

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2026.07.017

王欣, 王艳梅, 丁修东, 等. 连翁止痢颗粒的安全性和药效学研究 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2026, 48(7): 215-225.

# 连翁止痢颗粒的安全性和药效学研究

王欣<sup>1</sup>, 王艳梅<sup>1</sup>, 丁修东<sup>1</sup>, 韩超<sup>2</sup>, 郝智慧<sup>2</sup>

1. 解放军总医院第八医学中心, 北京 100091;

2. 中国农业大学 动物医学院/农业农村部中兽医生物学重点实验室, 北京 100193

**摘要:** 为探究连翁止痢颗粒长期用药的安全性以及抗炎、抑菌和止泻的作用效果, 将 80 只 Wistar 大鼠随机均分为 4 组, 实验组分别给予连翁止痢颗粒半数致死量( $LD_{50}$ )的 1、1/3.3 和 1/10 剂量灌胃, 对照组等体积灌胃 0.25 g/mL 医用淀粉混悬液, 连续 30 d, 观察或测定各组大鼠临床症状、体质量、血常规、血清生化指标及肝、肾等组织变化。通过硫酸钠、蓖麻油致泻等多种动物模型, 二甲苯致小鼠耳廓水肿, 甲醛和蛋清致大鼠足趾肿胀试验, 醋酸致小鼠扭体法以及平板打孔法和最低抑菌浓度(MIC)测定法, 观察连翁止痢颗粒止泻、抗炎、止痛和体外抑菌作用。结果表明: 连翁止痢颗粒各组大鼠的各项生理指标均在正常范围内, 与对照组相比差异无统计学意义; 连翁止痢颗粒对硫酸钠、蓖麻油导致的小鼠腹泻有一定的止泻作用, 能抑制肠蠕动, 可抑制二甲苯致小鼠耳廓水肿和甲醛、蛋清致大鼠足趾肿胀, 减少醋酸致小鼠扭体次数, 对大肠杆菌和沙门氏菌有一定的体外抑菌效果。综合显示: 连翁止痢颗粒长期重复应用无亚慢性毒性, 且具备一定的止泻、抗炎和抗菌作用。

**关键词:** 连翁止痢颗粒; 安全性; 抗炎; 抑菌

中图分类号: R285.1

文献标识码: A

文章编号: 1673-9868(2026)07-0215-11

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## Study on the safety and pharmacodynamics of Lianweng Zhili Granules

Wang Xin<sup>1</sup>, Wang Yanmei<sup>1</sup>, Ding Xiudong<sup>1</sup>,  
Han Chao<sup>2</sup>, Hao Zhihui<sup>2</sup>

1. The Eighth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China;

2. College of Veterinary Medicine, China Agricultural University/Key Laboratory of Traditional Chinese Veterinary Biology,  
Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Beijing 100193, China

**Abstract:** To investigate the safety of long-term administration of Lianweng Zhili Granules as well as their

收稿日期: 2025-06-02

基金项目: 国家重点研发计划项目(2022YFD1801105)。

作者简介: 王欣, 主治医师, 主要从事中西医结合临床研究。

通信作者: 郝智慧, 教授。

anti-inflammatory, bacteriostatic, and antidiarrheal effects. 80 Wistar rats were randomly divided into 4 groups. The experimental groups were gavaged with doses of 1, 1/3, 3, and 1/10 of the  $LD_{50}$ , respectively, while the control group was gavaged with an equal volume of 0.25 g/mL medical starch suspension for 30 consecutive days. Clinical symptoms, body weight, blood routine, serum biochemical indicators, and tissue changes in the liver, kidney, and other organs of each group of rats were observed and measured. Meanwhile, through multiple animal models such as sodium sulfate crystal-induced and castor oil-induced diarrhea, xylene-induced ear edema in mice, formaldehyde- and egg white-induced toe swelling in rats, acetic acid-induced writhing in mice, as well as the plate hole-digging method and minimum inhibitory concentration (MIC) determination, the antidiarrheal, anti-inflammatory, analgesic, and in vitro bacteriostatic effects were observed. All physiological indicators of rats in each Lianweng Zhili Granules group were within the normal range, with no significant differences compared with the control group. Lianweng Zhili Granules had certain antidiarrheal effects on diarrhea in mice induced by sodium sulfate crystal and castor oil, could inhibit intestinal peristalsis, inhibit ear edema in mice induced by xylene and toe swelling in rats induced by formaldehyde and egg white, reduce the number of writhes in mice induced by acetic acid, and had certain in vitro bacteriostatic effects on *Escherichia coli* and *Salmonella*. Long-term repeated administration of Lianweng Zhili Granules had no subchronic toxicity and possesses antidiarrheal, anti-inflammatory, and antibacterial effects.

**Key words:** Lianweng Zhili Granules; safety; anti-inflammatory; antibacterial

腹泻引发的肠道感染是一种常见的全球性公共卫生问题,其中未成年人,特别是5岁以下儿童是主要受害群体,其高发病率和致死率严重威胁着人类健康<sup>[1]</sup>。腹泻的发病机制极为复杂,炎症反应与病原体感染在疾病发生发展过程中扮演着重要角色<sup>[2]</sup>。肠道内的炎症反应会破坏肠黏膜屏障,引发上皮细胞损伤和通透性增加,导致消化吸收功能紊乱。促炎因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)等大量释放,可加剧肠道炎症的级联反应,形成恶性循环<sup>[3]</sup>。细菌(如大肠杆菌、沙门氏菌)、病毒(如轮状病毒、诺如病毒)和寄生虫(如贾第虫)是腹泻的主要病原体,它们通过黏附、侵袭肠道上皮细胞,释放毒素,引发感染性腹泻。肠道菌群失衡也会削弱机体对病原体的抵抗能力,进一步加重病情<sup>[4]</sup>。目前,传统的腹泻治疗方法存在一定的局限性,抗生素滥用导致的耐药性问题日益突出,而单纯的对症治疗难以从根本上阻断炎症进程和清除病原体。因此,从抗炎和抑菌的双重角度探寻安全、有效的治疗方案,对推动腹泻治疗领域的发展具有重要的理论和实践意义。

