

- [3] Chu Y, Iida S, Lund DD, et al. Gene transfer of extracellular superoxide dismutase reduces arterial pressure in spontaneously hypertensive rats: role of heparin-binding domain [J]. *Circ Res*, 2003, 92 (4): 461-468.
- [4] Maliukova NG. Effect of hyperlipidemia on the activity of renin-angiotensin-aldosterone system in patients with chronic cardiac insufficiency [J]. *Lik Sprava*, 2004 Jul-Sep, (5-6): 29-32.
- [5] 杨世杰, 周鸣, 谢湘林, 等. 人参茎叶二醇组和三醇组皂甙对血压等作用影响 [J]. *白求恩医科大学学报*, 1991, 17 (1): 20-22.
- [6] Pan C, Huo Y, An X, et al. Panax notoginseng and its components decreased hypertension via stimulation of endothelial-dependent vessel dilatation [J]. *Vascul Pharmacol*, 2012, 56 (3-4): 150-158.
- [7] 曾庆华, 战术, 张文杰, 等. 人参皂甙单体 Rb₁ 对豚鼠心肌细胞 I Ca²⁺ 电流阻滞作用的研究 [J]. *白求恩医科大学学报*, 1997, 23 (3): 265.
- [8] 张斌, 金士翔, 况铤, 等. 三七皂甙单体 Rb₁ 对心肌细胞膜钙离子通道的影响 [J]. *中国药理学通报*, 1998, 14 (1): 33.
- [9] 李朋, 刘正湘. 人参皂甙 Rb₁ 对急性心肌梗死大鼠心室重构的影响 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2006, 14 (2): 118-121.
- [10] Muda P, Kampus P, Teesalu R, et al. Effects of amlodipine and candesartan on oxidized LDL level in patients with mild to moderate essential hypertension [J]. *Blood Press*, 2006, 15 (5): 313-318.
- [11] Phillips JE, Preston Mason R. Inhibition of oxidized LDL aggregation with the calcium channel blocker amlodipine: role of electrostatic interactions [J]. *Atherosclerosis*, 2003, 168 (2): 239-244.
- [12] Zhou MS, Jaimes EA, Raij L. Inhibition of oxidative stress and improvement of endothelial function by amlodipine in angiotensin II-infused rats [J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17 (2): 167-171.
- [13] Liu DH, Chen YM, Liu Y, et al. Ginsenoside Rb₁ reverses H2O2-induced senescence in human umbilical endothelial cells: involvement of eNOS pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 59 (3): 222-230.
- [14] He F, Guo R, Wu SL, et al. Protective effects of ginsenoside Rb₁ on human umbilical vein endothelial cells in vitro [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 50 (3): 314-320.

(收稿日期: 2013-09-22)

(本文编辑: 董历华)

楷木与四叶参组合物对水貂呕吐模型的作用

李晓玲 丁波 刘明

【摘要】 目的 采用新型水貂呕吐模型研究楷木与四叶参提取物的组合物(楷组合物)对水貂呕吐模型的作用。**方法** (1) 雄性水貂 30 只随机分成 5 组: 顺铂模型对照组、昂丹司琼组、楷组合物(楷木提取物与四叶参提取物按 1: 1 混合)小、中、大剂量组, 各组分别给予生理盐水、昂丹司琼、楷组合物处理 30 分钟后给予腹腔注射顺铂, 观察顺铂注射后 6 小时内水貂呕吐潜伏期和干呕、呕吐次数。(2) 雄性水貂 30 只随机分成 5 组: 1-phenylbiguanide hydrochloride (PBG) 模型对照组、昂丹司琼组、楷组合物(楷木提取物与四叶参提取物按 1: 1 混合)小、中、大剂量组, 各组分别给予生理盐水、昂丹司琼、楷组合物处理 30 分钟后给予腹腔注射 PBG, 观察 PBG 注射后 6 小时内水貂呕吐潜伏期和干呕、呕吐次数。(3) 将顺铂预处理的水貂在用药 24 小时处死, 取其回肠组织用高效液相电化学检测法(HPLC-ECD)测定 5-羟色胺(5-HT)含量, 并观察楷组合物对顺铂引起的水貂回肠 5-HT 释放的影响。**结果** 楷组合物对顺铂和 PBG 所致水貂呕吐行为有抑制作用, 可延长呕吐潜伏期、减少干呕和呕吐次数($P < 0.05$)。水貂回肠 HPLC 结果示, 顺铂可促进回肠 5-HT 释放, 升高回肠内 5-HT 含量($P < 0.01$)。楷组合物对顺铂引起的水貂回肠 5-HT 释放有抑制作用, 可降低其含量的升高($P < 0.05$)。**结论** 楷组合物有止呕作用; 对顺铂引起的水貂回肠 5-HT 释放有抑制作用, 可降低其含量的升高; 止呕机制涉及到外周

