

· 药理 ·

## 桂枝汤苯丙烯类化合物对环氧合酶-2 及前列腺素抑制的作用

张畅斌<sup>1,2</sup>, 李沧海<sup>2</sup>, 隋峰<sup>2</sup>, 陆茵<sup>1</sup>, 李兰芳<sup>2</sup>, 郭淑英<sup>2</sup>, 杨娜<sup>2</sup>, 耿代涛<sup>2</sup>, 姜廷良<sup>2\*</sup>

(1. 南京中医药大学, 南京 210046;

2. 中国中医科学院中药研究所唐氏中药研究中心, 北京 100700)

**[摘要]** 目的: 对比桂枝汤中 6 种苯丙烯类化合物对环氧合酶-2 (COX-2) 及前列腺素合酶 (PGES) 的影响, 为其抗炎、解热、镇痛作用“构效关系”提供相关实验依据。方法: 将小鼠巨噬细胞 RAW264.7 以  $5 \times 10^5$  个/mL, 1.90 mL/孔接种于 6 孔培养板, 用  $1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  脂多糖 (LPS) 分别刺激 0, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h, 提取其总 RNA 并用 TaqMan real time PCR 法检测 COX-2 及 PGES mRNA 表达情况, 选择  $1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  LPS 刺激 4 h 作为实验条件, 建立体外炎症模型。并用桂皮醇、邻甲氧基桂皮醇、桂皮醛、邻甲氧基桂皮醛、桂皮酸、邻甲氧基桂皮酸 6 种苯丙烯类化合物以 0, 12, 19, 32, 54, 90, 150  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  进行干预, 检测其对 COX-2 及 mPGES-1 mRNA 表达情况的影响。结果: COX-2 与 mPGES-1 mRNA 表达随 LPS 刺激时间变化, COX-2 于 4 h 时达峰值后下降, 而 mPGES-1 则一直呈上升趋势。mPGES-2 与 cPGES mRNA 则并不随 LPS 刺激而变化。桂皮醛作用最强, 在 32  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  时显著抑制 COX-2 ( $P < 0.05$ ) 和 mPGES-1 ( $P < 0.01$ ); 邻甲氧基桂皮醛次之, 在 54  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  时显著抑制 COX-2 ( $P < 0.05$ ) 和 mPGES-1 ( $P < 0.05$ )。其余 4 种化合物对 COX-2 和 mPGES-1 也均有一定的抑制作用, 但其强度远弱于桂皮醛和邻甲氧基桂皮醛, 在实验所设浓度范围内均无统计学意义。结论: 抑制 COX-2 和 mPGES-1, 是桂枝汤苯丙烯类化合物抑制前列腺素  $E_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) 分泌, 进而发挥抗炎解热作用的重要机制。其作用强弱顺序为醛 > 醇 > 酸, 结构中有邻甲氧基则作用减弱, 其作用强弱似与丙烯基末端的氧化态关系密切, 同时也受到甲氧基的影响。

**[关键词]** 桂枝汤; 苯丙烯类化合物; 环氧合酶-2; 前列腺素合酶

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)09-0157-05

## Comparative Study on the Effects of Phenylallyl Compounds from Guizhi Decoction on COX-2 and PGES

ZHANG Chang-bin<sup>1,2</sup>, LI Cang-hai<sup>2</sup>, SUI Feng<sup>2</sup>, LU Yin<sup>1</sup>, LI Lan-fang<sup>2</sup>,  
GUO Shu-ying<sup>2</sup>, YANG Na<sup>2</sup>, GENG Dai-tao<sup>2</sup>, JIANG Ting-liang<sup>2\*</sup>

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

2. Tang Center for Herbal Medicine Research, Institute of Chinese Materia Medica,  
China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To compare the effects of 6 phenylallyl compounds on cyclooxygenase-2 (COX-2) and prostaglandin synthase (PGES) mRNA expression, and provide some evidence for their structure-activity relationship. **Method:** Macrophages stimulated by lipopolysaccharide (LPS) model was used to test the effects of cinnamic alcohol, *O*-methoxy cinnamic alcohol, cinnamaldehyde, *O*-methoxy cinnamaldehyde, cinnamic acid and *O*-methoxy cinnamic acid on COX-2 and PGES at mRNA level. The RAW264.7 cells was treated with  $1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  LPS and phenylallyl compounds (0, 12, 19, 32, 54, 90, 150  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) for 4 h, and the mRNA was detected by TaqMan real time PCR. **Result:** The cinnamaldehyde had the strongest effect, showed significant effect

