

常用呕吐动物模型研究进展

马丽娜^{1,2}, 李健¹, 叶祖光^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;
2. 中国中医科学院 博士后科研流动站, 北京 100700)

[摘要] 呕吐是一种临床常见的病证,长期剧烈的呕吐会严重降低患者的生活质量,需要给予止吐药进行干预。传统中医药治疗呕吐历史悠久、疗效显著,具有多组分、多靶点、多系统协同拮抗的优点,但是由于其药效物质基础不清,作用机制不明,亟需采用国际公认的呕吐模型系统评价其呕吐特点、阐明其作用机制,为临床更好的应用提供参考依据。因此,该文系统介绍了目前国内外应用较多的几种呕吐动物模型,并结合作者的实验体会,重点介绍了大、小鼠异食癖模型,以供相关科研人员参考。其中雪貂是目前国际公认的理想呕吐动物模型,是评价镇吐药物作用的金标准;钱鼠是目前具有与人相似呕吐现象的体质量最小的哺乳动物呕吐模型;啮齿类动物虽然没有呕吐反射,但是研究证明其异食行为等同于其他种属动物的呕吐行为,因其动物易得、操作方便,目前已在中国大陆地区推广应用;贵州小型猪是我国自主研发的可用于呕吐的中型哺乳动物模型,具有与人解剖结构相似且呕吐反应敏感的特性,值得推广应用。总之,不同呕吐模型各有特点,研究时需根据实验目的和样品情况优化选择。

[关键词] 呕吐动物模型; 雪貂; 水貂; 钱鼠; 异食癖模型; 小型猪

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)13-0206-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191208

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190228.1625.004.html>

[网络出版时间] 2019-03-01 14:58

Commonly Used Vomiting Animal Models

MA Li-na^{1,2}, LI Jian¹, YE Zu-guang^{1*}

(1. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 2. *Post-doctoral Scientific Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*)

[Abstract] Vomiting is a common clinical symptom. Long-term severe vomiting could seriously reduce the life quality of patients, so it is necessary to be intervened with antiemetic drugs. Traditional Chinese medicine has a long history in the treatment of vomiting with remarkable a curative effect. It has the advantages of multi-component, multi-target and multi-system synergistic antagonism. However, due to the active substance and unclear mechanism, it is urgent to adopt an internationally recognized vomiting model system to evaluate the antiemetic characteristics, elucidate the vomiting mechanism, and provide reference for better clinical application. Therefore, this paper systematically introduces several vomiting animal models that are widely used at home and abroad. According to the authors' own experimental experience, this paper focuses on the rat and mice pica models for reference of relevant researchers. Specifically, ferrets are an internationally recognized ideal vomiting animal model, and the golden standard for evaluating the effects of antiemetic drugs, suncus murinus is the smallest

[收稿日期] 20181210(009)

[基金项目] 北京市自然科学基金项目(7174327)

[第一作者] 马丽娜,博士,助理研究员,从事中药药理与毒理学研究,Tel:010-84252805,E-mail:malina8512@163.com

[通信作者] *叶祖光,研究员,从事中药药理与毒理学研究,Tel:010-84252805,E-mail:yezuguang@sina.com

mammalian vomiting model. Rodents have no vomiting reflexes, but studies have shown that its pica behavior is equivalent to the vomiting behavior of other species. Because the easy availability and operation, the model has been promoted and applied in mainland China. Guizhou mini-pig model is a self-developed medium-sized mammalian vomiting model with a similar anatomical structure and vomiting characteristics to human, and worthy of popularization and application. In conclusion, different vomiting models have their own characteristics that need to be optimized according to the purpose of experiments and samples.

[Key words] vomiting animal model; ferret; mink; *suncus murinus*; pica model; mini-pigs

呕吐是一种临床常见的病证,是指胃失和降、气逆于上,迫使胃中之物从口中吐出的一种病症^[1]。早在 2 000 多年前,《黄帝内经》对呕吐即有详载,如《黄帝内经·素问·举痛论篇》曰:“寒气客于肠胃,厥逆上出,故痛而呕也”;《黄帝内经·素问·至真要大论篇》曰:“诸呕吐酸,暴注下迫,皆属于热。”东汉张仲景认为“太阴之为病,腹满而吐,食不下,自利益甚,时腹自痛”。《诸病源候论·呕吐候》曰:“呕吐之病者,由脾胃有邪,谷气不洽所为也,胃受邪,气逆则呕。”由此可见,中医认为呕吐的病因是多方面的,其中脾失健运、痰饮内停、胃失和降,是呕吐产生的重要病机;健脾助运、化痰祛湿、理气和胃,是呕吐的主要治疗方法,因此中医临床治疗呕吐的组方也是随证不断变化的,因此其可治疗多种原因引发的呕吐。

