

北柴胡不同炮制品疏肝利胆药效作用初探

赵晶丽^{1*}, 高红梅²

(1. 吉林工业职业技术学院, 吉林 吉林 132013; 2. 长春中医药大学, 长春 130117)

[摘要] **目的:**探讨不同炮制方法对北柴胡疏肝利胆药效作用的影响。**方法:**选取 Wistar 大鼠,随机分为正常、模型、生用、醋炙、酒炙、蜜炙及阳性对照组,采用 40% CCl₄ 制备大鼠慢性肝损伤模型,同时 ig 北柴胡不同炮制品(均为 5 g·kg⁻¹)进行干预,连续 8 周。测定大鼠血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBiL)、白蛋白(Alb)、总蛋白(TP)水平,并计算白蛋白与球蛋白比值(A/G)。采用胆总管插管术,观察北柴胡不同炮制品对大鼠胆汁流量的影响。**结果:**北柴胡醋炙组 ALT,AST,ALP,TBiL 含量降低最为显著($P < 0.01$);蜜炙组次之($P < 0.05$);生用组和酒炙组对 ALT,AST,ALP 含量有降低作用($P < 0.05$);醋炙组 TP,Alb,A/G 含量升高最为显著($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);蜜炙组能使 TP,Alb 含量升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);生用组和酒炙组仅能使 TP 含量升高($P < 0.05$)。北柴胡醋炙组胆汁流出量增加最为显著($P < 0.05$)。**结论:**北柴胡醋炙品疏肝利胆作用最强,蜜炙品次之,酒炙品与生柴胡作用相当。

[关键词] 北柴胡; 炮制; 疏肝; 利胆

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)16-0235-04

[doi] 10.11653/syjf2013160235

Preliminary Study on Soothing Liver and Choleric Effects of *Bupleurum chinense* and its Processed Products

ZHAO Jing-li^{1*}, GAO Hong-mei²

(1. Jilin Vocational College of Industry and Technology, Jilin 132013, China;

2. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the impact of different processing methods on soothing liver and choleric effects of *Bupleurum chinense*. **Method:** Wistar rats were randomly divided into normal, model, health products, vinegar products, wine products, honey products and positive control group. Chronic hepatic injury model of rat was induced by 40% CCl₄. Then rats were treated with *B. chinense* and its processed products (both for 5 g·kg⁻¹) for 8 weeks. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline

[收稿日期] 20121203(003)

[基金项目] 吉林省教育厅课题项目(2010-75)

[通讯作者] * 赵晶丽, 硕士, 讲师, 从事中药相关教学与研究工作, Tel: 0432-64644341, E-mail: jinglizhao2005@126.com

[9] 李峰杰, 姚广涛, 金若敏, 等. 山豆根致大鼠肝毒性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18): 190.

[10] Zeashan H, Amresh G, Singh S, et al. Hepatoprotective and antioxidant activity of *Amaranthus spinosus* against CCl₄ induced toxicity [J]. J Ethnopharmacology, 2009, 125(2): 364.

[11] Gabele E, Fron M, Aeteel G E, et al. TNF-alpha is required for cholestasis-induced liver fibrosis in the mouse [J]. Biochem Bioph Res Co, 2009, 378(3): 348.

[12] 王君明, 崔瑛, 申玲玲. 中药致药源性肝损伤的氧化应激机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 247.

[13] 冯泽岸, 马海忠, 李玲, 等. 南沙参多糖分散片急性毒性试验及对小鼠试验性肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(18): 247.

[责任编辑] 聂淑琴

phosphatase (ALP), total bilirubin (TbIL), Albumin (Alb) and total protein (TP) levels were measured, and of the albumin and globulin ratio (A/G) was calculated. The common bile duct was incubated, and the flow of bile was detected. **Result:** ALT, AST, ALP and TbIL contents in *B. chinense* vinegar product group was reduced significantly ($P < 0.01$); honey product ranked the second place ($P < 0.05$); ALT, AST and ALP contents of health product and wine product groups had a lowered effect ($P < 0.05$). TP, Alb and A/G contents in vinegar product group was increased significantly ($P < 0.01$ or $P < 0.05$); Honey product increased TP and Alb contents ($P < 0.01$ or $P < 0.05$); health product and wine product increased TP content ($P < 0.05$). The bile flow of vinegar product group increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** The soothing liver and choleric effects of *B. chinense* vinegar product are the strongest, honey product is the second, and wine product and health product effect is fair.

