

复方丹参片、生脉饮、乌蛇散对平阳霉素所致肺纤维化模型大鼠的影响

宋建平¹ 李瑞琴¹ 刘方洲² 李 伟¹

摘要 目的:为寻找治疗肺间质纤维化的有效中药。方法:采用气管内滴入平阳霉素的方法复制肺纤维化动物模型,分别使用复方丹参片、生脉饮、乌蛇散灌胃,用药 28 天后处死动物,与模型组进行肺系数、肺组织羟脯氨酸(HYP)含量及肺部组织病理学对照。结果:3 个用药组肺系数、肺组织 HYP 含量及肺泡炎、肺纤维化程度均低于模型对照组。结论:表明复方丹参片、生脉饮、乌蛇散对平阳霉素所致肺纤维化均有一定疗效。

主题词 肺纤维化/中医药疗法 复方丹参片/治疗应用 生脉饮/治疗应用

肺间质纤维化病理发展过程为肺泡炎、肺间质纤维化、蜂窝肺,目前尚缺乏有效治疗药物。我们以中医理论为指导,借鉴他人研究成果,观察了复方丹参片、生脉饮口服液及乌蛇散对平阳霉素所致肺纤维化的影响,现将实验过程及结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 药物:平阳霉素为天津河北制药厂产品,批号 980608;复方丹参片为广州白云山中药厂产品,批号 980702;生脉饮口服液为北京同仁堂制药二厂产品,批号 8260268;乌蛇散以乌梢蛇为主药,药材购自郑州市药材公司,粉碎过 100 目筛备用。

1.2 实验动物分组及处理方法:实验动物为河南医科大学实验动物中心提供的 Wistar 雌性健康大鼠,体重 200g 左右,随机分为正常对照组、模型对照组、复方丹参组、生脉饮组、乌蛇散组。正常对照组正常饲养不做任何处理,模型组及各用药组正常饲养 1 周后按参考文献[1]方法气管内滴入平阳霉素,用量为 5mg/kg 体重。造模后第 2 天开始用药,复方丹参片及乌蛇散分别用等离子水调为 0.15g/ml 浓度,用药组按 2ml/100g 体重用量分别灌胃,模型对照组灌胃等量等离子水,每天灌胃 1 次,每周复查动物体重调整给药量,共用药 28 天。

1.3 取材与观察:实验结束时称取动物体重,动物

处死后取出两肺称重,计算肺系数[肺重(mg)/体重(g)];将左肺用 10%甲醛固定,取矢状面常规脱水包埋切片,HE 及 VG 染色,光镜下观察各组切片肺泡炎及肺纤维化程度。肺泡炎及纤维化程度分级标准见参考文献[2]。取右肺下叶肺组织 0.5g,用氯胺 T 氧化比色法检测羟脯氨酸(HYP)含量,具体方法见文献[3]。

2 结果

用 Q 检验分析各组肺系数及肺组织 HYP 含量,结果模型组显著高于正常组($P < 0.01$),3 用药组均显著低于模型组(P 均 < 0.01),其中乌蛇散组最低,明显优于另两组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 1。用 Radit 法分析各组肺泡炎及纤维化程度,结果模型组明显重于正常组($P < 0.01$),3 用药组中乌蛇散组肺泡炎及纤维化程度最轻,与模型组比较有显著意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 各组肺系数及 HYP 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	肺系数	HYP(mg/g 肺组织)
正常组	10	6.45 ± 0.28	1.25 ± 0.17
模型组	11	9.14 ± 0.34 [△]	3.62 ± 0.22 [△]
复方丹参组	12	7.46 ± 0.29 [▲]	2.12 ± 0.19 [▲]
生脉饮组	11	7.89 ± 0.42 [▲]	2.23 ± 0.23 [▲]
乌蛇散组	12	6.98 ± 0.27 ^{***}	1.96 ± 0.13 ^{▲*}

与正常组比较,△ $P < 0.01$;与模型组比较,▲ $P < 0.01$;与生脉饮组比较,* $P < 0.01$;与复方丹参组比较,★ $P < 0.05$,★★ $P < 0.01$

表 2 各组肺泡炎及肺纤维化程度比较(只)

组别	鼠数	肺泡炎程度				肺纤维化程度			
		0 级	I 级	II 级	III 级	0 级	I 级	II 级	III 级
正常组	10	10	0	0	0	10	0	0	0
模型组	11	0	2	4	5	0	2	5	4
复方丹参组	12	0	7	4	1	0	7	4	1
生脉饮组	11	0	6	4	1	0	7	3	1
乌蛇散组	12	1	6	5	0	1	7	4	0

3 讨论

肺间质纤维化目前西医尚无治疗良策,实验研究及临床探索用中医药治疗取得一些可喜进展。以往的

基金项目:河南省自然科学基金资助课题(984023800)

1 河南中医学院金匱教研室,病理教研室,郑州市金水路 1 号(450008)