近年来,中医药在治疗腹泻相关疾病上疗效显著,其止泻效果多与抑制腹泻相关致病菌活性和改善炎症反应有关<sup>[5-7]</sup>。连翁止痢颗粒主要由黄连、白头翁、老鹳草、大黄炭4味中药组成,具有清热燥湿、凉血止痢的功能;其主要药效成分是以香兰素、小檗碱和大黄素等为代表的生物碱类、多酚类和皂苷类物质。连翁止泻颗粒作为一款以传统中药理论为基础研制的复方制剂,前期研究已表明其在止泻、抗炎、抗菌等方面具有显著效果,在治疗腹泻等相关疾病领域展现出良好的应用前景<sup>[8]</sup>。随着中医药现代化进程的加速,中药制剂在临床治疗中的应用愈发广泛,其安全性问题也日益受到关注<sup>[9]</sup>。中药的安全性不仅关系到患者的用药健康,更影响着中医药事业的可持续发展。药物安全性评估是新药研发与临床应用的关键环节,对于中药制剂而言,由于其成分复杂,潜在的不良反应风险更需谨慎评估<sup>[10]</sup>。

目前针对连翁止泻颗粒安全性的系统研究仍存在较大空白,其长期或过量使用是否会引发毒副作用、是否存在潜在的致敏性,以及其止泻、抗炎、抑菌的效果如何等问题都亟待解答。因此,对连翁止泻颗粒的安全性进行评价,进一步研究连翁止泻颗粒的抗炎、抑菌、小肠推进和止泻方面的药效作用,不仅能够为

临床合理用药提供科学依据<sup>[4]</sup>, 还能进一步完善该制剂的质量评价体系, 旨在为腹泻治疗药物的创制开发提供理论依据, 推动中药制剂的规范化发展。

## 1 材料与方法

### 1.1 试药

受试药物: 连翁止痢颗粒。连翁止痢颗粒药液配制: 取连翁止痢颗粒 50 g, 加蒸馏水 100 mL, 加热回流 30 min, 过滤, 减压浓缩至 50 mL, 即得浓度为 1 g/mL 的药液。

对照药物: 盐酸小檗碱片。

### 1.2 仪器与材料

UV2600 紫外可见分光光度计, 上海天美科技有限公司; FA105 电子天平, 上海台衡仪器仪表有限公司; 苏净安泰超净工作台, 苏净集团苏州安泰空气技术有限公司。

### 1.3 试验菌株

大肠杆菌 ATCC 25922, 伤寒沙门氏菌 ATCC 14028, 均为 2 代菌, 购自上海宝录生物科技有限公司。

### 1.4 试验动物

昆明小鼠, 体质量 18~22 g, 250 只, 雌雄各半; Wistar 大鼠, 体质量 180~200 g, 110 只, 雌雄各半。实验室环境: 室温为 22~24 ℃, 相对湿度为 60%~70%。该动物试验由中国农业大学动物伦理委员会批准(审批号: Aw92804202-2-1)。

### 1.5 连翁止痢颗粒安全性试验研究

#### 1.5.1 染毒剂量的选择及分组

4 周龄清洁级 Wistar 大鼠 80 只, 随机分为 4 组, 每组 20 只, 雌雄各半。试验设 3 个染毒剂量组, 以  $LD_{50}$  的 1 即 5 000 mg/kg 为最高剂量组(折合成饲料质量浓度为 50 000 mg/kg), 以  $LD_{50}$  的 1/10 即 500 mg/kg 为低剂量组(折合成饲料质量浓度为 5 000 mg/kg), 中间再设 1 515 mg/kg(即  $LD_{50}$  的 1/3.3 剂量组, 折合成饲料质量浓度为 15 150 mg/kg)为中剂量组。另设蒸馏水配制的 0.25 g/mL 医用淀粉混悬液作为对照<sup>[11]</sup>。染毒时间根据连翁止痢颗粒临床拟推荐的给药方案, 采用经口灌胃给药, 连续给药 30 d。

#### 1.5.2 试验期间临床观察

每天观察健康状况、采食及饮水变化、体质量变化等。每周称体质量和饲料各 1 次, 并计算平均摄食量、增质量及饲料利用率(料肉比)。将染毒剂量组与对照组加以比较和统计学处理, 及时记录和分析大鼠的中毒症状及出现各症状的先后次序、时间。

#### 1.5.3 血液学和血液生化检测

给药 30 d 时各组扑杀大鼠(雌雄各半), 采血进行血相和肝、肾功能的检测: 血相检测包括红细胞计数、白细胞计数和分类、血红蛋白定量等。采用生化分析仪检测肝、肾功能常规指标, 如谷草转氨酶(AST 或 SGOT)、谷丙转氨酶(ALT 或 SGPT)、总蛋白(TP)、血清白蛋白(Alb)、血糖(GLu)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、总胆固醇(TCH)和甘油三酯(TG)等。

### 1.6 连翁止痢颗粒对不同类型腹泻的干预试验研究

#### 1.6.1 对硫酸钠诱导腹泻的干预试验

昆明小鼠 50 只, 随机分为 5 组, 分别为连翁止痢颗粒高剂量组、中剂量组、低剂量组, 盐酸小檗碱组和腹泻模型组, 每组 10 只, 每只单独观察。禁食 12 h 后, 高、中、低剂量组分别按照 2.6、1.3、0.65 g/kg 的剂量给予连翁止痢颗粒, 盐酸小檗碱组按照 0.72 g/kg 剂量给药, 模型组给予生理盐水, 所有小鼠每 20 g 灌胃 0.5 mL, 每天灌服 1 次, 连续灌胃 5 d, 末次给药 30 min 后每只灌服 5% 的硫酸钠溶液 0.5 mL,

灌服完毕将小鼠置于垫有滤纸的烧杯下,观察并统计小鼠的腹泻情况<sup>[12]</sup>。小鼠大便大致可分为 5 种:正常便、外形正常但含水分较多、外形不正常的软便、水样便及黏液便。前 3 种视为正常便,后 2 种视为腹泻便。小鼠每腹泻 1 次用卫生纸擦去并记录,每隔 1 h 累积计算小鼠腹泻次数,连续观察 4 h。

#### 1.6.2 对蓖麻油诱导腹泻的干预试验

昆明小鼠 50 只,随机分为 5 组,每组 10 只,小鼠分组、给药剂量及给药方法同 1.6.1,每天灌服 1 次,连续灌胃 5 d,末次给药 30 min 后每只小鼠灌服蓖麻油 0.3 mL,灌服完毕观察小鼠的腹泻情况。