[**Key words**] *Bupleurum chinense*; processed products; soothing liver; choleric

柴胡为我国传统中药,临床用途广泛。《中国药典》(2010年版一部)收录的药用正品柴胡原植物有 2 种:伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 和狭叶柴胡 *Bupleurum scorzonifolium* Willd., 前者习称“北柴胡”,后者习称“南柴胡”。北柴胡主产于我国东北、华北、西北等地,具有疏散退热、疏肝解郁、升举阳气之功效^[1]。根据临床用途不同,北柴胡有多种炮制方法,较常用的有生用、醋炙、酒炙、蜜炙等。究其何种炮制方法为好,至今尚无定论,大多数学者从北柴胡炮制前后有效成分(柴胡皂苷或挥发油)变化角度进行研究^[2-3],本研究另辟蹊径,从药效学角度探讨北柴胡不同炮制方法对其疏肝利胆作用的影响,以期为北柴胡不同炮制品的临床合理应用提供实验性理论基础。

1 材料

1.1 药物与试剂 北柴胡采自吉林省通化县,经长春中医药大学药学院李超英教授鉴定为正品,炮制品由吉林工业职业技术学院中药化学室加工。联苯双酯片(北京大洋药业有限公司,批号 110315),消炎利胆片(广州白云山和记黄埔中药有限公司生产,批号 110803),四氯化碳(CCl_4 ,分析纯,上海化学试剂有限公司,批号 200708282),橄榄油(北京古船油脂有限责任公司,批号 20100912);丙氨酸转氨酶(ALT)试剂盒(批号 20111026),天冬氨酸转氨酶(AST)试剂盒(批号 20111020),碱性磷酸酶(ALP)试剂盒(批号 20110918),总胆红素(TbIL)试剂盒(批号 20111120),白蛋白(Alb)试剂盒(批号 20110918)和总蛋白(TP)试剂盒(批号 20110918)均由南京建成生物工程研究所提供。

1.2 动物 Wistar 大鼠,SPF 级,雌雄各半,体重(180~220)g,由吉林大学基础医学院动物实验中心提供,动物许可证号 SCXK(吉)2007-0003,实验

动物合格证号 0011738。

1.3 仪器设备 全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),TGL-16G 离心机(上海安亭科学仪器厂)。

2 方法

2.1 北柴胡不同炮制品制备^[1,4] 生柴胡:取柴胡,除去杂质及残茎,洗净润透,切厚片干燥待用。

醋柴胡:取柴胡片,加入定量米醋(每 100 g 柴胡片用 20 g 米醋)拌匀,稍焖润,待醋被吸尽后,置炒制容器内,用文火加热,炒干,取出冷却。

酒柴胡:取柴胡片,加入定量黄酒(每 100 g 柴胡片用 10 g 黄酒)搅拌,焖润至透,置锅内用文火加热,炒干,取出放凉。

蜜柴胡:取炼蜜(每 100 g 柴胡片用 10 g 炼蜜),加入少量开水稀释,淋于柴胡片中拌匀,稍闷,置炒制容器内,用文火加热,炒至不粘手时取出放凉。

以上各炮制品分别取 10 kg,先加 2 倍量水用水蒸气蒸馏法提取挥发油 5 h,收集挥发油及药液。药渣加 8 倍量水煎煮 2 次,每次 1 h,合并滤液,浓缩至 3 000 mL(每 1 mL 含生药 3.0 g)。放冷后加入挥发油混匀,临用前用蒸馏水稀释到所需浓度。

