

黄芩汤预防伊立替康所致迟发性腹泻的研究

吴琼^{1,2}, 叶华², 朱宇珍², 郭蒙^{1,2}, 郑学宝^{2*}

(1. 广东医学院药理教研室, 广东 湛江 524023;

2. 广东医学院广东天然药物研究与开发重点实验室, 广东 湛江 524023)

[摘要] **目的:**探讨中药复方黄芩汤对伊立替康(CPT-11)所致小鼠迟发型腹泻的预防作用。**方法:**健康雄性 ICR 小鼠 40 只随机分为 5 组, 腹泻组 ip 伊立替康连续 5 d 制备迟发性腹泻模型, 正常组等量生理盐水代替, 黄芩汤低(5 g·kg⁻¹)、中(10 g·kg⁻¹)、高(20 g·kg⁻¹)剂量组 ip 伊立替康前 1 d 分别按剂量 ig 给药, 连续用药 8 d, 观察迟发性腹泻发生情况及体重变化; 实验第 9 天将小鼠处死, 取血、结肠、盲肠、空肠、回肠组织。光镜下根据 Chiu 肠黏膜损伤评分方法对肠组织进行分级; Griess 法检测肠组织匀浆液一氧化氮(NO)含量; 免疫组化法测定增殖细胞核抗原(PCNA)表达水平; 瑞士-吉姆萨染色法测定中性粒细胞数。**结果:**小鼠腹腔注射 CPT-11 后, 出现明显的迟发性腹泻。黄芩汤中、高剂量组小鼠腹泻发生率较腹泻组显著降低($P < 0.05$); 体重下降率较腹泻模型组降低; 肠黏膜损伤程度比腹泻模型组显著降低, 盲肠及结肠的中、高剂量组损伤较腹泻组显著且降低($P < 0.05$), 与剂量呈一定的量效关系; 结肠的 NO 表达含量明显增加且 PCNA 表达减少($P < 0.05$); 还可增加血中性粒细胞数量($P < 0.01$)。**结论:**黄芩汤通过改善肠黏膜损伤程度、增加肠组织 NO 含量和减少 PCNA 表达, 从而对 CPT-11 所致迟发性腹泻具有预防作用, 还可缓解中性粒细胞减少症。

[关键词] 伊立替康; 迟发性腹泻; 黄芩汤; 预防

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)12-0163-06

[doi] 10.11653/syfy2013120163

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130412.0938.004.html>

[网络出版时间] 2013-04-12 9:38

Experimental Study on Preventive Effect of Huangqin Tang on Irinotecan Induced Delayed Diarrhea

WU Qiong^{1,2}, YE Hua², ZHU Yu-zhen², GUO Meng^{1,2}, ZHENG Xue-bao^{2*}

(1. Department of Medicine, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China;

[收稿日期] 20121205(015)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30772701); 广东省科技计划项目(2011B03170065); 广东省建设中医药强省项目(20112144); 湛江市科技攻关项目(2009C3104003)

[第一作者] 吴琼, 硕士, 从事抗肿瘤和抗炎免疫药理学研究, Tel:0759-2388405, E-mail: wqzs2006@163.com

[通讯作者] * 郑学宝, 博士, 教授, 从事中药及中药复方药理学研究工作, Tel:0759-2388405, E-mail: xuebaozheng@sina.com

[6] Vlassara H, Bucala R, Strikerl. Pathogenic effects of advanced glycosylation: Biochemical, biologic and clinical implications for diabetes and aging [J]. Lab Invest, 1994, 70(2):138.

[7] 梁煜, 胡勇. 不同治法对糖尿病大鼠肾组织非酶糖基化及肾脏保护作用的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9):191.

[8] 许惠琴, 朱荃, 李祥, 等. 7 味中药对体外非酶糖化终产物生成的抑制作用 [J]. 中草药, 2002, 33(2):145.

[9] 刘洪, 许惠琴, 胡永杰. 山茱萸环烯醚萜总苷对糖尿

病血管并发症大鼠血清糖基化终产物-肽(AGE-P)水平的影响 [J]. 世界科学技术——中医药现代化基础研究, 2003, 5(6):51.

[10] 黄臣虎, 陆茵, 高尧军, 等. 中药血清药理学研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10):266.

