stomach in dogs. **Methods** 7 beagles underwent four different regimens in sequence. The blank section were performed with 100 mL saline intravenously and the implantation of gastric tube. The other three sections were the same as the blank session except that the corresponding management. The white wine section with commercially available white wine (57% ethanol, 7 mL/kg), the gastrodia elata section were the same as the white wine except the gastrodia elata (5 g/kg), the L-Arg section were the same as the gastrodia elata except the intravenous L-Arg (150 mg/kg). All were examined the concentration of the nitrogen oxide and motilin before and after meal for 30 minutes as well as recorded the gastric waves 1 hours both in fasting and postprandial conditions. **Results** white wine slowed the gastric emptying with the decrease of NO and motilin. The gastrodia elata improved the gastric emptying with the increase of motilin, And L-Arg increased NO but motilin, which was similar to the gastrodia elata for improving the gastric emptying. **Conclusion** The gastrodia elata can improve the white wine-induced dysfunction of the gastric emptying, which relate to the increase of the motilin. And NO do not play a major role in this event.

Key words: gastrodia elata; gastric motility; nitric oxide; motilin

天麻,原名赤箭,始载《本经》,宋代《开宝本草》始载天麻之名。中医谓之能益气、定惊、养肝、止晕、祛风湿、强筋骨。天麻除广泛用于治疗头疼眩晕、癫痫等之外,很多研究者亦用之于耳蜗、肝、肾等损伤治疗^[1-3],表明天麻具有多器官、多靶点的药理作用。天麻所含天麻素可抑制一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)活性^[4]。作为其催化底物的一氧化氮(nitric oxide, NO)是参与调节胃肠运动的非肾上腺素-非胆碱能神经系统(non-adrenergic-non-cholinergic, NANC)的抑制性神经递质之一,提示天麻除拮抗应激性损伤之外,可能具有调节胃肠运动的潜力。本研究采用天麻治疗酒精诱发的胃动力障碍动物模型,明确天麻在酒精诱发的胃动力损伤中效用并探讨其作用机制。

1 材料与方

1.1 实验动物 雌性纯种比格犬 7 条,购自湖北省安陆狗厂(湖北省卫生厅实验犬配送基地),体质量 11~20 kg,平均(13.5±3.4)kg。出生后即予各种疫苗接种。血常规、肝肾功能检查结果正常。按文献方法复制电刺激动物模型^[5]。

1.2 试验方法 模型复制成功后,每条犬依次行 4 次实验。分为空白对照组。酒精组,给予灌胃酒精(市售 56 度食用酒精,剂量 7 mL/kg)。天麻组,除灌胃酒精外,给予天麻粉 5 g/kg(与试验标准餐混合)。左旋精氨酸(L-Arg)组,除灌胃前静脉预先输入左旋精氨酸(150 mg/kg),余处理方法同天麻组。各组均给予统一自制试验餐,除 L-Arg 组之外,均于灌胃前输入等量生理盐水以保证组间均衡可比。各组均检测进餐前及餐后 30 min 血中 NO、胃动素浓度。并记录进餐前后胃电 1 h。每次实验间隔 2 周以消除后继效应。

1.3 主要试验药物 天麻为市售贵州德江产天麻,符合中药材生产质量管理规范(GAP)天麻种植示范基地标准 5 kg。经初步普通粉碎成颗粒后,继以普通粉碎设备粉碎,过 80 目筛,再用 120 目筛过筛,除去细粉,得 80~120 目之间的普通粉(粒径为 125~180 μm)。制成的天麻粉常温下备用。L-Arg 以生理盐水配制成 5% 备用。

1.4 胃电分析记录方法 应用多导记录仪(Acknowledge III, EOG IOOA, Biopac Systems)连接 4 对电极连线记录胃慢波。

* 基金项目:安顺市科技计划基金资助项目(20082023)。

表 1 NO、胃动素、胃慢波主功变化情况($\bar{x}\pm s$)

