

## 泻肺化痰祛瘀法对肺动脉高压大鼠的影响

庞辉群,熊旭东,赵 辉

(上海中医药大学附属曙光医院,上海 201203)

**【摘要】** 目的:研究泻肺化痰祛瘀法对野百合碱诱发肺动脉高压大鼠的疗效和机制。方法:利用野百合碱诱发大鼠肺动脉高压模型。清洁级健康雄性 Wistar 大鼠 60 只,随机分为正常对照组、模型组、泻肺化痰祛瘀法中药低剂量组和中药高剂量组。于制模 15 d 起,两个中药组每日晨起以中药制剂(由制大黄 9 g,炙甘遂 2 g,葶苈子 15 g,川芎 9 g,黄芩 15 g 组成)灌胃 1 次,连续 7 d;正常对照组和模型组以同法灌胃生理盐水。利用右心导管插管术测定右心室平均压(MRVP)和肺动脉平均压(MPAP);以苏木素-伊红(HE)染色法在光镜下进行肺组织病理检查。结果:中药高剂量组大鼠 MRVP $[(13.37 \pm 4.22) \text{ mm Hg}, 1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}]$ 和 MPAP $[(12.26 \pm 2.79) \text{ mm Hg}]$ 均较模型组[分别为 $(16.27 \pm 2.27) \text{ mm Hg}$ 和 $(14.77 \pm 2.39) \text{ mm Hg}$ ]降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),而中药低剂量组改善 MRVP 和 MPAP 的作用与高剂量组相当,但与模型组比较差异无显著性。中药高剂量组右心室及肺组织病理改变也较中药低剂量组和模型组减轻。结论:泻肺化痰祛瘀法具有降低肺动脉压、防止肺血管重构的作用。

**【关键词】** 泻肺祛痰祛瘀法;肺动脉高压;病理学

中图分类号:R285.5;R259.441 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2006)03-0153-04

**Efficacy of purging the lung and removing phlegm and blood stasis method (泻肺化痰祛瘀法) on rats with pulmonary hypertension** PANG Hui-qun, XIONG Xu-dong, ZHAO Hui. Affiliated Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

**【Abstract】 Objective:** To study the efficacy of purging the lung and removing phlegm and blood stasis method (泻肺化痰祛瘀法) on animal model of pulmonary hypertension induced by monocrotaline and explore its mechanism. **Methods:** The model of pulmonary hypertension induced by monocrotaline was established in rats. Sixty healthy and clean male Wistar rats were randomly divided into normal control group, model group, low and high dosage of traditional Chinese medicine (TCM) drugs for purging the lung and removing phlegm and blood stasis groups. From the 15 th day after model establishment, two dosage groups were treated with the drugs in the prescription containing the main ingredients as follows: 9 g prepared rhubarb (制大黄), 2 g prepared euphorbia kansui (炙甘遂), 15 g lepidium apetalum (葶苈子), 9 g ligusticum (川芎) and 15 g scutellaria (黄芩) infused into the stomach once a day for 7 days. Normal control group and model group were given normal saline infused into the stomach. Mean right ventricular pressure (MRVP) and the mean pulmonary artery pressure (MPAP) of rats were measured by right cardiac catheterization, and the pathological changes of lung tissues were detected by hematoxylin and eosin (HE) stained sections. **Results:** The MRVP and the MPAP in high dosage group  $[(13.37 \pm 4.22) \text{ mm Hg}$  and  $(12.26 \pm 2.79) \text{ mm Hg}, 1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}]$  were lower than that in the model group  $[(16.27 \pm 2.27) \text{ mm Hg}$  and  $(14.77 \pm 2.39) \text{ mm Hg}, P < 0.05$  or  $P < 0.01]$ . The effect of low dosage of TCM drugs on improving MRVP and MPAP was similar to that of the high dosage of TCM drugs, but the difference was not significant between the low dosage group and the model group. The pathological changes of right ventricular and lung tissues were better in high dosage group compared with those of the low dosage group and model group. **Conclusion:** TCM drugs for purging the lung and removing phlegm and blood stasis could decrease pulmonary artery pressure and might prevent pulmonary vessel from reconstitution.

