

参附强心丸治疗肺源性心脏病最佳切入点量效关系研究

李 丹¹, 张 强², 王卓然², 吕 妍^{1*}

1. 天津医科大学总医院, 天津 300052

2. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: **目的** 通过比较不同用药时间及剂量参附强心丸对肺源性心脏病(肺心病)模型大鼠的影响, 明确参附强心丸治疗实验性肺心病大鼠最佳用药切入点。**方法** 通过混合烟熏联合 ip 野百合碱法制备大鼠肺心病模型, 对比参附强心丸不同给药时间、给药剂量对大鼠右心肥厚指数、肺泡平均内衬间隔、肺泡数、气道炎症病理学评分、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的影响。**结果** 与模型组相比, 参附强心丸治疗高、低剂量组大鼠右心肥厚指数显著降低、肺泡数显著增多、血清心房钠肽(ANP)水平降低、心肺组织 MMP-9 水平下降 ($P < 0.05$), 其中治疗高剂量组效果显著。**结论** 参附强心丸短期用药即治疗给药 2 周, 在降低右心肥厚指数、抑制气道反应等方面均优于长期用药即预防给药 4 周, 且存在一定量效关系。

关键词: 参附强心丸; 肺源性心脏病; 最佳切入点; 右心肥厚指数; 基质金属蛋白酶-9; 心房钠肽

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)13-3062-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.13.016

Quantitative effect relationship of best entry point of Shenfu Qiangxin Pills in treatment of corpulmonale

LI Dan¹, ZHANG Qiang², WANG Zhuo-ran², LV Yan¹

1. General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objectives To compare the influences of Shenfu Qiangxin Pills at different medication time and dosage on corpulmonale model rats, and define the best drug use entry point of Shenfu Qiangxin Pills in rats with corpulmonale. **Methods** The smudging combined with ip rattleshake alkaline were used to prepare rats corpulmonale model, and the effects of Shenfu Qiangxin Pills at different drug administration time and dosage on right ventricle hypertrophy index, alveolar mean linear intercept, alveolar numbers, airway inflammation pathological scores, and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in rats were investigated. **Results** Comparing with the model group, the right ventricle hypertrophy index of rats in high- and low-dosage groups of Shenfu Qiangxin Pills was significantly reduced. Alveolar number was significantly increased. Serum ANP level was reduced. Cardiopulmonary MMP-9 level was reduced ($P < 0.05$). The effects in the high-dosage group was significant. **Conclusion** The short-term drug administration of Shenfu Qiangxin Pills for two weeks was superior to long-term precaution drug administration for four weeks by reducing right ventricle hypertrophy index and inhibiting airway reaction, and existed dose-effect relationship.

Keywords: Shenfu Qiangxin Pills; corpulmonale; best entry point; right ventricle hypertrophy index; MMP-9; ANP

肺源性心脏病(肺心病)主要是由于支气管-肺组织或肺动脉血管病变所致肺动脉高压, 继而右心室结构和(或)功能改变的疾病。本病多由慢性阻塞性肺病(COPD)发展而来, 肺血管阻力增加, 肺动脉血管结构重塑是产生肺动脉高压, 造成右心功能衰竭的重要病理因素^[1]。

中医学认为肺心病病变过程由肺累及于心肾, 肺、脾、肾、心的不足是产生痰浊、水饮、瘀血的

重要病理基础, 辨证总属本虚标实, 治疗时西医以抗感染、化痰、保护心功能为主, 中医治疗以化痰、利水、祛瘀为主, 兼顾正虚。原天津市中医医院马连珍教授总结其多年临床经验, 强调心肾阳虚、血瘀水停是本病发展变化的病理核心, 提出了“温阳学说”, 并创立参附强心丸温补心肾之阳气, 达到益气强心的作用^[2]。然而, 有别于回阳救逆之参附汤, 参附强心丸中葶苈子、桑白皮开“水之上源”, 猪苓

收稿日期: 2017-12-01

基金项目: 天津市中医药管理局中医、中西医结合科研课题(13179)

*通信作者 吕 妍(1969—), 女, 主任医师, 长期从事中医临床与药理研究。Tel: (022)60362762 E-mail: doctoryongxiu@163.com

泻“水之下源”，加参附二药，温通心肾，大黄活血化瘀，上6味共奏肺心同治之功。基于此，本课题组提出从COPD到肺心病的发展过程中，给予参附强心丸可改善心肺功能，延缓疾病发病进程的可能性。前期实验亦证实，给予参附强心丸治疗2周，可有效降低COPD大鼠血清内皮素-1(ET-1)含量，延缓气道重塑，降低肺组织炎性反应，有效干预混合烟熏病导致的COPD疾病进程。在此基础上，本实验通过混合烟熏联合ip野百合碱方法制备大鼠肺心病模型，对比参附汤回阳益气救脱之功，进一步比较二者作用机制之异同及疗效差异，通过不同给药时间、给药剂量和治疗原则等多作用靶点间对比，明确参附强心丸治疗实验性肺心病大鼠最佳用药切入点。

