

• 研究报告 •

血必净联合前列腺素 E₁ 对肺纤维化大鼠转化生长因子-β1 的影响

周长福¹, 李志军², 刘红栓²

(天津市第一中心医院①神经外科, ②急救医学研究所, 天津 300192)

【关键词】 血必净注射液; 前列腺素 E₁; 转化生长因子-β1

中图分类号: R242 文献标识码: B 文章编号: 1008-9691(2007)03-0186-01

采用血必净注射液联合前列腺素 E₁ (PGE₁, 凯时), 治疗实验性肺间质纤维化 (PIF), 并探讨其作用机制的研究。

1 材料与方法

1.1 模型制备: Wistar 大鼠 108 只, 雌雄各半, 体重 (203.5 ± 6.0) g, 由军事医学科学院四所提供。按文献 [1] 方法建立动物模型。模型 (Ⅱ) 组向气管内注入博莱霉素溶液 (BLM 8 mg + 生理盐水 (NS) 1.6 ml) 1 ml/kg; 假手术 (Ⅰ) 组给予等量 NS。Ⅰ组 (18 只) 术后 2 d 开始每日腹腔注射 NS 1 ml; Ⅱ组 (18 只) 腹腔注射 NS 1 ml; 血必净 (Ⅲ) 组 (18 只) 腹腔注射血必净 4.5 ml/kg; 甲基氢化泼尼松 (甲强龙, N) 组 (18 只) 腹腔注射甲强龙 4.5 mg/kg; PGE₁ (V) 组 (18 只) 腹腔注射 PGE₁ 2 μg/kg; 中西医结合 (Ⅵ) 组 (18 只) 腹腔注射血必净 + PGE₁。

1.2 检测方法: 各组术后 7、14 和 28 d 各处死 6 只动物, 取肺组织进行免疫组化染色, 按试剂盒提供方法计数切片转化生长因子-β1 (TGF-β1) 表达个数。

1.3 统计学方法: 采用 SPSS11.5 统计软件, 计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差分析, 组间比较采用 *q* 检验, 等级资料比较采用 Ridit 分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺组织 TGF-β1 阳性表达 (表 1): Ⅵ组各时间点肺组织 TGF-β1 阳性表达显著低于其他各组, 且 28 d 阳性表达显著低于 14 d 水平。

2.2 肺泡炎和 PIF 分级^[2] (表 2): 光镜观察, Ⅵ组各时间点肺泡炎及 PIF 程度均较其他各组轻, 且分级评分与其他各组比较差异均有显著性 (*P* 均 < 0.05)。

基金项目: 天津市卫生局科研基金资助项目 (043608811)

作者简介: 周长福 (1949-), 男 (汉族), 天津市人, 主治医师。

表 1 各组大鼠肺组织 TGF-β1 阳性表达比较 ($\bar{x} \pm s$, *n* = 18)

组别	术后 7 d	术后 14 d	术后 28 d
Ⅰ组	33.0 ± 8.0	41.0 ± 7.9 [#]	66.0 ± 19.5 [#]
Ⅱ组	27.0 ± 5.5	24.0 ± 4.0 [*]	31.0 ± 2.3 [▽]
Ⅲ组	16.0 ± 3.7 ^{*◆}	48.0 ± 7.9 ^{*◆}	65.0 ± 9.2 ^{◇#▽}
Ⅳ组	30.0 ± 5.7 [*]	32.0 ± 7.4 [*]	28.0 ± 3.6 [△]
Ⅴ组	12.0 ± 4.0 ^{*◆◆}	9.0 ± 6.9 ^{*◆◆}	8.0 ± 3.3 ^{*◆◆△}

注: 与 Ⅰ组比较: **P* < 0.05, **P* < 0.01; 与 Ⅱ组比较: ◇*P* < 0.05, ◆*P* < 0.01; 与 Ⅲ组比较: △*P* < 0.05, **P* < 0.01; 与 Ⅳ组比较: △*P* < 0.05, ▲*P* < 0.01; 与 Ⅴ组 7 d 比较: #*P* < 0.01; 与 Ⅴ组 14 d 比较: ▽*P* < 0.05, ▽*P* < 0.01

表 2 各组动物肺泡炎及 PIF 组织病理学分级 (*n* = 18)

组别	时间	肺泡炎 (只)				评分 (分)	PIF (只)				评分 (分)
		-	+	++	+++		-	+	++	+++	
Ⅰ组	7 d	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	14 d	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28 d	5	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Ⅱ组	7 d	0	0	2	4	16	5	1	0	0	1
	14 d	0	0	1	5	17	1	4	1	0	6
	28 d	0	5	1	0	7	0	1	0	5	16
Ⅲ组	7 d	0	1	1	4	15	6	0	0	0	0
	14 d	0	1	4	1	12	0	1	1	4	15
	28 d	0	4	2	0	8	0	1	4	1	12
Ⅳ组	7 d	0	0	2	4	16	5	1	0	0	1
	14 d	0	3	2	1	10	2	4	0	0	4
	28 d	0	5	1	0	7	1	2	3	0	8
Ⅴ组	7 d	0	2	1	3	13	5	1	0	0	1
	14 d	0	1	3	2	13	0	2	1	3	13
	28 d	0	4	1	1	9	1	2	3	0	8
Ⅵ组	7 d	1	4	1	0	6	5	1	0	0	1
	14 d	1	5	0	0	5	4	2	0	0	2
	28 d	1	3	1	1	8	3	3	0	0	3

3 讨论

肺损伤早期均有肺泡炎表现, 是损伤因子导致肺泡壁毛细血管内皮通透性增加的结果。肺泡炎渗出液中有多种细胞生长因子, 其表达的种类、作用浓度和高表达的时间差异及其相应受体激活程

度对肺泡上皮修复或肺纤维化的发生至关重要。TGF-β1 对上皮细胞生长有抑制活性作用; 而对纤维母细胞、平滑肌细胞生长在低浓度时具有促进作用, 在高浓度时具有抑制作用, 说明 TGF-β1 在慢性炎症的纤维化过程中具有促进作用。活血化瘀中药血必净注射液具有强效拮抗由单核/巨噬细胞产生内源性炎症介质失控性释放的作用, 能减少纤维蛋白原含量, 同时具有提高超氧化物歧化酶活性的作用, 能调节过高或过低的免疫反应^[3]。改善微循环药物 PGE₁ 具有扩张血管、抑制血小板凝集以及调节花生四烯酸代谢的作用, 目前认为其在改善器官微循环、增加缺血区供血等方面有效。本研究结果显示: 血必净注射液和 PGE₁ 联合用药组的抗肺纤维化效果明显优于单用组, 说明中西医结合治疗的优越性; 其能显著抑制 TGF-β1 表达的可能机制为: 血必净通过抑制前胶原蛋白 mRNA 表达、降低脂质过氧化物含量、提高超氧化物歧化酶活性, 减少了成纤维细胞生成, 抑制细胞外基质的沉积, 从而显著减少 TGF-β1 的表达, 改善肺纤维化程度, 抑制肺纤维化发展。

参考文献:

- [1] Thrall R S, McCormick J R, Jack R M, et al. Bleomycin - induced pulmonary fibrosis in the rat: inhibition by indomethacin[J]. Am J Pathol, 1979, 95 (1): 117 - 130.
- [2] 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, 1979, 120 (4): 893 - 899.
- [3] 张畔, 曹书华, 崔克亮. 血必净对多脏器功能障碍综合征单核细胞 HLA-DR 表达影响的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(1): 21 - 23.

(收稿日期: 2007-04-20)

(本文编辑: 李银平)