

白术和4种不同来源的苍术对脾气虚大鼠的药效学比较

徐小颖, 张北雪, 逢健, 马善鹏, 姜宇珺, 才谦*

(辽宁中医药大学药学院, 大连 116600)

[摘要] 目的:探讨茅苍术、朝鲜苍术、关苍术、北苍术和白术对采用饮食不节加力竭游泳诱导的脾气虚证大鼠模型健脾益气作用的疗效异同。方法:将80只雄性SD大鼠随机分为8组,分别为空白组、模型组、参苓白术散组、关苍术组、朝鲜苍术组、茅苍术组、北苍术组和白术组,除空白组外,其余组大鼠均采用饮食不节加力竭游泳的方法造成大鼠脾气虚模型,观察大鼠体质量增减变化、肛温变化、外观皮毛光泽度、精神活动度以及大小便的性状等变化。造模成功后,各组大鼠连续给药7 d, 1次/d;阳性药参苓白术散组灌胃给药剂量为 $6.7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,其余给药组灌胃剂量为 $3.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,正常组与模型组给予等量生理盐水。灌胃结束后称取大鼠重量,给予10%水合氯醛($4\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)进行麻醉后,大鼠腹主动脉取血后迅速取出脾脏和胸腺进行称重。大鼠腹主动脉取血,分离取上清液,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清中白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),干扰素- γ (IFN- γ),免疫球蛋白G(IgG),胃动素(MTL),胃泌素(GAS),血清淀粉酶(AMS),琥珀酸脱氢酶(SDH),超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),过氧化氢酶(CAT),丙二醛(MDA)的含量。结果:与空白组比较,模型组IgG, IL-6, TNF- α , MDA的含量明显上升($P<0.05$), IFN- γ , MTL, GAS, AMS, SDH, GSH-Px, CAT, SOD的含量明显下降($P<0.05$);与模型组比较,参苓白术散组、关苍术组、朝鲜苍术组、茅苍术组、北苍术组和白术组均能升高脾虚偏实虚证大鼠体内IFN- γ , GAS, AMS和CAT的含量,其中朝鲜苍术组、关苍术组和茅苍术组大鼠除CAT指标外,其余指标明显上升($P<0.05$);北苍术组、茅苍术组、朝鲜苍术组和关苍术组MTL含量明显上升($P<0.05$);关苍术组和北苍术组SDH含量上升,差异不具有统计学意义。北苍术组GSH-Px含量明显上升($P<0.05$);各给药组均能降低脾虚偏实虚证大鼠体内IgG, TNF- α 和MDA的含量,其中北苍术组和茅苍术组IgG含量明显下降($P<0.05$);关苍术组TNF- α 含量明显下降($P<0.05$);北苍术组、茅苍术组、朝鲜苍术组、关苍术组和白术组的MDA含量明显下降($P<0.05$);茅苍术组IL-6含量明显下降($P<0.05$)。结论:4种不同来源的苍术和白术对偏于虚证的脾虚大鼠均有一定的治疗作用,其中茅苍术和关苍术的治疗效果基本一致,调节偏于虚证脾虚大鼠消化系统吸收、分泌和消除炎症方面。朝鲜苍术、北苍术和白术则分别在消化系统、消化道炎症和抗氧化酶促系统方面具有一定的调节作用。此外从关苍术和白术药效学结果比较来看,与先前人们普遍认为的关苍术的功效更类似白术不完全一致,需要进行进一步研究。

[关键词] 关苍术; 朝鲜苍术; 北苍术; 茅苍术; 白术; 脾气虚证

[中图分类号] R2-0; R285.5; R289; R256.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)15-0039-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201541

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200527.1135.004.html>

[网络出版日期] 2020-5-27 15:50

Comparison on Pharmacodynamics of *Atractylodis Macrocephalae* Rhizoma and *Atractylodis* Rhizoma from Four Different Sources on Rats with Qi Deficiency

XU Xiao-ying, ZHANG Bei-xue, PANG Jian, MA Shan-peng, JIANG Yu-jun, CAI Qian*

(School of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, China)

[Abstract] **Objective:** The effects of *Atractylodes lancea*, *A. coreana*, *A. japonica*, *A. chinensis* and *Atractylodis Macrocephalae* Rhizoma on spleen-Qi deficiency rats were compared. **Method:** A model of spleen-Qi deficiency was induced in rats by diet and overwork. The rats are given different suspensions of *A. japonica*,

