

升降胶囊对化疗致呕家鸽体内 5-羟色胺水平的影响

徐 伟^{*}, 孙维峰, 陈志煌, 韦 嵩, 李 丽
(广州军区广州总医院, 广东 广州 510010)

[摘要] 目的: 观察升降胶囊对顺铂所致家鸽呕吐的作用, 探讨其防治呕吐的机制。方法: 采用家鸽腹腔注射顺铂制造呕吐模型, 观察家鸽呕吐频率及呕吐潜伏期; 用高效液相色谱-电化学检测法(HPLC-ED) 检测家鸽血清、十二指肠组织中 5-羟色胺(5-HT) 的含量。结果: 升降胶囊对化疗致呕家鸽有明显的止呕作用。升降胶囊组家鸽血清和十二指肠组织中 5-HT 的含量显著减少($P < 0.05$)。结论: 升降胶囊止呕的机制与降低 5-HT 水平有关。

[关键词] 升降胶囊; 家鸽; 化疗呕吐; 5-羟色胺

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)04-0045-03

The Effect of Sheng-Jiang Capsule on 5-HT in Vomiting Pigeon due to Chemotherapy

XU Wei^{*}, SUN Weifeng, CHEN Zhi-huang, WEI song, LI Li

(Guangzhou General Hospital of PLA Guangzhou Military Region, Guangzhou, Guangdong 510010, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Sheng-Jiang Capsule on treating cisplatin-induced pigeon's vomiting, and explore the functional mechanism in preventing and treating vomiting. **Method:** The test was designed to

[收稿日期] 2006-08-28

[通讯作者] * 徐伟, Tel: (020) 36653518; E-mail: zykwwei@126.com

make animal models by injecting the chemical medicine cisplatin in pigeon's abdomen, observing the vomiting times and delitescence, and measuring the levels of 5-hydroxytryptamine(5-HT) in pigeon's blood and duodenum tissue by high performance liquid chromatography with electrochemical detection (HPLC-ED). **Result:** Sheng-Jiang Capsule can obviously decrease the vomiting times and delay the vomiting delitescence of the pigeons, the 5-HT contents of blood and duodenum tissue in the groups of Sheng-Jiang Capsule are markedly lower than that of model group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Possible mechanism of Sheng-Jiang Capsule is to decrease the level of 5-HT.

[**Key words**] Sheng-Jiang Capsule; pigeon; vomiting due to chemotherapy; 5-hydroxytryptamine(5-HT)

肿瘤化疗中呕吐的发生率高达 65~85%, 症状常严重且持续时间长, 目前认为呕吐机制主要是各种疾病或刺激引起的胃肠粘膜损伤、胃肠动力紊乱以及神经递质(多巴胺、5-HT 等)的释放, 作用于不同受体, 兴奋呕吐中枢引起。其中 5-HT 的大量释放, 5-羟色胺 3 受体的激动尤为重要。

升降胶囊是由黄芪、柴胡、代赭石、枳壳、竹茹、酒大黄等组成, 具有疏肝健脾、和胃降逆的功用, 临床对肝郁脾虚、或脾虚湿阻之呕吐具有较好疗效。为了进一步证实该药的疗效及探讨其可能的作用机理进行了实验研究。

1 实验材料

1.1 药物 升降胶囊, 广州军区总医院制药厂自制, 组方: 黄芪 15 g, 柴胡 10 g, 代赭石 20 g, 枳壳 15 g, 白术 15 g, 竹茹 10 g, 干姜 3 g, 酒大黄 10 g, 焦槟榔 10 g, 甘草 5 g。部分打粉过 100 目筛, 部分提取浸膏、干燥, 两者混匀, 入胶囊。每颗胶囊 0.5 g 含原生药 3.67 g。利用显微鉴别法和薄层层析法对方中代赭石、枳壳、白术、大黄等有效成份进行定性鉴别, 方法简单易行, 重现性良好。临床成人 5 粒/次, 2 次/d。胃复安, 10 mg/片, 江苏鹏鹞药业有限公司, 批号: 0506031, 顺铂注射剂, 齐鲁制药有限公司, 批号: 511040CF。

