

· 实验研究 ·

活血化痰、益气养阴法对实验性肺纤维化 LPO 和 SOD 的影响

刘晓滨¹ 姜晓姝² 周亚滨¹ 王 刚¹

内容提要 本研究通过小鼠肺纤维化模型的复制及中药复方——肺纤康(FXK)对小鼠肺纤维化的防治,动态观察肺组织脂质过氧化物(LPO)含量和超氧化物歧化酶(SOD)活性变化。结果显示:肺泡炎阶段 LPO 含量明显升高($P < 0.01$), SOD 活性明显下降($P < 0.01$)。肺纤维化形成时 LPO 含量无显著变化($P > 0.05$),而 SOD 活性显著升高($P < 0.01$)。FXK 降低 LPO 含量明显优于抗氧化剂维生素 E,并有提高 SOD 活性的作用。

关键词 肺纤维化 脂质过氧化 超氧化物歧化酶 中药疗法

Effect of Promoting Blood Circulation to Remove Stasis and Supplementing Qi and Nourishing Yin on the Lipid Peroxide and Superoxide Dismutase during Experimental Pulmonary Fibrosis
Liu Xiao-bin, Jiang Xiao-shu, Zhou Ya-bin, et al *Heilongjiang College of TCM, Harbin (150040)*

The preventive and therapeutic effect of the traditional Chinese compound medicine Feixian-kang (FXK) on the mice pulmonary fibrosis formation have been studied with the mice model. The level of LPO and the activity of SOD in the mice lung showed that LPO increased remarkably ($P < 0.01$), while the activity of SOD decreased significantly ($P < 0.01$) during the alveolar pneumonia period, although the LPO content had no significant change ($P > 0.05$) during experimental pulmonary fibrosis formation. In addition, the effect of FXK on the reducing of LPO was much stronger than that of the antioxidative agent Vitamin E. Also, FXK could improve the activity of SOD.

Key words pulmonary fibrosis, lipid peroxidation, superoxide dismutase, Chinese drugs treatment

肺纤维化发病机理目前尚不十分清楚。近年有研究表明自由基损伤在肺纤维化形成过程中起作用^[1,2]。本研究根据中医学对肺纤维化的认识及临床实践经验,设立体现益气养阴、活血化痰法的中药复方——肺纤康(FXK)。通过动物实验,探讨肺纤维化的发病机理和 FXK 治疗学上的实验室依据。

材料与方法

1 动物 将 80 只月龄 1.5、体重 18~20 g 雄性昆明种小鼠随机分成 4 组。实验对照组(20 只),气管滴入生理盐水 0.05 ml 后 24 h, 0.5 ml 水灌胃,每

日 1 次。模型组(20 只),气管滴入 0.2% 平阳霉素 0.05 ml 后 24 h, 0.5 ml 水灌胃,每日 1 次。维生素 E(VE)组(20 只),气管滴入 0.2% 平阳霉素 0.05 ml 后 24 h, VE 15 mg/100 g 体重灌胃,每日 1 次。FXK 组(20 只),气管滴入 0.2% 平阳霉素 0.05 ml 后 24 h, FXK 1.25 g/100 g 体重灌胃,每日 1 次。以上 4 组各设 15 天组和 30 天组,分别在造模后 15 天和 30 天时观察各项指标。

2 药物

2.1 肺纤康主要成分比例:由桃仁 6、红花 3、人参 1、麦冬 7、当归 3、生地 3、赤芍 3、川芎 4、牛膝 2、柴胡 2、枳壳 2、桔梗 2、五味子 4、甘草 1 等 14 味中药组成。常规方法水煎,药液浓度为每毫

1 黑龙江中医药大学附属医院呼吸病研究所(哈尔滨 150040); 2 哈尔滨医科大学病理生理教研室

升含 0.5 g 生药。

2.2 平阳霉素: 8 mg/支, 天津河北制药厂产品, 批号 901102, 用前以生理盐水配制成 0.2% 药液。

3 肺纤维化动物模型制备 氯胺酮针剂(100 mg/2ml, 2ml/支, 批号 920601, 上海第一制药厂生产)腹腔注射(10 mg/100 g 体重)。麻醉后仰卧, 纵向切开皮肤, 钝拨分离暴露气管, 用 4 号针头刺入气管, 尽量接近气管分叉处, 将 0.05 ml 平阳霉素缓慢滴入, 立即将动物直立旋转, 使药液在肺内均匀分布, 然后缝合皮肤, 局部酒精消毒防止感染。