**[收稿日期]** 20120110(003)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(30873416)

**[通讯作者]** \*姜廷良, Tel: 010-64041008; E-mail: jiangt2005@sohu.com

on COX-2 ( $P < 0.05$ ) and membrane-associated PGES-1 (mPGES-1) ( $P < 0.01$ ) at  $32 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ . The *O*-methoxy cinnamaldehyde took second place, showed significant effect on COX-2 ( $P < 0.05$ ) and mPGES-1 ( $P < 0.05$ ) at  $54 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ . The other 4 phenylallyl compounds had effects in different degree, but was much weaker than cinnamaldehyde and *O*-methoxy cinnamaldehyde. **Conclusion:** It is key mechanism of anti-inflammatory and antipyretic for the phenylallyl compounds to down-regulate PGE<sub>2</sub> production by inhibiting COX-2 and mPGES-1. The efficacy of the phenylallyl compounds was aldehyde > alcohol > acidum, and it is degraded by the methoxyl. The action intensity may be closely related to the different oxidation state of propenyl and impacted by methoxyl.

[Key words] Guizi decoction; phenylallyl compounds; cyclooxygenase-2; prostaglandin synthase

关于桂枝汤抗炎作用的研究,早有报道<sup>[1]</sup>。抗炎作用可能是其防治外感和温病初起的作用机制之一<sup>[2]</sup>。桂皮醇、邻甲氧基桂皮醇、桂皮醛、邻甲氧基桂皮醛、桂皮酸、邻甲氧基桂皮酸 6 种苯丙烯类化合物从桂枝汤中分离所得,共占桂枝汤中已分离苯丙烯类化合物总量的 99.5%。根据本实验室的研究成果,上述化合物均能分别以不同强度抑制前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 的合成<sup>[3-4]</sup>。桂皮醇与邻甲氧基桂皮醇,桂皮醛与邻甲氧基桂皮醛,桂皮酸与邻甲氧基桂皮酸之间,只有一个甲氧基的差别;而桂皮醇、桂皮醛、桂皮酸之间,邻甲氧基桂皮醇、邻甲氧基桂皮醛、邻甲氧基桂皮酸之间,则是丙烯基末端处于不同的氧化态,三者之间可以通过丙烯基末端的氧化或还原反应相互转化。

前列腺素类,尤其 PGE<sub>2</sub> 一直被看作是抗炎、解热、镇痛的中心环节<sup>[5-6]</sup>。环氧合酶-2 (COX-2) 一直被认为是 PGE<sub>2</sub> 生成过程中的关键因子<sup>[7]</sup>,而前列腺素合酶 (PGES) 处于环氧化酶的下游,不影响前列腺素 I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) 和血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 等的代谢,不会引起 COX-2 抑制剂所具有的胃肠道反应、加重出血倾向等一系列不良反应<sup>[8]</sup>,被认为是一个优于 COX-2 的药物靶标,越来越受到学术界和药物研发领域的关注<sup>[9]</sup>。PGES 分为 3 种,即胞浆型前列腺素合酶 (cPGES) 和两种膜相关前列腺素合酶 (mPGES-1、mPGES-2)。一般认为, cPGES 和 mPGES-2 为非诱导型前列腺素合酶,而 mPGES-1 为诱导型,在催化前列腺素 H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) 转化为 PGE<sub>2</sub> 的过程中起关键作用<sup>[10-11]</sup>。

本研究在以往研究的基础上,以脂多糖 (LPS) 刺激小鼠巨噬细胞 RAW264.7 建立体外炎症模型,分别观察上述 6 种苯丙烯类化合物对 COX-2, PGES 的影响,以期进一步探讨其抗炎解热、镇痛的作用机制,为“构效关系”相关研究提供依据。