2.2 对大鼠慢性肝损伤的保护作用 取大鼠 106 只,按体重随机分为正常对照组 10 只、模型对照组 16 只、北柴胡生用组 16 只、醋炙组 16 只、酒炙组 16 只、蜜炙组 16 只、联苯双酯组 16 只。除正常组外,其余各组均 sc 40% CCl_4 橄榄油溶液 3 mL·kg⁻¹(首次剂量为 5 mL·kg⁻¹),以后每周 2 次,连续 8 周^[5]。正常组同法注射等量橄榄油溶液。从造模第 1 天起,正常组和模型组每日 1 次 ig 蒸馏水,其余各组每日 1 次分别 ig 北柴胡生品、醋炙品、酒炙品、蜜炙品均为 5 g·kg⁻¹、联苯双酯 7.5 mg·kg⁻¹,给药体积

均为 $10 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。末次给药 24 h 后,腹主动脉取血(取血前 12 h 禁食不禁水),常规分离血清,测定血清 ALT,AST,ALP,TBil,Alb 和 TP 含量。

2.3 对大鼠胆汁流量的影响 取大鼠 60 只,按体重随机分为正常对照组、北柴胡生用组、醋炙组、酒炙组、蜜炙组、消炎利胆片组,每组 10 只。实验前 12 h 禁食不禁水,用 3% 戊巴比妥钠 $1 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ip 麻醉、固定,分别做十二指肠、胆管插管^[6]。待稳定 20 min 后,先收集 30 min 胆汁,然后各组经十二指肠分别给予蒸馏水、北柴胡生品、醋炙品、酒炙品、蜜炙品(均为 $5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)、消炎利胆片 $7.8 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,给药体积均为 $10 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。给药后立即收集胆汁,每隔 30 min 记录 1 次胆汁流量,共 4 次。

2.4 统计学方法 实验数据采用 SPSS 15.0 统计软件进行分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对大鼠慢性肝损伤的保护作用

3.1.1 一般情况 实验期间,正常组大鼠行动敏捷,进食正常,体重自然增长,皮毛柔顺而有光泽;模型组大鼠精神萎靡,倦卧懒动,易怒,被毛蓬松,食欲差,体重增长缓慢,有 5 只死亡(雌性 3 只,雄性 2 只);各给药组精神、毛色、进食量、体重增长情况均好于模型组,其中北柴胡生用组死亡 4 只(雌性 3

只,雄性 1 只)、醋炙组死亡 2 只(雌雄各 1 只)、酒炙组死亡 5 只(雌性 2 只,雄性 3 只)、蜜炙组死亡 4 只(雌雄各 2 只)、联苯双酯组死亡 3 只(雌性 2 只,雄性 1 只)。

3.1.2 血清 ALT,AST,ALP,TBil 变化 模型组大鼠血清 ALT,AST,ALP,TBil 均显著高于正常组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。给予北柴胡不同炮制品干预后,醋炙组 ALT,AST,ALP,TBil 降低最为显著($P < 0.01$);蜜炙组次之($P < 0.05$);生用组和酒炙组对 ALT,AST,ALP 有降低作用($P < 0.05$),但对 TBil 影响不大。见表 1。

3.1.3 血清 TP,Alb,A/G 变化 模型组大鼠血清 TP,Alb,A/G 明显降低,与正常组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。给予北柴胡不同炮制品干预后,醋炙组 TP,Alb,A/G 升高最为显著($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);蜜炙组能使 TP,Alb 含量升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);生用组和酒炙组仅能使 TP 含量升高($P < 0.05$)。见表 2。

3.2 对大鼠胆汁流出量的影响 随着时间的延长,正常组大鼠胆汁流出量逐渐减少,北柴胡不同炮制品组给药后胆汁流出量均有不同程度的增加,其中醋炙组增加最为显著($P < 0.05$);蜜炙组、生用组和酒炙组也有所增加,但与正常组比较无显著性差异。见表 3。

