

复方薤白胶囊对野百合碱诱导大鼠 肺动脉高压的抑制作用

奚肇庆¹ 姜 静² 孙菊光² 朱莹莹¹
洪建军¹ 徐 艳³ 甘永梅³ 丰广魁²

摘要 目的:探讨复方薤白胶囊对野百合碱诱导肺动脉高压大鼠模型内皮素(ET)和白介素-6(IL-6)的影响。方法:70只SD大鼠随机分为正常对照组、模型组、地塞米松组、桂龙咳喘宁组、卡托普利组和复方薤白胶囊大、小剂量组。腹腔注射野百合碱造模后,测定各组大鼠平均肺动脉压和平均右心室压,放射免疫法测定血浆中ET和IL-6含量。结果:复方薤白胶囊大、小剂量组平均肺动脉压与模型组及卡托普利组比较,差异均有显著性意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。复方薤白胶囊大剂量组ET含量明显低于模型组($P < 0.05$)。结论:复方薤白胶囊能有效降低模型大鼠肺动脉高压,其作用原理可能与降低血浆中ET含量有关。

主题词 高血压,肺性/中医药疗法 @ 复方薤白胶囊

Inhibitory Effect of Compound Xiebai Capsules on Pulmonary Hypertension Induced by Monocrotaline in Rats

Xi Zhaoqing¹, Jiang Jing², Sun Juguang², et al.

(1. Jiangsu Provincial TCM Hospital, Nanjing 200029; 2. The 2003-Grade Student of Doctor's Degree, Nanjing University of TCM)

Objective: To study the effects of Compound Xiebai Capsules on endothelin(ET) and interleukin-6(IL-6) levels in the pulmonary hypertension model rat induced by Monocrotaline. **Methods:** Seventy SD rats were randomly divided into normal control group, model group, dexamethasone group, Guilong Kechuanning group, Captopril group, large dose Compound Xiebai Capsules group and small dose Compound Xiebai Capsules group. The pulmonary hypertension rat model was made by intraperitoneal injection of Monocrotaline, and mean pulmonary arterial pressure and right ventricular pressure were determined. Radioimmunoassay was used to determine level of ET and IL-6. **Results:** There were significant differences in pulmonary arterial pressure in large dose and small dose of Compound Xiebai Capsule group as compared with the model group and the Captopril group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). ET level in the large dose Compound Xiebai Capsules group was significantly lower than that in the model group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compound Xiebai Capsules can effectively decrease pulmonary hypertension in model rats, which is possibly related with decrease of plasma ET level.

Key Words Hypertension, pulmonary/TCM therapy; @ Compound Xiebai Capsules

我们根据中医理论研制的复方薤白胶囊具有降低慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性发作期和临床缓解期肺动脉高压的作用^[1]。近年来发现,肺血管内皮细胞、细胞因子与COPD肺动脉高压形成有一定的关系^[2]。故我们以被国内外许多学者采用的野百合碱(MCT)诱导肺动脉高压大鼠模型^[3,4],研究复方薤白胶囊抑制模型大鼠肺动脉高压的作用机制,从而探讨内皮素(ET)和白介素-6(IL-6)与肺动脉高压的关系。

1 材料

1.1 动物:实验用健康雄性SD大鼠70只,体重130~175g,鼠龄6~8周,由南京青龙山动物饲养厂提

供,动物合格证号:SCXK-2001-0007。

1.2 药物:复方薤白胶囊(组成:瓜蒌、薤白、半夏、黄连等)由江苏省中医院药剂科制剂部生产,批号:031201,国家新药临床批件号:2005L02269。制备工艺:薤白提取挥发油后,药渣与瓜蒌、半夏和黄连等合并,加醇回流提取,醇提取液经减压浓缩,得醇提取浓缩液,经喷雾干燥,得药物干浸膏粉,挥发油 β CD包合物和适量糊精,混匀,过筛,制粒,整粒,装胶囊。采用高效液相色谱法测定复方薤白胶囊中1.5g/kg小檗碱的含量,每粒复方薤白胶囊(0.45g)中不少于3mg,相当于生药量3g。桂龙咳喘宁胶囊由山西桂龙药业有限公司生产,批号:031213。醋酸地塞米松由天津药业集团有限公司生产,批号:020686。卡托普利片由中美施贵宝制药有限公司生产,批号:022986。0.9%氯化钠溶液由南京小营制药厂生产,批号:023209。戊巴比妥钠由北京通县育才精细化工厂生产,批号:990427。

