

# 调胃消痞方对功能性消化不良大鼠内脏高敏感伴抑郁及5-HT信号的影响

赵鑫<sup>1,2</sup>, 陈欣<sup>1</sup>, 谢祥<sup>1</sup>, 马长青<sup>1</sup>, 刘欣宇<sup>2,3</sup>, 李襄<sup>1,2,4</sup>, 栾云鹏<sup>1,2</sup>, 王华宁<sup>3,4\*</sup>

[1. 云南中医药大学, 云南昆明 650021; 2. 云南省中医药治未病工程研究中心, 云南昆明 650100; 3. 云南中医药大学第一附属医院, 云南昆明 650500; 4. 云南省中医(脾胃病)临床医学中心, 云南昆明 650500]

**摘要:** **目的** 探讨调胃消痞方对功能性消化不良的作用及对肠嗜铬细胞(EC)中5-羟色胺(5-HT)分泌活性的影响。**方法** SD大鼠随机分为空白组和造模组,采用碘乙酰胺灌胃结合夹尾刺激法建立功能性消化不良模型。造模成功的大鼠随机分为模型组、莫沙必利组(1.35 mg/kg)和调胃消痞方低、高剂量组(5.8、11.6 g/kg),每组6只,夹尾刺激同期给予相应剂量药物,共14 d。给药结束后,观察大鼠一般状况,记录体质量及3 h进食量;行为学实验评价功能性消化不良大鼠抑郁状态;AWR评分评价大鼠内脏高敏感状态;HE染色评估胃、十二指肠病理变化;ELISA法检测大鼠胃、十二指肠、血清5-HT水平;RT-qPCR法检测胃组织Trpc4 mRNA表达;免疫组化染色检测5-HT<sup>+</sup>、TPH1<sup>+</sup>细胞的数量及分布;免疫荧光染色共定位CgA、TPH1双阳性细胞的数量及分布;透射电镜检测EC细胞中5-HT的合成、分泌情况。**结果** 与空白组比较,模型组大鼠目光呆滞、反应迟钝、懒动、嗜睡、易激怒、难捉拿,行为学实验表明其行动、探索欲望降低( $P<0.01$ ),AWR评分升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),HE染色未见明显异常,胃、十二指肠、血清5-HT水平升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),十二指肠EC数量增加,5-HT异常合成、分泌( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。与模型组比较,调胃消痞方各剂量组大鼠一般情况改善,体质量、3 h摄食量升高( $P<0.05$ ),AWR评分降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),行为学评分改善( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );胃、十二指肠、血清5-HT水平降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),EC数量及5-HT异常合成、分泌状态减轻( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),并呈剂量依赖性;各组Trpc4 mRNA表达无明显变化。**结论** 内脏高敏感状态下功能性消化不良大鼠的EC细胞中5HT信号通路异常活跃,并以神经-内分泌网络为基础,在大脑和肠道之间双向作用,使大鼠产生抑郁状态,而调胃消痞方可通过调控EC细胞中5-HT信号来部分缓解其内脏高敏感,进而改善抑郁状态。

**关键词:** 调胃消痞方;功能性消化不良;抑郁;内脏高敏感;肠嗜铬细胞;5-羟色胺

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)05-1663-08

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.034

消化不良是指位于上腹部的一个或一组症状,主要包括上腹部疼痛、上腹部烧灼感、餐后饱胀和早饱感,同时还可能伴有恶心、呕吐、嗝气等症状<sup>[1]</sup>。其中,功能性消化不良是指具有上述症状,但缺乏器质性、系统性或代谢性病变<sup>[2]</sup>。

内脏高敏感及抑郁是功能性消化不良的重要病理生理机制<sup>[3-4]</sup>,患者常伴有中枢处理异常(脑-肠轴)和疼痛调节过度活跃(肠-脑轴)<sup>[5]</sup>,提示其内脏超敏性与中枢神经系统的改变互为联系。5-羟色胺(serotonin, 5-HT)主要由胃肠道中的肠嗜铬

细胞(enterochromaffin cells, EC)产生,它在释放后立即与附近的5-羟色胺3受体(serotonin 3 receptor, 5-HT<sub>3r</sub>)表达神经结合,然后将信号传递到中枢神经系统<sup>[6]</sup>。因此,EC细胞中5-HT信号在功能性消化不良内脏高敏感性发病机制中发挥重要作用。目前,5-HT受体调节剂对治疗内脏高敏感性有重大价值<sup>[7-8]</sup>,但可能诱发心血管事件、脑血管意外等严重不良反应<sup>[7]</sup>。因此,亟需疗效更稳定、不良反应更少的新方法。

前期报道,调胃消痞方是治疗功能性消化不良

**收稿日期:** 2024-12-24

**基金项目:** 云南省科技厅中医联合专项-重点项目(202101AZ070001-167);云南省科技厅中医联合专项-面上项目(202101AG070236);云南省教育厅科学研究基金资助项目(2023Y0483, 2024Y390)

**作者简介:** 赵鑫(1999—),男,硕士,从事中医脾胃病防治研究。E-mail: 1748339195@qq.com

\***通信作者:** 王华宁(1966—),女,教授,主任医师,硕士生导师,从事脾胃肝胆疾病防治研究。E-mail: zgynwhn1966@sina.com

**网络出版日期:** 2025-04-22

**网络出版地址:** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.r.20250422.1136.004.html>

的临床经验方<sup>[9-10]</sup>。本研究拟建立功能性消化不良大鼠模型,探讨调胃消痞方调节 EC-5-HT 信号改善抑郁及内脏高敏感的可能作用机制,以期为该方临床应用提供实验依据。