#### 1.6.3 对小鼠小肠推进运动的影响

昆明小鼠 50 只,随机分为 5 组,每组 10 只,小鼠分组、给药剂量及给药方法同 1.6.1。各组小鼠每 10 g 灌胃含 10% 碳素墨汁的生理盐水 0.2 mL。给药后 15 min 脱颈处死,打开腹腔分离肠系膜,剪取上端至幽门、下端至回盲部的肠管,置于托盘上。轻轻将小肠拉成直线,测量肠管长度作为“小肠总长度”。从幽门至墨汁前沿的距离作为碳素墨汁在肠内的推进距离,用公式计算碳素墨汁推进率( $R_{\text{推进}}$ )。

$$R_{\text{推进}} = D/L \times 100\% \quad (1)$$

式中:  $D$  为碳素墨汁在肠内推进距离(cm);  $L$  为小肠总长度(cm)。

### 1.7 连翁止痢颗粒对炎症反应的干预试验

#### 1.7.1 二甲苯致小鼠耳廓水肿试验

昆明小鼠 50 只,随机分为 5 组,每组 10 只,小鼠分组、给药剂量及给药方法同 1.6.1,连续 5 d,末次给药后 30 min,各鼠左耳两面各涂二甲苯 0.02 mL 致炎,60 min 后处死,用直径 7 mm 打孔器双耳对称处取下耳片,称质量,计算肿胀率。

#### 1.7.2 甲醛和蛋清所致大鼠足趾肿胀的试验

取 Wistar 大鼠 30 只,体质量 180~200 g,随机分成 5 组,每组 6 只。高、中、低剂量组分别按照 2.6、1.3、0.65 g/kg 的剂量给予连翁止痢颗粒,每只大鼠每天给药 1 次,连续给药 5 d,于末次给药 2 h 后,左后足趾部皮下注射 10% 的蛋清 0.1 mL,右后足趾部皮下注射 2.5% 的甲醛溶液 0.05 mL。分别于致炎前及致炎后 0.5、1、2、4 h 测量足趾厚度,并计算足肿胀率( $R_{\text{肿胀}}$ )。

$$R_{\text{肿胀}} = \frac{T_{\text{致炎后}} - T_{\text{致炎前}}}{T_{\text{致炎前}}} \times 100\% \quad (2)$$

式中:  $T_{\text{致炎后}}$  为致炎后足趾厚度;  $T_{\text{致炎前}}$  为致炎前足趾厚度。

#### 1.7.3 连翁止痢颗粒对小鼠试验性致痛的影响

昆明小鼠 50 只,雌雄各半,随机分为 5 组,每组 10 只,小鼠分组、给药剂量及给药方法同 1.6.1,末次给药后 1 h 腹腔注射 0.6% 醋酸溶液,每只 0.2 mL。观察记录 15 min 内发生扭体反应(腹部内凹、躯干与后腿伸张、臀部高起)的潜伏期和次数。

### 1.8 连翁止痢颗粒的体外抑菌试验

#### 1.8.1 菌液制备

将标准的大肠杆菌、沙门氏菌活化后,接种于普通琼脂斜面培养基上,37 ℃ 恒温培养 18~24 h,每支斜面加入 1.5 mL 灭菌蒸馏水,洗下菌液,调整细菌浓度为  $1.5 \times 10^8$  CFU/mL 备用,具体方法参考文献[13-14]。

#### 1.8.2 中药的制备

采用水提法,4 种单味中药和黄连与白头翁的配合药物粉碎为粗粉,各取 20 g,加蒸馏水 200 mL,浸泡 30 min 后煎沸,煎煮 40 min,过滤;滤渣加水 100 mL,再煎煮 30 min,过滤,合并两次滤液,减压浓缩至 20 mL,即得质量浓度为 1 g/mL 的药液;置于抗生素小瓶中,120 ℃ 高压灭菌 20 min,置 4 ℃ 冰箱中保存备用。连翁止痢颗粒药液配制:取连翁止痢颗粒 50 g,加蒸馏水 100 mL,加热回流 30 min,过滤,减压

浓缩至 50 mL, 即得质量浓度为 1 g/mL 的药液。

1.8.3 体外抑菌试验

采用平板打孔法测定连翁止痢颗粒对大肠杆菌、沙门氏菌的抑菌效果。用 LB 液体培养基将药液分别稀释成 250、200、175、150、125、75、62.50、50、31.25 mg/mL 的 9 个含药量梯度, 然后往每个梯度药液中加入等量菌液, 置于 36 ℃ 恒温摇床上培养过夜。用无菌棉签将每个梯度的药液分别均匀涂布于 LB 固体培养基平板上, 置 37 ℃ 恒温培养箱中培养 18~24 h, 观察平板长菌情况。试验重复 3 次, 取平均值作为每种药物的最小抑菌浓度(MIC)。

1.9 数据分析及统计

试验数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, SPSS 27.0 统计软件进行单因素方差分析和多重比较。

2 结果与分析

2.1 连翁止痢颗粒对大鼠生长性能和器官发育的影响

各组大鼠灌胃给药直至 30 d, 均无死亡, 期间临床表现正常。各试验组在给药 30 d 时, 各剂量组的体质量变化、饲料利用率和脏器系数等指标与对照组相比差异无统计学意义( $p > 0.05$ )(表 1)。母鼠的体质量、增质量、耗料较公鼠的小, 这可能是性别差异所致。

