

中医药对应激后胃肠损伤防治作用的 实验研究现状

单晓梅, 赖鹏华, 吴狄, 王彦晖, 卢大为, 李鹏程

(厦门大学医学院中医系, 厦门 361002)

摘要: 应激会破坏胃肠道的自稳态, 引起胃肠道功能紊乱, 轻则出现恶心、呕吐、厌食、腹泻、腹胀, 甚则可致应激性溃疡, 影响人们的工作生活和健康。单药、经方、自拟方和针灸等中医药干预可通过抗胃肠黏膜损伤、调整紊乱的胃肠激素等途径有效改善各种应激后胃肠损伤, 文章对此作一综述, 并发现迄今为止在中医药预防应激后胃肠损伤的抗应激相关机制研究尚显不足, 值得进一步研究。

关键词: 应激; 胃肠; 中医药; 损伤

基金资助: 国家自然科学基金项目(No.81302876), 福建省自然科学基金项目(No.2013J05123)

Experimental research state of preventive and therapeutic effect of traditional Chinese medicine on gastrointestinal injury after stress

SHAN Xiao-mei, LAI Peng-hua, WU Di, WANG Yan-hui, LU Da-wei, LI Peng-cheng

(Department of Traditional Chinese Medicine, Medical College of Xiamen University, Xiamen 361002, China)

Abstract: Various kinds of stress would destroy gastrointestinal homeostasis and lead to functional disturbances of gastrointestinal tract, such as nausea, vomiting, anorexia, diarrhea, abdominal distention and even stress ulcer, which could influence the work, life and health of people suffered from stress. Classical prescription, self-made prescription and acupuncture could ameliorate symptoms and signs of gastrointestinal stress reaction effectively by protecting from gastrointestinal mucosa injury and regulating gastrointestinal hormones. This article reviewed those researches and found that, so far, there were shortages of TCM in prevention effect and mechanism of anti-stress, which deserved further study.

Key words: Stress; Gastrointestinal; Traditional Chinese medicine; Injury

Funding: National Natural Science Foundation of China (No.81302876), Natural Science Foundation of Fujian Province (No.2013J05123)

应激是指机体在受到各种应激原(心理、躯体、环境等)刺激时所产生的非特异性应答反应的总和^[1]。适当应激反应有利于机体度过短期恶劣环境, 保存生命, 但若机体处于强烈的、持续的应激刺激下, 则造成机体损害。研究发现, 各种应激, 如热应激、束缚-冷应激、噪声应激、高原应激、运动应激等会破坏胃肠道的自稳态, 对胃肠渗透性、胃肠黏膜、胃肠动力、胃肠道微生态结构、胃肠激素等造成影响, 引起胃肠道功能紊乱, 轻则出现恶心、呕吐、厌食、腹泻、腹胀, 甚则可致应激性溃疡^[2]。应激后胃肠道损伤不仅影响人们的生活和工作效率, 更危害他们健康。中医药干预可通过抗胃肠黏膜损伤、调整紊乱的胃肠激素等途径有效改善各种应激后胃肠损伤, 现总结如下。

单药

补气健脾药, 如甘草、党参、白术、黄芪等能有效治疗呕

吐、腹胀、腹泻等症, 针对胃肠应激反应常出现上述症状, 赵世清等^[3]、李茹柳等^[4]分别选用甘草水提物、党参水提液观察对束缚-冷应激型大鼠胃肠道的影响, 结果发现二者都能修复应激大鼠胃黏膜损伤及胃组织病理性损害, 其作用机制与多胺及其调控信号通路有关。李燕舞等^[5]研究显示, 黄芪总苷对水浸-束缚应激大鼠胃黏膜损伤有保护作用, 其保护机制可能与调节胃黏膜褪黑素受体, 并参与抗氧自由基损伤有关。王小梅等^[6]报道, 白术可以诱导热休克蛋白70 (heat shock protein 70, HSP70) 大量表达, 从而防治运动应激性胃溃疡。

