

化可诱导细胞的迁移、增殖及细胞外基质的过度合成^[8],诱发肺纤维化,这一点在肺纤维化的病人和实验动物中已经得到证实^[9]。阻断 TGF-β1 的活化或 TGF-β1 基因敲除的动物则不容易发生肺纤维化^[10,11]。本实验中观察到,大鼠 ig 复方鳖甲软肝方后肺组织蛋白中 TGF-β1 的水平有一定程度的降低,说明复方鳖甲软肝方能够从蛋白翻译水平调节肺组织 TGF-β1 的活性。

鉴于 TGF-β1 的高表达在肺纤维化发生中的重要作用,应用免疫组化方法对 TGF-β1 蛋白的来源进行研究。结果发现,TGF-β1 主要位于肺间质的纤维增生区域附近,部分小支气管及血管周围也有表达。文献报道 TGF-β1 主要来源于肺泡上皮细胞、成纤维细胞和巨噬细胞等^[12]。TGF-β1 在肺间质表达较假手术组也明显增强,这种高表达一直持续到第 80 天,提示肺内间质局部 TGF-β1 在纤维化持续发展中发挥重要作用。而组织病理学研究表明,80 d 时肺内成纤维细胞大量增生,肺泡结构破坏,纤维灶形成。免疫组化结果显示,肺成纤维灶呈强阳性反应,提示在肺纤维化进展期,肺内间质细胞是 TGF-β1 的主要来源之一。TGF-β1 蛋白在肺纤维化病灶中增加原因:(1)肺泡炎时肺泡巨噬细胞、嗜酸性细胞等高表达;(2)肺损伤时支气管和肺泡上皮细胞高表达;(3)肺纤维化时成纤维细胞、肌成纤维细胞等间质细胞高表达^[13]。高表达的 TGF-β1 能促进细胞外基质持续过量沉积,是肺纤维化发生和发展的主要原因。

肺纤维化大鼠 TGF-β1 在转录和翻译水平均表达增高,高水平的 TGF-β1 主要来源于上皮细胞和肺间质细胞。复方鳖甲软肝方能从蛋白水平上调节 TGF-β1 的分泌,从而发挥治疗肺纤维化的作用,这是复方鳖甲软肝方抗肺纤维化的机制之一。而复

方鳖甲软肝方是否具有影响其他相关细胞因子的作用,有待进一步研究。

References:

- [1] Kasper M, Seidel D, Knels L, et al. Early signs of lung fibrosis after *in vitro* treatment of rat lung slices with CdCl₂ (2) and TGF-beta (1) [J]. *Histochem Cell Biol*, 2004, 121 (2): 131-140.
- [2] Koslowski R, Seidel D, Kuhlisch E, et al. Evidence for the involvement of TGF-beta and PDGF in the regulation of prolyl 4-hydroxylase and lysyl oxidase in cultured rat lung fibroblasts [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2003, 55(4): 257-264.
- [3] Gauldie J, Galt T, Bonniaud P, et al. Transfer of the active form of transforming growth factor-beta 1 gene to newborn rat lung induces changes consistent with bronchopulmonary dysplasia [J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(6): 2575-2584.
- [4] Bartram U, Speer C P. The role of transforming growth factor beta in lung development and disease [J]. *Chest*, 2004, 125(2): 754-765.
- [5] Zhang D W, Wang J F, Niu J Z, et al. Experimental Study on protection of compound Biejia Tablet exaggerated extracellular matrix accumulation of pulmonary fibrosis rats [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 34(4): 545-548.
- [6] Niu J Z, Zhang D W, Fu M, et al. Effect of Compound Biejia Ruangan Prescription on preventing injury of free radical in pulmonary fibrosis rats [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36(10): 1510-1514.
- [7] Xu Y D, Hua J, Mui A, et al. Release of biologically active TGF-beta1 by alveolar epithelial cells results in pulmonary fibrosis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 285(3): L527-L539.
- [8] Krein P M, Winston B W. Roles for insulin-like growth factor I and transforming growth factor-beta in fibrotic lung disease [J]. *Chest*, 2002, 122 (6 Suppl): 289S-293S.
- [9] Bartram U, Speer C P. The role of transforming growth factor beta in lung development and disease [J]. *Chest*, 2004, 125(2): 754-765.
- [10] Kelly M, Kolb M, Bonniaud P, et al. Re-evaluation of fibrogenic cytokines in lung fibrosis [J]. *Curr Pharm Des*, 2003, 9(1): 39-49.
- [11] Kolb M, Bonniaud P, Galt T, et al. Differences in the fibrogenic response after transfer of active transforming growth factor-beta1 gene to lungs of "fibrosis-prone" and "fibrosis-resistant" mouse strains [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002, 27(2): 141-150.
- [12] Venkatesan N, Roughley P J, Ludwig M S. Proteoglycan expression in bleomycin lung fibroblasts: role of transforming growth factor-beta (1) and interferon-gamma [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 283(4): L806-L814.
- [13] Zhang K, Flanders K C, Phan S H. Cellular localization of transforming growth factor-beta expression in bleomycin induced pulmonary fibrosis [J]. *Am J Pathol*, 1995, 147(2): 352-354.