1.2 动物 家鸽, 体重(450~550)g, 雌雄不拘, 购于养殖基地。实验前适应性饲养 1w。饲养期间正常饮食饮水, 室温保持 22~24 °C, 保持清洁, 通风良好。

1.3 仪器及试剂 DIONEX Summit 高效液相色谱仪(美国 DIONEX 公司), Ch 受体 omeleon 色谱工作站(美国 DIONEX 公司), HP1049A 电化学检测器(美国安捷伦公司), RC5C 低温高速离心机(美国杜邦公司), PHS-2C 精密酸度计(上海理达仪器厂)。5-羟色胺购自美国 Sigma, 批号 114K7028。乙腈购自德国 Merck 公司。其余试剂均为市售分析纯。

2 方法与结果

2.1 对顺铂所致家鸽呕吐的影响 参考文献^[1]取健康家鸽 60 只, 随机分为 6 组, 分别为空白对照组、模型对照组, 升降胶囊 1.0g 生药/kg、0.5 g 生药/kg 和 0.25g 生药/kg 组, (分别为临床剂量的 20、10、5 倍) 及阳性药胃复安对照组(0.004 g/kg)。各给药组灌胃给药, 容量为 10 mL/kg、连续 3 d, 每 d 早晚各 1 次。模型对照组给予等量生理盐水。各组末次给药前禁食 12 h, 给药 45 min 后, 除空白对照组外, 其它各组给予顺铂 8 mg/kg 腹腔注射。空白组腹腔注射等量生理盐水。立即记时, 记录每只家鸽出现第 1 次呕吐的时间(呕吐潜伏期)和给予顺铂 3 h 内呕吐次数。结果见表 1。

表 1 升降胶囊对顺铂所致家鸽呕吐的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量(g/kg)	给药次数/d	呕吐潜伏期(min)	呕吐次数
空白对照组	—	—	—	—
模型对照组	—	—	73.10 ± 10.18	11.0 ± 4.58
升降胶囊	1.0	2	99.70 ± 16.74 ^{1,2)}	4.2 ± 2.62 ^{1,2)}
升降胶囊	0.5	2	95.20 ± 18.56 ¹⁾	6.1 ± 4.07 ¹⁾
升降胶囊	0.25	2	85.70 ± 15.70 ¹⁾	6.6 ± 4.60 ¹⁾
胃复安组	0.004	2	86.30 ± 10.90 ¹⁾	6.7 ± 3.97 ¹⁾

注: 与模型对照组比, ¹⁾ $P < 0.05$; 与胃复安组比, ²⁾ $P < 0.05$ 。

表 1 结果显示升降胶囊、胃复安组能延长家鸽呕吐潜伏期和减少呕吐次数, 与模型对照组比较有显著性差异($P < 0.05$)。而升降胶囊高剂量组优于胃复安组($P < 0.05$)。

2.2 对家鸽血清、十二指肠组织 5-HT 含量的影响

2.2.1 标本制备 上述各组家鸽观察 3 h 后, 断头取血 6 mL、低温高速离心后冷冻备测。取血后立即开腹取距幽门 10 cm 处十二指肠全层组织 1 g, 用 0.9% NS 洗净后, 置 -70 °C 冰箱冷冻备测。

2.2.2 5-HT 样品处理和测定 参考文献^[2]进行样本处理,用高效液相色谱-电化学检测法测定 5-HT 含量。

血清:吸取 300 μL 血清置离心管中,加入 2% 三氯乙酸溶液(预冷至 4 °C) 300 μL,涡旋 30 S,静置 20 min,低温高速离心(4 °C, 15 000 r/min, 10 min),取上清液 50 μL 进样测定。

组织:十二指肠组织称重,置玻璃匀浆器中,按一定比例加入 2% 三氯乙酸溶液(预冷至 4 °C) 500 μL,混合匀浆,匀浆液用吸管小心转移入离心管中,用 200 μL NaH₂PO₄ 溶液(0.33 mol/L, pH6, 内含 0.5 mmol/L Na₂EDTA) 荡洗匀浆器,洗液并入离心管,混旋均匀,低温高速离心(4 °C, 15 000 r/min, 10 min),取上清液 50 μL 直接进样测定。含量计算方法:十二指肠组织 5-HT 含量(μg/g 湿组织) = CV/W, 式中 C 为十二指肠组织样品测定浓度(μg/mL), V 为样品预处理过程中加入液体体积总量(mL), W 为十二指肠组织湿重(g)。各组数据进行 t 检验比较。结果见表 2 表 3。

