

· 基础研究 ·

苏龙嘎-4 颗粒抗炎 镇痛 止泻的药效学实验研究[△]

陈影¹, 苏萍², 张广平², 张海静², 杨依靠², 陈腾飞², 马丽娜²,
侯红平², 高云航², 李晗², 张钟秀², 叶祖光^{2*}

1. 辽宁师范大学 生命科学学院, 辽宁 大连 116000; 2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100075

[摘要] 目的: 验证苏龙嘎-4 颗粒涩肠、止泻、抗炎及镇痛功效。方法: 小鼠按体质量随机分组, 灌胃给予苏龙嘎-4 颗粒, 剂量(以生药计)分别为: 0.16、0.33、0.65、1.30 g·kg⁻¹。采用炭末推进实验对苏龙嘎-4 颗粒进行涩肠作用研究; 以粪便观察法对苏龙嘎-4 颗粒进行止泻作用研究; 以二甲苯致小鼠耳肿胀实验对苏龙嘎-4 颗粒进行抗炎作用研究; 以醋酸扭体实验对苏龙嘎-4 颗粒进行镇痛作用研究。结果: 与空白组比较, 苏龙嘎-4 颗粒能缩短炭末在正常小鼠肠道内的推进距离($P < 0.01$), 降低炭末推进率($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与模型组比较, 苏龙嘎-4 颗粒能缩短炭末在蓖麻油所致腹泻小鼠肠道内的推进距离($P < 0.001$), 降低炭末推进率($P < 0.01$, $P < 0.001$); 能减少蓖麻油致小鼠腹泻的稀便数($P < 0.05$, $P < 0.01$); 对硫酸镁致小鼠腹泻无显著抑制作用($P > 0.05$); 能减少番泻叶致小鼠腹泻的稀便数($P < 0.01$); 能减少扭体次数($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$), 提高扭体抑制率; 能明显降低小鼠耳肿胀率($P < 0.01$, $P < 0.001$)。结论: 苏龙嘎-4 颗粒具有明显的涩肠、止泻、抗炎及镇痛作用, 值得进一步研发和推广。

[关键词] 苏龙嘎-4 颗粒; 药效; 涩肠; 止泻; 抗炎; 镇痛

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2020)04-0552-06

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.2019092003

Experimental Study on Anti-inflammatory, Analgesic and Antidiarrheal Effects of Sulongga-4 Granules

CHEN Ying¹, SU Ping², ZHANG Guang-ping², ZHANG Hai-jing², YANG Yi-fei², CHEN Teng-fei²,
MA Li-na², HOU Hong-ping², GAO Yun-hang², LI Han², ZHANG Zhong-xiu², YE Zu-guang^{2*}

1. College of Life Science, Liaoning Normal University, Dalian 116000, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100075, China

[Abstract] **Objective:** To verify the effect of Sulongga-4 granules on the intestines, diarrhea, anti-inflammatory and analgesic effects. **Methods:** Mice were randomly divided into groups according to body weight. Sulongga-4 particles were intragastrically administered at doses raw medicine of 0.16, 0.33, 0.65 and 1.30 g·kg⁻¹, respectively. The astringent effect of Sulongga-4 granules was studied by carbon powder propulsion test, the anti-diarrhea effect of Sulongga-4 granules was studied by fecal observation method, the analgesic effect of Sulongga-4 granules was studied by acetic acid writhing test, and the anti-inflammatory effect of Sulongga-4 granules was studied by xylene-induced ear swelling test. **Results:** Compared with the blank group, Sulongga-4 granules could shorten the advancement distance of carbon in the intestinal tract of normal mice ($P < 0.01$), reduce charcoal propulsion rate($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the model group, Sulongga-4 particles could shorten carbon. The propulsion distance in the intestine of mice with diarrhea caused by castor oil ($P < 0.01$, $P < 0.001$); the number of loose stools caused by castor oil in mice with diarrhea ($P < 0.05$, $P < 0.01$); the diarrhea caused by magnesium sulfate was not significant Inhibition ($P > 0.05$); can reduce the number of loose stools caused by senna-induced diarrhea in mice ($P < 0.01$); can reduce the number of writhing ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$), improve the twist Body inhibition rate; can significantly reduce the swelling rate of mouse ears ($P < 0.01$, $P < 0.001$). **Conclusion:** Sulongga-4 granules have obvious effects on calf, diarrhea, anti-inflammatory and analgesic, which deserve further research and development.

