

小鼠菌群失调腹泻模型的建立及超微七味白术散的疗效

曾奥¹ 张华玲¹ 谭周进^{2*} 蔡莹² 蔡光先^{2*} 周赛男²

(1. 湖南中医药大学 2010 级研究生 湖南 长沙 410208)

(2. 湖南中医药大学 湖南 长沙 410208)

摘要:【目的】建立菌群失调腹泻的造模方法,研究超微七味白术散对其疗效。【方法】采用抗生素联用、中药复方等不同方法进行腹泻造模,通过超微七味白术散进行治疗。

【结果】中药大承气汤能快速致泻,腹泻程度最严重,久灌能出现脾虚症候,但对肠道微生物影响不大($P>0.05$)。抗生素联用组中,硫酸庆大霉素和头孢拉定联用组造模效果最好,两者联用,抗菌谱达到最大互补,且混用不使药物失效。经超微七味白术散灌胃治疗后,中药组迅速治愈,脾虚症候消失。抗生素联用组小鼠肠道乳酸菌、真菌数显著高于正常组($P<0.01$)。【结论】建立了一种菌群失调腹泻的造模方法,七味白术散中存在促使乳酸菌、真菌生长的益生元。

关键词: 腹泻模型, 肠道微生物, 七味白术散, 中医药微生态

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 81173214); 湖南省科技厅重点项目(No. 2010SK2002); 湖南省研究生科研创新项目(No. CX2011B340)

*通讯作者: ✉: tanzhjin@yahoo.com.cn

收稿日期: 2011-12-12; 接受日期: 2012-01-18

The construction of mice diarrhea model due to dysbacteriosis and curative effect of ultra-micro Qiweibaizhusan

ZENG Ao¹ ZHANG Hua-Ling¹ TAN Zhou-Jin^{2*} CAI Ying²
CAI Guang-Xian^{2*} ZHOU Sai-Nan²

(1. 2010 Postgraduate Courses, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

(2. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

Abstract: [Objective] In order to construct dysbacteriotic mice model of diarrhea and understand the curative effect of ultra-micro Qiweibaizhusan. [Methods] The dysbacteriotic mice models were constructed by using traditional Chinese medicine compound and combination antibiotics to cause diarrhea, and then treated with ultra-micro powder of Qiweibaizhusan. [Results] Traditional Chinese medicine dachengqitang had quick effect on diarrhea. The symptom of insufficiency of the spleen would appeared in mice with long time traditional Chinese medicine dachengqitang treatment. But it had low effect on intestinal microbes ($P>0.05$). The combining using of gentamycin sulfate and cefradine had the best effect on diarrhea. After treated with ultra-micro powder Qiweibaizhusan, traditional Chinese medicine dachengqitang group were cured quickly and the symptom of insufficiency of the spleen disappeared. The quantities of intestinal lactobacillus and fungus in antibiotic group were much higher than the normal group ($P<0.01$). [Conclusion] A dysbacteriotic mice modeling method of diarrhea was constructed. There were some kinds of probiotics contained in ultra-micro powder Qiweibaizhusan which could promote the growth of intestinal lactobacillus and fungus.

Keywords: Animal diarrhea model, Intestinal microorganisms, Qiweibaizhusan, Microecology of traditional Chinese medicine

腹泻既是一种独立的疾病, 又是多种疾病病理进程中的一个症状, 具有很高的发病率, 特别是在发展中国家比较常见。统计表明, 我国每年有 8.36 亿人次患腹泻, 因此卫生部把腹泻列为我国重点防治的疾病之一^[1]。在医学研究中, 为了阐明疾病的发病机制或药物疗效, 常需要建立动物的疾病模型。建立腹泻模型是研究腹泻发病机制的重要手段, 不同类型的腹泻需要建立相应的腹泻模型, 模型建立是医学研究的基本, 模型的

好坏直接关系到研究的成败。针对造成腹泻的诸多因素, 用复方中药治疗腹泻这一课题已经占领了国内外腹泻研究的重要地位, 大量研究也证实中药复方治疗腹泻效果优于西药^[2]。七味白术散原方载于《小儿药证直诀·下卷》: “人参二钱五分, 白茯苓五钱, 白术(炒)五钱, 藿香叶五钱, 木香二钱, 甘草一钱, 葛根五钱(渴者加至一两), 功效主要是健脾生津, 行气消胀^[3], 能达到扶正祛邪的目的。临床实践研究表明, 七味白术散对抗生素