作者单位: 266001 青岛市立医院急诊科(李晓玲); 山东中医药大学基础医学院(丁波); 青岛崂山药用植物研究所(刘明)

作者简介: 李晓玲(1968-), 女, 博士, 副主任医师。研究方向: 神经病学。E-mail: libankang1203@126.com

和中枢的 5-HT 及 5-羟色胺 3 (5-HT₃) 受体系统。

【关键词】 四叶参提取物; 楷木提取物; 水貂; 呕吐; 5-羟色胺 3 受体

【中图分类号】 R285.5 【文献标识码】 A doi: 10.3969/j.issn.1674-1749.2013.11.004

Effect of composition of *Codonopsis lanceolata* Pistacia and Pistacia chinensis Bge on vomiting model of mink. LI Xiao-ling, DING Bo, LIU Min. The hospital of qingdao, Qingdao 266001, China

Corresponding author: LI Xiao-lin, E-mail: libankang1203@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the antiemetic effect of the composition of *Pistacia chinensis* and *Codonopsis lanceolata* Benth. et Hook (Jie Combination) on acute emesis in the new vomiting model of minks. **Methods** (1) Minks were randomly divided into cisplatin group, cisplatin + ondansetron group, cisplatin + low-dose Combination group, cisplatin + middle-dose Combination group and cisplatin + high-dose Combination group. The antiemetic effect of drugs was investigated in the vomiting model of minks induced by cisplatin ($7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, i. p.) in acute period (6 h) observation. (2) Minks were randomly divided into 1-phenylbiguanide hydrochloride (PBG) group, PBG + ondansetron group, PBG + low-dose Combination group, PBG + middle-dose Combination group and PBG + high-dose Combination group. The antiemetic effect of drugs was investigated in the vomiting model of minks induced by PBG ($8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, i. p.) in acute period (6 h) observation. (3) Cisplatin pretreatment of mink in 24 h, detected the content of 5-HT of the intestinal tissue by high performance liquid chromatography with electrochemical detection (HPLC-ECD), and observe the effect of Jie composition on 5-HT releasing on mink ileum. **Results** The frequency of retching and vomiting was significantly reduced by pretreatment with Jie Combination in middle and high dose ($P < 0.05$). Jie composition inhibited the release of 5-HT on cisplatin induced mink ileal ($P < 0.05$). **Conclusion** Jie Combination has a good activity against acute emesis in minks, the mechanism may involve 5-HT and 5-HT₃ receptors of peripheral and central.

【Key words】 *Pistacia chinensis* extract; *Codonopsis lanceolata* Benth. et Hook extract; Mink; Vomiting; 5-HT₃ receptor;

呕吐是临床常见症状,可由多种原因引起,亦是癌症化疗的常见副反应,临床常用止吐剂 5-HT₃ 受体阻滞剂昂丹司琼等治疗癌症急性化疗呕吐的副反应较多,如眩晕、头痛、便秘及消化不良等^[1],且价格昂贵。中药如姜辣素^[2-3]、小半夏汤^[4,5]等经研究证实抗呕吐效果良好。楷木 *Pistacia chinensis* 与四叶参 (*Codonopsis lanceolata* Benth. et Hook) 提取物为天然低毒植物,本文研究楷木与四叶参提取物对新型水貂呕吐模型的作用,探讨其抗呕吐机制。

