



# 苦菜汁联合诺氟沙星对白鼠细菌性痢疾疗效观察

李思谧<sup>1</sup> 张智峰<sup>1</sup> 廖鸿纯<sup>2\*</sup> (1 长沙医学院 2014 级临床医学六班 湖南长沙 410219 2 长沙医学院病理教研室 湖南长沙 410219)

**摘要:** 目的 通过对苦菜汁联合诺氟沙星用药对细菌性痢疾疗效的基本分析, 为后续对细菌性痢疾的临床治疗更深入的研究奠定基础。方法 随机选取健康状况, 生理条件基本相似的雌雄各半的健康白鼠 40 只, 通过人工感染的方法, 建立小鼠志贺菌感染模型, 正常喂食直到实验结束。通过实验组和对照组对比, 观察苦菜汁联合诺氟沙星用药是否会增强对细菌性痢疾的治疗效果。结果 52% 比例细菌性痢疾实验小鼠通过苦菜汁的联合用药比单纯用药在治愈时间和机体恢复效果要好。结论 苦菜汁中的有效成分黄花败酱、蒲公英甾醇对细菌性痢疾产生了有效的治愈功能。

**关键词:** 苦菜汁 细菌性痢疾 诺氟沙星 感染

**中图分类号:** R516.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2016) 14-211-02

**基金项目:** 长沙医学院 2015 年大学生研究性学习和创新性实验计划资助项目

## 1 资料与方法

苦菜(龙葵)汁在我国约有两千年的用药史, 能有效的防治多种疾病, 尤其是细菌性痢疾。其在国内外得到高度评价。目前国内有课题通过动物实验深入研究苦菜汁中“黄花败酱”对机体胃肠道的影响, 也有联合其它药材对细菌性痢疾的研究, 而没有苦菜汁对细菌性痢疾的研究。有文献表明黄花败酱甲醇提取物对溃疡性结肠炎小鼠模型有抗炎杀菌、修复溃疡方面的作用<sup>[1]</sup>。龙葵与其他植物进行比较, 表明其有中等活性的抗菌作用, 抗炎作用龙葵提取物能显著地降低由阿司匹林诱导的胃溃疡的溃疡指数<sup>[2]</sup>。其作用机制可能是通过抑制分泌活性达到疗效<sup>[3]</sup>。同时苦菜对金黄色葡萄球菌、伤寒杆菌、痢疾杆菌、己型溶血性链球菌的抑制作用较强<sup>[4]</sup>。

### 1.1 动物实验的实施方案

1.1.1 实验材料: 诺氟沙星、苦菜榨汁机、体温计、小白鼠、光学显微镜、SS 培养基或普通平板(肉汤)、接种环、集菌仪、染色剂、生物显微镜、聚碳酸酯膜。

1.1.2 实验动物: 小鼠(KM 小鼠), 性别: 雌雄不限; 规格: 18-22g; 数量: 每次实验 60 只(由长沙医学院实验动物中心提供)。

### 1.1.3 实验的方法步骤:

1. 标本采集: 对患细菌性痢疾的小鼠做接种。

2. 分离培养: 取粪便或肛拭标本, 用接种环挑取粪便中有脓血和黏液的部分直接在普通平板(肉汤)和 SS 培养基分区划线进行培养, 使之分散成单个细菌, 在 37℃ 培养 18-24h, 从而分离出单个菌落。

3. 苦菜洗净晾干后经榨汁机榨成苦菜汁, 现榨现用。

4. 经得相关老师准予, 于申报课题前期开展预瞻性实验, 得出实验所用的苦菜汁、诺氟沙星、苦菜汁与诺氟沙星的混合药剂三组的最适浓度和剂量。

4.1 诺氟沙星组的浓度梯度 (0.2g/kg, 0.3g/kg, 0.4g/kg), 苦菜汁组的浓度梯度 (0.1g/kg, 0.15g/kg, 0.2g/kg)