表 1 连翁止痢颗粒连续投喂 30 d 对 Wistar 大鼠生长发育的影响( $n=80$ )

| 检测指标                         | 性别 |    | 5 000 mg/kg 组 | 1 515 mg/kg 组 | 500 mg/kg 组  | 对照组          |
|------------------------------|----|----|---------------|---------------|--------------|--------------|
| 初质量/g                        | 雄性 |    | 112.20±10.07  | 113.90±9.01   | 115.60±9.74  | 114.20±10.02 |
|                              | 雌性 |    | 98.40±9.87    | 95.20±8.76    | 97.00±8.22   | 96.60±8.04   |
| 末质量(30 d)/g                  | 雄性 |    | 231.99±16.13  | 236.46±13.65  | 233.07±12.85 | 232.12±10.93 |
|                              | 雌性 |    | 177.30±11.46  | 174.69±9.06   | 172.33±10.33 | 173.55±7.98  |
| 增质量/g                        | 雄性 |    | 119.79        | 122.56        | 117.47       | 117.92       |
|                              | 雌性 |    | 78.90         | 79.49         | 75.33        | 76.95        |
| 30 d 耗料/(g·组 <sup>-1</sup> ) | 雄性 |    | 5 010         | 5 109         | 5 056        | 5 098        |
|                              | 雌性 |    | 4 445         | 4 385         | 4 311        | 4 356        |
| 饲料利用率                        | 雄性 |    | 4.18          | 4.17          | 4.30         | 4.32         |
|                              | 雌性 |    | 5.63          | 5.52          | 5.72         | 5.66         |
| 脏器系数                         | 心  | 雄性 | 0.38±0.04     | 0.39±0.05     | 0.39±0.04    | 0.39±0.03    |
|                              |    | 雌性 | 0.41±0.03     | 0.40±0.08     | 0.41±0.06    | 0.40±0.05    |
|                              | 肝  | 雄性 | 3.37±0.28     | 3.44±0.19     | 3.53±0.28    | 3.43±0.24    |
|                              |    | 雌性 | 3.22±0.27     | 3.35±0.23     | 3.43±0.31    | 3.21±0.11    |
|                              | 脾  | 雄性 | 0.28±0.04     | 0.27±0.03     | 0.26±0.04    | 0.27±0.02    |
|                              |    | 雌性 | 0.26±0.03     | 0.26±0.04     | 0.28±0.03    | 0.26±0.02    |
|                              | 肺  | 雄性 | 0.59±0.07     | 0.60±0.04     | 0.59±0.05    | 0.59±0.04    |
|                              |    | 雌性 | 0.72±0.11     | 0.71±0.10     | 0.71±0.08    | 0.71±0.06    |

续表 1

| 检测指标     | 性别 |  | 5 000 mg/kg 组 | 1 515 mg/kg 组 | 500 mg/kg 组 | 对照组       |
|----------|----|--|---------------|---------------|-------------|-----------|
| 肾        | 雄性 |  | 0.67±0.04     | 0.67±0.05     | 0.69±0.4    | 0.68±0.05 |
|          | 雌性 |  | 0.70±0.05     | 0.72±0.05     | 0.73±0.03   | 0.72±0.04 |
| 胃肠       | 雄性 |  | 7.23±0.66     | 7.67±0.84     | 7.87±0.77   | 7.62±0.93 |
|          | 雌性 |  | 8.37±0.67     | 8.41±0.62     | 8.57±0.61   | 8.49±0.51 |
| 睾丸/卵巢、子宫 | 雄性 |  | 1.20±0.10     | 1.21±0.12     | 1.20±0.14   | 1.19±0.09 |
|          | 雌性 |  | 0.31±0.09     | 0.37±0.11     | 0.39±0.14   | 0.36±0.09 |