### 1 材料

**1.1 细胞** RAW264.7 细胞株购于上海细胞生物研究所。该细胞株来源于雄性 BALB/c 小鼠的腹水,通过艾贝尔逊(氏)白小鼠白血病病毒诱导建立,不分泌病毒颗粒,表面免疫球蛋白表达阴性,产生特异性小鼠组织相容性抗原 H-2D。

**1.2 药品** 桂皮醇、邻甲氧基桂皮醇、桂皮醛、邻甲氧基桂皮醛、桂皮酸、邻甲氧基桂皮酸 6 种桂枝汤苯丙烯类系列化合物由北京大学药学院提供,纯度均在 98% 以上。

**1.3 试剂** 1640 培养基 (Invitrogen Inc.), 胎牛血清 (Invitrogen Inc.), 胰酶 (Gibco Inc.), 培养液用 1640 培养液加 10% 胎牛血清,  $100 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$  青链霉素。LPS (From Escherichia coli 055: B5, 批号 29K4023), 总 RNA 提取试剂盒 (RNAqueous, Applied Biosystems 公司产品, 批号 1005041), 第一链 cDNA 合成试剂盒 High Capacity RNA-to-cDNA Kit (Applied Biosystems 公司产品, 批号 1008035), TaqMan Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems 公司产品, 批号 1103109), TaqMan real time PCR 所用引物和探针为 Applied Biosystems 公司的 TaqMan Gene Expression Assays, 所有指标具有相同的反应条件且扩增效率基本相同。其参数见表 1。

表 1 TaqMan Gene Expression Assays 相关参数

Target mRNA	Assay ID	Gene Symbol	Ref Seq	Amplicon Length/bp
GAPDH	Hs99999901_s1			187
COX-2	Mm01307329_m1	Ptgs2	NM_011198.3	97
mPGES-1	Mm00452105_m1	Ptges	NM_022415.2	87
mPGES-2	Mm00460181_m1	Ptges2	NM_133783.1	73
cPGES	Mm01731378_g1	Ptges3	NM_019766.4	175

**1.4 仪器** BB16型CO<sub>2</sub>培养箱(德国 Heraeus 公司),Olympus-CK 光学显微镜(日本 Olympus 公司),5417C/R 型高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司),NanoDrop ND-1000 微量分光光度计(美国 Thermo 公司),2720 Thermal Cycler(美国 Applied Biosystems 公司),7500 荧光定量 PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司)一次性细胞培养瓶及 6 孔、96 孔培养板(美国 Coster 公司),MicroAmp 96-well PCR Reaction Plate(美国 Applied Biosystems 公司),医用净化工作台,北京半导体设备一厂。

## 2 方法

### 2.1 细胞处理

**2.1.1 LPS 与 COX-2, PGESs mRNA 表达的时效关系** RAW264.7 细胞给胰酶消化后,配成  $5 \times 10^5$  个/mL 细胞悬液,1.90 mL/孔接种于 6 孔培养板中,在 37 °C,5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 24 h 后,每孔加入 100  $\mu$ L 20 mg·L<sup>-1</sup> LPS,使终质量浓度为 1 mg·L<sup>-1</sup>,分别于 0,1,2,4,8,12,24,48 h 时间点每孔使用 700  $\mu$ L RNAqueous 试剂盒中的细胞裂解液进行裂解,收集于 1.5 mL 离心管中备用。

**2.1.2 药物对基因表达的影响** RAW264.7 细胞给胰酶消化后,配成  $5 \times 10^5$  cells/mL 细胞悬液,1.80 mL/孔接种于 6 孔培养板中,在 37 °C,5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 24 h 后,加入不同浓度桂枝汤苯丙烯酸类系列化合物,使各药物终质量浓度分别为 0,12,19,32,54,90,150 mg·L<sup>-1</sup>。再加入 100  $\mu$ L 20 mg·L<sup>-1</sup> LPS,使其终质量浓度为 1 mg·L<sup>-1</sup>(空白对照组用 1640 培养液代替 LPS),于 4 h 时每孔使用总 700  $\mu$ L RNAqueous 试剂盒中的细胞裂解液进行裂解,收集于 1.5 mL 离心管中备用。

