

附子理中丸通过调节 NLRP3 炎症小体信号通路对化疗性恶心呕吐异食癖大鼠的改善作用

姚凤云¹, 姜勘琳¹, 刘蕊², 郭怡², 黄艳美², 王琳¹, 崔言坤¹

(1. 江西中医药大学中医学院, 江西南昌 330004; 2. 江西中医药大学方-证研究中心, 江西南昌 330004)

摘要: 目的 探讨附子理中丸对顺铂诱导的化疗性恶心呕吐 (CINV) 异食癖大鼠的药效及其作用机制。方法 大鼠随机分为空白组、模型组、帕洛司琼组 (0.045 mg/kg) 及附子理中丸高、中、低剂量组 (4.86、2.43、1.215 g/kg), 每组 8 只。预防性给药 7 d 后, 除空白组外, 其余各组单次腹腔注射顺铂 (6 mg/kg) 建立异食癖恶心呕吐模型。造模 72 h 后 (末次给药 1 h 后) 取材, HE 染色观察大鼠胃窦和回肠组织病理变化, 生化法检测大鼠血清 SOD 活性及 NO、MDA 水平, ELISA 法检测大鼠肾组织 IL-1 β 、TNF- α 水平及回肠组织 5-HT、5-HIAA 水平, Western blot 法检测回肠组织中 NLRP3、ASC、caspase-1、NF- κ B p65 蛋白表达。结果 与空白组比较, 模型组大鼠高岭土摄入量升高 ($P<0.01$), 体质量降低 ($P<0.01$), 胃窦及回肠组织病理损伤明显, SOD 活性及 NO 水平降低 ($P<0.05$), MDA、IL-1 β 、TNF- α 、5-HT、5-HIAA 水平升高 ($P<0.01$), 回肠组织 NLRP3、ASC、caspase-1、NF- κ B p65 蛋白表达升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 附子理中丸各剂量组及帕洛司琼组高岭土摄入量降低 ($P<0.05$), 体质量升高 ($P<0.05$), 胃窦及回肠组织病理损伤减轻, SOD 活性及 NO 水平升高 ($P<0.05$), MDA、IL-1 β 、TNF- α 、5-HT、5-HIAA 水平降低 ($P<0.05$), 回肠组织 NLRP3、ASC、caspase-1、NF- κ B p65 蛋白表达降低 ($P<0.01$)。结论 附子理中丸能防治 CINV, 纠正顺铂诱导的大鼠异食癖行为, 其机制可能与抑制 NLRP3/ASC/caspase-1 通路激活、调节炎症因子释放、抗氧化应激、抑制 5-HT 生成有关。

关键词: 附子理中丸; 顺铂; 化疗性恶心呕吐; 异食癖; NLRP3 炎症小体信号通路; 炎症; 氧化应激

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)10-3445-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.10.044

癌症严重威胁人民的生命健康^[1], 化疗作为主流治疗手段之一, 其非特异性靶标作用于不同组织产生毒副作用, 其中胃肠道毒性激活核因子转录及上调促炎细胞因子, 加速黏膜上皮细胞功能损伤和组织变性^[2]。化疗性恶心呕吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) 是化疗常见的毒副作用, 表现为剧烈的恶心和呕吐, 伴随腹泻、厌食等一系列胃肠道症状, 多见于应用顺铂、蒽环类等高、中致吐风险药物, 发生率达 70%~80%^[3-4]。现代医学研究发现, CINV 发生机制复杂, 可能与化疗致氧化应激、炎症反应、胃肠功能紊乱、神经递质释放异常等多种因素相关^[5-7], 会加剧代谢紊乱, 影响营养吸收、机体免疫等功能, 严重妨碍治疗进展^[8]。因此, 如何更有效地防治 CINV, 协同辅助化疗, 减轻毒副反应, 提升患者生存质量是相关研究重点之一。

附子理中丸首载于《太平惠民和剂局方》, 由炮附子、干姜、人参、炙甘草、白术组成。课题组前期研究发现, 附子理中丸可以缓解顺铂致模型小鼠体质量降低、摄食量

减少、体温下降等症状, 抗氧化应激并抑制促炎因子表达, 改善神经功能损伤^[9]。本实验通过顺铂诱导 CINV 大鼠, 并从干预 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体相关通路角度, 进一步阐明附子理中丸防治 CINV 的分子机制, 以期为其临床应用提供有力的实验支撑。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 SD 雄性大鼠 48 只, 体质量 (180±20) g, 购自江西中医药大学实验动物中心 [实验动物使用许可证号 SYXK (赣) 2022-0002]。动物实验方案符合江西中医药大学实验动物伦理委员会标准, 并通过审核 (伦理审核号 JZLLSC20210051)。