1 材料与方法

1.1 材料

楷木、四叶参均产于崂山,由山东中医药大学丁波副教授鉴定;顺铂 (cisplatin),山东齐鲁制药厂 (批号 1303018);盐酸昂丹司琼注射液,奥赛康制药 (批号 1210041);1-苯基双胍盐酸盐 (PBG),Sigma-Aldrich 公司 (批号 121025)。健康成年雄性水貂,体重 1.3 ~ 1.8 kg,由青岛特种养殖动物饲养中心提供 (批号 20121016),每只动物

单独置于 75 cm × 50 cm × 50 cm 的铁笼中,24 小时自然光照射,实验前自由进食饮水。

1.2 提取物制备

1.2.1 楷木提取物制备 取楷木新鲜枝及叶 (1:1),干燥,粉碎,过筛,用 3 倍乙醇浸泡 12 小时,过滤取澄清液,离心 (3000 rpm) 15 分钟,分离上清液,蒸馏去除乙醇,再减压干燥成干浸膏,粉碎,过筛。药渣再加 6 倍蒸馏水提取两次,将两次粉末合并即得到楷木提取物。

1.2.2 四叶参提取物的制备 取新鲜四叶参切成薄片,干燥,粉碎,过筛,6 倍蒸馏水蒸馏水浸泡、煎煮、过滤,药渣再加 6 倍蒸馏水同法浸泡、煎煮、过滤,将两次滤液合并,3000 rpm 离心 15 分钟,分离上清液,减压干燥成干浸膏,粉碎,过筛,即得到四叶参提取物。

1.2.3 组合物的制备 按 1:1 选取楷木与四叶参提取物,均匀混和。

1.3 试验方法

1.3.1 楷组合物对顺铂致水貂呕吐模型的作用 水貂按随机数字表法分为 5 组,每组 6 只, A 组为

顺铂模型对照组给予生理盐水预处理, B 组为昂丹司琼阳性药物组给予昂丹司琼 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 预处理, C、D、E 为组合物小、中、大剂量组, 分别给予组合物 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (相当于含生药量 $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、 $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (相当于含生药量 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、 $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (相当于含生药量 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 预处理。各组均在给药 30 分钟后给予顺铂 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射^[6]。观察水貂在给药后 6 小时内的呕吐反应, 记录其呕吐潜伏期、干呕及呕吐次数。

1.3.2 组合物对 PBG 致水貂呕吐模型的作用
水貂随机分为 5 组, 每组 6 只, A 组为 PBG 模型对照组给予生理盐水预处理, B 组为昂丹司琼阳性药物组给予昂丹司琼 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 预处理, C、D、E 组为组合物小、中、大剂量组, 分别给予组合物 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (相当于含生药量 $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、 $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (相当于含生药量 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、 $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (相当于含生药量 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 预处理。各组均在给药 30 分钟后给予 PBG $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射^[7]。观察水貂在给药后 6 小时内的呕吐反应, 记录其呕吐潜伏期、干呕及呕吐次数。

1.3.3 组合物对回肠 5-HT 含量的影响 将顺铂预处理的水貂在给药 24 小时后处死, 立即剖腹, 取距幽门 20 cm 处回肠组织, 用生理盐水冲洗, 干冰速冻, 后转置 -80°C 冰箱保存。将组织样品处理观察顺铂对水貂回肠 5-HT 释放的影响及组合物对顺铂引起的水貂回肠 5-HT 释放的影响。

1.4 统计学方法

计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采

用 SPSS 13.0 统计分析软件, 应用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 组合物对顺铂致水貂呕吐模型的作用

