

## 小半夏汤对豚鼠离体肠管运动的影响

林艳艳, 聂克\*, 卢燕, 张勇  
(山东中医药大学, 济南 250355)

**[摘要]** 目的: 观察小半夏汤对豚鼠离体肠管收缩的影响, 初步探讨其止吐的作用机制。方法: 利用离体浴槽, 观察小半夏汤[(生药, 下同) 0, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 20, 40 g·L<sup>-1</sup>]对豚鼠离体肠管自主收缩平均张力、振幅和频率的影响; 以呕吐相关受体激动剂乙酰胆碱(Ach)、组胺(His)、五羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)为工具药, 观察小半夏汤 0, 2, 5, 10 g·L<sup>-1</sup>对各工具药致豚鼠离体肠管收缩平均张力、振幅、频率和最大张力的影响。结果: 小半夏汤能剂量依赖性地抑制豚鼠离体肠管自主收缩, 降低其收缩平均张力、振幅和频率(与空白对照组相比,  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 先加 Ach, His, 5-HT 再加小半夏汤 2, 5, 10 g·L<sup>-1</sup> 或小半夏汤 2, 5, 10 g·L<sup>-1</sup> 预处理均能明显抑制 3 种工具药所致肠管收缩, 减少肠管收缩平均张力、振幅、频率和最大张力(分别与给小半夏汤前和不给小半夏汤相比,  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 小半夏汤能够增大 DA 致肠管收缩平均张力、振幅和频率(分别与给小半夏汤前和不给小半夏汤相比,  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 但对肠管收缩最小张力无明显影响。结论: 小半夏汤能够抑制豚鼠离体肠管自主收缩, 其作用机制可能是通过阻断 M 受体、H<sub>1</sub> 受体、5-HT 受体和 D<sub>2</sub> 受体等呕吐相关受体而介导, 或直接作用于肠平滑肌而起作用, 其止呕机制有待进一步研究。

**[关键词]** 小半夏汤; 离体肠管; M 受体; H<sub>1</sub> 受体; 5-HT 受体; D<sub>2</sub> 受体

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)21-0245-05

**[doi]** 10.11653/syfy20131210245

**[收稿日期]** 20130318(003)

**[基金项目]** 山东省高等学校科技计划项目(J09LF07); 教育部留学回国人员科研启动基金(教外司留[2007]1108号)

**[第一作者]** 林艳艳, 硕士, 从事中药药理研究, Tel: 13583111022, E-mail: linyanyan1113@163.com

**[通讯作者]** \* 聂克, 医学博士, 教授, 博士生导师, 从事中药药理研究, Tel: 0531-89628502, E-mail: nicknk@hotmail.com

### [参考文献]

- [1] 徐良波, 欧阳松山, 王跃华. 地锦颗粒长期毒性实验[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2008, 16(6): 393.
- [2] 王婷婷, 文今福, 金松南. 地锦草的化学成分及药理作用研究进展[J]. 泰山医学院学报, 2012, 33(8): 629.
- [3] 玮罕, 耿果霞, 李青旺, 等. 地锦草抗宫颈癌活性研究[J]. 中国畜牧兽医, 2010, 37(3): 192.
- [4] 齐元富, 李慧杰, 李静. 六神丸对 H22 肝癌腹水移植瘤 PDGF 与 VEGF 表达的影响及相关机制探讨[J]. 世界中医药, 2013, 8(1): 69.
- [5] Nicholson D W, Thornberry N A. Apoptosis, life and death decisions[J]. Science, 2003, 299(5604): 214.
- [6] Strasser A O, Connor L, Dixit V M. Apoptosis signaling[J]. Annu Rev Biochem, 2000, 69(1): 217.
- [7] 李连琨, 黄云峰, 谢早红, 等. 黄芪注射液对 H22 荷瘤小鼠瘤组织 Bax 及 Bcl-2 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(17): 188.
- [8] Matés J M, Segura J A, Alonso F J, et al. Intracellular

redox status and oxidative stress: implications for cell proliferation, apoptosis, and carcinogenesis[J]. Arch Toxicol, 2008, 82(5): 273.