1.3 试剂与仪器:美国Sigma-aldrich公司生产的野

基金项目:江苏省中医药局资助课题(H-034)

1 江苏省中医院急症临床研究室,南京市汉中路155号(200029)

2 南京中医药大学急症临床研究室2003级博士研究生

3 南京中医药大学急症临床研究室2002级硕士研究生

收稿日期:2005-08-11;修回日期:2005-10-10

Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

百合碱,批号:43606091;碘^[125]I]-ET 放射免疫分析药盒购于北京北免东雅生物技术研究所,批号:041025;IL-6 放射免疫分析药盒购于北京北免东雅生物技术研究所,批号:0411051;肝素购于江苏省万邦生化医药股份有限公司,批号:0403101。聚乙烯右心导管(内径 0.6mm、外径 0.9mm) 购于中国医学科学院基础医学研究所;RM-6000 多导生理仪,由日本光电公司生产。

2 方法

2.1 动物分组:大鼠适应性饲养 3 天后,根据体重由轻到重编号,随机分为正常对照组、模型组、桂龙咳喘宁组、醋酸地塞米松组、卡托普利组、复方薤白胶囊大剂量组、复方薤白胶囊小剂量组,每组 10 只。

2.2 动物造模:正常对照组正常喂养,腹腔一次性注射等量的生理盐水(1ml/100g);模型组及其它各组一次性腹腔注射 2%MCT 按 60mg/kg 复制大鼠肺动脉高压造模^[5],于造模的第 2 天开始给药。

2.3 动物给药与观察方法:予造模后第 2 天开始给药,给药 3 周。给药方法及剂量参照《中药药理研究方法学》^[6],灌胃器灌胃给药。正常对照组同期正常喂养,不作任何处置;模型组以 1ml/100g 生理盐水灌胃;桂龙咳喘宁组按 1.333333g·kg⁻¹·d⁻¹给药 3 周;醋酸地塞米松组按 0.000500g·kg⁻¹·d⁻¹给药 3 天,3 天后给予维持剂量,按 0.000125g·kg⁻¹·d⁻¹给药;卡托普利组按 0.004167g·kg⁻¹·d⁻¹给药;复方薤白胶囊大剂量组按 1.333333g·kg⁻¹·d⁻¹给药;复方薤白胶囊小剂量组按 0.666667g·kg⁻¹·d⁻¹给药。各组给

药体积均为 10ml/kg 体重,每日 1 次,连续 21 天。各动物分别于分组前、造模前每周测量体重和称食 1 次,每天观察动物的一般状况、毛发、气喘等症状,并记录保存。造模第 22 天,给药第 21 天,按数字表法每组取 6~8 只大鼠测量肺动脉压。测肺动脉压后,行颈动脉或心脏穿刺抽血 6ml,分别装入备有胰酞酶的试管和消毒干燥试管中备用。剩余大鼠均进行眼眶取血后处死,同样方法取血及保存标本,5 天完成。

2.4 平均肺动脉压和平均右心室压测定:用 2%的戊巴比妥,按 0.1ml/100g 腹腔注射麻醉,将大鼠固定在手术台上,于大鼠颈部正中作一约 1.5cm 长的纵行切口,并游离右颈外静脉约 1cm,结扎,剪口,用右心导管做右颈静脉插管,肝素抗凝。将一充盈 1%肝素的右心导管从右颈外静脉经上腔静脉、右心房、右心室到肺动脉,导管另一端连接生理多导仪,并连接 p300 型压力传感器,根据生理多导仪所显示的压力波型变化判断导管位置。分别记录 10、30、60 分钟时肺动脉压和右心室压,取平均值为平均肺动脉压(mPAP)和平均右心室压(mRVP)。操作过程中尽量避免不必要的刺激,保证大鼠安静。