## 1 材料

1.1 动物 SPF级大鼠购于昆明医科大学[实验动物生产许可证号 SCXK(滇)K2020-0004,实验动物使用许可证号 SYXK(滇)K2020-0006];出生3d的雄性 SPF级 SD 幼鼠,体质量 3~8 g,幼鼠 30 只,母鼠 6 只(为幼鼠提供母乳,不参与造模、给药等相关实验操作),饲养于云南中医药大学动物实验室,温度 20~26℃,相对湿度 40%~70%,12 h/12 h 明暗交替。动物实验相关操作均获得云南省中医医院动物伦理委员会的批准(项目批准号 DW-2023-026)。

1.2 药物 调胃消痞方由党参 15 g、茯苓 15 g、白术 15 g、延胡索 10 g、川楝子 10 g、竹茹 10 g、蒲公英 10 g、薏苡仁 10 g、炒枳壳 10 g、紫苏梗 12 g、炒神曲 10 g、甘草 5 g 组成,由云南中医药大学第一附属医院中药药房提供,并由医院中药代煎室采用现代工艺加工制备,水煎取汁 100 mL,浓缩至生药量 5 g/mL,灭菌,于 4℃ 冰箱中保存。枸橼酸莫沙必利片(货号 230908),5 mg/片,购于福建海西新药创制股份有限公司,临用前研细,用蒸馏水制成 0.5 mg/mL 溶液,于 4℃ 冰箱中保存。

1.3 试剂 碘乙酰胺(上海易恩化学技术有限公司,货号 RH342704);5-HT ELISA 试剂盒(武汉贝茵莱生物科技有限公司,货号 RA20031);色氨酸羟化酶 1 (tryptophan hydroxylase 1, TPH1) 抗体(北京博奥森生物技术有限公司,货号 bs-1215R);5-HT 抗体(英国 Abcam 公司,货号 ab6336);Total RNA Extractor (TRIzol)[生工生物工程(上海)股份有限公司,货号 B511311-0100];反转录试剂盒(北京康润诚业生物科技有限公司,货号 CGC101);Bestar™ qPCR Mastermix (SYBR Green)(德国 DBI 公司,货号 DBI-2043);电镜固定液(武汉赛维尔生物科技有限公司,货号 240003004)。

1.4 仪器 RM6240E 多道生理信号采集处理系统(成都仪器厂);KZ-5F-3D 研磨仪(武汉赛维尔生物科技有限公司);DM2500 正置光学显微镜+图文系统、荧光三色正置显微镜、RM2235 切片机、ASP300S 组织脱水机、EG1150H+EG1130C 组织包埋仪(德国 Leica 公司);Applied Biosystems Veriti

PCR 仪(美国 Thermo Fisher 公司);LightCycler 96 荧光定量 PCR 仪(瑞士 Roche 公司);SpectraMax 全波长酶标仪(美国 Molecular Devices 公司)。

## 2 方法

2.1 造模 大鼠随机分为空白组和造模组,采用碘乙酰胺灌胃+不规则饮食+夹尾刺激法的多因素干预方式造模<sup>[11]</sup>,造模组 10 d 龄大鼠灌胃给予 0.1% 碘乙酰胺混合液,每次 0.2 mL,而空白组大鼠灌胃给予 2% 蔗糖溶液,每天 1 次,连续 7 d。8 周龄时,造模组大鼠给予夹尾刺激继续造模,每次 30 min,每天 2 次,间隔 4 h 以上,同时隔天禁食,而空白组大鼠正常饲养,连续 14 d。若大鼠精神、活动状况下降,进食减少,胃肠组织未发现器质性病变,则提示造模成功。

2.2 分组与给药 造模组大鼠随机分为模型组、莫沙必利组和调胃消痞方低、高剂量组,每组 6 只,空白组和模型组大鼠灌胃给予生理盐水,调胃消痞方低、高剂量组大鼠灌胃给予 5.8、11.6 g/kg 调胃消痞方,莫沙必利组大鼠灌胃给予 1.35 mg/kg 莫沙必利,在造模的同时连续干预 14 d。

### 2.3 指标检测

2.3.1 大鼠一般情况、体质量和 3 h 进食量 观察各组大鼠活动度、毛发、粪便等状况,测定体质量,禁食不禁水 12 h 后给予充足饲料,3 h 后测定剩余饲料量。

#### 2.3.2 大鼠行为学检测

2.3.2.1 强迫游泳实验 实验前 1 d,将各组大鼠置于 60 cm×60 cm×60 cm 的正方形蓄水池中,水深 50 cm,进行预实验,保持周围环境安静,时间 5 min,水温 24~25℃,结束后用电吹风吹干毛发,放回鼠笼。第 2 天于同一时间进行正式实验,在相同条件下将大鼠放入蓄水池中 5 min,记录该时间段内静止时间<sup>[12]</sup>。

2.3.2.2 旷场实验 取长、宽各 100 cm,高 40 cm 的中空立方体,箱壁四周为黑色,底面用白线均匀划分 25 块方格,每块 4 cm×4 cm,在安静、昏暗的环境下将各组大鼠放入箱内底面中心格内,以 1 min 穿格次数为水平得分,直立次数(两前肢离地)为垂直得分,每只测定 1 次,计算总分<sup>[13]</sup>(室内隔音)。每只大鼠检测后用 70% 乙醇清洗旷场箱内壁及底面,以期避免体液、粪便影响下次测试结果。

