

舒胃降逆颗粒对胃食管反流肝胃不和证的药效学考察

王昕¹, 张寅静², 熊登科³, 金莹³, 熊莉³, 杨凯歌¹, 黄志军¹ (1. 武汉理工大学化学化工与生命科学学院, 湖北 武汉 430070; 2. 湖北省预防医学科学院食品药品安全评价中心, 湖北 武汉 430070; 3. 健民药业集团股份有限公司, 湖北 武汉 430070)

[摘要] **目的:**研究舒胃降逆颗粒对胃食管反流肝胃不和证的疗效。**方法:**采用手术法建立胃食管反流大鼠模型,记录大鼠体质量变化、血清指标和病理组织学检测结果,观察舒胃降逆颗粒对胃食管反流的缓解作用;采用饥饿失常复合夹尾刺激法建立肝胃不和证大鼠模型,记录大鼠的一般状态、血清指标、胃蛋白酶活力和病理组织学检测结果,观察舒胃降逆颗粒对肝胃不和症状的缓解作用。**结果:**在胃食管反流型大鼠中,与假手术组比较,模型对照组大鼠的体质量以及胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)水平明显降低, TNF- α 、IL-4 以及 NO 水平均上升,且具有显著性差异;与模型对照组比较,舒胃降逆颗粒各剂量组大鼠的体质量以及 MTL、GAS 的水平均呈现上升趋势, TNF- α 、IL-4 以及 NO 水平均有下降趋势,食管下段病理组织黏膜层有一定程度的改善。在肝胃不和型大鼠中,与正常对照组比较,模型对照组大鼠的体质量、摄食量,以及 MTL、GAS 水平降低且具有显著性差异, 5-HT、VIP 以及胃蛋白酶的水平升高;与模型对照组比较,舒胃降逆颗粒各剂量组大鼠的体质量和摄食量,以及 MTL、GAS 水平均明显上升, 5-HT、VIP 以及胃蛋白酶水平均下降,存在显著性差异($P < 0.05$),胃部病理组织黏膜层有不同程度的改善。**结论:**舒胃降逆颗粒有缓解胃食管反流以及肝胃不和的作用,可以调节动物的免疫反应,对动物的情绪有一定的调节作用。

[关键词] 胃食管反流病;肝胃不和证;动物模型;舒胃降逆颗粒;药效学

[中图分类号] R965 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2024)08-0905-06 **DOI:** 10.13286/j.1001-5213.2024.08.07

Pharmacodynamic study of Shuwei Jiangni Granules on hepato-stomach disharmony syndrome of gastro-esophageal reflux

WANG Xin¹, ZHANG Yinjing², XIONG Dengke³, JIN Ying³, XIONG Li³, YANG Kaige¹, HUANG Zhijun¹ (1. School of Chemistry, Chemical Engineering & Life Sciences, Wuhan University of Technology, Hubei Wuhan 430070, China; 2. Food & Drug Safety Evaluation Center, Hubei Academy of Preventive Medicine Sciences, Hubei Wuhan 430070, China; 3. Jianmin Pharmaceutical Group Inc, Hubei Wuhan 430070, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the curative effect of Shuwei Jiangni Granules (SJG) on hepato-stomach disharmony syndrome (HSDS) in gastroesophageal reflux disease (GERD). **METHODS** The rat model of GERD was established by operation. The effect of SJG on alleviating GERD was observed by weight, serum parameters and histopathology. Rat model of HSDS was established by a combination of hunger and satiety disorder and tail clamp stimulation. The effect of SJG on alleviating HSDS was observed through the changes of general status, serum parameters, pepsin activity and histopathology. **RESULTS** In rat model of GERD, as compared with sham-operation group, body weight and levels of motilin (MTL) and gastrin (GAS) declined markedly while the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-4 (IL-4) and nitric oxide (NO) spiked obviously in model control group. As compared with model control group, body weight and level of MTL/GAS showed an upward trend while the levels of TNF- α , IL-4 and NO dropped. Mucosal layer of lower esophagus improved somewhat. In rat model of HSDS, as compared with normal control group, body weight, food intake and level of MTL/GAS of model control group declined markedly while the levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), vasoactive intestinal peptide (VIP) and pepsin spiked. As compared with model control group, body weight, food intake and levels of MTL/GAS showed a rising trend while the levels of 5-HT, VIP and pepsin declined obviously. Gastric mucosal layer improved somewhat. **CONCLUSION** SJG may relieve GERD/HSDS and regulate immune responses and emotions of animals.