1 材料

1.1 实验动物

健康清洁级SD大鼠，体质量(130±10)g，购自中国人民解放军军事医学科学院卫生学环境医学研究所动物实验中心，许可证号SCXK-(军)2014-0001，饲养于中国医学科学院放射医学研究所动物房，恒温，恒湿。实验大鼠适应性平衡饲养3d后用于实验。

1.2 实验仪器

电子天平(上海精密科学有限公司)；OLYMPUS FX-60 光学显微镜(日本OLYMPUS公司)；TL-18M 高速低温离心机(上海耐圣卡兰实业有限公司)；TU-1810 紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司)；SHY-2A 恒温水浴振荡器(江苏省金坛市友联仪器研究所)；Motic Moticam Pro282A 图像分析系统(麦克奥迪实业集团有限公司)；Bio-Rad iMark 酶标仪(美国伯乐公司)；Genex Beta 移液器[莱贝(上海)科学仪器有限公司]；MDF-U3386S 超低温冰箱(日本三洋贸易株式会社)；金坛大地 85-2 数显恒温型磁力搅拌器(江苏省金坛市精达仪器制造有限公司)；自制大鼠烟熏装置(54 cm×40 cm×20 cm)。

1.3 试剂

Masson 三色染液试剂盒(上海源叶生物科技有限公司)；野百合碱(质量分数95%，上海阿拉丁生化科技股份有限公司)；心房钠尿肽(ANP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9) ELISA 试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司)；羧甲基淀粉钠(药用级，美国阿拉丁试剂公司)；10%水合氯醛(天津医科大

学总医院制剂科)；蒸馏水(天津医科大学总医院中心实验室)。

1.4 实验药品

人参配方颗粒(批号14030259)、淡附片配方颗粒(批号14040237)、大黄配方颗粒(批号14080170)、桑白皮配方颗粒(批号14110141)、猪苓配方颗粒(批号15020085)，均购于四川新绿色药业科技发展股份有限公司；北葶苈子提取液，天津中新药业股份有限公司达仁堂制药厂提供，参附汤(天津中新药业股份有限公司达仁堂制药厂)。

2 方法

2.1 分组

将70只SD大鼠按照体质量分类法随机分为7组，分别为对照组，模型组，参附强心丸治疗高、低剂量(1.875、1.250 g/kg)组，参附强心丸预防高、低剂量(1.875、1.250 g/kg)组，阳性药(参附汤6.600 g/kg)组，每组10只，3雌7雄。

2.2 肺心病动物模型制备

2.2.1 野百合碱溶液的配制 于模型制备当日，依据参考文献方法^[3]将500 mg野百合碱溶于4 mL无水乙醇中，溶解后加入15 mL生理盐水，充分混合得终质量浓度为2.5 mg/mL野百合碱溶液。

2.2.2 烟熏配方 烟叶11 g、辣椒3.6 g、硫磺0.1 g、锯末36 g、食用油1 mL。

2.2.3 造模 参照相关文献方法^[4-6]采用改良混合烟熏法烟熏28 d制备大鼠COPD模型，于第29天按照50 mg/kg一次性ip野百合碱溶液，肺心病大鼠模型形成周期约14 d(从ip野百合碱开始计算)。

2.3 药物处理

2.3.1 参附强心丸给药溶液的制备 由人参、淡附片、大黄、桑白皮、猪苓配方颗粒剂与北葶苈子水提取液组成。以天津中新药业股份有限公司达仁堂制药厂处方生药比例为基准，颗粒剂用量以实际生药用量(颗粒剂-生药量1:1)为准。实验开始前，先将各颗粒剂加入北葶苈子水提取液(0.9 g/mL)中，即参附强心丸高、低剂量(相当于人体用量15、10倍)组分别按照421.875、281.250 mg/mL配制初始溶液，混匀再加入蒸馏水稀释，给药用。

2.3.2 参附汤给药溶液的制备 参附汤选自《婴童类萃》，人参-制附子-丁香-生姜比例为3:3:2:3。其中，人参216.5 g、制附子216.5 g、生姜216.5 g、丁香144.3 g，10倍水浸泡，按照1.32 g/mL质量浓度经提取、滤过、浓缩制成600 mL参附液(由天

