

半夏泻心汤调节胃肠动力的物质基础研究

童荣生*, 肖开春, 李晋奇, 徐菲飞
(四川省人民医院 药学部, 成都 610072)

[摘要] **目的:**探讨半夏泻心汤调节胃肠动力的物质基础。**方法:**正常大鼠、阿托品致胃肠动力障碍大鼠、慢性水浸束缚致胃肠动力障碍大鼠分别 ig 给予蒸馏水、多潘立酮(0.01 g·kg⁻¹)、半夏泻心汤(2 g·kg⁻¹)、辛开药液(1.5 g·kg⁻¹)、苦降药液(1.5 g·kg⁻¹)、甘补药液(1.5 g·kg⁻¹),连续4 d,通过测定大鼠胃残留率、小肠推进率筛选半夏泻心汤调节胃肠动力的有效药物组分;灌胃蒸馏水、多潘立酮(0.01 g·kg⁻¹)、半夏泻心汤醇沉药液(2 g·kg⁻¹)、半夏泻心汤醇沉水溶药液(2 g·kg⁻¹)、苦降醇沉药液(1.5 g·kg⁻¹)、苦降醇沉水溶药液(1.5 g·kg⁻¹),同法筛选其有效部位。**结果:**与正常大鼠比较,两种模型大鼠,胃残留率明显上升,小肠推进率明显下降,且均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$);在给予不同药液后,两项指标均有不同程度的变化,其中半夏泻心汤能降低阿托品模型大鼠胃残留率,半夏泻心汤醇沉药液、苦降药液和苦降醇沉药液能降低正常大鼠和两种模型大鼠的胃残留率,以上变化均具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论:**半夏泻心汤有调节胃肠动力的作用,其有效药物组分主要为苦降药组,其有效部位为苦降药的醇沉部位。

[关键词] 半夏泻心汤; 胃肠动力; 物质基础; 苦降药组; 醇沉部位

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)03-0160-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015030160

Study on Material Basis of Banxia Xiexin Tang in Regulating Gastrointestinal Motility TONG Rong-sheng*, XIAO Kai-chun, LI Jin-qi, XU Fei-fei (Pharmacy Department of Sichuan Provincial People's Hospital Chengdu 610072, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the material basis of Banxia Xiexin Tang in regulating gastrointestinal motility. **Method:** The two kinds of model were established by subcutaneous injection of atropine sulfate and chronic water immersion stress respectively. Domperidone (0.01 g·kg⁻¹), Banxia Xiexin Tang (2 g·kg⁻¹), pungent drugs, bitter drugs and tonic with sweet drugs (1.5 g·kg⁻¹) were orally given for 4 days. The remnant rate of stomach and progradation rate of small intestine were measured. **Result:** Compared with normal group, the gastric retention rate of model group increased, and the small intestinal propulsion decreased. The difference was statistically significant ($P < 0.05$, $P < 0.01$). When the model rats were orally given different drugs, both of the 2 indicators had different degrees of change. The banxia xiexin decoction decreased the gastric retention rate of the model rats. The ethanol precipitation of Banxia Xiexin Tang, the bitter drugs and the ethanol precipitation of bitter drugs decreased the gastric retention of normal rats and the two kinds of model rats. The difference was statistically significant ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Banxia Xiexin Tang may be play the role of regulating gastrointestinal motility, the bitter drugs for purgation are the effective group mainly and the ethanol precipitation parts are the effective components.

[Key words] Banxia Xiexin Tang; gastrointestinal motility; material basis; bitter drugs for purgation; ethanol precipitation

半夏泻心汤出自医圣张仲景的《伤寒杂病论》,全方由辛开之半夏、干姜,苦降之黄芩、黄连,

甘补之人参、炙甘草、大枣组成,具有平调寒热、消痞散结的功效,主治寒热错杂之痞证,临床上多用

[收稿日期] 20140330(009)

[基金项目] 四川省中医药管理局项目(303005002194002)

[通讯作者] *童荣生,主任药师,从事临床药学与新药开发研究, E-mail: tongrs@126.com

于治疗胃肠运动功能障碍性消化系统疾病。现代研究表明,半夏泻心汤可通过提高胃窦组织 Ghrelin 水平^[1]、上调胃黏膜保护因子表达,促进损伤胃黏膜恢复^[2-3]、降低幽门螺杆菌的主要毒力因子表达^[4-5]、调节下丘脑中多巴胺(DA)、肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)^[6]等方式调节胃肠动力。

