

基于反向分子对接技术研究桂枝汤调和营卫的潜在作用靶点[△]

施学丽^{1*}, 郭超峰^{2#}, 夏 猛³(1.广西中医药大学科技处, 南宁 530020; 2.广西中医药大学第一附属医院国家药物临床试验机构办公室, 南宁 530023; 3.广西中医药大学基础医学院, 南宁 530020)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)25-3479-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.25.07

摘要 目的:基于经方的“方证相应”关系和反向分子对接技术研究桂枝汤调和营卫的潜在作用靶点。方法:通过文献检索获得桂枝汤相关的活性成分,采用 PharmMapper Server 对活性成分进行反向分子对接,依据对接分数排序发现桂枝汤的潜在受体,通过 AutoDock Vina 进行正向分子对接试验考察配体与受体分子之间的亲和力。然后选取 75 只大鼠随机分为正常组、模型组和桂枝汤高、中、低剂量组(12、8、4 g/kg),每组 15 只,除正常组外的其余各组大鼠均复制营卫不和模型;成模后,各组大鼠每天 ig 给药 1 次,连续 5 d;结束给药后检测大鼠脂肪组织和肌肉组织中 11 β -羟类固醇脱氢酶 1 型(11 β -HSD1)表达水平。结果:对桂枝汤的活性成分进行反向分子对接发现 11 β -HSD1 为频繁出现的受体,正向对接试验证实乌拉尔甘草皂苷 b、甘草次酸、生胃酮等活性成分与 11 β -HSD1 有较高的亲和力。动物实验结果显示,模型组大鼠脂肪组织和肌肉组织中 11 β -HSD1 的表达水平较正常组大鼠升高($P < 0.05$);桂枝汤高剂量组大鼠脂肪组织和肌肉组织中 11 β -HSD1 的表达水平较模型组降低($P < 0.05$)。结论:桂枝汤调和营卫的机制与 11 β -HSD1 有一定的相关性;应用反向分子对接技术可以为“方证相应”关系的研究提供一条可行的技术途径。

关键词 桂枝汤;反向分子对接;11 β -羟类固醇脱氢酶 1 型;方证关系

Study on the Potential Targets of Guizhi Decoction Regulating Ying and Wei Based on Reverse Molecular Docking Technology

SHI Xueli¹, GUO Chaofeng², XIA Meng³(1.Dept. Science and Technology, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530020, China; 2.National Drug Clinical Trials Office, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China; 3.College of Basic Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530020, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the potential targets of Guizhi decoction regulating Ying and Wei based on “correspondence between formulation and syndrome” relationship and reverse molecular docking technology. METHODS: Active ingredients related to Guizhi decoction were obtained by literature retrievals, and PharmMapper Server was used for reverse molecular docking for active ingredients. The potential receptors of Guizhi decoction were found on the basis of docking scores, then AutoDock Vina was conducted for positive molecular docking test to observe the affinity between the ligand and the receptor molecule. 75 rats were randomly divided into normal group, model group, Guizhi decoction high-dose, medium-dose, low-dose groups (12, 8, 4 g/kg), 15 in each group. Except for normal group, rats in other groups were induced for models with disharmony between Ying and Wei. After modeling, rats were intragastrically administrated once a day, for 5 d. After administration, 11 β -HSD1 expression levels in adipose tissue and muscle tissue of rats were detected. RESULTS: Reverse molecular docking for active ingredients of Guizhi decoction found that 11 β -HSD1 was the frequent receptor, and positive docking test confirmed that uralsaponin b, glycyrrhetic acid and carbenoxolone and so on had higher affinity with 11 β -HSD1. Results of animal test showed, compared with normal group, 11 β -HSD1 expression levels in adipose tissue and muscle tissue in model group were increased ($P < 0.05$); and compared with model group, 11 β -HSD1 expression levels in adipose tissue and muscle tissue in Guizhi decoction high-dose group were decreased ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Guizhi decoction regulating Ying and Wei has certain correlation with 11 β -HSD1, while the reverse molecular docking technology can provide a feasible technical way to study “correspondence between formulation and syndrome” relationship.