[11] 米永杰, 李健. 中药血清药理学研究概述 [J]. 四川解剖学杂志, 2006, 14(4):34.

[12] 杨仙凌. 中药血清药理学研究方法应用现状及展望 [J]. 浙江中医药大学学报, 2007, 31(5):662.

[责任编辑 聂淑琴]

2. Guangdong Key Laboratory for Research and Development of Natural Drugs,
Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the prevention effect of Huangqin Tang (HQT) on irinotecan (CPT-11) induced delayed diarrhea in mice. **Method:** Forty healthy male ICR mice were randomly divided into 5 groups, a model of delayed-onset diarrhea was set up by intraperitoneal injection CPT-11 continuously to establish a model group, control group was given saline instead of irinotecan. Low dosage group ($5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), medium dosage group ($10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) and high dosage group ($20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) of Huangqin Tang were ig administration respectively, once a day for 8 days before one day of ip. The occurrence of delayed diarrhea and the change of body weight were observed; the mice were killed on day 9th, the samples of blood; colon; cecum; jejunum and ileum were collected. The level of mucositis was observed by using light microscope based on Chiu criteria; nitrogen oxide (NO) levels in intestinal tissue homogenate were detected by classic Griess method. The expressions of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) were detected by immunohistochemistry. Numbers of neutrophils were determined by Giemsa staining. **Result:** Injection of CPT-11 could cause significantly delayed diarrhea. The degree of diarrhea incidence from medium and high dosage groups of HQT was significantly lower compared with the diarrhea model group ($P < 0.05$), and the degree of weight loss also got the same result. The degree of intestinal bowel damages resulted from group of cecum; colon's medium and high group of HQT were significantly lower than the diarrhea model group ($P < 0.05$), which showed a certain dose-effect relationship with the dosage. The level of NO expression in colon homogenates was promoted and the PCNA expression in colon mucosa was decreased ($P < 0.05$), the number of neutrophils also got increased ($P < 0.01$). **Conclusion:** The pre-application HQT can prevent the occurrence of delayed diarrhea CPT-11 by improving the degree of intestinal mucosa, promoting the level of NO expression, decreasing PCNA expression, it can also alleviate neutropenia syndrome.

[Key words] irinotecan; delayed diarrhea; Huangqin Tang; prevention

伊立替康(CPT-11)为选择性拓扑异构酶 I 抑制剂,通常与 5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙作为转移性结肠癌的一线用药^[1-2],但其引起的不良反应包括迟发型腹泻、呕吐、中性粒细胞减少症、急性胆碱能综合征等。其中,延迟性腹泻和中性粒细胞减少是主要的剂量限制性毒性^[3]。文献报道 CPT-11 联合化疗出现 3~4 级的腹泻发生率为 26%^[4],主要是由于对胃肠道上皮细胞的细胞毒作用^[5]。Wing Lam 等提出黄芩汤提取物(PHY906)能减少 CPT-11 化疗引起的胃肠道毒性^[6]。笔者前期实验结果显示黄芩汤可改善大鼠溃疡性结肠炎黏膜的完整性^[7-8],故本研究通过建立 CPT-11 所致小鼠迟发性腹泻模型,从而探讨黄芩汤各剂量组对 CPT-11 引起的迟发性腹泻的预防作用。

1 材料

1.1 动物 健康雄性 ICR 小鼠(25 ± 3)g,40 只,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司,许可证号 SCXK(湘)2009-0004。

1.2 药物与试剂 注射用盐酸伊立替康由江苏恒瑞公司生产(批号 0099);黄芩汤:黄芩 9 g,芍药 6

g,炙甘草 6 g,大枣 48 g,水煎,浓缩至 $1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$,购自广东医学院附属医院;瑞士吉姆萨染色液,由广东医学院附属医院提供;一氧化氮(NO)检测试剂盒,购自碧云天公司;松木素伊红染色液(购自南京建成生物工程研究所);增殖细胞核抗原(PCNA)鼠抗,山羊抗鼠二抗,二氨基联苯胺(DAB)染色液(购自北京中杉金桥公司)。

1.3 仪器设备 BM-V 型组织包埋机、生物组织摊片烤片机(由湖北医用电子仪器生产);Leica RM2315 型石蜡切片机(由德国莱卡生产);光学显微镜(由日本尼康生产)。

