

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.11.014

实验研究

调补肺肾三法对慢性阻塞性肺疾病稳定期模型大鼠肺胶原和蛋白酶调节作用的 R 值综合评价

李建生^{*}, 崔红新², 田燕歌¹, 李 亚¹, 谢 洋¹

(1. 河南中医学院老年医学研究所, 河南省郑州市郑东新区龙子湖高校园区, 450046; 2. 河南中医学院数理学科)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81130062)

摘要 目的 采用 R 值综合评价法多指标综合评价调补肺肾三法 (补肺健脾、补肺益肾、益气滋肾) 对慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 稳定期大鼠肺胶原和蛋白酶的调节作用。方法 采用香烟熏吸联合细菌感染法制备 COPD 稳定期大鼠模型, 于实验第 9 周起分别给予补肺健脾方、补肺益肾方、益气滋肾方及氨茶碱灌胃治疗至第 20 周, 于实验第 20、32 周检测大鼠肺胶原和蛋白酶的 9 个指标, 包括 I 型胶原、III 型胶原、IV 型胶原、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 积分光密度 (IOD)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) IOD、金属蛋白酶组织抑制剂-1 (TIMP-1) IOD, MMP-2 mRNA、MMP-9 mRNA、TIMP-1 mRNA。建立 R 值综合评价法, 并以此对肺胶原和蛋白酶的调节作用进行综合评价。结果 第 20、32 周及综合 20、32 周, 调补肺肾三法和氨茶碱对肺胶原和蛋白酶综合 9 指标的纠正强度显著 ($P < 0.01$)。第 20、32 周, 综合纠正强度依次为补肺健脾、补肺益肾、益气滋肾、氨茶碱, 且第 32 周补肺健脾、补肺益肾的纠正强度较氨茶碱显著, 补肺益肾的纠正强度较本组第 20 周显著 ($P < 0.05$)。综合 20、32 周, 综合纠正强度依次为补肺健脾、补肺益肾、益气滋肾、氨茶碱, 且补肺健脾和补肺益肾纠正强度较氨茶碱显著 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.05$)。结论 调补肺肾三法对 COPD 稳定期大鼠肺胶原和蛋白酶的综合调节作用显著, 且具有较好的远后效应, 以补肺健脾、补肺益肾效果更佳。

关键词 慢性阻塞性肺疾病; 补肺健脾; 补肺益肾; 益气滋肾; R 值综合评价法; 肺胶原; 肺蛋白酶

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 以持续存在的气流受限为特征, 气流受限呈进行性发展, 伴有气道和肺对有害气体或颗粒所致慢性炎症反应的增加。炎症反应、氧化应激、蛋白酶/抗蛋白酶失衡是 COPD 发生发展的主要病机, 其中胶原代谢及基质金属蛋白酶异常在 COPD 肺实质的破坏、肺气肿形成中起重要作用^[1-3]。前期研究表明, 调补肺肾三法 (补肺健脾、补肺益肾、益气滋肾) 可降低肺组织胶原和基质金属蛋白酶 (MMP) 表达, 且具有较好的远后效应^[4]。但以往研究中涉及到多个时间点多个指标, 仅采用统计软件分析只能反映出药物在某个时间点对某个指标的疗效, 不能反映其综合疗效。 R 值综合评价法 (著作权号: 国作登字-2013-A-

00096833) 是基于已提出的中医药疗效评价“三要素”理论^[5], 将机体状态因素和药物因素统一于效应因素中, 并结合现代科学分析方法和数理分析模型对药物疗效进行综合评价的一种方法。因此, 本研究基于前期研究数据, 建立 R 值综合评价法对调补肺肾三法在肺胶原和蛋白酶方面的调节作用进行综合评价。

1 实验数据来源

采用香烟熏吸联合细菌感染法制备 COPD 稳定期大鼠模型^[6], 于实验第 9 周起分别给予补肺健脾方 4.84 g/(kg·d)、补肺益肾方 4.44 g/(kg·d)、益气滋肾方 4.84 g/(kg·d) 及氨茶碱 2.3 mg/(kg·d) 灌胃治疗至第 20 周, 停药至第 32 周以观察远后效应, 于实验第 20、32 周分别观察大鼠肺胶原和蛋白酶的 9 个指标, 包括: I 型胶原、III 型胶原、IV

