

超微七味白术散对菌群失调小鼠的疗效研究 *

邓红洁¹ 吴海² 彭晓珊¹ 蔡光先^{3△} 张熙³ 谭周进^{3△} 欧阳锋¹

(1 湖南中医药大学湘杏学院 湖南 长沙 410208 2 湖南中医药大学 2009 级研究生 湖南 长沙 410208 ;

3 湖南中医药大学 湖南 长沙 410208)

摘要 目的 :研究超微七味白术散对抗生素引起的菌群失调小鼠的疗效。方法 将 70 只小鼠随机分为 7 组 ,以灌胃生理盐水建立对照组 ,以灌胃氨苄西林、头孢拉定、盐酸林可霉素复合抗生素构建菌群失调小鼠模型 ,以七味白术散传统汤剂及超微全量、1/2 量、1/4 量、1/8 量治疗 ,通过粪便判断疗效。结果 :七味白术散超微药剂与传统汤剂均能治疗抗生素引起的小鼠菌群失调 ,且超微七味白术散 1/2 量对小鼠的治疗效果已能达到传统汤剂水平。结论 超微七味白术散对菌群失调小鼠具有良好的治疗效果 ,与传统药物相比具有节约药材的价值。

关键词 菌群失调 超微饮片 七味白术散

中图分类号 :Q95-3 R285.5 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2011)19-3632-04

Effects of Ultra-micro Powder of Qiweibaizhu on Dysbacteriosis in Mice with Diarrhea*

DENG Hong-jie¹, WU Ha², PENG Xiao-shan¹, CAI Guang-xian^{3△}, ZHANG Xi³, TAN Zhou-jin^{3△}, OUYANG Feng¹

(1 College of Xiangxing, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan, China 410208;

2 2009 Postgraduate Courses, Hunan University of TCM, Changsha, Hunan, China 410208;

3 Hunan University of TCM, Changsha, Hunan, China 410208)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of ultra-micro powder of Qiweibaizhu on the diarrhea with dysbacteriosis induced by antibiotics in mice. **Methods:** 70 mice were randomly divided into 7 groups: the control group, the model group, the Qiweibaizhu decoction of traditional drugs group, the whole amount of superfine powder group, the 1/2 volume, the 1/4 volume and the 1/8 volume group. Except for the mouse in control group, all the mouse were fed with complex antibiotic made up of ampicillin, cephradine, lincomycin to simulate the diarrhea with dysbacteriosis models. And then, all the mouse were injected with drugs into the stomach 3 days. In the whole process, the mouse in control group were given saline. After that, the treatment effect was determined by the feces. **Results:** The dysbacteriosis of mice can be cured by both ultra-micro powder and decoction of traditional drugs of Qiweibaizhu, and the therapeutic effect in mice of 1/2 the amount of ultra-micro powder of Qiweibaizhu has been able to reach the level of the traditional decoction. **Conclusion:** The ultra-micro powder of Qiweibaizhu has a good therapeutic effect on dysbacteriosis in mice, and can save medicinal material compared to traditional medicines.

Key words: Dysbacteriosis; Ultramicro-powder; Qiweibaizhu powder

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3, R285.5 Document code: A

Article ID:1673-6273(2011)19-3632-04

前言

七味白术散为北宋中医儿科鼻祖钱乙创制 ,记载于《小儿药证直诀·下卷》。它由人参、白茯苓、炒白术、藿香叶、木香、甘草、葛根组成。原方用治 "脾胃久虚 ,呕吐泄泻 ,频作不止 ,精液枯竭 ,烦渴焦躁 ,但欲饮水 ,乳食不进 ,羸瘦困劣 ,因而失治 ,变成惊痫"。临床实践及现代药理研究证明 ,七味白术散立方严谨、配伍精当 ,是治疗儿科腹泻的验方、良方^[1]。目前 ,七味白术散的加减运用不仅有效治愈了非感染性腹泻 ,对感染性腹泻也能达到满意的疗效 ,并能缩短疗程 ,使许多患儿避免了因滥用

