

# 黄蓉五仁膏治疗慢性传输型便秘的毒理 及药效学研究

周雪<sup>1</sup>, 路越<sup>2\*</sup>

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属第三医院, 辽宁 沈阳 110003

**摘要** 目的: 观察黄蓉五仁膏治疗慢性传输型便秘的有效性及安全性。方法: 药效学研究中, 将36只小鼠随机分为空白组、模型组、乳果糖组(10 mg/kg), 黄蓉五仁膏低(2 515 mg/kg)、中(5 030 mg/kg)、高(10 060 mg/kg)剂量组, 每组6只, 雌雄各半。除空白组外均给予盐酸罗哌丁胺(10 mg/kg)经口灌胃制备小鼠便秘模型, 空白组给予等体积的生理盐水, 1次/d, 连续14 d。造模成功后, 给予黄蓉五仁膏进行治疗, 1次/d, 连续14 d。观察小鼠一般状态, 检测首粒黑便排出时间、粪便颗粒数及含水率和肠道水分含量。毒理学研究分为急性经口试验、细菌回复突变试验、哺乳动物红细胞微核试验、精原细胞染色体畸变试验, 检测其相应指标。结果: ①与乳果糖组比较, 黄蓉五仁膏中、高剂量组首粒黑便排出时间明显缩短( $P < 0.05$ ), 且时间随黄蓉五仁膏浓度的增加而缩短。②与模型组和乳果糖组相比, 黄蓉五仁膏高剂量组小鼠的肠道碳墨推进率皆明显增加( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。③与模型组比较, 黄蓉五仁膏高剂量组小鼠肠道水分含量明显增加( $P < 0.01$ )。④毒理实验条件下, 小鼠一般状态良好, 未出现中毒表现及死亡情况, 处死解剖后, 内脏器官未见病变表现; 菌株TA1535的回变菌落数是未处理对照组回变菌落数的3倍以下; 其余菌株回变菌落数是未处理对照组回变菌落数的2倍以下; 骨髓PCE微核发生率未出现增高; 小鼠精原细胞未产生畸变反应。结论: 黄蓉五仁膏治疗慢性传输型便秘具有明显的疗效, 且具有较高的安全性, 未见生殖毒性。

**关键词** 慢性传输型便秘; 黄蓉五仁膏; 药效学研究; 毒理学研究

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1002-2392(2026)09-0019-08

DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.260174

慢性传输型便秘(Slow transit constipation, STC)是以结肠传输功能障碍为特点的一种功能性便秘亚型, 其临床症状以排便次数减少(自发排便 $< 3$ 次/周)、排便费力和粪便干结等为主<sup>[1]</sup>。据相关世界流行病学调查, 其全球患病率约为14%<sup>[2]</sup>, 我国成年人功能性便秘总患病率约为8.5%<sup>[3]</sup>, 并呈现随着年龄增加, 发病率明显上升的趋势<sup>[4-5]</sup>。引起STC的因素包括性别、年龄、药物、基础疾病、潜在疾病(精神疾病或神经系统疾病)、腹部手术史等<sup>[6]</sup>。当前对于该疾病的西医治疗主要为生活方式的改变(高纤维饮食、运动等)、泻药以及手术<sup>[7]</sup>, 渗透性泻药则被作为治疗慢性便秘的一线药物<sup>[8]</sup>。但西医治疗仍存在明显弊端, 即

短期见效快, 长期疗效不佳, 易产生耐药性<sup>[9]</sup>, 中医治疗则具有不良反应少、复发率低等优势<sup>[10]</sup>。STC属于中医“便秘”范畴, 呈现“以虚为主”的特点, 基于此, 结合田振国教授“以补治秘”的思想<sup>[11]</sup>与中医药食同源之理论, 对其验方的养荣润肠舒进行化裁, 选取多种药食同源之品进行组方配伍, 由此拟定黄蓉五仁膏, 以火麻仁、郁李仁、松子仁等多种仁类药中的油脂濡润肠道, 促进肠道蠕动, 以生姜调配姜油用以温阳通便。本研究通过对药效学和毒理学两部分实验结果的观察, 论证黄蓉五仁膏治疗慢性传输型便秘的疗效性及安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及菌株

SPF级KM小鼠141只, 雄性88只, 雌性58只, 体重(23.5 $\pm$ 5.5)g, 购于辽宁长生生物技术股份有限公司, 实验动物生产许可证号为SCXK(辽)2020-0001。于温度(22 $\pm$ 2) $^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度42%~68%、正常昼夜节律的环境下适应性喂养3d后进行实验。此实验获得辽宁中医药大学实验动物伦理委员会正式批

收稿日期: 2025-03-28 修回日期: 2025-12-03

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82174371)

作者简介: 周雪(2000-), 女, 硕士研究生, 专业: 中医外科学。

\*通信作者: 路越(1980-), 男, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 从事肛肠疾病的基础与临床研究。

准,批准文号:21000062024185。组氨酸营养缺陷型鼠伤寒沙门氏菌 TA1535、TA97a、TA100、TA102 (KRISH-GEN BioSystems 公司,孟买,印度)。

