

网络出版时间: 2015-11-18 10:12:34 网络出版地址: <http://www.cnki.net/KCMS/detail/34.1065.R.20151118.1012.028.html>

◇ 药学研究 ◇

## 香术茯苓颗粒的镇痛和抗菌作用

王宇翎 吴文宁 林杰 杨梦媛 朱韬 罗欢

**摘要** 目的 通过观察香术茯苓颗粒的镇痛和抗菌作用,探讨其治疗腹泻的可能机制。方法 通过小鼠热板法和扭体法,观察香术茯苓颗粒的镇痛作用。采用血清药理学和体外抗菌试验,观察香术茯苓颗粒的抗菌作用。结果 香术茯苓颗粒 3.6 g/kg 给药 3 d 可延长小鼠疼痛潜伏期,减少冰醋酸引起的小鼠扭体次数,具有显著的镇痛作用;血清药理学实验显示,香术茯苓颗粒 6 g/kg 给药 3 d 血清可以增加大肠埃希菌抑菌圈直径,有明显的抑菌作用;但对伤寒杆菌和金黄色葡萄球菌无作用。体外抗菌实验显示,香术茯苓颗粒对大肠埃希菌的最低抑菌浓度(MIC)为 20.0 mg/ml,最低杀菌浓度(MBC)为 80.0 mg/ml;对伤寒杆菌和金黄色葡萄球菌的 MIC 均为 160.0 mg/ml,未测出 MBC 值。结论 香术茯苓颗粒具有一定的镇痛和抗菌作用,可能是其治疗腹泻的部分机制。

**关键词** 香术茯苓颗粒; 抗菌作用; 镇痛作用

中图分类号 R 965.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)12-1770-03

香术茯苓颗粒具有除湿、运脾、止泻之功效,其原汤剂临床上主要用于风寒或者寒湿所致的小儿泄泻、腹痛、呕吐及恶心,效果明确且无不良反应,现将其开发成标准规范且易携带的现代中药颗粒剂。先前的药理学试验<sup>[1]</sup>已经证明其对蓖麻油和番泻叶引起的小鼠腹泻模型具有一定的止泻作用。该研究进一步观察其镇痛和抗菌作用,以探讨其治疗腹泻的可能机制。

### 1 材料与方法

**1.1 药品与试剂** 香术茯苓颗粒购自合肥七星医药科技有限公司(批号:130121),每袋 10 g,每克含 1.6 g 生药,临用前用蒸馏水配制成所需浓度;盐酸

洛哌丁胺胶囊购自西安杨森制药有限公司(批号:120312291);肠炎宁片购自江西天施康弋阳制药有限公司(批号:1211204);消炎痛片购自临汾奇林药业有限公司(批号:130201);大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、伤寒杆菌均由安徽医科大学基础医学院微生物教研室提供。

**1.2 实验动物** 昆明种小鼠,雌性 120 只,雄性 60 只(热板法均为雌性),由安徽省实验动物中心提供。实验室饲养温度:20~24℃。

**1.3 仪器** RB-200 智能热板仪购自成都泰盟科技有限公司。

### 1.4 方法

**1.4.1 小鼠热板舔足反应实验<sup>[2-3]</sup>** 实验前将雌性小鼠置于 55℃ 恒温水浴金属板上,以小鼠舔右后足为疼痛反应指标,记录小鼠舔足反应潜伏期为基础痛阈(剔除基础痛阈 <5 s, >30 s 的小鼠),将筛选合格的 60 只小鼠随机分为 6 组,即模型组,香术茯苓颗粒小、中、大 3 个剂量组(1.5、3、6 g/kg)、消炎痛组(2.5 mg/kg)、肠炎宁片组(0.42 g/kg),每组 10 只。模型组灌胃蒸馏水,其他组给予相应药物灌胃,每天 1 次,共 3 d。各组小鼠于最后一次给药 1 h 后,按同法测定小鼠舔足反应潜伏期。