抗生素导致的不良影响^[2]。

中药饮片经历了传统中药、配方颗粒、纳米中药、超微中药等^[3]。超微中药采用现代科学技术与传统中药炮制技术相结合 ,将传统饮片加工成一种粒径为微米级的新型中药饮片 ,服用方便 ,只需开水冲泡几分钟即可使用^[4]。用超微粉碎技术对中药材进行处理后 ,细胞破壁率大于 95% ,有效成分溶出速度加快 ,溶出量增加^[5]。而且 ,中药饮片经超微处理后 ,粒度更加细密均匀 ,表面积增加 ,孔隙率增大 ,药物能更好地分散、溶解在溶剂中 ,增加了药材成分与溶剂的接触面积 ,且进入人体的超微饮片是大部分破壁后的全细胞成分^[6]。

* 基金项目 2010 年湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目(湘教通[2010]244 号) 湖南省科技厅重点项目(2010SK2002)

△通讯作者 蔡光先(1951-) 男 ,教授 ,博士生导师 ,主要从事内科学、中药临床药理学研究工作 ,Email:tanzhjin@sohu.com ;

谭周进(1969-) 男 ,湖南涟源人 ,教授 ,博士生导师 ,主要从事中医药微生态学及药用菌资源开发利用的研究工作 ,

Email:tanzhjin@sohu.com

(收稿日期 2011-03-21 接受日期 2011-04-16)

目前中药超微研究以单味中药研究为主,本文通过对超微七味白术散与传统汤剂的比较,为中药复方超微的研究提供了一定的研究思路与实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 清洁级昆明小鼠 70 只,雌雄各半,体质量 20± 2 g,由上海斯莱克斯实验动物有限公司/中国科学院上海实验动物中心提供。

1.1.2 药物 七味白术散:人参(吉林)6 g、木香(云南)6 g、白茯苓(云南)10 g、炒白术(安徽)10 g、藿香叶(广东)10 g、葛根(广西)10 g、甘草(内蒙古)3 g。按文献^[7]制成七味白术散传统汤剂,4℃冰箱中保存备用。

超微药 将单味中药超微粉碎,按上述配比加入适量开水,搅拌,冷却后低速离心取上清液,分别制成超微饮片全量、1/2 量、1/4 量、1/8 量汤剂,4℃冰箱中保存备用。

1.1.3 试剂 氨苄西林(批号:101004)、头孢拉定(批号:101005)、盐酸林可霉素(批号:10020731),用无菌生理盐水配成浓度各为 100 mg/mL 的抗生素混合溶液,4℃冰箱中保存备用。

1.1.4 饲料 由湖南中医药大学动物实验中心提供。

1.2 方法

1.2.1 动物分组 小鼠适应性饲养 4 d 后按随机数字表法分成 7 组,即对照组、模型组、传统七味白术散组、超微七味白术散全量组、1/2 量组、1/4 量组、1/8 量组。每组十只,雌雄各半,分笼饲养。

1.2.2 造模方法 空白组给予生理盐水 0.2 mL/(只·次)灌胃,

其余各组采用抗生素混合液 0.2 mL/(只·次)灌胃。每天 2 次,连续 5 d。

1.2.3 给药方法及剂量 造模成功后,灌胃给药,每天 2 次,连续 3 d。对照组及模型组给予无菌生理盐水,其余各组按小鼠临床等效用药剂量给药。即传统七味白术散组 0.16 g/(kg·d),超微七味白术散全量、1/2、1/4、1/8 量组分别为 0.16 g/(kg·d)、0.08 g/(kg·d)、0.04 g/(kg·d)、0.02 g/(kg·d)。

1.2.4 药物疗效情况观察 根据毛色、腹泻、体重及小鼠的行为活跃程度等对小鼠进行观察。

1.2.5 统计学分析 采用 DPS v7.05 进行分析处理。

2 结果

2.1 超微七味白术散对菌群失调小鼠体重的影响

小鼠体重是一个直观、易考察的指标,且与多种因素密切相关。对治疗前后小鼠体重进行分析,结果见表 1。由表 1 可知,造模后小鼠与对照组小鼠体重均有较大幅度的增加,体重变化率均较大。但造模后体重变化及变化率,两两比较 P> 0.05,说明使用抗生素造模对小鼠体重变化影响不大。治疗后,与对照组相比,模型组、传统组与超微全量组均能产生明显的增重情况(P<0.05)。与模型组相比,超微全量组小鼠体重增加(P<0.05),但体重变化率无明显差别(P>0.05),超微 1/4 组小鼠体重下降(该组中小鼠存在体重减轻的现象),具有统计学意义(P<0.05)。与传统组相比,除对照组外,超微 1/4 组小鼠体重下降明显(P<0.05),但是模型组、超微 1/8 组、超微 1/4 组、超微全量组对小鼠体重作用均无明显差异(P>0.05)。与超微 1/2 组相比,超微全量组小鼠体重增加明显。