1.2 试剂与药物 附子理中丸 (仲景宛西制药股份有限公司, 批号 221001); 盐酸帕洛司琼 (正大天晴药业集团股份有限公司, 批号 220317102); 顺铂 (美国 Sigma 公司, 批号 MKCM2435)。超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、一氧化氮 (nitrogen monoxide, NO)、丙二醛

收稿日期: 2024-04-03

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82104725); 江西省研究生创新专项资金项目 (YC2022-B187); 江西省中医药管理局科技计划项目 (2021B708); 江西省教育厅科学技术研究项目 (GJJ211245)

作者简介: 姚凤云, 女, 博士, 教授, 从事方剂配伍规律现代化研究。E-mail: hrbyaoyao2000@163.com

(malondialdehyde, MDA) 测定试剂盒(南京建成生物工程研究所, 批号 20230529、20230313、20230323); 白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 测定试剂盒(上海江莱生物科技股份有限公司, 批号 053015008208840530、053015008132020530); 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、5-羟基吲哚乙酸 (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA) 测定试剂盒(武汉云克隆科技股份有限公司, 批号 L23031580、L230207066); NLRP3、核转录因子- κ B p65 (nuclear factor-kappa B p65, NF- κ B p65)、 β -肌动蛋白 (β -actin)、抗兔免疫球蛋白 (Ig) G 抗体 (anti-rabbit IgG) (美国 Cell Signaling Technology 公司, 批号 13158S、8242S、4970S、7074S); 凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、半胱天冬酶-1 (caspase-1) (武汉三鹰生物技术有限公司, 批号 00125840、00110541)。

1.3 仪器 XRS+化学发光成像系统(美国 Bio-Rad 公司); Centrifuge 5430R 高速离心机(德国 Eppendorf 公司); HistoCore BIOCUT 手动轮转式切片机、LEICA-DMi-1 显微镜(德国 Leica 公司); SpectraMax 190 光吸收型全波长酶标仪(美国 Molecular Devices 公司)。

2 方法

2.1 药物制备 附子理中丸粉碎后, 按高、中、低剂量组分别配制质量浓度为 0.486、0.243、0.121 5 g/mL 的混悬液, 4℃ 保存。取盐酸帕洛诺司琼胶囊 1 粒, 配制质量浓度为 0.004 5 mg/mL 的药液, 4℃ 保存。

2.2 高岭土制备 将 2% 阿拉伯树胶溶液慢慢加入高岭土粉末中, 混合均匀后置于模具中制成边缘光滑、长短粗细适中的颗粒, 40℃ 烘干。

2.3 分组、给药与模型制备 大鼠随机分为空白组、模型组、帕洛诺司琼组 (0.045 mg/kg) 及附子理中丸高、中、低剂量组 (4.86、2.43、1.215 g/kg), 每组 8 只, 采用标准颗粒饲料及无菌过滤水饲养, 自由饮食。灌胃前 5 d 开始定量投放高岭土颗粒, 与标准饲料分开自主食用, 当大鼠不再啃食高岭土时各给药组预防性给药 7 d, 容量为 10 mL/kg。实验第 8 天灌胃 1 h 后, 根据文献及预实验结果^[10-11], 通过单次腹腔注射顺铂 (6 mg/kg) 制备 CINV 异食癖恶心呕吐模型, 空白组注射等体积生理盐水, 继续给药 3 d, 其间每 24 h 灌胃 1 次, 并监测各组高岭土摄入量、

体质量、摄食量、精神状态、活动情况、排泄物状态、饮水量变化等。

2.4 取材 造模 72 h 后(实验第 11 天给药 1 h 后), 大鼠麻醉后腹主动脉取血 8 mL, 离心后取血清, 冷冻保存, 分离肾脏、胃窦和回肠, 磷酸缓冲盐清洗后一部分于 4% 多聚甲醛固定, 剩余组织于 -80℃ 冰箱中冷冻保存。

