

〔文章编号〕 1007-0893(2022)07-0004-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.07.002

桑菊清解汤对痰热郁肺型慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道及肺组织炎症机制的研究

黄莹 董子青 黄振炎

(中山市中医院, 广东 中山 528400)

〔摘要〕 目的: 探究桑菊清解汤对痰热郁肺型慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠气道及肺组织的疗效及炎症机制。方法: 选取Wistar大鼠60只, 雌雄各半, 建立痰热郁肺型COPD模型, 随机分为模型组、桑菊清解汤低剂量、中剂量、高剂量组及对照组, 每组12只。对照组及模型组给予盐水灌胃。桑菊清解汤高、中、低剂量组给予不同剂量的桑菊清解汤灌胃。比较各组给药30d后血清、灌洗液中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-8值与肺组织TNF- β 水平。结果: 模型组血清、灌洗液的TNF- α 、IL-6、IL-8及肺组织TNF- β 水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 清解汤低剂量、中剂量、高剂量组血清及灌洗液中的TNF- α 、IL-6、IL-8及肺组织TNF- β 水平均低于模型组, 且剂量越高, TNF- α 、IL-6、IL-8、TNF- β 的水平越低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 桑菊清解汤对痰热郁肺型COPD大鼠肺损伤的保护作用可能与降低气道IL-6、TNF- α 、IL-8水平及肺组织TNF- β 水平相关, 且其保护作用与剂量相关。

〔关键词〕 慢性阻塞性肺疾病; 痰热郁肺型; 桑菊清解汤; 大鼠

〔中图分类号〕 R 259.63 〔文献标识码〕 A

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种呼吸道慢性非特异性炎症, 临床特征以反复呼吸道症状和持续气流受限为主, 常因吸烟、空气污染、呼吸道感染等环境因素引发^[1]。COPD发作常引起气短、胸闷、呼吸困难、痰液增多等症状, 严重时可并发呼吸衰竭, 威胁患者生命安全。西医通常采用抗菌药物抗感染、药物平喘等方案治疗COPD, 但抗菌药物并不能控制急性发作次数且有一定毒副作用, 长期反复使用会使耐药性上升。大量研究表明, 中医药可以减少COPD患者的急性发作次数, 提高患者的生存质量, 在该病的治疗中具有较大优势^[2-3]。桑菊清解汤是中山市中医院中药制剂, 具有清热化痰、宣肺止咳的功效, 制作工艺较为简单且造价较为低廉, 普遍应用于中山市中医院慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者, 临床观察10余年疗效显著, 但该药对COPD的治疗机制尚待研究。基于此, 本研究通过观察桑菊清解汤对痰热郁肺型COPD大鼠模型的干预效果, 探究其炎症机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选取清洁级Wistar大鼠60只, 许可证编号: SCXK

(粤)2008-0020, 雌雄各半, 8周龄, 体质量(200±20)g。由广州中医药大学动物中心提供。

1.2 分组与造模

随机分为5组: 模型组、桑菊清解汤高、中、低剂量组, 对照组各12只。模型组使用香烟烟雾暴露联合脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)气道内滴入法建立模型^[4], LPS(200 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)分别于第1、29、57天气道内滴入, 香烟烟雾连续暴露第2~120天(除去第29、57天), 每日上午1次, 每次30 min, 7 d·周⁻¹, 共17周; 滴药日不烟熏。对照组不做任何处理。大鼠COPD模型痰热郁肺证型的评价标准^[4]: 咳嗽、喘息、呼吸急促、鼻部潮湿、呼吸道分泌物增多, 毛色枯槁并有脱毛, 蜷缩少动, 行动迟缓, 生长缓慢, 并见面部、眼结膜水肿、舌质紫黯, 舌苔黄, 甚至口唇发绀。