KEY WORDS: gastroesophageal reflux disease; hepato-stomach disharmony syndrome; animal model; Shuwei Jiangni Granules; pharmacodynamics

[基金项目] 湖北省科技重大专项(编号:2022ACA003-03-002) **[作者简介]** 王昕,女,在读硕士,研究方向:中药制剂 **[通信作者]** 黄志军,男,博士,高级工程师,硕士生导师,研究方向:中药新药

胃食管反流病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)是一种常见的消化系统疾病,其主要症状为胃或十二指肠的内容物反流入食管、口腔和呼吸道等部位从而引起烧心、反酸、呃逆等^[1]。临床上大多采取对症治疗,常用的药物主要包括抑酸药物、促胃肠动力药以及黏膜保护剂等,但奥美拉唑、雷贝拉唑、多潘立酮、莫沙必利等药物容易损伤胃肠道,并且停药后易复发,不能从根本上解决反流问题^[2-3]。长期的药物治疗也会给患者带来经济压力和心理负担,使患者出现抑郁倾向,加重临床症状。中医药由于其辨证治疗的特点,可以减轻患者的临床症状,降低其复发率,缓解患者紧张情绪,提高疾病治疗效果^[4]。

舒胃降逆颗粒是健民药业集团股份有限公司新研发的中药,由香附、黄连、柴胡、白术、紫苏梗、吴茱萸、浙贝母、甘草等药材组成,具有疏热解郁、和胃降逆之功效。本研究通过建立胃食管反流大鼠模型实验和肝胃不和大鼠模型实验,观察大鼠的体质量、摄食量和一般状态,检测其血清指标、胃蛋白酶活力,观察病理组织学特征等,探究舒胃降逆颗粒对胃食管反流病的部分疗效,以期为该药在临床用于胃食管反流病的治疗提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器 ME203E 万分之一电子天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司);H1850 台式高速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);KD-3390 智能感知石蜡切片机(浙江省金华市科迪仪器设备有限公司);ZDW-1101 酶标分析仪(上海卓的仪器设备有限公司)。

1.2 药品与试剂 舒胃降逆颗粒(武汉健民药业集团股份有限公司,批号 20201209);胃苏颗粒(无糖型)(扬子江药业集团江苏制药股份有限公司,批号 21120893);硫酸阿托品注射液(湖北新华制药有限公司,批号 20210502);Rat MTL ELISA KIT(批号 mL003079-J)、Rat GAS ELISA KIT(批号 mL862256-J)、Rat TNF- α ELISA KIT(批号 mL862859-J)、Rat IL-4 ELISA KIT(批号 mL102825-J)、一氧化氮(NO)试剂盒(批号 mL039693-J)、Rat 5-HT ELISA KIT(批号 mL003125-J)、Rat VIP ELISA KIT(批号 mL936589-J)均购自上海酶联生物科技有限公司;胃蛋白酶试剂盒(厦门仑昌硕生物科技有限公司,批号 LCSSH-1210W);10% 甲醛溶液,4% 中性甲醛溶液,HE 染液。

1.3 动物 SPF 级 SD 大鼠,雄性,体质量 150~250 g;

合格证号:NO. 42000600046642NO. 42000600047136, 许可证号:SCXK(鄂)2020-0018,均购自湖北省实验动物研究中心,所有动物在实验开始前均进行为期 5~7 d 的统一饲养,期间允许自由进食和饮水。本实验方案及规程符合国家质量监督检验检疫总局中国国家标准化管理委员会动物福利伦理审查标准,批件号:GB/T 35892-2018。

