

夏黄颗粒治疗慢传输型便秘的实验研究

姜 溪¹, 陈芙蓉¹, 只德广^{1*}, 孙双勇¹, 廖茂梁², 岳 南¹

1. 天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300301

2. 天津药物研究院有限公司, 天津 300193

摘 要: **目的** 采用吗啡致小鼠慢传输型便秘模型, 评价夏黄颗粒的治疗作用, 并对其通便作用进行实验研究。**方法** 采用连续 sc 2.5 mg/kg 盐酸吗啡 45 d 致小鼠慢传输型便秘模型, 观察夏黄颗粒的通便作用; 采用 1 次性 ip 5 mg/kg 盐酸吗啡致小鼠小肠推进、胃排空抑制模型, 观察夏黄颗粒对胃肠抑制的拮抗作用; 采用测定小鼠小肠湿、干质量法, 观察夏黄颗粒对肠水分吸收的作用; 采用顺铂致大鼠异嗜模型, 观察夏黄颗粒的止吐作用; 采用吗啡致豚鼠离体回肠、结肠痉挛模型, 观察夏黄颗粒的作用及机制。**结果** 与模型组比较, 小鼠给药 5 d, 夏黄颗粒 14.95、7.48 g 生药/kg 能显著增加慢传输型便秘小鼠的 24 h 排便量 ($P < 0.05$ 、 0.01), 继续给药至 7 d, 14.95、7.48 g 生药/kg 能显著增加小肠推进率、14.95 g 生药/kg 显著升高血清 P 物质含量 ($P < 0.05$ 、 0.01); 给药 1 次, 14.95、7.48 g 生药/kg 剂量组能显著增加小鼠小肠推进率、加快胃排空 ($P < 0.01$), 14.95 g 生药/kg 显著增加小鼠小肠含水量 ($P < 0.01$); 大鼠给药 3 d, 10.35 g 生药/kg 剂量组能显著降低大鼠异嗜高岭土质量 ($P < 0.05$); 给药 1 次, 2.49、1.25 mg 生药/mL (浴槽终浓度) 能显著降低吗啡所致痉挛性回肠的肠张力 ($P < 0.01$), 2.49、1.25、0.62 mg 生药/mL (浴槽终浓度) 能显著降低吗啡所致痉挛性结肠的肠张力 ($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 夏黄颗粒对吗啡所致慢传输型便秘有显著的治疗作用, 具有显著的通便、解痉、促进胃肠运动、肠吸收及止吐作用。

关键词: 夏黄颗粒; 慢传输型便秘; 吗啡; 副作用; 通便; 解痉; 阿片类便秘

中图分类号: R962.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 09- 1589 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.005

Experimental study on treatment of slow transit constipation with Xiahuang Granules

JIANG Xi¹, CHEN Furong¹, ZHI Deguang¹, SUN Shuangyong¹, LIAO Maoliang², YUE Nan¹

1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research New Drug Evaluation Co., Ltd, Tianjin 300301, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To evaluate the therapeutic effect of Xiahuang Granules on slow transit constipation in mice induced by morphine, and study its laxative effect. **Methods** Chronic hypodermic morphine hydrochloride injection (2.5 mg/kg, 45 d) was used to establish slow transit constipation mice model to observe the defecation effect of Xia-huang granules. The antagonistic effects of Xiahuang Granules on gastrointestinal inhibition were observed by using the model of gastric emptying and intestinal propulsive inhibition in mice induced by morphine (5 mg/kg, ip). The effect of Xiahuang Granules on intestinal absorption was observed by weighing small intestine in mice. The antiemetic effect of Xiahuang Granules was observed by cisplatin pica model in rats. The effects and mechanism of Xiahuang Granules were investigated by using isolated ileum and colon models of spastic guinea pig induced by morphine. **Results** Compared with the model group, five days after the mice were given Xiahuang Granules, 14.95 and 7.48 g/kg of Xiahuang Granules significantly increased the 24-hour excretion of constipated mice with slow transmission constipation ($P < 0.05$ and 0.01). After seven days of continuous administration, 14.95 and 7.48 g/kg significantly promoted the intestinal propulsion rate, and 14.95g of crude drugs/kg significantly increased serum P content in serum ($P < 0.05$ and 0.01). One day after administration, 14.95 and 7.48 g/kg significantly increased the small intestine propulsion percentage of mice, accelerate gastric emptying, and 14.95 g of crude

收稿日期: 2018-06-06

基金项目: 天津市科技计划项目 (14ZCZDSY00005); 天津科技支撑计划项目 (15ZCZDSY00470); 天津市应用基础与前沿技术研究计划 (14JCQNJC13800、15JCYBJC29500)

第一作者: 姜 溪 (1988—), 助理研究员, 从事药物临床前药理学研究。Tel: (022)84845240 E-mail: jiangx@tjipr.com

