

旋复代赭汤加味防治化疗药诱发呕吐 作用机制的研究*

王德山, 单德红, 王 宏, 柴继严, 闫醒予
(辽宁中医学院, 沈阳 110032)

摘要: 目的: 探讨旋复代赭汤加味防治化疗药顺铂(DDP)所诱发呕吐的胃肠道机制。方法: 分别观察生理盐水(NS)组、旋复代赭汤加味组(中药组)家猫在注射化疗药DDP后的不同时间段, 血中及胃及十二指肠组织中5-羟色胺(5-HT) 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的含量变化。结果: 与正常对照组比较, NS组静注DDP 0.5 h后, 血、胃及十二指肠组织中5-HT 5-HIAA的含量均升高($P < 0.05$), 与NS组比较, 中药组血中及胃肠组织中5-HT 5-HIAA含量显著减少($P < 0.01$)。结论: 旋复代赭汤加味防治DDP所诱发呕吐的机制之一, 是通过抑制胃肠道粘膜嗜铬细胞5-HT分泌及释放实现的。

关键词: 旋复代赭汤加味; 化疗药; 呕吐; 胃肠组织; 5-HT; 5-HIAA

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** D **文章编号:** 1005-9903(2001)03-0047-03

以往的研究发现^[1], 化疗药DDP注射后可诱发大多数动物或患者发生强烈的呕吐, 同时胃电图(EGG)明显改变、血中胃动素(MTL) 5-HT等浓度明显升高; 而旋复代赭汤加味可使呕吐次数减少的同时, EGG、血中MTL 5-HT水平无明显变化。本研究进一步观察了旋复代赭汤加味对化疗药所致胃肠组织中5-HT及5-HIAA含量变化的影响, 以阐明该方剂防治化疗药诱发呕吐的作用机制。

1 材料与方法

1.1 药品 旋复代赭汤加味方药组成: 人参 15g、旋复花 15g、姜半夏 15g、生姜 15g、陈皮 10g、大枣 20g、炙甘草 10g、代赭石 40g(先煎)等药味。药物来源及煎煮方法同前^[1], DDP由山东德州制药厂生产, 批号: 980301。

1.2 动物分组、饲养及驯化 健康家猫 64只, 体重 2.1~2.5kg, 雌雄不拘, 由辽宁中医学院动物室提供。实验前适应性饲养一周后, 按体重及实验的时间段随机分为9组: 正常对照组分为3组, 每组6只; NS组分为3组, 每组8只; 中药组分为3组, 每组8只。同步饲养。饲养期间正常饮食饮水, 室温保持在22~24℃, 保持室内清洁, 通风良好。

1.3 给药方法及标本制备 正常对照组不给予任何处置。NS组于实验前2天经胃管灌服NS 7ml/kg体重; 中药组灌服中药 7ml/kg体重, 日二次, 分别于

早晚8:00进行。在灌服2d后, 即第5次灌服后1h, 经耳缘静脉缓慢注射DDP 3mg/kg体重, 在静注DDP后0.5h、12h、24h, 分别经耳缘静脉取血、离心、冷冻备测。

1.4 胃肠组织标本制备及检测方法 同上述静脉采血时间段, 分别用手术方法采取胃窦粘膜层及距幽门10cm处肠全层组织各1g, 并用0.9%NS清洗干净后, 置于4℃5ml NS中进行匀浆, 高速离心, 取出上清液进行5-HT及5-HIAA含量测定, 测定方法同文献^[2]。

1.5 数据处理 本实验数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 利用SAS统计软件, 采用 t 检验及相关性检验进行统计处理。

2 实验结果

2.1 旋复代赭汤加味对血清5-HT、5-HIAA浓度的影响 如表1与2所示, 在化疗药投与前各组血中5-HT与5-HIAA的浓度基本一致。投药后与正常对照组比较, NS组静注DDP 0.5h时其血中5-HT及5-HIAA的浓度均显著升高($P < 0.05$), 12h时进一步上升并达到峰值; 直到DDP注射后24h时方见逐渐下降, 但仍维持在较高水平。与正常对照组比较, 中药组血中5-HT及5-HIAA浓度在DDP注射后0.5h、12h、24h时变化均不明显, 虽然DDP注射后0.5h及12h时5-HIAA浓度高于正常对照组, 但是两组间变化无显著性差异。

收稿日期: 2000-05-08

基金项目: 辽宁科委自然科学基金资助项目 No: 972123

表 1 旋复代赭汤加味对猫血中 5-HT 浓度($\mu\text{g/ml}$)的影响

	正常对照组($n=6$)	NS 组($n=8$)	中药组($n=8$)
灌服后 0.5h	0.71 $\pm$ 0.23	0.68 $\pm$ 0.25	0.64 $\pm$ 0.21
DDP 0.5h	0.64 $\pm$ 0.22	1.17 $\pm$ 0.43*	0.72 $\pm$ 0.27
DDP12h	0.76 $\pm$ 0.32	1.31 $\pm$ 0.53**	0.75 $\pm$ 0.32
DDP24h	0.69 $\pm$ 0.35	0.96 $\pm$ 0.36*	0.67 $\pm$ 0.19

