

牛蒡子与牛蒡子苷对小鼠骨骼肌 cAMP 及其磷酸二酯酶活性和生长性能的影响

谷金妮, 陈武, 姜代勋, 张冰, 刘婕, 于同泉, 路苹, 穆祥

(北京农学院动物科学技术系/兽医学中医药北京市重点实验室/农业应用新技术北京市重点实验室, 北京 102206)

摘要:【目的】观察中药牛蒡子及其主要成分牛蒡子苷对小鼠骨骼肌 cAMP 磷酸二酯酶 (cAMP PDE) 活性和 cAMP 含量、血浆 cAMP 含量与生长性能的影响, 探讨促进动物生长的作用及机理。【方法】断奶 ICR 小鼠分别灌服不同剂量的牛蒡子煎剂: 1.00、0.50、0.25 g/只, 牛蒡子苷溶液: 1.50、0.75、0.38 mg/只和阳性对照茶碱溶液: 0.75、0.38、0.19 mg/只。记录体重和采食量, 采用 HPLC 和 ELISA 法分别测定骨骼肌组织 cAMP PDE 活性和血浆 cAMP 含量。【结果】1.00 g 和 0.50 g 的牛蒡子煎剂和 3 个剂量的牛蒡子苷显著或极显著降低采食量; 除 0.38 mg 的牛蒡子苷外, 各剂量给药组都显著或极显著促进增重; 各剂量的牛蒡子、牛蒡子苷和茶碱都极显著提高饲料转化率 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, 或 $P < 0.001$)。各剂量的牛蒡子、牛蒡子苷和茶碱都显著或极显著抑制 cAMP PDE 活性; 除 1.5 mg 的牛蒡子苷外, 都显著或极显著提高骨骼肌组织 cAMP 含量, 除 0.75 mg 茶碱外, 都显著或极显著提高血浆 cAMP 含量 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, 或 $P < 0.001$)。骨骼肌 cAMP 含量与 cAMP PDE 活性呈极显著负相关, $r = -0.402$ ($P < 0.001$), 血浆 cAMP 含量与骨骼肌 cAMP 含量呈极显著正相关性, $r = 0.553$ ($P < 0.001$), 与 cAMP PDE 活性呈负相关, $r = -0.436$ ($P > 0.05$)。【结论】牛蒡子和牛蒡子苷通过抑制骨骼肌 cAMP PDE 活性, 提高骨骼肌和血浆 cAMP 水平, 提高动物生长性能。

关键词: 牛蒡子; 牛蒡子苷; 骨骼肌; cAMP 磷酸二酯酶; 生长性能

Effects of Fructus Arctii and Arctiin on cAMP and cAMP Phosphodiesterase Activity in Mouse Skeletal Muscle and on Growth Performance

GU Jin-ni, CHEN Wu, JIANG Dai-xun, ZHANG Bing, LIU Jie, YU Tong-quan, LU Ping, MU Xiang

(Department of Animal Science and Technology Beijing University of Agriculture/Beijing Key Laboratory of Veterinary Medicine (Traditional Chinese Medicine and Pharmacology)/Key Laboratory of New Technology in Agriculture Application, Beijing 102206)

Abstract: 【Objective】 To understand the effects and mechanism of Fructus Arctii and arctiin on promoting animal growth, cAMP PDE activity and cAMP content in skeletal muscle, plasma cAMP content, and growth performance of mouse were observed. 【Method】 ICR mice were intragastrically administered respectively with 1.00, 0.50 and 0.25 g/mouse of Fructus Arctii, 1.50, 0.75 and 0.38 mg/mouse of arctiin, and 0.75, 0.38 and 0.19 mg/mouse of theophylline which was used as a positive control. Body weight and food intake were recorded. Cyclic AMP PDE activity and cAMP content in skeletal muscle and plasma cAMP content were assayed by HPLC and ELISA. 【Result】 Food intake was significantly reduced by Fructus Arctii with 1.00 and 0.5 g and arctiin with three doses; body weight gain was noticeably increased by Fructus Arctii, arctiin and theophylline in all doses except 0.38 mg of arctiin; transform efficiency of food was extremely higher in all treated group than in control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$ or $P < 0.001$). Cyclic AMP PDE activity was significantly inhibited by all doses of Fructus Arctii, arctiin and theophylline; cAMP content in

