

# 安肠胶囊的药效学研究

肖振球<sup>1</sup>, 何国交<sup>1</sup>, 钟正贤<sup>2</sup>

(1 广西中医学院第一附属医院, 广西南宁 530023; 2 广西中医药研究所, 广西南宁 530022)

**摘要:**目的: 研究安肠胶囊对溃疡性结肠炎的抗菌、镇痛、提高免疫功能、止泻作用以及对溃疡的影响。结果: 安肠胶囊日总剂量为 42g 生药/kg(相当于人临床日剂量的400倍), 未出现任何毒性反应; 能显著减少小鼠扭体次数; 对小鼠小肠的推动无明显影响; 能明显减少番泻叶所致的小鼠腹泻; 能显著提高免疫低下小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能; 可明显提高免疫功能低下小鼠血清溶血素 OD 值; 可减少冰乙酸引起的结肠粘膜的溃疡数和溃疡面积; 明显增加结肠组织中 SOD 和 GSH 含量, 降低 MDA 和 NO 含量; 对试验菌种有较好抗菌作用。结论: 安肠胶囊具有一定的抗菌、镇痛、提高免疫功能和治疗腹泻、结肠炎以及抗氧化的作用。

**关键词:** 安肠胶囊; 溃疡性结肠炎; 抗炎; 镇痛; 止泻

**中图分类号:** R285.5    **文献标识码:** B    **文章编号:** 1005-9903(2005)02-0063-04

安肠胶囊系广西中医学院二附院研制的中药复方制剂, 用于治疗溃疡性结肠炎, 经过多年的临床应用观察, 疗效良好。为了给临床用药提供科学依据, 我们对其进行了相关的药效学试验。

## 1 材料

收稿日期: 2004-04-29

通讯作者: 肖振球, Tel: (0771) 5848510

**1.1 药物试剂** 安肠胶囊处方主要组成: 干姜、黄芪、补骨脂、薏苡仁、广木香、地榆、赤芍、延胡索等。主要制法: 按处方比例称取药物, 加水煎取药液, 过滤后浓缩, 与一定量延胡索混匀, 烘干后打粉, 过 60 目筛, 装入 1 号药胶囊, 量为 0.35g/粒。每瓶 36 粒。由广西中医学院二附院制剂室提供。用蒸馏水配制成所需浓度。阿斯匹林, 湖南南光药业有限公司产品, 批号 20011114, 用蒸馏水配制成 10mg/mL。冰乙

酸,广西南宁化学试剂厂产品,批号:951004,用无菌生理盐水配制成 0.6% 溶液。硫酸阿托品,江苏盐城制药有限公司产品,批号:20010601,用蒸馏水配制成 1mg/mL。盐酸左旋咪唑,桂林南药股份有限公司产品,批号:020102,用蒸馏水配制成 2.5mg/mL。氯化可的松,中国上海信谊药厂产品,批号:92110422。环磷酰胺,上海第十二制药厂产品,批号:930211。柳氮磺胺吡啶,上海三维制药有限公司产品,批号:200206002,用蒸馏水配制成 66.7mg/mL。超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、还原型谷胱甘肽(GSH)和一氧化氮(NO)测试盒,由南京建成生物工程研究所提供。

**1.2 动物** 昆明种小鼠,18~22g;SD 大鼠,200~220g,♂、♀兼用,普通级,均由广西中医药研究所动物室提供。自由饮水,喂标准颗粒饲料。豚鼠,市售。家鸡,市售。

**1.3 菌种** 大肠杆菌、绿脓杆菌、福氏痢疾杆菌、伤寒杆菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌,均为临床分离菌,由广西区人民医院细菌科提供,丙型链球菌、乙型溶血性链球菌,标准菌种,由广西医科大学第一附属医院细菌科提供。肠炎杆菌,标准菌种,由广西卫生干部管理学院提供。

**1.4 试验条件** 室温 22±1℃,相对湿度 50±5%。

**1.5 仪器** TRW-102 型恒温培养箱,722 光栅分光光度计。

## 2 方法与结果

**2.1 安肠胶囊的最大耐受量实验** 取小鼠 20 只,♂、♀各半,按药物最大浓度 0.35g/mL、小鼠口服最大给药体积 40mL/kg 灌胃给药,共给药 3 次,间隔 4h,于末次给药后 1、24、72h 至第 7d,每天观察并记录小鼠的体重、皮肤毛发、眼和粘膜的变化、呼吸、中枢神经系统、四肢活动等及其中毒和死亡情况。结果:安肠胶囊日总剂量为 42g 生药/kg(相当于人临床日剂量的 400 倍),对小鼠的体重、行为、进食、皮毛、眼和粘膜、呼吸、四肢活动均无任何影响,观察 7d,未出现任何毒性反应,小鼠体重增长 21.8%(见表 1)。