**1.4.2 小鼠扭体反应实验<sup>[4]</sup>** 取 60 只小鼠,雌雄各半,随机分为 6 组,即模型组,香术茯苓颗粒小、中、大 3 个剂量组(1.5、3、6 g/kg)、消炎痛组(2.5 mg/kg)、肠炎宁片组(0.42 g/kg),每组 10 只。模型组灌胃蒸馏水,其他组给予相应药物灌胃,每天 1 次,共 3 d。最后一次灌胃 1 h 后实验小鼠腹腔注射 0.8% 冰醋酸 0.1 ml/10 g,记录 15 min 内每只小鼠扭体次数。

**1.4.3 血清药理学实验<sup>[5-6]</sup>** 取小鼠 60 只,体重 18~22 g,随机分为 5 组:对照组,香术茯苓颗粒小、中、大 3 个剂量组(1.5、3、6 g/kg)以及阳性药组(肠炎宁片 0.42 g/kg),每组 12 只,雌雄各半。对照组灌胃蒸馏水,其他组给予相应药物灌胃,给药 3 d,每天 1 次,最后一次给药后 1 h,各小鼠眼眶取血并分

2015-07-23 接收

基金项目:安徽高等学校省级自然科学基金项目(编号:KJ2013A146)

作者单位:安徽医科大学基础医学院药理学教研室,合肥 230032

作者简介:王宇翎,女,副教授,责任作者,E-mail: wangyuling1973@126.com

离血清。每组4只小鼠的血清混合,即一组3份混合血清,对照组、香术茯苓颗粒小、中、大剂量组、阳性药组共计15份混合血清备用。用新华1号定性滤纸制成无菌的直径为6 mm的小圆片分装于无菌瓶内,将生理盐水和各份混合血清分别加入装有纸片的无菌瓶内,制备空白纸片组、对照血清纸片组、香术茯苓颗粒小、中、大剂量血清纸片组、肠炎宁片血清纸片组。将金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、伤寒杆菌3种菌株复活后,分别在LB琼脂固体培养基平板上培养16 h,用无菌的生理盐水洗取菌落并且将其浓度稀释到 $1.5 \times 10^8$  cfu/ml,吸取5  $\mu$ l均匀涂布与平板表面,待平板略干后,在标记位置上贴上制备好的各组纸片,37  $^{\circ}$ C温箱培养24 h取出,测量抑菌圈直径。

**1.4.4 体外抗菌实验<sup>[7-8]</sup>** 将金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、伤寒杆菌接种普通固体的LB培养基平板表面,在37  $^{\circ}$ C孵箱中倒置培养16 h后,用无菌的生理盐水洗取菌落并且将其浓度稀释到 $1 \times 10^7$  cfu/ml,采用多点接种至不同浓度的药物平板上(药物浓度依次为160.0、80.0、40.0、20.0、10.0、5.0、2.5 mg/ml),接种量为 $10^4 \sim 10^5$  cfu/点,于37  $^{\circ}$ C孵箱中倒置培养24 h观察结果,以完全无细菌生长的最低浓度作为药物对该菌的最低杀菌浓度(minimum bactericidal concentration, MBC),并记录MBC值。重复以上试验过程,再依次将未见细菌生长的各管培养液分别吸出0.1 ml,进行平板活菌计数,其中菌落数少于5个的平板所对应的最低药物浓度,即为该药的最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)。

**1.5 统计学处理** 采用SPSS 11.0软件进行分析,实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用两两比较的LSD法检验。

## 2 结果

**2.1 香术茯苓颗粒对小鼠热板舔足反应的影响** 结果显示,香术茯苓颗粒3、6 g/kg给药3 d可明显延长小鼠疼痛潜伏期,对小鼠舔足反应有明显的抑制作用( $F=4.505$ ,  $P<0.01$ )。见表1。

**2.2 香术茯苓颗粒对小鼠扭体反应的影响** 结果显示,香术茯苓颗粒3、6 g/kg给药3 d可减少冰醋酸引起的小鼠扭体数,对小鼠扭体反应有明显的抑制作用( $F=3.174$ ,  $P<0.05$ )。见表2。

**2.3 香术茯苓颗粒对血清药理学的影响** 香术茯

苓颗粒6 g/kg给药3 d的血清可以增加大肠埃希菌抑菌圈直径( $F=3.582$ ,  $P<0.05$ ),但对伤寒杆菌和金黄色葡萄球菌无作用,见表3。

表1 香术茯苓颗粒对小鼠热板舔足反应的影响( $s, \mu=10, \bar{x} \pm s$ )