使用所致肠道腹泻、小儿迁延性腹泻等多种肠道疾病有很好的治疗效果。现代药理药效研究表明, 七味白术散可使失衡肠道微生物恢复到生理性组合, 并使肠道微生物达到一个新水平上的平衡^[4]。

本研究采用外观症状和肠道微生物培养法研究了腹泻的不同造模方法, 并且进行了超微七味白术散对腹泻模型的恢复效果研究, 为小鼠良好菌群失调腹泻模型的建立提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物和饲料: 昆明小鼠由上海斯莱克斯实验动物有限公司/中国科学院上海动物实验中心提供。实验动物合格证批号为: SCXK (湘) 2011-104。本实验所用饲料由湖南中医药大学动物实验中心研制提供。

1.1.2 药物和试剂: 中药大承气汤[成分为生大黄、芒硝、厚朴、枳实, 按照《中华人民共和国药典》(2010 版) 组方给药], 药材由湖南中医药大学第一附属医院鉴定并提供。硫酸庆大霉素注射液, 山东鲁抗辰欣药业有限公司; 头孢拉定胶囊, 石药集团欧意药业有限公司; 盐酸林可霉素注射液, 济南利民制药有限责任公司; 乳糖酸红霉素, 湖南中南科伦药业有限公司; 注射用头孢曲松钠, 北京太平洋药业有限公司; 注射用氨苄西林钠, 哈药集团制药总厂; 均购自湖南中医药大学第一附属医院。超微七味白术散[成分为党参、甘草、粉葛、云木香、炒白术、藿香、茯苓, 按照《中华人民共和国药典》(2010 版) 组方]由湖南省中医药研究院中药超微工程技术研究中心鉴定并提供。

1.1.3 培养基: 细菌培养基为牛肉膏蛋白胨琼脂培养基^[5]; 真菌培养基为马丁孟加拉红链霉素琼脂培养基^[5]; 大肠杆菌培养基为伊红美蓝琼脂培养基(EMB)^[5]; 乳酸菌培养基为 MRS 琼脂培

养基^[6]。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组: SPF 级昆明小鼠 50 只, 雌雄各半, 体质量在 20 ± 2 g, 将小鼠适应性饲养 4 d 后随机分成 5 组, 即氨苄西林与盐酸林可联用组(A 组)、头孢曲松与红霉素联用组(B 组)、庆大霉素与头孢拉定联用组(C 组)、中药大承气汤组(D 组)和对照组(E 组)。待造模成功后, 每组小鼠取一半解剖分析肠道微生物, 另一半小鼠全部灌胃超微七味白术散, 对照组继续灌胃生理盐水。

1.2.2 造模方法: A 组: 盐酸林可霉素, 氨苄西林钠^[7]。根据供试小鼠的体质量, 每日每只给药量分别为 30 mg 和 60 mg, 按用量配成混合溶液后给药 0.3 mL/只, 每日灌胃 2 次, 造成小鼠肠道菌群紊乱。B 组: 头孢曲松钠^[8], 乳糖酸红霉素^[9]。根据供试小鼠的体质量, 每日每只给药量都为 30 mg, 按用量配成混合溶液后给药 0.3 mL/只, 每日灌胃 2 次, 造成小鼠肠道菌群紊乱。C 组: 头孢拉定, 硫酸庆大霉素^[7]。根据供试小鼠的体质量, 每日每只给药量分别为 40 mg 和 30 mg, 按用量配成混合溶液后给药 0.3 mL/只, 每日灌胃 2 次, 造成小鼠肠道菌群紊乱。D 组: 用苦寒泻下的方法制模, 采用中药大承气汤制备汤药^[10], 药物组成是: 大黄 27 g、厚朴 18 g、枳实 18 g、芒硝 27 g。水煎液灌胃, 先煎厚朴枳实, 在下大黄, 芒硝最后溶解, 0.3 mL/只, 每日灌胃 2 次。模型组都连续处理 7 d。对照组给予生理盐水 0.3 mL/只灌胃, 每日 2 次。

1.2.3 超微规格及给药方法: 传统药材经低温 (60°C) 烘烤, 粉碎机粗粉, 微粉机 ($0-15^{\circ}\text{C}$) 细粉后制备成七味白术散超微粉 (>200 目)。经湖南省中医药研究院中药超微工程技术研究中心鉴定后符合超微粉规格。制备超微七味白术散, 加入开水, 搅拌, 冷却后低速离心取上清液, 给药剂量参照邓红洁等^[11]的超微七味白术散给药剂量,

