

- Mol Cancer Ther*, 2004, 3(10): 1329-1334.
- [4] Menon L G, Kuttan R, Cuttan G. Anti-metastatic activity of curcumin and catechin [J]. *Cancer Lett*, 1999, 141(1): 159-165.
- [5] Lin L I, Ke Y F, Ko Y C, *et al*. Curcumin inhibits SK-Hep-1 hepatocellular carcinoma cell invasion *in vitro* and suppresses matrix metalloproteinase-9 secretion [J]. *Oncology*, 1998, 55(4): 349-353.
- [6] Duan X, Jia S F, Zhou Z, *et al*. Association of alpha-beta 3 integrin expression with the metastatic potential and migratory and chemotactic ability of human osteosarcoma cells [J]. *Clin Exp Metastas*, 2004, 21(8): 747-753.
- [7] Liu H L, Chen Y, Cui G H, *et al*. Curcumin, a potent anti-tumor reagent, is a novel histone deacetylase inhibitor regulating B-NHL cell line Raji proliferation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(5): 603-609.

痛泻要方对肠易激综合征作用机制的实验研究

李佃贵¹, 赵玉斌^{1,2*}

(1. 河北医科大学, 河北 石家庄 050011; 2. 石家庄市第三医院, 河北 石家庄 050011)

摘要:目的 探讨痛泻要方对内脏高敏感性肠易激综合征 (IBS) 模型大鼠的疗效和作用机制。方法 采用结肠慢性刺激法制作内脏高敏感性的 IBS 大鼠模型。将实验动物分为正常组, 模型组, 阳性对照 (得舒特) 组, 痛泻要方低、高剂量组。观察各组大鼠肠道内扩张引起腹部抬起和背部拱起的容量阈值和大鼠肠道内不同容量下扩张期间腹壁收缩次数, 检测 5-羟色胺 (5-HT)、P 物质 (SP)、降钙素基因相关肽 (CGRP) 水平。结果 与模型组相比, 各治疗组大鼠行为学和电生理指标均有明显改善, 各治疗组模型大鼠 5-HT、SP 水平明显下降, CGRP 水平增加, 且有一定的量效关系。结论 痛泻要方能降低内脏高敏感性 IBS 模型大鼠血清 5-HT、血浆 SP 水平, 增加 CGRP 水平, 大剂量痛泻要方疗效优于得舒特。痛泻要方的作用机制可能是通过降低模型大鼠血清 5-HT、血浆 SP 水平, 减弱背角神经元兴奋性, 从而提高内脏痛阈、消除肠道过敏而达到治疗目的。

关键词: 痛泻要方; 肠易激综合征 (IBS); 5-羟色胺 (5-HT); P 物质 (SP); 降钙素基因相关肽

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2006)11-1681-05

Mechanism of Tongxieyaofang on irritable bowel syndrome

LI Dian-gui¹, ZHAO Yu-bin^{1,2}

(1. Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. The Third Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: **Objective** To study the effect and the mechanism of Tongxieyaofang (TXYF) on rat model of irritable bowel syndrome (IBS). **Methods** Model rats of IBS which were prepared by chronic stimulation in colon were randomly divided into groups: the normal control group (Group A), the model control group (Group B), the positive control group (Group C), the low dosage of TXYF group (Group D), the high dosage of TXYF group (Group E). Different treatments were given to every groups by ig administration for one month. The capability limens of the sacculus that caused abdomen-uplifting and back-arching and the times of contract of abdomen muscle in rats under different dilatations were observed. The levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), substance P (SP), and calcitonin gene related peptide (CGRP) were evaluated. **Results** Compared with the Group B, the TXYF could effectively improve the index of the behavior and electrophysiology, it also could lower the levels of 5-HT and SP, and increase the levels of CGRP of rat model of IBS with certain dose-effect relationship. **Conclusion** TXYF could lower the levels of 5-HT in serum and SP in plasma, and increase CGRP level of model rats of IBS, especially in high dosage. The mechanism of TXYF may be increasing the pain threshold of bowel, eliminating hypersusceptibility of bowel, and decreasing excitability of nerve cells by decreasing the 5-HT and SP levels in IBS rats.