2 方法

2.1 迟发性腹泻模型的建立和分组 健康雄性 ICR 小鼠 40 只随机分为 5 组:正常对照组、腹泻模型组、黄芩汤低、中、高剂量组。参考 Ikuno^[9]的方法造模,每天 ip CPT-11 $75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[10],连续用药 5 d;正常组 ip 等体积生理盐水;黄芩汤低($5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、中($10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、高($20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)剂量组在 ip CPT-11 前 1 天 ig,持续 ig 给药至第 8 天,同时正常组和模型组 ig 给予等体积蒸馏水。

2.2 取材 各组小鼠于实验第9天摘眼球取血,取结肠、盲肠、空肠和回肠各1~2 cm,福尔马林固定,其余肠组织于-80℃冰箱保存备用。

2.3 检测指标和方法

2.3.1 腹泻情况 将小鼠置于代谢笼正常饲养,下铺有滤纸以观察大便情况,每日观察记录2次。腹泻程度根据文献标准评分^[11](0分:大便正常或没有;1分:轻度腹泻,大便可见轻微湿软;2分:中度腹泻,大便较湿且不成型,并且有轻度肛周着色;3分:重度腹泻,水样便并伴有重度肛周着色)。

2.3.2 体重变化 每日称小鼠体重,根据其体重与给药前比值计算体重变化率。

2.3.3 肠组织匀浆液中NO检测 用生理盐水制备10%的肠组织匀浆液,采用经典的Griess法检测肠组织匀浆液中的NO含量。

2.3.4 对肠黏膜损伤程度进行分级 显微镜下肠黏膜损伤,按Chiu^[12]标准进行分级。0级:正常黏膜绒毛。1级:上皮间隙增大,通常在绒毛的尖端,常伴有毛细血管瘀血。2级:上皮间隙扩张伴随上皮层同固有层中度分离。3级:绒毛两侧上皮层大量地同固有层分离,部分绒毛顶端破损。4级:绒毛破损伴随固有层毛细血管暴露,可能观察到固有层的细胞成分增多。5级:固有层破坏和不完整、出血和溃疡。

2.3.5 增殖细胞核抗原(PCNA)检测 免疫组化SP法观察PCNA阳性细胞的定位及变化情况。图像采用Image-Pro Plus 6.0软件分析PCNA表达的平均吸光度(A)。

2.3.6 中性粒细胞检测^[13] 小鼠取全血,滴在清洁载玻片上,立刻进行血涂片,使用瑞氏-吉姆萨染液染色法检测中性粒细胞,光学显微镜下计数并取10个视野下平均值,记录并比较各组中性粒细胞数。

2.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件,计量资料采用 t 检验,等级资料采用Ridit分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 迟发性腹泻的观察 小鼠ip CPT-11后,第5天腹泻模型组出现迟发性腹泻率达100%。正常对照组大便呈干燥颗粒状,无腹泻。黄芩汤低、中、高剂量组腹泻发生率明显下降,并呈一定的量效关系;且中、高剂量组与腹泻模型组相比,有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

3.2 对体重变化的影响 注射CPT-11后,小鼠体

表1 黄芩汤对CPT-11引起小鼠迟发性腹泻的评分及发生率的影响($n=8$)

分组	剂量 /g·kg ⁻¹	各腹泻分数的动物数/只				腹泻发生 率/%
		0分	1分	2分	3分	
正常	-	8	0	0	0	0
模型	-	0	3	5	0	100 ¹⁾
黄芩汤	5	2	2	4	0	75
	10	3	3	2	0	62.5 ²⁾
	20	4	3	1	0	50 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.001$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

重均下降,于第3,4天降至最低,黄芩汤中、高剂量组体重下降不明显。

3.3 组织匀浆液NO含量 与正常对照组比较,腹泻模型组空肠、回肠和结肠匀浆液中NO的含量明显减少。与腹泻模型组比较,黄芩汤中、高剂量组结肠匀浆液中NO的含量明显上升($P < 0.05$)。见表2。

表2 黄芩汤对迟发性腹泻小鼠空肠、回肠和结肠匀浆液中NO含量的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