即使用超微七味白术散 1/2 量组[0.08 g/(kg·d)]用药剂量,灌胃给药,每次 0.3 mL,每天 2 次,连续 5 d。

1.2.4 实验动物临床观察:对造模前、造模后和超微七味白术散灌胃治疗结束后的小鼠称重记录,观察并记录动物的粪便颜色、毛色、精神状态、死亡等情况。

1.2.5 小鼠肠道内容物的提取:将处死的小鼠立即放于超净工作台上,无菌采集各组从空肠到直肠的肠道内容物,收集同组小鼠的肠道内容物通过无菌操作进行混匀,备用。

1.2.6 肠道微生物数量的测定:按组分别无菌操作称取一定量的肠道内容物放入装有玻璃珠的无菌水三角瓶中,放在摇床上采用 120 r/min 振摇 30 min 以便使微生物充分分散至尽可能成单存在,然后选择合适的稀释度,采用混菌法计数,细菌及大肠杆菌在 37 °C 恒温培养箱中培养 24 h 后计数菌落,真菌在 30 °C 恒温培养箱中培养 96 h 后计数菌落,乳酸菌在 37 °C 厌氧培养 48 h 后计数菌落,每一个稀释度做 3 个重复,求其平均值并计算每克肠道内容物所含的菌数。

1.2.7 统计学分析:各分组所得计量数据采用平均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用 DPS v7.05 软件处理数据,两组间均数比较用 t 检验, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 造模和超微七味白术散治疗对小鼠表现特征的影响

对造模和治疗期间小鼠粪便的稀湿程度进行了观察,结果见表 1。造模期间(7 d),正常组 E 组小鼠的摄食饮水正常,行动活跃,被毛平整光滑,小鼠粪便干燥呈黑褐色。抗生素联用组,处理前 4 d,小鼠粪便相对正常组颜色变黄,湿润,颗粒稍变大,小鼠活动毛、色正常。处理第 5 天,

B 组小部分小鼠出现中度腹泻,腹泻程度强于 A 组和 C 组。造模最后 2 d,加倍抗生素剂量灌胃,A 组和 C 组的大部分小鼠出现中度腹泻,B 组小鼠加倍剂量后腹泻程度与第 5 天相比无明显差别,其中 C 组小部分小鼠出现严重腹泻,腹泻程度 C 组>A 组>B 组。中药模型组 D 组,处理首日即出现中度腹泻,灌胃 1 h 后腹泻程度最为明显,超过 5 h 后,腹泻程度有所好转。处理第 5 天,D 组大部分小鼠严重腹泻,翻毛严重,精神萎靡,畏冷,笼内小鼠蜷缩在一起。处理第 7 天,D 组有两只雌性小鼠死亡。造模期间,模型组小鼠食量与正常组相比无减少。解剖取肠道内容物,A 组、B 组、C 组和 D 组等模型组的小鼠盲肠体积明显大于正常组,呈病态,有关病理学研究有待进一步进行。

2.2 造模和超微七味白术散治疗对小鼠体重变化的影响

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。对治疗前小鼠体重进行分析,结果见表 2。由表 2 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。与对照组比较,B 组($P<0.05$)、C 组($P<0.01$)增重明显较慢,说明 C 组(头孢拉定,硫酸庆大霉素)、B 组(头孢曲松钠,乳糖酸红霉素)抗生素能减慢小鼠体重的增长。

2.3 造模方法对肠道微生物的影响

采用传统微生物学技术-稀释平板菌落计数法对小鼠肠道内可培养微生物进行了分析,由表 3 可见,抗生素联用组经抗生素处理后,C 组造模效果最好,细菌数、乳酸菌数($P<0.01$)和大肠杆菌数($P<0.05$)均显著下降。结果与 C 组小鼠表现特征观察一致,C 组小鼠腹泻程度在抗生素联用组中最严重。庆大霉素为广谱类抗生素,对肠杆菌如埃希氏菌属(*Escherichia*)、变形杆菌属(*Proteus*)、肠杆菌属(*Enterobacter*)等有良好的抗

