

# 三颗针提取物对腹泻模型大鼠小肠组织病理损伤和腹泻指数的影响

格桑卓嘎<sup>1</sup>,班旦<sup>1</sup>,次旦卓嘎<sup>1</sup>,满敬元<sup>2</sup>,郝宝成<sup>2</sup>,吴金措姆<sup>1</sup>

(1.西藏自治区农牧科学院畜牧兽医研究所,西藏拉萨 850000;2.中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所,甘肃兰州 730050)

**摘要:**羔羊腹泻是临床多发病,长期的抗生素或化学药物治疗易导致其主要致病菌产生严重耐药性,中草药因其不易产生耐药性、低毒性、低残留,已成为新药开发的最佳选择之一。通过三颗针提取物对番泻叶致大鼠腹泻模型小肠组织病理损伤和腹泻指数的影响,探讨其治疗腹泻的作用效果。使用60只SD大鼠,随机分为6组(每组10只):空白组、模型组、白头翁口服液组(阳性组)以及低、中、高3个剂量三颗针治疗组。除空白组外,其余各组于每日灌胃番泻叶水煎混悬液,连续5d,成功建立大鼠腹泻模型后,分别给药3d治疗,并观察记录各组大鼠的干便数、稀便数、稀便级数等指标,麻醉处死大鼠后解剖取肾脏计算肾脏指数,截取十二指肠、结肠做病理学检查。结果表明:与模型组比较,三颗针提取物可显著降低番泻叶所致的大鼠腹泻指数( $p<0.05$ ),并对大鼠十二指肠绒毛溶解坏死有一定的改善作用。

**关键词:**羔羊腹泻;三颗针提取物;腹泻模型;病理损伤;腹泻指数

中图分类号:S858.26

文献标识码:A

## Effects of *Berberis diaphana* Extract on Intestinal Histopathological Damage and Diarrhea Index in Diarrhea Model Rats

Gesangzhuoga<sup>1</sup>, Bandan<sup>1</sup>, Cidanzhuoga<sup>1</sup>, Man Jingyuan<sup>2</sup>, Hao Baocheng<sup>2</sup>, Wujincuomu<sup>1</sup>

(1. Institute of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Xizang Academy of Agricultural and Animal Husbandry Sciences, Lhasa Xizang 850000, China; 2. Lanzhou Institute of Husbandry and Pharmaceutical Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou Gansu 730050, China)

**Abstract:** Lamb diarrhea is a frequent clinical disease, and prolonged treatment with antibiotics or chemical drugs easily leads to severe drug resistance in its main pathogenic bacteria. Chinese herbal medicines have become one of the best choices for new drug development due to their low tendency to induce drug resistance, low toxicity and low residue. This study explored the therapeutic effect of *Berberis diaphana* extract on diarrhea by investigating its impacts on intestinal histopathological damage and diarrhea index in a rat diarrhea model induced by senna leaf. Sixty SD rats were randomly divided into six groups (10 rats per group): blank group, model group, Baitouweng Oral Liquid group, and low, medium and high dose *Berberis diaphana* extract treatment groups. Except for the blank group, rats in all other groups were intragastrically administered with senna leaf decoction for 5 consecutive days to successfully establish a rat diarrhea model, followed by corresponding drug treatment for 3 days. Indicators including the number of dry feces, loose feces and loose feces grade of rats in each group were observed and recorded. After the rats were anesthetized and sacrificed, the kidneys were dissected to detect the kidney index, and the duodenum and colon were collected for pathological examination. The results showed that compared with the model group, *Berberis diaphana* extract could significantly reduce the diarrhea index of rats induced by senna leaf ( $p<0.05$ ), and had a certain improvement effect on the dissolution and necrosis of duodenal villi in rats.

