

方药研究

温里药对小白鼠胃排空及离体兔小肠活动的影响

陕西中医学院药理教研室

张明发 范荣培 郭惠玲 李蕊梅 李石蓝

温法是我国传统医学中的重要治法之一。其所用温里药有祛寒温中回阳作用，为治疗里寒证的一类重要药物。关于温里药的研究，除已见几种单味药，如附子、吴茱萸、桂皮等对心血管等方面的研究，涉及到有关中医回阳救逆的理论已有报道外，至今尚无这类药物的系统性比较性的研究。系统研究温里药的药理作用，从中寻找它们的共性和个性，这对阐明中医中药的基础理论具有一定的意义。为此，我们就温中祛寒这一课题作了一些初步研究工作。现报道于下。

药物及制剂

实验用附子、桂皮、高良姜、小茴香、吴茱萸、花椒、干姜、丁香、白胡椒及萆澄茄（山苍子）十味温里药，均系购自中药店，经鉴定符合中国药典规范。这十味中药均分别加蒸馏水煮沸半小时，过滤后配制成20%和100%两种浓度的煎液。为了尽可能与临床应用相一致，对水煎剂不加其它任何处理，供实验用。

实验方法和结果

一、小鼠胃排空实验

根据 Tani 等方法⁽¹⁾稍有改变。实验前小白鼠（雌雄不限）禁食12小时，为了避免中药本身颜色的干扰，采用皮下注射法。每味中药浓度为100%，分大、小两个剂量组（小剂量组为10克/公斤体重，大剂量组为20克/公斤体重），并以生理盐水（0.2毫升/10克）作为对照组。注药后50分钟，给每只小白鼠灌胃0.2毫升0.1%甲基橙水溶液。20分钟后处死，摘取胃，置于烧杯中，加10毫升蒸馏水，沿胃大弯剪开胃，将胃内容物充分洗入蒸馏水中，用NaHCO₃调节pH至6~6.5，分离取上清液，用581光电比色计比色（滤光片波长为420毫微米），并以0.1%甲基橙0.2毫升加10毫升蒸馏水的光密度作为基数，计算各组每只小白鼠胃中甲基橙光密度，并按下列公式算出各

组的平均胃残留率，用t测验与对照组进行比较。

$$\text{甲基橙胃残留率} = \frac{\text{胃中甲基橙光密度}}{\text{基数甲基橙光密度}} \times 100\%$$

实验结果见表1。其中20克/公斤鼠体重的附子、小茴香、丁香组和10克/公斤的白胡椒组具有显著抑制小白鼠胃排空的作用；而10克/公斤的萆澄茄组则相反，能促进小白鼠的胃排空。

表1 各药物组给药后的胃中甲基橙残留率(%)

药 物	给 药 剂 量	
	10 克/公斤体重 均值±标准差	20 克/公斤体重 均值±标准差
附子	38.59±17.36	54.10±18.71*
桂皮	25.57±16.11	30.81±9.02
高良姜	26.69±5.95	30.05±11.22
小茴香	33.78±12.25	64.12±28.02*
吴茱萸	37.84±16.93	41.29±15.21
花椒	28.79±10.95	36.67±12.09
干姜	38.01±16.80	42.81±14.58
丁香	48.72±18.52	53.79±17.99*
萆澄茄	22.55±6.35*	44.79±18.07
白胡椒	49.38±13.36*	40.80±8.18
生理盐水	34.53±10.80	

注：每组动物数均7只。表中数据为平均值±标准差。
* 与生理盐水对照组相比较P<0.05

二、离体兔空肠活动实验

家兔重1.5公斤左右，按温血动物离体空肠实验法⁽²⁾制备及实验。水浴槽50毫升，台氏液37℃，缓慢通入空气，记录自发收缩活动，待平稳后，每间隔5分钟给予同一中药，共三次，使营养液中中药累积浓度分别为 4×10^{-4} 克/毫升、 4×10^{-3} 克/毫升和 1.2×10^{-2} 克/毫升。每次给药后记录5分钟空肠活动，用t测验对给药前后收缩振幅或张力变化进行比较。实验结果见表2。由于在较大浓度时，附子（ 4×10^{-3} 、 1.2×10^{-2} ）、桂皮（ 4×10^{-3} 、 1.2×10^{-2} ）、高良姜（ 1.2×10^{-3} ）和小茴香（ 4×10^{-3} 、 1.2×10^{-2} ）能使空肠收缩的

