

诃子醇提物对动物胃肠运动和血清胃动素含量的影响

张东, 邬国栋*, 高洪波, 徐继辉

(内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头 014060)

[摘要] **目的:**研究诃子醇提物对动物胃肠运动和血清胃动素含量的影响。**方法:**将实验动物随机分为空白对照组、吗丁啉(小鼠 $0.005\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,大鼠 $0.003\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组,诃子提取物高、中、低剂量组(小鼠 $3.5, 1.75, 0.875\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,大鼠 $2.4, 1.2, 0.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),按 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药,采用小鼠在体胃肠运动实验、放免法检测大鼠血清胃动素含量和家兔离体肠平滑肌运动实验,观察诃子提取物对正常小鼠胃排空、小肠推进运动和大鼠血清胃动素含量以及家兔离体肠平滑肌收缩的影响。**结果:**诃子提取物高、中剂量对正常小鼠胃排空和小肠推进运动有显著抑制作用,可以降低大鼠血清胃动素的含量,对家兔离体肠平滑肌收缩有显著抑制作用,对氯化乙酰胆碱引起的肠平滑肌兴奋有显著拮抗作用($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论:**诃子醇提物对动物胃肠运动有抑制作用,其作用途径可能与 M 胆碱受体有关。

[关键词] 诃子提取物; 胃排空; 小肠推进; 离体肠平滑肌; 胃动素

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0243-04

[doi] 10.11653/syjf2013230243

Effects of Extracts of *Terminalia Chebula* on Animal gastrointestinal Activity and Serum Levels of Motilin

ZHANG Dong, WU Guo-dong*, GAO Hong-bo, XU Ji-hui

(Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology Baotou 014060, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effects of extracts of *Terminalia chebula* on animal gastrointestinal activity and serum levels of motilin (MTL). **Method:** Effects of the extracts of *T. chebula* on the evacuation of stomach, the propulsive movement of intestine, serum levels of motilin, and the contraction of isolated rabbit intestinal smooth muscle were observed by mice gastrointestinal activity test and isolated rabbit intestinal smooth muscle movement experiment. **Result:** The extracts of *T. chebula* could distinctly inhibited the evacuation of stomach and the propulsive movement of intestine in mice, significantly reduce serum levels of motilin, also inhibit the contraction of isolated rabbit intestinal smooth muscle. The extracts of *T. chebula* showed significant antagonistic effect on spasmodic muscle of duodenum due to acetylcholine chloride. **Conclusion:** The extracts of *T. chebula* could inhibit animal gastrointestinal activity, the mechanism of which may be associated with M-receptor.

[Key words] extracts from *Terminalia chebula*; evacuation of stomach; propulsive movement of intestine; isolated intestine smooth muscle; motilin

诃子又名诃黎、诃黎勒、随风子,为使君子科植物诃子或绒毛诃子的干燥成熟果实。诃子常应用在藏医学、蒙医学中,是蒙药中应用比例最大、功用最广泛的药物,被称之为蒙药之王^[1]。诃子果实含鞣质,其成分为诃子酸、诃黎勒酸、1,3,6-三没食子酰葡萄糖等,此外还含有阿拉伯糖、诃子素、三萜类等,具有强心^[2]、抗菌^[3]、抗氧化^[4]等作用。诃子功效

[收稿日期] 20130425(011)

[基金项目] 内蒙古教育厅项目(NJZY11188);包头医学院秦文斌科技教育基金(200914)

[第一作者] 张东,硕士,副教授,从事中蒙药药理研究, Tel: 0472-7167843, E-mail: zdong696@163.com

[通讯作者] * 邬国栋,硕士,副教授,从事中蒙药活性成分研究, Tel: 0472-7167795, E-mail: wgdzd@126.com

甚多,其中在肛肠疾病的治疗中也发挥着独特的作用,但治疗肛肠疾病缺乏基础研究理论的支持,本实验采用整体实验观察诃子醇提物对小鼠胃肠蠕动和对大鼠血清胃动素(MTL)含量的影响,采用离体小肠实验探讨诃子醇提物抑制小肠自发性收缩活动的作用机制,从而为诃子的临床应用及进一步的基础研究提供依据。

