

# 附子理中汤对脾阳虚大鼠 ANP 含量、pGC mRNA 表达及胃肠动力学的影响

卢兰<sup>1</sup>, 唐汉庆<sup>2\*</sup>, 李晓华<sup>2</sup>, 朱晓莹<sup>2</sup>

(1. 惠州市第四人民医院, 广东 惠州 516055; 2. 右江民族医学院, 广西 百色 533000)

**[摘要]** **目的:**观察附子理中汤对脾阳虚大鼠心房利尿钠肽(ANP)含量和非可溶性鸟苷酸环化酶(pGC)mRNA表达及胃肠动力学的影响。**方法:**清洁级 Wistar 大鼠 100 只随机分为对照组、模型组、附子理中汤低、中、高剂量组 5 组, 每组 20 只。对照组常态饲养。模型组采用“肩胛骨间棕色脂肪组织(BAT)切除术+高脂饲料喂养+隔日寒冷环境刺激”方法造模。术后第 1 天喂高脂饲料共 3 周。在模型组基础上, 附子理中汤低、中、高剂量组术后第 1 天按 10, 20, 40 g·kg<sup>-1</sup> ig 给药, 对照组及模型组则给予等容量的生理盐水, 每天 1 次, 连续 3 周。3 周后第 1 天测空肠肌活动, 然后取结肠标本, ELISA 法检测 ANP 含量, RT-PCR 法检测 pGC mRNA 表达。**结果:**和对照组比较模型组的 ANP 含量、pGC mRNA 相对表达量降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 慢波频率显著下降( $P < 0.01$ ), 快波出现频率、最大振幅、每丛快波数均增高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 纵肌收缩力振幅和环肌收缩力振幅均显著增大( $P < 0.01$ )。和模型组比较, 附子理中汤高剂量组的 ANP 含量、pGC mRNA 相对表达量升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 附子理中汤中剂量组慢波频率上升( $P < 0.05$ ), 快波出现频率、最大振幅、每丛快波数均减小( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 附子理中汤高剂量组慢波频率显著上升( $P < 0.01$ ), 快波出现频率、最大振幅、每丛快波数均显著减小( $P$  均  $< 0.01$ ); 中剂量组纵肌收缩力振幅减小( $P < 0.05$ ), 高剂量组纵肌收缩力振幅和环肌收缩力振幅均显著减小( $P < 0.01$ )。**结论:**附子理中汤“止泻”的一种可能机制在于一方面上调 ANP 的含量及 pGC mRNA 表达量, 进而恢复正常胃肠动力学, 另一方面通过对水盐重吸收的调节作用而起效。

**[关键词]** 附子理中汤; 脾阳虚; 心房利尿钠肽; 非可溶性鸟苷酸环化酶

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)24-0262-05

**[doi]** 10.11653/syfy2013240262

**[收稿日期]** 20130331(007)

**[第一作者]** 卢兰, 主治医师, 从事中西医结合呼吸内科研究, E-mail: 857818147@qq.com

**[通讯作者]** \*唐汉庆, 博士, 副教授, 从事中西医结合基础研究, E-mail: iloveyouverymuch0000@yahoo.com.cn

- [5] Schafers M, Schober O, Hermann S. Matrix metalloproteinase as imaging targets for inflammatory activity in atherosclerotic plaques [J]. J Nucl Med, 2010, 51(5):663.
- [6] 郑楚, 杨冬业, 徐勤, 等. 三七花总皂苷对动脉粥样硬化模型大鼠血脂及血液流变学影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12):162.
- [7] 杨先芝. 情绪应激对动脉粥样硬化大鼠血清 IL-6、CRP 的影响[J]. 医药论坛杂志, 2010, 31(11):66.
- [8] 郭宗泽, 冷汝溥, 李光宇. IL-6 和 TNF- $\alpha$  在弥散性脑损伤大鼠额叶的表达及血清中含量变化[J]. 解剖科学进展, 2006, 12(4):311.
- [9] 牛廷献, 史智勇, 罗建军. 缺血缺氧脑损伤大鼠 IL-6 和 TNF-阿尔法的变化及临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2009, 22(6):559.
- [10] 陈建权, 刘建平, 郎晓猛, 等. 泄浊解毒方对溃疡性结肠炎大鼠 IL-10、TNG- $\alpha$  及 NF- $\kappa$ B 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(3):423.
- [11] 高瑞利, 张国华. IL-10 与动脉硬化性缺血性脑卒中[J]. 脑与神经疾病杂志, 2010, 18(2):158.
- [12] 王飞, 戴亚蕾. 白细胞介素 10 对巨噬细胞源泡沫细胞趋化因子表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(1):19.
- [13] 杜冉, 潘速跃, 陆兵勋, 等. 汉族人群 IL-10 基因多态性与血脂水平的关系[J]. 中华医学遗传学杂志, 2007, 24:206.
- [14] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993:574.