此方是一个集辛开苦降、寒热并用、补泻兼施于一体的方剂,其药味有寒、热、平之差别,药用有补、泻、和之殊途,现代研究多以全方作为研究对象,拆方研究较少。有研究指出,半夏泻心汤苦降药组和辛开药组能抑制幽门螺杆菌的生长和毒力因子表达^[7],但缺乏对半夏泻心汤调节胃肠动力物质基础的研究。本课题将半夏泻心汤拆方,从不同配伍药组、不同提取部位入手,初步揭示半夏泻心汤调节胃肠动力的物质基础。

1 材料

1.1 药物 半夏泻心汤各药材均购于四川新荷花中药饮片有限公司,经成都中医药大学药用植物学与中药鉴定教研室鉴定为正品。法半夏为天南星科植物半夏 *Pinellia ternata* 干燥块茎的炮制加工品。干姜为姜科植物 *Zingiber officinale* 的干燥根茎。黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* 的干燥根。黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* 的干燥根茎。党参为桔梗科植物党参 *Codonopsis pilosula* 的干燥根。炙甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* 干燥根及根茎的炮制加工品。大枣为鼠李科植物枣 *Ziziphus jujube* 的干燥成熟果实。按性味特点分为苦降药组(黄芩 9 g;黄连 3 g)、辛开药组(法半夏 12 g;干姜 9 g)、甘补药组(党参 9 g;炙甘草 9 g;大枣 4 枚),各组药物以 20 倍量水浸泡 60 min,煮沸后煎煮 40 min,过滤,再加 20 倍量水,煎煮 40 min,过滤,合并 2 次滤液,浓缩备用。或合并 2 次滤液后,加乙醇,使含醇量达到 70%,静置 24 h,过滤,回收乙醇,浓缩成醇沉部位;沉淀挥去乙醇后溶于蒸馏水配成醇沉水溶部位^[8]。硫酸阿托品注射液(天津金耀氨基酸有限公司,批号 0903311),多潘立酮片(西安杨森制药有限公司,批号 101130212,实验时用蒸馏水配制成 0.1% 的药液,备用)。

1.2 动物 SD 大鼠,SPF 级,雌雄各半,体重 220 ~ 240 g,购于成都中医药大学实验动物中心,合格证号 SCXK(川)2008-0011,检疫后备用。

1.3 试剂及仪器 羧甲基纤维素钠、活性炭粉末(批号分别为 130407,120825,成都市科龙化工试剂

厂),按文献法^[9]制备半固体营养糊;R-201 旋转蒸发器与 W201D 恒温水浴锅(上海申顺生物科技有限公司),LA204 型 1/1 万电子天平(常熟市百灵天平仪器有限公司)。

2 方法

2.1 半夏泻心汤调节胃肠动力的有效药组筛选

2.1.1 对正常大鼠胃排空、小肠推进的影响 取大鼠 48 只,雌雄各半,随机分为空白组、阳性药组、半夏泻心汤组、苦降药组、辛开药组、甘补药组,每组 8 只。空白组 *ig* 蒸馏水,其余组 *ig* 多潘立酮 0.01 g·kg⁻¹,半夏泻心汤 2 g·kg⁻¹,苦降药液 1.5 g·kg⁻¹,辛开药液 1.5 g·kg⁻¹,甘补药液 1.5 g·kg⁻¹,连续 4 d。实验第 4 天禁食不禁水 16 h,末次给药 15 min 后,*ig* 半固体营养糊 2 g,15 min 后,脱颈椎处死,测定胃残留率和小肠推进率^[10]。

$$\text{胃残留率} = (\text{胃全重} - \text{胃净重}) / \text{半固体营养糊重} \times 100\%$$

$$\text{小肠推进率} = \text{活性炭推进距离} / \text{小肠全长} \times 100\%$$

2.1.2 对阿托品致胃肠动力障碍大鼠胃排空、小肠推进的影响 取大鼠 56 只,雌雄各半,随机分为空白组、模型组、阳性组、半夏泻心汤组、苦降药组、辛开药组、甘补药组,每组 8 只。空白组和模型组灌胃蒸馏水,其余组灌胃药液与 2.1.1 相同,连续 4 d。实验第 4 天禁食不禁水 16 h,末次给药 15 min 后,灌胃半固体营养糊 2 g,15 min 后,脱颈椎处死,测定胃残留率和小肠推进率。动物处死前 35 min,除空白组外,各组动物均皮下注射硫酸阿托品注射液 2 mg·kg⁻¹。