[Keywords] Sulongga-4 granules; efficacy; astringent intestine; anti-diarrhoea; anti-inflammation; analgesia

[△] [基金项目] 国家“重大新药创制”重大专项(2017ZX09301060-013)

* [通信作者] 叶祖光, 博士生导师, 研究员, 研究方向: 中药药理毒理研究; Tel: (010)84252805, E-mail: zgyc@icmm.ac.cn

腹泻可导致人和动物肠道正常菌群失调、吸收障碍、营养状态和免疫功能降低,是引起儿童患病和死亡的第二大病因^[1]。蒙医药是我国少数民族医药之一,是内蒙古自治区区医疗事业的特色与优势^[2]。蒙医将小儿腹泻分为寒热两型病,热泻是由于热、锐性外因致小儿三根失调,齐苏和希拉之热偏盛下注肠腑而引起^[3]。蒙药苏龙嘎4汤为临床治疗小儿热泻的常用验方,出于《蒙医传统验方》,引自《内蒙古蒙成药标准》^[4-5]。苏龙嘎4颗粒是从苏龙嘎4汤的基础上发展出的1种新剂型,与汤剂相比,颗粒剂体积小,易携带、储藏及运输,不易变质且口感好,患者依从性高,比汤剂更受医患欢迎。苏龙嘎4颗粒由连翘、拳参、木通和麦冬4味药配伍组成,性凉,具有清热燥湿之功效,主治大小肠之热、肠刺痛、痢疾、热泻等^[6]。该方中连翘为主药,用于腑热、肠刺热、热泻^[7];配合麦冬清热-抑希拉的效果;木通清腑中之热;拳参解毒、止泻,对大小肠等腑器热症有特效^[8]。本研究通过评价苏龙嘎4颗粒涩肠、止泻、抗炎和镇痛等方面的作用,以期临床合理用药提供实验支持。

1 材料

1.1 动物

SPF级ICR小鼠(16~18 g)和SPF级昆明种小鼠(16~18 g),雌雄各半,均购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号:SCXK(京)2016-0006。饲养于中国中医科学院中药研究所 SPF 动物房,屏障系统,人工光照,12 h 明暗周期,温度控制在20~26℃,相对湿度控制在40%~70%,换气次数不少于15次/h。适应环境3 d后开始实验。

1.2 试药

苏龙嘎4颗粒(内蒙古奥特奇蒙药股份有限公司,批号:190411,纯度:2.454 g·g⁻¹);活性炭(天津市恒兴化学试剂制造有限公司,批号:20190103);阿拉伯胶(天津市致远化学试剂有限公司,批号:2019040191);蓖麻油(河南省华龙药业有限公司,批号:20181103);硫酸镁(国药集团化学试剂有限公司,批号:20190220);番泻叶(北京同仁堂药店,批号:180104002);二甲苯(北京化工厂,批号:20171016);冰乙酸(上海麦克林生化科技有限公司,批号:C10107172);洛哌丁胺(西安杨森制药有限公司,批号:181018267);肠炎宁片

(江西康恩贝中药有限公司,批号:1809011);阿司匹林泡腾片(阿斯利康制药有限公司,批号:1806211);0.9%氯化钠溶液(山东华鲁制药有限公司,批号:13116040408)。

1.3 仪器

ME204E型电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司);102中速定性滤纸;RE-52A型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);串笼;直径7 mm打孔器;HW.SY21-KP4型智能恒温水浴锅(北京市长风仪器仪表公司)。

2 方法

2.1 小肠推进实验

2.1.1 正常小鼠小肠推进实验 取ICR小鼠60只,随机分为6组:空白组、阳性组(洛哌丁胺)、苏龙嘎4颗粒各剂量组(0.16、0.33、0.65、1.30 g·kg⁻¹),每组10只,雌雄各半。空白组灌胃给予去离子水,阳性组灌胃给予洛哌丁胺(0.002 g·kg⁻¹),苏龙嘎4颗粒各受试药组分别灌胃给予相应浓度受试药液。各组动物灌胃容积均为20 mL·kg⁻¹,连续给药3 d。末次给药前禁食不禁水24 h,末次给药30 min后,各组动物每只给予5%炭末混悬液(用10%阿拉伯胶溶液配制)0.2 mL。20 min后脱颈处死,打开腹腔分离肠系膜,剪取从幽门至回盲肠的肠管,置于铺有0.9%氯化钠溶液的托盘上,将小肠不加牵引轻轻摆成直线,测量幽门到回盲肠的长度,作为小肠全长,再测量幽门至炭末前沿长度记录为炭末推进距离,并计算炭末推进率^[9-10]。

