

# 不同剂型七味白术散对肠道菌群 失调小鼠肠黏膜和血清 TNF- $\alpha$ , IL-6 的影响

孙必强, 周英, 刘卫东, 伍参荣\*  
(湖南中医药大学, 长沙 410208)

**[摘要]** 目的:研究七味白术散,七味白术滴剂和七味白术提取物对抗生素联合番泻叶致菌群失调小鼠腹泻、肠黏膜病理损伤和血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)的影响。方法:小鼠经头孢曲松钠和盐酸林可霉素加冰番泻叶 *ig* 造成菌群失调模型。将小鼠分正常组、模型组(造模成功后即为自然恢复组)、七味白术散煎剂组、七味白术滴剂组、七味白术提取物组。治疗后,进行动物腹泻情况、小肠黏膜上皮病理组织学和血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量分析。结果:模型动物肠道中肠球菌、大肠埃希菌、乳杆菌和双歧杆菌 4 种菌群菌量明显低于正常组动物( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),提示造模成功。七味白术散不同剂型组均能减少模型动物腹泻次数,降低稀便级、腹泻率和腹泻指数,改善小肠黏膜病理损伤和减少血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的含量,但水煎剂组效果要弱于滴剂和提取物散剂组。结论:七味白术散能纠正肠道菌群失调小鼠的腹泻,其机制可能在于促进受损肠黏膜损伤修复和减少炎症细胞因子的释放。

**[关键词]** 七味白术散; 腹泻; 肠道菌群失调; 肠黏膜; 炎症细胞因子

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)04-0095-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016040095

## Effects of Different Formulated Qiwei Baizhu San on Intestinal Mucosa and TNF- $\alpha$ , IL-6 in Serum of Mice with Intestinal Flora

SUN Bi-qiang, ZHOU Ying, LIU Wei-dong, WU Can-rong\*  
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate effects of Qiwei Baizhu San, Qiwei Baizhu drops and Qiwei Baizhu extract on diarrhea, intestinal pathological damage and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) in serum of mice with intestinal flora. **Method:** Ceftriaxone, lincomycin hydrochloride and iced senna were gavaged to mice to induce the intestinal flora model. The mice were divided into 5 groups: normal group, model group (natural recovery group after successfully modeling), Qiwei Baizhu San group, Qiwei Baizhu drops group and Qiwei Baizhu extract group. Analysis was made for diarrhea, small intestinal epithelial histopathology and the content of TNF- $\alpha$  and IL-6 in serum after treatment. **Result:** Compared with the normal group, the quantity of *Enterococci*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus* and *Bifidobacterium bacteria* in the model group increased significantly ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), indicating the successful modeling. Different formulated Qiwei Baizhu San can reduce the number of diarrhea in animal models, lower degree of diarrhea, the rate of diarrhea and diarrhea index, relieve the small intestinal pathological damage and reduce the level of TNF- $\alpha$  and IL-6 in serum. But the decoction group showed a lower effect than the drop group and the extract group. **Conclusion:** Qiwei Baizhu San can correct

**[收稿日期]** 20150330(016)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81273990);国家教育部博士生导师基金项目(2013000011);湖南省中医药管理局重点项目(1300001)

**[第一作者]** 孙必强,在读博士,副教授,从事中医药抗感染疾病免疫机制研究,Tel:18908439783,E-mail:qbs912@126.com

**[通讯作者]** \*伍参荣,硕士,教授,博士生导师,从事中医药抗感染疾病免疫机制研究,Tel:13874825033,E-mail:wucanrong@aliyun.com

diarrhea of mice with intestinal flora, and its mechanism may be correlated with promotion of the injured intestinal mucosa injury and repair and reduction of the release of inflammatory cytokines.

