

白术黄芪汤及其单药提取部位组方对溃疡性结肠炎的治疗作用

李茹柳¹, 迟 莉¹, 石忠峰¹, 郭文峰¹, 陈蔚文^{1,2*}

(1. 广州中医药大学脾胃研究所, 广东 广州 510405; 2. 上海市高校中医内科学 E-研究院, 上海中医药大学, 上海 201203)

摘要:目的 探讨白术黄芪汤(DAA)益气健脾作用的物质基础。方法 DAA以原方配伍水提,煮沸浓缩至相当于药材1500 g·L⁻¹;DAA单药提取部位组方(PEAAG)以组成DAA的3个单药——白术、黄芪和甘草提取部位白术糖复合物(AMPS-Ⅱ)、黄芪总皂苷(TSA)和甘草总黄酮(TFG)以4:3:3比例混合,加蒸馏水混匀研磨配成储存液,含提取物100 g·L⁻¹。用三硝基苯磺酸(TNBS)制备大鼠溃疡性结肠炎模型,造模d2分别灌胃给予DAA(相当于药材15 g·kg⁻¹)和PEAAG(含提取部位0.3 g·kg⁻¹)连续15 d,肉眼观察大鼠结肠病变并进行组织病理学检查。用TNBS制备小鼠结肠炎模型,于d2分别灌胃给予PEAAG及其3个组成部位(剂量均为0.2 g·kg⁻¹)连续10 d,观察结肠组织髓过氧化物酶(MPO)活性的变化。用一次最大耐受量实验观察DAA和PEAAG的小鼠急性毒性。结果 与模型对照组比较,PEAAG组结肠的肉眼和组织病理学评分均降低,DAA组变化不明显。PEAAG和AMPS-Ⅱ可降低TNBS致小鼠结肠炎结肠组织MPO的活性,PEAAG作用更明显,TSA和TFG作用不明显。DAA和PEAAG一次最大耐受量分别为60 g·kg⁻¹和4 g·kg⁻¹,相当于临床用量的180倍和300~600倍。结论 单药提取部位组方PEAAG对溃疡性结肠炎具有较好的治疗作用,在所观察的剂量条件下

可能优于原方DAA和3个提取部位,且毒性未增加。

关键词:白术黄芪汤;组方,提取部位;治疗;结肠炎,溃疡性;急性毒性试验

中图分类号: R285.5, R289.5

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2007)03-0223-06

白术黄芪汤(decoction of *Atractylodes macrocephala* Koidz. and *Astragalus mongholicus* Bge., DAA)是益气健脾的古方,由白术、黄芪和甘草以10:7:3的比例组成。金元医家刘完素《素问病机气宜保命集·泻痢论》记载:“白术黄芪汤:服前药(指大黄汤和芍药汤),痢虽已除,犹宜此药和之。……白术一两,黄芪七钱,甘草三钱。”此处所述DAA主要在泻痢已除后用于配合大黄汤(单味大黄)、芍药汤(芍药、当归、黄连、槟榔、木香、甘草、大黄、黄芩和官桂),以达调理脾胃、“和之”的目的,类似泻痢恢复期的治疗。DAA原方为水煎剂,为提高疗效并探讨益气健脾中药作用的物质基础,本文以白术、黄芪和甘草的有效部位白术糖复合物(complex polysaccharides from *Atractylodes macrocephala*, AMPS-Ⅱ)、黄芪总皂苷(total saponins of *Astragalus*, TSA)、甘草总黄酮(total flavonoids of *Glycyrrhiza*, TFG)重新组方,称为DAA单药提取物组方(prescription of extracts from *Atractylodes*, *Astragalus* and *Glycyrrhiza*, PEAAG)。溃疡性结肠炎属中医泻痢等范畴,主要症状有腹痛、腹泻、黏液脓血便和里急后重等,常反复发作,呈慢性病程。因此,本研究应用大鼠溃疡性结肠炎模型观察了DAA和PEAAG对实验性溃疡性结肠炎的影响,并观察了急性毒性;为了探讨PEAAG及其3个组成部位单用的抗炎作用,还观察了PEAAG及其3个组成部位对结肠炎小鼠髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性的影响。

收稿日期: 2006-09-26 接受日期: 2007-02-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(90209004);广东省自然科学基金项目(05102323);上海市教育委员会E-研究院建设计划项目(E03008)