- [9] 冯泳, 孟庆华, 何前松, 等. 小半夏加茯苓颗粒含药血清对肝癌细胞凋亡及其 Bcl-2 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16): 99.
- [10] 王恩军, 靳祎, 王哲, 等. 山茱萸多糖诱导宫颈癌细胞凋亡及 Bax 蛋白表达的变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10): 260.
- [11] Wolf B B, Schuler M, Echeverri F, et al. Caspase-3 is the primary activator of apoptotic DNA fragmentation via DNA fragmentation factor45/inhibitor of caspase activated knase activation[J]. J Biol Chem, 1999, 274(43): 30651.
- [12] Krajewska M, Wang H G, Krajewski S, et al. Immunohistochemical analysis of in vivo patterns of expression of CPP3 (Caspase-3), a cell death protease[J]. Cancer Res, 1997, 57(8): 1605.

[责任编辑 李玉洁]

## Effects of XiaoBanXia Decoction on Movement of Isolated Ileum in Guinea Pig

LIN Yan-yan, NIE Ke\*, LU Yan, ZHANG Yong

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of Xiaobanxia decoction on the movement of isolated ileum in guinea pig and analyze the mechanism of anti-emetic effect of Xiaobanxia decoction (XBXD). **Method:** The effects of XBXD (0, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 20, 40 g·L<sup>-1</sup>) on ileum spontaneous contraction tension, amplitude and frequency were investigated in organ bath. Emesis-relating agonists acetylcholine (Ach), histamine (His), 5-hydroxytryptamine (5-HT), dopamine (DA) were used as tool drugs, the inhibitory effect of XBXD (0, 2, 5, 10 g·L<sup>-1</sup>) on contraction tension, amplitude and frequency of isolated ileum in guinea pig were observed. **Result:** XBXD could dose-dependently inhibit ileum spontaneous contractions, reducing the average tension, amplitude, frequency ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$  vs control). Ach, His and 5-HT could stimulate ileum contraction, enhance the tension, amplitude and frequency. All the three doses (10, 5, 2 g·L<sup>-1</sup>) of XBXD could suppress the ileum contraction stimulated by above three tool drugs, significantly reduced the contraction tension, amplitude and frequency ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$  vs before XBXD or XBXD 0 g·L<sup>-1</sup>). DA could inhibit the spontaneous contraction, the middle and small dose (5, 2 g·L<sup>-1</sup>) of XBXD could antagonize the inhibitory effect of DA, and enhance the contraction tension, amplitude and frequency ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$  vs before XBXD or XBXD 0 g·L<sup>-1</sup>). **Conclusion:** XBXD can inhibit spontaneous contractile activity of ileum in guinea pig, the mechanism may be related to blocking M, H<sub>1</sub>, 5-HT and D<sub>2</sub> receptors or directly suppressing ileum smooth muscle. The mechanism of anti-emetic effect of XBXD needs further study.

**[Key words]** Xiaobanxia decoction; isolated ileum; M receptor; H<sub>1</sub> receptor; 5-HT receptor; D<sub>2</sub> receptor

小半夏汤出自《金匱要略》，由半夏、生姜 2 味药组成，功能祛痰降逆，主治痰饮停胃、胃气上逆所致之呕吐，被后世尊为止呕方之祖。本实验室前期以顺铂、阿朴吗啡、硫酸铜等经典催吐剂为工具药，利用大鼠异食癖和水貂 2 种呕吐模型证实小半夏汤止呕疗效确切，其止呕作用部分与抑制小肠 5-HT 释放，下调小肠和脑组织 5-HT<sub>3</sub> 受体有关<sup>[1-3]</sup>。本实验在前期工作基础上，利用离体浴槽，观察小半夏汤对豚鼠离体肠管运动的影响，以进一步探讨其止呕作用机制。

### 1 材料

**1.1 药品** 生半夏购自山东中医药大学中鲁医院，产于甘肃酒泉肃州区清水镇，生姜购于济南市大润发超市，产于广饶县大王镇政府驻地，经山东中医药大学中药鉴定教研室周凤琴教授鉴定分别为天南星科植物半夏 *Pinellia ternate* (Thunb) Breit 的干燥块茎、姜科植物姜 *Zingiber officinale* Roscoe 的新鲜根茎。半夏 100 g、生姜 50 g，浸泡 1 h，分别用 10, 8 倍量水煎煮 1.5, 1 h，4 层纱布过滤，合并滤液并浓缩至生药 1 g·mL<sup>-1</sup> 备用；氯化乙酰胆碱（国药集团化

