

宣肺平喘胶囊对慢性阻塞性肺疾病大鼠模型的影响

薛晓明*, 王洋, 赵勤萍, 关炜, 张莉, 陈旭
(山西省中医院, 太原 030012)

[摘要] **目的:**研究宣肺平喘胶囊对慢性阻塞性肺疾病(COPD)的作用机制。**方法:**SD 健康大鼠 60 只,除正常组 10 只外,其余大鼠采用香烟烟熏联合气管内注射脂多糖方法建立 COPD 大鼠模型,造模成功后,随机分为宣肺平喘胶囊低、中、高剂量组(0.38, 0.75, 1.5 g·kg⁻¹),模型组,阳性药物组(地塞米松, 0.09 mg·kg⁻¹)。正常组和模型组以蒸馏水 ig,阳性药物组以地塞米松混悬液 ig,其余治疗组以宣肺平喘颗粒混悬液 ig,时间 30 d,每天 1 次。末次 ig 后,观测大鼠一般情况;取血清,酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α),血管内皮生长因子(VEGF),白细胞介素-8(IL-8),白细胞介素-1 β (IL-1 β)的含量,蛋白质免疫印迹(Western blot)检测大鼠肺组织血小板源生长因子-B(PDGF-B)蛋白的表达,检测大鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中白细胞计数和分类,同时进行苏木素-伊红(HE)染色,病理组织观察。**结果:**与正常组比较,模型组大鼠血清中 TNF- α , IL-8, IL-1 β 含量增高,VEGF 含量降低,肺组织 PDGF-B 含量增高,支气管肺泡灌洗液中白细胞总数增高,嗜中性粒细胞、淋巴细胞、肺泡巨噬细胞比例增高($P < 0.05$, $P < 0.01$);与模型组比较,宣肺平喘胶囊各剂量组大鼠血清 TNF- α , IL-8, IL-1 β 明显降低,VEGF 明显增多,肺组织 PDGF-B 明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),支气管肺泡灌洗液中嗜中性粒细胞、淋巴细胞、肺泡巨噬细胞比例明显降低($P < 0.05$),宣肺平喘胶囊高剂量组和地塞米松组与模型组比较,支气管肺泡灌洗液中白细胞总数均明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论:**宣肺平喘胶囊能够降低 COPD 大鼠血清中的 TNF- α , IL-8, IL-1 β 降低,降低肺组织中 PDGF-B,增高血清中 VEGF,高剂量组还可以降低 BALF 白细胞总数,作用机制有可能与减少炎症介质生成和释放,发挥抗炎作用,减轻气道表皮粘液分泌,抑制气道重塑有关。

[关键词] 宣肺平喘胶囊; 慢性阻塞性肺疾病; 肿瘤坏死因子- α ; 血管内皮生长因子; 白细胞介素-8; 白细胞介素-1 β ; 血小板源生长因子

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)02-0120-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017020120

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160920.0930.040.html>

[网络出版时间] 2016-09-20 9:30

Effect of Xuanfei Pingchuan Capsules on Rat COPD Model

XUE Xiao-ming*, WANG Yang, ZHAO Qin-ping, GUAN Wei, ZHANG Li, CHEN Xu
(Shanxi Traditional Chinese Medical Hospital, Taiyuan 030012, China)

[Abstract] **Objective:** To study the action mechanism of Xuanfei Pingchuan capsules in treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Method:** Totally 60 healthy SD rats were selected. Except for 10 rats in the normal group, all of the remaining rats were included in the COPD model by means of smoking mold and intratracheal injection with lipopolysaccharide. After the successful modeling, they were randomly divided into low-dose, middle-dose and high-dose Xuanfei Pingchuan capsules groups (0.38, 0.75, 1.5 g·kg⁻¹), the model group, and the positive drug group (dexamethasone, 0.09 mg·kg⁻¹). The normal group and the model group were given distilled water, ig, the positive drug group was given Dexamethasone suspension, ig, while the remaining treatment groups were given Xuanfei Pingchuan capsules suspension, ig, for 30 day, once a day. After the final ig, general conditions of the rats were observed. The content of tumor necrosis factor- α (TNF- α), vascular

