

## • 论著 •

## 黄芪对兔内毒素性急性肺损伤的保护作用

李 瑜<sup>1</sup>, 李琳璋<sup>1</sup>, 王世端<sup>1</sup>, 曾因明<sup>2</sup>

(1. 青岛大学医学院附属医院麻醉科, 山东 青岛 266003; 2. 江苏省麻醉学重点实验室, 江苏 徐州 221002)

**【摘要】** 目的: 探讨中药黄芪对兔内毒素性急性肺损伤(ALI)的保护作用。方法: 将 12 只雄性新西兰兔采用压力控制辅助通气模式后静脉注射脂多糖, 当氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) $\leq 300$  mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 时认为 ALI 模型制备成功。此时将动物随机分为黄芪组和对照组, 每组 6 只。黄芪组静脉注射黄芪注射液 8 g/kg; 对照组静脉注射等量生理盐水。观察 ALI 时以及 ALI 后 1、2、3、4、5 和 6 h 肺动态顺应性(C<sub>dyn</sub>)、平均动脉压(MAP)的变化。于 ALI 后 6 h 活杀动物取肺组织, 观察过氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)含量的变化以及肺组织病理变化。结果: 对照组 ALI 后各时间点肺 C<sub>dyn</sub> 较基础值显著降低, ALI 后 5 h 和 6 h MAP 较基础值显著下降, 差异均有显著性( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 但两组间肺 C<sub>dyn</sub> 和 MAP 的变化差异无显著性。黄芪组肺 C<sub>dyn</sub> 及 MAP 组内比较差异无显著性; 黄芪组 SOD 活性较对照组升高, MDA 含量较对照组降低, 差异均有显著性( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ ); 光镜下黄芪组肺损伤组织病理变化较对照组减轻。结论: 黄芪对兔内毒素性 ALI 有明显的保护作用。

**【关键词】** 黄芪; 兔; 内毒素; 肺损伤, 急性

中图分类号: R285.5; R256.1 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2006)06-0348-04

**Protective effect of radix astragali (黄芪) on lipopolysaccharide induced acute lung injury in rabbits** LI Yu<sup>1</sup>, LI Lin-zhang<sup>1</sup>, WANG Shi-duan<sup>1</sup>, ZENG Yin-ming<sup>2</sup>. 1. Department of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong, China; 2. Jiangsu Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou 221002, Jiangsu, China

**【Abstract】 Objective:** To study the protective effect of radix astragali (黄芪) on acute lung injury (ALI) induced by lipopolysaccharide (LPS) in rabbits. **Methods:** ALI model was established by ventilation with assistance of pressure control followed by intravenous injection of LPS. When the partial pressure of oxygen in artery/fractional concentration of inspired oxygen ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) reduced to  $\leq 300$  mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), the model was established successfully. Twelve male New Zealand rabbits were randomly divided into two groups, radix astragali group and control group (each  $n=6$ ). Intravenous infusion of radix satragali injection (8 g/kg) was applied in the radix astragali group. An equal volume normal saline was used in the control group. The changes of mean arterial pressure (MAP) and lung dynamic compliance (C<sub>dyn</sub>) were observed at basic situation, onset of ALI, 1, 2, 3, 4, 5 and 6 hours after ALI. The animals were sacrificed 6 hours after ALI. Superoxide dismutase (SOD) activity, malondialdehyde (MDA) content, and histomorphology of lung tissue were examined 6 hours after ALI. **Results:** Lung C<sub>dyn</sub> was obviously decreased at each time point compared with the basic value in control group. MAP was obviously decreased at 5 and 6 hours after ALI compared with the basic value in control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). There were no differences of lung C<sub>dyn</sub> and MAP between two groups at each time point. In the radix astragali group, the comparisons of lung C<sub>dyn</sub> and MAP had no differences; SOD activity in the radix astragali group was significantly higher than that in control group ( $P < 0.01$ ), while the content of MDA in the radix astragali group was lowered compared with that in control group ( $P < 0.05$ ). The pathologic changes of lung tissue under light microscope in the radix astragali group were lighter than that in control group. **Conclusion:** Infusion of radix astragali has protective effect on ALI induced by LPS in rabbits.