学试剂有限公司，批号 W20110317）；五羟色胺（批号 09M5763V）；多巴胺（批号 BCBC7614V），均为西格玛奥德里奇（上海）贸易有限公司；组胺磷酸盐（国药集团化学试剂有限公司，批号 F20100925）。

**1.2 仪器** THS-10 型超精密型超级恒温槽（宁波天恒仪器厂），MedLab-U/4C501H 型生物信号采集处理系统（南京美易科技有限公司），新航 T2101 型张力换能器（北京新航兴业科贸有限公司）。

**1.3 动物** 健康成年豚鼠，雄性，体重 250 ~ 350 g，由山东鲁抗医药股份有限公司质检中心实验动物室提供，普通级，动物许可证号 SCXK(鲁)20080002。

### 2 方法

**2.1 豚鼠离体回肠肠管的制备** 按照本室的方法<sup>[4]</sup>，制备离体肠管。主要步骤：剪取豚鼠回肠 1 cm，固定于张力换能器，置于 10 mL 盛有 Krebs 液的 37 °C 恒温浴槽中，持续通入 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub> 1 ~ 2 个气泡/s，每隔 15 min 换 1 次 Krebs 液，收缩稳定后进行实验。

**2.2 对豚鼠离体肠管自主收缩的影响** 待肠管收缩稳定后，分别依次间隔 1 min 向浴槽内加入蒸馏

水 0, 1, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 400  $\mu\text{L}$ , 观察肠管收缩张力、振幅及频率的变化, 作为小半夏汤的空白对照。另取新鲜肠管, 分别向浴槽内加入小半夏汤 (1  $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 0, 1, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 400  $\mu\text{L}$  (终质量浓度分别为生药 0, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 20, 40  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 加药间隔 1 min, 观察肠管收缩张力、振幅及频率。

### 2.3 对乙酰胆碱 (Ach)、组胺 (His)、五羟色胺 (5-HT) 及多巴胺 (DA) 等工具药致肠管收缩的影响

#### 2.3.1 先加工具药再加小半夏汤对肠管收缩的影响

制备肠管, 收缩稳定后向浴槽内加入终浓度  $2 \times 10^{-8} \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的 Ach, 作用 1 min 后, 分别加入小半夏汤 0, 20, 50, 100  $\mu\text{L}$  (终质量浓度分别为生药 0, 2, 5, 10  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 观察记录加入小半夏汤前后各 1 min 内肠管收缩的张力、振幅及频率的变化。将 Ach 分别换为终浓度为  $2 \times 10^{-7} \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  His, 5-HT  $2.27 \times 10^{-6} \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的 5-HT,  $10^{-6} \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的 DA, 重复上述实验。

#### 2.3.2 先加小半夏汤后加工具药对肠管收缩的影响

制备肠管, 收缩稳定后, 分别向浴槽内加入小半夏汤 0, 20, 50, 100  $\mu\text{L}$ , 作用 1 min 后, 加入终浓度为  $2 \times 10^{-8} \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的 Ach, 观察记录加入 Ach 1 min 内肠管收缩张力、振幅、频率变化。将 Ach 分别换为终浓度为  $2 \times 10^{-7} \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的 His,  $2.27 \times 10^{-6} \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的 5-HT,  $10^{-6} \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的 DA, 重复上述实验。

#### 2.4 统计学方法

采用 GraphPad Prism 4 统计软件, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析,  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 对豚鼠离体肠管自主收缩的影响

加入蒸馏水后, 肠管收缩平均张力、振幅及频率有下降趋势, 但与蒸馏水零剂量相比均无统计学差异。小半夏汤能剂量依赖性地抑制肠管自主收缩, 表现为平均张力、振幅和频率均降低 (与相同量蒸馏水相比,  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 见表 1。