## 1.2 主要药物

敌克松(浓度 500 mg/L,批号 4030165-01, AccuStandard);叠氮化钠(浓度 15 mg/L,批号 20180321,国药集团化学试剂有限公司);2-氨基苄(浓度 200 mg/L,批号 J2116394,Aladdin);1,8-二羟基蒽醌(浓度 500 mg/L,批号 WXB0392, Sigma-Aldrich);2-氨基蒽(浓度 20 mg/L,批号 STBD3302V, Sigma-Aldrich);秋水仙素(批号 WXBD5121V, Sigma-Aldrich);环磷酰胺(批号 LRAD5029, Sigma-Aldrich);盐酸罗哌丁胺胶囊(规格 6 粒/盒,每粒含盐酸罗哌丁胺 2 mg,国药准字 H10910085,西安杨森制药有限公司);乳果糖口服溶液(规格 100 mL:50 g,国药准字 H20093300,大连美罗中药厂有限公司);阿拉伯树胶粉(批号 20240813,天津科密化学试剂有限公司);活性炭粉(批号 20240603,国药集团化学试剂有限公司);黄蓉五仁膏(辽宁中医药大学附属三院药房),组成为黄精 30 g,肉苁蓉 30 g,桃仁 30 g,杏仁 30 g,火麻仁 15 g,郁李仁 15 g,松子仁 15 g,黑芝麻 15 g,陈皮 120 g,全部中药打粉,按 2:1:1 比例将药粉、蜂蜜、姜油混匀呈膏状,姜油使用超临界二氧化碳萃取技术进行制备。

## 1.3 主要仪器

电子天平(SQP-Quintix224/L-326,德国赛多利斯公司);生物显微镜(BM2100/L-511,南京江南永新光学有限公司);恒温培养箱(DH6000BII/L-516,天津泰斯特仪器有限公司);恒温水浴锅(DK-98-IIA/L-515,天津泰斯特仪器有限公司);立式压力灭菌器(LMQ.C/L-659,山东华新医疗器械股份有限公司);生物安全柜(BSC-1500IIA2-X/L-499,济南鑫贝西生物技术有限公司);双人单面洁净工作台(SW-CJ-2D/L-427,浙江浮夏医疗科技有限公司);台式低速离心机(TD4A/L-739,上海卢湘仪离心机仪器有限公司)。

## 1.4 造模、分组及干预方法

药效学研究中将 36 只 SPF 级 KM 小鼠随机分为空白组、模型组、乳果糖组、黄蓉五仁膏低、中、高剂量组,每组 6 只,雌雄各半。空白组给予等体积的生理盐水进行灌胃。除空白组外其余组均给予盐酸罗哌丁胺经口灌胃制备小鼠便秘模型。每日按 10 mg/kg 剂量的盐酸罗哌丁胺进行灌胃,每日 1 次,连续 14 d<sup>[12]</sup>。造模成功后,依据 70 kg 成人与 30 g 小鼠体表面积进行剂

量换算<sup>[13]</sup>,黄蓉五仁膏低剂量组灌胃剂量为 2 515 mg/kg,中剂量组为 5 030 mg/kg,高剂量组为 10 060 mg/kg,乳果糖组为 3 900 mg/kg。每日 1 次,连续灌胃 14 d。

急性经口试验将 20 只 KM 小鼠分为两组,每组 10 只,雌雄各半,试验前禁食 4 h。一次性经口灌胃剂量为 5 000 mg/kg 的黄蓉五仁膏,给药容积为 0.2 mL/10 g。染毒后对其进行 14 d 观察,并于观察期满后对全部小鼠进行解剖观察,若出现肉眼观察下的异常组织器官,则进一步进行病理学检查。

哺乳动物红细胞微核试验将 50 只 KM 小鼠随机分为阴性对照组、阳性对照组,黄蓉五仁膏低、中、高剂量组,每组 10 只,雌雄各半。采用经口灌胃 30 h 染毒法,间隔 24 h 染毒两次。染毒剂量分别为 0、40、1 000、2 500、5 000 mg/kg。于末次染毒 6 h 后进行取材,取小鼠胸骨骨髓细胞进行制片。所有玻片标本镜检前进行编号。

精原细胞染色体畸变试验将 30 只雄性 KM 小鼠随机分为 5 组,黄蓉五仁膏高剂量组 10 只,黄蓉五仁膏中、低剂量组、阳性对照组及阴性对照组各 5 只。黄蓉五仁膏高、中、低剂量组采用经口灌胃方式染毒,剂量分别为 5 000、2 500、1 250 mg/kg,1 次。阴性对照组和阳性对照组采用腹腔注射进行染毒,剂量为 0、40 mg/kg,1 次。于染毒 24 h、48 h 分别脱颈处死小鼠取样,取其两侧睾丸中曲细精管中的精子进行制片,编号后镜检标本。

细菌回复突变试验将菌种接种于营养肉汤中,于 37 ℃ 恒温箱振荡培养 10 h 增菌。设置 4 个不同剂量组,分别为 5 mg/皿、2.5 mg/皿、1.25 mg/皿、0.625 mg/皿,进行代谢活化(+S9)和非代谢活化(-S9)处理。同时设置未处理对照、溶媒对照、阳性对照、DMSO 溶媒对照。首次试验采用平皿掺入法,验证试验采用预培养平板掺入法。依据回变菌落数进行结果判断,明显阳性结果不需要验证,可疑结果需改用其他方法验证,阴性结果需要改变试验条件并重复本次试验进行验证。

## 1.5 标本采集

红细胞微核试验于末次染毒 6 h 后取材。取小鼠胸骨中的骨髓细胞,于载玻片上的牛血清混匀,推片,晾干后,甲醛固定 5 min,用姬姆萨应用液染色 15 min 后冲洗并室温下晾干,编号后即可镜检。

精原细胞染色体畸变试验于染毒后 24 h、48 h 后取材。取小鼠两侧睾丸,洗净。低渗分离曲细精管,加入柠檬酸钠吹打,静置,吸取含有精子的上清液,再次用柠檬酸钠处理曲细精管后,固定,离心。弃上清液,