**【Key words】** radix astragali; rabbit; lipopolysaccharide; acute lung injury

《神农本草经》中记载, 黄芪味甘、性温, 有补气升阳、固表止汗、托毒排脓、利水消肿等功效。本实验

拟采用压力控制辅助通气模式后静脉注射脂多糖(LPS), 制备兔急性肺损伤(ALI)模型, 给予黄芪注射液干预治疗, 旨在研究黄芪对兔内毒素性 ALI 有无保护作用, 现报告如下。

作者简介: 李 瑜(1968-), 男(汉族), 山东济宁人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事脏器功能衰竭的研究。

表 1 黄芪对 ALI 兔肺 Cdyn 的影响( $\bar{x} \pm s, n=6$ )Table 1 Effects of radix astragali on lung Cdyn in ALI rabbits( $\bar{x} \pm s, n=6$ ) ml/cm H<sub>2</sub>O

组别	基础值	ALI 时	ALI 后 1 h	ALI 后 2 h	ALI 后 3 h	ALI 后 4 h	ALI 后 5 h	ALI 后 6 h
对照组	1.93±0.27	1.75±0.47	1.60±0.41*	1.50±0.44*	1.50±0.37*	1.38±0.37**+	1.27±0.32**+	1.17±0.29***+
黄芪组	1.75±0.21	1.63±0.21	1.58±0.29	1.68±0.31	1.65±0.35	1.60±0.28	1.58±0.38	1.55±0.34

注:与基础值比较:\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与 ALI 时比较:+ $P<0.05$ ,++ $P<0.01$ 表 2 黄芪对 ALI 兔 MAP 的影响( $\bar{x} \pm s, n=6$ )Table 2 Effects of radix astragali on MAP in ALI rabbits( $\bar{x} \pm s, n=6$ ) mm Hg

组别	基础值	ALI 时	ALI 后 1 h	ALI 后 2 h	ALI 后 3 h	ALI 后 4 h	ALI 后 5 h	ALI 后 6 h
对照组	108±21	106±25	108±23	205±23	107±26	106±23	101±23*	95±22**
黄芪组	106±23	99±20	107±10	112±19	110±20	110±23	106±27	104±30

注:与基础值比较:\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ 

## 1 材料与方法

**1.1 动物模型制备及分组:**12 只雄性新西兰兔(徐州医学院实验动物中心提供),体重 2.0~2.5 kg,用质量分数为 25% 的乌拉坦 1 g/kg 经耳缘静脉麻醉。仰卧位固定于兔台上,气管切开置管,连接动物呼吸机,采用压力控制辅助通气模式,调节呼吸机参数,使支持频率( $f$ )在 30 次/min,潮气量( $V_T$ )为 10 ml/kg,吸:呼(I:E)为 1:1,吸入氧浓度( $FiO_2$ )为 1.00,动脉血二氧化碳分压( $PaCO_2$ )维持在 35~45 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。分离右侧颈内静脉并置入导管以备输液使用,输液量为 10 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>;分离左侧颈总动脉,接换能器,以备测定兔的血流动力学指标及采集动脉血使用。保温使肛温维持在 38℃左右,监测心电图(ECG),稳定循环、呼吸指标 30 min,静脉注射(静注)LPS 100 μg/kg(溶于质量分数为 0.9%生理盐水 20 ml,1 h 内用微量泵注完)。当氧合指数( $PaO_2/FiO_2$ )≤300 mm Hg 时,参照 1992 年欧美急性呼吸窘迫综合征(ARDS)专题会议制定的诊断标准<sup>[1]</sup>,认为动物的 ALI 模型是成功的。按照随机数字表法将动物分为黄芪组和对照组,每组 6 只。黄芪组静注黄芪注射液 8 g/kg,对照组注射等量生理盐水。观察 ALI 时,ALI 后 1、2、3、4、5 和 6 h 平均动脉压(MAP)、肺动态顺应性(Cdyn)的变化。