*通信作者: 只德广 (1973—), 副研究员, 从事药物临床前药理学研究。Tel: (022)84845240 E-mail: zhidg@tjipr.com

drugs/kg increased the small intestine moisture content ($P < 0.01$). After three days of administration in rats, the weight of kaoling eaten by rats was significantly decreased in the group of 10.35 g/kg dose ($P < 0.05$). 0.62, 1.25, and 2.49 mg/mL of Xiahuang Granules (final concentration of bath tank) significantly reduced the intestinal tension of normal ileum and colon, while 1.25, 2.49 mg/mL (final concentration of bath tank) significantly reduced the intestinal tension of spastic ileum and colon caused by morphine ($P < 0.05$ and 0.01). **Conclusion** Xiahuang Granules have obvious therapeutic effect on morphine-induced slow transit constipation with obvious functions of relieving constipation, relieving spasm, promoting gastrointestinal movement, intestinal absorption, and antiemetic effect.

key words: Xiahuang Granules; slow transit constipation; morphine; side-effect; defaecation; spasmodic; opioid-induced constipation

癌症已成为人类第一位死因, 据报道, 我国目前有癌症患者超过 700 万, 每年新发癌症 180 万, 死亡约 160 万, 其中, 50%~60% 的患者都伴随不同程度的疼痛^[1]。根据 WHO 癌痛三阶梯治疗原则, 阿片类止痛药是中重度癌痛治疗的首选药物^[2]。国内报道认为, 阿片类镇痛药诱发便秘发生率高达 90%~100%, 且持续存在于止痛治疗的全过程^[3]。随着服用阿片类药物的时间延长, 病人便秘加重, 同时伴随着恶心呕吐、腹胀腹痛等胃肠道副作用, 因此许多患者一旦出现阿片类便秘现象便停止药物治疗^[4]。阿片类便秘 (opioid-induced constipation, OIC) 等胃肠道副作用已成为癌症治疗过程中亟需解决的重要问题, 探究其有效治疗手段是恶性肿瘤综合治疗中的一项重要任务。

由于中药疗效好, 副作用少, 不易引发药物依赖, 故寻找和开发疗效高、副作用少的治疗便秘的中成药新药具有潜在而广阔的开发前景。夏黄颗粒来源于临床经验方, 由大黄、生地、芦荟、厚朴、旋覆花等 10 余味中药组成, 具有通腑泻浊、理气和胃的功效, 拟用于治疗吗啡所致便秘、胃肠道痉挛等副作用。本实验通过建立慢传输型便秘模型, 观察夏黄颗粒的治疗作用, 并对其通便作用进行实验研究, 为临床研究提供依据。

1 材料

1.1 药物及主要试剂

夏黄颗粒^[5-7]: 黄棕色粉末, 2.34 g 生药/g 粉, 批号 201301, 天津药物研究院中药现代研究部提供。溴化甲基纳曲酮注射液: 无色透明液体, 20 mg/mL, 批号 20121101, 天津药物研究院中药现代研究部提供。盐酸吗啡注射液: 10 mg/mL, 批号 120414-2, 东北制药集团沈阳第一制药有限公司。麻仁软胶囊: 0.6 g 内容物/粒, 批号 120213, 天津市中央药业有限公司产品。硫酸镁粉: 白色粉末, 批号 130402, 商丘市亮锋卫生用品有限公司产品。盐酸昂丹司琼: 白色片剂, 4 mg/片, 批号 120701,

宁波市天衡制药有限公司产品。顺铂: 黄色粉末, 10 mg/瓶, 批号 209022CF, 齐鲁制药有限公司产品。奶粉: 淡黄色粉末, 批号 20131014, 瑞士雀巢产品有限公司产品。淀粉: 白色粉末, 批号 20140118, 天津中英保健食品有限公司产品。高岭土: 白色粉末, 批号 2012927, 天津市光复精细化工研究所产品。生理盐水: 批号 2A12110905, 山东齐都药业有限公司产品。阿拉伯树胶: 批号 2011921, 天津市光复精细化工研究所产品。葡萄糖: 批号 20131029, 天津市化学试剂批发公司产品。羧甲基纤维素钠: 批号 20110520, 上海科丰化学试剂有限公司产品。小鼠胃动素酶联免疫试剂盒: 批号 201406, 武汉基因美生物工程有限公司产品。小鼠 P 物质酶联免疫试剂盒: 批号 201406, 武汉基因美生物工程有限公司产品。

1.2 动物

SPF 级 ICR 小鼠、Wistar 大鼠、豚鼠, 北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 实验动物生产许可证号 SCXK (京) 2012-0001。

1.3 主要仪器

Varioskan Flash 酶标仪, 美国 Thermo 公司产品; Hitachi 056-3003 型双通道生物机能实验系统; LW20-1 型力-位移换能器, 上海医用电子仪器厂; FA1104 型电子天平, 上海天平仪器厂产品。