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81360514);广西壮族自治区卫生厅中医药普通课题(No.GZPT13-15);广西壮族自治区教育厅高校科研项目(No.YB2014180)

* 副教授,硕士生导师。研究方向:中医药防治情志病。电话:0771-4733953。E-mail:shi.lily@163.com

通信作者:副教授,硕士生导师。研究方向:中医经方理论与应用。电话:0771-5848765。E-mail:guochaofeng96@163.com

KEYWORDS Guizhi decoction; Reverse molecular docking; 11 β -HSD1; Relationship between formulation and syndrome

中医临床实践证实,经方的方与证之间具有比较确定的对应关系,对“方证相应”关系的研究可以从两方面

进行:一方面是从“证”切入,以证为研究对象,从证的实质、客观化、标准化以及动物模型等方向进行;另一方面是从“方”的角度切入,以“方”(药物)测“证”的研究思路进行。

分子对接是依据配体与受体作用的“锁-钥原理”,模拟小分子配体与受体生物大分子相互识别的过程,主要包括静电作用、氢键作用、疏水作用、范德华作用等。经计算,可以预测两者间的结合模式和亲和力。通过分子对接为已知的疾病靶点筛选有效的化合物为正向分子对接技术,常在疾病机制和靶点明确的情况下应用,如通过分子对接研究淫羊藿中所含的雌激素样作用成分^[1]、葛根中所含有的改善胰岛素抵抗的物质成分^[2]等。反过来,通过分子对接技术为已知的有效成分筛选作用靶点为反向分子对接技术,即以小分子化合物(天然产物等化合物)为探针,在已知结构的靶点数据库内搜寻可能与之结合的生物大分子,通过空间和能量匹配相互识别形成分子复合物,进而预测药物潜在的作用靶点^[3]。反向分子对接技术在中医药领域中常用来预测中药有效成分的潜在靶点,如对丹参醇A、丹参酮Ⅱ_B、异鼠李素等潜在作用靶点的研究^[4-6]。

应用反向分子对接技术研究经方的方证关系的文献尚少。鉴于经方的“证”研究难度较大,笔者认为可以依据经方的方证之间相对确定的对应关系,从“方”(药物)的研究角度出发,运用反向分子对接技术筛选经方所含活性成分的作用靶点,然后通过动物实验来考察这些靶点与“证”的相关性,以之反推“证”的内部发生机制,这不失为一条较好的研究途径。在本研究中,笔者应用反向分子对接技术筛选桂枝汤活性成分的作用靶点,又考虑到在临床应用中桂枝汤为治疗营卫不和的专方,所以通过复制营卫不和大鼠模型来考察筛选出的靶点与桂枝汤的相关性,为进一步研究桂枝汤调和营卫的药效机制提供依据。

1 材料

1.1 仪器

Multiskan MK3 型酶标仪(美国 Thermo Labsystems 公司);MIKRO 22R 型低温冷冻离心机(德国 Hettich 公司);VE-180 型电泳仪、VE-186 型转膜仪(上海天能公司);610C 型凝胶成像仪(北京赛智创业科技有限公司)。

1.2 药材与试剂

桂枝汤组方中的药材均购自广西中医药大学第一附属医院;兔源 11 β -羟类固醇脱氢酶 1 型(11 β -HSD1)抗体试剂盒(英国 Abcam 公司,批号:GR121826-9);磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)、辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔免疫球蛋白 G(IgG)、HRP 标记的山羊抗小鼠 IgG 抗体(北京中山金桥生物技术有限公司,批号:16AF-0408、127760、124227);Super ECL Plus 升级版超敏发光液(北京普利莱基因技术公司);Western 及 IP 细