表 1 超微七味白术散对菌群失调腹泻小鼠体重的影响($\bar{x} \pm s$, n=10)
Table1 Effect of ultra-micro powder of Qiweibaizhu on weight change of dysbacteriosis in mice

	造模后体重变化(g) (Weight change after the molding)	造模后体重变化率(%) (Rate of weight change after the molding)	治疗后体重变化(g) (Weight change after treatment)	治疗后体重变化率(%) (Rate of weight change after treatment)
对照组(The control group)	6.05± 2.00	22.15± 5.95	0.75± 0.62	2.59± 1.97
模型组(The model group)	6.64± 1.67	25.58± 4.62	1.37± 0.47 ^a	5.14± 1.99 ^a
传统组(The traditional decoction group)	6.32± 2.49	23.41± 7.32	1.51± 0.50 ^A	5.41± 1.71 ^A
超 1/8 组(The 1/8 volume group)	6.77± 2.08	25.11± 5.83	1.42± 1.14	4.91± 4.20
超 1/4 组(The 1/4 volume group)	7.71± 2.05	26.86± 5.03	0.30± 1.02 ^{BCd}	0.80± 3.53 ^{BCd}
超 1/2 组(The 1/2 volume group)	5.86± 2.84	21.61± 9.04	1.21± 1.05	4.24± 3.71 ^e
超全量组(The whole superfine powder group)	6.36± 2.24	24.04± 5.98	2.23± 1.10 ^{ABef}	7.92± 3.84 ^{ABef}

注 造模后体重变化率(%)=(造模后体重-初始体重)/造模后体重×100。治疗后体重变化率(%)=(最终体重-造模后体重)/最终体重×100。与对照组相比 a P<0.05 A P<0.01 与模型组相比 b P<0.05 B p<0.01 与传统组相比 x P<0.05 C P<0.01 与超 1/8 组相比 d P<0.05 D P<0.01 与超 1/4 组相比 x P<0.05 E P<0.01 与超 1/2 组相比 f P<0.05 F P<0.01

Note: Rate of weight change after the model (%)= (body weight after the model-Initial body weight)/body weight after the model*100.Rate of weight change after treatment (%) = (final weight-body weight after the model)/final weight*100.Compared with the control group: a P<0.05, A P<0.01; Compared with the model group: b P<0.05, B P<0.01;Compared with the traditional decoction group: c: P<0.05, C: P<0.01; Compared with the 1/8 volume group: d: P<0.05, D: P<0.01; Compared with the 1/4 volume group: e<0.05, E: P<0.01; Compared with the 1/2 volume group: f<0.05, F: P<0.01

2.2 超微七味白术散对菌群失调腹泻小鼠疗效的影响

对小鼠治疗前后粪便的稀湿程度进行观察，结果见表 2。由表 2 可见，造模前，各组小鼠行为活跃但不异常、被毛平整光滑、粪便干燥呈黑褐色，较为正常。造模后，对照组小鼠饮食正常，行动活跃，被毛平整光滑，大便呈粒状、土黄色，用力挤压后

仍黏在一起，粪便被压扁却未被压碎、不粘手。模型组、给药组小鼠大便呈粒状，但“稀湿”，水分含量相对增多，颜色加深，呈黑色，能轻易捏碎，碎后易粘手。治疗后，传统组、超微 1/2 组、超微全量组小鼠粪便转干，颜色变淡。而模型组、超微 1/8 组、超微 1/4 组小鼠粪便仍较为稀湿，颜色较深。

表 2 超微七味白术散对菌群失调腹泻小鼠疗效的影响
Table2 Effect of ultra-micro powder of Qiweibaizhu on treatment of dysbacteriosis in mice

	造模后粪便稀释情况(The dilution of feces after molding)	治疗后粪便稀释情况(The dilution of feces after treatment)
对照组(The control group)	++	-+
模型组(The model group)	---	--
传统组(The traditional decoction group)	---	+
超 1/8 组(The 1/8 volume group)	---	-
超 1/4 组(The 1/4 volume group)	---	-
超 1/2 组(The 1/2 volume group)	---	+
超全量组(The whole superfine powder group)	---	+

