

大黄对兔肾髓质中花生四烯酸代谢的影响

北京友谊医院 郭昌燕 赵淑颖 王宝恩
中国中医研究院西苑医院 林成仁 王敏 吴余升

内容提要 本文采用放射薄层层析、放射自显影等同位素技术,了解中药大黄对兔肾髓质中花生四烯酸代谢的影响。结果表明,大黄影响其代谢产物前列腺素F_{2α}、血栓素B₂、前列腺素E₂、前列腺素D₂、前列腺素A₂的生物合成,且抑制作用呈现很好的量效关系。推测其机理为大黄抑制环氧化酶活性。

大黄有多种药理作用^①。它导致中枢神经系统前列腺素E(PGE)及环核苷酸(cAMP)水平降低,抑制体外血小板微粒体血栓素B₂(TXB₂)和17羟-三烯酸(HHT)的合成,使羟基花生四烯酸(HETE)活跃^{②,③}。本研究进一步采用放射薄层层析和放射自显影技术,探讨大黄对兔肾髓质中的花生四烯酸代谢产物PGF_{2α}、TXB₂、PGE₂、PGD₂、PGA₂的影响,为揭示大黄治疗急性感染性疾病机理提供基础。

材料与方 法

所用大黄为中国中医研究院中药研究所提供。¹⁴C-AA系英国 Amersham 公司产品(比活性 58μci/mmol),用前配成钠盐。PGF₂ 等标准品系美国华盛顿大学医学院 P Needleman 教授赠送。硅胶G板为浙江黄岩出产。所用家兔为健康、雄性、2~3 kg重的新西兰白兔4只。

先用Needleman法^④行兔单侧输尿管结扎术,术后6天取出结扎后形成的富含花生四烯酸(AA)代谢酶液的水囊肾,置-70℃冰箱储存,实验时制备微粒体悬液^⑤,用悬液、大黄药液、¹⁴C-AA共同孵育,2N甲酸终止反应,乙酸乙酯提取代谢物,氮气吹干,干样品加氯仿、甲醇(2:1)液溶解,硅胶板点样,展开剂展开,染色,吹干,层析板置扫描仪记录放射峰,放射自显影显示放射带,刮下各带,闪烁仪记录放射计数。并将结果按下述公式计算:

$$\frac{{}^{14}\text{C-AA代谢物(cpm)}}{\text{展开距离内全部放射物(cpm)}} \times 100 = \text{合成百分率}$$

结 果

一、放射自显影

用肾髓质微粒体悬液与¹⁴C-AA共同孵育后放射自显影结果产生几条主要感光带,它们分别为PGF_{2α}、TXA₂、PGE₂、PGD₂、PGA₂和剩余的AA。结果如图1所示。大黄组与生理盐水对照组比较,PGF_{2α}、TXA₂、

PGE₂、PGD₂、PGA₂各带感光物质均明显减少,且随大黄用药量的加大,减少愈明显。大黄100μl组PGF_{2α}、TXB₂、PGE₂、PGA₂各带减少程度与对照组消炎痛(2.5mg/ml)相当。