表 1 小半夏汤对豚鼠肠管自主收缩的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

剂量 $/\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	张力/g		振幅/g		频率/次/min	
	空白对照	小半夏汤	空白对照	小半夏汤	空白对照	小半夏汤
0	0.962 $\pm$ 0.082	0.956 $\pm$ 0.281	0.415 $\pm$ 0.104	0.418 $\pm$ 0.065	18.63 $\pm$ 3.02	18.44 $\pm$ 1.24
0.1	0.959 $\pm$ 0.077	0.965 $\pm$ 0.328	0.404 $\pm$ 0.074	0.410 $\pm$ 0.053	18.50 $\pm$ 2.78	18.56 $\pm$ 1.51
0.25	0.939 $\pm$ 0.084	0.859 $\pm$ 0.404	0.409 $\pm$ 0.082	0.375 $\pm$ 0.058	18.00 $\pm$ 3.02	16.89 $\pm$ 1.76
0.5	0.965 $\pm$ 0.100	0.745 $\pm$ 0.181	0.402 $\pm$ 0.075	0.360 $\pm$ 0.067	18.13 $\pm$ 3.40	14.67 $\pm$ 1.73
1	0.967 $\pm$ 0.063	0.660 $\pm$ 0.291	0.414 $\pm$ 0.100	0.318 $\pm$ 0.052	17.25 $\pm$ 3.11	13.78 $\pm$ 1.48 <sup>1,3)</sup>
2.5	0.939 $\pm$ 0.097	0.629 $\pm$ 0.300	0.403 $\pm$ 0.086	0.274 $\pm$ 0.073 <sup>2,4)</sup>	17.50 $\pm$ 4.18	12.11 $\pm$ 2.57 <sup>2,4)</sup>
5	0.927 $\pm$ 0.085	0.514 $\pm$ 0.259 <sup>2,4)</sup>	0.398 $\pm$ 0.070	0.257 $\pm$ 0.057 <sup>2,4)</sup>	17.63 $\pm$ 2.92	11.78 $\pm$ 3.23 <sup>2,4)</sup>
10	0.908 $\pm$ 0.104	0.487 $\pm$ 0.211 <sup>2,4)</sup>	0.410 $\pm$ 0.076	0.223 $\pm$ 0.072 <sup>2,4)</sup>	17.38 $\pm$ 3.42	9.33 $\pm$ 1.94 <sup>2,4)</sup>
20	0.932 $\pm$ 0.068	0.452 $\pm$ 0.242 <sup>2,4)</sup>	0.411 $\pm$ 0.085	0.177 $\pm$ 0.041 <sup>2,4)</sup>	18.25 $\pm$ 2.55	8.78 $\pm$ 1.48 <sup>2,4)</sup>
40	0.921 $\pm$ 0.088	0.413 $\pm$ 0.285 <sup>2,4)</sup>	0.406 $\pm$ 0.070	0.163 $\pm$ 0.032 <sup>2,4)</sup>	18.00 $\pm$ 2.88	7.22 $\pm$ 2.22 <sup>2,4)</sup>

注:与小半夏汤生药 0  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与相应空白对照组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ 。

### 3.2 对 Ach, His, 5-HT 及 DA 致肠管收缩的影响 (先加工具药后加小半夏汤)

小半夏汤高剂量 (生药 10  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 能明显降低 Ach, His 和 5-HT 致肠管收缩平均张力、振幅和频率 ( $P < 0.01$ ); 中剂量 (5  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 能明显降低 His, 5-HT 致肠管收缩平均张力 ( $P < 0.01$ ), 降低 Ach, 5-HT 致收缩振幅 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 减少 Ach, His, 5-HT 致收缩频率 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 低剂量 (2  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 能明显降低 Ach, His, 5-HT 致肠管收缩平均张力 ( $P < 0.01$ ), 降低 5-HT 致收缩振幅 ( $P < 0.01$ ), 减少 His 致收缩频率 ( $P < 0.01$ )。小半夏汤对 His, 5-HT 致肠管收缩平均张力和 Ach, 5-HT 致收缩振幅、频率的抑制作用呈

剂量依赖性。小半夏汤高剂量能明显增大 DA 致肠管收缩平均张力、振幅和频率 ( $P < 0.05$ ); 中剂量能明显增大 DA 致肠管收缩平均张力 ( $P < 0.05$ )。小半夏汤对 DA 致肠管收缩频率的抑制作用呈剂量依赖性。见表 2~4。