表 1 对小鼠临床特征的影响
Table 1 The influence of the clinical features of mice

	造模 5 日粪便稀释情况 The dilution of feces after molding 5 days	造模 7 日粪便稀释情况 The dilution of feces after molding 7 days	治疗 2 日粪便稀释情况 The dilution of feces after treatment 2 days	治疗 5 日粪便稀释情况 The dilution of feces after treatment 5 days
A 组 Group A	+	—	—+	++
B 组 Group B	—+	—	+	++
C 组 Group C	+	—	—+	++
D 组 Group D	—	—	++	++
E 组 Group E	++	++	++	++

注: +: 表示粪便干燥; —: 表示粪便稀湿。A 组: 氨苄西林与盐酸林可联用组; B 组: 头孢曲松与红霉素联用组; C 组: 庆大霉素与头孢拉定联用组; D 组: 大承气汤组; E 组: 正常对照组。下表同。

Note: +: Constipation; —: Wet feces. Group A: The group of ampicillin sodium with link with hydrochloric acid; Group B: The group of ceftriaxone with erythromycin lactobionate; Group C: The group of gentamycin sulfate with cefradine; Group D: The group of dachengqitang; Group E: Control group. The same as the following tables.

表 2 对小鼠体重的影响($x \pm s, n=10$)
Table 2 Weight and weight change in mice ($x \pm s, n=10$)

	造模后体重变化 Weight change after the molding (g)	造模后体重变化率 Rate of weight change after the molding (%)	治疗后体重变化 Weight change after treatment (g)	治疗后体重变化率 Rate of weight change after treatment (%)
A 组 Group A	6.04±1.95	19.52±5.04	1.02±0.33	3.13±0.97
B 组 Group B	2.33±0.92 ^A	8.32±1.59 ^A	1.86±0.32	6.23±1.78
C 组 Group C	1.74±0.62 ^{Aa}	6.43±1.01 ^{Aa}	4.33±0.96	13.79±3.12
D 组 Group D	5.12±2.34	17.23±3.97	3.36±0.79	10.16±3.42
E 组 Group E	6.55±2.00	21.43±4.76	3.2±0.78	9.48±2.78

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 E 组相比: A: $P<0.05$; a: $P<0.01$ 。

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 E: A: $P<0.05$; a: $P<0.01$ 。

菌作用, 肠球菌对本品大多数都耐药, 而头孢拉定对革兰阳性球菌具有良好的抗菌作用^[12], 两者联用可表现出很好的腹泻模型效果。A 组造模效果次之, 细菌数($P<0.05$)和乳酸菌数($P<0.01$)显著下降。从小鼠表观特征看, A 组小鼠的腹泻程度次于 C 组强于 B 组。氨苄西林钠与盐酸林可霉素联用造成小鼠腹泻是一种比较经典的抗生素联用组合, 很多学者使用这种联用法造成小鼠腹泻, 并表现出良好的效果^[8,12]。氨苄西林为

广谱半合成青霉素, 对不产青霉素酶葡萄球菌属(*Staphylococcus*)、肠球菌属(*Enterococcus*)具有较强的抗菌作用, 部分大肠埃希氏菌(*Escherichia coli*)、沙门菌属(*Salmonella*)、志贺菌属(*Shigella*)细菌对本品亦敏感, 林可霉素对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)和厌氧菌有很强活性, 而对肠球菌及格兰阴性微生物或酵母菌无效, 两者联用也能表现出良好的腹泻模型效果。B 组造模效果最差, 细菌数、大肠杆菌数($P>0.05$)下降得

不够明显,从小鼠表观特征看,B组小鼠腹泻程度次于A组和C组。原因是红霉素与头孢曲松钠不能很好互溶^[12],出现白色混浊和结块沉淀,从而使抗生素联用失效,单独使用能表现出良好的腹泻效果^[8-9]。抗生素联用组,真菌数(B组、C组, $P<0.05$)均显著增长,抗生素联用对细菌具有较高活性,致使抗生素联用组小鼠肠道细菌数均显著下降,而抗生素对真菌活性较低,真菌在肠道竞争性增长。D组为中药组,从表2中可看出,大承气汤并未引起肠道菌群显著变化,但是从小鼠表观特征看,D组腹泻程度明显强于抗生素联用组,并在灌胃大承气汤后1-5 h内小鼠腹泻表现尤为严重。方中大黄泻热通便,荡涤肠胃,能促进肠道蠕动^[13],为君药。芒硝主成分为硫酸钠(润滑剂),能使肠腔容积增大并刺激肠壁^[14],助大黄泻热通便,为臣药,故大承气汤能在短时间内造成小鼠腹泻。久服可使机体元气损伤、脾胃功能减弱,实验中观察到小鼠出现类似脾虚证候,如精神萎靡、畏寒、毛发稀疏、竖立等现象,久服可损及机体免疫功能^[10]。以大剂量灌服小鼠,小鼠所出现的症状符合中医所谓的脾虚泄泻的特点,但并未能使肠道菌群失调。

