

# 肺纤方干预博来霉素致肺纤维化大鼠的实验研究

支开叶<sup>\*</sup>, 康永, 倪艳, 纪新华, 卢方晋, 李慧娟, 程霞  
(山西省中医院, 太原 030012)

**[摘要]** 目的: 观察肺纤方对博来霉素所致肺纤维化大鼠的影响。方法: 144 只健康 Wistar 大鼠随机分成空白组、模型组、阳性组、肺纤方高、中、低剂量组, 每组各 24 只, 按 Szapiel 法建立模型, 次日 ig 给药, 肺纤方高、中、低剂量组 (3.2, 1.6, 0.8 g·kg<sup>-1</sup>) 均为 10 mL·kg<sup>-1</sup> 药液 ig 给药, 阳性对照组用醋酸泼尼松混悬液 (6 mg·kg<sup>-1</sup>) ig 给药, 空白组与模型组 ig 给予等量生理盐水, 1 次/d, 给药周期 21 d。分别在造模 7, 14, 21 d 后分 3 次取材, 前、后期各随机杀检 10 只, 中期杀检 4 只对照验证。腹主动脉取血检测细胞因子; 解剖肺脏, 右肺称重计算脏器指数后匀浆、离心、取上清液检测抗氧化酶系。结果: 与模型对照组相比, 肺纤方高剂量组在改善肺系数、升高谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 和超氧化物歧化酶 (SOD)、降低丙二醛 (MDA)、一氧化氮 (NO)、转化生长因子 (TGF- $\beta_1$ )、血小板衍生生长因子 (PDGF) 和肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 等方面差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 中、低剂量组在不同方面几乎与醋酸泼尼松组作用相当; 醋酸泼尼松组先期作用好于治疗组, 但中、后期, 肺纤方高剂量组的疗效明显好于醋酸泼尼松组, 呈现明显的量效关系。结论: 肺纤方是防治肺纤维化的一种有效方剂, 对博来霉素致大鼠肺损伤具有一定的保护作用, 对博来霉素所致的大鼠肺纤维化具有干预作用, 且呈现一定的量效关系。

**[关键词]** 肺纤方; 博来霉素; 肺纤维化

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)20-0212-05

## Effect of Feixianfang on Pulmonary Fibrosis Model Induced by Bleocamicina in Rats

ZHI Kai-ye<sup>\*</sup>, KANG Yong, NI Yan, JI Xin-hua, LU Fang-jin, LI Hui-juan, CHENG Xia  
(Shanxi Traditional Chinese Medical Hospital, Taiyuan 030012, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the curative effect of Feixianfang on pulmonary fibrosis of rat model induced by bleocamicina. **Method:** One hundred and forty four healthy rats were randomly divided into six groups: normal group, model group, positive control group, Feixianfang high dose, middle dose and low dose group, 24 rats each group. The model were made with Szapiel's method, and the next day all rats were given the corresponding drugs with intragastric administration. The three treatment groups were given to high, middle and low dose of Feixianfang (3.2, 1.6, 0.8 g·kg<sup>-1</sup>), positive control group was given to prednisone acetate (6 mg·kg<sup>-1</sup>). And normal group and model group were given normal saline, once a day, and the treatment lasted 21 days. Lungs were collected at the 7<sup>th</sup> day (10 rats), 14<sup>th</sup> day (4 rats), and 21<sup>st</sup> day (10 rats) respectively. **Result:** Compared with model group, high dose treatment group showed significant difference in improving lung coefficient, increasing glutathione peroxidase (GSH-Px) and superoxide dismutase (SOD) and decreasing malondialdehyde (MDA), nitrogen oxide (NO), transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), platelet derived growth factor (PDGF) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Middle and low dose treatment group had the same effect as positive control group. And positive control group was better firstly than treatment group, but worse in intermediate stage and later stage. This directed that high dose treatment group had

**[收稿日期]** 20120109(016)

**[基金项目]** 山西省科技厅攻关项目(20090311055-2)

**[通讯作者]** \* 支开叶, 硕士, 副主任医师, 从事弥漫性间质性肺疾病、支气管哮喘治疗研究, Tel: 13623608919, E-mail: aimengren35@yahoo.com.cn; momeiwuzhu@126.com

better effect than positive control group markedly, and the long-term effect was superior to prednisone acetate.