[Key words] Qiwei Baizhu San; diarrhea; intestinal flora; intestinal mucosa; inflammatory cytokines

小儿腹泻 (infantile diarrhea) 是多病原、多因素引起的一类消化道综合征, 以患儿排便次数增多, 大便性状改变为特点, 是造成小儿营养不良、生长发育障碍、甚至死亡的重要原因之一, 而肠道菌群失调导致的小儿腹泻<sup>[1]</sup> 又是小儿腹泻死亡的主要病因。随着肠道生态理论的提出和对临床滥用抗生素的重视, 肠道菌群失调致小儿腹泻的基础与临床研究已受到广泛关注。

七味白术散作为治疗小儿腹泻的经典方剂, 一直以来备受医家推崇。其为儿科鼻祖钱乙所组方, 由人参、白茯苓、炒白术、藿香叶、木香、甘草、葛根组成, 始记载于《小儿药证直诀》, 主治“脾胃久虚, 呕吐泄泻, 频作不止, ……”<sup>[2]</sup>。笔者前期研究发现七味白术散能清除感染乳鼠肠道中的 HRV, 明显减轻 HRV 感染乳鼠肠黏膜的损伤、绒毛脱落和上皮细胞病变, 提高 HRV 感染乳鼠血清  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ), 下调血清肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 白细胞介素-2 (IL-2), IL-4 等炎性细胞因子水平<sup>[3-7]</sup>。有文献报道, 七味白术散可改善抗生素滥用小儿出现的腹泻<sup>[8]</sup>, 四君子汤 (人参、白术、茯苓和甘草) 能够促进肠黏膜损伤修复及正常菌群的增长, 是一种理想的微生态调节剂<sup>[9-10]</sup>。故本实验拟通过抗生素诱导菌群失调联合番泻叶致脾虚制备复合型小鼠腹泻模型, 观察七味白术散不同剂型对小鼠腹泻、小肠黏膜上皮病理组织学改变和血清中 TNF- $\alpha$ , IL-6 的影响。

## 1 材料

**1.1 动物** 清洁剂 ICR 系小鼠, 体重 (20  $\pm$  2) g, 雌雄各半, 由湖南斯莱达景克实验动物有限公司提供, 合格证号 SCXK (湘) 2014-0003。

**1.2 药物及试剂** 七味白术散水煎液: 按原方从湖南中医药大学杏林药房一次性购得葛根、白参、白术、藿香、木香、甘草和茯苓按照 1.5:0.7:1.5:1.5:0.6:0.3:1.5, 进行配置药物于锥形瓶中加水浸泡 3 h, 置大火煮沸后, 小火煎 20 min, 获取第 1 次水煎液, 再按同样的方法水煎 2 次, 将 3 次水煎液用 4 层纱布过滤除渣, 置 60  $^{\circ}$ C 水浴, 浓缩至 1 g  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>, 4  $^{\circ}$ C 冰箱冷藏备用。七味白术滴剂: 葛根、白参、白术、藿香、木香、甘草和茯苓按照质量比 1.5:0.7:1.5:1.5:0.6:0.3:1.5 称取, 分别打粉, 称取藿香、木香、白术提取挥发油, 加入葛根、茯苓、甘草, 连同提取挥

发油的 3 味药的残渣水, 加热回流 2 次后用 4 层纱布过滤, 合并 2 次滤液, 浓缩滤液, 浓缩液使其含醇量达 60%, 抽滤, 取其滤液, 弃其滤渣, 滤液用旋转蒸发仪再次浓缩至黏稠状。另取白参用 70% 乙醇浸泡 24 h 后, 加热回流 2 次后, 合并 2 次滤液后, 放在恒温水浴上挥发至无醇味; 最后将藿香、木香、白术挥发油用聚山梨酯-80 乳化, 将藿香、木香、白术、葛根、茯苓、甘草浓缩液以及白参纯提浓缩液三者混合, 制备成含生药量 5 g  $\cdot$  mL<sup>-1</sup> 滴剂, 4  $^{\circ}$ C 冰箱冷藏备用。七味白术散提取物: 分析天平称取人参皂苷、茯苓多糖、白术挥发油、藿香挥发油、葛根素、木香挥发油、甘草酸, 然后按 7:15:15:15:15:6:3 质量比混合制成 1.5 g  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>, 七味白术散提取物口服液, 4  $^{\circ}$ C 冰箱冷藏备用。头孢曲松钠 (粉针剂, 1 g/支, 批号 B130139617, 哈药集团制药总厂), 盐酸林可霉素 (注射剂, 0.6 g  $\cdot$  2 mL<sup>-1</sup>, 批号 13030127, 济南利民制药有限公司), 番泻叶, 购于湖南中医药大学第一附属医院, 蒸馏水洗 3 次, 再用双蒸水洗 2 次, 加三蒸水中浸泡 2 h, 文火煎 2 次, 每次 20 min, 去渣, G4 过滤, 55  $^{\circ}$ C 水浴浓缩至 2 g  $\cdot$  mL<sup>-1</sup> 药液浓度, 4  $^{\circ}$ C 冰箱冷藏备用。TNF- $\alpha$  和 IL-6 ELISA 试剂盒。