收稿日期: 2008-10-21; 接受日期: 2009-01-20

基金项目: 北京市科技新星计划项目 (9558100500)、国家自然科学基金项目 (30671542)、北京市教育委员会科技发展计划项目 (KZ20081002008)、北京市属市管高校人才强教计划项目

作者简介: 谷金妮 (1978-), 女, 北京人, 研究方向为中西兽医结合基础研究。Tel: 010-80799434; E-mail: jinni_gu@hotmail.com。通信作者 陈武 (1966-), 男, 陕西周至人, 教授, 研究方向为中西兽医结合教学科研与临床。Tel: 010-80799434; E-mail: tcvmchenwu@hotmail.com

skeletal muscle was markedly increased in all groups except 1.50 mg of arctiin; plasma cAMP content was significantly higher than the control group except 0.75 mg of theophylline ($P < 0.05$, $P < 0.01$ or $P < 0.001$). Moreover, cAMP content in skeletal muscle was correlated with cAMP PDE activity with $r = -0.402$ ($P < 0.001$); plasma cAMP concentration was correlated with cAMP concentration with $r = 0.553$ ($P < 0.001$), and was correlated with cAMP PDE activity with $r = -0.436$ ($P > 0.05$). 【Conclusion】 These results suggested that mouse growth performance was promoted by Fructus Arctii and arctiin through inhibiting skeletal muscle cAMP PDE activity and increasing skeletal muscle and plasma cAMP level.

Key words: Fructus Arctii; arctiin; skeletal muscle; cAMP phosphodiesterase; growth performance

0 引言

【研究意义】外源环磷酸腺苷 (cAMP) 对动物生长具有显著的促进作用, 但注射式的给药途径和过短的半衰期使其在生产中的应用受到很大限制。因此, 设法提高组织细胞内源性 cAMP, 对促进动物生长具有重要意义。【前人研究进展】内源性 cAMP 在腺苷酸环化酶的催化下生成, 然后被磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE) 水解成无活性的 AMP。PDE 作为 cAMP 唯一水解酶, 对调节其细胞内水平具有关键性作用^[1]。PDE 广泛存在于哺乳动物组织细胞中, 分为 11 个型和 22 个亚型^[2]。PDE 具有底物特异性和组织特异性^[3-4]。【本研究切入点】以往研究发现, 小鼠骨骼肌及原代培养细胞中主要表达 cAMP 特异性的 PDE4A、PDE4B 和 PDE7A 基因^[5], 提示抑制 cAMP PDE 的药物对骨骼肌生长可能具有重要的调节作用。【拟解决的关键问题】根据体外观察部分中药粗提物对骨骼肌 cAMP PDE 活性的影响, 从中筛选出牛蒡子及其主要成分牛蒡子苷进行生长期小鼠喂养试验, 研究对骨骼肌 cAMP PDE 活性、血浆 cAMP 水平以及小鼠增重等生长性能的影响, 并以非特异性 PDE 抑制剂茶碱为阳性对照, 以验证中药通过抑制 cAMP PDE 活性, 升高内源性 cAMP 水平, 促进动物生长的可行性。

1 材料与方法

1.1 主要仪器

高效液相色谱仪 (HPLC, Agilent 1100 LC, 安捷伦科技有限公司), 酶标仪 (BIO-RAD, 美国)。

1.2 主要试剂

cAMP 标准品 (Sigma, 美国), 牛蒡子苷 (arctiin, 中国药品生物制品检定所, 北京), 茶碱 (Alexis, 瑞士), 甲醇 (色谱纯, Fisher, 美国)。

1.3 药品

中药牛蒡子煎剂的制备: 中药牛蒡子购自北京同

仁堂药店, 加水浸泡 30 min 后, 先用武火煎至沸腾, 再用文火煎煮 30 min, 倒出煎液; 再加水煎煮 30 min, 倒出煎液与首次煎液合并, 70℃减压浓缩使生药浓度达到 4 g·ml⁻¹, 再用生理盐水将其稀释。牛蒡子苷和茶碱溶液制备: 用生理盐水溶解。

