当归润肠茶润肠通便功能和急性毒性研究

吴国泰，杜丽东，王瑞琼，王水明，刘峰林，任远

（甘肃中医药大学，甘肃省中药药理与毒理学重点实验室，甘肃兰州 730000）

摘要：本文采用冰水混合物（0~2 ℃）灌胃建立脾胃虚寒型小鼠便秘模型，用 150 mg/kg 甲状腺素和 2.0 mg/kg 氢化可的松联合建立阴虚血瘀型小鼠便秘模型，用 10 mg/kg 复方地芬诺酯建立慢传输型小鼠便秘模型，研究当归润肠茶对模型小鼠首次排便时间、6 h 内排便量、粪便含水量和肠推进率的影响，用最大给药量评价当归润肠茶的急性毒性。结果发现，当归润肠茶高、中剂量对脾胃虚寒型便秘小鼠的排便时间显著缩短、排便量和肠推进率显著增加，当归润肠茶对阴虚血瘀型模型小鼠的排便时间显著缩短，当归润肠茶高剂量对阴虚血瘀型模型小鼠的排便量、粪便含水量和肠推进率均显著增加；当归润肠茶对慢传输型便秘小鼠首次排便时间均显著缩短、排便量显著增多，粪便含水量均显著增加、肠推进率均显著升高；按最高浓度最大给药容量灌胃后，当归润肠茶对小鼠未见明显急性毒性反应。说明当归润肠茶具有一定的润肠通便功能，口服安全性较高。

关键词：当归润肠茶；润肠通便；急性毒性

文章篇号：1673-9078(2018)02-59-62 DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2018.2.010

Laxative Function and Acute Toxicity of Danggui Runchang Tea

WU Guo-tai, DU Li-dong, WANG Rui-qiong, WANG Shui-ming, LIU Feng-lin, REN Yuan

(Gansu University of Chinese Medicine, Gansu Province Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Three constipation models of spleen and stomach deficiency (SSD) mice (established by ice-water mixture (0~2 ℃), yin deficiency and blood stasis (YDBS) mice (established by 2.0 mg/kg hydrocortisone and 150 mg/kg thyroxine) and gastric slow transit constipation (GSTC) mice (established by 10 mg/kg compound diphenoxylate) were used to investigate the effects of Danggui Runchang tea (DRT) on the first defecation time, defecation within 6 h, fecal water content and peristalic rate of intestinal , and the acute toxicity of DRT was evaluated with maximum tolerance dose. The results showed that the high or medium dose of DRT significantly reduced the first defecation time, and the defecation and peristalic rate of intestinal was increased significantly in SSD mice. For YDBS mice, DRT significantly shortened the first defecation time, and high dose of DRT significantly increased the defecation, fecal water content and peristalic rate of intestinal. In addition, DRT reduced the first defecation time, and increased the defecation, fecal water content and peristalic rate of intestinal significantly in GSTC mice. No acute toxicity reaction was observed on mice by gavage at the highest concentration and maximum administration capacity, which showed that DRT had the laxative function and high oral administration safety.

Key words: Danggui runchang tea; laxative function; acute toxicity

便秘是临床最常见的复杂的消化道疾病，也是其他疾病的并发症。随着人们饮食结构和生活习惯的变化，便秘的发病率异常升高。便秘后机体会出现腹胀、精神倦怠、体重减轻、不思饮食、面色晦暗、色斑出怒、口臭，食欲减退等诸多病征，给患者带来了极大的不适和痛苦，严重影响生活质量[1]。西医现有治疗便秘的药物是泻药，近年来，部分便秘患者出现了药物依赖性便秘的现象，便秘的治疗难度明显增加。中药是中国的传统瑰宝，越来越多地用于开发具有保健功能的食品，对临床常见的慢性疾病辅助治疗和康复具有非常重要的意义[2]，本研究按照传统中医理论组方制备当归润肠茶，当归润肠茶由当归、枳壳、干姜、大枣和蜂蜜组成，具有养血温阳、润肠导滞的功能；主治血虚、寒凝、瘀滞之冷秘。本研究采用冰水混合物建立脾胃虚寒型小鼠便秘模型，用甲状腺素和氢化可的松联合建立阴虚血瘀型小鼠便秘模型，用复方地芬诺酯建立慢传输型小鼠便秘模型，从多种病理模型