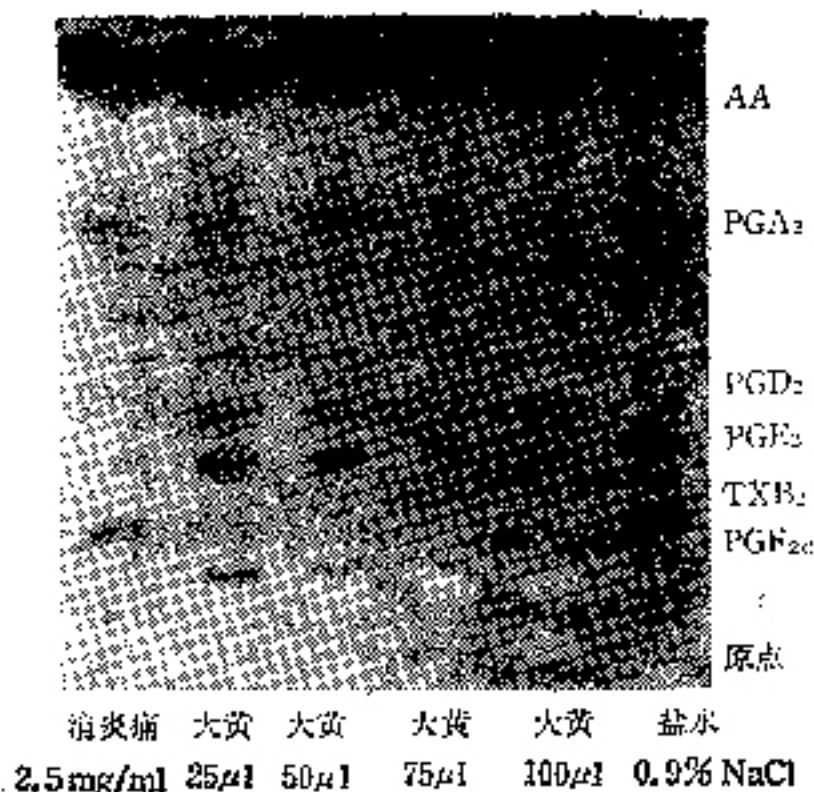


图1 大黄对兔肾髓质中¹⁴C-AA代谢产物影响的放射自显影

二、放射薄层层析扫描

扫描仪记录放射峰如图2所示,大黄组PGF_{2α}、TXB₂、PGE₂、PGD₂、PGA₂各峰明显低于生理盐水对照组,与环氧化酶特异性抑制剂消炎痛对照组相似。且随大黄用量的加大,放射峰降低愈明显,如图