黄芪多糖对麻醉犬急性心源性休克血流动力学和氧代谢的影响

吕文伟¹,刘淑杰²,王秋静¹,李天舒¹,石卓^{1*}

(1. 吉林大学基础医学院 药理学教研室,吉林 长春 130021; 2. 白求恩医科大学制药厂,吉林 长春 130012)

心源性休克是急性心肌梗死的严重并发症之一,是引起急性心肌梗死死亡的主要原因^[1]。因此研

究开发具有正性肌力及保护心肌的药物尤其重要。黄芪始载于《神农本草经》,味甘、性温,有补气升阳,

收稿日期:2006-03-10

作者简介:吕文伟(1961-),男,吉林省长春市人,主管技师,主要从事心血管药理学研究。

*通讯作者 石卓 Tel:(0431) 5619799

固表止汗,托毒排脓,利水消肿和生肌等功效,其化学成分包括苷类、多糖、氨基酸、微量元素等^[2]。现代医学研究证明,黄芪注射液对心脏有正性肌力作用,能够使心排出量,心脏指数,每搏流量增加^[3]。黄芪多糖 (astragalus polysaccharides, APS) 是黄芪的主要活性成分之一。本实验采用结扎犬冠状动脉前降支造成心源性休克模型,旨在探讨黄芪多糖对犬急性心源性休克血流动力学及氧代谢的影响,为临床应用及进一步研究提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 动物:健康成年杂种犬,体重 12~17 kg,雌雄兼用,由吉林大学实验动物部提供。

1.2 药品:黄芪多糖由本校化学教研室提供;生脉注射液,由雅安三九药业有限公司生产,批号 010902。

1.3 仪器:RM-6000 型多导生理记录仪、MFV-1100 型电磁流量计由日本光电公司生产。康尼-158 血气分析仪由美国生产。

1.4 方法

1.4.1 分组及给药:健康成年杂种犬 24 只,随机分为 4 组,每组 6 只。生理盐水 (NS) 对照组按等体积给予 NS,实验组分为黄芪多糖 5.0、10.0 mg/kg 组;阳性药组给予生脉注射液 3.76 mL/kg (按人临床用量推算相当于 2 倍剂量),均采用缓慢 iv 给药。

1.4.2 模型制备:将犬以戊巴比妥钠 30 mg/kg iv 麻醉后,背位固定,切开颈部皮肤,分离气管后插入插管,连结人工呼吸机。分离右侧颈总动脉,插管,连接 AP-601G 放大器,测定血压 (BP)。分离股动脉,做心室内插管,连接 AP-601G 放大器,测定左心室收缩压 (LVSP)、左室舒张期末压 (LVEDP),并经微分处理器 EQ-601G 测定左室内压最大变化速率 ($\pm dp/dt \max$)。分离股静脉插管,连接三

