

· 药理 ·

## 基于肺水肿模型探讨葶苈子升降浮沉药性

王梦梦<sup>1</sup>, 克迎迎<sup>1</sup>, 米汪洋<sup>1</sup>, 单增福<sup>1</sup>, 袁培培<sup>1</sup>, 冯卫生<sup>1,2\*</sup>, 郑晓珂<sup>1,2\*</sup>

(1. 河南中医药大学药学院, 郑州 450046;

2. 河南省中药开发工程技术研究中心, 郑州 450046)

**[摘要]** 目的: 基于葶苈子药性沉降, 根据“病位在里者宜沉降”的治则, 建立病位在里的肺水肿模型, 结合病势趋向的改变, 验证葶苈子药性“沉降”的科学性, 以期初步阐释中药升降浮沉药性的科学内涵。方法: 选择60只雄性SD大鼠, 随机分为假手术组、模型组(20 mg·kg<sup>-1</sup>)、阳性药地塞米松组(0.075 mg·kg<sup>-1</sup>)、葶苈子低、中、高剂量(1.167、2.334、4.668 g·kg<sup>-1</sup>)组并通过胸腔注射1%角叉菜胶(2 mL·kg<sup>-1</sup>)建立肺水肿模型, 检测肺水肿评价指标(肺剖检、胸腔渗出液量、白细胞数量、肺湿重/干重比、肺含水量及肺通透性), 确定葶苈子干预肺水肿的最佳剂量; 检测与机体气机调节密切相关的五大系统(中枢系统、呼吸系统、循环系统、消化系统、泌尿系统)相关指标, 观察葶苈子干预对肺水肿大鼠病势趋向的改变, 确定其升降浮沉之性; 并观察各组大鼠苏木素-伊红(HE)染色切片、炎症细胞种类和数目等, 初步探究葶苈子改善肺水肿的作用机制。结果: 与假手术组比较, 胸腔积水量和胸腔积水中白细胞渗出量显著增加( $P<0.01$ ), 肺湿重/干重比、肺含水量及肺通透性显著升高( $P<0.01$ ), 并出现咳嗽、喘促、呼吸困难、弓背现象, 少量大鼠鼻子湿润, 鼻孔出现泡沫状液体等症状, 剖检时肺出现体积增大或伴有瘀血, 气管处出现大量粉红色泡沫状液体; 与模型组比较, 葶苈子可减少大鼠胸腔积水量和胸腔积水中白细胞渗出量, 降低肺脏器系数、肺湿重/干重及肺含水量, 改善肺组织水肿出血等, 且以葶苈子中剂量治疗肺水肿效果最佳( $P<0.01$ ); 对于呼吸系统, 与假手术组比较, 模型组大鼠咳嗽潜伏时间、引喘潜伏时间明显减少( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 咳嗽次数和喘息次数显著增加( $P<0.01$ ), 与模型组比较, 葶苈子低、中、高剂量组均显著增加咳嗽潜伏期、引喘潜伏期, 减少咳嗽次数、喘息次数( $P<0.01$ ); 对于泌尿系统, 与假手术组比较, 模型组大鼠显著减少尿量, 葶苈子中、高剂量显著增加尿量( $P<0.01$ ), 低剂量组明显增加尿量( $P<0.05$ ), 但均对排汗无影响; 对于消化系统, 与假手术组比较, 模型组大鼠胃残留率显著增加( $P<0.01$ ), 胃排空率、小肠推动率显著下降( $P<0.01$ ), 胃泌素(GT)明显增加( $P<0.05$ ), 和模型组比较, 葶苈子低剂量组显著增加小肠推动率( $P<0.01$ ), 中、高剂量组可显著增加胃排空率、小肠推动率( $P<0.01$ ), 显著减少胃残留率( $P<0.01$ ), 显著或显著减少GT以促进胃肠运动及胃肠道的运输( $P<0.01$ ), 增加胃动素(MTL)促进大鼠的胃排空( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); 对于循环系统, 与假手术组比较, 大鼠左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS)、心输出量(CO)显著降低( $P<0.01$ ), 模型组大鼠的心率有升高趋势, 收缩压(SBP)显著升高( $P<0.01$ ), 舒张压(DBP)明显升高( $P<0.05$ ); 与模型组比较, 葶苈子低剂量组明显增加LVEF、降低大鼠的DBP( $P<0.05$ ), 葶苈子中剂量组显著增加LVEF、LVFS、CO和SBP( $P<0.01$ ), 明显降低大鼠的DBP( $P<0.05$ ), 葶苈子高剂量组显著增加LVFS( $P<0.01$ ), 显著降低大鼠的SBP( $P<0.01$ ), 明显降低大鼠的DBP( $P<0.05$ ); 对于中枢系统, 与假手术组比较, 模型组大鼠站立次数显著降低( $P<0.01$ ), 葶苈子明显减少大鼠的运动距离、运动时间、站立次数和在旷场中心活动时间, 增加静止时间和旷场边缘活动时间( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); 此外, 与假手术组比较, 模型组大鼠肺管腔周围的炎症浸润严重, 气管增厚、内有水肿液聚集, 肺组织破坏严重, 血中白细胞计数、中性粒细胞比例显著增加( $P<0.01$ ), 单核细胞比例明显增加( $P<0.05$ ), 肺泡灌洗液中 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )显著降低( $P<0.01$ ), 白细胞介素-4(IL-4)明显提高( $P<0.05$ ), 免疫球蛋白E(IgE)水平显著升高( $P<0.01$ ), 肺组织活性氧(ROS)水平显著升高( $P<0.01$ ), 与模型组比较, 葶苈子能减少白细胞计数和中性粒细胞积聚, 减少肺小血管充血和肺间质水肿, 降低肺泡灌洗液中IFN- $\gamma$ 和IL-4水平, 升高IgE水平, 降低肺组织ROS水平( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。结论: 葶苈子对病位在里的肺水肿模型具有显著改善作用, 通过泻水逐饮、调节水液排泄, 降泻肺气、调节气机、泻肺气之壅闭, 促肺气肃降、调节气机下行, 提示葶苈子作用趋势为沉降。其中以葶苈子中剂量作用最佳, 其作用机制可能是通过调控中性粒细胞炎症反应来发挥干预作用的。

**[关键词]** 升降浮沉; 葶苈子; 肺水肿; 利水消肿; 药性评价体系

**[中图分类号]** R2-0; R33; R289; R318.13 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)15-0042-11

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221436

**[收稿日期]** 2021-12-28

**[基金项目]** 国家重点研发计划-中医药现代化研究项目(2019YFC1708802); 河南省高层次人才特殊支持计划“中原千人计划”-中原领军人才项目(ZYQR2018100)

**[第一作者]** 王梦梦, 博士, 从事中药药效及作用机制研究, E-mail: wmm095420@163.com

**[通信作者]** \* 郑晓珂, 教授, 博士生导师, 从事中药药效及作用机制研究, E-mail: zhengxk.2006@163.com;

\* 冯卫生, 教授, 博士生导师, 从事中药药效物质基础研究, E-mail: fwsh@hactcm.edu.cn

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220606.1439.002.html>

[网络出版日期] 2022-06-07 9:03

## Ascending, Descending, Floating and Sinking Properties of Descurainiae Semen Lepidii Semen Based on Pulmonary Edema Model

WANG Mengmeng<sup>1</sup>, KE Yingying<sup>1</sup>, MI Wangyang<sup>1</sup>, SHAN Zengfu<sup>1</sup>, YUAN Peipei<sup>1</sup>,  
FENG Weisheng<sup>1,2\*</sup>, ZHENG Xiaoke<sup>1,2\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. Henan Engineering and Technology Center for Chinese Medicine Development, Zhengzhou 450046, China)