2.3.2.3 悬尾实验 悬吊各组大鼠尾部中段,使其头部朝下、四肢无着力点,每只头部距地面约

60 cm, 记录5 min内停止挣扎的时间<sup>[14]</sup>。

2.3.2.4 新奇环境摄食抑制实验 采用直径90 cm、高60 cm的圆形敞箱, 每次检测前在中心放入3粒食物, 大小相同, 下一组大鼠检测前喷洒75%乙醇以清理排泄物, 并更换食物。所有大鼠前1 d禁食禁水, 次日于同一时间开始检测, 将其背向食物放入敞箱内, 记录自放入测试箱中至第1次咬食食物的时间, 即为摄食潜伏期, 总时间为5 min<sup>[15]</sup>。

2.3.3 标本采集 干预结束后, 各组大鼠禁食不禁水24 h, 腹腔注射10%水合氯醛麻醉, 心尖取血, 取出胃后沿胃大弯剪开全胃, 用生理盐水冲洗, 沿幽门部以下取8 cm十二指肠, 一部分用4%组织固定液固定, 另一部分保存于-80℃冰箱中。

2.3.4 胃敏感性检测 用乙醚对大鼠进行气体麻醉, 经口将连接球囊的胃管插入胃中, 待其苏醒后向球囊内充气, 当胃内压力为0、20、40、60、80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 时停止, 每3 min进行1次, 每次30 s, 压力稳定后记录腹壁回撤反应 (abdominal withdrawal reflex, AWR) 评分, 0分, 无明显行为反应; 1分, 仅头部偶有左右摆动; 2分, 腹肌或其连同背部肌肉一起收缩, 幅度偏小, 并未见肢体抬离底面; 3分, 腹部及背部肌肉明显收缩, 幅度中等, 可见≥2条腿抬离底面; 4分, 腹部及背部肌肉强烈收缩, 幅度偏大, 骨盆抬离底面, 身体屈曲似圆形。

2.3.5 HE染色观察大鼠胃、十二组织形态 各组大鼠胃、十二指肠组织固定24 h后进行梯度脱水, 石蜡包埋, 切片, 常规脱蜡, 水化, 苏木素染色, 返蓝, 伊红染色, 95%乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片, 在显微镜下观察组织病理形态学变化<sup>[16]</sup>。

2.3.6 ELISA法检测大鼠胃、十二指肠组织、血清5-HT水平 取各组大鼠血清, 剪取胃窦、十二指肠组织, 制备匀浆, 严格按照试剂盒说明书检测5-HT水平。

2.3.7 RT-qPCR检测大鼠胃组织 *Trpc4* mRNA表达 低温高速研磨仪制备大鼠胃组织匀浆, 采用TRIzol试剂提取总RNA, 按照cDNA逆转录试剂盒说明书将其逆转录为cDNA, SYBR Green SuperMix试剂盒、荧光定量PCR扩增仪进行扩增反应, 引物序列见表1, 反应条件为95℃ 30 s, 95℃ 15 s, 60℃ 60 s, 共40个循环。以 *GAPDH* 为内参, 采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法进行定量分析。

表1 引物序列

基因	引物序列(5'→3')
<i>GAPDH</i>	正向 ACAGCAACAGGTCCTGGAC
	反向 TTTGAGGTCGACGCAACTT
<i>Trpc4</i>	正向 GCCTACACCTTTCAATGTCATCCC
	反向 CTTAGGTTATGTCTCTCGGAGGC

2.3.8 免疫组化法检测大鼠十二指肠组织5-HT、TPH1分布 各组大鼠十二指肠组织切片置于68℃烤箱中烤片2 h, 二甲苯脱蜡, 100%、85%、75%乙醇水化, PBS洗涤, 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 封闭内源性过氧化氢酶处理15 min, 0.1%枸橼酸钠溶液修复20 min, 4℃孵育5-HT抗体(1:200)、TPH1抗体(1:500)过夜, PBS洗涤, 滴加反应增强液和酶标山羊抗鼠/兔IgG聚合物, 分别置于37℃保温箱中孵育20、30 min, PBS洗涤, DAB显色, 苏木素染核, 氨水返蓝, 梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性胶封片, 在倒置显微镜下随机选取每张切片3个视野, 采用ImageJ软件分析阳性面积比。

2.3.9 免疫荧光染色检测大鼠十二指肠组织TPH1、CgA染原情况 将“2.3.8”项下切片脱蜡至水, 置于盛满EDTA抗原修复缓冲液的修复盒中, 放入微波炉内进行抗原修复, 切片稍甩干后用组化笔在组织周围画圈以防止抗体流走, 在圈内加入自发光淬灭剂, 流水冲洗, 0.01 mol/L PBST漂洗3次, 每次5 min, 加入2% BSA, 置于湿盒中, 在37℃下封闭30 min, 加入TPH1抗体(1:8000)、嗜铬粒蛋白A (chromogranin A, CgA) 抗体(1:15000), 4℃摇床孵育过夜, PBS清洗切片3次, 湿盒中用荧光素偶联的二抗避光染色2 h, PBS清洗切片3次, 切片稍甩干后在圈内滴加DAPI染液, 避光室温孵育15 min, 玻片置于PBS中, 在脱色摇床上晃动洗涤3次, 抗荧光淬灭封片剂封片, 在荧光显微镜下观察并采集图像, 采用ImageJ软件分析阳性面积比。

