

实 验 研 究

对“肺与大肠相表里”理论的实验研究

——大承气汤对改进动物模型肺脏的影响

韩国栋¹ 常繁华¹ 冯学瑞² 刘 迪² 朱理瓊²汤化琴² 郝泗城³ 孙建华³ 宇克莉³ 夏 文³

指导: 徐东琴 张洪慈

内容提要: 作者改进动物模型, 通过体外结扎造成直肠下狭窄, 使大肠燥屎内蕴而形成实热邪滞, 表现为肺充血、出血, I、II型肺泡上皮和巨噬细胞肿胀、坏死, 而其他脏器未见明显异常; 给予中医通腑泻热的大承气汤后, 可促进肺损害修复, 使上述改变明显趋向好转。本项研究为中医“肺与大肠相表里”理论提供了佐证。

“肺与肠相表里”系祖国医学基础理论之一, 对指导临床实践有重要价值。利用现代科学手段设计建立具有中医特色的、其病理表现及病理模型产生过程与临床相一致的动物模型, 研究药物对此动物模型的影响是当前亟待解决的课题。为此, 我们对冯氏的动物模型⁽¹⁾做了改进, 同时采用电子显微镜、肺泡细胞灌洗术等较先进手段, 观察了大承气汤对此改进模型肺脏某些功能的影响及其病理组织学改变。现报告如下。

材 料 和 方 法

一、动物分组及造模方法的改进

实验选用健康2月龄左右SD大白鼠35只, 体重150~250克, 雌雄不拘。随机分为下列四组。

造模组(10只大鼠): 造模方法与冯氏模型相似, 只是将结扎直肠的粗丝线引至腹部切口外侧打结, 使直肠被挤压在腹膜下造成肠腔狭窄, 以不影响肠壁血运为准。术后48小时, 体外拆除直肠结扎线并立即进行各项观察。

自然缓解组(10只大鼠): 术后48小时拆除直肠结扎线, 继续常规饲养96小时, 然后进行各项观察。

给药组(10只大鼠): 术后48小时, 拆除直肠结扎线, 继续常规饲养96小时, 在此期间每日灌胃给予常规煎制的100%大承气汤两次, 每次剂量按15克/公斤体重计算, 96小时后进行各项观察。

对照组(5只大鼠): 施术后暴露直肠, 不予结扎。

复位后关闭腹腔并缝合腹壁切口。术后48小时进行各项观察。

二、观察项目

观察肺泡巨噬细胞死亡率^(1,2), 肺脏及大肠、小肠、心、肝、肾等脏器的病理解剖学改变和光学显微镜下的病理组织学改变; 各组电镜下肺脏超微结构的改变。

实验结果

一、肺泡巨噬细胞死亡率

表1示, 造模组结扎直肠后肺巨噬细胞死亡率明显高于不结扎直肠的对照组($P < 0.01$), 但给大承气汤的给药组大鼠肺巨噬细胞的死亡率明显低于造模组和自然缓解组(P 均 < 0.01), 还稍低于不结扎的对照组。

表1 各组肺泡巨噬细胞死亡率计数结果

分 组	总 数	肺泡巨噬细胞		死亡率 (%)
		死亡数	存活数	
造模组	1051	334	717	31.78
自然缓解组	1676	247	1429	14.73
给药组	1490	120	1370	8.05
对照组	540	59	481	10.93

1 天津中医学院西医内科教研室; 2 天津中医学院 病

理教研室; 3 天津师范大学实验中心电镜室

二、肺脏的病理解剖学和病理组织学的改变

表2示,在大体解剖的病理解剖学改变方面,造模组肺病变严重,多数大鼠出现II级以上病变;自然缓解组仅2只病变严重;给药组仅1只出现轻度病变;对照组无1只出现肺部病变。在光学显微镜下的病理组织学改变方面,造模组多数大鼠出现II级以上病变;自然缓解组多数出现肺脏病变,但II级以上病变仅4只;给药组有4只出现病变,但II级以上仅1只;对照组无1只出现肺脏病变。

表2 各组肺脏的病理解剖学和病理组织学的改变

组别	动物数	大体解剖病理分级*				光镜下病理分级**			
		0级	I级	II级	III级	0级	I级	II级	III级
造模组	10	0	3	5	2	0	3	5	2
自然缓解组	10	8	0	1	1	1	5	3	1
给药组	10	9	1	0	0	6	3	1	0
对照组	5	5	0	0	0	5	0	0	0

