

益气活血化痰方对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺功能和气道重塑的影响

金 焱, 庞宝森, 武维屏, 冯淬灵, 任传云, 阮英莽

(北京朝阳医院京西院区中医科, 北京 100043)

【摘要】 目的 探讨益气活血化痰方对慢性阻塞性肺疾病(COPD)肺功能和气道重塑的影响,并与罗红霉素进行对比。方法 采用气管内注入脂多糖(LPS)和烟熏的复合方法制备 COPD 大鼠模型。将 80 只 Wistar 大鼠随机分为正常对照组,模型组,中药 20、30、40 d 组,罗红霉素 20、30、40 d 组。正常对照组和模型组均从第 20 日起每日予温开水(10 ml/kg)灌胃;中药和罗红霉素 20、30、40 d 组分别从第 20、30、40 日起每日予益气活血化痰方(0.915 ml/kg)或罗红霉素(35 mg/kg)灌胃。各组于第 91 日测定存活大鼠的肺功能,处死动物后取肺组织,光镜下测量胶原面积。结果 与正常对照组比较,模型组肺吸气阻力(Ri)显著升高($P < 0.05$),第 0.3 秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV0.3%)显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,中药 20 d 组和罗红霉素 20 d 组 Ri 显著降低,中药 20 d 组和罗红霉素 20 d、30 d 组 FEV0.3%显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。模型组胶原面积较正常对照组显著增加($P < 0.01$),中药 20 d 组和罗红霉素 20 d 组胶原面积较模型组均显著减小($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$),中药和罗红霉素 30 d、40 d 组胶原面积则与模型组无明显改变(P 均 > 0.05)。结论 早期给予益气活血化痰方可明显改善 COPD 大鼠肺功能,减轻气道重塑的病理改变,其作用与罗红霉素相当。

【关键词】 肺疾病,阻塞性,慢性;益气活血化痰方;肺功能;气道重塑

中图分类号:R285.5;R256.1 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2009.06.001

Effects of Yiqi Huoxue Huatan prescription (益气活血化痰方) on pulmonary function and airway remodeling in rats with chronic obstructive pulmonary disease JIN Yan, PANG Bao-sen, WU Wei-ping, FENG Cui-ling, REN Chuan-yun, RUAN Ying-mao. *The West Part of Beijing Chaoyang Hospital, Beijing 100043, China*

【Abstract】 Objective To investigate the influences of Yiqi Huoxue Huatan prescription (益气活血化痰方) on pulmonary function and airway remodeling in rats with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by endotoxin and compare with that of roxithromycin. **Methods** The COPD model was induced by intratracheal injection of lipopolysaccharide (LPS) and inhalation of smoke. Eighty Wistar rats were randomly divided into eight groups; the normal control group, model group, herb medicine 20, 30, 40th day groups, and roxithromycin 20, 30, 40th day groups. After modeling, the normal control group and model group were given boiled water moderate in temperature (10 ml/kg) by gavage from the 20th day onward; the herb medicine groups and the roxithromycin groups were given Yiqi Huoxue Huatan prescription (0.915 ml/kg) or roxithromycin (35 mg/kg) respectively starting from the 20, 30, 40th day separately. Pulmonary function was tested first in all the survival rats on the 91st day and then they were sacrificed; the lungs were harvested for microscopic examination to test the average collagen area. **Results** Compared with the normal control group, the inspiratory resistance (Ri) was significantly increased ($P < 0.05$), and forced expiratory volume at 0.3 seconds/forced vital capacity (FEV0.3%) was significantly declined ($P < 0.01$) in the model group. Compared with model group, Ri was significantly declined in the 20th day groups in herb medicine and roxithromycin groups, FEV0.3% was significantly increased in the herb medicine 20th day group and roxithromycin 20th and 30th day groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the normal control group, the average area of collagen was significantly increased in the model group ($P < 0.01$). Compared with model group, the average area of collagen was significantly reduced in the 20th day groups of herb medicine and roxithromycin ($P < 0.01$ and $P < 0.05$). Compared with the model group, the average area of collagen had no significant changes in the 30th and 40th day groups in herb medicine and roxithromycin groups (all $P > 0.05$). **Conclusion** The herb prescription of Yiqi Huoxue Huatan given early in COPD rats can significantly improve pulmonary function, reduce the pathological changes of airway remodeling, and the effect is equal to that of roxithromycin.

