

调补肺肾三法对慢性阻塞性肺疾病大鼠右心室重构的影响和远后效应

王 英¹ 李 亚² 李建生^{1,2*} 李素云² 田燕歌¹ 姜素丽¹ 邓 丽¹ 王元元²

(1. 河南中医学院老年医学研究所, 河南省郑州市金水路 1 号, 450008;

2. 河南中医学院第一附属医院呼吸病研究所)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81130062); 2010 年度河南省科技创新人才项目(104200510004)

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

[摘 要] 目的 评价调补肺肾三法对慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠右心室重构的影响和远后效应。方法 120 只大鼠随机分为对照组、模型组、补肺健脾组、补肺益肾组、益气滋肾组和氨茶碱组, 每组 20 只。除对照组外其余各组采用香烟暴露联合细菌感染法制作 COPD 模型 8 周, 于第 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至第 20 周。于第 20、32 周分批取材, 观察大鼠心肌组织超微结构, 计算右心肥大指数(RVHI)和心肌组织细胞因子的表达。结果 第 20、32 周时, 各给药组及对照组大鼠 RVHI 均低于模型组($P < 0.01$); 补肺健脾组、补肺益肾组、益气滋肾组大鼠 RVHI 较氨茶碱组显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。第 20、32 周时, 模型组大鼠肌节长度较对照组缩短($P < 0.05$), 补肺健脾组较模型组增长($P < 0.01$)。第 20、32 周时, 模型组大鼠心脏组织细胞因子表达高于其余各组($P < 0.01$); 补肺健脾组、补肺益肾组、益气滋肾组大鼠内皮素-1(ET-1)表达较氨茶碱组明显降低($P < 0.01$)。结论 调补肺肾三法可改善 COPD 右心室重构并有明显远后效应, 其中以补肺健脾方和补肺益肾方尤为显著, 其作用机制可能与调节细胞因子有关。

[关键词] 补肺健脾; 补肺益肾; 益气滋肾; 慢性阻塞性肺疾病; 右心室重构; 远后效应

Short and Long Term Effects of Three Methods of Regulating and Supplementing the Lung and Kidney on the Right Ventricular Remodeling in Rats with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

WANG Ying¹, LI Ya², LI Jiansheng^{1,2}, LI Suyun², TIAN Yange¹, JIANG Suli¹, DENG Li¹, WANG Yuanyuan²

(1. Henan University of TCM, Henan Province 450008; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of TCM)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the short and long term effects of three methods of regulating and supplementing the lung and kidney on the right ventricular remodeling (RVR) in rats with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Totally 120 rats were randomized into control group, model group, lung-supplementing spleen-fortifying group, lung-supplementing kidney-boosting group, qi-boosting kidney-enriching group and aminophylline group, with 20 in each. The COPD models were established with cigarette smoke exposure and bacterial infection in the five groups except the control group. After 8 weeks of modeling, each group was intragastrically administered with the formulas of lung-supplementing spleen-fortifying, lung-supplementing kidney-boosting, qi-boosting kidney-enriching and aminophylline respectively from the 9th week to the 20th week. The rats were sacrificed and the myocardial tissue samples were obtained after 20 or 32 weeks of treatment. The ultra-structure of myocardial tissue was observed. The right ventricular hypertrophy index (RVHI) was calculated and the myocardial tissue factor expression was observed. **Results** Comparing with the model group, the RVHI was significantly decreased in other groups after 20 or 32 weeks of treatment ($P < 0.01$). Comparing with the aminophylline group, the RVHI was significantly decreased in the lung supplementing spleen fortifying group, lung supplementing kidney boosting group and qi boosting kidney enriching group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The sarcomere length in the model group was shorter than that in the control group after 20 or 32 weeks of treatment ($P < 0.05$). The sarcomere length in the lung supplementing spleen fortifying group was longer than that in the model group after 20 or 32 weeks of treatment ($P < 0.01$). The myocardial tissue factor expression in the model group was significantly higher than those in other groups after 20 or 32 weeks of treatment ($P < 0.01$). Comparing with the aminophylline group, the endothelin-1 (ET-1) expression was significantly decreased in the lung supplementing spleen fortifying group, lung supplementing kidney boosting group and qi boosting kidney enriching group ($P < 0.01$). **Conclusion** Three methods of regulating and supplementing the lung and kidney can improve the right ventricular remodeling with a obvious long term effect, especially the lung supplementing spleen fortifying formula and lung supplementing kidney boosting formula. The mechanism may be relevant to regulating cytokine.