**[Abstract]** **Objective:** The pulmonary edema (PE) model where the disease was located in the viscera was established according to the treatment principle that patients with the disease location inside should be treated with descending and sinking medicine, combined with changes in the disease tendency, to verify the scientificity of descending and sinking properties of Descurainiae Semen Lepidii Semen (SD), and to preliminarily elucidate the scientific connotation of descending, ascending, floating and sinking of Chinese medicine. **Method:** Sixty male SD rats were randomly divided into normal control group, model group (20 mg·kg<sup>-1</sup>), positive drug group (dexamethasone, 0.075 mg·kg<sup>-1</sup>) and SD low (1.167 g·kg<sup>-1</sup>), medium (2.334 g·kg<sup>-1</sup>) and high (4.668 g·kg<sup>-1</sup>) dose groups. The PE model was established by intrapleural injection of 1% carrageenan (2 mL·kg<sup>-1</sup>). The evaluation indexes (lung autopsy, amount of pleural effusion, number of white blood cells, lung wet/dry weight ratio, lung water content and lung permeability) were tested to determine the optimal dose of SD decoction for intervention of PE. The relevant indexes of the five major systems (central nervous system, respiratory system, circulatory system, digestive system and urinary system) closely related to the body's Qi movement were detected and changes in the disease tendency in PE rats were analyzed, to determine the descending, ascending, floating and sinking properties of SD. In addition, histopathological changes were investigated by hematoxylin-eosin (HE) staining, and types and numbers of inflammatory cells and mediators were detected to preliminarily explore the mechanism of SD in improving PE. **Result:** Compared with the conditions in the normal control group, the amount of pleural effusion, number of white blood cells in pleural effusion, lung wet/dry weight ratio, lung water content and lung permeability were increased ( $P<0.01$ ) in the model group, where the rats presented cough, dyspnea, shortness of breath and arched back, and a small number of them had wet nose and bubble liquid in nostrils. In the autopsy of the rats in the model group, the lungs were enlarged or accompanied by congestion and plenty of pink bubble liquid appeared at the trachea. Compared with the conditions in the model group, SD reduced the amount of pleural effusion, number of white blood cells in pleural effusion, lung coefficient, lung wet/dry weight ratio and lung water content ( $P<0.01$ ), and improved pulmonary edema symptoms such as damage, inflammation and infiltration around the lumen, thickening of the trachea, and accumulation of edema fluid, and the SD medium dose group had the best effect on the treatment of PE. In terms of respiratory system, compared with the normal control group, the model group had reduced latent time of cough and asthma ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ) and elevated number of cough and wheezing ( $P<0.01$ ). The three SD groups had increased latent time of cough and asthma and decreased number of cough and wheezing ( $P<0.01$ ). In terms of urinary system, compared with the normal control group, the model group presented decreased urine volume. The SD low, medium and high dose groups had increased urine volume ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), but they had no effect on perspiration. In terms of digestive system, compared with the conditions in the normal control group, the gastric residual rate and gastrin (GT) level were increased ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), and the gastric emptying rate and small intestine transit rate were decreased ( $P<0.01$ ). The SD

low dose group had elevated small intestine transit rate ( $P<0.01$ ), and the SD high and medium groups had enhanced gastric emptying rate and small intestine transit rate ( $P<0.01$ ), reduced gastric residual rate, lowered GT level to promote gastrointestinal movement and transportation ( $P<0.01$ ), and increased motilin (MTL) level to promote gastric emptying in rats ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). In terms of circulatory system, compared with the normal control group, the model group displayed reduced left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular short axis shortening rate (LVFS) and cardiac output (CO) ( $P<0.01$ ), and elevated tendency of heart rate, systolic blood pressure (SBP,  $P<0.01$ ) and diastolic blood pressure (DBP,  $P<0.05$ ). Compared with the model group, the SD low dose group increased LVEF and decreased DBP ( $P<0.05$ ), while the SD medium dose group increased LVEF, LVFS, CO and SBP ( $P<0.01$ ) and decreased DBP ( $P<0.05$ ), and the SD high dose group increased LVFS ( $P<0.01$ ) and decreased SBP ( $P<0.01$ ) and DBP ( $P<0.05$ ). In terms of central nervous system, compared with the conditions in the normal control group, the standing times dropped in the model group ( $P<0.01$ ). SD reduced the movement distance, movement time, standing times and activity time in the center of the open field, and increased the rest time and activity time at the edge of the open field ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). Moreover, compared with the normal control group, the model group had serious inflammatory infiltration around the lung lumen, thickened trachea with accumulated edema fluid, seriously damaged lung tissue, increased number of white blood cells and percentage of neutrophils in blood ( $P<0.01$ ), elevated percentage of monocytes, interleukin-4 (IL-4), immunoglobulin E (IgE) level and reactive oxygen species (ROS) level in lung tissue ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), and decreased IFN- $\gamma$  in alveolar lavage fluid ( $P<0.01$ ). Compared with the model group, SD decreased the number of white blood cells, neutrophil accumulation, pulmonary congestion and interstitial edema, IFN- $\gamma$  and IL-4 levels in alveolar lavage fluid and ROS level in lung tissue, and increased IgE level ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). **Conclusion:** SD had a significant improvement effect on PE model where the disease was located in the viscera. It could regulate the excretion of water by purgation, regulate Qi movement and expel Qi stagnation by descending and sinking lung Qi, and promote purification and descent of lung qi to make Qi movement downward. This indicated SD had the descending and sinking properties. The medium dose of SD decoction exerted the best effect, and its mechanism of action might be through regulating the neutrophil inflammatory response.

**[Keywords]** ascending, descending, floating and sinking; Descurainiae Semen Lepidii Semen; pulmonary edema; alleviating edema; drug evaluation system

中药的升降浮沉药性,是中药对疾病的病势和病位所产生的药物作用趋向的性能<sup>[1-2]</sup>。钟赣生编著的《中药学》<sup>[3]</sup>教材中,对中药升降浮沉药性的概念和内涵进行解读:“升降浮沉体现了药物对人体作用的不同趋向性。升是上升,表示药物作用趋向于上;降是下降,表示药物作用趋向于下;浮是发散,表示药物作用趋向于外;沉是收敛闭藏,表示药物作用趋向于内”。因为人体发生病变的部位有上、下、表、里的不同,病势有上逆和下陷的差别,临床常根据“病位在上在表者宜升浮,在下在里者宜沉降”的治则,结合中药升降浮沉药性选用药物<sup>[3]</sup>。到目前为止,中药升降浮沉理论的文献资料均集中在理论研究和临床应用方面,概念多为医家经验所记载,缺乏具体实验数据的阐释,很难彻底揭示升降浮沉药性的本质。因此,在中医药理论指导下,

借助现代化手段明确中药升降浮沉药性,阐释升降浮沉科学内涵已经成为亟待解决的关键问题。

有学者认为,研究中药升降浮沉药性可以从系统相关指标入手。中医学认为升降浮沉来源于中医升降出入理论<sup>[4]</sup>,《黄帝内经·素问·六微旨大论》记载:“升降出入,无器不有”,即指出脏腑气机的升降出入是人体生命活动正常调节的基础<sup>[5]</sup>。人体中枢系统、呼吸系统、循环系统、消化系统、泌尿系统等在各脏腑气机升降出入功能的带动下保持平衡,从而进行正常生命活动,一旦气机升降出入失衡,机体各系统机能就会出现紊乱<sup>[6]</sup>。仲宗亮<sup>[7]</sup>通过检测消化系统、中枢系统和循环系统指标来验证生大黄、清半夏、常山的升降浮沉,发现生大黄与清半夏均具有沉降之性,而常山具有升浮之性,皆可影响消化系统相关指标,来表现出其或是升浮、或是沉