分组	剂量 /g·kg ⁻¹	NO含量的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)		
		空肠	回肠	结肠
正常	-	78.11 ± 16.99	97.56 ± 42.70	26.13 ± 8.81
模型	-	51.33 ± 10.89 ²⁾	56.66 ± 17.15 ¹⁾	11.70 ± 1.73 ²⁾
黄芩汤	5	69.79 ± 11.07	66.56 ± 25.50	16.69 ± 4.17 ³⁾
	10	72.82 ± 22.88	68.15 ± 18.41	19.17 ± 4.14 ⁴⁾
	20	87.53 ± 18.44 ²⁾	81.01 ± 25.84	22.99 ± 2.20 ⁴⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

3.4 肠黏膜病理学观察 光镜下根据Chiu标准对空肠、回肠、结肠、盲肠黏膜损伤程度进行分级,各组小鼠肠黏膜损伤程度评分见表3。正常组结肠与盲肠,黏膜结构正常。腹泻组结肠肌层变薄、隐窝损伤,肠绒毛萎缩、杯状细胞消失;盲肠绒毛破损伴随固有层毛细血管暴露,并伴有炎症细胞浸润、上皮间隙扩张伴随上皮层同固有层中度分离。黄芩汤低剂量组结肠肌层有破损、肠绒毛萎缩、杯状细胞受损;盲肠肌层有破损、肠绒毛萎缩、杯状细胞受损。黄芩汤中剂量组结肠肠绒毛顶端破损;盲肠炎细胞分泌较多,杯状细胞及肠绒毛较完整。黄芩汤高剂量组结肠肠绒毛形状较完整、少部分绒毛顶端有破损,盲肠肠绒毛形状较完整、少部分绒毛顶端有破损。黄芩汤可显著改善CPT-11引起的结肠和盲肠肠黏膜损伤(见图1~2)。

表 3 黄芩汤对迟发性腹泻小鼠肠黏膜损伤程度评分的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

分组	剂量/g·kg ⁻¹	空肠	回肠	盲肠	结肠
正常	-	0	0	0	0
模型	-	3.86 ± 0.83 ¹⁾	4.13 ± 0.99 ¹⁾	4.25 ± 0.71 ¹⁾	4.13 ± 0.83 ¹⁾
黄芩汤	5	3.13 ± 1.46	3.5 ± 1.20	3.75 ± 1.28	4.0 ± 0.76
	10	3.0 ± 1.31	3.25 ± 1.04	3.5 ± 1.20	3.13 ± 0.83 ²⁾
	20	3.0 ± 1.44	3.0 ± 1.31	3.25 ± 1.04 ²⁾	2.88 ± 0.83 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与腹泻模型组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

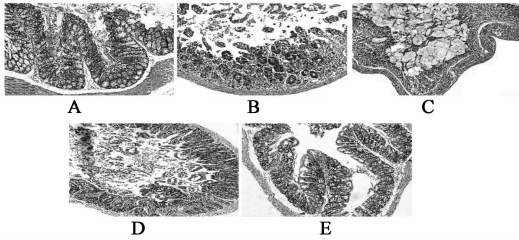


图 1 黄芩汤对迟发性腹泻小鼠结肠黏膜组织病变的影响 (HE, ×200)
A. 正常组; B. 腹泻组; C. 黄芩汤 5 g·kg⁻¹ 组; D. 黄芩汤 10 g·kg⁻¹ 组; E. 黄芩汤 20 g·kg⁻¹ 组 (图 2~3 同)

较完整,细胞核表达量明显减少(图 3,表 4)。

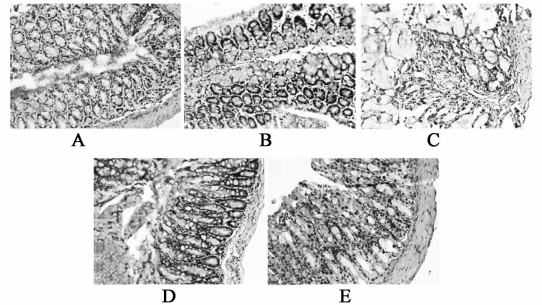


图 3 黄芩汤对迟发性腹泻小鼠空肠黏膜组织 PCNA 表达的影响 (免疫组化染色, ×200)

图 2 黄芩汤对迟发性腹泻小鼠盲肠黏膜组织病变的影响 (HE, ×200)