部分清热药, 如大黄、石膏、芦荟、马兰等对应激引起的胃肠黏膜损伤亦起防治作用。汶希等^[7]观察发现, 大黄提取液具有抗氧化损伤和保护胃黏膜作用, 能够抗运动应激性胃溃疡的形成。田徽等^[8]研究表明, 马兰有明显的抗水浸拘束应激所致胃黏

膜损伤的作用,且其溃疡抑制率呈剂量依赖性,还筛选出乙酸乙酯部位及水部位可能为马兰抗急性应激性溃疡作用的主要药效部位。严亨秀等^[9]采用芦荟灌胃预处理也能降低水浸拘束应激大鼠的溃疡指数和胃溃疡抑制率,同时提高胃液分泌量与其pH值,从而对急性性胃溃疡起预防保护作用。何欣等^[10]研究报道,灌服石膏水提物可减少热应激小鼠小肠结构的损伤,增长绒毛长度,提示石膏水提物在热应激下对小肠起到保护作用。

赵雷等^[11]用活血化瘀药三七总苷对水浸-束缚应激大鼠进行灌胃防治,结果显示二者可明显减轻应激对胃黏膜的损伤,其作用可能是通过调控壁细胞的泌酸功能实现的。柯道平等^[12]研究表明,银杏叶提取物(EGb)对冷-束缚应激所诱发的肠道功能紊乱具有正向调节作用,并且显著抑制冷-束缚应激引起的血浆中一氧化氮(nitric oxide, NO)含量的升高。

另外,张爱丽等^[13]用石榴皮水提物灌胃能明显降低束缚浸水应激大鼠胃黏膜损伤指数、增加胃内残留率、降低小肠推进率和延长排便时间,对急性性胃黏膜损伤、胃肠道运动机能紊乱有良好的预防作用。Zhang Di等^[14]研究显示,熟地黄能有效改善慢性不可预知温和刺激下小鼠胃溃疡形成。

经方

应激引发的胃肠功能紊乱和应激性胃溃疡属于中医学“胃痛”“痞满”“纳呆”“胃脘痛”等范畴,多因情志、饮食、气候等导致脾胃气机不畅,升降失司而致,病位在脾胃。四君子汤、左金丸、泻心汤及其类方是历代医家治疗脾胃病的常用方。Chen Chui-Mei等^[15]研究显示,四君子汤能抑制水浸-束缚应激大鼠胃酸分泌从而抑制应激性溃疡形成。刘晓伟等^[16]实验证明,左金丸预防能明显提高水浸-束缚应激大鼠胃pH值,从而防治胃溃疡的形成。李翼等^[17]发现,大黄连泻心汤、理中丸通过调节大鼠血清中NO的水平,降低内皮素(endothelin, ET)的含量,对水浸应激型胃溃疡热证和寒证的预防有显著疗效。陈建章等^[18]比较半夏泻心汤、四逆散、左金丸、半夏泻心汤合四逆散、半夏泻心汤合四逆散及左金丸等5个复方对水浸应激胃溃疡的影响。结果表明,半夏泻心汤合四逆散及左金丸合方降低溃疡指数效果显著,抑制应激因素、保护胃黏膜的作用超过对照药雷尼替丁。

肝主疏泄,若因情志刺激,肝气郁结,肝失疏泄,脾胃运化功能失调,从而出现脘闷、纳呆等症,所以,《临证指南医案》云:“治肝可以安胃”。四逆散、柴胡疏肝散、逍遥散等为疏肝理气解郁经典方,实验研究证明,对心理应激所引起的胃肠反应有显著疗效。如,敖海清等^[19]以大鼠血清皮质醇(cortisol, CORT)、胃泌素(gastrin, GAS)及胃动素(motilin, MOT)为指标,观察得出柴胡疏肝散及逍遥散对慢性心理应激型大鼠精神状态、胃肠功能及生长状态都有改善作用的结论。谢慧臣等^[20]研究表明,加味四逆散可以显著改善慢性心理应激胃溃疡模型大鼠胃黏膜组织细胞的微观病理形态,并可调节脑肠轴状态,改善胃组织GAS受体、空肠组织血管活性肠肽Ⅱ型受体

