

肺纤平对肺纤维化大鼠血清白细胞介素 6 及动脉血氧分压的影响

王书臣 张燕萍 樊茂蓉 苗青 王伟 张文江 张元元 林家扬

摘要 **目的** 探索肺纤平对实验性肺纤维化大鼠低氧血症的改善情况,以及对血清白细胞介素 6(IL-6)的影响。**方法** 240 只健康 SD 雄性大鼠随机分为 5 组,即正常对照组、肺纤维化模型组、泼尼松组和肺纤平低、高剂量组,除正常对照组外,其余 4 组均复制肺纤维化模型,各组于造模后第 1 天给药,分别在第 7、14、21、28 天将疗程结束的动物处死,取动脉血测动脉血氧分压(PaO_2),并检测血清 IL-6 的含量。**结果** 各个时间段肺纤维化模型组大鼠血清 IL-6 含量始终高于正常对照组及各治疗组($P < 0.01$),第 7、14 和 28 天时肺纤平组大鼠血清 IL-6 含量分别与泼尼松组和正常对照组比较差异无显著性;在实验第 14 天后肺纤平即可改善大鼠实验性低氧血症,其改善情况与泼尼松基本一致。**结论** 肺纤平可改善肺纤维化大鼠实验性低氧血症,并可以抑制 IL-6 的异常增高。

关键词 肺纤维化;肺纤平;IL-6;动脉血氧分压

Effects of Feixianping on Serum Interleukin-6 and Oxygen Partial Pressure in Pulmonary Fibrosis Rats WANG Shu-chen, ZHANG Yan-ping, FAN Mao-rong, et al *Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100091)*

Objective To study the effects of Feixianping (FXP) in improving hypoxemia and on serum interleukin-6 (IL-6) in experimental rats with pulmonary fibrosis (PF). **Methods** Two hundred and forty healthy male SD rats were randomly divided into 5 groups, 48 in each group, i. e. the normal control group (A), the model group (B), the prednisone group (C) and the two FXP groups of high ($21.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) and low ($10.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) dosage (D and E). PF model rats were established by intratracheal instillation of bleomycin, excepting those in Group A, to which normal saline was administered. The corresponding treatment to various groups started from the 1st day after modeling. Rats were sacrificed in batch at 4 time points, i. e., the 7th, 14th, 21st and 28th day, their arterial blood was collected for determination of blood partial pressure of oxygen (PaO_2) and serum IL-6 content. **Results** Serum IL-6 content in Group B at all the time points was higher than that in other groups at the same time points ($P < 0.01$). In the FXP treated groups (D and E), levels of IL-6 at the 7th, 14th and 28th day showed no significant difference from those in Group A and C. Since the 14th day, FXP showed its effect in improving hypoxemia in experimental rats which could basically keep in accordance with the effect of prednisone. **Conclusion** FXP can ameliorate hypoxemia and reduce the level of serum IL-6 in experimental PF rats.

Key words pulmonary fibrosis; Feixianping; interleukin-6; arterial partial pressure of oxygen

肺间质纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是一组由多种原因所引起的肺破坏性疾病,目前特发性肺间质纤维化(IPF)和博莱霉素致肺纤维化动物模型的研究表明,PF的发病过程可概括为肺损伤和PF形成两个

阶段。有文献报道^[1]白细胞介素 6(IL-6)在肺纤维化形成过程中发挥重要的作用。本实验通过动态观察肺纤维化大鼠第 7、14、21、28 天时血清 IL-6 含量及动脉血氧分压(PaO_2)的变化,探讨肺纤平对实验性肺纤维化大鼠血清 IL-6 及动脉血 PaO_2 的影响。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 30340076);国家中医药管理局基金资助项目(No. 2000-J-B-21)

作者单位:中国中医研究院西苑医院呼吸科(北京 100091)

通讯作者:王书臣, Tel: 010-62875599 转 6001

材料与方

1 材料

1.1 实验动物 健康 SD 雄性大鼠 240 只,体重

180~200 g。

1.2 实验用药 将肺纤平方(威灵仙、川芎、沙参、生黄芪、五味子、紫菀、甘草等)组成的中药饮片配伍后,冷水浸泡 30 min,水煎两次后混匀,过滤并浓缩成溶液(每毫升含生药 5 g),置于 4℃ 冰箱储存备用。泼尼松片:5 mg/片(天津力生制药股份有限公司生产,批号:0202005-08)。

1.3 实验试剂 IL-6 放免试剂盒(购自北京华英生物技术研究所);博莱霉素:粉针剂,15 mg/支(日本化药株式会社生产,批号:712050);3.5%水合氯醛(由西苑医院制剂室制备)。

1.4 实验仪器 全自动 RIA16γ-免疫计数器(美国 Capintec 公司生产);AVL-OPTI 动脉血液气体分析仪(瑞士罗氏公司生产)。

2 实验方法

2.1 大鼠肺纤维化模型的建立 参照文献方法^[2],将每只造模大鼠用 3.5%的水合氯醛腹腔注射麻醉(10 ml/kg)后,固定,暴露气管,气管内注入博莱霉素(5 mg/kg),将大鼠直立,使博莱霉素在大鼠肺内分布均匀,然后缝合。正常对照组以生理盐水代替博莱霉素,操作方法同前。