Keywords supplement the lung and fortify the spleen; supplement the lung and boost the kidney; boost qi and enrich the kidney; chronic obstructive pulmonary disease; right ventricular remodeling; long term effect

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种具有气流受限特征的疾病,气流受限不完全可逆、呈进行性发展。每年约 6% 的 COPD 患者可发展为慢性肺原性心脏病,有 40% 的患者存在右心室肥大,肺动脉高压及右心功能受损的发病率亦较高^[1]。前期多中心临床试验表明,调补肺肾三法(补肺健脾、补肺益肾和益气滋肾)可缓解 COPD 稳定期临床症状,延缓肺功能下降速率,提高生活质量等^[2];动物实验也表明,调补肺肾三法可以明显改善 COPD 大鼠肺功能,减轻系统和肺部炎症反应^[3]。本研究以 COPD 大鼠模型为对象,观察调补肺肾三法对右心室重构的影响和远后效应,为进一步开展相关研究提供依据。

1 材料

1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠 120 只,体重 200~220g,雌雄各半,由河南省实验动物中心提供,合格证号:(豫)XK20050001。

1.2 细菌

肺炎克雷伯杆菌(46114)购自中国医学细菌保藏管理中心,用前将细菌浓度调整为 6×10^8 CFU/ml^[4]。

1.3 药物

补肺健脾方药物组成:党参 15g,黄芪 15g,白术 12g,茯苓 12g,浙贝母 9g 等,按质量标准制成每毫升含生药 2.65g 的流浸膏;补肺益肾方药物组成:人参 9g,黄芪 15g,枸杞子 12g,山萸肉 12g 等,制备成每毫升含生药 1.85g 的流浸膏;益气滋肾方,药物组成:人参 9g,黄精 15g,熟地黄 15g,枸杞子 12g,五味子 9g 等,制备成每毫升含生药 2.02g 的流浸膏,由河南中医学院第一附属医院中药制剂实验室提供。氨茶碱片由山东新华制药股份有限公司生产,0.1g/片,批号:100810。

1.4 试剂与仪器

兔抗内皮素-1(ET-1,批号 BM1539)、转化生长因子- β (TGF- β ,批号 BA0290)、血管内皮生长因子(VEGF,批号 BA2090)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF,批号 BA0259)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9,批号 BA2202)、金属蛋白酶类组织抑制剂-1(TIMP-1,批号 BA3727)多克隆抗体,均由武汉博士德生物工程有限公司提供。红旗渠牌过滤香烟(HNSY04)由河南中烟工业有限责任公司提供(烤烟型,焦油量 14mg,烟气烟碱量 1.2mg,烟气一氧

化碳量 15mg)。RM2145 型自动切片机(徕卡,德国);JEM-1400 透射电镜(日立公司,日本)。

2 方法

2.1 模型制备

于第 1~8 周,采用香烟暴露联合细菌感染法制备 COPD 大鼠模型^[4]。于第 8 周结束后,根据症状、肺功能、肺组织病理确定模型成功与否^[5]。

2.2 分组与给药

采用 Microsoft Office Excel 2003 的随机数字程序,将造模成功的 100 只大鼠分为模型组、补肺健脾组、补肺益肾组、益气滋肾组和氨茶碱组,另设健康大鼠作为对照组,每组 20 只。第 9~20 周,对照组和模型组给予 2ml 生理盐水灌胃,氨茶碱组给予氨茶碱片 2.3mg/(kg·d),补肺健脾组给予补肺健脾方 4.84g/(kg·d),补肺益肾组给予补肺益肾方 4.44g/(kg·d),益气滋肾组给予益气滋肾方 4.84g/(kg·d),每日 2 次,每周称量大鼠体重以调整灌胃量。停药后常规饲养至 32 周,于第 20 和 32 周分 2 批取材,每次 10 只。