**1.3 仪器** Mico Odi 型光学可拍摄生物光学显微镜及图像处理系统由本校组胚实验室提供。GHP-9160 型隔水式恒温培养箱 (上海一恒公司), TGL16M 型高速冷冻离心机 (长沙科威实业有限公司产), FC 型全自动酶标仪 (美国 Thermo 公司)。

**1.4 培养基**<sup>[11]</sup> 选用大肠埃希菌选择培养基 (EMB 培养基), 肠球菌 (EC 培养基), 乳杆菌 (MRS 培养基), 双歧杆菌 (BS 改良培养基)。

## 2 方法

**2.1 造模前准备** 需观察和记录每只实验动物的腹泻情况, 故提前准备干净带隔板 (鼠笼一分为二, 自制) 的小鼠笼, 笼内铺洁净无污迹的白色滤纸 3 层, 且每天更换 1 次。配制抗生素造模用溶液, 其中头孢曲松钠和盐酸林可霉素分别用双蒸水稀释至 1.3, 0.9 g  $\cdot$  L<sup>-1</sup>, 二者置 4  $^{\circ}$ C 冰箱保存备用。

**2.2 模型制备、分组及给药** 在动物适应环境饲养 5 d 后, 且禁食 10 h 后, 头孢曲松钠和盐酸林可霉素均按 0.01 mL  $\cdot$  g<sup>-1</sup> 连续 ig 给药 3 d, 每天上、下午各 1 次, 中间间隔 6 h, 造成小鼠肠道菌群失调。抗生

素  $ig$  后,  $2\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$  冰番泻叶按剂量  $0.01\text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$  给药 3 d, 方法和时间同抗生素, 造成小鼠苦寒伤脾胃致泻。造模后第 6 天, 革兰染色镜下观察细菌的形态及数目。复制模型成功后, 按动物按体质量随机分为 5 组, 即正常组 (NG), 模型组 (MG), 七味白术散水煎液组 (QJG), 七味白术滴剂组 (QDG), 七味白术提取物组 (QTG), 每组 50 只, MG 灌食等体积双蒸水, QJG, QDG 和 QTG 分别给予七味白术散、七味白术滴剂和七味白术提取物, 所有组别动物在造模 7, 9, 11, 13 d 分别取样 10 只 (雌雄各半) 进行指标检测, 其中模型组造模成功后, 设定为自然恢复组 (ZFG)。所有造模动物均分别给予对应药物  $ig$  给药 7 d, QJG, QDG 和 QTG 的给药剂量根据 70 kg 成人用量分别是每日 66, 15, 3 g, 折算后的小鼠每日等效剂量分别是 6, 1.36, 0.27 g, 其中 ZFG (模型组) 给予双蒸水  $ig$ 。