2 方法

2.1 胃食管反流大鼠模型试验

2.1.1 动物造模、分组及给药 在安静环境下饲养大鼠,自由饮食 1 周后采用手术法建立胃食管反流大鼠模型。各组实验大鼠在手术前均禁食不禁水 24 h 后,以仰卧位固定于鼠板上,肌肉注射舒眠灵 $0.7 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 使其麻醉,胸腹部剃毛备皮,用碘伏消毒后从正中腹切口进入腹腔。假手术组:胸腹部剖开后暴露食管-胃交界处,约等 10 min 后关腹,关腹前翻动胃和十二指肠等相关脏器数次。其余各组:上腹部切口后使用棉签分离贲门、幽门及胃,于胃食管交界处纵行切开食管下括约肌肌层,切口约 1 cm,由此切口插入外径为 4 mm 的塑料棒,经过胃体到达幽门及十二指肠,缝扎塑料棒外包装的幽门部分,并用缝线在附近胃体缝扎固定,缝扎完毕后,将塑料棒抽出,操作完成后用 0.9% 氯化钠溶液冲洗胃部分泌物或血液,将脏器放回腹部后使用缝线分层关腹^[5-6]。造模手术结束后恢复 7 d,按随机数字表法将动物随机分为假手术组、模型对照组、胃苏颗粒组,以及舒胃降逆颗粒高、中、低剂量组,每组各 10 只。舒胃降逆颗粒的临床用量为每日 3 次,每次 10 g;胃苏颗粒的临床用量为每日 3 次,每次 5 g。根据动物与人体之间的等效剂量换算^[7],将等效剂量作为中剂量,舒胃降逆颗粒的高、中、低剂量分别为 $6.0, 3.0, 1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,胃苏颗粒组的剂量为 $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。该药临床拟给药途径为经口给药,因此本实验采用灌胃给药,各给药组按照 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 给予相应受试物,假手术组和模型对照组给予等体积的纯化水,每天 1 次,连续 14 d。

2.1.2 检测指标 (1)体质量测定:各组大鼠分别于实验第 1, 7, 14 天各称定质量 1 次,比较给药后各组大鼠的体质量变化。(2)血清指标检测:末次给药后 24 h,腹主动脉取血,以 $3\,500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,分离上层血清备用,检测血清中的胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、白细胞介素 4(Interleukin-4, IL-4)、一氧化氮(NO)等物质。

(3)病理组织学观察:取大鼠的食管下段与贲

门连接段,用0.9%氯化钠溶液冲洗干净,置于10%甲醛溶液中,脱水处理,用石蜡包埋切片,进行HE染色,树脂封片后,在光镜下观察组织病理学改变。

2.2 肝胃不和证大鼠模型试验

2.2.1 动物造模、分组给药 采用饥饱失常复合夹尾刺激法建立肝胃不和证大鼠模型:每天21:00到次日9:00禁食、不禁水,并使用纱布包裹的止血钳轻夹大鼠尾巴后1/3处,立即放开,每次15 min,每天2次^[8-9]。正常对照组大鼠不给予任何干预。造模期为14 d,第15天按随机数字表法将大鼠随机分为正常对照组、模型对照组、胃苏颗粒组,以及舒胃降逆颗粒高、中、低剂量组,每组各10只,各给药组按照10 mL·kg⁻¹灌胃给予相应的受试物,正常对照组与模型对照组大鼠灌胃给予等体积纯化水,每天1次,共14 d,给药期间除正常对照组外,其余各组大鼠继续给予夹尾刺激。

2.2.2 检测指标 (1)一般状态观察:记录大鼠精神状态、活动情况以及大便性状等。(2)体质量和摄食量的测定:各组大鼠分别于给药后第1,7,14天记录各组大鼠体质量,同时记录各组大鼠每天12 h摄食量。(3)血清指标检测:末次给药后1 h,对大鼠进行颈动脉采血1 mL,以3 500 r·min⁻¹离心10 min,分离上层血清备用,检测血清中MTL、GAS、5-羟色胺(5-Hydroxy-tryptamine, 5-HT)、血管活性肽(Vasoactive intestinal Peptide, VIP)水平。(4)胃蛋白酶活力检测:采血后麻醉大鼠,切开大鼠腹壁,分离其胃部,在幽门处结扎,最后关闭腹壁。禁食禁水2 h后处死大鼠,取出全部胃组织并收集胃内容物,离心后取上清液,按照胃蛋白酶测试盒说明书检测胃蛋白酶活力。(5)病理组织学观察:取大鼠全部胃组织,用0.9%氯化钠溶液冲洗干净,置于4%中性甲醛溶液中固定,脱水处理、石蜡包埋切片、HE染色,树脂封片后在光镜下观察组织病理学改变。

2.3 统计学处理 采用SPSS 26.0软件进行统计

学分析处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 统计,组间比较选用单因素方差分析方法(one-way ANOVA),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对胃食管反流大鼠模型的干预作用

3.1.1 各组大鼠用药前后的体质量变化 结果见表1。与假手术组比较,模型对照组体质量都出现不同程度下降;给药后,随着大鼠术后恢复及生长,与模型对照组比较,舒胃降逆颗粒各剂量组体质量均有上升趋势,第14天舒胃降逆颗粒中、高剂量组体质量明显升高($P < 0.05$)。