1 材料

1.1 动物 健康昆明种小鼠,体重(20±2)g,雌雄各半;Wistar大鼠,体重(200±20)g,雌雄各半;健康家兔,雌雄兼用,体重(2.5±0.5)kg,由内蒙古大学实验动物研究中心提供,许可证号SCXK(蒙)2002-0001。

1.2 药物与试剂 诃子(北京仟草中药饮片有限公司,经内蒙古科技大学包头医学院生药教研室李旻辉教授鉴定为使君子科植物诃子 *Terminalia chebula* Retz. 或绒毛诃子 *Terminalia chebula* Retz. var. *tomentella* Kurt. 的干燥成熟果实),氯化乙酰胆碱(Ach,北京化学试剂公司,批号20011015),吗丁啉(西安杨森制药有限公司,批号100914848),胃动素放免试剂盒(南京建成生物工程研究所),NaCl, KCl, MgSO₄·7H₂O, NaH₂PO₄·2H₂O, NaHCO₃, CaCl₂, 葡萄糖均为市售分析纯。

1.3 仪器 BL-420E⁺型生物机能实验系统(成都泰盟电子有限公司),HW-400型恒温平滑肌浴槽(成都泰盟电子有限公司),r-911全自动放免计数仪(中国科技大学实业总公司)。

2 方法

2.1 药品制备 诃子50g,粉碎,加300mL70%乙醇回流提取3h,过滤,残渣再用300mL70%乙醇提取2h,过滤,合并2次滤液,减压浓缩至含生药量0.5g·mL⁻¹。

2.2 对正常小鼠胃排空和小肠推进运动的影响 小鼠50只,雌雄各半,随机分成5组:对照组(生理盐水)、吗丁啉组(0.005g·kg⁻¹)、诃子提取物高、中、低剂量组。每组10只。均于禁食18h后ig(3.5,1.75,0.875g·kg⁻¹)。灌胃量均为10mL·kg⁻¹。1h后,小鼠以营养半固体糊0.8mLig,20min后,颈椎脱臼处死小鼠,打开腹腔,结扎胃贲门和幽门,取出胃,用滤纸擦干后称全胃重,然后沿胃大弯剪开胃体,洗去胃内容物后擦干,称净重。胃全重和胃净重之差为胃内残留物质量,计算胃内残留物所占灌半固体糊质量的百分率为胃内残留率。分离肠系膜,剪取上端自幽门,下端至回盲部肠管,置

于托盘上。轻轻将小肠拉成直线,测量肠管长度作为小肠总长度(*I*),从幽门至黑色前沿的距离作为活性炭在肠内的推进距离(*d*)计算小肠推进率。

$$\text{小肠推进率} = d/I \times 100\%$$

2.3 对大鼠血清 MTL 的影响 大鼠 50 只,雌雄各半,随机分成 5 组:对照组(生理盐水)、吗丁啉组(0.003g·kg⁻¹)诃子提取物高、中、低剂量组(2.4,1.2,0.6g·kg⁻¹),每组 10 只。灌胃量均为 10mL·kg⁻¹,1次/d,连续 14d。于末次给药后禁食 12h,乙醚麻醉,眼眶静脉取血 2mL,离心取血清,用放免法按照试剂盒说明书测血清 MTL 含量。

2.4 对兔正常离体肠平滑肌运动的影响 将家兔击昏,制备家兔十二指肠标本,在其两端各扎一线,一端固定在容量为 25mL 的浴槽内,另一端与肌张力换能器相连。浴槽内盛恒温(37±0.5)℃台氏液,供(95%O₂+5%CO₂)混合气,标本静息负荷 1g,平衡 30min 后,用 BL-420E⁺生物机能实验系统记录给药前后肠肌的自发活动。