[收稿日期] 20200501(003)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81573601)

[第一作者] 徐小颖,在读硕士,从事中药化学相关研究, E-mail: 18340853163@163.com

[通信作者] *才谦,博士,教授,从事中药化学相关研究, E-mail: caiqianmail@sina.com

A. chinesis, *A. coreana*, *A. lancea* and *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* To test the indicators of the digestive system, immune system and antioxidant enzyme system related to spleen deficiency. Compare the similarities and differences between *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* and *Atractylodis Rhizoma* from four different sources. **Result:** All the drug-administered groups can increase the levels of γ interferon (IFN- γ), gastric secrete element (GAS), serum amylase (AMS) and catalase (CAT) in rats with spleen-deficiency syndrome, in addition to the CAT index, the other indicators of the *A. coreana*, *A. japonica*, and *A. lancea* were significantly increased ($P < 0.05$). The MTL content of the *A. chinesis*, *A. lancea*, *A. coreana* and *A. japonica* increased and was significant ($P < 0.05$). The SDH content of *A. japonica* and *A. chinesis* increased, and the difference was not significant. The increase of GSH-Px in the *A. chinesis* is significant ($P < 0.05$). All the drug-administered groups can reduce the content of IgG, TNF- α and MDA in rats with spleen deficiency and deficiency syndrome. Among them, the IgG content of the *A. chinesis* and the *A. lancea* was significantly decreased ($P < 0.05$). The content of TNF- α in *A. japonica* group was significantly decreased ($P < 0.05$). The content of MDA in the *A. chinesis*, the *A. lancea*, the *A. coreana*, the *A. japonica* and the *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* were significantly decreased ($P < 0.05$). The decrease of IL-6 in the *A. lancea* was significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Four different sources of *Atractylodes Rhizome* and *A. macrocephala* have certain therapeutic effects on spleen-deficiency rats with deficiency syndrome. The therapeutic effect of *A. lancea* and *A. japonica* is basically the same, regulating the absorption, secretion and elimination of inflammation in the digestive system of rats with spleen deficiency. *A. coreana*, *A. chinesis*, and *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* have certain regulatory effects in the digestive system, digestive tract inflammation, and antioxidant enzymes.

[Key words] *Atractylodes japonica*; *Atractylodes coreana*; *Atractylodes chinensis*; *Atractylodes lancea*; *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*; spleen-Qi deficiency

苍术、白术均来源于菊科苍术属植物,始载于《神农本草经》。在论述其功用时,只言术,无苍、白之分。陶弘景最早指出术有白术、赤术两种。白术为菊科多年生草本植物白术 *Atractylodes macrocephala* 的根茎。味甘、苦,性温。归脾、胃经^[1]。苍术为菊科植物茅苍术 *A. ancea* 或北苍术 *A. chinensis* 的干燥根茎。味辛、苦、性温。归脾、胃、肝经^[2]。二药皆有健脾、燥湿功能,均可用治湿阻中焦,脾失健运之证。然白术以健脾益气为主,为补脾要药,适用于脾虚湿困而偏于虚证者;苍术以苦温燥湿为主,为运脾要药,适用于湿浊内阻而偏于实证者。主产于东北三省的关苍术 *A. japonica* 和朝鲜苍术 *A. coreana* 并未被2015版《中国药典》收录,但在辽宁境内有较多野生和栽培的关苍术和朝鲜苍术资源,并被作为苍术使用。但现有研究表明,关苍术所含的化学成分与茅苍术和北苍术有较大的差别,与白术较相似。白术在中国、日本和韩国等药典收录中来源不同,但是市场调查表明其在一些产区作苍术流通。事实上,关苍术在日本的历史上很长时期也是既作苍术,又作白术^[3]。1998年以来,部分学者也对苍术属植物进行了分子系统学的