降的中药药性。单良等<sup>[8]</sup>检测消化系统指标探究常山、姜半夏和旋覆花升浮之性,发现常山可以抑制胃肠运动,表现出向上的趋势,表明其为升浮药,姜半夏和旋覆花促进胃肠运动,表现出向下的趋势,表明其为沉降药;将中药升降浮沉理论与现代医学脏器系统相结合,为中药升降浮沉药性研究提供了新思路。

在研究中药的升降浮沉时就需要借助特定的疾病对其作用进行阐释。当机体由于内因外邪导致脏腑气机失调,肺气阻痹不得肃降时会生成水饮痰涎壅肺,诱发肺水肿的产生。肺水肿其病位在肺即在“里”,对于病位在里之肺水肿的治疗则需根据“病位在上在表者宜升浮,在下在里者宜沉降”的治则,需要沉降中药入里进行宣肺化饮,宽胸利水<sup>[9]</sup>。葶苈子为十字花科植物独行菜 *Lepidium apetalum* 或播娘蒿 *Descurainia sophia* 的干燥成熟种子<sup>[10-11]</sup>,药性沉降<sup>[12-14]</sup>,具有泻肺平喘、利水消肿之功效,能够利水下行除胸中水饮<sup>[15]</sup>,临床常用于治疗痰涎壅盛、喘息不得平卧、水肿、悬饮、胸腹积水、小便不利等,在进行历代文献考证时发现,多有葶苈子用于“水肿之证”治疗的记载<sup>[9]</sup>。如《神农本草经》:“味辛,性寒,主症瘕积聚、饮食寒热,破坚逐邪,通利水道”;《雷公炮炙药性赋》:“泻肺消痰,下水去浮”。

因此,本研究基于葶苈子药性“沉降”及泻肺平喘、利水消肿的功效,建立水饮停于内之肺水肿模型,采用中药升降浮沉理论与现代医学脏器相结合的方法,从呼吸系统、泌尿系统、消化系统、循环系统及中枢系统这五大系统出发,探究不同剂量的葶苈子对肺水肿模型大鼠的干预作用,以此来评价葶苈子的升降沉浮药性,并初步探讨葶苈子干预肺水肿的作用机制,以期完善葶苈子的药性理论研究奠定基础。

## 1 材料

**1.1 动物** 雄性SD大鼠60只,由北京维通利华实验动物技术有限公司,动物合格证号SCXK(京)2019-0011,在IVC独立送风隔离笼具中分笼饲养,温度控制在(20±2)℃,喂养标准全价饲料,每日定食定水。本实验经河南中医药大学伦理委员会批准,批号DWLL201908112。

**1.2 药物** 葶苈子购买于北京同仁堂,经河南中医药大学药学院陈随清教授鉴定为十字花科播娘蒿属植物播娘蒿的干燥成熟种子。取葶苈子1000g,以250g/煎药袋包煎,10倍量蒸馏水煎煮2次,每次1h,纱布过滤,合并滤液,浓缩冷冻干燥,提取率为

7.26%。

**1.3 试剂** 角叉菜胶(美国Sigma公司,批号C1013-25G);地塞米松(浙江仙琚制药股份有限公司,批号180102);水合氯醛(上海麦克林生化科技有限公司,批号302-17-0);氯化乙酰胆碱、酚红、磷酸组胺(北京索莱宝科技有限公司,批号分别为G8320、P8460、A0165);免疫球蛋白E(IgE)、白细胞介素-4(IL-4)、 $\gamma$ 干扰素(INF- $\gamma$ )、胃动素(MTL)、胃泌素(GT)酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,批号分别为E-EL-R0517c、E-EL-R0014c、E-EL-R0009c、E-EL-R0639c、E-EL-R0472c);蓖麻油(天津市致远化学试剂有限公司,批号20140616);碘伏(山东科尔康医疗科技有限公司,批号200403);氨水(烟台市双双化工有限公司,批号20201013);苏木素-伊红(HE)染色液(武汉塞维尔生物科技有限公司,批号GP1031);其余试剂均为市售分析纯。

**1.4 仪器** SY-SC-034型全自动细胞仪器仪(中国Bodpoge公司),YLS-1B型多功能大鼠自主活动记录仪、YLS-8A型多功能诱咳引喘仪(济南益延科技发展有限公司),OFT-100型大小鼠开场活动实验系统(成都泰盟软件有限公司),M-TURBO型超声诊断系统(美国SonoSite公司),BP-600A型无创尾动脉血压仪(成都泰盟软件有限公司),DXL-DL型大鼠代谢笼(苏州冯氏实验动物设备有限公司),Centrifuge-5804R型高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司),ELX800型酶标仪(美国BioTek公司)。

## 2 方法

**2.1 给药和造模** 适应性喂养后,按照体质量均衡原则随机分为假手术组、模型组、地塞米松组(0.075 mg·kg<sup>-1</sup>)、葶苈子低、中、高剂量(1.167、2.334、4.668 g·kg<sup>-1</sup>)组(按照人临床用量以体表面积折算为大鼠等效剂量的7、14、28倍量给药,给药体积为10 mL·kg<sup>-1</sup>)<sup>[12-14]</sup>,每组10只。先灌胃给药,假手术组和模型组给与同等剂量的蒸馏水。给药第7天,除假手术组胸腔注射生理盐水作为对照外,其他各组大鼠从肋间肌处向胸膜腔内注射1%角叉菜胶溶液(2 mL·kg<sup>-1</sup>)致炎48h建立肺水肿模型<sup>[16]</sup>,实验室前期预实验检测肺水肿典型指标肺湿重/干重<sup>[17]</sup>、肺含水量<sup>[18]</sup>和肺通透性<sup>[17]</sup>,已确定此造模方法可成功建立肺水肿模型。给药和造模期间观察并记录大鼠的毛发、呼吸、活动、反应等。致炎结束进行各项指标检测、取材。

**2.2 诱咳实验检测大鼠咳嗽状况** 造模完成后,将大鼠依次放置在多功能诱咳引喘仪内,加入25%氨水进行诱咳,观察从开始到大鼠出现腹肌收缩、张嘴的时间,即咳嗽潜伏时间,并记录2 min内大鼠咳嗽次数。

**2.3 诱喘实验检测大鼠喘息状况** 造模完成后,将大鼠依次放置在多功能诱咳引喘仪器内,加入2%氯化乙酰胆碱和0.1%磷酸组胺的等体积混合液进行引喘,观察2 min内从开始到大鼠出现喘息的时间,即喘息潜伏时间,并记录大鼠喘息次数。

**2.4 酚红法检测大鼠积痰量** 造模完成后,各组大鼠腹腔注射5%酚红溶液( $3\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),30 min后处死,剪取同段气管放进加入2 mL生理盐水的试管中,静置12 h,加入的 $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  NaOH溶液0.1 mL,检测其在546 nm波长处的吸光度A。

**2.5 代谢笼检测大鼠排尿量** 造模完成后,将各组大鼠放至代谢笼,禁食不禁水,收集、统计其24 h排尿量。

**2.6 汗点法检测大鼠排汗量** 造模完成后,将2 g碘水溶于100 mL无水乙醇中配成A液,将50 g可溶性淀粉溶于100 mL蓖麻油中配成B液,将大鼠固定,用棉签蘸取无水乙醇擦去大鼠足部污物和汗液,待乙醇挥发后,在大鼠足部涂上A液,干燥后涂上B液,观察大鼠足部黑紫色着色点的变化,拍照记录。