先描记 5min 正常肠平滑肌收缩曲线,然后向浴槽中加入诃子提取物 0.25mL,记录给药后 5min 肠平滑肌收缩曲线,弃去肠段,重复实验。每种药物完成后,立即用新鲜台氏液冲洗 3 次,待肠管舒缩恢复正常后才可进行下一次给药,无法恢复正常舒缩的肠段弃去。

2.5 对 Ach 和 BaCl₂ 作用下兔离体肠平滑肌运动的影响^[5] 待试验系统稳定后,描记一段正常收缩曲线,做为空白对照组,然后开始实验。依次向浴槽中滴加药液。加药液前均应冲洗肠段 3 次,待收缩恢复到用药前水平再加入下 1 组药液。滴加药液如下:①诃子提取物 0.25mL,观察并记录作用曲线后冲洗;②乙酰胆碱(1μmol·L⁻¹,浴槽内终浓度),当肠肌收缩显著时即滴加诃子醇提物 0.25mL;③氯化钡(0.8g·L⁻¹终质量浓度),当肠肌收缩显著时即滴加诃子醇提物 0.25mL。重复上述实验 8 次,并记录曲线。

2.6 统计学处理 用 SPSS 16.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析。*P* < 0.05 有统计学意义。

3 结果

3.1 对小鼠胃残留率和肠推进率的影响 与空白对照组相比,诃子提取物高、中剂量组能显著提高胃内残留率(*P* < 0.01),表明诃子提取物可抑制胃排空;诃子提取物高、中剂量组均能显著降低小肠内碳末推进率(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),表明诃子提取物

可抑制正常小鼠小肠推进运动。见表1。

表1 诃子醇提取物对小鼠胃残留率和肠推进率的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	胃残留率	肠推进率
空白对照	-	22.8 ± 14.1	74.3 ± 10.7
吗丁啉	5 × 10 ⁻³	11.3 ± 6.7 ¹⁾	96.4 ± 5.8 ²⁾
诃子醇提取物	3.5	88.8 ± 13.2 ²⁾	32.1 ± 17.1 ²⁾
	1.75	64.2 ± 21.4 ²⁾	54.2 ± 21.6 ¹⁾
	0.875	30.3 ± 13.7	86.5 ± 24.8

注:与对照组比较¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.01(表2同)。

3.2 对大鼠血清 MTL 的影响 与对照组比,诃子提取物高、中剂量组可明显降低大鼠血清 MTL 水平(P < 0.05 或 P < 0.01)。见表2。

表2 诃子醇提取物对大鼠血清 MTL 水平的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	MTL/μg·L ⁻¹
空白对照	-	53.4 ± 8.99
吗丁啉	3 × 10 ⁻³	63.9 ± 10.9 ¹⁾
诃子醇提取物	2.4	40.4 ± 9.11 ²⁾
	1.2	45.2 ± 6.94 ¹⁾
	0.6	55.0 ± 9.41

表3 诃子醇提取物对 Ach 作用下兔离体小肠平滑肌的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

给药时间	频率/次·min	张力/g	振幅/g	活动力(频率×幅度)
给药前	12.4 ± 2.67	2.36 ± 1.04	4.29 ± 1.74	53.72 ± 25.41
给 Ach 后	12.6 ± 3.02	5.32 ± 2.78 ¹⁾	9.17 ± 3.97 ²⁾	122.21 ± 77.91 ¹⁾
给诃子醇提取物后	9.9 ± 3.28	2.76 ± 1.65 ³⁾	4.97 ± 2.92 ³⁾	51.75 ± 36.49 ³⁾

注:与给药前比¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.01;与给 Ach 后比³⁾P < 0.05, ⁴⁾P < 0.01。

表4 诃子醇提取物对 BaCl₂ 作用下兔离体小肠平滑肌的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

给药时间	频率/次·min	张力/g	振幅/g	活动力(频率×幅度)
给药前	11.14 ± 2.12	2.78 ± 1.30	4.67 ± 1.74	56.00 ± 24.97
给 BaCl ₂ 后	11.28 ± 1.38	5.10 ± 1.94 ¹⁾	9.16 ± 3.05 ²⁾	110.02 ± 29.60 ²⁾
给诃子醇提取物后	6.14 ± 1.21 ⁴⁾	2.67 ± 1.14 ⁴⁾	4.10 ± 1.51 ⁴⁾	27.59 ± 5.64 ⁴⁾