[收稿日期] 20151221(023)

[基金项目] 山西省科技厅青年自然基金项目(2013021037-1)

[通讯作者] *薛晓明,博士,副主任医师,从事中西医结合治疗呼吸系统疾病的研究, Tel:13453449506, E-mail:291412883@qq.com

endothelial growth factor (VEGF), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-1 β (IL-1 β) in serum were detected by ELISA. Western blot was used to detect the expression of platelet derived growth factor-B (PDGF-B), and the leukocyte count and the category of leukocytes in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of rats. HE staining was adopted for the histopathological examination. **Result:** Compared with the normal group, in the model group, the content of TNF- α , IL-8 and IL-1 β in serum was higher ($P < 0.01$), the content of VEGF was lower ($P < 0.01$), the PDGF-B content in lung tissues was higher, the total number of leukocytes in bronchoalveolar lavage fluid was higher ($P < 0.01$), the percentages of neutrophils, lymphocytes and alveolar macrophages were higher ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared to the model group, in the Xuanfei Pingchuan capsules groups, the content of TNF- α , IL-8, IL-1 β were lower ($P < 0.05$, $P < 0.01$), the content of VEGF was significantly higher, PDGF-B in lung tissues was remarkably lower ($P < 0.05$, $P < 0.01$), the percentages of neutrophils, lymphocytes and alveolar macrophages were notably lower ($P < 0.05$); compared with the dexamethasone group and model group, Xuanfei Pingchuan capsules high-dose group showed significant decrease in the total number of leukocytes in bronchoalveolar lavage fluid ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Xuanfei Pingchuan capsules can lower the content of TNF- α , IL-8, IL-1 β in the CORD rat serum and the PDGF-B in lung tissues, and increase the VEGF in serum. In high-dose group, the number of BALF leukocytes was reduced. The action mechanism is probably related to reducing the generation and release of inflammatory mediators, exerting the anti-inflammatory effect, relieving airway mucus secretion epidermis, and inhibiting airway remodeling.

[Key words] Xuanfei Pingchuan capsules; chronic obstructive pulmonary disease; tumor necrosis factor- α ; vascular endothelial growth factor; interleukin-8; interleukin-1 β ; platelet derived growth factor

慢性阻塞性肺病是一种不完全可逆性,呈进行性进展,且持续气流受限为特征的疾病,其发病原因很多,其中香烟、烟雾接触是其最主要的致病因素^[1]。炎性细胞导致炎性介质的释放是慢阻肺的发病机制之一,气道炎症是病变的重要因素,肺部炎症细胞以肺泡巨噬细胞、中性粒细胞为主,细胞因子网络参与了慢性阻塞性肺疾病(COPD)慢性因子的调控;炎症细胞释放多种炎性介质,包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α),血管内皮生长因子(VEGF),白细胞介素-8(IL-8)等,上述炎性介质通过促进中性粒细胞炎症反应,导致气道反应性不断增高,肺泡压力增大,从而进一步破坏肺的组织结构^[2]。国外学者研究吸烟是诱发慢性阻塞性肺疾病发病的重要因素之一^[3]。香烟烟雾(包括尼古丁、焦油)直接损伤气管、支气管上皮细胞,导致杯状细胞和黏液腺体增生,黏液分泌量增多^[4]。而通过气道内注射脂多糖,进一步激活炎性细胞,释放大量的弹性蛋白酶,更容易成功制备慢性阻塞性肺病大鼠模型,并且与慢性阻塞性肺病患者发病的慢性过程更相似^[5],故本实验采用烟熏联合气道内注射脂多糖法制作大鼠 COPD 模型。