【Key words】 chronic obstructive pulmonary disease; Yiqi Huoxue Huatan prescription; pulmonary function; airway remodeling

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的呼吸系统疾病,以不完全可逆的气流受限为特征^[1]。虽然国内外均制定了相应的治疗规范,但目前西药尚不能有效阻止 COPD 患者肺功能的下降,而中医药从整体观出发,采用辨证论治,在防治 COPD 方面具有较好的疗效。本实验中观察不同时间给予益气活血化痰方对 COPD 大鼠肺功能及气道重塑的影响。

1 材料与与方法

1.1 动物模型制备及分组:80 只清洁级 Wistar 大鼠,体重(250±20)g,雌雄各半,购自北京生物制品研究所。按随机数字表法分为 8 组,每组 10 只。采用气管内注入脂多糖(LPS)和烟熏的复合法建立 COPD 大鼠模型^[2],分别于第 1、8、15、23 日气管内给予 LPS(美国 Sigma 公司生产,批号:62012),第 2~7、9~14 日每日烟熏 30 min。

1.2 给药方法:正常对照组和模型组从第 20 日起每日给予温开水 10 ml/kg 灌胃。中药 20、30、40 d 组分别从第 20、30、40 日起每日给予益气活血化痰方(由党参、黄芪、丹参、清半夏、水蛭等按一定比例组成,水煎醇沉后,浓缩至 2 g/ml;将百令胶囊按人体每日 0.8 g,以体表面积折算率换算成大鼠等效剂量,溶解于益气活血化痰方水煎液中,冷藏储存)0.915 ml/kg 灌胃;罗红霉素 20、30、40 d 组给予罗红霉素 35 mg/kg 灌胃。第 91 日测定各组存活大鼠的肺功能,处死动物取肺组织标本备检。

1.3 观察指标和检测方法

1.3.1 肺功能测定:实验结束后次日用动物呼吸功能仪测定大鼠肺吸气阻力(Ri)及第 0.3 秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV0.3%)。

1.3.2 肺组织胶原面积测定:取大鼠右肺,用体积分数 4%多聚甲醛水溶液灌注固定,石蜡包埋,进行 Masson 染色,光镜下观察并摄像,用 Metamorph 图像分析软件(美国 Iversal Imaging Corporation)测量胶原面积。

1.4 统计学处理:应用 SPSS 11.0 统计软件,实验结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析, P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠肺功能比较(表 1):与正常对照组比较,模型组 Ri 显著升高,FEV0.3%显著降低,差异

有统计学意义(P<0.05 和 P<0.01)。与模型组比较,中药 20 d 组和罗红霉素 20 d 组 Ri 显著降低,中药 20 d 组和罗红霉素 20 d、30 d 组 FEV0.3%显著升高,差异有统计学意义(P<0.05 或 P<0.01)。

表 1 各组大鼠肺功能及肺组织 Masson 染色的胶原面积比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (cm H ₂ O · ml ⁻¹ · s ⁻¹)	Ri	FEV0.3% (%)	胶原面积 (×10 ⁴ μm ²)
正常对照组	7	1.39±0.21	90.79±0.71	1.82±0.65
模型组	7	1.77±0.22 ^a	81.57±2.36 ^b	3.60±0.63 ^b
中药 20 d 组	7	1.07±0.33 ^d	88.64±0.99 ^d	1.94±0.44 ^d
中药 30 d 组	7	1.63±0.25	85.79±2.62	3.88±1.57
中药 40 d 组	7	1.80±0.44	85.42±2.33	4.16±2.94
罗红霉素 20 d 组	9	1.39±0.40 ^c	88.16±1.24 ^d	2.36±0.23 ^c
罗红霉素 30 d 组	7	1.45±0.30	86.88±1.98 ^c	4.50±0.96
罗红霉素 40 d 组	7	1.47±0.30	85.46±1.20	4.15±1.41