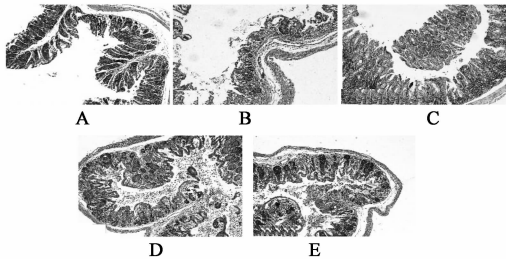


图 2 黄芩汤对迟发性腹泻小鼠盲肠黏膜组织病变的影响 (HE, ×200)

3.6 中性粒细胞数的检测 腹泻模型组中性粒细胞数 (1.75 ± 0.46) 个/视野明显低于正常组 (5.88 ± 1.79) 个/视野, $P < 0.001$ 。黄芩汤各剂量组与腹泻模型组相比均升高,且中剂量组 (5.88 ± 2.52) 个/视野差异显著 ($P < 0.01$)。

4 讨论

目前临床对于 CPT-11 引起的迟发性腹泻主要采用异蒙停对症治疗,但随着异蒙停剂量的加大,不良反应麻痹性肠梗阻发生的可能性增大。因此,寻找预防 CPT-11 迟发性腹泻的中药具有重要意义。

本实验参考 Ikuno^[10] 造模方法,在持续腹腔注射 CPT-11 第 5 天,腹泻模型组迟发性腹泻发生率达 100%,这与临床文献报道单药治疗 3 周方案出现迟发性腹泻高峰时间为第 5 天相一致^[14],说明本实验使用 CPT-11 75 mg·kg⁻¹ 腹腔注射可成功复制出

3.5 PCNA 表达 在肠组织中 PCNA 表达于正处在增殖状态的细胞核。结肠光镜下,肠黏膜组织可见 PCNA 在细胞核中表达量很少;腹泻组肠黏膜主要表达在隐窝的细胞核中,表达量较多;黄芩汤低剂量组结肠绒毛被破坏,PCNA 细胞核表达量较腹泻组明显减少;黄芩汤中、高剂量组结肠绒毛形态

表 4 黄芩汤对迟发性腹泻小鼠肠黏膜 PCNA 表达吸光度的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

分组	剂量/g·kg ⁻¹	空肠	回肠	盲肠	结肠
正常	-	0.69 ± 0.92	0.68 ± 0.05	0.55 ± 0.11	0.51 ± 0.25
模型	-	0.70 ± 0.16	0.71 ± 0.08	0.66 ± 0.10	0.79 ± 0.11 ¹⁾
黄芩汤	5	0.64 ± 0.06	0.63 ± 0.08	0.67 ± 0.11	0.58 ± 0.12 ²⁾
	10	0.62 ± 0.12	0.68 ± 0.11	0.61 ± 0.14	0.54 ± 0.08 ²⁾
	20	0.67 ± 0.09	0.70 ± 0.08	0.56 ± 0.08	0.53 ± 0.08 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与腹泻模型组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

CPT-11 所致迟发性腹泻 ICR 小鼠模型。

迟发性腹泻属于中医“泄泻、下利、肠痛、肠癖”等范畴证候。汪昂在《医方集解》中将黄芩汤喻为“万世治病之祖”^[15]。本实验采用黄芩汤在 CPT-11 腹腔注射造模前 1 天开始给药,连用 8 天。结果显示,黄芩汤中、高剂量组腹泻发生率与腹泻模型组相比明显下降,且体重变化较腹泻模型组得到改善,提示黄芩汤具有预防 CPT-11 迟性腹泻的发生,及减轻腹泻的程度。