4.2 小鼠 60 只, 将参与实验的小鼠称重且记录体重, 再按照药剂与体重比例算出所需的药剂含量, 绘制相关的记录表格, 方便实验操作。

4.3 经灌肠处理使小鼠患细菌性痢疾, 构建小鼠疾病模型。每天早上 8/8:30 点, 中午 12/12:30 点, 晚上 6/6:30 点共 3 次喂食小鼠。记录用药前和用药后第 1、2、3、4、5、6、7 天小鼠的体温, 小鼠的粪便(色泽, 形状, 份量), 绘制变化曲线图。当粪培养中所计数志贺菌数目最少时, 即为苦菜汁、诺氟沙星、苦菜汁和诺氟沙星的混合药剂的最适实验浓度和剂量。

5. 采用微菌落法对小鼠粪便进行细菌计数法: 用集菌仪进行细菌收集→在膜上进行染色→在油镜下计数→按公式计算出菌液浓度。随机选择 10 个圆形区域, 在油镜下, 调节焦距以获得较清晰的图像, 统计每个圆形区域内的细菌个数, 然后按公式计算出菌液的浓度。(10

个圆孔的细菌总数/10 X 滤网上小孔总数)

6. 随机选取健康状况, 生理条件基本相似的雌雄各半的健康白鼠 40 只, 通过人工感染的方法, 建立小鼠志贺菌感染模型, 正常喂食直到实验结束。

7. 将感染后的小鼠随机分为空白对照组 A 组 10 只(不做处理), 实验 B 组 10 只(注射最适浓度的苦菜汁), 实验 C 组 10 只(注射最适浓度的诺氟沙星), 实验 D 组 10 只(注射最适浓度的苦菜汁 + 诺氟沙星), 每日 2 次, 每次喂食最适浓度和剂量的苦菜汁和诺氟沙星。

8. 让空白组和实验组都在同一个条件的环境下生长。空白组, 不做治疗, 喂养正常饲料; 实验组按最适浓度和剂量的苦菜汁和诺氟沙星对小鼠进行灌肠处理, 为期一个月。期间观察记录小鼠精神状况、反应活动、食欲等变化, 每天测量小鼠体温, 记录小鼠粪便的份量、形状、色泽, 并且及时做粪涂片培养, 记录志贺菌菌群的变化数据, 绘制菌群变化曲线图。

9. 比较 4 组小鼠的临床症状, 及时处理实验过程中的死亡小鼠和实验后的带菌小鼠。

10. 利用流行病学知识, 统计实验数据, 绘制实验图表。

## 2 实验结果

经灌胃注射使小鼠患细菌性痢疾, 出现腹泻症状时, 发病一周后解剖小鼠。观察小鼠的形态变化, 所获结果如下: 形态学观察: 非测量性观察显示小鼠食欲减退, 体温上升、腹泻、脓血便。细胞水平观察: 取小鼠肠粘膜固有层组织送检到长沙医学院附属医院病理科。经过石蜡切片, HE 染色观察。其显微镜下观察结果显示, 肠上皮部分坏死, 形成轻微溃疡。肠黏膜可能出现炎症、坏死和溃疡, 而粘膜皱襞的顶部出现呈糠皮状的假膜, 粘膜有充血、点状出血、水肿、中性粒细胞及巨噬细胞浸润的症状, 疑似临床细菌性痢疾。

对患有急性细菌性痢疾的小鼠分别注射苦菜汁和诺氟沙星, 及苦菜汁和诺氟沙星混合药剂的一系列浓度梯度和剂量, 观察小鼠的形态学变化, 其结果如下:

形态学观察: 非测量性观察显示用药 3 天, 加强灌药 2 天后, 小鼠停止腹泻, 体温正常。假膜成片脱落, 形成大小不等、形状不一的溃疡。细胞水平观察: 注射苦菜汁和诺氟沙星混合药剂的小鼠粪切片中志贺菌数目明显降低。肠粘膜充血、水肿明显减轻, 渗出物和坏死物逐渐被吸收、排出, 愈合时间缩短。

通过结果的比较, 52% 细菌性痢疾实验小鼠通过苦菜汁的联合用药比单纯用药在治愈时间和机体恢复效果更好。

## 3 讨论

3.1 通过人工感染的方法, 注射“志贺菌”制剂, 建立小鼠肠道感染模型, 探讨“诺氟沙星”和“苦菜汁”对志贺菌的抗菌敏感度, 继而初步阐明“苦菜汁”对细菌性痢疾的影响程度。