2.3 检测指标及方法

2.3.1 右心室肥大指数(RVHI)测定 取心脏,分离右心室(RV)和左心室(LV)+室间隔(Sep),称重后计算 $RVHI = RV / (LV + Sep)$ 。

2.3.2 心肌超微结构 各组均取 6 只大鼠右心室组织,采用 JEM-1400 型透射电镜观察:①线粒体密度:采用立体计量学点分析法测定心肌细胞、心脏小动脉线粒体密度,在 $\times 50000$ 倍照片上,每个标本选取 5 个细胞边界完整、带有细胞核的横切面电镜照片,测定线粒体体密度(V_v)、比表面(δ)、比膜面(δ_m)的比值。②肌节长度:选取 Z 线清晰的肌原纤维,用游标卡尺在照片上测量相邻 Z 线之间的距离,所得值乘以 1000 后除以放大倍数,为一个肌节长度。每例每个部位选取 5 个视野,每个视野测量 4 个肌节,共 40 个肌节。

2.3.3 心肌组织 ET-1、TGF- β 、VEGF、bFGF、MMP-9、TIMP-1 的表达 均采用免疫组织化学 SP 法检测。细胞膜、细胞浆呈棕色为免疫组化阳性,并用 Image-ProPlus 6.0 专业图像分析系统进行半定量分析,测定积分光密度值(IOD),取平均值代表各细胞因子的表达水平。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,所有数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素

方差分析,20 周与 32 周比较采用配对 t 检验。

3 结果

3.1 各组大鼠第 20、32 周时 RVHI 比较

各组大鼠在第 20、32 周时均有死亡大鼠。表 1 示,第 20、32 周时,各给药组及对照组大鼠 RVHI 均低于模型组 ($P<0.01$);补肺健脾组、补肺益肾组、益气滋肾组大鼠 RVHI 较氨茶碱组显著降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。第 20 周时,补肺健脾组、补肺益肾组大鼠 RVHI 较益气滋肾组降低 ($P<0.05$),补肺健脾组与补肺益肾组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。第 32 周时,补肺健脾组、补肺益肾组、益气滋肾组大鼠 RVHI 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与 20 周比较,32 周时补肺健脾组、补肺益肾组、益气滋肾组大鼠 RVHI 降低 ($P<0.01$)。

表 1 各组大鼠第 20、32 周时 RVHI 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	20 周		鼠数	32 周	
			RVHI			RVHI
对照组	8	0.20	$\pm 0.01^*$	8	0.19	$\pm 0.01^*$
模型组	10	0.30	± 0.01	7	0.29	± 0.02
补肺健脾组	8	0.22	$\pm 0.02^*$	8	0.19	$\pm 0.02^{*}\bigcirc$
补肺益肾组	8	0.23	$\pm 0.02^*$	9	0.21	$\pm 0.02^{*}\bigcirc$
益气滋肾组	8	0.25	$\pm 0.01^{*}\#\Delta$	9	0.21	$\pm 0.01^{*}\bigcirc$
氨茶碱组	9	0.26	$\pm 0.02^{*}\#\#\Delta\blacktriangle$	7	0.26	$\pm 0.02^{*}\#\#\Delta\blacktriangle\blacktriangle$

注:与模型组比较, $*P<0.01$;与补肺健脾组比较, $\#P<0.05$, $\#P<0.01$;与补肺益肾组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;与益气滋肾组比较, $\blacktriangle P<0.05$, $\blacktriangle\blacktriangle P<0.01$;与本组 20 周比较, $\bigcirc P<0.01$

3.2 各组大鼠第 20、32 周时心肌组织超微结构比较

3.2.1 右心室超微结构比较 第 20 周时对照组右

心室心肌细胞内肌原纤维、肌节、线粒体基本正常。模型组可见心肌细胞内肌原纤维排列紊乱,部分肌纤维断裂和溶解,心肌细胞坏死,细胞纤维结缔组织明显增生,线粒体肿胀,部分线粒体嵴变短或消失,嵴间腔扩大;血管内皮细胞线粒体紊乱,数量较少,线粒体嵴部分变短或消失,嵴间腔扩大,内皮不光滑高低不平,内皮细胞胞浆内的吞饮小泡减少并变小等。补肺健脾组、补肺益肾组和益气滋肾组心肌肌原纤维排列整齐、肌节明显增宽,肌原蛋白较为稀疏;心肌细胞线粒体嵴较为密集;心脏小动脉内皮细胞线粒体数量增多,少部分线粒体嵴变短或消失,嵴间腔扩大,胞浆中含有大量的吞饮小泡。氨茶碱组心肌肌原纤维排列部分较紊乱,部分肌纤维断裂和溶解;心肌细胞、心脏小动脉内皮细胞线粒体数量减少,线粒体嵴大部分消失呈空泡状。与 20 周比较,32 周时各组大鼠肺组织超微结构变化不明显。