**【Key words】** purging the lung and removing phlegm and blood stasis method; pulmonary hypertension; pathology

西医疗疗肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)的方法众多,但在治疗的同时或多或少带来了

一些不良反应。而中医治疗的思路和方法是在西医疗疗的基础上加以辨证论治,或以单味中药治疗,虽然取得一些成果,因作用于 PH 阶段的中医治疗法仍不尽人意,难以推广,故进一步探索治疗肺动脉

作者简介:庞辉群(1963-),女(汉族),山西人,医学博士,副主任医师。

高压的新方法及中药十分必要。本实验中以野百合碱(monocrotaline, MCT)诱发大鼠 PH 为模型,观察泻肺化痰祛瘀中药对 PH、肺动脉构形及肺组织变化的影响,以期探讨肺动脉重构与 PH 的关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

1.1.1 动物:60 只清洁级健康雄性成年 Wistar 大鼠,体重(192.75±6.14)g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供。

1.1.2 药物与试剂:MCT 由 Sigma 公司提供。中药灌胃剂组成:制大黄 9 g,炙甘遂 2 g,葶苈子 15 g,川芎 9 g,黄芩 15 g。中药低剂量组配制浓度为临床有效量的 6 倍(0.52 kg/L),中药高剂量组为临床有效量的 12 倍(1.04 kg/L);药材由曙光医院提供。

1.1.3 仪器:测压系统使用成都泰盟科技有限公司生产的 BL-410 生物机能实验系统,由 BL-New Century 生物信号显示与处理软件两大组成部分。

### 1.2 实验方法

1.2.1 动物模型制备:按 Hayashi 等<sup>[1]</sup>方法,将 MCT 配成质量分数为 2% 的水溶液,按 55 mg/kg 给大鼠一次性经肩胛间皮下注射。一般在 13 d 可陆续引起动脉出现肺心病症状,21 d 即可形成肺心病肺动脉高压的经典动物模型。

1.2.2 分组及用药:60 只大鼠饲养 1 周后,按随机数字表法分为正常对照组、模型组、中药低剂量组和中药高剂量组,每组 15 只。正常对照组不予制模,其余 3 组用 MCT 制模。从制模 15 d 起,两个中药剂量组每日晨起灌胃 1 次,每次灌胃剂量分别选择 6 倍、12 倍剂量中药,连续灌胃 7 d;正常对照组和模型组用生理盐水灌胃,方法同上。在测压时共有 26 只大鼠死亡,其中正常对照组和中药低剂量组各死亡 8 只,模型组死亡 4 例,中药高剂量组死亡 6 只。

### 1.3 检测指标及方法

1.3.1 肺动脉插管及测压:制模后 22 d,将动物用质量分数为 20% 的氨基甲酸乙酯 1.6 g/kg 腹腔麻醉后,固定于手术台上。肺动脉插管参照孙波等<sup>[2]</sup>报道的方法加以改进,测压导管连接 BL-410 生物机能实验系统,记录右心室平均压(MRVP)、肺动脉平均压(MPAP)的压力变化曲线,增益调节在 200 倍,时基范围 1.00 s/div。

1.3.2 肺组织病理检测:测压完毕后分离动物双肺,将肺标本置于甲醛溶液中,进行病理切片,苏木素-伊红(HE)染色,光镜下(×40,按原比例缩小 35%)进行组织病理学检查。

1.4 统计学处理:使用 SPSS 11.5 软件包进行统计分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,正态分布且方差齐的多组间计量数据比较先用 One-Way ANOVA 分析后,再用 SNK 法两两比较, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组大鼠 MRVP 与 MPAP 的比较(表 1):中药低剂量组 MRVP、MPAP 均明显高于正常对照组( $P$  均  $< 0.01$ ),与模型组比较差异均无显著性( $P$  均  $> 0.05$ );中药高剂量组 MRVP、MPAP 均高于正常对照组( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ ),但均明显低于模型组( $P$  均  $< 0.05$ )。

表 1 各组大鼠 MRVP 与 MPAP 的变化( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Changes of MRVP and MPAP of rats in

| 组别     | 动物数(只) | each group( $\bar{x} \pm s$ ) |              |
|--------|--------|-------------------------------|--------------|
|        |        | MRVP                          | MPAP         |
| 正常对照组  | 7      | 8.50±2.24                     | 9.34±2.55    |
| 模型组    | 11     | 16.27±2.27**                  | 14.77±2.39** |
| 中药低剂量组 | 7      | 13.82±0.89**                  | 13.97±3.05** |
| 中药高剂量组 | 9      | 13.37±4.22**△                 | 12.26±2.79*△ |

注:与正常对照组比较:\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较: $\Delta P < 0.05$ ;1 mm Hg=0.133 kPa