2.2 分组及给药 将 240 只大鼠随机分为 5 组,即正常对照组、肺纤维化模型组、泼尼松组、肺纤平低、高剂量组。给药途径为灌胃,于造模后第 1 天给药,每天 1 次,根据不同的研究时间,给药持续时间分别为 7、14、21、28 天,给药剂量参照成人每日常规服药剂量进行换算,给药剂量如下:正常对照组、肺纤维化模型组每天给予生理盐水 2 ml;泼尼松组每天给予泼尼松 3.15 mg/kg 体重;肺纤平低剂量组每天给予肺纤平

10.8 g 生药/kg 体重;肺纤平高剂量组每天给予肺纤平 21.6 g 生药/kg 体重。

2.3 标本的采集与检测 各组分别于第 7、14、21、28 天用 3.5%的水合氯醛腹腔注射麻醉,固定,暴露腹腔,用肝素处理过的注射器从腹主动脉取血 1 ml,立即做动脉血液气体分析,测定动脉血 PaO₂;再用普通注射器腹主动脉取血 4 ml,静置 1 h 后离心 15 min 分离血清,采用放免法即刻检测血清 IL-6 的含量,检测程序按照 IL-6 放免试剂盒使用说明书进行。

3 统计学方法 组间比较采用单因素方差分析。

结 果

1 各组大鼠血清 IL-6 含量比较 见表 1。第 7、14、21、28 天 4 个时间段肺纤维化模型组中血清 IL-6 含量随着时间的延长有增高的趋势,28 天分别与 7 和 14 天组大鼠血清 IL-6 比较差异有显著性(P<0.05)。各个时间肺纤维化模型组中血清 IL-6 始终高于正常对照组及各治疗组,统计分析显示差异有显著性(P<0.01),第 7、14 和 28 天两肺纤平组大鼠血清 IL-6 的含量分别与泼尼松组和正常对照组比较差异无显著性。

2 各组大鼠动脉血 PaO₂ 比较 见表 2。泼尼松组动脉血 PaO₂ 第 7、14、21、28 天 4 个时间段与正常对照组比较差异均无显著性;肺纤平高剂量组 PaO₂ 从第 14 天开始,与正常对照组比较差异无显著性,而肺纤平低剂量组动脉血 PaO₂ 是从第 21 天开始与正常对照组比较差异无显著性;各治疗组在第 28 天时动脉血 PaO₂ 均与正常对照组比较差异无显著性。

表 1 各组大鼠血清 IL-6 含量比较 (10⁻³μg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6			
	7 天	14 天	21 天	28 天
正常对照	112.96 ± 45.17* (10)	108.67 ± 52.56* (10)	108.13 ± 30.55* (9)	109.21 ± 36.98* (9)
肺纤维化模型	316.41 ± 80.57 [▲] (8)	325.20 ± 87.99 [▲] (9)	339.85 ± 55.25(8)	404.12 ± 51.36(8)
泼尼松	136.28 ± 57.38* (9)	103.52 ± 32.27* (9)	144.31 ± 50.83* (8)	141.93 ± 100.31* (9)
肺纤平低剂量	172.37 ± 70.32* (9)	105.75 ± 25.12* (9)	194.34 ± 50.63* [△] (9)	120.56 ± 42.91* (9)
肺纤平高剂量	111.97 ± 48.51* (10)	137.61 ± 53.99* (9)	111.86 ± 56.34* (9)	98.44 ± 67.51* (9)

注:与肺纤维化模型组比较,*P<0.01;与正常对照组比较,[△]P<0.01;与本组 28 天比较,[▲]P<0.05;()内为鼠数,表 2 同

表 2 各组大鼠动脉血 PaO₂ 比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	PaO ₂			
	7 天	14 天	21 天	28 天
正常对照	87.50 ± 14.36** (10)	95.75 ± 7.23** (10)	89.20 ± 12.78* (9)	85.17 ± 9.87** (9)
肺纤维化模型	54.75 ± 11.90(8)	67.00 ± 6.56(9)	65.00 ± 2.83(8)	63.50 ± 3.54(8)
泼尼松	81.25 ± 7.89** (9)	89.50 ± 14.85* (9)	89.67 ± 8.96* (8)	92.60 ± 2.79** (9)
肺纤平低剂量	47.75 ± 11.32 [△] (9)	72.00 ± 5.35 [△] (9)	95.00 ± 6.27** (9)	93.25 ± 5.12** (9)
肺纤平高剂量	46.00 ± 18.38 [△] (10)	83.25 ± 13.65* (9)	92.67 ± 2.52** (9)	92.50 ± 0.71** (9)