收稿日期：2017-08-22

基金项目：陇原青年创新人才扶持计划项目（甘组电明字[2015]34 号）；甘肃省中药现代制药工程研究院基金项目（YWW-2015050）；2016 年甘肃省中医药管理局科研项目（GZK-2016-005）

作者简介：吴国泰（1978-），男，博士，副教授，研究方向：中药研究与保健食品的研发

通讯作者：任远（1963-），男，教授，博导，研究方向：中药新药与保健食品研发

入手，通过研究当归润肠茶对模型小鼠排便时间、排便量、粪便含水量和肠推进率的影响，对当归润肠茶的润肠通便功能进行评价，用最大给药量法评价当归润肠茶的急性毒性，为后续开发提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

当归润肠茶，自制（处方：当归 3 g、枳壳 0.25 g、干姜 1 g、大枣 4 g、蜂蜜 16 g；制法：取当归、枳壳、干姜、大枣（破）处方 100 倍用量，加 10 倍量水煎煮 1 h，过滤，药渣再加 8 倍量水煎煮 40 min，合并药液浓缩至 500 mL，取 250 mL 药液加蜂蜜 800 g，得流浸膏，蒸馏水定容至 1000 mL，备用）。

润肠丸，自制（元·《丹溪心法》卷五处方：麻子仁 30 g、当归 30 g、桃仁 30 g、生地黄30 g、枳壳 30 g；制法：取处方 10 倍用量药材，加 10 倍量水煎煮 1 h，过滤，药渣再加 8 倍量水煎煮 40 min，合并药液浓缩至 1500 mL，备用）。

氢化可的松注射液，国药集团容生制药有限公司生产，批号 1507281；甲状腺素片，上海长城药业有限公司生产，批号 20150103；复方地芬诺酯片，新乡市常乐制药有限责任公司生产，批号 1407025；活性炭粉末，天津市大茂化学试剂厂生产，批号 20140106。

实验动物为昆明种小鼠，SPF 级，试验开始体重为 18~22 g，雌雄兼用，由甘肃中医药大学实验动物中心提供，合格证号 SCXK（甘）2015-0002-62003800000296。

1.2 主要设备与仪器

HX2001 电子天平，由慈溪市天东衡器厂生产；SQP 型分析天平，由赛多利斯科学仪（北京）有限公司生产；DHG-9123A 电热恒温鼓风干燥箱，由上海齐欣科学仪器有限公司生产。

1.3 实验方法

1.3.1 实验动物的饲养与检疫

饲养管理：实验动物饲养于甘肃中医药大学实验动物中心 SPF 级动物房，动物实验设施使用证号 SYXK(甘)2015-0005。SPF 级饲料(由北京科奥协力饲料有限公司提供)喂养，5 只/大箱，群养，自由进食，自由饮水，室温 25±0.5 ℃，相对湿度 55±5%，12 h 灯光，12 h 黑暗，适应 3 d 后开始实验。

检疫：对购入动物检疫 3 d。期间每日检查动物一次，未发现不健康的动物，全部动物纳入实验。

1.3.2 动物的造模、给药与检测指标

脾胃虚寒型便秘小鼠模型[3]：取 60 只小鼠，随机抽取 10 只为正常组，其余 50 只用活性炭冰水混合物（0~2 ℃）灌胃 3 d 后随机分为模型组、阳性组，当归润肠茶高、中、低剂量组，共 6 组。阳性组、当归润肠茶高、中、低剂量组分别灌胃润肠丸(25.0 g 生药/kg 体重，相当于临床成人日用量的 10 倍)、当归润肠茶（40.4、20.2、10.1 生药/kg 体重，分别相当于推荐人用量 100 倍、50 倍和 25 倍），正常组和模型组灌胃等量蒸馏水，给药容量为 20 mL/kg 体重，每天 1 次，连续 3 d。第 2 d 给药后记录首次排便时间和 6 h 内排便总重量，第 3 d 在药液中加入活性炭（终浓度为 10%），灌胃 20 min 后处死，解剖，测量小肠总长和炭末推进距离，计算肠推进率。