炭末推进率 = 炭末推进距离/小肠全长 × 100%

(1)

2.1.2 蓖麻油所致腹泻小鼠小肠推进实验 取ICR小鼠70只,随机分为7组:空白组、模型组、阳性组(洛哌丁胺)、苏龙嘎4颗粒各剂量组(0.16、0.33、0.65、1.30 g·kg⁻¹),每组10只,雌雄各半,空白组和模型组灌胃给予去离子水,阳性组灌胃给予洛哌丁胺(0.002 g·kg⁻¹),苏龙嘎4颗粒各受试药组分别灌胃给予相应浓度受试药液。各组动物灌胃容积均为20 mL·kg⁻¹,连续给药3 d。末次给药前禁食不禁水24 h,末次给药20 min后,除空白组外,其余各组动物每只给予蓖麻油0.3 mL,30 min后各组动物每只给予5%炭末(用10%阿拉伯胶溶液配制)混悬液0.2 mL^[11]。动物处理同2.1.1。

2.2 止泻实验

2.2.1 蓖麻油致小鼠腹泻的止泻实验 取 ICR 小鼠 70 只, 随机分为 7 组, 每组 10 只, 雌雄各半。动物分组、给药剂量同 2.1.2, 连续给药 3 d。末次给药前 12 h 各组动物禁食不禁水, 末次给药后 30 min, 除空白组外, 其余各组动物每只灌胃给予蓖麻油原液 0.3 mL^[12]。

2.2.2 硫酸镁致小鼠腹泻的止泻实验 除造模剂为 15% 的硫酸镁, 每只动物灌胃容积为 0.4 mL 外, 其余操作同 2.2.1。

2.2.3 番泻叶致小鼠腹泻的止泻实验 除造模剂为 20% 的番泻叶, 每只动物灌胃容积为 0.5 mL 外, 其余操作同 2.2.1。

2.2.4 疗效评价标准 造模后小鼠单笼饲养, 笼底放置滤纸供收集粪便和计数使用, 1 h 更换滤纸 1 次。观察小鼠腹泻潜伏期及 6 h 内小鼠的累积稀便数, 并统计计算稀便抑制率^[13]。

$$\text{稀便抑制率} = (\text{模型组平均稀便数} - \text{给药组平均稀便数}) / \text{模型组平均稀便数} \times 100\% \quad (2)$$

小鼠大便分为 5 种: 正常便; 外型正常但含水分的软便; 外型不正常的软便; 水样便; 黏液便。将前 2 种视为正常便, 后 3 种视为腹泻便^[14]。

2.3 抗炎镇痛实验

2.3.1 抗炎实验 取 ICR 小鼠 70 只, 随机分为 7 组, 每组 10 只, 雌雄各半。除阳性组为阿司匹林 ($0.26 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 外, 动物分组、给药剂量同 2.1.2, 连续给药 3 d。末次给药 30 min 后, 空白组小鼠用移液枪在右耳两面涂 20 μL 0.9% 氯化钠溶液, 其余各组小鼠右耳涂以 20 μL 100% 二甲苯致炎, 左耳不做处理。30 min 后将小鼠脱颈处死, 用直径 7 mm 规格的打孔器在左右两耳相同部位打下耳片, 于电子天平上分别称取两耳片的湿质量, 以两耳质量之差作为炎症肿胀度观察指标, 并计算耳肿胀率和抑制率^[15-16]。

$$\text{耳肿胀率} = (\text{右耳质量} - \text{左耳质量}) / \text{左耳质量} \times 100\% \quad (3)$$

$$\text{抑制率} = (\text{模型对照组平均肿胀度} - \text{给药组平均肿胀度}) / \text{模型对照组平均肿胀度} \times 100\% \quad (4)$$

2.3.2 镇痛实验 取昆明种小鼠 70 只, 随机分为 7 组, 每组 10 只, 雌雄各半。除阳性组为肠炎宁 ($0.90 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 外, 动物分组、给药剂量同 2.1.2, 连续给药 3 d。于末次给药 1 h 后, 空白组小鼠腹