表1 各组大鼠体质量结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 1 Body weights of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量/g		
		第1天	第7天	第14天
假手术组	—	249.3±12.0	301.0±19.2	309.5±21.1
模型对照组	—	215.4±13.0 ^b	271.1±23.3 ^a	273.8±28.0
胃苏颗粒组	1.5	220.2±23.0	298.5±24.0	305.9±55.1
低剂量组	1.5	218.1±19.2	298.7±22.0	306.4±24.5
中剂量组	3.0	222.1±24.0	298.6±26.9	311.6±26.3 ^c
高剂量组	6.0	220.7±19.9	295.2±28.1	311.4±26.6 ^c

注(note):与假手术组比较(vs. sham-operation group),^a $P < 0.05$,

^b $P < 0.01$;与模型对照组比较(vs. model control group),^c $P < 0.05$,

^d $P < 0.01$ 。

3.1.2 给药后各组大鼠血清指标表达情况 结果见表2。与假手术组相比,模型对照组的MTL和GAS水平降低,TNF- α 、IL-4以及NO水平均上升,均具有显著性差异($P < 0.01$),表明大鼠的消化系统出现损伤产生应激反应。给药14 d后,与模型对照组相比,舒胃降逆颗粒各剂量组MTL和GAS的水平均呈现上升趋势,TNF- α 、IL-4以及NO水平均有下降趋势,且高剂量组的各血清指标均具有显著性差异($P < 0.05, P < 0.01$)。

3.1.3 大鼠食管黏膜病理组织 从图1可知,假手术组大鼠的食管黏膜层、黏膜下层以及肌层结构清

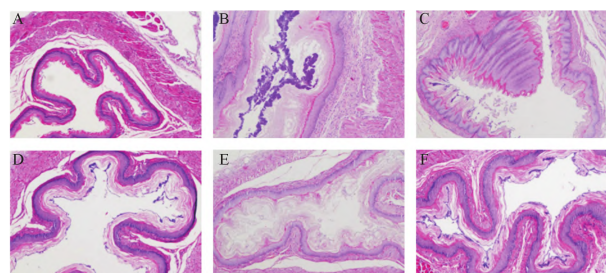
表2 各组大鼠血清细胞因子表达结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 2 Results of serum cytokines in each rat group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	血清指标/(pg·mL ⁻¹)				NO/(μ mol·L ⁻¹)
		MTL	GAS	TNF- α	IL-4	
假手术组	—	243.44±36.45	269.41±38.27	1169.23±186.63	208.86±48.07	98.48±17.90
模型对照组	—	167.81±38.68 ^b	167.35±36.34 ^b	1875.00±158.30 ^b	292.68±42.52 ^b	135.07±14.97 ^b
胃苏颗粒组	1.5	260.42±31.35 ^d	212.95±48.89	922.00±168.23 ^d	250.33±49.74	131.52±15.47
低剂量组	1.5	213.57±31.40 ^c	171.84±27.69	1165.40±75.75 ^d	240.91±62.29	125.70±26.74
中剂量组	3.0	245.45±27.17 ^d	211.81±48.37	1021.64±286.64 ^d	179.87±38.65 ^d	122.36±17.15
高剂量组	6.0	270.32±31.78 ^d	231.79±48.05 ^d	949.88±155.73 ^d	111.32±20.50 ^d	112.48±16.10 ^c

注(note):与假手术组比较(vs. sham-operation group),^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与模型对照组比较(vs. model control group),^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$ 。

晰,均未见明显异常。模型对照组可见管腔内附着大量食糜,鳞状上皮增生,角质层增厚,与假手术组相比有明显差异。胃苏颗粒组表现为管腔内附着少量食糜,鳞状上皮增生,角质层增。舒胃降逆颗粒各剂量组均表现为管腔内附着少量食糜,角质层增厚。



A. 假手术组(sham-operation group);B. 模型对照组(model control group);C. 胃苏颗粒组(weisu granule group);D. 低剂量组(low-dose group);E. 中剂量组(medium-dose group);F. 高剂量组(high-dose group)

图1 6组大鼠食管黏膜病理切片(HE 10×10)

Fig 1 Pathological sections of esophageal mucosa of rats in 6 groups (HE 10×10)

3.2 对肝肾不和证大鼠模型的干预作用

3.2.1 一般情况 观察对大鼠进行病证结合造模后第7天,各组大鼠出现烦躁易怒、攻击性强等表现;给药第3天,各组均有少数大鼠出现稀便腹泻,但无显著性差异;给药第11天,胃苏颗粒组及舒胃降逆颗粒各剂量组大鼠易怒和攻击表现消失。