应用单因素方差分析表明昂丹司琼组与顺铂模型对照组比较表现为呕吐潜伏期延长、干呕及呕吐次数减少, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。组合物的小剂量组与模型对照组比较表现为呕吐潜伏期延长、干呕及呕吐次数无明显差异 ($P > 0.05$); 组组合物的中、大剂量组与模型对照组比较呕吐潜伏期延长、干呕及呕吐次数减少, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。组组合物的中、大剂量组与昂丹司琼组均可使顺铂呕吐模型的呕吐潜伏期延长、干呕及呕吐次数减少。

2.2 组合物对 PBG 致水貂呕吐模型的作用

应用单因素方差分析表明昂丹司琼组与 PBG 模型对照组比较表现为呕吐潜伏期延长、干呕及呕吐次数减少, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。组合物的小剂量组与模型对照组比较表现为呕吐潜伏期、干呕及呕吐次数无明显差异 ($P > 0.05$); 组组合物的中、大剂量组与模型对照组比较呕吐潜伏期延长、干呕及呕吐次数减少, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。组组合物的中、大剂量组与昂丹司琼组均可使 PBG 呕吐模型的呕吐潜伏期延长、干呕及呕吐次数减少。

2.3 组合物对回肠 5-HT 含量的影响

应用单因素方差分析表明与正常对照组比较,

表 1 组合物对顺铂致呕作用的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	致呕率	潜伏期 (min)	干呕次数	呕吐次数
顺铂模型对照组	6/6	59.5 ± 13.5	29.8 ± 6.8	10.78 ± 2.43
昂丹司琼组	2/6	117.3 ± 17.5^c	8.3 ± 2.9^c	3.5 ± 2.7^c
组合物小剂量组	2/6	71.5 ± 21.2	30.3 ± 5.3	8.8 ± 3.3
组合物中剂量组	2/6	83.0 ± 13.0^b	15.3 ± 2.9^b	7.3 ± 1.6^b
组合物大剂量组	2/6	83.7 ± 14.0^b	15.7 ± 2.5^b	7.0 ± 1.4^b

注: 与模型对照组比较, $^b P < 0.05$, $^c P < 0.01$

表 2 组合物对 PBG 致水貂呕吐模型的作用 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	致呕率	潜伏期	干呕次数	呕吐次数
PBG 模型对照组	6/6	2.3 ± 1.2	70.5 ± 19.4	11.7 ± 2.8
昂丹司琼组	2/6	92.7 ± 9.6^c	7.7 ± 2.2^c	2.5 ± 1.1^c
组合物小剂量组	2/6	3.5 ± 1.0	45.8 ± 11.1	9.7 ± 2.1^c
组合物中剂量组	2/6	5.5 ± 1.4^b	29.8 ± 9.3^b	9.2 ± 1.24^b
组合物大剂量组	2/6	5.8 ± 1.5^b	28.8 ± 8.4^b	9.0 ± 1.4^b

注: 与模型对照组比较, $^b P < 0.05$, $^c P < 0.01$

顺铂可促进水貂回肠 5-HT 释放 ($P < 0.01$); 楷组合物对顺铂引起的水貂回肠 5-HT 释放具有抑制作用, 可降低其含量 ($P < 0.05$); 昂丹司琼对顺铂引起的水貂回肠 5-HT 含量升高无降低作用 ($P > 0.05$)。楷组合物对外周 5-HT 释放具有抑制作用。

表 3 楷组合物对水貂回肠 5-HT 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	5-HT/ng · g ⁻¹
对照组	74.2 ± 8.4
顺铂组	108.8 ± 9.4 ^c
昂丹司琼组	115.2 ± 12.3
组合物小剂量组	107.2 ± 8.7
组合物中剂量组	98.5 ± 4.7 ^b
组合物大剂量组	98.7 ± 4.6 ^b