2 方法

2.1 通便作用

采用吗啡致慢传输型便秘模型^[8], 选用健康 ICR 小鼠 100 只, 体质量 (18~20) g, 随机取 12 只作为对照组, 其余为造模组。造模组小鼠 sc 2.5 mg/kg 盐酸吗啡, 每天 1 次, 连续 45 d, 每 15 天称量 1 次 24 h 排便量, 观察排便量的变化, 45 d 后, 选择 24 h 排便量在 1.54~1.58 g 的小鼠进行后续实验; 对照组注射等量生理盐水。

选用上述符合要求的小鼠 72 只, 按性别、排便量随机分为 6 组, 每组 12 只, 雌雄各半, 分别为模

型组、溴化甲基纳曲酮(1.04 mg/kg)组、麻仁软胶囊(0.468 g/kg,以胶囊内容物计,相当于临床量的1倍)组,和夏黄颗粒14.95、7.48、3.74 g生药/kg剂量组(分别相当于拟用临床量的2、1、1/2倍),除溴化甲基纳曲酮组外,ig给药,每天1次,体积均为20 mL/kg,对照、模型组ig等量蒸馏水,溴化甲基纳曲酮组ig给予等容量蒸馏水后,进行sc给药10 mL/kg。

连续给药5 d,测量24 h排便量。给药至7 d,末次给药后35 min(已禁食24 h),ig给予5%炭末混悬液(10%阿拉伯胶配制),20 min后眼眶取血,3 000 r/min离心15 min得血清,Elisa法测定血清胃动素及P物质水平;取血后脱颈椎处死小鼠,打开腹腔,迅速取出小肠,不加牵引直铺在搪瓷盘里,测量幽门至炭末前沿及幽门至回盲肠部的距离,计算炭末推进率。

炭末推进率=幽门至炭末前沿距离/幽门至回盲部全长距离

2.2 拮抗胃肠抑制作用

2.2.1 对吗啡抑制小鼠小肠推进的影响^[9] 选用健康ICR小鼠70只,体质量20~22 g,将小鼠按性别、体质量随机分为7组,每组10只,雌雄各半,组别及剂量设置同“2.1”项,给药1次(给药前禁食24 h)。给药后35 min,除对照组外各组均ip 5 mg/kg盐酸吗啡(对照组ip生理盐水),15 min后ig给予5%炭末混悬液(10%阿拉伯胶配制)。10 min后处死动物,打开腹腔,迅速取出小肠,不加牵引直铺在搪瓷盘里,测量幽门至炭末前沿及幽门至回盲部的距离,计算炭末推进率。

2.2.2 对吗啡抑制小鼠胃排空的影响^[9-10] 选用健康ICR小鼠70只,体质量20~22 g,将小鼠按性别、体质量随机分为7组,每组10只,雌雄各半,组别及剂量设置同“2.1”项,给药1次(给药前禁食24 h)。给药后30 min,各组小鼠均ip 5 mg/kg盐酸吗啡(对照组ip生理盐水),10 min后,ig给予半固体糊0.8 mL/只。20 min后脱颈椎处死小鼠,打开腹腔,结扎幽门和贲门,取出胃,用滤纸吸干表面后称全质量,然后沿胃大弯剪开胃体,洗去胃内容物,滤纸上吸干称净质量,以胃全质量和胃净质量之差作为胃内残留物量,计算胃内残留率。

胃内残留率=(胃全重-胃净重)/0.8

营养性半固体糊的配制:取羧甲基纤维素钠10 g,溶于250 mL蒸馏水中,分别加入奶粉16 g、

葡萄糖8 g、淀粉8 g,活性炭末2 g,搅拌均匀,配制成300 mL约300 g的黑色半固体糊状物,冰箱冷藏,用时恢复至室温。

2.3 肠水分吸收作用

采用小肠称质量法^[11],选用健康ICR小鼠70只,体质量19~21 g,按性别、体质量随机分成7组,每组10只,雌雄各半,分别为对照组,夏黄颗粒14.95、7.48、3.74 g生药/kg剂量组,麻仁软胶囊(0.468 g内容物/kg)组,硫酸镁粉(0.13 g/kg)组,溴化甲基纳曲酮(1.04 mg/kg)组。ig给药1次(给药前禁食24 h),ig体积均为20 mL/kg,对照、模型组ig等量蒸馏水,溴化甲基纳曲酮组ig等量蒸馏水后,sc给药10 mL/kg。给药后1 h,脱颈椎处死小鼠,剪开腹腔,暴露肠管,分别结扎幽门、回盲部,从已结扎的幽门、回盲部处小心剪断,保证肠腔内水分不流出,在滤纸上吸干表面后在电子天平上准确称量小肠的湿质量,然后放入65℃烘箱烘干24 h后称量干质量,计算含水量。

含水量=(湿质量-干质量)/湿质量

2.4 止吐作用

采用顺铂所致大鼠异食癖模型^[12]。选用健康雄性Wistar大鼠100只,体质量230~250 g,给药前,对大鼠进行适应性饲养,即将对照饲料与高岭土饲料同时给予大鼠,并每天定时将两种饲料取出,观察高岭土饲料表面有无咬痕并称质量,直至大鼠不再啃食高岭土为止,适应性饲养1周后,选取不再啃食高岭土的大鼠开始正式实验。