作者简介: 李茹柳(1962-),女,广东省东莞人,研究员,医学博士,主要从事中西医结合消化道药理与临床研究;陈蔚文(1950-),男,台湾省台北县人,教授,博士生导师,医学博士,主要从事药理学和中西医结合消化内科研究。

* 联系作者 E-mail: piwei@gzhtcm.edu.cn Tel: (020)36585444

1 材料与方法

1.1 动物、试剂和仪器

SD 大鼠, SPF 级, ♀, 体重 200 ~ 220 g; NIH 小鼠, SPF 级, ♀、♂ 各半, 体重 20 ~ 22 g, 均由广州中医药大学实验动物中心提供。2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS): Sigma 公司, 批号 014K5007, 相对分子质量为 293.2, 浓度为 $0.17 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。无水乙醇: 广州化学试剂厂, 批号 050205-2。MPO 活性检测试剂盒: 南京建成生物工程研究所出品。Eclipse E200 型光学显微镜: 日本尼康公司出品。722 型光栅分光光度计: 上海第三分析仪器厂出品。

1.2 药物

DAA 所用白术、黄芪和甘草饮片由广州致信中药饮片有限公司出品, 经广州中医药大学中药鉴定教研室鉴定, 分别为菊科植物白术(*Atractylodes macrocephala* Koidz.) 的根茎、豆科植物蒙古黄芪(*Astragalus mongholicus* Bge.) 的根、豆科植物甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) 的根及根茎。DAA 原方以药材与蒸馏水 1:8 的比例浸泡 4 h, 煮沸 1 h 后药液纱布过滤; 第 2 次以 1:6、第 3 次以 1:4 的比例加蒸馏水分别煮沸 1 h 和 0.5 h, 用纱布过滤药液, 合并 3 次滤液, 煮沸浓缩至相当于药材 $1500 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 4°C 冰箱保存备用。

AMPS-II、TSA 和 TFG 提取所用白术、黄芪和甘草购自广州中医药大学大药房有限公司, 经广州中医药大学中药鉴定教研室鉴定, 与 DAA 水提液所用药材种属相同, 在本校新药开发研究中心提取。黄芪和甘草的提取分离工艺以醇提加大孔树脂精制法, 白术则以水提加离子交换树脂纯化法。AMPS-II 得率约 15%, 主要为白术糖复合物, 以果糖计算 3 批次含量为 $(77.9 \pm 1.4)\%$, 经高效液相色谱分析, AMPS-II 主要成分为 D-果糖, 同时含有少量 D-甘露糖、L-鼠李糖、D-阿拉伯糖和 D-半乳糖等; TSA 得率约 1%, 2 批次含量为 $(53.9 \pm 2.5)\%$; TFG 得率约 2.4%, 3 批次含量为 $(65.2 \pm 1.7)\%$ 。为使 DAA 所用药材量与 PEAAG 所用药材量大致相等, 结合预试验结果, DAA 给药剂量设为相当于药材 $15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, PEAAG 为含提取物 $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。PEAAG 配制方法为 AMPS-II、TSA 和 TFG 以 4:3:3 比例混合加蒸馏水混匀研磨, 配成含提取物 $100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 备用。

1.3 动物分组及给药

TNBS 与无水乙醇以 1:1 比例混匀配制造模药液。大鼠禁食不禁水 24 h, 按禁食后体重计算需注入的造模药液体积。乙醚麻醉大鼠, 以灌胃针头从肛门轻柔插入大鼠结肠约 7 cm 处, 注入造模药液(每只大鼠注入剂量为 TNBS $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 大鼠提尾倒置 30 s 使药液充分接触结肠。造模后正常饲养, 造模 d 2 将大鼠随机分为模型对照组、DAA 组和 PEAAG 组, 每组 16 只, 分别灌胃等体积蒸馏水、DAA(相当于药材 $15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和 PEAAG(含提取物 $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), 每天 1 次, 共 15 d, 末次灌胃 24 h 后处死大鼠, 剖腹取结肠, 4°C 生理盐水冲洗, 肉眼观察后置中性福尔马林液固定, 24 h 后包埋蜡块, 常规切片, HE 染色。