津中新药业股份有限公司达仁堂制药厂提供)。

2.3.3 各组给药方法 从实验第 29 天开始 ig 蒸馏水 (每只大鼠 2 mL), 连续 28 d; 参附强心丸预防高、低剂量组从第 29 天开始 ig 相应剂量的参附强心丸给药溶液, 共给药 28 d; 参附强心丸治疗高、低剂量组与阳性药 (参附汤) 组第 29 天开始每日 ig 给予蒸馏水每只 2 mL, 连续 14 d, 第 43 天开始 ig 相应剂量的药物, 连续 14 d; 对照组常规饲养, 第 29 天开始每日 ig 蒸馏水每只 2 mL, 共计 28 d。

2.4 指标检测

2.4.1 一般情况观察 观察并记录大鼠隔周体质量增长量、毛发、呼吸、灵活程度、精神状态及二便状况, 着重注意模型大鼠咳嗽、喷嚏、喘息、痰鸣情况。

2.4.2 体质量增长量 平衡饲养结束后称取实验大鼠体质量作为初始体质量, 第 57 天处死大鼠前测量大鼠体质量作为终末体质量, 以二者差值计算体质量增长量。

2.4.3 心肌肥厚指数 实验结束后将各组动物处死, 快速分离大鼠心脏, 用生理盐水迅速冲洗干净, 找到右心耳, 沿着左、右心耳下方将心室与心房分离, 游离右心室、左心室及室间隔, 再次冲洗, 滤纸吸干, 称质量记录, 计算右心肥厚指数, 每组 5 只。

右心肥厚指数 = 右心室质量 / (左心室质量 + 室间隔质量)

2.4.4 肺泡平均内衬间隔、肺泡数、气道炎症病理学评分 (1~4 级) (1) 肺泡平均内衬间隔: 每组取 5 只大鼠肺组织 HE 病理切片, 每张病理切片选取 3~5 个视野 (10×10 倍), 避开大血管和大支气管, 在每个视野正中心划十字交叉线 (656.41、491.47 μm), 计算与交叉相交的肺泡隔数, 计算肺泡平均内衬间隔 (十字线总长/肺泡隔数)。(2) 肺泡数: 每组取 5 只大鼠肺组织 HE 病理切片, 使显微镜处于同一放大水平 (40×40 倍), 视野于十字交叉线分为 4 部分, 随机固定 (以左下区为例), 数出单个镜下肺泡数。(3) 气道炎症病理学评分: 每组取 5 只大鼠肺组织 HE 病理切片, 每只大鼠随机选择 5 个视野, 根据存在炎症反应气道数量占总气道比值分为 4 级: <1/4 为 1 级、1/4~1/2 为 2 级、1/2~3/4 为 3 级、>3/4 为 4 级。

2.4.5 心、肺组织病理学观察 迅速分离大鼠左肺、心脏组织, 于 4 ℃生理盐水内清除血液等黏附物, 置于 10%甲醛溶液内固定保存, 常规病理切片制备, HE 染色、Masson 染色, 光镜下病理学观察。

2.4.6 生化指标检测

禁食 12 h, 第 57 天按 3 mL/kg 水合氯醛 ip 麻醉后, 股动脉取血, 并于 4 ℃、3 000 r/min 离心 10 min, 分离上清, 置于 -80 ℃超低温冰箱内保存待测。ELISA Kit 检测血清 ANP 水平。取心、肺组织块 0.2~0.5 g, 在冰冷的 PBS 中清洗去除血液, 称质量后备用。采用手工匀浆法, 先将组织块移入玻璃匀浆器, 加入 10 mL 预冷 PBS 进行充分研磨, 该过程在冰上进行; 得到的匀浆液反复冻融 3 次。将制备好的匀浆液于 5 000 r/min, 离心 5 min, 取上清检测。ELISA 试剂盒检测心、肺组织匀浆中 MMP-9 水平。

2.5 统计学方法

采用 SPSS Statistics 17.0 软件进行数据统计分析, 计量资料采用方差分析, 结果表示为 $\bar{x} \pm s$, 计数资料比较采用非参数检验。

3 结果

3.1 一般情况观察

对照组大鼠精神饱满, 体质量增长迅速, 毛发光泽, 呼吸均匀, 饮水摄食正常, 反应迅速, 大小便正常。模型组大鼠烟熏 5 d 后, 开始出现喷嚏; 10 d 左右咳嗽、喷嚏症状明显, 精神开始倦怠, 体质量增长减缓, 毛发灰暗, 反应迟钝, 对外界反应敏感性降低, 部分大鼠大便稀溏; 21 d 后, 大鼠气道内分泌物增加, 可闻及喉间痰鸣, 饮食摄水减少; 49 d 后, 模型组大鼠毛发晦暗发脏, 口舌发紫, 可见明显倦怠蜷缩, 对外界刺激反应明显降低, 部分大鼠小便色黄, 大便稀溏, 甚至出现死亡个例。其余各组大鼠精神欠佳, 反应降低, 毛发晦暗, 双目无神, 饮食大小便未见明显异常。