**Key words:** lamb diarrhea; *Berberis diaphana* extract; diarrhea model; histopathological damage; diarrhea index

羔羊腹泻为畜牧养殖生产中常发病<sup>[1-2]</sup>,因新生羔羊肠黏膜发育不全,在产羔期和哺乳期羔

羊中发病率较高,临床主要以持续性腹泻为主要特征,其中肠脂肪酸结合蛋白(I-FABP)、三叶因

收稿日期:2025-07-01

基金项目:西藏自治区中央引导地方项目(XZ202401YD0025)。

作者简介:格桑卓嘎(1983—),女,助理研究员,主要从事兽医兽药研究,E-mail:Cszg8306@163.com。

子-3(TFF-3)、肠碱性磷酸酶(IAP)和 claudin-3(CLDN-3)已被证实是腹泻羔羊肠黏膜上皮损伤的重要生物标志物<sup>[3]</sup>。羔羊腹泻主要病因是病原微生物感染和消化系统机能紊乱<sup>[4-5]</sup>,对羊养殖业危害极大。大量研究表明,羔羊腹泻主要致病菌为大肠杆菌<sup>[6]</sup>、沙门氏菌、魏氏梭菌、产气荚膜梭菌、志贺氏菌等革兰氏阴性菌。目前,针对病原微生物感染的治疗药物主要是抗生素或化学药物的单独或联合使用,但随着多种致病菌的耐药性加剧<sup>[7-8]</sup>,研发新的治疗药物迫在眉睫,其中开发以中草药等天然植物的新药成为最佳选择之一。

中草药具有多途径、多靶点、不易产生耐药性等药理特点,已在兽医临床中进行了大量实践。如黄芩和栀子可通过清热解毒、凉血止泻减少肠道的炎症反应;杨树花能够涩肠止泻、化湿止痢,同时能健脾养胃,改善消化系统的功能;刘凯伟等<sup>[9]</sup>研究了不同比例复合植物提取物对湖羊羔羊腹泻频率的影响,结果表明在饲料中添加1.5 g/kg的复合植物提取物可降低羔羊的腹泻频率,增加羔羊的免疫能力和抗氧化能力,提高羔羊的抗病力。贾燕等<sup>[10]</sup>基于网络药理学探讨了葛根芩连汤对非典型性肠致病性大肠埃希菌引起的羔羊腹泻的药理作用机制。徐养滨等<sup>[11]</sup>研究了中药单体百里酚和香芹酚对滩羊羔羊腹泻的影响,结果表明百里酚和香芹酚能够提高肠道有益菌的相对丰度和有益代谢物丁酸的浓度,降低了致病菌的相对丰度,从而有效抑制羔羊腹泻。

西藏三颗针为藏区特有的传统常用药材,为波密小檗、无粉刺红珠、细梗小檗等多种小檗属植物的根皮或茎皮<sup>[12-13]</sup>,其性苦味寒,具有清热解毒、消炎止痢的功效。化学成分分析表明,三颗针含有多种异喹啉生物碱,该类生物碱具有显著的抗菌<sup>[14-15]</sup>、消炎、解毒、降压、利胆和杀虫作用<sup>[16-20]</sup>。此外,三颗针还含有小檗碱、小檗胺、药根碱、掌叶防己碱、巴马汀等活性成分<sup>[21-24]</sup>,其中小檗碱含量最高<sup>[25]</sup>,且其盐酸盐具有良好的抗菌活性,临床应用前景广阔。本研究基于前期三颗针的提取研究<sup>[26]</sup>,拟进一步通过三颗针提取物对番泻叶致大鼠腹泻模型小肠组织的病理损伤和腹泻指数的影响进行研究,探讨其治疗腹泻的作用效果,以期为羔羊腹泻防治新兽药的开发提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂材料