Key words: Tongxieyaofang (TXYF); irritable bowel syndrome (IBS); 5-hydroxytryptamine (5-HT); substance P (SP); calcitonin gene related peptide (CGRP)

收稿日期: 2006-02-25

基金项目: 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项计划 (04-05JP09); 河北省自然科学基金资助课题 (C2006000988)

作者简介: 李佃贵 (1950—), 男, 河北省蔚县人, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事胃肠道疾病的临床与实验研究工作。

Tel: (0311) 85990296 E-mail: drzhyubin@sina.com

* 通讯作者 赵玉斌

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是一种以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变为特征的功能性肠病,其发病机制复杂,涉及精神、饮食、个体素质多个方面,单一药物临床作用局限,不能满足临床要求。祖国传统医学亦认为,腹痛泄泻成因复杂,治法也多。痛泻要方由白术 *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*、白芍 *Radix Paeoniae Alba*、陈皮 *Pericarpium Citri Reticulatae* 和防风 *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk. 组成,为《丹溪心法》所载的名方,其所治痛泻,是由脾虚肝旺、肝气乘脾、升降失常而致,所谓“土虚木贼”之证,适用于 IBS 的治疗。本研究通过对 IBS 模型大鼠行为学和电生理指标、血生化指标的观察,探讨痛泻要方对 IBS 的疗效和作用机制,为发挥中药名方多途径、多靶点及整体治疗的优势,科学开发利用中药名方提供科学依据。

1 材料

1.1 药物及试剂:痛泻要方各药材由河北医科大学中医院提供,经河北医科大学生药教研室鉴定为正品。痛泻要方由河北医科大学中医院中药制剂科制备,该方由炒白术 90 g、白芍 (炒) 60 g、陈皮 (炒) 45 g、防风 60 g 组成,按处方比例取一定量的药材,按照 1:10 加入清水煎煮,煮沸 30 min 后滤过,取上清液,再按 1:5 加入清水,煮沸 30 min 后,滤过,取上清液,将两次所得的上清液混合搅匀,用水浴浓缩至所需浓度。低剂量含生药 1.5 g/mL,高剂量含生药 3 g/mL,4 ℃ 冰箱中保存备用。匹维溴铵片 (得舒特片),法国苏威制药生产,批号 20040508,用法:碾碎后溶于蒸馏水,质量浓度 165 mg/mL。降钙素基因相关肽 (CGRP)、P 物质 (SP) 放免试剂盒,北京晶美生物工程有限公司提供。酸性正丁醇、正庚烷、OPT 溶液、半胱氨酸为 Sigma 公司提供。

1.2 仪器:FMJ-182 型放射免疫 γ 计数器 (上海原子核研究所日环仪器厂产);海尔牌 BCD-286H 低温冰箱 (-70 ℃);德国产 MIKRO22R 低温离心机;PowerLab 记录分析仪 [PowerLab/8sp (AD Instruments software) 澳大利亚] 及 ML132 生物电放大器;银制双极电极购自上海诺城电气有限公司;动脉栓子清除术导管 (6F,气囊长 2 cm,直径 2 mm Fogarty, Edwards) 购自上海惠尔科技发展有限公司;连续硬膜外导管 (3F);0.5% 醋酸 (pH 值 4)。