### 2.3 标本取样及指标观察

**2.3.1 动物一般情况观察** 肉眼观察造模前、造模后和药物  $ig$  后动物的进食量、活动情况、粪便颜色、毛色、精神状态等情况, 并做记录。

**2.3.2 对动物腹泻情况的影响** 观察动物造模第 7, 9, 11, 13 天的动物腹泻次数、稀便率、稀便级、腹泻指数的变化。各指标计算方法<sup>[12]</sup>: ①稀便率, 每只动物所排的稀便数与总便数之比。②稀便级, 表示稀便的程度, 以稀便污染滤纸形成污迹面积的大小定级。分为 4 级, 标准如下: 1 级, 污迹直径  $< 1\text{ cm}$ ; 2 级, 污迹直径  $1\sim 1.9\text{ cm}$ ; 3 级, 污迹直径  $2\sim 3\text{ cm}$ ; 4 级, 污迹直径  $> 3\text{ cm}$ , 计时先逐个统计每一堆稀便的级数, 然后将该鼠所有稀便级数相加除以稀便次数得稀便的平均级数, 简称稀便级。③腹泻指数, 稀便率与稀便级的乘积。

### 2.3.3 小肠黏膜上皮采集和病理组织学分析<sup>[13]</sup>

各组小鼠分别在造模第 7, 9, 11, 13 天时, 心脏采血后, 立即解剖取出回盲部至幽门的全部小肠, 剥离去除肠系膜和脂肪组织, 用无菌生理盐水冲洗 2 遍, 然后 10% 甲醛固定, 进行 HE 染色检测。生物光学显微镜下观察小肠黏膜病变程度, 并计分: “-”, 小肠绒毛结构正常, 上皮细胞核排列整齐, 固有膜正常, 无炎症细胞浸润, 无水肿, 计“0”分; “+”, 小肠绒毛结构正常, 游离面上皮细胞立方改变, 细胞核排列整齐, 固有膜松散, 少量炎症细胞浸润, 轻度水肿, 计“1”分; “++”, 小肠绒毛变形, 柱状上皮立方改变, 细胞核排列紊乱, 固有膜空泡样改变, 较多炎症细胞浸润, 水肿明显, 计“2”分; “+++”, 小肠绒毛部分脱

落, 柱状上皮立方改变, 细胞核排列紊乱, 固有膜空泡样改变, 较多炎症细胞浸润, 水肿明显, 计“3”分; “++++”, 小肠绒毛大部分坏死脱落, 无完整组织结构, 计“4”分, 计时时, 每张小鼠小肠病理切片随机选取 5 个视野进行计分, 然后将该鼠所有病理计分相加除以 5, 即为该鼠的平均病理计分。

**2.3.4 血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的检测** 所有动物在给药结束后, 心脏采血离心后取上清液置于  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱中待检, 使用 ELISA 测定 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的含量, 具体方法严格遵照试剂盒说明书。

**2.4 统计学分析** 采用 SPSS 19.0 软件包进行统计分析, 计量指标均用  $\bar{x} \pm s$  表示, 用  $F$  检验分析处理组间的差异, 计数资料用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 动物一般情况的影响** 造模前, 动物进食和饮水好, 喜欢窜动、相互嬉戏, 背毛光亮致密, 无烦躁、倦怠表现, 粪便干燥呈浅黄色, 小便淡黄色。造模成功后, 动物腹泻严重, 稀便, 颜色黑、且夹有黏液样物质, 臭味明显, 畏冷, 伏地不动, 蜷缩一起, 被毛暗淡无光泽, 有消瘦表现, 进食饮水减少显著, 精神差。药物  $ig$  后, 以上状况有一定程度的改善, 但是与正常组比较仍有差异。