1.4 试验物与处理方法

将购自北京大学医学部实验动物中心的断奶 ICR 小鼠雌雄各半共 80 只, 随机分为 10 组, 每组 8 只, 室温分笼饲养, 自由采食, 自动饮水。

试验分为生理盐水对照组和不同剂量的牛蒡子、牛蒡子苷及茶碱组, 分别灌服 0.5 ml 的生理盐水以及各浓度的药液。每日 1 次, 给药时间基本一致, 共 14 d, 每天对食物进行称重, 计算每只小鼠的采食量; 第一次给药前和第 14 天各称重 1 次。

各组每只小鼠的给药剂量分别为牛蒡子: 1.00、0.50、0.25 g; 牛蒡子苷: 1.50、0.75、0.38 mg; 茶碱: 0.75、0.38、0.19 mg。

平均日采食量 (g/d·只) = (给料量 - 余料量) / 小鼠数量

饲料转化率 = 日增重量 / 日采食量

1.5 ELISA 法测定骨骼肌和血浆 cAMP 含量

第 14 天给药 4 h 后, 断头处死小鼠, 采集全血于肝素抗凝 (每 ml 全血 20 U 肝素) 的离心管中, 3 000 r/min 4℃离心 15 min, 收集血浆。之后立即取后肢骨骼肌组织, 快速冷冻, 置于 -80℃冰箱中保存备用。

按照 R&D Systems 试剂盒 (R&D Systems, 美国) 的使用说明测定骨骼肌组织和血浆中 cAMP 含量, 根据标准曲线计算血浆中 cAMP 含量。

1.6 HPLC 法测定骨骼肌 cAMP PDE 活性^[6]

1.6.1 HPLC 检测条件 色谱柱采用安捷伦分析柱 ZORBAX Eclipse XDB-C₁₈, 规格为: 150 mm×4.6 mm, 5 μm, 检测波长为 254 nm, 灵敏度为 0.05 AUFS, 柱温为 25℃, cAMP 测定流速为 1.0 ml·min⁻¹。分析流动相由甲醇和 50 mmol·L⁻¹ 磷酸缓冲液 (pH 6.6) 组成, 容积比为 1 : 9。

1.6.2 cAMP PDE 制备 第 14 天给药 4 h 后, 断头处死小鼠, 立即取后肢肌肉, 称重, 按每克组织加 9 ml 钙镁 PBS (pH 7.4) 的比例, 冰浴条件下玻璃匀浆器手动匀浆, 匀浆立即使用或 $\leq -20^{\circ}\text{C}$ 保存备用。

1.6.3 cAMP PDE 水解 cAMP 反应 cAMP 水解反应: 100 μl 反应体系中, cAMP ($100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 70 μl , 酶样品量 20 μl , PBS (pH 7.4) 10 μl ; 空白对照管: cAMP ($100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 70 μl , PBS 30 μl 。

反应条件: 在 35°C 震荡式培养箱反应 30 min, 然后于沸水浴中加热 2 min 终止反应, 4°C 、15 000 r/min 离心 30 min, 取 80 μl 上清液, 用超纯水做 10 倍稀释, 过直径 0.22 μm 微孔滤膜, 吸取 10 μl 进行 HPLC 检测, 平行进样 2 次。

1.6.4 cAMP PDE 活性计算 PDE 活性以底物水解百分率表示:

PDE 活性 (%) = (空白对照管吸收峰积分面积 - 加酶管吸收峰积分面积) / 空白对照管吸收峰积分面积 $\times 100$

1.7 统计分析

数据用平均数 \pm 标准误 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样

本 T-test、单因子方差分析 (one-way ANOVA, LSD) 和直线相关性分析; $P < 0.05$ 表示差异显著, $P < 0.001$ 和 $P < 0.01$ 表示差异极显著。

2 结果与分析

2.1 牛蒡子、牛蒡子苷和茶碱对小鼠生长性能的影响

在灌喂牛蒡子煎剂和牛蒡子苷溶液后数小时各剂量组的小鼠活动性降低, 但会逐渐恢复, 至下次给药前完全恢复正常, 随着给药次数的增加, 小鼠活动性降低的时间逐渐缩短。对照组和茶碱各组在给药后活动性降低的时间较短。