**2.2 RNA 提取** 在步骤 2.1.1 和 2.1.2 所得细胞裂解液中,每管加入等体积的 64% 乙醇,混匀;移入吸附柱,离心 12 000  $\times g$  离心 30 s,弃废液;加入 700  $\mu$ L Solution#1,12 000  $\times g$  离心 30 s,弃废液;加入 500  $\mu$ L Solution#2/3,12 000  $\times g$  离心 30 s,弃废液(此步操作重复 2 次);弃废液后,再离心 10 ~ 30 s,以除去残留的洗涤液;分别用预热(75 °C)的洗脱液 Elution Solution 40  $\mu$ L 和 20  $\mu$ L 洗脱 1 次,合并成 60  $\mu$ L 总 RNA 溶液。每个样品分别取 2  $\mu$ L,用 NanoDrop ND-1000 微量分光光度计检测样品质量及总 RNA 浓度。

**2.3 cDNA 的制备** 每管 20  $\mu$ L 反应体系,每个样品取约 1  $\mu$ g 总 RNA 对应的溶液体积,加入 10  $\mu$ L 2  $\times$  RT Buffer,1  $\mu$ L 20  $\times$  Enzyme Mix,用 RNase-free

H<sub>2</sub>O 将总体积补足至 20  $\mu$ L。37 °C 反应 60 min,95 °C 加热 5 min 终止反应,置于 4 °C 冰箱备用。

**2.4 Real time PCR** 每管 20  $\mu$ L 反应体系,每管加入步骤 2.3 所得 cDNA 1  $\mu$ L(约合 50 ng cDNA),加入 1  $\mu$ L 20  $\times$  TaqMan Gene Expression Assay,10  $\mu$ L 2  $\times$  TaqMan Gene Expression Master Mix,用 RNase-free H<sub>2</sub>O 将总体积补足至 20  $\mu$ L。在 7500 荧光定量 PCR 仪上进行检测,扩增条件为 50 °C 孵育 2 min,95 °C 10 min 变性;95 °C 15 s,60 °C 1 min,40 个循环。

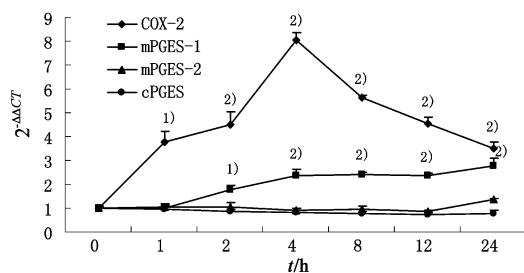
**2.5 数据处理** 本研究采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  相对定量法,比较经过处理和未经处理的样品目标 mRNA 之间的表达差异(倍数关系)。该方法应用的前提是目的基因和内参基因的扩增效率一致,本研究所采用的 Taqman Gene Expression Assays,所有指标具有相同的反应条件且扩增效率基本相同,可采用此法进行数据处理和分析。其计算公式为:

$$\Delta\Delta CT = (CT_{\text{Target}} - CT_{\text{GAPDH}})_X - (CT_{\text{Target}} - CT_{\text{GAPDH}})_{\text{Control}}$$

X 表示任意组,Control 表示正常对照组。实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,样本间差异分析采用 *t* 检验, $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 LPS 与 mPGESs mRNA 表达的时效关系** COX-2 和 mPGES-1 的 mRNA 表达水平随着 LPS 刺激时间而变化,COX-2 在 4 h 时达峰值,随后回落;而 mPGES-1 则一直呈上升趋势,但其变化幅度明显小于 COX-2。mPGES-2 和 cPGES 则无明显变化。见图 1。



与 0 h 比较 <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$

图 1 LPS 终浓度为 1 mg·L<sup>-1</sup> 对 RAW264.7 细胞 mPGES-1, mPGES-2, cPGES mRNA 表达的时效关系 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 3$ )

**3.2 对 COX-2 和 mPGES-1 的影响** 根据 3.1 的结果,选取 4 h 作为造模时间,检测 6 个苯丙烯酸类化合物对 COX-2 及 mPGES-1 mRNA 表达的影响,可见对上述 2 个指标,桂皮醛与邻甲氧基桂皮醛的效果远强于其他 4 种化合物,而其中桂皮醛又强于邻甲氧基桂皮醛。上述 6 个化合物,从醇,醛,酸的角度看,醛的作用最强,酸的作用最弱。见表 2,3。