胞裂解液(上海碧云天生物技术有限公司)。

1.3 动物

SPF 级 SD 大鼠 75 只,♂,8 周龄,体质量 240~250 g,购于北京华阜康生物科技股份有限公司(动物合格证号:11401300036171)。

2 方法

2.1 药物制备

取桂枝、白芍、甘草、生姜(切片)、大枣(剖开)按原方比例(9:9:6:9:9)混合,加入 5 倍蒸馏水浸泡 60 min,快速加热至沸腾,然后保持微沸状态 15 min,趁热抽滤,收集滤液;剩余药渣加入 3 倍蒸馏水,浸泡 30 min,快速加热至沸,微沸 10 min,趁热抽滤。合并 2 次滤液,水浴浓缩至含生药量为 1 g/mL 的药液,4 ℃ 储存,备用。

2.2 桂枝汤相关活性成分的文献检索

桂枝汤活性成分相关文献检索截止到 2016 年。以“桂枝汤”和(或)“有效成分”“活性成分”“活性物质”“药效物质”等术语组合为检索主题词,在中国知网上进行中文文献检索,共检索得 108 篇文献,其中有效文献 50 篇;以“Guizhi Decoction”“Guizhi Tang”等为检索词,在 PubMed 上进行外文文献检索,共检索得 107 篇文献,剔除与中国知网重复的 18 篇有效文献,得到有效文献 8 篇。在此检索基础上参考《中药大词典》等资料,综合筛选桂枝汤的活性成分。

2.3 活性成分的反向分子对接与正向分子对接验证试验

PharmMapper Server 是反向分子对接的免费网络服务器,该服务器采用了药效团匹配法,通过对 Targetbank、Drugbank、Binding DB 和 PDPTD 四大数据库进行快速检索而获得药物靶点信息,内含 7 302 个药效团模型,涵盖了 110 种临床适应证^[7]。从 PubChem 上下载桂枝汤相关活性成分的标准延时格式文件(.sdf),然后将.sdf 格式文件上传到 PharmMapper Server 上进行反向分子对接。对 PharmMapper Server 筛选出的潜在靶点根据对接分数进行排序。从蛋白质结构数据库(PDB)中下载潜在靶点的蛋白结构,去除自带配体,加氢及修正处理,然后应用 PyRx 0.8 软件的 AutoDock Vina 模块,参数采用默认值,以已知的潜在靶点抑制剂为参照进行验证性的正向分子对接试验。分子对接的配体蛋白质复合体的三维结构采用 Pymol 软件进行分析。

2.4 动物模型验证实验

2.4.1 分组、造模与给药 将大鼠适应性喂养 1 周后,随机分为 5 组,分别为正常组、模型组和桂枝汤高、中、低剂量组,每组 15 只。除正常组外,其余各组大鼠均采用改进的寒热交替刺激法复制营卫不和大鼠模型^[8-9]:先将各组大鼠分次放入特制铁丝笼中,每笼 5 只,将笼子放入-(20±1) ℃冰柜中 20 min,中间每隔 10 min 观察 1 次。取出大鼠后,放常规饲养室[(25±1) ℃]饲养。4 h 后进行温热刺激,即将各组大鼠分次放入铁丝笼中,每

笼5只,将笼子放入(40±1)℃恒温箱中15 min,中间每隔5 min观察1次。取出大鼠后继续常规饲养。如此每天寒、热交替刺激1次,连续6 d。以大鼠出现蜷缩、扎堆、发抖、背毛凌乱、汗出明显等症状为造模成功标志。造模后,桂枝汤高、中、低剂量组大鼠ig桂枝汤煎剂(中药剂量按成人与大鼠折算系数为6.25,大鼠高、中、低剂量按成人剂量的3、2、1倍来计算,相当于桂枝汤生药量12、8、4 g/kg),正常组和模型组大鼠ig等体积蒸馏水,每天给药1次,连续5 d。

2.4.2 脂肪组织和肌肉组织中11β-HSD1蛋白表达测定 采用Western blot法测定脂肪组织和肌肉组织中11β-HSD1蛋白表达。提取脂肪组织和肌肉组织中的总蛋白,采用二喹啉甲酸(BCA)法测蛋白浓度,取蛋白进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳,然后转聚偏氟乙烯(PVDF)膜上;TBST洗膜后,加入封闭液,室温封闭1 h;去掉封闭液,用TBST洗3次,每次8 min;加入用3%胎牛血清(BSA)溶液稀释的一抗溶液,4℃孵育过夜;去掉一抗溶液,用TBST洗3次,每次8 min;加入用3%BSA溶液稀释的辣根酶标记的二抗稀释液,室温孵育1 h;去掉二抗溶液,用TBST洗3次,每次8 min;化学发光、检测。采用Image J软件分析条带灰度值,以目的条带灰度值与内参GAPDH条带灰度值的比值表示目的蛋白的表达水平。

