

大承气汤和大黄对豚鼠结肠带平滑肌细胞电活动的影响

南开大学物理系生物物理教研室(天津 300071)

杨文修 金正根 许文胜 倪红艳 钟朝凤

天津市中西医结合急腹症研究所药理研究室 田在善

内容提要 应用本实验室建立的测量平滑肌细胞电活动的细胞内微电极记录方法,研究了大承气汤、大黄煎剂对豚鼠结肠带平滑肌细胞电活动的影响。结果表明,大承气汤、大黄均能促进细胞膜去极化,加快慢波电位发放,并能增加峰电位的发放频率。药物作用随浓度的增大而增强(浓度为1%时, $P > 0.05$; 浓度为10%、20%时, $P < 0.05$)。大黄的作用比相同浓度的大承气汤的作用明显。提示大承气汤、大黄能直接增强肠管平滑肌细胞的电兴奋性,从而促进肠道收缩运动,这可能是药物泻下作用的一种细胞水平机理,其离子基础可能是药物降低了细胞膜上 K^+ 通道电导。

关键词 大承气汤 大黄 平滑肌 微电极 细胞内记录 慢波电位 峰电位

大承气汤出自《伤寒论》,由大黄、芒硝、厚朴、枳实组成,是通里攻下法治疗里实热证的代表方剂,其中大黄是主要组成药味,也是下法的代表药物。已有一些动物实验表明^(1,2),大承气汤、大黄均能增强肠道推进功能。临床应用也证明,大承气汤、大黄对治疗急性胆囊炎、急性胰腺炎等里实热证有良好的疗效^(3,4)。本实验旨在用细胞内微电极记录方法,研究大承气汤、大黄对结肠带平滑肌细胞电活动的影响,从细胞水平探讨其泻下作用机理。

材料与方法

实验采用天津市中西医结合急腹症研究所提供的大承气汤和大黄煎剂上清液,浓度均为100%。将其用Krebs液(pH7.2)分别配成1%、10%、20%三种浓度的溶液(用缓冲液调pH值至7.2)。

取健康豚鼠30只,由中国医学科学院血液学研究所动物室提供,体重250~350g,雌雄不限。25%氨基甲酸乙酯溶液以7 ml/kg剂量腹腔注射麻醉后,制备结肠带标本⁽⁵⁾,每只动物可制备数个标本。用充以95% O_2 + 5% CO_2 的Krebs液灌流。采用本实验室建立的平滑肌细胞电活动细胞内微电极记录方法⁽⁶⁾,记录正常平滑肌细胞电活动,随之改换成含有大承气汤或大黄的溶液灌流标本,继续记录在药物作用下的细胞电活动。其静息电位(RP)、慢波电位幅值(SWPA)和频率(SWPF)、峰电位幅值(SPA)和频率(SPF)等数据均由磁带记录仪记录,在四通道存储示波器上再

现观察测量。结果用 $\bar{x} \pm S$ 表示,并用t检验作统计处理。

结 果

一、豚鼠结肠带平滑肌细胞电活动:结肠带标本在Krebs液灌流下,其平滑肌细胞静息电位为-55~-62 mV,平均值为-60 mV。其自发电活动,有三种类型:(1)单纯慢波电位,幅值为10~35 mV,频率为0.5~1次/s;(2)慢波叠加小峰电位,其慢波电位幅值、频率与单纯慢波电位相类似,小峰电位为阵发性的,幅值10~30 mV,发放频率为一个慢波上1~10个,其中以2~5个居多;(3)单纯大峰电位,幅值为40~55 mV,频率为1~1.5次/s,有时一个一个地单独发放,有时也以二联律或三联律形式发放。

二、大黄和大承气汤对豚鼠结肠带平滑肌细胞电活动的影响:见附表。所试各种浓度的大黄煎剂和大承气汤均能使细胞膜去极化,RP数值减小,使细胞自发电活动的SWPF和SPF较显著增加,而SWPA和SPA减小。在相同药物浓度条件下,大黄引起的平滑肌细胞电活动指标的各种变化较大承气汤显著。

讨 论

一、与神经、骨骼肌等细胞比较,平滑肌细胞直径小,且电活动类型多,规律性差,故平滑肌细胞电活动测量在技术上有较大困难。虽然在国外早年已创立了平滑肌细胞电活动的细胞内微电极技术⁽⁶⁾,但在