宣肺平喘胶囊是山西省中医院院内制剂,由我院知名专家王文彩老师通过多年临床经验总结而研究出来的药物,其在治疗慢性阻塞性肺病急性加重

期患者中取得了满意的效果。在前期的临床患者研究中发现宣肺平喘胶囊能够改善 COPD 患者的症状、体征,可以提高患者第 1 秒用力肺活量(FEV₁)水平^[6]。该药物由炙麻黄、杏仁、桔梗、苏子、法半夏、桑白皮、黄芩、白果、蛤蚧、甘草、紫苑、款冬花、葶苈子、当归、黄芪、五味子 16 种中药组成。该方是在定喘汤的基础上加减化裁而成,定喘汤出自《摄生众妙方》,具有降气功能的方药,宣肺降气,清热化痰,主治风热外束,痰热内蕴之哮喘症,哮喘咳嗽,痰多气急,痰稠色黄,微恶风寒,舌苔黄腻,脉滑数。该实验采用气管内注射脂多糖联合香烟烟熏方法建立 COPD 大鼠模型,以地塞米松混悬液作为阳性药物,观察模型大鼠血清中 TNF- α , VEGF, IL-8, IL-1 β 的含量及支气管肺泡灌洗液中白细胞计数和分类等指标,研究宣肺平喘胶囊治疗 COPD 的相关作用机制,为该药广泛应用提供理论依据。

1 材料

1.1 动物 清洁级 SD 大鼠 60 只,雌鼠体重(200 \pm 20)g,雄鼠体重(300 \pm 20)g,由山西省中医药研究院动物研究所提供,其合格证号 SCXK(晋)2010-0002。

1.2 药物及试剂 宣肺平喘胶囊(山西省中医院制剂室提供,批号 AZ20080272),脂多糖(美国 Sigma 公司,批号 L8274),地塞米松片(浙江仙琚制

药股份有限公司,批号 120230),红旗渠烟(河南新郑烟草有限集团公司)。ABX 血球试剂包(日本 Horiba 公司,批号 140208W3A);大鼠 VEGF, IL-8, IL-1, TNF- α 酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(湖北省武汉博士德生物科技有限公司,批号分别为 83649, 143505, 1426118, 1426118); PDGF-B 抗体(美国 Santa Cruz 公司,批号 43572)。

1.3 仪器 AT-858 型自动酶标分析仪(上海安泰分析仪器有限公司),ACEO 型血球计数仪(德国 ABC 公司),KDC-2046 型低速冷冻离心机(科大创新股份有限公司),F325 型旋转石蜡切片机及 Excelsior 型全自动组织脱水机(英国 Shandon 公司),TKY-BMB 型组织包埋机(湖北泰维科技实业有限公司),GX41 型显微镜(日本 Olympus 公司),BT125d 型电子天平(德国 Sartorius 公司),T25 型数显型分散机(德国 IKA 公司),PROTEAN IEF 型双向电泳(美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 COPD 大鼠模型的制备 ①大鼠适应性饲养 3 d,自由饮食、进水,采用随机数字表法随机,每组随机各抽取 5 只雄鼠和 5 只雌鼠。除正常组以外,其余大鼠采用气管内注射脂多糖法联合香烟熏制备 COPD 大鼠模型^[7-8]。②第 1 天禁食 12 h 后,用 10% 的水合氯醛(3 mL·kg⁻¹)麻醉大鼠,固定于实验台上,用碘酒消毒颈部皮肤,并用乙醇脱碘,逐层分离,暴露气管,抬高大鼠头部,用 2 mL 注射器向气管内注入脂多糖(1 g·L⁻¹),握大鼠于手,分别于顺时针、逆时针方向旋转各 20 次,使药物均匀分布于两肺,然后缝合颈部皮肤,对手术创口进行消毒,大鼠清醒后,放入笼中,自由饮水、进食。除正常组外,其余 5 组大鼠分别于第 1 天和第 20 天各气管内注入脂多糖 1 次^[9],方法同上。③制作熏烟箱(50 cm × 20 cm × 35 cm),每日大鼠在烟箱中被动吸烟 10 支 × 1 次(第 1,20 天除外),上、下午各吸烟 5 支,每间隔 5 ~ 10 min 敲打箱壁 1 次,避免大鼠扎堆而引起窒息、踩伤或者吸烟量不均匀而影响实验结果。

