

2 药物 伊立替康(规格 5 mL/0.1 g,辉瑞公司)。生姜泻心汤药物组成为:生姜 12 g 干姜 3 g 党参 6 g 黄芩 6 g 黄连 3 g 半夏 9 g 大枣 3 g 甘草 6 g,购自中日友好医院,水煎,浓缩至 2 g/mL。

3 试剂及仪器 羊抗鼠嗜铬蛋白 A(CgA)(sc-1488)一抗购自 SANTA CRUZ 公司。羊抗鼠二抗购自中衫金桥公司。PAS 特染试剂、兔和鼠通用二抗、DAB 显色剂均由中日友好医院病理科提供。TIS-SUE-TEK II 旋转式自动脱水机(日本樱花公司);TISSUE - TEK, TEC5 组织包埋机、冷台(日本樱花公司);CRM-440 石蜡切片机(日本樱花公司);BX51 正置光学显微镜(日本 Olympus 公司)。

4 分组、模型建立及给药方法 将 24 只大鼠采用随机数字表法分为 3 组,正常对照组、CPT-11 组、中药加 CPT-11 组,每组 8 只,每 4 只 1 笼饲养。实验第 1 日开始中药加 CPT-11 组予生姜泻心汤(2 g/mL)灌胃给药,每只大鼠 10 g/kg 体重(相当于成人剂量的 7 倍),每日 1 次;正常对照组、CPT-11 组予等体积去离子水灌胃,每日 1 次。实验第 4 日,CPT-11 组、中药加 CPT-11 组于根据 Trifan OC 方法<sup>[5]</sup>建立 CPT-11 所致迟发性腹泻动物模型:每只大鼠尾静脉注射 150 mg/kg CPT-11,每日 1 次,连续 2 日;正常组则给予等体积生理盐水尾静脉注射。大鼠于末次用药 48 h 后出现腹泻为建模成功,本实验成功率为 100%。造模过程中各组均继续给药物干预,共用药 9 日。

5 取材 各组大鼠于实验第 10 日,予 0.45% 戊巴比妥钠(生理盐水配制),腹腔注射 10 mL/kg 处死,距回盲部 3 cm 取回肠、盲肠各 3 cm、距直肠 9 cm 处取结肠 3 cm,10% 福尔马林液固定,常规脱水、透明、浸蜡包埋、切片厚度 4  $\mu$ m,备用。

## 6 检测指标和方法

6.1 腹泻发生率及腹泻评分检测 末次予 CPT-11 尾静脉注射后 24 h,将大鼠置于代谢笼正常饲养,笼底铺白纸以观察大便情况,于 48、60、72、84、96 及 108 h 时观察记录大鼠腹泻情况,计算腹泻发生率。腹泻评分参考 Akinobu K 方法<sup>[6]</sup>:0 分:大便正常或没有;1 分:轻度腹泻,大便可见轻微湿软;2 分:中度腹泻,大便较湿且不成形并且有轻度肛周着色;3 分:重度腹泻,水样便并伴有重度肛周着色。

6.2 肠黏膜损伤程度分级 取回肠、盲肠、结肠切片,常规 HE 染色,在光镜下按 Chiu CT 标准<sup>[7]</sup>对肠黏膜损伤进行分级。I 级:正常黏膜绒毛。II 级:上皮间隙增大,通常在绒毛的尖端,常伴有毛细血管淤血。III 级:上皮间隙扩张伴随上皮层同固有层中度

分离。IV 级:绒毛两侧上皮层大量地同固有层分离,部分绒毛顶端破损。V 级:绒毛破损伴随固有层毛细血管暴露,可能观察到固有层的细胞成分增多。VI 级:固有层破坏和不完整,出血和溃疡。

## 6.3 肠黏膜上皮杯状细胞及潘氏细胞表达检测

取回肠、盲肠、结肠切片,按以下操作步骤进行 PAS 染色(过碘酸雪夫染色)观察杯状细胞及潘氏细胞在肠黏膜上皮的表达。将切片入 1% 过碘酸 8 min。PAS 液 10 min,不入水,直接入偏重亚硫酸钠洗液共 3 缸,共 5 min。然后入流水,冲洗 5 min。苏木素染核、分化、返蓝。透明,封固。光镜下拍摄每只大鼠回肠、盲肠、结肠,各取 4 个视野,图片阳性细胞用 Image-Pro-Plus 6.0 进行累计光密度(IOD)分析,并记录潘氏细胞数目。