2.3.10 透射电镜观察大鼠十二指肠中EC细胞超微细结构变化 将大鼠十二指肠组织修剪成1 mm×1 mm×1 mm的立方体, 放入电镜固定液中固定2 h, PBS漂洗10 min, 1%锇酸固定2 h, PBS漂洗15 min, 饱和醋酸铀染色2 h, 梯度丙酮(70%、80%、90%、100%)各脱水10 min (其中100%丙酮处理2次, 每次10 min), 浸透包埋, 精确定位, 切成70 nm超薄片, 在透射电镜下观察并拍照。

2.4 统计学分析 通过SPSS 26.0软件进行处理, 计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示, 方差齐时多组间比较采

用单因素方差分析，方差不齐时多组间比较采用 Tamhane's T2 检验。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

### 3 结果

3.1 大鼠一般情况 造模前大鼠精神状态良好、对新奇事物有好奇心、敏捷、喜动、温顺、易捉拿、皮肤红润、毛发柔顺发亮、粪便成形且干稀适中，造模后大鼠目光呆滞、反应迟钝、懒动、嗜睡、易激怒、难捉拿、毛发枯泽、大便多数不成形

且发臭。

3.2 调胃消痞方对功能性消化不良大鼠体质量及摄食量的影响 与空白组比较，夹尾刺激前各组间大鼠体质量无明显差异 ( $P > 0.05$ )；与空白组比较，夹尾刺激后模型组大鼠体质量及摄食量减少 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )；与模型组比较，调胃消痞方各剂量组大鼠体质量及摄食量增加 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

表 2 调胃消痞方对功能性消化不良大鼠体质量及摄食量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

组别	夹尾刺激前体质量/g	夹尾刺激后体质量/g	3 h 摄食量/g
空白组	340.26±22.69	424.49±26.15	8.03±0.45
模型组	331.80±46.10	347.83±52.50**	5.35±0.41*
调胃消痞方低剂量组	323.22±52.66	375.67±43.41#	6.52±0.37#
调胃消痞方高剂量组	330.33±54.91	381.72±37.69#	6.48±0.52#
莫沙必利组	329.15±20.04	346.16±30.33	5.42±0.28

注：与空白组比较，\*  $P < 0.05$ ，\*\*  $P < 0.01$ ；与模型组比较，#  $P < 0.05$ 。

3.3 调胃消痞方对功能性消化不良大鼠行为学的影响 与空白组比较，模型组大鼠在旷场实验中穿格次数、起立次数减少 ( $P < 0.01$ )，悬尾实验和强迫游泳实验中静止时间、新奇抑制摄食实验摄食时

间延长 ( $P < 0.01$ )；与模型组比较，调胃消痞方各剂量组大鼠穿格次数、起立次数增加 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )，静止时间、新奇抑制摄食实验摄食时间缩短 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

表 3 调胃消痞方对功能性消化不良大鼠行为学的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

组别	旷场实验水平	旷场实验垂直	悬尾试验静止	强迫游泳实验	新奇抑制摄食实验
	评分/分	评分/分	时间/min	静止时间/s	摄食时间/min
空白组	19.83±9.34	9.83±2.27	2.18±0.45	21.00±5.03	3.10±1.12
模型组	2.17±1.34**	1.33±0.94**	3.70±0.51**	61.00±13.20**	4.82±0.33**
调胃消痞方低剂量组	6.83±2.27#	4.00±2.16	2.67±0.46#	38.37±15.31#	3.71±0.70#
调胃消痞方高剂量组	7.83±3.02###	6.83±2.41#	2.71±0.31#	40.22±10.18#	3.32±0.62#
莫沙必利组	3.22±1.24	3.13±1.94	3.71±0.58	62.41±10.13	4.41±0.57

注：与空白组比较，\*\*  $P < 0.01$ ；与模型组比较，#  $P < 0.05$ ，###  $P < 0.01$ 。

3.4 调胃消痞方对功能性消化不良大鼠 AWR 评分的影响 与空白组比较，模型组大鼠在 0、20、40、60、80 mmHg 胃内压力下 AWR 评分升高 ( $P < 0.05$ ,

$P < 0.01$ )；与模型组比较，调胃消痞方各剂量组在 0、20、40、60、80 mmHg 胃内压力下 AWR 评分降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )，见表 4。

表 4 调胃消痞方对功能性消化不良大鼠 AWR 评分的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ , 1 mmHg = 0.133 kPa)

组别	AWR 评分/分				
	0 mmHg	20 mmHg	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg
空白组	0.17±0.37	0.50±0.50	1.17±0.69	1.50±0.50	2.33±0.47
模型组	1.67±0.75**	2.17±0.37**	2.83±0.69*	3.33±0.47**	3.67±0.47*
调胃消痞方低剂量组	0.67±0.47#	0.83±0.69#	1.83±0.69	2.00±0.82#	3.17±0.69
调胃消痞方高剂量组	0.17±0.37###	0.83±0.37#	1.33±0.47#	2.00±0.82#	2.50±0.50#
莫沙必利组	1.00±0.82	1.33±0.75	2.00±0.82	2.83±0.69	3.17±0.69

注：与空白组比较，\*  $P < 0.05$ ，\*\*  $P < 0.01$ ；与模型组比较，#  $P < 0.05$ ，###  $P < 0.01$ 。

3.5 调胃消痞方对功能性消化不良大鼠胃、十二指肠病理形态的影响 肉眼观察各组大鼠胃组织黏膜皱襞清晰，十二指肠无充血、水肿，而光镜下胃窦腺结构规则，上皮细胞形态及胃黏膜间质大小相同，未见出血、溃疡等器质性病变，胃黏膜层、黏