1.3 动物:清洁级新生 SD 大鼠 75 只,雌雄各半,体重 (11±2) g,年龄 8 d,由河北医科大学实验动

物中心提供,动物合格证号:040136。

2 方法

2.1 IBS 模型的建立:采用醋酸结肠慢性刺激法制备肠道高敏感性的 IBS 大鼠模型^[1]。新生 SD 大鼠每 10 只与其母鼠共同饲养在同一笼内,发育至 25 d 后,将母鼠与幼鼠分离。分离后的大鼠每 4 只一笼,给予足够的食物和水分。直肠刺激:新生大鼠从第 8 天开始,在 8~21 d,每天给予直肠内醋酸刺激,即将石蜡油润滑后的连续硬膜外导管 (直径 1 mm) 经肛门插入 2 cm,注入 0.5% 醋酸 0.5 mL;在 2 周内,新生大鼠与母鼠一起生活。从第 21 天后的 2 周内,不进行任何实验操作。

肠道敏感性评估:①评估大鼠的腹部回缩反射 (AWR);②记录腹壁肌电活动评估肠道敏感性。均按文献方法^[2]进行。

肠道敏感性评估:上述新生期大鼠在刺激停止 2 周后,评估其肠道敏感性。评估大鼠的 AWR:乙醚麻醉下,将石蜡油润滑后的动脉栓子清除术导管经肛门插入,气囊末端距离肛门 1 cm,用胶布把导管和大鼠尾巴根部缠在一起,固定气囊。大鼠苏醒后,将其放在特制的透明塑料笼 (20 cm×6 cm×8 cm) 内,大鼠在此笼内只能前后运动,不能转身。30 min 后待大鼠适应环境后,逐渐注水扩张肠道,分别观察引起大鼠腹部抬起以及背部拱起的容量阈值,进行行为评估。每次直肠扩张持续 20 s。为得到准确的评估结果,对每一阈值都重复进行 3 次扩张,数据取均值。气囊容量与直径的对应关系:0 mL 容量对应于 2 mm 直径;0.5 mL 对应于 8.5 mm;0.8 mL 对应于 10.9 mm;1.2 mL 对应于 12.2 mm;1.6 mL 对应于 13.5 mm。

记录腹壁肌电活动评估肠道敏感性:将发育至 3 个月的大鼠用苯巴比妥 (30 mg/kg) 麻醉,将一银制双极电极缝合到腹股沟韧带上方,距中线 1.5 cm 的一侧腹外斜肌上。电极的游离端经皮下隧道置于颈后,用胶布固定。手术后 5 d 开始肌电记录。乙醚麻醉下,将前述球囊导管经肛门插入直肠内,球囊末端距离肛门 1 cm,电极导线的两端连接电生理记录仪。大鼠苏醒 30 min 后,分别在 0、0.5、1.0 和 1.5 mL 不同容量下进行直肠扩张。每次膨胀持续 5 min,记录 5 min 内腹壁收缩次数,每次扩张结束时,将水回抽,检测球囊有无漏水。用 PowerLab 电生理记录仪记录腹壁肌电活动,高频滤过设置在 10 Hz,低频滤过在 1 kHz,电压在 1 mV。肌电活动增高超过基线水平 100 μ V 以上认为是一次有意义的

腹壁收缩活动。

2.2 分组及给药:正常组及模型组均给予 0.9% NS 10 mL/kg;阳性对照组给予得舒特 10 mL (15 mg/kg),痛泻要方低、高剂量组分别给予痛泻要方药液 15、30 mg/kg,均于新生大鼠刺激停止 3 周后连续 ig 给药至第 12 周。

2.3 观察指标

2.3.1 容量阈值:第 12 周(给药 4 周)后以直肠内球囊扩张时腹部回缩反射和背部拱起作为标准,记录容量阈值。

2.3.2 肌电活动:第 12 周(给药 4 周)后以电生理仪记录直肠内球囊在不同容量下每次膨胀持续 5 min 期间腹壁收缩次数。

2.3.3 血清 5-羟色胺(5-HT),血浆 SP、CGRP 水平测定:第 12 周时取血制备血清。血清 5-HT 测定用荧光分光光度计法;血浆 SP、CGRP 用放免法按放免试剂盒操作说明书进行。