3.2.2 心肌细胞线粒体密度比较 表 2 示,第 20、32 周时,模型组大鼠心肌细胞线粒体 V_v 明显低于其余各组 ($P<0.01$),补肺健脾组、补肺益肾组、益气滋肾组大鼠心肌细胞线粒体 V_v 较氨茶碱组明显升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。第 20 周,补肺健脾组大鼠心肌细胞线粒体 V_v 较益气滋肾组升高 ($P<0.05$)。第 32 周,补肺健脾组大鼠心肌细胞线粒体 V_v 较补肺益肾组、益气滋肾组升高明显 ($P<0.01$)。各组大鼠心肌细胞线粒体 δ 、 δ_m 第 20、32 周时未见明显变化 ($P>0.05$)。

表 2 各组大鼠第 20、32 周时心肌线粒体 V_v 、 δ 、 δ_m 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	20 周			32 周		
		V_v	δ	δ_m	V_v	δ	δ_m
对照组	6	42.14	$\pm 1.84^*$	20.32	± 2.26	41.84	$\pm 2.46^*$
模型组	6	20.52	± 1.99	26.47	± 2.20	19.95	± 2.50
补肺健脾组	6	38.31	$\pm 3.20^*$	25.99	± 1.68	37.96	$\pm 4.02^*$
补肺益肾组	6	35.11	$\pm 4.48^*$	25.55	± 1.59	33.24	$\pm 3.84^{*}\#\#$
益气滋肾组	6	34.51	$\pm 2.65^{*}\#$	25.31	± 1.78	34.15	$\pm 2.16^{*}\#\#$
氨茶碱组	6	26.72	$\pm 2.37^{*}\#\#\Delta\blacktriangle$	25.92	± 1.53	26.36	$\pm 2.69^{*}\#\#\Delta\blacktriangle$

注:与模型组比较, $*P<0.01$;与补肺健脾组比较, $\#P<0.05$, $\#P<0.01$;与补肺益肾组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;与益气滋肾组比较, $\blacktriangle P<0.01$

表 3 各组大鼠第 20、32 周时心脏小动脉线粒体 V_v 、 δ 、 δ_m 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	20 周			32 周		
		V_v	δ	δ_m	V_v	δ	δ_m
对照组	6	3.25	$\pm 0.50^*$	27.01	± 1.53	3.18	$\pm 0.50^*$
模型组	6	0.36	± 0.14	26.16	± 2.10	0.35	± 0.13
补肺健脾组	6	4.94	$\pm 1.32^*$	26.93	± 1.88	4.52	$\pm 1.31^*$
补肺益肾组	6	4.96	$\pm 1.05^*$	27.07	± 2.24	4.89	$\pm 1.09^*$
益气滋肾组	6	4.82	$\pm 0.73^*$	25.66	± 0.89	4.82	$\pm 0.64^*$
氨茶碱组	6	3.09	$\pm 0.69^{*}\#\Delta\blacktriangle$	25.87	± 2.11	3.02	$\pm 0.65^{*}\#\Delta\blacktriangle$

注:与模型组比较, $*P<0.01$;与补肺健脾组比较, $\#P<0.01$;与补肺益肾组比较, $\Delta P<0.01$;与益气滋肾组比较, $\blacktriangle P<0.01$

3.2.3 心脏小动脉线粒体密度比较 表 3 示,第 20、32 周时,模型组大鼠心脏小动脉线粒体 V_v 明显低于其余各组 ($P < 0.01$),补肺健脾组、补肺益肾组、益气滋肾组大鼠心脏小动脉线粒体 V_v 较氨茶碱组明显升高 ($P < 0.01$)。各组大鼠心脏小动脉线粒体 δ 、 δ_m 第 20、32 周时未见明显变化 ($P > 0.05$)。