番泻叶(生产批号:22092302),江苏艾迪药业有限公司;白头翁口服液(生产批号:20230109011),江西瑞丰生物药业有限公司;磷酸二氢钠(生产批号:20210527),福晨(天津)化学试剂有限公司;二甲苯(AR级,生产批号:2201111),四川西陇科学有限公司;磷酸氢二钠(生产批号:20211125),福晨(天津)化学试剂有限公司;甲醛(生产批号:2021011401),成都市科隆化学有限公司;苏木素染液(生产批号:CR2109146),伊红染液(生产批号:CR2011064),武汉塞维尔生物科技有限公司;中性树胶(生产批号:21217111),Biosharp生物公司;组织包埋盒(2200037P),广州维格斯生物科技有限公司;盐酸(AR级,生产批号:200630),成都西陇科学有限公司;无水乙醇(AR级,生产批号:2201121),四川西陇科学有限公司;切片盒,襄樊徠卡生物电子仪器厂;载玻片(25 mm×75 mm×1.1 mm),南通亿洲实验器材有限公司;盖玻片(24 mm×50 mm),海门世泰实验器材制造有限公司;高效切片石蜡(生产批号:20211108),上海华灵康复器械厂。

### 1.2 仪器

转轮式切片机(徠卡-2016),德国;RS36型全自动染色机,常州派斯杰医疗设备有限公司;JT-12S自动组织脱水机,武汉俊杰电子有限公司;PHY-III型病理组织漂烘仪,常州市中威电子仪器有限公司;BMJ-A型包埋机,常州郊区中威电子仪器厂;数码三目摄像显微镜(BA210Digital),麦克奥迪实业集团有限公司等。

### 1.3 方法

60只SD大鼠,购自中国农业科学院兰州兽医研究所实验动物中心。随机分成6组(每组10只),雌雄各半,分为空白组、模型组、白头翁口服液组(以临床等效剂量3倍浓度给药,含生药2.5 mg/g,阳性组)、三颗针提取物低剂量组(0.3 g/kg)、中剂量组(0.6 g/kg)、高剂量组(1.2 g/kg)。空白组给予同体积蒸馏水,其余各组大鼠均灌胃20%番泻叶水煎混悬液(0.3 mL/只),给药后,将大鼠单只置于垫有滤纸的观察盒中,分别在灌药1、2、3、4、5 h观察记录各时间点的干便数、稀便数、稀便级数,不间断更换滤纸,连续5 d(记录其中3 d的指标即可)。第6 d时,除空

白组外,其余各组按 2 mL/100 g 等体积给予相应药物,连续给药 3 d。观察记录完成后,各组分别称体质量,采用戊巴比妥钠麻醉处死后,解剖取肾脏称质量,并截取十二指肠、结肠各 3 cm 用 10% 中性甲醛固定后,HE 染色做病理切片进行病理组织学分析,按照公式计算所需指标。

$$\text{肾脏指数} = (\text{肾脏质量} / \text{体质量}) \times 100 \quad (1)$$

$$\text{腹泻指数} = \text{稀便率} \times \text{稀便级数} \quad (2)$$

$$\text{稀便率} = \text{单只动物的稀便次数} / \text{大便总次数} \times 100\% \quad (3)$$

稀便级数用直尺测量每处稀便污迹直径,对不成圆形者取长短径长度之和的平均值。稀便等级的具体评判标准见表 1,逐个统计每一堆稀便的级数,并将其累加,即得到总稀便级数。

$$\text{稀便级数} = \text{总稀便级数} / \text{稀便次数} \quad (4)$$

表 1 粪便级数判定标准

稀便级数	滤纸上稀便污迹直径(r)/cm
一级	$r < 1$
二级	$1 \leq r < 2$
三级	$2 \leq r < 3$
四级	$r \geq 3$