注:与正常对照组比较* $P<0.05$,** $P<0.01$ (下同)

2.2 旋复代赭汤加味对胃组织中 5-HT、5-HIAA 含量的影响 从表 3 与表 4 可以看出,各组胃窦粘膜组织中 5-HT 和 5-HIAA 的含量变化与血中变化规律十分相似。NS 组在 DDP 注射 0.5h 后胃窦组织中 5-HT 及 5-HIAA 的含量比正常对照组明显升高($P<$

表 2 旋复代赭汤加味对猫血中 5-HIAA 浓度($\mu\text{g/ml}$)的影响

	正常对照组($n=6$)	NS 组($n=8$)	中药组($n=8$)
灌服后 0.5h	3.71 $\pm$ 0.83	4.02 $\pm$ 0.78	3.84 $\pm$ 0.71
DDP 0.5h	3.06 $\pm$ 0.69	6.19 $\pm$ 0.83**	3.92 $\pm$ 0.88
DDP12h	3.66 $\pm$ 0.64	6.93 $\pm$ 0.93**	4.43 $\pm$ 0.65
DDP24h	3.34 $\pm$ 0.80	4.88 $\pm$ 0.57*	3.91 $\pm$ 0.77

0.05),12h 时达到峰值,24h 后虽然二者含量有所下降但仍高于正常对照组。而中药组二者含量与 NS 组比较明显下降($P<0.05$),与正常对照组比较无统计学差异。

表 3 旋复代赭汤加味对猫胃窦组织中 5-HT 含量的影响($\mu\text{g/g}$)

	正常对照组($n=6$)	NS 组($n=8$)	中药组($n=8$)
DDP0.5h	1.86 $\pm$ 0.32	3.69 $\pm$ 0.73**	2.15 $\pm$ 0.68
DDP12h	2.02 $\pm$ 0.64	4.93 $\pm$ 0.95**	2.43 $\pm$ 0.75
DDP24h	1.97 $\pm$ 0.83	3.88 $\pm$ 0.87**	2.11 $\pm$ 0.57

2.3 旋复代赭汤加味对十二指肠组织中 5-HT、5-HIAA 含量的影响 如表 5 与表 6 所示,十二指肠组织中 5-HT、5-HIAA 含量变化规律与胃窦组织相一致。与正常对照组比较,NS 组在 DDP 注射 0.5h 时其组织中二者含量已见有明显升高,5-HT 含量最高

表 4 旋复代赭汤加味对猫胃窦组织中 5-HIAA 含量的影响($\mu\text{g/g}$)

	正常对照组($n=6$)	NS 组($n=8$)	中药组($n=8$)
DDP0.5h	1.11 $\pm$ 0.22	1.69 $\pm$ 0.33*	1.15 $\pm$ 0.28
DDP12h	1.43 $\pm$ 0.44	2.39 $\pm$ 0.65**	1.22 $\pm$ 0.45
DDP24h	1.17 $\pm$ 0.48	1.94 $\pm$ 0.58*	1.08 $\pm$ 0.37

值出现在 DDP 注射后 12h;而 5-HIAA 含量则在 DDP 注射 24h 时显示出高值。与 NS 组比较,中药组十二指肠组织中 5-HT、5-HIAA 含量均呈现明显低值($P<0.05$),并且其波动比较平稳,与正常对照组比较无显著差异性。

表 5 旋复代赭汤加味对猫十二指肠组织中 5-HT 含量的影响($\mu\text{g/g}$)

	正常对照组($n=6$)	NS 组($n=8$)	中药组($n=8$)
DDP0.5h	3.43 $\pm$ 0.72	5.64 $\pm$ 1.33*	3.95 $\pm$ 0.88
DDP12h	3.21 $\pm$ 0.74	6.18 $\pm$ 1.10**	3.62 $\pm$ 0.74
DDP24h	2.79 $\pm$ 0.54	5.89 $\pm$ 0.97*	3.36 $\pm$ 0.87

表 6 旋复代赭汤加味对猫十二指肠组织中 5-HIAA 含量的影响($\mu\text{g/g}$)

	正常对照组($n=6$)	NS 组($n=8$)	中药组($n=8$)
DDP0.5h	1.43 $\pm$ 0.32	2.64 $\pm$ 0.56*	1.35 $\pm$ 0.42
DDP12h	1.21 $\pm$ 0.24	2.78 $\pm$ 0.90**	1.62 $\pm$ 0.54
DDP24h	1.37 $\pm$ 0.51	2.89 $\pm$ 0.87*	1.55 $\pm$ 0.77

3 讨论

目前研究认为 DDP 类化疗药所诱发呕吐机制是,DDP 进入体内后,一方面损伤了胃肠道粘膜、促进了嗜铬细胞 5-HT 的大量释放,进而激动了传入神经细胞膜表面的 5-HT₃ 受体,其大量兴奋冲动传至呕吐中枢而引起呕吐反射;另一方面,DDP 能够通过大脑第四脑室顶部血脑屏障薄弱区,直接作用于中枢催吐化学感受区激活该区域细胞表面 5-HT 受体,经神经传入呕吐中枢而引起呕吐^[3]。本实验中 NS 组在 DDP 注射后长时间内血中 5-HT 及其代谢产物