而目前临床上常用的呕吐药大多为西药单体,如昂丹司琼、阿瑞匹坦等,存在靶点单一、安全性差、使用范围窄,价格昂贵等问题,即使联合用药也不能完全拮抗各种原因引发的呕吐现象。如对于临床严重影响患者服药依从性和生活质量的放化疗呕吐,西药止吐药尚不能完全有效控制,因此亟需研发更加简便效廉的新型镇吐药。小半夏汤出自中医经典《金匱要略》,“诸呕吐,谷不得下者,小半夏汤主之”,被后世尊为“止呕祖方”,其组成半夏和生姜是中医各类止呕方中常用的核心药对^[2-4]。中医学认为化疗药多为寒凉之品,易致脾虚,中阳不足,升降失职,浊阴上逆,而成呕吐,因此现代临床常用性热的小半夏汤为基础方治疗各种放化疗引起的呕吐,均获良效^[5-8]。此外,连翘味苦能降,性微寒能清热泻火,临床适用于胃热或湿热之呕吐。河北名老中医孙润斋和湖南张振钦曾用连翘治疗各种呕吐患者,皆立竿见影,且其止吐作用可能与抑制延髓催吐化学感受区(CTZ)有关^[9-11]。由此可见,中医中药治疗呕吐历史悠久,疗效显著,且强调整体治疗,辨证施治,有多组分、多靶点、协同奏效、副作用小等优点,深受患者喜爱和医药学界同仁关注。因此,如何

在古今临床用药经验基础上,采用行之有效的呕吐动物模型,进一步揭示中医药在治疗呕吐方面的独特优势,是推进从中医药宝库中研发新型镇吐药的关键。

目前实验室用于呕吐研究的动物模型很多,其中传统的主要有犬、猫、鸽子等。但是由于犬、猫具有良好的学习能力,一旦药物引起一次呕吐,即使不再给予催吐剂也可出现呕吐现象,不利于观察,且由于动物保护、价格较贵不宜操作等原因,目前国内外已较少使用;而鸽子与哺乳动物的解剖结构相去甚远,不具有象犬、猫那样的延髓催吐化学感受区,现已逐渐淘汰。目前国内外应用较多的呕吐动物模型主要有雪貂、水貂、小型猪、钱鼠类、异食癖模型等。因此,本文在系统梳理几种常用呕吐动物模型特点的基础上,对比分析各种呕吐模型的优缺点,以供相关科研人员参考。

1 雪貂呕吐模型

雪貂(ferret)是哺乳纲、食肉目、鼬科动物,一般用于实验的成年雪貂体质量在 1 kg 以上。因为雪貂不仅解剖结构与人相似,且具有恶心、干呕、呕吐等其他呕吐模型动物不具备或者不完全具备的呕吐反射行为特征,是目前国际公认的最理想的呕吐动物模型,被认为是评价各种药物呕吐作用的金标准^[12]。如中枢催吐剂阿朴吗啡、细胞毒性催吐剂顺铂、外周催吐剂硫酸铜及放射线刺激均能引发雪貂呕吐,且呕吐现象与人类极其相似^[13-16]。临床上治疗化疗呕吐的二代镇吐药 5-羟色胺 3(5-HT₃)受体拮抗剂格拉司琼、昂丹司琼就是利用雪貂模型成功研发的。但是由于雪貂来源有限、饲养条件较高(需专门配制的肉类饲料)、价格昂贵,目前在中国大陆地区尚未推广使用。由于雪貂有优于其他呕吐模型的独特优势,因此国内科学家也在不断寻找合适的替代模型。

水貂是与雪貂同属的鼬科动物,比雪貂价廉易得,容易饲养。岳旺等^[17]通过大量探索,在 2003 年首次报道了可替代雪貂的水貂呕吐模型,研究发现

其致吐现象与雪貂相似,经典止吐剂如顺铂、阿朴吗啡、硫酸铜及 X 射线照射均可诱使水貂出现恶心、干呕和呕吐现象,同时镇吐剂昂丹司琼和甲氧氯普胺可有效抑制顺铂和阿朴吗啡所致的干呕、呕吐现象。提示水貂像雪貂一样对各种原因诱导的呕吐现象均敏感。进一步采用免疫组化法探究呕吐过程的神经化学递质变化,结果发现肠道嗜铬细胞释放的 5-HT 参与了呕吐过程,该结果与雪貂测定结果一致^[18],再次印证水貂可以作为雪貂的替代模型推广应用。