**2.2 安肠胶囊对醋酸所致小鼠扭体反应的影响<sup>[1]</sup>**

选取昆明种小鼠 40 只,♂、♀各半,随机分为 4 组,如表 2。空白对照组灌胃给药(ig)同体积蒸馏水,用药组按剂量 ig 给药,每天 1 次,连续 7d,于末次给药后 1h,每只小鼠 ip 0.6% 醋酸溶液 0.2mL/只,立即观察并记录 20min 内各小鼠的扭体次数,与对

照组进行组间 t 检验。结果:安肠胶囊以 0.7、1.4g/kg 剂量给药 7d,均能显著性减少小鼠扭体次数,提示安肠胶囊对醋酸诱发小鼠疼痛具有明显抑制作用(见表 2)。

表 1 安肠胶囊急性毒性试验对小鼠体重的影响(g,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	N	体重		体重增长率(%)
			给药前	停药后 7d	
安肠胶囊	14/3	20	21.1±1	25.6±2.5	21.8

表 2 安肠胶囊对小鼠扭体反应的影响(n=10,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	扭体次数	镇痛百分率(%)
对照组	—	30.0±16.0	—
阿司匹林	0.2	2.1±3.7 <sup>3)</sup>	90.3
安肠胶囊	0.7	10.4±7.8 <sup>2)</sup>	65.3
	1.4	11.7±12.3 <sup>3)</sup>	61.0

注:与对照组比较<sup>2)</sup> P<0.01,<sup>3)</sup> P<0.001(下同)

**2.3 安肠胶囊对正常小鼠小肠推动的影响<sup>[2]</sup>** 取小鼠 40 只,♂、♀各半,随机分为 4 组,如表 3。空白对照组 ig 同体积蒸馏水;阿托品组前 6d 给同体积蒸馏水,第 7d 给药;用药组按剂量 ig 给药,每天 1 次,连续 7d。末次给药后 1h,ig 给予 10% 炭末混悬液 0.2mL/10g 体重,20min 后处死小鼠,按文献方法取出胃肠道计算炭末在小肠内推进百分率,与对照组进行组间 t 检验。结果:安肠胶囊以 0.7、1.4g/kg 给药 7d,对小鼠小肠的推动与对照组比较无显著性差异(见表 3)。

表 3 安肠胶囊对正常小鼠小肠推动的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	炭末推进百分率(%)
对照组	—	78.2±5
阿托品	0.02	57.8±11 <sup>3)</sup>
安肠胶囊	0.7	79.5±7
	1.4	75.3±11

**2.4 安肠胶囊对番泻叶所致小鼠腹泻的影响<sup>[3]</sup>**

取小鼠 40 只,♂、♀各半,随机分为 4 组,如表 4。空白对照组 ig 同体积蒸馏水;阿托品组前 6d 给同体积蒸馏水,第 7d 给药;用药组按剂量 ig 给药,每天 1 次,连续 7d。末次给药前 30min 各组小鼠分别 ig 50% 番泻叶煎液 0.2mL/10g 致泻,各组小鼠末次给药后分别置于铺有滤纸的 500mL 烧杯内,于第 1、2、3、4、5h 观察记录小鼠排便次数及稀便腹泻、肛门污染情况(粪便每粒为 1 次,稀便为每堆为 1 次)。计算各组均数,与对照组进行组间 t 检验。结果:安肠胶囊以 0.7、1.4g/kg 给药 7d,能明显减少番泻叶所致的小鼠腹泻,与对照组比较具有极显著性差异(见表 4)。