1.3 实验药物与方法

实验药物为桑菊清解汤, 由中山市中医院药剂科提供, 其主要成分为竹黄15g, 甘草6g, 桑白皮10g, 芦根10g, 川贝母10g, 车前子15g, 菊花15g。造模(依据症状、肺功能和肺组织病理等确定模型成功与否)成功后按200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体质量每日1次灌胃给药, 连续给药30d。对照组及模型组给予等体积0.9%氯化

〔收稿日期〕 2022-02-08

〔基金项目〕 中山市社会公益科技研究项目(2019B1048)

〔作者简介〕 黄莹, 女, 副主任医师, 主要从事呼吸及危重症医学科工作。

钠注射液灌胃。桑菊清解汤给药剂量根据大鼠体质量按成人每日剂量折算出大鼠等效剂量，换算为大鼠低剂量药物组，即上述浓缩药液加蒸馏水稀释成含生药 0.6 g · mL⁻¹ 的药液；中剂量药物组：以蒸馏水稀释成含生药 0.8 g · mL⁻¹ 的药液。高剂量药物组：以蒸馏水稀释成含生药 1.2 g · mL⁻¹ 的药液。

1.4 观察指标

用药 30 d 后血清、灌洗液中的肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-8 水平。实验结束后大鼠用 3% 戊巴比妥钠 (30 mg · kg⁻¹) 腹腔麻醉后，开胸进行腹主动脉穿刺取血，然后迅速用器械分离气管，用 10 mL 0.9% 氯化钠注射液进行在体肺泡灌洗，缓慢的经气道把液体注入肺脏，再回抽液体，如此反复 3 次，最终回收量约 8 mL。离心，取上清液保存于 -70 °C 冰箱中。采用江莱生物公司的 ELISA Kit 试剂盒检测血清及肺泡灌洗液中 TNF-α、IL-6、IL-8 水平。脱颈处死大鼠，开胸暴露胸腔：取左侧肺叶固定于 10% 甲醛溶液 24 h，常规脱水石蜡包埋，切片备用。肺组织切片常规脱蜡后，按照免疫组化试剂盒具体操作步骤检测 TNF-β。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠用药后血清炎症因子变化比较

用药 30 d 后，模型组与清解汤低剂量组、中剂量组、高剂量组大鼠血清中的 TNF-α、IL-6、IL-8 水平比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗 30 d 后，模型组血清的 TNF-α、IL-6、IL-8 水平均高于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)；清解汤低剂量、中剂量、高剂量组 TNF-α、IL-6、IL-8 均低于模型组，且剂量越高，TNF-α、IL-6、IL-8 的水平越低，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 1。

表 1 各组大鼠用药后血清炎症因子变化比较

Table with 4 columns: Group, TNF-α, IL-6, IL-8. Rows include Control, Model, and three doses of Qiejietang.

注：TNF-α 一肿瘤坏死因子-α；IL 一白细胞介素。与对照组比较，^a*P* < 0.05；与模型组比较，^b*P* < 0.05；与清解汤低剂量组比较，^c*P* < 0.05；与清解汤中剂量组比较，^d*P* < 0.05。

2.2 各组大鼠用药后灌洗液中炎症因子变化比较

用药 30 d 后，模型组与清解汤低剂量组、中剂量组、高剂量组大鼠灌洗液中的 TNF-α、IL-6、IL-8 水平比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗 30 d 后，模型组灌洗液的 TNF-α、IL-6、IL-8 水平均高于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)；清解汤低剂量、中剂量、高剂量组 TNF-α、IL-6、IL-8 均低于模型组，且剂量越高，TNF-α、IL-6、IL-8 的水平越低，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 2 各组大鼠用药后灌洗液中炎症因子变化比较

Table with 4 columns: Group, TNF-α, IL-6, IL-8. Rows include Control, Model, and three doses of Qiejietang.