张力抬高,而振幅变化有的增大,有的反而缩小,因此表2所列这些药物,在上述剂量组中我们采用张力变化作为指标(其他均采用振幅变化作为指标),进行统计学处理。

表2 给药前后离体兔空肠收缩振幅或张力(毫米)的改变

药物	给药浓度(克/毫升)		
	4×10^{-4} 均差±标准误	4×10^{-3} 均差±标准误	1.2×10^{-2} 均差±标准误
附子	$1.3 \pm 0.5^*$	$8.0 \pm 2.9^*$	$8.4 \pm 2.1^{**}$
桂皮	$2.9 \pm 0.7^{**}$	$15.1 \pm 5.0^*$	$17.7 \pm 3.0^{**}$
高良姜	$1.4 \pm 0.3^{**}$	$6.6 \pm 2.2^*$	$16.1 \pm 4.0^{**}$
小茴香	1.4 ± 0.6	$5.3 \pm 1.5^*$	6.1 ± 3.4
吴茱萸	$2.6 \pm 0.8^*$	-4.6 ± 2.7	$-7.9 \pm 2.6^*$
花椒	1.6 ± 0.7	$2.9 \pm 1.1^*$	$-3.3 \pm 0.8^{**}$
干姜	-0.4 ± 0.5	$-2.6 \pm 0.3^{***}$	$-6.3 \pm 1.4^{**}$
丁香	-0.7 ± 0.5	$-9.0 \pm 3.5^*$	$-12.1 \pm 4.0^*$
草澄茄	-0.6 ± 0.5	$-2.1 \pm 0.7^*$	$-4.4 \pm 0.9^{**}$
白胡椒	-0.1 ± 0.6	-1.1 ± 0.9	-2.9 ± 1.2

注:各药物组的实验动物均为7只。给药前后自身比较,

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

从表2可以看出,附子、桂皮、高良姜和小茴香都能显著兴奋离体兔空肠自发收缩活动,且随浓度增大而增强。吴茱萸和花椒在低浓度时显著兴奋离体兔空肠自发收缩活动,但在高浓度时则显著抑制离体兔空肠自发收缩活动。干姜、丁香、草澄茄都能显著抑制离体兔空肠自发收缩活动,并随浓度的增大而增强。白胡椒对空肠自发收缩活动影响不显著,但显示出抑制倾向。

讨 论

中医的温中祛寒药主治寒邪内侵,阳气受困而见呕逆泻利、脘腹冷痛、食欲不振等脏寒证⁽³⁾。从温中祛寒药的主治症来看,似乎胃肠运动障碍是其中的主要治疗指征之一。因此,我们选择十味常用温里药,研究它们对小鼠胃排空及离体兔小肠运动的影响。

考虑到中医传统用药方法,我们特意采用水煎剂型;实验中并考虑到中药本身的颜色会干扰甲基橙的测定,因此采用皮下注射给药的方法。从本研究结果看来,温里药对小白鼠胃排空的影响与对离体兔空肠活动的影响并不一致。可是Tani等⁽¹⁾报告一些神经递质和胃肠激素对胃排空和对胃肠运动的影响也无一致性,因此,温里药对二者的影响不一致,是可以理解的。

附子兴奋离体兔肠的活性物质已被证明是乌头

碱⁽⁴⁾。而桂皮的活性物质可能是桂皮油⁽⁵⁾。《中药大辞典》谓小茴香有缩短胃排空和增进肠张力或蠕动的的作用⁽⁶⁾,后者与我们的实验结果一致,但前者与我们的实验结果相矛盾。高良姜对动物胃肠活动的兴奋作用也已有报道⁽³⁾。

本实验所见的吴茱萸低浓度时兴奋、高浓度时抑制肠活动,这可能与吴茱萸中所含的异吴茱萸碱(对离体兔肠初有暂时兴奋作用,后麻痹⁽⁸⁾)、环磷酸鸟苷(c-GMP)(含量为30~40纳摩尔/克干重果实)⁽⁷⁾及对羟苯基甲氨基乙醇(具拟交感活性⁽⁹⁾)和去甲乌药碱(具 β -受体兴奋作用⁽⁹⁾)有关,而花椒的低浓度兴奋、高浓度抑制的作用,可能与其所含的牻牛儿醇⁽⁶⁾及去甲乌药碱有关⁽⁹⁾。

丁香也含有去甲乌药碱⁽⁹⁾,李在璇等⁽¹⁰⁾报告丁香抑制离体肠活动,与我们的结果一致。我们的实验显示白胡椒对离体肠活动影响不显著,仅呈抑制倾向。

有意思的是,如果将白胡椒作为抑制肠活动的中药对待,那么从表2中,我们可以看到恰好有一半温里药兴奋小肠活动,而另一半抑制小肠活动,其中吴茱萸和花椒则具有兴奋和抑制的双向作用。因此我们将这十味温里药分为两大类型:一类为兴奋肠管活动性温里药,它们包括附子、桂皮、高良姜、小茴香及小剂量的吴茱萸和花椒,另一类为抑制肠管活动性温里药,它们包括干姜、丁香、草澄茄、白胡椒及大剂量的吴茱萸和花椒。

在脘腹冷痛中有很大一部分患者是由各种病理原因而导致胃肠痉挛所造成,因此我们似乎可以设想抑制肠管活动性温里药具有共同的解除肠道痉挛的作用(当然解痉机理可以各不相同),从而产生对抗脘腹冷痛的作用。

《中药学》⁽³⁾指出:附子、小茴香、吴茱萸用于寒疝疼痛的治疗,小茴香和高良姜用于寒凝气郁的脘腹胀痛的治疗,这可能与它们兴奋肠管活动有关。当然,干姜⁽¹¹⁾、吴茱萸⁽⁸⁾、桂皮⁽⁵⁾、附子^(4,12)等的镇痛作用也可解除脘腹冷痛的疼痛症状。因此,温里药的镇痛作用,以及这两类温里药在对小肠活动影响中的各自特点和在整体动物中的影响,将是我们下一步研究的课题之一。