表 4 安肠胶囊对番泻叶所致小鼠腹泻的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	排便次数				
		1h	2h	3h	4h	5h
对照组	—	7.9 ± 3.0	11.1 ± 4.0	13.5 ± 5.0	15.1 ± 5.0	16.4 ± 3.0
阿托品	0.02	2.4 ± 2.0 <sup>3)</sup>	2.8 ± 2.0 <sup>3)</sup>	3.7 ± 3.0 <sup>3)</sup>	4.6 ± 3.0 <sup>3)</sup>	5.8 ± 2.0 <sup>3)</sup>
安肠胶囊	0.7	3.3 ± 2.0 <sup>3)</sup>	4.7 ± 2.0 <sup>3)</sup>	5.9 ± 3.0 <sup>3)</sup>	6.9 ± 3.0 <sup>3)</sup>	7.6 ± 2.0 <sup>3)</sup>
	1.4	2.6 ± 1.0 <sup>3)</sup>	3.8 ± 2.0 <sup>3)</sup>	5.5 ± 4.0 <sup>3)</sup>	7.2 ± 5.0 <sup>3)</sup>	8.5 ± 4.0 <sup>3)</sup>

**2.5 安肠胶囊对免疫抑制模型小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响<sup>[4]</sup>** 取小鼠 50 只, ♂、♀ 各半, 随机分为 5 组, 如表 5。空白对照组 ig 同体积蒸馏水, 用药组按剂量 ig 给药, 每天 1 次, 连续 7d; 除空白对照组外, 各组分别于第 1、3、5d im 氢化可的松 0.5mg/只, 第 7d 晚上 8 时再给药 1 次, 给药后 1h 每鼠腹腔注射 5% 鸡红细胞 0.4mL/只, 11h 后将动物脱颈椎处死, 测定腹腔巨噬细胞吞噬百分率和吞噬指数。计算各组均数, 与氢化可的松组进行组间 t 检验。结果: 安肠胶囊以 0.7、1.4g/kg 给药 7d, 能显著提高免疫低下小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能, 与氢化可的松组比较具有显著性差异(见表 5)。

表 5 安肠胶囊对免疫低下小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	吞噬百分率(%)	吞噬指数
对照组	—	58.2 ± 8.3 <sup>3)</sup>	1.95 ± 0.37 <sup>2)</sup>
氢化可的松	—	36.5 ± 5.2	1.47 ± 0.24
左旋咪唑+ 氢化可的松	0.05	62.1 ± 7.0 <sup>3)</sup>	2.98 ± 0.45 <sup>3)</sup>
安肠胶囊+ 氢化可的松	0.7	57.4 ± 9.5 <sup>3)</sup>	2.15 ± 0.53 <sup>2)</sup>
	1.4	54.6 ± 6.5 <sup>3)</sup>	1.83 ± 0.40 <sup>1)</sup>

注: 与氢化可的松组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.001$

表 6 安肠胶囊对免疫功能低下小鼠溶血素生成的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	O.D 值
对照组	—	0.5878 ± 0.324 <sup>1)</sup>
环磷酰胺(Cy)	0.02	0.2905 ± 0.255
左旋咪唑+ Cy	0.05	0.5982 ± 0.342 <sup>1)</sup>
安肠胶囊+ Cy	0.7	0.6995 ± 0.232 <sup>2)</sup>
	1.4	0.6363 ± 0.410 <sup>1)</sup>

注: 与环磷酰胺组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$

**2.6 安肠胶囊对免疫功能低下小鼠溶血素生成的影响<sup>[5]</sup>** 取小鼠 50 只, 随机分为 5 组, 如表 6。空白对照组 ig 同体积蒸馏水, 用药组按剂量 ig 给药, 每天一次, 连续 10d; 第 5d 腹腔注射 5% 鸡红细胞 0.2mL/只, 同时除空白对照组外其余 4 组均皮下注射环磷酰胺(Cy) 20mg/kg 一次, 免疫第 4d 后, 摘除眼球取血, 测定血清溶血素 OD 值。计算各组均数, 与环磷酰胺组进行组间 t 检验, 结果: 安肠胶囊以 0.7、1.4g/kg 给药 10d, 对于因免疫功能低下引起的血清