2.4 统计学处理:结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验。

3 结果

3.1 行为测试:模型组与正常组相比,引起大鼠腹部抬起和背部拱起的扩张容量阈值明显降低,差异显著 ($P < 0.01, 0.05$),而阳性对照组及痛泻要方组与正常组相比,差异均无显著性 ($P > 0.05$);痛泻要方组与阳性对照组相比,差异均无显著性 ($P > 0.05$),痛泻要方组与模型组比较,差异显著 ($P < 0.05$),见表 1。

3.2 腹壁肌电活动记录:模型组与正常组相比,在 1.0、1.5 mL 扩张容量时,大鼠腹壁肌肉收缩次数明显增加,差异非常显著 ($P < 0.01$),而给药组与正常

表 1 痛泻要方对大鼠腹部抬起和背部拱起的扩张容量阈值的影响 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 1 Effect of TXYF on capability limens of sacculus that caused abdomen-uplifting and back-arching in rats ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	腹部抬起的扩张 容量阈值/mL	背部拱起的扩张 容量阈值/mL
正常	—	1.753 ± 0.102	0.979 ± 0.021
模型	—	1.006 ± 0.031**	0.481 ± 0.141*
阳性对照	15	1.597 ± 0.113△	0.724 ± 0.154△
痛泻要方	15	1.601 ± 0.025△	0.823 ± 0.082△
	30	1.624 ± 0.132△	0.876 ± 0.113△

与正常组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

与模型组比较: △ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs normal group

△ $P < 0.05$ vs model group

组相比,二者无显著差异 ($P > 0.05$),痛泻要方组与阳性对照组相比,差异均无显著性 ($P > 0.05$);给药组与模型组比较,差异显著 ($P < 0.05$),见表 2。

3.3 血清 5-HT 测定:模型组与正常组相比,血清 5-HT 水平显著增加,差异显著 ($P < 0.01$),各给药组与模型组相比,血清 5-HT 水平明显回落,差异显著 ($P < 0.05$),但仍高于正常组 ($P < 0.01$);痛泻要方组与阳性对照组相比,差异均无显著性 ($P > 0.05$),见表 3。

表 2 痛泻要方对大鼠在不同扩张容量下腹壁肌肉收缩次数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=15$)

Table 2 Effect of TXYF on times of contract of abdomen muscle in rats under different dilatations

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	收缩次数			
		0 mL	0.5 mL	1.0 mL	1.5 mL
正常	—	0.64 ± 0.22	3.32 ± 1.25	7.78 ± 1.12	12.57 ± 1.22
模型	—	1.21 ± 0.26	9.21 ± 2.31*	12.26 ± 1.31*	18.42 ± 1.42*
阳性对照	15	0.89 ± 0.31	5.84 ± 1.14△	8.01 ± 1.13△	12.71 ± 1.54△
痛泻要方	15	0.75 ± 0.14	5.29 ± 1.47△	8.16 ± 1.17△	12.83 ± 1.41△
	30	0.69 ± 0.18	4.36 ± 1.87△	7.63 ± 0.13△	7.88 ± 0.11△

与正常组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

与模型组比较: △ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs normal group

△ $P < 0.05$ vs model group

表 3 痛泻要方对大鼠血清 5-HT 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 3 Effect of TXYF on 5-HT level in serum of rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	5-HT/(ng · mL ⁻¹)
正常	—	121.11 ± 4.12
模型	—	268.16 ± 5.71**
阳性对照	15	166.59 ± 3.13*△
痛泻要方	15	159.62 ± 3.75*△
	30	148.66 ± 4.72*△

与正常组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: △ $P < 0.05$

* $P < 0.01$ vs normal group; △ $P < 0.05$ vs model group

3.4 血浆 SP 测定:用药后模型组与正常组相比,血浆 SP 水平增加,差异非常显著 ($P < 0.01$),而各给药组与正常组相比,均无显著差异 ($P > 0.05$),阳性对照组及痛泻要方低剂量组与模型组相比,无显著差异 ($P > 0.05$),痛泻要方高剂量组与模型组相比,血浆 SP 水平回落,差异显著 ($P < 0.05$),见表 4。