3.2.4 心肌肌节长度比较 表 4 示,第 20、32 周时,模型组大鼠肌节长度较对照组缩短 ($P < 0.05$),补肺健脾组较模型组增长 ($P < 0.01$)。第 20 周,补肺健脾组大鼠肌节长度较补肺益肾组、益气滋肾组及氨茶碱组明显增长 ($P < 0.01$)。第 32 周,补肺健脾组、补肺益肾组大鼠肌节长度较氨茶碱组增长 ($P < 0.05$)。

表 4 各组大鼠第 20、32 周时心肌肌节长度比较 (nm, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	20 周	32 周
对照组	6	1697.81 ± 353.41*	1571.95 ± 391.22*
模型组	6	705.42 ± 434.27	706.26 ± 320.22
补肺健脾组	6	2078.75 ± 657.51**	2089.87 ± 385.82**
补肺益肾组	6	1183.99 ± 129.49#	1193.91 ± 258.69*#
益气滋肾组	6	1016.30 ± 226.60#	1058.26 ± 250.79#
氨茶碱组	6	1752.76 ± 462.43#	758.68 ± 335.50#△

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与补肺健脾组比较,# $P < 0.01$;与补肺益肾组比较,△ $P < 0.01$

3.3 各组大鼠第 20、32 周时心脏组织细胞因子表达比较

表 5、表 6、表 7 示,第 20、32 周时,模型组大鼠心脏组织 ET-1、TGF- β 、VEGF、bFGF、MMP-9、TIMP-1 表达高于其余各组 ($P < 0.01$);补肺健脾组、补肺益肾组、益气滋肾组大鼠 ET-1 表达较氨茶碱组明显降低 ($P < 0.01$),补肺健脾组和补肺益肾组 VEGF、bFGF、TIMP-1 较氨茶碱组明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),补肺健脾组 TGF- β 、TIMP-1 较补肺益肾组和益气滋肾组降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。第 20 周,补肺健脾组、补肺益肾组、益气滋肾组 TGF- β 较氨茶碱组明显降低 ($P < 0.01$),补肺健脾组 MMP-9 较氨茶碱组明显降低 ($P < 0.01$),补肺健脾组和补肺益肾组 ET-1、VEGF、bFGF 较益气滋肾组明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。第 32 周,补肺健脾组、补肺益肾组、益气滋肾组 VEGF 较氨茶碱组明显降低 ($P < 0.01$),补肺健脾和益气滋肾组 TGF- β 、MMP-9 较氨茶碱组明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与 20 周比较,第 32 周时补肺健脾组、补肺益肾组、益气滋肾组和氨茶碱组 ET-1、TGF- β 、VEGF、TIMP-1 均降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),补肺健脾组、益气滋肾组和氨茶碱组 bFGF 降低明显 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 5 各组大鼠第 20、32 周时心肌组织 ET-1、TGF- β 比较 (IOD, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	20 周		32 周	
		ET-1	TGF- β	ET-1	TGF- β
对照组	6	35.15 ± 4.39*	57.39 ± 2.89*	34.62 ± 3.06*	55.61 ± 5.06*
模型组	6	75.40 ± 3.41	143.40 ± 4.70	57.38 ± 4.73	126.18 ± 6.15
补肺健脾组	6	44.56 ± 3.10*	70.24 ± 3.45*	35.98 ± 2.88*○○	53.03 ± 2.80*○○
补肺益肾组	6	45.76 ± 5.20*	76.33 ± 6.09*#	36.13 ± 2.31*#○○	67.76 ± 5.76*#○
益气滋肾组	6	51.66 ± 3.54*#△	77.68 ± 6.77*#	42.02 ± 2.17*#△△○○	65.34 ± 6.12*#○
氨茶碱组	6	60.76 ± 4.37*#△▲	88.41 ± 5.77*#△▲	51.70 ± 4.40*#△▲▲○○	73.86 ± 4.81*#▲○○

注:与模型组比较,* $P < 0.01$;与补肺健脾组比较,# $P < 0.05$,# $P < 0.01$;与补肺益肾组比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$;与益气滋肾组比较,▲ $P < 0.01$;与 20 周比较,○○ $P < 0.05$,○○○ $P < 0.01$

