

嗽宝合剂对慢性阻塞性肺疾病肺气虚证大鼠血浆 6-K-PGF_{1α}、TXB₂ 含量影响^{*}

★ 耿小照 雷明盛 (贵阳中医学院 贵阳 550002)

★ 易峰 (湖南省慈利县人民医院 慈利 427200)

关键词:嗽宝合剂;慢性阻塞性肺疾病;肺气虚证;中医药疗法;6-K-PGF_{1α};TXB₂;药理

中图分类号:R 965 文献标识码:A

嗽宝合剂系治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)肺气虚证的临床经验方, TXB₂、6-K-PGF_{1α}、共同参与 COPD 气道炎症反应及气道重塑, TXB₂、PGI₂ 平衡失调所出现的血小板聚集, 气道、血管痉挛收缩, 血栓形成或微循环障碍, 是临床 COPD 发生发展的重要原因, 为了进一步探讨嗽宝合剂对 COPD 的作用机制, 我们观察了其对 COPD 大鼠血浆中 6-K-PGF_{1α}、TXB₂ 含量的影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 健康清洁级 Wistar 大鼠 100 只, 由贵阳医学院动物所提供, 体重(250±20) g, 雌雄各半。

1.1.2 药物的制备 黄芪 30 g, 胆星 5 g, 僵蚕 10 g, 丹参 15 g, 蜂蜜 10 g(药物由贵阳中医学院一附院药剂科提供)。方中药物加水浸泡 2 小时, 首煎煮沸 30 分钟, 次煎 20 分钟, 两煎合一, 纱布过滤后, 装入烧杯, 放入 40℃ 的恒温水浴箱中, 浓缩至含生药 7 g/mL, 4℃ 冰箱保存, 使用前加热至常温。桂龙咳喘宁胶囊: 山西桂龙药业有限公司出品, 批号为 20030221, 实验时用蒸馏水配制成浓度为 0.09 g/mL 的混悬液。

1.1.3 主要试剂和仪器 超声雾化器(德国白瑞公司产品), 自制 1 m³ 烟室, 自制透明雾化箱 40 cm×40 cm×40 cm, 木瓜蛋白酶(Sigma 公司产品), 恒温水浴箱(贵阳中医学院药理教研室), 低速冷冻离心

机(贵阳中医学院一附院检验科), 6-K-PGF_{1α}、TXB₂ 试剂盒来自中国人民解放军科技开发中心。

1.2 实验方法

1.2.1 模型的制作 实验前 1 周将 Wistar 大鼠置于实验环境中喂养, 室温 11~17℃。造模各组采用《实用中医证候动物模型学》之“烟熏法肺气虚证动物模型”复制法^[1], 并复合木瓜蛋白酶雾化吸入法^[2]复制 Wistar 大鼠 COPD“肺气虚证”模型。具体方法如下: 将以上四组大鼠分别置于特制的 1 m³ 烟室中, 用刨花、锯末、烟叶各 30~50 g, 点燃烟熏, 每日 2 次, 每次 30 分钟, 注意适当通风, 以防大鼠窒息。造模期 60 天。于造模开始后第 30、32、34、36 天给以上各组大鼠木瓜蛋白酶雾化吸入, 每次将 5 只大鼠放入一 40 cm×40 cm×40 cm 与超声波雾化器相连的透明雾化箱中, 通过雾化管向箱中喷入用 0.9% NaCl 稀释为 3 g/L 的木瓜蛋白酶, 每次雾化量 2 mL。

1.2.2 分组及给药 将 Wistar 大鼠随机分为 5 组, 每组 20 只, 雌、雄各半。(1)正常对照组: 0.9% 氯化钠溶液 1 mL/100 g, 每日 1 次;(2)模型对照组: 0.9% 氯化钠溶液 1 mL/100 g, 每日 1 次;(3)嗽宝合剂高剂量组(含生药 2 g/mL), 1 mL/100 g(相当于成人常规临床用量的 15 倍), 每日 1 次;(4)嗽宝合剂低剂量组(含生药 2 g/mL), 0.5 mL/100 g(相当于成人常规临床用量的 7.5 倍), 每日 1 次;(5)桂龙咳喘宁组(浓度 0.09 g/mL), 1.25 mL/100 g

* 贵州省科技厅资助项目(No. 200412)

(相当于成人常规临床用量的 15 倍),每日 1 次。上述 5 组均于停止烟熏当天开始灌胃,连续 15 天。实验结束后,大鼠股动脉放血处死,留血样作各项检测。留取部分气管和肺组织做病理观察及相关检测。

1.2.3 检测方法 灌药结束后第 2 天,断头取血,立即以 3 500 r/min 离心 5 分钟,取血清, -20 ℃ 冻存待检。6-K-PGF_{1α}、TXB₂ 测试试剂盒由解放军总医院科技开发中心放免所提供。严格按试剂合说明书检测。

1.2.4 统计学处理 实验结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用单因素方差分析和 SNK 法做统计学分析。