**3.2 造模后第 7 天小鼠肠道内菌群变化情况** 与正常组小鼠肠道菌群比较, 模型组小鼠肠道内肠球菌、大肠埃希菌、乳杆菌和双歧杆菌的数量发生明显改变, 且表现出腹泻的症状, 说明正常菌群的平衡遭到了破坏, 造成肠道菌群失调。

**3.3 对小鼠腹泻次数、稀便率、稀便级、腹泻指数的影响** 造模第 7 天, 小鼠的腹泻次数、稀便率、稀便级、腹泻指数均有明显增加, 提示模型复制成功。见表 1。造模第 9, 11 天 (即给药第 3, 5 天), QDG 和 QTG 能明显减少小鼠的腹泻次数、稀便率、稀便级和腹泻指数 ( $P < 0.01$ ), 但在造模第 13 天 (即给药第 7 天), 仅在改善小鼠稀便级方面有差异 ( $P < 0.05$ ), 其余方面差异不明显; QJG 在造模后第 11 天能一定程度上减轻小鼠的腹泻次数、稀便率、稀便级和腹泻指数 ( $P < 0.05$ ), 但对抗小鼠腹泻相关症状疗效较 QDG 和 QTG 效果慢, 值得今后深入探讨。研究结果表明, 不同给药时间点, QJG, QTG 和 QJG 观察指标都呈现逐渐恢复的趋势, 提示药物可改善小鼠腹泻相关症状, 但 ZFG 也表现出一定的恢复性, 这与文献 [14] 报道相一致。见表 2 ~ 5。

表 1 造模后第 7 天小鼠肠道 4 种菌群数量的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	肠球菌	大肠埃希菌	乳杆菌	双歧杆菌
NG	40	8.32 ± 0.16	10.86 ± 0.18	11.48 ± 0.09	10.94 ± 0.19
MG	160	4.56 ± 0.25 <sup>2)</sup>	6.20 ± 0.20 <sup>2)</sup>	5.14 ± 0.09 <sup>2)</sup>	5.25 ± 0.19 <sup>2)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

表 2 不同剂型七味白术散对小鼠腹泻次数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	7 d	9 d	11 d	13 d
NG	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>
MG	-	6.80 ± 1.40	6.80 ± 1.40	6.80 ± 1.40	6.80 ± 1.40
ZFG	-	6.80 ± 1.40	5.50 ± 0.53 <sup>3)</sup>	4.60 ± 0.52 <sup>4)</sup>	2.30 ± 0.48 <sup>4)</sup>
QJG	6	6.80 ± 1.40	5.00 ± 0.40	4.20 ± 0.54 <sup>1,4)</sup>	2.60 ± 0.42 <sup>4)</sup>
QDG	1.36	6.90 ± 0.99	4.80 ± 0.42 <sup>2,4)</sup>	3.70 ± 0.48 <sup>2,4)</sup>	2.01 ± 0.47 <sup>4)</sup>
QTG	0.27	6.70 ± 1.16	4.93 ± 0.64 <sup>2,4)</sup>	3.40 ± 0.51 <sup>2,4)</sup>	1.90 ± 0.57 <sup>4)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 同组内不同时间比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , 同组内不同时间比较<sup>4)</sup>  $P < 0.01$  (表 3 ~ 6 同)。

表 3 不同剂型七味白术散药物对小鼠稀便级的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	7 d	9 d	11 d	13 d
NG	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>
MG	-	3.78 ± 0.15	3.78 ± 0.15	3.78 ± 0.15	3.78 ± 0.15
ZFG	-	3.78 ± 0.15	3.23 ± 0.15 <sup>4)</sup>	2.76 ± 0.16 <sup>4)</sup>	2.36 ± 0.37 <sup>4)</sup>
QJG	6	3.73 ± 0.12	3.07 ± 0.11	2.57 ± 0.13 <sup>1,3)</sup>	2.11 ± 0.26 <sup>4)</sup>
QDG	1.36	3.66 ± 0.13	2.66 ± 0.13 <sup>2,4)</sup>	2.29 ± 0.19 <sup>2,4)</sup>	1.87 ± 0.37 <sup>1,4)</sup>
QTG	0.27	3.71 ± 0.11	2.75 ± 0.14 <sup>2,4)</sup>	2.41 ± 0.19 <sup>2,4)</sup>	2.10 ± 0.40 <sup>4)</sup>