表 6 各组大鼠第 20、32 周时心肌组织 VEGF、bFGF 比较 (IOD, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	20 周		32 周	
		VEGF	bFGF	VEGF	bFGF
对照组	6	48.90 ± 2.38*	58.52 ± 8.40*	45.44 ± 3.27*	56.20 ± 2.50*
模型组	6	93.75 ± 3.40	115.98 ± 9.49	74.86 ± 1.38	109.92 ± 2.40
补肺健脾组	6	52.02 ± 1.24*	71.06 ± 6.14*	39.43 ± 0.97*○○	62.68 ± 2.58*○
补肺益肾组	6	62.79 ± 2.68*#	71.29 ± 8.45*	41.67 ± 1.59*○○	65.54 ± 6.02*
益气滋肾组	6	74.33 ± 2.76*#△	83.69 ± 6.82*#△	42.76 ± 2.70*#○○	75.94 ± 3.57*○
氨茶碱组	6	72.11 ± 0.18*#△	88.33 ± 6.40*#△	50.07 ± 2.80*#△▲○○	80.95 ± 3.15*#△○

注:与模型组比较,* $P < 0.01$;与补肺健脾组比较,# $P < 0.05$,# $P < 0.01$;与补肺益肾组比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$;与益气滋肾组比较,▲ $P < 0.01$;与 20 周比较,○○ $P < 0.05$,○○○ $P < 0.01$

表 7 各组大鼠第 20、32 周时心肌组织 MMP-9、TIMP-1 比较(10D, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	20 周		32 周	
		MMP-9	TIMP-1	MMP-9	TIMP-1
对照组	6	20.75 $\pm$ 1.38*	39.43 $\pm$ 1.66*	21.14 $\pm$ 1.23*	38.72 $\pm$ 3.78*
模型组	6	43.39 $\pm$ 1.60	82.97 $\pm$ 2.19	36.75 $\pm$ 1.35	65.47 $\pm$ 2.18
补肺健脾组	6	27.64 $\pm$ 1.93*	42.54 $\pm$ 0.75*	17.40 $\pm$ 1.35*	32.86 $\pm$ 2.48*○○
补肺益肾组	6	31.52 $\pm$ 0.62*##	46.43 $\pm$ 0.51*##	23.34 $\pm$ 2.14*##	29.62 $\pm$ 2.01*##○○
益气滋肾组	6	29.11 $\pm$ 2.58*△	50.39 $\pm$ 2.35*##△△	20.88 $\pm$ 2.23*##△	38.39 $\pm$ 1.33*##△△○○
氨茶碱组	6	32.46 $\pm$ 1.75*##	49.65 $\pm$ 1.85*##△△	23.12 $\pm$ 1.59*##▲	36.78 $\pm$ 2.12*##△△○○

注:与模型组比较,* $P<0.01$;与补肺健脾组比较,## $P<0.05$,# $P<0.01$;与补肺益肾组比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与益气滋肾组比较,▲ $P<0.01$;与 20 周比较,○ $P<0.05$,○○ $P<0.01$

4 讨论

COPD 反复发作、迁延不愈则发展为慢性肺原性心脏病,属中医“喘证”、“痰饮”、“肺胀”等病范畴^[6]。该病稳定期以肺、脾、肾虚损为主,多始于气虚、或兼有阴虚,逐渐发展为气阴两虚,病变由肺及脾而至肾^[7-9]。研究表明,肺脾气虚证、肺肾气虚证、肺肾气阴两虚证是 COPD 稳定期最常见的证候^[10-11]。据此病机特点,我们以补肺健脾、补肺益肾和益气滋肾三法调补肺肾,拟定补肺健脾方、补肺益肾方和益气滋肾方。前期多中心临床研究取得了确切的临床疗效^[2]。