腔注射 0.9% 氯化钠溶液 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 其余各组小鼠腹腔注射 1% 冰醋酸溶液 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 注射后, 立即放入透明观察箱中, 观察并记录小鼠扭体潜伏期和 20 min 内小鼠的扭体次数。取各给药组的扭体次数与模型组平均扭体次数比较, 进行统计学检验, 同时计算扭体反应抑制率。观察标准: 腹腔内凹, 伸展后肢, 臀部抬高^[17-18]。

$$\text{扭体抑制率} = (\text{模型组平均扭体次数} - \text{给药组平均扭体次数}) / \text{模型组平均扭体次数} \times 100\% \quad (5)$$

2.4 统计学方法

所用数据采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 多组数据进行单因素方差分析 (One-way ANOVA), 方差齐性时用最小显著性差异法 (LSD) 检验, 方差不齐性时用 Tamhane's T2 法检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 对小鼠小肠推进的影响

3.1.1 对正常小鼠小肠推进的实验结果 与空白组相比, 苏龙嘎-4 颗粒 0.33 、 $1.30 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组对小肠推进均具有抑制作用 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 洛哌丁胺组对小肠推进具有显著抑制作用 ($P < 0.01$), 各组小鼠的炭末推进距离和炭末推进率的详细实验数据见表 1。

表 1 苏龙嘎-4 颗粒对正常小鼠肠推进运动的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	给药剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	炭末推进 距离/cm	炭末推 进率/%
空白组	—	24.78 ± 5.82	63.90 ± 13.16
洛哌丁胺组	0.002	$20.03 \pm 4.03^*$	$50.96 \pm 9.39^{**}$
苏-1 组	0.16	22.40 ± 5.32	54.37 ± 7.54
苏-2 组	0.33	20.83 ± 5.63	$52.53 \pm 14.75^*$
苏-3 组	0.65	23.48 ± 3.94	58.83 ± 7.75
苏-4 组	1.30	$18.12 \pm 3.38^{**}$	$47.34 \pm 9.49^{**}$

注: 空白组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; —表示该项无内容。

3.1.2 对蓖麻油致腹泻小鼠小肠推进的实验结果 与空白组相比, 模型组炭末推进距离与推进率差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 说明蓖麻油对小肠蠕动有促进作用。与模型组相比, 苏龙嘎-4 颗粒除最低剂量组外其余各组对小肠推进均具有抑制作用 ($P < 0.01$, $P < 0.001$), 洛哌丁胺组对小肠推进具

有显著抑制作用($P < 0.001$), 各组小鼠的炭末推进距离和炭末推进率的详细实验数据见表2。

表2 苏龙嘎-4颗粒对蓖麻油致小鼠肠推进运动的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	给药剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	炭末推进 距离/cm	炭末推 进率/%
空白组	—	20.05 $\pm$ 2.33	51.98 $\pm$ 5.92
模型组	—	24.60 $\pm$ 2.91 *	64.39 $\pm$ 6.71 **
洛哌丁胺组	0.002	16.10 $\pm$ 2.45 $\Delta\Delta\Delta$	41.46 $\pm$ 7.17 $\Delta\Delta\Delta$
苏-1组	0.16	20.65 $\pm$ 3.01	55.06 $\pm$ 7.63
苏-2组	0.33	17.15 $\pm$ 2.08 $\Delta\Delta\Delta$	48.76 $\pm$ 6.72 $\Delta\Delta$
苏-3组	0.65	14.90 $\pm$ 4.12 $\Delta\Delta\Delta$	41.12 $\pm$ 10.71 $\Delta\Delta$
苏-4组	1.30	14.75 $\pm$ 1.64 $\Delta\Delta\Delta$	37.67 $\pm$ 3.98 $\Delta\Delta\Delta$

注:空白组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与模型组比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$; 一代表该项无内容, 下同。

3.2 对药物性腹泻影响

3.2.1 对蓖麻油致小鼠腹泻的影响 与空白组相比, 模型组稀便数显著增加($P < 0.001$), 证明造模成功。与模型组相比, 苏龙嘎-4颗粒0.65、1.30 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组初次腹泻时间明显延迟($P < 0.01$, $P < 0.001$); 洛哌丁胺组稀便数显著降低($P < 0.05$), 苏龙嘎-4颗粒各剂量组稀便数均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$), 表明苏龙嘎-4颗粒对蓖麻油诱导的腹泻有抑制作用。各组小鼠的稀便数和稀便抑制率的详细实验数据见表3。