相关研究。在分子水平上,葛燕芬等^[4]的 trnL-F 序列的测序结果与 MIZUKAMI 等^[5]的 trn-K 测序结果,以及郭兰萍等^[6]的 RAPD 分析结果均表明,关苍术和茅苍术之间有较近的亲缘关系;但葛燕芬等^[4]基于 trnL-F 序列得到的 NJ 系统树表明,茅苍术与北苍术的遗传关系较近,关苍术与白术的遗传关系较近。从化学成分上看,关苍术主要含有苍术酮,茅苍术主要含有苍术素,化学成分及模糊聚类分析的结果均表明关苍术与白术的亲缘关系比较近,而与茅苍术的亲缘关系却比较远^[7-8]。李纯璞等^[9]关于关苍术血中移行成分的研究也支持了此观点。但 KIM 等^[10]ITS 序列分析和高效液相色谱结合化学计量学分析认为,关苍术与白术存在较大的差异却与北苍术较为相似。此外根据本实验室其他人对东北栽培苍术及其近缘种进行 DNA 条形码的鉴定研究,通过建立的 NJ 树图可以得看出,苍术的 4 个近缘物种,分别为北苍术、茅苍术、朝鲜苍术、关苍术,可以和白术明显分开,但无法区分北苍术和朝鲜苍术,在二级结构图中看出,朝鲜苍术和北苍术几乎没有差别,这与 SHIBA 等^[11]和 PENG 等^[12]的研究结果一致。根据 NJ 树图和二级结构图来看,关苍术与

茅苍术亲缘关系较近^[13]。那么关苍术和朝鲜苍术到底是该作为苍术使用还是作为白术使用呢?毕竟二者功效侧重不同,如果使用不当会影响疗效。因此有必要对关苍术和朝鲜苍术的合理应用进行系统研究。为此,本实验采用饮食不节与劳累过度相结合的方法诱导大鼠造成偏于虚证的脾虚模型,比较关苍术、朝鲜苍术、茅苍术、北苍术和白术药效的异同,为关苍术和朝鲜苍术的合理应用提供参考。

1 材料

1.1 动物 健康雄性SD大鼠80只,体质量180~220 g,由本溪长生生物技术有限公司提供,实验合格证号SCXK(辽)2015-0001。在22~23℃,40%~70%湿度的条件下适应性饲养7 d,自由饮水饮食。实验通过辽宁中医药大学实验动物伦理委员会审查合格,编号为20160704。

1.2 药材 关苍术 *A. japonica* 和北苍术 *A. chinensis* 采自辽宁宽甸,朝鲜苍术 *A. coreana* 采自辽宁清原,茅苍术 *A. lancea* 采自湖北英山,白术 *A. macrocephala* 采自浙江新昌,以上植物均为当地农户栽培。所有样本均经过辽宁中医药大学药用植物教研室许亮教授鉴定,且实验中药材均为植物的干燥根茎。参苓白术散购于沈阳红药集团(批号Z21020534)。

1.3 试剂 白细胞介素-6(IL-6),干扰素- γ (IFN- γ),肿瘤坏死因子(TNF)- α ,免疫球蛋白G(IgG),胃动素(MTL),胃泌素(GAS),血清淀粉酶(AMS),琥珀酸脱氢酶(SDH),超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),过氧化氢酶(CAT),丙二醛(MDA)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(上海科兴生物科技有限公司,批号均为201810);0.9%氯化钠注射液(山东齐都药业有限公司,批号H37020764);HBS-1096A型酶标分析仪(南京德铁实验设备有限公司)。

1.4 仪器 Fresco型台式冷冻离心机(德国Heraeus公司);CP225D型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);KH-300B型超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司);FA1004型1/10万电子天平(德国Sartorius公司)。

2 方法

2.1 给药剂量及药物配置 根据动物与人之间的药物剂量换算关系计算给药剂量^[14],大鼠与人每1 kg体质量剂量的折算系数为6.25(成人体质量按60 kg计算)。2015年版《中国药典》记载临床上苍术处方剂量为9 g,根据本实验室之前的苍术研究,

本实验采用中剂量折算大鼠给药剂量为 $3.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,称取关苍术、朝鲜苍术、茅苍术、北苍术、白术粉末(过170目筛)各9 g,加蒸馏水24 mL,配制成 $0.375\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混悬溶液,现用现配。参苓白术散用药剂量仍按上述方法计算为 $6.7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,称取参苓白术散粉末(过170目筛),制成药液质量浓度为 $0.67\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混悬溶液,现用现配。

2.2 造模、分组及给药 将SD大鼠随机分成8组,每组各10只。脾气虚证模型的建立方法为采用饮食不节加力竭游泳,即先饱食(不限量给予饲料)1 d,再禁食2 d,3 d为1个循环,期间自由饮水,并每日游泳至力竭,水温35~37℃,连续15 d^[15]。观察大鼠体质量增减变化、肛温变化、外观皮毛光泽度、精神活动度以及大小便的性状等变化。