2.2 各组大鼠肺组织和肺腺泡内动脉组织病理学改变(彩色插页图 1~4):各组均选取 6 只大鼠的肺组织标本进行组织病理学检测。正常对照组:肺泡内无出血及炎性细胞浸润,肺泡无扩大;肺腺泡内动脉壁结构正常、腔大小正常。模型组:肺泡充血、出血及炎性细胞浸润,部分肺泡扩大;肺腺泡内动脉壁明显增厚,管腔缩小。中药低剂量组:病变基本与模型组相似。中药高剂量组:肺泡壁有少量充血或炎性细胞浸润,肺泡无明显扩大,肺腺泡内动脉壁基本无明显增厚,管腔无明显缩小。

## 3 讨论

PH 是晚期肺疾病的常见并发症,预后差。无论是缺氧还是 MCT 性 PH 的发展过程,均存在肺血管床的结构改变。肺泡内动脉三型血管比例异常,肌型肺动脉增多且中膜增厚、伴胶原过量堆积,非肌型动脉减少,致使肺血管阻力不断增大,成为持续性 PH 的形态学基础<sup>[3]</sup>。有研究已表明,以葶苈子、川芎为主的治剂治疗 MCT 诱发的大鼠 PH,能明显降低 MPAP,改善其右心功能<sup>[4-6]</sup>。MCT 选择性作用于肺动脉系统而不影响主动脉,是经典的复制 PH 模型的方法之一<sup>[7]</sup>。MCT 是通过损伤肺动脉血管内皮,使胶原纤维暴露,肺动脉血管内血栓形成,诱导肺动脉血管壁的重建,导致 PH、右心肥厚<sup>[8]</sup>。亦有报道,无论何种方法都不能使肺血管的重构完全缓解,

这可能与 MCT 引起内皮细胞的损伤是不可逆性的结果有关<sup>[9]</sup>,虽然国内外学者对肺血管重构是否能够完全逆转存在争议,但本实验结果表明:泻肺化痰祛瘀法中药在一定剂量下能够明显降低 MRVP 和 MPAP,减轻肺渗出,部分逆转肺腺泡内动脉增厚。其机制可能是通过改善微循环,减小右心室前、后负荷,改善肺组织局部缺氧状况,从而有效地改善了肺组织的炎症状态,逆转或部分逆转了非肌型动脉的肌型化,抑制胶原的增生,通过改善肺动脉的重构而降低 PH。

泻肺化痰祛瘀法中药是以传统中医理论为基础而成的中药复方。方中以制大黄为君,泻热通肠、凉血解毒、逐瘀通经;以制甘遂、葶苈子为臣,泻下逐饮、破积通便,与大黄一起使水热之邪从二便分消而去;佐以生黄芩,清热燥湿、泻火解毒;川芎为血中之气药,具有通达气血之功效。诸药配伍使热、痰、瘀、水分消而化,纠正肺部循环障碍,降低肺循环阻力,使肺动脉压下降。此外,该方是否有保护血管内皮细胞和抑制肺小动脉痉挛,减低肺血管对外界刺激的缩血管效应,从而降低 MCT 所致的 PH,其作用机制仍不完全清楚。但泻肺化痰祛瘀法仍可望成为一

种极为有效的治疗措施。

#### 参考文献:

- [1] Hayashi Y, Hussa J F, Lalich J J. Cor pulmonale in rats [J]. Lab Invest, 1967, 16: 875-881.
- [2] 孙波, 刘文利. 右心导管测定大鼠肺动脉压的实验方法 [J]. 中国医学科学院学报, 1984, 6: 466.
- [3] 柳志红, 程显声, 蔡如升. 丹参提取物 (764-3) 对不同类型肺动脉高压大鼠肺内动脉结构变型的影响 [J]. 中华结核和呼吸感染, 1998, 21: 358-360.
- [4] 熊旭东, 沈晓红. 泻肺定喘注射液对野百合碱诱发大鼠肺动脉高压的红细胞膜  $Ca^{2+}$ - $Mg^{2+}$ -ATP 酶和  $Na^{+}$ - $K^{+}$ -ATP 酶的研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8: 3-5.
- [5] 杨茂农, 王飞, 胥方元. 肺心合剂对肺动脉高压模型大鼠的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10: 164-166.
- [6] 杨茂农, 胥方元, 王毅, 等. 肺心合剂对肺动脉高压大鼠肺血管重建的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11: 231-234.
- [7] 李智, 王颖, 鄂姝玉. 肺动脉高压大鼠肺动脉平滑肌细胞 1, 4, 5-三磷酸肌醇受体表达的变化 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 721-723.
- [8] 陈瑞芬, 周光德, 曹文军, 等. 野百合碱诱导实验性肺动脉高压病理形态观察 [J]. 电子显微学报, 2002, 21: 1-4.
- [9] Thomas H C, Lame M W, Dunston S K, et al. Monocrotaline pyrrole induces apoptosis in pulmonary artery endothelial cells [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1998, 151: 236-244.