1.4 结肠病变评分

结肠病变肉眼评分标准: 0 分, 无损伤; 1 分, 轻度充血水肿; 2 分, 明显水肿, 肠黏膜粗糙呈颗粒状; 3 分, 黏膜溃疡形成, 溃疡最长径 $\leq 1 \text{ cm}$; 4 分, 黏膜溃疡形成, 溃疡最长径 $1 \sim 2 \text{ cm}$; 5 分, 黏膜溃疡形成, 溃疡最长径 $\geq 2 \text{ cm}$; 6 分, 全段的肠壁坏死或动物死亡。实验期间死亡的大鼠于其死亡后进行肉眼评分, 并将其计入该组的肉眼评分平均值。同一组别大鼠分值的均数即该组肉眼评分的平均分值。

结肠组织病理学评分标准参照文献[1]所述。

①上皮细胞: 0 分, 正常形态; 1 分, 有杯状细胞丢失; 2 分, 杯状细胞大面积丢失; 3 分, 隐窝细胞丢失; 4 分, 隐窝细胞大面积丢失。②炎症细胞浸润: 0 分, 没有浸润; 1 分, 浸润在隐窝基底层; 2 分, 浸润到达黏膜肌层; 3 分, 浸润深入到黏膜肌层, 伴随黏膜增厚和明显水肿; 4 分, 浸润到达黏膜下层。每只大鼠总评分为“上皮细胞”评分 + “炎症细胞浸润”评分。实验期间死亡的大鼠因其结肠可能发生组织自溶不适合石蜡包埋病理切片检查, 因此死亡大鼠不计入组织病理学评分。

1.5 结肠炎模型小鼠髓过氧化物酶活性的测定

小鼠随机分组, 每组 12 ~ 14 只, 禁食不禁水 24 h, 腹腔注射戊巴比妥钠 $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 麻醉。除正常对照组外, 其余各组分别用灌胃针头插入肛门内 4 cm, 注入造模药液(每只小鼠注入 TNBS 2.5 mg), 注药后小鼠提尾倒立 30 s, 使药液充分接触结肠, 然后放回笼内自然苏醒。造模 24 h 后开始灌胃给药, AMPS-II 组、TSA 组、TFG 组和 PEAAG 组分别给

AMPS-II、TSA、TFG 和 PEAAG, 剂量均为 $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 模型对照组和正常对照组用等体积蒸馏水代替, 每天 1 次, 连续 10 d。实验结束时, 断颈处死小鼠, 剖腹取出结肠。剖开结肠, 4°C 生理盐水冲洗后放入 -70°C 冰箱储存。活性测定时准确称取组织样品, 按照 MPO 试剂盒说明书进行样品前处理及活性测定, 最后在分光光度计读取 460 nm 处吸光度值 ($A_{460 \text{ nm}}$)。酶活性单位定义: 每克湿组织在 37°C 反应体系中 H_2O_2 被分解 $1 \mu\text{mol}$ 为 1 个酶活性单位。MPO 活性计算公式为 (测定管 $A_{460 \text{ nm}}$ - 对照管 $A_{460 \text{ nm}}$) / [$11.3 \times \text{组织}(\text{g})$], 再换算成 $\text{nmol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ 湿组织。

1.6 小鼠急性毒性实验

小鼠禁食不禁水 16 h, 随机分为 2 组, ♀ 、 ♂ 各半, 每组 20 只。因一次灌胃未造成动物死亡, 故测一次最大耐受量。两组小鼠分别一次灌胃 DAA 和 PEAAG, 剂量 $60 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。灌药后小鼠正常饲养 7 d, 观察小鼠外观、活动行为、呼吸、排便及死亡情况。

1.7 统计学分析

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。结肠病变评分的组间比较采用秩和检验。MPO 活性的组间比较采用单因素方差分析和 Dunnett t 多重比较。

2 结果

2.1 DAA 和 PEAAG 对结肠炎大鼠一般状态 and 体重的变化

大鼠造模后均出现烂便, 饮食减少, 皮毛无华, 活动减少, 体重下降; 体重下降以 d 4 最明显, 以后体重缓慢上升, 饮食恢复, 部分大鼠大便逐渐成形, 部分大鼠烂便持续至实验结束。各组间体重无明显差异。模型对照组、DAA 组和 PEAAG 组大鼠分别死亡 6 只、3 只和 2 只, 死亡大鼠解剖均见明显的溃疡性结肠炎病灶。