COPD 患者气道阻塞,继而肺泡壁膨胀、破裂、纤维组织增生,导致肺血管壁逐渐增厚,肺血管结构重建使肺动脉压力不断增高,右心室的重量、形态和功能发生一系列病理变化。本研究表明,第 20 周时,COPD 大鼠 RVHI 明显升高,右心室心肌细胞超微结构也发生了明显的改变,如肌纤维断裂和溶解、心肌细胞坏死、纤维结缔组织增生、线粒体肿胀、线粒体嵴变短或消失,嵴间腔扩大、血管内皮细胞胞浆内的吞饮小泡减少并变小等。3 个处方可明显改善上述情况,且具有良好的远后效应,疗效均优于氨茶碱。

COPD 发病过程中香烟烟雾、炎症、慢性缺氧可诱发机体某些细胞因子的非正常表达、基质金属蛋白酶调节失衡,如 ET-1、VEGF、TGF- β 、bFGF、MMP-9 和 TIMP-1 等,它们作用于血管内皮细胞、心肌细胞,促进肺血管结构和功能发生改变^[12],肺动脉压力增高,心肌细胞肥大,而且伴有间质胶原增加,右心发挥代偿功能克服阻力,在多种细胞因子及基质金属蛋白酶的作用下发生右心室重构^[13-16]。本研究表明,COPD 大鼠心肌组织中 ET-1、TGF- β 、VEGF、bFGF、MMP-9 和 TIMP-1 表达明显升高,3 个处方及氨茶碱可降低上述因子的水平,且在第 32

周时仍具有良好的远后效应,其中,补肺健脾和补肺益肾方较益气滋肾方和氨茶碱改善更明显。

综上所述,调补肺肾三法可减轻 COPD 稳定期心脏超微结构的损伤,降低 RVHI 及心肌组织 ET-1、TGF- β 、VEGF、bFGF、MMP-9 和 TIMP-1 表达,延缓右心室重构进程,且有明显远后效应。3 个处方疗效明显优于氨茶碱,以补肺健脾方和补肺益肾方尤为显著。

参考文献

- [1] Lin HH, Murray M, Cohen T, et al. Effects of smoking and solid-fuel use on COPD, lung cancer, and tuberculosis in China: a time-based, multiple risk factor, modelling study [J]. Lancet, 2008, 372(9614): 1473-1483.
- [2] 张海龙. 辨证治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的疗效及对全身炎症反应的影响[D]. 郑州:河南中医学院, 2010: 17-36.
- [3] Li JS, Li Y, Li SY, et al. Long-term effects of Tiaobu Feishen therapies on systemic and local inflammation responses in rats with stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Chin Integr Med, 2012, 10(9): 1039-1048.
- [4] 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.
- [5] 李素云, 李亚, 李建生, 等. 补肺健脾方对慢性阻塞性肺疾病大鼠膈神经放电和膈肌功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 812-816.
- [6] 冯维斌, 刘伟胜. 呼吸科专病中医临床诊治[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2005: 389-417.
- [7] 李素云, 李建生, 马利军, 等. 益气养阴活血化痰法对慢性阻塞性肺疾病稳定期免疫功能的影响[J]. 河北中医, 2001, 23(12): 899-900.
- [8] 李建生. 慢性阻塞性肺疾病中医辨证治疗概要[J]. 河南中医学院学报, 2009, 7(4): 9-11.
- [9] 王至婉, 李建生, 余学庆, 等. 基于文献的 COPD 稳定期证候要素分布规律的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(4): 513-514.

要成分为氯化镁,其次还含有钠、钾、钙等,为卤块经加工煎熬制成的白色结晶体;铅是一种重金属,若吸入或食入可导致中毒,从而损害造血、神经、免疫系统及肾脏等;黄丹别名铅丹,又名红丹,主要成分四氧化三铅,其含铅量极高^[13-16]。

由上可见,中医学使用矿物药治疗疾病有着悠久的历史和丰富的经验,缘于其药源丰富,加工炮制方法比较简便^[17]。然而经过现代研究证实,这些药物的成分多数含有重金属和矿物质,若长期服用或服用不当极易引起中毒,如铅、铁等。古代其实也有关于这类药物中毒的记载,如《辨证录·中毒门》:“服盐卤之毒,必至口咸作渴,腹中疼痛,身蹇脚缩而死”。因此,由于现今的炮制方法以及药物毒副作用被认识,矿物类药物的使用品种越来越少,应用之范围越来越狭窄。