采用水貂呕吐模型评价传统中药的镇吐效果,结果发现该模型可有效表征中药对各种不同呕吐现象的镇吐效果。刘宝枚^[19]采用水貂模型,系统研究了传统中医常用的止呕方“生姜陈皮汤”的止吐效果,结果发现其对致吐机制完全不同的 3 种经典催吐剂顺铂、阿朴吗啡和硫酸铜诱导的呕吐作用均有效。马洪新等^[20]依此法评价连翘的止吐作用,结果发现连翘对上述 3 种经典催吐剂导致的水貂呕吐模型亦有明显止呕作用。研究发现采用水貂模型较深入地研究了经方小半夏汤的止吐效果,结果发现小半夏汤可通过抑制中枢和外周的神经激肽-1 (NK-1) 受体表达,发挥止呕效果^[21-22]。研究发现采用水貂模型系统研究了中药提取物姜辣素对急性期呕吐和延迟期呕吐的作用,结果发现姜辣素可能通过降低中枢和外周组织中多巴胺 (DA), 5-HT 和 P 物质 (SP) 的含量发挥治疗急性期呕吐的作用,通过下调水貂回肠组织与极后区脑组织中 NK-1 受体表达,抑制 SP 与 NK-1 受体结合率发挥治疗延迟期呕吐作用^[23-24]。提示中医“呕家圣药”生姜有效成分姜辣素可同时作用于 DA, 5-HT 和 SP 等多种呕吐神经递质,发挥多靶点、多途径止呕作用。此外,刘冉冉等^[25]采用水貂模型,研究发现橘皮汤对顺铂诱导的急性期呕吐作用优于阿瑞匹坦,对顺铂诱导的延迟期呕吐作用优于昂丹司琼。以上研究,不仅表明中医药可有效拮抗各种原因诱导的呕吐,甚至在整体疗效上优于作用靶点单一且价格昂贵的西药镇吐药;同时也说明水貂适用于中医药呕吐及镇吐机制的研究,可作为雪貂的替代模型,在中国大陆地区推广应用。但是由于水貂模型目前尚未被国际公认,因此依然需要引入雪貂呕吐动物模型。

2 钱鼠呕吐模型

钱鼠,学名为 *suncus murinus*,英文名 house musk shrew,是哺乳纲、食虫目、尖鼠科哺乳动物。虽然钱鼠外形酷似老鼠,且名字中有个“鼠”字,所

以很容易被误认为老鼠一族,其实钱鼠是一种最原始的小型哺乳动物,用于实验的动物体质量一般在 40 ~ 70 g。在系统发育上比啮齿类、兔形目动物更接近灵长类,其消化道解剖结构与啮齿类明显不同,但胃部解剖结构与人胃相似,既有呕吐反射,又有咳嗽和流涎的现象。1987 年日本学者首次报道了钱鼠可以作为一种呕吐模型^[26],多种催吐剂^[27-29]如吐根碱、硫酸铜、顺铂等均可使其发生呕吐现象,且呈剂量依赖关系;随后发现运动刺激也能使其发生呕吐,且服用止吐药可以抑制呕吐现象的发生^[30]。更为重要的是,钱鼠是目前已知的对运动刺激最敏感的哺乳动物,只需要幅度很小的晃动即可发生呕吐现象,在国外钱鼠已成为运动病呕吐模型的首选。虽然钱鼠作为最小的哺乳动物呕吐模型,具有成本低、易饲养、体积小、用药量小等优势,在新药临床前研发中具有独特优势。但是由于作用于 CTZ 的阿朴吗啡、洋地黄毒苷不能诱使钱鼠发生呕吐,因此,认为其没有 CTZ,或者至少 CTZ 发育不全^[31],不适用于通过 CTZ 发挥呕吐作用的药物研发,该问题需在实验设计中加以注意。

此外,由于地域分布不同,同属食虫目的呕吐动物模型,除了钱鼠外,还有 *cyptotis parva* (the least shrew) 和 *Sorex unguiculatus* 也对催吐剂敏感。这 3 种动物模型,在呕吐研究中应用最多是钱鼠,其次是 the least shrew,应用最少现几乎不用的是野生型的 *Sorex unguiculatus*^[32]。其中钱鼠呕吐动物模型主要是日本、英国和我国香港、台湾地区的少数实验室饲养用于化疗呕吐模型和运动病呕吐模型;而同属的 the least shrew 主要是美国学者 Darmani 等^[33]采用该模型围绕各种致吐剂的神经化学递质变化开展了系列研究并取得了一定成果,如采用该模型首次揭示了毒胡萝卜素是通过 Ca^{2+} -CaMKII-ERK 信号通路诱导的呕吐现象^[34-35]。因为钱鼠不仅体积小用药量少且有直观的呕吐现象,特别适合样品量少且不易获得的有效单体呕吐机制的研究,所以钱鼠类模型也是一类值得推广的呕吐动物模型。但截止目前,在我国大陆地区,尚未见有实验室饲养或公司繁育此种类型的实验动物,因此强烈呼吁有关单位积极引进,以丰富我国呕吐研究动物模型,尤其是像钱鼠这样体积小又具有直接呕吐现象的、简单方便的哺乳动物呕吐模型。