2.5 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行统计分析。采用单因素方差分析,同时进行Levene方差齐性检验,当方差齐时采用LSD检验或SNK检验进行两两比较;方差不齐时采用近似F检验Welch或Brown-Forsythe法进行分析,采用Dunnett's T3检验或Dunnett's C检验进行两两比较。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 桂枝汤有效成分反向分子对接的作用靶点筛选与正向分子对接试验验证结果

采用反向分子对接技术对文献检索后得到的与桂枝汤相关的104个活性成分进行潜在的作用靶点筛选,结果提示11β-HSD1是桂枝汤重要的潜在作用靶点。

通过反向分子对接程序发现桂枝汤中74个活性成分(配体)与11β-HSD1(受体)具有亲和性;依据对接分数排序选择排前6位的活性成分(以已知的11β-HSD1抑制剂生胃酮为参照)与11β-HSD1进行正向分子对接试验,结果配体与受体分子间的亲和力在-12.2~-9.8 kcal/mol之间(1 kcal=4.186 8 kJ)。亲和力测定结果见表1,配体与受体对接后复合体的三维结构见图1。

图1中活性成分与11β-HSD1氨基酸残基间的作用键主要为氢键。通过桂枝汤活性成分与11β-HSD1的相互作用分析发现,乌拉尔甘草皂苷b与11β-HSD1作用的氨基酸残基主要为ILE46、GLY47、ASN119、SER170、

表1 桂枝汤活性成分与11β-HSD1的亲和力测定结果

Tab 1 Determination results of the affinity of active ingredients in Guizhi decoction and 11β-HSD1

配体	亲和力,kcal/mol
乌拉尔甘草皂苷b	-12.2
甘草次酸	-11.8
生胃酮	-11.2
没食子酰芍药苷	-10.6
白桦脂酸	-10.3
麦珠子酸	-10.2
苯甲酰芍药苷	-9.8

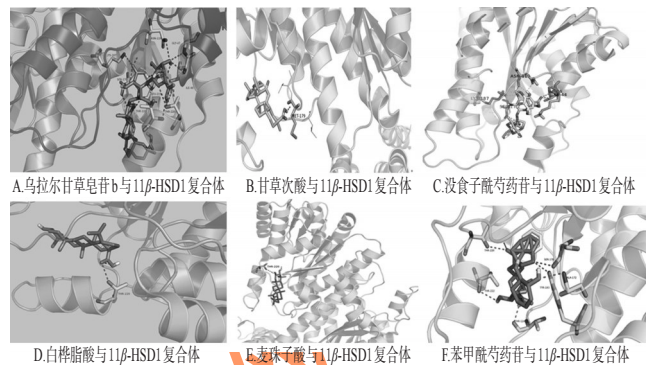


图1 活性成分与11β-HSD1的配体对接后的复合体三维结构图

Fig 1 Complex three-dimensional structure after the active ingredients docked with 11β-HSD1

LYS187、LEU215、THR220和THR222;甘草次酸与11β-HSD1作用的氨基酸残基主要为MET179;没食子酰芍药苷与11β-HSD1作用的氨基酸残基主要为LYS44、ILE46、ASN119、SER170和LYS187;白桦脂酸与11β-HSD1作用的氨基酸残基主要为THR220;麦珠子酸与11β-HSD1作用的氨基酸残基主要为THR220;苯甲酰芍药苷与11β-HSD1作用的氨基酸残基主要为THR124、SER170、ALA172、TYR183、THR220和THR222。