3.5 血浆 CGRP 水平测定:用药后,痛泻要方高剂量组与模型组相比,血浆 CGRP 增加,差异显著 ($P < 0.05$),模型组与正常组相比,血浆中 CGRP 明显降低,差异显著 ($P < 0.05$),见表 5。

表 4 痛泻要方对大鼠血浆 SP 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Effect of TXYF on SP level in plasma of rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物/只	剂量/(mg·kg ⁻¹)	SP 水平/(pg·mL ⁻¹)
正常	10	—	41.11±4.12
模型	10	—	68.24±2.11 [*]
阳性对照	10	15	62.59±3.13
痛泻要方	10	15	63.83±4.75
	9	30	48.36±3.12 [△]

与正常组比较: ^{*} $P < 0.01$; 与模型组比较: [△] $P < 0.05$ ^{*} $P < 0.01$ vs normal group; [△] $P < 0.05$ vs model group表 5 痛泻要方对大鼠血浆 CGRP 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Effect of TXYF on CGRP level in plasma of rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物/只	剂量/(mg·kg ⁻¹)	CGRP 水平/(pg·mL ⁻¹)
正常	10	—	154.11±4.25
模型	10	—	98.24±3.41 [*]
阳性对照	9	15	112.16±4.23
痛泻要方	10	15	116.31±5.25
	10	30	147.21±3.51 [△]

与正常组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与模型组比较: [△] $P < 0.05$ ^{*} $P < 0.05$ vs normal group; [△] $P < 0.05$ vs model group

4 讨论

4.1 痛泻药方的功效、组方特点:腹痛泄泻成因复杂,治法也多。痛泻要方所治痛泻,是由脾虚肝旺、肝气乘脾、升降失常而致,所谓“土虚木贼”之证。痛泻药方由白术、白芍、陈皮、防风组成。方中白术燥湿健脾,白芍养血泻肝,陈皮理气醒脾,防风散肝舒脾。四药相配,可以补脾土而泻肝木,调气机以止痛泻。实验证明^[3],大剂量白术水煎剂能促进小鼠的胃肠推进运动;较小剂量对离体豚鼠回肠平滑肌收缩有较轻度抑制效应,较大剂量则能加强豚鼠回肠平滑肌的收缩,并呈量效反应关系;白芍的有效成分主要是白芍总苷,能抑制副交感神经的兴奋性而存在解痉作用。白芍还可在动物模型中对胃肠道电运动有明显的抑制作用^[4]。陈皮作用比较缓和,以调理为主,陈皮提取物及挥发油对胃肠道的自主活动有抑制作用,能明显拮抗组胺或乙酰胆碱引起的肠道痉挛,有抗过敏作用^[5]。研究证明^[6],防风主要有以下作用:①镇痛作用:小鼠醋酸扭体法、热板法、鼠尾温浴法都表明防风有显著的镇痛作用。②镇静作用:对戊巴比妥阈下睡眠剂量影响与对小鼠自主活动影响试验表明,防风水煎剂有明显的镇静作用。③抗过敏作用:防风水煎剂能抑制 2,4-二硝基氯苯 (DNCB) 所致的迟发型过敏反应,对致敏豚鼠离体肠管、回肠平滑肌的过敏性收缩均有明显抑制作用。诸药合用,共同发挥解痉止痛、恢复肠道平滑肌的收缩节律、抗过

