

加味黄芪建中汤抗大白鼠实验性胃溃疡作用的研究

金恩波 姜名瑛 王凤仁 王贵文

(北京中医学院药理教研组)

提要 本文对加味黄芪建中汤的抗大白鼠胃溃疡作用及毒性作了初步探讨。建中汤煎剂给大白鼠皮下注射10克/公斤,可防止幽门结扎所致胃溃疡的发生;还能抑制胃液分泌,减少游离酸和总酸度;并使胃液pH值上升。但灌胃给药25克/公斤则不能防止溃疡的发生。建中汤煎剂对鸽胃正常运动及家兔肠运动都有抑制作用,并在一定程度上能对抗乙酰胆碱和毛果云香碱所致的肠痉挛。建中汤煎剂给小白鼠皮下注射的LD₅₀为48±7.2克/公斤。

加味黄芪建中汤(以下简称建中汤),是由黄芪、桂枝、赤芍、甘草、生姜、大枣、饴糖、当归组成的复方。据《金匱要略》记载,该方可治虚劳里急、腹痛。我院内科根据中医辨证论治,对胃及十二指肠溃疡病(以下简称溃疡病)提出以建中汤为基础,根据病情进行加减来治疗。经过临床观察对有些病人效果较好^[1]。

在建中汤中仅甘草有抗溃疡作用的药理报告^[2]。本实验研究了建中汤防止大白鼠实验性溃疡病的作用,以便给临床应用提供一些资料。

药材及制剂的制备

实验用药材是从北京市医药公司购买的。经我院中药鉴定教研组鉴定,黄芪为豆科植物多序岩黄芪(*Hedysarum polybotrys* Hand.-Mazz.)*的干燥根,桂枝为樟科植物桂树(*Cinnamomum cassia* Bl.)的干燥茎枝,赤芍、白芍均为毛茛科植物芍药(*Paeonia lactiflora* Pall.)的干燥根,甘草为豆科植物甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.)的干燥根,当归为繖形科植物当归[*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels.]的干燥根。

(1) 建中汤煎剂:原方是由黄芪4钱,甘草2钱,赤芍、白芍、桂枝、当归各3钱,生姜2片,大枣2个,饴糖一两组成的。煎剂按上述比例制成50—100%的浓度,pH 5.38。静脉注射液是将煎剂经过离心除去渣滓,使呈透明后使用。剂量按生药克数计算。

(2) 缺甘草建中汤:与建中汤煎剂制法相同但减去甘草。最后同样浓缩成100%的浓度使用。

(3) 对照组注射蒸馏水(pH 5.70),容量与给药组相同。

本文于1964年8月10日收到。

* 黄芪的原植物一般为 *Astragalus membranaceus* Bge. 及其变种。我们根据本院用药习惯,采用红芪,其原植物为多序岩黄芪 *Hedysarum polybotrys* Hand.-Mazz.

实验方法及结果

(一) 对大白鼠实验性胃溃疡的影响

取体重 130—220 克的大白鼠, 雌雄兼用, 绝食 48 小时, 但可自由饮水, 在乙醚麻醉下按 Harry Shay^[3] 结扎幽门法进行结扎手术, 然后立即从皮下注射建中汤煎剂 (10 克/公斤)。对照组注射蒸馏水, 容量与给药组同。经 18 小时用乙醚麻醉处死, 摘出全胃, 用肉眼观察溃疡数量及状态, 并测定胃液量、酸碱度、游离酸度和总酸度。测定游离酸度用 Töpfer 指示剂, 总酸度用酚酞指示剂, 用 0.01N 氢氧化钠滴定, 结果如表 1。对照组皮下注射蒸馏水 10 毫升/公斤, 共 19 例, 18 小时发生溃疡的 15 例, 发生率为 78.9% 与 Modden^[4] 报告的最低发生率 80% 基本接近。溃疡状态与 Harry Shay^[3] 报告的相似 (如图 1)。灌胃