2.2 DAA 和 PEAAG 对结肠炎大鼠结肠病变的影响

实验结束后处死大鼠, 肉眼观察结肠病变, 结果见表 1 和图 1。PEAAG 组结肠病变肉眼评分低于模型对照组, DAA 组变化不明显。如图所示, 模型对照组结肠可见溃疡病灶 (图 1 A), DAA 组结肠黏膜充血水肿 (图 1 B), PEAAG 组结肠黏膜轻度充血水肿 (图 1 C), 表明 PEAAG 治疗后大鼠溃疡性结肠

Tab 1. Macroscopical scores of colitis in ulcerative colitis rats treated with DAA and PEAAG

Group	Number of rats							Mean score
	Score	0	1	2	3	4	5	
Model control		0	0	4	5	0	1	4.0 ± 1.8
DAA		0	2	3	6	0	2	3.4 ± 1.7
PEAAG		0	3	4	7	0	0	$2.8 \pm 1.5^*$

The ulcerative colitis rat model was made with 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS). On d 2 the rats in model control, DAA (decoction of *Atractylodes macrocephala* Koidz. and *Astragalus mongholicus* Bge., composed of *Atractylodes*, *Astragalus* and *Glycyrrhiza* in weight ratios of 10:7:3) and PEAAG (prescription of extracts from *Atractylodes*, *Astragalus* and *Glycyrrhiza*) groups were given (ig) distilled water, DAA ($15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) and PEAAG ($0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), respectively, for 15 d. The rats were sacrificed and macroscopical scores of colitis were counted according to the following standard on d 17. 0: normal; 1: slight congestion and edema; 2: apparent edema and crude intestine membrane; 3: ulcer shaped, the longest diameter $\leq 1 \text{ cm}$; 4: ulcer shaped, the longest diameter is $1 - 2 \text{ cm}$; 5: ulcer shaped, the longest diameter $\geq 2 \text{ cm}$; 6: the entire intestine necrosis or animal is dead. $\bar{x} \pm s$, $n = 16$. * $P < 0.05$, compared with model control.

炎的病变程度减轻, 提示在本实验所观察的剂量条件下 PEAAG 的疗效可能优于 DAA。

2.3 DAA 和 PEAAG 对结肠炎大鼠结肠组织病理变化的影响

模型对照组大鼠存活 10 只, 结肠标本作组织病理学检查, 全部标本上皮细胞破坏, 黏膜缺损, 炎症细胞浸润到黏膜下层; 其中 6 只发生溃疡, 可见由成纤维细胞、毛细血管、炎症细胞构成的肉芽组织增生 (图 2 A); DAA 组存活 13 只, 全部标本上皮细胞受损, 炎症细胞浸润到黏膜下层, 其中 7 只发生溃疡, 有的可见成纤维细胞、肉芽组织形成, 有的病灶部位开始有上皮细胞覆盖 (图 2 B); PEAAG 组存活 14 只, 12 只标本见上皮细胞受损, 个别见正常形态; 有 5 只发生溃疡; 11 只炎症细胞浸润从黏膜肌层到黏膜下层, 个别炎症细胞浸润较少 (图 2 C)。组织病理学评分结果见表 2, 各组的组织病理学评分结果与肉眼评分结果相似, PEAAG 组与模型对照组相比平均分降低, 而 DAA 组与模型对照组比较无统计学意义, 提示 PEAAG 对大鼠溃疡性结肠炎有治疗作用, 在所观察的剂量条件下可能优于 DAA。

2.4 PEAAG 及其 3 个组成部位对结肠炎小鼠髓过氧化物酶活性的影响

小鼠结肠组织 MPO 活性检测结果见表 3。模型对照组小鼠结肠组织的 MPO 活性明显高于正常

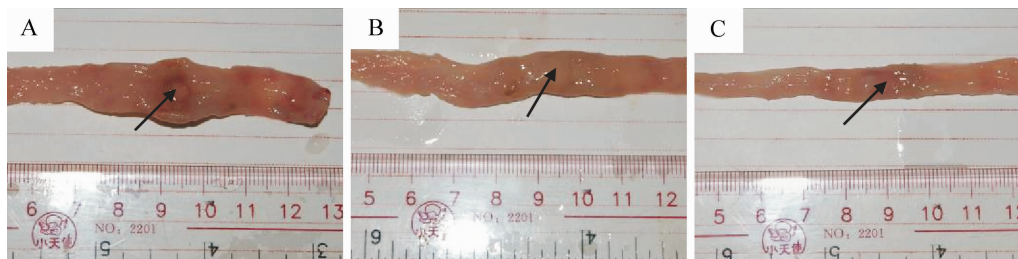


Fig 1. Representative results of experiment in Tab 1. A: control group, severe hyperemia and edema, clear focus of ulcer, the longest diameter is 1–2 cm; B: DAA group, the colon becomes thick, small ulcer appears; C: PEAAG group, apparent hyperemia and edema, no ulcer appears.

