

党参联合番泻叶方对小鼠脾虚便秘作用及安全性评价研究

陈媛¹ 田露¹ 丁蒲生¹ 李永生² 奚军伟³

(1.汉诺康(北京)生物技术有限公司 北京 100000; 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 探究党参联合番泻叶方对小鼠脾虚便秘作用及安全性。方法 在大黄提取液致小鼠脾虚便秘模型的基础上,以蒸馏水为对照,在党参联合番泻叶方高(4.0 g/kg)、中(2.0 g/kg)、低(1.0 g/kg)剂量下,测定小鼠小肠炭末推进率;并用改进寇氏法计算半数致死量(LD₅₀)。结果 党参联合番泻叶方高、中、低剂量组与对照组比较,对小肠炭末推进作用,随剂量增加,推进作用增强,且中、高剂量具有统计学意义(P<0.01);急毒实验得到半数致死量LD₅₀为202.19 g/kg,相当于正常人用量的1213.1倍。结论 党参联合番泻叶方对脾虚便秘有一定治疗作用,且用量是安全的,这为临床治疗脾虚便秘提供参考。

关键词: 党参联合番泻叶方;小鼠;脾虚便秘;安全性评价

Effect and safety evaluation of Codonopsis combined with Folium Sennae formula on spleen deficiency constipation in mice

Chen Yuan¹ Tian Lu¹ Ding Pusheng¹ Li Yongsheng² Xi Junwei³

(1. Hannokang (Beijing) Biotechnology Co., Ltd., Beijing, 100000; 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 Codonopsis combined with Folium Sennae formula on spleen deficiency constipation in mice. Methods On the basis of the mouse model of spleen deficiency constipation induced by rhubarb extract and distilled water as the control, the small intestine carbon powder propulsion rate of mice was determined at high (4.0 g/kg), medium (2.0 g/kg) and low (1.0 g/kg) doses of Codonopsis combined with Folium Sennae formula, the median lethal dose (LD₅₀) was calculated by modified Kou's method. Results Compared with the control group, the promoting effect of Codonopsis combined with Folium Sennae formula in high-dose, medium-dose and low-dose groups was enhanced with the increasing dose, and the promoting effect of medium-dose and high-dose was statistically significant (P < 0.01). The lethal dose LD₅₀ was 202.19 g/kg, which was 1213.1 times of the normal dose. Conclusion Codonopsis combined with Folium Sennae formula has certain therapeutic effect on spleen deficiency constipation, and the dosage is safe, which provides reference for clinical treatment of spleen deficiency constipation.

Key words: Codonopsis combined with Folium Sennae prescription; mouse; constipation due to spleen deficiency; safety evaluation

便秘是指排便次数减少,或排便不畅、费力、困难、粪便干燥难解,它既是一种疾病,又是其它病证的常见并发症。随着饮食结构、疾病谱的变化,以及精神心理和社会因素对疾病的影响,便秘的发病率逐渐增加,我国成年人群便秘患病率约为3%~17%^[1]。脾虚便秘是由于脾胃虚弱水谷精微吸收功能不足,精微物质不能运到全身各处引起的便秘。党参具有补脾益气、养血生津,是中医补气药里边最常用的一味药,与番泻叶方(番泻叶、决明子、生地、黄芪)联合后对于脾气虚便秘有一定的治疗作用^[2]。本实验在前期研究的基础上,通过大黄致小鼠脾虚模型,研究党参联合番泻叶方对小鼠小肠炭末的推进作用,通过小鼠急性毒性实验评价其安全性,以期为临床对脾虚便秘疾病的治疗提供参考。

1 材料

1.1 药品及试剂

试药药物:取番泻叶3.8g、决明子7.7g、生地8.6g、黄芪9.2g、党参11.0g五味中药加水100mL,先浸泡30min,武火烧开后,文火煎煮2次,每次1h,过滤,合并滤液,将滤液在65℃水浴中蒸发浓缩成0.5g/mL溶液。以上中药均购自百姓乐大药房。

造模药物:取大黄(购自百姓乐大药房)饮片50g,加8倍量水,煎煮1h,过滤,滤液在65℃水浴中蒸发浓缩成0.5g/mL溶液。

炭末制备:称取阿拉伯树胶50g,加水300mL,煮沸至溶液呈透明状,加入活性炭粉20g,煮15min,放凉,用水定容至500mL。于冰箱中4℃保存,用前摇匀。

1.2 动物

昆明小鼠(清洁级SPF,体重20g左右)60只,雌、雄各半,由西安交通大学实验动物研究中心提供。

1.3 仪器与试剂

蒸馏水、电热套、烧杯、解剖板、分析天平、灌胃器、计时器、直尺等。

2 方法

2.1 建立小鼠脾虚便秘模型

将小鼠雌、雄分笼饲养,在室温23℃~25℃,相对湿度50%~70%,清洁、安静条件下饲养7d。开始分别灌胃给小鼠大黄提取液1mL/d,连续7d,保持正常饮食、饮水,造成脾虚模型。第8d开始隔天喂低纤维饲料、生大米5g,自由饮水1次,每次0.5h,连续15d,建立小鼠脾虚便秘模型。正常组给予正常饮水喂食,以蒸馏水代替大黄提取液灌胃7d,再饲养8d^[3-5]。