溶血素 OD 值低下, 能明显提高, 与环磷酰胺组比较具有显著性差异(见表 6)。

**2.7 安肠胶囊对乙酸所致大鼠脾虚型溃疡性结肠炎的影响<sup>[6]</sup>** 取大鼠 60 只, 随机分为 6 组, 如表 7。正常对照组不做任何处理。其余各组按每 100g 体重 ig 20% 番泻叶煎液 1.5mL, 每天一次, 灌服 3d 后, 禁食不禁水 35h, 用 0.5% 肥皂水 2mL 灌肠冲洗, 20min 后自肛门注入 5% 冰乙酸 1mL; 次日开始继续灌服番泻叶煎液 2d。自造模第 3d 开始, 给药组按剂量 ig 给药, 每天一次, 连续 10d; 末次给药后禁食不禁水 12h, 称重后处死动物, 取近肛门 10cm 的结肠段进行肉眼观察, 用 10 倍放大镜测量溃疡数、溃疡面积; 切取有溃疡病灶的结肠段 0.3g 于冰冷生理盐水中研磨成 10% 匀浆液, 按试剂盒方法分别测定 SOD、MDA、GSH、NO 含量; 并将结肠组织用 10% 甲醛固定, HE 染色, 光镜下观察结肠粘膜组织病理变化。计算各组均数, 与模型对照组进行组间 t 检验。结果: 安肠胶囊以 0.35~1.4g/kg 给药 10d, 可减少冰乙酸引起的结肠粘膜的溃疡数和溃疡面积, 与模型组比较具有显著性差异(见表 7); 明显增加结肠组织中 SOD 和 GSH 含量, 降低 MDA 和 NO 含量, 表明安肠胶囊对结肠炎有抗氧化作用(见表 8); 病理检查可见模型组结肠粘膜充血、水肿明显, 大量炎症细胞浸润, 出现大片粘膜坏死脱落, 形成溃疡。安肠大剂量组结肠粘膜充血、水肿较模型组减轻, 仅见局部少量炎症细胞浸润, 未见明显溃疡病变, 可见结肠粘膜上皮明显增生, 中、小剂量组结肠粘膜病理变化也比模型组减轻。

表 7 安肠胶囊对乙酸所致大鼠脾虚型溃疡性结肠炎的影响

组别	剂量(g/kg)	溃疡数	溃疡面积(cm <sup>2</sup> )
对照组	—	0.0 ± 0.0 <sup>3)</sup>	0.00 ± 0.0 <sup>3)</sup>
模型组	—	10.8 ± 4.2	1.74 ± 0.80
柳氮磺胺吡啶	0.67	8.8 ± 4.9	1.09 ± 0.44 <sup>1)</sup>
安肠胶囊	0.35	3.9 ± 2.6 <sup>3)</sup>	0.91 ± 0.90 <sup>1)</sup>
	0.7	3.8 ± 1.3 <sup>3)</sup>	0.46 ± 0.33 <sup>3)</sup>
	1.4	4.7 ± 1.6 <sup>2)</sup>	0.44 ± 0.34 <sup>3)</sup>

注: 与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.001$ (下同)

表 8 安肠胶囊对大鼠结肠炎中 SOD MDA GSH NO 含量的影响

组别	剂量(g/kg)	SOD(NU/mg·prot)	MDA(nmol/mg·prot)	GSH(mg/mg·prot)	NO(μmol/g·prot)
对照组	—	3.52±0.38	0.35±0.07	47.17±4.66	0.11±0.06
模型组	—	3.27±0.27	0.41±0.22	44.24±4.51	0.24±0.04
柳氮磺胺吡啶	—	3.48±0.28	0.39±0.08	49.03±9.17 <sup>1)</sup>	0.17±0.07 <sup>1)</sup>
安肠胶囊	0.35	3.63±0.17 <sup>2)</sup>	0.23±0.12 <sup>1)</sup>	43.95±2.84	0.09±0.05 <sup>2)</sup>
	0.7	3.56±0.20 <sup>2)</sup>	0.25±0.08 <sup>1)</sup>	49.19±4.57 <sup>1)</sup>	0.12±0.11 <sup>2)</sup>
	1.4	3.71±0.26 <sup>1)</sup>	0.26±0.08 <sup>1)</sup>	55.47±5.32 <sup>2)</sup>	0.17±0.07 <sup>1)</sup>