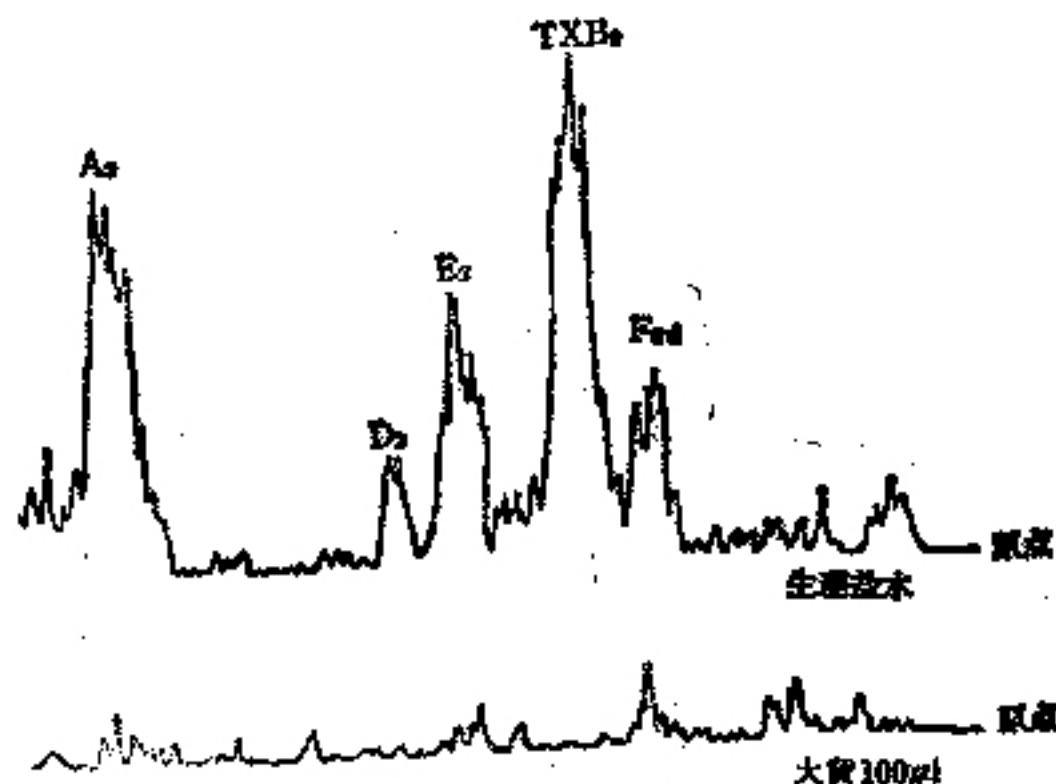


图2 大黄对兔肾髓质代谢物影响的薄层层析扫描

3所示。

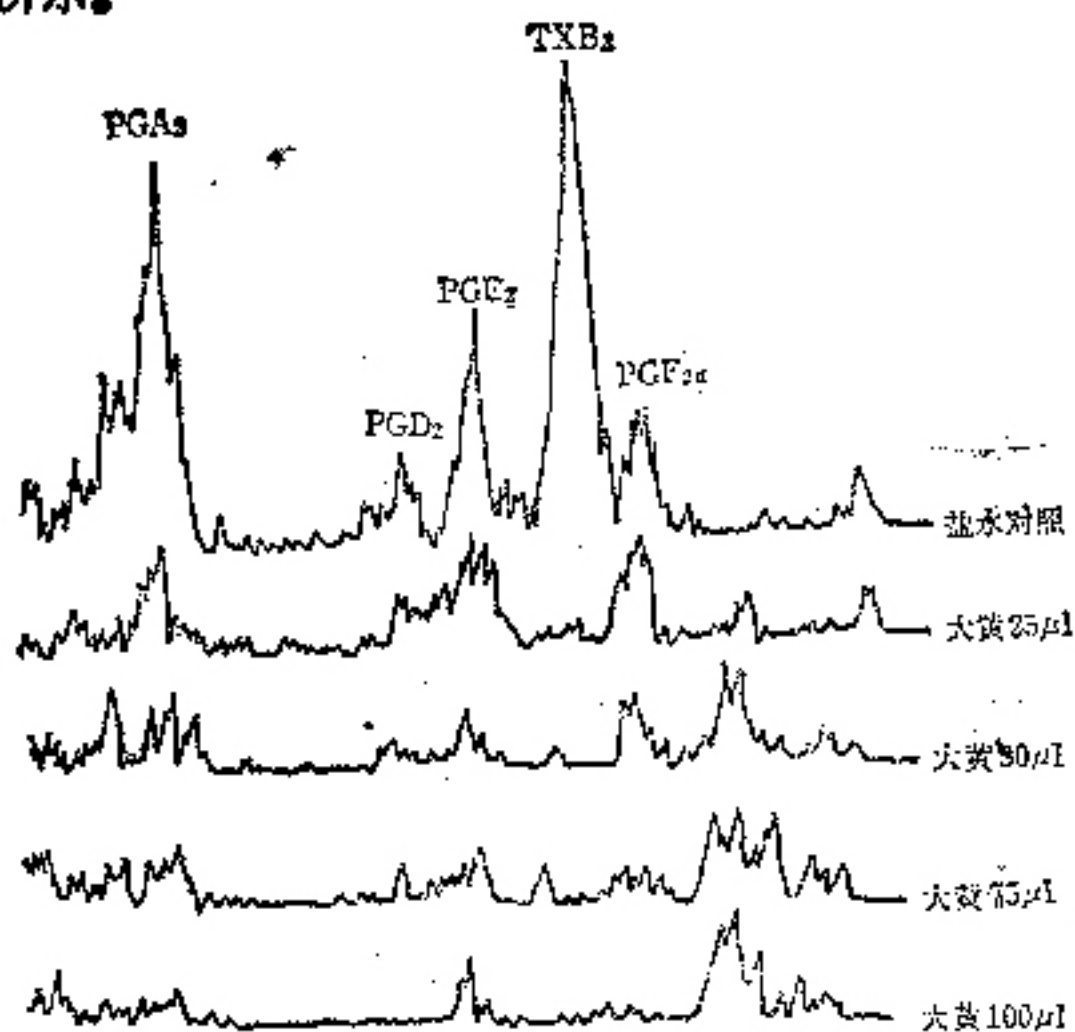


图3 大黄对兔肾髓质花生四烯酸代谢物影响的放射薄层层析扫描

三、放射计数

附表列出了不同剂量的大黄药物和生理盐水、消炎痛对照组 $PGF_{2\alpha}$ 、 PGE_2 、 PGD_2 、 TXB_2 生成率的放射计数，结果显示各种剂量大黄与生理盐水对照相比较，均有显著性差异($PGF_{2\alpha}25\mu l$ 组 $P < 0.05$ ，其余各组 P 均 < 0.01)。