**Conclusion:** Feixianfang is an effective formula in treating and preventing pulmonary fibrosis. It can intervene in the injury caused by bleocamicina with dose-effect relationship.

[ **Key words** ] Feixianfang; bleocamicina; pulmonary fibrosis

特发性肺纤维化(IPF)是原因不明的、以普通型间质性肺炎(UIP)为特征性病理改变的一种慢性纤维化性间质性肺疾病。因为其具体的发病机制尚未完全明确,所以并没有疗效肯定的治疗药物出现。目前,特发性肺纤维化的治疗包括抗炎治疗、抗纤维化治疗、细胞因子、抗氧化治疗和其他治疗等。肺纤方在临床治疗肺纤维化患者中,对改善其临床症状及体征,提高生命质量和延长生存期有确切疗效。本实验采用博来霉素复制大鼠肺纤维化模型,旨在通过动物实验考察肺纤方对实验性肺纤维化大鼠肺系数、抗氧化、细胞因子等方面的影响,为客观评价肺纤方对肺纤维化的防治作用提供药理学依据,并探讨其可能的作用机制和途径。

## 1 材料

**1.1 药物与试剂** 受试药物肺纤方由柴胡24 g,黄芩9 g,党参15 g,法半夏12 g,天花粉12 g,桂枝12 g,五味子15 g,干姜6 g,瓜蒌仁15 g,香附12 g,炙甘草6 g等14味组成,药材饮片由山西省中医院门诊药房提供,分别经煎煮、减压浓缩、干燥、称重、制粒等成型(批号20091013)。博来霉素A5(BLM,哈尔滨博莱制药有限公司生产,批号090607),醋酸泼尼松片(天津太平洋制药有限公司生产,批号090707)。谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)及考马斯亮蓝蛋白测定试剂盒(均由南京建成生物工程研究所提供,批号依次为20090721,20090721,20090722,20090722,20090725)。肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、血小板衍生生长因子(PDGF)和转化生长因子(TGF- $\beta_1$ ) ELISA试剂盒(均由武汉博士德生物技术有限公司生产,批号依次为20091205,20091205,20091205)。

**1.2 动物** 清洁级健康Wistar大鼠144只,雌雄各半,体重(200 $\pm$ 20)g,由山西省中医院实验动物中心提供,动物许可证号SCXK(晋)2009-10。

**1.3 仪器** Bio-Tek ELX8000(自动酶标仪,上海安泰分析仪器有限公司制造),UV-260紫外-可见分光光度仪(上海精密仪器厂制造)。

## 2 方法

**2.1 造模与分组** 给药动物以20%的乌拉坦麻醉

后固定,常规消毒,按Szapiel<sup>[1]</sup>法气管内注射博来霉素溶液5 mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup>复制模型,术后随机分为模型组、阳性对照组、肺纤方高、中、低剂量组。空白对照组手术操作同模型组,气管内注射等容量生理盐水。次日各治疗组开始灌胃给药,肺纤方高、中、低剂量(3.2,1.6,0.8 g $\cdot$ kg<sup>-1</sup>)均为10 mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup>药液ig给药(以浸膏含量计算,相当于人临床日用剂量体重比例的15,7.5,3.75倍)。阳性对照组醋酸泼尼松混悬液为6 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup>(相当于人临床日用剂量48 mg体重比例的7.5倍),空白组与模型组给予等量生理盐水。连续21 d。每天观察记录动物一般体征,分别在7,14,21 d取材,前、后期各10只,中期4只。

**2.2 检测指标** 解剖肺脏,右肺称重计算肺系数,肺系数=肺质量/体量。腹主动脉取血,采用ELISA法,使用UV-260紫外-可见分光光度仪,在450 nm处检测大鼠血清TGF- $\beta_1$ ,PDGF,TNF- $\alpha$ 的表达,严格按试剂盒说明书操作;用组织化学比色法检测大鼠肺组织匀浆中SOD,GSH-Px,MDA,NO的含量,严格按试剂盒说明书操作。