**2.7 活性炭法检测大鼠胃残留率、胃排空率和小肠推进率** 活性炭溶于0.5% CMC-Na制备成 $10\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的半固体营养糊,造模完成后,灌胃半固体营养糊( $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),20 min后麻醉取血后处死大鼠,剖检取出全胃和小肠,将全胃和小肠直铺于白纸上,测量测量幽门至回盲肠部全长及幽门至黑色半固体糊推进前沿的距离,计算小肠推进率,小肠推进率=推进距离/小肠全长 $\times 100\%$ 。将胃剪下,用滤纸擦干后称全重,再剪开胃体,洗去胃内容物后擦干,称净重,计算胃残留率和胃排空率。胃残留率=(胃全质量-胃净质量)/半固体营养糊质量 $\times 100\%$ ,胃排空率=(1-胃残留率) $\times 100\%$ 。

**2.8 超声心动图检测大鼠心功能** 造模完成后,麻醉后将各组大鼠仰卧状置于解剖板上,心前区脱毛后涂耦合剂,在二维超声的引导下,进行M型超声测量,取3个连续心动周期测量均值。测量大鼠左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS)、心输出量(CO)和心率(HR)。

**2.9 无创尾动脉血压仪就检测大鼠血压** 造模完

成后,采用无创尾动脉血压仪检测各组大鼠舒张压(DBP)和收缩压(SBP)。

**2.10 旷场实验检测大鼠自发活动状况** 造模完成后,采用OFT-100大小鼠开场活动实验系统检测各组大鼠5 min内运动速度,运动距离,静止时间,沿边运动距离,中央运动距离等指标,评价大鼠的自发活动情况。

**2.11 血常规法检测炎症细胞种类和数目** 用含有EDTA的负压采血管通过腹主动脉进行取血,低温条件下送至武汉赛维尔公司检测血常规,确定各组大鼠白细胞种类和数目。另用含肝素钠的采血管收集血浆,普通管收集血清,于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $3\ 500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min(离心半径13.5 cm,下同),收集上清液待用。

**2.12 大鼠胸腔积液及其白细胞检测** 进行剖检时,沿膈肌边缘打开胸腔,吸出胸腔积液(弃去被血液污染的),吸取 $10\ \mu\text{L}$ 进行白细胞计数,另取2 mL生理盐水冲洗胸腔,将渗出液和冲洗液合并混匀并计算胸腔积液量。

**2.13 大鼠肺通透性的检测** 剖检时,开胸腔结扎肺左支气管,PBS溶液经气管导管灌洗右肺3次,回收支气管肺泡灌洗液(BALF),离心后取上清保存备用。BCA法测定BALF及血浆总蛋白浓度,计算肺通透指数(LPI)。

**2.14 大鼠肺含水量的检测** 各组取6只大鼠,摘取并称量其全肺湿重(W)然后将肺组织在真空干燥箱中进行烘干72 h至恒重,取出后准确称量干重(D)并计算肺湿重/干重(W/D)及肺含水量[(W-D)/W]。

**2.15 流式法检测ROS水平** 各组取3只大鼠,均取同部位绿豆大小肺组织,置于离心管中,剪碎、PBS离心漂洗2次。每管加入胰蛋白酶1 mL,消化15 min后,加PBS终止消化,过75目滤网过滤,收集滤液。离心后弃去上清,既得肺组织原代细胞。根据ROS试剂盒说明书对肺组织细胞染色后,用流式细胞仪和Cell Quest软件(BD)进行分析检测各组大鼠活性氧水平。

**2.16 HE染色观察肺病理组织学改变** 取各组大鼠肺组织,用10%的甲醛溶液固定,梯度乙醇脱水,常规石蜡包埋, $5\ \mu\text{m}$ 切片,HE染色,置荧光显微镜下观察,拍照,观察病理结构。

**2.17 ELISA检测大鼠生化指标水平** 按照试剂盒说明书检测血浆MTL与GT含量、肺泡灌洗液中IL-4、INF- $\gamma$ 、IgE的水平。

2.18 统计学分析 实验结果采用 SPSS 18.0 软件对实验结果进行分析,实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较用 One-way ANOVA 分析,多组间两两比较采用 Dunnett-*t* 法,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 葶苈子对肺水肿大鼠模型评价指标的影响

3.1.1 大鼠肺水肿症状 假手术组大鼠试验前后呼吸平稳、有节奏,无喘咳现象,心率整齐,鼻孔、口腔无泡沫状液体出现,剖检时发现大鼠双肺饱满,表面光滑,整体呈粉红色,未见瘀血;模型组大鼠出现呼吸困难、弓背、喘促、咳嗽现象,少量大鼠鼻子湿润,鼻孔出现泡沫状液体,剖检时发现大鼠肺体

积增大,表面呈现暗红色,外部出现黑色瘀血出血斑块,剪断气管时,有大量粉红色泡沫状液体流出;葶苈子低、中、高剂量组有显著改善作用,大鼠咳嗽次数、喘次数显著减少,呼吸顺畅,鼻孔无泡沫状液体出现,剖检时双肺未见瘀血,提示葶苈子可改善肺水肿疾病状态。

3.1.2 肺水肿大鼠胸腔积水量及其白细胞计数的改变 与假手术组比较,模型组大鼠胸腔积水量和胸腔积水中白细胞渗出量均显著增加 ( $P < 0.01$ );与模型组比较,葶苈子低、中、高剂量组可以显著减少大鼠胸腔积水量和胸腔积水中白细胞渗出量 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 葶苈子对大鼠胸腔积水量及其白细胞计数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 1 Effect of *Descurainiae Semen Lepidii Semen* (DSLS) on pleural effusion volume and number of leukocytes in male rats ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	胸腔积水量/mL	胸腔积水中白细胞计数/(×10 <sup>8</sup> )/个/L
假手术组		0.44±0.06	9.51±1.97
模型组	20	1.04±0.13 <sup>1)</sup>	46.12±6.57 <sup>1)</sup>
地塞米松组	0.075	0.53±0.05 <sup>2)</sup>	12.67±3.52 <sup>2)</sup>
葶苈子低剂量组	1 167	0.68±0.20 <sup>2)</sup>	12.84±6.46 <sup>2)</sup>
葶苈子中剂量组	2 334	0.52±0.09 <sup>2)</sup>	12.51±5.17 <sup>2)</sup>
葶苈子高剂量组	4 668	0.77±0.23 <sup>2)</sup>	9.27±4.55 <sup>2)</sup>

注:与假手术组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$

3.1.3 肺水肿大鼠肺 W/D 比、肺含水量及 LPI 的改变 与假手术组大鼠比较,模型组大鼠 W/D、肺含水量和 LPI 升高,差异具有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ );与模型组比较,葶苈子高、中、低剂量组可以

显著降低 LPI ( $P < 0.01$ ),葶苈子中剂量组大鼠 W/D 和肺含水量明显降低 ( $P < 0.05$ );葶苈子高剂量组大鼠 W/D 和肺含水量降低,差异具有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 葶苈子对大鼠 W/D、肺含水量及 LPI 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 2 Effect of DSLS on W/D, water content and LPI of lung in male rats ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	W/D	肺含水量/%	LPI
假手术组		2.54±0.49	52.00±3.80	0.04±0.08
模型组	20	5.77±0.19 <sup>1)</sup>	84.14±2.93 <sup>1)</sup>	0.09±0.01 <sup>1)</sup>
地塞米松组	0.075	2.73±0.72 <sup>3)</sup>	61.91±8.97 <sup>3)</sup>	0.05±0.01 <sup>3)</sup>
葶苈子低剂量组	1 167	4.44±0.60	77.31±3.07	0.03±0.01 <sup>3)</sup>
葶苈子中剂量组	2 334	3.82±0.45 <sup>2)</sup>	68.66±3.96 <sup>2)</sup>	0.02±0.01 <sup>3)</sup>
葶苈子高剂量组	4 668	2.54±0.43 <sup>3)</sup>	60.35±7.24 <sup>3)</sup>	0.05±0.01 <sup>3)</sup>

