

大黄、苍术对正常大鼠胃肠激素水平的影响

高杰,曹春雨,贺蓉,徐启华,彭博,黄璐琦,李建荣*
(中国中医科学院中药研究所,北京 100700)

[摘要] **目的:** 观察以大黄和苍术为代表的寒、温热属性药物对生理条件下大鼠胃肠激素水平的影响。**方法:** 将大鼠随机分为大黄组和苍术组,每组设两个给药剂量,给药 1,7,14,28 d 时,用放免法 检测各组动物血清和胃组织中胃动素(MTL),胃泌素(GAS)水平,放射配基受体结合法检测各组动物胃组织中 MTL 和 GAS 的受体数及受体结合常数。**结果:**①单次给药:大黄高、低剂量组大鼠血清 MTL 水平降低,苍术高、低剂量组大鼠血清 MTL 水平均显著升高($P<0.05$);大黄高剂量组血清 GAS 水平显著性降低($P<0.05$),苍术组变化不显著。大黄低剂量组 GAS 受体数和结合常数均明显增加($P<0.05$),苍术高剂量组 GAS 受体数明显增加($P<0.01$)。两药对组织 MTL 水平和受体结合常数影响不显著。②多次给药:除苍术低剂量组给药 7 d 时血清 MTL 水平明显升高($P<0.05$)外,二者对血清 MTL 水平影响均不显著;大黄低剂量组在给药 7 d 时血清 GAS 水平显著下降($P<0.05$),苍术低剂量组略有升高。二者给药 14,28 d 对血清 GAS 水平影响均不显著。二者各给药周期对大鼠胃组织 MTL,GAS 受体结合常数影响均不显著,仅影响受体数。其中给药 28 d 时大黄高剂量组、14 d 时苍术高、低剂量组大鼠胃组织 MTL 受体数明显增加,给药 14 d 时大黄剂量组和苍术高剂量组、28 d 时大黄、苍术高、低剂量组大鼠胃组织 GAS 受体数明显增加。**结论:** ①二者对大鼠血清胃肠激素水平的影响差异主要体现在给药 1 次后,表现为对大鼠血清 MTL 水平的作用趋势相反。随着给药时间的延长,两者对血清 MTL 和 GAS 水平的影响趋势逐渐相近。②二者对大鼠胃组织激素水平的影响差异主要体现在给药 28 d 时对胃组织 GAS 水平的影响相反。③ 二者对胃组织受体的影响趋势相近,均可增加大鼠胃组织 GAS 受体数,不影响受体结合常数。

[关键词] 大黄;苍术;寒热;大鼠胃肠激素;胃动素;胃泌素
[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)09-0220-05

Effect of Rhubarb and Atractylodis on Gastrointestinal Hormone Levels in Rats

GAO Jie, CAO Chun-yu, HE Rong, XU Qi-hua, PENG Bo, HUANG Lu-qi, LI Jian-ron*

(Institute of Chinese materia Medica, China Academy of Chinese Medical sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Chinese herbs with cold and heat characteristics represented by rhubarb and atractylodis on gastrointestinal hormone levels in normal rats. **Method:** The rats were divided into the rhubarb group and the atrattylodis group randomly, each group included two doses, drug administration after 1, 7, 14, 28 d, the MTL, GAS in both serum and gastric tissue were analyzed using radioimmunoassay method. The relevant hormone receptors including receptor binding constants (k_1), receptor binding numbers (q_1) in gastric tissue were analyzed using radioligand receptor binding method assay. **Result:** ① After single time drug administration, the MTL level in serum of rats in Rhubarb groups with both high and low doses were decreased, the MTL level in serum of rats in atractylodis groups with both high and low dose were increased; the GAS level in serum of rats in rhubarb-high dose group were decreased significantly ($P<0.05$), and the rats in atractylodis groups showed no significant change. Both the GAS receptor binding numbers and contants of rats in rhubarb -low dose groups were increased significantly ($P<0.05$), the GAS receptor binding