6.4 肠黏膜上皮内分泌细胞表达检测 采用免疫组织化学染色显示 CgA 在大鼠回肠、盲肠、结肠黏膜上皮的表达,免疫组化 CgA 染色阳性表示为内分泌细胞,显色为胞浆棕黄色,有颗粒感,细胞核蓝色,分闭合型和开放型,有卵圆形、锥形、三角形、不规则形、梭形或柱状,形状与内分泌细胞种类及存在部位有关。具体检测方法为:取回肠、盲肠、结肠切片,脱蜡,用高压锅加热 0.01 mol/L pH 6.0 的柠檬酸钠缓冲液至沸腾,放入切片,盖紧高压锅盖,继续加热至减压阀喷气后,计时 150 s。停止加热,自然冷却。3% 过氧化氢浸泡 15 min。蒸馏水洗 3 遍,PBS 液洗 3 遍,共 10 min。滴加一抗(羊抗鼠 CgA,按 1:20 稀释),于湿盒常温 1 h。重复蒸馏水洗 3 遍,PBS 液洗 3 遍,共 10 min 后,滴加羊抗鼠二抗,置于湿盒,常温 30 min。DAB 显色,在显微镜下终止显色,约 10 min。苏木素染核、分化、返蓝。透明,封固。光镜下拍摄每只大鼠回肠、盲肠、结肠,各取 4 个视野,阳性表达用 Image-Pro-Plus 6.0 进行 IOD 分析。

7 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计分析,实验数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,计量资料采用 One-way ANOVA 及 LSD post-hoc 分析,方差不齐时采用 Kruskal-Wallis 检验。各组间比较采用重复测量方差分析,双侧检测。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1 各组大鼠腹泻发生率及腹泻评分比较(表 1) 正常对照组大鼠各时间点均无腹泻发生。CPT-11 组大鼠 48 h 腹泻发生率为 75.0% (6/8), 60、72 h 升高达 100.0%, 84 h 为 87.5% (7/8); 96、108 h 时腹泻发生率为 75.0% (6/8)。中药加 CPT-11 组 48 h 腹

表 1 各组大鼠腹泻评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	48 h	60 h	72 h	84 h	96 h	108 h
正常对照	8	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
CPT-11	8	1.88 ± 1.25 *▲	2.63 ± 0.74 *	2.25 ± 0.71 *	1.75 ± 1.04 *▲▲○	1.13 ± 0.83 *▲▲○○	1.00 ± 0.76 *▲▲○○
中药加 CPT-11	8	0.25 ± 0.46 ▲▲	0.75 ± 0.89 ▲	0.13 ± 0.35 ▲▲▲	0.00 ± 0.00 ▲▲▲	0.00 ± 0.00 ▲▲▲	0.00 ± 0.00 ▲▲▲

注:与正常组比较, \* $P < 0.01$ ;与 CPT-11 组比较, ▲ $P < 0.05$ , ▲▲ $P < 0.01$ ;与本组 60 h 比较, ▲ $P < 0.05$ , ▲▲ $P < 0.01$ ;与本组 72 h 比较, ○ $P < 0.05$ , ○○ $P < 0.01$

泻率为 25.0% (2/8), 60 h 腹泻率达 50.0% (4/8), 72 h 降低至 12.5% (1/8), 84 h 后无腹泻发生。与正常对照组比较, CPT-11 组各时间点腹泻评分升高 ( $P < 0.01$ ), 而中药加 CPT-11 组腹泻评分较 CPT-11 组明显降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与本组 60 h 比较, CPT-11 组 48、84、96、108 h 及中药加 CPT-11 组 48、72、84、96、108 h 腹泻评分明显降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 与本组 72 h 比较, CPT-11 组 84、96 及 108 h 腹泻评分明显降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

2 各组大鼠肠黏膜损伤分级比较(表 2, 图 1)

HE 染色后光镜下正常组肠黏膜上皮细胞排列紧密, 腺体结构完整, 排列规则。CPT-11 组回肠中度黏膜绒毛结构消失, 上皮细胞核肿胀, 上皮间隙增大伴固有层中度分离; 盲肠黏膜绒毛结构消失, 上皮细胞核肿胀、坏死, 伴固有层分离, 固有层细胞成分增多, 固有层破坏、不完整, 腺体结构减少, 仅可见少量完整腺体结构; 结肠黏膜绒毛结构消失, 上皮肿胀、坏死, 同固有层