**2.3 统计学处理** 实验数据计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 示,采用SPSS 13.0软件进行统计分析,组间数据比较采用单因素方差分析及LSD-*t*检验,等级资料结果采用Radit分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 3 结果

**3.1 对PF大鼠肺系数的影响** 阳性药组、肺纤方各组各期肺系数均高于同期空白组大鼠,但明显低于同期模型组大鼠( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ ),但3组间比较无统计学差异(表1)。

**3.2 对PF大鼠肺组织中SOD,GSH-Px活性及NO,MDA含量的影响**

**3.2.1 对PF大鼠肺组织中SOD,GSH-Px活性的影响** 与模型对照组相比,肺纤方高、中、低剂量组均可显著升高PF大鼠肺组织中SOD,GSH-Px( $P < 0.01$ );第21天的结果均好于第7天,尤其肺纤方高剂量组的升高作用最为显著( $P < 0.01$ )。肺纤方低、中、高剂量组SOD,GSH-Px含量的水平呈持续升高趋势,显示出明显的量效改变(见表2)。

表 1 各组大鼠肺系数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$

组别	剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	肺系数比较 ( $\bar{x} \pm s$ ) $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$		
		第 7 天	第 14 天	第 21 天
空白对照	-	6.04 ± 0.22	6.16 ± 0.16	6.08 ± 0.21
模型对照	-	9.01 ± 0.34 <sup>2)</sup>	9.48 ± 0.46 <sup>2)</sup>	9.56 ± 0.38 <sup>2)</sup>
泼尼松	0.006	7.28 ± 0.44 <sup>1, 4)</sup>	7.58 ± 0.35 <sup>1, 4)</sup>	7.31 ± 0.21 <sup>1, 4)</sup>
肺纤方	3.2	7.35 ± 0.31 <sup>1, 4)</sup>	7.25 ± 0.52 <sup>1, 4)</sup>	7.01 ± 0.38 <sup>1, 4)</sup>
	1.6	7.39 ± 0.48 <sup>1, 4)</sup>	7.51 ± 0.32 <sup>1, 4)</sup>	7.35 ± 0.47 <sup>1, 4)</sup>
	0.8	7.58 ± 0.41 <sup>1, 3)</sup>	7.82 ± 0.35 <sup>1, 3)</sup>	8.06 ± 0.51 <sup>1, 3)</sup>

注:与空白对照组比较<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 2~4 同)。

表 2 肺纤方给药第 7, 21 天各组大鼠肺组织中 SOD, GSH-Px 活性的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )  $\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$

组别	剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	SOD		GSH-Px	
		第 7 天	第 21 天	第 7 天	第 21 天
空白对照	-	6.71 ± 1.29	8.34 ± 1.75	20.16 ± 2.73	20.26 ± 3.39
模型对照	-	4.12 ± 0.87 <sup>2)</sup>	5.43 ± 2.07 <sup>2)</sup>	10.13 ± 3.09 <sup>2)</sup>	10.29 ± 4.06 <sup>2)</sup>
泼尼松	0.006	6.16 ± 0.69 <sup>4)</sup>	7.88 ± 1.91 <sup>3)</sup>	16.05 ± 3.18 <sup>4)</sup>	17.57 ± 5.29 <sup>4)</sup>
肺纤方	3.2	5.92 ± 1.23 <sup>4)</sup>	8.06 ± 1.83 <sup>3)</sup>	17.82 ± 4.98 <sup>4)</sup>	18.06 ± 3.42 <sup>4)</sup>
	1.6	5.65 ± 0.52 <sup>3)</sup>	7.30 ± 1.73 <sup>4)</sup>	15.78 ± 3.01 <sup>4)</sup>	16.25 ± 3.82 <sup>4)</sup>
	0.8	5.46 ± 1.25 <sup>3)</sup>	6.13 ± 0.99 <sup>4)</sup>	12.06 ± 1.82 <sup>3)</sup>	12.98 ± 4.36 <sup>3)</sup>