膜下层与肌层分界尚清晰，结构完整；模型组大鼠胃黏膜层排列稍疏松，可见极少量炎症细胞，见图 1。空白组大鼠十二指肠组织腺体结构完整正常；模型组大鼠十二指肠部分区域绒毛长度缩短，少部分绒毛表面黏膜上皮脱落，腺体排列疏松，黏膜上

皮呈锯齿状改变；调胃消痞方低、高剂量组大鼠胃、十二指肠组织黏膜层更紧密，肠绒毛无破损及脱

落，见图2。以上结果提示，各组大鼠胃窦、十二指肠组织结构无器质性病变<sup>[17]</sup>。

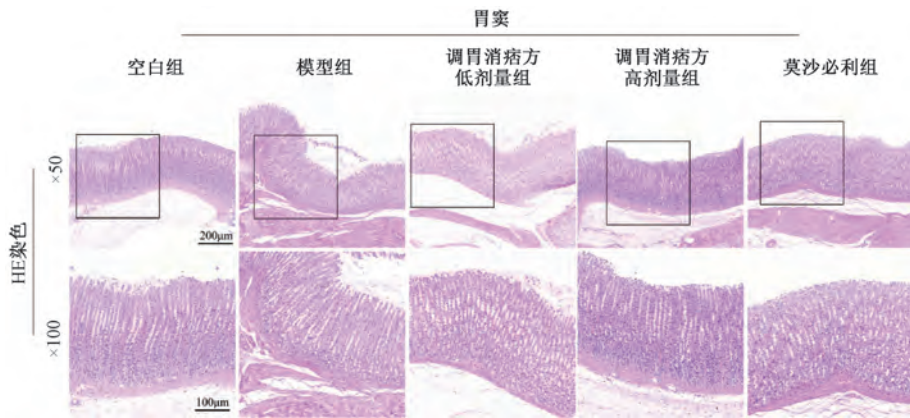


图1 调胃消痞方对功能性消化不良大鼠胃组织病理形态的影响

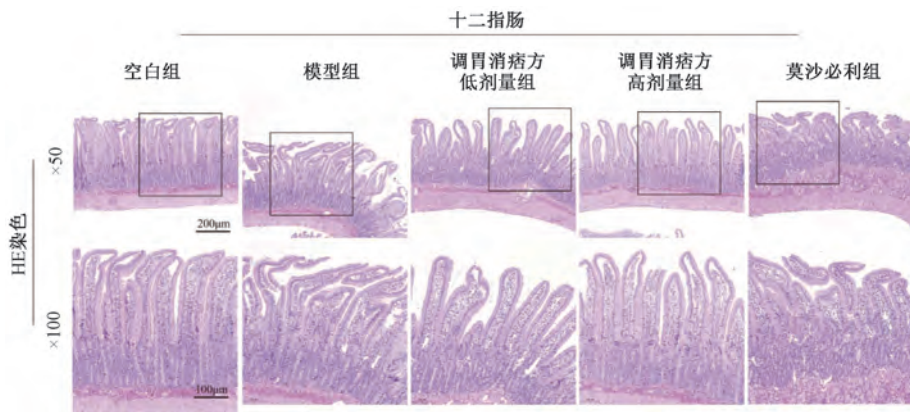


图2 调胃消痞方对功能性消化不良大鼠十二指肠组织病理形态的影响

3.6 调胃消痞方对功能性消化不良大鼠胃、十二指肠、血清5-HT水平的影响 与空白组比较，模型组大鼠胃、十二指肠、血清5-HT水平升高 ( $P < 0.01$ )；与模型组比较，调胃消痞方各剂量组大鼠胃、十二指肠、血清5-HT水平降低 ( $P < 0.05$ ,

$P < 0.01$ )，见表4。与空白组比较，模型组大鼠5-HT阳性细胞数量增加，光密度值升高 ( $P < 0.01$ )；与模型组比较，调胃消痞方各剂量组大鼠5-HT阳性细胞数量减少，光密度值降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )，见表5、图3。

表5 调胃消痞方对功能性消化不良大鼠胃、十二指肠、血清5-HT水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

组别	胃 5-HT/(ng·mg <sup>-1</sup> )	十二指肠 5-HT/(ng·mg <sup>-1</sup> )	血清 5-HT/(ng·mL <sup>-1</sup> )	十二指肠 5-HT 平均光密度值
空白组	2.40±1.51	4.76±2.83	7.59±1.93	0.320±0.013
模型组	65.72±10.96**	52.20±6.39**	68.16±15.36**	0.470±0.013**
调胃消痞方低剂量组	43.41±5.21#	33.82±6.29#	52.20±10.83#	0.387±0.013#
调胃消痞方高剂量组	42.04±3.83#	34.30±8.95#	43.24±9.55##	0.411±0.015#
莫沙必利组	63.67±9.58	48.24±9.96	65.28±18.73	0.451±0.023

注：与空白组比较，\*\*  $P < 0.01$ ；与模型组比较，#  $P < 0.05$ ，##  $P < 0.01$ 。

3.7 调胃消痞方对功能性消化不良大鼠十二指肠中EC细胞的影响 由图4~5可知，CgA、TPH1在十二指肠中共表达，TPH1、CgA双阳性细胞主要位于腺体的基底部。与空白组比较，模型组大鼠十二指肠TPH1荧光强度、面积增加 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )，双阳染细胞数量增加 ( $P < 0.05$ )，CgA、