3.2 各组大鼠体质量增长量及右心肥厚指数比较

与对照组相比, 模型组大鼠 8 周体质量增长量显著降低 ($P < 0.01$), 右心肥厚指数显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 参附汤组大鼠 8 周体质量增长量显著降低 ($P < 0.05$), 参附强心丸治疗与预防各剂量组大鼠 8 周体质量增长量呈上升趋势 ($P < 0.05$ 、 0.01); 与模型组相比, 参附强心丸治疗高、低剂量大鼠组右心肥厚指数均显著降低 ($P < 0.05$)。结果见表 1。

3.3 各组大鼠肺组织形态学评价

与对照组比较, 模型组大鼠肺泡平均内衬间隔显著增大 ($P < 0.05$), 肺泡数量显著减少 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 参附强心丸治疗高剂量组肺泡平均内衬间隔显著缩小 ($P < 0.05$), 其余各给药组大鼠

表 1 各组大鼠体质量增长量及右心肥厚指数比较 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 1 Comparison of body weight growth and right ventricle hypertrophy index of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	体质量 增长量/g	右心 肥厚指数
对照	—	232.3 ± 13.8	0.217 ± 0.014
模型	—	183.4 ± 51.6**	0.308 ± 0.127**
参附强心丸治疗	1.875	221.6 ± 44.8*	0.286 ± 0.060*#
	1.250	207.9 ± 38.0*	0.287 ± 0.029#
参附强心丸预防	1.875	212.1 ± 55.4**	0.397 ± 0.113**
	1.250	245.4 ± 35.9*	0.366 ± 0.061*
参附汤	6.600	170.3 ± 26.1#	0.243 ± 0.055*

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$

$P < 0.01$, 下同

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ### $P < 0.01$ vs model group, same as below

肺泡平均内衬间隔差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 参附强心丸治疗高、低剂量组较模型组大鼠肺泡数显著增多 ($P < 0.05$), 但高、低剂量组间比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。结果见表 2。

与对照组相比, 模型组与各给药组大鼠气道炎症反应程度明显增加 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 仅参附强心丸治疗高剂量组大鼠气道炎症反应评分显著降低 ($P < 0.05$)。结果见表 2。

3.4 各组大鼠心肺组织病理学改变比较

3.4.1 肺、心肌组织 HE 染色镜下观察 对照组大鼠气道黏膜纤毛柱状上皮细胞完整, 支气管及肺泡上皮细胞结构完整, 形态清晰, 可见少量散在炎性细胞浸润, 无纤维组织增生, 肺泡组织形态正常, 肺泡壁无破坏及融合, 周围小血管壁未见增厚。模型组大鼠支气管纤毛柱状上皮细胞大部分剥脱, 纤毛粘连、倒伏、变性和坏死; 支气管黏膜皱壁弯曲

表 2 各组大鼠肺泡平均内衬间隔和肺泡数量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 2 Comparison of mean alveolar mean linear intercept and alveolar number of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	肺泡平均内衬间隔/ μm	肺泡数	气道炎症反应评分/只			
				1 级	2 级	3 级	4 级
对照	—	57.2 ± 7.4	52.8 ± 5.3	12	10	3	0
模型	—	74.5 ± 15.2*	34.5 ± 10.2*	0	1	6	18*
参附强心丸治疗	1.875	65.3 ± 5.8#	39.6 ± 5.4#	0	6	9	10*#
	1.250	69.3 ± 5.7	37.3 ± 7.9#	0	3	9	13*
参附强心丸预防	1.875	73.8 ± 8.4	34.1 ± 2.7	0	0	12	13*
	1.250	73.3 ± 7.3	33.9 ± 4.9	0	1	12	12*
参附汤	6.600	74.6 ± 10.6	36.7 ± 3.7	0	2	11	12*