一般以模型组和空白组的腹泻指数有统计学意义为造模成功。干便和稀便的区分:以滤纸上有无污迹为标准,粪便次数以每粒或每堆(不能分清粒数者)为 1 次。

#### 1.4 数据处理

利用 SPSS 19.0 软件,采用单因素 ANOVA 进行统计分析,以  $p < 0.05$  表示差异显著。

## 2 结果与分析

### 2.1 三颗针提取物对大鼠肾脏指数的影响

图 1 显示,与空白组相比较,模型组和低剂量组肾脏指数有一定程度升高,但均不显著( $p > 0.05$ ),对其余组也无显著影响。

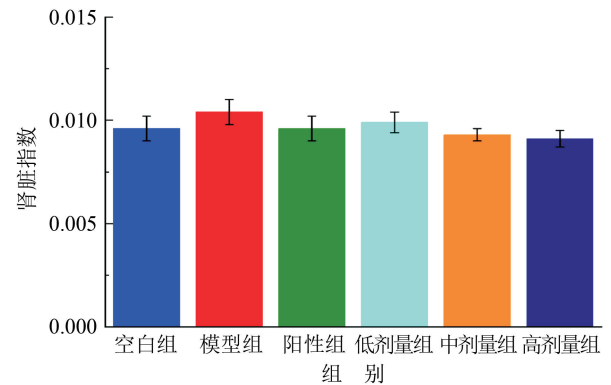


图 1 三颗针提取物对大鼠肾脏指数的影响

### 2.2 三颗针提取物能显著改善十二指肠病理损伤

与空白组(图 2a)相比,模型组(图 2b)十二指肠肠绒毛大面积溶解坏死,病变严重区域内肠绒毛基本消失不见,固有层内肠腺较为密集,未见明显变性坏死或炎性细胞浸润,黏膜下层、肌层和外膜结构清晰;与模型组相比,低剂量组(图 2d)肠绒毛大面积溶解、断裂,上皮脱落、缺失,未见明显改善,中剂量组(图 2e)和高剂量组(2f)肠绒毛顶端轻微变性坏死,程度明显减轻,表明三颗针提取物对大鼠十二指肠肠绒毛溶解坏死有一定的改善作用。

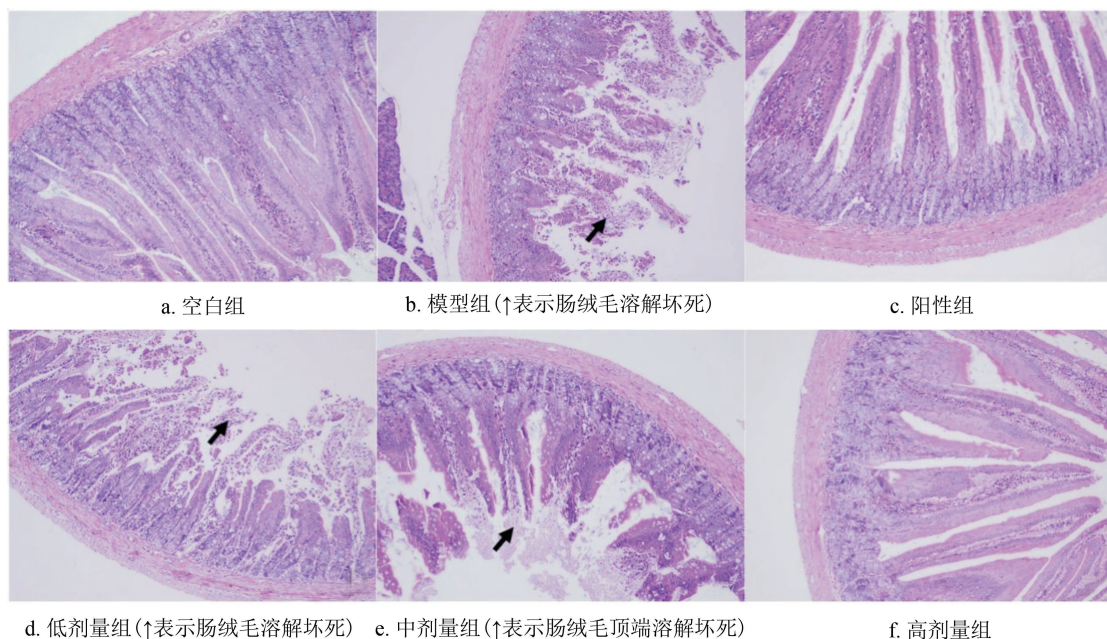


图 2 三颗针提取物对大鼠十二指肠病理组织学观察(HE 染色, ×100)