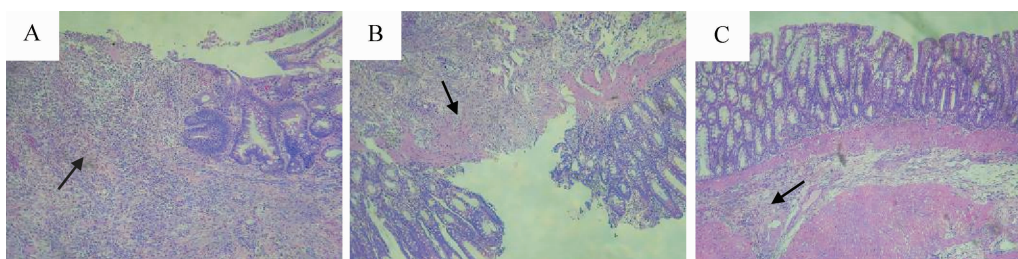


Fig 2. Effect of DAA and PEAAG on histopathological changes of colon in ulcerative colitis rats (×100). See Tab 1 for the treatments. A: control group, the colon was lack of mucous membrane, epithelium was seriously damaged, focus of ulcerative colitis had hyperplasia of granulation tissue, which was composed of fibroblasts, capillary vessels and inflammatory cells. B: DAA group, mucous membrane was slightly deficient, mucosa and submucosa were invaded with inflammatory cells, and fibroblasts formed. C: PEAAG group, the mucosa was complete, there was a few inflammatory cells infiltrated in mucosa and submucosa, and the submucosa became thick.

Tab 2. Effect of DAA and PEAAG on histopathological scores of colon in ulcerative colitis rats

Group	Number of rats										Mean score
	Score	0	1	2	3	4	5	6	7	8	
Model control	0	0	0	1	5	0	4	0	0	0	4.7±1.2
DAA	0	0	2	1	4	4	2	0	0	0	4.1±1.6
PEAAG	1	1	1	3	6	1	1	0	0	0	3.1±1.6*

See Tab 1 for the treatments. Colon histology was scored as reference[1] after stained with hematoxylin-eosin. * $P < 0.05$, compared with model control.

对照组,表明 TNBS 所致结肠炎小鼠由于发生炎症使其 MPO 活性升高。组成 PEAAG 的 3 个部位在 $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 单用时只有 AMPS-II 可降低 MPO 活性,三者组成的 PEAAG ($0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 具有明显降低 MPO 活性的作用,表明 3 个部位组方后即 PEAAG 有较好的抗炎作用。

2.5 DAA 和 PEAAG 的小鼠急性毒性

PEAAG 组小鼠灌胃给药后一般活动未见异常,

Tab 3. Effect of PEAAG and its components on myeloperoxidase (MPO) activity of colon tissue of ulcerative colitis mice

Group	MPO/ $\text{nmol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ wet tissue
Normal control	$0.28 \pm 0.25^{**}$
Model control	0.81 ± 0.30
AMPS-II	$0.46 \pm 0.15^*$
TSA	0.80 ± 0.57
TFG	0.54 ± 0.42
PEAAG	$0.43 \pm 0.20^{**}$

The ulcerative colitis model was made with TNBS. In normal control group, TNBS was instead of water. Then they were treated with distilled water (2 control groups), complex polysaccharide from *Atractylodes macrocephala* (AMPS-II), total saponins of *Astragalus* (TSA), total flavonoids of *Glycyrrhiza* (TFG) and PEAAG (all $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), respectively. Ten days later colons were taken out and MPO activity was detected. $\bar{x} \pm s$, $n = 12 - 14$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with model control.