变长, 杯状细胞增生, 管腔内可见黏液栓或炎性细胞, 平滑肌增生肥厚; 肺泡扩张、融合, 部分可见肺大泡, 肺泡隔明显增厚, 其中可见炎细胞浸润和毛细血管扩张充血; 肺小动脉血管壁明显增厚, 管壁周围大量炎性细胞浸润, 管腔狭窄; 肺间质炎性细胞广泛浸润。参附强心丸治疗组镜下结构类似于模型组, 可见支气管纤毛柱状上皮脱落, 部分纤毛粘连、倒伏, 支气管管腔周围明显可见炎性细胞浸润, 血管平滑肌增生肥厚, 肺间质增生伴炎性浸润。参附强心丸预防组和阳性药组类似, 镜下结构较治疗组欠完整, 支气管纤毛柱状上皮大量脱落, 管腔内可见广泛炎性细胞浸润及黏液栓, 平滑肌增生肥厚, 偶可见肺大泡, 肺泡间隔增大, 单位面积肺泡数减少, 肺间质亦伴炎性广泛浸润。结果见图 1。

对照组大鼠心肌细胞形态正常, 排列整齐。模

型组大鼠右心室室壁心肌明显增厚, 心肌细胞肥大, 排列紊乱, 心肌细胞间隙增宽, 形态不规则; 右心室心腔容积有所减小; 左心室心肌细胞排列整齐, 未见明显改变。参附强心丸治疗组大鼠右心室心肌细胞肥大, 排列欠规则。参附强心丸预防组和阳性药组大鼠右心室心肌排列欠整齐, 心肌细胞间隙增宽。结果见图 2。

3.4.2 肺组织、心肌细胞 Masson 染色镜下观察 心肌细胞: 心肌胶原纤维呈蓝色, 细胞质、肌纤维和红细胞呈红色, 细胞核呈蓝黑色; 对照组右心室心肌细胞排列整齐 (类似于左心室), 细胞间质可见少量蓝色胶原纤维组织。模型组右心室心肌细胞可见明显肥大, 心肌细胞排列紊乱, 左心室心肌细胞排列整齐。心肌间质内可见蓝染的胶原纤维稍增多。参附强心丸治疗组可见右心室心肌纤维增粗, 走行紊乱, 心肌纤

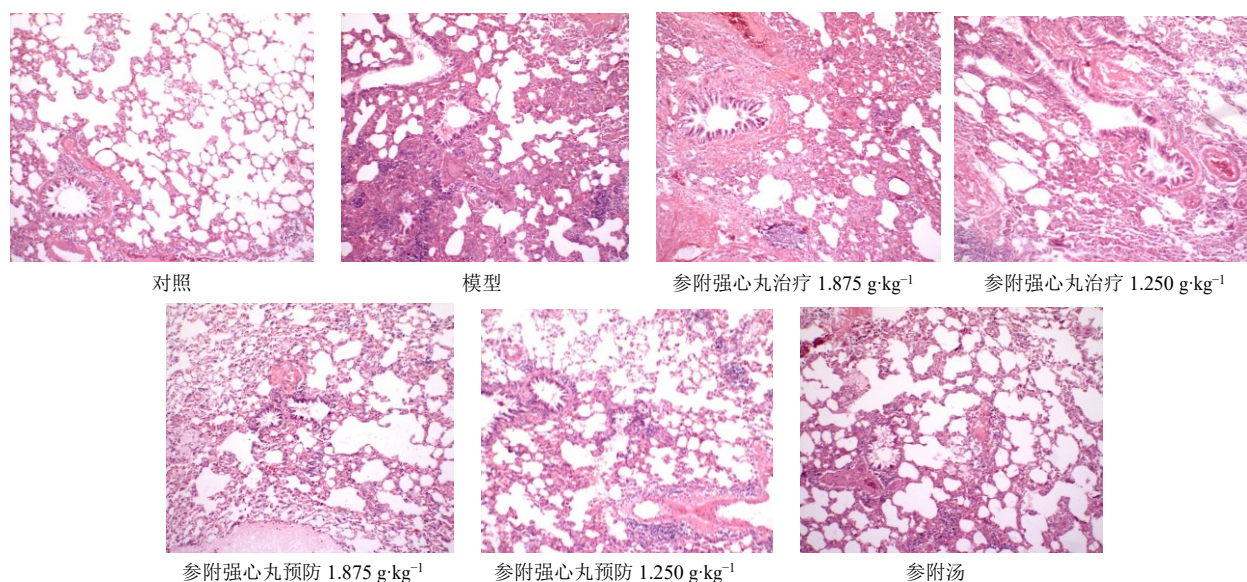


图 1 各组大鼠肺组织 HE 染色结果 (10×10)

Fig. 1 HE staining of lung tissue of rats in each group (10 × 10)