肠推进率=炭末在小肠内的推进距离(cm)/小肠总长度(cm)×100%

阴虚血瘀型便秘小鼠模型[4,5]：取 60 只小鼠，随机分为 6 组，设正常组、模型组、阳性组、当归润肠茶高、中、低剂量组，每组 10 只，除正常组外，其余各组小鼠每天灌胃甲状腺素 150 mg/kg 和皮下注射氢化可的松 2.0 mg/kg，连续 7 d。造模第 3 d，阳性组、当归润肠茶高、中、低剂量组分别灌胃润肠丸(剂量同上)、当归润肠茶（剂量同上），正常组和模型组灌胃等量蒸馏水，给药容量为 20 mL/kg 体重，每天 1 次，连续 7 d。给药第 7 d，灌胃 60 min 后，各组小鼠灌胃 10%活性炭 1.0 mL/只，单笼饲养，记录各小鼠首次排黑便时间，并记录 6 h 内排便总粒数，称粪便湿重，80 ℃烘干 4 h，称粪便干重，计算粪便含水量，粪便含水量=（粪便湿重-粪便干重）/粪便湿重×100%。给药第 8 d，禁食不禁水 12 h，各组小鼠灌胃 60 min 后，各组小鼠灌胃 10%活性炭 1.0 mL/只，30 min 后，处死小鼠，摘自幽门部到回盲部的全部肠管，在光滑桌面铺直，观察肠道形态，测量肠管全长、炭末在肠管内推进距离，计算肠推进率。

肠推进率(%)=炭末推进距离(cm)/肠道总长(cm)×100%

慢传输型便秘小鼠模型[6,7]：取 60 只小鼠，随机分为 6 组，设正常组、模型组、阳性组、当归润肠茶高、中、低剂量组，每组 10 只。阳性组、当归润肠茶高、中、低剂量组分别灌胃润肠丸(剂量同上)、当归润肠茶(剂量同上)，正常组和模型组灌胃等量蒸馏水，给药容量为 20 mL/kg 体重，每天 1 次，连续 7 d。末次给药后各小鼠隔夜禁水不禁食 20 h，除正常组外，其余各组小鼠分别灌胃复方地芬诺酯 10 mg/kg，正常组灌胃等量蒸馏水，30 min 后，各组小鼠给药 1 次并

灌胃 10%活性炭 1.0 mL/只。立即单笼饲养，记录各小鼠首次排黑便时间，6 h 内排便总粒数，称粪便湿重，80 ℃烘干 4 h，称粪便干重，计算粪便含水量。处死小鼠，摘自幽门部到回盲部的全部肠管，在光滑桌面铺直，观察肠道形态，测量肠管全长、炭末在肠管内推进距离，计算肠推进率。

肠推进率（%）=炭末推进距离（cm）/肠道总长（cm）×100%

1.3.3 当归润肠茶的急性毒性试验[8]

预实验无法测定当归润肠茶的小鼠经口 LD_{50}，另取小鼠 40 只，雌雄各半，随机分为对照组和受试组，每组 20 只，禁食不禁水 12 h，受试组小鼠按 40 mL/kg 体重的容量灌胃（10 g 当归润肠茶膏溶于 20 mL 蒸馏水），共 2 次，间隔 6 h，对照组小鼠灌胃等容量蒸馏水。观察各小鼠的饮食、活动、精神状态、皮毛肤色、大小便、体重变化及死亡情况，连续观察 14 d，颈椎脱臼处死小鼠，大体解剖，观察肝、肾、肺、脾、心等脏器形态和色泽，并计算小鼠 1 日最大给药量相当于临床成人日用量的倍数。

1.3.4 数据分析

所有数据采用（ $\bar{x}\pm s$）表示，用 SPSS 17.0 软件处理，计量资料数据方差齐，或数据经转换后方差齐，则采用单因素方差分析；若数据经转换后方差仍不齐，采用秩和检验进行统计分析，两两比较采用 LSD 分析，检验水平取 p=0.05。采用重复测量分析方法进行统计分析，与正常组比较*p<0.05，**p<0.01；与模型组比较$^{\#}p$<0.05，$^{\#\#}p$<0.01。

2 结果与讨论

2.1 当归润肠茶对脾胃虚寒型便秘小鼠的影响

如表 1 所示，模型小鼠出现竖毛，少动，蜷曲，行动迟缓，被毛干枯、色暗，尿液呈现黄色，大便干硬、排便次数减少，解剖发现结肠内粪便多呈球状或串珠状，质轻干硬。与正常组比较，模型组小鼠排便时间显著延长、排便量和肠推进率显著减小(p<0.01，p<0.05)；与模型组比较，润肠丸组和当归润肠茶高、中剂量组排便时间显著缩短、排便量和肠推进率显著增加（p<0.01，p<0.05），当归润肠茶低剂量组组间差异无统计学意义；结果提示脾胃虚寒型便秘在体质特征方面表现为畏寒肢冷，喜静屈曲，长期导致胃肠动力减弱，引发便秘，当归润肠茶组方中含有干姜、当归等温热性中药，能全面调理机体体征状态，从而改善胃肠功能，促进排便。