附表 大黄和大承气汤对豚鼠结肠带平滑肌细胞电特性的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	浓度 %	标本 数	RP (mV)	SWPA (mV)	SWPF (次/s)	小幅值SP		大幅值SP	
						SPA(mV)	SPF(次/s)	SPA(mV)	SPF(次/s)
对照		7	58±4	23±4	0.6±0.2	18±6	3.1±1.0	47±6	1.0±0.2
大黄	1	4	55±5*	20±6*	0.8±0.4*	17±5*	3.3±1.1*	44±3*	1.2±0.5*
	10	6	51±3***	18±6*	1.1±0.4**	15±6*	3.9±1.0*	41±5*	1.5±0.3**
	20	6	48±4***	15±5**	1.5±0.3***	13±4**	4.7±1.1**	40±4***	1.7±0.3***
对照		6	57±6	23±4	0.6±0.3	19±6	3.2±1.1	47±5	1.0±0.4
大承气汤	1	5	56±5*	21±5*	0.8±0.4*	19±3*	3.4±1.4*	45±6*	1.1±0.4*
	10	4	52±3**	20±3*	1.0±0.5*	18±5*	3.9±1.2*	44±5*	1.4±0.2**
	20	4	50±4**	17±4*	1.4±0.4**	15±5*	4.5±1.0**	41±4*	1.7±0.5**

注: 与对照组比 * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

国内尚未见报道。本实验室建立了平滑肌细胞内微电极技术, 所测量的豚鼠结肠带平滑肌细胞静息电位和各种自发电活动指标, 包括各种电活动类型及其定量数值, 均与国外文献报道相一致^[7]。为进一步验证本设备和技术可靠性, 我们用已知药效药物乙酰胆碱和肾上腺素的实验结果表明, 它们分别增强和抑制结肠带平滑肌细胞电活动, 其效应在数值上亦与国外文献报道相符^[7], 进一步证明了本实验室所建立的方法技术的可靠性和准确性。

二、大承气汤和大黄具有攻下泻热与消痞除满等作用, 已为大量临床实践所证实。根据“六腑以通为用”, “不通则痛”的理论, 就急腹症而言, 在治疗上应着重考虑调整胃肠道推进功能。服用大承气汤和大黄后, 随着肠道排泄功能的恢复和增强, 病情亦逐渐好转。一些动物实验证明, 大承气汤和大黄均有增强肠道蠕动和推进功能的作用。本实验结果表明, 上述两种药剂能显著提高结肠带平滑肌细胞的电兴奋性, 增加慢波和峰电位的发放频率。已知平滑肌细胞峰电位的发放是其收缩活动的基础, 故大承气汤和大黄临床疗效的细胞水平的药理之一是: 药物提高肠道平滑肌细胞的电兴奋性, 从而促进其收缩运动。本实验从单细胞水平为阐明药物攻下疗效机理提供了直接依据。

三、关于药物作用途径。一些研究报道根据动物整体或离体组织的实验结果认为, 大承气汤和大黄的药物作用有多种途径, 如: 药物煎剂中有多种盐类离子, 口服后使肠内渗透压升高, 阻止肠道内对水分的吸收, 使肠内容积增大, 刺激肠壁加强蠕动; 大黄口服后经小肠吸收, 其中的大黄素在大肠壁刺激粘膜, 使蠕动增强; 大黄中的番泻甙在大肠中由细菌分解为番泻甙元, 经神经丛作用加强肠道蠕动等。本实验结果表明, 大承气汤和大黄煎剂对离体的结肠带平滑肌细胞有直接的兴奋作用, 即药物可以不经过胃肠的消

化、吸收、分解等中间环节, 而直接作用于平滑肌细胞。本实验结果还表明, 单味大黄与大承气汤不但在细胞水平有相似的药效, 而且相同浓度下大黄的药效更显著, 说明在提高细胞的电兴奋性和收缩活动功能方面, 大黄在大承气汤各配伍药物中起主要作用。

四、关于药物作用机制。本实验结果表明, 大承气汤和大黄对平滑肌细胞各种电活动指标的影响有协同作用, 即其共同基础是药物能促进细胞膜去极化, 从而导致膜静息电位数值减小, 慢波和峰电位发放频率增加, 幅值降低。目前对平滑肌细胞电活动的离子机制的了解尚不十分透彻, 近年一些研究表明^[8~10], 肠道平滑肌细胞的静息电位主要由膜对 K^+ 的通透性决定, 自发电活动来源于细胞代谢的调控过程, 即当细胞内 ATP 浓度升高时, 通过一些中间环节使 K^+ 通道电导下降, 导致膜去极化, 进而活化 Ca^{2+} 通道, 形成慢波或峰电位。本实验的结果提示, 药物作用的可能离子机制是: 大承气汤和大黄的有效成分与膜上某种受体相结合, 影响了细胞内的能量代谢过程, 进而降低 K^+ 通道电导, 促进膜的去极化。关于药物作用的离子机制有待进一步深入研究。