选用上述符合要求的大鼠70只,按体质量随机分为7组,每组10只,分别为对照组,模型组,夏黄颗粒10.35、5.18、2.59 g生药/kg剂量组(分别相当于临床拟用量2、1、1/2倍),麻仁软胶囊0.324 g内容物/kg组(临床拟用量的1倍),盐酸昂丹司琼4.32 mg/kg组。ig给药,对照、模型组给予等量蒸馏水,给药体积均为10 mL/kg,每天1次,连续3 d。末次给药后30 min,分别ip顺铂3 mg/kg,观察各组48 h内大鼠的异嗜高岭土行为,记录对照饲料和高岭土的耗用量,称量大鼠体质量变化。

高岭土饲料:高岭土与5%阿拉伯树胶加蒸馏水调制而成。

2.5 解痉作用

采用吗啡致豚鼠离体回肠、结肠痉挛模型^[13]。选用健康豚鼠,体质量300~350 g,雌雄兼用,实验前饲养1周,禁食24 h后击打头部致昏,迅速打

开腹腔剪取结肠或回肠约 2 cm (剩余肠管置于 37 °C 克氏液中备用), 两端对角部分结扎, 下端与浴槽底部固定, 上端与力-位移换能器相连, 悬挂于含有 15 mL 克氏液的恒温 (37±0.5) °C 浴槽中, 通入 95% O₂ 和 5% CO₂ 混合气体, 调节标本负荷为 1 g, 稳定后开始实验。

待肠管波形图稳定后, 在浴槽中加入 0.2 mL 盐酸吗啡 (终质量浓度为 0.133 mg/mL), 肠管产生痉挛性收缩, 待其稳定后加入相应药物。分别加入 0.5% CMC-Na、溴化甲基纳曲酮 (浴槽终浓度为 0.013 mg/mL)、夏黄颗粒 (终浓度为 2.49、1.25、0.62 mg 生药/mL), 对照组不加吗啡, 用 Hitachi 056-3003 记录仪描记肠管收缩曲线, 记录给药前后回肠、结肠张力的变化, 计算抑制率。

收缩抑制率 = (给药前张力 - 给药后张力) / 给药前张力

2.6 数据处理

采用 SPSS 16.0 统计软件, 数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 通便作用

表 1 结果显示, 与对照组比较, sc 吗啡 45 d 后, 模型组 24 h 排便量显著降低 ($P < 0.01$), 造模成功。与模型组比较, 给药 5 d, 夏黄颗粒 14.95、7.48 g/kg 剂量组均能显著增加 24 h 排便量 ($P < 0.05$ 、 0.01), 阳性药溴化甲基纳曲酮、麻仁软胶囊也有显著作用 ($P < 0.05$ 、 0.01)。

表 1 夏黄颗粒对慢传输型便秘小鼠 24 h 排便量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 1 Effect of Xiahuang Granules on defecation amount of slow transit constipation mice in 24 hours ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	给药前 排便量/g	给药后 排便量/g
对照	—	2.17±0.11	2.15±0.11
模型	—	1.56±0.13 ^{△△}	1.58±0.12 ^{△△}
溴化甲基纳曲酮	1.04×10 ⁻³	1.54±0.13	1.75±0.12 ^{**}
麻仁软胶囊	0.468	1.55±0.13	1.68±0.10 [*]
夏黄颗粒	14.95	1.55±0.13	1.72±0.12 ^{**}
	7.48	1.55±0.13	1.68±0.11 [*]
	3.74	1.55±0.14	1.59±0.13

与对照组比较: ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

^{△△} $P < 0.01$ vs normol group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

表 2 结果显示, 与对照组比较, 模型组炭末推进率显著降低 ($P < 0.01$); 给药 7 d, 夏黄颗粒 14.95、7.48 g/kg 剂量组均能显著增加小肠炭末推进率 ($P < 0.05$)。

表 3 结果显示, 与对照组比较, 模型组血清 P 物质和胃动素水平显著降低 ($P < 0.01$); 夏黄颗粒 14.95 g/kg 剂量组能显著增加血清 P 物质含量 ($P < 0.05$), 对胃动素水平无显著影响。

表 2 夏黄颗粒对慢传输型便秘小鼠小肠推进的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 2 Effect of Xiahuang Granules on percentage of small intestine propelling of slow transit constipation mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	炭末推进率/%
对照	—	64.19±6.71
模型	—	28.13±5.90 ^{△△}
溴化甲基纳曲酮	1.04×10 ⁻³	35.71±9.54 [*]
麻仁软胶囊	0.468	32.61±5.77
夏黄颗粒	14.95	36.06±8.14 [*]
	7.48	33.58±4.79 [*]
	3.74	31.23±5.04