2.5 HE 染色观察胃窦、回肠组织病理学变化 胃窦、回肠组织经固定、脱水、包埋、切片和染色后, 于显微镜下观察组织形态学变化。

2.6 生化试剂盒检测血清 SOD 活力及 MDA、NO 水平 取适量血清, 按照试剂盒说明书检测 SOD 活力及 MDA、NO 水平。

2.7 ELISA 法检测肾组织 IL-1 β 、TNF- α 水平及回肠组织 5-HT、5-HIAA 水平 取适量组织制备组织匀浆, 离心后取上清, 按照试剂盒说明书检测 IL-1 β 、TNF- α 、5-HT、5-HIAA 水平。

2.8 Western blot 法检测回肠组织 NLRP3、ASC、caspase-1、NF- κ B p65 蛋白表达 制备回肠组织蛋白样品, 加入一抗 NLRP3、NF- κ B p65、 β -actin (1:1 000) 及 ASC、caspase-1 (1:5 000), 4℃ 孵育过夜, 次日加入二抗 anti-rabbit IgG (1:2 000), 常温孵育 1 h, 化学发光法显色曝光成像, 采用 Image J 软件进行目的、内参蛋白表达定量分析。

2.9 统计学分析 通过 SPSS 22.0 软件进行处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 附子理中丸对 CINV 大鼠摄食量及一般情况的影响 空白组大鼠摄食量稳定, 活动灵敏, 状态良好; 与空白组比较, 模型组大鼠摄食量减少, 食欲下降, 蟠缩抱团, 频频抬头张口, 精神不振, 部分大便呈陶土色, 后期出现腹泻, 严重者伴肛门坠出; 与模型组比较, 附子理中丸各剂量组及帕洛诺司琼组大鼠摄食量增加, 整体状态有明显改善。

3.2 附子理中丸对 CINV 大鼠体质量的影响 空白组大鼠体质量逐渐增加; 与空白组比较, 造模后 24、48、72 h 模型组大鼠体质量持续下降 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 附子理中丸各剂量组及帕洛诺司琼组大鼠体质量升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 见表 1。

表 1 附子理中丸对 CINV 大鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	体质量/g				
	给药前 7 d	0 d	1 d(24 h)	2 d(48 h)	3 d(72 h)
空白组	234.13 \pm 8.48	319.17 \pm 4.67	328.67 \pm 7.89	336.50 \pm 8.57	323.50 \pm 6.66
模型组	235.10 \pm 7.09	319.25 \pm 8.40	290.17 \pm 7.28 ^{**}	282.00 \pm 5.07 ^{**}	266.50 \pm 6.02 ^{**}
附子理中丸高剂量组	235.83 \pm 8.77	308.17 \pm 18.81	303.83 \pm 14.43	301.00 \pm 13.54 ^{##}	295.50 \pm 13.37 ^{##}
附子理中丸中剂量组	234.88 \pm 7.12	309.75 \pm 8.10	305.14 \pm 8.13 ^{##}	300.86 \pm 5.01 ^{##}	290.33 \pm 5.99 ^{##}
附子理中丸低剂量组	234.43 \pm 9.14	309.00 \pm 7.94	299.50 \pm 4.76 [#]	291.83 \pm 9.77 [#]	279.30 \pm 10.35 [#]
帕洛诺司琼组	235.00 \pm 5.06	318.00 \pm 6.78	297.71 \pm 8.69	294.00 \pm 7.13 ^{##}	278.00 \pm 4.00 ^{##}

注: 与空白组比较, ^{**} $P < 0.01$; 与模型组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$ 。

3.3 附子理中丸对CINV大鼠高岭土摄入量的影响 与空白组比较,造模后24 h模型组大鼠高岭土摄入量增加($P<0.01$),48、72 h则无明显变化($P>0.05$);与模型组比

较,造模后24 h附子理中丸中剂量组及帕洛诺司琼组大鼠高岭土摄入量减少($P<0.05$, $P<0.01$),48、72 h则无明显变化($P>0.05$),见表2。

表2 附子理中丸对CINV大鼠高岭土摄入量的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	高岭土摄入量/g				
	给药前7 d	0 d	1 d(24 h)	2 d(48 h)	3 d(72 h)
空白组	1.58±1.82	3.65±2.44	3.46±2.69	3.96±1.61	4.32±0.16
模型组	1.84±1.06	3.89±0.03	10.30±3.89 ^{**}	8.20±4.22	5.25±2.51
附子理中丸高剂量组	1.82±0.62	3.46±0.67	8.10±3.69	5.72±1.43	3.65±0.20
附子理中丸中剂量组	1.71±1.74	2.75±1.05	6.36±1.85 [#]	5.32±0.03	3.82±0.49
附子理中丸低剂量组	1.22±0.14	3.37±0.07	7.41±0.13	5.71±1.01	4.47±0.86
帕洛诺司琼组	1.28±0.72	2.49±0.32	4.98±2.63 [#]	4.50±1.10	3.28±0.53