### 2.3 三颗针提取物对结肠组织病理学影响

与模型组相比,其余各组结肠组织结构清晰,黏膜层、黏膜下层、肌层和外膜分层较为明

显,表面可见皱襞,上皮排列较为整齐,固有层内可见管状肠腺,未见明显变性坏死,黏膜下层、肌层和外膜结构清晰,未见明显病理变化(图3)。

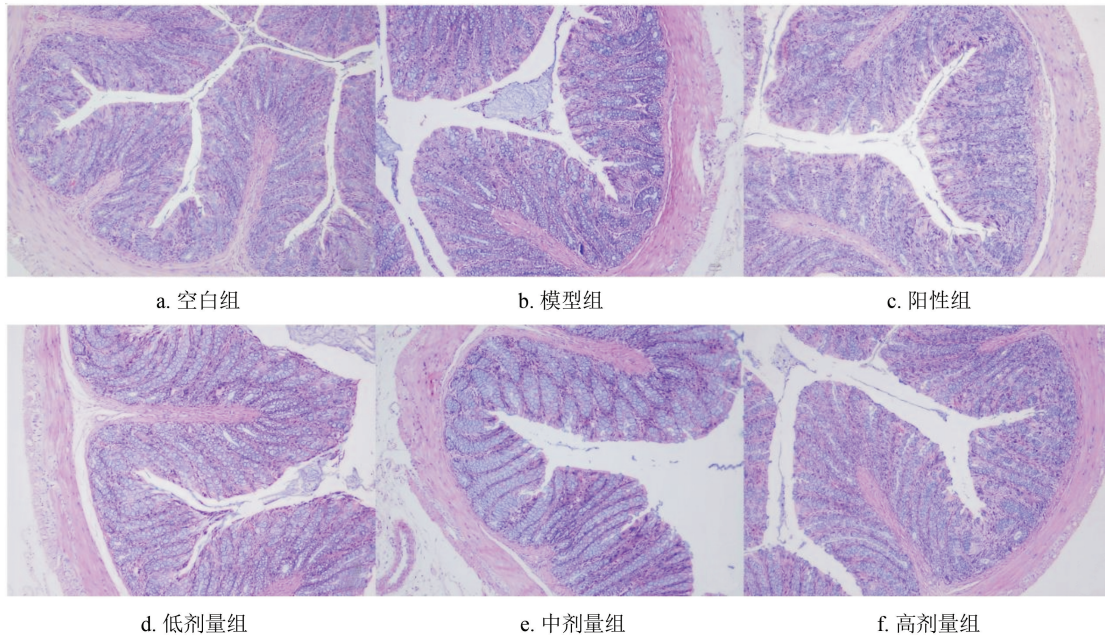
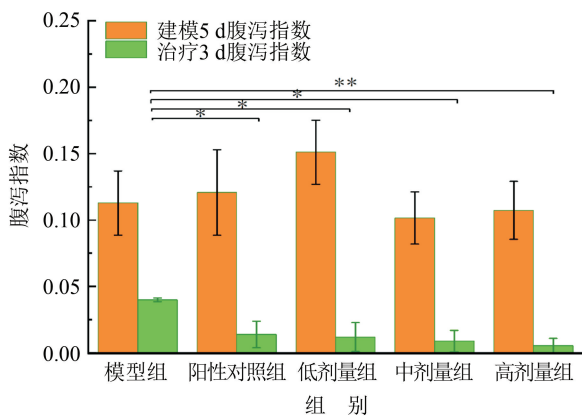


图3 三颗针提取物对大鼠结肠病理组织学观察(HE染色,×100)