(收稿日期: 2005-11-03 修回日期: 2006-04-03)

(本文编辑: 李银平)

#### • 消息 •

### 第 13 届中国科技论文统计结果

#### ——各医药学类期刊影响因子较高的前 3 种期刊

2005 年 12 月 6 日中国科技信息研究所在北京国际会议中心公布了 2004 年度中国科技论文统计与分析结果。其中医药学中影响因子较高的 3 种期刊(根据 STPCD2004 年统计)分别如下。

| 学科         | 排序 | 期刊        | 影响因子         | 学科          | 排序 | 期刊                                | 影响因子         |
|------------|----|-----------|--------------|-------------|----|-----------------------------------|--------------|
| 预防医学与卫生学类  | 1  | 中华结核和呼吸杂志 | 2.134        | 临床医学类       | 1  | 中华创伤骨科杂志                          | 1.563        |
|            | 2  | 中华传染病杂志   | 1.190        |             | 2  | 中华医学感染学杂志                         | 1.410        |
|            | 3  | 中华流行病学杂志  | 0.998        |             | 3  | 中华检验医学杂志                          | 1.215        |
| 基础医学、医学综合类 | 1  | 中华医学管理杂志  | 1.289        | 保健医学类       | 1  | 中国康复医学杂志                          | 0.704        |
|            | 2  | 中华病理学杂志   | 1.084        |             | 2  | 中华物理医学与康复杂志                       | 0.674        |
|            | 3  | 中国危重病急救医学 | <b>1.080</b> |             | 3  | 中国运动医学杂志                          | 0.409        |
| 医科大学学报类    | 1  | 第一军医大学学报  | 0.869        | 妇产科学、儿科学类   | 1  | 中华儿科杂志                            | 1.310        |
|            | 2  | 北京大学学报医学报 | 0.634        |             | 2  | 中华妇产科杂志                           | 1.237        |
|            | 3  | 中国医学科学院学报 | 0.535        |             | 3  | 中国儿童保健杂志                          | 0.715        |
| 药理学类       | 1  | 中国药理学报    | 0.912        | 神经病学、精神病学类  | 1  | 中华神经科杂志                           | 1.152        |
|            | 2  | 中国新药与临床杂志 | 0.806        |             | 2  | 中华神经外科疾病研究杂志                      | 1.011        |
|            | 3  | 药物不良反应杂志  | 0.727        |             | 3  | 中华精神科杂志                           | 0.985        |
| 口腔医学类      | 1  | 中华口腔医学杂志  | 0.771        | 内科学类        | 1  | WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY | 2.654        |
|            | 2  | 口腔医学      | 0.555        |             | 2  | 世界华人消化杂志                          | 1.769        |
|            | 3  | 口腔颌面修复学杂志 | 0.528        |             | 3  | 中华消化杂志                            | 1.315        |
| 外科学类       | 1  | 中华烧伤杂志    | 1.250        | 眼科学、耳鼻咽喉科学类 | 1  | 中华耳鼻咽喉科杂志                         | 0.996        |
|            | 2  | 中华骨科杂志    | 1.165        |             | 2  | 中华眼科杂志                            | 0.877        |
|            | 3  | 中国实用外科杂志  | 0.975        |             | 3  | 眼外伤职业眼病杂志                         | 0.451        |
| 肿瘤学类       | 1  | 中华肿瘤杂志    | 1.079        | 中医学与药理学类    | 1  | 中西医结合学报                           | 0.866        |
|            | 2  | 中华放射肿瘤学杂志 | 0.661        |             | 2  | 中国中西医结合杂志                         | 0.708        |
|            | 3  | 癌症        | 0.598        |             | 3  | <b>中国中西医结合急救杂志</b>                | <b>0.705</b> |
| 军事医学与特种医学类 | 1  | 中华放射学杂志   | 1.290        | 护理学类        | 1  | 中华护理杂志                            | 1.494        |
|            | 2  | 中华超声影像学杂志 | 0.712        |             | 2  | 中国实用护理杂志                          | 1.147        |
|            | 3  | 中国内镜杂志    | 0.614        |             | 3  | 解放军护理杂志                           | 0.655        |