注:与假手术组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup> $P < 0.01$ (表 4 和表 7 同)

3.2 对肺水肿大鼠呼吸系统的影响 与假手术组比较,模型组大鼠咳嗽潜伏时间、引喘潜伏时间显著减少 ( $P < 0.01$ ),咳嗽次数和喘息次数显著增加 ( $P < 0.01$ ),提示“胸腔注射角叉菜胶”的造模方法会造成大鼠的咳喘之症;与模型组比较,葶苈子各给药组可显著增加咳嗽和引喘潜伏期,显著减少咳嗽和喘息次数,表明葶苈子有一定的止咳平喘作用。

见表 3。

3.3 对肺水肿大鼠泌尿系统的影响 与假手术组比较,模型组大鼠排尿量显著减少 ( $P < 0.01$ );与模型组比较,葶苈子低剂量组明显增加排尿量 ( $P < 0.05$ ),葶苈子中、高剂量组可显著增加排尿量 ( $P < 0.01$ ),表明葶苈子水提液具有一定的利尿作用。除此之外,还利用碘-淀粉接触汗液后可发生蓝色反应的原理,

表 3 葶苈子对大鼠呼吸系统的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Table 3 Effect of DSLS on respiratory system in male rats ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	咳嗽次数 /次/min	咳嗽潜伏时间 /min	喘息次数 /次/min	引喘潜伏时间 /min	酚红排泌量 /mg·L <sup>-1</sup>
假手术组		21.50±5.68	83.33±2.01	12.67±3.06	97.33±5.13	0.73±0.10
模型组	20	30.50±5.80 <sup>1)</sup>	21.75±4.71 <sup>2)</sup>	36.60±7.20 <sup>2)</sup>	61.50±7.08 <sup>2)</sup>	0.52±0.05
地塞米松组	0.075	18.00±5.03 <sup>4)</sup>	24.00±6.93	21.67±2.08 <sup>3)</sup>	85.67±5.13 <sup>4)</sup>	0.71±0.12
葶苈子低剂量组	1 167	21.00±6.97 <sup>4)</sup>	42.00±7.25 <sup>4)</sup>	20.67±3.79 <sup>4)</sup>	100.00±12.49 <sup>4)</sup>	0.74±0.15
葶苈子中剂量组	2 334	9.00±1.15 <sup>4)</sup>	61.33±5.50 <sup>4)</sup>	13.50±3.11 <sup>4)</sup>	113.75±6.65 <sup>4)</sup>	0.84±0.04
葶苈子高剂量组	4 668	7.40±0.54 <sup>4)</sup>	85.50±11.12 <sup>4)</sup>	12.00±3.55 <sup>4)</sup>	108.75±9.97 <sup>4)</sup>	0.83±0.09

注:与假手术组比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup> $P<0.05$ ,<sup>4)</sup> $P<0.01$ (表 5、表 6、表 8、表 9 同)

检测了各组大鼠的发汗水平,结果发现低、中、高剂量组对汗点个数无影响,提示葶苈子无发汗之效。见表 4。

**3.4 对肺水肿大鼠消化系统的影响** 与假手术组比较,模型组大鼠胃排空率显著增加( $P<0.01$ ),胃残留率、小肠推动率显著下降( $P<0.01$ ),GT 明显增加,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );与模型组比较,葶苈子各给药组均可明显减少 GT( $P<0.05, P<0.01$ ),增加 MTL( $P<0.05, P<0.01$ ),葶苈子低剂量组显著增加小肠推动率( $P<0.01$ ),中、高剂量组可显著增加胃残留率、小肠推动率( $P<0.01$ ),显著减少胃排空率,差异具有统计学意义( $P<0.01$ ),提示葶苈子中、高剂

表 4 葶苈子对大鼠泌尿系统的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Table 4 Effect of DSLS on urinary system in male rats ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	排尿量 /mL·kg <sup>-1</sup>	汗点数 /个
假手术组		86.70±22.20	9.25±1.50
模型组	20	45.00±13.70 <sup>1)</sup>	8.10±1.63
地塞米松组	0.075	101.10±12.06 <sup>3)</sup>	7.00±2.16
葶苈子低剂量组	1 167	78.90±6.90 <sup>2)</sup>	6.75±2.06
葶苈子中剂量组	2 334	81.10±13.80 <sup>3)</sup>	7.20±1.83
葶苈子高剂量组	4 668	83.30±17.30 <sup>3)</sup>	7.50±1.40

量能明显增加大鼠的胃肠运动。见表 5。

表 5 葶苈子对大鼠消化系统的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Table 5 Effect of DSLS on digestive system in male rats ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	胃排空率/%	胃残留率/%	小肠推动率/%	GT/ng·L <sup>-1</sup>	MTL/ $\mu$ g·L <sup>-1</sup>
假手术组		26.00±2.51	74.00±2.51	50.14±6.23	1 281.87±147.93	381.81±50.67
模型组	20	77.50±6.60 <sup>2)</sup>	22.50±6.61 <sup>2)</sup>	26.21±6.49 <sup>2)</sup>	1 598.98±216.29 <sup>1)</sup>	310.37±11.67
地塞米松组	0.075	24.33±9.39 <sup>4)</sup>	75.83±9.38 <sup>4)</sup>	64.98±5.66 <sup>4)</sup>	1 359.60±244.51	441.23±23.46 <sup>3)</sup>
葶苈子低剂量组	1 167	46.17±2.87	53.83±2.87	72.71±5.43 <sup>4)</sup>	1 137.26±76.74 <sup>4)</sup>	480.70±48.48 <sup>3)</sup>
葶苈子中剂量组	2 334	18.25±6.02 <sup>4)</sup>	81.75±6.02 <sup>4)</sup>	74.75±8.90 <sup>4)</sup>	1 295.52±112.14 <sup>3)</sup>	506.47±41.32 <sup>4)</sup>
葶苈子高剂量组	4 668	19.17±2.90 <sup>4)</sup>	64.17±2.65 <sup>4)</sup>	87.85±10.04 <sup>4)</sup>	1 013.69±118.42 <sup>4)</sup>	518.53±60.18 <sup>4)</sup>

**3.5 对肺水肿大鼠循环系统的影响** 与假手术组比较,模型组大鼠 LVEF、LVFS、CO 显著降低( $P<0.01$ ),HR 有升高的趋势,SBP 显著升高( $P<0.01$ ),DBP 明显升高( $P<0.05$ );与模型组比较,葶苈子低剂量组明显增加 LVEF( $P<0.05$ ),明显降低大鼠的 DBP( $P<0.05$ ),葶苈子中剂量组显著增加 LVEF、LVFS 和 CO( $P<0.01$ ),葶苈子高剂量组显著增加 LVFS( $P<0.01$ )。此外,葶苈子中、高剂量组均可显著降低大鼠的 SBP( $P<0.01$ ),明显降低大鼠的 DBP( $P<0.05$ )。见表 6。

**3.6 对肺水肿大鼠中枢系统的影响** 在旷场时间

中,运动距离、运动时间、站立次数反应大鼠的兴奋性和探究行为,中央格意味潜在威胁,外周格相对安全。葶苈子可以显著减少大鼠的运动距离、运动时间、站立次数,和在旷场中心活动时间,增加静止时间和旷场边缘活动时间,差异具有统计学意义( $P<0.05, P<0.01$ ),说明葶苈子对中枢系统表现出抑制作用。见表 7。