2.2 分组及给药 造模成功后,COPD 大鼠采用随机数字表法分为 5 组,加上正常组共 6 组,分别为正常组、模型组、阳性药地塞米松组以及宣肺平喘胶囊高、中、低剂量组。其中模型组和正常组均以纯净水灌胃肠,阳性组以地塞米松混悬液 ig。参考《中药药理实验方法学》进行剂量换算,而宣肺平喘胶囊低、中、高剂量组给药剂量分别为 0.38, 0.75, 1.5 g·kg⁻¹,相当于临床用量的 3.75, 7.5, 15 倍,每

日 1 次给药。阳性药物组按照剂量 0.09 mg·kg⁻¹ 地塞米松片混悬液,相当于临床用药的 7.5 倍,每日给药 1 次,疗程 30 d。

2.3 一般情况 实验中观察并且记录各组内所有大鼠的外貌、精神状态、饮食情况、活动性、体重变化,以及咳喘的情况。

2.4 标本采集 待实验周期结束 12 h 后开始采集标本,用 10% 的水合氯醛(3.5 mL·kg⁻¹)麻醉大鼠,腹部皮肤消毒后,逐层剥离皮肤,找到腹主动脉,用 5 mL 注射器通过腹主动脉取动脉血 3 mL,随后沿试管壁注入试管内,待血液凝固后,3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min,取上清液,检测大鼠血清中 TNF- α , IL-8, VEGF 以及 IL-1 β 含量。开胸暴露气管和肺脏,将一特制顶端膨大的注射器针头置入左主支气管并结扎,在隆突上用套管针刺至右肺,每次用 1 mL 生理盐水进行支气管肺泡灌洗,反复抽吸共 5 次,并回收肺泡灌洗液,3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min,取上清液,收集上清液约 1 mL 酶联免疫吸附法(ELISA)检测白细胞^[10]。

2.5 肺组织观察 观察大鼠肺组织外观、颜色、弹性以及渗出情况,并称取肺组织质量;对右肺下叶常规脱水。并用石蜡进行包埋、切片,行苏木素-伊红(HE)染色,在光镜下观察对比各组大鼠肺组织病理。

2.6 蛋白质免疫印迹(Western blot)检测 各组肺组织 PDGF-B 的表达 提取蛋白,配制 10% SDS-PAGE 分离胶溶液,分别取蛋白量 30 μ g 的组织总蛋白样品上样,采用半干电转移仪将蛋白质转移至 PVDF 膜,用质量分数为 5% TBST 脱脂奶粉封闭 2 h,室温振荡 60 min。一抗 PDGF-B,4 $^{\circ}$ C 孵育,16 h,过夜;二抗,37 $^{\circ}$ C 振荡 60 min;避光显影,用 IPP 图像分析软件对目的条带进行分析,计算其平均灰度值。

2.7 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,两组间数据比较采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 提示有统计学意义。