* 通讯作者: li_js8@163.com, (0371) 65676568

型胶原、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 积分光密度 (IOD)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) IOD、金属蛋白酶组织抑制剂-1 (TIMP-1) IOD, MMP-2 mRNA、MMP-9 mRNA、TIMP-1 mRNA, 具体数据见文献 [4, 7]。

2 R 值综合评价法的建立

通过考察生物学指标的变化, 可以研究疾病对机体状态的影响以及药物对疾病状态的纠正作用。本研究设定疾病对机体状态的影响为 dM , 药物对疾病状态的纠正作用为 dMe 。指标的改变量是 dM 和 dMe 共同作用的结果。 R 值综合评价法是根据疾病对指标影响和药物对指标的纠正作用, 计算药物对各个指标的纠正强度, 同时可通过相应的二维散点图来直观反映药物对指标的作用, 并综合计算药物对各组多个指标的综合纠正强度 ($R_{\text{综合}}$), 进行各组多指标强度的统计分析, 得出各治疗方案组对多指标综合纠正强度的顺序及统计学意义。为了满足不同单位指标间的比较, 指标需要进行标准化处理^[8]。设某指标在一个时间点的均值和标准差, 即: 对照组 $\bar{x}_1 \pm s_1$, 模型组 $\bar{x}_2 \pm s_2$, 氨茶碱组 $\bar{x}_3 \pm s_3$, 补肺健脾组 $\bar{x}_4 \pm s_4$, 补肺益肾组 $\bar{x}_5 \pm s_5$, 益气滋肾组 $\bar{x}_6 \pm s_6$ 。

疾病影响计算公式:

$$dM = \frac{\bar{x}_2 - \bar{x}_1}{s}, \text{ 其中 } s = \frac{s_2 + s_1}{2} \quad (\text{公式 1})$$

四种药物纠正作用计算公式分别为:

氨茶碱:

$$dMe_1 = \frac{\bar{x}_3 - \bar{x}_2}{z_1}, \text{ 其中 } z_1 = \frac{s_2 + s_3}{2} \quad (\text{公式 2})$$

补肺健脾:

$$dMe_2 = \frac{\bar{x}_4 - \bar{x}_2}{z_2}, \text{ 其中 } z_2 = \frac{s_2 + s_4}{2} \quad (\text{公式 3})$$

补肺益肾:

$$dMe_3 = \frac{\bar{x}_5 - \bar{x}_2}{z_3}, \text{ 其中 } z_3 = \frac{s_2 + s_5}{2} \quad (\text{公式 4})$$

益气滋肾:

$$dMe_4 = \frac{\bar{x}_6 - \bar{x}_2}{z_4}, \text{ 其中 } z_4 = \frac{s_2 + s_6}{2} \quad (\text{公式 5})$$

2.1 二维散点图的建立

建立以疾病影响 dM 为横轴, 药物影响 dMe 为纵轴的笛卡尔直角二维坐标系。以各指标 (dM , dMe) 为坐标点, 做出相应的散点图, 来反映药物对各指标的作用。该指标的坐标点在第一象限, 表示疾病状态使该指标值升高, 药物又进一步升高了

该指标值; 在第二象限, 表示疾病状态使该指标值降低, 但药物提高了疾病状态下该指标的表达式; 在第三象限, 表示疾病状态使该指标值降低, 药物使其进一步降低; 在第四象限, 表示疾病状态使该指标值升高, 药物降低了疾病状态下该指标的表达式。总之, 指标若在第一、三象限, 表示药物对该指标有加剧作用, 加重了病情的发展; 在第二、四象限, 表示药物对该指标有纠正作用, 改善了病情的发展。