3 个剂量的牛蒡子, 1.50 mg 和 0.75 mg 的牛蒡子苷以及 3 个剂量的茶碱与生理盐水相比, 显著或极显著地促进小鼠的增重 ($P < 0.05$, 或 $P < 0.01$, 或 $P < 0.001$); 剂量为 1.00 g 和 0.50 g 的牛蒡子和 3 个剂量的牛蒡子苷都显著或极显著地降低小鼠的采食量 ($P < 0.01$, 或 $P < 0.01$, 或 $P < 0.001$), 茶碱对采食量无显著影响 ($P > 0.05$); 牛蒡子、牛蒡子苷和茶碱各个剂量组的饲料转化率极显著高于生理盐水对照组 ($P < 0.01$, 或 $P < 0.001$)。结果见表 1。

表 1 牛蒡子、牛蒡子苷和茶碱对小鼠生长性能的影响

Table 1 Effects of Fructus Arctii, arctiin, and theophylline on growth performance of mouse

药品 Drug	剂量/只 Dose/mouse	采食量 Food intake ($\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)	增重 Weight gain (g)	料重比 Food/weight gain
生理盐水 Normal sodium	0.5 ml	7.22 \pm 1.19	9.63 \pm 0.92	10.59 \pm 1.06
牛蒡子 Fructus Arctii	1.00 g	6.11 \pm 0.79 b	12.75 \pm 1.58 c	6.81 \pm 0.92 c
	0.50 g	6.15 \pm 1.19 a	14.25 \pm 2.12 c	6.17 \pm 0.97 c
	0.25 g	6.37 \pm 1.41	12.75 \pm 2.05 b	7.18 \pm 1.32 c
牛蒡子苷 Arctiin	1.50 mg	5.47 \pm 0.61 c	12.00 \pm 2.51 a	6.67 \pm 1.60 c
	0.75 mg	5.64 \pm 1.08 c	11.63 \pm 2.33 a	7.05 \pm 1.50 c
	0.38 mg	5.97 \pm 0.88 b	10.00 \pm 1.20	8.46 \pm 0.96 c
茶碱 Theophylline	0.75 mg	7.10 \pm 1.39	12.88 \pm 2.53 b	8.05 \pm 1.98 b
	0.38 mg	6.88 \pm 1.27	16.38 \pm 2.92 c	6.08 \pm 1.28 c
	0.19 mg	6.78 \pm 1.45	14.25 \pm 4.37 a	7.22 \pm 2.12 b

与生理盐水对照组相比, a 表示 $P < 0.05$, b 表示 $P < 0.01$, c 表示 $P < 0.001$

a $P < 0.05$, b $P < 0.01$, c $P < 0.001$, compared with control group of physiological saline

2.2 牛蒡子、牛蒡子苷和茶碱对小鼠骨骼肌 cAMP PDE 活性、cAMP 含量和血浆 cAMP 含量的影响

牛蒡子、牛蒡子苷和茶碱各组在给药后 4 h 骨骼肌 cAMP PDE 活性有所降低, 与生理盐水对照组相比, 各剂量牛蒡子组、0.75 mg 和 0.38 mg 的牛蒡子苷组, 0.38 mg 和 0.19 mg 的茶碱极显著降低 ($P < 0.01$ 或 P

< 0.001), 1.5 mg 的牛蒡子苷和 0.75 mg 的茶碱显著降低骨骼肌 cAMP PDE 的活性 ($P < 0.05$)。

给药后 4 h, 各组小鼠骨骼肌组织中 cAMP 含量均高于生理盐水对照组。牛蒡子各组、0.75 mg、0.38 mg 的牛蒡子苷组以及 0.38 mg、0.19 mg 的茶碱组都极显著高于对照组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$), 0.75 mg

的茶碱组显著高于对照组 ($P < 0.05$), 而 1.5 mg 的牛蒡子苷与对照组相比则差异不显著 ($P > 0.05$)。另外, 骨骼肌组织 cAMP 含量与 cAMP PDE 活性具有极显著的负相关性, 相关系数为 $r = -0.402$ ($P < 0.001$)。

试验组小鼠血浆 cAMP 水平平均高于生理盐水对照组。牛蒡子 3 个剂量组和茶碱 0.38 mg 剂量组的 cAMP 水平极显著升高 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$), 牛蒡子苷