大便正常。DAA 组灌胃 1 h 后开始见稀烂便,但一般活动未见异常。两组小鼠均未出现呼吸急促、流

涎、步态不稳等异常情况;d 2 DAA 组小鼠大便恢复正常。7 d 内两组小鼠均活动正常,体重增加,无一死亡。

DAA 原方每日用量为药材 20 g(按 60 kg 体重计算为 $0.33 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),DAA 小鼠一次最大耐受量为 $60 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,相当于临床用量的 180 倍;PEAAG 小鼠一次最大耐受量为 $4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,约相当于药材 $180 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,预计临床以每人每日服 PEAAG $0.4 \sim 0.8 \text{ g}$ ($0.007 \sim 0.013 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),相当于临床用量的 300 ~ 600 倍。提示 DAA 和 PEAAG 无明显急性毒性。

3 讨论

本研究运用 TNBS 致大鼠溃疡性结肠炎模型观察了 DAA 和 PEAAG 对溃疡性结肠炎的治疗作用。于造模后 d 2 分别灌胃给予 DAA ($15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和 PEAAG ($0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 连续 15 d,PEAAG 组大鼠结肠组织肉眼评分和病理评分的平均值均低于模型对照组,DAA 组变化均不明显,表明 PEAAG 可减轻溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮细胞的损伤和炎症细胞的浸润。用 TNBS 致小鼠结肠炎模型观察了 PEAAG 及其 3 个组成部位对结肠组织 MPO 活性的影响,结果表明 PEAAG 和 AMPS-II 可降低 MPO 活性,PEAAG 作用更为明显,其他 2 个部位作用不明显,提示有效部位组方 PEAAG 可能具有较好的抗炎的作用。本实验室研究发现,PEAAG 具有提高 TNBS 所致结肠炎小鼠结肠组织过氧化物歧化酶活性的作用;可减慢正常小鼠粪便炭末排出,有减慢肠道运动的作用;还可减少冰乙酸所致小鼠扭体次数,减轻二甲苯所致耳廓肿胀,并减轻小鼠包埋滤纸所致的慢性肉芽肿(未发表)。综合上述结果表明,PEAAG 治疗溃疡性结肠炎的作用可能与其抗炎、镇痛、调整肠道运动等作用有关。

本实验室采用溶剂分离、层析及大孔树脂吸附等方法提取分离得到党参、白术、黄芪和甘草的多个有效部位,用小肠细胞株进行了益气健脾中药肠黏膜修复作用机制和物质基础的研究,选出了 3 个药理活性较强的有效部位 AMPS-II、TSA 和 TFG^[2-5],同时进行了 AMPS-II、TSA 和 TFG 提取分离工艺的研究,包括定量分析方法学考察、不同提取方法比较、有效部位提取分离或中试研究等^[6]。中药材经过现代工艺提取后,其有效部位的应用比例需重新确定才能达到最佳效果,因此,本实验室以均匀设计

的方法将上述 3 个有效部位的 7 种不同配伍比例组方,在 TNBS 致小鼠结肠炎模型上检测了 MPO 活性,将实验数据进行回归分析,计算回归方程得出 PEAAG 最佳配比,AMPS-II、TSA 和 TFG 的组成比例为 4:3:3。PEAAG 保留了白术作为主药的最高比例,虽然 TSA 和 TFG 比例一样,但从二者折合原料药计算,仍以黄芪药材用量大于甘草约 2.5 倍,与 DAA 原方中二药比例相似。本研究结果表明,该配伍比例可达到较好的药效,在药材总量相近的剂量下可能优于传统汤剂的疗效;小鼠急性毒性实验提示 PEAAG 经过药物提取后并未增加急性毒性。

从药材提取有效组分是中药现代研究的常用方法,但其中问题较多,其中之一就是药物提取后能在多大程度上体现原中药方剂的特点和药效,以及毒性等。本研究以古方 DAA 为研究对象,对中药汤剂及有效部位组方的疗效及毒性进行了初步探讨。PEAAG 中 3 个提取物因有较可靠的细胞、动物实验以及数理统计的前期研究基础,有针对性地选择中药有效部位重新组方,组方的筛选和配伍比例较准确,因此基本保持了原方的药效,甚至可能优于原方,也具备原方的安全性,为中药的同类研究提供了参考。本研究提示中药现代研究与保持中医药特色并不对立,药物有效部位重新组方也可以是中药药剂研究的方向之一。

4 参考文献:

- [1] Obermeier F, Dunger N, Strauch UG, Grunwald N, Herfarth H, Scholmerich J, *et al.* Contrasting activity of cytosin-guanosin dinucleotide oligonucleotides in mice with experimental colitis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2003, **134**(2):217-224.
- [2] Zhang ZL, Chen WW. Effects of extracts from *Codonopsis pilosula*, *Astragalus membranaceus*, *Atractylodes macrocephala* and *Glycyrrhiza uralensis* on intestinal crypt cells proliferation[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2002, **18**(1):10-12.
- [3] Zhang ZL, Chen WW. Effects of active components from *Radix Codonopsis pilosulae*, *Radix Astragali seu Hedysari* and *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* and their combination on proliferation of rat intestinal crypt cells[J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med* (广州中医药大学学报), 2002, **19**(2):137-140.
- [4] Zhang ZL, Chen WW. Effects of *Astragali Injection* and extracts from *Atractylodes macrocephala* on IEC-6 cell

- migration[J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, **33**(10):912-915.
- [5] Chen WW, Zhang ZL, Wang JH, Shen XL, Han L, Zhou L, *et al.* Effects of extracts from *Codonopsis pilosula* and *Atractylodes macrocephala* on growth and differentiation of IEC-6 cells[J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2002, **18**(4):444-447.
- [6] Shi ZF, Chen WW, Li WM, Gao Y. Purification on total astragalosides by macroporous adsorptive resin[J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, **36**(9):1322-1325.

Therapeutic effects of decoction of *Atractylodes* and *Astragalus* and prescription composed of fractions extracted from *Atractylodes*, *Astragalus* and *Glycyrrhiza* on ulcerative colitis

LI Ru-Liu¹, CHI Li¹, SHI Zhong-Feng¹, GUO Wen-Feng¹, CHEN Wei-Wen^{1,2*}

(1. *Piwei Institute, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China*,

2. *E-Institute of Shanghai Municipal Education Commission, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*)

Abstract: **AIM** To investigate the material base of invigorating *qi* and spleen of the decoction of *Atractylodes macrocephala* Koidz. and *Astragalus mongholicus* Bge. (DAA), composed of *Atractylodes*, *Astragalus* and *Glycyrrhiza* in weight ratios of 10:7:3. **METHODS** DAA was decocted with water and concentrated to 1500 g·L⁻¹ (corresponding to raw-materials). The prescription of extracts from *Atractylodes*, *Astragalus* and *Glycyrrhiza* (PEAAG) was composed of the complex polysaccharides from *Atractylodes macrocephala* (AMPS-II), total saponin of *Astragalus* (TSA) and total flavonoids of *Glycyrrhiza* (TFG) in 4:3:3. PEAAG was dissolved in water to make the concentration 100 g·L⁻¹. The ulcerative colitis rat and mouse models were made by infusion of 50 and 125 mg·kg⁻¹ 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS), respectively, into colon on d 1. On d 2 DAA 15 g·kg⁻¹ and PEAAG 0.3 g·kg⁻¹ were given (ig) to the rats of DAA and PEAAG groups, respectively, for 15 d. The macroscopical and histopathological changes of rat colons were observed and the scores were counted on d 17. PEAAG and its 3 component drugs (all 0.2 g·kg⁻¹) were given (ig) to the mice, respectively, for 10 d. The myeloperoxidase (MPO) activity of mouse colon tissue was detected. Experiments of acute toxicity of DAA

and PEAAG in mice were carried out to test their maximal tolerated doses. **RESULTS** Compared with the model control group, the macroscopical and histopathological scores of rats in PEAAG group decreased, and no significant decreases in DAA group. PEAAG and AMPS-II decreased the MPO activity of the colon tissue of ulcerative colitis mice, the effect of PEAAG was stronger. TSA and TFG had no effect on MPO activity. The maximal tolerated dose of DAA and PEAAG was 60 g·kg⁻¹ and 4 g·kg⁻¹, respectively, which corresponded to as much as 180 times and 300-600 times of clinical doses, respectively. **CONCLUSION** PEAAG, the prescription composed of fractions extracted from *Atractylodes*, *Astragalus* and *Glycyrrhiza*, has therapeutic effect on ulcerative colitis and has no evident toxicity.

Key words: decoction of *Atractylodes* and *Astragalus*; prescription, extracts; therapy; colitis, ulcerative; acute toxicity tests

Foundation item: The project supported by National Natural Science Foundation of China (90209004); Natural Science Foundation of Guangdong Province (05102323); and E-Institute of Shanghai Municipal Education Commission (E03008)

* Corresponding author.

(本文编辑 齐春会)