3.3 现代重视活血化瘀及清肝火

现代治疗单纯型糖尿病视网膜病变时活血化瘀类中药使用较多,如丹参、红花、桃仁、当归等。分析原因,主要是因为现代医家认为本病是在糖尿病基础上发展而来,属于“久病”范畴,而“久病多瘀”,瘀血阻于目窍,不仅目窍失去正常血液的濡养,而且反过来又会影晌局部血液的运行,出现眼底缺血缺氧及眼底出血,若血溢脉外,可进一步形成新的瘀血,此瘀血血色较为暗红。由于瘀血内停,阻塞脉络,又可再出血,故本病眼底出血特点多为出出停停,反复不已。

现代治疗单纯型糖尿病视网膜病变时使用较多的另一类药物是清肝火疏肝药,如菊花、茺蔚子、决明子、夏枯草、柴胡等。主要是由于现代人生活节奏快、工作压力大,情志因素对其影响较大。正如刘河间《三消论》所言“耗乱精神,过违其度”,长期过度精神刺激,抑郁伤肝,肝气郁结,郁久化火,火热耗伤津液,以致燥热内生。亦如叶天士在《临证指南医案》

中所论:“心境愁郁,内火自燃,乃消症大病”。也就是说,肝易化火化热,出现糖尿病后随着疾病进展,火热内盛可迫血上行目窍而出血,或阴虚内热,热迫血行而见眼底出血,此类型糖尿病视网膜膜病变的眼底出血颜色较为鲜红。因此我们可根据辨证,结合眼底检查结果,适当选用清肝火类中药进行治疗。

参考文献

- [1]唐慎微.证类本草[M].北京:中国医药科技出版社,2011.
- [2]李时珍.本草纲目[M].北京:人民卫生出版社,1982.
- [3]苏敬,李勣.新修本草[M].上海:古籍出版社,1981.
- [4]陶弘景.本草经集注[M].上海:上海群联出版社,1955.
- [5]汪昂.本草备要[M].上海:商务印书馆,1955.
- [6]陈嘉谟.本草蒙筌[M].北京:人民卫生出版社,1985.
- [7]汪绂庵.本草易读[M].北京:人民卫生出版社,1987.
- [8]黄宫绣.本草求真[M].上海:上海科学技术出版社,1959.
- [9]杨时泰.本草述钩元[M].上海:上海科学技术出版社,1958.
- [10]佚名.增广和剂局方药性总论[M].北京:中医古籍出版社,1988.
- [11]沈金鳌.要药分剂[M].上海:上海图书集成印书局,1895.
- [12]凌一揆.中药学[M].5版.上海:上海科学技术出版社,1984.
- [13]李岩,赵恒英.ICP-AES法测定长石中杂质元素[J].理化检验—化学分册,1999,35(5):228-229.
- [14]阎静,贾桂芝.钟乳石及其炮制品中 Ca^{2+} 离子和微量元素含量的测定[J].广东微量元素科学,1996,3(1):55-56.
- [15]颜世铭.铅的毒性作用[J].广东微量元素科学,2007,14(10):26.
- [16]罗翠婷,陈浚,张泽泉.外用黄丹致婴儿高铅血症中毒1例[J].海峡预防医学杂志,2008,14(4):76.
- [17]张凤彦.矿物药中无机元素分布浅析[J].广东微量元素科学,1994,1(3):49-51.

(收稿日期:2012-06-29;修回日期:2012-10-25)

[编辑:崔京艳]

(上接第419页)

- [10]中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会.慢性阻塞性肺疾病中医候诊断标准(2011版)[J].中医杂志,2012,53(2):177-178.
- [11]中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会.慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011版)[J].中医杂志,2012,53(1):80-84.
- [12]Kayikcioglu M. The etiopathogenesis of pulmonary hypertension: inflammation, vascular remodeling [J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2010,10 (Suppl 1):5-8.

- [13]陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:92-93.
- [14]张丹,潘希峰,高宝安.肺动脉高压研究现状和进展[J].山东医药,2010,50(16):106-108.
- [15]Macnee W. Right heart function in COPD [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2010,31(3):295-312.
- [16]Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling [J]. J Am Coll Cardiol, 2009,54(Suppl 1):10-19.

(收稿日期:2012-07-09;修回日期:2012-10-23)

[编辑:邓媛]