的 3 个剂量组和茶碱 0.19 mg 剂量组则显著升高 ($P < 0.05$)。此外, 血浆 cAMP 含量与骨骼肌组织 cAMP 含量呈极显著的正相关性, 相关系数为 $r = 0.553$ ($P < 0.001$); 与骨骼肌组织 cAMP PDE 活性呈负相关, 相关系数为 $r = -0.436$, 但差异不显著 ($P > 0.05$)。结果见表 2。

表 2 牛蒡子、牛蒡子苷和茶碱对小鼠 cAMP PDE 活性和 cAMP 含量的影响

Table 2 Effects of Fructus Arctii, arctiin, and theophylline on cAMP PDE activity and cAMP in mouse

药品 Drug	剂量/只 Dose/mouse	骨骼肌 cAMP PDE 活性 cAMP PDE activity in skeletal muscle (%)	骨骼肌 cAMP 含量 cAMP content in skeletal muscle (pmol·ml ⁻¹)	血浆 cAMP 含量 cAMP content in plasma (pmol·ml ⁻¹)
生理盐水 Normal sodium	0.5 ml	38.12±4.85	1.030±0.243	18.17±5.96
牛蒡子 Fructus Arctii	1.00 g	23.08±4.19 c	2.184±0.864 b	29.05±2.47 c
	0.50 g	24.87±7.65 b	2.088±0.504 c	27.13±3.17 b
	0.25 g	25.78±5.93 c	1.765±0.422 c	23.89±5.15 b
牛蒡子苷 Arctiin	1.50 mg	30.27±8.54 a	1.274±0.416	23.89±4.41 a
	0.75 mg	27.97±5.17 b	1.824±0.693 b	26.15±4.86 a
	0.38 mg	28.37±5.34 b	1.538±0.347 b	24.19±3.61 a
茶碱 Theophylline	0.75 mg	28.40±8.59 a	1.547±0.579 a	23.06±5.53
	0.38 mg	20.60±4.38 c	2.455±0.676 c	29.25±4.97 b
	0.19 mg	27.26±2.05 c	1.550±0.370 b	25.56±5.65 a

与生理盐水对照组相比, a 表示 $P < 0.05$, b 表示 $P < 0.01$, c 表示 $P < 0.001$

a $P < 0.05$, b $P < 0.01$, c $P < 0.001$, compared with control group of physiological saline

3 讨论

骨骼肌重量的增加是促进肌细胞中蛋白质合成, 抑制蛋白质降解。提高鼠细胞内 cAMP 水平, 能使比目鱼肌和伸肌的蛋白质分解率降低 15%~20%; 显著降低鼠骨骼肌中蛋白水解酶的活性, 从而增加蛋白质的净沉积, 提高瘦肉率^[7]。对仔猪、羔羊和仔兔的研究表明, 注射 cAMP 显著促生长^[8-9]。曾被广泛作为生长促进剂使用的 β -肾上腺素受体激动剂增加正常骨骼肌重量^[10-11]的机理是作用于细胞表面的 β -肾上腺素受体, 激活腺苷酸环化酶 (AC), 增加 cAMP 的生成, 继而激活 cAMP 依赖性蛋白激酶, 最终抑制了蛋白质的水解, 促进蛋白质积累, 增加肌肉重量^[12]。由于外源 cAMP 半衰期短, β -肾上腺素受体激动剂在动物产品中的残留对人类健康的危害, 应用受到限制。因此, 设法升高内源性 cAMP, 可能成为研究安全有效的动物生长促进剂的新靶点之一。

以黄芪、当归、茯苓等为主的中药添加剂可显著增加胴体瘦肉率, 增大眼肌面积, 降低胴体脂肪率、背膘厚和板油重, 同时显著提高仔猪血液中 cAMP 的含量及 cAMP/cGMP 的比例^[13-14]。对 cAMP 水平^[15-17]和 PDE 活性的调节作用的研究报道也表明中药及其成分有望通过抑制 PDE 活性, 提高 cAMP 含量, 进而促进动物生长。