表 2 6 种苯丙烯类化合物对 LPS 诱导 4 h 的 RAW264.7 巨噬细胞 COX-2 mRNA 相对表达量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	LPS /mg·L <sup>-1</sup>	各药物浓度 COX-2 mRNA 相对表达量						
		0	12 mg·L <sup>-1</sup>	19 mg·L <sup>-1</sup>	32 mg·L <sup>-1</sup>	54 mg·L <sup>-1</sup>	90 mg·L <sup>-1</sup>	150 mg·L <sup>-1</sup>
对照	0	1.00 ± 0.04	-	-	-	-	-	-
LPS	1	8.04 ± 0.92 <sup>1)</sup>	-	-	-	-	-	-
桂皮醇	2		7.85 ± 0.79	8.07 ± 0.33	7.39 ± 0.90	6.27 ± 1.01	5.02 ± 0.38	4.75 ± 0.37
邻甲氧基桂皮醇	1		7.89 ± 0.71	8.16 ± 0.27	8.09 ± 0.51	7.31 ± 1.26	5.90 ± 0.89	4.23 ± 0.41
桂皮醛	1		4.73 ± 0.13	4.48 ± 1.01	3.42 ± 0.54 <sup>2)</sup>	2.08 ± 0.42 <sup>2)</sup>	1.56 ± 0.16 <sup>3)</sup>	1.31 ± 0.27
邻甲氧基桂皮醛	1		5.79 ± 0.81	3.87 ± 0.72	3.74 ± 0.39	2.24 ± 0.06 <sup>2)</sup>	1.95 ± 0.34 <sup>2)</sup>	1.36 ± 0.31
桂皮酸	1		8.14 ± 0.34	7.44 ± 1.45	7.68 ± 0.48	6.88 ± 1.12	6.80 ± 0.49	6.80 ± 0.41
邻甲氧基桂皮酸	1		7.84 ± 1.18	7.74 ± 0.46	7.24 ± 1.14	6.87 ± 0.18	6.77 ± 0.42	6.30 ± 1.23

注:与对照组比较<sup>1)</sup>;  $P < 0.01$ ; 与 LPS 1mg·L<sup>-1</sup>组比较<sup>2)</sup>;  $P < 0.05$ , <sup>3)</sup>;  $P < 0.01$  (表 3 同)。

表 3 6 种苯丙烯类化合物对 LPS 诱导 4 h 的 RAW264.7 巨噬细胞 mPGES-1 mRNA 相对表达量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	LPS /mg·L <sup>-1</sup>	各药物浓度 mPGES-1 mRNA 相对表达量						
		0	12 mg·L <sup>-1</sup>	19 mg·L <sup>-1</sup>	32 mg·L <sup>-1</sup>	54 mg·L <sup>-1</sup>	90 mg·L <sup>-1</sup>	150 mg·L <sup>-1</sup>
对照	0	1.00 ± 0.08	-	-	-	-	-	-
LPS	1	2.36 ± 0.08 <sup>1)</sup>	-	-	-	-	-	-
桂皮醇	1		2.31 ± 0.27	2.33 ± 0.40	2.12 ± 0.22	2.02 ± 0.02	1.96 ± 0.08	1.64 ± 0.05
邻甲氧基桂皮醇	1		2.35 ± 0.16	2.25 ± 0.08	2.03 ± 0.43	1.94 ± 0.13	2.01 ± 0.01	1.94 ± 0.19
桂皮醛	1		2.04 ± 0.17	1.71 ± 0.39	1.49 ± 0.19 <sup>3)</sup>	1.44 ± 0.13 <sup>3)</sup>	1.29 ± 0.06 <sup>3)</sup>	1.28 ± 0.11 <sup>3)</sup>
邻甲氧基桂皮醛	1		2.18 ± 0.33	2.11 ± 0.46	1.66 ± 0.07	1.13 ± 0.04 <sup>2)</sup>	1.17 ± 0.04 <sup>2)</sup>	1.16 ± 0.18 <sup>2)</sup>
桂皮酸	1		2.39 ± 0.21	2.19 ± 0.32	2.11 ± 0.16	2.09 ± 0.21	2.04 ± 0.29	1.88 ± 0.21
邻甲氧基桂皮酸	1		2.37 ± 0.42	2.36 ± 0.23	2.18 ± 0.04	2.17 ± 0.13	2.10 ± 0.31	2.05 ± 0.12