四、大黄与 ^{14}C -AA代谢物的量效关系

用不同剂量大黄和 $PGF_{2\alpha}$ 、 TXB_2 、 PGE_2 、 PGD_2 计数率可分别绘出量效关系曲线。大黄抑制下的诸代谢物合成率与大黄剂量的关系可由下式表示

$$P = P_0 e^{-\lambda v} + P_{\infty}$$

其中 P_0 为对照合成百分率， P_{∞} 为常数(相当于 v 很大时的合成率)。 λ 为单位剂量的抑制率。 v 为大黄剂量，大黄的抑制作用可直接由下式表示

$$P' = P'_0(1 - e^{-\lambda v})$$

其中 P' 为抑制百分率， P'_0 为 v 很大情况下的抑制

附表 大黄对兔肾髓质 ^{14}C -AA代谢影响放射计数 ($M \pm SD, cpm$)

药物和剂量(终浓度)	TXB_2 生成率(%)	PGE_2 生成率(%)	$PGF_{2\alpha}$ 生成率(%)	PGD_2 生成率(%)
大黄25 μl (6.6mg/ml)	0.56 \pm 0.18	3.03 \pm 0.28	1.80 \pm 0.23*	1.34 \pm 0.13
大黄50 μl (14mg/ml)	0.32 \pm 0.10	1.56 \pm 0.08	1.27 \pm 0.08	0.78 \pm 0.06
大黄75 μl (19mg/ml)	0.29 \pm 0.05	0.99 \pm 0.08	0.94 \pm 0.10	0.53 \pm 0.04
大黄100 μl (21mg/ml)	0.26 \pm 0.05	0.79 \pm 0.08	0.84 \pm 0.13	0.45 \pm 0.05
消炎痛10 μl (2.5mg/ml)	1.28 \pm 0.25	0.60 \pm 0.12	0.36 \pm 0.06	0.29 \pm 0.02
生理盐水	17.63 \pm 3.12	6.62 \pm 1.19	3.51 \pm 0.53	2.24 \pm 0.43

注: $n=4$, 各剂量组与生理盐水对照组比较, P 值均 < 0.01 , 仅大黄25 μl $PGF_{2\alpha}$ 组 * $P < 0.05$

百分率, λ 、 v 的意义同上式。且抑制百分率由下式计算

$$\text{抑制百分率} = \frac{\text{对照生成率} - v \text{剂量大黄生成率}}{\text{对照生成率}} \times 100$$

以本实验 PGE_2 为例:

$$P = 6.3629e^{-0.04180v} + 0.7 \quad (r = -0.9991)$$

$$P' = 0.90273(1 - e^{-0.08742v}) \quad (r = -0.9998)$$

以上各式进一步说明大黄对花生四烯酸代谢产物生成有显著影响。

讨 论

花生四烯酸是体内丰富的不饱和脂肪酸, 当细胞受到刺激时, 经环氧化酶作用可以生成各种具有许多生物活性的前列腺素和血栓素⁽⁶⁾。兔肾髓质微粒体悬液富含花生四烯酸代谢酶, 以此酶液和 ^{14}C -AA共同温育可生成几种主要产物⁽⁷⁾, $PGF_{2\alpha}$ 、 TXB_2 、 PGE_2 、 PGD_2 、 PGA_2 。本文结果显示, 大黄对上述产物均有影响, 说明其作用可能在环氧化酶或环氧化酶以上水平。众所周知, TXB_2 是 TXA_2 稳定产物, TXB_2 反映

TXA_2 合成量。 TXA_2 是一种强烈的血小板聚集剂, 与弥漫性血管内凝血关系密切。重症感染患者, 常并发呼吸功能衰竭、急性弥漫性血管内凝血、高热、休克等, PGE_2 、 $PGF_{2\alpha}$ 可与支气管平滑肌痉挛、肺气道阻力增加有关, 有人称之为肺通气/血流比例的局部调节剂⁽⁸⁾。并且, PGE_2 也是体温升高的中枢介质, 与感染性发热有关。 PGD_2 和 PGA_2 的生理、病理意义虽不清, 但也为环氧化酶作用下的产物。通过本研究表明的大黄影响 $PGF_{2\alpha}$ 、 TXB_2 、 PGE_2 、 PGD_2 、 PGA_2 生物合成, 则部分解释了在临床抢救治疗急性、重症感染时应用大黄有利于解除呼吸功能障碍、改善临床中毒状态、降低体温、抑制血小板聚集、阻止弥漫性血管内凝血发生, 从而为临床治疗提供理论基础。

参 考 文 献

1. 江苏新医学院编. 中药大辞典(上). 上海: 上海人民出版社, 1977:102.
2. 郭昌燕, 等. 大黄的降温作用及其对中枢神经介质前列腺素B的影响. 中西医结合杂志 1986; 6(2):106.