2.1.3 对慢性束缚水浸应激致胃肠动力障碍大鼠胃排空、小肠推进的影响 采用模具束缚加水浸应激法制备模型,把大鼠放入特制的铁筒中限制活动,然后将铁筒放入水箱中使大鼠从剑突以下浸入水中(水深 15 ~ 18 cm,水温 18 ~ 22 °C),环境温度 20 °C 左右,使大鼠在水中站立 4 h,1 次/d,连续 10 d,期间正常饲喂水和饲料^[11]。

取 SD 大鼠 80 只,雌雄各半,分组、给药与 2.1.2 相同。除空白组外,其余各组均按上述方法建立胃肠运动功能障碍模型。从第 8 天开始,各组灌胃相应药液,连续 4 d。第 10 天给药后禁食不禁水 24 h,第 11 天末次给药后 15 min 后,灌胃半固体营养糊 2 g/只,15 min 后,脱颈椎处死,测定胃残留率和小肠推进率。

2.2 半夏泻心汤调节胃肠动力的有效部位筛选研究 取大鼠,雌雄各半,随机分为空白组、模型组、阳

性组、半夏泻心汤醇沉组、半夏泻心汤醇沉水溶组、苦降醇沉组、苦降醇沉水溶组、空白组和模型组灌胃蒸馏水,其余组分别灌胃半夏泻心汤醇沉药液($2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)、醇沉水溶药液($2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)、苦降醇沉药液($1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)、苦降苦降醇沉水溶药液($1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),连续 4 d。分别测定正常大鼠、阿托品致胃肠动力障碍大鼠、慢性束缚水浸应激致胃肠动力障碍大鼠的胃排空、小肠推进率,方法同 2.1.1。

2.3 数据处理 数据处理采用 SPSS 17.0 统计软件,采用单因素方差分析(ANOVA),同时选择 LSD(Least-significant difference)进行多组间比较,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 半夏泻心汤调节胃肠动力的有效药组筛选

3.1.1 对正常大鼠胃排空、小肠推进的影响 苦降药组能显著降低大鼠胃残留率,与空白组比较具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 对正常大鼠胃残留率和小肠推进率的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 1 Effects on the gastric retention rate and the small intestinal propulsion of normal rats($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量 $/\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	胃残留率 $/\%$	小肠推进率 $/\%$
空白	-	71.9 ± 2.4	35.3 ± 2.7
多潘立酮	0.01	$66.3\pm 1.7^{2)}$	$41.7\pm 2.2^{2)}$
半夏泻心汤	2.0	69.8 ± 2.5	37.9 ± 1.9
辛开药	1.5	71.8 ± 3.0	37.6 ± 3.0
苦降药	1.5	$68.8\pm 1.1^{1)}$	38.4 ± 2.1
甘补药	1.5	73.1 ± 2.0	35.2 ± 2.6

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ (表 2~6 同)。

3.1.2 对阿托品致胃肠动力障碍大鼠胃排空、小肠推进的影响 造模后大鼠胃残留率显著升高,小肠推进率显著降低,与空白组比较,有统计学意义($P<0.01$);半夏泻心汤组、苦降药组大鼠胃残留率显著下降,与模型组比较有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

3.1.3 对慢性束缚水浸应激致胃肠动力障碍大鼠胃排空、小肠推进的影响 大鼠造模后胃残留率显著升高,小肠推进率显著降低,与空白组比较有统计学意义($P<0.05$);半夏泻心汤组、苦降药组、辛开药组、甘补药组有与多潘立酮相似的作用趋势,但与模型组比较无统计学意义。见表 3。