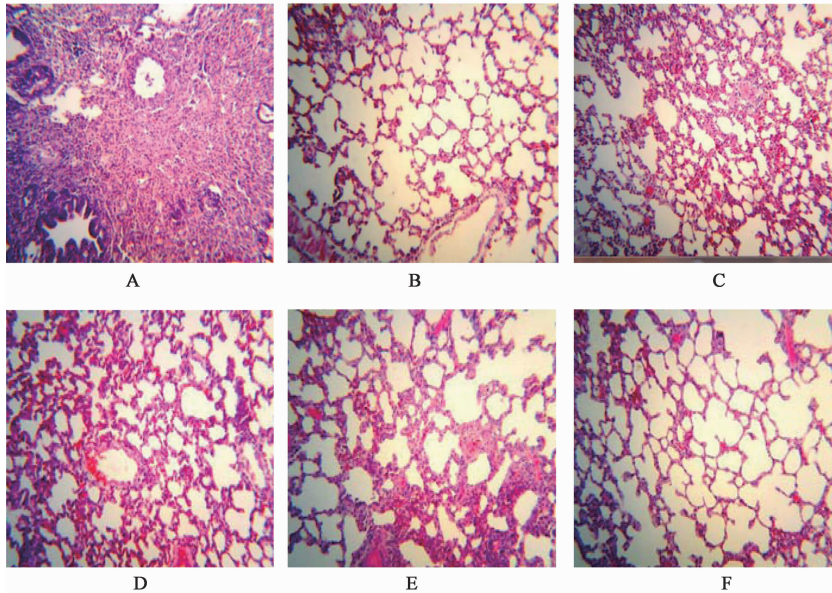
3 结果

3.1 一般情况观察 模型组大鼠精神萎靡,活动及饮食量较其他组明显减少,眯眼、扎堆、反应迟钝明显,体重较前有明显减轻,皮毛灰黄无光泽,并且有严重脱落,模型组大鼠有不同程度咳喘,呼吸道分泌物较前增加。而正常组大鼠毛发致密有光泽,反应灵敏,饮食正常、精神好,体重正常,不咳喘。

3.2 对 COPD 大鼠肺组织病理学的影响 与正常

组比较,模型组大鼠肺体积膨大,颜色灰白,局部有坏死,肺组织弹性减弱,手指按压后压痕不容易消退。各治疗组介于正常组和模型组之间。光镜下可见模型组支气管纤毛部分脱落,支气管管腔狭窄,血管及支气管周围可见大量淋巴细胞、少量中性粒细胞以及吞噬细胞的浸润,肺间质可见少量炎细胞浸润,部分肺泡间隔变窄断裂,大量肺泡壁断裂融合形

成肺泡气肿,支气管平滑肌增厚,肺血管壁内膜增厚,平滑肌增加。低剂量组支气管纤毛脱落较中高剂量组明显,血管周围较多炎细胞浸润,肺泡间隔变窄断裂明显,可见代偿性肺气肿形成。而随着剂量的增加,可见高剂量组血管及支气管周围淋巴细胞浸润明显减少。高剂量组与地塞米松组从病理上看大致相当。见图 1。



A. 正常组;B. 模型组;C. 地塞米松组;D. 宣肺平喘胶囊 1.5 g·kg⁻¹组;E. 宣肺平喘胶囊 0.75 g·kg⁻¹组;F. 宣肺平喘胶囊 0.38 g·kg⁻¹组(图 2 同)

图 1 宣肺平喘胶囊对 COPD 大鼠肺组织病理学的影响(HE, ×200)

Fig. 1 Effect of Xuanfei Pingchuan capsules on lung tissue pathology in COPD rats(HE, ×200)

3.3 对 COPD 大鼠血清 TNF- α , IL-8, IL-1 β , VEGF 含量的影响 与正常组比较,模型组大鼠血清中 TNF- α , IL-1 β , IL-8 显著升高($P < 0.01$),模型组大鼠血清中 VEGF 显著降低($P < 0.01$)。治疗后,与模

型组比较,地塞米松组、宣肺平喘胶囊高、中、低剂量组大鼠血清中 IL-1 β , IL-8, TNF- α 明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),地塞米松组、宣肺平喘胶囊高、中、低剂量组大鼠血清中 VEGF 升高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 宣肺平喘胶囊对 COPD 大鼠血清中 TNF- α , IL-1 β , IL-8, VEGF 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of Xuanfei Pingchuan capsules on content of TNF- α , IL-1 β , IL-8, VEGF in COPD rat serum($\bar{x} \pm s, n = 10$) mg·L⁻¹