4 观察方法 肺组织 LPO 含量测定采用硫代巴比妥酸(TBA)显色法^[3], 肺组织 SOD 活性的测定, 采用连苯三酚自氧化法^[4], 蛋白含量测定, 采用双缩脲法^[5]。组织切片, 采用苏木素-伊红(HIE)染色, 光学显微镜观察。肺泡炎和肺纤维化分级按 Szapiel 方法^[6]。

结 果

1 组织形态学检查

1.1 实验对照组(15 天): 肺组织结构清晰, 肺泡壁未见增厚, 其上血管亦正常, 肺泡腔完整, 大小均匀一致, 个别肺泡腔内有少量粘液性分泌物。实验对照组(30 天): 结果与上基本一致。

1.2 模型组(15 天): 病变弥漫, 但以肺泡间隔、血管和小气管周围显著。病变处肺泡壁增厚, 其上毛细血管扩张, 肺泡腔变小, 其中充满大量的嗜中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞等炎性细胞。在气管、血管周围及近胸膜处出现以中性粒细胞、单核细胞为主的炎性细胞浸润。呈 3 级肺泡炎改变。模型组(30 天): 病变弥漫, 病变处肺泡壁增厚, 肺泡间隔增宽。在气管和血管周围及近胸膜处肺组织可见以单核细胞和淋巴细胞为主的炎性细胞浸润, 胸膜增厚, 并可见较明显的成纤维细胞和胶原纤维增生和集聚。主要是 1 级纤维化改变。

1.3 FXK 组(15 天): 病变处肺组织轻度充血、水肿, 肺泡壁增厚, 肺泡腔完整, 内见游离的巨噬细胞。气管和血管周围及近胸膜处可见少量以淋巴细胞为主的、伴嗜中性粒细胞等炎性细胞浸润。呈 2 级肺泡炎改变。FXK 组(30 天): 病变处肺泡壁轻度增厚, 肺泡腔完整。肺组织仍有以淋巴细胞和单核细胞为主的炎性细胞浸润, 但比较局限。主要是 1 级肺泡炎改变。

2 肺组织 LPO 含量及 SOD 活性变化 见表 1、2。

表 1 各组 LPO 含量变化 (nmol/mg, $\bar{x} \pm S$)

组别	LPO			
	15 天		30 天	
实验对照	15.82±1.15*	(10)	17.83±1.40	(9)
模 型	22.60±1.91	(8)	18.94±1.75	(6)
维生素 E	15.21±1.27*	(7)	16.19±0.96*^	(7)
FXK	13.66±1.20*^▲	(8)	14.54±0.87*^▲▲	(7)

注: 与模型组比较, * $P < 0.01$; 与实验对照组比较, $P < 0.05$; 与维生素 E 组比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$; () 内为动物数, 下同

由表 1 可见, 15 天时, 模型组 LPO 含量明显高于实验对照组、维生素 E 组和 FXK 组($P < 0.01$)。维生素 E 组与实验对照组比较, 无显著性差异($P > 0.1$)。FXK 组 LPO 含量明显低于实验对照组和维生素 E 组($P < 0.05$)。

表 2 各组 SOD 活性变化 (U/mg, $\bar{x} \pm S$)

组别	SOD	
	15 天	30 天
实验对照	132.38±4.63* (10)	121.88±3.27* (9)
模 型	111.87±3.23 (8)	135.32±3.47 (6)
FXK	99.50±6.26*^ (8)	161.95±3.21*^ (7)

注: 与模型组比较, * $P < 0.01$; 与实验对照组比较, $P < 0.01$

由表 2 可见, 在肺泡炎阶段, 模型组 SOD 活性与实验对照组相比, 明显下降($P < 0.01$), 与此阶段的模型组 LPO 含量比较, 呈负相关。

讨 论

本实验说明在平阳霉素致肺损伤的早期, 即肺泡炎阶段, 氧自由基引发的脂质过氧化损伤起很重要的作用。提示自由基损伤至少是肺纤维化形成机制中的一个环节。我们认为, 在急性肺泡炎时, 由于大量的自由基产生, SOD 可能被明显的消耗, 或 SOD 活性受到一定程度上的抑制。FXK 对肺脂质过氧化损伤保护作用明显优于维生素 E。保护作用的机制, 除可能有如维生素 E 样的抗氧化作用, 还可能通过提高 SOD 活性完成。因为提高 SOD 的活性, 可能会导致 SOD 在此阶段进一步的消耗。模型组实验 30 天时与 15 天时比较, LPO 含量明显下降, 与 30 天实验对照组比较 LPO 含量无显著性差异($P > 0.05$)。此阶段病理所见, 已有肺纤维化形成。而 SOD 活性比实验对照组明显升高($P < 0.01$)。这符合 LPO 含量与