2.2 连翁止痢颗粒对大鼠血液学参数的影响

大鼠连续给药 30 d 的血液学参数测定结果见图 1，与对照组相比，连翁止痢颗粒各剂量组的血液学参数之间差异无统计学意义( $p>0.05$ )。

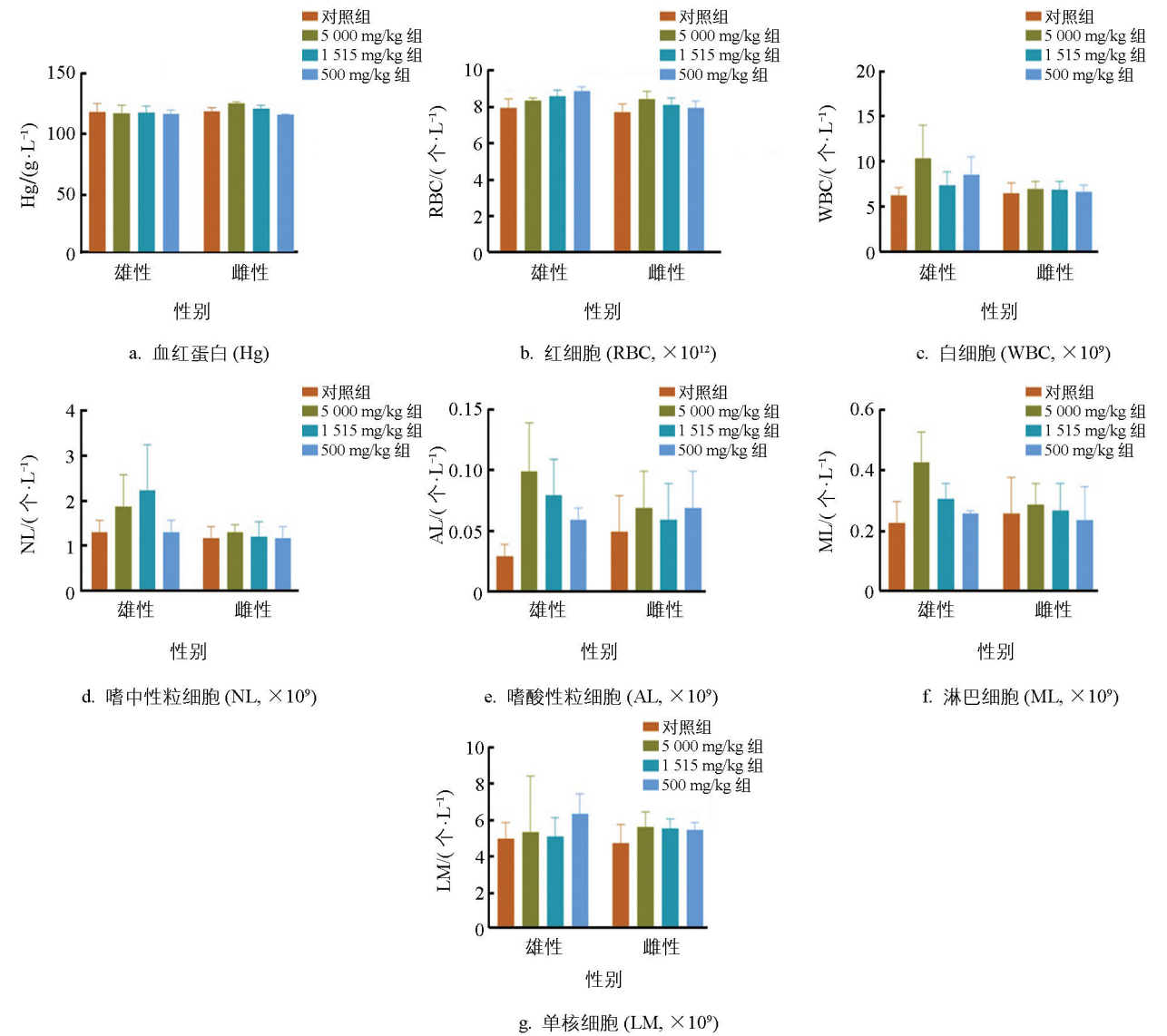


图 1 连翁止痢颗粒连续投喂 30 d 对 Wistar 大鼠血液学及血液生化参数的影响

2.3 连翁止痢颗粒对大鼠机体生化指标的影响

由图 2 可知，与对照组相比，连翁止痢颗粒各剂量组血液中白蛋白(Alb)、总蛋白(TP)和血糖(Glu)的含量差异无统计学意义( $p>0.05$ )。各剂量组肝功能指标谷丙氨氮酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)活性、肾

功能指标尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)的活性、血压血脂指标甘油三酯(TG)和总胆固醇(TCH)的活性与对照组相比均没有统计学意义( $p>0.05$ )。