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | TNF- α | IL-1 β | IL-8 | VEGF |
|--------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 正常 | - | 31.8 ± 24.9 | 28.4 ± 3.2 | 45.0 ± 12.9 | 150.0 ± 74.3 |
| 模型 | - | 98.9 ± 14.1 ¹⁾ | 83.5 ± 10.1 ¹⁾ | 84.7 ± 11.5 ¹⁾ | 71.7 ± 14.8 ¹⁾ |
| 地塞米松 | 9 × 10 ⁻⁵ | 75.5 ± 18.6 ⁴⁾ | 40.7 ± 6.8 ³⁾ | 40.4 ± 6.7 ³⁾ | 101.6 ± 25.7 ³⁾ |
| 宣肺平喘胶囊 | 1.5 | 58.4 ± 19.2 ⁴⁾ | 45.6 ± 7.7 ³⁾ | 51.7 ± 8.4 ³⁾ | 85.7 ± 8.3 ⁴⁾ |
| | 0.75 | 55.6 ± 19.0 ⁴⁾ | 55.2 ± 11.8 ³⁾ | 65.5 ± 13.9 ⁴⁾ | 89.7 ± 23.1 ⁴⁾ |
| | 0.38 | 56.7 ± 14.2 ⁴⁾ | 70.0 ± 12.5 ³⁾ | 71.0 ± 11.9 ⁴⁾ | 89.6 ± 26.2 ⁴⁾ |

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$, ²⁾ $P < 0.05$;与模型组比较³⁾ $P < 0.01$, ⁴⁾ $P < 0.05$ (表 2, 3 同)。

3.4 对 COPD 大鼠 BALF 上清液中白细胞总数及分类的影响 与正常组比较,模型组大鼠血清中细胞总数、嗜中性粒细胞(PMN)百分比、淋巴细胞(LYM)百

分比显著升高($P < 0.01$),巨噬细胞(AM)百分比降低($P < 0.05$)。与模型组比较,地塞米松组、宣肺平喘高剂量组血清中细胞总数明显降低($P < 0.05$, $P <$

0.01), 中、低剂量组无统计学意义;与模型组比较,地塞米松组、宣肺平喘胶囊高、中、低剂量组 AM 各治疗

组比例明显升高($P < 0.05$), PMN 百分比降低, LYM 百分比升高($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 宣肺平喘胶囊对 COPD 大鼠 BALF 上清液中白细胞总数及分类的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of Xuanfei Pingchuan capsules on total number of white blood cells and classification of BALF in COPD rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ | 细胞总数/ $(\times 10^6 \text{ 个/L})$ | AM/% | PMN/% | LYM/% |
|--------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 正常 | - | 32.2 ± 3.0 | 95.2 ± 1.4 | 1.6 ± 0.8 | 3.1 ± 0.9 |
| 模型 | - | 70.4 ± 9.6 ¹⁾ | 62.5 ± 6.1 ²⁾ | 25.4 ± 3.3 ¹⁾ | 12.0 ± 2.8 ¹⁾ |
| 地塞米松 | 9×10^{-5} | 42.8 ± 7.1 ³⁾ | 70.5 ± 7.8 ⁴⁾ | 16.7 ± 4.3 ⁴⁾ | 22.1 ± 4.1 ⁴⁾ |
| 宣肺平喘胶囊 | 1.5 | 59.2 ± 9.2 ⁴⁾ | 71.7 ± 8.1 ⁴⁾ | 16.3 ± 5.1 ⁴⁾ | 20.8 ± 4.9 ⁴⁾ |
| | 0.75 | 63.8 ± 16.5 | 72.3 ± 9.6 ⁴⁾ | 16.2 ± 4.1 ⁴⁾ | 19.4 ± 4.2 ⁴⁾ |
| | 0.38 | 62.1 ± 19.4 | 68.7 ± 6.5 ⁴⁾ | 17.1 ± 4.2 ⁴⁾ | 13.2 ± 5.1 ⁴⁾ |