组别	舔足反应潜伏期	
	给药前	给药后
模型	14.15 $\pm$ 3.57	13.70 $\pm$ 5.85
香术茯苓颗粒		
小剂量	13.65 $\pm$ 4.08	16.00 $\pm$ 5.16
中剂量	14.60 $\pm$ 4.35	21.00 $\pm$ 7.10*
大剂量	14.05 $\pm$ 4.19	22.20 $\pm$ 7.16**
肠炎宁片	15.70 $\pm$ 5.23	20.60 $\pm$ 5.89*
消炎痛	15.85 $\pm$ 3.57	25.40 $\pm$ 6.69**

与模型组比较: \*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$

表2 香术茯苓颗粒对小鼠扭体反应的影响(次,  $\mu=10, \bar{x} \pm s$ )

组别	15 min内扭体次数
模型	26.50 $\pm$ 8.58
香术茯苓颗粒	
小剂量	23.50 $\pm$ 6.92
中剂量	19.10 $\pm$ 6.85*
大剂量	17.80 $\pm$ 5.57**
肠炎宁片	20.40 $\pm$ 6.50*
消炎痛	16.50 $\pm$ 4.85**

与模型组比较: \*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$

表3 香术茯苓颗粒对细菌抑菌圈的影响(mm,  $\mu=3, \bar{x} \pm s$ )

组别	抑菌圈直径		
	大肠埃希菌	金黄色葡萄球菌	伤寒杆菌
空白纸片	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
对照血清纸片	8.69 $\pm$ 0.76	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
香术茯苓颗粒			
小剂量血清纸片	9.18 $\pm$ 1.16	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
中剂量血清纸片	9.78 $\pm$ 0.82	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
大剂量血清纸片	11.51 $\pm$ 0.56*	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
肠炎宁片血清纸片	11.13 $\pm$ 1.83*	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00

与对照血清纸片组比较: \*  $P<0.05$

**2.4 香术茯苓颗粒的体外抗菌作用** 香术茯苓颗粒对大肠埃希菌的MIC值为20.0 mg/ml, MBC值为80.0 mg/ml; 对伤寒杆菌和金黄色葡萄球菌的MIC值均为160.0 mg/ml, 未测出MBC值, 见表4。

表4 香术茯苓颗粒体外MIC和MBC值(mg/ml,  $\mu=3, \bar{x} \pm s$ )

细菌名称	MIC	MBC
大肠埃希菌	20.0 $\pm$ 0.00	80.0 $\pm$ 0.00
伤寒杆菌	160.0 $\pm$ 0.00	未测出
金黄色葡萄球菌	160.0 $\pm$ 0.00	未测出

### 3 讨论

香术茯苓颗粒由藿香、苍术、薏苡仁、茯苓、车前子、泽泻、马齿苋、石榴皮、山楂、木香十味中药组成。方中藿香归脾、胃、肺经,具有芳香化浊、和中止呕之功效;苍术归脾、胃、肝经,具有燥湿健脾、祛风散寒之功效,两药共为君药。薏苡仁归脾、胃、肺经,具有利水渗湿、健脾止泻之功效;茯苓归心、肺、脾、肾经,具有渗湿利水、健脾和胃之功效;车前子归肝、肾、肺、小肠经,具有清热利尿、渗湿止泻之功效;泽泻归肾、膀胱经,具有利水渗湿之功效,以上四味共为臣药。马齿苋归肝、大肠经,具有清热解毒、凉血止痢之功效;石榴皮归大肠经,具有涩肠止泻之功效;山楂归脾、胃、肝经,具消积化滞、收敛止痢之功效;木香归脾、胃、大肠、三焦、胆经,具有行气止痛、健脾消食之功效,此四药为佐使药。全方具有除湿运脾止泻的作用,对儿童腹泻疗效明显。