造模成功后,除空白组和模型组外,给予关苍术组、朝鲜苍术组、茅苍术组、白术组中剂量混悬液 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,空白组、模型组以等量生理盐水灌胃,给予阳性药参苓白术散混悬液 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,连续给药1周。模型宏观证候评定标准参考《中医临床诊疗术语》^[16]及《中药治疗脾虚证的临床研究指导原则》^[17]中脾气虚模型宏观证候评定标准,并结合大鼠的生物学特征拟定评分标准,倦缩扎堆1分;弓背,背毛无光泽1分;食量减少1分;体质量减轻1分;便形质软1分;便形溏稀2分;肛温下降2分;游泳耐力下降1分;游泳耐力明显下降2分;久泄不止、脱肛2分。评分总和增加,提示症状加重。

2.3 ELISA检测各指标含量 连续给药7 d后称取大鼠重量,给予10%水合氯醛($4\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)进行麻醉后,腹主动脉取血后迅速取出脾脏和胸腺,用生理盐水洗净脏器表面血污及结缔组织,用吸水纸吸干水分并称重。免疫器官指数=免疫器官质量(mg)/大鼠体质量(g)。大鼠禁食不禁水24 h后准备取材。各组大鼠腹腔注射10%水合氯醛($4\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)进行麻醉,腹主动脉取血,以4℃,4 000 r·min⁻¹,离心半径7.5 cm离心10 min,分离上清液,-20℃保存待测。将冷冻保存的血浆样品取出,放至室温,按试剂盒说明书操作,测定并计算大鼠血浆中将冷冻保存的血浆样品取出,放至室温,按试剂盒说明书操作,测定并计算大鼠血浆中IL-6, TNF- α , IFN- γ , IgG, MTL, GAS, AMS, SDH, SOD, GSH-Px, CAT, MDA等指标的含量。

2.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计学软件对实验所得数据进行分析,实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异具有统

计学意义。

3 结果

3.1 行为状态观察 正常组大鼠在实验过程中行为状态正常、毛发光泽、行动快捷、体质量、饮食大便均正常,与正常组比较,模型组大鼠出现自主活动减少,体质量明显下降、毛色干枯、倦怠懒动、弓背等现象。与正常组比较,模型组大鼠的体质量和肛温均降低且体质量明显降低($P<0.05$);大便含水量明显升高($P<0.05$),表明脾气虚大鼠出现轻微便溏;脾气虚组的大鼠宏观证候计分增加,表明症状加重($P<0.05$)。见表1。

3.2 观察指标

3.2.1 对大鼠脾脏指数和胸腺指数的影响

表2 4种不同来源的苍术和白术对大鼠脾脏指数和胸腺指数的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 2 Effect of Atractylodis Macrocephalae Rhizoma and Atractylodis Rhizoma from four different sources on spleen index and thymus index in rats($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	脾重/mg	脾脏指数	胸腺重/mg	胸腺指数
空白	—	572.39±74.28	21.90±2.73	400.17±61.06	15.27±2.07
模型	—	230.25±33.10 ¹⁾	13.20±1.43 ¹⁾	45.83±14.07 ¹⁾	2.62±0.74 ¹⁾
参苓白术散	6.70	516.12±75.72 ²⁾	21.21±3.81 ²⁾	289.77±81.11 ²⁾	11.82±2.96 ²⁾
北苍术	3.75	409.23±88.95 ²⁾	20.18±3.29 ²⁾	201.11±75.26 ²⁾	9.82±3.04 ²⁾
茅苍术	3.75	377.68±27.12 ²⁾	18.62±1.69	199.60±47.69 ²⁾	9.76±1.88 ²⁾
朝鲜苍术	3.75	411.14±90.85 ²⁾	20.17±3.51 ²⁾	205.44±74.55 ²⁾	9.93±3.00 ²⁾
关苍术	3.75	432.89±112.88 ²⁾	21.66±6.70 ²⁾	200.84±56.12 ²⁾	9.87±2.02 ²⁾
白术	3.75	416.20±64.16 ²⁾	20.14±1.99 ²⁾	260.09±65.55 ²⁾	12.56±2.86 ²⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.05$;与模型组比较²⁾ $P<0.05$ (表3~5同)。