3.2 半夏泻心汤调节胃肠动力的有效部位筛选研究

3.2.1 对正常大鼠胃排空、小肠推进的影响 大鼠

表 2 对阿托品致胃肠动力障碍大鼠胃残留率和小肠推进率的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 2 Effects on gastric retention rate and small intestinal propulsion of model rats($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量 $/\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	胃残留率 $/\%$	小肠推进率 $/\%$
空白	-	71.9 ± 2.4	35.3 ± 2.7
模型	-	$77.3\pm 1.5^{2)}$	$31.7\pm 1.9^{2)}$
多潘立酮	0.01	$72.4\pm 1.1^{4)}$	$34.6\pm 1.4^{4)}$
半夏泻心汤	2.0	$74.6\pm 0.6^{3)}$	33.4 ± 2.5
辛开药	1.5	76.5 ± 1.5	32.4 ± 2.0
苦降药	1.5	$74.5\pm 0.6^{3)}$	33.5 ± 1.9
甘补药	1.5	76.4 ± 1.5	32.0 ± 1.6

注:与模型组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表 3~6 同)。

表 3 对慢性束缚水浸应激致胃肠动力障碍模型大鼠胃残留率和小肠推进率的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 3 Effects on gastric retention rate and small intestinal propulsion of model rats($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量 $/\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	胃残留率 $/\%$	小肠推进率 $/\%$
空白	-	57.5 ± 6.7	57.7 ± 3.5
模型	-	$66.5\pm 8.4^{1)}$	$50.4\pm 4.5^{1)}$
多潘立酮	0.01	59.8 ± 6.6	$56.8\pm 4.0^{3)}$
半夏泻心汤	2.0	60.2 ± 5.5	56.2 ± 3.4
苦降药	1.5	60.4 ± 9.8	55.4 ± 4.2
辛开药	1.5	66.0 ± 12.4	53.0 ± 4.6
甘补药	1.5	72.6 ± 11.0	42.7 ± 6.2

灌胃半夏泻心汤醇沉液、苦降醇沉液后胃残留率显著降低,与空白组比较有统计学意义($P<0.01$)。见表 4。

表 4 对正常大鼠胃残留率和小肠推进率的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 4 Effects on gastric retention rate and small intestinal propulsion of normal rats($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量 $/\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	胃残留率 $/\%$	小肠推进率 $/\%$
空白	-	71.9 ± 2.4	35.3 ± 2.7
多潘立酮	0.01	$66.3\pm 1.7^{2)}$	$41.7\pm 2.2^{2)}$
半夏泻心汤醇沉	2.0	$67.9\pm 2.3^{2)}$	38.9 ± 1.8
半夏泻心汤醇沉水溶	2.0	73.9 ± 2.9	33.6 ± 4.5
苦降醇沉	1.5	$68.5\pm 1.8^{2)}$	37.8 ± 1.7
苦降醇沉水溶	1.5	72.2 ± 3.9	35.5 ± 3.9

3.2.2 对阿托品致胃肠动力障碍大鼠胃排空、小肠

推进的影响 模型大鼠灌胃半夏泻心汤醇沉液、苦降醇沉液后,胃残留率显著下降,与模型组比较有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 5。

表 5 对阿托品致胃肠动力障碍大鼠胃残留率和小肠推进率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 5 Effects on gastric retention rate and small intestinal propulsion of model rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	胃残留率 /%	小肠推进率 /%
空白	-	71.9 ± 2.4	35.3 ± 2.7
模型	-	77.3 ± 1.5 ²⁾	31.7 ± 1.9 ²⁾
多潘立酮	0.01	72.4 ± 1.1 ⁴⁾	34.6 ± 1.4 ⁴⁾
半夏泻心汤醇沉	2.0	74.6 ± 0.7 ³⁾	33.5 ± 1.7
半夏泻心汤醇沉水溶	2.0	76.2 ± 1.7	32.1 ± 2.5
苦降醇沉	1.5	73.8 ± 1.0 ⁴⁾	33.4 ± 2.5
苦降醇沉水溶	1.5	76.1 ± 1.5	32.3 ± 1.2

3.2.3 对慢性束缚水浸应激致胃肠动力障碍大鼠胃排空、小肠推进的影响 模型大鼠灌胃半夏泻心汤醇沉液、苦降醇沉液后,胃残留率降低小肠推进率升高,与模型组比较无统计学意义,但与多潘立酮的作用趋势相同。见表 6。