#### 4 讨论

桂皮醇,邻甲氧基桂皮醇,桂皮醛,邻甲氧基桂皮醇,桂皮酸,邻甲氧基桂皮酸 6 种苯丙烯类化合物从桂枝汤中分离所得,为桂枝汤中已分离苯丙烯类化合物的主要组成部分,本实验室以往的研究成果显示,其对 PGE<sub>2</sub> 的合成具有不同程度抑制作用。PGE<sub>2</sub> 是抗炎,解热,镇痛的中心环节<sup>[5-6]</sup>,而 COX-2 和 PGES 是 PGE<sub>2</sub> 生成的关键酶。尤其 PGES 处于 COX-2 下游,其病理生理功能没有 COX-2 广泛,特异性地催化 PGH<sub>2</sub> 往 PGE<sub>2</sub> 转变,而不影响到 PGI<sub>2</sub> 和 TXA<sub>2</sub> 等的代谢,被认为是优于 COX-2 的药物靶标<sup>[8-9]</sup>。目前认为,PGES 分为 mPGES-1, mPGES-2, cPGES 3 个亚型,其中, mPGES-2 和 cPGES 为结构型,而 mPGES-1 为诱导型<sup>[10-11]</sup>,这与本研究的结果相一致。

6 个化合物对 COX-2 和 mPGES-1 mRNA 的表达具有不同程度的抑制作用,而其中桂皮醛,邻甲氧

基桂皮醛的效果最强,桂皮醇,邻甲氧基桂皮醇,桂皮酸,邻甲氧基桂皮酸的作用则远弱于二者。桂皮醛与邻甲氧基桂皮醛相比,则桂皮醛的作用强于邻甲氧基桂皮醛。这与本实验室以往研究上述 6 个化合物对 PGE<sub>2</sub> 合成的影响所得结果基本一致<sup>[4]</sup>,可推断对 COX-2 和 mPGES-1 mRNA 表达的影响,是上述化合物抑制 PGE<sub>2</sub> 合成的重要机制。

上述 6 个苯丙烯类化合物的药效与丙烯基末端的氧化态关系密切,醛最强,酸最弱;而邻甲氧基的存在,亦可对药效产生影响。本研究为上述药物的“构效关系”研究提供了一定的实验依据。为了明确上述药物在机体内的作用机制,有必要对上述药物的体内代谢情况进一步进行深入研究,考察该类化合物在体内相互间的转化。

#### [参考文献]

[1] 田安民,张玉芝,赵海善,等.桂枝汤药理作用的初步研究[J].中成药研究,1983(3):25.

# 补肾方剂对子代小鼠非特异性免疫功能的影响

许凯霞<sup>1,2</sup>, 王永辉<sup>2</sup>, 杨向竹<sup>1</sup>, 牛欣<sup>1</sup>, 刘亚明<sup>2</sup>, 冯前进<sup>2\*</sup>

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 山西中医学院, 太原 030024)