**3.7 对肺水肿大鼠组织病理学的影响** 光镜下显示,假手术组大鼠的肺泡腔清晰,结构完整,肺间隔均匀,肺泡壁光滑,肺泡腔及间质内无渗出物,肺组织无明显病变;模型组大鼠管腔周围的炎症浸润严

表 6 葶苈子对大鼠循环系统的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 6 Effect of DSLS on circulatory system in male rats ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	心功能				血压	
		LVEF /%	LVFS /%	CO /mL·min <sup>-1</sup>	HR /次/min	SBP /mmHg	DBP /mmHg
假手术组		83.83±5.82	56.09±5.08	73.46±6.98	334.90±17.32	99.10±15.04	69.24±18.74
模型组	20	67.52±10.05 <sup>2)</sup>	40.09±8.47 <sup>2)</sup>	51.47±11.07 <sup>2)</sup>	351.28±13.78	120.30±6.59 <sup>2)</sup>	96.83±9.66 <sup>1)</sup>
地塞米松组	0.075	79.36±8.37 <sup>4)</sup>	49.53±8.36 <sup>4)</sup>	48.37±7.82	338.88±13.54	95.65±10.98 <sup>4)</sup>	77.64±14.69
葶苈子低剂量组	1 167	77.18±12.58 <sup>3)</sup>	41.41±8.91	54.35±8.62	337.03±10.21	104.86±14.21	70.44±11.64 <sup>3)</sup>
葶苈子中剂量组	2 334	84.05±3.65 <sup>4)</sup>	53.71±4.22 <sup>4)</sup>	67.26±6.17 <sup>4)</sup>	338.11±6.42	95.23±14.57 <sup>4)</sup>	68.60±16.78 <sup>3)</sup>
葶苈子高剂量组	4 668	74.86±9.83	50.33±7.99 <sup>1)</sup>	55.26±4.85	340.25±12.73	93.41±16.80 <sup>4)</sup>	70.90±16.33 <sup>3)</sup>

注: 1 mmHg≈0.133 kpa

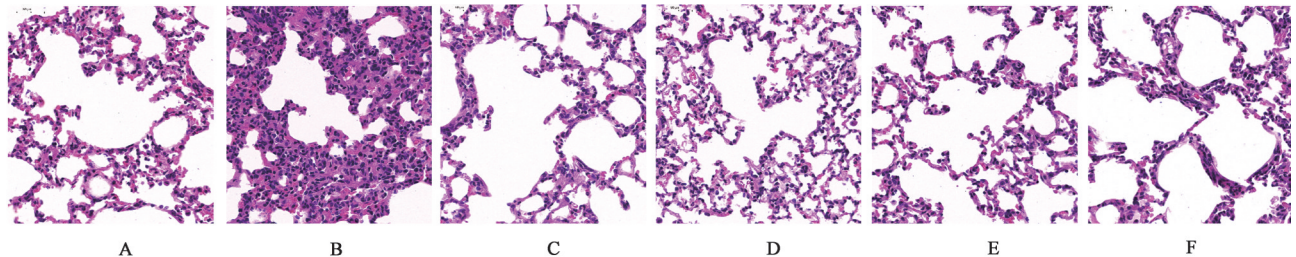
表 7 葶苈子对大鼠中枢系统的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 7 Effect of DSLS on central system in male rats ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	运动时间 /s	运动距离 /m	站立次数 /次/min	静止时间 /s	中心活动时间/%	边缘活动时间/%
假手术组		164.57±9.95	58.04±3.67	35.75±5.92	132.63±11.15	0.90±0.12	69.85±3.05
模型组	20	175.95±5.19	60.59±7.26	25.50±4.11 <sup>1)</sup>	124.10±16.43	1.27±0.11	66.43±6.78
地塞米松组	0.075	146.30±7.81 <sup>3)</sup>	42.86±9.83 <sup>3)</sup>	20.00±6.29 <sup>2)</sup>	153.75±19.19 <sup>3)</sup>	0.78±0.20	83.20±2.10 <sup>3)</sup>
葶苈子低剂量组	1 167	106.93±5.13 <sup>3)</sup>	34.58±1.06 <sup>3)</sup>	23.75±4.62	202.20±19.25 <sup>3)</sup>	0.60±0.09 <sup>2)</sup>	76.17±1.81 <sup>3)</sup>
葶苈子中剂量组	2 334	142.93±5.28 <sup>3)</sup>	28.95±2.58 <sup>3)</sup>	18.66±3.61 <sup>2)</sup>	157.13±5.88 <sup>3)</sup>	0.42±0.09 <sup>3)</sup>	79.53±4.29 <sup>3)</sup>
葶苈子高剂量组	4 668	166.15±4.22	38.76±9.68 <sup>3)</sup>	21.80±3.35	127.50±26.75	0.47±0.13 <sup>2)</sup>	76.37±5.87 <sup>3)</sup>

重, 气管增厚, 内有水肿液聚集, 肺组织破坏严重, 气管腔较假手术组变窄, 管腔内可见脱落的气管上皮细胞, 黏膜褶皱增多; 各给药组均表现出不同程

度的改善, 葶苈子低剂量组管腔周围仍有少量水肿液, 葶苈子高剂量组管腔周围仍有炎症浸润, 以葶苈子中剂量组最佳。见图 1。



注: A. 假手术组; B. 模型组; C. 地塞米松组; D. 葶苈子低剂量组; E. 葶苈子中剂量组; F. 葶苈子高剂量组

图 1 葶苈子对大鼠肺病理结构的影响 (HE, ×400)

Fig. 1 Effect of DS on pathological structure of lung in male rats (HE, ×400)

### 3.8 葶苈子对肺水肿大鼠炎症反应的影响

**3.8.1 对大鼠炎症细胞水平的影响** 与假手术组比较, 模型组大鼠血中白细胞计数、中性粒细胞比例显著增加 ( $P<0.01$ ), 单核细胞比例明显增加 ( $P<0.05$ ); 葶苈子低、中、高剂量组可显著减少白细胞计数 ( $P<0.01$ ), 葶苈子低、中剂量组可明显减少中性粒细胞比例 ( $P<0.05$ ), 高剂量组可显著增加淋巴细胞百分比, 减少中性粒细胞比例 ( $P<0.01$ )。见表 8。

**3.8.2 对大鼠炎症介质水平的影响** 与假手术组比较, 模型组大鼠肺泡灌洗液中 IFN- $\gamma$  显著降低 ( $P<0.01$ ), IL-4 水平明显提高 ( $P<0.05$ ), IgE 水平显著提高 ( $P<0.01$ ), 肺组织中 ROS 水平显著升高 ( $P<0.01$ ); 与模型组比较, 葶苈子各给药组可显著降低肺组织中 ROS 水平 ( $P<0.01$ ), 显著降低肺泡灌洗液中 IL-4、IgE 水平 ( $P<0.01$ ), 葶苈子中剂量显著升高 IFN- $\gamma$  水平 ( $P<0.01$ )。见表 9。

表8 葶苈子对大鼠炎症细胞的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Table 8 Effect of DSLS on inflammatory cells in rats ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	白细胞计数/( $\times 10^9$ )/个/L	淋巴细胞/%	单核细胞/%	中性粒细胞/%
假手术组		38.02±6.82	73.16±16.47	2.88±0.41	18.56±3.27
模型组	20	88.89±3.68 <sup>2)</sup>	61.51±12.82	4.03±0.71 <sup>1)</sup>	34.46±12.43 <sup>2)</sup>
地塞米松组	0.075	44.46±5.44 <sup>4)</sup>	57.19±19.31	5.14±1.51	37.67±18.26
葶苈子低剂量组	1 167	38.59±7.67 <sup>4)</sup>	72.36±7.58	4.05±1.16	23.59±6.63 <sup>3)</sup>
葶苈子中剂量组	2 334	43.68±7.77 <sup>4)</sup>	72.26±12.47	3.52±0.86	24.21±11.74 <sup>3)</sup>
葶苈子高剂量组	4 668	83.56±6.39 <sup>4)</sup>	79.07±6.93 <sup>4)</sup>	3.20±0.90	17.72±6.17 <sup>4)</sup>