表 2 升降胶囊对家鸽血清 5-HT 浓度的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	给药次数/d	5-HT(μg/mL)
空白对照组	—	—	1.45 ± 0.38 ²⁾
模型对照组	—	—	4.10 ± 1.29
升降胶囊	1.0	2	2.67 ± 0.87 ¹⁾
升降胶囊	0.5	2	2.92 ± 0.85 ¹⁾
升降胶囊	0.25	2	2.93 ± 1.19 ¹⁾
胃复安对照组	0.004	2	3.73 ± 1.22

注:与模型对照组比,¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01, 下同。

表 3 升降胶囊对家鸽十二指肠组织 5-HT 浓度的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	给药次数/d	5-HT(μg/mL)
空白对照组	—	—	0.70 ± 0.27 ²⁾
模型对照组	—	—	2.53 ± 0.66
升降胶囊	1.0	2	1.39 ± 0.75 ¹⁾
升降胶囊	0.5	2	1.59 ± 0.48 ¹⁾
升降胶囊	0.25	2	1.89 ± 0.68 ¹⁾
胃复安对照组	0.004	2	2.16 ± 0.70

表 2 3 结果显示升降胶囊高、中、低剂量组血清及十二指肠组织内 5-HT 含量显著低于模型对照组, P < 0.05, 而胃复安组血清、十二指肠组织中 5-HT 含量与模型对照组比较, 差异无明显意义。

3 讨论

现代医学研究表明, 呕吐主要与胃肠粘膜受损嗜铬细胞大量释放 5-HT 有关。胃肠道细胞受到损伤, 酸碱、高张溶液、温度或某些化学性物质的刺激后释放大量 5-HT, 5-HT 释放后与肠迷走神经内的 5-HT₃ 受体结合, 产生神经冲动传送至呕吐中枢导致呕吐^[3]。或者血液和脑脊液中的 5-HT 直接作用于呕吐中枢附近的化学感受区(内含丰富的 5-HT₃ 受体, 在组织结构上是血脑屏障的薄弱环节), 引起呕吐反射。

本实验中模型组在注射顺铂后血及十二指肠组织中 5-HT 含量均出现明显升高, 表明 DDP 所致呕吐与体内 5-HT 过量释放有关。

中医认为胃气上逆则作呕。呕吐的病位在胃, 但必然影响脾的升清和运化, 脾气虚, 运化失职, 则又影响胃的和降。治疗以升清降浊为纲, 中焦气机通畅, 升降之枢得复则呕吐可止。

升降胶囊以白术、枳壳升降并调, 黄芪、干姜健脾温中, 代赭石重镇降逆, 竹茹清热止呕, 柴胡行郁调气, 酒大黄、焦槟榔导滞下气, 全方行中有补, 温中有清, 共奏升清降浊止呕的功效。

本实验结果表明升降胶囊对顺铂所致家鸽的呕吐有抑制作用, 对顺铂所致家鸽血及十二指肠组织 5-HT 分泌增高有下调作用。提示升降胶囊防治呕吐可能是通过 5-HT 途径起作用。

[参考文献]

- [1] 张再康, 韩晓, 白建乐, 等. 对顺铂所致家鸽化疗呕吐模型的改进[J]. 中国药理学通报, 2002, 18(5): 584-585.
- [2] 刘德敏, 张纬, 彭先忠, 等. 高效液相色谱-电化学检测法测定血浆中神经递质及其代谢产物[J]. 天津医药, 1996, 24(1): 46-47.
- [3] 胡兴国, 熊清甫, 戴体俊. 5-HT₃ 受体与术后恶心呕吐的相关性[J]. 国外医学·麻醉学与复苏分册, 1995, 3(16): 158-160.