3 大、小鼠异食癖呕吐模型

大鼠、小鼠等啮齿类动物为哺乳纲、啮齿目、鼠科动物,是常用的标准实验动物。由于啮齿类动物

没有呕吐反射,无法直接观察到呕吐现象,曾一度认为啮齿类动物不能作为呕吐动物模型。直到 1970s,美国学者 Mitchell 等^[36-37]首先报道环磷酰胺等有毒物质和运动病能够诱使大鼠发生异食现象,即摄入高岭土等非营养性物质,并认为大鼠的这种异食行为类似于其他种属动物的呕吐行为。1993 年,日本学者 Takeda 等^[38]研究发现阿朴吗啡、硫酸铜和顺铂等均可剂量依赖性地诱导大鼠发生异食行为,且服用相应的止吐剂亦可剂量依赖性地抑制大鼠异食行为的发生。后又有多位学者明确指出大鼠异食行为可在一定程度上等同于其他有呕吐反射动物的恶心、呕吐反应^[39-41]。而且顺铂诱导的大鼠异食行为的发生率、潜伏期和持续时间均与病人临床呕吐症状相一致,且可重现临床镇吐药的治疗效果^[42],再次证明异食模型不仅可定性反映致吐剂的呕吐现象,而且还可通过动态检测大鼠异食行为重现药物临床致吐特点。因此为了更准确客观的监测大鼠异食行为,2011 年日本学者 Yamamoto 等^[43]自主研发了能够实时动态检测大鼠高岭土摄食量的仪器,并采用该仪器清晰地描绘出了顺铂在临床上表现出的急性期呕吐和延迟期呕吐现象,同时进行了更深入的呕吐机制探究。至此,采用异食癖模型的呕吐研究达到了一个高潮。2017 年该团队又研发出一款通过捕获大鼠面部表情变化表征大鼠恶心程度的一种实时动态监测仪,该仪器的研发又进一步扩大了采用啮齿类动物研究呕吐的范围,这是继之前大鼠异食模型后的又一大进步^[44]。总之,以上两种设备的研发,极大地推动了大鼠异食癖模型在“恶心、呕吐”等方面推广应用的进程。

虽然大鼠没有呕吐反射,不能发生恶心、呕吐等行为,但研究表明在受到催吐刺激时,大鼠具有与呕吐动物相似的神经递质改变和脑内局部区域兴奋现象^[45]。在 20 世纪 80 年代,人们提出了“迷走神经背侧复合体”(dorsal vagal complex, DVC)的催吐中枢部位概念,包括迷走神经背核(DM),孤束核(NTS)及最后区(AP),认为其参与了催吐反应。而且在呕吐发生时,脑内 Fos 蛋白表达会发生明显变化,Fos 蛋白变化不仅可作为衡量化疗药物致吐作用的指标,且是探讨呕吐神经脑机制的有效手段^[46]。孔哲等^[47]采用顺铂刺激大鼠,免疫组化观察 Fos 阳性神经元在脑和脊髓内呕吐相关区域的分布,结果发现顺铂可使大鼠脑内 Fos 阳性神经元数量增加,除了与呕吐运动相关的部分区域外,其余分

布区域均与呕吐动物一致,提示大鼠脑内存在类似的,与恶心、呕吐相关的神经化学通路;而栗志远等^[48]通过手术切除小鼠化学性迷路观察前庭损害对小鼠异食癖行为影响,结果发现手术小鼠的异食行为消失,从反面证实了啮齿类动物虽然没有直接的呕吐行为,但是却具有与可发生呕吐现象的哺乳动物相似的呕吐神经变化通路,因此通过异食现象间接评价药物的呕吐作用及镇吐机制是科学可行的。

异食癖模型虽然是国外学者最先建立的,但是由于其动物易得、价格低廉,已成为目前国内应用较多的呕吐动物模型,尤其是在揭示传统中医药镇吐机制方面应用较多。一些学者在国内首先采用顺铂建立了大鼠异食癖模型,随后借助该模型较系统地探究了小半夏汤的镇吐效果及作用特点,结果发现其对不同机制催吐剂如顺铂、硫酸铜、阿朴吗啡以及运动病诱导的大鼠异食行为均有明显改善,而且还可有效降低顺铂导致的大脑孤束核 Fos 蛋白表达增加,提示小半夏汤对各种原因诱导的呕吐都有防治作用。进一步采用大鼠异食癖模型探究其止吐的机制,结果发现小半夏汤不仅可通过直接阻断膈下迷走神经末梢上的 5-HT₃ 受体和 NK-1 受体,阻断迷走神经传入纤维将呕吐信号传至呕吐中枢,发挥防治化疗性恶心呕吐作用,而且还可通过抑制呕吐相关神经递质合成或促其代谢发挥止吐作用,如可通过降低外周回肠与中枢延髓络氨酸羟化酶含量抑制 DA 合成,可通过促进 5-HT 代谢降低 5-HT 含量,同时还可降低外周和延髓中 SP 含量。以上研究结果充分体现了中药多靶点、多途径拮抗呕吐的特点,为临床上更好地发挥小半夏汤抗呕吐作用提供了理论依据和实验参考^[49-54]。聂克课题组分别采用水貂和大鼠异食癖模型,以水貂呕吐潜伏期、干呕、呕吐次数和大鼠高岭土摄食量为指标,观察了连翘的镇吐止呕作用,结果发现两种不同动物模型研究结果一致,均表明连翘对三种催吐剂顺铂、硫酸铜、阿朴吗啡诱导的呕吐现象有止呕作用,再次证明大鼠异食癖模型的确可替代其他模型用于临床前呕吐研究^[55-57]。综上所述,大鼠异食癖模型不仅可用于西药镇吐剂的评价,也可用于中药镇吐药的研究。而且与雪貂、水貂、钱鼠、犬、猫等动物相比,具有价廉易得、饲养简单和易于操作等优点。但是由于大鼠天性好动,对新鲜事物感兴趣,空白动物也会摄食高岭土,因此实验前期需要对动物进行高岭土适应性处理(一般适应 3 d,基本不再摄食高岭