3.2.2 各组大鼠用药前后的体质量变化 结果见表3。与正常对照组比较,模型对照组体质量显著性下降($P<0.01$);给药后,与模型对照组比较,舒胃降逆颗粒各剂量组体质量均有上升趋势,第14天舒胃降逆颗粒中剂量组体质量明显升高($P<0.05$)。

3.2.3 各组大鼠用药前后的摄食量变化 结果见表4。给药前各组大鼠的摄食量无显著性差异($P>0.05$),第1~5天,与正常对照组比较,模型对照组摄食量明显降低($P<0.01$);与模型对照组比较,胃

表4 各组大鼠摄食量结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 4 Food intake of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	给药前摄食量/ g	给药后摄食量/g		
			第1~5天	第6~10天	第11~14天
正常对照组	—	56.47±3.58	118.01±7.35	214.83±28.84	176.62±18.59
模型对照组	—	56.48±3.94	100.55±7.98 ^b	197.73±17.95	138.24±15.06 ^b
胃苏颗粒组	1.5	54.99±3.28	116.28±4.89 ^d	204.64±14.27	155.18±12.45 ^c
低剂量组	1.5	57.62±2.57	109.65±3.36 ^d	215.57±22.20	147.28±8.52
中剂量组	3.0	53.86±3.64	104.72±4.42	169.13±26.32 ^d	134.17±13.18
高剂量组	6.0	59.17±3.14	102.89±6.07	185.31±14.43	160.18±16.38 ^d

注(note):与正常对照组比较(vs. normal control group),^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与模型对照组比较(vs. model control group),^c $P<0.05$,^d $P<0.01$ 。

表3 各组大鼠体质量结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 3 Body weights of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	体质量/g		
		第1天	第7天	第14天
正常对照组	—	314.03±13.03	348.85±14.20	387.67±23.03
模型对照组	—	271.48±16.73 ^b	311.80±20.24 ^b	340.56±27.19 ^b
胃苏颗粒组	1.5	271.16±12.86	320.92±21.23	362.65±23.97
低剂量组	1.5	284.40±10.81	323.87±19.30	361.00±22.61
中剂量组	3.0	272.29±23.32	316.51±19.30	365.33±19.98 ^c
高剂量组	6.0	275.67±13.81	321.13±14.85	359.90±11.55

注(note):与正常对照组比较(vs. normal control group),^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与模型对照组比较(vs. model control group),^c $P<0.05$,^d $P<0.01$ 。

苏颗粒组和舒胃降逆颗粒低剂量组摄食量明显增加($P<0.01$)。第6~10天,与正常对照组比较,模型对照组摄食量有降低趋势但无显著性差异($P>0.05$);与模型对照组相比,舒胃降逆颗粒中剂量组摄食量明显下降($P<0.01$)。第11~14天,与正常对照组比较,模型对照组摄食量明显下降($P<0.01$);与模型对照组比较,胃苏颗粒组和舒胃降逆颗粒高剂量组摄食量明显上升($P<0.05, P<0.01$)。

3.2.4 给药后各组大鼠血清指标及胃蛋白酶表达情况 结果见表5。与正常对照组相比,模型对照组的MTL和GAS水平明显降低($P<0.01$),5-HL、VIP和胃蛋白酶都呈上升趋势;给药14d后,与模型对照组相比,舒胃降逆颗粒低、中剂量组MTL水平明显升高($P<0.05$),舒胃降逆颗粒各剂量组GAS水平升高且呈剂量依赖性($P<0.05, P<0.01$),舒胃降逆颗粒各剂量组5-HT、VIP、胃蛋白酶表达明显下降($P<0.05, P<0.01$)。

3.2.5 大鼠胃黏膜病理组织 从图2可知,正常对照组大鼠的胃部黏膜层、黏膜下层以及肌层结构清晰,均未见明显异常。模型对照组可见黏膜层轻度出血、黏膜上皮脱落坏死,与正常对照组相比有明显差异。低剂量组表现为黏膜层局灶性炎性细胞浸