### 3.3 小半夏汤预处理再加工具药 (Ach, His, 5-HT 及 DA) 对肠管收缩的影响

小半夏汤高剂量预处理能明显降低 Ach, His, 5-HT 致肠管收缩平均张力 ( $P < 0.01$ )、振幅 ( $P < 0.01$ )、频率 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ) 和最大张力 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ); 中剂量预处理能够明显降低 Ach, His, 5-HT 致收缩平均张力 ( $P < 0.01$ ) 和振幅 ( $P <$

表 2 小半夏汤对 Ach,His,5-HT 及 DA 致豚鼠肠管收缩平均张力的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

g

组别	剂量/g·L <sup>-1</sup>	时间	Ach	His	5-HT	DA
小半夏汤	0	给药前	2.129 ± 0.170	2.131 ± 0.203	2.169 ± 0.109	0.720 ± 0.163
		给药后	2.112 ± 0.122	2.033 ± 0.271	2.152 ± 0.171	0.691 ± 0.143
	2	给药前	2.028 ± 0.139	1.991 ± 0.187	1.978 ± 0.147	0.673 ± 0.173
		给药后	1.370 ± 0.196 <sup>2)</sup>	1.460 ± 0.278 <sup>2)</sup>	1.498 ± 0.186 <sup>2)</sup>	0.930 ± 0.271
	5	给药前	2.061 ± 0.412	1.993 ± 0.136	2.203 ± 0.322	0.725 ± 0.154
		给药后	1.706 ± 0.390	1.260 ± 0.296 <sup>2)</sup>	1.536 ± 0.340 <sup>2)</sup>	1.021 ± 0.193 <sup>1)</sup>
	10	给药前	2.028 ± 0.365	2.020 ± 0.260	2.146 ± 0.232	0.742 ± 0.167
		给药后	1.362 ± 0.147 <sup>2)</sup>	1.122 ± 0.311 <sup>2)</sup>	1.357 ± 0.270 <sup>2)</sup>	1.023 ± 0.255 <sup>1)</sup>

注:与给小半夏汤前相比<sup>1)</sup>P < 0.05, <sup>2)</sup>P < 0.01(表 3~4 同)。

表 3 小半夏汤对 Ach,His,5-HT 及 DA 致豚鼠肠管收缩振幅的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

g

组别	剂量/g·L <sup>-1</sup>	时间	Ach	His	5-HT	DA
小半夏汤	0	给药前	0.448 ± 0.038	0.388 ± 0.068	0.640 ± 0.198	0.179 ± 0.040
		给药后	0.445 ± 0.036	0.379 ± 0.071	0.621 ± 0.167	0.188 ± 0.043
	2	给药前	0.480 ± 0.134	0.387 ± 0.064	0.803 ± 0.315	0.167 ± 0.034
		给药后	0.344 ± 0.088	0.273 ± 0.066	0.366 ± 0.119 <sup>2)</sup>	0.227 ± 0.039
	5	给药前	0.479 ± 0.095	0.426 ± 0.141	0.716 ± 0.218	0.169 ± 0.029
		给药后	0.323 ± 0.071 <sup>1)</sup>	0.313 ± 0.090	0.321 ± 0.124 <sup>2)</sup>	0.226 ± 0.037
	10	给药前	0.457 ± 0.174	0.422 ± 0.076	0.771 ± 0.387	0.165 ± 0.034
		给药后	0.265 ± 0.103 <sup>2)</sup>	0.269 ± 0.052 <sup>2)</sup>	0.263 ± 0.106 <sup>2)</sup>	0.228 ± 0.057 <sup>1)</sup>

表 4 小半夏汤对 Ach,His,5-HT 及 DA 致肠管收缩频率的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

次/min

组别	剂量/g·L <sup>-1</sup>	时间	Ach	His	5-HT	DA
小半夏汤	0	给药前	30.50 ± 1.51	30.50 ± 2.88	30.13 ± 2.48	9.88 ± 4.45
		给药后	30.38 ± 1.67	30.00 ± 2.93	30.50 ± 1.85	10.13 ± 4.94
	2	给药前	28.75 ± 3.81	31.63 ± 1.60	30.50 ± 4.67	12.63 ± 2.07
		给药后	27.13 ± 3.94	26.88 ± 2.42 <sup>2)</sup>	26.63 ± 3.96	18.50 ± 2.39
	5	给药前	31.75 ± 1.67	30.63 ± 1.41	32.13 ± 2.03	12.00 ± 4.28
		给药后	27.13 ± 1.73 <sup>2)</sup>	27.13 ± 0.99 <sup>1)</sup>	25.25 ± 3.92 <sup>2)</sup>	17.88 ± 6.13
	10	给药前	28.25 ± 2.49	29.63 ± 1.60	29.38 ± 2.39	11.38 ± 4.75
		给药后	23.63 ± 2.07 <sup>2)</sup>	24.13 ± 1.64 <sup>2)</sup>	22.50 ± 2.07 <sup>2)</sup>	19.00 ± 8.37 <sup>1)</sup>