3.2.2 对大鼠消化道炎症的影响 与空白组比较,模型组 IgG, IL-6 和 TNF- α 含量明显升高($P<0.05$), IFN- γ 含量明显降低($P<0.05$);与模型组比较,各给药组均可使 IgG 和 TNF- α 含量降低,其中北苍术组和茅苍术组 IgG 含量明显降低($P<0.05$),朝鲜苍术组、关苍术组、白术组 IgG 含量降低不明显;关苍术组 TNF- α 含量明显降低($P<0.05$),北苍术组、茅苍术组、朝鲜苍术组、白术组 TNF- α 含量降低不明显;北苍术组、茅苍术组和白术组使 IL-6 含量降低,其中茅苍术组 IL-6 含量明显降低($P<0.05$),朝鲜苍术组和关苍术组 IL-6 含量升高;各给药组 IFN- γ 含量均明显升高($P<0.05$)。见表3。

3.2.3 对大鼠消化系统的影响 与空白组比较,模型组大鼠血浆中 AMS, SDH, MTL 和 GAS 含量明显降低($P<0.05$);与模型组比较,各给药组均可使大鼠血浆中 GAS 和 AMS 含量明显升高($P<0.05$);茅

表1 脾气虚证对大鼠代谢水平的影响($n=10$)

Table 1 Effect of spleen-Qi deficiency syndrome on metabolism level in rats($n=10$)

组别	体质量 ($\bar{x}\pm s$)/g	肛温($\bar{x}\pm s$)/°C	粪便含 水量/%	宏观证候 计分($\bar{x}\pm s$)/分
正常	225.67±18.18	36.37±0.32	16.28	0
模型	168.38±7.63 ¹⁾	35.12±0.22	42.36 ¹⁾	8.00±0.76 ¹⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

白组比较,模型组大鼠脾重、脾脏指数、胸腺重和胸腺指数明显下降($P<0.05$),说明造模成功。与模型组比较,各给药组均可使脾重、脾脏指数、胸腺重和胸腺指数明显升高($P<0.05$),其中关苍术组恢复脾重和脾脏指数效果最好,白术组恢复胸腺重和胸腺指数效果最好。见表2。

苍术组、朝鲜苍术组和关苍术组大鼠血浆中 MTL 含量明显升高($P<0.05$),北苍术组大鼠血浆中 MTL 含量升高不明显,白术组 MTL 含量降低;北苍术组、关苍术组和白术组的 SDH 含量升高,但差异无统计学意义,茅苍术组和朝鲜苍术组 SDH 含量降低。见表4。

3.2.4 对大鼠抗氧化酶促系统的影响 与空白组比较,模型组大鼠血浆中 CAT, SOD 和 GSH-Px 含量明显降低($P<0.05$),MDA 的含量明显升高($P<0.05$),说明造模成功;与模型组比较,各给药组均可使 MDA 含量明显降低($P<0.05$);北苍术组大鼠血浆中 GSH-Px 含量明显升高($P<0.05$),朝鲜苍术组大鼠血浆中 GSH-Px 含量升高,差异无统计学意义,其余给药组大鼠血浆中 GSH-Px 含量降低;北苍术组和茅苍术组大鼠血浆中 CAT 含量明显升高($P<0.05$),朝鲜苍术组、关苍术组和白术组 CAT 含量升

表 3 4 种不同来源的苍术和白术对大鼠消化道炎症的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 3 Effect of Atractylodis Macrocephalae Rhizoma and Atractylodis Rhizoma from four different sources on digestive tract inflammation in rats($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	IgG/mg·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹	IFN- γ /ng·L ⁻¹
空白	—	321.46±22.81	117.95±9.15	339.30±28.87	2 077.86±180.04
模型	—	407.41±26.74 ¹⁾	139.42±9.66 ¹⁾	373.41±17.39 ¹⁾	1 772.30±127.16 ¹⁾
参苓白术散	6.70	406.13±32.11	157.43±7.47	370.75±27.42	2 889.43±129.97 ²⁾
北苍术	3.75	296.37±32.05 ²⁾	136.12±12.06	372.80±25.93	2 318.00±188.62 ²⁾
茅苍术	3.75	345.81±25.99 ²⁾	114.62±11.10 ²⁾	370.60±22.01	2 366.58±144.30 ²⁾
朝鲜苍术	3.75	392.21±27.37	144.44±10.35	360.59±24.10	2 510.60±170.60 ²⁾
关苍术	3.75	383.39±22.68	148.84±7.93	303.06±24.67 ²⁾	2 589.45±194.22 ²⁾
白术	3.75	397.49±24.52	129.90±9.11	369.46±28.22	2 693.56±148.92 ²⁾