2 河南省中医药研究院

收稿日期:2000-07-17;修回日期:2000-09-30

研究表明,活血化瘀药对本病有一定治疗作用^[4,5],尚有并用益气养阴之法者^[6,7]。我们认为,血瘀、气阴两虚等虽是本病病机,但这是在致病因素作用下机体出现的病理状态,研究、治疗本病应进一步寻求机体发生本病、出现血瘀、气阴两虚等病理的致病因素。本病多发于中年以后,病程较长,以进行性呼吸困难为主症,除考虑正气虚弱之内因外,还应考虑致病之邪气。本病部分患者可见于胸背痛;其肺部病理变化初期为肺泡壁增厚,晚期肺呈实变,体积缩小。硬皮病、类风湿性关节炎等结缔组织病患者易出现肺纤维化,不少肺纤维化病人类风湿因子呈阳性,治疗类风湿性关节炎的有效药物雷公藤多甙用于本病亦有一定疗效^[8],据此推测本病可能与痹证有共同的病因病机。由于机体正气不足,风湿等邪气侵入人体,痹阻经络气血。若肺虚则邪停于肺,日久致肺络瘀阻、气阴两虚等,最终肺因痹而痿。治疗除着眼活血化瘀、益气养阴外,还应注意去除病邪,疏通经络。特别是在病之初期,若能及时去除病邪,疏通经络,可能阻止由痹到痿的病理转变,即阻止肺泡炎演变为间质纤维化的过程。

平阳霉素复制的大鼠肺纤维化模型与人类肺纤维化病变相似,成为研究肺纤维化工作者普遍采用的模型。HYP 是胶原所特有的一种氨基酸成分,通过对 HYP 含量的测定可以折算出肺组织中胶原蛋白的含量。肺纤维化初期阶段各种生物活性因子诱导纤维母细胞合成、分泌大量胶原成分,使肺间质胶原明显增多,构成了肺纤维化的病理学基础。由此可见,肺组织中 HYP 的含量是其纤维化程度的重要标志。另外,由于肺泡炎、肺纤维化病情的发展,肺脏重量增加,肺比重亦随之增高。

(上接第 141 页)

从中医临床看,虚实夹杂、寒热错杂是多数快速性心律失常患者的病证特点。因此,DXR 以入心肝经之苦参、黄连清心泻火为主药,以酸枣仁、茯苓、党参、灵芝益气宁神为辅药,以丹参、三七、赤芍、瓜蒌祛痰化瘀为佐使,共同发挥清心安神的作用,有效地对抗快速性心律失常。

参考文献

- 1 贾钰华,孙学刚,贾满盈,等.清心安神方治疗中老年冠心病室性早搏 107 例临床观察.中医杂志,2000,41(1):27-28.
- 2 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学.北京:人民卫生出版社,1992:1016.
- 3 张梅,徐新生,张锦,等.流式细胞术对冠心病患者血小板表面活化标志蛋白的研究.临床心血管病杂志.1999,15(4):153-155.

复方丹参片与生脉饮分别为活血化瘀及益气养阴之品,乌蛇散以祛风湿、通经络的乌梢蛇为主药,伍以少量逐瘀通经药组成。本实验观察了上述 3 药对平阳霉素所致肺纤维化的影响,结果表明,3 药均能降低此模型肺系数及肺组织中 HYP 的含量,减轻其肺泡炎及肺纤维化程度,这为肺纤维化的中药治疗及病因病机研究提供了参考依据。

平阳霉素复制的肺纤维化是一疾病模型,上述作用不同的 3 药对此同一模型有相同的治疗作用,但其作用机制可能不同。如复方丹参片可能通过其扩张血管、提高耐缺氧能力等作用,生脉饮可能通过其调节免疫机能、影响细胞核酸代谢、兴奋肾上腺皮质功能等作用,乌蛇散可能通过其抗炎作用等。其对肺纤维化的治疗作用及作用机制有待进一步研究。

参考文献

- 1 王昌明,何庆忠,张瑞祥.丹参酮对鼠肺纤维化过程中组织学变化的影响.中华结核和呼吸杂志,1994,(5):308-310.
- 2 何冰,赵桂荣,刘新民,等.白细胞介素-1 受体拮抗剂对肺间质纤维化的影响.中华结核和呼吸杂志,1994,(1):21-23.
- 3 莫晓能,陈文彬,程德云,等.汉防己甲素对慢性缺氧大鼠胶原的影响.中华结核和呼吸杂志,1998,(10):595-597.
- 4 朱建伟,李贵海.丹参、当归对小鼠肺纤维化的抑制作用.山东中医学院学报,1995,(4):267.
- 5 郭娟,樊玉洁,寇勇.大剂量川芎嗪治疗肺间质纤维化临床分析.临床荟萃,1995,(11):504.
- 6 于青莲,王丽英.特发性肺纤维化 1 例治验.中医杂志,1997,(1):20.
- 7 陶凯,周晓园.中医药防治间质性肺病近况.中国中西医结合杂志,1997,(9):574-576.
- 8 钟南山,府军,朱元珏.现代呼吸病进展.中国医药科技出版社,1994:507-516.

- 4 Qayumi AK, English JC, Godin DV, et al. The role of platelet-activating factor in regional myocardial ischemia - reperfusion injury. Ann Thorac Surg. 1998,65(6):1690-1697.
- 5 阮长庚.血栓与止血.南京:江苏科学技术出版社,1994:51-60.
- 6 董为人,李进.胰岛素抗血小板聚集的一氧化氮机制.国外医学内泌学分册,1997,17(3):135-137.
- 7 Pabla R, Curtis MJ. Effects of NO modulation on cardiac arrhythmias in the rat isolated heart. Circ Res. 1995,77(5):984-992.
- 8 Wu TW, Zeng LH, Fung DP, et al. Effect of sodium tanshinone I A Sulfonate in the rabbit myocardium and on human cardiomyocytes and vascular endothelial cells. Biochem Pharmacol. 1993,46(12):2327-2332.
- 9 姜开余,阮长耿,顾振纶,等.丹参酮 I A 磺酸钠对内皮细胞和血小板体外表达粘附分子的作用.中国药理学报,1998,19(1):47-50.