注:与空白组比较,^{**} $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$ 。

3.4 附子理中丸对CINV大鼠胃窦、回肠组织病理变化的影响 空白组大鼠胃窦腺体排列规则整齐,数量丰富,未见明显充血、水肿及炎细胞浸润;与空白组比较,模型组大鼠胃窦黏膜下层间隙增宽,腺体排列稀疏杂乱,毛细血管明显扩张,并可见严重炎性浸润;与模型组比较,附子理中丸各剂量组及帕洛诺司琼组大鼠胃窦黏膜排列较整齐,见少量充血及炎细胞浸润,见图1。空白组大鼠回肠绒毛上皮细胞排列整齐,肠腺完整,未见明显炎性浸润;与空白组比较,模型组大鼠黏膜结构受损,肠绒毛脱落或萎缩,上皮细胞空泡形成,见明显充血及炎性浸润;与模型组比较,附子理中丸各剂量组及帕洛诺司琼组大鼠黏膜上皮细胞较完整,隐窝未见明显消融,只伴少量炎症细胞浸润,见图2。

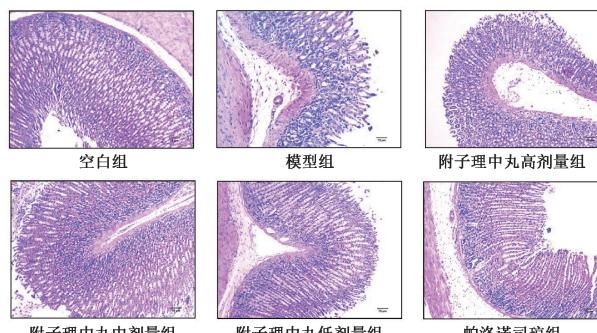


图1 附子理中丸对CINV大鼠胃窦组织病理变化的影响(HE染色, $\times 100$)

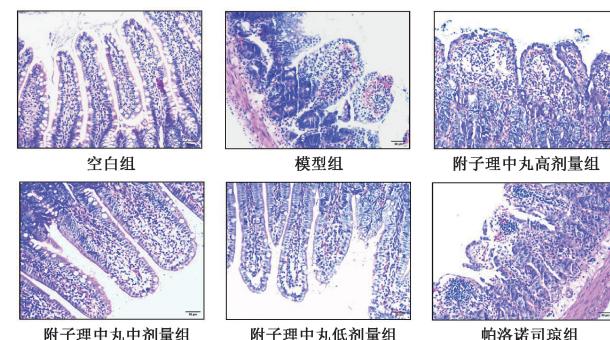


图2 附子理中丸对CINV大鼠回肠组织病理变化的影响(HE染色, $\times 200$)

3.5 附子理中丸对CINV大鼠血清SOD活性及MDA、NO水平的影响 与空白组比较,模型组SOD活性及NO水平降低($P<0.05$, $P<0.01$),MDA水平升高($P<0.01$);与模型组比较,附子理中丸各剂量组及帕洛诺司琼组SOD活性及NO水平升高($P<0.05$, $P<0.01$),附子理中丸中、低剂量组MDA水平降低($P<0.05$, $P<0.01$),见表3。

3.6 附子理中丸对CINV大鼠肾组织IL-1 β 、TNF- α 、5-HT、5-HIAA水平的影响 与空白组比较,模型组IL-1 β 、TNF- α 、5-HT、5-HIAA水平升高($P<0.01$);与模型组比较,附子理中丸各剂量组及帕洛诺司琼组IL-1 β 、5-HT、5-HIAA水平降低($P<0.05$, $P<0.01$),见表4。