3.2 探索苦菜汁药用价值, 采用药膳治疗, 且联合抗生素使用, 可减少抗生素大剂量使用而引起的副作用, 进而加强疗效。在人们对

(下转第 216 页)

\*通讯作者: 廖鸿纯。



肌受损程度,导致患者临床症状发生进一步恶化。在这个过程中,Ang II发挥十分重要的作用,其主要包括两种类型,即Ang II-1型受体与Ang II-2受体,上述两种受体以不同的浓度比分布于机体的器官中<sup>[3]</sup>。

卡维地洛对慢性心力衰竭功能具有较为显著的改善作用,其作用机制可能为<sup>[4]</sup>:(1)卡维地洛能够很好地抑制交感神经系统的过度激活所产生的儿茶酚胺,从而对儿茶酚胺的刺激产生阻断性作用,上调心脏 $\beta$ 1受体,恢复交感神经对心肌的支持作用,对心脏自主神经调节功能具有较好的改善作用;(2)卡维地洛能够同时阻断 $\beta$ 1、 $\beta$ 2以及 $\alpha$ 1三种受体,通过 $\beta$ 1受体阻滞作用对 $\beta$ 1受体的下调作用具有抑制性作用,减缓心率,改善心肌收缩,降低能量消耗,使得左心室舒张功能得以改善;通过 $\alpha$ 1受体阻滞作用扩张血管,缓解心脏的后负荷以及延缓心衰进展;(3)卡维地洛对RAAS系统产生直接或者间接性的抑制作用,从而减少血管紧张素对心肌的毒性作用

综上所述,卡维地洛联合缬沙坦治疗慢性心力衰竭的临床效果显著,可有效改善患者心功能水平,降低hs-CRP水平,应在临床上进行推广。

#### 参考文献

- [1] 杨坚, 罗树云. 缬沙坦联合卡维地洛治疗慢性充血性心力衰竭[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(3): 282-283.
- [2] 张泽华, 王焕兵, 郭士启, 等. 缬沙坦和美托洛尔联合治疗慢性心功能不全患者阵发性心房颤动[J]. 安徽医药, 2010, 14(12):1459-1460.
- [3] 唐岚. 氯沙坦治疗老年慢性充血性心力衰竭疗效观察[J]. 医学综述, 2008, 14(13):2066.
- [4] 李久民, 马淑丽. 缬沙坦联合卡维地洛对心力衰竭患者心功能的影响[J]. 山东医药, 2010, 50(17): 85-136.

(上接第210页)

7(6):457-458.

[2] 吴海峰, 乜照燕, 吕翠环等. 结核性脑膜炎与新型隐球菌性脑膜炎的鉴别[J]. 河北医药, 2012, 34(7):1030-1031.

[3] 王昱俊. 结核性脑膜炎与新型隐球菌性脑膜炎病例鉴别分析

[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(5):33-35.

[4] 李岍, 冯国栋, 高宇等. 新型隐球菌性脑膜炎与结核性脑膜炎的临床特点比较[J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24(3):133-136.

[5] 肖海清, 王小宜, 谢芳芳等. 结核性脑膜炎与新型隐球菌性脑膜炎的MRI征象鉴别[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(5):53-55.

(上接第211页)

药膳应用治疗方面越来越重视的背景下,提供可靠的依据,增强广大民众在防治细菌性痢疾疾病的保健意识,有较高临床推广价值。

综上所述,苦菜药用价值广泛,用它进行药膳治疗,不仅能有效抗炎抗菌,而且若联合用药成功治疗细菌性痢疾,能更好解决当下耐药性细菌性痢疾问题,具有较高的临床推广价值。另外,我国苦菜资源丰富,成本低,对其开发,可以获得很好的经济效益和社会效益<sup>[5]</sup>。

#### 参考文献

[1] Sandhya Subhadra, Gouthami Gade, Vinod Kombath Ravindran, Vidya Sravanthi Emani, Saikumar Parre, David Banji. 有梗石龙尾甲醇提取物抗志贺菌的作用[J]. 中西医结合学报, 2012(05).