鉴于在动物生长发育期使用促进剂对骨骼肌的生长更具意义, 本试验选择哺乳期后能够自行采食的幼鼠为试验动物。

牛蒡子味辛苦、性寒, 具有疏散风热、解毒透疹、利咽消肿等功效, 用于治疗外感风热、咽喉肿痛、发热咳嗽等。牛蒡子苷是一种牛蒡子苷元木脂素, 在牛蒡子中含量丰富, 具有抗肿瘤^[18-19], 抗突变活性^[20]和肝保护^[21]作用。牛蒡子和牛蒡子苷用于促进动物生长的相关报道较少。

在以往研究中, 应用 HPLC 法^[6]进行了部分中药

体外筛选试验,发现牛蒡子对小鼠骨骼肌 cAMP PDE 具有明显的抑制作用,且抑制率高达 59.34%^[22]。研究还证明其主要成分牛蒡子苷对小鼠原代培养骨骼肌细胞 PDE 活性具有抑制作用,并促进骨骼肌细胞生长^[23]。茶碱是已知的非选择性 PDE 抑制剂,因此以其为阳性对照研究牛蒡子对活体动物 PDE 活性的作用。鉴于目前没有检索到牛蒡子和茶碱对小鼠的口服给药剂量,本试验中牛蒡子是依据常规中药在动物试验中的给药剂量,牛蒡子苷根据大鼠实验给药剂量^[24],茶碱则是参考了大鼠和豚鼠用于治疗实验的给药剂量并进行了适当的调整。

试验结果显示,牛蒡子煎剂和牛蒡子苷与茶碱作用相似,在给药后 4 h,骨骼肌组织中 cAMP PDE 活性显著或极显著低于对照组,而骨骼肌组织中 cAMP 和血浆 cAMP 含量都显著或极显著高于对照组;小鼠增重和饲料转化率也都显著或极显著高于对照组。骨骼肌 cAMP 含量与骨骼肌 cAMP PDE 活性呈极显著负相关性,进一步说明牛蒡子和牛蒡子苷通过选择性作用于骨骼肌组织细胞的 cAMP PDE,抑制其活性,提高骨骼肌细胞内 cAMP 的水平,激活 cAMP 依赖性蛋白激酶,引起骨骼肌蛋白质合成的增加,抑制蛋白质的分解,最终促进了骨骼肌蛋白质的积累,从而提高小鼠生长性能。本试验中牛蒡子促进小鼠增重的结果与牛蒡子抗疲劳作用研究结果一致,即灌服牛蒡子煎剂能够显著增加训练大鼠的体重^[25]。目前为止,未见牛蒡子苷对于动物增重影响的其它报告。

各剂量的牛蒡子和牛蒡子苷减少了小鼠的采食量,但随给药量降低,影响变小,而茶碱则对采食无显著性影响。影响小鼠食欲的原因可能与牛蒡子苦寒的药性有关,也是牛蒡子影响食欲的主要成分。从整体上看,牛蒡子苷组小鼠增重低于牛蒡子组,牛蒡子组低于茶碱组,这可能是采食量较低造成的。但总体来看,采食量的减少并未最终影响增重,彰显其促进骨骼肌生长的意义。

以往的研究发现^[22],小鼠骨骼肌组织和培养细胞中水解 cAMP 的 PDE 表达程度较高,水解 cGMP 的 PDE 表达程度相对较低,这个结果与 cAMP 主要分布于肌肉组织,而 cGMP 在肌肉组织含量最少的报道相一致^[26]。本试验结果也进一步证实,cAMP PDE 对骨骼肌的生长具有重要的调节作用。