表 4 不同剂型七味白术散药物对小鼠稀便率的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	7 d	9 d	11 d	13 d
NG	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>
MG	-	0.62 ± 0.05	0.62 ± 0.05	0.62 ± 0.05	0.62 ± 0.05
ZFG	-	0.62 ± 0.05	0.53 ± 0.02 <sup>3)</sup>	0.45 ± 0.02 <sup>4)</sup>	0.31 ± 0.06 <sup>4)</sup>
QJG	6	0.61 ± 0.03	0.49 ± 0.02 <sup>3)</sup>	0.40 ± 0.04 <sup>1,3)</sup>	0.30 ± 0.03 <sup>4)</sup>
QDG	1.36	0.61 ± 0.04	0.45 ± 0.02 <sup>4)</sup>	0.38 ± 0.02 <sup>2,4)</sup>	0.29 ± 0.03 <sup>4)</sup>
QTG	0.27	0.60 ± 0.07	0.46 ± 0.03 <sup>4)</sup>	0.36 ± 0.01 <sup>2,4)</sup>	0.26 ± 0.05 <sup>4)</sup>

### 3.4 对腹泻小鼠小肠黏膜上皮病理改变的影响

各造模组动物的黏膜上皮病理改变都明显高于正常组,说此次造模是成功的。造模后第 9, 11, 13 天, QDG 和 QTG 小鼠灌胃给药后, 明显减轻肠黏膜上皮病理损伤 ( $P < 0.01$ ), 优于 QJG, 与上述指标表现相一致; ZFG 在灌食双蒸水的第 5, 7 天, 小肠黏膜黏膜上皮病理也有一定的修复, 说明腹泻小鼠对菌群失调腹泻有一定的自我调节能力。见表 6。

### 3.5 对血清 TNF- $\alpha$ 和 IL-6 的影响

在造模第 13 天, 模型组小鼠血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量都明显高于正常组, 差异有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ )。与模型组比较, QJG, QDG 和 QTG 都能显著降低血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量, 说明七味白术散能有效抑制菌群失调腹泻小鼠肠道黏膜释放炎症因子, 减轻黏膜损伤。见表 7。

## 4 讨论

肠道栖息着数量众多的细菌, 包括生理性细菌、

表 5 不同剂型七味白术散药物对小鼠腹泻指数影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 5 Effects of different formulated Qiwei Baizhu San on index of diarrhea in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	7 d	9 d	11 d	13 d
NG	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>2)</sup>
MG	-	2.25 ± 0.14	2.25 ± 0.14	2.25 ± 0.14	2.25 ± 0.14
ZFG	-	2.25 ± 0.14	1.70 ± 0.12 <sup>3)</sup>	1.24 ± 0.08 <sup>4)</sup>	0.65 ± 0.17 <sup>4)</sup>
QJG	6	2.27 ± 0.13	1.58 ± 0.11 <sup>3)</sup>	1.03 ± 0.14 <sup>1,4)</sup>	0.59 ± 0.19 <sup>4)</sup>
QDG	1.36	2.23 ± 0.20	1.20 ± 0.10 <sup>2,4)</sup>	0.87 ± 0.07 <sup>2,4)</sup>	0.55 ± 0.11 <sup>4)</sup>
QTG	0.27	2.13 ± 0.26	1.28 ± 0.09 <sup>2,4)</sup>	0.90 ± 0.09 <sup>2,4)</sup>	0.54 ± 0.15 <sup>4)</sup>

表 6 不同剂型七味白术散药物对小鼠小肠黏膜上皮病理改变的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

分

Table 6 Effects of different formulated Qiwei Baizhu San on pathological changes of small intestine mucosa epithelium in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

score

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	7 d	9 d	11 d	13 d
NG	-	0.12 ± 0.08 <sup>2)</sup>	0.19 ± 0.08 <sup>2)</sup>	0.20 ± 0.12 <sup>2)</sup>	0.17 ± 0.09 <sup>2)</sup>
MG	-	4.49 ± 0.26	4.49 ± 0.26	4.49 ± 0.26	4.49 ± 0.26
ZFG	-	4.49 ± 0.26	4.01 ± 0.12	3.62 ± 0.15 <sup>3)</sup>	3.07 ± 0.21 <sup>4)</sup>
QJG	6	4.57 ± 0.23	4.03 ± 0.15	3.29 ± 0.17 <sup>1,3)</sup>	2.90 ± 0.14 <sup>1,4)</sup>
QDG	1.36	4.53 ± 0.29	3.67 ± 0.06 <sup>2,3)</sup>	3.10 ± 0.12 <sup>2,4)</sup>	2.80 ± 0.11 <sup>2,4)</sup>
QTG	0.27	4.69 ± 0.18	3.61 ± 0.08 <sup>2,3)</sup>	3.08 ± 0.11 <sup>2,4)</sup>	2.82 ± 0.13 <sup>1,4)</sup>