留下部分制成细胞悬浊液,铺于玻片,使用 Giemsa(姬姆萨)染色,流水清洗干净后,风干即可进行镜检。

1.6 检测项目及方法

1.6.1 首粒黑便排出时间检测

全部给药结束后,禁食不禁水 24 h,用 10% 碳粉-阿拉伯树胶悬浊液灌胃,将小鼠置于代谢笼中,自由活动,正常给予食水,并记录首粒黑便排出时间。

1.6.2 粪便颗粒数及含水率检测

造模完成后,禁食不禁水 24 h,收集每只小鼠 24 h 内粪便。收集后,在称重前观察并记录粪便性状并计算粪便颗粒数。使用电子天平称湿重,烘干箱中加热烘干 2 h 后,杯中再次称重以确定干重。按下式计算含水率:含水率=(湿重-干重)/湿重×100%。

1.6.3 肠道碳墨推进率检测

小鼠禁食不禁水 24 h 后,予以各组灌胃碳粉-阿拉伯树胶,30 min 后立即脱颈椎处死动物,打开腹腔分离肠系膜,剪取上端自幽门、下端至回盲部的肠管,置于托盘上,轻轻将小肠拉成直线,测量肠管长度为小肠总长度,从幽门至墨汁前沿为墨汁推进长度。按公式计算,墨汁推进率(%)=墨汁推进长度(cm)/小肠总长度(cm)×100%。

1.6.4 肠道含水量检测

小鼠禁食不禁水 24 h,给予等量蒸馏水。给药后 30 min 将小鼠脱颈椎处死,取幽门下端至直肠末端的肠管,用电子天平称量肠管湿重,然后放入烘箱干燥 4 h,称量干重,按公式计算,肠道含水量%=[肠道湿重(g)-肠道干重(g)]/肠道湿重(g)×100%。

1.6.5 急性经口试验方法

染毒后对其进行 14 d 观察,并于观察期满后对全部小鼠进行解剖观察,若出现肉眼观察下的异常组织器官,则进一步进行病理学检查。

1.6.6 哺乳动物红细胞微核试验方法

于末次染毒 6 h 后进行取材,取小鼠胸骨骨髓细胞进行制片。所有玻片标本镜检前进行编号。

1.6.7 精原细胞染色体畸变试验方法

于染毒 24 h、48 h 分别脱颈椎处死小鼠取样,取其两侧睾丸中曲细精管中的精子进行制片,编号后镜检标本。

1.6.8 细菌回复突变试验方法

菌株需进行代谢活化(+S9)和非代谢活化(-S9)处理。代谢活化是在培养皿中加入经诱导剂处理的大鼠肝脏提取的微线粒体酶组分(S9),于体外模拟体内肝脏代谢过程。非代谢活化是不加入 S9,使受试药物直接与菌株接触。首次试验采用平皿掺入

法,验证试验采用预培养平板掺入法。将菌液、受试物溶液和缓冲液或 S9 混合液混匀后,平铺于培养皿之中,待其固化后置于 37 ℃ 恒温培养箱中培养 72 h 后,观察菌落生长情况并计数回变菌落数。最终依据回变菌落数进行结果判断,明显阳性结果不需要验证,可疑结果需改用其他方法验证,阴性结果需要改变试验条件并重复本次试验进行验证。

1.7 统计学方法

采用 IBM SPSS Statistics 26 处理实验结果数据。本研究中的实验数据以平均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,数据依据 IQR(四分位距)法,去除异常值后,经正态性检验及方差齐性检验,采用独立样本 *t* 检验,*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠的一般情况

空白组进行正常喂养,不参与造模,各实验组连续造模 14 d,未出现小鼠死亡的情况。空白组小鼠一般情况良好,动作灵活,毛色光泽较好,排便次数及干湿度适中,便质软硬适中。其余 5 组造模后毛色光泽度降低,活动度减少,排便次数减少,便质干硬,成颗粒状。经治疗后,黄蓉五仁膏低、中、高剂量组及乳果糖组小鼠排便次数及干湿度有所改善,便质由硬变软,一般情况有所改善。

2.2 首粒黑便排出时间

结果显示,相较于模型组,黄蓉五仁膏低、中、高剂量组首粒黑便排出所需时长明显缩短(*P* < 0.05)。相较于乳果糖组,黄蓉五仁膏中、高剂量组首粒黑便排出所需时长明显缩短(*P* < 0.01)。见表 1。

表 1 各组首粒黑便排出时间比较

| 组别        | 给药时间  | 首粒黑便<br>出现时间 | 首粒黑便排出<br>所需时间/min |
|-----------|-------|--------------|--------------------|
| 空白组       | 10:31 | 12:21        | 110                |
| 模型组       | 10:31 | 12:50        | 139                |
| 黄蓉五仁膏低剂量组 | 10:31 | 12:03        | 92*                |
| 黄蓉五仁膏中剂量组 | 10:31 | 11:40        | 69*△△              |
| 黄蓉五仁膏高剂量组 | 10:31 | 11:32        | 61*△△              |
| 乳果糖组      | 10:31 | 12:03        | 92*                |