3.5 对 COPD 大鼠肺组织 PDGF-B 蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠 PDGF-B 蛋白显著升高($P < 0.01$);治疗后,地塞米松组与模型组比较,无统计学意义;高、中、低剂量组大鼠 PDGF-B 较模型组显著降低($P < 0.01$)。见图 2,表 3。

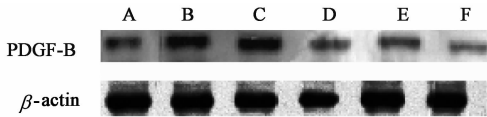


图 2 各组大鼠肺组织 PDGF-B 蛋白的表达

Fig. 2 Expression of PDGF-B protein in COPD rats lung tissue of each groups

表 3 宣肺平喘胶囊对 COPD 大鼠肺组织 PDGF-B 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of Xuanfei Pingchuan capsules on expression of PDGF-B protein in COPD rats lung tissue($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ | PDGF-B |
|--------|-----------------------|-----------------------------|
| 正常 | - | 27.15 ± 8.54 |
| 模型 | - | 84.17 ± 11.10 ¹⁾ |
| 地塞米松 | 9×10^{-5} | 85.24 ± 12.04 |
| 宣肺平喘胶囊 | 1.5 | 46.40 ± 8.24 ³⁾ |
| | 0.75 | 60.70 ± 9.01 ³⁾ |
| | 0.38 | 52.90 ± 7.48 ³⁾ |

4 讨论

中医学认为, COPD 中医属“肺胀、喘证”范畴,发病病位主要在肺、脾、肾三脏,病理性质是本虚标实,虚实夹杂。本虚是指肺脾肾三脏亏虚,标实是外邪、痰浊、水饮以及瘀血, COPD 患者多年老体虚,病程较长,辩证虚实夹杂,在 COPD 患者急性发作期以实证居多,故治疗多从标实论治,佐以补虚。宣肺平喘胶囊(院内制剂编号 AZ20080272)是山西省中医院院内制剂,临床应用多年,对中医辨证为痰瘀阻肺证的慢性阻塞性肺病急性发作期患者疗效显著。

气道内注射脂多糖联合香烟烟熏法是目前制备

COPD 大鼠模型最成熟可靠的方法,通过病理观察,说明本实验制备 COPD 模型是成功的,这为该实验进行的前提。通过对 COPD 大鼠一般情况进行观察,结果显示模型组的一般情况不如正常组。对大鼠肺脏外形观察发现,模型组大鼠肺脏体积增大,颜色灰白,肺弹性减弱,失去回缩力;其气管腔内可见较多分泌物,支气管、血管以及肺间质有大量炎性细胞的浸润,并可见许多肺泡气肿。模型组与正常组相比, TNF- α , IL-8, PDGF-B 增加, VEGF 减少。

COPD 气流受限与患者对香烟等有害气体慢性炎症有关,其发病机制多认为肺部炎症有关。其中肺泡巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等炎症细胞释放出大量 IL-8, TNF- α , VEGF 等炎性介质,这些炎性介质促进了机体中性粒细胞炎症反应,并不断导致肺组织的破坏^[1]。TNF- α 可诱导气道粘液化和分泌增多,形成肺气肿^[11]。VEGF 则通过炎性细胞凋亡的机制参与了 COPD 的过程^[12],血清 VEGF 水平下降与 COPD 的气流受限和肺泡的毁损断裂有关^[13]。IL-8 作为一种中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化因子, IL-8 起趋化作用,使中性粒细胞到达炎症反应,促进炎症反应发生^[14]。COPD 发作时,被多种炎性介质激活和损伤的气道上皮、血管内皮及巨噬细胞等产生大量 PDGF,激活成纤维细胞,使胶原合成增加并堆积于支气管壁和血管壁的基质中,构成了慢性气流阻塞的病理基础。