3. 郭昌燕, 等. 大黄对体温中枢调节介质cAMP的影响. 友谊医刊 1986; 3:86.

4. Nishikawa K, et al. Exaggerated prostaglandin biosynthesis and its influence on renal resistance in the isolated hydronephrotic rabbit kidney. J Clin Invest 1977; 59:1143.

5. Wu Yusheng, et al. Kinetic comparison and regulation of the cascade of microsomal enzymes involved in re-

nal arachidonate and endoperoxide metabolism. The Journal of Biological Chemistry 1983; 258(4):2188.

6. 卞如濂. 花生四烯酸代谢与炎症过敏及某些药物的作用关系. 药理学进展 1982:58.

7. 吴余升, 等. 活血化瘀复方和川芎嗪抑制血栓素 A₂ 生物合成的研究. 中西医结合杂志 1985; 5(3):169.

8. Albert L, et al. Prostaglandins and lung. Am Rev Respir Dis 1978; 117:111.

中医学中指同身寸与食道心房调搏导管深度关系的研究

江西医学院第一附属医院 黄绍烈 罗雄
电子计算机室 王庆延 胡平平

3年来, 我们运用中医学关于中指中节同身寸的方法(改良法), 来度量食道心房调搏电极导管到达相当于左房中部的深度, 准确可靠, 收到明显效果, 现将结果报道如下

资料和方法

分组: 实践组: 在150例经食道心房调搏的患者中, 选择双相P波振幅最大, 呈QR型, T波倒置, 电刺激夺获心房最佳的30例患者, 男17例, 女13例, 年龄13~62岁, 平均40岁; 其中冠心病4例, 病态窦房结综合征(病窦)10例, 窦性心动过缓7例, 阵发性室上性心动过速8例, 阵发房颤1例。应用组: 20例, 男女各10例, 年龄20~59岁, 平均37岁; 其中病窦9例, 阵发性室上性心动过速5例, 窦性心动过缓3例, 窦性心动过速2例, 晕厥1例。

通过实践组30例导管深度与同身寸的相关性, 推出导管深度与同身寸倍数的公式。在应用组每个患者应用同身寸度量导管长度, 将度量的导管长度经鼻至食道, 达到夺获心房目的。

二、仪器和方法: 食道导管电极采用江苏省江阴医用器械配件厂生产的四极导管电极, 从远端始, 第1极至第2极相距3.0cm, 第2极和第3极, 第3极和第4极分别相距2.0和1.5cm。采用江苏泰州电子仪器厂生产的FD-1型多功能程控心脏刺激仪。调搏时脉宽一律用10ms, 电压25V, 电极用第1和第3极。

导管电极及中指同身寸的测量: 将露出鼻孔外的导管在鼻孔缘处作一记号, 测量使用的最远端电极至记号之间的距离为导管深度。如采用第2和第4极, 则测量第2极至记号之间的长度, 以此类推。改良同身寸测量法令患者弯曲中指, 测量中指背面第一指关节中间横纹与第二指关节中间横纹的长度, 以防止误差, 测量3次后取均值。

结果

左、右手同身寸比较: 中医学同身寸惯用男左女右。我们将实践组30例患者左、右手测量3次值分别取均值, 左手为3.59±0.37cm (M±SD, 下同); 右手为3.59±0.35cm, 两手对比t=0.0728, P>0.05。

导管深度与同身寸的相关性: 将实践组患者左手同身寸和导管深度按直线回归方程的求法 $\hat{y}=a+bx$, 得 $\hat{y}=28.27+2.22x$, 即a=28.27, b=2.22, x为同身寸长度, 相关系数 $r=0.6668$, P<0.01, 导管深度与同身寸具有高度相关性。通过计算, 实践组每个患者导管深度理论值y与实际插入导管深度非常相近。

实际应用时采用的方法: 实践组患者导管深度36.23±1.22cm, 左手同身寸3.59±0.37cm, 将导管深度上限37.45cm除以左手同身寸的上限3.96cm得9.45(同身寸); 同时将导管深度下限35.01cm除以左手同身寸下限3.22cm得10.87(同身寸), 导管到达左房中部的深度≈本人同身寸9.45~10.87倍。在应用组20例患者中, 按照此公式, 首先将导管第1极度量其本人同身寸10次或11次, 然后用胶布固定度量的导管长度, 将度量的导管长度经鼻插入食道, 能达到夺获心房的目的, 每个患者术后测量实际使用的导管长度除以测量3次同身寸均值得出折合同身寸, 其值与实际使用的同身寸极相近。