与对照组比较: ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$

^{△△} $P < 0.01$ vs normol group; ^{*} $P < 0.05$ vs model group

表 3 夏黄颗粒对慢传输型便秘小鼠胃肠激素的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 3 Effect of Xiahuang Granules on gastrointestinal hormone of slow transit constipation mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	P 物质/ (pg·mL ⁻¹)	胃动素/ (pg·mL ⁻¹)
对照	—	117.12±15.00	338.22±41.50
模型	—	81.49±10.74 ^{△△}	240.52±29.34 ^{△△}
溴化甲基纳曲酮	1.04×10 ⁻³	93.49±8.09 ^{**}	266.40±26.58 [*]
麻仁软胶囊	0.468	88.13±8.02	258.99±29.81
夏黄颗粒	14.95	92.48±10.90 [*]	257.13±25.03
	7.48	89.02±11.63	242.52±26.06
	3.74	85.08±8.21	247.16±27.19

与对照组比较: ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

^{△△} $P < 0.01$ vs normol group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

3.2 拮抗胃肠抑制作用

3.2.1 对吗啡所致小鼠小肠推进抑制的影响 表 4 结果显示, 与对照组比较, 模型组小肠炭末推进率显著降低 ($P < 0.01$), 造模成功。与模型组比较, 给药 1 次, 夏黄颗粒 14.95、7.48 g/kg 剂量组均能

表4 夏黄颗粒对吗啡所致小鼠肠推进抑制的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)Table 4 Effect of Xiahuang Granules on intestinal propulsive inhibition in mice induced by morphine ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	小肠炭末推进率/%
对照	—	59.09±10.47
模型	—	27.25±4.23 ^{△△}
溴化甲基纳曲酮	1.04×10 ⁻³	39.15±7.08 ^{**}
麻仁软胶囊	0.468	30.68±11.71
夏黄颗粒	14.95	46.65±5.47 ^{**##}
	7.48	37.39±7.40 ^{**##}
	3.74	33.71±8.89

与对照组比较: ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{**} $P < 0.01$; 与麻仁软胶囊比较: ^{##} $P < 0.01$

^{△△} $P < 0.01$ vs normol group; ^{**} $P < 0.01$ vs model group; ^{##} $P < 0.01$ vs Maren soft capsule group

显著增加小肠炭末推进率 ($P < 0.01$), 表明对小肠推进抑制有显著拮抗作用, 与等临床剂量的麻仁软胶囊比较, 作用更显著 ($P < 0.01$); 阳性药溴化甲基纳曲酮对小肠推进抑制也发挥显著拮抗作用 ($P < 0.01$)。

3.2.2 对吗啡所致小鼠胃排空抑制的影响 表5结果显示, 与对照组比较, 模型组胃内残留物质量显著增加, 残留率显著升高 ($P < 0.01$), 造模成功。与模型组比较, 给药1次, 夏黄颗粒 14.95、7.48 g/kg 剂量组均能显著减少胃内残留物, 显著降低残留率 ($P < 0.01$), 表明对小鼠胃排空抑制有显著拮抗作用, 与等临床剂量的麻仁软胶囊比较, 作用更显著 ($P < 0.05$ 、0.01); 阳性药溴化甲基纳曲酮有显著拮抗作用 ($P < 0.01$)。

表5 夏黄颗粒对吗啡所致小鼠胃排空抑制的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)Table 5 Effect of Xiahuang Granules on gastric emptying inhibition in mice induced by morphine ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	胃全质量/g	胃净质量/g	胃内残留率/%
对照	—	0.63±0.08	0.21±0.03	51.68±9.69
模型	—	0.96±0.05 ^{△△}	0.22±0.02	92.18±4.66 ^{△△}
溴化甲基纳曲酮	1.04×10 ⁻³	0.79±0.11 ^{**}	0.21±0.03	71.60±12.31 ^{**}
麻仁软胶囊	0.468	0.92±0.07	0.23±0.02	87.10±8.26
夏黄颗粒	14.95	0.78±0.10 ^{**##}	0.22±0.02	69.26±12.99 ^{**##}
	7.48	0.83±0.13 [*]	0.22±0.03	75.71±14.61 ^{**#}
	3.74	0.91±0.08	0.22±0.03	86.86±8.98

与对照组比较: ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$; 与麻仁软胶囊比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$

^{△△} $P < 0.01$ vs normol group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs Maren soft capsule group

3.3 肠吸收作用

表6结果显示, 与对照组比较, 给药1次, 夏黄颗粒 14.95、7.48 g/kg 剂量组均能显著增加小肠含水

量 ($P < 0.01$), 表明能显著促进肠吸收, 与等临床剂量的麻仁软胶囊相比较, 差异显著 ($P < 0.01$); 与对照组比较, 硫酸镁显著增加小肠含水量 ($P < 0.01$)。