表 3 肺纤方给药第 7, 21 天各组大鼠肺组织中 NO, MDA 含量的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )  $\text{nmol} \cdot \text{mg}^{-1}$

组别	剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	NO		MDA	
		第 7 天	第 21 天	第 7 天	第 21 天
空白对照	-	1.88 ± 0.67	1.65 ± 0.57	2.94 ± 0.63	2.26 ± 0.45
模型对照	-	3.97 ± 1.26 <sup>2)</sup>	2.97 ± 0.83 <sup>2)</sup>	4.92 ± 1.03 <sup>2)</sup>	3.98 ± 1.02 <sup>2)</sup>
泼尼松	0.006	2.19 ± 0.23 <sup>1, 4)</sup>	1.98 ± 0.44 <sup>4)</sup>	3.62 ± 0.89 <sup>4)</sup>	2.96 ± 0.53 <sup>3)</sup>
肺纤方	3.2	2.36 ± 0.61 <sup>1, 4)</sup>	1.74 ± 0.50 <sup>4)</sup>	3.32 ± 0.64 <sup>4)</sup>	2.72 ± 0.87 <sup>4)</sup>
	1.6	2.97 ± 0.59 <sup>1, 3)</sup>	2.06 ± 0.47 <sup>1, 3)</sup>	3.87 ± 0.71 <sup>1, 3)</sup>	2.85 ± 0.68 <sup>4)</sup>
	0.8	3.40 ± 0.82 <sup>2, 3)</sup>	2.36 ± 0.66 <sup>1, 3)</sup>	4.02 ± 0.59 <sup>1, 3)</sup>	3.23 ± 0.66 <sup>1, 3)</sup>

**3.3 对 PF 大鼠血清细胞因子 TNF- $\alpha$ , PDGF, TGF- $\beta_1$  的影响** 与模型组比较,阳性组 TNF- $\alpha$  显著降低 ( $P < 0.05$ );肺纤方低剂量组无显著性差异;肺纤方中、高剂量组大鼠血清中 TNF- $\alpha$  的水平显著降低 ( $P < 0.05$ );中剂量组在第 7 天 TNF- $\alpha$  水平与阳性组相当,而到第 21 天,高剂量组的 TNF- $\alpha$  水平与阳性组相当。肺纤方低、中、高剂量血清中 TNF- $\alpha$  水平呈持续降低趋势,显示出明显的量效改变(表 4)。

与模型组比较,阳性组血清 PDGF 显著降低 ( $P < 0.01, P < 0.05$ );第 7 天,肺纤方低剂量组血清 PDGF 含量降低 ( $P < 0.01$ ),第 21 天则无显著性差异;肺纤方中、高剂量组明显降低 ( $P < 0.05$ );肺纤方低、中、高剂量组血清 PDGF 含量呈持续降低趋势,显示出明显的量效改变(表 4)。

**3.2.2 对 PF 大鼠肺组织中 NO, MDA 含量的影响** 与模型对照组相比,肺纤方高、中剂量组可显著降低肺纤维化大鼠肺组织中 NO 的含量 ( $P < 0.05$ ),第 21 天时,肺纤方高剂量组的降低作用最为显著 ( $P < 0.01$ )。肺纤方低、中、高剂量肺组织中 NO 水平呈持续降低趋势,显示出明显的量效改变。与模型对照组相比,肺纤方高、中剂量组均可显著降低 PF 大鼠肺组织中 MDA 的含量 ( $P < 0.05$ ),显示出明显的量效改变(表 3)。

与模型组比较,阳性组血清中 TGF- $\beta_1$  含量明显降低 ( $P < 0.01$ );肺纤方低、中、高剂量组血清 TGF- $\beta_1$  含量降低 ( $P < 0.01, P < 0.05$ ),并显示出明显的量效改变(表 4)。