表3 附子理中丸对CINV大鼠血清SOD活性及MDA、NO水平的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	SOD/(U·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)	NO/(μmol·mL ⁻¹)
空白组	133.68±19.21	7.32±2.18	137.44±13.12
模型组	106.80±10.44 [*]	14.35±3.52 ^{**}	76.90±10.91 ^{**}
附子理中丸高剂量组	129.40±10.61 [#]	10.24±3.45	124.71±20.74 ^{##}
附子理中丸中剂量组	133.70±12.30 ^{##}	8.78±4.17 [#]	132.51±17.45 ^{##}
附子理中丸低剂量组	125.70±14.94 [#]	8.54±2.56 ^{##}	123.56±25.84 ^{##}
帕洛诺司琼组	121.80±9.87 [#]	10.16±3.91	104.02±20.39 ^{##}

注:与空白组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$ 。

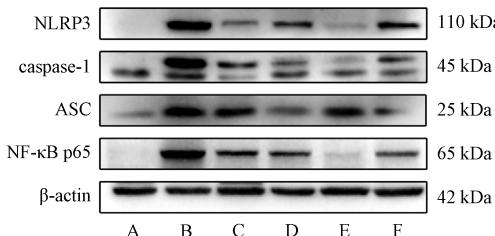
3.7 附子理中丸对CINV大鼠回肠组织NLRP3、ASC、caspase-1、NF- κ B p65蛋白表达的影响 与空白组比较,模型组NLRP3、caspase-1、ASC、NF- κ B p65蛋白表达升高

($P<0.01$);与模型组比较,附子理中丸各剂量组及帕洛诺司琼组NLRP3、caspase-1、ASC、NF- κ B p65蛋白表达降低($P<0.01$),见图3、表5。

表4 附子理中丸对CINV大鼠肾组织IL-1 β 、TNF- α 、5-HT、5-HIAA水平的影响 (ng/mL, $\bar{x}\pm s$, n=8)

组别	IL-1 β	TNF- α	5-HT	5-HIAA
空白组	106.76 \pm 18.15	34.02 \pm 7.05	11.91 \pm 0.35	12.54 \pm 2.08
模型组	162.54 \pm 9.18 **	49.74 \pm 5.60 **	13.74 \pm 0.63 **	27.90 \pm 3.21 **
附子理中丸高剂量组	144.52 \pm 8.93 ##	43.85 \pm 6.52	12.14 \pm 0.56 ##	15.05 \pm 2.65 ##
附子理中丸中剂量组	130.08 \pm 18.60 ##	43.25 \pm 2.24 #	12.47 \pm 1.02 #	16.02 \pm 2.58 ##
附子理中丸低剂量组	142.25 \pm 15.26 #	41.74 \pm 2.84 #	11.99 \pm 0.50 ##	15.49 \pm 3.02 ##
帕洛诺司琼组	143.18 \pm 13.47 #	42.17 \pm 1.97 #	12.38 \pm 1.21 #	12.74 \pm 2.25 ##

注: 与空白组比较, ** P<0.01; 与模型组比较, #P<0.05, ##P<0.01。



注: A 为空白组, B 为模型组, C~E 分别为附子理中丸高、中、低剂量组, F 为帕洛诺司琼组。

图3 各组大鼠回肠组织NLRP3、ASC、caspase-1、NF-κB p65蛋白条带

表5 附子理中丸对CINV大鼠回肠组织NLRP3、ASC、caspase-1、NF-κB p65蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, n=8)

组别	NLRP3/β-actin	ASC/β-actin	caspase-1/β-actin	NF-κB p65/β-actin
空白组	0.31 \pm 0.18	0.48 \pm 0.01	0.67 \pm 0.07	0.30 \pm 0.12
模型组	2.47 \pm 0.12 **	1.95 \pm 0.09 **	2.18 \pm 0.19 **	2.50 \pm 0.08 **
附子理中丸高剂量组	0.92 \pm 0.26 ##	1.17 \pm 0.04 ##	0.81 \pm 0.09 ##	0.97 \pm 0.17 ##
附子理中丸中剂量组	1.00 \pm 0.07 ##	0.88 \pm 0.11 #	0.99 \pm 0.13 ##	1.14 \pm 0.15 ##
附子理中丸低剂量组	0.43 \pm 0.35 ##	1.16 \pm 0.04 #	0.79 \pm 0.32 ##	0.54 \pm 0.24 ##
帕洛诺司琼组	0.82 \pm 0.26 ##	0.54 \pm 0.05 #	0.83 \pm 0.02 ##	0.92 \pm 0.14 ##