表 4 4 种不同来源的苍术和白术对大鼠消化系统的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 4 Effect of Atractylodis Macrocephalae Rhizoma and Atractylodis Rhizoma from four different sources on digestive system in rats($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	MTL/ng·L ⁻¹	GAS/ng·L ⁻¹	AMS/U·L ⁻¹	SDH/U·mg ⁻¹
空白	—	446.65±30.87	96.64±5.46	267.52±18.51	331.41±14.58
模型	—	391.87±23.97 ¹⁾	37.36±7.63 ¹⁾	231.61±15.93 ¹⁾	293.79±11.4 ¹⁾
参苓白术散	6.70	545.44±34.40 ²⁾	92.37±4.36 ²⁾	285.37±23.38 ²⁾	267.57±12.12
北苍术	3.75	426.13±30.25	76.30±3.74 ²⁾	263.28±13.59 ²⁾	308.25±21.45
茅苍术	3.75	483.17±34.26 ²⁾	90.41±7.46 ²⁾	269.55±13.40 ²⁾	279.68±16.91
朝鲜苍术	3.75	496.39±31.69 ²⁾	70.83±5.96 ²⁾	293.72±18.29 ²⁾	276.33±23.45
关苍术	3.75	501.92±39.39 ²⁾	86.87±5.36 ²⁾	295.68±17.60 ²⁾	318.09±13.59
白术	3.75	379.48±32.13	79.36±6.29 ²⁾	262.47±17.71 ²⁾	296.73±25.49

高不明显;各给药组对 SOD 含量变化几乎无调节作用。见表 5。

表 5 4 种不同来源的苍术和白术对大鼠抗氧化酶促系统的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 5 Effect of Atractylodis Macrocephalae Rhizoma and Atractylodis Rhizoma from four different sources on antioxidant enzyme system in rats($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	MDA/ μ mol·L ⁻¹	GSH-Px/U·L ⁻¹	CAT/U·mL ⁻¹	SOD/ μ mol·L ⁻¹
空白	—	8.38±0.51	53.76±3.39	33.41±2.42	47.18±2.57
模型	—	9.18±0.33 ¹⁾	46.59±2.73 ¹⁾	26.56±2.34 ¹⁾	38.59±3.39 ¹⁾
参苓白术散	6.70	7.48±0.69	47.98±3.92	33.80±2.14 ²⁾	40.90±2.29
北苍术	3.75	8.64±0.53 ²⁾	52.33±3.33 ²⁾	30.71±2.32 ²⁾	37.71±3.70
茅苍术	3.75	8.95±0.46 ²⁾	43.09±1.91	35.13±2.60 ²⁾	35.46±3.39
朝鲜苍术	3.75	8.45±0.56 ²⁾	46.97±2.75	28.61±1.55	36.58±2.77
关苍术	3.75	8.98±0.62 ²⁾	42.27±3.97	26.87±2.65	34.97±3.05
白术	3.75	8.84±0.47 ²⁾	41.97±3.50	26.70±2.88	38.81±2.95

4 讨论

中医传统理论认为“脾为后天之本”,脾气虚证中医临床的诊断标准为脾虚致食欲减少,大便异常,食后腹胀;气虚致舌淡苔薄白,脉细弱,体倦乏力,神疲懒言^[18-19]。劳倦伤脾法《景岳全书》曰:“脾胃之伤于外者,惟劳倦最能伤脾”,据此用劳倦过度

结合饮食失节法造脾气虚证模型。脾气虚证是由于脾的运化统血功能失常,导致脾不能正常地将水谷转化为精微物质,并输运到各个组织,最后引起消化、免疫等多系统和器官的紊乱,导致一系列的症候^[20]。参苓白术散首载于《太平惠民和剂局方》,由人参片、茯苓、白术、白扁豆、山药、甘草片、莲子、

砂仁、薏苡仁、桔梗10味中药组成,共奏健脾益气、渗湿止泻之效,用于脾虚湿盛证,多见于脾胃虚弱、食少便溏、四肢乏力、胸脘痞闷、面色萎黄、舌淡、苔白腻等。基于参苓白术散的配伍及药效,实验中选择此药作为阳性药治疗大鼠的脾气虚证,通过与参苓白术散对大鼠脾气虚证的治疗效果比较来观察茅苍术、朝鲜苍术、关苍术、北苍术和白术对脾气虚大鼠是否有健脾益气作用及作用的疗效异同。