## 肾炎康对系膜增生性肾炎大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和内皮素-1的影响

(正文见150页)

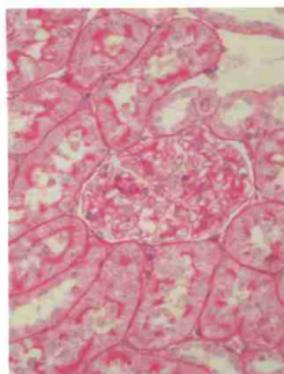


图1 正常对照组肾小球及肾小管病理学变化 (PAS,  $\times 400$ )  
Figure 1 Pathologic changes of glomeruli and renal tubule in rats of normal control group (PAS,  $\times 400$ )

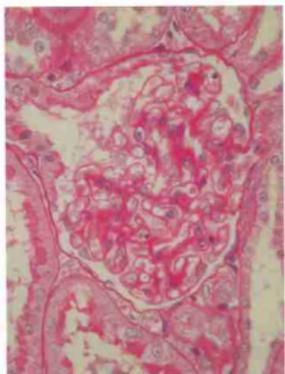


图2 模型组肾小球及肾小管病理学变化 (PAS,  $\times 400$ )  
Figure 2 Pathologic changes of glomeruli and renal tubule in rats of model group (PAS,  $\times 400$ )

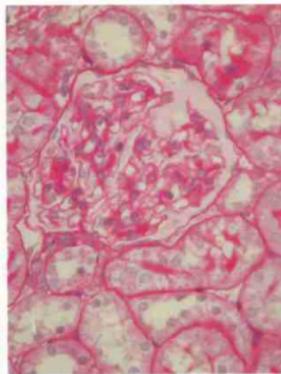


图3 肾炎康组肾小球及肾小管病理学变化 (PAS,  $\times 400$ )  
Figure 3 Pathologic changes of glomeruli and renal tubule in rats of Shenyan Kang group (PAS,  $\times 400$ )

## 泻肺化痰祛瘀法对肺动脉高压大鼠的影响

(正文见153页)

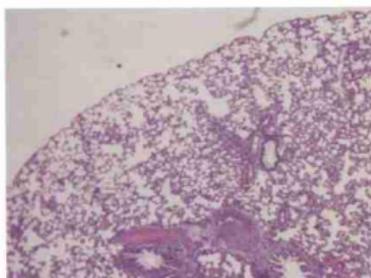


图1 正常组肺组织及肺动脉 (HE,  $\times 40$ )  
Figure 1 Artery of lung tissues and pulmonary acinus in the control group (HE,  $\times 40$ )

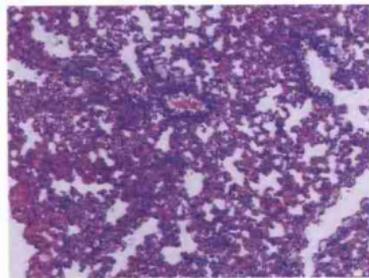


图2 模型组肺组织及肺动脉 (HE,  $\times 40$ )  
Figure 2 Artery of lung tissues and pulmonary acinus in the model group (HE,  $\times 40$ )

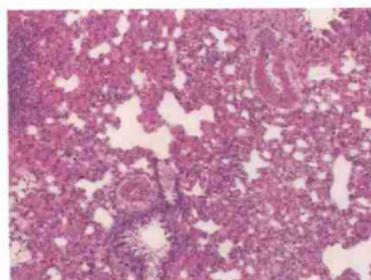


图3 中药低剂量组肺组织及肺动脉 (HE,  $\times 40$ )  
Figure 3 Artery of lung tissues and pulmonary acinus in the low dosage treatment group (HE,  $\times 40$ )

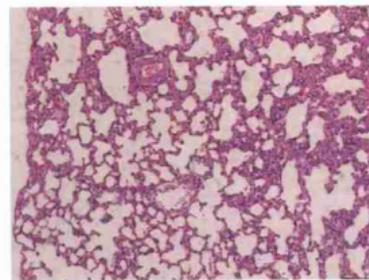


图4 中药高剂量组肺组织及肺动脉 (HE,  $\times 40$ )  
Figure 4 Artery of lung tissues and pulmonary acinus in the high dosage treatment group (HE,  $\times 40$ )