

番泻叶方对小鼠润肠通便作用及安全性评价研究

田露¹ 丁蒲生¹ 李永生² 奚军伟³

(1. 西安市东瑞药业有限公司 西安 710000;)

(2. 西安市红会医院 西安 710000;)

(3. 陕西省药品不良反应监测中心 西安 710000)

摘要: 目的: 探究番泻叶方对小鼠润肠通便作用和安全性。方法: 在复方地芬诺酯小鼠便秘模型的基础上, 以蒸馏水为对照, 在番泻叶方高 (4 g/kg) 中 (2 g/kg) 低 (1 g/kg) 剂量下, 测定炭末推进率、排便总重量和胃排空率, 观察首次排便时间、排便粒数; 同时按改进寇氏法计算半数致死量 (LD₅₀)。结果 番泻叶方低、中、高剂量组与对照组比较, 对小肠炭末推进作用, 随剂量增加, 推进率增大; 首次排便时间随剂量增加而缩短; 从急性毒性实验可知其 LD₅₀ 为 194.72 g/kg, 相当于正常人用量的 1168.28 倍。结论: 番泻叶方具有较强的润肠通便作用。

关键词: 番泻叶方; 小鼠; 润肠通便; 安全性评价

Study on the effect and safety of Folium Sennae formula on moistening intestine and defecation in mice

Ding Pusheng 1 Tian Lu 1 Li Yongsheng 2 Xi Junwei 3

(Xi'an Dongrui Pharmaceutical Co., LTD., Xi'an, 710000; 2. Xi'an Honghui Hospital, Xi'an, 710000; 3. Shaanxi Adverse Drug Reaction Monitoring Center, Xi'an, 710000)

Abstract: Objective To explore the effect and safety of Folium Sennae formula on moistening intestine and defecation in mice. Methods Based on the constipation model of compound difenoxate mice, with distilled water as the control, in the high (4 g/kg) medium (2 g/kg) low (1 g/kg) dosage of Folium Sennae formula, the carbon propellant propulsion rate, total weight of defecation and gastric emptying rate were determined, and the time of first defecation and the number of defecation grains were observed. At the same time, the median lethal dose (LD₅₀) was calculated by the modified Kou's method. Results Compared with the control group, the promoting effect of small intestine carbon powder in low-dose, medium-dose and high-dose groups of Folium Sennae formula increased with the increasing dose; the time of first defecation was shortened with increasing dose, acute toxicity test showed that LD₅₀ was 194.72 g/kg, equivalent to 1168.28 times of normal human dosage. Conclusion Folium Sennae formula has strong effect on moistening intestine and laxative.

Key words: Folium Sennae formula; mouse; moistening intestine and defecation; safety evaluation

随着社会的发展、人类生活方式改变及精神心理负担等因素, 各种类型便秘发病率呈逐年上升趋势, 且由便秘因素引起的心肌梗死、脑卒中、大肠癌等^[1,2]多种疾病, 已引起国内外的学者的广泛关注。番泻叶方是由番泻叶、决明子、生地和黄芪四味中药组成, 其主药为番泻叶、决明子, 以生地、黄芪辅佐, 具有润肠通便兼滋阴补气的作用^[3]。本实验在前期组方等研究的基础上, 通过小鼠肠推进药理实验, 探讨番泻叶方润肠通便作用和安全性, 为临床便秘疾病的治疗提供参考。

1 材料及方法

1.1 试样

番泻叶方制备: 取番泻叶 4.4 g、决明子 7.8 g、生地 8.9 g、黄芪 8.9 g 四味中药加水 100 mL, 浸泡 30 min 后, 小火煎煮 2 次, 第一次 40 min, 第二次 30 min, 过滤, 合并两次提取液, 60℃条件下, 浓缩至 0.5 g/mL, 即可制得药物组。

炭末混悬液制备: 称取阿拉伯树胶 50 g, 加水 300 mL, 煮沸至溶液呈透明状, 加入活性炭粉 20 g, 煮 15 min, 放凉, 用水定容至 500 mL。