通,以备输液和给药。于左侧第四肋间施开胸术,暴露心脏,剪开心包,做心包术。分离主动脉根部,放置电磁流量计探头,测量主动脉流量 (CO)。于冠状动脉左前降支末梢、中部、根部下方,分别用小圆针穿入细丝线,以备结扎。连接肢体导联,测定标准 II 导心电图 (ECG),同步计算心率 (HR)。上述手术完成后,稳定 20 min,每隔 10 min 顺次结扎冠状动脉左前降支末梢、中部、根部,待平均动脉压 (MAP) 下降至原血压的 70% 以下,CO 减少 30% 以下者视为休克。如达不到休克指标,再结扎冠脉左回旋支第 1、2 分支。持续观察 10 min,血压不回升者进行给药观察。记录休克及药后 5、10、20、30、60 min 上述各项血流动力学指标,同时在相应的时间点取动脉和静脉血,以血气分析仪测血氧含量。实验结束后,取心脏称质量。

1.5 统计方法:所有数据采用 $\bar{x} \pm s$, *t* 检验判断组间差异显著性。

2 结果

2.1 黄芪多糖对麻醉犬急性心源性休克血流动力学的影响:结扎冠状动脉后,血流动力学指标发生明显改变。MBP、LVSP、 $\pm dp/dt \max$ 、CO 明显减少,证明心源性休克模型成立。黄芪多糖 5.0、10.0 mg/kg 给药后,在不同时间点均可明显增加休克犬 MBP、LVSP、 $\pm dp/dt \max$ 、CO、周围血管阻力总和 (TPVR)、心脏指数 (CI)、心脏收缩指数 (SI)、左心室作功指数 (LVWI)。变化百分率与生理盐水对照组比较差异显著 ($P < 0.05, 0.01, 0.001$),而阳性对照组的作用均不及黄芪多糖,见表 1。

2.2 黄芪多糖对麻醉犬急性心源性休克氧代谢的影响:黄芪多糖给药后 5~30 min,心肌耗氧指数的变化率与生理盐水组比较差异显著 ($P < 0.001$),见表 2。

表 1 黄芪多糖对麻醉犬急性心源性休克血流动力学的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Effect of APS on hemodynamics of anesthetised dog with acute caraiogenic shock ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量	休克时 HR/ (次·min ⁻¹)	给药后心率变化率/%				
			5 min	10 min	20 min	30 min	60 min
NS	-	144.50±18.27	-2.43±3.66	-2.55±3.71	-2.10±3.62	-2.28±4.52	-3.05±6.18
阳性对照	3.76 mL·kg ⁻¹	150.17±32.02	-0.80±4.81	0.30±2.55	0.80±5.07	3.42±5.41	2.40±8.32
黄芪多糖	5.00 mg·kg ⁻¹	134.50±21.89	-0.20±3.79	-1.50±2.03	0.00±10.09	-1.42±8.96	-1.35±13.30
	10.00 mg·kg ⁻¹	145.33±17.25	-4.22±2.41	-6.07±1.95	-4.31±3.30	-5.61±2.84	-2.30±4.68

组别	剂量	休克时 BP/ kPa	给药后 BP 变化率/%				
			5 min	10 min	20 min	30 min	60 min
NS	-	8.61±1.10	-1.41±7.44	3.26±12.05	5.27±9.50	6.93±9.58	7.62±12.97
阳性对照	3.76 mL·kg ⁻¹	9.86±1.60	10.06±12.15	16.83±13.55*	17.46±16.07*	18.76±16.25*	7.33±16.40
黄芪多糖	5.00 mg·kg ⁻¹	8.09±0.63	14.92±11.19*	16.33±5.57*	16.74±8.23*	21.56±10.08*	11.00±9.99
	10.00 mg·kg ⁻¹	8.75±1.07	12.82±10.28*	24.21±12.65*	19.99±10.03*	28.68±19.78*	25.39±18.13