(vasoactive intestinal peptide receptor 2, VIPR2)mRNA表达,进而改善胃肠功能。四磨汤源于宋代严用和《重订严氏济生方》,有顺气降逆、消积止痛之功,蔺晓源等^[21]、蔡光先等^[22]研究指出,四磨汤对慢性心理应激小鼠胃排空和小肠推进功能有明显的改善作用,并提示脑肠肽的水平变化可能是其治疗功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)的作用机制之一。

另外,CHEN Chi-yang等^[23]研究发现,柴胡桂枝汤预处理能减轻水浸-束缚应激大鼠的应激损害,升高胃黏膜和肝的非蛋白巯基物质(NP-SH)水平。Yoshiji O等^[24]研究显示,黄连解毒汤能通过黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶系统和浸润于胃黏膜和组织的中性白细胞产生的氧自由基提高巯基氧化、脂质过氧化作用,从而防治水浸-束缚应激大鼠的胃黏膜损伤。

自拟方

石君杰^[25]自拟调肝健脾方(柴胡、白芍、当归、陈皮、白术、茯苓、灵芝、钩藤等)治疗束缚应激大鼠,发现该方可通过调整紊乱的胃肠激素分泌与释放而调节应激大鼠的肠运动功能。金河奎等^[26]实验显示,芪术胃安冲剂能增加倒挂应激大鼠血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量,具有抗胃溃疡作用。刘红艳等^[27]发现,柴郁汤(柴胡、郁金)对水浸-束缚所致小鼠应激性胃溃疡具有预防作用,并能减轻肝损伤、脂质过氧化损伤。林辉^[28]用自拟疏肝和胃丸(柴胡、姜半夏、柿蒂、乌贼骨、白芍等)能显著提高冷水-束缚应激性大鼠胃黏膜、血清EGF、转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α)含量,促进胃黏膜的新生修复。徐伟等^[29]用升降方(黄芪、白术、枳壳、柴胡、草豆蔻、制大黄、竹茹、代赭石、槟榔、甘草)对心理应激型大鼠进行干预后,大鼠进食量、体质量增加、胃排空率及血清GAS、血浆MOT含量明显升高,有效地改善应激后消化机能。

段美玲等^[30]研究表明,以石膏、苍术、黄柏为主要成分的中药抗应激冲剂,对热应激小鼠小肠黏膜的IL-2平均灰度值具有显著增进作用,表明其可提高机体肠黏膜免疫水平,预防应激。杨莘等^[31]观察到复方丹蒲汤(丹参、蒲公英、砂仁等)可减少小鼠胃液分泌量并降低总酸排出量及胃蛋白酶排出量,并抑制胃平滑肌的运动,具有抗小鼠水浸应激性胃溃疡的作用。许宏俐等^[32]研究显示,芍甘海贝蒲术汤(芍药、甘草、海螵蛸等)能降低小鼠黏膜NO含量,提高胃壁结合黏液量,对束缚-冷冻法应激性胃溃疡发生的抑制率达78.84%。常吉梅等^[33]实验表明,溃疡散(三七、乌贼骨、枯矾等)可明显地抑制大鼠水浸应激性溃疡,其作用机制可能与溃疡散具有化瘀生肌、收敛、制酸等功效有关,也可能与降低胃酸排出量和胃蛋白酶活性、增加胃黏液的分泌、减少胃黏膜的损害因素有关。曹霞等^[34]研究认为,复方丹参注射液能通过促进内源性NO释放而介导对胃黏膜血流量调节来实现抗力竭性运动应激性胃溃疡作用。

