

# 复方硫酸氢黄连素灌肠液的抗菌活性研究

李 涛 朱坤杰 王惠艳 胡 芳 孟文芳 金京顺(齐齐哈尔 161042 齐齐哈尔医学院)

**摘要** 目的:观察复方硫酸氢黄连素灌肠液比单方黄连素制剂抗菌活性是否有所增加。方法:采用琼脂平板稀释法和平皿法,并以志贺氏痢疾杆菌感染小鼠为动物模型,测定复方硫酸氢黄连素灌肠液的体内、体外抗菌活性。结果:复方制剂比单方制剂的 MIC 和 MBC 分别降低 1~125 倍和 1~15 倍,抑菌环增大,敏感性增强,体内感染细菌小鼠死亡率降低。结论:复方硫酸氢黄连素灌肠液对常见细菌感染比单方黄连素制剂具有较强的抗感染作用。

**关键词** 复方硫酸氢黄连素灌肠液; MIC; MBC; 抗菌活性

## Anti microbial antivity of compound berberine bisulfate enema

Li Tao(Li T), Zhu Kunjie( Zhu KJ), Wang Huiyan( Wang HY), *et al*( Qiqihar Medical College, Qiqiharhar 161042)

**ABSTRACT OBJECTIVE:** By comparison with berberine, to observe whether the antimicrobial activity of compound berberine bisulfate enema was improved. **METHOD:** The antimicrobial activity of compound berberine bisulfate enema was determined by agar disk dilution method and plate culture method, and shiga's bacterium infected mice were chosen as the animal model of the infection. **RESULTS:** Comparing with berberine, MIC and MBC of compound berberine bisulfate enema were reduced by 1~125 folds and 1~15 folds respectively, the sensitivity was improved and death rate of infected mice was reduced. **CONCLUSION:** Comparing with berberine, antimicrobial activity of compound berberine bisulfate enema was improved significantly.

**KEY WORDS** compound berberine bisulfate enema, MIC, MBC, antimicrobial activity

复方硫酸氢黄连素灌肠液(Compound berberine bisulfate enema, BT)是以硫酸氢黄连素(Berberine bisulfate, B)和甲氧苄氨嘧啶(TMP, T)为主药研制的一种新型抗菌复方制剂。我们对该制剂进行含量测

定<sup>[1]</sup>、制剂稳定性<sup>[2]</sup>、抗菌活性、急性毒性及局部用药毒性<sup>[3]</sup>、临床应用<sup>[4]</sup>等方面的研究,发现该制剂性质稳定、毒性低、应用安全,且对小儿急性肠炎、急性菌痢具有显著疗效,有效率100%,作用快,疗效高。现将该制剂体内、体外抗菌活性的研究报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验药品

硫酸氢黄连素,原液浓度5 mg/ml;复方硫酸氢黄连素灌肠液,原液浓度5 mg/ml;工作液药物含量均为1000 μg/ml(加热充分溶解,用牛肉汤或血清牛肉汤稀释)。复方硫酸氢黄连素灌肠液(齐齐哈尔曙光制药厂)。盐酸黄连素片(四川德阳制药厂)。硫酸庆大霉素(齐齐哈尔第二制药厂)。氯化钠注射液(富拉尔基制药厂)。药敏纸片(自制),浓度分别为每片10,5,2.5,1.25和0.6 μg(按常规制备)。

### 1.2 实验菌株与培养基

1.2.1 实验菌株 甲型链球菌(32209)、乙型链球菌(32210)、丙型链球菌(32206)、肺炎球菌(III型)(31002),以上由中国医科院生物药品检定所提供;白喉杆菌(IV型)(30009)、金黄色葡萄球菌(26110)、乙型副伤寒杆菌(50004)、志贺氏痢疾杆菌(I型)(51570)、鲍氏痢疾杆菌(51589)、绿脓杆菌(10102),以上由黑龙江省卫生防疫站提供;产气杆菌、肺炎杆菌、产气荚膜杆菌,以上由哈尔滨医科大学微生物室提供;变形杆菌、大肠杆菌、八迭球菌,由本室自己分离鉴定。