2 结果

见表 1。

表 1 各组大鼠血浆 TXB₂、6-K-PGF_{1α} 含量比较

组别	n	TXB ₂ /pg·mL ⁻¹	6 K PGF _{1α} /pg·mL ⁻¹	TXB ₂ /6-K-PGF _{1α}
正常组	20	32.84 ± 1.60	37.57 ± 1.30	0.87 ± 0.05
模型组	16	78.00 ± 2.59 *	71.43 ± 1.92 *	1.09 ± 0.05
嗽高组	18	42.09 ± 1.22 △△	48.12 ± 2.14 △△	0.90 ± 0.05
嗽低组	17	72.27 ± 1.22 △	69.06 ± 1.55 △	1.10 ± 0.04
桂龙组	18	53.85 ± 1.76 △△	54.61 ± 2.57 △△	0.97 ± 0.05

注:与正常对照组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$ 。

3 讨论

本实验采用《实用中医证候动物模型学》之“烟熏法肺气虚证动物模型”复制法,并复合木瓜蛋白酶雾化吸入法复制 Wistar 大鼠 COPD“肺气虚证”模型。因单一因素造成的病理形态和机能改变较单一,难以符合 COPD 肺气虚证的病理和功能改变,故采用多因素干预。

造模各组大鼠出现症状和体征改变,并通过大鼠肺组织的病理切片证实,炎症细胞浸润于气管及各支气管表层上皮,杯状细胞增多,粘液分泌增加,支气管平滑肌增厚,管腔内见粘液、巨噬细胞和中性粒细胞聚集。在肺的周边部分存在小叶中央型肺气肿,表现为肺泡结构紊乱、肺泡壁变薄或断裂、肺泡腔扩大,部分融合成肺大疱,符合 COPD 的形态学诊断指标。结合咳嗽、气喘、分泌物增多、虚弱状态、皮毛枯槁脱落等症状,可以认为 COPD 肺气虚证模型的复制是成功的。

肺气虚是 COPD 发病的内在因素,当 COPD 持续发展时,由于脾肾功能受损,又会进一步加重肺气虚,从而影响肺主呼吸、主治节功能。肺气虚直接影响 COPD 的发生和发展,其盛衰与 COPD 病情轻重一致,且贯穿于 COPD 的整个病程之中。气虚血瘀兼夹痰浊是本病主要病理基础,气虚血瘀贯穿整个

病理过程。病变主要涉及肺脾肾三脏,虚瘀相合是本病缠绵难愈的重要环节^[3]。总之,COPD 发病中,肺脾肾虚为本,痰瘀阻肺、气道壅塞为标。故治疗上以补益肺脾肾、祛瘀涤痰为法。嗽宝合剂为治疗 COPD 肺气虚证的临床经验方,由《寿世保元》千金散化裁而来。该方由黄芪、丹参、胆南星、僵蚕、蜂蜜等药物组成,针对 COPD“肺气虚证”的病机,在补肺同时,合理配伍涤痰之品,临床取得较好疗效。

COPD 由于炎症和缺氧的刺激造成内皮细胞及血小板损伤,导致前列腺素代谢改变,影响血将 TXB₂、6-K-PGF_{1α} 水平。由于某些病理因素引起 TXA₂、PGI₂ 平衡失调所出现的血小板聚集,血管痉挛收缩,血栓形成或微循环障碍,常被认为是临床血瘀证发生发现的重要原因^[4]。

研究发现,在 COPD 急性加重期,血小板活性增强,活化的血小板释放多种物质,既增强凝血活性,又损伤内皮细胞,激活炎性细胞,从而加重了 COPD 病情。COPD 患者不论肺局部还是全身均存在着血液高凝状态。以活血化瘀法治之可以改善患者临床症状及肺通气功能,对于减少动脉血栓形成、降低肺动脉高压有重要意义^[5~7]。

本实验结果表明,模型组大鼠血浆 TXB₂、6-K-PGF_{1α}、TXB₂/6-K-PGF_{1α} 含量较正常组明显升高 ($P < 0.01$),说明 TXB₂、6-K-PGF_{1α} 作为肺泡巨噬细胞分泌的重要细胞因子,这些炎症介质在呼吸道的过度表达,介导了一系列呼吸道损伤过程。经治疗用药,与模型组相比,嗽高组和桂龙组明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$)。证实嗽宝合剂能显著降低 TXB₂、6-K-PGF_{1α} 含量,使其达到血管和支气管平滑肌正常收缩与舒张所需的浓度,恢复机体和肺组织的正常功能状态。

参考文献

- [1] 陈小野. 实用中医证候动物模型学[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1993
- [2] 韩春生,张洪春,杨道广,等. 中医虚喘动物模型的建立[J]. 北京中医药大学学报,1999,22(1):47
- [3] 江翠红,丁爱国. 从病理生理学角度探讨慢性阻塞性肺疾病的中医固本治疗[J]. 中医杂志,1999,40(12):753
- [4] 鄢毅,等. 血瘀证目机理研究[J]. 中国中西医结合杂志,1996,16(4):213
- [5] 李建生. 大黄虫丸对老年 COPD 血小板功能的影响[J]. 辽宁中医杂志,1997,24(4):161
- [6] 陶履水,陈仲桂,向开苑,等. 肺复康汤治疗阻塞性肺气肿 100 例疗效观察[J]. 江苏中医,1997,18(1):41
- [7] 谢敏,王曾礼. 慢性阻塞性肺病患者血栓前状态与肝素治疗[J]. 华西医科大学学报,1998,29(4):41

(收稿日期:2005-08-26)