表 1 当归润肠茶对脾胃虚寒型便秘小鼠排便情况和肠推进率的影响

Table 1 Influences of DRT on defecation and peristalic rate of intestinal in SSD mice

组别	剂量/(g/kg)	首次排便时间/min	6 h 排便总粒数/n	肠推进率/%
正常组	-	13.3±1.2	5.6±1.8	0.82±0.08
模型组	-	20.0±1.5**	3.5±2.1**	0.72±0.11*
润肠丸组	25.0	8.4±1.0$^{\#\#}$	8.4±3.5$^{\#\#}$	0.91±0.08$^{\#}$
DRT 高剂量组	40.4	9.2±0.8$^{\#\#}$	6.9±3.1$^{\#\#}$	0.97±0.02$^{\#\#}$
DRT 中剂量组	20.2	12.5±1.0$^{\#\#}$	4.8±1.2	0.93±0.07$^{\#\#}$
DRT 低剂量组	10.1	14.5±1.6	4.2±2.4	0.74±0.11$^{\#}$

2.2 当归润肠茶对阴虚血瘀型便秘小鼠影响

如表 2 所示，实验期间小鼠均未出现死亡现象，与正常组小鼠比较，造模组小鼠精神亢奋，喜动，活动时间长；与正常组比较，模型组小鼠排便时间显著延长、排便量显著减少、粪便含水量显著减少、肠推进率显著减小（p<0.01，p<0.05）；与模型组比较，阳性组、当归润肠茶高、中、低剂量组小鼠排便时间显著缩短（p<0.01），阳性组和当归润肠茶高剂量组排便量、粪便含水量和肠推进率均显著增加（p<0.01，p<0.05），当归润肠茶中、低剂量组组间差异无统计学意义；结果提示阴虚血瘀型便秘表现为津枯肠燥，五心烦热，当归润肠茶能滋阴养血、养阴生津，从而润肠通便。

2.3 当归润肠茶对慢传输型便秘小鼠的影响

如表 3 所示，正常组小鼠反应灵活，粪便稀软，不成形；模型小鼠出现烦躁不安，排便量减少，大便质硬；当归润肠茶各剂量组和阳性组有所改善；与正常组比较，模型组小鼠首次排黑便时间显著延长、排便量显著减少、便含水量和肠推进率显著降低(p<0.01，p<0.05)；与模型组比较，阳性组、当归润肠茶高、中、低剂量组的首次排黑便时间均显著缩短、排便量显著增多(p<0.01，p<0.05)，当归润肠茶高、低剂量组小鼠粪便含水量均显著增加(p<0.01)，当归润肠茶高、中剂量组的小肠推进率均显著升高(p<0.05)；结

果提示，慢传输型便秘以胃肠动力障碍为基本病机，肠动力衰弱导致肠内容物滞留，水分重新收引发肠燥，大便干结，当归润肠茶方中含有蜂蜜、当归等调节胃肠动力兼润下导滞，从而促进排便。

表 2 当归润肠茶对阴虚血瘀型便秘小鼠排便情况和肠推进率的影响

Table 2 Influences of DRT on defecation and peristalic rate of intestinal in YDBS mice

组别	剂量/(g/kg)	首次排便时间/min	6 h 排便总粒数/n	粪便含水量/%	推进率/%
正常组	-	58.00±31.13	7.3±2.0	19.0±6.2	88.87±10.01
模型组	-	165.20±60.49**	4.0±2.8**	11.2±5.5**	70.32±15.80**
阳性组	30.0	62.30±8.38##	7.0±2.4##	21.4±8.0##	76.20±12.50
DRT 高剂量组	40.4	84.75±11.88##	6.7±1.9##	21.8±7.3#	83.93±13.35#
DRT 中剂量组	20.2	103.33±12.21##	5.1±2.8	14.6±6.9	74.26±14.48
DRT 低剂量组	10.1	89.75±47.63##	4.9±2.7	14.2±4.4	66.29±12.65

表 3 当归润肠茶对慢传输型便秘小鼠排便情况和肠推进率的影响

Table 3 Influences of DRT on defecation and peristalic rate of intestinal in GSTC mice