4 结 论

牛蒡子和牛蒡子苷通过抑制骨骼肌 cAMP PDE,

提高内源性 cAMP 水平,降低采食量,提高饲料转化率,促进小鼠生长。以 PDE 为靶点,筛选骨骼肌特异性中药 PDE 抑制剂作为新型动物生长促进剂具有可行性。

References

- [1] Richter W, Dettmer D, Glander H J. Detection of mRNA transcripts of cyclic nucleotide phosphodiesterase subtypes in ejaculated human spermatozoa. *Molecular Human Reproduction*, 1999, 5: 732-736.
- [2] Soderling S H, Beavo J A. Regulation of cAMP and cGMP signaling: new phosphodiesterases and new functions. *Current Opinion in Cell Biology*, 2000, 12: 174-179.
- [3] Giembycz M A. Phosphodiesterase-4: selective and dual-specificity inhibitors for the therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2005, 2: 326-333; 340-341.
- [4] Burnouf C, Pruniaux M P. Recent advances in PDE4 inhibitors as immunoregulators and anti-inflammatory drugs. *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8: 1255-1296.
- [5] Gu J N, Chen W, Yu T Q, Lu P, Mu X, Xu J Q. Detection of cyclic nucleotide phosphodiesterase mRNA in mouse skeletal muscle tissue and primary cultured myocytes. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 2007, 16: 696-705.
- [6] 陈 武,姜代勋,杨 柳,胡 燕,张春霞,于同泉,路 苹.猪嗜中性粒细胞 cAMP 磷酸二酯酶的提取与活性检测.北京农学院学报,2003,18: 241-244.
Chen W, Jiang D X, Yang L, Hu Y, Zhang C X, Yu T Q, Lu P. Extraction and activity detection of cAMP- phosphodiesterase from porcine neutrophils. *Journal of Beijing Agricultural College*, 2003, 18: 241-244. (in Chinese)
- [7] Navegantes L C, Resano N M, Migliorini R H, Kettelhut I C. Role of adrenoceptors and cAMP on the catecholamine- induced inhibition of proteolysis in rat skeletal muscle. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 2001, 280: 663-668.
- [8] 杨在清,宋金亮,鲁安太.外源和内源性 cAMP 对猪肥育期脂质和蛋白质沉积的影响.西北农业学报,1992,1(4): 19-22.
Yang Z Q, Song J L, Lu A T. The effect of exogenous and endogenous cAMP on fat and protein deposition of pigs in finishing stage. *Acta Agriculturae Boreali-occidentalis Sinica*, 1992, 1(4): 19-22. (in Chinese)
- [9] 高士争.环状腺苷酸制剂对幼畜促生长效果的研究.甘肃畜牧兽医,1997,(6): 14-16.
Gao S Z. Effect of cAMP on young stock growth. *Gansu Animal and Veterinary Sciences*, 1997, (6): 14-16. (in Chinese)