* 0级:肺色泽外观无异常;I级:肺轻度充血水肿;II级:肺中度充血水肿并有点状出血;III级:肺重度充血水肿,并有片状出血点。

** 0级:肺泡及间质无异常;I级:肺泡间质充血水肿;II级:肺泡间质中度充血水肿,并有局灶性出血和肺泡不张;III级:肺泡间质重度充血水肿,并有大片状出血灶和肺泡不张。

三、电镜下肺脏超微结构改变

取材后,组织块经2.5%戊二醛、1%锇酸固定,醋酸铀、枸橼酸铅染色,超薄切片后置日立H-600电镜下观察。

造模组:肺组织充血、出血。气血屏障中的I型肺泡上皮细胞呈明显扩张状,胞浆中仅含少量小囊泡(Ve)。II型肺泡上皮细胞的胞核轻度扩张,异染色质凝聚于核膜内面;胞浆中线粒体(Mi)小而少,粗面内质网(RER)轻度扩张并有脱颗粒现象,散在的核糖体(Ri)和Ve量中等,板层小体(LB)量少、体积小,结构不清晰。肺泡腔中变性坏死的巨噬细胞(Mac)较多见,其胞核染色质呈凝聚状,胞浆中大部分细胞器崩解,仅残存少量次级溶酶体(Ly II)和Ve。

自然缓解组:气血屏障中的I型肺泡上皮细胞及血管内皮细胞(Ed)的胞膜均可见下陷和小凹,胞浆中有较多Ve。II型肺泡上皮细胞有许多隆起和微绒毛(Vi);胞浆中Mi较发达,Ri和Ve较多,LB较丰富,RER轻度扩张,呈短棒状。肺泡腔中的Mac具有较发达的微绒毛状突起(Pr);胞质周边部含较多Ve、圆形Mi和电子密度较高的Ly II;Ri及RER的数量适中。

给药组:气血屏障中的I型肺泡上皮细胞和Ed的

胞膜出现多处凹陷,胞浆含大量Ve,胞饮和胞吐过程清晰可辨。II型细胞中Mi极丰富,部分呈现轻度扩张乃至泡状,LB丰富发达,Ve和RER含量亦多,Ri散在。肺泡腔中Mac的Pr丰富发达;胞质中含大量Ly II和初级溶酶体(Ly I)以及Mi、Ve等;RER、Ri可辨。

对照组:气血屏障中I型肺泡上皮细胞和Ed均含较多大小不等的Ve,基质电子密度均匀。II型肺泡上皮细胞具较粗短之突起,核仁明显,核膜清晰;Mi和LB含量适中,Ve丰富。Mac核形不规则,胞质含大量Mi、Ve、Ri、Ly I和Ly II。

综上所述,电镜显示造模组肺充血、出血,细胞肿胀甚至变性坏死,累及范围涉及I、II型肺泡上皮和巨噬细胞等,致使肺脏气血屏障的物质交换、肺泡巨噬细胞的吞噬活动及II型肺泡上皮细胞的分泌功能等受到明显影响。自然缓解组细胞形态已近于正常,上述各项生理功能则较正常旺盛。给药组可见各种组织细胞形态正常,上述肺脏生理功能呈明显增强状态。对照组细胞形态及功能均正常。

四、其他脏器改变

1. 大、小肠的改变:造模组10只大鼠均出现不同程度直肠和结肠扩张、胀气,肠壁呈灰褐或灰黑色,透过肠壁可见腔内有大量粪石积滞,近半数大鼠尚伴小肠近结肠端中度以下扩张、充气;镜下显示部分大鼠结肠粘膜有少量炎细胞浸润。自然缓解组10只大鼠中,4只仍有轻至中度大肠扩张、充气及中等量粪石积滞,其中1只在直肠结扎处有轻度肠粘连。给药组大鼠则未见明显上述改变。对照组均未见大、小肠异常改变。

2. 心、肝、肾的改变:经大体解剖及光学显微镜检查,各组均未见明显异常。

讨 论

一、关于动物模型问题

目前,有关研究“肺与大肠相表里”理论动物模型报告已见少量报道,如钳夹肠系膜上动脉的王氏模型^[1]、直肠下端永久性半结扎的冯氏模型等。本实验所用模型就是在王氏、冯氏模型基础上做了某些改进而建立起来的。具体讲,就是通过体外结扎造成直肠下端可逆性狭窄,进而导致肺部出现一系列病理改变。结果表明,这种改进模型基本达到预期效果,除印证了“肺与大肠相表里”理论外,还可通过体外解除直肠狭窄,使模型恢复正常。这不仅为模型的重复使用提供了可能,而且为深入研究病理学原理更好地指导临

床实践建立了一种实验动物方法。

二、大承气汤对改进动物模型肺脏的影响

实验结果表明,在人为造成直肠狭窄、大肠燥屎内蕴而形成实热邪滞时,可导致专一性肺脏改变,即肺充血、出血以及I、II型肺泡上皮和巨噬细胞的肿胀、坏死,而其他脏器未见明显异常。据此,我们有理由认为,大肠狭窄造成的内蕴实热邪滞可能是引起肺损害的始因之一,而上述肺损害又很可能就是“肺失肃降”“肺气上逆”等肺功能失调的病理组织学表现的一部分。因为它足以导致肺脏下述生理功能的减低:

(1) 肺泡壁完整性遭破坏,肺泡膈充血水肿,肺泡中有浆液渗出,气血屏障的物质交换功能下降;(2) II型肺泡上皮细胞分泌功能减低,表面活性物质(磷脂等)减少,致使肺泡表面张力增加,肺泡稳定性下降,呼吸阻力增加;(3) 含有大量溶酶体的肺泡巨噬细胞活性下降,致使肺泡表面的清洁能力及肺脏免疫防御功能减弱。而这些改变反映在临床上便会表现出咳嗽、喘息、胸闷肋胀等一系列肺失肃降的证候。

实验结果提示,给予大承气汤后上述改变明显趋向好转,几乎与对照组无异。说明大承气汤确有调整肺脏肃降功能、修复肺损害的作用。此外,给药组肺改变的恢复程度优于自然缓解组也是有力的佐证。

至于大肠的功能状态何以能影响肺脏以及大承气汤又是如何调整肺脏肃降功能的呢?现代医学目前尚

无圆满解释。中医认为,大肠实热邪滞,腑气不通,必然会通过大肠—肺相互络属的经脉而制约肺脏的某些功能。当肺之肃降功能失调时,肺脏便会出现上述一系列形态和功能的异常。大承气汤为中医寒下法代表方之一,有通腑泻热之功,它可通过调整大肠的功能状态,解除大肠实热邪滞的病理状态对肺脏肃降功能的制约,而使肺损害得以修复。这与王氏提出的“严重肠道功能紊乱可导致肺损害。同理,改善肠道功能,可能促使肺损害修复”^{〔3〕}观点相吻合。现代医学研究也告诉我们,通腑泻热可使滞留于肠道的病原体及其毒素、各种肠源性有毒物质以及机体代谢产物等排出体外^{〔4〕},促进机体新陈代谢,改善微循环,从而保护肺脏等重要器官的生理活动,起到“通腑护脏”的作用。临床有人应用大承气汤等通腑疗法治疗急性肺炎(含麻疹后肺炎)等急性感染性疾病和成人呼吸窘迫综合征等取得可喜成果,其机理可能就在于此。

参考文献

- (1) 冯学瑞,等,“肺与大肠相表里”的实验研究,天津中医1988;(4):16.
- (2) 孙秀泓,提取小动物肺泡巨噬细胞的洗肺方法,生理学报1986;(4):235.
- (3) 王今达,等,祖国医学“肺与大肠相表里”学说的临床意义及其本质的探讨,中西医结合杂志1982;2(2):77.
- (4) 钱远铭,下法在内科领域的应用,辽宁中医杂志1980;(6):24.

肝旺侮肺之咯血治验

中国人民解放军成都军区昆明总医院 成诗黔

尚××,女性,43岁,已婚,农民。1986年2月某日,因精神受创而致心烦、喉痒,继之咳嗽、咯血,每日20~30毫升,卧床休息3天,症状便自行缓解。从此每当生气或疲劳后,上述诸症就重现,且常有口干、口苦、胸闷、纳差、乏力等症。曾三次住该县人民医院,近十次胸部透视及四次胸部照片均只发现肺纹理增多,故一直疑为“肺结核、支气管炎”,长期采用西药青链霉素、雷米封、安络血等治疗,终因收效不佳,而于1989年7月25日到我科门诊就医。

根据以上病史,结合病人舌质红、苔薄黄、脉弦数等体征,考虑属肝旺侮肺证。因生气易使肝郁化火,故常有口干、口苦、心烦、胸闷,疲劳则致肺气虚,致使肝火刑金灼肺,出现喉痒、咳嗽、咯血等症。

治当疏肝泻火,凉血止血,敛阴柔肝,兼以止咳。

方用丹栀逍遥散加减。药以柴胡15克、山栀15克、黄芩20克、疏肝泻火;赤芍15克、丹皮15克、地榆15克、白及15克、白茅根20克、藕节15克,凉血止血;佐以杭芍15克敛阴柔肝;桑白皮15克泻肺止咳;怀牛膝12克引血下行。二日一剂,日服两次。

三剂药后复诊,自诉咯血停止,余症减轻!但查舌、脉同前,故再服原方三剂。五日后复诊,诸症均解,查舌质淡红,苔薄白,脉平。为防旧病再发,续予原方三剂,以巩固疗效。

1989年9月上旬某日,患者女儿赴门诊致谢并告之,其母停药后,多次劳累及生气也未再出现咳嗽、咯血症。