注：TNF-α 一肿瘤坏死因子-α；IL 一白细胞介素。与对照组比较，^e*P* < 0.05；与模型组比较，^f*P* < 0.05；与清解汤低剂量组比较，^g*P* < 0.05；与清解汤中剂量组比较，^h*P* < 0.05。

2.3 各组大鼠用药后肺组织 TNF-β 水平比较

用药 30 d 后，模型组肺组织 TNF-β 高于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)；清解汤低剂量、中剂量、高剂量组 TNF-β 低于模型组，且剂量越高，TNF-β 的水平越低，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 3。

表 3 各组大鼠用药后肺组织 TNF-β 水平比较

Table with 2 columns: Group, TNF-β. Rows include Control, Model, and three doses of Qiejietang.

注：TNF-β 一肿瘤坏死因子-β。与对照组比较，ⁱ*P* < 0.05；与模型组比较，^j*P* < 0.05；与清解汤低剂量组比较，^k*P* < 0.05；与清解汤中剂量组比较，^l*P* < 0.05。

3 讨论

COPD 是一种广泛的、异质性的疾病，其特征是气道的慢性炎症和由于支气管阻塞导致的气流逐渐阻塞。在全球范围内，作为慢性发病和死亡的原因之一，大多数 COPD 患者死于疾病本身或由其引起的并发症。吸烟是 COPD 肺气肿发生及发展的主要原因，长期吸入香烟烟雾和生物质燃料在内的颗粒物会干扰气道上皮细胞、免疫细胞和外部环境之间的平衡，导致慢性炎症和组织重塑 [5]。因此本研究采用香烟烟雾暴露联合 LPS 气道内滴

入法建立痰热郁肺型 COPD 大鼠模型, 小鼠暴露于香烟烟雾中会导致肺部炎症增加, 导致氧化应激、黏膜炎症增加和炎症细胞因子(如 TNF- α 、IL-6、IL-8)增多^[6]。

中医学理论认为, COPD 属于“肺胀”“喘证”范畴, 痰热郁肺是主要证候类型, 对于该证候的治疗应以清热化痰、泻肺平喘为主要治疗原则^[7]。现有的中医药治疗 COPD 的循证方法积累了丰富的经验, 研究证实, 桑菊清解汤可以改善 COPD 患者的动脉血气与运动功能, 缓解患者咳嗽、咳痰、喘息、便秘等临床症状^[8]。刘小平等^[9]采用桑菊清解汤治疗肺损伤大鼠发现, 桑菊清解汤可抑制 TNF- α 、IL-10 和 IL-6 的释放, 上调肺组织血红素加氧酶 1 (Heme Oxygenase 1, HO-1) 的表达, 减少气道炎症。尽管这些传统中草药已经在中国使用了数年, 但它们的生物学特征, 尤其是对肺细胞信号通路的生物学作用仍然未知。本研究结果显示用药 30 d 后, 清解汤低剂量、中剂量、高剂量组血清及灌洗液中的 TNF- α 、IL-6、IL-8 及肺组织 TNF- β 水平均低于模型组, 且剂量越高, TNF- α 、IL-6、IL-8、TNF- β 的水平越低, 组间比较, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果提示, 桑菊清解汤对慢性吸烟大鼠肺损伤的保护作用可能与降低气道 IL-6、TNF- α 、IL-8 水平及肺组织 TNF- β 水平相关, 且其保护作用与剂量相关, 这与杨果等^[10]的研究结果相符合。在长期吸烟者的支气管肺泡灌洗液中, TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-12、IL-17、单核细胞趋化蛋白增加-1 和巨噬细胞炎症蛋白-1 α 水平会显著上升。这可能是因为 COPD 的发病机制与蛋白酶/抗蛋白酶失衡、慢性炎症、氧化应激和黏液分泌过多、遗传等因素密切相关, 炎症反应会增加 COPD 患者体内的氧化负荷并上调炎症因子的表达, 这会使患者的呼吸道内痰液增多、呼吸道阻力增加, 导致患者呼吸困难、气短无力等, 严重时还会诱发呼吸道痉挛。同时由于呼吸道聚积了大量的炎症细胞, 这些炎症细胞与细胞因子及炎症介质之间相互作用, 导致呼吸道壁的受损和肺组织的破坏, 引发了 COPD 的发生和发展^[11-13]。IL-6、TNF- α 和 IL-8 是临床常用的炎症反应介质, 当患者体内出现感染或应激反应时, 为了对抗感染这些介质水平会显著升高。桑菊清解汤的主要成分为竹黄、甘草、桑白皮、芦根、川贝、车前子、菊花, 具有清肺止咳、解毒清热之功效。桑菊清解汤中的桑菊提取物含有挥发油、黄酮类等活性成分, 具有显著的抗炎作用。朱焯敬^[14]采用四叶桑菊汤辅助治疗急性上呼吸道感染患儿, 减轻了患儿的炎症反应。现代药理研究表明, 竹黄多糖具有良好的抗炎、镇痛作用^[15]。甘草具有抗感染镇咳祛痰作用。桑白皮具有明显的镇咳、祛痰、抗感染和平喘作用。芦根对卜溶血链球菌有抑制作用。川贝有镇咳祛痰作用。车前子能促进呼吸道黏液