表 1 建中汤对大白鼠实验性胃溃疡发生率的影响

组 别	药 物	药 量 克/公斤	给药方法	实验鼠数	溃疡发生 鼠数	溃疡发生率 %	P 值*	
							与对照组 比较	与给药甲 组比较
对 照 组	水		皮 下	19	15	78.9		
给药甲组	建 中 汤	10	皮 下	21	1	0.5	<0.01	
给药乙组	去甘草建中汤	10	皮 下	12	4	33.3	<0.01	<0.05
给药丙组	建 中 汤	25	灌 胃	14	10	71.4		
给药丁组	普鲁苯辛	5 毫克	皮 下	7	1	14.2		

* $P < 0.01$ 非常显著; $P < 0.05$ 显著。

建中汤 25 克/公斤, 共 14 例, 其中 10 例发生溃疡, 发生率 71.4%, 与对照组相比差异不大。但在皮下注射建中汤 10 克/公斤的 21 例中, 只有 1 例发生溃疡, 即发生率为 0.5%, 这说明皮下注射建中汤有防止胃溃疡发生的作用。

另一方面皮下注射减去甘草的建中汤煎剂, 大白鼠的溃疡发生率为 33.3%, 与皮下注射建中汤相比 P 值 < 0.05 , 说明去甘草建中汤也能多少防止溃疡的发生, 也说明建中汤除甘草外尚含有其他抗溃疡成分。

皮下注射建中汤除了对大白鼠结扎幽门所致溃疡有预防作用外, 在胃液量方面也有明显作用。对照组 19 例, 18 小时后平均胃液量为 13.7 毫升。皮下注射建中汤煎剂组 21 例, 18 小时后平均胃液量为 6.6

毫升。说明皮下注射建中汤煎剂可能有抑制胃液分泌的作用, 但对 pH、总酸度、游离酸度

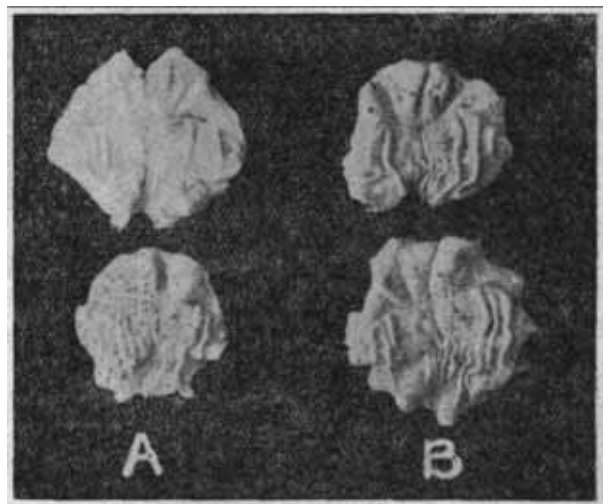


图 1 建中汤对结扎幽门大鼠胃溃疡的影响
A. 皮下注射建中汤 10 克/公斤于 18 小时后的胃变化;
B. 对照组 18 小时后胃的变化。

的影响不显著,所以为进一步精确观察建中汤对胃液分泌的影响,又做了下面的实验。

(二) 对大白鼠胃液分泌的影响

同样结扎大白鼠胃幽门并由皮下注射建中汤煎剂(10克/公斤),4小时后测定胃液量^[5]、酸碱度、游离酸度及总酸度,结果如表2。皮下注射建中汤组10克/公斤与对照组相比,胃液分泌量、酸碱度、游离酸度和总酸度明显降低,说明该方皮下给药具有抗酸作用。

表2 建中汤皮下注射对大白鼠胃液的影响

组 别	实验鼠数	胃 液			
		量,毫升/100克	pH	游离酸 毫克当量/升	总酸 毫克当量/升
对 照 组	10	5.00±0.30	1.40±0.30	43.8±2.90	84.3 ±6.0
建 中 汤 组 (10克/公斤)	10	2.80±0.30 *(P<0.01)	3.50±0.20 *(P<0.01)	15.40±7.4 *(P<0.01)	43.60±9.2 *(P<0.01)