[收稿日期] 20120306(218)
[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973)项目(2006CB504701)
[第一作者] 高杰,硕士研究生,Tel:010-84252805
[通讯作者] *李建荣,研究员,从事中药药理和毒理研究,Tel:010-84252805, E-mail:jrongliem@sina.com

numbers of rats in atractylodis-high dose group were increased significantly ($P < 0.01$). Both characteristics of herbs effect on the levels of receptor binding contents and MTL level in gastric tissue showed no significantly change. ② After multiple times drug administration, both characteristics of medicines effect on the MTL level in serum were not significantly change, except the rats in atractylodis-low dose group were increased significantly ($P < 0.05$) after 7 d; the GAS level in serum of rats in rhubarb-low dose group were decreased significantly ($P < 0.05$), and rats in Atractylodis groups with both high and low dose were increased slightly. Both characteristics of herbs effect on the GAS level in serum were not significantly change after 14, 28 d. Both characteristics of medicines effect on MTL, GAS receptor binding contents were not significantly changed, except the effect on the receptor binding numbers. The MTL receptor binding numbers in gastric tissue of rats in rhubarb-high dose group after 28 d, and atractylodis groups with high and low dose after 14 d were increased significantly ($P < 0.05$), the GAS receptor binding numbers in gastric tissue of rats in both rhubarb group and atractylodis group with high dose after 14 d, and both characteristics of medicines groups with each doses after 28 d were increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** ① The difference in effects of rhubarb and atractylodis on rat gastrointestinal hormone is mainly reflected in serum MTL level with opposite trend. As the drug administration goes on, the influence of the two herbs on serum MTL and GAS are getting closer. ② The main difference in effects of rhubarb and atractylodis on rat gastrointestinal hormones is mainly reflected in serum MTL level with opposite trend after administration for 28 days. ③ The effects of rhubarb and atractylodis on receptors in gastric tissue are similar reflected by the increase in number of GAS receptors with stable binding constant.

[**Key words**] rhubarb; atractylodis; cold and heat characteristics of medicines; gastrointestinal hormones in rats; MTL; GAS

大黄性苦寒,具有泻下攻积、利胆健胃的功效;苍术性辛温,具有燥湿健脾,祛风散寒的功效。大黄和苍术药性基本相反,但同归脾、胃经,功效主治与消化系统密切相关。以往文献报道仅见大黄和苍术分别对寒、热药味与胃肠功能调控作用的相关性研究^[1-4],将两种药性相反的单味药物在同一实验条件下进行对比的研究尚未见报道。本实验选择寒性药物大黄和热性药物苍术,观察二者在生理条件下对大鼠胃肠激素水平的作用特点和影响趋势。

1 材料

1.1 动物 Wistar 大鼠 180 只,雄性,体重 200 ~ 220 g,SPF 级,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号 SCXK(京) 2006-0009。

1.2 药物及试剂

1.2.1 大黄 生大黄(产地青海省同仁县),称取大黄 100 g,加入 500 mL 水浸 30 min 后,煮沸 10 min,过滤,药渣再加 500 mL 水煮沸 10 min,合并 2 次滤液以 3 层纱布过滤,滤液在 100 °C 下水浴浓缩至 100 mL,即得 100% 大黄煎液(相当于含生药 1 g·mL⁻¹)。

1.2.2 苍术 苍术(产地陕西省三阳县),称取苍术 45 g,加入水浸 2 h 后,煮沸 30 min,过滤,药渣再加 150 mL 水煮沸 20 min,合并 2 次滤液以 3 层纱布

过滤,滤液在 100 °C 水浴浓缩至 100 mL,即得 45% 苍术煎液(相当于含生药 0.45 g·mL⁻¹)。

1.2.3 GAS,MTL 放免分析试剂盒 购自北京华英生物技术研究所,批号 2010-0628。

1.3 仪器 r-911 全自动放免计数仪,中国科技大学实业总公司生产。

2 方法

2.1 分组给药 180 只大鼠随机分成 17 组,每组 11 只。分别为正常对照组和给药 1,7,14,28 d 4 个给药周期组,每周均设高、低 2 个剂量组(低剂量相当于等效剂量,高剂量为等效剂量 2 倍),其中大黄 5,10 g·kg⁻¹,苍术 2.25,4.5 g·kg⁻¹。除正常对照组外,其他各组大鼠按相应的给药剂量和周期 ig。