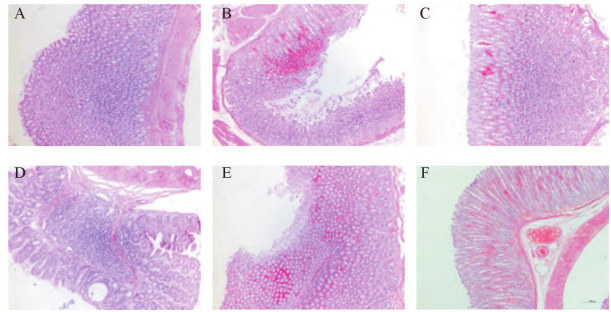
表5 各组大鼠血清细胞因子及胃液胃蛋白酶结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 5 Results of serum cytokines and gastric fluid pepsin in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	MTL/ (pg·mL ⁻¹)	GAS/ (pg·mL ⁻¹)	5-HT/ (pg·mL ⁻¹)	VIP/ (pg·mL ⁻¹)	胃蛋白酶/ (U·mL ⁻¹)
正常对照组	—	161.94±24.73	154.10±38.72	153.40±14.00	25.28±7.79	69.41±15.46
模型对照组	—	114.31±32.07 ^b	106.03±30.20 ^b	198.47±18.60 ^b	27.85±5.34	82.28±13.32
胃苏颗粒组	1.5	154.97±29.47 ^c	153.43±29.70 ^d	158.91±14.56 ^d	23.45±7.18	112.94±15.53 ^d
低剂量组	1.5	150.08±21.57 ^c	146.64±18.82 ^c	137.89±22.33 ^d	17.85±6.08 ^d	60.24±20.70 ^c
中剂量组	3.0	153.59±32.35 ^c	157.27±28.15 ^d	131.49±21.29 ^d	15.82±4.61 ^d	38.54±21.95 ^d
高剂量组	6.0	143.56±27.52	165.40±21.07 ^d	144.61±17.77 ^c	17.54±3.16 ^d	41.72±16.01 ^d

注(note):与正常对照组比较(vs. normal control group),^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与模型对照组比较(vs. model control group),^c $P<0.05$,^d $P<0.01$ 。

润,中剂量组表现为黏膜轻度出血、上皮脱落坏死,胃苏颗粒组与高剂量组均表现为黏膜层轻度出血。



A. 正常对照组(normal control group);B. 模型对照组(model control group);C. 胃苏颗粒组(Weisu Granule group);D. 低剂量组(low-dose group);E. 中剂量组(medium-dose group);F. 高剂量组(high-dose group)

图2 6组大鼠胃黏膜病理切片(HE 10×10)

Fig 2 Pathological sections of gastric mucosa of rats in 6 groups (HE 10×10)

4 讨论

舒胃降逆颗粒处方中含有香附、黄连、柴胡、白术、紫苏梗、吴茱萸、浙贝母、甘草等药材,具有疏热解郁、和胃降逆之功效。GERD是一种常见的胃肠道疾病,但中医根据临床表现将其归属于中医“吞酸”“嘈杂”以及“胃痛”等范畴,中医认为其与肝胆脾密切相关,基本病机为肝气犯胃,胃气不和^[4]。处方中的香附苦辛疏肝解郁,黄连苦寒清热燥湿,具有清泄肝胃之热、通降胃气的作用,共为君药^[10];柴胡疏散退热,白术健脾益气,紫苏梗理气宽中,共为臣药^[11];吴茱萸散寒止痛,浙贝母制酸止痛,共为佐药;甘草调和诸药,作为使药^[10-12]。

MTL是一种消化道激素,可以增强胃肠道对电解质和水的运输,从而达到促进胃排空的作用^[13]。GAS与MTL的作用类似,可以促进胃肠道运动^[14]。TNF- α 可以促进细胞的凋亡与生长,启动炎症反应^[15]。IL-4是一种抗炎因子,可以调节多种免疫反应^[16]。NO是一种气体信号分子^[17],参与食管和肠道的炎症反应,可促进胃食管反流病的发生和发展。

5-HT是一种抑制性神经递质,可以使动物更具有攻击性^[18]。VIP又称舒血管肠肽,可以使食管下段括约肌松弛,加剧胃食管反流症状^[19]。胃蛋白酶是一种消化性蛋白酶,在食管下括约肌松弛以及胃内容物反流的情况下,会进一步对食管造成损伤。