针灸

针刺和艾灸对冷束缚应激、心理应激、力竭运动应激所引起的胃肠黏膜损伤均有修复作用。因为本病病位在“胃”，“足阳明胃经”与“胃腑”密切相关，因此，取穴以胃经穴位为主，其中，足三里配合相关穴位最常见。王景杰等^[35]研究表明，针刺足三里对心理性应激导致的胃动力障碍和胃黏膜损伤具有明显的防治作用，并提出其机制与某些胃肠道激素或神经肽密切相关。秦明等^[36]还发现，针刺足三里治疗具有时间-剂量效应，其机制可能与调节体内血浆ET、NO、PGE₂的水平有关。杨宗保等^[37]艾灸胃经“梁门”“足三里”可调节束缚冷应激法建立应激性胃溃疡大鼠多种相关信号蛋白质的差异表达，促进胃黏膜损伤修复。常小荣等^[38]研究实验表明，艾灸足三里或加中脘、脾俞、胃俞预处理能增加束缚水浸应激性胃溃疡PGE₂、减少ET含量、诱导HSP70表达，上调胃黏膜损伤增殖修复相关因子(EGF、TGF- α 、TFF1和PCNA)。易受乡等^[39]研究则发现，艾灸“足三里”“梁门”可降低束缚水浸应激性胃溃疡胃黏膜损伤指数，促进TGF- α 合成，刺激胃黏膜细胞增殖，抑制细胞凋亡，而这一过程可能与艾灸诱导HSP70表达有关。

展望

综观上述研究，存在三大不足：第一，中医药干预的实验研究以干预已经形成的胃肠损伤，特别是应激性溃疡为主，对恶心、呕吐、腹胀等轻度胃肠应激反应的观察和预防研究甚少。第二，对水浸束缚应激、心理应激、运动应激的干预研究为主，对其他应激，如热应激、高原应激等引起胃肠应激反应研究甚少。以上两点，究其原因可能与动物实验限制相关，如应激原刺激量不好控制，引起动物症状参差不齐，模型不稳定等。第三，中医药防治应激后胃肠道损伤取得良好疗效，但对机制研究局限于应激后造成的胃肠黏膜损伤、胃肠激素紊乱等，对应激产生本身的相关机制，如对应激蛋白(HSPs)的影响，观察较少。

各种应激原激烈刺激会产生胃肠损伤已经得到证实，由于职业或者环境关系，无法去除或者避开应激原的情况下，对应激后胃肠道损伤的预防意义重于治疗。应激后胃肠损伤乃因过度应激引起，其机制有别于其他胃肠疾病，因此，当加强中医药预防应激后胃肠损伤的抗应激机制研究。