参 考 文 献

- (1) Tani S, et al: Biochemical Pharmacology 31(21): 3475, 1982.
- (2) 中国医学科学院: 中草药有效成分的研究, II 药物筛选方法, 第192页, 人民卫生出版社, 1972。

益气活血药对鼠肠系膜微循环作用观察

中医研究院中心实验室 齐 鸣 李春梅 卢贺起 刘文富

冠心病患者常可见有微循环障碍^(1,2),已证明中药活血药有改善微循环的作用^(1~4), 中药益气药与活血药均能增加心肌营养性血流量, 益气药与活血药并用对心肌梗塞有较好的疗效⁽⁵⁾。本文试图通过观察益气药与活血药对小鼠肠系膜微循环作用的相互关系, 探讨中医益气活血法的作用机理和对气血相关理论的认识。

材料和方法

实验动物为本院动物房供给的瑞士种雄性小鼠, 体重15克左右。实验在26℃恒温下进行。小鼠在戊巴比妥钠麻醉下, 作腹部正中左旁小切口后, 倒置于特制的双层保温有机玻璃盒中, 轻轻取出肠管, 选择脂肪较少的部位, 轻展于一椭圆形有机玻璃片上, 放于日本Sony电视显微录像装置下, 以超级恒温水浴灌流小盒夹层保持恒温(37℃), 用微循环灯(12伏, 3瓦)透射法照明, 观察并记录直径为15~20微米的微动脉在给药前后的变化。实验过程以彩色电视监视并录像。以在电视屏幕上直接测得之微动脉管径(直径)与观察到的血流状态的改变时间为指标, 判定药物对微循环的影响。

实验所用活血药(由丹参、赤芍、郁金等量组成)、益气药(由黄芪、黄精、党参等量组成)和益气活血药(由上述活血药与益气药按1:1比例配成), 均由本院中药研究所实验药厂制成针剂, 每毫升含生药1克; 冠心II号(川芎、丹参、红花、赤芍、降香按1:2:1:1:1比例配成)由北京中医学院实验药厂生产, 每毫升含生药1克, 以2%吐温-80助溶。本实验所用肾上腺素、去甲肾上腺素均为市售针剂, 用前以生理盐水稀释成所需浓度。

实验结果

一、中药对小鼠肠系膜正常微循环的影响

将所试药液0.5毫升滴注于小鼠肠系膜局部, 观察其微循环改变, 并以滴注适当量的生理盐水和2%吐温-80作为对照。表1结果表明, 所试各中药组均有一定的扩血管作用, 微动脉扩张至最大值所需时间以益气活血药为最短, 但与其他各组比较均无统计学

表1 中药对小鼠肠系膜微动脉管径的影响

组别	动物数	滴药前后管径 扩张最大差值 (微米)	管径扩张最大 差值所需时间 (分)	管径恢复正常 所需时间 (分)
活血药	10	7.5±0.19	10.25±2.65	23.81±2.82
益气药	12	6.0±0.10	7.13±1.07	25.63±2.42
益气活血药	12	6.5±0.13	5.38±1.58	14.25±2.29
冠心II号	11	6.5±0.18	8.69±1.76	24.81±2.26

注: 表内数字为均值±标准误

意义。血管扩张恢复正常所需时间也以益气活血药为最短, 与其他各组相比较均有显著性差异($P<0.01$)。生理盐水和2%吐温-80对微动脉均无影响。

二、中药对肾上腺素引起的小鼠肠系膜微循环障碍的影响

1. 预防作用: 先在小鼠肠系膜局部滴注0.5毫升药液或适当量的生理盐水, 3分钟后再滴注5微克肾上腺素, 造成微循环障碍。结果列表2。注射肾上腺素后, 生理盐水对照组全部动物血流停止, 中药组中有部分动物血流始终未停, 一直维持线流。血流停止动物恢复正常血流所需时间, 各中药组均较生理盐水对照明显缩短($P<0.01$), 其中以益气活血药组为最短, 但与其他二中药组比较均无统计学意义。生

(3) 成都中医学院主编: 中药学(全国高等医学院校试用教材)。第167~175页, 上海科学技术出版社, 1978。
(4) 石军: 附子的化学成分、生理活性的研究。国外医学中医中药分册 4(4):21, 1982。
(5) 细野史郎: 漢方の臨床 23(9):515, 1967。
(6) 江苏新医学院编: 中药大辞典。第1391、1118、1057页, 上海人民出版社, 1975。

(7) Cyong JC: Acupunct, Electro-ther Res 6(4):285, 1981。
(8) 高木重和他: 生药学雑誌(日本) 33(1):35, 1979。
(9) 田明华: 国外医学中医中药分册 4(4):15, 1979。
(10) 李在琰等: 中医杂志 21(2):68, 1980。
(11) 宏全等: 国外医学中医中药分册 2(2):53, 1981。
(12) 李石蓝: 陕西新医药 8(3):54, 1979。