土);其二由于大鼠与人类之间存在明显的种属差异,且高岭土摄食量仅是反应动物呕吐行为的间接指标,其能够在多大程度上等同于呕吐反应需要在研究中注意。

啮齿类动物大鼠可以作为一种异食癖模型,那么小鼠是否也可发生异食现象呢,笔者在前期探索实验中发现由于小鼠本身摄食量小、异食现象不明显(高岭土最多摄食零点几克左右),再加上小鼠啃咬过程中散落碎屑造成的误差,使小鼠异食结果很难准确测定、误差较大。此外,笔者在研究中发现,给予小鼠毒性或胃肠道刺激药物后,小鼠整体状态变差,正常饲料摄食量降低,高岭土摄食量也随之降低,又进一步增加了称量难度,甚至产生假阴性结果。由于以上种种原因,大大增加了小鼠异食模型操作的难度。虽然有学者为准确测量小鼠摄食高岭土的量,在高岭土中掺入不能被小鼠吸收的染料,通过计算小鼠粪便中染料含量间接推算摄入高岭土的量,这种方法虽然可行,但是既增加了操作难度又增大了操作误差,失去了该模型本来操作简单的优势^[58]。此外,值得注意的是,最新报道显示^[59],不同基因型小鼠对同一药物诱导的异食行为差别较大。以阳性药顺铂为例,通过比对 ICR, BALB/c, C57BL/6 和 DBA/2 四种品系小鼠的异食行为,结果发现 DBA/2 小鼠对顺铂诱导的异食行为最明显(0.5 g 左右),其他品系小鼠未见明显差异。提示采用小鼠异食模型时,还需要首先考察不同品系小鼠对药物的敏感性。综上所述,小鼠异食癖模型虽然可以用于呕吐研究,但是由于存在高岭土摄食量小、操作误差大、品系差异大等问题,最终造成实验结果的可重现性差。因此,建议在样品量充足的情况下,优先选择大鼠异食癖模型进行呕吐研究,实验结果更加准确可靠。

4 贵州小型猪呕吐模型

贵州小型猪是哺乳纲、偶蹄目、猪科动物,体型小,6 月龄母猪体质量为 12 ~ 16 kg,公猪 11 ~ 15 kg。贵州小型猪是 1982 年由贵阳中医学院甘世祥等从贵州省从江县山区引种贵州小香猪,以小型化为目的对小香猪进行定向选育,经过封闭群及近交选育,驯化而成的基因高度纯合的独立群体,具有遗传背景清楚、实验耐受性强、反应均衡、实验重复性高等优点。在解剖结构、生理现象、生化代谢和疾病的发生机制等方面均与人类相似,呕吐行为也与人类相似,在呕吐时伴有流涎水、头伸向前下方并

张口、耸肩膀和膈腹肌同步收缩的现象。贵州小型猪研发单位钱宁等^[60]采用贵州小型猪建立了基于顺铂的恶心呕吐动物模型,结果发现腹腔注射给予顺铂后,8 h 内出现的恶心、呕吐反应,呈显著的剂量依赖关系,且反应均一,同时在实验期间以及实验后一个月均无动物死亡,提示该模型可以作为一种新的呕吐实验动物模型。但是由于小型猪相对雪貂、钱鼠等其他小型哺乳动物模型,体型相对较大、药物用量多、饲养、给药稍显麻烦且成本较高,因此虽然已经有成熟的驯化品种但是目前尚未在国内外大量普及应用。但可以肯定的是,小型猪在呕吐现象、生理、病理变化方面与人类极其相似,相信未来会有很好的应用前景。而大多中药复方一般给药量大、药液黏稠,啮齿类动物灌胃时会存在给药困难的问题,但是小型猪基本不存在这样的问题,这也是小型猪模型在研究中药治疗呕吐中的优势。