2.2 D 值数据集的建立

基于指标标准化的意义, 采用公式 1 - 公式 5 计算 R 值, 表示药物在相应时间点对相应指标的作用强度。

$$R_i = \frac{dMe_i}{dM}, \quad i = 1, 2, 3, 4, \quad (\text{公式 6})$$

$i = 1, 2, 3, 4$ 分别表示氨茶碱, 补肺健脾, 补肺益肾, 益气滋肾。

R 值是无单位的量, 也是一种相对偏离性度量的量, 它能够直接反映指标间作用强度的差异。根据 dMe 和 dM 的意义及公式 6, 在不同 R 值的范围内, 有下列不同的意义: ①若 $R < -1$, 表示药物对此指标的作用较强, 不仅使疾病 (模型) 状态恢复到正常状态, 且超过正常状态。②若 $R = -1$, 药物使模型状态指标值变为正常值, 疗效达到最佳效果。③若 $-1 < R < 0$, 药物作用使模型状态指标向正常状态恢复, 但药效尚不足以使指标恢复到正常值。④若 $R = 0$, 表示药物对此指标没有起作用。⑤若 R 值 > 0 , 表示该药物对此指标不仅没有改善, 反而有反向的加剧作用。总之, 当 $R < 0$, 说明药物对此指标有纠正作用, 值越接近于 -1 , 纠正作用越强; 若 $R > 0$, 说明药物对此指标有加剧作用。以 MMP-2 mRNA 为例, 对照组 $\bar{x}_1 \pm s_1$ 为 1.0000 ± 0.0000 , 模型组 $\bar{x}_2 \pm s_2$ 为 2.2500 ± 0.1000 , 补肺健脾组 $\bar{x}_4 \pm s_4$ 为 1.4600 ± 0.1800 , 根据公式 1, $dM = 25.0000$, 根据公式 3, $dMe = -5.6430$, 根据公式 6, $R = -0.2260$, 符合上述条件③, 说明药物对疾病有积极的纠正作用。同样假设, 若治疗组补肺健脾的均数与模型组相等, 根据以上算法, 则 $R = 0.0000$, 符合上述条件④, 说明药物几乎没有起到治疗作用。为计算方便, R 值转化为 D 值。

$$D = R - (-1) \quad (\text{公式 7})$$

根据考虑的实际问题, 构建四种治疗方案多个指标 D 值的数据集。

2.3 数据集的统计处理

采用 SPSS 16.0 统计分析软件。综合比较不同类型指标或不同时间的数据集，来反映药物对某个（某些）时间点、某类（某个）指标综合作用强度。对数据集进行正态性、方差齐性检验，若条件成立则采用单因素方差分析的最小显著差异法（LSD），不满足正态性的数据采用 Kruskal-Wallis H 检验，显著性水准 $\alpha = 0.05$ 。各组第 20、32 周之间比较采用配对样本 t 检验，不满足条件者采用 Wilcoxon 符号秩和检验。

2.4 $R_{\text{综合}}$ 的计算方法

体内的药物反应是一个十分复杂的过程。在药物的作用下，有些生理指标有明显向正常状态发展的趋势，但也会存在另一部分指标在药物的作用下，反而不利于其恢复到正常状态，甚至加剧其发展。因此，若要估计出药物的综合疗效，只有对所有指标进行综合评价。

$$R_{\text{综合}} = \frac{\sum_{i=1}^n (D_i)}{n} \quad (\text{公式 8})$$

其中， n 表示 D 值的个数。

根据 R 取值的意义及公式 7， $R_{\text{综合}}(D)$ 也有相应的表示：① $R_{\text{综合}}(D) < 0$ ，表示药物对此类指标的综合纠正强度太强，不仅使模型状态的指标值恢复到正常值，且超过正常值。② $R_{\text{综合}}(D) = 0$ ，表示药物对此类指标的综合纠正强度达到最佳效果，使模型状态恢复到正常状态。③ $0 < R_{\text{综合}}(D) < 1$ ，表示药物使机体的模型状态向正常状态发展，对此类指标有一定的纠正作用，但尚不足以使其达到正常状态。④ $R_{\text{综合}}(D) = 1$ ，表示药物对此类指标基本没有起到纠正作用。⑤ $R_{\text{综合}}(D) > 1$ ，表现出该药物对此类指标有反向的加剧作用，值越大，反向加剧作用越强，治疗效果越差。显然， $R_{\text{综合}}(D)$ 值越接近于 0，治疗效果越好，且可以得到药物对指标综合评价的优劣顺序。

在 R 值综合评价法的计算过程中，需注意不能简单地把正值 D 和负值 D 用公式 8 来计算，这样就有可能使原来不属于最佳效果的 D 值，综合计算后却达到最佳正常指标值的状态。比如，设 $D_1 = -0.5200$ ， $D_2 = -0.5200$ ，显然此两个指标均没有达到正常组状态。但若用公式 8 计算，药物对两指标的综合作用 $R_{\text{综合}} = 0$ ，表示机体状态已经恢复到正常，显然这不符合实际情况。本研究为了既能体现指标的变异强度，又能在综合评价中体现其