**[摘要]** **目的:** 通过观察受孕小鼠孕期给补肾方剂对其子代胎儿宫内发育迟缓(IUGR)模型抗致病性大肠杆菌能力及网状内皮系统(RES)吞噬功能的影响,探讨中医“肾为先天之本,肾主生殖发育”和“补母益子”理论。**方法:**将同期妊娠小鼠分为正常对照组、IUGR 模型组、左归丸组、右归丸组、五子衍宗丸组、四君子汤组,共 6 组。模型组于孕第 7 天用 40% 乙醇灌胃,12 mL·kg<sup>-1</sup>,1 日 1 次,共 14 d,各治疗组分别在造模的同时 ig 予补肾方剂(五子衍宗丸、左归丸、右归丸)及补气方剂(四君子汤),30 g·kg<sup>-1</sup>,30 mL·kg<sup>-1</sup>,1 日 1 次,共 14 d。每窝子鼠 2~4 只供检测各组子 1 代小鼠抗致病性大肠杆菌能力及网状内皮系统(RES)吞噬功能。**结果:**孕鼠于孕 7~20 d ig 补肾方剂左归丸的子鼠感染致病性大肠杆菌 24 h 存活率(8 只)明显高于 IUGR 模型组( $P < 0.05$ )及正常对照组( $P < 0.05$ );IUGR 模型子鼠 RES 碳粒廓清吞噬指数  $K(1.15 \pm 0.14)$  及校正吞噬指数  $\alpha(5.68 \pm 2.63)$  均显著低于正常对照组( $2.14 \pm 0.14, 9.26 \pm 1.67, P < 0.05$ ),而补肾方剂左归丸组吞噬指数  $K$  及校正吞噬指数  $\alpha$  为( $2.54 \pm 0.12, 8.51 \pm 1.94$ )、右归丸组为( $0.98 \pm 0.07, 8.86 \pm 1.76$ )、五子衍宗丸组( $2.28 \pm 0.09, 8.70 \pm 1.32$ )均明显高于模型组( $P < 0.05$ )而接近正常组;补气方剂四君子汤对子代的抗细菌感染力及 RES 吞噬功能未见明显作用。**结论:**孕鼠于孕 7~20 d ig 左归丸等补肾方剂,可显著提高 IUGR 小鼠的免疫力,从免疫学角度为中医“肾为先天之本,肾主生殖发育”和“补母益子”理论提供了实验依据。

**[关键词]** 补肾方剂; 胎儿宫内发育迟缓; 非特异性免疫; 中医理论

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)09-0161-04

**[收稿日期]** 20110918(001)

**[基金项目]** 国家科技部国际科技合作项目(2006DFA32490);山西省科技基础条件平台建设项目(2009091010)

**[第一作者]** 许凯霞,博士研究生,讲师,从事方药的物质基础研究,Tel:0351-2272306,E-mail:xukaixia7903999@sina.com

**[通讯作者]** \*冯前进,博士生导师,教授,从事方药的物质基础研究,Tel:0351-2272278,E-mail:xyqj728119@yahoo.com.cn

- [2] 贺玉琢,富杭育,周爱香,等.以抗炎的药效法再探麻黄汤、桂枝汤、银翘散、桑菊饮的药物动力学[J],中药药理与临床,1993,9(1):1.
- [3] 马悦颖,尚明英,李沧海,等.桂枝汤有效成分苯丙烯酸类化合物干预 IL-1 $\beta$  刺激小鼠脑微血管内皮细胞释放 PGE<sub>2</sub> 的构效关系[J].药学学报,2007(7):798
- [4] 郭建友.桂枝汤苯丙烯酸类化合物对 PGE<sub>2</sub> 代谢关键靶点影响及其综合效应[D].北京:中国中医科学院中药研究所,2006.
- [5] Kawabata A. Prostaglandin E<sub>2</sub> and pain-an update[J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(8):1170.
- [6] Pecchi E, Dallaporta M, Jean A, et al. Prostaglandins and sickness behavior: old story, new insights. Physiol Behav[J]. 2009, 97(3/4):279.
- [7] Davies P, Bailey P J, Goldenberg M M, et al. The role of arachidonic acid oxygenation products in pain and inflammation[J]. Annu Rev Immunol, 1984, 2: 335.
- [8] 张畅斌,陆茵,姜廷良.微粒体前列腺素 E<sub>2</sub> 合成酶-1 抑制剂研究进展[J].现代药物与临床,2010,25(1):11.
- [9] Sato T, Nakajima T, Yamano Y. Development of anti-inflammatory drugs targeted against prostaglandin-related molecules[J]. Nihon Rinsho, 2010, 68(10):1835.
- [10] Samuelsson B, Morgenstern R, Jakobsson P J. Membrane prostaglandin E synthase-1 a novel therapeutic target [J]. Pharmacol Rev, 2007, 59(3): 207.
- [11] Murakami M, Kudo I. Prostaglandin E synthase: a novel drug target for inflammation and cancer[J]. Curr Pharm Des, 2006, 12(8): 943.

[责任编辑 聂淑琴]