于冰箱中 4℃ 保存, 用前摇匀。

1.2 动物

小鼠 (18~22 g) 的昆明种小鼠, 雌、雄各半 (购自西安交通大学实验动物研究中心)。

1.3 仪器与试剂

复方地芬诺酯片 (江苏平光制药有限公司)、蒸馏水、解剖板、分析天平、灌胃器、计时器等。

1.4 实验方法

1.4.1 小鼠便秘模型的制备

将 75 只昆明种小鼠 (18~22 g), 雌、雄各半, 随机分为 5 组, 空白对照组、模型组、番泻叶方药物高、中、低剂量组, 每组 15 只。适应性饲养 7 天, 实验前 24 h 禁食不禁水, 除空白对照组外, 其余各组小鼠均一次性灌胃给予复方地芬诺酯 (10 mg/kg) 造模, 连续灌胃给药 3 天, 空白对照组给予等量蒸馏水^[5,6]。

1.4.2 番泻叶方对便秘小鼠排便功能影响

番泻叶方低、中、高剂量组 (1 g/kg、2 g/kg、4 g/kg)，折算人体重 (60 kg 计) 每日用量的 10、20、30 倍。

在“1.4.1”造模成功 3 天后，给予番泻叶方低、中、高剂量组每组 15 只小鼠番泻叶方药物，空白对照组、模型组小鼠给予 (10 mL/kg) 的蒸馏水，连续 1 周。末次给药 30 min 后，各组小鼠给予 (2 mL/kg) 的炭末混悬液，将所有小鼠放入底部垫有滤纸笼中观察，自由进食饮水，观察记录每只小鼠首便时间、每只小鼠 8 h 内粪便的粒数、排便的总重量^[6]。

1.4.3 对小鼠小肠的炭末推进功能影响实验

按“1.4.1”造模方法和“1.4.2”给药方法，在末次给药 30 min 后，小鼠颈椎脱臼处死，剖开腹腔分离肠系膜，剪取小鼠贲门至幽门全胃，平铺于玻璃板上分别测量小肠总长度和炭末推进长度。剪取贲门至回盲部的肠管，轻轻拉成直线，测量肠管长度为小肠总长度，从幽门至炭末前沿为炭末推进长度，计算炭末推进率 (%) ^[6,7]。

炭末推进率 (%) = [炭末推进长度 (cm) / 小肠总长度 (cm)] × 100%

1.4.4 对小鼠急性毒性实验

按人体用量的 100 (14.44 g/kg) ~ 1800 (259.92 g/kg) 倍量的 10 个梯度及空白对照组，每组 12 只 (小鼠灌胃)。按改进寇氏法计算半数致死量 (LD₅₀)，若无法测出 LD₅₀ 时，可做 1d 内最大给药量试验。小鼠禁食不禁水 12 h，1d 内连续给药 2 次，间隔 6 h，正常饲养 7 d，每天记录动物反应及死亡情况^[8]。

1.5 统计学方法

采用 SPSS19.0 统计学软件对数据进行处理，计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示，采用 t 检验，以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 番泻叶方对便秘小鼠排便实验结果

表 1 可看出，与空白对照组比较，模型组小鼠首次排便时间延长、8 h 后排便粒数和排便重量减小，且差异显著，有统计学意义 (P < 0.05)，说明便秘小鼠模型造模成功；同时随剂量增加首次排便时间缩短，中高剂量呈高度显著性 (P < 0.01)，8 h 后排便粒数和排便重量随剂量增加而增加，均具有统计学意义 (P < 0.05)。说明番泻叶方具有很好的促进排便作用。

表 1 番泻叶方对便秘小鼠排便实验结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	首次排便时间 (min)	8 h 后排便粒数 (n)	排便重量 (mg)
空白对照组	57.24 ± 10.47	6.12 ± 1.43	118.52 ± 0.38
低剂量组	53.46 ± 8.73	4.02 ± 0.37*	137.49 ± 2.57**
中剂量组	50.51 ± 11.16**	4.84 ± 2.32**	143.03 ± 1.94**
高剂量组	43.29 ± 8.57**	5.57 ± 1.36*	157.32 ± 3.38**
模型组	62.08 ± 12.53**	4.56 ± 2.72*	90.74 ± 1.12*