表9 葶苈子对大鼠IFN- $\gamma$ 、IL-4、IgE、ROS的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Table 9 Effect of DSLS on IFN- $\gamma$ , IL-4, IgE and ROS in rats ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	IFN- $\gamma$ /ng·L <sup>-1</sup>	IL-4/ng·L <sup>-1</sup>	IgE/ $\mu$ g·L <sup>-1</sup>	ROS生成率/%
假手术组		138.66±3.16	29.37±0.38	2.69±0.43	15.95±0.64
模型组	20	92.12±2.98 <sup>2)</sup>	36.72±3.14 <sup>1)</sup>	11.41±1.60 <sup>2)</sup>	52.80±5.09 <sup>2)</sup>
地塞米松组	0.075	104.40±8.53	30.11±4.01 <sup>3)</sup>	3.49±0.99 <sup>4)</sup>	18.20±1.73 <sup>4)</sup>
葶苈子低剂量组	1 167	108.87±8.79	21.40±7.28 <sup>4)</sup>	7.35±2.05 <sup>4)</sup>	13.05±0.40 <sup>4)</sup>
葶苈子中剂量组	2 334	128.53±7.66 <sup>4)</sup>	26.92±3.31 <sup>4)</sup>	3.37±1.91 <sup>4)</sup>	18.55±0.52 <sup>4)</sup>
葶苈子高剂量组	4 668	102.03±6.34	19.42±3.34 <sup>4)</sup>	8.08±2.27 <sup>4)</sup>	14.10±1.39 <sup>4)</sup>

#### 4 讨论

中药升降浮沉药性主要解释中药对疾病的病证、病势发展趋势的干预作用,相应的,在研究中药的升降浮沉时就需要借助特定的疾病对其作用进行阐释。肺水肿临床常表现为咳嗽、神疲无力、胸闷喘促、呼吸艰难、咳血色或粉红色泡沫、胸中有紧束感等<sup>[19]</sup>,其发病常迅速而急骤。国内外建立实验性肺水肿动物模型的方法很多,主要分为3类,药物致动物肺水肿、海水吸入致动物肺水肿、高原性致动物肺水肿<sup>[20]</sup>,常通过观察肺剖检结果和HE染色检测病理组织学改变,检测肺水肿典型指标肺湿重/干重<sup>[19]</sup>、肺含水量<sup>[20]</sup>和肺通透性<sup>[21]</sup>,确定肺水肿模型的建立是否成功。结合本研究目的,为排除其他因素的影响考察葶苈子针对在里之证的影响,本实验采用角叉菜胶胸腔注射建立肺水肿大鼠模型<sup>[16]</sup>,角叉菜胶诱导悬饮之肺水肿大鼠模型的典型特征是胸腔积水和肺部炎症细胞的聚集,会造成局部血管扩张,毛细血管通透性增强,出现肺损伤和肺水肿<sup>[21]</sup>。实验结果发现,模型组大鼠胸腔积水量增加,肺湿W/D、肺含水量及肺通透性显著提高,并出现咳嗽、喘促、呼吸困难、弓背现象,少量大鼠鼻子湿润,鼻孔出现泡沫状液体等症状,这些症状与古文献中关于肺水肿的临床记载相一致<sup>[17]</sup>。因此,本文采用的造模方法是可行的。同时药效指标结果提示,葶苈子可显著改善肺水肿诸症,以中剂量效

果最佳。

接下来,本文基于肺水肿模型,通过观察呼吸、泌尿、消化、循环和中枢系统相关指标病势的变化,对葶苈子的升降浮沉药性进行研究。中医认为,升降浮沉与脏腑气机出入相关,机体脏腑互为一体,共同参与机体气机、气血运行。如肺可宣发可肃降,肺之肃降与肝之升发,一升一降则气机调畅;此外,肺金清肃助胃浊下降、协调脾之升清以通上达下;肺金凉降促进心火下交、辅佐肾水上济促进水火相济、气机调和<sup>[3]</sup>。因此,肺气不得肃降,会引发各个器官、系统功能失调<sup>[22]</sup>。而肺水肿正是因水饮痰淤壅肺,水液失调,致肺气阻滞、肃降不及所致。因此,通过系统指标的检测分析,可以进行中药药性研究<sup>[7]</sup>。

实验发现,在泌尿系统和呼吸系统各指标中发现葶苈子对肺水肿模型大鼠有较好的改善作用。肺为水上之源,通调水道。肺之宣发,使水液向上向外输布,代谢后的部分水液通过呼吸、汗孔等蒸发到体外;肺之肃降,使体内代谢后的水液下行,生成尿液排出体外,因此会影响泌尿系统功能<sup>[3]</sup>。实验结果发现葶苈子可显著缓解胸腔积水、小便不利等症,而对汗点个数未见显著影响,提示葶苈子可通过影响肺气之肃降而非宣发,进而影响泌尿系统,且治疗胸腔积水,小便不利等病势“向外”“向上”之证,表明葶苈子具有“向内”“向下”的特性,体

现了其药性偏“沉降”。对于呼吸系统,肺主气,司呼吸<sup>[23]</sup>,肺水肿模型因水饮停聚于胸中,导致肺呼吸功能变弱,肃降不及,出现呼吸短促、喘促、咳痰等肺气上逆之候,进而影响呼吸系统功能。实验结果发现,葶苈子可增加咳嗽潜伏期和引喘潜伏期,减少咳嗽次数和喘息次数,减轻肺部炎症因子等外邪积聚化痰,提示葶苈子一方面恢复肺气向下通降以止咳平喘,另一方面肃清肺和呼吸道内的异物,保持呼吸道洁净以化痰,体现了其药性偏“沉降”。检测消化系统各指标发现,葶苈子具有促进肺水肿大鼠消化的作用。肺金肃清协调胃浊下降,同时肺与大肠相表里,肺气肃降可助肠道之气下降并排泄废物,模型组大鼠胃残留率增加,胃排空率、小肠推动率下降等,提示肺气不得肃降,导致胃肠排泄不畅而出现食积不下之症,其病势“向上”。给与葶苈子后,增加了小肠推动率和胃排空率,减少胃残留率,降低胃泌素含量,抑制幽门括约肌收缩,减缓胃排空减慢,促进大鼠的胃排空,增加大鼠的胃动素含量,表明葶苈子促进了胃肠运动及胃肠道的运输,促进胃肠向下运动,证明了其药性偏“沉降”。此外,此实验也发现葶苈子可影响肺水肿模型的中枢和循环系统。检测中枢系统指标发现,肺水肿模型因水饮停聚、肺气不得肃降,会导致机体致吸收清气不及,所以本实验中大鼠出现呼吸困难,胸闷,躁扰不安,不得卧等证。葶苈子可减少大鼠在旷场中的运动距离、运动时间、站立次数,和在旷场中心活动时间,增加静止时间和旷场边缘活动时间,即大鼠的呼吸困难,躁扰不安减少,蜷卧时间增加,提示葶苈子泻肺水则气道通畅,肃降肺气使吸收清气得以顺畅,证明了其“沉降”的药性。对于循环系统,肺的宣发推动使气血津液输布于全身,内养脏腑外润皮毛,肺的宣发功能正常,则百脉通顺。本实验检测指标发现肺水肿大鼠由于肺气闭塞,气机失常,气血运行不畅,导致血液不得输布,使其瘀阻于肺脉影响血行,心脉注血不足,血液循行失调,所以出现血压升高、心功能失调等症,葶苈子可改善上述诸症,表明葶苈子可以促肺气调畅,助心行血,促进血液输布循行,有可能是葶苈子药性中“升浮”的体现,恢复肺的宣发之效,但还需进一步的实验考究。综合五大系统结果表明葶苈子可缓解水饮停于肺,肃降不及引发的诸证,通过减少胸腔积水、利尿来泻水逐饮、调节水液排泄,改善模型组大鼠出现的胸腹积水、肋下疼痛、小便不利等病势“向上”的病证;通过降泻肺气、调节气机、泻