表3 苏龙嘎-4颗粒对蓖麻油致小鼠腹泻的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	给药剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	潜伏期/ min	稀便数/次	稀便抑 制率/%
空白组	—	—	0	—
模型组	—	38.80 $\pm$ 19.89	11.50 $\pm$ 3.24 ***	0
洛哌丁胺组	0.002	55.50 $\pm$ 16.53	6.90 $\pm$ 1.79 Δ	40.00
苏-1组	0.160	56.10 $\pm$ 9.87	7.20 $\pm$ 1.55 Δ	37.39
苏-2组	0.330	56.50 $\pm$ 15.13	7.00 $\pm$ 2.16 Δ	39.13
苏-3组	0.650	82.30 $\pm$ 42.88 $\Delta\Delta$	5.80 $\pm$ 2.39 $\Delta\Delta$	49.57
苏-4组	1.300	84.60 $\pm$ 30.23 $\Delta\Delta\Delta$	6.30 $\pm$ 2.45 Δ	45.22

3.2.2 对硫酸镁致小鼠腹泻的影响 与空白组相比, 模型组稀便数显著增加($P < 0.001$), 证明造模成功。与模型组相比, 苏龙嘎-4颗粒1.30 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组与洛哌丁胺组初次腹泻时间明显延迟($P < 0.05$); 与模型组相比, 各给药组对硫酸镁诱导的腹

泻也有抑制作用, 但稀便数差异无统计学意义($P > 0.05$); 表明苏龙嘎-4颗粒对硫酸镁诱导的腹泻无明显抑制作用。各组小鼠的稀便数和稀便抑制率的详细实验数据见表4。

表4 苏龙嘎-4颗粒对硫酸镁致小鼠腹泻的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	给药剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	潜伏期/ min	稀便数/次	稀便抑 制率/%
空白组	—	—	0	—
模型组	—	64.80 $\pm$ 17.68	8.00 $\pm$ 4.29 ***	0
洛哌丁胺组	0.002	97.30 $\pm$ 28.38 Δ	4.60 $\pm$ 2.01	42.50
苏-1组	0.16	64.40 $\pm$ 16.08	5.40 $\pm$ 4.14	23.50
苏-2组	0.33	79.30 $\pm$ 28.31	5.60 $\pm$ 2.46	30.00
苏-3组	0.65	73.40 $\pm$ 29.60	6.80 $\pm$ 3.22	15.00
苏-4组	1.30	100.30 $\pm$ 48.17 Δ	4.60 $\pm$ 3.57	42.50

3.2.3 对番泻叶致小鼠腹泻的影响 与空白组相比, 模型组稀便数显著增加($P < 0.001$), 证明造模成功。与模型组相比, 洛哌丁胺组与苏龙嘎-4颗粒0.33、0.65、1.30 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组初次腹泻时间明显延迟($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$); 与模型组相比, 洛哌丁胺组及苏龙嘎-4颗粒0.33、0.65、1.30 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组稀便数均显著降低($P < 0.01$), 表明苏龙嘎-4颗粒对番泻叶诱导的腹泻有抑制作用。各组小鼠的稀便数和稀便抑制率的详细实验数据见表5。

表5 苏龙嘎-4颗粒对番泻叶致小鼠腹泻的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	给药剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	潜伏期/min	稀便数/次	稀便抑 制率/%
空白组	—	—	0	—
模型组	—	60.90 $\pm$ 13.70	16.70 $\pm$ 3.97 ***	0
洛哌丁胺组	0.002	87.80 $\pm$ 18.23 $\Delta\Delta\Delta$	8.80 $\pm$ 2.30 $\Delta\Delta$	47.31
苏-1组	0.16	72.90 $\pm$ 12.28	11.40 $\pm$ 3.30	31.74
苏-2组	0.33	82.60 $\pm$ 14.81 $\Delta\Delta$	9.20 $\pm$ 2.82 $\Delta\Delta$	44.91
苏-3组	0.65	76.80 $\pm$ 19.68 Δ	9.10 $\pm$ 2.20 $\Delta\Delta$	45.51
苏-4组	1.30	80.80 $\pm$ 6.63 $\Delta\Delta$	9.70 $\pm$ 2.98 $\Delta\Delta$	41.92