1.2.2 培养基 血液琼脂平板、牛肉浸液琼脂平板、血清肉汤(灭活牛血清)、牛肉汤。

### 1.3 实验动物

体内抑菌实验选健康小白鼠,体重18~22g,雌雄各半(齐齐哈尔医学院实验动物中心)。

### 1.4 实验方法<sup>[5]</sup>

1.4.1 体外抑菌实验 采用琼脂平板稀释法测定硫酸氢黄连素和复方硫酸氢黄连素制剂的最低抑菌浓度(MIC)、最低杀菌浓度(MBC);应用平皿法测定不同菌株的药物敏感性。

1.4.2 体内抑菌实验 将复苏的志贺氏痢疾杆菌配成每毫升含5亿个菌的菌悬液给小鼠腹腔注射(ip)0.5 ml,感染后1、6和12h分别腹腔肛门给药一次,其中空白对照组给生理盐水,阳性对照组分别给硫酸庆大霉素和盐酸黄连素,实验组分别给不同浓度的灌肠液,ip给药量为0.1 ml/mg,肛门给药量为0.05 ml/10g。自接种感染后连续观察7d,以死亡率为评价指标,比较各组与空白对照组的死亡率,进行统计学处理。

## 2 结果

### 2.1 B和BT对常见细菌的MIC、MBC及细菌敏感性测定

结果见表1、表2、表3。

表1 B与BT的MIC比较表

菌种名称	药品/B/ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	BT/ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$
甲型链球菌	31	16
乙型链球菌	62.5	16
丙型链球菌	62.5	4
肺炎球菌	31	2
白喉杆菌	31	2
金黄色葡萄球菌	125	16
八迭球菌	2	2
产气荚膜杆菌	62.6	2
大肠杆菌	31	4
产气杆菌	125	16
肺炎杆菌	125	4
乙型副伤寒杆菌	31	2
志贺氏痢疾杆菌	16	2
鲍氏痢疾杆菌	8	2
变形杆菌	250	2
绿脓杆菌	500	250

表2 B与BT的MBC比较表

菌种名称	药品/B/ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	BT/ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$
甲型链球菌	31	16
乙型链球菌	62.5	16
丙型链球菌	16	8
肺炎球菌	8	2
白喉杆菌	31	2
金黄色葡萄球菌	62.5	31
八迭球菌	2	2
产气荚膜杆菌	16	2
大肠杆菌	31	4
产气杆菌	31	4
肺炎杆菌	62.5	16
乙型副伤寒杆菌	16	2
志贺氏痢疾杆菌	16	2
鲍氏痢疾杆菌	8	2
变形杆菌	16	2
绿脓杆菌	0	0

### 2.2 不同途径给药后的抗感染情况

见表4、表5。

## 3 讨论

从表1、表2试验结果可见BT的MIC较B的MIC为低(八迭球菌除外),最小低一倍,最大的低125倍,而BT的MBC较B为低(除绿脓杆菌和八迭球菌外),最小低一倍,最大低15倍。从表3可见BT较B的抑菌环增大,即药敏性增强。此外,我们还比较了B、T及BT