3.2 大鼠脂肪组织和肌肉组织中11β-HSD1蛋白表达的测定结果

与正常组比较,模型组大鼠脂肪组织和肌肉组织中11β-HSD1蛋白水平均显著升高($P<0.05$)。与模型组比较,桂枝汤各剂量组大鼠脂肪组织中11β-HSD1蛋白水平均不同程度地降低,其中桂枝汤高剂量组差异有统计学意义($P<0.05$);桂枝汤高、中剂量组大鼠肌肉组织中11β-HSD1蛋白水平均不同程度地降低,其中桂枝汤高剂量组差异有统计学意义($P<0.05$)。蛋白表达电泳图见图2,测定结果见表2。

4 讨论

11β-HSD1属短链脱氢/还原酶蛋白超家族,广泛存在于人体各组织中(包括脂肪组织及肝组织)。其在绝大部分的组织和完整细胞中主要以氧化还原酶的形式存在,因其可在糖皮质激素受体前催化无活性的可的松转化为有活性的氢化可的松,因此在组织水平上放大了

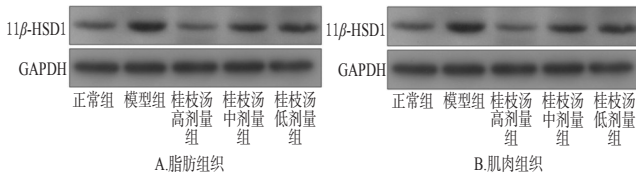


图2 各组大鼠脂肪组织、肌肉组织中11β-HSD1蛋白表达电泳图

Fig 2 Electrophoresis charts of 11β-HSD1 protein expression in adipose issue and muscle tissue of rats in each group

表2 各组大鼠脂肪组织、肌肉组织中11β-HSD1蛋白表达测定结果($\bar{x} \pm s, n=15$)

Tab 2 Determination results of the 11β-HSD1 protein expressions in adipose tissue and muscle tissue of rats in each group($\bar{x} \pm s, n=15$)

组别	剂量, g/kg	11β-HSD1/GAPDH	
		脂肪组织	肌肉组织
正常组		0.82 ± 0.25	0.37 ± 0.22
模型组		1.37 ± 0.60*	0.64 ± 0.60*
桂枝汤高剂量组	12	0.85 ± 0.46 [#]	0.41 ± 0.33 [#]
桂枝汤中剂量组	8	1.02 ± 0.57	0.60 ± 0.29
桂枝汤低剂量组	4	1.16 ± 0.67	0.69 ± 0.28

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$

Note: vs. normal group, * $P<0.05$; vs. model group, [#] $P<0.05$

局部糖皮质激素的作用^[10-11]。研究认为,11β-HSD1参与了代谢综合征(如肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病、高血压等)的病理生理环节^[12]。通过抑制11β-HSD1活性可有效改善上述病症,对11β-HSD1活性变化和调控机制的深入研究可能为代谢综合征相关的中枢神经系统疾病,如脑血管病、认知功能异常等的治疗带来新的突破。

桂枝汤的药效机制与11β-HSD1之间的相关性尚未见文献报道。笔者通过反向分子对接技术发现11β-HSD1是桂枝汤的潜在靶点,通过动物实验也发现营卫不和模型大鼠脂肪组织和肌肉组织中11β-HSD1蛋白的表达与正常大鼠比较显著增强,而高、中剂量桂枝汤给药后可以下调营卫不和模型大鼠脂肪组织和肌肉组织中11β-HSD1的表达,因而笔者认为营卫不和的内部发生机制与11β-HSD1表达具有关联性。

临床滥用糖皮质激素引起的症状符合营卫不和的临床表现,用桂枝汤治疗效果较好^[13-14]。过量的糖皮质激素参与了营卫不和的形成,脂肪组织、肌肉组织内的糖皮质激素升高可以通过受体机制上调11β-HSD1的表达,而11β-HSD1的过度表达又加强了局部糖皮质激素受体的激活。11β-HSD1的天然抑制剂有甘草酸、甘草次酸及其衍生物生胃酮^[15-17]、胆汁酸^[18]、黄酮/羟基黄酮^[19]、大黄素^[20]等。其中甘草酸及其衍生物生胃酮是11β-HSD1的非选择性抑制剂。甘草酸可削弱糖皮质激素对于胰岛素的拮抗作用,导致肝对胰岛素的敏感性增加;生胃酮可以降低肝内氢化可的松的浓度,增加胰岛素的