#### 4 讨论

现代医学尝试用多种方法治疗特发性肺纤维化 (IPF) 都不能彻底改善患者的症状、生存质量和生命长度时,把目光投向中医。在笔者的临床观察<sup>[2]</sup> 中发现,IPF 基本上表现为咳嗽、咳吐浊唾涎沫、气喘胸闷、情绪微烦、口苦、咽干、头晕头痛、多汗、纳差,有的伴有发热,有的伴有恶心呕吐,舌红苔厚,脉弦或弦细。仔细分析这些症状,发现既有少阳证的表现,又兼有太阳证的表现。近年有研究报道,柴胡皂苷 d 对博来霉素诱导的肺纤维化小鼠有治疗作

表4 肺纤方给药第7,21天各组大鼠血清 TNF- $\alpha$ , PDGF, TGF- $\beta_1$  的含量 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

ng·L<sup>-1</sup>

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	TNF- $\alpha$		PDGF		TGF- $\beta_1$	
		第7天	第21天	第7天	第21天	第7天	第21天
空白对照	-	93.41 ± 14.20	104.76 ± 14.43	73.91 ± 7.94	88.89 ± 14.38	404.58 ± 24.69	416.17 ± 45.23
模型对照	-	122.44 ± 19.14 <sup>2)</sup>	149.65 ± 21.36 <sup>2)</sup>	110.41 ± 27.62 <sup>2)</sup>	131.02 ± 31.52 <sup>2)</sup>	542.31 ± 91.44 <sup>2)</sup>	511.17 ± 76.32 <sup>1)</sup>
泼尼松	0.006	98.47 ± 14.61 <sup>3)</sup>	110.31 ± 15.89 <sup>4)</sup>	86.17 ± 19.67 <sup>4)</sup>	100.06 ± 14.69 <sup>3)</sup>	445.46 ± 44.51 <sup>4)</sup>	433.20 ± 33.61 <sup>4)</sup>
肺纤方	0.8	114.88 ± 18.70	130.95 ± 27.57 <sup>3)</sup>	93.19 ± 25.21 <sup>4)</sup>	120.56 ± 26.91	519.37 ± 61.95 <sup>3)</sup>	493.39 ± 31.55 <sup>3)</sup>
	1.6	98.31 ± 15.74 <sup>3)</sup>	122.39 ± 24.10 <sup>3)</sup>	78.27 ± 26.79 <sup>3)</sup>	104.08 ± 17.11 <sup>3)</sup>	470.17 ± 39.86 <sup>4)</sup>	462.36 ± 33.64 <sup>3)</sup>
	3.2	93.12 ± 15.59 <sup>4)</sup>	111.38 ± 19.54 <sup>4)</sup>	75.44 ± 22.08 <sup>3)</sup>	94.93 ± 15.55 <sup>4)</sup>	457.05 ± 43.67 <sup>4)</sup>	428.82 ± 53.87 <sup>4)</sup>

用<sup>[3]</sup>。肺纤方的临床疗效观察结果显示了它对于间质性肺疾病尤其是 IPF 有明显的治疗作用,在改善症状、提高患者生存质量、延长生命方面显示出独特的优势<sup>[2]</sup>。因此本实验进一步探索其有效性和安全性,主要从 PF 模型动物的肺指数、抗氧化酶系 SOD, GSH-Px, NO 及 MDA 的变化和血清细胞因子 TNF- $\alpha$ , PDGF 和 TGF- $\beta$  变化等方面进行研究。

在 PF 的形成机制中,氧自由基损伤及其作用机制的研究受到众多学者的重视。生理条件下,机体内抗氧化酶系如 SOD, GSH-Px 及 NO 能及时调节和清除自由基。氧自由基如果释放过多,或是机体清除氧自由基能力下降,氧自由基就会损伤组织细胞,而肺脏是易受损的靶器官之一。目前许多实验表明,在肺纤维化发病过程中,存在着下呼吸道氧化/抗氧化失衡。因此,在寻求治疗 PF 有效药物的研究中,增强机体的抗氧化能力,尤其是清除氧自由基的能力,已成为衡量疗效的标准之一。本实验显示,肺纤方能不同程度调节大鼠肺纤维化模型体内的自由基代谢,提高模型大鼠体内抗氧化酶 GSH-Px 与 SOD 的活性,降低 MDA 和 NO 的含量。这种作用说明,该方能够增加氧自由基清除剂的含量,降低氧自由基代谢产物的损害,达到调节氧化/抗氧化系统平衡的作用,对博莱霉素致大鼠肺损伤具有一定的保护作用,从而缓解肺泡炎程度,减轻大鼠肺纤维化病变。