本研究通过构建胃食管反流大鼠模型,发现造模后的大鼠体质量出现下降的趋势,并且MTL和GAS水平明显下降,TNF- α 、IL-4以及NO水平均上升,这表明机体胃肠动力受损,具有强烈炎症反应,与胃食管反流病症状相似,证明造模成功;给予舒胃降逆颗粒14 d后,各剂量组的大鼠体质量明显改善,MTL和GAS水平呈现上升趋势,TNF- α 、IL-4以及NO水平均下降,食管病理组织黏膜层有一定的改善,管腔内附着少量食糜,角质层增厚。表明舒胃降逆颗粒对食管炎有一定的治疗作用,可以调节动物的免疫反应,促进损伤部位恢复。通过构建肝胃不和证大鼠模型,发现造模后大鼠出现了烦躁易怒、攻击性强等表现,MTL和GAS水平明显下降,5-HT、VIP以及胃蛋白酶水平也有不同程度升高;给予舒胃降逆颗粒14 d后,各剂量组大鼠体质量与摄食量都有明显改善,MTL和GAS表达明显升高,5-HT、VIP以及胃蛋白酶水平均下降,胃部病理组织黏膜层有不同程度改善,炎性细胞浸润不明显。表明舒胃降逆颗粒能控制肠道水分流失,缓解反流症状,同时改善大鼠的情绪和精神状态。

综上所述,本研究通过构建胃食管反流大鼠模型实验以及肝胃不和证大鼠模型实验,观察到舒胃降逆颗粒具有缓解胃食管反流以及改善肝胃不和的作用,可调节动物的免疫反应,对动物受损的胃肠道的有一定的保护作用,同时具有改善动物情绪和状态的功能,为舒胃降逆颗粒的临床应用提供了实验依据。

参考文献:

[1] 李军祥,谢胜,唐旭东,等. 消化系统常见病胃食管反流病中医诊疗指南(基层医生版)[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 2995-2998.
Li JX, Xie S, Tang XD, et al. Clinical practice guideline of