表 7 不同剂型七味白术散药物对小鼠血清 TNF-α 和 IL-6 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 7 Effects of different formulated Qiwei Baizhu San on IL-6 and TNF-α in serum of mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	TNF-α/ng·L <sup>-1</sup>	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>
NG	-	4.017 ± 0.738	0.079 ± 0.008
ZFG	-	10.552 ± 2.468 <sup>4)</sup>	2.318 ± 0.114 <sup>4)</sup>
QJG	6	7.774 ± 1.431 <sup>1)</sup>	1.332 ± 0.105 <sup>1)</sup>
QDG	1.36	7.154 ± 1.209 <sup>1)</sup>	1.278 ± 0.096 <sup>1)</sup>
QTG	0.27	6.986 ± 1.226 <sup>1)</sup>	1.216 ± 0.085 <sup>1,3)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与正常组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ 。

条件致病菌、病原菌<sup>[15]</sup>。其彼此共生和(或)拮抗,维持动态平衡状态,直接参与人体的消化、营养吸收、能量供应、脂肪代谢、免疫调节等多方面功能<sup>[16]</sup>,构成了复杂的肠道微生态系统,甚至有学者将其看成人体内部的第 9 大系统<sup>[17]</sup>。中医认为人体正常生命活动,是整体统一和阴阳动态平衡状态的结果。肠道微生态系统,不断与宿主和外界环境交互感应,构成了人体、肠道正常菌群和外界的环境物质、能量、信息、基因流动的动态平衡<sup>[18]</sup>,若抗生素的使用打破了肠道微生态系统平衡,易诱发肠道菌群失调。

七味白术散中人参、白术、茯苓、甘草健脾益气、利水渗湿,藿香芳香化湿、醒脾开胃,葛根甘淡升阳、

助脾升清,木香行气导滞,全方共奏健脾益气、渗湿止泻之效。现代药理研究表明,人参能增强机体免疫功能,人参皂苷和人参多糖对正常动物内皮系统的吞噬功能有刺激作用,能明显提高抗感染能力。人参皂苷能提高小鼠 B 淋巴细胞对相应分裂原的反应性,还能对抗辐射和冷水游泳引起的免疫功能下降<sup>[19]</sup>。白术能促进双歧杆菌和乳杆菌的增殖、改善肠道内菌群失调状况的功能<sup>[20]</sup>。葛根主要有葛根素,能显著抑制内皮细胞 IL-6 的表达,下调受损血管的 TNF-α 基因表达,显著升高抗炎因子 IL-10 的水平,从而影响了炎症的发生<sup>[21]</sup>。方中的木香、藿香有效成分均有促进肠推进作用。本实验研究发现,七味白术散不同剂型组均能改善腹泻模型动物腹泻次数、稀便级、稀便率、腹泻指数,对小肠黏膜也表现出一定的修复作用,且七味白术散滴剂和提取物一定程度上要优于七味白术散水煎剂组。

TNF-α 和 IL-6 是机体免疫调节网络中的基本细胞因子,参与机体多种组织细胞的生长分化和功能调节,是机体炎症反应中的主要致病性细胞因子。本次实验发现,自然恢复组(模型组动物)小鼠血清 TNF-α 和 IL-6 远高于正常组动物,说明 TNF-α 和 IL-6 可能参与了小鼠菌群失调的病变过程。TNF-α 和 IL-6 持续存在,可刺激趋化因子的产生,趋化因子吸引更多的白细胞到达炎症部位<sup>[22]</sup>,导致局部炎