贡献程度，达到客观反映综合效果，此时负值指标应取绝对值。由于造模组没有外界药物干涉，取 $R_{\text{综合}} = 1$ 。

3 结果

3.1 各组大鼠肺胶原和蛋白酶指标变化的二维散点图

图 1 - 图 4 示，观察第 20、32 周，氨茶碱组、补肺健脾组、补肺益肾组和益气滋肾组的 9 个指标 18 个点均在第二、四象限，各药物对所有指标均有纠正作用，且具有明显的远后效应；9 个指标中只有指标 TIMP-1/IOD 落在第二象限，说明该指标在疾病状态下降低，调补肺肾三法和氨茶碱均可升高其表达；其余各指标均落在第四象限，说明这些指标值在疾病状态下升高，调补肺肾三法和氨茶碱均可降低其表达。

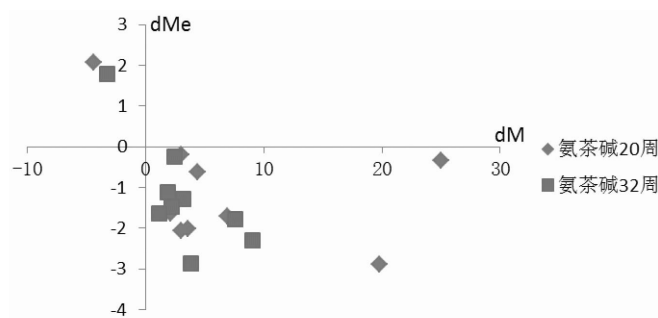


图 1 氨茶碱组 COPD 大鼠肺胶原和蛋白酶指标变化散点图

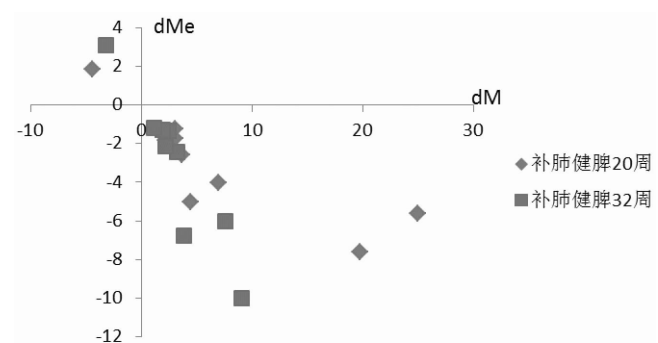


图 2 补肺健脾组 COPD 大鼠肺胶原和蛋白酶指标变化散点图

3.2 D 值数据集的计算结果

在本研究指标的计算中，补肺健脾组、补肺益肾组、益气滋肾组和氨茶碱组肺胶原和蛋白酶共 9 个指标，72 个 D 值，范围均为 $D < 1$ ，其中 7 个 D 值 < 0 ，表示药物的作用较强，不仅使模型状态的指标恢复到正常值，且超过正常值。分别为：第 20、32 周，氨茶碱组 MMP-9 mRNA、TIMP-1

表 1 各组 COPD 大鼠肺胶原和蛋白酶 9 个指标的综合评价比较 ($R_{\text{综合}}$, $\bar{D} \pm SD$)

组别	20 周	32 周	综合 20、32 周
模型组	1	1	1
氨茶碱组	$0.6591 \pm 0.2791^*$	$0.5461 \pm 0.2191^*$	$0.6026 \pm 0.2503^*$
补肺健脾组	$0.4429 \pm 0.2195^*$	$0.2483 \pm 0.2369^{*\Delta}$	$0.3456 \pm 0.2431^{*\Delta\Delta}$
补肺益肾组	$0.4962 \pm 0.2485^*$	$0.2789 \pm 0.1647^{*\Delta\Delta}$	$0.3875 \pm 0.2340^{*\Delta}$
益气滋肾组	$0.5771 \pm 0.2396^*$	$0.4460 \pm 0.3039^*$	$0.5116 \pm 0.2739^*$

注: 与模型组同时点比较, $* P < 0.01$; 与氨茶碱组同时点比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与本组 20 周比较, $\Delta P < 0.05$