2.4 超微七味白术散对腹泻小鼠的康复效果

造模7 d后,用超微七味白术散1/2剂量对腹泻小鼠进行治疗,然后对治疗后的小鼠表观特征

进行分析。由表1可知,治疗期间(5 d),B组和D组在治疗第2天即腹泻完全转好,D组小鼠精神恢复正常。A组小鼠治疗第3天转好,C组小鼠直至治疗第5天腹泻完全转好。造模期间发现,解剖取肠道内容物后,A组、B组、C组和D组等模型组的小鼠盲肠体积均明显大于正常组。对治疗后小鼠体重变化进行分析,由表2可知,治疗后,与对照组相比,体重变化率无明显差别($P>0.05$),虽腹泻症状已经转好,但体重增长较慢,从小鼠解剖后表观特征观察可看出,盲肠出现病态,可能是因为经抗生素长时间处理后,破坏了肠道粘膜和肠道内壁结构,不能马上修复,影响了消化吸收。

2.5 超微七味白术散对腹泻小鼠肠道微生物的恢复效果

由表4可见,抗生素处理组中,经超微七味白术散治疗后,细菌数、大肠杆菌数、乳酸菌数相对模型组均明显回升,细菌数(与正常组E组相比 $P>0.05$)恢复平衡,达到正常水平。对小鼠肠道中特定微生物的分析表明,A组中大肠杆菌的数量相对正常组增多($P<0.05$),而A组、B组和C组乳酸菌数相对正常组都明显增多($P<0.05$)。抗生素联用处理后,肠道中真菌的数量因抗生素处理而出现竞争性增长,经过超微七味白术散治疗后,继续显著增长(与正常组模型组比 $P<0.01$)。

表3 造模方法对肠道微生物数量的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)				
Table 3 The effect of antibiotics and Chinese medicine on intestinal microbes in mice ($\bar{x}\pm s, n=3$)				
	细菌 Bacteria (10^7 CFU/g)	大肠杆菌 Colibacillus (10^7 CFU/g)	乳酸菌 Lactic acid bac- teria (10^7 CFU/g)	真菌 Fungi (10^6 CFU/g)
A组 Group A	9.698 \pm 0.114 4 ^A	2.143 \pm 0.186 2	0.309 \pm 0.010 6 ^{Aa}	0.426 \pm 0.029 3
B组 Group B	20.672 \pm 0.566 1	9.964 \pm 0.287 4	10.977 \pm 1.128 6	14.648 \pm 0.134 6 ^A
C组 Group C	0.504 \pm 0.0363 7 ^{Aa}	0.115 \pm 0.069 2 ^A	0.380 \pm 0.030 2 ^{Aa}	1.442 \pm 0.234 2 ^A
D组 Group D	77.347 \pm 9.041 4	13.785 \pm 0.580 8	17.278 \pm 0.652 8	0.532 \pm 0.082 2
E组 Group E	37.163 \pm 2.177 9	17.010 \pm 0.451 4	10.250 \pm 0.442 7	0.128 \pm 0.021 9

注: CFU/g: 每 g 肠道内容物的菌落形成单位. 与正常组 E 组比: A: $P<0.05$, a: $P<0.01$.
Note: CFU/g: Colony-forming unit each gram intestinal contents. Compared with the control group E: A: $P<0.05$, a: $P<0.01$.