参考文献

- [1] Selye H. What is stress?. *Metabolism*, 1956, 5: 525-530
- [2] 张淑芳, 吴小平, 卢放根. 慢性应激对小鼠溃疡性结肠炎的影响. *国际消化病杂志*, 2008, 28(6): 520-523
- [3] 赵世清, 李茹柳, 年立全, 等. 甘草对大鼠应激性溃疡及多胺影响的研究. *中成药*, 2015, 37(3): 626-629
- [4] 李茹柳, 年立全, 赵世清, 等. 党参对应激性溃疡和细胞迁移及多胺的影响. *广州中医药大学学报*, 2013, 30(4): 519-524
- [5] 李燕舞, 宋宁, 王汝俊. 黄芪总苷对应激大鼠胃黏膜氧自由基及褪黑素受体的影响. *世界华人消化杂志*, 2008, 253(29): 3321-3323
- [6] 王小梅, 景会锋. 白术对运动应激性胃溃疡大鼠胃组织中自由基含量及HSP70表达的影响. *天津体育学院学报*, 2008, 95(5): 453-456
- [7] 汶希, 陈楚杰, 陈建新. 大黄提取液干预运动应激性胃溃疡大鼠模型的实验研究. *中医学报*, 2012, 27(5): 585-587
- [8] 田徽, 阮期平, 李崇进, 等. 马兰抗实验性胃溃疡作用有效部位的筛选. *时珍国医国药*, 2013, 2: 324-325
- [9] 严亨秀, 殷红梅, 王爱华, 等. 芦荟对应激性胃溃疡的保护作用. *中国实用神经疾病杂志*, 2006, 6: 136-137
- [10] 何欣, 鲁琳, 张雪婧, 等. 石膏水提物在高温下对小鼠小肠结构的影响. *北京农学院学报*, 2006, 4: 40-42
- [11] 赵雷, 张博男, 白静, 等. 郁金煎剂对实验性胃溃疡的保护作用. *时珍国医国药*, 2011, 6: 1446-1447
- [12] 柯道平, 杜鹃, 唐影, 等. 银杏叶提取物对大鼠冷应激引起的胃肠动力紊乱及NO含量变化的影响. *中国药理学通报*, 2005, 7: 881-883
- [13] 张爱丽, 刘姗姗, 崔希云, 等. 石榴皮水提物对束缚浸水应激大鼠胃肠运动机能的影响. *中国临床药理学杂志*, 2012, 28(11): 828-830
- [14] Zhang Di, Wen Xue-sen, Wang Xue-yan, et al. Antidepressant effect of Shudihuang on mice exposed to unpredictable chronic mild stress. *Journal Ethnopharmacology*, 2009(123): 55-60
- [15] Chen Chiu-Mei, Lee Chien-Ying, Lin Po-Jung, et al. Evaluation on the pharmacological effect of traditional Chinese medicine Sijunzhang on stress-induced peptic ulcers. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013(2013): 9
- [16] 刘晓伟, 张红梅, 曲宏达. 左金丸对应激性胃溃疡胃粘膜攻击因素的干预. *中医学报*, 2004, 32(5): 18-19
- [17] 李冀, 谢田, 于海, 等. 大黄黄连泻心汤、理中丸对消炎痛型及水浸应激型胃溃疡寒热证模型大鼠血清NO和ET含量的影响. *时珍国医国药*, 2011, 22(8): 1862-1864
- [18] 陈建章, 陈文, 朱荣林, 等. 5个胃肠复方对实验性胃溃疡和胃液分泌影响的比较研究. *时珍国医国药*, 2010, 21(11): 2874-2876
- [19] 敖海清, 徐志伟, 严灿, 等. 柴胡疏肝散及逍遥散对慢性心理应激大鼠血清皮质酮及胃肠激素的影响. *中药新药与临床药理*, 2007, 85(4): 288-291
- [20] 谢慧臣, 刘芬, 杨强, 等. 加味四逆散对身心应激模型大鼠胃肠功能及胃组织中GASR和空肠组织中VIPR2 mRNA表达的影响. *吉林大学学报(医学版)*, 2013, 39(2): 241-245
- [21] 蔺晓源, 蔡莹, 谢勇, 等. 四磨汤口服液对束缚-寒冷应激小鼠胃肠功能和胃泌素的影响. *湖南中医药大学学报*, 2009, 29(6): 19-21
- [22] 蔡光先, 蔺晓源, 易健, 等. 四磨汤对慢性应激小鼠胃肠运动及脑内NT、CGRP的影响. *中国中医急症*, 2011, 20(2): 251-253
- [23] CHEN Chi-Yang, KUO Tsung-Li, SHEU Shi-Yuan, et al. Preventive effects of Chinese herb chai-hu-gui-zhi-tang extract on water immersion restraint stress-induced acute gastric ulceration in rats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2010, 72(6): 679-685
- [24] Yoshiji O, Takashi K, Keiji N, et al. Preventive effect of Oren-