[责任编辑 聂淑琴]

## Effects of Fuzi Lizhong Decoction on Content of ANP, Expression of pGC mRNA and Gastrointestinal Dynamics in Rats with Spleen Yang Deficiency Syndrome

LU Lan<sup>1</sup>, TANG Han-qing<sup>2\*</sup>, LI Xiao-hua<sup>2</sup>, ZHU Xiao-ying<sup>2</sup>

(1. The Fourth People's Hospital of Huizhou City, Huizhou 516055, China;

2. Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe effects of Fuzi Lizhong decoction on content of ANP, expression of pGC mRNA and gastrointestinal dynamics in rats with spleen Yang deficiency syndrome. **Method:** Hundred clean grade Wistar rats were randomly divided into control group, model group, Fuzi Lizhong decoction low-dose group, middle-dose group and high-dose group 5 groups with 20 rats in each group. The control group was given ordinary diet while model group was administrated by incising brown adipose tissue (BAT), high fatty diet and cold environment stimulating. From the first day after incised BAT, model group was given high fatty diet for 3 weeks, and low-dose group, middle-dose group and high-dose group were ig respectively with Fuzi Lizhong decoction (10, 20, 40 g·kg<sup>-1</sup>) based on model group, once a day for 3 weeks. On the first day after 3 weeks the activities of jejunum muscle was observed and colon was collected to examine content of ANP by ELISA and expression of pGC mRNA by RT-PCR. **Result:** Compared with the control group, in the model group, content of ANP and expression of pGC mRNA reduced ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), frequency of slow wave reduced significantly ( $P < 0.01$ ) while occurrence frequency of fast wave, maximum amplitude, spike burst per cluster increased ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), both amplitude of longitudinal muscle contraction and amplitude of circular muscle contraction enhanced significantly ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, in high-dose group, content of ANP and expression of pGC mRNA increased ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). in middle-dose group frequency of slow wave increased ( $P < 0.05$ ) while occurrence frequency of fast wave, maximum amplitude, spike burst per cluster reduced ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), in high-dose group frequency of slow wave increased significantly ( $P < 0.01$ ) while occurrence frequency of fast wave, maximum amplitude, spike burst per cluster reduced significantly ( $P < 0.01$ ), in middle-dose group amplitude of longitudinal muscle contraction reduced ( $P < 0.05$ ) while in high-dose group both amplitude of longitudinal muscle contraction and amplitude of circular muscle contraction reduced significantly ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Fuzi Lizhong decoction could increase content of ANP and expression of pGC mRNA to restore gastrointestinal dynamics, meantime, regulate the reabsorption of water and NaCl, which perhaps is one of its mechanisms of improving symptoms of diarrhea.

**[Key words]** Fuzi Lizhong decoction; spleen Yang deficiency syndrome; atrial natriuretic peptide; particulate guanylate cyclase

“脾主运化”是脾的生理功能之一,既通过运化水谷精微发挥滋润营养的作用,又通过运化水湿保持机体水液代谢平衡,“脾主运化”的功能有赖于“脾阳升清”作用,如果脾阳虚衰,清阳不升,则脾运化功能减弱,水湿停聚、下迫为泄泻,故《素问·阴阳应象大论篇》指出:“清气在下,则生飧泄;浊气在上,则生(月真)胀,……故清阳为天,浊阴为地,……故清阳出上窍,浊阴出下窍。”说明脾阳虚衰是“脾虚泄泻”发生的重要病理基础。

本实验研究先建立脾阳虚大鼠模型,以附子理中汤干预,观察与水、电解质的吸收及胃肠运动有重要调节作用的心房利尿钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)含量和非可溶性鸟苷酸环化酶(particulate guanylate cyclase, pGC)mRNA表达的变化,从 ANP、pGC 与胃肠动力学关系角度讨论“脾虚泄泻”的可能机制。