分离, 固有层细胞成分增多, 伴破坏、不完整, 腺体结构减少, 但可见完整腺体结构; 肠黏膜损伤程度最严重为盲肠, 其次为结肠, 最轻为回肠。中药加 CPT-11 组回肠、盲肠、结肠黏膜组织结构较 CPT-11 组有所改善。与正常对照组比较, CPT-11 组回肠、盲肠及结肠黏膜损伤分级升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 而中药加 CPT-11 组回肠、盲肠黏膜损伤分级较 CPT-11 组明显降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

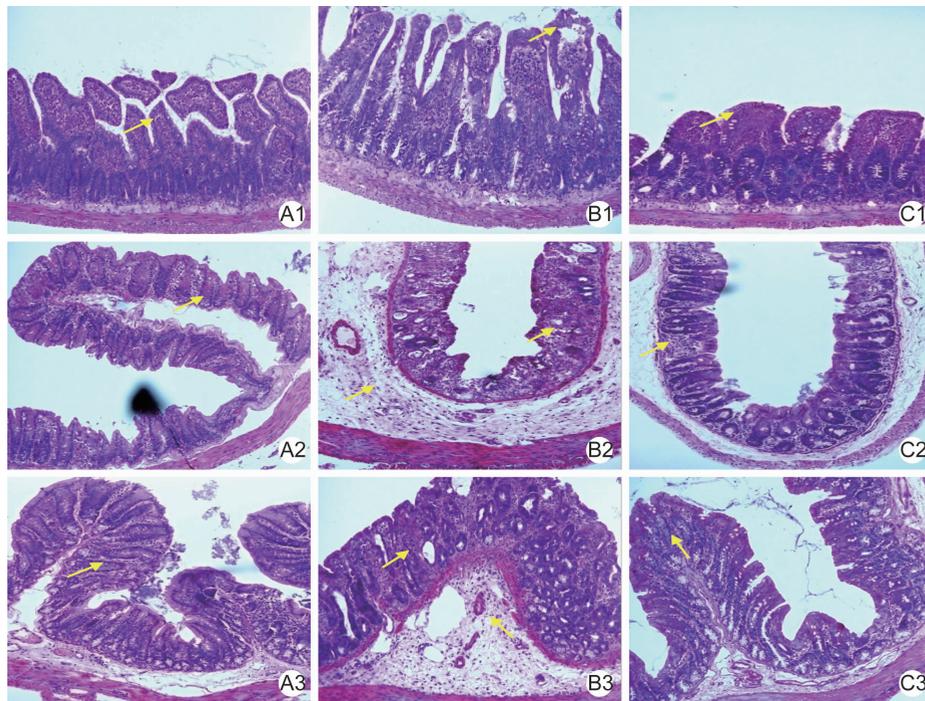
表 2 各组大鼠肠黏膜损伤分级比较 (级,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	回肠	盲肠	结肠
正常对照	8	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
CPT-11	8	1.88 ± 0.64 *	5.25 ± 0.89 *	2.25 ± 1.16 **
中药加 CPT-11	8	1.13 ± 0.35 ▲	1.50 ± 0.53 ▲▲	1.25 ± 0.46

注:与正常对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ;与 CPT-11 组比较, ▲ $P < 0.05$ , ▲▲ $P < 0.01$

3 各组大鼠肠黏膜上皮杯状细胞表达比较(表 3、图 2)

正常对照组回肠、盲肠、结肠 PAS 染色均有阳性杯状细胞表达, 显色为深紫红色, 如酒杯状, 分布于



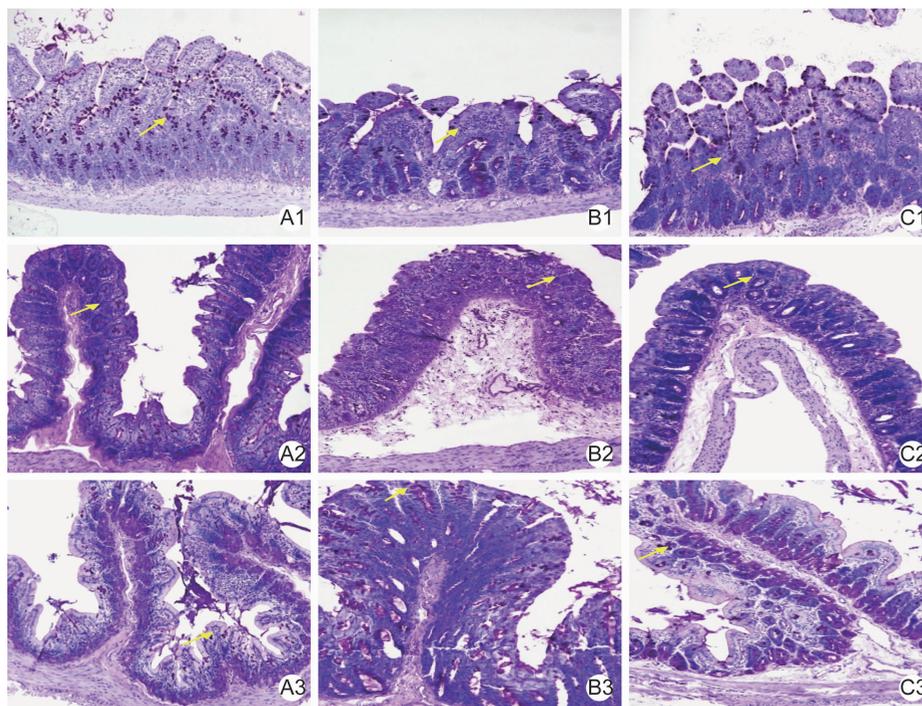
注:A 为正常对照组;B 为 CPT-11 组;C 为中药加 CPT-11 组;1 为回肠黏膜组织;2 为盲肠黏膜组织;3 为结肠黏膜组织;箭头所指为肠黏膜及黏膜下组织