注：+表示粪便干燥，-表示粪便稀湿
Note: + constipation;- wet feces

3 讨论

目前，抗生素广泛用于治疗各种细菌感染或其它致病微生物感染的疾病。盐酸林可霉素对常见的需氧革兰阳性菌和厌氧菌等有较高抗菌活性，氨苄西林对革兰阴性菌有效，头孢拉定对耐药性金葡菌等有迅速而可靠的杀菌作用^[8]。造模初期，抗生素可能对小鼠体内的有害菌有极强的杀灭作用，可能对体重的增加有一定的作用。随着用药时间的延长，它们对小鼠体内尤其是肠道中的有益菌也具有抑杀效果，可能会破坏了肠道内菌群的平衡，使小鼠出现粪便稀释的症状，此时，小鼠体重可能尚不下降，此时终止造模，可能是造模后小鼠体重仍然上升的一个原因。而灌胃给药可能会对小鼠造成了一定的伤害。另外，这些抗生素也有很大的副作用，例如盐酸林可霉素可造成肠组织损伤、血中淋巴数减少、免疫下降等^[9]，故与对照组相比，从整体上对小鼠体重影响不大。

小鼠体重的变化是一个诸多因素共同作用的结果，从最后体重来看，造模组小鼠体重较对照组明显增加，这可能是由于抗生素停用后，小鼠机体处于一种自我积极恢复状态，体重增加更明显。经七味白术散治疗后，在药物作用下对小鼠体重及机体功能等增强有积极作用。超微组与传统组相比无较大区别(P>0.05)，这可能是从整体上，药物中对体重作用的相关成分差别不大。超微 1/4 组小鼠体重出现明显的降低，这既可能是药物的因素，也可能是灌胃过程中对小鼠造成一定的口腔损伤，使饮食摄入减少。超微全量组小鼠体重有明显的增加，但与传统组等相比，无统计学意义，可能是高浓度的超微药物中某些成分具有增进饮食等方面的作用。

七味白术散治疗根本在于补气健脾。方中白术、茯苓甘而微燥，白术为补气健脾之要药，茯苓可健脾渗湿；人参味甘，可补气生津，健脾养胃；木香、藿香辛香而燥，藿香可调和中焦枢机，协调气机升降，木香可抗炎和抗腹泻；葛根鼓舞胃气，升阳

生津，甘草益气和中，调和诸药^[10,11]。七味白术散立方严谨，配伍精当，全方融补、运、升、降为一体，补而不滞。七味白术散含有丰富的多糖、黄酮、异黄酮、甾醇、氨基酸以及酪氨酸酶等多种活性成分，这些物质在增殖肠内有有益菌，抑制有害菌生长，调节消化道微生物区系的平衡上发挥着重要的作用^[12]。研究证明，七味白术散对小儿迁延性腹泻^[13]、霉菌性肠炎^[14]、溃疡性结肠炎^[15]、脾虚湿盛型腹泻^[16]等多种肠道疾病有很好的治疗效果。七味白术散临床应用效果确切，但未见关于其超微剂型的报道。

本实验通过超微七味白术散的不同剂量和传统汤剂对菌群失调小鼠的疗效比较，发现超微 1/2 剂量时已能很好的治愈菌群失调小鼠，最终效果与传统汤剂相近。但是，本实验没有对各治疗组治疗快慢进行分析比较是其最大的不足，若能进行疗效动态的变化治疗观察，意义更大。

参 考 文 献(References)

[1] 姜晓,伍参荣,田雪飞,等.七味白术散对人类轮状病毒感染乳鼠小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): 29-30
Jiang Xiao, Wu Can-rong, Tian Xue-fei, et al. Protective Effect of Qiweibaizhu Powder against HRV Infection of Intestinal Mucosal Epithelial Cells of Suckling Mice [J]. Chinese journal of information on traditional chinese medicine, 2010,17(5):29-30
[2] 黄志红.七味白术散临床运用浅识[J].新中医,2009,41(5):92-93
Huang Zhi-hong. Clinical use of Qiweibaizhu Powder Superficial[J]. Journal of New Chinese Medicine, 2009, 41(5):92-93
[3] 吴文博,董占军.中药饮片改革相关问题分析与展望[J].中国药房, 2009,20(9):705-707
Wu Wen-bo, Dong Zhan-jun. Reform of Chinese Traditional Medication Decoction Pieces: Importance and Prospects[J]. China pharmacy, 2009, 20(9):705-707
[4] 郝征红,张炳文.中药的超微细胞破壁粉碎技术[J].中国兽药杂志, 2003,37(6):50-52