2.2 检测指标 各组大鼠于末次给药前 12 h 禁食不禁水。末次药后 1 h,将大鼠麻醉,腹主动脉采血,3 000 r·min⁻¹,4 °C 离心 15 min,收集血清于 -20 °C 保存待测;取大鼠胃窦组织 0.5 g,加生理盐水 1 mL(含 0.05 mol·L⁻¹的乙酸 20 μL),离心,收集上清液,余下的沉淀复加 0.5 mL 生理盐水(含 0.05 mol·L⁻¹乙酸 10 μL)离心取上清液,合并 2 次上清液,放入冷冻管,液氮中保存待测。用放射免疫法检测血清和胃窦组织液 MTL,GAS 含量,用放射配基受体结合法检测胃组织中相应的受体结合数,计算

相应受体结合常数。

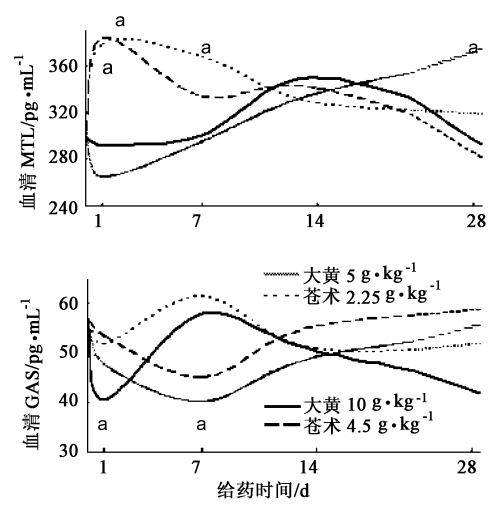
2.3 统计学处理 采用 SPSS 10. 0 统计软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析进行组间比较, $P < 0. 05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对一般状态的影响 与对照组比较,除给药 1 d 组外,大黄给药 7, 14, 28 d 高、低剂量组大鼠在给药 7 d 后均出现比较明显的便溏、体重增长缓慢和毛发蓬松等症状;苍术各给药组大鼠未见明显异常。

3.2 对大鼠血清 MTL 和 GAS 水平的影响 单次给药后,与对照组比较,大黄高、低剂量组大鼠血清 MTL 水平降低,苍术高、低剂量组大鼠血清 MTL 水平均显著升高 ($P < 0. 05$)。大黄高、低剂量组大鼠血清 GAS 水平均有一定程度降低,其中大黄高剂量组呈显著性降低 ($P < 0. 05$),苍术高、低剂量组 GAS 水平略低于正常组,变化不显著。

多次给药后,与对照组比较,随着给药时间延长,大黄和苍术高、低剂量组大鼠血清 MTL 水平均逐渐升高,其中苍术低剂量组大鼠给药 7 d 时血清 MTL 水平明显升高 ($P < 0. 05$),两药高剂量组大鼠在给药 28 d 时血清 MTL 出现下降,并基本回复到正常水平。大黄和苍术组大鼠血清 GAS 水平主要呈现下降趋势,但其中二者低剂量组在给药 7 d 时的作用趋势相反。即大黄低剂量组大鼠在给药 7 d 时血清 GAS 水平显著下降 ($P < 0. 05$),苍术低剂量组略有升高。给药 14 d, 28 d 时大鼠血清 GAS 水平变化不大,略低于正常组。相同条件下,大黄与苍术各给药组间比较无显著性差异,见图 1。



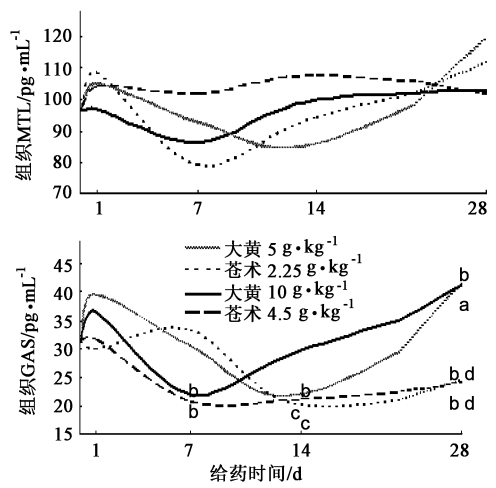
与对照组比较 a: $P < 0. 05$ (图 4 同)