图 1 各组大鼠回肠、盲肠、结肠黏膜组织损伤 (HE, ×200)

表 3 各组大鼠肠黏膜杯状细胞表达 IOD 值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	回肠	盲肠	结肠
正常对照	8	55 475.78 ± 8 945.88	18 943.95 ± 5 846.93	29 668.81 ± 12 645.16
CPT-11	8	3 055.23 ± 12 005.39*	2 457.42 ± 2 437.66*	20 985.12 ± 6 692.12
中药加 CPT-11	8	56 273.93 ± 16 191.28 <sup>△△</sup>	14 144.94 ± 6 647.08 <sup>△</sup>	37 370.79 ± 12 853.79 <sup>△△</sup>

注:与正常对照组比较,\*P<0.01;与 CPT-11 组比较,<sup>△</sup>P<0.05,<sup>△△</sup>P<0.01



注:A 为正常对照组;B 为 CPT-11 组;C 为中药加 CPT-11 组;1 为回肠黏膜组织;2 为盲肠黏膜组织;3 为结肠黏膜组织;箭头所指为肠黏膜上皮及肠腺黏膜上皮杯状细胞

图 2 各组大鼠回肠、盲肠、结肠黏膜组织 PAS 染色 (×200)

黏膜上皮及肠腺上皮之间。CPT-11 组回肠、盲肠、结肠杯状细胞均有凋亡,其中盲肠损伤最严重,回肠次之,结肠最轻。中药加 CPT-11 组回肠、盲肠、结肠杯状细胞较 CPT-11 组均有明显改善,且肠组织隐窝上部均可见新生杯状细胞。与正常对照组比较,CPT-11 组回肠、盲肠黏膜上皮杯状细胞表达明显减少,差异有统计意义 ( $P < 0.05$ );与 CPT-11 组比较,中药加 CPT-11 组回肠、盲肠及结肠黏膜上皮杯状细胞表达均明显增加,差异有统计学意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。

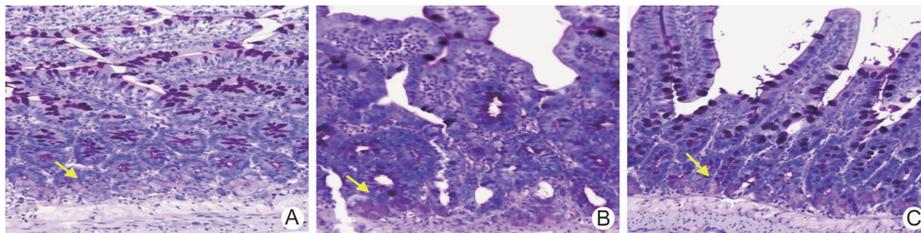
4 各组大鼠潘氏细胞表达比较 (表 4、图 3) 潘氏细胞仅在回肠中表达,盲肠、结肠无潘氏细胞。正常对照组回肠 PAS 染色后可见潘氏细胞胞浆丰富为粉紫色,细胞核淡蓝色,呈锥体形,3 至 5 个成群,位于肠隐窝底部。CPT-11 组回肠潘氏细胞上皮顶端有脱落、变光滑,细胞面积减少,潘氏细胞数量及表达低于正常对照组 ( $P < 0.01$ )。中药加 CPT-11 组回肠潘氏细胞偶见上皮顶端脱落、变光滑,潘氏细胞数量及表达较 CPT-11 组明显改善 ( $P < 0.05$ )。