* 与对照组比较。

(三) 整体鸽胃运动实验

取鸽12只,体重220—280克,由鸽的嗉囊切一小口,插入约10毫升容积大的气球于胃中。气球上端连接气鼓,记录胃运动^[6]。从鸽翼静脉注射建中汤煎剂1克/公斤,结果如图2。建中汤的注射对胃运动立即引起较明显的抑制作用,作用持续约60分钟始逐渐消失。12例结果一致。对照组静脉注射蒸馏水1毫升/公斤,对胃运动并未出现显著的抑制。

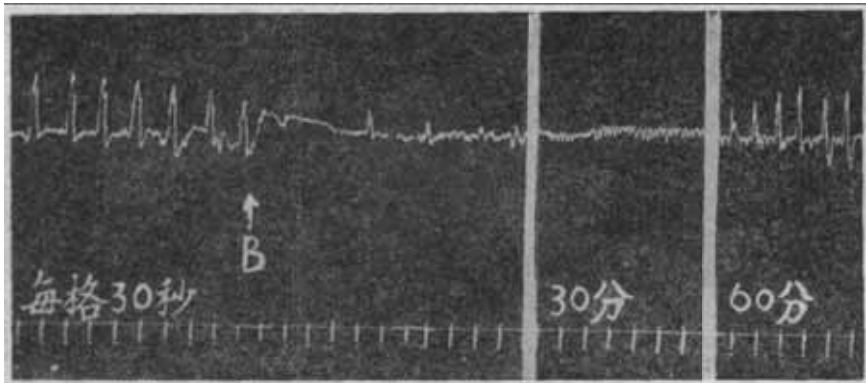


图2 建中汤对鸽胃运动的影响

B. 翼静脉注射1克/公斤建中汤。

(四) 麻醉兔血压、在体肠管实验

家兔8只用乌拉坦麻醉,以水银检压计记录颈动脉血压。用 Trendelenburg 悬吊法记录在体肠管运动。待曲线恒定后,由耳静脉分别注射药物。

结果发现建中汤能使正常血压暂时下降,而对肠管运动影响不大,但对毛果云香碱和新斯的明所引起的肠道强烈收缩则有明显的抑制作用。如图3所示

(五) 离体肠管实验

取家兔小肠、大白鼠迴肠各一段,长约2厘米,以 Locke 液洗去肠内容物,装于

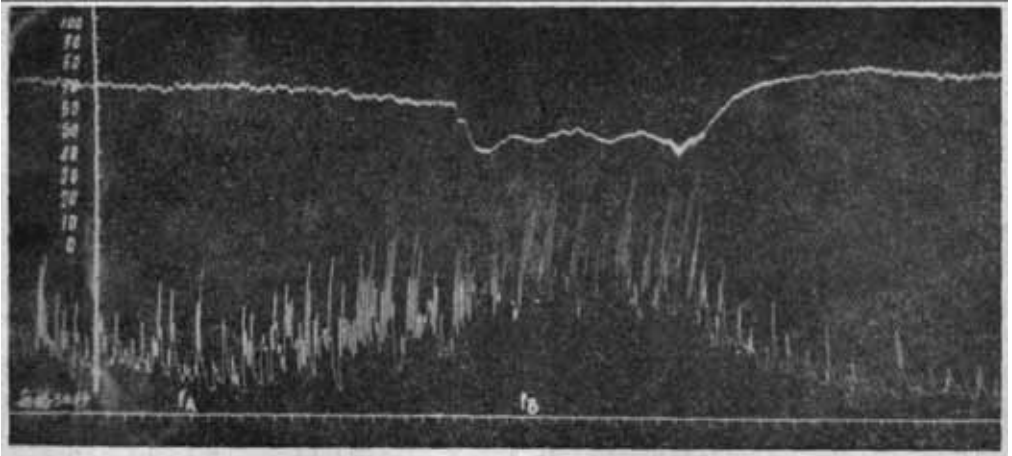


图3 建中汤对麻醉兔血压,肠运动的影响

曲线自上而下: 血压,肠运动,时标: 每格30秒。

血压: 毫米汞柱。

A. 静脉注射新斯的明0.1毫克/公斤; B. 静脉注射建中汤4克/公斤。

Magnus 浴皿中,待肠运动稳定后,加入试验药物。如图4及图5所示,建中汤可使家兔及大白鼠肠管运动减弱,并对乙酰胆碱 10^{-7} 、毛果云香碱 10^{-6} 所引起痉挛性收缩,有明显的对抗作用。但对氯化钡所引起的痉挛并不能完全对抗。家兔共用5只,大白鼠6只,每个药物都进行8—10次实验,结果一致。