注:与肺纤维化模型组比较,*P<0.05,**P<0.01;与正常对照组比较,[△]P<0.01

讨 论

中医学对肺间质纤维化的描述散见于“咳嗽”、“短气”、“喘证”、“肺胀”和“肺痿”等文献中,近几年,国内许多学者在中医病机方面不断探索,逐步认识到肺纤维化亦属于中医“肺痹”范畴,有学者^[3]提出了气阴两虚、脉络瘀阻是肺间质纤维化的基本病机,但在治疗方面并未突破益气养阴活血的治则。我们根据临床观察认为肺络闭阻是一些中、晚期肺纤维化患者病机的关键,在临床上应用具有通痹活血兼益气养阴作用的肺纤平治疗了一些病机以肺络闭阻为主的肺纤维化患者,取得了较好的疗效。方中以威灵仙为君,其味辛行散,性温通利,通行十二经脉,既能祛风除湿,活血除痹,舒筋脉之拘挛,又能治心膈痰水久积,尤宜于肺络痹阻,宣降失常之症;川芎活血祛瘀,黄芪补气,推动血脉运行,沙参养阴润肺,濡润肺之络脉,共为臣药;佐以五味子收敛肺气,以防诸药耗气伤阴,紫菀温润宣肺,以助肺气之宣降,甘草调和诸药为使。全方共奏通痹活血兼益气养阴之功。

IL-6 是重要的炎性介质,在肺纤维化的形成过程中起着重要的作用,有促进肺间质胶原增生的作用^[1]。本实验中,在 28 天的观察时间内,肺纤维化模型组大鼠血清 IL-6 含量持续增长,而肺纤平两组在 4 个时间段大鼠血清 IL-6 含量均较模型组明显降低,与正常组

对照组差异无显著性(除外肺纤平低剂量组 21 天),表明肺纤平有抑制 IL-6 增高的作用。动脉血气分析中 PaO₂ 的变化是反映肺生理功能中弥散功能的指标之一,本实验对大鼠动脉血 PaO₂ 分析可见肺纤平在实验第 14 天后即可改善大鼠实验性低氧血症,其改善情况与泼尼松基本一致。以上结果提示肺纤平可改善肺纤维化大鼠实验性低氧血症。

参 考 文 献

- 1 袁志明,陈光瑾,杜文彬. 大鼠肺纤维化过程中白细胞介素 6 的观察. 中华结核和呼吸杂志 1999;22(10):632.
Yuan ZM, Chen GJ, Du WB. Observation on IL-6 in rats with pulmonary fibrosis. Chin J Tuberc Respir Dis 1999;22(10):632.
- 2 黄日红,吴泰华,张中和. 肺间质纤维化大鼠肺组织基质金属蛋白酶及其组织抑制因子含量变化. 基础医学与临床 2001;21:543—546.
Huang RH, Wu TH, Zhang ZH. Changes of lung tissue matrix metalloproteinase and its tissue inhibitor in pulmonary fibrosis rats. Basic Med Sci Clin 2001;21:543—546.
- 3 龚婕宁,杨进,周坤福. 养肺活血汤防治实验性肺纤维化的研究. 中国中医基础医学杂志 2001;7(6):31—33.
Gong JN, Yang J, Zhou KF. Preventing and treating effect on model of pulmonary fibrosis by Yangfei Huoxue decoction. Chin J Basic Med TCM 2001;7(6):31—33.

(收稿:2004-08-09 修回:2004-11-08)

第八次全国中西医结合影像学学术交流征文通知

第八次全国中西医结合影像学学术交流会议定于 2005 年 5 月中旬在重庆召开,现将有关征文事项通知如下。

1 征文内容 (1)中西医结合影像学的基础与临床应用研究。(2)影像学(包括 X 线、CT、MRI、USG 及核素等)的临床应用。(3)介入技术的临床应用。(4)其他中医学专业的影像学研究及有关信息的交流。(5)影像学最新进展介绍及有关信息的发布。

2 征文要求 (1)来稿请寄 3 000 字左右全文及 300 字摘要各 1 份,统一用 WORD 文档录入、A4 纸打印,附软盘或 E-mail(主题注明“影像学征文”)发来;论文图片尺寸要求为 7cm×8cm,计算机处理的图片请用 IPEG(或 JPG)格式保存并发来。(2)作者简介内容包括:姓名、出生年月、性别、民族、籍贯、学历学位、职称、研究方向、联系电话及 E-mail。(3)来稿必须附单位介绍信,注明论文作者署名无争议、不涉及保密、无一稿多投。(4)来稿请自留底稿,概不退稿。(5)来稿请寄至:武汉市中西医结合医院放射科,张东友收,邮编:430022;信封左下脚注明“影像学征文”。联系电话:027-85855900 转 759,027-62694966;E-mail:dzyzhana1178@sina.com

3 截稿日期 2005 年 3 月 20 日,以当地邮戳为准。

4 稿件处理 经专家评审通过的论文收录到论文集,优秀论文推荐至《中国中西医结合影像学杂志》优先发表。

5 与会议同期举办“全国中西医结合影像学研究进展学习班”,为国家级继续教育项目,邀请国内著名专家讲学,参加者授予国家级继续教育学分。