

双八面体蒙脱石干混悬剂止泻作用研究

郭青龙 陈 真¹ 于忠晓¹

(中国药科大学生理学教研室, 药理学教研室, 南京 210009)

摘 要 双八面体蒙脱石干混悬剂(Dioctahedral Smectite for Suspension, DSS)(8.4 g/kg, po), 对大黄液所致小鼠腹泻有显著止泻作用($P < 0.01$); 可显著延缓脾虚小鼠的黑粪排出时间($P < 0.01$); 可显著抑制由新斯的明产生的小鼠小肠推进机能亢进作用($P < 0.01$); 可显著抑制脾虚小鼠小肠推进功能($P < 0.01$, $P < 0.05$); 对正常小鼠小肠推进功能无明显影响。DSS(4.2 g/kg)对连续 po 番泻叶液一个月的慢性腹泻大鼠有显著止泻作用($P < 0.01$, $P < 0.05$)

关键词 双八面体蒙脱石干混悬剂; 腹泻; 止泻作用

双八面体蒙脱石干混悬剂是南京臣功制药有限公司参照法国博福-益普生制药集团公司生产的思密达产品的主药含量与剂型而研制的一种抗腹泻新药, 其含 80% 的主药思密达(Smectite), 思密达是从天然蒙脱石中提取的一种无机物, 国外文献报道^[1]思密达是一种高效、低毒的消化道病原清除及粘膜保护剂, 在临床治疗腹泻中具有独特的疗效^[2]。有关其实验动物止泻药效作用国内外文献未见报道。本文报道双八面体蒙脱石干混悬剂(含主药思密达)对正常小鼠、肠机能亢进小鼠、脾虚小鼠小肠推进功能, 脾虚小鼠胃肠运动功能、腹泻小鼠及慢性腹泻大鼠的止泻功能的影响。

1 材 料

动物 昆明种小白鼠, SD大鼠, 由本校动物室提供, 合格证号: 动质 97004

药物与试剂 DSS, 南京臣功制药有限公司提供, 3.75 g(含主药思密达 3g)/包, 批号 970318, 临用前用 0.5% CMC 配制成相应浓度; Smecta, 法国博福-益普生制药有限公司提供, 3 g 包, 批号 199602, 配制方法同上; 阿拉伯树胶粉, 南京化学工业公司化学试剂厂生产; 甲基硫酸新斯的明, 信谊药厂生产; 大黄及番泻叶, 购自南京益寿堂药店。

2 方法与结果

2.1 DSS对大黄叶所致腹泻小鼠的止泻作用

取合格小鼠 50只, 随机分为五组, 实验设对照组(0.5% CMC, 0.3 ml/10 g), 思密达组(4 g/kg), DSS高、中、低(8.4 g/kg 含思密达量)三个剂量组, 各鼠均灌胃(po)给药, 1 h后, 灌服大黄液(1 g/ml) 40 g/kg, 随即将鼠单个置于下垫滤纸的小笼内, 记录给大黄液后 5 h内, 小鼠稀粪点数, 试验所得数据进行统计学(t 检验)处理

实验结果表明, 与空白对照组相比, DSS(8 g/kg)具有非常显著的止泻作用($P < 0.01$), DSS(4 g/kg)及思密达(4 g/kg)有明显的止泻作用($P < 0.05$)。结果见表 1

Tab 1. Antidiarrhea effect of DDS on diarrhea of mouse induced by Rheum Solution($n=10, \bar{x} \pm s$)

Groups	Dose (g/kg)	Wt. of mice (g)	Number of wet faeces
Control		19.6 \pm 1.35	12.8 \pm 3.39
DSS	8	19.8 \pm 1.50	6.40 \pm 3.10**
	4	19.7 \pm 1.47	8.20 \pm 5.59*
	2	19.8 \pm 1.57	11.20 \pm 5.18
Smecta	4	19.9 \pm 1.38	9.30 \pm 3.86*

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with control

2.2 DSS对脾虚小鼠胃肠运动功能的影响

取合格小鼠, 每日 po 大黄液(1 g/ml) 0.8 ml/只, 每天 1次, 共 8 d, 造成小鼠脾虚动物模型^[4]。实验第 9 d, 取 po 8 d 大黄的脾虚小鼠, 随机分为五组, 实验设空白对照组(0.5% CMC 0.3 ml/10 g), 思密达(4 g/kg)组, DSS高、中、低(8.4 g/kg)三个剂量组, 各鼠均灌胃给药, 每日一次, 共给

药 3 d,于末次给药后 1 h 后,灌胃炭末混悬液(含活性炭 5%,阿拉伯胶 10%) 0.3 ml/只,即将小鼠单个置于笼内,观察自灌服炭末起计时至黑粪排出时间。试验所得数据进行统计学(*t*检验)处理。

实验结果表明:与空白对照(模型组)比,DSS(8 g/kg),可非常显著延长小鼠黑粪排出时间($P < 0.01$),DSS(4 g/kg)及思密达(4 g/kg)均可明显延长小鼠黑粪排出时间($P < 0.05$),结果见表 2