细胞因子及其网络对肺纤维化的形成和发展具有重要作用,这一领域已经成为研究治疗 IPF 的热点。在参与肺纤维化的细胞因子网络中, TGF- $\beta$  是研究最深入、最重要的致纤维化的细胞因子,也是开展新的抗纤维化治疗的理想靶位<sup>[4]</sup>。 TGF- $\beta_1$  在肺纤维化的形成和发展中起关键性作用。在肺纤维化发病过程中,炎症和损伤都可以诱导 TGF- $\beta_1$  的活化

和表达。在各种实验模型和临床纤维化疾病中<sup>[5-7]</sup>, TGF- $\beta_1$  常持续上升,它能促进成纤维细胞分裂增殖并趋向成熟分化,刺激成纤维细胞合成大量的 I, II, IV 型胶原蛋白。因此,通过降低 TGF- $\beta_1$  水平,有助于肺间质纤维化的防治。 TNF- $\alpha$  是一种细胞毒细胞因子,涉及肺纤维化的多个方面。它不但能促进炎症细胞的聚集、浸润及溶体酶的释放,对周围细胞产生毒性作用,还能促进成纤维细胞的增殖及胶原的合成与分泌等<sup>[8]</sup>。 TNF- $\alpha$  还间接通过 TGF- $\beta_1$  或 PDGF 诱导途径,促进成纤维细胞增生、分化和胶原转录,大量的 TNF- $\alpha$  可诱导肺泡上皮细胞凋亡,而肺泡和细支气管上皮细胞凋亡可能会引起肺纤维化反应。因此,在治疗肺纤维化时,抗 TNF- $\alpha$  可作为一项选择。 PDGF 的主要生物学效应之一是促细胞分裂。 PDGF 对成纤维细胞具有强烈的趋化作用和致有丝分裂活性,不仅能促进分离的成纤维细胞增殖,而且使其 I, III, IV 型前胶原合成增加。 PDGF 通过靶细胞膜上的 PDGF 受体发挥作用。 PDGF 受体通过促进成纤维细胞增殖和胶原合成,影响肺组织的纤维化进程,该受体磷酸化引发的信号转导被认为是肺纤维化发病机制中的一个重要环节<sup>[9]</sup>。 PDGF 是 TGF- $\beta_1$  下游调节因子,在肺纤维化早期和中期发挥了重要的作用<sup>[10]</sup>。

本实验研究中,肺纤方能有效降低大鼠血清中 TGF- $\beta_1$ , PDGF, TNF- $\alpha$  的含量,对博莱霉素所致大鼠肺纤维化具有防治作用。其可能的机制为,通过下调 TGF- $\beta$ , PDGF 和 TNF- $\alpha$  等细胞因子的表达,阻断炎症和肺泡上皮细胞损伤所引起的一系列肺纤维化的进展,从而干预肺纤维化的形成。而且还观察到,肺纤方干预肺纤维化血清中 TGF- $\beta$ , PDGF 和 TNF- $\alpha$  的作用,呈现一定的量效关系,有待于以后的进一步研究。

# 复方阿胶浆对 H22 肝癌荷瘤小鼠 5-FU 化疗的 增效减毒作用

栗敏<sup>1</sup>, 马洪宇<sup>2</sup>, 沈继朵<sup>3</sup>, 栗俞程<sup>3\*</sup>

(1. 郑州人民医院, 郑州 450003; 2. 郑州市中医院, 郑州 450007;  
3. 河南中医学院, 郑州 450008)