敏、镇静、提高机体免疫力的功效。

4.2 5-HT、SP、CGRP 与 IBS 的关系以及痛泻要方的作用机制:5-HT 是一种广泛存在于中枢神经系统和胃肠道的神经递质,IBS 的首要症状是腹痛,而 5-HT 能神经元是痛觉反应体系的重要组成部分,是调节背角神经元兴奋性下行通路的化学物质之一,在内脏伤害性刺激的疼痛感知、痛阈调节及中枢镇痛中均有重要作用。研究发现^[7],5-HT 施于人的外周组织所产生的急性痛觉可能是由 5-HT₃受体亚型介导的。IBS 患者服用 5-HT₃受体拮抗剂后,其疼痛感觉阈值明显提高。

本实验结果表明,模型大鼠血清 5-HT 水平显著升高,因此,认为 IBS 患者外周 5-HT 增高可能与内脏痛觉过敏有直接的关系,是内脏痛觉过敏发病机制的重要环节。痛泻要方大、小剂量与得舒特一样都能显著降低模型大鼠血清 5-HT 水平。推测本方通过降低模型大鼠血清 5-HT 水平,减弱背角神经元兴奋性,从而提高内脏痛阈,消除肠道过敏。

SP 为脑肠肽,广泛分布于神经系统和胃肠系统的肠肌间神经丛和黏膜下神经丛,能够刺激和加速胃肠蠕动,刺激唾液和胰液分泌,减少胆汁分泌;同时,SP 还具有神经递质和调制因子的作用。Freclerickson 等^[8]证明,当小鼠给小剂量 SP 时,可产生止痛作用,当给大剂量时,可产生痛敏反应。这种现象可能是小剂量 SP 可释放内源性阿片肽,而大剂量刺激伤害反应通路上的神经活动。

本实验结果表明,IBS 模型大鼠血浆 SP 水平上升,说明血浆 SP 水平上升与 IBS 的发病有重要关系;痛泻要方大、小剂量都能显著降低模型大鼠血浆 SP 水平,以大剂量为甚,得舒特则不能。推测本方通过降低模型大鼠血浆 SP 水平,减弱背角神经元兴奋性,从而提高内脏痛阈,消除肠道过敏。

CGRP 是含有 37 个氨基酸的多肽,与多种神经递质或神经肽共存于一个神经元内,CGRP 神经元纤维在中枢神经系统的投射极其广泛,消化器官中含有丰富的 CGRP 神经纤维,其中在胃和十二指肠较高,可促进胃生长抑素释放而抑制胃酸分泌。

本实验结果表明,模型大鼠血浆 CGRP 水平下降;痛泻要方与得舒特都能使 CGRP 回升,但只有大剂量组有统计学意义。这提示,IBS 可能引起血浆 CGRP 水平下降,而本方大剂量能通过提高血浆 CGRP 水平而达到治疗效果。

痛泻要方能降低 IBS 模型大鼠血清 5-HT、血浆 SP 水平,增加 CGRP 水平,大剂量痛泻要方疗效

优于得舒特。痛泻要方的作用机制可能是通过降低模型大鼠血清 5-HT、血浆 SP 水平,减弱背角神经元兴奋性,从而提高内脏痛阈,消除肠道过敏,达到治疗目的。

References:

- [1] AL-Chaer E D, Kawasaki M, Pasricha P J. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development [J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(5): 1276-1285.
- [2] Liu Y B, Yuan Y Z, Tao R J, et al. Establishment of a rat model of gut hypersensitivity and for evaluation of visceral sensitivity [J]. *Chin J Dig* (中华消化杂志), 2003, 23(1): 34-38.
- [3] Yang S Y, Huang X P, Xing Z S. Effect of Baizhu in IBS model mice [J]. *Anhui Med Pharm J* (安徽医药), 2004, 8(2): 87-88.
- [4] Yang X J, Li J J, Nokihara K, et al. The effect of TGP on M receptor of colon smooth muscle in guinea pig [J]. *Acta Univ Med Nanjing* (南京医科大学学报), 2002, 22(1): 22-25.
- [5] Yu H, Li C X, Gan Q X. Pharmacological effect of Chenpi [J]. *Biomagnetism* (生物磁学), 2005, 5(1): 44-45.
- [6] Xiao S D. *The Development of Basement and Clinic in Digestive System Diseases* (消化系统疾病基础与临床进展) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Educational Publishing House, 2005.
- [7] Monnikes H, Ruter J, Konig M, et al. Differential induction of c-fos expression in brain nuclei by noxious and non-noxious colonic distension: Role of afferent C fibers and 5-HT₃ receptors [J]. *Brain Res*, 2003, 966(2): 253-264.
- [8] Dong W Z, Li Z S, Xu G M, et al. Mast cell and substance P positive fibers of ileocecal function in irritable bowel syndrome patients [J]. *Chin J Dig* (中华消化杂志), 2002, 22(11): 656-660.