宣肺平喘胶囊以宣肺平喘,化痰止咳,佐以补肾纳气为治疗原则。方中炙麻黄、白果为君药,炙麻黄宣肺平喘,温通宣畅;而白果敛肺定喘而化痰,既可加强平喘之功,又防炙麻黄发散太过,耗散肺气;二者一散一收,桔梗宣肺化痰,苏子、法半夏、杏仁降气化痰,止咳平喘,紫苑、款冬花润肺化痰,桑白皮、黄芩清热宣肺化痰,葶苈子泄肺平喘,同时由于 COPD 患者常常病情迁延,久病入络,导致络脉不通,故用

当归以活血化瘀通络,上述药为为臣药;黄芪益气补肺,蛤蚧补肾纳气,共为佐药。炙甘草调和诸药,兼止咳化痰为使药。

通过本实验研究进一步证实,宣肺平喘胶囊能够显著改善 COPD 大鼠的气道炎症、减轻气道组织结构改变,能降低血清中 TNF- α , IL-8, IL-1 β 含量,增加 VEGF 含量,减少肺组织 PDGF-B 含量。进一步明确,宣肺平喘胶囊治疗 COPD 其机制可能与其减少机体炎症因子 TNF- α , PDGF-B, IL-8, IL-1 β 的释放,增加 VEGF 含量有关。

随着对 COPD 的不断研究,其治疗途径和方法必将取得不断进展;中医药多途径、多靶点、多层次作用特点必会发挥更广泛作用;通过本实验研究,初步探讨宣肺平喘胶囊治疗 COPD 的机制,为其广泛应用于临床提供基础。

[参考文献]

[1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.

[2] Panzner P, Lafitte J J, Tsiopoulos A, et al. Marked Lp-regulation of T lymphocytes and expression of interlenkin-9 in bronchial biopsies from patients with chronic bronchitis with obstruction[J]. Chest,2003,124(5):1909-1915.

[3] Pauwels R A, Buist A S, Calverley P M, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary[J]. Am J Respir Crit Care Med,2001,163(5):1256-1276.

[4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版)[J]. 中

华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8-17.

[5] Sulkowska M, Sulkowski S, Erlikowshi S, et al. Tumor necrosis factor- α induces emphysema like pulmonary tissue. Rebuilding; changes in type alveolar epithelial cells[J]. Pol J Pthal,1997,48(3):179-188.

[6] 薛晓明,蔡宏瑜,赵勤萍. 宣肺平喘胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期60例[J]. 光明中医,2012,27(7):1325-1326.

[7] 宋一平,崔德健,茅培英,等. 慢性阻塞性肺病大鼠模型气道重塑及生长因子的研究[J]. 中华结核和呼吸杂志,2001,24(5):283-287.

[8] 宋一平,崔德健,茅培英,等. 慢性阻塞性肺病大鼠模型的建立及药物干预的影响[J]. 中华内科杂志,2000,23(8):556-557.

[9] 马楠,崔德健,梁延杰,等. 气道内注入脂多糖法建立大鼠慢性支气管炎模型[J]. 中华结核和呼吸杂志,1999,22(6):371-372.

[10] 李金田,李娟,刘永琦. 芪蛭皱肺胶囊防治肺气肿的实验研究[J]. 中医药学刊,2002,20(5):598-599.

[11] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志,2002,42(9):453-460.

[12] Takeda N, Tanamura A, Iwai T, et al. Mitochondrial DNA deletion in human myocardium [J]. Mol Cell Biochem,1993,199(1/2):105-108.

[13] Cortopassi G, LIU Y, Hutchin T. Degeneration of human oncogenes and mitochondrial genes occurs in cells that exhibit age-related pathology [J]. Exp Gerontol, 1996,31(112):253-265.

[14] 颜志军,李艳,温雪萍,等. 慢性阻塞性肺病患者血清 IL-8 和 MMP-9 检测及其临床意义[J]. 中国临床医学,2006,13(3):377-378.

[责任编辑 周冰冰]