注:与给药前比¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.01;与给 BaCl₂ 后比³⁾P < 0.05, ⁴⁾P < 0.01。

4 讨论

诃子性平,味苦,酸涩,具有涩肠止泻、敛肺止咳的功效。其主治久泻久痢、拉稀带血、久咳喘急、肺热咳嗽、脱肛及子宫脱垂等。临床也有关于诃子治疗非特异性结肠炎、激惹结肠综合征、肛门直肠疾患等肛肠疾病报道,治疗效果显著^[6-7]。本课题组曾对诃子提取物对家兔、豚鼠离体肠平滑肌的作用进行研究,发现诃子明显地抑制小肠各部位的收缩活动,且具有剂量依赖性^[8]。而胃肠道的活动还会受到胃肠激素的影响。MTL 是由十二指肠及空肠上

3.3 对兔正常离体肠平滑肌的影响 诃子醇提取物对兔离体十二指肠平滑肌的收缩活动有明显的抑制作用。见图1。

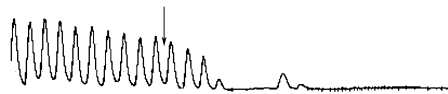


图1 诃子醇提取物对兔离体十二指肠平滑肌的影响

3.4 对乙酰胆碱作用下兔离体小肠平滑肌的影响 与给药前相比, Ach 可使兔离体小肠平滑肌收缩张力增加(P < 0.05)、振幅增大(P < 0.01)、肠活动力增大(P < 0.05);与给 Ach 后相比,加入诃子提取物可使小肠收缩张力降低(P < 0.05)、振幅减小(P < 0.05)、肠活动力减弱(P < 0.05)。见表3。

3.5 对氯化钡作用下兔离体小肠平滑肌的影响 与给药前相比, BaCl₂ 可使兔离体小肠平滑肌收缩张力增加(P < 0.05)、振幅增大(P < 0.01)、肠活动力增大(P < 0.01);与给 BaCl₂ 后相比,加入诃子提取物可使小肠平滑肌收缩频率变慢(P < 0.01)、张力降低(P < 0.01)、振幅减小(P < 0.01)、肠活动力减弱(P < 0.01)。见表4。

段的内分泌细胞合成和分泌的多肽类激素, MTL 的生理作用主要为影响胃肠道的运动,在消化期间, MTL 呈周期性释放,引起胃和上部小肠产生消化期移动性运动复合波(MMC)Ⅲ相并诱发胃强烈收缩和小肠明显的分节运动。

由本实验可得出,诃子醇提取物能显著提高正常小鼠胃内残留率且显著降低小肠内碳末推进率,表明诃子提取物有抑制正常小鼠胃排空和小肠推进运动的作用;诃子醇提取物可明显降低正常大鼠血清 MTL 水平,提示诃子可能通过影响 MTL 水平而影响

三七总皂苷对药物性肝损伤小鼠的保护作用

马加庆¹, 云宇¹, 后文俊¹, 杨泳¹, 钱忠义¹, 沈志强^{2*}

(1. 昆明医科大学基础医学院机能实验室, 昆明 650500;

2. 昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 昆明 650500)