0.01),减少 Ach,His 致肠管收缩频率( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),降低 His,5-HT 致收缩最大张力( $P < 0.01$ , $P < 0.05$ );低剂量预处理能够明显降低 Ach,His,5-HT 致肠管收缩平均张力( $P < 0.01$ )和振幅( $P < 0.01$ , $P < 0.05$ , $P < 0.01$ ),减少 His 致收缩频率( $P < 0.01$ ),降低 His,5-HT 致收缩最大张力( $P < 0.05$ )。小半夏汤中剂量预处理能够明显增大 DA 致肠管收缩频率( $P < 0.05$ );低剂量预处理能够明显增大 DA 致收缩平均张力( $P < 0.01$ )和振幅( $P < 0.05$ );高剂量对 DA 致肠管收缩平均张力、振幅、频率和最小张力均无明显影响。见表 5~8。

#### 4 讨论

随着对呕吐病理机制的深入研究,发现 5-HT,DA,His,乙酰胆碱,P 物质等神经递质及相应受体与呕吐的发生密切相关<sup>[5-6]</sup>。目前临床治疗呕吐的药物也主要是通过阻断以上递质和受体的结合来发挥止呕作用,止呕药物主要有<sup>[7]</sup>多巴胺 D<sub>2</sub> 受体阻断剂如甲氧氯普胺, H<sub>1</sub> 受体阻断剂如苯海拉明,5-HT<sub>3</sub>受体阻断剂如昂丹司琼, M<sub>1</sub> 受体阻断剂如东莨菪碱, NK<sub>1</sub> 受体阻断剂如阿瑞吡坦<sup>[8]</sup>等,以上止吐药可用于不同原因导致的呕吐,但存在靶点单一、疗效有限等问题。

表5 小半夏汤预处理再加 Ach, His, 5-HT 及 DA 对豚鼠肠管收缩平均张力的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量/ $g \cdot L^{-1}$	Ach	His	5-HT	DA
小半夏汤	0	2.039 ± 0.313	2.001 ± 0.193	2.109 ± 0.253	0.713 ± 0.160
	2	1.474 ± 0.366 <sup>2)</sup>	1.420 ± 0.190 <sup>2)</sup>	1.388 ± 0.147 <sup>2)</sup>	0.923 ± 0.105 <sup>2)</sup>
	5	1.575 ± 0.329 <sup>2)</sup>	1.276 ± 0.227 <sup>2)</sup>	1.359 ± 0.113 <sup>2)</sup>	0.792 ± 0.201
	10	1.552 ± 0.179 <sup>2)</sup>	1.383 ± 0.346 <sup>2)</sup>	1.321 ± 0.255 <sup>2)</sup>	0.773 ± 0.099

注:与小半夏汤 0  $g \cdot L^{-1}$  相比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ , (表 6~8 同)。

表6 小半夏汤预处理再加 Ach, His, 5-HT 及 DA 对豚鼠肠管收缩振幅的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量/ $g \cdot L^{-1}$	Ach	His	5-HT	DA
小半夏汤	0	0.472 ± 0.133	0.412 ± 0.097	0.763 ± 0.303	0.171 ± 0.040
	2	0.319 ± 0.064 <sup>2)</sup>	0.329 ± 0.079 <sup>1)</sup>	0.333 ± 0.080 <sup>2)</sup>	0.240 ± 0.110 <sup>1)</sup>
	5	0.321 ± 0.092 <sup>2)</sup>	0.288 ± 0.074 <sup>2)</sup>	0.382 ± 0.080 <sup>2)</sup>	0.219 ± 0.021
	10	0.270 ± 0.106 <sup>2)</sup>	0.297 ± 0.066 <sup>2)</sup>	0.361 ± 0.052 <sup>2)</sup>	0.157 ± 0.034