**[摘要]** 目的:探讨复方阿胶浆对 5-氟尿嘧啶(5-FU)抗小鼠 H22 肝癌的增效减毒作用。方法:SPF 级昆明种小鼠接种瘤细胞制备 H22 肝癌小鼠模型,将肝癌小鼠随机分为荷瘤模型组、5-FU 对照组(20 mg·kg<sup>-1</sup>, ip)、5-FU 联用复方阿胶浆高、中、低剂量组(3, 1.5, 0.75 g·kg<sup>-1</sup>, 以阿胶生药量计)。另设正常对照组( $n = 10$ )。连续给药 7 d 后处死动物,检测外周血白细胞计数,计算瘤重、抑瘤率、脾脏指数和胸腺指数。采用淋巴细胞转化实验检测外周血淋巴细胞转化率;采用鸡红细胞吞噬实验检测腹腔巨噬细胞的吞噬功能。**结果:**与 5-FU 对照组相比,高剂量复方阿胶浆联合治疗组小鼠瘤质量明显减轻( $P < 0.05$ ),脾脏指数、胸腺指数以及外周血白细胞计数均显著提高( $P < 0.05$ )。5-FU 化疗使荷瘤小鼠淋巴细胞转化率、腹腔巨噬细胞吞噬率和吞噬指数较荷瘤模型组均显著降低( $P < 0.01$ )。复方阿胶浆联合治疗组小鼠淋巴细胞转化率、腹腔巨噬细胞吞噬率和吞噬指数均显著高于 5-FU 对照组( $P < 0.05$ ),其中高剂量组分别达(35.9 ± 9.2)%, (41.9 ± 6.3)%, (0.74 ± 0.17)。**结论:**复方阿胶浆对 5-FU 抗小鼠 H22 肝癌具有明显的化疗增效减毒作用。

**[关键词]** 复方阿胶浆; 肝癌 H22 小鼠; 5-氟尿嘧啶; 免疫功能; 抑瘤率

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)20-0216-04

## Effects of Fufang Ejiao Jiang Enhances Efficacy and Reduces Toxicity of 5-FU in Hepatoma H22-bearing Mice

**[收稿日期]** 20120426(005)

**[基金项目]** 河南中医学院博士科研基金项目(BSJJ2010-24)

**[通讯作者]** \* 栗俞程, 博士, 讲师, Tel:0371-65962746, E-mail:Liuyucheng@hactcm.edu.cn

### [参考文献]

- [1] Szapiel S V, Elson N A, Fulmer J D, et al. Bleomycin-induced interstitial pulmonary disease in the nude, athymic mouse[J]. Am Rev Respir Dis, 2003, 120(4): 893.
- [2] 支开叶. 肺纤方治疗特发性肺纤维化的临床观察[J]. 山西中医, 2011, 27(12): 23.
- [3] 郑金旭, 卢坤琴, 夏德刚, 等. 柴胡皂甙 d 对博来霉素诱导肺纤维化小鼠的治疗作用及机制研究[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(12): 808.
- [4] 焦婧, 邢丽华. 特发性肺纤维化的治疗进展[J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(24): 1512.
- [5] 吕建国, 周柔丽. 转化生长因子- $\beta$  对细胞外基质基因表达调节作用的研究进展[J]. 生理科学进展, 1994, 25: 80.
- [6] Kehrl J H, Thevenin C, Bieckmann P, et al. TGF- $\beta$

- suppresses human B lymphocyte Ig production by inhibiting synthesis and the switch from the membrane form to the secreted form of Ig mRNA[J]. J Immunol, 1991, 140: 4016.
- [7] Gross T J, Hunninghake G W. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Eng J Med, 2001, 345: 517.
- [8] Raghu G, Brown K K, Bradford W Z, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2004, 350: 125.
- [9] 蔡后荣. 特发性肺纤维化治疗药物临床研究中的困惑与反思[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(11): 869
- [10] 栗增强, 曹文富. 黄芪防治肺纤维化的研究现状[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7): 275.

[责任编辑 聂淑琴]