TPH1重叠表达更明显；与模型组比较，调胃消痞方各剂量组十二指肠TPH1荧光强度、面积减少 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )，双阳染细胞数量减少 ( $P < 0.05$ )；各组大鼠十二指肠 *Trpc* mRNA 表达无明显差异 ( $P > 0.05$ )，见表6。

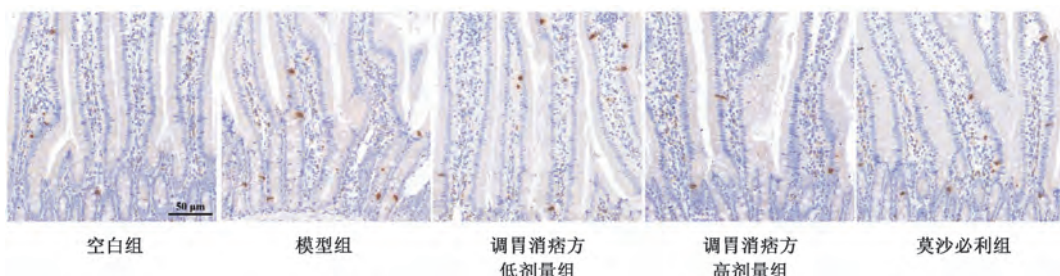


图3 调胃消痞方对功能性消化不良大鼠十二指肠组织 5-HT 阳性细胞数的影响 (×200)

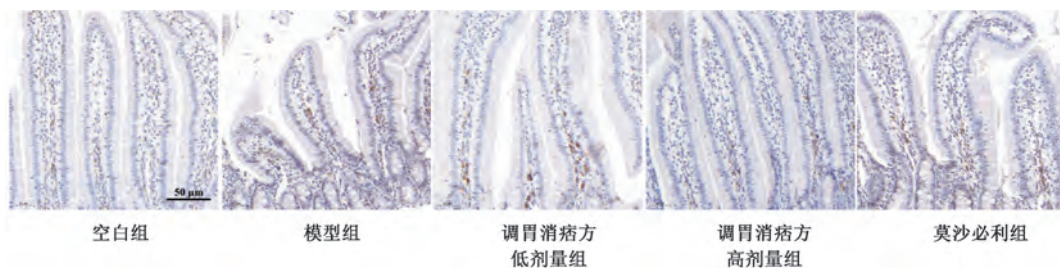


图4 各组大鼠十二指肠组织 TPH1 免疫组化染色 (×200)

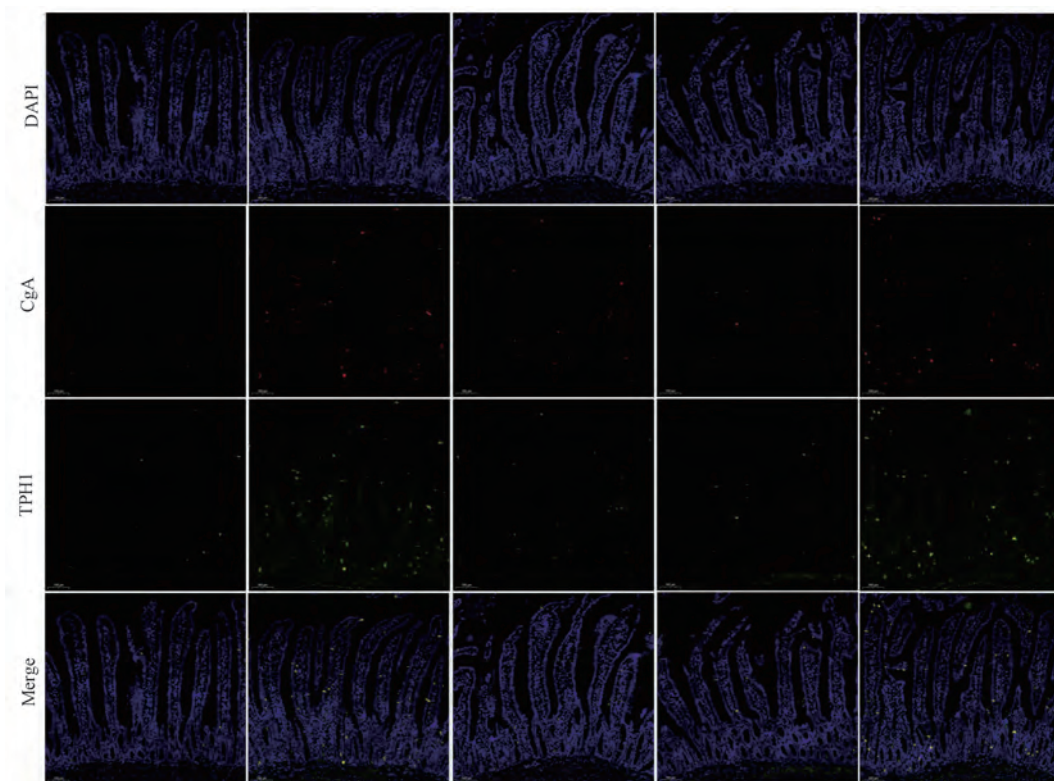


图5 各组大鼠十二指肠组织 TPH1、CgA 免疫荧光染色 (×200)