注:与模型组比较,\**P* < 0.05;与乳果糖组比较,△△*P* < 0.01。

2.3 粪便颗粒数及含水量

结果显示,相较于模型组,黄蓉五仁膏低、中、高剂量组粪便含水率及颗粒数未见明显改变(*P* > 0.05),见表 2。

表 2 各组粪便含水率及颗粒数比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别        | <i>n</i> | 粪便湿重/g      | 粪便干重/g      | 粪便含水率/%      | 粪便颗粒数/粒        |
|-----------|----------|-------------|-------------|--------------|----------------|
| 空白组       | 6        | 3.52 ± 0.53 | 2.68 ± 0.24 | 23.15 ± 4.55 | 149.83 ± 21.68 |
| 模型组       | 6        | 2.63 ± 0.18 | 2.08 ± 0.17 | 20.80 ± 6.65 | 150.33 ± 11.43 |
| 黄蓉五仁膏低剂量组 | 6        | 2.52 ± 0.41 | 2.00 ± 0.31 | 20.51 ± 2.85 | 137.33 ± 15.46 |
| 黄蓉五仁膏中剂量组 | 6        | 2.35 ± 0.39 | 1.81 ± 0.31 | 23.19 ± 4.33 | 129.33 ± 25.50 |
| 黄蓉五仁膏高剂量组 | 6        | 2.33 ± 0.30 | 1.87 ± 0.27 | 19.80 ± 2.98 | 148.00 ± 12.93 |
| 乳果糖组      | 6        | 2.47 ± 0.30 | 1.96 ± 0.22 | 20.77 ± 2.50 | 141.50 ± 22.77 |

2.4 肠道碳墨推进率

结果显示,相较于模型组,黄蓉五仁膏高剂量组小鼠的肠道碳墨推进率明显增加( $P < 0.05$ ),而低、中剂量组的增加差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。相较于乳果糖组,黄蓉五仁膏高剂量组小鼠碳墨推进率显著增加( $P < 0.01$ ),且随着黄蓉五仁膏浓度的增加,小鼠肠道传输速度也相应加快,见表 3。

表 3 各组碳墨推进率比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别        | <i>n</i> | 总长/cm        | 碳墨长度/cm      | 碳墨推进率/%                     |
|-----------|----------|--------------|--------------|-----------------------------|
| 空白组       | 6        | 66.75 ± 3.55 | 29.08 ± 5.77 | 43.44 ± 7.34                |
| 模型组       | 5        | 63.50 ± 6.52 | 30.10 ± 6.47 | 47.47 ± 9.68                |
| 黄蓉五仁膏低剂量组 | 6        | 67.50 ± 7.89 | 32.78 ± 7.75 | 49.06 ± 12.42               |
| 黄蓉五仁膏中剂量组 | 6        | 64.92 ± 7.87 | 33.37 ± 7.54 | 52.49 ± 14.60               |
| 黄蓉五仁膏高剂量组 | 6        | 62.17 ± 7.81 | 39.17 ± 6.08 | 63.19 ± 8.87* <sup>△△</sup> |
| 乳果糖组      | 6        | 71.17 ± 6.59 | 32.17 ± 9.27 | 44.83 ± 10.44               |

注:与模型组相比,\* $P < 0.05$ ;与乳果糖组相比,<sup>△△</sup> $P < 0.01$ 。

2.5 肠道含水量

结果显示,相较于模型组,黄蓉五仁膏高剂量组小鼠的肠道水分含量明显升高( $P < 0.01$ ),而黄蓉五仁膏低、中剂量组的增加差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

表 4 各组肠道水分含量比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别        | <i>n</i> | 肠道湿重/g      | 肠道干重/g      | 水分含量百分比/%      |
|-----------|----------|-------------|-------------|----------------|
| 空白组       | 6        | 4.81 ± 0.49 | 1.18 ± 0.22 | 75.14 ± 5.38   |
| 模型组       | 6        | 4.73 ± 0.93 | 1.30 ± 0.26 | 72.43 ± 1.33   |
| 黄蓉五仁膏低剂量组 | 6        | 4.73 ± 1.00 | 1.16 ± 0.16 | 75.12 ± 2.31   |
| 黄蓉五仁膏中剂量组 | 6        | 4.86 ± 1.14 | 1.27 ± 0.14 | 73.04 ± 4.93   |
| 黄蓉五仁膏高剂量组 | 6        | 4.06 ± 0.52 | 0.93 ± 0.22 | 77.48 ± 2.45** |
| 乳果糖组      | 6        | 4.40 ± 0.86 | 1.10 ± 0.34 | 75.31 ± 3.14   |

注:与模型组相比,\*\* $P < 0.01$ 。

2.6 毒理检测

2.6.1 急性经口试验

连续 14 d 观察,小鼠体质量显著增加,一般状态良好,活动灵敏,毛色光滑,未出现中毒表现及死亡情况。脱颈处死解剖后,小鼠内脏器官未见病变表现。

2.6.2 细菌回复突变试验

首次试验与验证试验(见表 5~9),在加 S9 与未加 S9,受试物在 5 mg/皿及其以下剂量时,菌株 TA1535 的回变菌落数是未处理对照组回变菌落数的 3 倍以下;菌株 TA97a、TA98、TA100、TA102 的回变菌落数低于未处理对照组回变菌落数的 2 倍。由此得出,在该实验条件下,黄蓉五仁膏致突变为阴性。

表 5 TA1535 菌株细菌回复突变试验结果( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别           | 剂量/皿      | 首次试验           |                | 验证试验           |                |
|--------------|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|              |           | - S9           | + S9           | - S9           | + S9           |
| 未处理对照组       | -         | 30.00 ± 3.46   | 36.00 ± 7.00   | 27.67 ± 2.08   | 45.67 ± 7.64   |
| 溶媒对照组        | -         | 29.67 ± 6.35   | 36.00 ± 3.00   | 23.67 ± 6.11   | 46.33 ± 4.62   |
| 不同剂量组        | 5 mg      | 26.00 ± 1.00   | 42.67 ± 10.26  | 33.33 ± 10.26  | 33.67 ± 6.66   |
|              | 2.5 mg    | 29.33 ± 2.08   | 45.00 ± 7.00   | 40.67 ± 5.03   | 29.00 ± 5.57   |
|              | 1.25 mg   | 27.67 ± 1.53   | 33.33 ± 6.66   | 36.67 ± 4.16   | 47.00 ± 1.73   |
|              | 0.625 mg  | 25.0 ± 1.00    | 32.00 ± 4.58   | 20.33 ± 4.51   | 39.67 ± 6.81   |
|              | 0.3125 mg | 25.0 ± 1.00    | 32.00 ± 4.58   | 20.33 ± 4.51   | 39.67 ± 6.81   |
| 阳性对照组(叠氮化钠)  | 1.5 μg    | 485.33 ± 72.59 | -              | 589.33 ± 76.87 | -              |
| 阳性对照组(2-氨基蒽) | 2 μg      | -              | 490.67 ± 25.72 | -              | 501.33 ± 81.71 |