组别	一氧化氮($\mu\text{mol/L}$)		胃动素(ng/L)		胃慢波主功	
	餐前	餐后	餐前	餐后	餐前	餐后
空白组	51.84 \pm 1.65	72.83 \pm 4.84	96.22 \pm 5.36	158.83 \pm 26.10	0.27 \pm 1.69	5.78 \pm 2.72
酒精组	50.70 \pm 1.91	61.32 \pm 6.04	96.49 \pm 11.10	122.91 \pm 24.58	0.23 \pm 1.79	-2.40 \pm 1.70
天麻组	48.77 \pm 2.07	65.96 \pm 5.11	98.65 \pm 8.21	166.75 \pm 16.34	0.29 \pm 1.54	2.21 \pm 2.92
L-Arg 组	52.76 \pm 1.37	79.70 \pm 2.51	99.11 \pm 8.23	160.98 \pm 21.89	0.22 \pm 1.71	2.87 \pm 2.34

放大器的高、低滤过频率设置为 35 Hz 和 0.05 Hz。应用配套分析软件计算胃电主功。

1.5 样品处理 采取肘前静脉血,在 30 min 内 4 °C 低温离心分离血清,分装后 -70 °C 冰箱保存,分批次检测 NO、GAS 含量。

1.6 血清 NO 含量测定 采用硝酸还原酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶法^[6]。体内产生的 NO 氧化生成亚硝酸盐,一部分亚硝酸盐(NO_2)进一步氧化生成硝酸盐(NO_3),所以,只测定 NO_2 含量不能准确反映体内产生的 NO 含量。本实验采用硝酸还原酶将氧化还原生成的硝酸盐先还原成 NO_2 ,再同 Griess 试剂反应测定 NO_2 含量,以此反映 NO 的量。但在此过程中辅酶 NADPH 氧化生成 NADP+,NADP+ 严重干扰 Griess 反应,因此,需用葡萄糖-6-磷酸脱氢酶将 NADP+ 重新还原为 NADPH。

1.7 血清胃动素测定 胃动素测定试剂盒购自解放军总医院放免中心。胃动素测定取血样品和不同倍比稀释度的标准胃动素溶液 0.1 mL,均加入胃动素血清 0.1 mL(比活度 1.5 万/ $\text{min}\times 100\text{ mL}$),摇匀后放置于冰箱内 24 h,再加入 ^{125}I 胃动素 0.1 mL,振荡后放置 4 °C 冰箱内孵育 24 h,加 PR 分离剂 0.5 mL 后 4 °C 离心,测沉淀 cpm 值。以标准比值法测得血浆胃动素浓度。

1.8 统计学处理 所有资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NO 变化 与空白组相比,酒精使 NO 降低($P<0.05$),见表 1,但天麻并不能使 NO 进一步降低,其浓度与酒精组无差异($P>0.05$),见表 1。L-Arg 组使 NO 升高,NO 浓度最高($P<0.05$),见表 1。

2.2 胃动素变化 酒精降低胃动素分泌,其浓度低于空白组($P<0.05$),见表 1。L-Arg 组与天麻组的胃动素均高于空白组($P<0.05$),见表 1,但其二者间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 胃电主功变化 相比于空白组,酒精组主功降低($P<0.05$),见表 1。天麻改善酒精诱发的主功降低,其主功比酒精组高,但低于空白组($P<0.05$),见表 1。L-Arg 组主功与天麻组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

3 讨 论

众所周知,酒精可致中枢及外周靶器官损害,而中药常有多个靶点作用的特点,筛选兼具中枢及外周器官保护作用的中药无疑是减轻酒精性损害的可行方法。

测定胃排空的方法较多,以核素放射法为金标准^[7],研究表明胃电主功与胃排空呈正相关,且方法较为简便而无放射性,故本研究采用其代表胃排空。本研究结果显示,酒精组的胃电主功比空白组降低,提示酒精降低胃蠕动效率,减慢胃排空,这与相关研究在人体的观察一致^[8]。

许多研究表明,NO 是 NANC 神经的抑制性神经递质,能

减慢胃排空^[9]。在本研究结果中,酒精组胃排空最低,而其 NO 却与天麻组类似,提示 NO 浓度下降可能并非是酒精导致胃排空下降的惟一因素。另外,天麻组 NO 浓度与其类似,而主功高于酒精组。表明天麻可改善酒后胃排空降低,且此效应可能并非通过 NO 途径。