注：与空白对照组比较，*P < 0.05，**P < 0.01

2.2 番泻叶方对小鼠小肠的炭末推进作用实验结果

表 2 可看出，与空白对照组比较，模型组小鼠的炭末推进率减小，具有统计学意义 (P < 0.05)。随剂量增加炭末推进率增加，其中中、

高剂量组与空白对照组比较差异极为显著 (P < 0.01)，低剂量差异显著 (P < 0.05)。说明番泻叶方有很好的润肠肠道、促进肠蠕动作用。

表 2 番泻叶方对小鼠小肠的炭末推进作用实验结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	小肠总长度 cm	炭末推进长度 cm	推进率 %
空白对照组	44.28 ± 1.45	25.36 ± 0.76	57.27 ± 0.52
低剂量组	43.56 ± 2.31	26.07 ± 1.13	59.85 ± 0.49*
中剂量组	43.78 ± 2.27	27.34 ± 1.29	62.45 ± 0.59**
高剂量组	44.06 ± 1.72	31.37 ± 0.94	71.20 ± 0.55**
模型组	43.39 ± 2.08	23.79 ± 1.37	54.83 ± 0.66*

注：与空白对照组比较，*P < 0.05，**P < 0.01

2.3 番泻叶方对小鼠急性毒性实验结果

小鼠急性毒性实验发现：600 倍量时有 4 只小鼠有轻微腹泻作用，大便软，食欲、行动、毛色等正常；800、1000 倍时，各有 1 只小鼠死亡，解剖发现肝脏红色加深、胆囊稍发黑、胃中充满气体、胃黏膜损伤，肠有少量淤血；1200~1600 倍量有 2 只死亡，解剖后肝脏变为深红色，胆囊变黑色，胃体积增大，胃壁稍变黑；1800 倍剂量时死亡 4 只，解剖后胃壁变黑色，胃变大，肝脏出现淤血。按改进寇氏法计算半数致死量 LD₅₀ 为 194.72 g/kg，相当于正常人用量的 1168.28 倍，说明番泻叶方在此剂量下是非常安全的。

3 结论

通过对番泻叶方对小鼠润肠通便和安全性评价研究，可知其促进小鼠小肠炭末推进作用，且随剂量增加推进率增大；从排便情况可知，随剂量增加首次排便时间缩短；从急性毒性实验可知其半数致死量 LD₅₀ 为 194.72 g/kg，相当于正常人用量的 1168.28 倍。说明番泻叶方在此剂量下是非常安全的，其具有很好的润肠通便、促进肠蠕动作用，为临床治疗便秘疾患提供了可靠的参考依据。

参考文献：

[1] 孟玉, 朱平生, 焦炎杰, 等. 便秘的中医药治疗进展[J]. 中医研究, 2018, 31(12): 69-73.

[2] 张荣枝, 杨鹏, 颜帅, 等. 中药治疗慢传输型便秘的实验研究[J]. 医学综述, 2016, 22(06): 1159-1162.

[3] 张娜, 杨培树. 番泻叶的临床应用现状[J]. 天津药学, 2012, 24(05): 77-78.

[4] 王梦瑶, 张建军, 汤如莹, 等. 芦荟粉配伍火麻仁油对便秘小鼠胃肠动力和水液代谢的实验研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(20): 2842-2846.

[5] 高鸿智, 杨勇军, 刘仕鸿, 等. 中药治疗便秘型肠易激综合征 SD 大鼠的实验研究[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(04): 161-165.

[6] 赵义勇, 李姝漩, 赵虎, 等. 铃铛刺花提取物对便秘小鼠排便功能的实验研究[J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(07): 934-936+956.

[7] 姜溪, 陈芙蓉, 只德广, 等. 夏黄颗粒治疗慢传输型便秘的实验研究[J]. 药物评价研究, 2018, 41(09): 1589-1596.

[8] 李荣群, 张跃明, 余道军, 等. 番泻叶提取物的急性毒性实验研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2008(06): 820-822.