表 6 TA97α 菌株细菌回复突变试验结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别            | 剂量/皿      | 首次试验             |                   | 验证试验              |                   |
|---------------|-----------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|               |           | - S9             | + S9              | - S9              | + S9              |
| 未处理对照组        | -         | 145.33 ± 8.96    | 174.67 ± 12.22    | 142.33 ± 8.14     | 159.33 ± 16.29    |
| 溶媒对照组         | -         | 158.00 ± 11.14   | 167.67 ± 7.51     | 148.33 ± 13.58    | 164.33 ± 7.77     |
| 不同剂量组         | 5 mg      | 153.33 ± 4.16    | 160.67 ± 11.02    | 148.33 ± 14.57    | 155.33 ± 6.43     |
|               | 2.5 mg    | 155.67 ± 8.50    | 176.00 ± 12.00    | 145.67 ± 6.66     | 152.00 ± 9.85     |
|               | 1.25 mg   | 153.00 ± 14.42   | 164.67 ± 16.77    | 166.67 ± 9.61     | 167.33 ± 3.06     |
|               | 0.625 mg  | 151.67 ± 9.07    | 164.67 ± 6.51     | 157.67 ± 2.08     | 154.67 ± 15.63    |
|               | 0.3125 mg | 150.67 ± 10.14   | 163.67 ± 7.51     | 156.67 ± 2.08     | 153.67 ± 14.63    |
| 阳性对照组 (敌克松)   | 50 μg     | 3 170.67 ± 44.06 | -                 | 2 784.00 ± 104.92 | -                 |
| 阳性对照组 (2-氨基苄) | 20 μg     | -                | 3 234.67 ± 103.18 | -                 | 3 122.67 ± 100.03 |

表 7 TA98 菌株细菌回复突变试验结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别            | 剂量/皿      | 首次试验             |                  | 验证试验             |                  |
|---------------|-----------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|               |           | - S9             | + S9             | - S9             | + S9             |
| 未处理对照组        | -         | 42.00 ± 4.36     | 42.67 ± 2.08     | 46.67 ± 5.13     | 63.33 ± 7.02     |
| 溶媒对照组         | -         | 39.00 ± 3.00     | 46.33 ± 6.43     | 47.33 ± 8.62     | 65.33 ± 4.51     |
| 不同剂量组         | 5 mg      | 60.67 ± 7.77     | 64.33 ± 3.21     | 68.67 ± 7.51     | 73.33 ± 16.77    |
|               | 2.5 mg    | 53.67 ± 13.87    | 56.33 ± 7.09     | 54.00 ± 16.09    | 61.67 ± 14.29    |
|               | 1.25 mg   | 49.33 ± 18.88    | 53.33 ± 6.11     | 49.67 ± 9.07     | 64.67 ± 8.39     |
|               | 0.625 mg  | 48.67 ± 2.52     | 50.33 ± 4.51     | 58.33 ± 4.16     | 66.33 ± 8.02     |
|               | 0.3125 mg | 47.67 ± 3.51     | 49.33 ± 5.51     | 57.33 ± 4.16     | 65.33 ± 7.02     |
| 阳性对照组 (敌克松)   | 50 μg     | 1 229.33 ± 72.59 | -                | 1 357.33 ± 57.87 | -                |
| 阳性对照组 (2-氨基苄) | 20 μg     | -                | 1 512.00 ± 42.33 | -                | 1 290.67 ± 54.45 |

表 8 TA100 菌株细菌回复突变试验结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别            | 剂量/皿      | 首次试验             |                  | 验证试验             |                  |
|---------------|-----------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|               |           | - S9             | + S9             | - S9             | + S9             |
| 未处理对照组        | -         | 179.00 ± 12.77   | 180.67 ± 13.05   | 188.00 ± 14.42   | 190.67 ± 6.11    |
| 溶媒对照组         | -         | 174.00 ± 8.66    | 186.33 ± 10.07   | 186.33 ± 14.29   | 195.00 ± 7.00    |
| 不同剂量组         | 5 mg      | 141.67 ± 9.61    | 166.33 ± 10.02   | 165.00 ± 15.39   | 163.67 ± 4.04    |
|               | 2.5 mg    | 152.33 ± 8.62    | 166.33 ± 3.51    | 166.00 ± 18.73   | 165.33 ± 11.02   |
|               | 1.25 mg   | 179.67 ± 2.52    | 189.67 ± 13.01   | 199.33 ± 4.16    | 184.00 ± 19.52   |
|               | 0.625 mg  | 182.33 ± 16.50   | 186.67 ± 15.01   | 206.33 ± 10.02   | 186.67 ± 14.05   |
|               | 0.3125 mg | 181.33 ± 15.50   | 185.67 ± 14.01   | 205.33 ± 10.02   | 185.67 ± 13.05   |
| 阳性对照组 (叠氮化钠)  | 1.5 μg    | 1 944.00 ± 69.74 | -                | 1 941.33 ± 53.27 | -                |
| 阳性对照组 (2-氨基苄) | 20 μg     | -                | 2 306.67 ± 76.87 | -                | 1 933.33 ± 60.58 |