2.5 ET 和 IL-6 含量测定:按试剂盒要求,用放射免疫法测定 ET 和 IL-6 含量。

2.6 统计学方法:实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 SAS6.2 统计软件,用成组资料多重 t 检验及两组比较 t 检验比较多组和两组之间的差别。

表 1 各组 mPAP、mRVP 比较(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	给药剂量(g/kg)	mPAP	mRVP
正常对照组	6	—	16.37±2.10	35.04±2.96
模型组	6	—	36.94±4.76*	65.94±5.10*
桂龙咳喘宁组	6	1.333333	25.67±4.33*△▲	51.17±7.71*△▲
地塞米松组	6	0.000500	26.28±4.86*△▲	52.83±9.02*△
卡托普利组	6	0.004167	31.33±2.35*△	59.83±3.36*△
复方薤白胶囊大剂量组	6	1.333333	26.16±2.75*△▲▲	52.5±2.42*△△
复方薤白胶囊小剂量组	6	0.666667	27.94±2.76*△▲▲	61.23±4.23*▽

与正常对照组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与卡托普利组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$;与复方薤白胶囊大剂量组比较,▽ $P<0.01$

表 2 各组血浆 ET、IL-6 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	给药剂量(g/kg)	ET(pg/ml)	IL-6(ng/L)
正常对照组	8	—	126.93±16.71	0.087±0.027
模型组	8	—	190.38±27.81**	0.145±0.061*
桂龙咳喘宁组	8	1.333333	160.16±21.20**△	0.106±0.028
地塞米松组	8	0.000500	161.21±21.54**△	0.125±0.056
卡托普利组	8	0.004167	166.45±34.12*	0.107±0.030
复方薤白胶囊大剂量组	8	1.333333	152.03±31.50△	0.111±0.035
复方薤白胶囊小剂量组	8	0.666667	156.85±41.03△	0.114±0.026

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

3 结果

3.1 各组 mPAP、mRVP 比较:表 1 示,与模型组比较,各组 mPAP 均显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),mRVP 除复方薤白胶囊小剂量组外,其余各组亦显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。在降低 mPAP 方面,其余 4 组均优于卡托普利组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。复方薤白胶囊大剂量组在降低 mRVP 方面明显优于小剂量组($P < 0.01$)。

3.2 各组血浆中 ET 和 IL-6 含量比较:表 2 示,与正常对照组相比,模型组血浆中 ET 明显增高,桂龙咳喘宁组、地塞米松组、复方薤白胶囊大、小剂量组与模型组相比血浆中 ET 明显下降,差异有显著性($P < 0.05$)。模型组与正常对照组相比血浆中 IL-6 含量增高,其余各组 IL-6 含量均下降,但差异无显著性($P > 0.05$)。

4 讨论

本课题根据中医理论,结合 COPD 急性发作期及肺动脉高压临床表现特点,与《金匱要略》胸痹证“胸痹之病,喘息咳唾,胸背痛,气短,寸口脉沉而迟,关上小紧数”、“喘息不得卧”等主要证候相似,其病变部位在胸廓、肺,与心相关;浊、痰、热、瘀为主要病理因素。痰浊滞留,胸阳为阴浊邪气所闭,痰气搏结,壅阻气道,导致上焦清阳失旷,肺气升降失司为其病变机理,每因气候、饮食、情志、劳累等因素所引动。针对气闭邪恋的病机,确立通阳泄浊、宣肺降气、宽胸散痹的治法,选用瓜蒌、薤白、半夏、黄连等药物,研制出复方薤白胶囊。

COPD 是一组气道阻塞、通气功能障碍的慢性呼吸系统疾病,包括慢性支气管炎或(和)慢性阻塞性肺气肿,后期常并发肺心病,是呼吸系统的常见病、多发病,致残率和病死率都很高。肺动脉高压则是 COPD 病理生理的关键环节,治疗可逆的肺动脉高压,将有利于 COPD 患者延缓或阻断向肺心病的演变。