续表 1

组别	剂量	休克时 LVSP/		给药后 LVSP 变化率/%				
		kPa	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min	
NS	—	15.89±1.04	-2.68±13.29	0.64±12.32	0.86±10.58	4.06±9.08	7.41±16.51	
阳性对照	3.76 mL·kg ⁻¹	16.40±1.88	14.64±8.18*	18.61±10.65*	19.11±14.51*	22.34±10.51*	16.08±21.85	
黄芪多糖	5.00 mg·kg ⁻¹	14.42±1.46	15.62±10.26*	15.84±9.46*	22.00±9.72**	20.59±9.58*	24.91±14.16	
	10.00 mg·kg ⁻¹	15.20±1.50	21.33±9.86*	24.65±14.12*	29.73±8.51***	28.13±17.72*	27.36±16.53	

组别	剂量	休克时 +dp/dt max/		给药后 +dp/dt max 变化率/%				
		(kPa·s ⁻¹)	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min	
NS	—	362.13±69.73	-3.68±12.90	-7.88±16.63	-3.39±23.62	1.63±14.58	0.49±22.93	
阳性对照	3.76 mL·kg ⁻¹	337.69±85.42	52.90±44.65*	47.25±24.61**	41.57±19.07**	34.60±23.57	24.89±30.59	
黄芪多糖	5.00 mg·kg ⁻¹	322.14±49.45	14.29±12.32*	15.67±14.17*	27.17±13.38*	26.92±15.96*	24.39±30.34	
	10.00 mg·kg ⁻¹	315.48±70.36	35.41±30.43*	35.09±18.63**	35.85±16.28**	39.68±14.37**	26.72±17.70	

组别	剂量	休克时 -dp/dt max/		给药后 -dp/dt max 变化率/%				
		(kPa·s ⁻¹)	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min	
NS	—	257.01±36.42	-8.81±16.00	2.82±23.65	-1.26±25.20	5.97±25.08	10.81±31.64	
阳性对照	3.76 mL·kg ⁻¹	299.93±84.20	18.45±14.48*	32.86±27.83*	51.40±34.01*	49.09±41.76*	53.72±37.30	
黄芪多糖	5.00 mg·kg ⁻¹	231.05±89.09	23.33±22.60*	30.73±18.23*	35.05±23.04*	37.23±23.43*	15.64±30.70	
	10.00 mg·kg ⁻¹	206.62±55.72	38.10±27.93*	45.99±28.48*	53.52±35.87*	54.07±40.82*	31.18±30.25	

组别	剂量	休克时 CO/		给药后 CO 变化率/%				
		(L·min ⁻¹)	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min	
NS	—	0.72±0.11	-5.90±10.94	-3.57±12.32	-5.61±11.29	-7.68±8.67	-13.43±8.95	
阳性对照	3.76 mL·kg ⁻¹	0.77±0.15	13.68±6.72**	14.50±7.70*	8.76±10.75*	2.23±12.48	-0.89±17.22	
黄芪多糖	5.00 mg·kg ⁻¹	0.69±0.13	10.03±6.31*	17.74±12.55*	17.58±17.38*	10.56±13.11*	-6.44±9.05	
	10.00 mg·kg ⁻¹	0.70±0.11	12.25±8.63**	16.41±9.27**	19.85±9.80*	12.70±3.28*	-9.58±7.85	

组别	剂量	休克时 TPVR/		给药后 TPVR 变化率/%				
		(kPa·L ⁻¹ ·min ⁻¹)	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min	
NS	—	967.54±101.51	2.05±15.27	2.06±19.31	3.65±22.80	4.08±7.60	5.44±20.13	
阳性对照	3.76 mL·kg ⁻¹	1040.30±186.81	-3.21±8.74	-1.46±9.66	13.44±10.82*	11.17±16.65	10.07±9.21	
黄芪多糖	5.00 mg·kg ⁻¹	972.29±182.38	14.58±10.07*	15.39±10.30*	16.93±8.12*	17.50±18.12*	18.54±11.65	
	10.00 mg·kg ⁻¹	1015.40±125.50	15.08±13.09*	17.49±15.74*	19.97±9.77*	18.09±16.95*	14.27±8.57	