总之,呕吐是一个复杂的神经反射过程,很多原因均可诱发呕吐现象。这虽然是机体的一种自我保护现象,但是大多数时候却是一种让人无法忍受、甚至产生生命危险的痛苦行为。由于各种不同的原因均可导致呕吐发生,且呕吐又涉及神经系统参与,甚至还有心理作用等等,致使呕吐机制复杂,目前作用靶点单一、副作用大的西药镇吐剂尚不能完全拮抗各种原因诱导的呕吐现象。而中医药治疗呕吐历史悠久、疗效显著,且具有多组分、多靶点、多系统协同抗呕、副作用小的特点,因此如何从传统止呕单方或复方中发现确有疗效的止吐新药已经成为人们关注的新方向,同时如何采用简单有效的模型研究中药涌吐药如常山等的呕吐特点和作用机制也是目前亟需解决的问题^[61]。在研究过程中,如何根据自己的研究对象和实验目的,针对性的选择科学合理的呕吐模型是需要认真考虑的关键问题。目前在国内外应用较多的呕吐模型主要有大鼠异食癖模型和我国自主研发的水貂模型,偶见小型猪模型,因此为加快和提高我国呕吐研究水平,亟需引入国际公认、有直接呕吐现象、操作方便的雪貂、钱鼠等小型哺乳动物呕吐模型,甚至进一步根据中医药自身特点,研发改造出更适合中医药呕吐或镇吐特点的改良呕吐模型。同时如何在借用西医西药镇吐成果的大同下,找到中医中药不同于西医西药的小异,可能是打开中医中药研发模式的一把钥匙。国内外常用呕吐动物模型总结见表 1。

表 1 国内外常用呕吐动物模型概况

Table 1 Overview of commonly used vomiting animal models at home and abroad

动物模型	动物种属	有无呕吐现象	检测指标	模型特点	是否中国自主研发	在中医药中应用
雪貂	哺乳纲、食肉目、鼬科动物	有	呕吐潜伏期及呕吐次数	国际公认的最理想的呕吐动物模型,被认为是评价各种药物呕吐作用的金标准	否	未见
水貂	哺乳纲、食肉目、鼬科动物	有	呕吐潜伏期及呕吐次数	呕吐作用类似雪貂,为国内自主研发,主要在中国大陆地区使用	是	生姜陈皮汤 ^[19] ,连翘 ^[20] ,小半夏汤 ^[21-22] ,姜辣素 ^[23-24] ,橘皮汤 ^[25]
钱鼠	哺乳纲、食虫目、尖鼠科动物	有	呕吐潜伏期及呕吐次数	目前已知的最小的哺乳呕吐动物模型,且对运动刺激诱导的呕吐尤为敏感,但由于 CTZ 发育不全或者没有,对作用于 CTZ 的呕吐不敏感	否	未见
大鼠异食癖	哺乳纲、啮齿目、鼠科动物	无	高岭土摄入量	对各种刺激诱导的呕吐均敏感,但无直接呕吐现象,只能通过间接的高岭土摄入量表征呕吐程度	否	小半夏汤 ^[49-54] ,连翘 ^[55-57]
小鼠异食癖	哺乳纲、啮齿目、鼠科动物	无	高岭土摄入量	同大鼠呕吐模型,但是异食现象不如大鼠明显,且有品系差异	否	未见
贵州小型猪	哺乳纲、偶蹄目、猪科动物	有	呕吐潜伏期及呕吐次数	呕吐现象与人类极为相似,但体型相对较大、药物用量多、饲养、给药稍显麻烦且成本较高	是	未见

[参考文献]

[1] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 205.

[2] 杜秀伟, 王欣, 聂克. 《中医方剂大辞典》中治疗呕吐方剂的用药规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(23): 197-201.

[3] 王嘉伦, 卫军营, 范建伟, 等. 基于古代文献分析经典名方四逆汤的主治疾病[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 1-4.

[4] 钟凌云, 吕沐, 何平平. 作炮制辅料用的不同姜汁对胃肠作用的差异比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(6): 19-22.

[5] 陈株生. 仲景止呕方干预化疗性恶心呕吐研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.

[6] 蒋淳琪, 刘文奇, 山广志. 小半夏汤治疗化疗后呕吐临床研究[J]. 黑龙江中医药, 2013, 42(2): 20-21.

[7] 杨海霞, 郭璟静, 静茹. 八珍汤加减联合艾灸对中晚期宫颈癌放疗患者耐受性、止痛效果和生活质量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(9): 173-178.

[8] 柏茂树, 王熙才, 孙娇, 等. 参附注射液联合痰热清注射液对老年晚期肺癌脾虚痰湿证化疗的减毒增效作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(14): 159-163.

[9] 何运强. 巧用连翘治呕吐[J]. 山西中医, 2001, 17(2): 41.

[10] 张忍. 连翘止呕谈[J]. 湖南中医杂志, 1986, 13

(2): 29.