症持续存在,损坏肠黏膜屏障功能,炎性渗出增加,引起腹泻。七味白术散不同剂型组小鼠腹泻状况得到明显改善,其部分机制可能是七味白术散抑制了TNF- $\alpha$ 和IL-6的表达,从而减轻肠道局部炎症。从实验来看,七味白术散不同组别均能明显降低模型小鼠血清中TNF- $\alpha$ 和IL-6的含量,说明其有效改善了肠道内的菌群失调,使肠道内微生态平衡恢复正常。

[参考文献]

[1] 马红茹,刘伟. 小儿使用抗生素与肠道菌群失调的调查分析[J]. 中国妇幼保健,2007,22(7):941-942.

[2] 赖崇杰. 七味白术散结合敷脐疗法治疗小儿秋季腹泻120例[J]. 现代中西医结合杂志,2010,19(26):3358-3359.

[3] 伍参荣,杨波,胡建中,等. 七味白术散对人轮状病毒感染乳鼠胸腺细胞的程序性死亡和IL-2,IL-2R表达的影响[J]. 湖南中医学院学报,2001,21(3):8-9.

[4] 伍参荣,谢朝晖,贺双腾,等. 七味白术散对HRV感染乳鼠NK、IFN- $\gamma$ 、IL-4的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2002,9(4):23-24.

[5] 杨波,伍参荣,唐小梅,等. 七味白术散对人HRV感染乳鼠血清IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2005,12(3):36-37.

[6] 姜晓,伍参荣,田雪辉,等. 七味白术散对HRV感染乳鼠肠黏膜上皮细胞的保护作用[J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(5):29-31.

[7] Wu C R, Xiao J G, He S T, et al. Effects of QWBZP on T-cell subsets and their cytokines in intestinal mucosa of HRV infection suckling mice [J]. J Ethnopharmacol, 2010,13(1):130-134.

[8] 黄志红. 七味白术散临床运用浅识[J]. 新中医,2009,41(5):92-93.

[9] 鞠宝玲,毕蕾,杨景云. 四君子汤改善抗生素脱污染

小鼠肠道菌群失调的研究[J]. 牡丹江医学院学报2003,24(1):4-6.

[10] 任光友,张贵林,卢素琳. 四君子汤对动物肠菌失调及正常胃肠功能的药理研究[J]. 中成药,2000,22(7):504-506.

[11] 伍参荣. 病原免疫学实验教程[M]. 北京:人民军医出版社,2013:27-38.

[12] 周干南,胡芝华,汪亚先,等. 小鼠腹泻模型的制备与腹泻指数的应用[J]. 中草药,1994,25(4):195-199.

[13] 姜晓,伍参荣,田雪飞,等. 七味白术散对HRV感染乳鼠肠黏膜上皮细胞的保护作用[J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(5):29-31.

[14] 曹玲芝,马利芹,张晓利,等. 腹泻小鼠自愈过程中肠道黏膜形态的动态显微观察[J]. 中国农学通报,2009,25(23):18-22.

[15] 郑静,王刚. 胃肠道微生态与中医基础理论[J]. 陕西中医学院学报,2007,30(1):10-12.

[16] Kelly P. Nutrition, intestinal defense and the microbiome [J]. Proc Nutr Soc,2010,69(2):261-268.

[17] Nicholson Jeremy K, Holmes Elaine, Lindon John C, et al. The challenges of modeling mammalian biocomplexity [J]. Nature Biotechnology, 2004, 22(10):1268-1274.

[18] 张北平,赵喜颖,吴艺锋. 肠道微生态与中医理论相关性的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗,2011,16(4):276-277.

[19] 田景祥. 人参的药理作用[J]. 工企医刊,2013(4):352-353.

[20] 鄢伟伦,王帅帅,任霞. 白术对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究[J]. 山东中医杂志,2011,30(6):417-419.

[21] 陈玲玲. 葛根素作用研究进展[J]. 实用中医药杂志,2013,28(2):140-142.

[22] 何维. 医学免疫学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:93-101.

[责任编辑 周冰冰]