组别	剂量/(g/kg)	首次排便时间/min	6 h 排便总粒数/n	粪便含水量/%	肠推进率/%
正常组	-	131.6±8.0	7.6±2.5	16.8±7.4	91.57±9.65
模型组	-	225.8±10.1**	4.7±2.5*	10.2±4.0*	65.17±8.81**
阳性组	30.0	106.8±6.5##	4.2±2.0	12.7±4.4	74.07±8.91#
DRT 高剂量组	40.4	99.0±6.6##	8.9±5.3##	16.0±4.6##	75.34±12.08#
DRT 中剂量组	20.2	124.0±4.7##	7.7±2.5#	12.2±4.1	71.32±6.04#
DRT 低剂量组	10.1	145.6±7.7##	8.3±4.4#	18.7±4.3##	63.90±12.39

2.4 当归润肠茶的急性毒性

结果显示，按最高浓度最大给药容量灌胃后，各小鼠的饮食、自主活动均未出现异常，皮毛肤色未见异常，体重增加正常，大小便未见异常；持续观察 14 d，期间未见动物死亡；颈椎脱臼处死小鼠，大体解剖，肝、肾、肺、脾和心等脏器形态、色泽未见异常。经计算，当归润肠茶小鼠 1 日最大给药量为 40.0 g/kg 体重，折合为临床 70 kg 成人日用量（7 g）的 400 倍，对小鼠未见明显急性毒性反应，口服安全性较高。

3 结论

研究结果表明润肠茶具有一定的润肠通便作用，可有效缓解脾胃虚寒型便秘、阴虚血瘀型便秘和慢传输型便秘体征，缩短小鼠排便时间，增加排便量，加快肠道推进速度，有润肠通便功能，未见明显急性毒性反应，为当归润肠茶进一步研究和开发奠定了基础。

参考文献

[1] 吴勉华,王新月.中医内科学.新世纪第三版[M].北京:中国中医药出版社,2012

WU Mian-hua, WANG Xin-yue. Internal medicine of traditional Chinese medicine. The 3rd edition of new century [M]. Beijing: China press of traditional Chinese medicine, 2012

[2] 杜丽东,田金徽,吴国泰,等.基于文献的中药治疗便秘的社会网络分析[J].中国中药杂志,2017,42(2):370-377

DU Li-dong, TIAN Jin-hui, WU Guo-tai, et al. Social network analysis of traditional Chinese medicine on treatment of constipation [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2017, 42(2): 370-377

[3] 杜丽东,任远,牛亭惠,等.3 种模拟中医体征的体虚便秘大鼠模型建立及效果观察[J].中国应用生理学杂志,2017,33(2):180-185

DU Li-dong, REN Yuan, NIU Ting-hui, et al. Establishment and effect observation on three kinds of Ti-Xu with constipation rat models [J]. Chinese Journal of Applied Physiology, 2017, 33(2): 180-185

[4] 郑慧玲,李艳霞,张翠丽,等.四种小鼠便秘模型建立比较[J].现代生物医学进展,2013,13(28):5456-5459

ZHENG Hui-ling, LI Yan-xia, ZHANG Cui-li, et al. Comparison of four methods for constructing the constipation model in mice [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(28): 5456-5459

[5] 刘井如,季宇彬,陈明苍.便秘动物模型的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(22):353-356

LIU Jing-ru, JI Yu-bin, CHEN Ming-cang. Advances of pharmacological researches in constipation animal model [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(22): 353-356

[6] 刘丽莎,张微,赵敏,等.功能性便秘动物造模方法研究概况[J].实用中医内科志,2015,29(2):169-172
LIU Li-sha, ZHANG Wei, ZHAO Min, et al. Exploration and review of the methods of functional constipation animal model establishment [J]. Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine, 2015, 29(2): 169-172

[7] 徐天舒,钱海华,周青,等.通便汤对慢传输便秘模型的药效学研究[J].南京中医药大学学报,2016,32(1):58-61
XU Tian-shu, QIAN Hai-hua, ZHOU Qing, et al. Pharmacodynamic effects of tongbian decoction on slow transit constipation model [J]. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2016, 32(1): 58-61

[8] 王北婴,李仪奎.中药新药研制开发技术与方法[M].上海:上海科学技术出版社,2001
WANG Bei-ying, LI Yi-kui. Techniques and methods for research and development of new drugs of traditional Chinese medicine [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publishers, 2001

现代食品科技