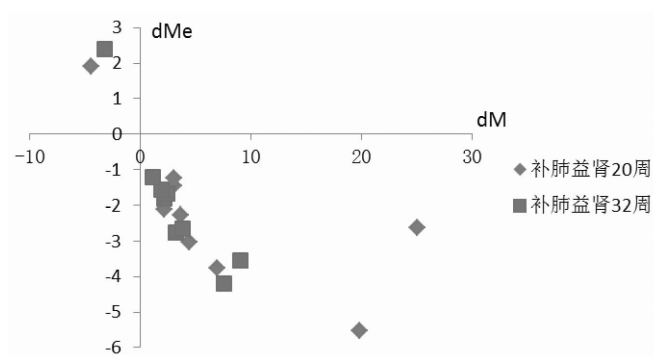


图 3 补肺益肾组 COPD 大鼠肺胶原和蛋白酶指标变化散点图

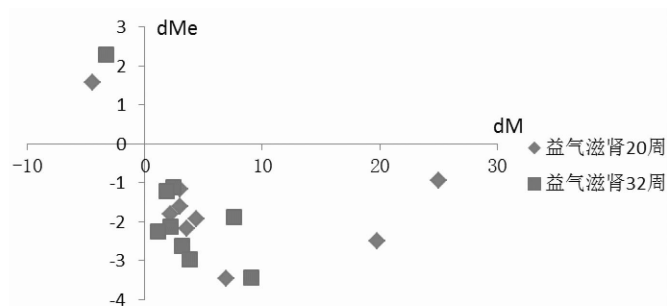


图 4 益气滋肾组 COPD 大鼠肺胶原和蛋白酶指标变化散点图

mRNA 和 MMP-2 IOD 的 D 值分别为 -0.1069 、 -0.7635 和 -0.1354 ; 第 32 周, 氨茶碱组、补肺健脾组、补肺益肾组、益气滋肾组 MMP-9 IOD 的 D 值分别为 -0.0594 、 -0.0767 、 -0.9853 、 -0.4540 。反映了调补肺肾三法和氨茶碱对 COPD 大鼠肺组织胶原和蛋白酶各个指标均有明显的纠正作用, 且具有较好远后效应。

3.3 肺胶原和蛋白酶综合评价比较

表 1 示, 第 20、32 周及综合 20、32 周, 调补肺肾三法各组 and 氨茶碱组对肺胶原和蛋白酶综合 9 指标的纠正强度显著 ($P < 0.01$)。第 20、32 周, 综合纠正强度均依次为补肺健脾组、补肺益肾组、益气滋肾组、氨茶碱组, 并且第 32 周补肺健脾组、补肺益肾组的纠正强度较氨茶碱组显著 ($P < 0.05$); 补肺益肾组的纠正强度较本组第 20 周显著 ($P < 0.05$)。综合 20、32 周, 综合纠正强度依次

为补肺健脾组、补肺益肾组、益气滋肾组、氨茶碱组, 且补肺健脾组和补肺益肾组纠正强度较氨茶碱组显著 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

4 讨论

本研究以反映多个生理指标相对偏离性度量的量为基础, 运用 R 值综合评价法反映药物对指标的综合作用。准确定位复杂生物体内某个生理指标在机体调节中所占的重要地位是很困难的, 因此综合评价生理多指标的问题, 既不能用带有权重系数的层次分析法、加权综合法、TOPSIS 法及 BP 人工神经网络综合评价法, 也不能用需要特殊值、隶属函数及分类资料类型的数据包络分析法、功效系数法、灰色综合评价法、密切值法、模糊综合评价法和列联表资料的秩和比较法。与本方法相似的综合指数法, 虽然计算过程不使用权重系数、特殊值或隶属函数, 但其结果是在“同类相乘”的原则下得到的。若用此法, 据本研究 D 值的实际意义, 即使仅有一个指标恢复到正常状态 ($D = 0$), 仍得出整个机体也恢复到健康状态 ($R_{\text{综合}} = 0$) 的结果, 显然这不符合客观情况。 R 值综合评价方法是在“同类相加”的平均原则下计算的, 既能体现出药物的综合强度, 又能得出总体评价的优劣顺序。若研究结果仅是传统评价法优劣大小的形式, 对指标 D 值没有要求; 若需要统计学意义的结论, 只要 D 值的数目满足统计学计算要求即可。 R 值综合评价方法既扩充了传统综合评价法的结论, 又给出了是否有统计学意义的统计结论。此方法使用范围广、误差小, 适用于相同或不同单位的多指标的综合评价。