三七总皂苷抗大鼠心肌肥大作用

张海港, 李晓辉*, 唐 渊, 周见至

(第三军医大学基础部 药理教研室, 重庆 400038)

摘要:目的 研究三七总皂苷(PNS)对体外培养大鼠心肌细胞肥大及在体大鼠心肌肥大的影响。方法 体外培养大鼠心肌细胞,用血管紧张素Ⅰ(Ang Ⅰ)刺激制备心肌细胞肥大模型,分别采用 Lowry 法、³H-亮氨酸掺入法和激光共聚焦显微镜测定细胞内蛋白质的量、蛋白质合成速率和游离钙荧光强度。ip 去甲肾上腺素法诱导大鼠心肌肥大,计算心脏指数和左心室指数。结果 与模型组相比,0.05、0.10、0.15 g/L PNS 可显著降低细胞内蛋白质的量和³H-亮氨酸掺入量,减弱细胞内 Ca²⁺荧光信号。25、50、75 mg/kg PNS 可显著降低心肌肥大大鼠左心室指数。结论 PNS 对 Ang Ⅰ诱导的大鼠心肌细胞肥大和去甲肾上腺素诱导的在体大鼠心肌肥大均有明显的抑制作用。关键词:三七总皂苷;心肌肥大;钙离子

中图分类号:R286.2

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2006)11-1685-04

Effects of *Panax notoginseng* saponins on myocardial hypertrophy in rats

ZHANG Hai-gang, LI Xiao-hui, TANG Yuan, ZHOU Jian-zhi

(Department of Pharmacology, Basic Medical Faculty, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To study the effects of *Panax notoginseng* saponins (PNS) on myocardial hypertrophy *in vitro* and *in vivo* in rats. **Methods** Cardiomyocytes of rats were isolated with mechanical dissection, enzyme digestion, and cultured *in vitro*. Cardiomyocyte hypertrophy was induced by Angiotensin Ⅰ (Ang Ⅰ). The protein content, protein synthesis rate, and free calcium concentration were determined by Lowry's method, ³H-leucine (³H-Leu) incorporation method, and laser scanning confocal microscope, respectively. Myocardial hypertrophy in rats was induced by ip norepinephrine. The heart and left ventricular were weighed and their heart indexes were calculated. **Results** PNS (0.05, 0.10, and 0.15 g/L) significantly decreased the protein content, ³H-Leu incorporation rate, and Ca²⁺ fluorescence intensity compared with the model group. PNS (25, 50, and 75 mg/kg) could markedly reduce the left ventricular index of myocardial hypertrophy rats. **Conclusion** PNS could effectually prevent myocardial hypertrophy induced by Ang Ⅰ and norepinephrine *in vitro* and *in vivo* in rats.

Key words: *Panax notoginseng* saponins (PNS); myocardial hypertrophy; calcium ion (Ca²⁺)

收稿日期:2006-03-04

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30470465,30371768)

作者简介:张海港(1970—),男,河南南阳人,博士,副教授,主要从事心血管药理学和抗炎免疫药理学研究。

Tel: (023) 68753397(O) E-mail: hg2@mail.tmmu.com.cn

*通讯作者 李晓辉