- gedoku-to (Huanglian-Jie-Du-Tang) extract on the development of stress-induced acute gastric mucosal lesions in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 1999, 67(3): 377-384
- [25] 石君杰. 调肝健脾法治疗束缚应激肠易激综合征大鼠的实验研究. *现代中西医结合杂志*, 2005, 14(6): 722-723
- [26] 金河奎, 蔡英姬, 任东鲜, 等. 芪术胃安冲剂抗大鼠应激性胃溃疡的作用及血清SOD的变化. *中国中医药科技*, 2003, 10(2): 104-105
- [27] 刘红艳, 张莉华, 方步武, 等. 柴郁汤对小鼠应激性胃溃疡的预防作用. *中国中西医结合外科杂志*, 2010, 16(2): 206-208
- [28] 林辉. 疏肝和胃丸对应激大鼠胃黏膜组织血清EGF和TGF α 含量的影响. *中华中医药学刊*, 2007, 25(12): 2611-2613
- [29] 徐伟, 孙维峰, 梁静, 等. 升降方对应激大鼠胃排空及胃肠激素的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(23): 171-173
- [30] 段美玲, 方洛云, 毛帅, 等. 中药抗应激冲剂对热应激小鼠小肠黏膜中IL-2水平的影响. *中国兽医杂志*, 2009, 45(4): 52-54
- [31] 杨萃, 马世平. 复方丹蒲汤抗实验性胃溃疡的作用. *中成药*, 2006, 28(3): 391-394
- [32] 许宏俐, 杨晓梅, 周丽华, 等. 芍甘海贝蒲术汤对小鼠应激性胃溃疡保护作用的研究. *湖南中医杂志*, 2002, 17(3): 376-377
- [33] 常吉梅, 杨玉亭, 刘春霞, 等. 溃疡散对实验性胃溃疡模型胃黏膜保护作用的实验研究. *中国中医药科技*, 2000, 7(6): 373-374
- [34] 曹霞, 余良主, 赵小玉. 复方丹参注射液对大鼠运动应激性溃疡的影响. *咸宁学院学报(医学版)*, 2003, 17(5): 318-321
- [35] 王景杰, 黄裕新, 郭庆东, 等. 心理性应激状态下针刺对大鼠DMV放电、胃电和胃黏膜损伤的影响. *第四军医大学学报*, 2001, 22(9): 806-809
- [36] 秦明, 黄裕新, 王景杰, 等. 预防性针刺足三里穴对冷应激大鼠胃黏膜损伤的影响. *西南国防医药*, 2005, 15(2): 133-136
- [37] 杨宗保, 王晨光, 龚安, 等. 艾灸对大鼠胃黏膜损伤修复相关细胞信号蛋白质的影响. *中医杂志*, 2013, 54(22): 1945-1948
- [38] 常小荣, 彭娜, 易受乡, 等. 艾灸预处理对应激性溃疡大鼠胃黏膜HSP70蛋白及mRNA表达的影响. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(13): 1252-1256
- [39] 易受乡, 彭艳, 常小荣, 等. 艾灸足三里、梁门穴对应激性溃疡大鼠胃黏膜细胞凋亡的干预作用. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(33): 3163-3168

(收稿日期: 2016年3月7日)

· 综述 ·

维吾尔药免疫调节作用研究进展

阿则古丽·哈木提, 阿地拉·艾皮热, 马纪, 李金耀

(新疆大学生命科学与技术学院, 新疆生物资源基因工程重点实验室, 乌鲁木齐 830046)

摘要: 维吾尔药是传统医学的重要组成部分之一, 具有其独特的理论体系。研究表明, 维吾尔药具有多种功效, 包括抗肿瘤、抗病毒及治疗自身免疫疾病。文章对近几年野西瓜、买朱尼、神香草、异常黑胆质成熟剂、复方一枝蒿颗粒等维吾尔药免疫调节相关的研究进行总结, 揭示维吾尔药潜在的免疫调节作用机制, 探讨维吾尔药免疫调节机制未来的研究方向, 为优化维吾尔药配方, 提高其疗效供理论指导。

关键词: 维吾尔药; 免疫调节; 自身免疫疾病; 肿瘤

基金资助: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目 (No.2015211C258)

Progress of research on immunoregulatory effects of Uyghur medicine

Azeguli · HAMUTI, Adila · AIPIRE, MA Ji, LI Jin-yao

(Xinjiang Key Laboratory of Biological Resources and Genetic Engineering, College of Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumqi 830046, China)

Abstract: Uyghur medicine is an important part of traditional Chinese medicine and has its special theoretical system. Research showed that Uyghur medicine had various functions including antitumor, antiviral and treatment of autoimmune diseases. This paper reviewed the studies about immunoregulatory effects of uyghur medicines including Capparis spinosa, Maizhuni, Hyssopus officinalis, Abnormal Savda Munziq and Artemisia rupestris to reveal its potentially immunoregulatory mechanism and explored the future directions about immunoregulatory mechanism of Uyghur medicine, which might be benefit for optimizing Uyghur medicine and improving its clinical efficacy.

通讯作者: 李金耀, 新疆乌鲁木齐市天山区胜利路666号新疆大学生命科学与技术学院, 新疆生物资源基因工程重点实验室
邮编: 830046, 电话: 0991-8583259, E-mail: ljyju@xju.edu.cn