表 3 B 与 BT 敏感性比较

菌种	药品与浓度抑菌环直径/mm									
	B( $\mu\text{g}/\text{片}$ )					BT( $\mu\text{g}/\text{片}$ )				
	10	5	2.5	1.25	0.6	10	5	2.5	1.25	0.6
甲型链球菌	10	-	-	-	-	40	32	28	23	18
乙型链球菌	10	-	-	-	-	24	22	18	14	10
丙型链球菌	无细菌生长					无细菌生长				
肺炎球菌	24	18	13	10	8	28	24	22	18	15
白喉杆菌	26	13	-	-	-	38	35	31	26	24
金黄色葡萄球菌	-	-	-	-	-	40	32	30	25	20
八迭球菌	35	32	27	22	15	40	36	30	28	20
产气荚膜杆菌	-	-	-	-	-	32	30	15	10	10
大肠杆菌	15	10	-	-	-	35	28	25	23	20
产气杆菌	-	-	-	-	-	28	25	22	17	15
肺炎杆菌	18	8	-	-	-	32	30	25	20	15
乙型副伤寒杆菌	20	-	-	-	-	40	32	30	28	25
志贺氏痢疾杆菌	28	23	18	13	10	32	30	24	20	16
鲍氏痢疾杆菌	26	18	15	13	10	34	32	28	18	15
变形杆菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
绿脓杆菌	13	-	-	-	-	32	28	20	18	15

表 4 腹腔注射给药后的抗感染情况 ( $n = 20$ )

组别	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	死亡数/只	死亡率/%	$P^*$
生理盐水		20	100	
庆大霉素	40	4	20	$<0.01$
BT 高剂量	6	6	30	$<0.01$
BT 中剂量	1.5	5	25	$<0.01$
BT 低剂量	0.6	12	60	$<0.01$

注: \* 为  $\chi^2$  检验

表 5 肛门注射给药后的抗感染情况 ( $n = 20$ )

组别	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	死亡数/只	死亡率/%	$P^*$
生理盐水		19	95	
盐酸黄连素(B)	75	14	70	$>0.05$
BT 高剂量	150	10	50	$<0.01$
BT 中剂量	75	8	40	$<0.01$
BT 低剂量	37.5	15	75	$>0.05$

注: \* 为  $\chi^2$  检验

的抑菌环,证实 B 和 T 合用可产生协同抑菌作用。以上结果表明复方黄连素制剂较单方制剂的抗菌作用强,两者合用将产生良好的抗菌作用<sup>[6]</sup>。

表 4 结果表明:接种细菌后,ip 生理盐水的对照组 100%死亡,而 ip 40 mg/kg 庆大霉素组和 ip 6,1.5 和 0.6 mg/kg 的 BT 的死亡率大大降低,分别为 20%,30%,25%和 60%。说明三个剂量组的灌肠液同庆大霉素一样,对志贺氏痢疾杆菌的感染有明显的对抗作

用。从表 5 结果可见:肛门给生理盐水组,死亡率 95%;给盐酸黄连素片 75 mg/kg 组,死亡率为 70%;给高、中和低剂量灌肠液组死亡率分别为 50%,40%和 75%。说明高、中剂量的 BT 肛门给药,能很好地对抗志贺氏菌感染,同等剂量复方黄连素制剂较单方黄连素制剂作用显著。

综上所述,复方硫酸氢黄连素灌肠液对常见菌感染比单方黄连素制剂具有较强的抗感染作用。

#### 参考文献

- 1 李涛,孟文芳,朱坤杰,等.HPLC 测定复方硫酸氢黄连素灌肠液的含量.中国药学杂志,1995,30(3):177.
- 2 朱坤杰,李涛,孟文芳,等.复方硫酸氢黄连素的稳定性研究.齐齐哈尔医学院学报,1998,19(3):5.
- 3 朱坤杰,李涛,孟文芳,等.复方硫酸氢黄连素灌肠液的急性毒性及局部毒性的实验研究.齐齐哈尔医学院学报,1999,20(4):319.
- 4 王海峰,李涛,王然,等.复方硫酸氢黄连素灌肠液的研制与临床应用.药学实践杂志,1999,17(1):17.
- 5 徐志中,王玉芬.抗菌药物实验法.见:徐淑云,卞如濂,陈修主编.药理实验方法学,第 2 版.北京:人民卫生出版社,1991:1340.
- 6 鲁会侠,李爱武,傅燕芳.甲氧苄胺嘧啶对黄连素活性的影响.中成药,1989,(4):42.

收稿日期:1998-11-06