ET 是 1988 年日本学者从猪主动脉内皮细胞培养液中分离出来的一种由内皮细胞合成和分泌的、具有强烈收缩血管作用的由 21 个氨基酸组成的多肽物质^[7]。ET 对动物离体和在体气管和支气管的平滑肌均有较强的收缩作用,而对肺动脉则有中度的收缩作用,对肺静脉的作用较动脉强 3 倍,ET 参与肺动脉高压和肺血管重建的形成。T、B 淋巴细胞、单核细胞是在肺重建血管周围的主要炎症细胞。T 淋巴细胞局部可以合成许多细胞因子,IL-6 是功能广泛的细胞因子,可促进多种细胞的增殖和分化。MCT 能诱导大鼠肺组织表达 IL-6 Mrna,促进其活性增高,导致肺动脉高压, COPD 患者血和痰中的 IL-6 含量增加^[8]。

本实验研究表明,复方薤白胶囊大剂量组、桂龙咳喘宁组、地塞米松组、卡托普利组均有降低肺动脉压与右心室压的作用。桂龙咳喘宁组、地塞米松组、复方薤白胶囊大、小剂量组均能降低血浆中 ET 含量,组间相比差异无显著性。模型组与正常对照组相比血浆中 IL-6 含量增高,其余各组均可减少细胞因子 IL-6 分泌,但与模型组相比差异无显著性($P > 0.05$)。

复方薤白胶囊能有效降低 MCT 诱导大鼠肺动脉高压的作用,其作用原理可能是通过阻断 ET 的作用,抑制了 ET 对血管平滑肌的收缩和增生作用,从而削弱 MCT 所致肺血管收缩和肺血管重建,其作用机理有待进一步研究。

参考文献

- 奚肇庆,蒋萌,居文政,等.复方薤白胶囊治疗慢性阻塞性肺病 36 例临床与实验研究.中医杂志,2000,41(4):218~220.
- 张洪玉,邝士光.肺动脉高压发病机制及治疗进展.中国医刊,2004,39(1):5~7.
- 付立军,周爱卿,沈捷,等.弹性蛋白酶抑制对 MCT 诱导的肺动脉高压干预作用的研究.中华儿科杂志,2004,42(5):375~377.
- Arcot SS, Fagerland JA, Lipke DW, et al. Basic fibroblast growth factor alterations during development of monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. Growth Factors, 1995, 12(2):121~130.
- 柳志红,程显声,蔡如升,等.丹参提取物(764~3)对不同类型肺动脉高压大鼠泡内动脉结构变型的影响,中华结核和呼吸杂志,1998,21(6):358~360.
- 陈奇主编.中药药理研究方法学.北京:人民卫生出版社,2000:344~346.
- 刘海美.内皮素与肺动脉高压.医学综述,2004,10(10):611~612.
- 王关嵩,钱桂生,毛宝龄,等.缺氧肺动脉高压大鼠肺组织中白介素 6 和 Janus 激酶表达的变化,中华结核和呼吸杂志,2003,26(11):664~667.

前进大学医学类本科招生

免试入学 业余学习 1 年学完 4 年课程 提前发证 网上可查

前进大学是中国农工民主党主办的全日制综合性大学(WWW·chinadaxue·com·cn),位于北京大兴区,特向医学类在职人员招生。

1. 招生对象:各级各类医药护技人员、乡村医生、民间医生、个体医生、社区医生。
2. 招生专业:中医、中西医结合、临床医学、预防医学、麻醉、药学、护理、中药、医学影像、口腔医学、全科医学、针灸推拿等。
3. 学制:免试入学、4 年制(10 门课程 1 年自学完)。提前达标,提前毕业发证。
4. 学费:3200 元、报名费 180 元、教材费 500 元(自备教材者可交)。
5. 文凭:由前进大学颁发同等学历的 4 年制本科毕业证,并提供学历证明、学籍档案(电子注册、网上可查)。
6. 报名方法:需提供最后学历和身份证的复印件各 2 份、1 寸及 2 寸蓝底彩色登记照片各 4 张、报名申请书(注明学习的专业、通讯地址、邮编、联系电话)、报名费 180 元,一起邮寄北京 100073 信箱 77 分箱报名处,江玲老师收,邮编:100073,联系电话:010-80693336、51226238、13351280067(发短信)。

拟在全国各地设立招生站点,欢迎合作、欢迎联系!