分泌, 稀释痰液, 故有祛痰作用, 且对各种杆菌和葡萄球菌均有抑制作用^[16]。

综上, 桑菊清解汤对痰热郁肺型 COPD 大鼠肺损伤的保护作用可能与降低气道 IL-6、TNF- α 、IL-8 水平及肺组织 TNF- β 水平相关, 且其保护作用与剂量相关。本研究还存在许多不足之处: 研究样本量较少, 周期较短, 限于实验条件所研究的评价指标有限, 可能对实验结果有一定影响。希望将来可进行多中心、长周期、大样本的前瞻性研究, 以便更清楚地阐述桑菊清解汤对痰热郁肺型 COPD 大鼠气道及肺组织的疗效及炎症机制。

〔参考文献〕

- (1) 王晓娟, 方向阳. 慢性阻塞性肺疾病全球倡议 2019: 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗与预防全球策略解读 (J). 中国全科医学, 2019, 22(18): 2141-2149.
- (2) 张桐茂, 刘炜, 孔德颖. 中药治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制研究进展 (J). 现代药物与临床, 2019, 34(5): 1599-1604.
- (3) 张秀莲, 危蕾, 刘芳英, 等. 中药治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作期的研究概况 (J). 中国中医急症, 2019, 28(7): 1303-1306.
- (4) 金朝晖, 彭芝配, 滕久祥, 等. 慢性阻塞性肺疾病痰热郁肺证大鼠模型建立的研究 (J). 湖南中医药大学学报, 2008, 36(4): 17-19.
- (5) Wang Y, Xu J, Meng Y, et al. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD (J). Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13(39): 3341-3348.
- (6) Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, et al. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review (J). Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(5): 1033.
- (7) 刘嘉敏, 王露, 张树娟, 等. 中医辨证治疗慢性阻塞性肺疾病合并慢性呼吸衰竭有效性和安全性的 Meta 分析及证型分析 (J). 中草药, 2021, 706(23): 7259-7271.
- (8) 黄莹, 黄进, 董子青, 等. 桑菊清解汤治疗痰热蕴肺型慢性阻塞性肺疾病临床疗效及对免疫功能影响 (J). 中华中医药学刊, 2021, 39(7): 184-187.
- (9) 刘小平, 朱小兵, 吴论. 桑菊清解汤对大鼠单肺通气肺损伤的影响 (J). 北方药学, 2019, 16(1): 149-150.
- (10) 杨果, 莫煊霞, 李敬华. 桑菊清解汤治疗痰热壅肺型肺热病的临床效果 (J). 国际医药卫生导报, 2021, 27(16): 2545-2547.
- (11) 郑焱, 胡雪峰. 慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展 (J). 中国细胞生物学学报, 2019, 41(2): 304-311.
- (12) 孙印, 何士杰, 景卫革, 等. 慢性阻塞性肺疾病免疫发病机制研究进展 (J). 医学综述, 2019, 25(13): 2574-2578.
- (13) 黄亚玲, 闵婕, 李官红, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并症及其炎症机制的临床研究 (J). 四川大学学报(医学版), 2019, 50(1): 88-92.