注:与正常对照组比较,^aP<0.05,^bP<0.01;与模型组比较,^cP<0.05,^dP<0.01;1 cm H₂O=0.098 kPa

2.2 各组大鼠肺组织胶原面积的比较(表 1):模型组胶原面积较正常对照组明显增加,差异有统计学意义(P<0.01)。中药 20 d 组和罗红霉素 20 d 组胶原面积均较模型组明显减小,差异有统计学意义(P<0.01和P<0.05),但 30 d、40 d 组均有所增加,与模型组比较差异无统计学意义(P 均>0.05)。

3 讨论

2006 年公布的 COPD 全球倡议(GOLD)指出 COPD 是一种可以预防和治疗的疾病,其病变的特点为不完全可逆性气流受限,这种气流受限通常呈进行性发展,与肺部对有害颗粒和气体的异常反应有关。COPD 病理改变包括慢性炎症以及反复损伤与修复导致的结构改变^[1]。2008 年修订的 GOLD 亦指出,小气道的炎症和重塑以及肺实质的破坏导致气流受限。由此可见,慢性炎症、气道结构改变和气流阻塞三者的关系密不可分。国内李红梅等^[3]经动物实验研究认为,支气管肺组织的炎症、损伤、修复和重塑是 COPD 不断进展的病理基础,以 I 型胶原为主的细胞外基质过度沉积是气道重塑的重要病理改变,也是 COPD 气流阻塞的重要原因。陈宝文和曹洁^[4]的研究也认为,炎症与 COPD 的发生发展关系密切。本课题组选用 LPS 与烟雾复合法建立大鼠 COPD 模型,比较符合人类 COPD 的发病过程。LPS 为大气颗粒污染物中的一种成分,可以直接引起气道上皮损伤,又可激活巨噬细胞、淋巴细胞生成肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1(IL-1)等前炎症细胞因子,趋化并激活中性粒细胞,释放蛋白酶等

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30200366)

作者简介:金 彙(1970-),女(汉族),安徽省人,医学博士,主治医师,Email:jy6670@sina.com.

细胞毒性物质,导致支气管炎症及肺气肿^[5]。国外研究发现,大环内酯类抗生素(包括红霉素和罗红霉素等)能够有效抑制博莱霉素导致肺损伤早期阶段内皮细胞黏附分子 1(VCAM-1)mRNA 的诱导,认为这可能是大环内酯类抗生素抑制中性粒细胞和巨噬细胞进入气道从而导致纤维化的机制,因此认为大环内酯类抗生素可以成为治疗纤维化病变进展的药物^[6],但其作用机制有待进一步研究。

胶原是肺间质的主要纤维成分,其在肺脏沉积与降解速度之间的平衡状态对于维持肺脏的正常结构与功能具有关键性的作用。一旦这种平衡状态被打破,即胶原的产生水平上升,降解速度下降,胶原蛋白在肺中不断沉积,从而使肺泡壁变厚,通气功能显著降低^[7]。肺功能检查是目前 COPD 诊断、疗效评价的金标准。因此,本课题组通过观察肺功能和胶原的变化,发现 COPD 早期给予中药益气活血化痰方治疗可减小大鼠肺组织胶原面积,明显改善肺功能,这一作用与罗红霉素相当。

国内目前公认 COPD 属于本虚标实证。张念志等^[8]认为,COPD 本虚表现在“肺肾两虚”,标实表现在“血瘀”,故“虚”、“瘀”为 COPD 的病理基础,贯穿于 COPD 的始终。郑文龙等^[9]认为 COPD 的基本病机以肺肾气虚为主,兼有血瘀和痰阻,治疗当降肺化痰以去其标,益气活血以助其本。李卫青等^[10]也认为 COPD 病机特点为本虚标实,本虚以肺脾肾虚为主,标实以痰瘀交阻为主。武维屏和张立山^[11]认为,COPD 病机为气虚血瘀痰阻相合为病,病变的进展与痰、瘀、虚关系密切。结合本实验的结果提示,益气活血化痰方可能通过益气、活血和化痰作用,调节胶原的合成和分解代谢,减轻 COPD 气道炎症^[12],从