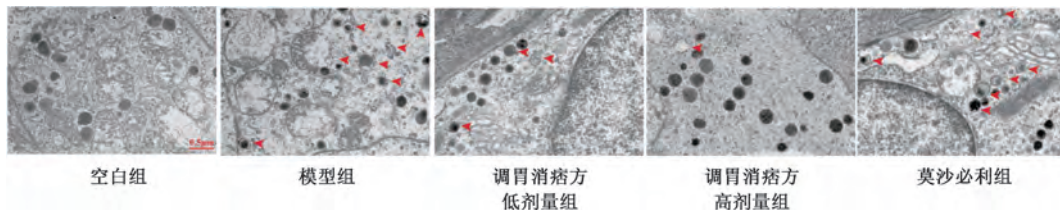
表6 调胃消痞方对功能性消化不良大鼠十二指肠中 EC 细胞的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

组别	TPH1 相对荧光强度	TPH1 相对荧光面积	双阳染细胞个数/个	TPH1 平均光密度值	<i>Trpc4</i> mRNA 相对表达量
空白组	1.00±0.14	1.00±0.10	12.67±2.98	0.061±0.002	0.25±0.01
模型组	3.90±0.20**	1.56±0.07*	36.50±6.21**	0.071±0.003*	0.25±0.01
调胃消痞方低剂量组	2.21±0.36#	1.29±0.11#	23.08±4.92#	0.061±0.004	0.26±0.02
调胃消痞方高剂量组	1.60±0.11###	1.08±0.07#	21.83±3.13#	0.064±0.003#	0.27±0.07
莫沙必利组	3.77±0.16	1.51±0.09	36.83±8.25	0.070±0.003	0.25±0.02

注: 与空白组比较, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ ; 与模型组比较, # $P<0.05$ , ### $P<0.01$ 。

3.8 调胃消痞方对功能性消化不良大鼠 EC 细胞超微结构的影响 各组大鼠十二指肠腺体基底部存在许多内分泌样细胞簇，约含有 20%~30% 的典型 EC 细胞。在空白组 EC 细胞质中，分泌囊泡数量

少，囊泡密度、体积均一；模型组 EC 细胞质中出现大量分泌囊泡，其密度不均匀，体积大小不一；调胃消痞方干预后上述情况得到改善，见图 6。



注：红色箭头代表分泌型囊泡。

图 6 各组大鼠 EC 细胞超微结构

#### 4 讨论

中医将功能性消化不良归属于“胃脘痛”“胃痞”“痞满”“积滞”等范畴，认为其伴随的抑郁或焦虑大多由气机郁滞、情志不畅引起，情志失调是引起肠-脑轴功能紊乱的主要机制<sup>[18]</sup>。调胃消痞方由四君子汤、金铃子散等加味化裁而来，具有疏肝健脾、清热消痞功效，方中四君子汤益气健脾；脾虚生痰湿，蕴而化热，故以竹茹清热化痰，蒲公英清热解毒，薏苡仁健脾利湿，三者伍用，相得益彰；有形积聚，阻滞气机，故以苏梗、炒枳壳理气宽中、行气消胀；佐以延胡索、川楝子，疏肝泄热、活血止痛；炒神曲健脾和胃、消食调中，全方共奏补脾土、舒肝木、去其有形之功效，达到补虚而不忘祛邪，祛邪而不伤正的目的。

脑肠互动是功能性胃肠病中的重要一环，人体主观感受所获得的外源性信息（视觉、痛觉等）或内感性信息（胃内容量、肠道菌群代谢产物、情绪等）作用于中枢神经，后者又通过脑-肠轴来对胃肠道进行神经-内分泌-免疫调控<sup>[19-20]</sup>，该互动模式构成了精神心理因素与胃肠疾病间相互影响的基础，而内脏高敏感可导致中枢及外周敏化而诱发精神心理障碍<sup>[21]</sup>。此外，功能性消化不良患者会出现情感认知、情绪调控相关脑区变化<sup>[22-24]</sup>，初步证实了本病与精神心理因素的相关性。本研究显示，模型组大鼠目光呆滞、反应迟钝、懒动、嗜睡、易激怒、难捉拿，同时行为学实验表明其行动、探索欲望降低，提示长期应激状态可导致功能性消化不良发生和精神情绪的改变，而调胃消痞方对其胃肠功能及抑郁样行为具有改善作用。

无器质性病变是功能性消化不良的重要病理表现，本研究中模型大鼠病理学符合上述标准。同

时，通过检测胃敏感性发现，功能性消化不良大鼠在较低的膨胀压力下对扩张更敏感，并且在相同量级胃内压力下对胃内膨胀也更敏感。先前研究表明，功能性消化不良患者中存在一致现象<sup>[25]</sup>，即随着胃内压力增加他们和健康对照者之间的腹部不适评分差异更明显<sup>[26-27]</sup>。5-HT 在功能性胃肠道疾病的发病机制中受到高度重视<sup>[27]</sup>，EC 作为肠道化学传感器，可产生超过 90% 的外周因子，成熟的 EC 在限制酶 TPH1 的作用下合成，并将其储存在细胞质中，同时肠腔内刺激可激活 EC 中 TRPC4 通道，导致其释放<sup>[28]</sup>。本研究发现，功能性消化不良大鼠血清、胃、十二指肠组织中 5-HT 水平升高，十二指肠组织中其合成分泌活跃，EC 中脱颗粒程度增加。TRPC4 离子通道作为刺激性受体，通过感觉转导途径刺激 P/Q 型电压门控 Ca<sup>2+</sup> 通道来控制 5-HT 释放，本研究发现，功能性消化不良大鼠十二指肠组织中 *Trpc4* mRNA 表达较空白组无明显变化，表明其内脏高敏感状态可能不是由于刺激性受体 TRPC4 增加所致。

综上所述，调胃消痞方通过调控 EC 细胞中 5HT 信号来部分缓解功能性消化不良大鼠内脏敏感，进而改善其抑郁状态，为该方临床应用提供了一定的实验依据。

#### 参考文献：

- [1] 赵鲁卿, 时昭红, 张声生. 功能性消化不良中医诊疗专家共识意见 (2023) [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(3): 1372-1378.
- [2] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组. 中国功能性消化不良专家共识意见 (2015 年, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2016, 36(4): 217-229.
- [3] 韩 壮, 李 襄, 张胜华, 等. 功能性消化不良发病机制的研究进展 [J]. 老年医学研究, 2022, 3(1): 42-46.