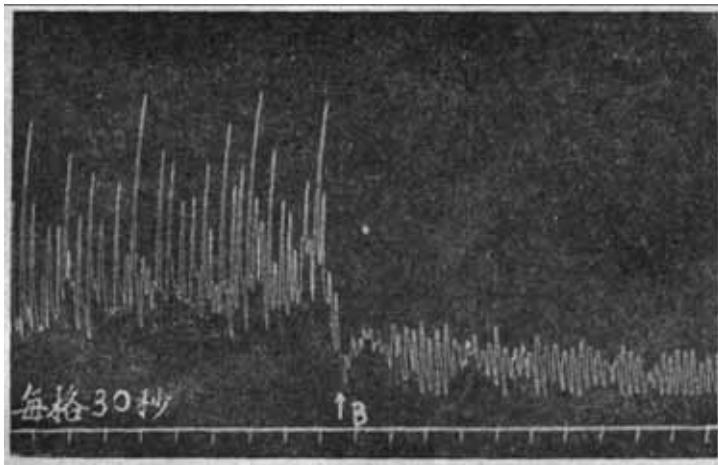


图4 建中汤对离体兔肠的影响

B. 加入建中汤1:100

(六) 急性毒性实验

皮下注射法 取体重为16—19克的小白鼠50只(雌雄兼有),以10只为一组,药液容量为0.5毫升/10克,皮下注射,记录24小时死亡率。用Kacber法计算其半数致死量(LD_{50})为 48.0 ± 7.2 克/公斤(可信限95%)室温26—28℃。小白鼠在死亡前均出现四肢麻痹,活动减少及呼吸困难等现象。

口服法 用16—19克小白鼠20只(雌雄兼有),以200% (每毫升相当原生药2克)建中汤0.5毫升/10克灌胃,经24小时死亡6只,150%建中汤0.5毫升/10克灌胃,24小

时没有死亡。说明毒性较小。由于应用更大浓度灌胃很困难，故未进一步测定口服半数致死量(LD₅₀)。

讨 论

从本文结果来看，建中汤皮下注射能防止结扎幽门所致大白鼠胃溃疡的发生，但灌胃

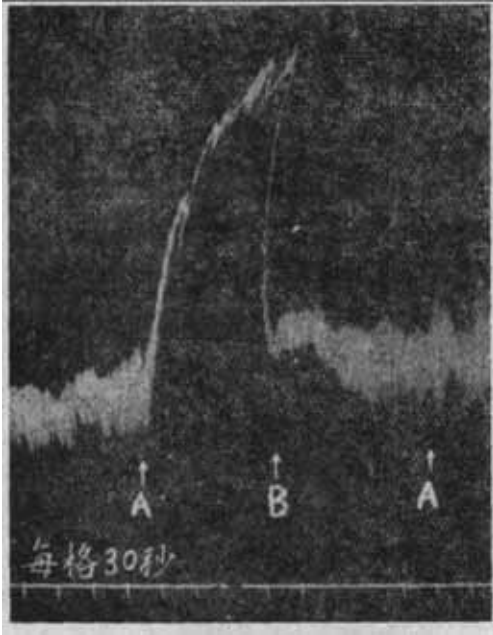


图5 建中汤对离体大白鼠肠的影响

A. 加入毛果云香碱 10^{-6} ; B. 加入建中汤 1:100.

建中汤并不能防止胃溃疡的发生。灌胃建中汤所以没有作用，可能是由于幽门结扎后药物停留在胃内，不能吸收之故。同时灌胃建中汤似乎没有局部的抗酸作用，因为灌胃抗酸药如氢氧化铝也能防止结扎幽门所致胃溃疡的发生^[7]。