表 4 各组大鼠回肠潘氏细胞数及 IOD 值 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	平均细胞数(个)	IOD
正常对照	8	20.97 ± 3.07	8 558.81 ± 2 071.51
CPT-11	8	11.25 ± 2.88*	5 019.28 ± 2 390.68*
中药加 CPT-11	8	18.16 ± 6.01 <sup>△△</sup>	7 544.96 ± 2 623.46 <sup>△</sup>

注:与正常组比较,\*P<0.01;与 CPT-11 组比较,<sup>△</sup>P<0.05,<sup>△△</sup>P<0.01

5 各组大鼠肠黏膜上皮内分泌细胞表达比较 (表 5、图 4) 正常对照组回肠多见闭合型内分泌细胞,呈锥体形、三角形,散在分布于隐窝底部;盲肠、结肠多卵圆形闭合型、锥体形开放型内分泌细胞,卵圆形内分泌细胞多分布于肠上皮间,开放型内分泌细胞多位于肠隐窝底部,有棕黄色颗粒向肠腔分泌。CPT-11 组回肠腺体内分泌细胞胞浆体积增大,多为开放型,向肠腔释放棕黄色颗粒样物质;盲肠、结肠黏膜上皮凋亡、固有层分解不完整,腺体结构消失,正常卵圆形闭合型、锥体形开放型内分泌细胞凋亡,盲肠仅见少量形状不规则的内分泌细胞,分布于肠上皮及固有层间,结肠隐窝部闭合型、形状不规则的内分泌细胞数量增加。



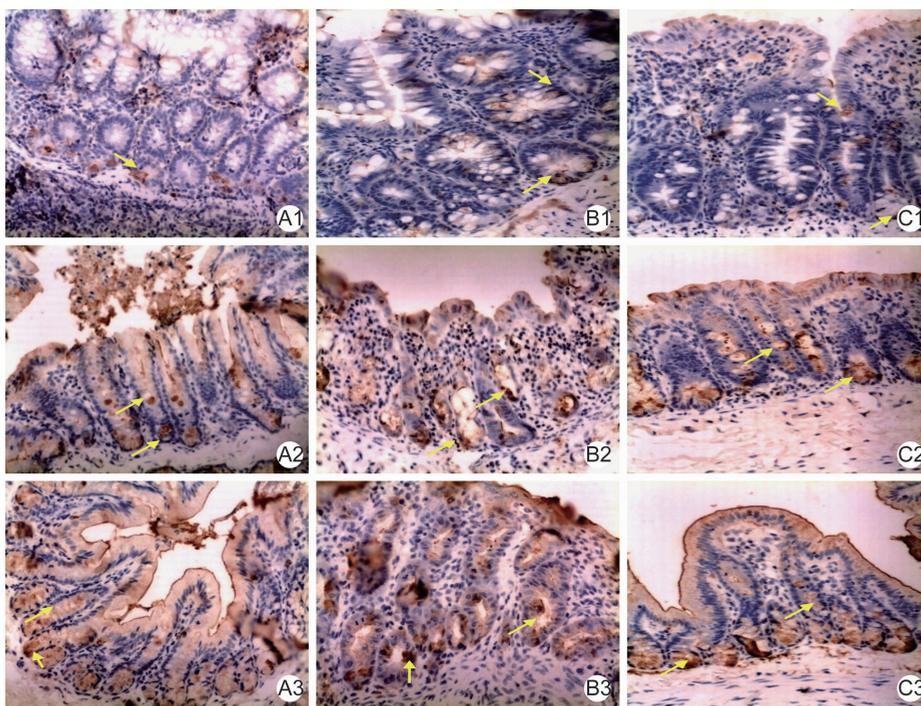
注:A 为正常对照组;B 为 CPT-11 组;C 为中药加 CPT-11 组;箭头所指为潘氏细胞

图 3 各组大鼠回肠潘氏细胞 PAS 染色 (×400)

表 5 各组大鼠内分泌细胞表达比较 (IOD 值,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	回肠	盲肠	结肠
正常对照	8	2 389.84 ± 862.99	43 339.42 ± 17 459.29	29 090.41 ± 5 013.54
CPT-11	8	9 780.40 ± 4847.81 *	5 877.62 ± 4 825.94 *	12 520.81 ± 6 070.61 *
中药加 CPT-11	8	4 060.00 ± 1 556.65	21 343.39 ± 8 668.89 <sup>△</sup>	28 060.14 ± 7 313.02 <sup>△△</sup>