正虚积损为 COPD 发病的主要病机, 扶正祛积为治疗 COPD 的主要策略^[8], 补益肺肾兼顾脾, 佐以祛痰活血的调补肺肾法则及其三法即是在此基础上提出并验证。经前期多中心随机临床试验证实, 调补肺肾三法可以减少 COPD 稳定期患者急性加重次数, 减缓肺功能下降速率, 提高患者的生存质量等^[10]; 前期动物实验也证实, 调补肺肾三法可降

低肺组织胶原和基质金属蛋白酶表达, 且具有较好的远后效应^[4]。由于中医药的疗效受诸多因素的影响, 机体状态差异性、药物复杂性以及机体在药物作用下产生的一系列效应等因素造成了中医药疗效评价的困难^[5], 既往研究多侧重于药物在单个时间点对单个指标表达的影响, 虽能反映药物对单个指标的作用, 但难以反映其综合疗效。因此, 本研究基于前期研究数据, 采用 R 值综合评价法评价调补肺肾三法对 COPD 大鼠肺胶原和蛋白酶的综合调节作用。

本研究结果表明, 调补肺肾三法和氨茶碱对肺胶原和蛋白酶综合 9 指标纠正作用显著。第 32 周, 综合纠正强度依次为补肺健脾、补肺益肾、益气滋肾、氨茶碱, 其中补肺健脾、补肺益肾较氨茶碱显著。补肺益肾第 32 周的纠正强度较本组第 20 周显著。综合 20、32 周, 综合纠正强度依次为补肺健脾、补肺益肾、益气滋肾、氨茶碱, 其中补肺健脾和补肺益肾的综合纠正强度较氨茶碱显著。

综上所述, 调补肺肾三法对 COPD 稳定期大鼠肺胶原和蛋白酶的综合调节作用显著, 且具有良好的远后效应, 其中补肺健脾和补肺益肾的调节作用优于益气滋肾。多指标的 R 值综合评价法, 能够多靶点、多层面地反映调补肺肾三法各自具有的作用特点, 也为同类多指标的综合评价提供了一种新的方法。

参考文献

- [1] Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2013) [EB/OL]. [2013 - 09 - 10]. [http://www. goldcopd. org/](http://www.goldcopd.org/)

guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management. html.

- [2] Wright JL, Churg A. Animal models of cigarette smoke-induced COPD [J]. Chest, 2002, 122 (6 suppl): 301-306.
- [3] Wright JL, Cosio M, Churg A. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 295 (1): 1-15.
- [4] 李亚, 王元元, 李建生, 等. 调补肺肾三法对 COPD 大鼠肺组织基质金属蛋白酶的影响及远后效应 [J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35 (9): 615-619.
- [5] 田燕歌, 谢洋, 李建生. 基于疗效评价“三要素”的中医药疗效评价设想 [J]. 中医杂志, 2012, 53 (8): 649-650.
- [6] Li Y, Li SY, Li JS, et al. A rat model for stable chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke inhalation and repetitive bacterial infection [J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35 (10): 1752-1760.
- [7] 王英. 调补肺肾三法对 COPD 大鼠肺血管和右心室重塑的疗效及远后效应机制 [D]. 郑州: 河南中医学院, 2012.
- [8] S. 伯恩斯坦, R. 伯恩斯坦. 统计学原理 (上册): 描述性统计学与概率 [M]. 史道济, 译. 北京: 科学出版社, 2002: 138.
- [9] 李建生. 正虚积损为慢性阻塞性肺疾病的主要病机 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26 (4): 4-6.
- [10] Li SY, Li JS, Wang MH, et al. Effects of comprehensive therapy based on traditional Chinese medicine patterns in stable chronic obstructive pulmonary disease: a four-center, open-label, randomized, controlled study [J]. BMC Complement Altern Med, 2012, 12: 197. doi: 10. 1186. 1472-6882-12-197.