**1.2 标本采集:**ALI 后 6 h 静注质量分数为 10% 的 KCl 处死动物;立即开胸,将肺及气管一并取出,右肺上叶经支气管注入甲醛溶液,待肺扩张后用线结扎,然后浸泡在甲醛溶液中;石蜡包埋后切片,苏木素-伊红(HE)染色,光镜观察。左肺上叶立即放入液氮中冷冻,然后放在-4℃冰箱保存,采用黄嘌呤氧化酶法测定肺组织中超氧化物歧化酶(SOD)活性,用硫代巴比妥法测定丙二醛(MDA)含量。

**1.3 统计学处理:**所有数据用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )

表示,组内比较用  $t$  检验,组间比较用方差分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组肺 Cdyn 的变化(表 1):**对照组肺 Cdyn 在 ALI 后各时间点均较基础值显著降低,在 ALI 后 4、5 和 6 h 较 ALI 时也显著降低( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。黄芪组各时间点组内比较差异无显著性,与对照组比较差异也无显著性( $P$  均  $>0.05$ )。

**2.2 两组 MAP 的变化(表 2):**对照组 MAP 在 ALI 后 5 h 较基础值降低( $P<0.05$ ),在 ALI 后 6 h 较基础值显著降低( $P<0.01$ )。黄芪组各时间点组内比较差异无显著性( $P$  均  $>0.05$ ),且与对照组比较差异也无显著性( $P$  均  $>0.05$ )。

**2.3 两组肺组织 MDA 含量和 SOD 活性的变化(表 3):**黄芪组 MDA 含量明显低于对照组( $P<0.05$ );而 SOD 活性显著高于对照组( $P<0.01$ )。

表 3 黄芪对 ALI 兔肺组织 SOD 活性及 MDA 含量的影响( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Effects of radix astragali on SOD activity and MDA content of lung tissue in ALI rabbits( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数(只)	MDA(μmol/g)	SOD(kNU/L)
对照组	6	5.80±0.58	48.49±3.48
黄芪组	6	2.08±0.65 <sup>#</sup>	67.42±4.64 <sup>#</sup>

注:与对照组比较:<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>#</sup> $P<0.01$ 

**2.4 两组肺组织病理学变化(彩色插页图 1,图 2):**对照组肺泡淤血、水肿,有大量炎性细胞浸润。黄芪组肺泡结构基本完整,肺泡淤血、水肿减轻,炎性细胞浸润减轻,肺损伤较对照组轻。

## 3 讨论

黄芪具有强心功能,对心肌细胞膜  $Na^+-K^+$ -ATP 酶活性及磷酸二酯酶(PDE)活性的影响,说明其强心作用是通过抑制心肌细胞的 PDE 活性,从而增加环磷酸腺苷(cAMP)含量而发挥其正性肌力作用<sup>[2]</sup>。从本实验可以看出,黄芪组 ALI 后各时间点

MAP 均较稳定,可以说明静注 8 g/kg 的黄芪可以改善 ALI 兔的血流动力学,但这种改善较微弱,可能与黄芪剂量有关。

在 LPS 诱导 ALI 过程中,氧自由基释放可产生大量的脂质过氧化物,这些脂质过氧化物可引起膜通透性增强,从而增加肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞的通透性,促进肺水肿的发生。王晓琳等<sup>[3]</sup>研究表明,肺组织中的中性粒细胞增多可导致肺组织氧化反应,氧化/抗氧化失衡造成了 ALI,使机体内脂质过氧化产物增多。脂质过氧化物中的 MDA 对组织也有毒性,它能与蛋白质等氨基化合物反应,使之发生交联,从而丧失其功能<sup>[4]</sup>;同时大量的中性粒细胞在肺内聚集,引起“呼吸爆发”,产生过多的氧自由基,从而导致肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞损伤<sup>[5]</sup>;这些氧自由基作用于细胞膜可引起脂质氧化反应,产生大量 MDA<sup>[6]</sup>。血浆中 MDA 含量的变化,在某种程度上可以了解机体内氧化反应的强弱<sup>[3]</sup>。本实验证实黄芪组比对照组 SOD 活性升高,MDA 含量降低,提示黄芪能清除氧自由基,可能是其减轻内毒素所致 ALI 的原因之一。