免疫球蛋白G(IgG)是血清中免疫球蛋白的主要成分,具有抗病毒、中和病毒、抗菌及免疫调节的功能。IFN- γ 具有抗肿瘤和免疫调节作用。TNF- α 是一种主要由活化的单核巨噬细胞产生的炎症介质和免疫调节因子。张伟等^[21-22]研究证实,胃黏膜受到药物损伤时TNF- α 呈高度表达,说明TNF- α 的表达在胃黏膜损伤的发病机制中有重要意义。检测上述细胞因子的活性水平,可以客观反映五种“术”类药材对模型大鼠消化道炎症的作用。SDH是参与细胞氧化的关键酶。GAS和MTL是两种重要的胃肠激素,以上激素水平的下降可导致脾胃运化、腐熟、受纳障碍,气血生化乏源,出现纳呆消瘦、倦怠神萎等脾虚征象,是脾虚证发生的重要因素^[23]。AMS是机体质量要的消化酶。已有研究报道,脾胃气虚患者或脾虚模型动物血清中GAS^[24],血浆中的MTL含量降低^[25],由此可见,脾虚时存在着胃肠激素水平的紊乱,因此脾虚时,以上指标均可作为脾虚证临床诊断的重要依据。SOD是酶促防御系的一种重要的氧自由基清除剂,CAT是催化过氧化氢分解成氧和水的酶,其能够对机体造成损害。GSH-Px是机体内广泛存在的一种重要抗氧化酶。脂质过氧化产物MDA的含量能反映机体内脂质过氧化的程度。脾气虚时,脂质过氧化损伤和抗氧化酶活性降低是脾气虚的病理基础之一。

基于上述指标的作用,本文从消化系统、免疫系统以及抗氧化酶促系统3个方面选择IgG, TNF- α , IL-6, IFN- γ , SDH, GAS, MTL, AMS, MDA, SOD, CAT和GSH-Px共12项指标作为检测指标,用来评价4种苍术和白术对偏于虚症脾虚大鼠的疗效。在调节消化系统方面,综合MTL, GAS, AMS和SDH 4个指标来看,茅苍术、朝鲜苍术和关苍术疗效较好。在消除消化道炎症方面,综合TNF- α , IL-6, IgG和IFN- γ 4个指标来看,茅苍术组疗效最好。在调节抗氧化酶促系统方面,综合MDA, GSH-Px, SOD和CAT 4个指标,北苍术组疗效最好。综合来看,茅苍术、北苍术除对脾虚偏虚证大鼠消

除消化道炎症方面的治疗效果最好外,二者对偏虚证脾虚大鼠抗氧化酶促系统的调节作用也最好。茅苍术、关苍术和朝鲜苍术可以通过调节大鼠消化系统,达到健脾益气的效果。

综上所述,四种来源不同的苍术和白术对偏于虚证的脾虚大鼠均有一定的治疗作用,本实验通过12项生化指标数据来看,与白术比较,在治疗大鼠的消化道炎症方面,关苍术组TNF- α 含量显著降低。在消化系统方面,关苍术组MTL含量显著升高,而白术组MTL含量降低,关苍术对消化系统的调节作用明显强于白术。即从药效学实验结果判断,这与先前人们普遍认为的关苍术的功效更类似白术相驳。此外,本实验室其他人通过对东北栽培苍术及其近缘种进行DNA条形码的鉴定研究,从遗传关系方面对其进行聚类分析,根据NJ树图和二级结构图来看,关苍术与茅苍术亲缘关系较近,这也与日本把关苍术当做白术使用这一观点不符,对此还需要进一步研究。此外,赵文晓等^[26]应用基因芯片技术对脾虚水湿不化大鼠十二指肠组织全基因表达谱的变化进行了相关研究,从整体上探讨脾虚湿阻的分子机制,发现其与钙信号通路、补体激活通路、细胞因子-细胞因子受体途径、矿物质吸收及甘氨酸、丝氨酸及苏氨酸等通路有关。本文研究发现白术以及4种不同来源苍术均对脾虚有一定的治疗作用,其分子机制的相关研究将在后续的实验中进行。

[参考文献]