- [10] McElligott M A, Barreto A Jr, Chaung L Y. Effect of continuous and intermittent clenbuterol feeding on rat growth rate and muscle. *Comparative Biochemistry and Physiology. C: Comparative Pharmacology*, 1989, 92(1): 135-138.
- [11] McElligott M A, Mulder J E, Chaung L Y, Barreto A Jr. Clenbuterol-induced muscle growth: investigation of possible mediation by insulin. *The American Journal of Physiology*, 1987, 253(4 Pt 1): E370-E375.
- [12] Mersmann H J. Overview of the effects of β -adrenergic receptor agonists on animal growth including mechanisms of action. *Journal of Animal Science*, 1998, 76 (1): 160-172.
- [13] 张先勤, 葛长荣, 田允波, 张静兴, 黄启超. 中草药添加剂对生长育肥猪胴体特性和肉质的影响. 云南农业大学学报, 2002, 17(1): 86-90.
Zhang X Q, Ge C R, Tian Y B, Zhang J X, Huang Q C. Effect of Chinese herb feed additives on the carcass characteristics and meat features in growing and finishing pigs. *Journal of Yunnan Agricultural University*, 2002, 17(1): 86-90. (in Chinese)
- [14] 韩剑众, 葛长荣, 高士争, 田允波. 中草药添加剂对仔猪 cAMP/cGMP 及免疫功能的影响. 云南农业大学学报, 2002, 17(1): 72-74.
Han J Z, Ge C R, Gao S Z, Tian Y B. Effect of chinese herb feed additives on the cAMP/cGMP and immune function of piglet. *Journal of Yunnan Agricultural University*, 2002, 17(1): 72-74. (in Chinese)
- [15] 陈芝喜, 刘小斌, 周名璐, 李志强, 陈津岩, 林沁臻. 健脾补肾药对脾虚大鼠环核苷酸及甲状腺激素水平的影响. 放射免疫学杂志, 2003, 16: 278-280.
Chen Z X, Liu X B, Zhou M L, Li Z Q, Chen J Y, Lin Q Z. Effect of Jianpi Bushen recipe on serum levels of cyclic nucleotide and thyroid hormones in PiXu rat models. *Journal of Radioimmunology*, 2003, 16: 278-280. (in Chinese)
- [16] 李上云, 王 岩. 桂枝汤对变应性鼻炎豚鼠环核苷酸的影响. 中医药学刊, 2002, 20: 366-367.
Li S Y, Wang Y. Effect of Guizhi decoction on nucleotides of guinea pig with allergic rhinitis. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2002, 20: 366-367. (in Chinese)
- [17] 丁 顺, 李 贺, 范新田. 脱氢紫萼碱体外对兔血小板中环核苷酸含量的影响. 中国民康医学, 2007, 19: 165, 180.
Ding S, Li H, Fan X T. Effects of dehydrocorydaline on cyclic nucleotide concentration in rabbit platelets *in vitro*. *Medical Journal of Chinese People Health*, 2007, 19: 165, 180. (in Chinese)
- [18] Hirose M, Yamaguchi T, Lin C, Kimoto N, Futakuchi M, Kono T, Nishibe S, Shirai T. Effects of arctiin on PhIP- induced mammary, colon and pancreatic carcinogenesis in female Sprague-Dawley rats and MeIQx-induced hepatocarcinogenesis in male F344 rats. *Cancer Letters*, 2000, 155(1): 79-88.
- [19] Huang D M, Guh J H, Chueh S C, Teng C M. Modulation of anti-adhesion molecule MUC-1 is associated with arctiin- induced growth inhibition in PC-3 cells. *The Prostate*, 2004, 59: 260-267.
- [20] Takasaki M, Konoshima T, Komatsu K, Tokuda H, Nishino H. Anti-tumor-promoting activity of lignans from the aerial part of *Saussurea medusa*. *Cancer Letters*, 2000, 158(1): 53-59.
- [21] Lin S C, Lin C H, Lin C C, Lin Y H, Chen C F, Chen I C, Wang L Y. Hepatoprotective effects of *Arctium lappa* Linné on liver injuries induced by chronic ethanol consumption and potentiated by carbon tetrachloride. *Journal of Biomedical Science*, 2002, 9: 401-409.
- [22] 谷金妮. 骨骼肌环核苷酸磷酸二酯酶表达与活性及其中药作用研究[D]. 北京: 中国农业大学, 2007.
Gu J N. Expression and activity of cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) in skeletal muscle and regulation by Chinese herbal medicine[D]. Beijing: China Agricultural University, 2007. (in Chinese)
- [23] 谷金妮, 陈 武, 姜代勋, 于同泉, 路 莘, 穆 祥, 张 冰, 刘 婕. 牛蒡子苷对小鼠原代骨骼肌细胞磷酸二酯酶活性及细胞生长的影响. 中国农业科学, 2008, 41: 2209-2214.
Gu J N, Chen W, Jiang D X, Yu T Q, Lu P, Mu X, Zhang B, Liu J. Effects of arctiin on phosphodiesterase activity and cell growth in mouse primary cultured myocytes. *Scientia Agricultura Sinica*, 2008, 41: 2209-2214. (in Chinese)
- [24] 郑一敏, 胥秀英, 蔡绍哲, 付善权. 牛蒡子苷对血瘀大鼠血液流变学的影响. 中国现代应用医药杂志, 2006, 23: 443-446.
Zheng Y M, Xu X Y, Cai S X, Fu S Q. Effect of arctiin on hemorheology of experimental rats with blood stasis syndrome. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2006, 23: 443-446. (in Chinese)
- [25] 白晓旭. 牛蒡子对大鼠力竭运动能力的影响. 体育学刊, 2006, 13(4): 53-56.
Bai X X. The effect of *Arctium lappa* on the exhausting exercising capability of rats. *Journal of Physical Education*, 2006, 13(4): 53-56. (in Chinese)
- [26] 咎林森, 吕金印, 马志科. 内源性 CNT 在动物血液及组织中的变化与分布. 核农学报, 1999, 13: 343-346.
Zan L S, Lü J Y, Ma Z K. Distribution of endogenous CNT in animal. *Journal of Nuclear Agricultural Science*, 1999, 13: 343-346. (in Chinese)

(责任编辑 高 雨, 林鉴非)