建中汤减去甘草同样有抗溃疡作用，只是作用稍弱，这说明建中汤除甘草外尚含有其他抗溃疡作用的成分。

建中汤皮下注射不仅使胃液量显著减少，也使胃的酸碱度，游离酸度和总酸度都显著减低。这说明建中汤不仅可抑制胃液的分泌，同时也可能有抑制酸的分泌作用。

关于结扎大白鼠幽门形成胃溃疡的机制，虽然有些报导，但目前尚未完全清楚^[8]。一般认为结扎幽门可使大量胃液留在胃内，从而过度兴奋迷走神经，以致形成溃疡。切

断迷走神经或注射抗胆碱药物都有防止结扎幽门所致胃溃疡的作用^[9,10]。建中汤所以能防止结扎幽门所致的溃疡，可能与建中汤抑制胃液和胃酸分泌有关。整体鸽胃运动和麻醉家兔在体肠管实验都证明建中汤有抑制胃肠运动作用，同时在离体肠管建中汤不仅能抑制肠运动，并能较明显地抗乙酰胆碱和毛果云香碱的作用。这说明建中汤有类似抗胆碱药的作用。

根据急性毒性试验，建中汤毒性比较低，值得在临床上进一步试用。

结扎幽门所致的胃溃疡与人的胃溃疡相比是不同的。溃疡发生部位靠近贲门(前胃)，溃疡形状是散在点状^[11]，因而这个病理模型仅可供初步筛选药物之用。

参 考 文 献

- [1] 秦伯未：关于溃疡病辨证分型和治法的我见，中医杂志，1961，2，7。
- [2] 平田幸正：甘草に関する研究，日本内科学会杂志，1956，45(5)，476。
- [3] Shay, H., Kamarov, S. A., Fels, S. S., Meranze, D., Gruenstein, M. and Sipler, H.: A Simple Method for the Uniform Production of Gastric Ulceration in the Rat, *Gastroenterology*, 1945, 5, 43.
- [4] Modden, R. J. and Ramsburg, H. H., et al.: A Critical Study of Shay rat, *Gastroenterology*, 1951, 18(1), 119.
- [5] Manrique, R. J., Paredes, R., Arabehty, J. and Gray, A. T.: Effect of Amphenone on Gastric Secretory Activity, *Am. J. Physiol.*, 1958, 195(1), 221.

- [6] 戸木田他：鳩胃运动描划法を用いて各種胃运动抑制剤効力検討，日本薬理学雑誌，1957，**53**(6)，1119.
- [7] 荒柄弘：幽門結扎ラツテに于ける实验的消化性潰瘍に関する研究，日本消化機病雑誌，1957，**54**(60)，731.
- [8] 鸟海达弥等：Shay 潰瘍の研究，日新医学，1957，**44**(5)，275.
- [9] Harry Shay, Kamarov, S. A. and Gruenstin, M.: Effect of Vagotomy in the Rat, *Arch. Surg.*, 1949, **59**, 210.
- [10] 汪莖仁、张启元：切断迷走神经和注射普鲁苯辛对于结扎幽門大白鼠胃溃疡形成的影响，1961年北京市生理科学论文集，1961.
- [11] 佐藤増夫：实验胃溃疡と人胃溃疡との差异，最新医学，1959，143.