- Hao Zheng-hong, Zhang Bin-wen. Superfine milling technique used for Chinese medicine materials processing[J]. Chinese journal of veterinary drug, 2003, 37(6):50-52
- [5] 徐光佑,刘柏炎,蔡光先,等.超微参附汤对急性心肌缺血大鼠的保护作用[J].吉林中医药, 2010, 30(7):633-635
- Xu Guang-you, Liu Bo-yan, Cai Guang-xian, et al. Effect of ultra-micro decoction of Senfu on acute myocardial ischemia in rats[J]. Jilin journal of traditional chinese medicine, 2010, 30(7):633-635
- [6] 张素萍,胡能.超微粉碎技术在中药生产中应用探讨[J].贵州化工, 2008,33(3):29-32
- Zhang Su-ping, Hu Neng. Application of Production for Chinese Herbal medicine Using Superfine Communication Technique [J]. Guizhou chemical industry, 2008,33(3):29-32
- [7] 郁晓维.小儿腹泻名方 -- 七味白术散[J].家庭医药, 2007,(6):25-27
- Yu Xiao-wei. Qiweibaizhu powder [J]. Home medicine, 2007, (6): 25-27
- [8] 王大镛.国产头孢拉定胶囊治疗感染性疾病的临床体会[J].江苏临床医学杂志,2001,5(5):425
- Wang Da-yong. Clinical Experience Of Cephadrine Capsules On Infectious Diseases[J]. Journal of jiangsu clinical medicine, 2001, 5(5): 425
- [9] 邝枣园,高智群,张韧,等.盐酸林可霉素造成小鼠肠道菌群失调规律的研究[J].吉林医学, 2009, 30(13):1230-1231
- Kuang Zao-yuan, Gao Zhi-qun, Zhang Ren, et al. The effect of lincomycin on the intestinal flora of mice[J]. Jilin medical journal, 2009, 30(13):1230-1231
- [10] 王晓强.七味白术散对脾虚泄泻幼鼠免疫机能的影响[D].黑龙江,黑龙江中医药大学,2007
- Wang Xiao-qiang. Effect of Qiweibaizhu powder on immune function of diarrhea with spleen in young rats [D]. Heilongjiang, Heilongjiang University of TCM, 2007
- [11] 王裕霞,耿娟.七味白术散治疗儿科泄泻分析 [J]. 社区医学杂志, 2008,6(5):63-64
- Wang Yu-xia, Geng Juan. Analysis of Qiweibaizhu powder on pediatric diarrhea[J]. Journal of Community Medicine,2008,6(5):63-64
- [12] 文丹,谭周进,蔡光先.植物成分对肠道微生物的影响[J].中国药业, 2010,19(18):19-21
- Wen Dan, Tan Zhou-jin, Cai Guang-xian. Impacts of Plant Components to Intestinal Tract Microflora [J]. China pharmaceuticals, 2010,19(18):19-21
- [13] 庞彦波,赵玉环.七味白术散治疗小儿迁延性腹泻、慢性腹泻 100 例[J].中国实用医药, 2008, 3(32):96-97
- Pang Yan-bo, Zhao Yu-huan. Effect of Qiweibaizhu Powder on the treatment of persistent diarrhea, chronic diarrhea in 100 children [J]. China practical medical, 2008, 3(32):96-97
- [14] 李刚.七味白术散加减治疗小儿霉菌性肠炎 48 例 [J]. 陕西中医, 2009,30(3):322-323
- Li Gang. Effect of Qiweibaizhu Powder on the treatment of fungal enteritis in 48 patients [J]. Shaanxi journal of traditional chinese medicine,2009,30(3):322-323
- [15] 李纪三.七味白术散加减治疗溃疡性结肠炎 [J]. 医药论坛杂志, 2009,30(12):96-97
- Li Ji-san. Effect of Qiweibaizhu Powder on the treatment of ulcerative colitis[J]. Journal of Medical Forum, 2009, 30(12):96-97
- [16] 刘双英.七味白术散治疗小儿脾虚湿盛型腹泻 120 例[J].陕西中医, 2009,30(10): 1331-1332
- Liu Shuang-ying. Effect of Qiweibaizhu Powder on the treatment of pediatric diarrhea with Spleen wet Sheng-based in 120 patients [J]. Shanxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2009, 30 (10): 1331-1332