肺 Cdyn 主要与功能残气量有关,其下降提示存在肺不张、肺萎陷<sup>[7]</sup>。随时间延长,对照组肺 Cdyn 有不同程度的下降;但黄芪组较稳定,各时间点相比差异无显著性。提示黄芪可抑制肺 Cdyn 的下降,但

与对照组比较差异无显著性,可能与黄芪剂量有关,加大剂量是否可提高肺 Cdyn,有待进一步研究。

光镜下显示黄芪组肺泡淤血、水肿减轻,炎性细胞浸润减轻,肺损伤较对照组轻。这与黄芪能促进中性粒细胞趋化、抗感染及增强机体免疫力有关<sup>[8]</sup>。提示黄芪对内毒素性 ALI 有明显的保护作用。

#### 参考文献:

- [1] Marin J J, Evans T W. Round table conference: acute lung injury, 15th - 17th March 1997 Brussels, Belgium [J]. Intensive Care Med, 1998, 24: 878 - 883.
- [2] 秦腊梅, 阎艳芳, 牛福玲, 等. 党参、黄芪补益心气作用的研究 [J]. 中国药理学与临床, 1987, 3: 31 - 32.
- [3] 王晓琳, 张宏, 刘荣, 等. 乌司他丁对肝缺血/再灌注后急性肺损伤的保护作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 432 - 434.
- [4] 李瑜, 张林, 褚海辰, 等. 大黄对家兔内毒素性急性肺损伤的保护作用研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12: 173 - 176.
- [5] Millar A B, Foley N M, Singer M, et al. Tumor necrosis factor in bronchopulmonary secretions of patients with adult respiratory distress syndrome [J]. Lancet, 1989, 2: 712 - 714.
- [6] 王烁, 聂秀红, 郭德玉, 等. 急性肺损伤家兔早期中性粒细胞相关功能的变化研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 403 - 408.
- [7] Scanlan C, Wilkins R L, Stoller J K. Egan's Fundamentals of Respiratory Care [M]. 7th ed. London: Mosby Press, 1996: 509.
- [8] 沈玉清, 那爱华, 杨正娟, 等. 12 种黄芪对小鼠免疫功能影响的比较研究 [J]. 中国免疫学杂志, 1989, 5: 119.

(收稿日期: 2006 - 05 - 08 修回日期: 2006 - 09 - 04)

(本文编辑: 李银平)

#### • 消息 •

### 2005 年《中国科技期刊引证报告》(核心版)中 各医药学类期刊影响因子较高的前 10 种期刊排序表

学科	排序	期刊名称	影响因子	学科	排序	期刊名称	影响因子
神经病学	1	中华神经外科杂志	1.221	内科学类	1	中华肝脏病杂志	1.573
精神病学类	2	中华神经科杂志	1.075	2	中华心血管病杂志	1.272	
	3	中华精神科杂志	0.985	3	中华糖尿病杂志	1.209	
	4	中华神经外科疾病研究政治	0.982	4	中华肾脏病杂志	1.077	
	5	中国临床心理学杂志	0.738	5	WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	1.062	
	6	中国心理卫生杂志	0.711	6	中华内分泌代谢杂志	0.981	
	7	临床神经病学杂志	0.605	7	中华内科杂志	0.903	
	8	心理学报	0.493	8	中华消化杂志	0.798	
	9	中国行为医学科学	0.475	9	中华消化内镜杂志	0.782	
	10	临床精神医学杂志	0.454	10	中国动脉硬化杂志	0.662	
临床医学类	1	中华医院感染学杂志	1.368	外科学类	1	中国修复重建外科杂志	1.311
	2	中华检验医学杂志	1.054	2	中华烧伤杂志	1.218	
	3	中国呼吸与危重监护杂志	0.831	3	中华骨科杂志	1.072	
	4	中华创伤骨科杂志	0.783	4	中华创伤杂志	0.983	
	5	中华皮肤科杂志	0.719	5	中国实用外科杂志	0.977	
	6	中华急诊医学杂志	0.715	6	中华外科杂志	0.963	
	7	中国抗感染化疗杂志	0.694	7	中华泌尿外科杂志	0.938	
	8	中华风湿病学杂志	0.689	8	中国胸心血管外科临床杂志	0.793	
	9	中国输血杂志	0.600	9	中华显微外科杂志	0.787	
	10	中国介入心脏病学杂志	0.588	10	中华胸心血管外科杂志	0.745	