5-HIAA 水平持续升高;胃窦组织及十二指肠组织中 5-HT、5-HIAA 含量均比正常对照组明显增高;经统计学处理显示,NS 组血中 5-HT 浓度与胃窦组织及十二指肠组织中 5-HT 浓度变化呈正相关 $r=0.9341$ ($P<0.05$);同时 NS 组血中 5-HIAA 浓度与胃窦组织及十二指肠组织中 5-HTAA 浓度变化也呈正相关 $r=0.9134$ ($P<0.05$),这一结果与表明,DDP 所诱发的血中 5-HT 及 5-HIAA 浓度升高是由于胃、十二指肠粘膜细胞 5-HT 分泌和释放增多所致。

由于化疗药 DDP 等诱发呕吐的关键是损伤胃

肠粘膜,进而促进了嗜铬细胞 5-HT 的超量释放,激活了大量的 5-HT₃ 受体,激发了呕吐中枢兴奋引起呕吐反射。因此保护胃肠道粘膜、抑制 5-HT 释放、阻断 5-HT 受体是防治化疗诱发呕吐的重要环节。本实验发现中药组血中 5-HT 5-HIAA 的浓度明显低于 NS 组,同时胃及十二指肠组织中 5-HT 5-HIAA 的含量也显著减低。由此可以认为:旋复代赭汤加味防治化疗所诱发呕吐的作用机制可能是通过保护了胃肠粘膜免受其损伤,进而抑制了嗜铬细胞 5-HT 的释放所实现的。

旋复代赭汤治疗呕吐等胃肠道反应的机制虽然尚没见报道,但就其方中各味药的现代药理研究结果看,方中君药旋复花^[4]、臣药代赭石具有保护胃粘膜的作用,而且对中枢神经系统还有镇静作用;方中佐药大枣和党参煎剂均有抑制嗜铬细胞分泌 5-HT 的作用;党参皂甙对 5-HT 激动剂具有明显的对抗作用^[5,6];生姜、甘草对胃粘膜细胞损伤具有预防效果,其中生姜的二萜成分(Calanolactone)具有拮抗 5-HT₃ 受体的作用^[7];半夏对中枢催吐化学感受区具有较强的抑制作用。综合上述,旋复代赭汤加味一方面能够保护胃肠道粘膜防止其损伤,进而减少粘膜嗜铬细胞 5-HT 的释放;另一方面可能通过拮抗 5-HT₃ 受体,减少传至呕吐中枢的神经冲动,从而抑制了呕吐的发生。至于旋复代赭汤加味能否阻断 5-HT 受体仍需进一步实验证实。

旋复代赭汤在《伤寒论》中主要用于胃虚痰阻、胃气上逆证。大量临床资料显示,旋复代赭汤对包括化疗等多种原因引起的呕吐都具有较好的防治效果,而且未发现明显的副作用^[8,9]。而化疗所诱发的

呕吐从中医理论辨证角度讲,应归属为“呕吐”证范畴。由于化疗药物直接损伤脾胃,影响脾胃的运化功能,使脾胃的升降失常而致胃肠运动功能紊乱出现胃虚痰阻、上逆作呕等消化道反应,证属虚实夹杂而以正虚为主。而用本方取其降逆化痰、益气和胃之效。从本实验结果可以认为:中医理论中“痰浊上逆”证可能与现代医学胃肠道粘膜细胞 5-HT 过量释放有关,而旋复代赭汤的“降逆止呕”作用机制之一可能与抑制 5-HT 释放有关。

参考文献:

- [1] 石丽娟,王德山,单德红,等. 中药防治化疗药所致胃肠道反应的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 1999, 26(10): 479.
- [2] 刘冰怀,朱舜丽,陈全珠. 人脑脊液和血液内单胺类神经递质荧光测定法[J]. 临床检验杂志, 1987, 5(2): 64.
- [3] Millor AD. Plastifity of emesis to a 5-HT₃ agonist: effect of viscerae nervecuts[J]. neuroreport, 1994, 5(18): 968.
- [4] 陈多. 旋复代赭汤促胃肠动力作用研究: 对小鼠胃排空的影响[J]. 中药药理与临床, 1997, 13(1): 4.
- [5] 崔树德. 中药大全[M]. 哈尔滨: 黑龙江科学技术出版社, 1989. 626.
- [6] 王筠默. 中药药理[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985. 109.
- [7] Huang Q. 生姜二萜成分 Calanol actone 的抗 5-羟色胺 III 作用[J]. Chemplamm Bull, 1991, 39(2): 397.
- [8] 王亚菲,姚祖培,黄新中. 旋复代赭汤加味防治恶性肿瘤化疗呕吐反应的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(5): 273.
- [9] 郝云良. 化疗止吐剂在化疗后恶心呕吐中运用的研究进展[J]. 实用中西医结合杂志, 1998, 11(7): 594.