表6 夏黄颗粒对小鼠小肠水分吸收的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)Table 6 Effect of Xiahuang Granules on intestinal water absorption in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	肠湿质量/g	肠干质量/g	含水量/%
对照	—	1.08±0.07	0.27±0.04	75.26±2.25
硫酸镁	0.13	1.24±0.07 ^{**}	0.26±0.03	79.26±1.44 ^{**}
麻仁软胶囊	0.468	1.10±0.07	0.26±0.02	76.45±1.27
溴化甲基纳曲酮	1.04×10 ⁻³	1.10±0.06	0.28±0.01	74.64±1.18
夏黄颗粒	14.95	1.45±0.10 ^{**##}	0.29±0.04	79.75±2.32 ^{**##}
	7.48	1.30±0.14 ^{**##}	0.28±0.03	78.54±1.10 ^{**##}
	3.74	1.16±0.08	0.27±0.03	76.56±2.46

与对照组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$; 与麻仁软胶囊比较: ^{##} $P < 0.01$

^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs control group; ^{##} $P < 0.01$ vs Maren soft capsule group

3.4 止吐作用

表 7、8、9 结果显示,与对照组比较,模型组体重显著降低 ($P<0.01$),异嗜高岭土质量显著升高 ($P<0.01$),进食正常饲料质量显著降低 ($P<0.01$),造模成功。与模型组比较,给药 3 d,夏黄

颗粒 10.35 g/kg 剂量组能显著减缓大鼠体重降低 ($P<0.05$)、显著减少异嗜高岭土质量 ($P<0.05$)、显著增加正常饲料进食量 ($P<0.05$),表明有显著的止吐作用;阳性药盐酸昂丹司琼也有显著止吐作用 ($P<0.05$ 、0.01)。

表 7 夏黄颗粒对顺铂所致异嗜大鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 7 Effect of Xiahuang Granules on the body weight of rats pica caused by cisplatin ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	造模前体质量/g	造模后体质量/g	体质量差值/g
对照	—	309.2±5.1	322.0±5.3	12.8±2.3
模型	—	310.2±4.4	303.6±4.2 ^{△△}	-6.6±2.7 ^{△△}
盐酸昂丹司琼	4.32×10 ⁻³	312.5±5.5	308.7±6.2*	-3.8±1.4*
麻仁软胶囊	0.324	311.1±6.7	306.1±6.2	-5.0±2.2
夏黄颗粒	10.35	310.3±5.3	306.4±5.7	-3.9±1.1*
	5.18	310.8±6.1	305.5±6.7	-5.3±2.2
	2.59	310.6±6.7	303.9±7.5	-6.7±3.1

与对照组比较: ^{△△} $P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$

^{△△} $P<0.01$ vs normol group; * $P<0.05$ vs model group

表 8 夏黄颗粒对顺铂所致大鼠异嗜高岭土的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 8 Effect of Xiahuang Granules on eating kaoling of rats pica caused by cisplatin ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	初始质量/g	剩余质量/g	进食量/g
对照	—	17.99±1.71	17.82±1.72	0.17±0.10
模型	—	19.01±3.18	8.19±3.21 ^{△△}	10.82±3.74 ^{△△}
盐酸昂丹司琼	4.32×10 ⁻³	18.12±1.10	11.17±1.25*	6.96±1.20*
麻仁软胶囊	0.324	18.34±1.70	7.61±2.35	10.74±2.68
夏黄颗粒	10.35	18.40±1.30	11.20±2.05*	7.19±1.53 ^{*##}
	5.18	18.33±2.24	9.88±3.00	8.44±1.86 [#]
	2.59	18.33±2.31	8.70±3.67	9.63±2.34

与对照组比较: ^{△△} $P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$; 与麻仁软胶囊比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$

^{△△} $P<0.01$ vs normol group; * $P<0.05$ vs model group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs Maren soft capsule group

表 9 夏黄颗粒对顺铂所致大鼠异嗜对进食正常饲料的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 9 Effect of Xiahuang Granules on eating normal diet of rats pica caused by cisplatin ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	初始质量/g	剩余质量/g	进食量/g
对照	—	150.0±0.0	77.9±4.6	72.1±4.6
模型	—	150.0±0.0	104.6±5.6 ^{△△}	45.4±5.6 ^{△△}
盐酸昂丹司琼	4.32×10 ⁻³	150.0±0.0	95.7±6.6**	54.3±6.6**
麻仁软胶囊	0.324	150.0±0.0	104.3±5.9	45.7±5.9
夏黄颗粒	10.35	150.0±0.0	98.6±5.0*	51.4±5.0 ^{*#}
	5.18	150.0±0.0	103.1±6.8	46.9±6.8
	2.59	150.0±0.0	106.9±3.4	43.1±3.4

与对照组比较: ^{△△} $P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与麻仁软胶囊比较: [#] $P<0.05$

^{△△} $P<0.01$ vs normol group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group; [#] $P<0.05$ vs Maren soft capsule group

3.5 解痉作用

3.5.1 对吗啡所致痉挛性豚鼠离体回肠的影响 表 10 结果显示,与对照组比较,加入吗啡后豚鼠回肠痉挛性收缩,张力显著增加 ($P<0.01$),造模成功。与

模型组比较,夏黄颗粒 2.49、1.25 mg/mL 浓度组能显著拮抗回肠痉挛,降低回肠张力,收缩抑制率显著升高 ($P<0.01$);阳性药溴化甲基纳曲酮组也有显著解痉作用,收缩抑制率显著升高 ($P<0.01$)。