表 9 TA102 菌株细菌回复突变试验结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                | 剂量/皿      | 首次试验             |                   | 验证试验              |                   |
|-------------------|-----------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                   |           | - S9             | + S9              | - S9              | + S9              |
| 未处理对照组            | -         | 320.00 ± 13.08   | 335.00 ± 9.54     | 313.00 ± 14.11    | 318.00 ± 13.45    |
| 溶媒对照组             | -         | 318.67 ± 3.06    | 339.00 ± 17.58    | 318.33 ± 15.89    | 325.00 ± 3.61     |
| 不同剂量组             | 5 mg      | 312.00 ± 17.09   | 333.67 ± 7.77     | 313.33 ± 18.58    | 324.00 ± 3.00     |
|                   | 2.5 mg    | 320.33 ± 16.26   | 327.00 ± 21.93    | 312.33 ± 9.29     | 331.67 ± 17.50    |
|                   | 1.25 mg   | 319.33 ± 16.04   | 354.33 ± 10.97    | 334.67 ± 11.06    | 339.00 ± 5.57     |
|                   | 0.625 mg  | 321.00 ± 16.70   | 336.00 ± 23.52    | 330.67 ± 21.50    | 343.33 ± 16.17    |
|                   | 0.3125 mg | 320.00 ± 15.70   | 335.00 ± 22.52    | 329.67 ± 20.50    | 342.33 ± 15.17    |
| 阳性对照组 (敌克松)       | 50 μg     | 2 205.33 ± 36.07 | -                 | 2 720.00 ± 119.47 | -                 |
| 阳性对照组 (1,8-二羟基蒽醌) | 50 μg     | -                | 2 092.33 ± 311.97 | -                 | 1 664.00 ± 240.40 |

2.6.3 哺乳动物红细胞微核试验

在本试验条件下,黄蓉五仁膏无诱发骨髓 PCE 微核发生率增高的作用,即本试验结果为阴性,见图 1、表 10~11。

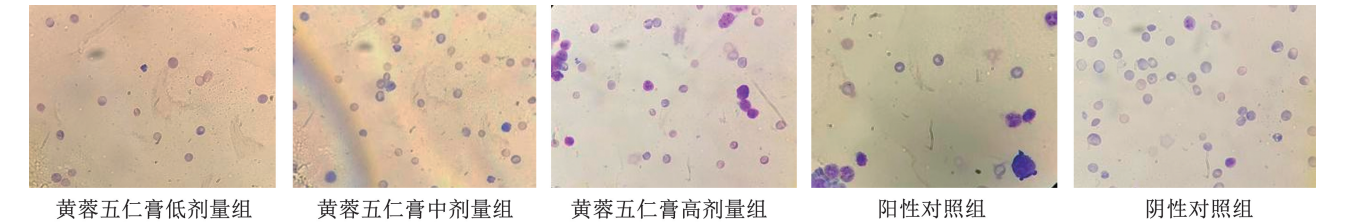


图 1 黄蓉五仁膏诱发骨髓 PCE 微核试验镜下结果( ×1 000)

表 10 骨髓细胞微核试验雄性小鼠结果

| 组别        | 剂量/(mg/kg) | 动物数/只 | 受检 PCE 数/个 | 含微核 PCE 数/个 | 微核细胞率( $\bar{x} \pm s$ )/‰ | PCE/NCE( $\bar{x} \pm s$ ) |
|-----------|------------|-------|------------|-------------|----------------------------|----------------------------|
| 黄蓉五仁膏低剂量组 | 1 000      | 5     | 10 000     | 2           | 0.40 ± 0.55                | 0.74 ± 0.12                |
| 黄蓉五仁膏中剂量组 | 2 500      | 5     | 10 000     | 4           | 0.80 ± 0.84                | 0.80 ± 0.10                |
| 黄蓉五仁膏高剂量组 | 5 000      | 5     | 10 000     | 4           | 0.80 ± 0.84                | 0.61 ± 0.11                |
| 阴性对照组     | 0          | 5     | 10 000     | 3           | 0.60 ± 0.5                 | 0.80 ± 0.09                |
| 阳性对照组     | 40         | 5     | 10 000     | 213         | 42.60 ± 3.65 **            | 0.80 ± 0.11 **             |

注:与阴性对照组相比,\*\* $P < 0.01$ 。

表 11 骨髓细胞微核试验雌性小鼠结果

| 组别        | 剂量/(mg/kg) | 动物数/只 | 受检 PCE 数/个 | 含微核 PCE 数/个 | 微核细胞率( $\bar{x} \pm s$ )/‰ | PCE/NCE( $\bar{x} \pm s$ ) |
|-----------|------------|-------|------------|-------------|----------------------------|----------------------------|
| 黄蓉五仁膏低剂量组 | 1 000      | 5     | 10 000     | 3           | 0.60 ± 0.55                | 0.64 ± 0.16                |
| 黄蓉五仁膏中剂量组 | 2 500      | 5     | 10 000     | 3           | 0.60 ± 0.55                | 0.74 ± 0.15                |
| 黄蓉五仁膏高剂量组 | 5 000      | 5     | 10 000     | 5           | 1.00 ± 0.71                | 0.69 ± 0.18                |
| 阴性对照组     | 0          | 5     | 10 000     | 4           | 0.80 ± 0.84                | 0.78 ± 0.16                |
| 阳性对照组     | 40         | 5     | 10 000     | 207         | 41.4 ± 3.44 **             | 0.66 ± 0.15 **             |