注:与正常组比较, \* $P < 0.01$ ;与 CPT-11 组比较,  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$



注:A 为正常对照组;B 为 CPT-11 组;C 为中药加 CPT-11 组;1 为回肠黏膜组织;2 为盲肠黏膜组织;3 为结肠黏膜组织;箭头所指为内分泌细胞

图 4 各组大鼠回肠、盲肠、结肠内分泌细胞表达 (免疫组化染色, ×400)

中药加 CPT-11 组回肠内分泌细胞由隐窝部向肠顶端上皮移动,形状不规则,同时可见闭合型与开放型,开放型较多,其细胞数量、面积均小于 CPT-11 组;盲肠、结肠黏膜上皮顶端有凋亡,卵圆形闭合型内分泌细胞破裂,向肠腔释放棕黄色颗粒状物,隐窝部内分泌细胞基本正常。与正常对照组比较,CPT-11 组内分泌细胞在回肠内表达增高,盲肠及结肠内表达减少,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );与 CPT-11 组比较,中药加 CPT-11 组内分泌细胞在盲肠及结肠内表达增加( $P <$

$0.05$ ,  $P < 0.01$ ),在回肠内表达虽然较 CPT-11 组减少,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 讨 论

CPT-11 迟发性腹泻是指使用 CPT-11 24 h 后出现与药物相关的腹泻,可导致患者虚弱、脱水、电解质紊乱、血容量减少、休克甚至危及生命,是限制伊立替康临床应用的主要毒副反应。现代研究证明,动物和人体 CPT-11 主要经肝脏代谢为活性产物 7-乙基-10-羟

基喜树碱(SN-38),发挥抗肿瘤作用,SN-38又在肝脏代谢为无活性葡萄糖醛酸化7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38G),经胆汁分泌至肠道,又经肠道细菌分泌物代谢为SN-38,对肠黏膜产生直接损伤<sup>[8,9]</sup>,或导致上皮细胞的程序化死亡,从而致肠壁增厚、出血、水肿、隐窝数量减少和伪膜物质生成<sup>[10]</sup>。

在欧美将洛哌丁胺作为治疗CPT-11迟发性腹泻的标准疗法,但洛哌丁胺不能控制高剂量CPT-11引发的腹泻,且有导致麻痹性肠梗阻的风险,不能预防给药<sup>[11]</sup>。因此近年研究多倾向于具有多途径多靶点的单一中草药和中药复方制剂。

根据CPT-11迟发性腹泻临床表现,中医学属“泄泻”,辨证属于气虚不运、水走肠间之水热互结证。在临床中,每见有泄泻患者,伴有腹中雷鸣、干噫食臭、小便利,或有上腹胀满等证。究其病机,实乃由脾胃气虚不运,水气不化,走于肠间,与内陷之邪热互结中焦。其病机正与生姜泻心汤证的胃虚不化水气致痞证一致。生姜泻心汤出自《伤寒论》“伤寒汗出,解之后,胃中不和,心下痞硬,干噫食臭。胁下有水气,腹中雷鸣,下利者,生姜泻心汤主之。”本方用生姜为主药,并与半夏相配,以降逆化饮和胃。而姜夏与芩连为伍,辛开苦降,能开泻寒热结滞,除上腹胀满,佐党参、甘草、大枣健脾益胃,以复中焦升降之职。水气化,升降复,中焦健运。故噫气、泄泻、肠鸣、腹胀等诸证悉除而病愈。临床报道用生姜泻心汤预防CPT-11迟发性腹泻,其腹泻发生率为12.5%,明显低于对照组33.33%,且未见1例Ⅲ度以上腹泻发生<sup>[12]</sup>。另外,有实验证实生姜泻心汤可提高肠道PH值、减轻化疗后大鼠肠黏膜下层水肿;上调肠道CD4<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞及SIgA,提高大鼠肠黏膜免疫功能从而预防腹泻的发生<sup>[4]</sup>。耶鲁大学Lam W等<sup>[13]</sup>对黄芩汤的提取物PHY906预防CPT-11迟发性腹泻的研究中表明,PHY906可以通过调节几个细胞外信号因子组件的递增和细胞外因子作用的增强来调节促进肠祖细胞和干细胞生长来重建受损的肠上皮细胞,如肠杯状细胞、潘氏细胞、内分泌细胞。故本实验结合既往生姜泻心汤研究基础上建立CPT-11迟发性腹泻模型,探讨生姜泻心汤对CPT-11化疗后大鼠回肠、盲肠、结肠的肠黏膜及肠杯状细胞、潘氏细胞、内分泌细胞等肠上皮细胞的影响。