目前,大多数研究者认为 CPT-11 迟发性腹泻主要发生机制:CPT-11 和代谢物 SN-38 对胃肠道上皮细胞均有毒性,使之发生迟发性腹泻,并造成肠黏膜屏障功能的损伤^[16]。从 CPT-11 在体内代谢的整个过程可发现肠黏膜在迟发性腹泻发生及预防上起重要作用。光镜下,腹泻模型组可明显看到肠黏膜肌层变薄,绒毛及肠腺受损,失去原有形态,以结肠、盲肠病理更为明显。使用中、高剂量的黄芩汤可增厚肠黏膜肌层,维持绒毛和肠腺的基本形态,但有少部分的腺体受损。HE 等级评分结果显示,黄芩汤各个剂量对于其肠损伤分级均有改善作用,以中高剂量为主。有研究发现黄芩汤提取物 PHY906 可以修复 CPT-11 引起的肠道上皮细胞损伤,并可降低炎症细胞浸润^[17]。证明黄芩汤可改善肠黏膜结构与功能,从而预防迟发性腹泻的发生。其次,根据 HE 等级评分,黄芩汤剂量组的空肠、回肠、结肠、盲肠严重等级比例下降,提示其具有减轻肠黏膜绒毛损伤及黏膜层损伤作用,尤其是对结肠和盲肠的作用最明显,并与腹泻模型组有显著差异。除此之外,肉眼观察腹泻模型组结肠和盲肠肠壁明显不同程度的充血和水肿。综合上述,笔者推测黄芩汤作用靶点可能为结肠和盲肠。

研究表明,NO 主要是由肠神经系统(ENS)的 NOS 阳性神经元分泌的非肾上腺素能非胆碱能(NANC)抑制性神经递质,具有强烈的舒张平滑肌和舒血管的作用,特别是在胃肠道蠕动反射中产生下行性抑制作用,同时对肠黏膜具有保护和损伤双重效应^[18]。NOS 阳性神经纤维的分布密度在各节肠段肌层内有明显差异,即:回肠 > 空肠 > 十二指肠 > 结肠 > 直肠^[19]。NOS 神经元是 NO 产生的根源^[20]。结果显示空肠、回肠、结肠匀浆中检测的 NO 含量差异与 NOS 阳性神经纤维分布密度有关。实验证实,当 NO 含量减少时,胃肠运动加快;反之,胃肠运动减慢^[21]。本研究发现,腹泻模型组空肠、回肠、结肠 NO 含量明显减少。NO 含量的减少直接导

致肠运动加快,从而出现迟发性腹泻等症状,表明 NO 参与迟发性腹泻的发病过程;而黄芩汤各剂量组可提高小鼠肠组织的 NO 含量,具有良好的预防迟发性腹泻的作用。另外,适量的 NO 在炎症初期具有抗炎、维持微循环、抑制血小板和白细胞在内皮细胞表面黏附、聚集、防止血栓形成,保护上皮屏障并促进上皮恢复^[22]。

PCNA 作为细胞增殖的良好指标,在细胞周期的 G₁ 期开始出现,S 期达到高峰。在正常对照组小鼠肠组织中见 PCNA 主要分布于肠道隐窝中上部分的细胞核中,底部表达较少。伊立替康是喜树碱半人工合成物,为脱氧核糖核酸拓扑异构酶 I 抑制剂,可诱导单链 DNA 损伤,从而阻断 DNA 复制,产生作用于 S 期的细胞毒性^[23]。本研究将大剂量的 CPT-11 注入小鼠腹腔后,腹泻组肠黏膜损伤严重,肠上皮干细胞激活,进入分裂状态,PCNA 表达增加。黄芩汤各剂量组 PCNA 表达量减少,证明黄芩汤对肠上皮细胞有修复作用,尤其是对结肠效果最明显。

中性粒细胞减少症也是 CPT-11 的剂量限制性毒性,但是可逆的。临床在治疗过程中需密切监测血象,当中性粒细胞严重减少时,应减少 CPT-11 的用量,予升白药等等对症治疗。结果显示,腹泻模型组中心粒细胞大量减少,而黄芩汤给药组均可缓解中性粒细胞减少症。

总之,本研究发现黄芩汤可预防伊立替康所致的迟发性腹泻,能有效降低腹泻发生率,且预防效果与剂量相关;黄芩汤能明显增加肠组织中 NO 含量,减少 PCNA 的表达,尤其是结肠,这可能是黄芩汤预防伊立替康所致的迟发性腹泻的作用机制,其主要的靶点可能为结肠。但是,黄芩汤为中药复方汤剂,作用机制复杂,是否会降低 CPT-11 药物疗效还待进一步研究探索。

[参考文献]

- [1] Chester J D, Joel S P, Cheeseman S L, et al. Phase I and pharmacokinetic study of intravenous irinotecan plus oral ciclosporin in patients with fluorouracil-refractory metastatic colon cancer[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(6):1125.
- [2] Langer C J. Irinotecan in advanced lung cancer: focus on North American trials[J]. Oncology, 2004, 18(7):17.
- [3] Elting L S, Cooksley C D, Chambers M S, et al. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies[J].

- Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 68(4):1110.
- [4] Tam V C, Rask S, Koru-Senqul T, et al. Generalizability of toxicity data from oncology clinical trials to clinical practice: toxicity of irinotecan-based regimens in patients with metastatic colorectal cancer [J]. Curr Oncol, 2009, 16 (6):13.
- [5] Stringer A M, Gibson R I, Bowen J M, et al. Irinotecan-induced mucositis mani festing as diarrhoea coresponds with an amended in testinal flora and mucin profile[J]. Int J Exp Pathol, 2009, 90(5):489.
- [6] Wing Lam, Scott Bussom, Fulan Guan, et al. The four-herb Chinese medicine PHY906 reduces chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity [J]. Sci Transl Med, 2010, 2(45):45.
- [7] 郑学宝, 邹颖. 黄芩汤对湿热型溃疡性结肠炎大鼠 Th1/Th2 细胞因子的影响 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(11):2608.
- [8] 郑学宝, 封艳玲, 刘洪波, 等. 黄芩汤对湿热型溃疡性结肠炎大鼠 CD4⁺T 细胞及其共刺激分子的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(1):169.
- [9] Ikuno N, Soda H, Watanabe M, et al. Irinotecan (CPT-11) and characteristic mucosal changes in the mouse ileum and cecum [J]. J Natl Cancer Inst, 1995, 87 (24):1876.
- [10] Maria Luisa P, Melo Gerly A C, Brito Rudy C, et al. Role of cytokines (TNF- α , IL-1 β and KC) in the pathogenesis of CPT-11-induced intestinal mucositis in mice: effect of pentoxifylline and thalidomide [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 61:775.
- [11] Kurita A, Kado S, Kaneda N, et al. Modified irinotecan hydrochloride (CPT-11) administration schedule improves induction of delayed-onset diarrhea in rats [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2000, 46(3):211.
- [12] Chiu C J, McArdle A H, Brown R, et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal [J]. Arch Surg, 1970, 101(4):478.
- [13] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 1997:387.
- [14] Sharma R, Tobin P, Clarke S J. Management of chemotherapy-induced vomiting, oral mucositis, and diarrhoea [J]. Lancet Oncol, 2005, 6(2):93.
- [15] 席军生, 傅延龄. 黄芩汤对胃肠道疾病的作用机理 [J]. 光明中医, 2006, 21(10):65.
- [16] Michael M, Brittain M, Nagai J, et al. Phase II study of activated charcoal to prevent irinotecan-induced diarrhea [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(21):4410.
- [17] Wing Lam, Scott Bussom, Fulan Guan, et al. The four-herb Chinese medicine PHY906 reduces chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity [J]. Sci Transl Med, 2010, 2(45):45.
- [18] Hokari R, Kato S, Matsuzaki K, et al. Reduced sensitivity of inducible nitric oxide synthase-deficient mice to chronic colitis [J]. Free Radic Biol Med, 2001, 31(2):153.
- [19] 李林, 茹立强. 大鼠肠道内 ACh 能、SP、VIP-肽能和 NO 能神经的分布模式及相互关系 [J]. 华中科技大学学报, 2009, 10(5):576.
- [20] Rodella L, Razzani R, Agostini C, et al. Induction of NADPH-diaphorase activity in the rat periaqueductal gray matter after nociceptive visceral stimulation [J]. Brain Res, 1998, 793(1/2):333.
- [21] De Winter B, Boeckxstaens G E, De Man J G, et al. Efectof adrenergic and nitreergic blockade on experimental il-eusinmrs [J]. Br J Pharmacol, 1997, 120(3):464.
- [22] Caplan M S, Hedlund E. Hill N et al. The role of endogenous nitricoxide and platelet-activating fractor in hypoxia-induced intestinal injury in rats [J]. Gastroenterology, 1994, 106(2):346.
- [23] Hahn K K, Wolf J J, Kolesar J M. Pharmacogenetics and irinotecan therapy [J]. Am J Health Syst Pharma, 2006, 63(22):2211.

[责任编辑 聂淑琴]