[11] 夏伟, 董诚明, 杨朝帆, 等. 连翘化学成分及其药理学研究进展[J]. 中国现代中药, 2016, 18(12): 1670-1674.

[12] Florczyk A P, Schurig J E, Bradner W T. Cisplatin-induced emesis in the Ferret: a new animal model[J]. Cancer Treat Rep, 1982, 66(1): 187-189.

[13] Costall B, Domeney A M, Naylor R J, et al. Emesis induced by cisplatin in the ferret as a model for the detection of anti-emetic drugs[J]. Neuropharmacology, 1987, 26(9): 1321-1326.

[14] Andrews P L R, Hawthorn J. Evidence for an extra-abdominal site of action for the 5-HT₃ receptor antagonist BRL24924 in the inhibition of radiation-evoked emesis in the ferret[J]. Neuropharmacology, 1987, 26(9): 1367-1370.

[15] Sinhg L, Field M J, Huhges J, et al. The tachykinin NK-1 receptor antagonist PD 154075 blocks cisplatin-induced delayed emesis in the ferret[J]. Eur J Pharmacol, 1997, 321(2): 209-216.

[16] King G L, Landauer M R. Effects of zacopride and BMY25801 (batanopride) on radiation-induced emesis and locomotor behavior in the ferret[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1990, 253(3): 1026-1033.

[17] 岳旺, 张芳, 王蕾, 等. 一种新型呕吐动物模型-水貂[J]. 药学报, 2003, 38(2): 89-91.

[18] Endo T, Minami M, Hirafuji M, et al. Neurochemistry

- and neuropharmacology of emesis—the role of serotonin [J]. *Toxicology*, 2000, 153(1/3):189-201.
- [19] 刘宝枚. 生姜陈皮汤在水貂模型抗呕吐作用研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2012.
- [20] 马洪新, 卢燕, 林艳艳, 等. 连翘对水貂呕吐模型止呕作用的研究 [J]. *中药药理与临床*, 2011, 27(3): 74-76.
- [21] 任绪莹, 牟群芳, 罗宜人, 等. 小半夏汤对水貂呕吐模型作用机制的研究 [J]. *神经药理学报*, 2011, 1(3): 23-26.
- [22] QIAN Q, CHEN W, YUE W, et al. Antiemetic effect of Xiao-Ban-Xia-Tang, a Chinese medicinal herb recipe, on cisplatin-induced acute and delayed emesis in minks [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128(3):590-593.
- [23] QIAN Q, WANG Y, CHEN W, et al. Effect of gingerol on substance P and NK1 receptor expression in a vomiting model of mink [J]. *Chin Med J: Engl*, 2010, 123(4): 478-484.
- [24] 钱秋海. 姜辣素在新型水貂呕吐模型的作用及机制 [D]. 青岛: 青岛大学, 2010.
- [25] 刘冉冉, 杨志宏, 杨玉玲, 等. 橘皮汤对顺铂致水貂呕吐模型的作用研究 [J]. *中药材*, 2015, 38(2): 339-343.
- [26] Ueno S, Matsuki N, Saito H. *Suncus murinus*: a new experimental model in emesis research [J]. *Life Sci*, 1987, 41(4):513-518.
- [27] Matsuki N, Ueno S, Kaji T, et al. Emesis induced by cancer chemotherapeutic agents in the *Suncus murinus*: a new experimental model [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1988, 48(2):303-306.
- [28] Torii Y, Shikita M, Saito H, et al. X-irradiation-induced emesis in *Suncus murinus* [J]. *J Radiat Res*, 1993, 34(2):164-170.
- [29] Mutoh M, Imanishi H, Torii Y, et al. Cisplatin-induced emesis in *Suncus murinus* [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1992, 58(3):321-324.
- [30] Ueno S, Matsuki N, Saito H. *Suncus murinus* as a new experimental model for motion sickness [J]. *Life Sci*, 1988, 43(5):413-420.
- [31] 石振艳. Nk-1 受体介导的姜辣素抗呕吐作用研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2012.
- [32] Matsuki N, Torii Y, Kaji T, et al. Emetic responses of *Sorex unguiculatus* [J]. *Jikken Dobutsu*, 1993, 42(2): 225-228.
- [33] Darmani N A, Janoyan J J, Crim J, et al. Receptor mechanism and antiemetic activity of structurally-diverse cannabinoids against radiation - induced emesis in the least shrew [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 563(1/3): 187-196.
- [34] Ray A P, Griggs L, Darmani N A. Delta 9-tetrahydrocannabinol suppresses vomiting behavior and Fos expression in both acute and delayed phases of cisplatin-induced emesis in the least shrew [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 196(1):30-36.
- [35] ZHONG W, Chebolu S, Darmani N A. Thapsigargin-induced activation of Ca²⁺-CaMK II-ERK in brainstem contributes to substance P release and induction of emesis in the least shrew [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 56(103):195-210.
- [36] Mitchell D, Wells C, Hoch N, et al. Poison induced pica in rats [J]. *Physiol Behav*, 1976, 17(4):691-697.
- [37] Mitchell D, Krusemark M L, Hafner E. Pica: a species relevant behavioral assay of motion sickness in the rat [J]. *Physiol Behav*, 1977, 18(1):125-130.
- [38] Takeda N, Hasegawa S, Morita M, et al. Pica in rats is analogous to emesis; an animal model in emesis research [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1993, 45(4): 817-821.
- [39] Yamamoto K, Takeda N, Yamatodani A. Establishment of an animal model for radiation-induced vomiting in rats using pica [J]. *J Radiat Res*, 2002, 43(2):135-141.
- [40] Mehendale S R, Aung H H, Yin J J, et al. Effects of antioxidant herbs on chemotherapy-induced nausea and vomiting in a rat-pica model [J]. *Am J Chin Med*, 2004, 32(6):897-905.
- [41] WANG C Z, Basila D, Aung H H, et al. Effects of *Ganoderma lucidum* extract on chemotherapy-induced nausea and vomiting in a rat model [J]. *Am J Chin Med*, 2005, 33(5):807-815.
- [42] Yamamoto K, Nakai M, Nohara K, et al. The anti-cancer drug-induced pica in rats is related to their clinical emetogenic potential [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 554(1):34-39.
- [43] Yamamoto K, Asano K, Matsukawa N, et al. Time-course analysis of pica in rats using an automatic feeding monitoring system [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2011, 63(1):30-34.
- [44] Yamamoto K, Tatsutani S, Ishida T. Detection of nausea-like response in rats by monitoring facial expression [J]. *Front Pharmacol*, 2017, doi: 10.3389/fphar.2016.00534.
- [45] Ossenkopp K P. Area postrema lesions in rats enhance the magnitude of body rotation-induced conditioned taste aversions [J]. *Behav Neural Biol*, 1983, 38(1):82-96.
- [46] Miller A D, Ruggiero D A. Emetic reflex arc revealed by expression of the immediate-early gene c-fos in the cat