注: 与模型对照组比较, ^b $P < 0.05$; 与正常对照组比较, ^c $P < 0.01$

3 讨论

楷木又称中国黄连木, 别名楷树、黄楝树、药木等, 具有清热生津、抗炎等功能, 可用于治疗胃肠疾病。近年对楷木的化学成分进行了初步的研究, 发现其是很有价值的药用植物^[8]。四叶参又名羊乳、山海螺、奶参等, 来自桔梗科党参属植物四叶参的根。四叶参含有丰富的维生素、氨基酸、微量元素、淀粉、多糖等多种营养素, 根茎可入药, 据《广西中药志》记载, 四叶参“味干, 性平, 无毒”, 具有滋补强壮的作用, 可用于病后体虚、乳汁不足、痈肿疮毒、乳腺炎, 为解毒剂及滋补强壮剂, 可降低血糖, 增强免疫力^[9]。

本实验结果表明, 5-HT₃ 受体拮抗剂昂丹司琼对顺铂诱发的水貂回肠 5-HT 含量升高无抑制作用, 提示昂丹司琼可能阻断 5-HT₃ 受体, 而楷组合物既能抑制胃肠道 5-HT 分泌, 又可阻断 5-HT₃ 受体, 使外周传入到中枢的呕吐信号减弱, 使胃肠内 5-HT 合成与分泌减少。PBG 是一种特异性 5-HT₃ 受体激动剂, 可选择性激动 5-HT₃ 受体, 引起大量 5-HT 释放进入血液循环, 最终刺激催吐化学感受区 (CTZ) 引发呕吐^[10-11]。本研究结果表明楷组合物对 PBG 所致的水貂呕吐行为有抑制作用, 证明其可能通过阻断外周或中枢的 5-HT₃ 受体发挥止呕作用。楷组合物具有明显的抗呕吐作用, 作为天然低毒的植物可为抗呕吐药物的研究提供一条新的

途径。

楷组合物应用方便, 毒副作用少, 在抗呕吐方面具有临床应用价值。本研究对楷组合物用于癌症减毒增效的新药研究打下了基础, 对于其它如晕动病、海洋性呕吐、妊娠等的抗呕吐机制尚需进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] 张晓静, 张频. 肿瘤化疗所致恶心呕吐的发生机制和药物治疗的研究进展 [J]. 癌症进展, 2006, 4 (4): 348-354.
- [2] Qian QH, Yue w, Wang YX, et al. Gingerol inhibits cisplatin induced vomiting; by down regulating 5-hydroxytryptamine, dopamine and substance P expression in minks [J]. Arch Pharm Res, 2009, 32 (4): 565-573.
- [3] Zhao Xia, Yue Wan, XU Wan-qun, et al. Gingerol on cisplatin induced eosinophil model behavior in rats following role [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2012, 28 (4): 22-25.
- [4] Qian QH, Chen WH, Yue wu, 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.
- [5] 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, 2011, 1 (3): 23-26.
- [6] 岳旺, 张芳, 王蕾, 等. 一种新型呕吐动物模型——水貂 [J]. 药理学, 2003, 38 (2): 89-91.
- [7] 王耀霞, 杨志宏, 岳旺, 等. 姜辣素在 2 种呕吐动物模型中的止呕作用机制探讨 [J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26 (2): 134-137.
- [8] 符瑜, 潘学标, 高浩, 等. 中国黄连木的地理分布与生境气候特征分析 [J]. 中国农业气象, 2009, 30 (3): 318-322.
- [9] 张峰, 高永峰, 张继国, 等. 四叶参多糖对糖尿病大鼠血糖及免疫功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 2 (18): 184-186.
- [10] Abdel-Aziz H, Nahrstedt A, Petereit F, et al. 5-HT₃ receptor blocking activity of arylalkanes isolated from the rhizome of Zingiber officinale [J]. Planta Med, 2005, 71 (7): 609-616.
- [11] Abdel-Aziz H, Windeck T, Ploch M, et al. Mode of action of gingerols and shogaols on 5-HT₃ receptors: binding studies, cation uptake by the receptor channel and contraction of isolated guinea-pig ileum [J]. Eur J Pharmacol, 2006, 530 (1-2): 136-143.

(收稿日期: 2013-09-18)

(本文编辑: 董历华)