## 黄芪对兔内毒素性急性肺损伤的保护作用

(正文见348页)

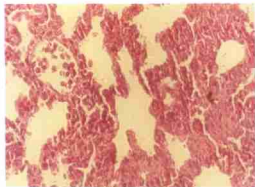


图1 对照组肺组织病理学改变 (HE, x200)  
Figure 1 Pathology changes of lung tissue in control group (HE, x200)

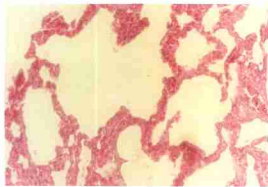


图2 黄芪组肺组织病理学改变 (HE, x200)  
Figure 2 Pathology changes of lung tissue in radix astragalii group (HE, x200)

## 暴发性肝功能衰竭小鼠模型的建立及其治疗研究

(正文见361页)

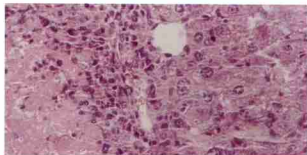


图3 光镜下模型组12 h 肝组织病理改变 (HE, x200)  
Figure 1 Pathology changes of liver tissue at 12 hours in model group under light microscope (HE, x200)

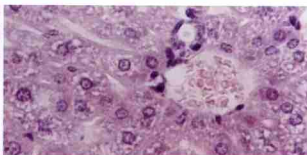


图2 光镜下SNMC保护组3 d 肝组织病理改变 (HE, x400)  
Figure 2 Pathology changes of liver tissue on 3 days in SNMC group under light microscope (HE, x400)

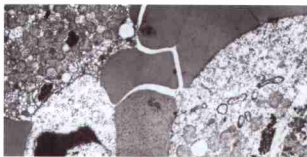


图3 电镜下模型组6 h 肝组织病理改变 (锇酸, x5000)  
Figure 3 Pathology changes of liver tissue at 6 hours in model group under electron microscope (osmic acid, x5000)

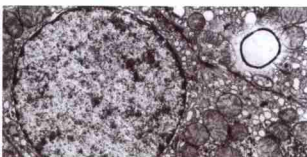


图4 电镜下SNMC保护组1 d 肝组织病理改变 (锇酸, x8000)  
Figure 4 Pathology changes of liver tissue on 1 day in SNMC group under electron microscope (osmic acid, x8000)

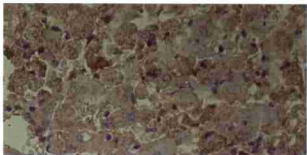


图5 模型组9 h 肝组织细胞色素C及 caspase-3表达 (免疫组化, x400)  
Figure 5 Expression of cytochrome C and caspase-3 of liver tissue at 9 hours in model group (immunohistochemistry, x400)

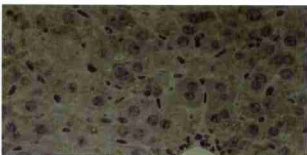


图6 SNMC保护组9 h 肝组织细胞色素C及 caspase-3表达 (免疫组化, x400)  
Figure 6 Expression of cytochrome C and caspase-3 of liver tissue at 9 hours in SNMC group (immunohistochemistry, x400)