Tab 2. Effect of DSS on black faeces dejection time of splenic insufficiency mouse ($n= 10, \bar{x} \pm s$)

Groups	Dose (g/kg)	Wt. of mice, g		Black faeces dejection time (min)
		Predose	After dose	
Control		20.4 \pm 1.81	24.6 \pm 1.78	161.9 \pm 13.8
DSS	8	20.2 \pm 1.78	24.8 \pm 2.11	200.1 \pm 34.3 ^{***}
	4	20.5 \pm 1.69	24.6 \pm 1.96	188.4 \pm 29.0 [*]
	2	20.3 \pm 1.82	25.2 \pm 1.98	166.1 \pm 12.6
Smecta	4	20.4 \pm 1.72	24.9 \pm 1.86	181.4 \pm 18.9 [*]

^{**} $P < 0.05$, ^{***} $P < 0.01$ compared with control

2.3 DSS对推进机能亢进小鼠的小肠推进功能的影响

昆明种小鼠 50只,雌雄各半,随机分为五组,实验设空白对照组(0.5% CMC, 0.3 ml/10 g),思密达组(4 g/kg),DSS高、中、低(8、4、2 g/kg)三个剂量组,各组均灌胃给药,给药后 45 min,皮下注射新斯的明(0.12 mg/kg),15 min后,po炭末混悬液 0.1 mg/10g,于 po炭末后 20 min处死动物,剖腹取出胃肠道,测量自幽门到炭末前沿和回盲部的距离,并计算小肠推进率%,试验所得数据进行统计学(*t*检验)处理。

炭末推进率% = $\frac{\text{幽门至炭末前沿距离}}{\text{幽门至回盲部距离}} \times 100\%$

实验结果表明,与空白对照组相比,思密达(4 g/kg),DSS(8、4 g/kg)均可非常显著抑制小鼠炭末推进百分率($P < 0.01$) 结果见表 3

Tab 3. Effect of DSS on propulsion function of intestine which is hyperfunctional($n= 10, \bar{x} \pm s$)

Groups	Dose (g/kg)	Wt. of mice (g)	Charcoal powder propulsion rate (%)
Control		19.6 \pm 1.37	67.2 \pm 11.3
DSS	8	19.6 \pm 1.37	41.0 \pm 8.42 ^{**}
	4	19.6 \pm 1.37	46.2 \pm 12.6 ^{**}
	2	19.6 \pm 1.37	56.8 \pm 14.7
Smecta	4	19.6 \pm 1.37	44.6 \pm 3.92 ^{**}

^{***} $P < 0.01$ compared with control

2.4 DSS对脾虚小鼠小肠推进功能的影响

每日 po大黄液(1 g/ml)0.8 ml/只,1次/日,共灌服 8 d,造成脾虚动物模型^[4],实验第 9 d,将脾虚造型小鼠,随机分为五组,实验设空白对照组(0.5% CMC, 0.3 ml/10 g),思密达组(4 g/kg),DSS高、中、低(8、4、2 g/kg)三个剂量组,每日 po一次,共给药 5 d,于末次给药后 1 h po 0.1 ml/10 g 炭末混悬液(5%活性炭,10%阿拉伯胶),po炭末 30 min处死动物,剖腹取出胃肠道,测量炭末前沿与幽门的距离和幽门与回盲部的距离,并计算推进率%,试验所得数据进行统计学(*t*检验)处理^[4]。

实验结果表明,与空白对照组相比,DSS(8、4 g/kg)可非常显著抑制炭末推进百分率($P < 0.01$)。思密达(4 g/kg)及 DSS(4 g/kg)可显著抑制炭末推进百分率($P < 0.05$) 结果见表 4

Tab 4. Effect of DSS on propulsion function of splenic insufficiency mouse in intestine($n= 10, \bar{x} \pm s$)

Groups	Dose (g/kg)	Wt. of mice, g		Charcoal powder propulsion rate(%)
		Predose	After dose	
Control		19.2 \pm 1.27	23.4 \pm 1.62	70.6 \pm 5.74
DSS	8	19.6 \pm 1.36	23.8 \pm 1.74	59.0 \pm 9.56 ^{**}
	4	19.4 \pm 1.38	24.2 \pm 1.68	61.3 \pm 10.5 [*]
	2	19.5 \pm 1.52	23.5 \pm 1.76	65.4 \pm 8.64
Smecta	4	19.4 \pm 1.28	23.8 \pm 1.72	65.3 \pm 4.95 [*]

^{**} $P < 0.05$, ^{***} $P < 0.01$ compared with control

2.5 DSS对正常小鼠小肠推进功能的影响

取上述合格小鼠 50只,雌雄各半,随机分为五组,实验设空白对照组(0.5% CMC, 0.3 ml/10 g),思密达组(4 g/kg),DSS高、中、低(8、4、2 g/kg)三个剂量组,各鼠均 po给药,1 h后,po炭末混悬液(10%阿拉伯胶,含 5%活性炭)0.1 mg/10 g,于 po炭末后 30 min处死动物,剖腹取出胃肠道,测量自幽门到炭末前沿的距离和幽门至回盲端的距离,二者之比为推进率,试验所得数据进行统计学(*t*检验)处理。