注: 与空白组比较, ** P<0.01; 与模型组比较, #P<0.05, ##P<0.01。

和顺则呕停, 故CINV治当温阳祛寒, 培补脾肾, 暖中止呕。附子理中丸方中配伍辛温之附子温肾散寒, 干姜温中止呕, 二药合用, 寒邪祛而肾阳生; 甘温之人参补脾助阳, 白术健脾燥湿, 二药合用, 脾阳振而寒湿除, 佐以甘草调和诸药, 辛甘合化, 振奋阳气, 温肾暖脾, 温中止呕, 共奏温阳祛寒、补气健脾之功。

本实验通过顺铂诱导建立CINV模型, 由于啮齿类动物缺乏呕吐反射, 故将异食癖大鼠模型作为研究对象, 以每日摄食高岭土量评价恶心呕吐程度^[10-11]。结果显示, 大鼠高岭土摄入增加, 体质量降低, 摄食量减少, 胃窦及回肠组织损伤明显, 证实CINV异食癖恶心呕吐模型复制成功。

氧化应激损伤与炎症反应相互影响促进。研究表明, 顺铂诱导机体释放大量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 降低SOD清除自由基水平, 抑制NO调节氧化还原反应, 促进MDA等过氧化损伤产物释放, 继而刺激组织损伤变性, 激活NF-κB转录, 调控炎症信号通路, 释放促炎细胞因子, 如IL-1 β 、TNF- α 等^[12-15]。NLRP3炎症小体由NLRP3、ASC、caspase-1组成, 在启动步骤可通过内外源性损伤刺激诱导NF-κB转录, 促进炎症小体及前体IL-1 β 表达, 在激活步骤可由多种信号刺激炎症小体, 促进ASC组装及活化caspase-1, 催化形成IL-1 β , 加剧炎症反应^[16-17]。

4 讨论

CINV表现为胃中之物经口吐出, 属中医“呕吐”范畴, 病位在脾胃, 日久累及肾, 气机上逆是呕吐的基本病机, 外感六淫、脾胃虚寒、蛔厥上逆、药食不当等, 俱令人呕。《说文》曰:“冷, 寒也”, 提示化疗药毒属寒邪, 直中入里, 前期最伤脾阳, 阳虚则兼气弱, 脾虚则生湿浊, 纳运失司, 胃气失和, 气机上逆则吐, 属脾胃虚寒证; 脾阳根于肾阳, 化疗后期久虚及肾, 土虚则水侮, 命门火衰, 清阳不升, 气机不降则吐, 或伴下利, 属脾肾阳虚证。胃为肾之关, 脾为肾之海, 肾火生脾, 脾土始能生胃, 胃气

研究证实, 通过抑制ROS异常生成及NF-κB磷酸化, 阻碍NLRP3炎症小体活化, 可有效防治CINV^[18-20], 提示NLRP3炎症小体及其级联反应可能是诱导CINV的重要途径之一。本研究结果显示, 附子理中丸低剂量组对NLRP3炎症小体相关蛋白表达的抑制效果最好, 帕洛诺司琼组次之; 附子理中丸中剂量组抗氧化、抗炎水平效果最佳, 附子理中丸低剂量组次之, 提示附子理中丸可能是通过抑制NLRP3炎症小体信号通路、调节氧化应激和炎症反应, 从而实现对CINV的防治作用。

5-HT与CINV的发生发展密切相关。5-HT作为神经递质, 可介导恶心呕吐发生, 顺铂通过刺激肠嗜铬细胞释放大量5-HT, 与邻近迷走神经纤维上的5-HT₃受体结合, 激动呕吐中枢触发CINV^[21-22], 此外, 它对炎症反应及免疫应答有调节作用, 可影响细胞IL-1 β 、TNF- α 分泌^[23]。研究证实, 5-HT与NLRP3炎症小体之间存在正反馈回路, 过量5-HT可激活NLRP3炎症小体, 而NLRP3诱导释放的IL-1 β 可通过IL-1受体及NF-κB信号通路诱导合成5-HT^[24], 提示5-HT与NLRP3炎症小体及其炎症级联反应相互影响可能是推动CINV疾病进展的原因之一。本研究结果显示, 附子理中丸低剂量组对5-HT生成及代谢水平的抑制效果最好, 帕洛诺司琼组次之, 提示附子理中丸可能通过抑制5-