**2.8 安肠胶囊抑菌试验** A、试管内药稀释法:取灭菌小试管若干支,用相应的肉汤培养基和内含 10% 灭活血清的培养基稀释被试药,分别制成 1:2、1:4、1:8、1:16、1:32 各种不同浓度,分装试管,每管 1mL,分别滴加经 37℃培养 24h 的细菌悬液(稀释 200 倍) 0.1mL,置 37℃培养 24h 后观察有无细菌生长,以细菌不生长的最高药物稀释度为该药的最低抑菌浓度(MIC)。结果:安肠胶囊对大肠杆菌、肠炎杆菌、丙型链球菌的 MIC 为 75mg 生药/mL,对绿脓杆菌、福氏痢疾杆菌、伤寒杆菌、金黄色葡萄球菌、乙型溶血性链球菌的 MIC 为 150mg 生药/mL,对白色念珠菌无抑菌作用。

B、平皿内药稀释法:用相应的 pH7.6 磷酸盐缓冲液稀释被试药,加入等量的双倍琼脂培养基中混匀,分别制成 1:4、1:8、1:16、1:32、1:64 各种浓度,注入平皿内,静置,然后将培养 18~24h 的细菌悬液(稀释 200 倍) 0.05mL,接种于平皿内,于 37℃培养 18~24h,观察有无细菌生长,以细菌不生长或含有 ≤5 个菌落的药物浓度为最低抑菌浓度。结果:安肠胶囊对伤寒杆菌、金黄色葡萄球菌的最小抑菌浓度(MIC)为 31.25mg 生药/mL,对大肠杆菌、绿脓杆菌、福氏痢疾杆菌、肠炎杆菌、丙型链球菌、乙型溶血性链球菌的 MIC 为 62.5mg 生药/mL,对白色念珠菌无抑菌作用。

表 9 安肠胶囊体外抑菌试验结果

试验菌种	菌号	药物最低抑菌浓度(MIC, mg/mL)	
		试管法	平皿法
大肠杆菌	7424	75	62.5
绿脓杆菌	4256	150	62.5
福氏痢疾杆菌	8144	150	62.5
伤寒杆菌	20024	150	31.25
金黄色葡萄球菌	2005	150	31.25
肠炎杆菌	—	75	62.5
白色念珠菌	0737	无抑菌作用	无抑菌作用
丙型链球菌	—	75	62.5
乙型溶血性链球菌	—	150	62.5

### 3 结论

安肠胶囊以 42g 生药/kg(14g/kg·3 次/日,总剂量相当于临床剂量的 400 倍)进行小鼠最大耐受量试验,观察 7d,未出现任何毒性反应。安肠胶囊以 0.7、1.4g/kg 剂量给药 7d,对醋酸诱发小鼠疼痛具有抑制作用;能明显减少番泻叶所致的小鼠腹泻和显著提高免疫低下小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能;以 0.7、1.4g/kg 剂量给药 10d,可明显提高免疫功能低下小鼠血清溶血素 OD 值;以 0.35~1.4g/kg 剂量给药 10d,可减少冰乙酸引起的大鼠结肠粘膜的溃疡数和溃疡面积;病理检查可见减轻结肠粘膜水肿,抑制炎性细胞浸润,对结肠粘膜溃疡具有治疗作用;并能提高结肠粘膜组织 SOD、GSH 水平,降低 MDA、NO 含量,具有抗氧化作用。对大肠杆菌、绿脓杆菌、福氏痢疾杆菌、伤寒杆菌、金黄色葡萄球菌、肠炎杆菌、丙型链球菌、乙型溶血性链球菌等试管及平皿法均有一定的抗菌作用。但安肠胶囊以 0.7、1.4g/kg 给药 7d,对小鼠小肠的推动与对照组比较无显著性差异。结果表明安肠胶囊具有一定的抗菌、镇痛、提高免疫功能和治疗腹泻、结肠炎以及抗氧化的作用。

### 参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部药政管理局. 中药新药研究指南(药学、药理学、毒理学)[S], 1994. 209.
- [2] 王北婴. 中药新药研究与申报[M]. 北京: 中国中医药出版社出版, 1995. 260.
- [3] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海科技出版社, 1991. 432.
- [4] 屈清慧, 康军, 王红英, 等. 肠安肠溶胶囊的药理作用[J]. 陕西中医, 2001, 22(1): 49.
- [5] 郭建生, 吴勇军, 王小娟, 等. 摄生肝泰胶囊对肝损伤动物治疗作用的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 1999, 10(2): 87.
- [6] 王晓洁, 王新奉, 邢建华, 等. 健脾益肠汤治疗大鼠脾虚型溃疡性结肠炎的实验研究[J]. 山东中医杂志, 1999, 18(2): 79.