3.3 抗炎镇痛作用

3.3.1 对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响 与空白组相比, 模型组小鼠耳廓肿胀率显著提高($P < 0.001$), 证明模型成立。与模型组相比, 苏龙嘎-4颗粒0.65、1.30 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组和阿司匹林组均能显著抑制二甲苯所致的耳肿胀($P < 0.01$, $P < 0.001$), 抗炎作用显著; 苏龙嘎-4颗粒0.16、0.33 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组对二甲苯所致耳廓肿胀也有抑制作用, 但差异无统计学

意义($P>0.05$)。实验结果表明,苏龙嘎-4颗粒对小鼠耳肿胀炎症模型有消肿抗炎作用。各组小鼠的肿胀率和肿胀抑制率的详细实验数据见表6。

表6 苏龙嘎-4颗粒对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	给药剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	肿胀率/%	肿胀抑制率/%
空白组	—	-0.75 ± 3.70	—
模型组	—	$81.74 \pm 53.74^{***}$	0
阿司匹林组	0.26	$40.42 \pm 28.12^{\Delta\Delta}$	45.05
苏-1组	0.16	67.68 ± 35.58	7.75
苏-2组	0.33	55.51 ± 30.51	19.15
苏-3组	0.65	$29.64 \pm 17.06^{\Delta\Delta}$	57.09
苏-4组	1.30	$24.66 \pm 17.76^{\Delta\Delta\Delta}$	63.29

3.3.2 对醋酸所致小鼠扭体次数的影响 与空白组相比,模型组小鼠扭体次数显著提高($P<0.001$),证明模型成立。与模型组相比,苏龙嘎-4颗粒各剂量组和肠炎宁片组均能极显著抑制醋酸引起的小鼠疼痛反应,减少小鼠扭体次数($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$);均不能延迟初次疼痛时间($P>0.05$);各组小鼠的扭体次数和扭体抑制率的详细实验数据见表7。

表7 苏龙嘎-4颗粒对醋酸致小鼠扭体的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	给药剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	潜伏期/s	扭体次数	扭体抑制率/%
空白组	—	—	0	—
模型组	—	218.20 ± 44.07	$42.70 \pm 14.67^{***}$	0
肠炎宁片组	0.90	362.80 ± 309.56	$28.00 \pm 16.30^{\Delta}$	42.45
苏-1组	0.16	378.00 ± 396.92	$22.10 \pm 14.98^{\Delta\Delta}$	48.24
苏-2组	0.33	370.90 ± 320.66	$21.40 \pm 11.85^{\Delta\Delta}$	49.88
苏-3组	0.65	250.10 ± 66.06	$28.10 \pm 13.42^{\Delta}$	34.19
苏-4组	1.30	311.30 ± 91.14	$17.30 \pm 10.83^{\Delta\Delta\Delta}$	59.48

4 讨论

苏龙嘎-4汤是止泻作用显著的蒙医汤剂,其方中连翘、拳参、木通、麦冬均有抗炎、抗菌作用,连翘解热止吐,拳参止泻,木通利尿镇痛效果显著^[5,19-20]。临床上常用苏龙嘎-4汤治疗婴幼儿腹泻病,并且在长期临床使用中已证明疗效确切^[21-22]。已有实验研究表明苏龙嘎-4汤剂和颗粒剂对小鼠小肠推进运动均有抑制作用^[23];苏龙嘎-4汤剂能抑制肠道致病菌,调节肠道菌群平衡,能促进杯状细胞的分化和生长,增强其分泌黏液功能,提高肠黏膜

保护屏障作用^[24-25]。但其药效作用研究不够全面,因此本实验从药效角度出发,研究苏龙嘎-4颗粒的涩肠、止泻、抗炎、镇痛作用。

在小肠推进实验中,炭末在小肠的推进率间接反映了小肠的运动,其结果显示苏龙嘎-4颗粒对正常小鼠的肠推进和蓖麻油腹泻模型小鼠的肠推进均有明显的抑制作用,其作用与洛哌丁胺较接近,说明苏龙嘎-4颗粒对小肠蠕动和蓖麻油刺激所致的小肠蠕动紊乱均有抑制作用。该实验结果与参考文献[23]研究结果一致,说明苏龙嘎-4颗粒能够抑制肠蠕动。