肺气之壅闭,改善模型组大鼠咳嗽、咳痰、胸闷喘促、躁扰不安,短气不得卧等证,均体现了葶苈子可直达脏腑改善里证,表现出“向内”“向下”的特性,验证了其药物作用趋势偏向于“沉降”。

此外,本文对葶苈子干预肺水肿的作用机制进行初步探究。中医认为,肺水肿是由于内因外邪导致水饮痰瘀壅肺,造成的水液潴留于肺所致。现代研究发现,炎症与中医中“痰”“饮”的形成存在联系<sup>[24]</sup>。在本课题中角叉菜胶注射后,引发机体胸腔内出现大量炎症细胞如中性粒细胞、巨噬细胞等在肺内聚集和分泌炎症因子如IgE、IL-4、IFN- $\gamma$ 等,炎症因子释放会刺激机体产生大量ROS<sup>[25]</sup>,这些外邪入侵滞留于肺,导致肺失肃降,津聚生痰,痰饮阻肺,造成的水液潴留于肺,故临床表现出水肿或胸腔积水。实验结果显示,模型组大鼠炎症浸润严重,炎症细胞如中性粒细胞数目增加,炎症因子IgE水平提高,促使支气管黏膜充血、水肿,平滑肌痉挛而导致喘咳发作<sup>[26]</sup>,IL-4水平提高,IFN- $\gamma$ 水平降低,呼吸道炎症反应增加,呼吸道重构明显<sup>[27]</sup>,且肺组织中ROS水平升高;各给药组均表现出不同程度的改善,炎症浸润现象改善明显,炎症细胞聚集减少、炎症因子和ROS水平减少,从而改善肺组织血管充血和肺间质水肿,提示葶苈子可通过调控炎症减少支气管黏膜充血、水肿,从而发挥止咳、平喘、祛痰功效。

综上所述,葶苈子对病位在里之肺水肿模型具有显著改善作用,其中以葶苈子中剂量作用最佳;通过泻水逐饮、调节水液排泄,降泻肺气、调节气机、泻肺气之壅闭,促肺气肃降、调节气机下行,均体现了葶苈子可直达脏腑改善里证,改变向上、向外的病势,提示葶苈子作用趋势为沉降。且葶苈子干预肺水肿的作用机制可能是通过调控炎症反应,从而降低肺血管通透性,干预肺水肿。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 陈龙. 浅析中药升降浮沉药性理论[J]. 广西中医药, 2020, 43(2): 44-47.
- [2] 陈勇, 杨敏, 闵志强, 等. 析中药升降浮沉渊源流变[J]. 四川中医, 2016, 34(10): 17-20.
- [3] 钟赣生. 中药学(新世纪第四版)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 26-27.
- [4] 常兴, 张恬, 隋雨言, 等. 脏腑气机升降理论的渊源探析[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(6): 1397-1399.
- [5] 林依梦. 《黄帝内经》中气机升降的探讨[J]. 世界最

- 新医学信息文摘,2019,19(80):251.
- [6] 于晓彤. 人体系统论——认识健康的新路径[J]. 前沿科学,2016,10(1):40-56.
- [7] 仲宗亮. 生大黄、清半夏、常山升降浮沉药性的实验研究[D]. 青岛:山东中医药大学,2014.
- [8] 单良,贾彦敏,李军伟,等. 常山、姜半夏、旋覆花升降浮沉的实验探讨[C]//中华中医药学会中药实验药理分会第八届学术会议论文摘要汇编:长春:[出版者不详],2009:84.
- [9] 王汉岑. 宋元时期治疗水肿病方药规律研究[D]. 南京:南京中医药大学,2018.
- [10] 李亚格,克迎迎,王梦梦,等. 基于典型热证动物模型物质能量代谢的葶苈子及其性味拆分组分药性归属探讨[J]. 中草药,2020,51(13):3465-3472.
- [11] 张国顺,白义萍,王小兰,等. 葶苈子抗心衰有效组分筛选及其作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(4):118-125.
- [12] 张贝贝,曾梦楠,张钦钦,等. 基于网络药理学及实验验证的“麻黄-葶苈子”药对治疗支气管哮喘的作用研究[J]. 中国中药杂志,2022,doi:10.19540/j.cnki.cjcm.20220211.403.
- [13] 袁培培,侯颖,李潘营,等. 基于痰饮停聚哮喘模型及主成分分析的葶苈子化学拆分组分沉降药性归属研究[J]. 中草药,2022,53(2):449-460.
- [14] 李潘营,袁培培,侯颖,等. 葶苈子活性组分通过调控气道炎症和上皮损伤改善过敏性哮喘大鼠肺通透性[J]. 中国中药杂志,2022,47(4):1009-1016.
- [15] 李孟,曾梦楠,张志广,等. 北葶苈子化学成分的研究[J]. 中成药,2019,41(1):105-110.
- [16] 李枚霜. 悬饮“水液代谢障碍”的实质及十枣汤作用机制的研究[D]. 广州:广州中医药大学,2012.
- [17] 张丹参,王非凡. 诱发肺水肿动物模型方法及评价[J]. 神经药理学报,2019,9(5):34-39.
- [18] 解东兴,史妍,李萍,等. 姜黄素对急性肺损伤大鼠肺组织诱导型一氧化氮合酶和内皮型一氧化氮合酶表达的影响[J]. 解剖学杂志,2016,39(6):678-681.
- [19] 杨净冶,倪云. 肺水肿的中医病因病机探讨[J]. 天津中医学院学报,1997,16(2):6.
- [20] 王晓波,姜爽,王舒,等. 肺水肿动物模型的研究进展[J]. 解放军药学报,2013,29(1):69-71.
- [21] 李蕙蕙. 胸膜炎及塞来昔布干预的大鼠代谢组学研究[D]. 武汉:中国科学院研究生院,2014.
- [22] 刘焱. 脏腑气机升降阴阳辨析与应用规律研究[D]. 济南:山东中医药大学,2019.
- [23] 王加豪,孙玉莹,魏莉,等. 从“肺为气脏”“肺为血脏”探讨“调气和血法”在间质性肺疾病中的作用[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(9):104-106.
- [24] 吕游. 基于透明质酸的慢性阻塞性肺疾病中医饮邪实质的初步实验研究[D]. 南昌:江西中医药大学,2019.
- [25] 傅艳妮,胡楚文,刘玲,等. 七氟醚对大鼠急性肺损伤NF- $\kappa$ B活性的影响及肺保护作用[J]. 北方药学,2016,13(4):112-114.
- [26] 李厚忠,任公平,张羽飞. 中药川贝对哮喘模型小鼠肺水肿和支气管炎的影响[J]. 中医药信息,2014,31(6):19-22.
- [27] 田金娜,陈迪,李建保,等. 丹龙定喘汤对哮喘小鼠肺组织HMGB1、 $\alpha$ -SMA、IL-4、IFN- $\gamma$ 、TGF- $\beta_1$ 表达的影响[J]. 中成药,2021,43(1):195-199.

[责任编辑 孙丛丛]