组别	剂量	休克时 CI/		给药后 CI 变化率/%				
		(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min	
NS	—	1.05±0.20	-5.86±10.80	-3.66±12.58	-5.64±11.15	-7.55±8.93	-13.52±8.97	
阳性对照	3.76 mL·kg ⁻¹	1.16±0.29	13.71±7.01**	14.31±7.64*	8.73±10.97*	2.19±12.71	-0.77±17.37	
黄芪多糖	5.00 mg·kg ⁻¹	1.03±0.20	9.61±6.21*	17.45±12.68*	17.09±17.57*	10.45±13.37*	-6.42±9.00	
	10.00 mg·kg ⁻¹	1.03±0.22	12.03±8.41**	16.35±8.95**	9.99±9.48*	2.82±3.33*	-9.94±8.11	

组别	剂量	休克时 SI/		给药后 SI 变化率/%				
		(mL·m ⁻² ·次 ⁻¹)	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min	
NS	—	7.32±1.37	-3.61±9.58	-1.28±10.68	-3.53±11.18	-5.31±8.52	-1.07±7.30	
阳性对照	3.76 mL·kg ⁻¹	7.99±2.43	15.04±11.72*	14.15±9.89*	14.35±4.66*	11.55±16.92	-2.09±20.86	
黄芪多糖	5.00 mg·kg ⁻¹	7.77±2.02	9.81±4.83	19.41±14.65*	19.20±8.75*	13.97±25.92	-3.61±16.20	
	10.00 mg·kg ⁻¹	7.21±1.91	16.98±8.76*	23.86±8.94**	15.17±12.16*	9.01±5.20*	-7.09±10.48	

组别	剂量	休克时 LVWI/		给药后 LVWI 变化率/%				
		(L·kPa·min ⁻¹ /m ⁻²)	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min	
NS	—	0.12±0.03	-9.66±11.31	-1.45±17.42	-2.67±8.92	-0.71±10.73	-6.23±12.16	
阳性对照	3.76 mL·kg ⁻¹	0.16±0.05	25.29±20.27*	32.16±24.19*	24.85±29.19	18.77±25.04	8.28±30.14	
黄芪多糖	5.00 mg·kg ⁻¹	0.11±0.02	24.93±20.31*	38.58±23.28**	38.45±27.53**	35.71±20.40*	13.26±10.72*	
	10.00 mg·kg ⁻¹	0.12±0.04	24.95±11.98**	44.25±14.58***	31.29±16.00**	32.27±24.56*	12.21±16.34	

与 NS 组变化率比较: *P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001

*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001 vs variation percentage of NS group

表 2 黄芪多糖对麻醉犬急性心源性休克氧代谢的影响 (x±s, n=6)

Table 2 Effect of APS on oxygen metabolism of anesthetised dog with acute caraiogenic shock (x±s, n=6)

组别	剂量	休克时心肌氧 摄取率/%	给药后心肌氧摄取率变化率/%				
			5 min	10 min	20 min	30 min	60 min
NS	—	33.13±9.00	5.24±8.74	6.78±5.51	11.33±7.52	11.87±10.90	9.02±6.91
阳性对照	3.76 mL·kg ⁻¹	35.47±11.65	-33.99±16.26***	-35.48±13.82***	-28.10±16.35***	-9.48±10.67***	6.11±3.58
黄芪多糖	5.00 mg·kg ⁻¹	30.39±9.27	-32.89±7.47***	-41.22±10.60***	-35.48±15.03***	-5.45±16.77	6.55±12.70
	10.00 mg·kg ⁻¹	31.33±6.21	-32.25±8.09***	-42.82±15.24***	-42.54±17.04***	-10.64±3.18***	5.49±5.84