表 6 对慢性束缚水浸应激致胃肠动力障碍模型大鼠胃残留率和小肠推进率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 6 Effects on gastric retention rate and small intestinal propulsion of model rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	胃残留率 /%	小肠推进率 /%
空白	-	57.5 ± 6.7	57.7 ± 3.5
模型	-	66.5 ± 8.4 ¹⁾	50.4 ± 4.5 ¹⁾
多潘立酮	0.01	59.8 ± 6.6	56.8 ± 4.0 ³⁾
半夏泻心汤醇沉	2.0	60.2 ± 5.3	56.2 ± 3.8 ³⁾
半夏泻心汤醇沉水溶	2.0	71.6 ± 6.5	48.4 ± 4.8
苦降醇沉	1.5	60.3 ± 6.7	55.9 ± 3.4
苦降醇沉水溶	1.5	71.6 ± 8.1	48.6 ± 8.3

4 讨论

半夏泻心汤,出自《伤寒论》,系汉代张仲景的名方。现代医学主要用于治疗胃肠动力障碍性疾病,如反流性食管炎、胃炎,慢性胃炎合并胃、十二指肠溃疡,功能性消化不良等,且疗效确切。

利用硫酸阿托品法和慢性束缚水浸应激法建立的胃肠动力障碍模型是经典的胃肠运动障碍动物模型,造模后的大鼠胃排空能力下降,推进率减慢,胃肠病理有所变化,与胃肠动力障碍的临床表现相似,

适合用于胃肠动力障碍治疗药物的筛选^[11-12]。

在本研究中,采用上述两种动物模型,研究半夏泻心汤调节胃肠动力的物质基础。研究发现,给药后 30 min,半夏泻心汤及其醇沉部位、苦降药组及其醇沉部位对正常大鼠和模型大鼠均具有促进胃排空和肠推进的作用,综合来看,以半夏泻心汤的苦降药组,及苦降药组的醇沉部位作用最强。所以,根据实验结果推断,半夏泻心汤调节胃肠动力的有效药组是黄芩和黄连组成的苦降药组,其有效部位是黄芩和黄连的醇沉部位。

[参考文献]

[1] 吴坚,张星星,沈洪. 半夏泻心汤对功能性消化不良大鼠胃排空率和胃窦组织 Ghrelin 的影响[J]. 四川中医,2014,32(1):70-72.

[2] 汪勤,钟慧群. 半夏泻心汤对消化性溃疡治疗作用机制探讨[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(12):2465-2466.

[3] 郭春秀. 辛开苦降法代表方半夏泻心汤防止大鼠应激性胃黏膜损伤及抗凋亡机制的实验研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2014.

[4] 赵梁,谭达全,尹抗抗,等. 半夏泻心汤对幽门螺杆菌毒力因子影响的实验研究[J]. 湖南中医杂志,2014,30(3):114-116.

[5] 姜成,刘芬,鄢春锦,等. 半夏泻心汤对幽门螺杆菌诱导 GES-1 细胞凋亡及 Bax 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2014,29(8):2631-2634.

[6] 张吉仲,李利民,黄利,等. 半夏泻心汤及其拆方对脾虚大鼠下丘脑中多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺的影响[J]. 华西药学杂志,2014,29(3):286-288.

[7] 赵梁. 半夏泻心汤抗 H. pylori 胃溃疡机理的体外实验研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2014.

[8] 童荣生. 半夏泻心汤配伍原理研究[D]. 成都:成都中医药大学,2010.

[9] 毛莹,张贵君,梁玉鑫,等. 葛根芩连汤药效组分抗腹泻药效学研究[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(7):1433-1435.

[10] 韩棉梅,梁嘉恺,陶双友,等. 四磨汤口服液对胃肠运动功能障碍模型大鼠胃残留、小肠推进率及结肠 P 物质的影响[J]. 新中医,2011,43(12):114-115.

[11] 张丹,夏志伟,韩亚京. 不同时程束缚水浸应激对大鼠胃排空的影响[J]. 中国实验动物学报,2009,17(6):415-418.

[12] 彭成,王昌恩, Yang Hyun Ok, 等. 中医药物实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:879.

[责任编辑 聂淑琴]