实验结果表明,与空白对照组相比,思密达(4 g/kg),DSS三个剂量组(8、4、2 g/kg)对正常小鼠的小肠推进功能均无显著影响($P > 0.05$)。结果见表 5

2.6 DSS对大鼠实验性慢性腹泻的影响

取合格大鼠 40只,随机分为五组,每组 8只,雌雄各半,按文献方法^[3],各鼠均 po番泻叶液(0.5

Tab 5. Effect of DSS on propulsion function of normal mouse in intestine($n=10,\bar{x}\pm s$)

Groups	Dose (g/kg)	Wt. of mice (g)	Charcoal powder propulsion rate (%)
Control		18.9±1.21	71.7±11.0
DSS	8	19.0±1.42	63.9±11.3
	4	18.8±1.16	65.5±8.08
	2	19.2±1.14	70.0±9.27
Smecta	4	18.9±1.17	69.0±13.4

* $P>0.05$ compared with control

g/ml) 2 ml/次, 1次/日, 共7 d, 随后每日 po 番泻叶液 (0.5 g/ml) 3 ml/次, 1次/日, 共23 d. 实验共设空白对照组 (0.5% CMC, 0.3 ml/10 g), 思密达组 (2 g/kg), DSS高、中、低 (4、2、1 g/kg) 三个剂量组, 于末次灌服番泻叶液前 1 h, 各鼠 po 治疗药物, po 番泻叶液后将大鼠单个置于下垫滤纸的小笼内, 观察给番泻叶液后 5 h 内滤纸上的稀粪点数, 试验所得数据进行统计学 (t 检验) 处理。

Tab 6. Antidiarrhea effect of DSS on chronic diarrhea in rat induced by Fanxieye solution($n=10,\bar{x}\pm s$)

Groups	Dose (g/kg)	Wt. of mice, g		Number of wet-faces (spots)
		Predose	After dose	
control		217.3±17.8	234.3±25.6	10.5±4.21
DSS	8	221.2±22.3	239.4±33.7	5.50±2.07**
	4	218.6±19.8	241.2±31.5	6.12±2.63*
	2	220.4±21.3	232.3±29.4	8.00±3.02
Smecta	4	218.8±22.7	239.6±32.7	6.00±2.73*

** $P<0.05$, *** $P<0.01$ compared with control

实验结果表明, DSS 4 g/kg 有非常显著的止

泻作用 ($P<0.01$), DSS (2 g/kg) 及思密达 2 g/kg 有明显的止泻作用 ($P<0.05$), 结果见表 6

3 讨论

实验研究结果表明, DSS 对大黄液所致小鼠腹泻及对由番泻叶液引起的大鼠慢性腹泻皆有显著的止泻作用, 其止泻效果与同等剂量的思密达相近; DSS 也可显著延缓脾虚小鼠的黑粪排出时间并对新斯的明小肠亢进小鼠及脾虚小鼠小肠运动有明显的抑制作用, 而 DSS 对正常小鼠小肠运动无明显影响, DSS 与相同剂量的思密达作用效果亦相近。文献报道^[1]思密达的主要药理特性为: 能复盖消化道粘膜, 并与粘液粘蛋白结合, 从质和量两方面修复、提高粘膜屏障的攻击因子的防御功能。因此, DSS 的止泻功能是由于思密达有很强的消化道病原清除和肠粘膜保护作用所致, DSS 不但保持了思密达的活性, 且具有服用方便、迅速分散的优点, 对丰富临床用药具有积极意义。

参考文献

- 1 Droy MT, Drouet Y, Geraud G, *et al.* Spinnability: a new approach to intestinal stress and its therapy. *Gastroenterol Clin Biol*, 1985, **9**: 119
- 2 Auger JL, Maccario J, Bastien C. Methodology and results of a post-marketing drug study in diarrhoeal disease of children. *Therapie*, 1981, **36**: 421
- 3 陈奇主编. 中药药理研究方法学, 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1993, 1021

Antidiarrheal Research of Dioctahedral Smectite Suspension

Guo Qinlong, Chen Zhen¹, Yu Zhongxiao

Department of Physiology, Department of Pharmacology China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Dioctahedral Smectite Suspension (DSS) (8, 4 g/kg, po) has significant antidiarrheal effect on diarrhea of mouse induced by Rheum solution ($P<0.01$); DSS can elongate the black faeces dejection time of splenic insufficiency mouse ($P<0.01$); it also has marked inhibitive effect on hyperfunction of propulsion in mouse intestine induced by neostigmine ($P<0.01, P<0.05$); but no great effect was produced on normal mouse. DSS (4, 2 g/kg) has shown dominant antidiarrhea effect on the chronic diarrhea rats resulting from one-month continuous po. administration of *cassia angustifolia* extraction.

Key words DSS; Diarrhea; Antidiarrheal effect