HT生成与代谢,降低NLRP3炎症小体信号通路表达,实现对CINV的改善作用。

综上所述,附子理中丸能够改善CINV,减轻异食行为,延缓组织损伤进程,其作用机制可能与抑制NLRP3炎症小体及细胞因子表达、降低炎症反应、提高清除氧自由基水平、抑制5-HT生成有关。

参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide [J]. *Cancer*, 2021, 127(16): 3029-3030.
- [2] Shahid F, Farooqui Z, Khan F. Cisplatin-induced gastrointestinal toxicity: an update on possible mechanisms and on available gastroprotective strategies [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 827: 49-57.
- [3] Piechotta V, Adams A, Haque M, et al. Antiemetics for adults for prevention of nausea and vomiting caused by moderately or highly emetogenic chemotherapy: a network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11): D12775.
- [4] Chow R, Yin L B, Baqri W, et al. Prevalence and predictors of long-delayed (> 120 h) chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) —a systematic review and individual patient data meta-analysis [J]. *Support Care Cancer*, 2023, 31(8): 505.
- [5] Akbarali H I, Muchhala K H, Jessup D K, et al. Chemotherapy induced gastrointestinal toxicities [J]. *Adv Cancer Res*, 2022, 155: 131-166.
- [6] Aapro M. CINV: still troubling patients after all these years [J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(Suppl 1): 5-9.
- [7] Escalante J, McQuade R M, Stojanovska V, et al. Impact of chemotherapy on gastrointestinal functions and the enteric nervous system [J]. *Maturitas*, 2017, 105: 23-29.
- [8] Feyer P, Jordan K. Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(1): 30-38.
- [9] 左铮云, 黄艳美, 崔言坤, 等. 附子理中丸通过调节MAPK信号通路改善顺铂诱导CIPN模型小鼠损伤的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 1-7.
- [10] Nakajima S. Pica caused by emetic drugs in laboratory rats with kaolin, gypsum, and lime as test substances [J]. *Physiol Behav*, 2023, 261: 114076.
- [11] Goineau S, Castagne V. Comparison of three preclinical models for nausea and vomiting assessment [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2016, 82: 45-53.
- [12] Dharshini L, Rasmi R R, Kathirvelan C, et al. Regulatory components of oxidative stress and inflammation and their complex interplay in carcinogenesis [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2023, 195(5): 2893-2916.
- [13] Reuter S, Gupta S C, Chaturvedi M M, et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(11): 1603-1616.
- [14] Escalante J, McQuade R M, Stojanovska V, et al. Impact of chemotherapy on gastrointestinal functions and the enteric nervous system [J]. *Maturitas*, 2017, 105: 23-29.
- [15] Akbarali H I, Muchhala K H, Jessup D K, et al. Chemotherapy induced gastrointestinal toxicities [J]. *Adv Cancer Res*, 2022, 155: 131-166.
- [16] Mangan M, Olhava E J, Roush W R, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(8): 588-606.
- [17] Gao H, Wang X, Qu X, et al. Omeprazole attenuates cisplatin-induced kidney injury through suppression of the TLR4/NF-κB/NLRP3 signaling pathway [J]. *Toxicology*, 2020, 440: 152487.
- [18] Yang S K, Han Y C, He J R, et al. Mitochondria targeted peptide SS-31 prevent on cisplatin-induced acute kidney injury via regulating mitochondrial ROS-NLRP3 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110521.
- [19] Li Y, Yang Y, Zhang G, et al. RNA-Seq reveals inflammatory mechanisms of Xiao-Ban-Xia-Tang decoction to ameliorate cisplatin-induced emesis in a rat pica model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110699.
- [20] 李雅琦. 基于转录组学探讨小半夏汤防治化疗性恶心呕吐作用机制 [D]. 广州: 广东药科大学, 2021.
- [21] Wickham R J. Revisiting the physiology of nausea and vomiting—challenging the paradigm [J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(1): 13-21.
- [22] Bashashati M, McCallum R W. Neurochemical mechanisms and pharmacologic strategies in managing nausea and vomiting related to cyclic vomiting syndrome and other gastrointestinal disorders [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 722: 79-94.
- [23] Yang T, Li Y, Wang H, et al. The 5-HT and PLC signaling pathways regulate the secretion of IL-1β, TNF-α and BDNF from NG2 cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 7425538.
- [24] Li T, Fu B, Zhang X, et al. Overproduction of gastrointestinal 5-HT promotes colitis-associated colorectal cancer progression via enhancing NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(9): 1008-1023.