敏感性。而甘草次酸等11β-HSD1抑制剂为桂枝汤所含有效成分,从活性成分方面也佐证了11β-HSD1与营卫不和的相关性。

以上研究也提示,虽然桂枝汤组方简单,但其活性成分却十分复杂。有研究发现,仅桂枝汤挥发油中检测出的化学成分就达70多个^[21]。复杂的活性成分给筛选桂枝汤的有效作用靶点造成了很大困难,而反向分子对接技术可以为我们提供新的高效筛选手段,为经方“方证相应”关系的研究提供了一条可行的技术途径,对中药复方的药效机制研究也具有较大的借鉴意义。

参考文献

- [1] 杨珍,王媛,张艳军,等.基于细胞萃取及分子对接的淫羊藿中雌激素样作用成分分析[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(20):62-66.
- [2] 林卫东,马文苑,田元新,等.基于分子对接技术探讨葛根改善胰岛素抵抗的物质基础[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(6):194-199.
- [3] Jorgensen WL. Rusting of the lock and key model for protein-ligand binding[J]. *Science*, 1991, 254(5034): 954-955.
- [4] 陈少军,陈宏降,郭章华.反向分子对接法预测丹参醇A的潜在靶点[J].中药药理与临床,2014,30(5):58-61.
- [5] 章靛,严国鸿,江川,等.反向分子对接方法预测丹参酮Ⅱ_B抗血小板潜在作用靶标[J].中国现代应用药学,2017,34(2):221-224.
- [6] 崔明超,陈少军,崔文,等.基于反向分子对接技术的异鼠李素靶标的预测[J].中国药房,2016,27(28):3921-3924.
- [7] Liu X, Quyang S, Yu B, et al. PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, doi: 10.1093/nar/gkq300.
- [8] 方素萍.卫益颗粒对小鼠冷热刺激适应能力的影响[J].中国实验方剂学杂志,2003,9(3):33-35.
- [9] 李乃昌.调和营卫对卫气虚大鼠影响的理论和实验研究[D].武汉:湖北中医学院,2009.
- [10] Jamieson PM, Chapman KE, Edwards CR, et al. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase is an exclusive 11 beta-reductase in primary cultures of rat hepatocytes: effect of physiochemical and hormonal manipulations[J]. *Endocrinology*, 1995, 136(11):4754-4761.
- [11] Seckl JR, Walker BR. Minireview: 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action[J]. *Endocrinology*, 2001, 142(4): 1371-1376.
- [12] 崔同军,叶磊,辛婧.11β-羟基类固醇脱氢酶通过改变糖皮质激素活性参与机体多个病理环节[J].医学综述,2013,19(1):40-42.
- [13] 贾树培.糖皮质激素与营卫失和[J].河北中医,1989,11(6):23.
- [14] 黄新云.桂枝汤治愈“因高热不退应用激素后致体温不

不同产地和叶形附子水煎液的抗炎、镇痛作用比较^Δ

缪璐琳*,熊秋韵,高继海,李梦婷,敖慧,谢晓芳,彭成*(成都中医药大学药学院,成都 611137)

中图分类号 R285;R282.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)25-3483-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.25.08

摘要 目的:比较不同产地(江油、布拖)和叶形(大花叶、小花叶)附子水煎液的抗炎、镇痛作用。方法:将动物随机分为空白组(蒸馏水),阳性组,江油大、小花叶附子水煎液组和布拖大、小花叶附子水煎液组(给药剂量按生药计均为5 g/kg)。分别通过二甲苯致小鼠耳廓肿胀实验($n=12$)和鸡蛋清致大鼠足跖肿胀实验($n=10$)(阳性药物均为醋酸地塞米松片,0.005 g/kg)考察不同产地和叶形附子水煎液的抗炎作用;分别通过冰醋酸致小鼠扭体反应实验($n=12$)和小鼠热板致痛实验($n=12$)(阳性药物均为盐酸吗啡片,0.002 5 g/kg)考察不同产地和叶形附子水煎液的镇痛作用。结果:布拖大、小花叶附子和江油小花叶附子水煎液均可显著降低小鼠的耳廓肿胀度($P<0.01$);江油大花叶附子水煎液和布拖大花叶附子水煎液可显著降低给药6 h后大鼠的足跖肿胀度($P<0.05$);布拖小花叶附子水煎液可显著减少醋酸致痛小鼠的扭体次数、延长热板致痛小鼠的痛阈值($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:布拖大花叶、小花叶附子和江油小花叶附子的抗炎作用较好,布拖小花叶附子的镇痛作用更佳。