图 1 大黄和苍术对大鼠血清 MTL 和 GAS 的影响

3.3 对大鼠胃组织 MTL 和 GAS 水平的影响 单

次给药后,与对照组比较,大黄和苍术高、低剂量组大鼠胃组织 MTL 数值与对照组相近,均无显著性变化。大黄高、低剂量组大鼠胃组织 GAS 水平呈升高趋势,其中低剂量组显著升高 ($P < 0. 05$),苍术高、低剂量组数值与正常对照组相近,见图 2。

多次给药后,与对照组比较,随着给药时间延长,大黄和苍术高、低剂量组大鼠胃组织 MTL 水平均呈先下降后略有升高的趋势,在给药 7 d, 14 d 时稍有降低,给药 28 d 时稍有上升,但均与对照组数值接近。大黄和苍术高、低剂量组大鼠胃组织 GAS 水平主要呈现下降趋势,其中给药 7 d, 14 d 时,高、低剂量组大鼠胃组织 GAS 水平均明显下降 ($P < 0. 01$),且数值相近,但在给药 28 d 时两者的作用相反,差异显著 ($P < 0. 01$),大黄高、低剂量组呈显著升高,苍术高、低剂量组呈显著性降低,见图 2。



与对照组比较 a: $P < 0. 05$, b: $P < 0. 01$, c: $P < 0. 001$;
同大黄组比较 d: $P < 0. 05$ (图 3 同)

图 2 大黄和苍术对大鼠组织 MTL 和 GAS 的影响

3.4 对大鼠胃组织 MTL 和 GAS 受体数和受体结合常数的影响 单次给药后,与对照组比较,大黄和苍术高、低剂量组大鼠胃组织 MTL, GAS 受体数及结合常数的作用趋势相同,均呈增加趋势,其中大黄低剂量组大鼠胃组织 GAS 受体数和受体结合常数明显增加 ($P < 0. 05$),苍术高剂量组大鼠胃组织 GAS 受体数明显增加 ($P < 0. 01$),其余各组无显著性差异。

多次给药后,与对照组比较,随给药时间延长,大黄和苍术高、低剂量组对大鼠 MTL、GAS 受体数及受体结合常数的作用趋势相同,均可增加 MTL 和 GAS 受体数,降低 MTL 受体结合常数,升高 GAS 受体结合常数,但二者各给药周期对大鼠胃组织 MTL, GAS 受体结合常数均未见显著性影响,仅影响

受体数。其中给药 14 d 时苍术高、低剂量组、28 d 时大黄高剂量组大鼠胃组织 MTL 受体数明显增加,给药 14 d 时大黄低剂量组和苍术高剂量组、28 d 时大黄和苍术高、低剂量组大鼠胃组织 GAS 受体数均明显增加,见图 3,4。

的影响相反,大黄可显著升高胃组织 GAS 水平,苍术可显著降低胃组织 GAS 水平。两者对大鼠胃组织 MTL 水平均无显著性影响。

大黄和苍术对胃组织受体的影响趋势相近,均可影响大鼠胃组织受体数,以对 GAS 受体数的影响较明显,其中给药 28 d 时受体数升高较显著,并且大黄组升高的数值高于苍术,但均不影响受体结合常数。

5 讨论

大黄和苍术的药性基本相反,功效各异,但均作用于消化系统,因此选择胃肠道作为研究二者胃肠生物学效应的靶器官,以胃肠激素及其受体水平为指标,初步探讨归脾、胃经的温性、寒性中药在胃肠生物效应方面的作用差异。

目前在寒热药性的研究中对于胃肠影响的研究多采用 MTL 和 GAS 两种指标。以往寒、热药味与胃肠功能调控作用的相关性研究都是单独进行的,没有将寒、热药味在同一实验条件下进行对比研究。MTL 和 GAS 在促进胃肠动力方面发挥着重要作用,同时也是临床检查胃肠激素水平的常用指标。MTL 刺激胃蛋白酶分泌和生长抑素释放,主要作用是加速胃排空,促进小肠运动。GAS 主要刺激胃酸分泌,营养胃肠粘膜。二者在胃部细胞上有相应的受体,它们通过与受体结合后发挥作用。其中受体结合常数反映激素与受体的结合能力,受体结合数目反映受体与激素结合的数量。