本实验参考Trifan OC方法<sup>[5]</sup>予大鼠尾静脉注射CPT-11造模,注射CPT-11后60h、72h,CPT-11组腹泻率达100%,与临床文献报道<sup>[14]</sup>一致。本实验中给予CPT-11后回肠、盲肠、结肠黏膜结构均有不同程度的损伤,按严重程度从重到轻依次为盲肠、结肠、回

肠。Brandi G等<sup>[15]</sup>研究报道, $\beta$ -葡萄糖醛酸酶在大鼠肠道的浓度分布依次为:盲肠>结肠>回肠,故笔者推测SN-38在肠道浓度为:盲肠>结肠>回肠,与本实验肠道损伤严重程度结果相符合。日本的Mori K等<sup>[16]</sup>对生姜泻心汤类方半夏泻心汤改善CPT-11腹泻的研究中认为,方剂中黄芩苷对细菌 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶具有抑制作用,降低了肠道SN-38的生成量而减少了腹泻的发生率。

肠道功能细胞:杯状细胞、潘氏细胞、内分泌细胞均由肠干细胞增殖、分化形成。杯状细胞主要分泌黏蛋白<sup>[17]</sup>,附着在肠黏膜表面,形成肠黏膜屏障。若杯状细胞坏死,黏液分泌减少,肠黏膜屏障破坏,营养物质及水分的吸收障碍,则导致肠腔水液增加,致泄泻。另一方面,肠腔屏障机制受损,肠道细菌失调,造成肠炎而腹泻<sup>[18]</sup>。本实验发现注射CPT-11后,大鼠回肠、盲肠、结肠杯状细胞均有坏死、凋亡,而用生姜泻心汤预防治疗后,可改善杯状细胞的凋亡、坏死,并可能促进肠隐窝上皮新生杯状细胞,以维持肠黏膜屏障的完整和功能,预防肠内水液滞留,菌群失调。

潘氏细胞主要分布在小肠肠腺基底部,大肠无潘氏细胞。潘氏细胞内的嗜酸性颗粒含有大量的防御素和溶菌酶,在调节消化道菌群的数量和位置,保护宿主免受致病菌入侵方面发挥重要作用<sup>[19-21]</sup>,还可在一定程度上反映肠上皮干细胞增殖状态。而实验发现腹泻模型组潘氏细胞存在坏死、凋亡,而予中药生姜心汤预防后,回肠潘氏细胞虽有上皮脱落,但数量基本正常,且光镜下可见新生潘氏细胞,提示生姜泻心汤可直接改善CPT-11所致潘氏的凋亡、坏死,促进新生细胞,以维持肠黏膜完整。

既往研究已证实CgA在肠肌层和黏膜下层,神经纤维及大多数的神经节细胞中均有存在,分布趋势为:胃/十二指肠>结肠>回肠<sup>[22]</sup>,其形态多样性主要与其功能及分布相关<sup>[23]</sup>。CgA主要作为前体肽,参与保持机体内环境的稳定,诸如:抑制机体炎症反应、参与组织修复,保持胃肠道动力,并构成天然免疫的第一道防线<sup>[24]</sup>。本实验研究发现内分泌细胞在大鼠正常肠道中均有存在,分布趋势为:盲肠>结肠>回肠。予CPT-11化疗后回肠内分泌细胞数量增多,由闭合型转为开放型,并向肠腔移动,而盲肠、结肠内分泌细胞大量破裂、凋亡坏死。这可能与回肠黏膜损伤轻,内分泌细胞应激性增殖、转换,以防御外来微生物的侵袭,抑制机体炎症反应有关,而相对来说盲肠、结肠肠黏膜损伤更严重。给予生姜泻心汤后可有效改善CPT-11所致肠内分泌细胞的破裂、凋亡,促进肠道内分泌细胞新

生,以维持肠道稳定、完整,减轻肠道炎症反应。

总之,生姜泻心汤可有效降低伊立替康化疗后 SD 大鼠的腹泻发生率及严重程度,改善肠黏膜结构及功能细胞的坏死、凋亡,促进杯状细胞、潘氏细胞和内分泌细胞的新生,以维护肠黏膜屏障完整,调节菌群失调,减轻肠道炎症反应。但是,本实验中生姜泻心汤初期不能改善 CPT-11 所致轻中度腹泻,其可能与生姜泻心汤对 CPT-11 的药代动力学影响较小有关,但需进一步研究探索。同时,中药复方作用机理复杂,生姜泻心汤改善 CPT-11 所致肠黏膜损伤程度是与直接降低 CPT-11 及 SN-38 在肠道浓度减轻肠黏膜损伤相关,还是与直接促进肠干细胞增殖,更新肠黏膜上皮,以维持肠黏膜结构和功能细胞的完整相关,仍待进一步研究探索。

### 参 考 文 献

[1] 孙晓东,岳树香,李建伟. 盐酸伊立替康临床应用研究进展[J]. 中国药业, 2011, 20(14): 79-80.