THE EFFECT OF CHIAN-CHUNG-TANG, A CHINESE HERB RECIPE, UPON SHAY RAT ULCERATION

CHIN EN-PO, CHIANG MIN-YING, WANG FENG-YUEN
AND WANG KUA-WEN

(Department of Pharmacology, Peking College of Chinese Medicine, Peking)

ABSTRACT

The Chian-Chung-Tang has been used clinically for treatment of gastric ulceration. It is composed of *Hedysarum polybotrys*, *Cinnamomum cassia*, *Paeonia lactiflora*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Angelica sinensis*, *Rhizoma Zingiberis*, *Fructus Zizyphi jujubae*, and *Saccharum Grannorum*.

1. The induction rate of Shay rat ulceration together with the quantity of gastric secretion, free acidity, and total acidity was markedly decreased by Chian-Chung-Tang given subcutaneously, but the same effect was not found, when the drug was given orally.

2. The movement of the stomach of the pigeon as well as the movement of the intestine of the rabbit *in situ* and that of rabbit and rat *in vitro* was depressed by the drug.

3. The drug was also found to antagonize the effect of pilocarpine and prostigmine upon the movement of intestine of rabbit *in situ*, and that by acetylcholine and pilocarpine upon the movement of intestine of rabbit and rat *in vitro*.

4. The LD₅₀ of Chian-Chung-Tang in mice was found to be 48 g/kg given subcutaneously.

三七水煎剂对实验性“关节炎”的影响

王本祥 張樹臣 曲淑岩

(吉林省中医中药研究所, 长春)

提要 本文报告竹节参(罗汉三七)及大叶三七对大鼠实验性“关节炎”的治疗或抑制作用。口服三七水煎剂10克/公斤对注射鸡蛋白、甲醛、右旋糖酐所引起的大鼠实验性“关节炎”及棉球肉芽肿均有明显的抑制作用,对去肾上腺动物的甲醛性关节炎三七水煎剂仍有治疗作用。无论一次或多次口服三七水煎剂均不能使大鼠肾上腺内维生素C含量降低,也不增加肾上腺重量,表明三七水煎剂不能兴奋垂体——肾上腺系统。三七能增加正常饥饿小鼠和去肾上腺饥饿小鼠的肝糖原含量;大鼠连续服用三七后,对非特异性刺激有抑制作用;亦能延长去肾上腺未成年大鼠的生存时间。实验结果表明,三七水煎剂似具有糖皮质激素样作用,其抗炎作用可能与此有关。

三七为珍贵药材,其止血化瘀、消肿止痛的功效,久负盛誉。用以治疗风湿诸症,可获捷效^[1]。其同科植物竹节参与大叶三七亦为民间应用,功效与三七类似。基于此,我们研究了竹节参与大叶三七对诸种实验性“关节炎”的影响。今将研究结果报告如下。

材 料 和 方 法

实验所用样品系吉林省左家特产研究所采自西藏林芝地区,经该所综合研究室鉴定为两种三七。即大叶三七 *Panax major* (Bukill) Ting; 竹节参(罗汉三七) *Panax japonicum* C. A. Meyer. 实验所用样品为两种药物的混合物,其中大叶三七约占70%。

三七水煎剂制备:将上述生药捣碎,加水以浸没药物为限。加热至沸后半小时,取其滤液,滤渣再煮沸一次。合并两次滤液,离心除去残渣后,以小火浓缩成100%的水煎剂(按生药计算)。此煎剂下称三七。

醋酸皮质酮(25毫克/毫升)系上海通用药厂出品。水杨酸钠注射液于实验时现用蒸馏水配成5%水溶液。

实验所用动物为体重18—23克的小白鼠;40—70克及140—200克的大白鼠,雌雄均用。雌性豚鼠体重为400—500克。

甲醛性“关节炎”的产生系按 Bacchus^[2]方法,从大鼠右后足掌腱膜下向踝关节周围注入2.5%甲醛液0.1毫升,以窄带尺量踝关节及后掌的圆周,用左后足做对照,以左右两关节及后掌圆周和之差做为“关节炎”肿胀程度。蛋白性及右旋糖酐性“关节炎”的产生分别参照 Winder^[3] 和 Seda 等^[4]的方法,从大鼠右后足掌下向踝关节掌腱膜下注射新鲜鸡蛋