关键词 产地;附子;叶形;抗炎;镇痛

Comparison of the Anti-inflammation, Analgesic Effects of Decoctions Extracted from Aconiti Lateralis with Different Leaf Shapes from Different Producing Areas

MIAO Lulin, XIONG Qiuyun, GAO Jihai, LI Mengting, AO Hui, XIE Xiaofang, PENG Cheng (College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the anti-inflammation, analgesia effects of decoctions extracted from Aconiti lateralis with different leaf shapes (dahua leaf, xiaohua leaf) from different producing areas (Jiangyou, Butuo). METHODS: Animals were randomly divided into blank group (distilled water), positive group, groups of Aconiti lateralis with dahua, xiaohua leaf from Ji-angyou, groups of Aconiti lateralis with dahua, xiaohua leaf from Butuo (with dose of 5 g/kg, calculated by crude drug). The anti-inflammation effect of decoctions extracted from Aconiti lateralis with different variety sources and leaf shapes was investigated by xylene-induced ear swelling test ($n=12$) in mice and egg white-induced toe swelling test ($n=10$) in rats (positive drug was

- 升”的探讨[J].中国乡村医药,1997,4(2):30.
- [15] Monder C, Lakshmi V. Evidence for kinetically distinct forms of corticosteroid 11 beta-dehydrogenase in rat liver microsomes[J]. *J Steroid Biochem*, 1989, 32(1A):77-83.
- [16] Anderws RC, Rooyackers O, Walker BR, et al. Effects of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone on insulin sensitivity in men with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(1):285-291.
- [17] 张明发,沈雅琴.甘草酸及其苷元甘草次酸的糖皮质激素样作用[J].现代药物与临床,2011,26(1):33-35.
- [18] Diederich S, Grossmann C, Hanke B, et al. In the search

- for specific inhibitors of human 11 beta-hydroxysteroid-dehydrogenases (11 beta-HSDs): chenodeoxycholic acid selectively inhibits 11 beta-HSD- I [J]. *Eur J Endocrinol*, 2000, 142(2):200-207.
- [19] Schweizer RA, Atanasov AG, Frey BM, et al. A rapid screening assay for inhibitors of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenases (11beta-HSD): flavanone selectively inhibits 11 beta-HSD1 reductase activity[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2003, 212(1/2):41-49.
- [20] Feng Y, Huang SL, Dou W, et al. Emodin, a natural product, selectively inhibits 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and ameliorates metabolic disorder in diet-induced obese mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 161(1):113-126.
- [21] 严优芍,钟伟健,郭丽冰. GC-MS 分析桂枝汤不同配伍对桂枝挥发油成分的影响[J]. 中药材, 2012, 35(3):410-415.

^Δ 基金项目:国家基础科学人才培养基金资助项目(No. J1310034);国家自然科学基金资助项目(No.81630101);国家中药标准化项目(No.ZYBZH-C-SC-51);四川省中医药科学技术研究专项项目(No.2016ZY008);四川省科技厅项目(No.2013SZ0114);四川省青年科技创新研究团队专项计划项目(No.2015TD0028);四川省科技计划项目(No.2014SZ0156)

*本科生。研究方向:中药药理学。E-mail:787294002@qq.com

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:中药药理与毒理。电话:028-61800018。E-mail:pengchengchengdu@126.com

(收稿日期:2017-04-28 修回日期:2017-06-15)

(编辑:林静)