抗氧化活性(AOA)之间的关系报道中。以上结果表明:在肺纤维化形成阶段,不再发生明显的脂质过氧化损伤作用,至少是在此阶段自由基损伤不起主要作用。而SOD活性的升高,可能是机体受到自由基损伤后的一种保护性反应,或是因自由基的产生与抗氧化系统的作用之间存在着时差,使SOD活性在此阶段仍保持在一定的水平上。30天FXK组SOD活性均比模型组、实验对照组明显升高($P < 0.01$),而LPO含量与维生素E组相比,明显降低($P < 0.01$),进一步说明FXK可能通过提高SOD活性来保护肺组织,而且保护作用优于维生素E。

参 考 文 献

1. 陈 宁, 徐隆绍, 穆运转, 等. 氧自由基与多器官衰竭. 中国病理生理杂志 1991; 7(5): 477.

2. 王晓芝, 车东媛, 张瑞祥. 博莱霉素致鼠肺损伤过程中丙二醛及羟脯氨酸的动态变化. 中华结核和呼吸疾病杂志 1992; 15(3): 158.
3. Hiroshi O. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem 1979; 95: 351.
4. 谢卫华, 姚菊芳, 袁勤生. 连苯三酚自氧化法测定超氧化物歧化酶活性的改进. 医药工业 1988; 19(5): 217.
5. 潘家秀, 任梅村, 徐俊杰, 等. 蛋白质化学研究技术. 第1版. 北京: 科学出版社, 1973: 12.
6. Szapiel S V, Norton AE, Jack DF, et al. Bleomycin-induced interstitial pulmonary disease in the nude, athymic mouse. Am Rev Respir Dis 1979; 120: 893.
7. 曾昭玉. 脂质过氧化与矽肺研究概述. 国外医学·卫生学分册 1990; 17(2): 75.

(收稿: 1993-12-01 修回: 1994-08-10)

消肿膏治疗体表感染 90 例疗效观察

程文亮 郝宗启 钟文元 刘 毅 孔黎明 赵广翠 尹圣德 于德洋

我院自1992年7月~1993年6月用自制消肿膏外敷,治疗体表软组织感染90例,效果满意,现报道如下。

临床资料 本组90例,男47例,女43例,年龄11~87岁,平均年龄32岁。均为体表感染性疾病,其中疖肿23例,丹毒13例,疔9例,蜂窝织炎8例,甲沟炎9例,外伤感染10例,其他感染18例。用湖北省天门市第二制药厂产鱼石脂软膏(鄂卫药准字(82)147号)随机对照30例。用法及用量同消肿膏。

治疗方法 消肿膏主要由大黄100g,黄芩、黄柏、金银花、皂角刺、血竭、冰片各50g,穿山甲30g,乳香、没药各15g,蜈蚣2条等药物组成。将各药用香油炸枯滤液后加适量蜂蜡制成软性膏状,置容器中备用。视患处大小,将适量药膏均匀涂在纱布上敷于患处每日或隔日1次,5次为1个疗程。

青岛中西医结合医院(山东 266002)

结 果 (1)疗效标准:敷药5次内症状体征消失者为显效;减轻者为有效;敷药5次后症状体征未改善者为无效。(2)结果:90例中显效63例,有效20例,无效7例,显效率为70%,总有效率为92.2%。对照组30例,显效10例,有效16例,无效4例,显效率33.3%,总有效率86.7%。经统计学处理,两组显效率有显著差异($P < 0.01$),总有效率则无显著差异($P > 0.05$)。

讨 论 消肿膏由古方“万应膏”和“太乙膏”化裁而成。方中以大黄、黄芩、黄柏、金银花为主药以清热解毒;穿山甲、皂角刺、蜈蚣伍用,能通行经络,透脓溃坚;佐以乳香、没药,能清热解毒,活血祛瘀,消肿止痛。现代药理实验已证明,消肿膏中的大黄、黄芩、黄柏及金银花等多种病原菌有杀灭或抑制作用,因而可有效地控制局部感染。

(收稿: 1994-03-02 修回: 1994-08-24)