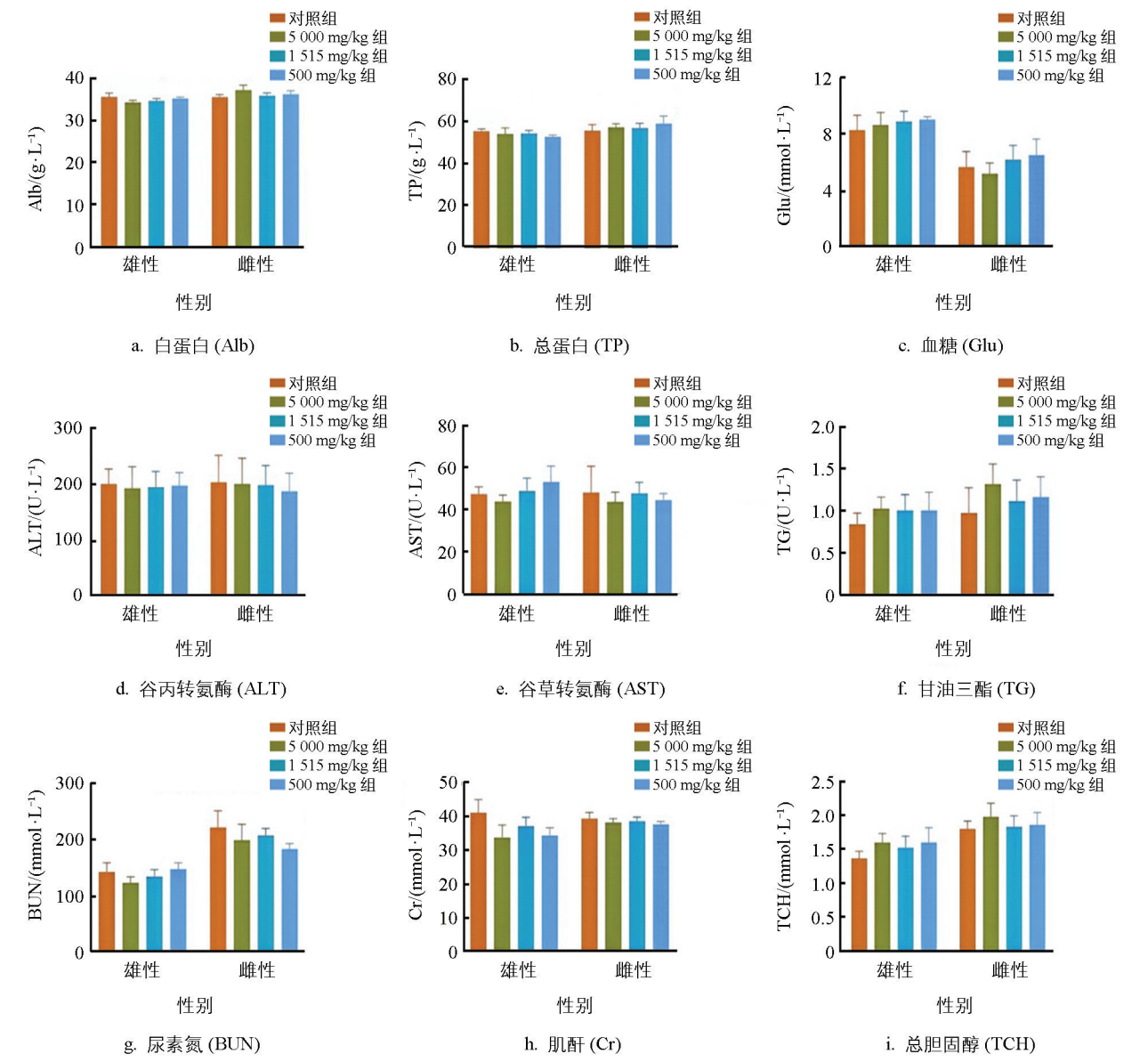


图 2 各组大鼠血清中的生化指标

2.4 连翁止痢颗粒对小鼠试验性腹泻的影响

由表 2 可知, 连翁止痢颗粒对硫酸钠和蓖麻油致小鼠腹泻均有一定的止泻作用, 其中以中剂量的连翁止痢颗粒止痢效果最好。

表 2 连翁止痢颗粒对小鼠腹泻的止泻结果

| 组别     | 硫酸钠致小鼠腹泻次数/(次·只 <sup>-1</sup> ) |         |         |         | 蓖麻油致小鼠腹泻次数/(次·只 <sup>-1</sup> ) |         |         |         |
|--------|---------------------------------|---------|---------|---------|---------------------------------|---------|---------|---------|
|        | (0~1] h                         | (1~2] h | (2~3] h | (3~4] h | (0~1] h                         | (1~2] h | (2~3] h | (3~4] h |
| Model  | 1.8±1.0                         | 2.5±1.3 | 1.3±0.7 | 0.4±0.5 | 3.1±1.1                         | 4.3±1.4 | 1.7±0.7 | 1.2±0.9 |
| LWKL-H | 1.6±1.1                         | 1.6±0.7 | 0.9±0.8 | 0.3±0.5 | 2.3±1.3                         | 2.2±1.1 | 0.7±0.8 | 0.3±0.5 |
| LWKL-M | 0.9±0.9                         | 0.7±0.8 | 0.8±0.8 | 0.2±0.4 | 0.7±0.8                         | 1.5±1.1 | 0.8±0.8 | 0.5±0.7 |
| LWKL-L | 1.1±1.0                         | 1.3±0.8 | 1.1±0.9 | 0.4±0.5 | 2.2±1.3                         | 3.4±1.8 | 1.5±0.7 | 0.8±0.8 |
| XBJ    | 2.0±1.3                         | 2.4±1.2 | 1.4±0.8 | 0.3±0.5 | 1.1±1.0                         | 3.3±1.8 | 1.3±0.9 | 0.5±0.7 |

注: Model 代表模型组, LWKL-H 代表连翁止痢颗粒高剂量组, LWKL-M 代表中剂量组, LWKL-L 代表低剂量组, XBJ 代表盐酸小檗碱组, 下同。

2.5 连翁止痢颗粒对小鼠小肠推进运动的影响

由图 3 可知,与模型组相比,各种剂量的连翁止痢颗粒与盐酸小檗碱均能显著降低小鼠小肠内碳素墨汁的推进距离,高剂量和低剂量的连翁止痢颗粒能显著降低小鼠小肠碳素墨汁的推进率,减慢小肠的蠕动速度。

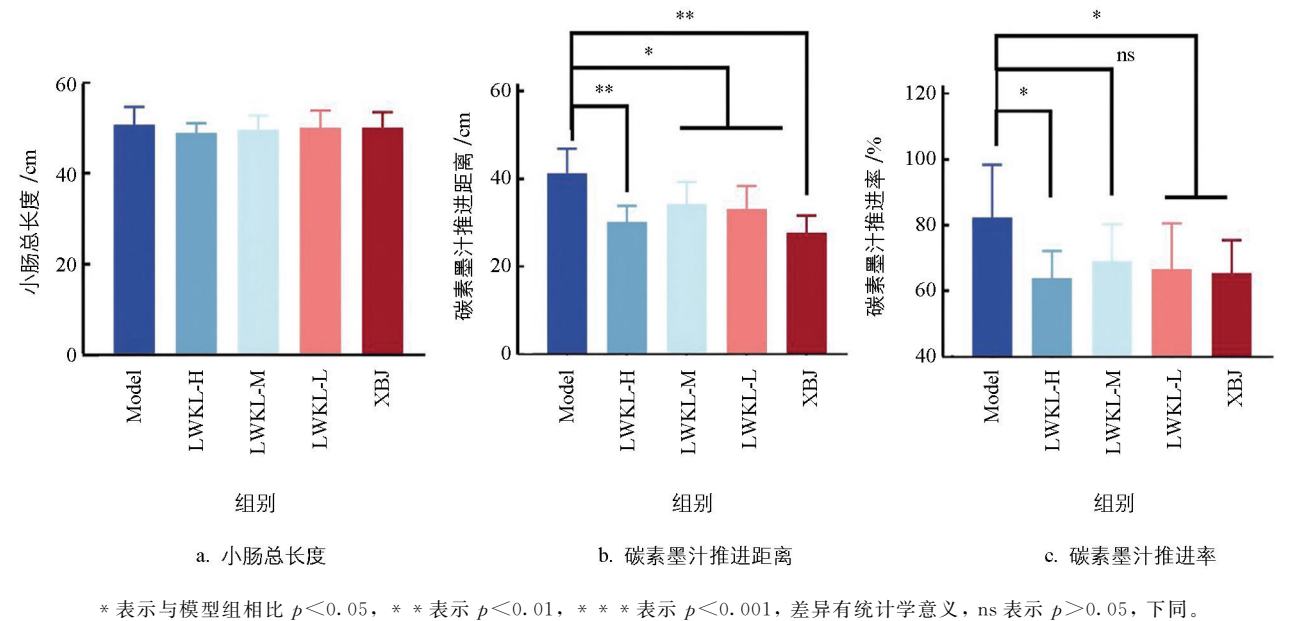


图 3 连翁止痢颗粒对小鼠小肠推进运动影响的结果

2.6 连翁止痢颗粒的抗炎作用

由图 4 可知,与模型组比较,高、中、低剂量的连翁止痢颗粒对醋酸致小鼠扭体反应具有显著的抑制作用( $p < 0.001$ );同时,高、中剂量的连翁止痢颗粒能够显著缓解二甲苯导致的小鼠耳廓肿胀( $p < 0.05$ ),以及对蛋清、甲醛(含低剂量)导致的大鼠足趾肿胀有较为显著的抑制作用( $p < 0.05$ ),说明其具有一定的抗炎作用。

2.7 连翁止痢颗粒的体外抑菌试验

由表 3 和表 4 可知,连翁止痢颗粒对大肠杆菌和沙门氏菌均有一定的抑菌作用,对大肠杆菌的抑菌圈直径平均为 8.7 mm,对沙门氏菌的抑菌圈直径平均为 10.3 mm。连翁止痢颗粒对大肠杆菌的 MIC 值为 166.7 mg/mL,对沙门氏菌的 MIC 值为 175.0 mg/mL。

表 3 中药及其复方对大肠杆菌的抑菌结果

| 药物          | 质量浓度/<br>(g · mL <sup>-1</sup> ) | 抑菌圈直径/mm |    |    | MIC 值/(mg · mL <sup>-1</sup> ) |     |     |
|-------------|----------------------------------|----------|----|----|--------------------------------|-----|-----|
|             |                                  | 1        | 2  | 3  | 1                              | 2   | 3   |
| 黄连          | 1.0                              | 8        | 9  | 8  | 200                            | 175 | 150 |
| 白头翁         | 1.0                              | 7        | 7  | 8  | 200                            | 250 | 200 |
| 老鹤草         | 1.0                              | —        | —  | —  | —                              | —   | —   |
| 大黄炭         | 1.0                              | —        | —  | —  | —                              | —   | —   |
| 黄连:白头翁(1:1) | 1.0                              | 9        | 8  | 10 | 175                            | 200 | 175 |
| 连翁止痢颗粒      | 1.0                              | 9        | 10 | 7  | 175                            | 125 | 200 |