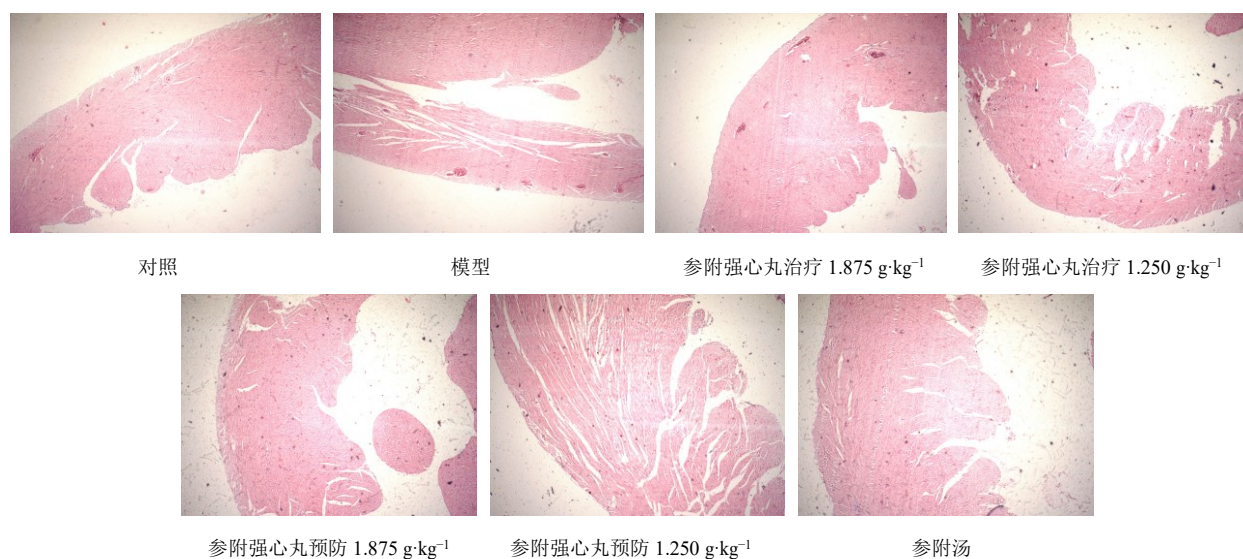


图 2 各组大鼠心肌组织 HE 染色结果 (10×10)

Fig. 2 HE staining of myocardial tissue of rats in each group (10 × 10)

维周边可见胶原纤维；参附强心丸预防组右心室心肌纤维亦增粗，走行紊乱，较治疗组胶原纤维量增多。阳性药组类似于参附强心丸预防组。结果见图 3。

肺组织：对照组肺泡结构完整，未见明显肺泡结构破坏，仅沿肺泡、细支气管、血管周围可见少量浅蓝色胶原纤维沉积。模型组肺泡结构破坏严重，肺血管增生肥厚，其中可见支气管及大血管周围胶原纤维广泛增生，肺泡区亦伴少量胶原纤维增生。参附强心丸治疗组镜下结构类似于模型组，但肺泡结构较完整，胶原纤维数量较少；参附强心丸预防

组及阳性药组肺泡结构破坏严重，胶原纤维显著增生。结果见图 3。

3.5 各组大鼠血清 ANP 水平及心、肺组织匀浆 MMP-9 水平比较

模型组大鼠血清 ANP 水平较对照组呈升高趋势，但无显著性差异 ($P>0.05$)。与模型组相比，参附强心丸治疗组大鼠血清 ANP 水平显著降低 ($P<0.05$)，高、低剂量治疗组间比较无统计学意义。结果见表 3。