表 1 北柴胡不同炮制品对慢性肝损伤大鼠血清 ALT,AST,ALP,TBil 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	n	ALT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	ALP/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	TBil/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
正常	-	10	28.5 ± 6.2	118.4 ± 27.3	175.0 ± 47.6	9.3 ± 3.7
模型	-	11	$422.0 \pm 107.3^{1)}$	$280.2 \pm 45.7^{1)}$	$596.2 \pm 130.2^{1)}$	$18.1 \pm 5.0^{1)}$
生柴胡	5	12	$308.9 \pm 102.4^{2)}$	$231.8 \pm 49.8^{2)}$	$465.4 \pm 116.9^{2)}$	14.4 ± 4.6
醋炙柴胡	5	14	$269.7 \pm 83.5^{3)}$	$169.3 \pm 31.6^{3)}$	$392.6 \pm 148.1^{3)}$	$11.6 \pm 4.5^{3)}$
酒炙柴胡	5	11	$311.6 \pm 93.9^{2)}$	$238.0 \pm 37.7^{2)}$	$452.5 \pm 124.8^{2)}$	14.2 ± 4.5
蜜炙柴胡	5	12	$305.8 \pm 104.2^{2)}$	$241.5 \pm 38.5^{2)}$	$454.0 \pm 134.1^{2)}$	$13.7 \pm 4.2^{2)}$
联苯双酯	7.5×10^{-3}	13	$254.1 \pm 79.0^{3)}$	$173.7 \pm 40.1^{3)}$	$415.3 \pm 116.5^{3)}$	$10.8 \pm 4.1^{3)}$

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

表 2 北柴胡不同炮制品对慢性肝损伤大鼠血清 TP,Alb,A/G 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	n	TP/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	Alb/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	A/G
正常	-	10	74.2 ± 5.3	31.7 ± 3.7	0.75 ± 0.06
模型	-	11	$60.6 \pm 5.7^{1)}$	$23.3 \pm 4.3^{1)}$	$0.62 \pm 0.05^{1)}$
生柴胡	5	12	$67.2 \pm 5.6^{2)}$	26.6 ± 4.4	0.66 ± 0.06
醋炙柴胡	5	14	$70.2 \pm 6.0^{3)}$	$28.4 \pm 3.5^{3)}$	$0.68 \pm 0.06^{2)}$
酒炙柴胡	5	11	$69.0 \pm 5.6^{2)}$	27.2 ± 4.7	0.65 ± 0.07
蜜炙柴胡	5	12	$70.3 \pm 5.7^{3)}$	$27.8 \pm 4.2^{2)}$	0.65 ± 0.07
联苯双酯	7.5×10^{-3}	13	$69.5 \pm 5.5^{3)}$	$28.6 \pm 4.4^{3)}$	$0.70 \pm 0.06^{3)}$

表 3 北柴胡不同炮制品对大鼠胆汁流出量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

mL

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	给药前胆汁流量	给药后不同时间段胆汁流量			
			0 ~ 30 min	31 ~ 60 min	61 ~ 90 min	91 ~ 120 min
正常	-	0.46 ± 0.12	0.43 ± 0.11	0.41 ± 0.13	0.39 ± 0.16	0.37 ± 0.12
生柴胡	5	0.47 ± 0.12	0.48 ± 0.15	0.46 ± 0.17	0.46 ± 0.16	0.45 ± 0.17
醋炙柴胡	5	0.49 ± 0.11	0.56 ± 0.11 ⁴⁾	0.54 ± 0.14 ⁴⁾	0.53 ± 0.12 ⁴⁾	0.50 ± 0.14 ⁴⁾
酒炙柴胡	5	0.45 ± 0.10	0.47 ± 0.12	0.46 ± 0.15	0.45 ± 0.17	0.43 ± 0.19
蜜炙柴胡	5	0.48 ± 0.13	0.51 ± 0.18	0.50 ± 0.16	0.50 ± 0.16	0.47 ± 0.18
消炎利胆柴胡	7.8	0.47 ± 0.13	0.54 ± 0.12 ⁴⁾	0.56 ± 0.16 ⁴⁾	0.54 ± 0.15 ⁴⁾	0.48 ± 0.11 ⁴⁾