(本工作承蒙吴咸中教授指导, 特此致谢)

参 考 文 献

1. 田在善. 通里攻下法的实验研究. 见: 吴咸中, 等. 急腹症研究. 上海: 上海科学技术出版社, 1988: 186—193.
2. 李乐天, 等. 下法治疗急腹症的初步实验研究. 中医杂志 1980; 21(6): 71.
3. 熊照阳. 大承气汤的临床应用及治疗原理. 中西医结合杂志 1984; 4(1): 60.
4. 焦东海, 等. 单味大黄治疗三种消化道急症 1000 例的临床小结. 中西医结合杂志 1982; 2(2): 85.
5. 金正根, 等. 肠道平滑肌细胞电活动测量技术及药物作用研究. 南开大学学报(自然科学版) 1992; 1: 70.

6. Bulbring E. Membrane potentials of smooth muscle fibres of the taenia coli of the guinea-pig. *J Physiol* 1954; 25:302.
7. Connor A, et al. On exploring the basis for slow wave potential oscillations in the mammalian stomach and intestine. *J Exp Biol* 1979; 81:153.
8. Hunter M, et al. Calcium-activated K-channels amphiuma early distal tubule: inhibition of ATP. *Pflugers Archiv* 1988; 412:331.
9. Barajas-Lopez C, et al. Role of the sodium pump in generation of pacemaker generation in dog colonic smooth muscle. *J Physiol* 1989; 416:369.
10. Barajas-Lopez C, et al. Ionic basis of pacemaker generation in dog colonic smooth muscle. *J Physiol* 1989; 416:385.
11. Barajas-Lopez C, et al. Different mechanisms of contraction generation in the colonic smooth muscle. *Am J Physiol* 1989; 256:C570.

蒙药五味清浊散对高脂血症患者血清脂质的影响

内蒙古哲盟医院(通辽 028000)

岳维民 包照日格图¹ 乌力吉
陆托娅² 岳维成 张成武

蒙药五味清浊散始载于蒙医药经典《四部医典》。原名“当码乃柱”，具有消糟归精，分别清浊之功效。根据这一理论，我们观察本方对高脂血症患者血清脂质代谢的影响，为治疗和预防动脉硬化提供科学依据。

临床资料 本组30例中男17例，女13例。年龄在40~72岁之间。其中冠心病16例，高血压病9例，高脂血症3例，脑血栓2例。本组患者在观察过程中未节制饮食。无其它药物及非药物治疗。体检及实验室检查除外肝、肾疾患，糖尿病及甲状腺疾病。无严重烟酒嗜好及应用避孕药者。

治疗方法 方剂及用法：全方由石榴400g、红花200g、益智仁50g、肉桂50g、草拨50g组成。共为粉末，水合为丸。每次3g，早晚饭后各1次，温开水吞服，连用30天。

观测方法：TC(总胆固醇)用酶标法，TG(甘油三酯)用乙酰丙酮显色法，HDL-C(高密度脂蛋白-胆固醇)用磷钨酸-Mg⁺⁺沉淀分离测定法， β -脂蛋白用氧化锰呈浊法测定。按照 $LDL-C = TC - HDL-C - TG/S$ 求出LDL-C值。

结果 患者治疗前后血清脂质测定结果见附表。由附表中数值可以看出患者在服用五味清浊散1个月后，血清TC明显下降，下降率为27.6%。血清 β -

脂蛋白下降率为24.4%。血清TG的下降率为45.5%。LDL-C的下降率为34.1%。同时还观察到患者血清HDL-C/TC比值明显提高。血清HDL-C虽有上升趋势

附表 五味清浊散对高脂血症患者
血清脂质的影响 ($\bar{x} \pm S$)

项目	服药前	服药后	P值
TC(mg/dl)	281.09 $\pm$ 33.64	187.4 $\pm$ 25.22	<0.01
TG(mg/dl)	178.85 $\pm$ 31.6	100.75 $\pm$ 19.30	<0.01
β -LP(mg/dl)	835.92 $\pm$ 52.75	645.44 $\pm$ 66.75	<0.01
HDL-C(mg/dl)	58.40 $\pm$ 4.99	59.34 $\pm$ 4.28	>0.05
LDL-C(mg/dl)	186.92 $\pm$ 21.67	107.91 $\pm$ 16.71	<0.01
HDL-C/TC	0.21 $\pm$ 0.07	0.31 $\pm$ 0.09	<0.05