与对照组相比，模型组大鼠心肌 MMP-9 水平有升高趋势，但差异无统计学意义 ($P>0.05$)；与

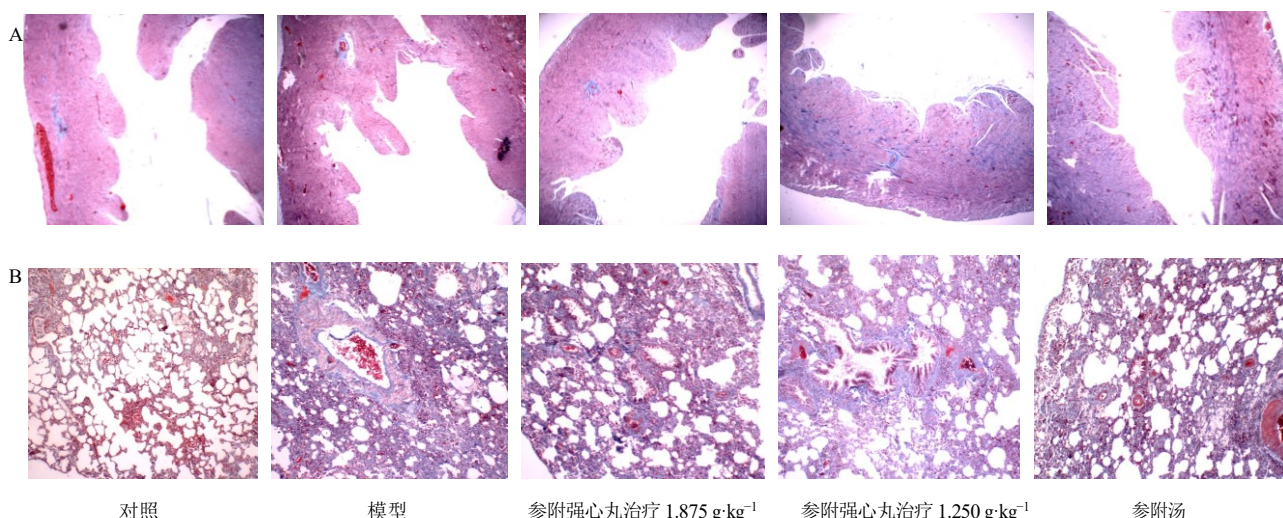


图 3 各组大鼠心肌 (A) 和肺组织 (B) Masson 染色结果 (10×4)

Fig. 3 Masson staining of myocardial (A) and lung (B) tissue of rats in each group (10 × 4)

表 3 各组大鼠血清 ANP 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Comparison of serum ANP levels of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	ANP/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	66.47 ± 22.47
模型	—	98.32 ± 39.98
参附强心丸治疗	1.875	71.07 ± 29.03 [#]
	1.250	62.58 ± 15.21 [#]
参附强心丸预防	1.875	78.57 ± 17.76
	1.250	86.93 ± 34.62
参附汤	6.600	77.41 ± 25.27

模型组相比, 参附强心丸治疗组及阳性药组大鼠心肌 MMP-9 水平降低, 以治疗高剂量组差异显著 ($P < 0.01$), 但组间比较未见统计学差异; 与模型组相比, 参附强心丸治疗组大鼠肺脏 MMP-9 水平显著降低 ($P < 0.05, 0.01$), 阳性药组肺脏 MMP-9 水平较模型组显著升高 ($P < 0.05$)。结果见表 4。

4 讨论

肺心病多由 COPD 基础上, 逐渐出现肺动脉高压, 右心室肥厚、扩大, 甚至出现右心衰竭的一种呼吸合并循环系统疾病。前期 COPD 阶段, 伴随气

表 4 各组大鼠心、肺组织中 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 4 Comparison of MMP-9 levels in myocardial and lung tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	心肌 MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	肺脏 MMP-9/(ng·mL ⁻¹)
对照	—	464.99 ± 67.14	134.77 ± 16.18
模型	—	759.44 ± 34.17	66.88 ± 29.28
参附强心丸治疗	1.875	558.18 ± 143.2 ^{##}	53.77 ± 5.56 ^{##}
	1.250	632.89 ± 233.11 ^{*#}	61.70 ± 7.08 [#]
参附汤	6.600	732.40 ± 142.27 [#]	66.92 ± 8.28 [#]

道、肺部炎症反应引起的反复损伤和修复过程, 气道壁的结构发生显著变化, 包括管壁增厚, 平滑肌增生、肥大, 气道上皮纤维化, 以及黏液腺化生等病理改变^[7]。COPD 存在慢性气流受限, 同时由于肺气肿时肺泡壁破坏, 肺血管床面积减少和肺间质纤维化, 会导致肺一氧化碳弥散量 (DLCO) 的降低。随着 COPD 病情发展, 由于肺动脉高压、心脏负荷增加、心室肥厚、心肌受损, 导致慢性肺源性心脏病的发生^[8]。

祖国医学依据疾病主症、证候将肺心病归结为肺胀、喘证、支饮、水肿等范畴。经过几百年的理论发展, 历代医家对该病的病因认识逐步完善, 认为本病多由肺脏疾患迁延失治, 导致肺虚胀满, 失于敛降, 终致痰瘀潴留, 并逐渐损及脾肾及心, 每受外邪侵袭, 诱使本病反复发作或加重。这与现代医学的肺-血管-心的发病进展认识不谋而合。治疗时西医以抗感染、化痰、保护心功能为主, 中医治疗以化痰、利水、祛

瘀为主, 兼顾正虚。二者存在相似之处, 但在保心方面, 中医多采用温阳法, 这是其独特之处。

参附强心丸由《金匱要略》中的己椒蒴黄丸和《妇人良方》中的参附汤加减组成, 其中葶苈子、桑白皮开“水之上源”, 猪苓泻“水之下源”, 加参附二药, 温通心肾, 大黄活血化瘀, 6味中药共奏益气温阳、活血利水、肺心同治之功。参附汤仅由人参和熟附子2味药组成, 回阳救逆, 为峻补阳气以救暴脱之剂。二者均可用于肺心病心功能不全的治疗, 但作用靶点并不相同。