在止泻实验中,通过建立蓖麻油致渗出性腹泻模型、硫酸镁致渗透性腹泻模型和番泻叶致分泌性腹泻模型3种常用的动物药物性腹泻模型,来探讨苏龙嘎-4颗粒的抗腹泻作用^[26]。结果显示苏龙嘎-4颗粒对蓖麻油所致腹泻的止泻效果显著且能够显著延迟腹泻发生,且其止泻作用强于洛哌丁胺;苏龙嘎-4颗粒对番泻叶所致腹泻的止泻效明显同样能够显著延迟腹泻发生,但其对腹泻的抑制作用低于洛哌丁胺;苏龙嘎-4颗粒对硫酸镁所致腹泻的止泻效果最不明显,但能够显著延迟腹泻发生。表明苏龙嘎-4颗粒对蓖麻油所致腹泻的止泻效果最强,对番泻叶所致腹泻的止泻效果次之,对硫酸镁所致腹泻的止泻效果最不明显。3种腹泻模型致泻原理和部位均不同,蓖麻油与番泻叶均为刺激性泻药。蓖麻油系刺激小肠性泻药,在胃肠道内释放蓖麻油酸,刺激肠黏膜损害黏膜细胞,引起炎症而导致渗出性腹泻,且蓖麻油及其有效成分会抑制肠道对水和电解质的吸收,从而起到润肠通便的作用^[27]。番泻叶系刺激大肠性泻药,其致泻机制主要是番泻叶中的番泻苷A、番泻苷B经胃和小肠吸收后,在肝中分解,分解产物进入血液,经血液循环引起骨盆神经节兴奋,从而收缩大肠、刺激结肠,增强肠蠕动而促进粪便排出^[28-29]。硫酸镁为容积性泻药,其使肠容积增大刺激肠壁而导致渗透性腹泻。硫酸镁在肠管内吸收水分后膨胀,通过增加大便量,扩张肠道容积,刺激肠蠕动,从而增强导泻效果^[30-31]。本实验结果表明,苏龙嘎-4颗粒对小肠和大肠不同部位引起的腹泻均能发挥作用,且对刺激性泻药蓖麻油和番泻叶所致腹泻的止泻效果强于容积性泻药硫酸镁。

在抗炎镇痛实验中,分别采用二甲苯所致小鼠耳廓肿胀法研究苏龙嘎-4颗粒的消炎作用,小鼠醋酸扭体法研究苏龙嘎-4颗粒的镇痛作用。在二甲苯致小鼠耳肿胀实验中,二甲苯涂在小鼠耳廓上面,

导致毛细血管通透性增大,组织液渗透增多,产生红肿现象^[15]。通过测量小鼠耳朵质量计算肿胀率和肿胀抑制率,反映苏龙嘎-4颗粒对急性炎症抑制效果。实验结果显示苏龙嘎-4颗粒能显著降低肿胀率、提高肿胀抑制率,其作用强于阿司匹林,表明苏龙嘎-4颗粒对小鼠二甲苯所致的耳肿胀具有明显的消炎作用。在醋酸所致小鼠扭体反应实验中,苏龙嘎-4颗粒4个剂量组均能明显减少小鼠扭体反应的次数、提高扭体抑制率,其作用强于肠炎宁片,表明苏龙嘎-4颗粒对小鼠腹腔注射醋酸引起急性腹膜炎而产生的疼痛有明显的镇痛效果。

综上所述,本研究证明了苏龙嘎-4颗粒具有涩肠、止泻、抗炎及镇痛作用,具有良好的开发和应用前景。其结果为苏龙嘎-4颗粒的临床应用提供了实验参考,作用机制方面还有待进一步研究。