注:与正常组比较⁴⁾ $P < 0.05$ 。

4 讨论

北柴胡味苦,微寒,归肝、胆经,具有疏散退热,舒肝、升阳的作用。历代本草和现代中医典籍对肝病的治疗用药多以柴胡为君药^[7]。但由于生柴胡升散作用较强,临床多以其炮制品入药。古代炮制理论认为柴胡醋炙后独入肝经血分,可缓和生散之性,增强其疏肝和血、止痛之功;酒炙后能改变药性、引药上行,增强活血通络之功;蜜炙后药性变缓,能增强补脾益气、润肺止咳之功^[8]。但前人对中药炮制方式的选择多为经验摸索,对炮制的合理性缺乏现代理论支撑,如何运用现代的药理及药化技术建立一系列客观的评价指标,是中药现代化研究中一项重大课题。

现代药理学研究表明北柴胡确有“抗肝损伤”,“利胆”作用^[9-10],因此,本研究以慢性肝损伤大鼠血清生化指标及大鼠胆汁流出量为客观指标,对北柴胡不同炮制品疏肝利胆药效作用进行评价。结果显示慢性肝损伤模型组大鼠精神萎靡不振,倦卧懒动,易怒,被毛蓬松,食欲差,体重增长缓慢;血清 ALT, AST, ALP, TBiL 均显著高于正常组 ($P < 0.01$);血清 TP, Alb, A/G 明显降低 ($P < 0.01$),提示慢性肝损伤模型建立成功。给予北柴胡不同炮制品干预后,醋炙组 ALT, AST, ALP, TBiL 降低最为显著 ($P < 0.01$);蜜炙组次之 ($P < 0.05$);生用组和酒炙组对 ALT, AST, ALP 有降低作用 ($P < 0.05$),但对 TBiL 含量影响不大。醋炙组 TP, Alb, A/G 升高最为显著 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);蜜炙组能使 TP, Alb 含量升高 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);生用组和酒炙组仅能使 TP 含量升高 ($P < 0.05$)。北柴胡不同炮制品组给药后胆汁流出率均有不同程度的增加,其中醋炙组增加最为显著 ($P < 0.05$);蜜炙组、生用组和酒炙组也有所增加,但与正常组比较无显著性差异。

可见,北柴胡醋炙品疏肝利胆作用最强,蜜炙品

次之,酒炙品与生柴胡作用相当,这与古人对北柴胡炮制意图的阐述相吻合。从药化角度看,这是否与醋制之后皂苷类成分(主要为柴胡皂苷 b_2)增加^[11],挥发油类成分下降有关,还有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国卫生部药典编辑委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京:人民卫生出版社, 2010:263.
- [2] 孙蓉,黄伟,尹建伟,等. 北柴胡不同炮制品柴胡皂苷 a 含量及急性毒性实验比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13):190.
- [3] 白宗利,王岩,贾天柱. 柴胡醋制前后挥发油成分的 GC-MS 分析[J]. 中成药, 2009, 31(9):1397.
- [4] 王延年. 现代中药炮制[M]. 北京:人民军医出版社, 2008:151.
- [5] 杨莉莉,贺中超,董文,等. 重组牛胰蛋白酶抑制剂对四氯化碳致大鼠慢性肝损伤的保护作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2008, 22(3):193.
- [6] 刘银花,梁利球,沈婕,等. 溪黄草与虎杖煎剂利胆作用的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(7):1626.
- [7] 黄幼异,黄伟,孙蓉. 柴胡皂苷对肝脏的药理毒理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(17):298.
- [8] 王金权,王娟,樊敏,等. 炮制对柴胡质量的影响[J]. 中医研究, 2011, 24(5):43.
- [9] 李苑实,延光海,李镛,等. 北柴胡乙醇提取物对急性肝损伤小鼠肝脏的保护作用及成分分析[J]. 延边大学医学学报, 2010, 33(2):105.
- [10] 詹雪晶,蔡需,刘秀芳,等. 小叶黑柴胡茎叶总黄酮对 ANIT 所致肝内胆胆汁淤积大鼠的影响[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(6):780.
- [11] 陈帅,李燕,孙秋实,等. 柴胡炮制后皂苷成分的变化分析[J]. 中成药, 2010, 32(5):793.

[责任编辑 聂淑琴]