### 2.4 三颗针提取物能显著改善大鼠的腹泻指数

在连续灌胃番泻叶混悬液5d后,除空白组外,其余各组大鼠均表现出不同程度的精神萎靡、行动迟缓及运动减少,稀便次数与腹泻指数均显著升高,表明腹泻模型建立成功;给药治疗3d后,与模型组相比,三颗针提取物各剂量组均能显著降低大鼠的腹泻指数( $p < 0.05$ ),其中高剂量组能极显著降低大鼠的腹泻指数( $p < 0.01$ ),见图4。

Delile)的干燥小叶,性寒味甘苦,主要包含番泻昔A、番泻昔B、番泻昔C等化学成分<sup>[27]</sup>,可通过多重效应促进肠蠕动导致腹泻。利用番泻叶致大鼠腹泻模型评价药物的止泻作用是新兽药药效学的重要研究内容之一<sup>[28-29]</sup>。本研究首先通过成功建立番泻叶致大鼠腹泻,进而评测三颗针提取物对腹泻指数的影响,探讨其治疗腹泻的作用效果。结果表明:与模型组比较,三颗针提取物可显著降低番泻叶所致的大鼠腹泻指数( $p < 0.05$ ),确证三颗针提取物具有良好的止泻作用。



\*表示  $p < 0.05$ , \*\*表示  $p < 0.01$ 。  
图4 三颗针提取物对大鼠腹泻指数的影响

## 3 讨论与结论

番泻叶的基原为豆科植物狭叶番泻(*Cassia angustifolia* Vahl)或尖叶番泻(*C. acutifolia*

此外,本研究还评价了三颗针提取物对小肠组织病理损伤的影响,结果表明:与模型组对比,中、高剂量组三颗针提取物肠绒毛顶端轻微变性坏死,病理损伤程度明显减轻,对番泻叶所致大鼠十二指肠绒毛溶解坏死有一定的改善作用。所有实验组大鼠结肠组织结构清晰,上皮排列较为整齐,未见明显病理变化,这说明番泻叶所致大鼠腹泻对肠道病理损伤主要集中于小肠的前段,对结肠的损伤有限。

综上,三颗针提取物对番泻叶所致大鼠十二指肠肠绒毛溶解坏死有一定的改善作用,可显著降低番泻叶所致的大鼠腹泻指数( $p < 0.05$ ),可作为羔羊腹泻治疗的潜在治疗药物进行新兽药研发。