### 1 材料

**1.1 动物** 清洁级 Wistar 大鼠 100 只,雌雄兼用,

体质量 160 ~ 210 g, 本院科学实验中心提供, 动物合格证号 SCXK (桂)2011-0006。

**1.2 药物** 附子理中汤由炮附子、党参、白术、干姜、炙甘草组成, 实验所用单味药由本校药理教研室提供。经本院药理教研室鉴定: 附子为毛茛科植物乌头 (*Aconitum carmichaeli* Debx.) 的子根; 党参为桔梗科植物党参 [*Codonopsis pilosula* (franch.) Nannf.] 的干燥根; 白术为菊科植物白术 (*Atractylodes macrocephala* Koidz.) 的干燥根; 干姜为姜科植物姜 (*Zingiber officinale* Rosc.) 的干燥根茎; 甘草为乌拉尔甘草 (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) 的根。

附子理中汤制备 炮附子、党参、白术、干姜、炙甘草按照原方 3:5:4:3:2 的比例, 诸药分开均先经蒸馏水浸泡 30 min, 炮附子先煎 1 h, 后纳入其余诸药, 煎煮 2 次 (40 min/次), 期间将 2 次药液纱布过滤, 合并, 水浴加热浓缩至含生药量为 2 g·mL<sup>-1</sup> 浓度的药液, 杀菌, 贮存于 4 °C 冰箱内备用。

**1.3 试剂** 乌拉坦 (批号 20080610, 国药集团化学试剂有限公司); 氯仿 (批号 20110322)、异丙醇 (批号 20100811)、75% 乙醇 (批号 102110), 均为北京化学试剂公司; Trizol (Gibcobl 公司); ANP ELISA 试剂盒 (批号 BYP10930B, R&B 公司, USA); M-MLV (Piomegan 公司); Tag 酶、DNAmark (北京博奥公司); pGC 基因引物 (Invitrogen 公司)。

**1.4 仪器** AE160 型电子天平 (瑞士 Mettler 公司); DY-89 型电动玻璃匀浆机 (宁波新芝公司); SONICS 型超声波细胞破碎机 (U. S. A); PK121R 型高速低温离心机 (ALC 公司); MDF-U72V 型超低温冰箱 (日本三洋公司); MK3 型酶标仪 (Thermo Labsystem 公司); Chemidoc XRS 型凝胶成像系统 (美国伯乐); 7900HT 型 PCR 仪 (ABI 公司); DU530 型紫外分光光度仪 (Beckman 公司); BL-420 E + 生物机能实验系统 (成都泰盟公司)。

## 2 方法

**2.1 动物分组和造模** 大鼠采用数字随机法分 5 组, 每组 20 只, ①对照组: 普通饲料, 自由饮水, 常态环境喂养。②模型组: 施行肩胛骨间棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 切除术, 术后第 1 天饲以高脂饲料 (83% 基本饲料, 15% 甘油三酯, 2% 胆固醇), 19 °C 环境喂养 3 周。③低剂量组: 术后第 1 天附子理中汤按 10 g·kg<sup>-1</sup> ig, 每日 1 次, 连续 3 周, 余同②。④中剂量组: 术后第 1 天附子理中汤按 20 g·kg<sup>-1</sup> ig, 余同③。⑤高剂量组: 术后第 1 天附子理

中汤按 40 g·kg<sup>-1</sup> ig, 余同③。对照组和模型组等容积生理盐水 ig。每天 1 次, 连续 3 周, 3 周后第 1 天取材。

**2.2 空肠肌活动观察** 全部大鼠取材前禁食 12 h, 自由饮水, 按 5 mL·kg<sup>-1</sup> ip 20% 的乌拉坦溶液麻醉并固定。大鼠腹部正中切开约 3 cm, 分离十二指肠、空肠、回肠, 吸引电极置于空肠浆膜面, 连接生物机能实验系统, 记录在体空肠电活动 20 min (低速 30 mm·min<sup>-1</sup>, 滤波 1 000 Hz, 时间常数 0.025)。观测慢波频率、快波出现频率、每丛快波数、最大振幅、纵肌和环肌收缩力振幅。