讨论

中医学早就创用中指中节同身寸度量法取穴定位, 我们在既往工作基础上创用导管深度≈9.45~10.87倍(本人同身寸), 左、右手均可, 在应用组获得成功, 对传统的同身寸小, 取寸不便的方法进行了改良。用改良的同身寸来度量食道心房调搏的电极导管, 简单易行, 准确性高, 临床使用价值大, 尤其在紧急抢救患者时, 是值得推广的一种较好方法。

effective on the improvement of nephropathy, arthralgia, erythema and restoration of ESR, LE cells and CH_{50} , C_3 than prednisone alone. No apparent side effects of Tab. Gentiana m. complex were found in this observation. (Original article on page 156)

Protective Effects of *Salviae miltiorrhizae* and Anisodamine (654-2)

Against Early Lung Injury in Acute Hemorrhagic Necrotizing Pancreatitis of Dog

Zheng Shusen(郑树森), et al

Dept. of Surgery, First Teaching Hospital, West China University of Medical Science, Chengdu

Experimental study had been conducted on 18 healthy adult mongrel dogs of both sex, weighting from 7.5~11 kg, randomly divided into four groups. Experimental models of acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis (AHNP) were established by retrograde injecting 1 ml/kg of sodium taurocholate directly into the pancreatic duct. The dogs were treated respectively with intravenous infusion of *Salviae miltiorrhizae* (5 g/kg), 654-2(5 mg/kg) or normal saline. The results showed that P_aO_2 , P_aCO_2 and pH did not change in early stage of AHNP. The contents of lactic acid dehydrogenase (LDH), albumin and lipid peroxide (LPO) of bronchoalveolar lavage fluid in the AHNP group were significantly higher than that of *Salviae miltiorrhizae* group ($P < 0.05$). The necrosis and disruption of junction of endothelial cells resulting from the defects of vascular wall were noted under transmission electron microscope. Both pulmonary vascular and type II pneumocyte were normal in the *Salviae miltiorrhizae* group. These results suggested that *Salviae miltiorrhizae* possess the effect of protecting endothelial cells of pulmonary vascular and type II pneumocyte, which could function as scavenger of oxygen-derived free radicals.

(Original article on page 158)

Effects of Rhubarb on Arachidonic Acid Metabolism in Renal Medulla of Rabbits

Guo Changyan(郭昌燕), Zhao Shuying(赵淑颖), *Lin Chengren(林成仁), et al

*Beijing Friendship Hospital and *Xiyuan Hospital, Beijing*

The effects of rhubarb on arachidonic acid metabolism in renal medulla of rabbits were studied in vitro with radiochromatography and radioautography. The results showed that radioactive agent was markedly reduced in the rhubarb group and significant difference vs the control was observed ($P < 0.01$). The results indicated that rhubarb blocked the biosynthesis of renal medulla PGE_2 and $PGF_2\alpha$ in a dose-dependent manner. Also the rhubarb inhibited the biosynthesis of PGA_2 and TXB_2 . It was suggested that the site of action of the rhubarb is at cyclooxygenase level.

(Original article on page 161)

Anti-Inflammatory and Immunological Actions of Buyang Huanwu Tang (补阳还五汤)

Duan Jingyun(段泾云)

Shaanxi Academy of TCM, Xi'an

Orally administered with Buyang Huanwu Tang (BHT) markedly inhibited swelling of mice's ear induced by xylene and significantly depressed the increase of capillary permeability induced by acetic acid in mice. The carrageenin induced edema of hind paws and the proliferation of granuloma induced by subcutaneous implantation of plastic ring in rats were inhibited by BHT. The results indicated that BHT possessed a marked anti-acute and chronic inflammatory effects.

The weights of spleen and thymus, and clearance rate of charcoal particles by intravenous in mice could be increased by oral administration of BHT. It markedly promoted phagocytosis of the peritoneal macrophages of mice and hemolysin reaction. The above data revealed that anti-inflammatory effect of BHT could relatively improve immunological functions.

(Original article on page 164)