注:与阴性对照组相比,\*\* $P < 0.01$ 。

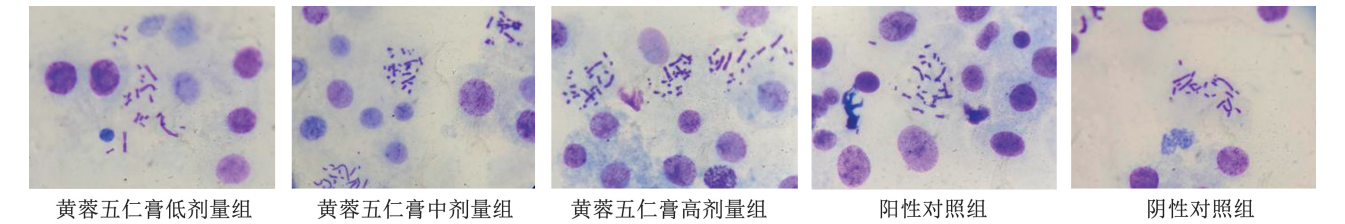


图 2 精原细胞染色体畸变试验镜下结果( ×1 000)

表 12 精原细胞畸变试验结果

| 组别    | 剂量(mg/kg) | 动物数/只 | 观察细胞数/个 | 畸变细胞数/个 | 精原细胞畸变率/% | $P$ 值    |
|-------|-----------|-------|---------|---------|-----------|----------|
| 受试物   | 1 000     | 5     | 500     | 0       | 0.0       | —        |
|       | 2 500     | 5     | 500     | 0       | 0.0       | —        |
|       | 5 000     | 5     | 500     | 0       | 0.0       | —        |
|       | 5 000     | 5     | 500     | 0       | 0.0       | —        |
| 阴性对照组 | 0         | 5     | 500     | 0       | 0.0       | —        |
| 阳性对照组 | 0         | 5     | 500     | 60      | 12.0      | 0.000 ** |

注:与阴性对照组相比,\*\* $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

慢性传输型便秘作为一种常见的慢性疾病,虽然很少危及患者生命,但对人们的生活质量会产生极大的负面影响<sup>[14-15]</sup>,并影响其工作效率<sup>[16]</sup>。随着近些年生活方式的改变,STC的发病率呈现逐年升高的趋势。同时,因其发病因素繁多,在治疗上仍存在诸多难题。非手术治疗方式也存在明显短板,使得患者难以坚持长期治疗,也易于出现对同一药物的抵抗性。手术治疗各有缺点,患者难以接受,如全结肠切除、回肠直肠吻合术最大的缺点便是术后患者可能出现肠梗阻、顽固性腹泻及排便失禁等<sup>[17]</sup>。

相较于西医而言,中医治疗有其独特优势,以更温和易接受的方式改善患者症状,促进健康的恢复。STC属于中医“便秘”范畴,亦称之为“脾约、大便难、后不利……”等,最早记载于《黄帝内经》,便秘一词首见于清代沈金鳌《杂病源流犀烛》,至今仍被沿用。中医认为便秘主要原因为感受外邪、饮食不节、情志不畅、年老体虚以及三焦失调<sup>[18]</sup>。其病位在大肠,同时与肝、心、脾、肺、肾等多脏腑功能失调相关<sup>[19-21]</sup>。基于此,田振国教授提出“调肝理脾,补肺强肾,通腑润肠”的治疗原则<sup>[22]</sup>。黄蓉五仁膏是由田振国教授的经验方养荣润肠舒化裁而来,选取药食同源之品加減,拟方为黄精、肉苁蓉、桃仁、杏仁、火麻仁、郁李仁、松子仁、陈皮、黑芝麻,并加以蜂蜜、姜油调配成膏。陈皮、郁李仁、桃仁、杏仁、火麻仁、松子仁、黑芝麻七味药可润肠通便,并以其仁类药中丰富的油脂濡润肠道,促进肠道蠕动。杏仁、陈皮调节肺及肠道气机的升降。黄精入肺、脾、肾经,滋养肺阴,肺与大肠相表里,通过肺的肃降功能,达到增加肠道津液,改善便秘的作用。肉苁蓉可润肠通便,治疗津亏便秘。姜油是以生姜调配,生姜具有温里散寒之效,因而对便秘具有温通作用,同时,油具有润滑作用,也可改善便秘情况。蜂蜜亦具有润肠通便之效。诸药合用,共奏润肠通便之效。基于STC患者患病时间长,需要长期服药的特点,相较于中医传统方剂汤药,黄蓉五仁膏选择的药食同源之品,一方面改善传统汤药苦涩之口感,减轻患者服药的不适感,另一方面降低产生不良副作用的可能性,提供长期服用本方的可能性。

本研究从药效学及毒理学两个方面论证黄蓉五仁膏治疗STC的有效性和安全性。实验结果表明,高剂量的黄蓉五仁膏可以明显缩短首粒黑便排出时间,加快小鼠肠道传输速度,增加肠道水分含量,且基本无毒副作用。此外,相较于西医药物治“标”而言,黄蓉五仁膏不仅在于可以从“虚”的“本”和便秘的“标”上同

时治疗STC,还在于其长期服用不易产生依赖性。此研究结果为黄蓉五仁膏用于临床治疗STC奠定理论基础,亦为黄蓉五仁膏日后转化为中药食品,拓宽治疗STC手段提供一定参考。