势，但未达到显著程度。患者无不良反应。

体会 蒙医学认为：高脂血症的病机在于营养精微，运化失调，清浊相互转化失常，导致浊多于清。五味清浊散当可用于治疗高脂血症。我们初步认为，本方降低血清TC的作用可能是通过以下几种途径实现的：抑制胆固醇在肠道的吸收并促进排泄；降低血清中LDL-C的浓度；抑制胆固醇合成酶的活力，使内源性胆固醇的合成减少。

综上所述，五味清浊散降低血脂(TC、TG)的作用主要是通过调整，改善脂蛋白代谢实现的。同时也表明此药在治疗高脂血症方面有深入研究的价值。

1. 内蒙古蒙医学院; 2. 通辽市第二医院

showed that proteinuria in the treated group was decreased significantly, as compared to the control group ($P < 0.01$). Under light and electron microscope, although glomerular basement membrane was irregularly thickened and subepithelial dense electron deposits were found in both groups, but histopathologic damage in the treated group less than that of control one. In the treated group micro-thrombus, erythrocytes and platelets aggregation, leukocytes impaction were not seen within glomerular capillary. Also in the treated group mesangial cell proliferation and granulocyte infiltration were decreased significantly ($P < 0.01$) and there was no apparent glomerular fibrosis in former group.

Key words Immune complex in situ type, glomerulonephritis, Mai-Luo-Tong

(Original article on page 30)

Effects of Dachengqi Decoction (大承气汤) and Rhubarb on Cellular Electrical Activities in Smooth Muscle of Guinea-pig's Taenia Coli

Yang Wen-xiu(杨文修), Jin Zheng-gen(金正根), Tian Zai-shan (田在善)*, et al

Division of Biophysics, Nankai University, Tianjin (300071)

* *Tianjin Institute of Acute Abdomen with Integrated Traditional and Western Medicine, Tianjin*

The effects of Dachengqi decoction (DCQ) and Rhubarb (Rb) on spontaneous cellular electrical activities of guinea-pig's taenia coli has been studied by intracellular microelectrode technique. DCQ and Rb could both improve depolarization of cell membrane, speed up the burst of slow wave potential (when drug concentration was 1%, $P > 0.05$; 10% or 20%, $P < 0.05$), which was dose dependent. At the same concentration, the effects of Rb were more significant than that of DCQ. These results suggested that DCQ and Rb enhanced directly the cellular electrical excitability so as to strengthen the contraction of colon, is one of the mechanisms of these drugs in cellular level on diarrhea action. The ionic basis of the effects might be that DCQ and Rb reduced the K^+ conductance of cell membrane in rest state.

Key words Dachengqi decoction, Rhubarb, smooth muscle, microelectrodes, intracellular recording, slow wave potential, spike potential

(Original article on page 33)

Experimental Study on Kidney Invigorating and Lipid Reducing Decoction —Yishen Jiangzhi Tang (益肾降脂汤) in Treating Chronic Renal Failure

Zhou Jian-xie (周建燮), Liu Rui (刘锐), Yang Shi-xing (杨世兴), et al

The Second Affiliated Hospital, Xi'an Medical University (710004)

In exploring the effect of treatment of supporting the body resistance on chronic renal failure, a chronic renal failure model of rat was created by gastroperefusion of adenine and evaluation was made on the therapeutic effect of Kidney Invigorating and Lipid Reducing Decoction (KILRD). The mental state and body weight of the treated group have recovered well with polyuria and proteinurea improving, BUN and Creatinine decreasing, which appeared to be superior to the naturally recovered group. Renal pathological examination showed that: although the renal parenchymal damage was not reversed but its compensation was satisfactory with compensatory hypertrophy appearing in unaffected nephron. The dominant reaction in the affected area was polynucleomacrocystosis, foreign body granulomatosis, and interstitial lymphocytic infiltration, the fibrosis was inevident, while the above-mentioned condition in the naturally recovered group was relatively more serious, with fibrosis being observed. It was indicated that KILRD could increase the compensatory capacity and immunity, promote protein synthetization and improve renal function. The study on KILRD proved to be a significant conservative medical treatment for chronic renal failure.

Key words Kidney Invigorating and Lipid Reducing Decoction, chronic renal failure, adenine, foreign body granuloma

(Original article on page 36)