## 参考文献:

- [1] 王自强. 羔羊腹泻病病因分析、诊疗及防治措施 [J]. 世界热带农业信息, 2025(4): 76-78.
- [2] LI K, GUO Y A, LEI L X, et al. Pathogen isolation, identification, and histopathological analysis of *Escherichia coli* in lamb diarrhea [J]. Journal of Biotech Research, 2023, 15: 48-57.
- [3] ALHALLAQ A, OK M. Evaluation of selected intestinal damage biomarkers for the determination of intestinal epithelial damage in neonatal lambs with diarrhea [J]. Tropical Animal Science Journal, 2025, 48(2): 132-138.
- [4] 王俊伟. 致奶山羊羔羊腹泻细菌和原虫的鉴定及其多重纳米 PCR 的建立 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2024.
- [5] 左林军. 羔羊腹泻的致病原因及综合防治 [J]. 畜牧兽医杂志, 2025, 44(2): 47-48, 55.
- [6] 李海江, 韩斌, 马子鹏, 等. 陕西榆林部分羊场致羔羊腹泻大肠杆菌的分离鉴定及耐药性分析 [J]. 当代畜牧, 2024(12): 15-18.
- [7] 井岳飞, 韩锋, 李美文. 羔羊大肠杆菌的分离鉴定与药敏试验 [J]. 特种经济动植物, 2023, 26(12): 45-46, 49.
- [8] 李凯瑞. 羔羊腹泻肠道微生物检测及抗生素治疗分析 [J]. 现代畜牧科技, 2024(5): 110-112.
- [9] 刘凯伟, 吕慧源, 屠焰, 等. 复合植物提取物对羔羊腹泻、血清免疫、炎症反应和抗氧化能力的影响 [J]. 饲料工业, 2023, 44(2): 39-44.
- [10] 贾燕, 李华坤, 杨彬偲, 等. 基于网络药理学浅谈葛根苓连汤治疗羔羊腹泻的机理 [J]. 现代畜牧科技, 2025(2): 7-9.
- [11] 徐养滨, 张婷, 杨雨鑫, 等. 百里酚和香芹酚改变肠道微生物组成抑制羔羊腹泻的作用研究 [J]. 微生物学报, 2023, 63(3): 1128-1140.
- [12] 国家药典委员会. 中国药典 I 部 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [13] 田代华. 实用中药辞典 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 63-65.
- [14] 格桑卓嘎, 四朗玉珍, 拉巴次旦, 等. 三颗针提取物含量测定及其对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌抑菌作用的研究 [J]. 四川畜牧兽医, 2020, 47(12): 22-26.
- [15] 陈云, 邬锐军, 白阳, 等. 杜寒羔羊大肠杆菌的分离鉴定及药敏试验 [J]. 当代畜禽养殖业, 2024, 44(6): 58-60.
- [16] 杨宏健, 肖美凤, 袁丽, 等. 正交实验优选三颗针中小檗碱的提取工艺 [J]. 中国药师, 2005, 8(8): 673-675.
- [17] 廖志新, 李玉林, 纪兰菊, 等. 青海产三颗针中盐酸小檗碱的最佳提取工艺研究 [J]. 天然产物研究与开发, 1998, 10(2): 62-65.
- [18] 杨志学, 陈百双, 黄爱华. 正交试验优选三颗针中盐酸小檗碱的提取工艺 [J]. 中国民族医药杂志, 2004, 10(S1): 184-185.
- [19] 邸多隆, 王勤, 马志刚, 等. 三颗针植物中生物碱分布状态的研究 [J]. 中药材, 2004, 27(2): 83-86.
- [20] 汪海霞, 李政伟, 朱玉章. 紫外分光光度法测定盐酸小檗碱的含量 [J]. 河南中医药学刊, 2002, 17(5): 22-23.
- [21] 李洪. 两种盐酸小檗碱含量测定方法比较 [J]. 中国药业, 2005, 14(11): 35.
- [22] 黄祖良, 何有成, 韦国锋, 等. 从植物十大功劳中制取四氢小檗碱的工艺研究 [J]. 广西化工, 2002(2): 16-17, 49.
- [23] 岑志芳, 李海燕. 不同频率超声提取对川黄柏中盐酸小檗碱提出率的影响 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(5): 374-375.
- [24] 郭锦棠, 李雄勇, 杨俊红, 等. 微波-索氏联合工艺提取盐酸小檗碱 [J]. 化工进展, 2003, 22(12): 1338-1341.
- [25] 范云, 孙少辉, 陶博, 等. 三颗针初提物中盐酸小檗碱含量检测方法研究 [J]. 中国口岸科学技术, 2022, 4(S1): 93-97.
- [26] 班旦, 四朗玉珍, 吴金措姆, 等. Box-Behnken 响应面法优化西藏三颗针中盐酸小檗碱的提取工艺 [J]. 中兽医医药杂志, 2021, 40(2): 23-27.
- [27] 李瑞, 王丹妮, 张潇予, 等. 番泻叶化学成分分析及多成分定量测定 [J]. 中草药, 2025, 56(5): 1773-1781.
- [28] 赵婵娟, 何先林, 鄢行安. 苓术止泻口服液止泻、抗炎、镇痛药效学研究 [J]. 中兽医医药杂志, 2021, 40(2): 57-60.
- [29] 易首利, 关铭, 谢小东, 等. 苍朴乌梅散对番泻叶致泻小鼠的作用效果研究 [J]. 饲料工业, 2024, 45(17): 100-107.