R-Value Comprehensive Evaluation of Effect of Three Methods for Lung-Kidney Regulating and Supplementing on Lung Collagen and Protease in Stable COPD Model Rats

LI Jiansheng, CUI Hongxin, TIAN Yange, LI Ya, XIE Yang

(Henan University of TCM, Henan Province 450046)

ABSTRACT **ABSTRACT** Objective To evaluate the regulatory effect of three methods for lung-kidney regulating and supplementing (lung-supplementing spleen-strengthening method, lung-supplementing kidney-benefiting method and qi-benefiting kidney-nourishing method) on lung collagen and protease in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) model rats. **Methods** The stable COPD rat models were established by smoke inhalation and bacterial infection. The rats were gavaged with lung-supplementing spleen-strengthening formula, lung-supplementing kidney-benefiting formula, qi-benefiting kidney-nourishing formula and aminophylline respectively from the 9th week to the 20th week of experiment. Nine indicators related to lung collagen and proteases including collagen type I, collagen type III, collagen type IV, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) integrated optical density (IOD), MMP-9 IOD, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) IOD, MMP-2 mRNA, MMP-9 mRNA and TIMP-1 mRNA were detected.

ted in the 20th week and 32nd week. The regulatory effect on lung collagen and proteases was evaluated with *R*-value comprehensive evaluation. **Results** The nine indicators related to lung collagen and proteases were significantly rectified by three methods for lung-kidney regulating and supplementing and aminophylline in the 20th week, 32nd week and both the 20th and 32nd week ($P < 0.01$). In the 20th week and 32nd week, the comprehensive rectifying intensity from high to low was lung-supplementing spleen-strengthening, lung-supplementing kidney-benefiting method, qi-benefiting kidney-nourishing method and aminophylline, especially lung-supplementing spleen-strengthening method and lung-supplementing kidney-benefiting method as compared with aminophylline in the 32nd week ($P < 0.05$) and lung-supplementing kidney-benefiting method in the 32nd week as compared with in the 20th week ($P < 0.05$). Considering both the 20th and 32nd week, the comprehensive rectifying intensity from high to low was lung-supplementing spleen-strengthening method, lung-supplementing kidney-benefiting method, qi-benefiting kidney-nourishing method and aminophylline, especially lung-supplementing spleen-strengthening method and lung-supplementing kidney-benefiting method as compared with aminophylline ($P < 0.05$). **Conclusion** Three methods for lung-kidney regulating and supplementing can obviously regulate the lung collagen and protease in COPD rats with a better long-term effect, especially lung-supplementing spleen-strengthening method and lung-supplementing kidney-benefiting method.

Keywords chronic obstructive pulmonary disease; lung-supplementing spleen-strengthening; lung-supplementing kidney-benefiting; qi-benefiting kidney-nourishing; *R*-value comprehensive evaluation; lung collagen; protease

(收稿日期: 2013-08-29; 修回日期: 2013-12-02)

编辑: 邓 媛

欢迎邮购《颐一选方治验实录》

在浩瀚的中医典籍中,有方名的古方数以十万计。为了汰芜存菁,借鉴古今医家的经验,为现代临床服务,作者在长期从事中医方药文献研究和临床诊疗工作的基础上,在完成“中医古方筛选方案和利用研究”课题研究的基础上,经过深入发掘,编纂完成《颐一选方治验实录》(上下册)。本书以有验案资证作为筛选古方的重要条件,结合古方其他价值特征,从近 10 万首方剂中,筛选出 583 首古方及其相关验案 5 500 余则。这些优选出的古方,既不乏传世名方,也有相当一部分以往未被方剂学教材或方剂选本收录过的“新面孔”。从 10 万首方中最终优选出 500 余首方,其比例约为 200 选 1;又鉴于治验记录是本书的主要内容,故名为《颐一选方治验实录》。

全书分上、下两册,上册收录汉唐方(张仲景方、晋唐方),下册收录宋元明清方(宋元方、明清方),编次以方为纲,医案为目,每一方剂又分方源记载和治验实录(分为中医病证医案、西医病症医案)两部分。书末附有方名索引、中医病证索引、西医病症索引和引用书目,方便读者检索。本书汇集古今文献,资料丰富,拥有本书,就如同跟随古今名医侍诊,通过品读古方所附的具体病例,领悟出该方的适应证和用法秘诀,可大大提高中医治病的疗效。本书是中医各科临床医生提高临床疗效必备的案头书,又可为各中药生产厂家研发新药提供借鉴。

《颐一选方治验实录》(上下册),为 16 开精装本,1584 页,已由人民卫生出版社于 2011 年 1 月出版。上册定价 99 元,下册定价 108 元,全套 207 元。邮购汇款地址:北京市东直门南小街 16 号中医杂志社北京医海林音像书店;邮政编码:100700;联系电话:(010) 64013162,(010) 64014411 转 3053。请在汇款附言中注明所购书名、上下册或全套及数量,邮购单册需加邮费 10 元,全套及 2 册以上免邮费。欢迎邮购。