表 4 超微七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道微生物数量的影响($x\pm s, n=3$)
Table 4 Effect of ultra-micro powder of Qiweibaizhusan on intestinal microbes in mice with dysbacteriosis ($x\pm s, n=3$)

	细菌 Bacteria (10^8 CFU/g)	大肠杆菌 Colibacillus (10^7 CFU/g)	乳酸菌 Lactic acid bacteria (10^7 CFU/g)	真菌 Fungi (10^7 CFU/g)
A 组 Group A	6.085±0.600 8 ^b	45.412±6.085 1 ^{Ab}	25.851±2.077 5 ^{Ab}	26.216±7.047 8 ^{ab}
B 组 Group B	5.867±0.224 1	11.083±2.255 4 ^B	42.325±3.049 1 ^A	22.644±1.009 9 ^{ab}
C 组 Group C	5.108±0.438 9 ^b	21.132±3.279 5 ^b	36.423±2.394 4 ^{Ab}	26.723±1.217 7 ^{ab}
D 组 Group D	5.831±0.562 3	3.245±0.430 7	5.137±0.561 3	0.033±0.001 4
E 组 Group E	6.924±0.614 2	2.351±0.664 1	3.471±0.348 7	0.023±0.002 8

注: CFU/g: 每 g 肠道内容物的菌落形成单位. 与正常组 E 组相比: A: $P<0.05$, a: $P<0.01$; ABCD 组分别与 ABCD 造模组相比: B: $P<0.05$, b: $P<0.01$.
Note: CFU/g: Colony-forming unit each gram intestinal contents. Compared with the control group E: A: $P<0.05$; a: $P<0.01$; Compared with the modeling group ABCD: B: $P<0.05$; b: $P<0.01$.

可能是由于超微七味白术散中存在某种益生元, 这些益生元能够在肠道菌群失衡的情况下促进大肠杆菌、乳酸菌和真菌的生长。由表 3 可知, 中药造模组 D 组的细菌数、大肠杆菌数、乳酸菌数和真菌数相对正常组模型组均无明显变化 ($P>0.05$), 说明中药大承气汤不是由于造成肠道菌群失调而引起腹泻。但是 D 组经过治疗后, 第 2 天腹泻即完全转好, 精神萎靡、畏寒、毛发稀疏、竖立等类似脾虚症候也消失, 说明七味白术散对脾虚型腹泻也有很好的疗效, 这也在其他研究中得到了证实^[15]。

3 讨论

近年来, 抗生素的广泛使用或滥用所致肠道菌群失调甚至肠道菌群产生耐药性的现象日益严重^[16], 选用中药有着较好的实际意义。制备稳定的肠道菌群失调模型, 研究相关有效中药方的疗效, 可为肠道菌群相关疾病治疗中药方的研究和推广应用提供可靠的实验动物模型。本研究选用临床上常用的 6 种抗生素进行两两组合来制备菌群失调腹泻模型, 并对中药大承气汤制备动物腹泻模型的肠道微生态机理进行了分析, 证明中药大承气汤能快速致泻, 腹泻程度最严重, 久灌能出现脾虚症候, 但对肠道微生物影响不大。抗

生素造模组中, 从外部特征、体重变化及对肠道微生物影响等结果看, 硫酸庆大霉素和头孢拉定联用的造模效果最好, 其联用致泻效果优于氨苄西林钠与盐酸林克霉素联用, 主要原因是两者联用, 抗菌谱达到最大互补, 且混用不使药物失效。
七味白术散治疗根本在于补气健脾, 方取四君子汤加味^[17]。四君子汤药物组成含党参、白术、茯苓和甘草。已有大量研究证实, 四君子汤能调节肠道菌群失调^[18]。七味白术散在四君子汤基础上加入木香、藿香、葛根三味药。现代研究证实, 白术治疗肠胃疾病作用机制主要是胃肠动力和胃粘膜保护两方面, 还用于抗肿瘤、抗氧化、预防老年痴呆及抗炎等很多方面^[19]。党参具有增进食欲、促进机体生长、增强机体免疫的功能, 可促进血细胞增加, 改善血液系统作用^[20]。茯苓具有抗肿瘤和增强免疫力作用。藿香含挥发油能促进胃液分泌, 增强消化, 对胃肠有解痉作用, 还有收敛止泻、抗真菌的作用^[21]。葛根具有降低血压、扩张冠状血管、抑制动脉硬化、抗氧自由基和抗肿瘤的作用^[22], 葛根的黄豆甙对离体肠有明显解痉作用。木香具有抗炎和抗腹泻的作用, 抗炎是木香抗腹泻的主要机理^[23], 木香含木香炔内酯和去氢木香内酯, 具有松弛平滑肌和解痉作用。甘草益气和中, 调和诸药, 主成分黄酮类物