2.2 动物分组和给药方法

取造模成功小鼠40只,随机分为模型组,大(4g/kg)、中(2

g/kg)、小(1 g/kg)剂量药物组(按成人(60 kg)与小鼠给药剂量系数折算,计算出小鼠每日给药剂量)^[6]和空白对照组(给予蒸馏水6 mL/kg),每组10只。

2.3 党参联合番泻叶方对小鼠小肠的炭末推进作用实验

按“2.1、2.2”造模和给药方法,在末次给药30 min后,小鼠脱臼处死,立即剖开腹腔分离肠系膜。剪取贲门至回盲部的肠管,轻轻拉成直线,平铺玻璃板上测量肠管长度为小肠总长度;同法剪取幽门至炭末前沿,测量炭末推进长度。按下式计算炭末推进率(%)^[7]。

$$\text{炭末推进率}(\%) = [\text{炭末推进长度}(\text{cm}) / \text{小肠总长度}(\text{cm})] \times 100\%$$

2.4 对小鼠急毒实验

预实验中第一次按人体用量的100(15.13 g/kg)、300(45.39 g/kg)、500(75.65 g/kg)、700(105.91 g/kg)各组小鼠无死亡,且与空白对照组比较行动、进食等正常;第二次预实验从900(136.17 g/kg)、1100(166.43 g/kg)、1300(196.69 g/kg)、1500(226.95 g/kg)、1700(257.21 g/kg)剂量。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10h,1d内连续给药2次,间隔8h,正常饲养7d,每天记录动物反应及死亡情况^[8]。

2.5 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。

3 结果

3.1 党参联合番泻叶方对小鼠小肠炭末推进作用实验结果

表1可看出,与空白对照组比较,模型组小鼠的炭末推进率减小,差异极显著,具有统计学意义(P<0.01)。党参联合番泻叶方三个低、中、高剂量组对小鼠小肠炭末推进能力随剂量增加而增加,且中、高剂量组与空白对照组比较有统计学意义(P<0.01)。说明该方具有一定的治疗脾虚便秘作用。

表1 党参联合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	40.78 ± 0.28	21.58 ± 1.35	52.92 ± 4.82
低剂量组	42.36 ± 1.57	22.46 ± 1.43	53.02 ± 0.91
中剂量组	41.29 ± 0.87	23.14 ± 1.51	56.04 ± 1.74**
高剂量组	40.93 ± 1.24	27.18 ± 0.73	66.41 ± 0.59**

模型组	41.02 ± 1.56	20.37 ± 1.24	49.65 ± 0.79**
-----	--------------	--------------	----------------

注:与空白对照组比较,*P<0.05,**P<0.01

2.3 党参联合番泻叶方对小鼠急毒实验结果

小鼠急毒实验结果可知:900倍量时,2只小鼠有腹泻作用,大便较软,但食欲、行动、毛色等正常组无改变;1100~1300倍量时,1只小鼠死亡,解剖发现胃中充满气体、胃黏膜有损伤,胆囊部分区域变黑、肠内有淤血;1500倍量有2只死亡,解剖后肝脏深红色,胆囊黑色,胃体积增大,胃壁变黑;1700倍剂量时,死亡3只,解剖后胃体积为原来1倍、肝脏有淤血。按改进寇氏法计算得到半数致死量LD₅₀为202.19 g/kg,相当于正常人用量的1213.1倍,说明党参联合番泻叶方在此剂量下是安全的。

3 结论

通过对党参联合番泻叶方对小鼠脾虚便秘作用和安全性评价的研究,可知:该方对脾虚便秘小鼠的小肠炭末有一定促推进作用,随方剂量增加推进作用增强;从急毒实验可知,该方半数致死量LD₅₀为202.19 g/kg,相当于正常人用量的1213.1倍。说明党参联合番泻叶方对脾虚便秘有一定治疗作用,且用量是安全的,这为临床治疗脾虚便秘提供参考。

参考文献:

- [1] 石松艳,李毅平.基于中医古籍文献浅探便秘的辨证论治思路[J].湖北中医杂志,2023,45(02):43-47.
- [2] 董月秋,吴文笛,张国琼,等.中医外治法治疗功能性便秘研究进展[J].实用中医药杂志,2023,39(01):190-192.
- [3] 凌智辉,张天鹿,曾建国,等.黑老虎果实提取物对小鼠腹泻模型的干预作用[J].中国兽药杂志,2021,55(10):42-48.
- [4] 于子真,谭周进,肖嫩群.铁皮石斛对脾虚便秘小鼠肠道形态及肠道免疫细胞数量的影响[J].食品安全质量检测报,2021,12(08):3224-3228.
- [5] 朱佳源,谭周进,刘又嘉,等.养胃四君子茶对脾虚便秘小鼠肠道微生物、酶活性及胃动力的影响[J].中国微生态学杂志,2022,34(01):18-22+28.
- [6] 管志伟,赵琼,赵中和,等.番泻叶致幼龄大鼠腹泻模型量-时-效关系研究[J].时珍国医国药,2021,32(08):1806-1809.
- [7] 贞洁,田玉帅,张建辉.槐角茶对小鼠便秘及肠推进的实验研究[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(31):177.
- [8] 裴孝梅.番泻叶安全性评价与红曲发酵番泻叶降解蒽醌工艺的研究[D].江南大学,2022.

作者简介:女,本科,九种体质养生方法