- [ 4 ] Ford A C, Mahadeva S, Carbone M F, *et al.* Functional dyspepsia[J]. *Lancet*, 2020, 396(10263): 1689-1702.
- [ 5 ] 沈佳妮, 魏 强. 半夏泻心汤加减治疗功能性消化不良的疗效观察及对胃肠激素的影响[J]. *中国中医药科技*, 2022, 29(6): 981-983.
- [ 6 ] Bellono N W, Bayrer J R, Leitch D B, *et al.* Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways[J]. *Cell*, 2017, 170(1): 185-198.
- [ 7 ] Talley N J. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy[J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31(3): 444-456.
- [ 8 ] Evans B W, Clark W K, Moore D J, *et al.* Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): CD003960.
- [ 9 ] 韩 壮, 臧 雪, 靳霖溪, 等. 龙祖宏教授基于“和法”思想治疗功能性消化不良[J]. *中医药信息*, 2022, 39(6): 56-59.
- [ 10 ] 王华宁, 龙祖宏, 陈 霞, 等. 调胃消痞方治疗功能性消化不良(脾虚湿热证)的临床研究[J]. *湖北中医杂志*, 2015, 37(11): 1-2.
- [ 11 ] Zhang J Q, Wang X, Wang F Y, *et al.* Xiangsha Liujunzi Decoction improves gastrointestinal motility in functional dyspepsia with spleen deficiency syndrome by restoring mitochondrial quality control homeostasis[J]. *Phytomedicine*, 2022, 105: 154374.
- [ 12 ] 冉立成, 尚 辉, 袁 艺, 等. 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 与 Notch 信号通路探讨电针对抑郁大鼠海马神经元再生的作用机制[J]. *针刺研究*, 2024, 49(12): 1282-1288.
- [ 13 ] 梁嘉仪, 王凤娇, 王功命, 等. 电针调控海马 SP/NK1R/ARRB1 通路缓解大鼠神经病理性疼痛的研究[J]. *针刺研究*, 2024, 49(8): 829-835.
- [ 14 ] 韩朝军, 袁诗宇, 曹珊珊, 等. 滋水清肝饮对脂多糖诱导的抑郁小鼠的改善作用及对 ERK/NF- $\kappa$ B 通路的影响[J]. *药物评价研究*, 2024, 47(5): 1042-1050.
- [ 15 ] 常海霞, 崔林雨, 代 威, 等. 小胶质细胞在盐酸羟哌吡酮(YL-0919)和氯胺酮快速起效抗抑郁行为中的作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(7): 542-543.
- [ 16 ] 金舒文, 刘 伟, 刘嘉宝, 等. 基于 NGF/TrKA/TRPV1 通路探讨电针改善功能性消化不良大鼠胃高敏感性[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(22): 2928-2933.
- [ 17 ] 高仁浩, 陈 欢, 赵开军, 等. 枳术颗粒对功能性消化不良大鼠胃动力的改善作用[J]. *中草药*, 2024, 55(8): 2620-2629.
- [ 18 ] 李晓红, 陈家旭. 肝主疏泄与脑—肠轴的相关性探讨[J]. *中医杂志*, 2010, 51(10): 872-874.
- [ 19 ] 童 云, 刘亚军, 周晓虹. 周晓虹基于脑肠轴理论从肝脾论治消化系统疾病[J]. *中医药临床杂志*, 2022, 34(5): 850-854.
- [ 20 ] 潘金华, 赵海燕. 脑肠肽与神经-内分泌-免疫系统在肠易激综合征发病机制中的作用研究进展[J]. *内科*, 2024, 19(1): 88-91.
- [ 21 ] 罗勇兵, 马天宾, 黄俊成, 等. 胃食管反流病内脏高敏感中西医结合研究进展[J]. *光明中医*, 2019, 34(24): 3850-3852.
- [ 22 ] Louwies T, Ligon C O, Johnson A C, *et al.* Targeting epigenetic mechanisms for chronic visceral pain: A valid approach for the development of novel therapeutics[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(3): e13500.
- [ 23 ] 赵鲁卿, 张声声, 宋 瑾, 等. 猴头健胃灵片对功能性消化不良大鼠胃敏感性及 5-HT 分泌的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(5): 309-312.
- [ 24 ] Simrén M, Törnblom H, Palsson O S, *et al.* Visceral hypersensitivity is associated with GI symptom severity in functional GI disorders: consistent findings from five different patient cohorts[J]. *Gut*, 2018, 67(2): 255-262.
- [ 25 ] Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, *et al.* Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia[J]. *Gut*, 1998, 42(6): 814-822.
- [ 26 ] Farzaei M H, Bahramsoltani R, Abdollahi M, *et al.* The role of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: Pharmacological targets and novel treatments[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(4): 558-574.
- [ 27 ] Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, *et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1527-1537.
- [ 28 ] Bellono N W, Bayrer J R, Leitch D B, *et al.* Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways[J]. *Cell*, 2017, 170(1): 185-198.