[2] Monti A, Gelibter A, Pavese I, et al. New approaches to prevent intestinal toxicity of irinotecan-based regimens[J]. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30(6): 555-562.

[3] Stringer AM, Gibson RI, Bowen JM, et al. Irinotecan-induced mucositis manifesting as diarrhea corresponds with an amended intestinal flora and mucin profile[J]. *Int J Exp Pathol*, 2009, 90(5): 489-499.

[4] 邓海燕,贾立群,潘林,等. 生姜泻心汤对伊立替康化疗后大鼠肠黏膜免疫屏障的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2007, 23(7): 620-622.

[5] Trifan OC, Durham WF, Salazar VS, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib enhances antitumor efficacy and reduces diarrhea side effect of CPT-11[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(20): 5778-5784.

[6] Akinobu K, Kado S, Kaneda N, et al. Modified irinotecan hydrochloride (CPT-11) administration schedule improves induction of delayed onset diarrhea in rats[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2000, 46(3): 211-220.

[7] Chiu CT, McArdle AH, Brown R, et al. Intestinal mucosal lesion in low flow states[J]. *Arch Surg*, 1970, 101(4): 478-485.

[8] 赵仁永,张蕊,郭瑞臣. 影响伊立替康疗效和毒性的遗传因素[J]. 药学研究, 2015, 34(1): 33-37.

[9] Li M, Wang Z, Guo J, et al. Clinical significance of UGT1A1 gene polymorphisms on irinotecan-based regimens as the treatment in metastatic colorectal cancer[J]. *Oncol Targets Ther*, 2014,

7: 1653-1661.

[10] Stringer AM, Gibson J, Logan M, et al. Chemotherapy-induced diarrhea is associated with changes in the luminal environment in the DA rat[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2007, 232(1): 96-106.

[11] 刘加威,凌云华,陆益,等. 盐酸伊立替康的不良反及其预防处理[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(17): 1355-1356.

[12] 贾立群,田鑫,李学,等. 中药预防喜树碱衍生物引起腹泻不良反应的临床观察[J]. 中华中西医临床杂志, 2004, (06).

[13] Lam W, Bussom S, Guan F, et al. The four-herb Chinese medicine PHY906 reduces chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity[J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(45): 45ra59.

[14] 孙华君,王翠松. 伊立替康肠毒性预防研究进展[J]. 世界临床药物, 2005, 26(5): 286-291.

[15] Brandi G, Dabard J, Raibaud P, et al. Intestinal microflora and digestive toxicity of irinotecan in mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(4): 1299-1307.

[16] Mori K, Kondo T, Kamiyama Y, et al. Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-to) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2003, 51(5): 403-406.

[17] Yang Y, Zhu R, Bai J, et al. Numb modulates intestinal epithelial cells toward goblet cell phenotype by inhibiting the Notch signaling pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2011, 317(11): 1640-1648.

[18] Wei X, Yang Z, Rey EF, et al. Fatty acid synthase modulates intestinal barrier function through palmitoylation of mucin 2[J]. *Cell Host Microb*, 2012, 11(2): 140-152.

[19] Oppenheim JJ, Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses[J]. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17(4): 359-365.

[20] Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(9): 710-720.

[21] Salzman NH, Underwood MA, Bevins CL. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa[J]. *Semin Immunol*, 2007, 19(2): 70-83.

[22] 钱之远,涂小煌,陈志耀,等. 结肠切除对青紫兰兔结肠黏膜中 5-HT、CgA 阳性细胞的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2009, 16(6): 452-454.

[23] 张晓玲,朱清仙,曾慧红. 人胚胎小肠 CgA-IR 细胞的形态学研究[J]. 解剖进展 2004, 10(3): 193-195.

[24] 谢明,张丹,任国胜,等. 嗜铬粒蛋白 A 及其衍生多肽在天然免疫系统中的作用[J]. 医学综述, 2013, 19(6): 967-969.

(收稿:2014-06-17 修回:2015-07-10)