[摘要] **目的:**观察三七总皂苷(PNS)对异烟肼(INH)和利福平(RFP)合用所致小鼠药物性肝损伤的保护作用及其机制。**方法:**小鼠随机分为正常组、模型组、PNS低、中、高剂量组(100, 200, 400 mg·kg⁻¹)、和联苯双酯组(200 mg·kg⁻¹)。采用INH和RFP合用复制小鼠药物性肝损伤模型,分光光度法测定血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肝匀浆超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量;HE染色法观察肝组织病理学变化,分析三七总皂苷的保肝作用及其可能机制。**结果:**PNS中、高剂量组肝脏指数[(70.84 ± 5.93), (66.38 ± 4.33) mg·g⁻¹]低于模型组[(83.18 ± 6.12) mg·g⁻¹](*P* < 0.05 或 *P* < 0.01);PNS低、中、高剂量组ALT[(89.71 ± 12.13), (79.58 ± 12.54), (65.86 ± 13.82) U·L⁻¹],AST[(101.54 ± 14.61), (83.70 ± 9.85), (69.47 ± 15.41) U·L⁻¹]水平低于模型组ALT[(102.63 ± 13.83) U·L⁻¹],AST[(117.05 ± 16.81) U·L⁻¹](*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),PNS中、高剂量组[MDA(7.80 ± 1.21), (7.07 ± 1.17) nmol·mg⁻¹]含量低于模型组[(9.62 ± 1.68) nmol·mg⁻¹](*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),PNS中、高剂量组[SOD(119.69 ± 14.32), (129.72 ± 20.22) U·mg⁻¹],GSH-Px[(108.02 ± 17.07), (112.72 ± 17.54) U·mg⁻¹]活性高于模型组[SOD(101.75 ± 16.18) U·mg⁻¹],GSH-Px[(85.23 ± 14.44) U·mg⁻¹](*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。肝组织HE染色显示PNS能显著减轻肝损伤程度。**结论:**三七总皂苷对药物性肝损伤小鼠具有一定的保护作用,其机制可能与其抗氧化作用有关。

[关键词] 三七总皂苷; 药物性肝损伤; 抗氧化; 异烟肼; 利福平

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0246-04

[doi] 10.11653/syfy2013230246

[收稿日期] 20130521(010)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81160401)

[第一作者] 马加庆, 硕士, 实验师, 从事药理学教学和相关研究工作, Tel:0871-65922845, E-mail:majiaqing@126.com

[通讯作者] * 沈志强, 博士, 教授, 博士生导师, 从事天然药物与心血管药理学研究, Tel:0871-65922781, E-mail:shzfq21cn@yahoo.com.cn

胃肠道的活动;诃子醇提物对Ach引起的小肠平滑肌兴奋收缩产生抑制作用,同时也可阻断BaCl₂引起的小肠平滑肌强制性收缩,说明诃子提取物抑制小肠平滑肌收缩的机制可能与M-受体和钙离子有关,具体机制还需进一步深入探讨。

综上,诃子醇提物对正常动物胃肠活动具有抑制效应且可降低血清MTL含量,可以为诃子的临床应用提供一定的药理学依据,但诃子对肛肠疾病的治疗作用及其原理还需要进一步在动物病理模型上去验证。

[参考文献]

- [1] 赵丽娟,杜遵义.诃子在藏蒙药中应用研究的概述[J].中国民族医药杂志,2007,13(4):31.
- [2] 潘燕,张述禹,侯金凤,等.诃子对大鼠心肌酶的影响[J].中国中药杂志,2004,29(4):382.
- [3] Malekzadeh F, Ehsanifar H, Shahamat M, et al.

Antibacterial activity of blackmyrobalan (*Terminalia chebula* Retz.) against *Helicobacter pylori* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2001, 18(1):88.

- [4] Jagetia G C, Baliga M S, Malagi K J, et al. The evaluation of the radioprotective effect of triphalain the mice exposed to γ -radiation [J]. Phytomedicine, 2002, 9(2):99.
- [5] 瞿燕,傅超美,胡慧玲,等.煨制川木香对家兔离体肠肌解痉作用的研究[J].中国药房,2010,27(21):2504.
- [6] 周灵.蒙药诃子在肛肠疾病的临床运用[J].中国民族医药杂志,2000,6(3):46.
- [7] 邬国栋,张东,高洪波,等.诃子提取液对家兔离体肠平滑肌的影响[J].中国民族医药杂志,2010,16(11):46.
- [8] 张绪生.乌梅诃子合剂治疗溃疡性结肠炎68例临床疗效观察[J].中国中药杂志,2002,27(10):796.

[责任编辑] 李玉洁