注:“—”表示无明显抑菌作用;抑菌圈直径( $r$ )判断标准: $r > 10$  mm 为强抑菌, $8 < r \leq 10$  mm 为抑菌, $r \leq 8$  mm 以下为不完全抑菌,下同。

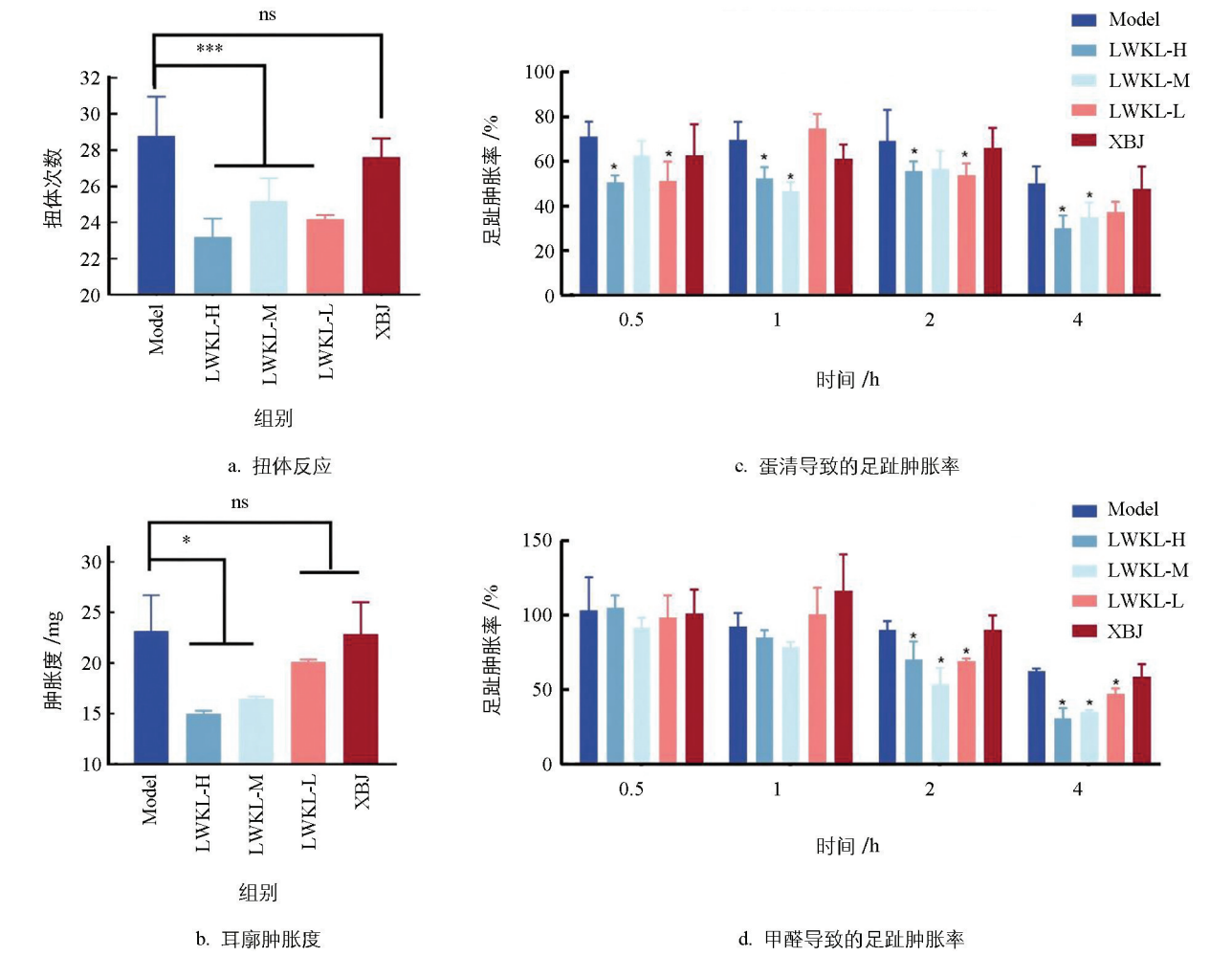


图 4 连翁止痢颗粒对小鼠炎症表现指标的影响

表 4 中药及其复方对沙门氏菌的抑菌结果

| 药物                        | 浓度/<br>(g · mL <sup>-1</sup> ) | 抑菌圈直径/mm |    |    | MIC 值/(mg · mL <sup>-1</sup> ) |     |     |
|---------------------------|--------------------------------|----------|----|----|--------------------------------|-----|-----|
|                           |                                | 1        | 2  | 3  | 1                              | 2   | 3   |
| 黄连                        | 1.0                            | 11       | 10 | 10 | 200                            | 200 | 200 |
| 白头翁                       | 1.0                            | 10       | 9  | 9  | 200                            | 200 | 200 |
| 老鹳草                       | 1.0                            | 10       | 12 | 9  | 200                            | 150 | 150 |
| 大黄炭                       | 1.0                            | —        | —  | —  | —                              | —   | —   |
| 黄连 : 白头翁(1 : 1)           | 1.0                            | 11       | 9  | 12 | 200                            | 175 | 200 |
| 黄连 : 白头翁 : 老鹳草(3 : 3 : 2) | 1.0                            | 10       | 11 | 12 | 175                            | 150 | 125 |
| 连翁止痢颗粒                    | 1.0                            | 11       | 10 | 10 | 175                            | 200 | 150 |

3 讨论与结论

3.1 讨论

本研究通过对 Wistar 大鼠进行为期 30 d 的不同剂量连翁止痢颗粒灌胃试验, 旨在探究该药物的亚慢性毒性<sup>[15]</sup>。结果显示, 试验组大鼠各项指标均在正常范围内, 且与对照组差异无统计学意义。这一结果表