- [1] 庄志宏. 白术的鉴别与临床应用[J]. 首都食品与医药, 2018, 25(10): 100-101.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015: 161-162.
- [3] 黄瑞英, 李基赫. 中日两国术类药材差异的历史及原因分析[J]. 甘肃中医学院学报, 2014, 31(1): 47-50.
- [4] 葛燕芬, 杭悦宇, 夏冰, 等. 5种苍术属药用植物的trnL-F序列测定及种间遗传关系分析[J]. 植物资源与环境学报, 2007, 16(2): 12-16.
- [5] MIZUKAMI H, SHIMIZU R, KOHYOUMA M, et al. Phylogenetic analysis of Atractylodes plants based on chloroplast trnK sequence [J]. Biol Pharm Bull, 1998, 21(5): 474-478.
- [6] 郭兰萍, 黄璐琦, 王敏, 等. 南北苍术的RAPD分析及其划分的初步探讨[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(3): 12-14.
- [7] 邹小兴. 苍术属植物药用亲缘学研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2010.

- [8] 芮梦珏, 欧阳臻, 彭华胜, 等. 基于苍术属植物水溶性成分 HPLC 指纹图谱的化学亲缘关系研究[J]. 中国野生植物资源, 2015, 34(3): 1-6.
- [9] 李纯璞, 张善玉, 金英今. 关苍术、白术及苍术血中移行成分的比较[J]. 中成药, 2016, 38(2): 383-385.
- [10] KIM J H, DOH E J, LEE G. Evaluation of medicinal categorization of *Atractylodes japonica* Koidz. by using internal transcribed spacer sequencing analysis and HPLC fingerprinting combined with statistical tools [J]. Evidence-Based Compl Altern Med, 2016, 2016(6): 1-12.
- [11] SHIBA M, KONDO K, MIKI E, et al. Identification of medicinal *Atractylodes* based on ITS sequences of nrDNA[J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29(2): 315-320.
- [12] PENG H S, YUAN Q J, LI Q Q. Molecular systematics of genus *Atractylodes* (Co-mposita, Cardueae): evidence from internal transcribed spacer (ITS) and trnL-F sequences [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13 (11): 14623-14633.
- [13] 姜宇珺, 张北雪, 马善鹏, 等. 基于 ITS2 序列的苍术属植物遗传关系[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(23): 171-175.
- [14] 赵伟, 孙国志. 不同种实验动物间用药量换算[J]. 畜牧兽医科技信息, 2010, doi:10. 3969/J. ISSN. 1671-6027. 2010. 05. 032.
- [15] 刘旭东, 刘文俊, 孙大宇, 等. 脾气虚证模型大鼠神疲乏力的客观化评价[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3): 699-701.
- [16] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语[M]. 北京: 中国标准出版, 1997: 23-24.
- [17] 中华人民共和国卫生部药政司. 中药治疗脾虚证的临床研究指导原则[J]. 中国医药学报, 1988, 8(5): 71-72.
- [18] 杨维益. 中医内科脾气虚证型量化诊断标准研究——附 258 例内科脾气虚证型诊断因素的回归分析[J]. 辽宁中医杂志, 1996, 23(5): 195-197.
- [19] 国家药监局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国科技出版社, 2002: 361.
- [20] 陈易新, 陈家旭, 季绍良. 脾气虚证基础研究的理论探讨[J]. 中国医药学报, 2002, 17(7): 401-403.
- [21] 张伟, 吴本俨, 尤纬缔. 药物性胃黏膜损伤大鼠 ICAM-1 及 TNF- α 表达的研究[J]. 解放军医学杂志, 2001, 26(5): 358-360.
- [22] 张伟, 吴本俨. TNF- α 蛋白和 mRNA 在大鼠药物性胃黏膜损伤表达的研究[J]. 军医进修学院学报, 2001, 22(1): 20-22.
- [23] 张万岱, 姚永莉, 宋于刚. 脾虚证大鼠组织中胃泌素及生长抑素含量的变化及意义[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 1998(4): 223-225.
- [24] 聂丹丽, 刘润霞, 于大江, 等. 慢性胃病脾虚者血清胃泌素与胃排空的关系研究[J]. 浙江中医杂志, 1994(1): 34-35.
- [25] 黄爱华, 迟玉广, 曾元儿, 等. 枳实黄酮对功能性消化不良大鼠胃肠动力的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(6): 612-615.
- [26] 赵文晓, 崔宁, 季旭明, 等. 基于十二指肠全基因表达谱研究模型大鼠脾虚湿阻的分子机制[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(9): 1816-1819.

[责任编辑 孙丛丛]