快波出现频率 = 含有快波的慢波数 / 慢波总数 × 100%

**2.3 RT-PCR 法检测 pGC mRNA 表达** 空肠肌活动观察结束后, 分离结肠, 取 2 cm 结肠作为标本, 取 100 μL 结肠匀浆, 用 Trizol 试剂提取总 RNA, 氯仿和异丙醇抽提。紫外分光光度仪和琼脂糖电泳鉴定 RNA 的浓度和纯度, 取 10 μL 根据逆转录试剂盒说明逆转录合成 cDNA, -70 °C 冻存储存备用。取 5 μL 逆转录产物进行 PCR 扩增反应, 并以 β-actin 为内对照。pGC 基因引物由 Invitrogen 公司设计合成。PCR 反应条件: 95 °C 预变性 2 min → 95 °C 变性 30 s → 65 °C 退火 50 s → 72 °C 延伸 50 s, 共 35 个循环, 最后 72 °C 延伸 7 min。序列及扩增长度见表 1。

表 1 引物序列及扩增长度

引物	引物序列 (5'-3')	扩增长度 / bp
pGC	TGTGGTCACTGCTGCTCCAG	248
	CAGTCACATTTAGGCGAGCA	
β-actin	GGGCTGCATCACCATGCATA	146
	GAGAGCATCCACCCCAAGAG	

PCR 扩增反应产物经 2% 琼脂糖电泳, 溴化乙啶染色, 通过凝胶电泳分析系统读取目的基因灰度值, 将目的基因灰度值与 β-actin 基因灰度值的比值作为目的基因 mRNA 的表达量, 目的基因 mRNA 的表达量 = 目的基因灰度值 / β-actin 基因灰度值。

**2.4 ANP 含量检测** 取 50 μL 结肠匀浆超声破碎, 按照 ANP ELISA 试剂盒说明在酶标仪波长为 450 nm 处测定吸光度 (A), 根据样品的 A 在标准曲线上计算其浓度。

**2.5 统计学处理** 数据统计采用 SPSS 13.0 软件。符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示。t 检验分析组间差异。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 大鼠 ANP 含量及 pGC mRNA 表达** 和对照组

比较,模型组的 ANP 含量显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。模型组的 pGC mRNA 相对表达量降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。附子理中汤高剂量组的 ANP 含量有接近对照组水平的趋势。和模型组比较,高剂量组的 ANP 含量显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。高剂量组的 pGC mRNA 相对表达量也有接近对照组水平的趋势,高剂量组的 pGC mRNA 相对表达量升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**3.2 各组大鼠空肠肌电活动** 和对照组比较,模型组慢波频率显著下降( $P < 0.01$ ),快波出现频率、最大振幅、每丛快波数均增高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。和模型组比较,中剂量组慢波频率上升( $P < 0.05$ ),快波出现频率、最大振幅、每丛快波数均减小( $P <$

表 2 附子理中汤对脾阳虚大鼠结肠匀浆 ANP 含量及 pGC mRNA 相对表达的影响( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	ANP /ng·L <sup>-1</sup>	pGC mRNA /β-actin
对照	-	213.03 ± 36.4	0.441 ± 0.028
模型	-	112.80 ± 32.15 <sup>2)</sup>	0.256 ± 0.021 <sup>1)</sup>
附子理中汤	10	128.76 ± 34.22	0.287 ± 0.024
	20	143.06 ± 35.26	0.301 ± 0.026
	40	198.21 ± 34.84 <sup>4)</sup>	0.435 ± 0.026 <sup>3)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup> $P < 0.01$ (表 3~4 同)。

0.05 或  $P < 0.01$ );高剂量组慢波频率显著上升( $P < 0.01$ ),快波出现频率、最大振幅、每丛快波数均显著减小( $P$  均  $< 0.01$ ),趋近于对照组水平。见表 3。