表 10 夏黄颗粒对吗啡痉挛性豚鼠离体回肠张力的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 10 Effect of Xiahuang Granules on ileum tension in morphine spasmodic guinea pigs *in vitro* ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	浴槽终质量浓度/ (mg·mL ⁻¹)	回肠张力/g				收缩抑制率/%
		稳定后	给吗啡后	给药后	给药后—给药前	
对照	—	1.16±0.09	—	1.14±0.10	0.02±0.09	1.89±7.49
模型	—	1.15±0.17	2.09±0.60	2.06±0.56 ^{△△}	0.03±0.19	0.57±8.70
溴化甲基纳曲酮	0.013	1.14±0.15	2.15±0.23	1.64±0.19*	0.51±0.22**	23.25±9.12**
夏黄颗粒	2.49	1.14±0.14	2.04±0.27	1.48±0.28*	0.56±0.19**	27.57±9.74**
	1.25	1.17±0.14	2.00±0.29	1.68±0.27	0.33±0.11**	16.28±5.53**
	0.62	1.19±0.15	1.97±0.38	1.80±0.45	0.14±0.22	7.77±13.64

与对照组比较: ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ ^{△△} $P < 0.01$ vs normol group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

3.5.2 对吗啡所致痉挛性豚鼠离体结肠的影响 表 11 结果显示, 与对照组比较, 加入吗啡后豚鼠结肠痉挛性收缩, 张力显著增加 ($P < 0.01$), 造模成功。与模型组比较, 2.49、1.25、0.62 mg/mL 浓度夏黄颗粒、

阳性药溴化甲基纳曲酮能显著拮抗结肠痉挛, 显著降低结肠张力 ($P < 0.01$)、显著升高收缩抑制率 ($P < 0.01$)。

表 11 夏黄颗粒对吗啡痉挛性豚鼠离体结肠张力的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 11 Effect of Xiahuang Granules on colon tension in morphine spasmodic guinea pigs *in vitro* ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	浴槽终质量浓度/(mg mL ⁻¹)	结肠张力/g				收缩抑制率/%
		稳定后	给吗啡后	给药后	给药后—给药前	
对照	—	1.01±0.07	—	0.99±0.07	0.02±0.05	2.22±5.16
模型	—	1.00±0.09	1.68±0.11	1.58±0.17 ^{△△}	0.10±0.08	6.22±4.76
溴化甲基纳曲酮	0.013	1.01±0.09	1.67±0.09	1.03±0.27**	0.65±0.30**	38.30±17.25**
夏黄颗粒	2.49	1.02±0.09	1.64±0.09	1.00±0.20**	0.63±0.16**	38.89±10.55**
	1.25	0.97±0.10	1.66±0.11	1.24±0.16**	0.41±0.17**	24.81±10.42**
	0.62	0.98±0.07	1.64±0.08	1.43±0.15	0.21±0.12*	12.82±7.61*

与对照组比较: ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ ^{△△} $P < 0.01$ vs normol group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

4 讨论

OIC 为癌痛患者服用阿片类药物的临床常见不良反应, 阿片类药物通过特异性地与脑和脊柱等中枢神经系统内的 μ -阿片类受体相互作用解除疼痛的同时, 也与中枢神经系统外的 μ -阿片类受体相互作用, 抑制乙酰胆碱的释放、抑制兴奋性递质的释放、抑制结肠的运动、抑制肠神经的兴奋性, 造成便秘^[14-16], 离体实验表明夏黄颗粒能拮抗吗啡引起的肠痉挛。

阿片类药物都有一定的抑制胃肠道蠕动的副作用。它们可以抑制胃排空, 增强幽门的张力, 从而导致恶心、呕吐和厌食, 使得食物消化出现异常, 同时延迟药物的吸收和增加液体的吸收, 肠内液体的缺乏会导致大便硬化和便秘, 从而导致腹痛和腹胀^[17]。实验表明, 夏黄颗粒能显著拮抗吗啡引起的

胃肠抑制。

夏黄颗粒源于天津中医药大学第一附属医院肿瘤科多年临床经验方, 方中大黄泻热通便, 荡涤积滞; 厚朴清泻肝热, 行气除满; 半夏、旋覆花降逆理气, 诸药合用, 共奏解毒泻浊、通腑和胃之功。现代药理表明, 大黄具有加快慢传输便秘大鼠肠道传输、增加粪便含水量、降低血管活性肠肽(VIP)浓度、升高前列腺素 E2 (PGE2) 含量、下调水道蛋白 3(AQP3)mRNA 及蛋白表达水平的作用^[18]。进一步研究表明, 大黄使便秘大鼠结肠肌间神经丛中的胆碱能神经分布趋于对照, 可能是其调节结肠功能、治疗慢传输型便秘的机制之一^[19]。厚朴具有促进胃排空和胃肠蠕动, 促进消化, 缓解便秘的作用^[20]。半夏具调节胃肠功能, 旋复花降逆止呕^[21-23]。