表7 小半夏汤预处理再加 Ach, His, 5-HT 及 DA 对豚鼠肠管收缩频率的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量/ $g \cdot L^{-1}$	Ach	His	5-HT	DA
小半夏汤	0	29.58 ± 3.11	30.63 ± 1.69	30.74 ± 3.17	12.00 ± 3.74
	2	28.50 ± 2.62	28.63 ± 1.19 <sup>2)</sup>	29.13 ± 1.64	15.13 ± 2.85
	5	25.88 ± 3.91 <sup>1)</sup>	26.88 ± 1.73 <sup>2)</sup>	28.75 ± 1.28	20.63 ± 2.62 <sup>1)</sup>
	10	25.13 ± 5.17 <sup>1)</sup>	25.13 ± 2.36 <sup>2)</sup>	26.50 ± 1.20 <sup>2)</sup>	13.50 ± 2.33

表8 小半夏汤预处理再加 Ach, His, 5-HT 对肠管收缩最大张力 (DA 为最小张力) 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量/ $g \cdot L^{-1}$	Ach	His	5-HT	DA
小半夏汤	0	2.901 ± 0.916	2.373 ± 0.403	2.509 ± 0.672	0.583 ± 0.157
	2	2.549 ± 1.104	2.050 ± 0.191 <sup>1)</sup>	1.923 ± 0.227 <sup>1)</sup>	0.620 ± 0.089
	5	2.303 ± 0.542	1.809 ± 0.183 <sup>2)</sup>	2.049 ± 0.332 <sup>1)</sup>	0.548 ± 0.155
	10	1.931 ± 0.593 <sup>1)</sup>	1.938 ± 0.208 <sup>2)</sup>	1.677 ± 0.219 <sup>2)</sup>	0.610 ± 0.114

小半夏汤止呕疗效确切,临床常用于如化疗、妊娠、慢性肾功能衰竭、急性心梗等多种原因导致的呕吐<sup>[9-10]</sup>。小半夏汤止呕作用也为现代药理所证实<sup>[1-3]</sup>,本实验在前期研究基础上,以呕吐相关受体激动剂 Ach, His, 5-HT 和 DA 为工具药,观察了小半夏汤对豚鼠离体肠管收缩的影响,进一步探讨其止呕机制。结果表明,小半夏汤能够抑制豚鼠离体肠管自主收缩和 Ach, His, 5-HT 致肠管收缩,能够拮抗 DA 致肠管舒张,提示小半夏汤可能是通过阻断 M 受体、H<sub>1</sub> 受体、5-HT 受体、D<sub>2</sub> 受体或者直接作用于肠平滑肌而发挥止呕作用,其止吐的确切机制尚待进一步深入研究。

#### [参考文献]

[1] 林艳艳,马洪新,卢燕,等.小半夏汤对水貂呕吐模型止呕作用[J].中药药理与毒理学杂志,2011,25(增刊):91.

[2] 聂克,马素起.小半夏汤对化疗性大鼠异食癖的防治作用[J].中药药理与临床,2007,23(5):32.

[3] 王丽霞,王静,聂克.小半夏汤防治大鼠化疗性异食癖的 5-HT 机制研究[J].中药药理与临床,2010,26

(5):7.

[4] 林艳艳,马洪新,卢燕,等.连翘对豚鼠离体回肠运动的影响[J].中国中药杂志,2012,37(10):1483.

[5] Lohr L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. Cancer, 2008,14(2):85.

[6] Mitchelson F. Pharmacological agent affecting emesis [J]. Drugs,1992,43(3):295.

[7] 杨宝峰.药理学[M].5版.北京,人民卫生出版社,2005:340.

[8] Hesketh P J, Grunberg S M, Gralla R J, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin-the aprepitant protocol 052 study group [J]. J Clin Oncol,2003,21(22):4112.

[9] 张科卫,蒋征,王茜茜,等.小半夏汤研究进展[J].中成药,2012,34(3):542.

[10] 王欣.小半夏汤研究述要[J].中药材,2010,32(9):1578.

[责任编辑 李玉洁]