在实验中观察到,寒性药味大黄与温性药味苍术对正常大鼠胃肠激素水平的作用差异主要体现在,首次给药后对血清 MTL 水平的影响相反,但随之给药时间的延长,给药 7,14,28 d 的动态检测数据显示,二者对胃肠激素水平的影响趋势逐渐相近,仅在给药 28 d 时对胃组织 GAS 水平的影响相反,并未出现完全截然相反的影响趋势。据初步分析认为,寒性药味大黄在首次服用后对胃动力降低的作用较明显,表现为可致大鼠血清 MTL 水平降低。温性药味则可促进胃肠动力,表现为可致大鼠血清 MTL 水平升高。此时对胃黏膜和胃酸分泌无明显的刺激作用。随之给药时间的延长,两药对胃肠激素水平的影响趋向于相近。因无论给予寒性药物还是温性药物,都可能会破坏正常机体本身的平衡而使之处于偏态,从而导致胃肠激素出现相应的变化,即营养胃黏膜的功能下降,但胃肠动力有所提高。以往该类研究文献鲜有对胃肠激素受体水平的报道。作者在相同实验条件下观察了大黄和苍术

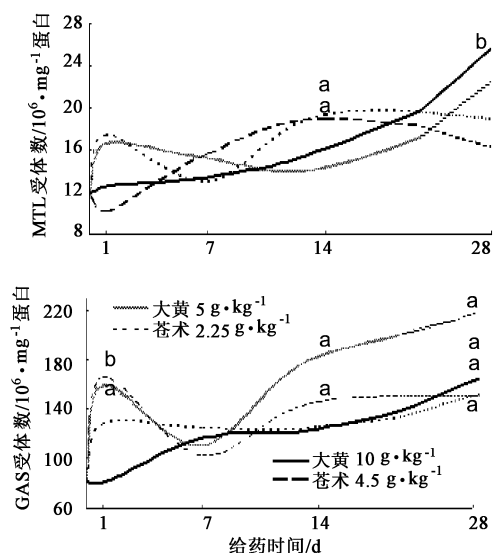


图3 大黄和苍术对大鼠组织 MTL 和 GAS 受体数的影响

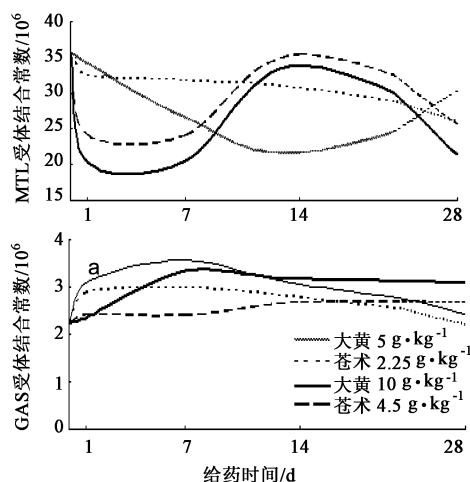


图4 大黄和苍术对大鼠组织 MTL 和 GAS 受体常数的影响

4 结论

大黄和苍术分别以相当临床等效剂量和等效剂量的 2 倍 ig 后,二者对大鼠血清胃肠激素水平的影响差异主要体现在给药 1 次后,表现为对大鼠血清 MTL 水平的作用趋势相反,大黄可降低大鼠血清 MTL 水平,苍术可显著升高大鼠血清 MTL 水平。随着给药时间的延长,二者对血清 MTL 和 GAS 水平的影响趋势逐渐相近。

大黄和苍术对大鼠胃组织激素水平的影响差异主要体现在给药 28 d 时,表现为对胃组织 GAS 水平

帕病 2 号方对帕金森病大鼠的保护作用

文晓东¹, 雒晓东², 王春玲^{3*}

(1. 广州中医药大学, 广州 510405; 2. 广东省中医院, 广州 510120; 3. 广西中医学院, 南宁 530001)