### 参考文献:

- [1] 中国医师协会肛肠医师分会功能性疾病专业委员会. 慢传输型便秘诊断评估与外科处理中国专家共识(2023版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(12): 1112-1121.
- [2] SUARES N C, FORD A C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(9): 1582-1591; quiz 1581, 1592.
- [3] CHEN Z, PENG Y Y, SHI Q Y, et al. Prevalence and risk factors of functional constipation according to the Rome criteria in China: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Med, 2022, 9: 815156.
- [4] 孙晓红. 慢性便秘诊治面临的挑战[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(6): 418-420.
- [5] 柯晓, 刘启胡, 胡露楠. 功能性便秘中西医结合诊治研究的思考与策略[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(11): 828-831.
- [6] IHARA E, MANABE N, OHKUBO H, et al. Evidence-based clinical guidelines for chronic constipation 2023 [J]. Digestion, 2024, 106(1): 62-89.
- [7] CHANG L, CHEY W D, IMDAD A, et al. American gastroenterological association - American college of gastroenterology clinical practice guideline: pharmacological management of chronic idiopathic constipation[J]. Am J Gastroenterol, 2023, 118(6): 936-954.
- [8] ALAVI K, THORSEN A J, FANG S H, et al. The American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic constipation[J]. Dis Colon Rectum, 2024, 67(10): 1244-1257.
- [9] 方美娟, 陈怀仁, 付晓硕, 等. 基于“欲降先升”理论探讨“风药”治疗慢传输型便秘[J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(7): 9-12.
- [10] 陆海鹏, 王子琴, 李秘. 基于“脑-肠轴”理论探讨“针药结合法”治疗慢性传输型便秘的中医优势分析[C]//2024中国针灸学会年会论文集. 海口: 海南医科大学(海南省医学科学院), 2024: 1086-1091.
- [11] 石宇, 张虹玺, 田振国, 等. 全国名中医田振国“以补治秘”理论的经验总结[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(9): 16-19.
- [12] 卢艺丹, 方萍萍, 姚柱豪, 等. 慢传输型便秘动物模型造模方法的中西医研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(3): 109-113.
- [13] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1551.
- [14] 邓祥敏, 阮仁余, 朱星宇, 等. 分子对接技术结合网络药理学研究增液承气汤加減治疗慢性传输型便秘作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(10): 194-200.
- [15] KESSOKU T, MISAWA N, OHKUBO H, et al. Current treatment practices for adult patients with constipation in Japan[J]. Digestion, 2024, 105(1): 40-48.
- [16] OTA T, KURATANI S, MASAKI H, et al. Impact of chronic constipation symptoms on work productivity and daily activity: a large-scale Internet survey[J]. JGH Open, 2024, 8(11): e70042.

- [17] 魏东. 慢传输型便秘外科诊治的难点[J]. 腹部外科, 2018, 31(3):155-159.
- [18] 张永志, 张娟, 张亚蕾, 等. 孙化中以“通三焦, 调代谢”法论治结肠慢传输型便秘[J]. 中国民间疗法, 2024, 32(21):45-48.
- [19] 冷炎, 魏玮, 唐旭东. 便秘中医诊疗专家共识(2024)[J]. 中医杂志, 2025, 66(3):321-328.
- [20] 徐铭, 莫日根, 安大伟, 等. 功能性便秘的中医治疗进展[J]. 中国民族医药杂志, 2024, 30(8):77-80.
- [21] 吴锋. 便秘中医病因病机的多维度思考[J]. 中医临床研究, 2024, 16(27):140-143.
- [22] 魏峰明, 董岩平, 田振国. 田振国三焦辨证用于慢性功能性便秘诊治的理论探讨[J]. 中国民间疗法, 2016, 24(2):12-14.

## Toxicological and Pharmacodynamic Studies of Huangrong Wuren Paste in the Treatment of Slow Transit Constipation

ZHOU Xue<sup>1</sup>, LU Yue<sup>2</sup>

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China;

2. The Third Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110003, China

**Abstract** Objective: To observe the efficacy and safety of Huangrong Wuren Paste in the treatment of slow transit constipation. Methods: In the pharmacodynamic study, 36 mice were randomly divided into blank group, model group, lactulose group (10 mg/kg), Huangrong Wuren Paste low (2 515 mg/kg), medium (5 030 mg/kg), high (10 060 mg/kg) dose groups, 6 mice in each group, half male and half female. The constipation model was prepared by oral gavage of loperamide hydrochloride at 10mg/kg in all groups except the blank group. The blank group was given equal volume of saline once a day for 14 days. After the model was built, Huangrong Wuren Paste was given for treatment once a day for 14 days. Observe the general state of the mice, the time of first melena excretion, the number and moisture content of faeces, and the intestinal moisture content. Toxicological studies were divided into Acute Oral Toxicity Test, Bacterial Reverse Mutation Assay, Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test and Spermatogonia Chromosome Aberration Assay. Observe the corresponding indicators. Results: ①Compared with lactulose group, the melena excretion time of mice in low, all groups of Huangrong Wuren Paste was significantly shortened, and the time was shortened with the increase of the concentration of Huangrong Wuren Paste. ②Compared with both model group and lactulose group, the propellant rate of carbon powder in Huangrong Wuren Paste high-dose group was significantly increased ( $P < 0.05$ ). ③Compared with model group, the intestinal moisture content in high-dose Huangrong Wuren Paste group was significantly increased ( $P < 0.01$ ). ④Under the toxicological studies, the mice were generally in good condition, and there were no signs of poisoning and death. After the dissection, there were no signs of lesions in the organs. The number of revertant colonies for strain TA1535 was less than three times that of the untreated control group, the number of revertant colonies for the remaining strains was less than twice that of untreated control group. the incidence of bone marrow PCE micronucleus did not increase and the spermatogonial cells did not exhibit any aberrant reactions. Conclusion: Huangrong Wuren Paste has obvious curative effect and high safety on slow transit constipation, with no reproductive toxicity.

**Key words** Slow transit constipation; Huangrong Wuren Paste; Pharmacodynamic study; Toxicological study