质对革兰氏阳性菌具有抑制作用。从单味中药的药理作用可看出,免疫功能和胃肠动力是七味白术散显著的药理特征,目前有关七味白术散疗效机理的阐明主要也是从免疫学指标分析入手。本研究从七味白术散复方对不同造模方法所致失衡肠道菌群的调整作用入手探讨七味白术散的疗效机理,结果表明七味白术散能调节菌群失调,并使乳酸菌、真菌显著高于正常肠道中的相应菌群数量,说明七味白术散中存在某种益生元物质,它们能够促使肠道中乳酸菌、真菌的生长,关于中药复方中存在益生元样物质已见诸多报道^[24],但不能确定七味白术散中是何种具体活性物质起到益生元作用,这还有待与七味药中有效化学成分结合起来进行鉴定。藿香具有抗真菌的作用,是与本研究结果相悖的,其中的缘由还有待进一步证实。

参 考 文 献

- [1] 田铮. 复方双苓止泻散治疗大鼠腹泻的实验研究[D]. 石家庄: 河北医科大学硕士学位论文, 2008.
- [2] 滕久祥, 彭芝配, 尹进, 等. 九香止泻肠溶片对急性腹泻模型小鼠腹泻指数及腹腔毛细血管通透性影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27(6): 34-36.
- [3] 李天伟, 梅明. 七味白术散浅谈[J]. 湖北中医, 2001, 23(6): 446-447.
- [4] 杨光文. 七味白术散治疗小儿腹泻42例临床观察[J]. 中国社区医师, 2009, 25(14): 39.
- [5] 沈萍, 陈向东. 微生物学实验[M]. 北京: 高等教育出版社, 2008: 151-155.
- [6] 凌代文. 乳酸细菌分类鉴定及实验方法[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 1999: 190-201.
- [7] 冯兴忠, 姜欣, 王惠国. 补中益气汤促进肠道益生菌生长的实验研究[J]. 食品科技, 2007(10): 150-151.
- [8] 王瑞君. 抗生素诱导的菌群失调模型的建立及其应用于培菲康疗效的评价[D]. 重庆: 西南大学硕士学位论文, 2006.
- [9] 杨晓燕, 李辉, 苏鸿雁. 小鼠肠道菌群失调动物模型的制备[J]. 楚雄师范学院学报, 2008, 23(12): 53-55.
- [10] 吴顺爱. 五倍子止泻散敷腹疗法对小鼠脾胃虚寒型腹泻菌群失调调整作用的实验研究[D]. 佳木斯: 佳木斯大学硕士学位论文, 2005.
- [11] 邓红洁, 吴海, 彭晓珊, 等. 超微七味白术散对菌群失调小鼠的疗效研究[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(19): 3632-3634.
- [12] 宋金春, 蔡华, 谢腾芳, 等. 抗微生物药理学[M]. 北京: 科学出版社, 2010: 157-168.
- [13] 赵琦, 张军武. 连香草治疗小鼠腹泻的实验研究[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(2): 168-169.
- [14] 朱岚, 付守廷, 李建婷, 等. 雌酚酮衍生物EA303对小鼠腹泻的抑制作用[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(26): 2727-2731.
- [15] 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.
- [16] Perrin-Guyomard A, Poul JM, Corpet DE, et al. Impact of residual and therapeutic doses of ciprofloxacin in the human-flora-associated mice model[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2005, 42(2): 151-160.
- [17] 王晓强. 七味白术散对脾虚泄泻幼鼠免疫机能的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学硕士学位论文, 2007.
- [18] 鞠宝玲, 宋宝辉, 唐小云. 四君子汤对肠道菌群失调小鼠的调整作用及机制研究[J]. 牡丹江医学院学报, 2007, 28(5): 20-23.
- [19] 陈晓萍, 张长林. 白术不同化学成分的药理作用研究概况[J]. 中医药信息, 2011, 28(2): 124-126.
- [20] 张天红, 张馨, 耿爱萍. 潞党参药理实验研究[J]. 时珍国医国药, 2001, 12(6): 488-489.
- [21] 张英, 张金超, 陈瑶, 等. 广藿香生药、化学及药理学研究进展[J]. 中草药, 2006, 37(5): 786-789.
- [22] 杨林静, 何可月, 陈虹, 等. 葛根的药理学研究及其临床应用进展[J]. 武警医学院学报, 2002, 11(2): 75-76.
- [23] 张明发, 沈雅琴, 朱自平, 等. 木香的抗腹泻和抗炎作用[J]. 药物研究, 1999, 8(6): 16-17.
- [24] 杨景云. 医用微生态学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1997: 87-92.