尽管有研究指出天麻可抑制 NO 合成酶,减少 NO 生成^[4]。在本研究中,天麻既未使酒精导致的 NO 降低进一步降低,也未翻转 L-Arg 诱导的 NO 升高,这是否与本研究中天麻剂量不足以改变酒精、或 L-Arg 对 NO 的影响尚不清楚。

虽然如此,L-Arg 组 NO 浓度仍最高,但其主功却低于空白组而与天麻组相同,表明对于酒精诱发的胃排空障碍,通过调节 NO 可能并非合适的靶点。因 L-Arg 组和天麻组都给予同等量的天麻,而其胃排空类似,提示 NO 的增加并未逆转或降低天麻的促胃动力作用,进一步提示天麻促进酒精导致的胃动力障碍与 NO 无关。

胃动素是一含 22 个氨基酸的直链多肽,其结构与已知的胃肠肽均无共同之处。其主要生理作用是引发消化间期内的移行性运动复合波(migrating motor complex, MMC),有促进胃排空的作用。在本研究中,L-Arg 组胃动素浓度与天麻组无差异,说明 L-Arg 对胃动素的分泌无作用,但其胃电主功均高于酒精组,提示天麻促进胃排空作用与胃动素有关。鉴于胃动素释放是通过胆碱能神经通路调节的,是否天麻的促胃排空效应与胆碱能神经的活动有关,尚待进一步研究。

值得一提的是,在本研究中,空白组的主功最高,表明即使加入天麻,也未能使酒精所致的胃排空障碍完全恢复。天麻促胃排空而减少胃对酒精的吸收,但能否减少十二指肠及空肠的酒精吸收并不清楚。鉴于酒精在人体的吸收完全性,天麻促胃排空作用可能使血中酒精浓度高峰提前出现,由此产生的对非胃器官,尤其是中枢器官的影响值得深入探讨。

参 考 文 献:

- [1] 唐旭霞,赵荣祥.天麻素对噪声性耳蜗损伤防护作用的实验研究[J].中国中西医结合耳鼻喉科杂志,2004,12(2):235-237.
- [2] 杨菁,白秀珍,孙黎光,等.天麻水煎剂对醋氨酚引起肝损伤的保护作用及机制研究[J].数理医药学杂志,2003,16(4):453-455.
- [3] 陈婉辉,陈嘉元,王志明,等.天麻对大鼠急性肾缺血再灌注损伤的保护作用[J].河南职工医学院学报,2005,17(1):72-74.
- [4] 胡建军,洪庆涛.天麻素对缺血再灌注损伤星形胶质细胞的保护作用及其对一氧化氮合成酶活性的影响[J].北京中医药大学学报,2001,24(1):11-15.
- [5] 杨杰,张侃,侯晓华.两种不同外源性胃电刺激动物模型建立及电极连线维护的比较研究[J].国际消化病杂志,2007,27(2):309-311.
- [6] Verdon CP,Burton BA,Prior RL. Sample(下转第 2093 页)

时缩短、快动眼期比例增加、快动眼期内动眼频率增加等变化。

本研究结果存在一定的局限性。首先,本研究中纳入的文献相对偏少,后期还需要加大文献纳入量,扩大研究对象样本量,以增加论证强度。其次,由于各研究中纳入的研究对象在基础情况方面存在一定的差异,因此,在统计分析中各个研究之间尚存在一定的异质性。

参考文献:

- [1] Chopra K, Kumar B, Kuhad A. Pathobiological targets of depression[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(4): 379-392.
- [2] Munafo MR, Hayward G, Harmer C. Selective processing of social threat cues following acute tryptophan depletion[J]. *J Psychopharmacol*, 2006, 20(1): 33-41.
- [3] Moja EA, Stoff DM, Gessa GL, et al. Decrease in plasma tryptophan after tryptophan-free amino acid mixture in man[J]. *Life Sci*, 1988, 42(16): 1551-1563.
- [4] Cools R, Robinson OJ, Sahakian B. Acute tryptophan depletion in healthy volunteers enhance punishment prediction but dose not affect reward prediction[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(9): 2291-2299.
- [5] Wang L, Mullette-Gillman OA, Gadde, KM, et al. The effect of acute tryptophan depletion on emotional distraction and subsequent memory[J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2009, 4(4): 357-364.
- [6] Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, et al. Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action[J]. *Biol Psychiatry*, 1999, 46(2): 212-219.
- [7] Booij L, Van der Does W, Benkelfat C, et al. Predictors of mood response to acute tryptophan depletion. A reanalysis[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 27(5): 852-861.
- [8] Price LH, Malison RT, McDougle CJ, et al. The neurobiology of tryptophan depletion in depression: effects of intravenous tryptophan infusion[J]. *J Biol Psychiatry*, 1998, 43(5): 339-347.
- [9] Neumeister A, Praschak-Rieder N, Hesselmann B, et al. Rapid tryptophan depletion in drug-free depressed patients with seasonal affective disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 1997, 154(8): 1153-1162.
- [10] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality

of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.

- [11] Moore P, Gillin C, Bhatti T, et al. Rapid tryptophan depletion, sleep electroencephalogram, and mood in men with remitted depression on serotonin reuptake inhibitors[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1998, 55(6): 534-541.
- [12] Evans L, Golshan S, Kelsoe J, et al. Effects of rapid tryptophan depletion on sleep electroencephalogram and mood in subjects with partially remitted depression on bupropion[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 27(6): 1016-1024.
- [13] O'Reardon JP, Chopra MP, Bergan A, et al. Response to tryptophan depletion in major depression treated with either cognitive therapy or selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants[J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(9): 957-966.
- [14] Haynes PL, McQuaid JR, Kelsoe J, et al. Affective state and EEG sleep profile in response to rapid tryptophan depletion in recently recovered nonmedicated depressed individuals[J]. *J Affect Disord*, 2004, 83(2-3): 253-261.
- [15] Evers EA, Tillie DE, Van der Veen FM, et al. Effects of novel method of acute tryptophan depletion on plasma tryptophan and cognitive performance in healthy volunteers[J]. *Psychopharmacology*, 2005, 178(1): 92-101.
- [16] Ardis TC, Cahir M, Elliott JJ, et al. Effect of acute tryptophan depletion on noradrenaline and dopamine in the rat brain[J]. *J Psychopharmacol*, 2009, 23(1): 51-61.
- [17] Selvaraj S, Wylezinska M, Evans J, et al. Tryptophan depletion does not lower brain GABA levels in healthy volunteers[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006, 187(1): 131-140.
- [18] Staner L, Kerkhofs M, Detroux D, et al. Acute, subchronic and withdrawal sleep EEG changes during treatment with paroxetine and amitriptyline: a double-blind randomized trial in major depression[J]. *Sleep*, 1995, 18: 470-486.
- [19] Nicholson AN, Pascoe PA. Studies on the modulation of sleep-wakefulness continuum in man by fluoxetine, 5-HT uptake inhibitor[J]. *Neuropharmacology*, 1988, 27: 597-603.

(收稿日期: 2011-03-15 修回日期: 2011-04-15)

(上接第 2088 页)

- pretreatment with nitrate reductase and glucose-6-phosphate dehydrogenase quantitatively reduces nitrate while avoiding interference by NADP⁺ when the Griess reaction is used to assay for nitrite[J]. *Anal Biochem*, 1995, 224: 502-508.
- [7] 周年兰, 朱海杭, 卜平. 胃肠动力检测方法及其原理研究进展[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2005, 14(5): 654-656.
 - [8] Levanon D, Goss B, Chen JD. Inhibitory effect of white

wine on gastric myoelectrical activity and the role of vagal tone[J]. *Dig Dis Sci*, 2002, 47: 2500-2505.

- [9] Page AJ, O'Donnell TA, Copper NJ, et al. Nitric oxide as an endogenous peripheral modulator of visceral sensory neuronal function[J]. *The Journal of Neuro Science*, 2009, 29(22): 7246-7255.

(收稿日期: 2011-01-27 修回日期: 2011-04-12)