〔摘要〕 目的:研究帕病 2 号方对帕金森病(PD)模型大鼠的抗氧化作用。方法:采用 6-羟基多巴胺(6-OHDA)纹状体两点注射法造成左侧纹状体损毁模型,ip 阿朴吗啡(APO)诱导并诊断大鼠旋转行为,将造模成功大鼠随机分为帕病 2 号方高、中、低剂量组(32.0,16.0,8.0 g·kg⁻¹)、美多巴组(0.075 g·kg⁻¹)、模型组,连续 ig 4 周,同时设立正常组,正常组与模型对照组给予等容积蒸馏水;应用比色法测定大鼠纹状体匀浆中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性及丙二醛(MDA)的含量,ip APO 诊断大鼠旋转行为的变化。结果:神经行为学方面,模型组大鼠治疗前后旋转圈数无显著差异,帕病 2 号方高、中剂量组大鼠旋转圈数较模型组显著减少($P<0.05$),且治疗前后比较差异显著($P<0.05$);美多巴组大鼠旋转圈数亦明显减少($P<0.05$)。模型组 MDA(13.48 ± 3.71) nmol·mg⁻¹ 明显升高, GSH-Px, SOD(497.48 ± 72.61) NU·g⁻¹, (113.11 ± 8.08) U·mg⁻¹ 明显降低,与正常对照组相比差异显著($P<0.05$ 或 $P<0.01$);帕病 2 号方高、中剂量组可明显降低 MDA(9.29 ± 3.25), (9.62 ± 2.78) nmol·mg⁻¹, 提高 GSH-Px, SOD 活性[分别为(612.53 ± 53.20), (637.03 ± 133.21) NU·g⁻¹ 及(123.93 ± 9.84), (120.21 ± 10.63) U·mg⁻¹]($P<0.05$);低剂量组仅 GSH-Px 增加(573.19 ± 54.86) NU·g⁻¹, MDA, SOD 则无显著改变。美多巴组上述指标均无显著改善。结论:帕病 2 号方明显改善 PD 模型大鼠的旋转行为,提高其抗氧化能力和清除自由基的能力,并呈明显的量效关系。

〔关键词〕 帕金森病;帕病 2 号方;抗氧化作用

〔中图分类号〕 R285.5 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2012)09-0224-05

〔收稿日期〕 20111112(008)
〔基金项目〕 广东省卫生厅医学科研项目(C2010029)
〔第一作者〕 文晓东,博士研究生,主治医师,从事帕金森病临床及实验研究, Tel:13929594856, E-mail:wen909502xiaodong@yahoo.com.cn
〔通讯作者〕 *王春玲,医学博士,讲师,从事中药药效及药理研究, Tel:18277134674, E-mail:lingling9699china@yahoo.com.cn

单次及多次给药对大鼠胃组织受体水平的影响。结果显示,大黄和苍术主要影响受体数,且均表现为增加受体数,对受体结合常数(表征结合能力)影响不大。这可能与机体自身对于偏态有自我调节的功能有关。对于血清和组织 GAS 和 MTL 水平的变化,以单次和 7 次给药比较明显,但是对于受体数的变化,14 次和 28 次给药变化较明显。这可能跟受体数变化需要一定时间做出反应有关。

以往文献对单味药大黄或苍术对胃肠激素影响的报道不完全一致^[1-4]。作者对文献进行分析后认为,其主要原因是由于药材品种、产地、炮制、给药剂量、给药周期、动物性别、体重等诸多因素的影响,导致研究结果的不确定性。作者在同一实验条件下观察了大黄和苍术对正常大鼠胃肠激素及其受体水平的影响,尽管其检测结果中的一些数据与对照组比较并未出现显著性影响,但寒性药味大黄及温性药

味苍术给药各阶段对正常大鼠胃肠 MTL 和 GAS 及其受体水平的作用趋势已基本明确,其对于今后进一步探讨具有药性相反、作用靶点一致属性药对胃肠生物效应的差异奠定了基础,为进一步研究其病、生理条件下的作用差异奠定了基础。

〔参考文献〕

[1] 李永渝,魏玉,李岩. 藿香大黄等中药对胃泌素分泌的影响[J]. 遵义医学院学报,1998,21(2):6.

[2] 郑小伟,王颖,宋红. 三种脾气虚证模型大鼠血清胃泌素及胃窦 G 细胞的比较研究[J]. 中华中医药杂志,2006,21(6):338.

[3] 邱赛红,首第武,陈立峰,等. 芳香化湿药挥发油部分与水溶液部分药理作用的比较[J]. 中国中药杂志,1999,24(5):297.

[4] 王学清,王秀杰,李岩. 香砂平胃散对小鼠胃排空的影响[J]. 世界华人消化杂志,2003,11(5):571.

〔责任编辑 何伟〕