本实验结果显示, 夏黄颗粒能显著拮抗吗啡引

起的胃肠抑制,具有缓解肠痉挛,降低肠张力,促进肠蠕动,加强肠腔内水分吸收功能,增加粪便排出量,改善便秘的作用。

夏黄颗粒有显著的通便、解痉、促进胃肠运动的作用,对吗啡所致胃肠道副作用具有显著的防治作用。

参考文献

- [1] 李倩,罗健,王红. 癌痛的药物治疗 [J]. 中国全科医学: 医生读者版, 2010(11): 36-38.
- [2] Reis-Pina P, Lawlor P G, Barbosa A. Cancer-related pain management and the optimal use of opioids [J]. Acta Med Port, 2015, 28(3): 376-381.
- [3] 于翠萍, 安建雄. 如何防治阿片类药物引起的便秘 [J]. 中国处方药, 2008(8): 74-76
- [4] Brenner D M, Stern E, Cash B D. Opioid-related constipation in patients with non-cancer pain syndromes: a review of evidence-based therapies and justification for a change in nomenclature [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2017, 19(3): 12.
- [5] 胡乔, 廖茂梁, 张铁军, 等. 正交试验法优选夏黄颗粒处方药材的乙醇提取工艺 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(4): 519-522.
- [6] 胡乔, 肖瑞颖, 廖茂梁, 等. 多指标成分测定结合全息谱法优化夏黄颗粒的提取工艺 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(3): 236-241.
- [7] 肖瑞颖, 廖茂梁, 张铁军, 等. 夏黄颗粒提取浸膏粉的粉体学和稳定性研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(4): 363-366.
- [8] 许海尘, 林琳, 张红杰, 等. 慢传输型便秘模型的建立及其机制探讨 [J]. 医学研究生学报, 2004, 17(6): 502-504.
- [9] 王汝俊, 杜群, 邵庭荫, 等. 通便方的通便机理研究 [J]. 广州中医药大学学报, 1999, 6(2): 145-147.
- [10] 孔晓伟, 李清. 保和丸对小鼠胃排空和小肠推进的影响 [J]. 河北医科大学学报, 2005, 26(6): 700-701.
- [11] 黄艳, 钟正贤, 肖振球, 等. 润肠通便汤治疗便秘的实验研究 [J]. 广西中医学院学报, 2008, 11(3): 1-3.
- [12] 杨志宏, 赵德雪, 侯海燕, 等. 辣椒提取物对3种异嗜高岭土模型大鼠的止呕作用 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(20): 1682-1685.
- [13] 阿孜古力·吾司曼, 古丽仙·胡加, 买尔旦·马合木提, 等. 沙枣水提取物对豚鼠离体回肠平滑肌运动的影响 [J]. 新疆医科大学学报, 2009, 32(5): 562-564.
- [14] Mueller-Lissner S. Fixed combination of oxycodone with naloxone: a new way to prevent and treat opioid-induced constipation [J]. Adv Ther, 2010, 27(9): 587-590.
- [15] Imam M Z, Kuo A, Ghassabian S, et al. Progress in understanding mechanisms of opioid-induced gastrointestinal adverse effects and respiratory depression [J]. Neuropharmacology, 2018, 15, 131: 238-255.
- [16] 冯智英, 毛连根, 陆源吗, 等. 盐酸吗啡对肠道运动的离体与在体作用及机制研究 [J]. 浙江大学学报, 2008, 37(3): 271-275
- [17] Galligan J J, Sternini C. Insights into the role of opioid receptors in the GI tract: experimental evidence and therapeutic relevance [J]. Handb Exp Pharmacol, 2017, 239: 363-378.
- [18] 占煜, 申旭龙, 徐红, 等. 大黄对洛哌丁胺便秘模型大鼠结肠水通道蛋白3表达及肠动力的作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(10): 2315-2320.
- [19] 汪兴伟, 刘海峰, 徐梅, 等. 大黄对慢传输型便秘大鼠结肠肌间神经丛胆碱能神经的影响 [J]. 重庆医学, 2008, 37(15): 1685-1686.
- [20] 吴经耀, 吕圭源. 川、浙厚朴缓解小鼠便秘作用的药效比较 [J]. 安徽医药, 2012, 16(6): 732-734.
- [21] 姚军强. 半夏的药理作用及其临床配伍运用 [J]. 中医研究, 2013, 26(2): 3-5.
- [22] 高家荣, 吴健, 韩燕全. 旋复花水提取物与醇提物的止咳化痰作用研究 [J]. 安徽医药, 2013, 17(8): 1282-1283.
- [23] 徐萌, 岳仁宋, 杨茂艺, 等. 半夏泻心汤对糖尿病胃轻瘫大鼠肠道菌群及炎症因子的影响 [J]. 中草药, 2018, 49(13): 3056-3061.