[2] 叶志雄, 苏俊芳, 黄旭东. 黄花败酱甲醇提取物对小鼠溃疡性结肠炎影响的药理学研究[J]. 新中医 Journal of New Chinese Medicine, 2013(09).

[3] Mallika Jainu, Chennam Srinivasulu Shyamala Devi. Antiulcerogenic and ulcer healing effects of Solanum nigrum (L.) on experimental ulcer models: Possible mechanism for the inhibition of acid formation[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2006, 104:156.

[4] 卢新华, 唐伟军, 谢应柱, 等. 苦菜提取物抗炎作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2006, 13(4):240.

[5] 陈辉, 苏娜, 张苑. 苦菜的开发与利用[J]. 食品研究与开发, 2004, 25(2):89.

(上接第212页)

液对脓毒症小鼠炎症的抑制作用[J]. 中国药科大学学报, 2016, 01:79-83.

[4] 申丽旻, 何聪, 王显雷, 王志刚, 赵鹤龄, 陈素丽. 参麦注射液联合中药大黄制剂预防脓毒症大鼠急性肾损伤的效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 13:80-81.

[5] 曹韬. 川芎嗪对脓毒症小鼠肺内炎症损伤的影响[J]. 荆楚理

工学院学报, 2010, 02:16-19.

[6] 何聪, 王显雷, 王志刚, 申丽旻, 赵鹤龄, 任珊, 赵维, 李亚轻. 参麦注射液联合中药大黄制剂对脓毒症合并急性肾损伤患者免疫功能的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 19:1759-1761.

[7] 孙丽芳, 林茂恩, 潘仕海, 曾为伦. 川芎嗪治疗严重脓毒症心肌损伤作用及循证护理干预观察[J]. 新中医, 2015, 10:226-227.

(上接第213页)

22(19):2486-2487.

[4] 李原, 薛凤英. 格拉司琼加甲氧氯普胺及地塞米松预防含顺铂化疗所致恶心呕吐临床观察[J]. 河北北方学院院报, 2006, 23(2):61-62.

[5] 聂忠江. 甲氧氯普胺的用药时机对联合用药预防老年患者铂类化疗药物恶心呕吐的效果[J]. 中国老年学杂志, 2014, 6(18):48-50.

[6] 王永兵, 程宏文, 青亮, 等. 格拉司琼单药与联合用药预防含顺铂方案化疗所致呕吐的随机对照研究[J]. 现代肿瘤医学, 2014(9):2186-2189.

[7] 李丽华, 王晓红. 格雷司琼加甲氧氯普胺及地塞米松预防含顺铂化疗所致恶心呕吐的临床观察[J]. 肿瘤研究与临床, 2005, 17(5):351-352.

(上接第214页)

综上,在舒张性心力衰竭的治疗中比索洛尔与依那普利联合法效果更佳,依那普利可以有效缓解舒张性心力衰竭患者的临床表现,比索洛尔能够提升临床疗效,联合应用两种治疗药物之后可以显著改善患者左室舒张功能指标、临床症状,值得临床研究中进一步应用<sup>[6]</sup>。

#### 参考文献

[1] 马丹. 福辛普利与比索洛尔联合治疗舒张性心力衰竭的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(17):2140-2141.

[2] 杨兵生, 许逸飞, 徐青云等. IL-33/ST2信号通路在比索洛尔治疗舒张性心力衰竭中的作用[J]. 中国临床药理学杂志,

2015(2):113-115.

[3] 杨兵生, 许逸飞, 徐青云等. 益心舒胶囊联合比索洛尔治疗舒张性心力衰竭的疗效及机制研究[J]. 浙江医学, 2015, 37(8):622-624.

[4] 祝河忠, 陈佳娟, 潘庆敏等. 比索洛尔对高血压合并舒张性心力衰竭血管内皮功能及左心室舒张功能的影响[J]. 中国药业, 2015(11):38-39, 40.

[5] 宣浩宇, 何亮. 福辛普利联合比索洛尔治疗舒张性心力衰竭的临床观察[J]. 中国基层医药, 2012, 19(5):765-767.

[6] 董静. 福辛普利与比索洛尔联合治疗舒张性心力衰竭的疗效分析[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(10):67-68.