腹泻时有大量化学物质的产生,可刺激肠道痉挛,引起腹部疼痛。本试验采用小鼠热板法和扭体法,观察香术茯苓颗粒的镇痛作用。结果显示,香术茯苓颗粒 3、6 g/kg 给药 3 d 对小鼠热板黏足反应和扭体反应均有明显的抑制作用,镇痛作用显著。试验结果表明,香术茯苓颗粒在止泻的同时,对于腹痛有一定的缓解作用。

此外,采用血清药理学和体外抗菌实验,观察香术茯苓颗粒的抗菌作用。血清药理学实验显示,香

术茯苓颗粒 6 g/kg 给药 3 d 血清可以增加大肠埃希菌抑菌圈直径,有明显的抑菌作用;但对伤寒杆菌和金黄色葡萄球菌无作用。体外抗菌实验显示,香术茯苓颗粒对大肠埃希菌的 MIC 值为 20.0 mg/ml, MBC 值为 80.0 mg/ml;对伤寒杆菌和金黄色葡萄球菌的 MIC 值均为 160.0 mg/ml,未测出 MBC 值。提示香术茯苓颗粒止泻机制可能与抗菌作用有关。

综上所述,香术茯苓颗粒具有一定的镇痛和抗菌作用,可能是其治疗腹泻的部分机制。

### 参考文献

- [1] 王宇翎,张艳,李前进,等. 香术茯苓颗粒止泻、抗炎作用的实验研究[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(7): 988-90.
- [2] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 882-7.
- [3] 陈根林,赵晓娟,王萌,等. 芍药苷的解热镇痛作用[J]. 安徽医科大学学报, 2008, 43(2): 178-80.
- [4] 魏莉,刘景田,苟伟,等. 风灵凝胶镇痛抗炎作用实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(10): 67-9.
- [5] 殷津津,宋丽阳,杨杰,等. 吡啶-2,3-二酮抗菌作用研究[J]. 泰山医学院学报, 2013, 34(2): 107-9.
- [6] 熊焕章,张雪梅. CA 体外抗菌作用的血清药理学研究[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2006, 11: 105.
- [7] 张文平,张瑞其,张文书,等. 含千里光血清体外抗菌作用的研究[J]. 江西医学检验, 2004, 22(6): 537-8.
- [8] 吴龙云,凌桂生,许振朝. 板栗壳浸膏的抗菌抗炎作用及对胃肠平滑肌运动的影响[J]. 广西中医药, 2002, 25(4): 54-6.

## Analgesic and antibacteria effects of *Ageratum rhizoma* *Atractylodis Tuckahoe* granules

Wang Yuling, Wu Wenning, Lin Jie, et al

(Dept of Pharmacology, Anhui Medical University, Hefei 230032)

**Abstract Objective** To study analgesic and antibacteria effects of *Ageratum rhizoma* *Atractylodis Tuckahoe* granules (ARTG). **Methods** Hot-plate test and writhing test were used to study the analgesic effects of ARTG. Serum pharmacology and the antibacterial activity *in vitro* were used to study antibacteria effects of ARTG. **Results** ARTG (3.6 g/kg) administrated three days could increase the pain threshold in mice, decrease twist times induced by acetic acid. The serum pharmacology showed the serum of three days by ARTG (6 g/kg) had significantly bacteriostatic effects against *Escherichia coli*, but no effect on *Typhoid bacillus* and *Staphylococcus aureus*. *In vitro*, ARTG had certain bacteriostatic and bactericidal effects against *Escherichia coli*, but no bactericidal effects against *Typhoid bacillus* and *Staphylococcus aureus*. **Conclusion** ARTG has analgesic and antibacteria effects in animal models and they might be the part mechanism in treating diarrhea.

**Key words** *Ageratum rhizoma* *Atractylodis Tuckahoe* granules; analgesic effect; antibacteria effect