- (14) 朱焯敬. 四叶桑菊汤对急性上呼吸道感染患儿免疫功能及炎症因子的影响 (J). 内蒙古中医药, 2020, 39(10): 39-40. (16) 李冲冲, 龚苏晓, 许浚, 等. 车前子化学成分与药理作用研究进展及质量标志物预测分析 (J). 中草药, 2018, 49(6): 1233-1246.
- (15) 张启浩, 雷雨露, 朱晓兰, 等. 中药竹黄不同提取部位抗炎镇痛活性的研究 (J). 山东化工, 2018, 338(16): 44-45, 52.

〔文章编号〕 1007-0893(2022)07-0007-05

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.07.003

不同骨化三醇给药方式对维持性血液透析 SHPT 患者 iPTH 及钙磷代谢水平的影响

王蓓蓓 王军涛 王学珍

(商丘市第一人民医院, 河南 商丘 476000)

〔摘要〕 **目的:** 探究不同骨化三醇给药方式对维持性血液透析 (MHD) 继发性甲状旁腺功能亢进症 (SHPT) 患者全段甲状旁腺激素 (iPTH) 及钙磷代谢水平的影响。**方法:** 选取商丘市第一人民医院 2019 年 9 月至 2020 年 12 月期间收治并行 MHD 治疗的 86 例 SHPT 患者, 随机分为对照组 (43 例, 采用骨化三醇持续性小剂量给药治疗) 和观察组 (43 例, 采用骨化三醇间歇性大剂量给药治疗), 将治疗时间划分为治疗前 (T0)、治疗 1 个月后 (T1)、治疗 2 个月后 (T2)、治疗 3 个月后 (T3)、治疗 4 个月后 (T4)、治疗 5 个月后 (T5)、治疗 6 个月后 (T6); 比较两组患者各个时间段 iPTH、血钙、血磷水平, 以及治疗期间药物不良反应发生情况。**结果:** T1 ~ T6 时两组患者的 iPTH 水平均较 T0 时下降, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且两组患者 T1 ~ T6 同时段 iPTH 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。T1 ~ T4 时, 两组患者的血钙、血磷水平与 T0 时比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); T5 ~ T6 时, 对照组患者血钙、血磷水平均较 T0 时显著升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); T5 ~ T6 时, 观察组患者血钙、血磷水平与 T0 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); T5 ~ T6 时, 观察组患者的血钙、血磷水平显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者的不良反应总发生率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 对接受 MHD 治疗的 SHPT 患者采用骨化三醇间歇性大剂量给药治疗相较于持续性小剂量给药更有利于控制钙磷代谢水平, 预防高钙、高磷现象发生, 且用药安全性较佳。

〔关键词〕 维持性血液透析; 继发性甲状旁腺功能亢进; 骨化三醇

〔中图分类号〕 R 459.5 〔文献标识码〕 B

Effects of Different Calcitriol Administration Methods on iPTH and Calcium and Phosphorus Metabolism Levels in SHPT Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis

WANG Bei-bei, WANG Jun-tao, WANG Xue-zhen

(Shangqiu First People's Hospital, Henan Shangqiu 476000)

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the effects of different calcitriol administration methods on intact parathyroid hormone (iPTH) and calcium and phosphorus metabolism in patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT) undergoing maintenance hemodialysis (MHD). **Methods** A total of 86 SHPT patients who were admitted to Shangqiu First People's Hospital from September 2019 to December 2020 and treated with MHD were randomly divided into a control group (43 cases, treated with continuous low-dose calcitriol) and an observation group (43 cases, treated with intermittent high-dose calcitriol). The treatment time was divided into before treatment (T0), 1 month after treatment (T1), 2 months after treatment (T2), 3 months after treatment

〔收稿日期〕 2022 - 02 - 10

〔作者简介〕 王蓓蓓, 女, 主治医师, 主要研究方向是血液透析。