参考文献

- [1] BRYCE J, BOSCHIPINTO C, SHIBUYA K, et al. WHO estimates of the causes of death in children[J]. Lancet, 2005,365(9465):1147-1152.
- [2] 扎木苏. 内蒙古蒙医药产业发展研究[D]. 呼和浩特:内蒙古师范大学,2013.
- [3] 红第. 蒙医治疗70例婴幼儿腹泻临床观察[J]. 中国民族医药杂志,2000,6(3):18.
- [4] 巴彦淖尔盟临河县人民医院蒙医科. 蒙医传统验方[M]. 呼和浩特:内蒙古人民出版社,1975:223.
- [5] 内蒙古自治区卫生厅. 内蒙古蒙成药标准[M]. 赤峰:内蒙古科学技术出版社,1984:266.
- [6] 蒙医学编辑委员会. 中国医学百科全书[M]. 上海:上海科学技术出版社,1992:272.
- [7] 许良,王志民,吴香杰,等. 止泻子及其混淆品的傅立叶变换红外光谱法鉴别[J]. 时珍国医国药,2006(1):87-88.
- [8] 李光辉,高俊杰,贾伟星,等. 蒙药苏龙嘎-4汤加减治疗藏獒犬细小病毒感染初探[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版),2008,23(2):176-178.
- [9] 唐洪梅,何嘉仑,廖小红,等. 肠激安提取物对小肠吸收功能及推进运动的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(17):134-137.
- [10] 徐志立,陶小军,张莹,等. 五味子甲素对大鼠及小鼠肠平滑肌功能的抑制作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(21):134-137.
- [11] 贡雪芄. 茜草藤止泻作用及其机制研究[D]. 武汉:华中科技大学,2017.
- [12] 唐远江,冯将,余波,等. 复方中药制剂对小鼠腹泻的治疗作用研究[J]. 湖南农业科学,2019,402(3):17-20.
- [13] 任涌志. 车前草抗蓖麻油诱导腹泻有效成分的筛选[D]. 哈尔滨:东北农业大学,2017.
- [14] 赵艳玲,王伽伯,周旭,等. 不同工艺制备的桃花止泻冲剂抗腹泻作用比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(3):38-40.
- [15] 鲁文雪,赵莹,孙亚楠,等. 珍珠梅中 γ -羟基腈苷 Sutherlandin-5-cis-p-coumarate 的抗炎、镇痛活性研究[J]. 中国现代中药,2019,21(8):1049-1053.
- [16] 魏立琴,王东升,苗小楼,等. 丹翘灌注液抗炎镇痛作用的研究[J]. 中国农学通报,2015,31(2):75-79.
- [17] 许蕊蕊,李越,邱仁杰,等. 艾天羊活血止痛按摩乳膏的制备及药效研究[J]. 中国现代中药,2019,22(8):1099-1103.
- [18] 李静,田芳,李美艳,等. 白屈菜提取物中生物碱的镇痛抗炎作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(8):262-265.
- [19] 苏红昌,万红叶,刘翠玲,等. 连翘酯苷A对酵母致热小鼠体温及TRPA1的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(1):134-138.
- [20] 戚懋材,熊惠江. 拳参治疗婴幼儿秋冬季腹泻28例[J]. 中华实用医学,2002,4(6):48.
- [21] 红梅. 蒙医治疗70例婴幼儿腹泻临床观察[J]. 中国民族医药杂志,2000,16(3):18.
- [22] 格日勒. 寒性腹泻病的治疗[J]. 中国蒙医药杂志,1995,16(1):24-25.
- [23] 乌兰其其格,白玉华,白音夫. 苏龙嘎-4颗粒剂对小鼠肠运动的影响[J]. 中国民族医药杂志,2015,21(10):57-58.
- [24] 齐旺梅,乌兰,关宝柱,等. 苏龙嘎-4汤对腹泻幼鼠肠道乳酸杆菌、大肠杆菌和总需氧菌的影响[J]. 中国民族医药杂志,2014,20(4):47-48.
- [25] 齐旺梅,乌兰,蔡硕,等. 苏龙嘎-4汤对腹泻幼鼠小肠绒毛上皮细胞移动和杯状细胞的影响[J]. 中国民族医药杂志,2015,21(9):61-63.
- [26] 余智勇. 茯砖茶抗腹泻作用研究[D]. 长沙:湖南农业大学,2010.
- [27] 赵家洪. 诃子总酚酸提取工艺及其抗腹泻活性的研究[D]. 哈尔滨:东北农业大学,2018.
- [28] 胡军. 番泻叶颗粒的研制及其促模型小鼠胃肠动力作用机制的研究[D]. 成都:西南大学,2018.
- [29] 陈影,李硕,苏萍,等. 中药抗腹泻的药效作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(21):203-211.
- [30] SHOBA F G, THOMAS M. Study of antidiarrhoeal activity of four medicinal plants in castor-oil induced diarrhoea. [J]. Ethnopharmacol,2001,76(1):73-76.
- [31] 何录香. 关于泻药的合理应用[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(35):94.