表 3 附子理中汤对脾阳虚大鼠空肠肌电活动的影响( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	慢波频率/次/min	快波出现频率/次/min	最大振幅/mV	每丛快波数/次/丛
对照	-	18.63 ± 4.32	55.63 ± 17.54	0.53 ± 0.35	3.01 ± 0.72
模型	-	12.24 ± 2.45 <sup>2)</sup>	87.54 ± 23.42 <sup>2)</sup>	0.86 ± 0.71 <sup>1)</sup>	5.14 ± 1.31 <sup>2)</sup>
附子理中汤	10	12.11 ± 2.51	86.25 ± 21.33	0.81 ± 0.65	4.90 ± 1.34
	20	16.25 ± 3.20 <sup>3)</sup>	67.80 ± 21.31 <sup>3)</sup>	0.69 ± 0.45 <sup>3)</sup>	4.03 ± 1.31 <sup>4)</sup>
	40	19.00 ± 4.12 <sup>4)</sup>	54.42 ± 16.00 <sup>4)</sup>	0.53 ± 0.31 <sup>4)</sup>	2.94 ± 0.61 <sup>4)</sup>

**3.3 各组大鼠空肠肌收缩力振幅** 和对照组比较,模型组纵肌收缩力振幅和环肌收缩力振幅均显著增大( $P < 0.01$ )。和模型组比较,中剂量组纵肌收缩力振幅减小( $P < 0.05$ ),高剂量组纵肌收缩力振幅和环肌收缩力振幅均显著减小( $P < 0.01$ )。见表 4。

表 4 附子理中汤对脾阳虚大鼠空肠肌收缩力的影响( $\bar{x} \pm s, n = 20$ ) cm

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	纵肌收缩力振幅	环肌收缩力振幅
对照	-	1.21 ± 0.33	0.40 ± 0.11
模型	-	5.89 ± 0.90 <sup>2)</sup>	2.02 ± 0.88 <sup>2)</sup>
附子理中汤	10	5.27 ± 0.79	2.00 ± 0.83
	20	3.46 ± 0.65 <sup>3)</sup>	1.25 ± 0.50
	40	1.50 ± 0.49 <sup>4)</sup>	0.43 ± 0.20 <sup>4)</sup>

#### 4 讨论

本研究建立脾阳虚动物模型,采用附子理中汤干预,以 ANP 含量及 pGC mRNA 表达的变化及胃肠肌活动为观察指标,从胃肠运动和水盐代谢平衡角度讨论“脾虚泄泻”的可能机制。

**4.1 脾阳虚动物模型制备** 我们仍沿用以往研

究<sup>[1-3]</sup>的造模方法,采用 BAT 切除术,由于 BAT 是成年动物主要的产热物质<sup>[4-5]</sup>,切除 BAT 后,减少大鼠产热物质,大幅衰减其阳气,而后采用高脂饮食并置大鼠于较低温度环境下,使脾虚和阳虚症状同时具备,并参考有关脾阳虚大鼠造模文献和评价标准<sup>[6-8]</sup>,制备脾阳虚大鼠模型。

**4.2 ANP 及 pGC 对胃肠运动的调节作用** ANP 是利尿钠肽家族中最早被发现的、由心房肌细胞分泌的一种多肽类激素,其生理作用包括利尿、利钠、舒张血管、降低血压和调节电解质平衡,因此早期研究多集中于 ANP 和心脏疾病的关系和机制方面,然而随着研究深入,国外学者发现胃肠道黏膜的内分泌细胞也可分泌 ANP,对胃肠平滑肌运动及水、电解质的吸收起着重要的调节作用,ANP 的分泌和调控功能异常是某些胃肠动力性疾病发生的关键病理因素<sup>[9-10]</sup>。ANP 既可在中枢水平也可通过旁分泌或自分泌形式作用于胃肠道,抑制胃肠道平滑肌收缩,ANP 含量的降低表明其抑制胃肠道平滑肌收缩能力的减弱,表现为胃肠平滑肌收缩加快加强<sup>[11-12]</sup>。ANP 抑制胃肠道平滑肌收缩作用与激活 pGC、增加环磷酸鸟苷酸(cGMP)含量最终激活 cGMP 依赖蛋

白激酶有关<sup>[13]</sup>,其具体机制是通过 ANP-pGC-cGMP 信号转导途径使细胞 K<sup>+</sup> 外流增多增强,胞膜超极化,使平滑肌收缩受到抑制<sup>[11]</sup>,在本实验工作中观察到,模型组 ANP 的含量及 pGC mRNA 表达量均较对照组降低 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ),模型组空肠肌慢波频率显著下降 ( $P < 0.01$ ),然而快波出现频率、最大振幅、每丛快波数均增高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),模型组纵肌收缩力振幅和环肌收缩力振幅均显著增大 ( $P < 0.01$ )。说明脾阳虚大鼠胃肠蠕动加快加强,提示这有可能是泄泻的胃肠动力学病理基础。