- [J]. *J Neurosci*, 1994, 14(2):871-888.
- [47] 孔哲, 季淑梅, 高萱, 等. 腹腔注射顺铂氯氨铂后大鼠中枢神经系统内 Fos 蛋白的表达[J]. *神经解剖学杂志*, 2005, 21(3):276-280.
- [48] 栗志远, 张晓冬, 郑杰民, 等. 小鼠化学性迷路切除后的异食癖行为和前庭功能损害[J]. *毒理学杂志*, 2007, 28(4):339.
- [49] 聂克, 马素起. 化疗性大鼠异食癖恶心呕吐模型建立的考察[C]//2007 医学前沿论坛暨第十届全国肿瘤药理与化疗学术会议论文集, 青岛, 2007:209.
- [50] 杜静, 张启龙, 李贵生, 等. 小半夏汤对顺铂诱发大鼠脑干孤束核 Fos 蛋白表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(11):2570-2572.
- [51] 杜秀伟, 聂克. 小半夏汤对化疗呕吐模型大鼠膈下迷走神经放电的影响[J]. *山东中医药大学学报*, 2017, 41(2):170-173.
- [52] 于功昌, 张勇, 聂克. 小半夏汤对化疗性异食癖大鼠多巴胺合成与代谢的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2015, 26(6):770-774.
- [53] 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):7-9.
- [54] 于功昌, 张勇, 杜秀伟, 等. 小半夏汤对化疗性异食癖大鼠 P 物质和 NK1 受体的影响[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(1):17-20.
- [55] 聂克, 朱学萍. 连翘镇吐止呕作用的初步实验研究[J]. *山东中医药大学学报*, 2009, 33(6):537-539.
- [56] 卢燕, 林艳艳, 马洪新, 等. 连翘不同极性提取部位对化疗性大鼠异食癖的防治作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2012, 23(1):14-17.
- [57] 张恬, 郝菲菲, 聂克. 连翘对化疗模型小鼠胃肠运动及胃肠激素水平的影响[J]. *山东中医药大学学报*, 2018, 42(3):264-266.
- [58] Yamamoto K, Matsunaga S, Matsui M, et al. Pica in mice as new model for the study of emesis[J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2002, 24(3):135-138.
- [59] Yamamoto K, Yamatodani A. Strain differences in the development of cisplatin-induced pica behavior in mice[J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2018, 91:66-71.
- [60] 钱宁, 吴曙光, 赵菊花, 等. 顺铂致贵州小型猪呕吐模型[J]. *实验动物科学与管理*, 2006, 23(4):18-20.
- [61] 李健, 杜江, 马丽娜, 等. 常山碱盐灌胃给药抗疟药效及急性毒性[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(13):141-146.

[责任编辑 周冰冰]