明在试验条件下,连翁止痢颗粒中长期重复应用未表现出亚慢性毒性。

从毒理学角度分析,试验中采用  $LD_{50}$  的 1、1/3.3 和 1/10 剂量进行灌胃,覆盖了相对宽的剂量范围<sup>[16]</sup>,具有一定的代表性。而试验组与对照组在临床症状、体质量、血常规、血清生化指标以及组织变化等多方面均无显著差异,说明连翁止痢颗粒在该剂量范围内对大鼠的重要生命体征、血液系统、代谢功能以及重要脏器组织结构均未产生明显不良影响。这一结果为连翁止痢颗粒在临床中长期应用的安全性提供了有力的数据支持,也从侧面反映出该药物成分相对温和,在体内的代谢过程可能不会对机体造成严重负担。

本试验对连翁止痢颗粒药效学进行了研究,主要考察其对硫酸钠、蓖麻油致泻和小肠推进运动的影响,对二甲苯致小鼠耳廓水肿、甲醛和蛋清致大鼠足趾肿胀的影响,对醋酸致小鼠扭体的影响,对大肠杆菌和沙门氏菌的体外抑菌效果,从而评价其抗腹泻、抗炎、镇痛和抗菌效果。结果显示连翁止痢颗粒能抑制小鼠肠管的推进,可能与其处方中含有大量的小檗碱和大黄素等成分有关,这 2 种物质对肠管收缩有明显的抑制作用,此结果与庄萍等<sup>[17]</sup>和吕金胜等<sup>[18]</sup>报道小剂量大黄素能增加豚鼠、大鼠离体回肠和家兔在体回肠的收缩幅度,但大剂量能减弱其收缩幅度的结果相似。连翁止痢颗粒能减轻二甲苯导致的小鼠耳廓水肿和蛋清、甲醛导致的大鼠足趾肿胀,证明其具有一定的抗炎作用,可能与其含有大量黄连<sup>[19]</sup>、白头翁<sup>[20]</sup>有关。最终研究显示连翁止痢颗粒对大肠杆菌的抑菌圈直径平均为 8.7 mm, MIC 值为 166.7 mg/mL,对沙门氏菌的抑菌圈直径平均为 10.3 mm, MIC 值为 175.0 mg/mL,这些结果表明其具有一定的抑菌作用,可能与其含大量生物碱类、多酚类和皂苷类成分有关<sup>[21]</sup>。

### 3.2 结论

连翁止痢颗粒安全性比较高,有一定的止泻、抗炎和抗菌作用,可以作为一种良好的治疗腹泻的药物进行开发。本次试验仍存在一定的局限性,试验周期仅为 30 d,对于一些潜在的、长期的毒性反应还无法完全检测出来。此外,试验仅以 Wistar 大鼠和昆明小鼠作为研究对象,不同物种之间存在生理差异,将试验结果外推至其他动物或人类时需谨慎。后续研究可延长试验周期,进一步观察药物在更长时间内对机体的影响;同时增加不同物种的试验,扩大研究范围,更全面地评估连翁止痢颗粒的安全性。

### 参考文献:

- [1] GBD2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. The Lancet Infectious Diseases, 2017, 17(11): 1133-1161.
- [2] Camilleri M, Sellin J H, Barrett K E. Pathophysiology, evaluation, and management of chronic watery diarrhea [J]. Gastroenterology, 2017, 152(3): 515-532.
- [3] Li Q H, Zheng T H, Ding H T, et al. Exploring the benefits of probiotics in gut inflammation and diarrhea: from an antioxidant perspective [J]. Antioxidants, 2023, 12(7): 1342.
- [4] Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis [J]. BMJ Open, 2021, 11(8): e043054.
- [5] Wang M, Fu R J, Xu D Q, et al. Traditional Chinese Medicine: a promising strategy to regulate the imbalance of bacterial flora, impaired intestinal barrier and immune function attributed to ulcerative colitis through intestinal micro-

ecology [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 318: 116879.

[6] Liu Y, Li B G, Su Y H, et al. Potential activity of Traditional Chinese Medicine against Ulcerative colitis; a review [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2022, 289: 115084.

[7] Fan Y M, Zhao Q Y, Wei Y Y, et al. Pingwei San ameliorates spleen deficiency-induced diarrhea through intestinal barrier protection and gut microbiota modulation [J]. Antioxidants, 2023, 12(5): 1122.

[8] Lv J Y, Fu Y C, Ga Y, et al. Lianweng granules alleviate intestinal barrier damage via the IL-6/STAT3/PI3K/AKT signaling pathway with dampness-heat syndrome diarrhea [J]. Antioxidants, 2024, 13(6): 661.

[9] 闫飞雪,李丽,张村,等. 中药饮片生产与应用“一体化”运营探讨 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(5): 4-5.

[10] 张广平,叶祖光. 中药安全性评价的发展、现状及其对策 [C] //中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会第一次 (2016 年)学术交流大会论文集, 2016: 96.

[11] 沈建忠. 动物毒理学 [M]. 北京: 中国农业出版社, 2002.

[12] 周干南,胡芝华,汪亚先,等. 小鼠腹泻模型的制备与腹泻指数的应用 [J]. 中草药, 1994, 25(4): 195-196, 199.

[13] 郭积燕. 微生物检验技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 52-69.

[14] 廖延雄. 兽医微生物实验诊断手册 [M]. 北京: 中国农业出版社, 1995: 122-130.

[15] 陈奇. 中药药理研究方法学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006.

[16] 郑筱萸. 化学药品和治疗用生物制品研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.

[17] 庄萍,陈日兰,梁剑勤,等. 黄连素对消化功能影响的药效研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(7): 28-29.

[18] 吕金胜,何风慈,刘震东. 大黄素对动物离体回肠收缩作用的影响 [J]. 军队医药, 2001, 1(3): 34-36.

[19] 张明发,洗稚军. 小檗碱的抗炎和镇痛效应 [J]. 天然产物研究与开发. 1990, 2(1): 49-53.

[20] 张文远,韩盛玺,杨红. 白头翁醇提物对葡聚糖硫酸钠诱导大鼠结肠炎的抗炎作用机制研究 [J]. 中华消化杂志, 2004, 24(9): 568-570.

[21] 辛皎瑜,钟雅静,沈启东,等. 鸢尾源大肠杆菌分离鉴定及茶多酚抑菌效果研究 [J]. 东北农业大学学报, 2024, 55(7): 51-59.

责任编辑 周仁惠