采用附子理中汤干预后,ANP 的含量及 pGC mRNA 表达量均得以提高,接近对照组水平,空肠肌电活动及空肠肌收缩力振幅向对照组水平趋近,提示附子理中汤能恢复 ANP 的含量、pGC mRNA 表达量及胃肠动力学,但这一恢复效果似乎与剂量有关,表现为高剂量效果较明显。本实验工作只设立 10, 20, 40 g·kg<sup>-1</sup> 3 种剂量,最佳剂量确定需要更多实验工作。

**4.3 ANP 及 pGC 对胃肠道水盐代谢平衡的调节作用** 研究证明 ANP 抑制氯离子分泌,在结肠段促进对水、氯化钠等的吸收,但这一作用较弱,其机制可能也与 ANP-pGC-cGMP 信号转导途径有关<sup>[14]</sup>。在本实验工作中,观察到模型组 ANP 的含量及 pGC mRNA 表达量均较对照组降低 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ),说明模型组大鼠对肠腔氯离子分泌的抑制功能减弱,促进水盐吸收的功能也减弱,结果在管腔形成高渗液导致腹泻发生,采用附子理中汤干预后,ANP 的含量及 pGC mRNA 表达量向对照组水平接近,这可能是附子理中汤起效的另外环节。从本实验结果分析,推测附子理中汤改善腹泻可能经由 ANP-pGC-cGMP 信号转导途径,一方面上调 ANP 的含量及 pGC mRNA 表达量,进而恢复正常胃肠动力学,另一方面通过对水盐重吸收的调节作用而起效。

#### [参考文献]

[1] 唐汉庆,张文通,王勇,等.脾阳虚证大鼠胃生长素改变的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2010,16(12):1136.

[2] 吴云起,唐汉庆,吴翠松,等.脾阳虚证大鼠棕色脂肪组织和解偶联蛋白 1 关联性的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(14):206.

[3] 唐汉庆. 附子理中汤对脾阳虚证大鼠血糖、甘油三酯及总胆固醇的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(15):230.

[4] Smith R E, Horwitz B A. Brown fat tissue and thermogenesis [J]. *Physiol Rev*, 1969, 49 (2):330.

[5] Nicholls D G, Locke R M. Thermogenic mechanisms in brown fat [J]. *Physiol Rev*, 1984, 64 (1):1.

[6] 张文通,唐汉庆,卢阿娜,等. 附子理中丸对脾阳虚证大鼠肝脏能荷的下调机制[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(35):3782.

[7] 杨雪,杨文思,王勇,等. 脾阳虚证中阳虚症状群的实验评价[J]. 中华中医药杂志,2008,23(3):244.

[8] 杨雪,杨文思,王勇,等. 脾阳虚消化不良症状群客观评价的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2008,14(4):271.

[9] Vuolteenaho O, Arjama O, Vakkuri O, et al. Atrial natriuretic peptide (ANP) in rat gastrointestinal tract [J]. *FEBS Lett*, 1988,233(1):79.

[10] Crane M R, O' Hanley P, Waldman S A. Rat intestinal cell atrial natriuretic peptide receptor coupled to guanylate cyclase [J]. *Gastroenterology*, 1990, 99 (1):125.

[11] Chijiwa Y, Kabemura T, Misawa T, et al. Direct inhibitory effect of calcitonin gene-related peptide and atrial natriuretic peptide on gastric smooth muscle cells via different mechanisms [J]. *Life Sci*, 1992, 50 (21):1615.

[12] Vollmar A M, Friedrich A, Sinowatz F, et al. Presence of atrial natriuretic peptide-like material in guinea pig intestine [J]. *Peptides*, 1988,9(5):965.

[13] Gerbes A L, Nathrath W, Cantin M, et al. Presence of atrial natriuretic factor prohormone in enterochromaffin cells of the human large intestine [J]. *Gastroenterology*, 1991,101(2):424.

[14] Matsushita K, Nishida Y, Hosomi H, et al. Effects of atrial natriuretic peptide on water and NaCl absorption across the intestine [J]. *Am J Physiol*, 1991,260(1 Pt 2):R6.

[责任编辑 聂淑琴]