与 NS 组变化率比较: **P<0.01 ***P<0.001

P<0.01 *P<0.001 vs variation percentage of NS group

3 讨论

心源性休克 (caraiogenic shock, CGS) 系指由于休克的原发性原因“心脏泵作用不足”所致的病态,由于心脏排血功能衰竭,不能维持其最低限度的心输出量,导致血压下降,重要脏器和组织供血严重不足,引起全身性微循环功能障碍,从而出现以缺血、缺氧、代谢障碍及重要脏器损害为特征的病理生理过程^[4]。

近年来有关黄芪多糖对心血管的作用已有许多报道,本课题组报道过黄芪多糖对急性心肌梗死犬具有改善心肌收缩性能,缩小梗死面积,减轻心肌损伤的作用^[5]。本研究系统观察了黄芪多糖对心源性休克犬血流动力学各项指标的变化以及对氧代谢的影响。结果表明,黄芪多糖可增加休克犬 MBP、LVSP、±dp/dt max、CO、TPVR、CI、SI、LVWI,明显改善血流动力学指标,提示黄芪多糖具有正性肌力

作用。此外,黄芪多糖还可减少氧摄取率,特别是可使总外周阻力下降,提示黄芪多糖可能作用于外周降低心肌后负荷,引起心排出量增加,使冠脉流量增多,改善心肌的供血,从而产生抗心源性休克作用。

References:

- [1] Li G Q, Chen Q W. Advances in research of cardiogenic shock after acute myocardial infarction [J]. *Adv Cardio-vascular Dis* (心血管病学进展), 2005, 26(1): 99-102.
- [2] Zhou Q W. The effect of astragalus injection on arterial blood pressure, pulmonary function and plasma cAMP level in chronic obstructive pulmonary disease patient [J]. *Shanghai Med Pharm J* (上海医药), 1996, 22(5): 32.
- [3] Zhu B Q, Dai R H, Gong Z M, et al. The effect of astragalus injection on inotropic action [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med* (上海中医药杂志), 1987, 1: 47-48.
- [4] Luo H L. Cardiogenic shock [J]. *J Gen Hosp Air Force PLA* (空军总医院学报), 2002, 18(2): 105-110.
- [5] Lü W W, Lei C L, Chen Y, et al. The protection effects of astragalus polysaccharides on acute myocardial infarction in heart of dog and its mechanism [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1994, 25(11): 586-589.

甜梦口服液治疗广泛性焦虑症的疗效观察

刘 茹

(天津市第一中心医院 心理卫生科,天津 300011)

广泛性焦虑症是指一种以缺乏明确对象、具体内容的提心吊胆及紧张不安为主的焦虑症,并有显著的植物神经症状、肌肉紧张及运动性不安。病人因难以忍受又无法解脱而感到痛苦。现临床上多采用抗焦虑药,治疗往往首选苯二氮草类药物,如佳静安定、劳拉西泮、氯硝安定,这些药物具有缓解焦虑、镇静和增加睡眠的作用。虽然疗效较好,但因其嗜睡、注意力不集中等不良反应,影响病人生活质量,而且可产生药物依赖,出现耐药性和戒断症状,服药依从性差,使其临床应用受限。也可应用丁螺环酮,但因

其有头痛、心率加快,不能有效改善睡眠等不良反应,也影响了临床使用。笔者采用甜梦口服液对 52 例广泛性焦虑症患者进行治疗观察,报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择:病例来源于 2005 年 5 月~2005 年 12 月本科门诊及住院病人。

1.2 诊断标准:符合中国精神障碍分类与诊断标准 (CCMD-3) 广泛性焦虑症的 104 例病人,治疗前汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评分≥14 分,无严重躯体疾病。随机分成 2 组,甜梦口服液组 52 例,其中男