- TCM for common digestive system diseases; Gastroesophageal reflux disease (Edition for primary physician) [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(6): 2995-2998.
- [2] 吴银亚, 汤小龙, 马上古, 等. 雷贝拉唑联合建中降逆汤治疗非糜烂性胃食管反流病的效果[J]. 中国医学创新, 2022, 19(21): 78-81.
- Wu YY, Tang XL, Ma SJ, *et al.* Effects of rabeprazole combined with Jianzhong jiangni decoction on non-erosive gastroesophageal reflux disease [J]. Med Innov China, 2022, 19(21): 78-81.
- [3] 谢晚霞, 王玲. 旋覆代赭和香砂六君子汤结合西药治疗胃食管反流病的效果分析[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(19): 2773-2774.
- Xie WX, Wang L. Analysis of the effect of Xuanfu Daizhe and Xiangsha Liujunzi Decoction combined with western medicine on gastroesophageal reflux disease [J]. Med Forum, 2020, 24(19): 2773-2774.
- [4] 张靖源, 李吉彦, 沈会, 等. 胃食管反流病中医研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49(3): 115-119.
- Zhang JY, Li JY, Shen H, *et al.* Research progress of TCM in treating GERD [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2021, 49(3): 115-119.
- [5] 王颖颖, 曹利红, 张春敏, 等. 旋覆代赭汤加味对胃食管反流性咽喉炎大鼠咽喉黏膜紧密连接的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28(3): 352-355.
- Wang YY, Cao LH, Zhang CM, *et al.* Effect of modified Xuanfu Daizhe Decoction on tight junction of throat mucosa in rat model of gastroesophageal reflux laryngopharyngitis [J]. Chin J Integr Tradit West Med Intensive Crit Care, 2021, 28(3): 352-355.
- [6] 李吉彦, 陈大朋, 滕娆, 等. 益气除痞汤对酸性反流性食管炎模型大鼠血清胃动素以及胃泌素的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(7): 1907-1909.
- Li JY, Chen DP, Teng R, *et al.* Effect of yiqichupi decoction on expressions of serum motilin and gastrin in acid reflux esophagitis rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2017, 35(7): 1907-1909.
- [7] 冯加华, 卫克昭, 张子旭, 等. 万年春酒镇痛、抗炎、抗类风湿性关节炎作用[J]. 中成药, 2021, 43(12): 3502-3507.
- Feng JH, Wei KZ, Zhang ZX, *et al.* Analgesic, anti-inflammatory and anti-rheumatoid arthritis effects of Wannianchun wine [J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(12): 3502-3507.
- [8] 许银银, 蒋泽天, 熊桃秀, 等. 铁皮石斛益消方对肝胃不和型功能性消化不良模型大鼠的作用研究[J]. 浙江临床医学, 2021, 23(2): 155-158.
- Xu YY, Jiang ZT, Xiong TX, *et al.* Study on the effect of Dendrobium candidum Yixiao recipe on functional dyspepsia model rats with liver-stomach disharmony [J]. Zhejiang Clin Med J, 2021, 23(2): 155-158.
- [9] 张娇, 程正义, 唐旭东, 等. 反流性食管炎混合反流病证结合大鼠模型的建立与评价[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3): 1021-1025.
- Zhang J, Cheng ZY, Tang XD, *et al.* Establishment and evaluation of a combination rat model of disease and syndrome of reflux esophagitis combined with reflux disease [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(3): 1021-1025.
- [10] 苏慧芬, 王黎明, 陈相蕾, 等. 柴胡香附方治疗胃食管反流病 36 例临床观察[J]. 光明中医, 2016, 31(7): 959-961.
- Su HF, Wang LM, Chen XL, *et al.* Clinical observation on Chaihu Xiangfu prescription in the treatment of gastroesophageal reflux disease for 36 cases [J]. Guangming J Chin Med, 2016, 31(7): 959-961.
- [11] 张阳. 加减香附旋覆花汤治疗胃食管反流病 96 例观察[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(12): 1105.
- Zhang Y. Observation on 96 cases of gastroesophageal reflux disease treated with modified Xiangfu Inula decoction [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2015, 31(12): 1105.
- [12] 刘娟, 潘凤霞, 张月. 柴胡疏肝散与左金丸加味治疗胃食管反流病相关性胸痛的效果分析[J]. 当代医学, 2022, 28(6): 158-160.
- Liu J, Pan FX, Zhang Y. Effect of ChaihuShugan Powder and Zuojin Pills on chest pain related to gastroesophageal reflux disease [J]. Contemp Med, 2022, 28(6): 158-160.
- [13] 胡文辉, 应亚萍, 金丽虹. 双歧杆菌三联活菌散联合非营养性吸吮对喂养不耐受早产儿血清胃肠激素水平的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(12): 1438-1440, 1444.
- Hu WH, Ying YP, Jin LH. Effect of Triad Viable Bifidobacterium Powder combined with non-nutritive sucking on serum gastrointestinal hormone levels in preterm infants with feeding intolerance [J]. Chin J Microecol, 2020, 32(12): 1438-1440, 1444.
- [14] 冯毅翀, 荆纯祥, 赵莹曦, 等. 半夏生物总碱对运动氧化应激大鼠胃黏膜的保护作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(12): 1757-1761.
- Feng YC, Jing CX, Zhao YX, *et al.* Protective effect and mechanism of Pinellia total alkaloids on gastric mucosa in rats with exercise induced oxidative stress [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2021, 32(12): 1757-1761.
- [15] 高世勇, 李丹. 肿瘤坏死因子与癌症相关研究进展[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(9): 1209-1213.
- Gao SY, Li D. Research advances in tumor necrosis factor and cancer [J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36(9): 1209-1213.
- [16] 朱华, 陶武贤, 熊晓星. 白细胞介素在缺血性脑卒中中的抗炎作用及其机制[J]. 医学综述, 2020, 26(20): 3976-3980, 3986.
- Zhu H, Tao WX, Xiong XX. Anti-inflammatory effects and mechanisms of interleukin in ischemic stroke [J]. Med Recapit, 2020, 26(20): 3976-3980, 3986.
- [17] 王筱婧, 左艳敏, 王东兴, 等. 一氧化氮介导的中药及其活性成分的抗炎作用研究进展[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(5): 435-440.
- Wang XJ, Zuo YM, Wang DX, *et al.* Progress in anti-inflammatory action of active ingredient of Chinese drugs mediated by NO [J]. Immunol J, 2015, 31(5): 435-440.
- [18] 赵倩, 赵艳, 殷燕, 等. 血清 GABA、BDNF、5-HT、DA 及 NE 在胃食管反流病中的表达及临床意义[J]. 贵州医科大学学报, 2023, 9(2): 193-199.
- Zhao Q, Zhao Y, Yin Y, *et al.* Expression of serum GABA, BDNF, 5-HT, DA, and NE in gastroesophageal reflux disease and its clinical significance [J]. J Guizhou Med Univ, 2023, 9(2): 193-199.
- [19] 罗莉, 郑伟, 张悦萌. 胃肠电图评价 ICU 内肠内营养患者胃肠动力水平的临床价值[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(3): 402-405.
- Luo L, Zheng W, Zhang YM. Evaluation of gastrointestinal motility level in patients with enteral nutrition in ICU by gastrointestinal electrical mapping [J]. Chin J Lab Diagn, 2020, 24(3): 402-405.

收稿日期/Received: 2023-07-18
修回日期/Revised: 2024-01-03