而抑制 COPD 大鼠肺组织胶原沉积,减轻气道重塑的病理改变,起到改善肺功能的作用。

参考文献

- [1] COPD 全球倡议执行委员会. COPD 全球倡议(2006)解读[J]. 继续医学教育,2007,21(2):1-8.
- [2] 张焱,庞宝森,武维屏,等. 一种实验性大鼠慢性阻塞性肺疾病模型的建立[J]. 心肺血管病杂志,2004,23(3):179-181.
- [3] 李红梅,崔德健,马楠,等. 细胞外基质重塑在大鼠慢性阻塞性肺疾病模型气流阻塞中的作用[J]. 中华结核和呼吸杂志,2002,25(7):403-407.
- [4] 陈宝文,曹洁. 白细胞介素-13 和肿瘤坏死因子- α 在慢性阻塞性肺疾病中的意义[J]. 中国危重病急救医学,2007,19(9):557.
- [5] 倪志宇,同玉仙,丛军,等. 八肽胆囊收缩素对脂多糖攻击小鼠抗炎症细胞因子表达的影响[J]. 中国危重病急救医学,2007,19(10):580-583.
- [6] Li Y, Azuma A, Takahashi S, et al. Fourteen-membered ring macrolides inhibit vascular cell adhesion molecule 1 messenger RNA induction and leukocyte migration; role in preventing lung injury and fibrosis in bleomycin-challenged mice [J]. Chest,2002,122(6):2137-2145.
- [7] 成军. 细胞外基质的分子生物学与临床疾病[M]. 北京:北京医科大学出版社,1999:6,236.
- [8] 张念志,周宝银,张一萌,等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠模型制备及参七虫草胶囊对肺组织超微结构的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2006,13(6):323-326.
- [9] 郑文龙,楼正家,李廷谦,等. 黄芪和川芎嗪对慢性阻塞性肺疾病血症证血浆内皮素-1 及内毒素水平的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2008,15(3):142-145.
- [10] 李卫青,柯新桥,孙劲松,等. 固本防喘胶囊对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者治疗作用的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2006,13(2):76-79.
- [11] 武维屏,张立山. 慢性肺源性心脏病因理证治探析[J]. 中国中医急症,1998,7(4):178-179.
- [12] 张德平,邱慧,庄谊,等. γ -干扰素对博莱霉素诱导大鼠肺损伤的影响[J]. 中国危重病急救医学,2006,18(8):479-481.

(收稿日期:2009-11-01)

(本文编辑:李银平)

• 消息 •

中国科技信息研究所 2009 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)
——临床医学类及中医学与中药学影响因子和总被引频次前 10 位排序表

临床医学类影响因子排序			临床医学类总被引频次排序			中医学与中药学影响因子排序		
期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	影响因子	排位
中华医院感染学杂志	1.402	1	中华医院感染学杂志	5 887	1	中西医结合学报	0.961	1
中国感染与化疗杂志	1.347	2	中国误诊学杂志	3 332	2	中国中西医结合杂志	0.829	2
中国危重病急救医学	1.088	3	实用医学杂志	2 633	3	中国中西医结合急救杂志	0.790	3
ASIAN JOURNAL OF ANDROLOGY	0.857	4	中华检验医学杂志	2 591	4	中国中药杂志	0.701	4
中华检验医学杂志	0.709	5	中国危重病急救医学	2 534	5	世界科学技术-中医药现代化	0.641	5
临床麻醉学杂志	0.680	6	中国全科杂志	2 228	6	吉林中医药	0.599	6
中华急诊医学杂志	0.667	7	中华麻醉学杂志	2 066	7	针刺研究	0.597	7
中国临床解剖学杂志	0.661	8	临床麻醉学杂志	1 850	8	中华中医药杂志	0.546	8
中国循证医学杂志	0.655	9	中华急诊医学杂志	1 740	9	中草药	0.529	9
中国输血杂志	0.613	10	中华皮肤科杂志	1 692	10	北京中医药大学学报	0.505	10