ANP是一种具有利钠、利尿和扩张血管的循环激素, 不论是离体或在体, 内源性或外源性ANP都能明显降低因缺氧产生的肺动脉高压, 还可明显减轻因慢性缺氧所致的右心室肥厚和肺小血管肌化^[9]。因此, ANP水平是反映血流动力学异常和心力衰竭严重程度的可靠指标。MMPs是一种依赖锌的蛋白酶家族。心肌组织中的MMPs对肺基底膜及其结构支架的完整性、细胞外基质(ECM)合成与降解平衡的维持起至关重要的作用, 与气道重塑发生、发展密切相关。其在正常状态组织中表达量少, 而在炎症细胞因子、激素、生长因子刺激下和细胞转化过程中其表达增加^[10]。因此, 本实验将肺、心组织形态学变化、右心室肥厚指数、血清ANP水平、心肺组织匀浆MMP-9水平作为阐释参附强心丸对肺心病大鼠“肺心同治”作用及机制探讨的评价指标。

本实验结果显示, 与对照组相比, 肺心病模型大鼠气道炎症评分显著增高、4级重症积分占总分数72%、气道炎症程度明显加重; 伴随平均内衬间隔增大, 肺泡数量减少, 右心室肥厚指数显著增加; 心肌MMP-9水平显著增高, 但血清ANP水平仅呈增长趋势。符合肺心病气道炎症与和心肌受损的病理变化。给予参附强心丸干预治疗后, 不同剂量治疗组间大鼠病理学评分均显著降低, 且治疗高剂量组在改善肺泡病理形态, 降低气道炎症评分时作用更优。同时, 参附强心丸各治疗组大鼠心肌MMP-9水平显著降低、右心室肥厚指数呈降低趋势, 血清ANP水平则显著降低, 其中治疗组优于预防组。

同时, 参附汤组大鼠右心室肥厚指数较参附强心丸

预防组呈降低趋势, 心肌MMP-9水平低于模型组, 提示参附汤通过降低肺心病大鼠心肌MMP-9水平、改善右心室结构、延缓心室重构、预防肺心病发生, 以达到回阳救逆之效。而参附强心丸不但能够降低肺心病大鼠右心室肥厚指数, 降低肺心病大鼠血清ANP水平, 心肌、肺脏MMP-9水平, 抑制心室重塑, 而且可以通过减小肺泡平均内衬间隔及增多肺泡数, 抑制气道炎症反应, “肺心同治”治疗肺心病。

通过对参附强心丸不同给药时间、不同剂量组间进行比较, 发现短期用药即治疗给药2周组在降低右心室肥厚指数、抑制气道反应等方面均优于长期用药即预防给药4周组, 且存在一定量效关系。究其原因, 推测与参附强心丸中参附配伍比例, 以及附子存在毒性, 不宜长期应用相关, 这一推测有待进一步研究证实。

参考文献

- [1] 叶任高, 陆再英. 内科学 [M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [2] 樊瑞红. 马连珍教授学术思想 [J]. 天津中医药, 2013, 30(10): 579-581.
- [3] 梅寒颖. Wnt3a/ β -catenin/survivin 信号通路在肺动脉高压大鼠中的作用 [D]. 南昌: 南昌大学, 2013.
- [4] 李庆云, 黄绍光, 吴华成, 等. 烟雾致大鼠慢性支气管炎系列模型的建立及病理变化半定量评价 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2002, 1(3): 40-43.
- [5] 李静, 李彬彬, 尹磊, 等. 沙参麦冬汤对慢支模型大鼠肺脏抗氧化能力及其组织结构的影响 [J]. 安徽科技学院学报, 2013, 27(3): 6-10.
- [6] 方朝义, 杨牧祥, 曹刚, 等. 咳喘宁胶囊对慢性支气管炎大鼠血清、肺组织及支气管肺泡灌洗液TNF和IL-1 β 含量的影响 [J]. 新中医, 2002, 34(2): 74-76.
- [7] 王吉耀. 内科学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [8] 王金祥, 胥振阳, 曾燕荣, 等. COPD合并慢性肺源性心脏病与否的肺功能对比分析 [J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(8): 1395-1396.
- [9] 徐金升, 丁翠敏, 孙志学. 内皮素、心钠素与肺心病 [J]. 国外医学: 呼吸系统分册, 1998, 18(2): 108-111.
- [10] 陈远骥, 王伯章. 基质金属蛋白酶-9与慢性阻塞性肺疾病的研究 [J]. 医学综述, 2006, 12(11): 648-651.