

· 基础研究 ·

止嗽散加减方对慢性阻塞性肺疾病西北寒燥证大鼠模型肺功能的影响

高 振¹ 李凤森¹ 王 晶¹ 姜 敏¹ 荆 晶¹ 徐 丹¹ 哈木拉提·吾甫尔^{1,2}

摘要 **目的** 观察止嗽散加减方对慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)西北寒燥证大鼠模型肺功能的影响。**方法** 90 只雄性 Wistar 大鼠随机分为空白组(20 只)、COPD 模型组(模型组,35 只)和 COPD 西北寒燥证组(寒燥组,35 只)。利用气管滴注弹性蛋白酶结合熏烟 90 天的方法建立 COPD 模型,气管滴注弹性蛋白酶、熏烟结合寒燥环境应激 90 天的方法建立 COPD 西北寒燥证模型;后将寒燥组随机分为止嗽散加减方干预组(中药组,11 只)和生理盐水组(对照组,10 只)各组连续干预 15 天。在第 90 天和第 105 天时分别用小动物肺功能仪检测各组大鼠的肺功能,并观察其肺部病理。**结果** 模型组和寒燥组气道内均可闻及少量痰鸣音,病理切片示肺泡扩张,间隔变窄,断裂并融合成较大囊腔,有炎症细胞浸润,寒燥组出现畏寒、饮水量增多和便质湿烂不成形表现,止嗽散加减方干预后症状改善。肺功能检测,与空白组比较,模型组 Te 升高($P < 0.01$),EF50 降低($P < 0.05$);寒燥组 PEF 及 EF50 降低($P < 0.01$),Ti 及 Te 升高($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与对照组比较,中药组干预后 PEF 及 EF50 升高($P < 0.01$),Ti 及 Te 降低($P < 0.01$)。**结论** 止嗽散加减方可以改善 COPD 西北寒燥证大鼠模型的症状表现,延缓其肺功能下降的速度。

关键词 止嗽散加减方;慢性阻塞性肺疾病;西北寒燥证;肺功能

Effect of Modified Zhisou Powder on the Lung Function of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Model Rats of Northwest China Cold Dryness Syndrome GAO Zhen¹, LI Feng-sen¹, WANG Jing¹, JIANG Min¹, JING Jing¹, XU Dan¹, and UPUR Halmurat^{1,2} 1 National Clinical Research Base of Traditional Chinese Medicine, Traditional Chinese Medicine Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi (830000), China; 2 Faculty of Uyghur Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi (830011), China

ABSTRACT **Objective** To observe Modified Zhisou Powder (MZIP) on the lung function of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) model rats of northwest China cold dryness syndrome (NC-CDS). **Methods** Totally 90 male Wistar rats were randomly divided into three groups, i.e., the normal control group ($n=20$), the COPD model group ($n=35$), and the COPD of NCCDS group ($n=35$). The COPD model was established by tracheal dripping porcine pancreatic elastase (PEE) in combination with fumigation for 90 days. The COPD of NCCDS model was set up by tracheal dripping PEE + fumigation + cold and dry environmental stress for 90 days. Then rats in the COPD of NCCDS were randomly divided into the MZIP intervention group ($n=11$) and the normal saline intervention group ($n=10$). All intervention lasted for 15 successive days. The lung function was detected using Small Animal Lung Function Device at day 90 and day 105. And the lung pathology was also observed. **Results** Little amount of sputum sound could be heard in the airway of the COPD model group and the COPD of NCCDS group. Pathological section showed alveolar ectasia, narrowed and broken alveolar septa, forming larger capsular space with

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(No. 2012211B35);教育部长江学者与创新团队发展计划(No. IRT0977)

作者单位:1.新疆医科大学附属中医医院慢性阻塞性肺疾病国家中医临床研究基地研究部(乌鲁木齐 830000);2.新疆医科大学维吾尔医药系(乌鲁木齐 830011)

通讯作者:李凤森, Tel:13999980996, E-mail:fengsen602@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.05.0556

infiltration of inflammatory cells. Rats in the COPD of NCCDS group showed chills, increased amount of drinking water, and loose stool. MZP could improve their symptoms. As for lung function test, compared with the normal control group, Te increased in the COPD model group ($P < 0.01$), and $EF50$ decreased ($P < 0.05$). PEF and $EF50$ decreased ($P < 0.01$), Ti and Te increased ($P < 0.01$, $P < 0.05$) in the COPD of NCCDS group. Compared with the normal saline intervention group, PEF and $EF50$ increased ($P < 0.01$), Ti and Te decreased ($P < 0.01$) in the MZP intervention group. Conclusion MZP could improve the symptoms of COPD rats of NCCDS, and delay the velocity of decreased lung function.

KEYWORDS Modified Zhisou Powder; chronic obstructive pulmonary disease; cold dryness syndrome in northwest China; lung function

《灵枢·百病始生》谓“风雨寒热不得虚,邪不能独伤人”,即认为机体之所以发病,除外感六淫的侵袭外,机体本身正气虚弱与否也起着关键的作用。高发疾病在一个地方之所以高发,与当地人群基础证(或体质)类型关系密切。研究发现中医学多种体质分型与 SF-36 生活质量量表的各个维度有密切关系^[1],故而认为中医学不同的证(或体质)内在的病理生理状态亦不同,正是这种不同的存在,决定了不同证型表现出不同的生物表征,同时诱发或加重了某类疾病的多发,而且导致病患机体内在病理生理状态异于平常,影响着“病”的传变和转归;中医组方用药有着自己的特点,而对“证”本身特点和治疗的揭示则有助于提高“病”的疗效。新疆地处中国西北,地势高远,气候寒冷干燥,流行病学调查显示西北寒燥证是新疆慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的特殊和多发证型之一^[2]。本研究拟建立 COPD 西北寒燥证大鼠模型,研究止嗽散加减方对其肺功能的影响,为 COPD 西北寒燥证的治疗提供参考。

材料与方法

1 动物 清洁级雄性 Wistar 大鼠 90 只,5 周龄,体重(150 ± 20) g,购自新疆医科大学实验动物中心,生产许可证号:SCXK(新)2003-0001。在动物中心饲养室室温环境适应性饲养 2 天,自由进食饮水。

2 药物 止嗽散加减方由《医学心悟》^[3]止嗽散化裁而成,由荆芥 10 g、陈皮 10 g、炙甘草 10 g、桔梗 10 g、百部 30 g、紫菀 20 g、款冬花 20 g、紫苏叶 10 g、杏仁 15 g、生姜 10 g、川贝 9 g 组成。中药饮片购自新疆医科大学附属中医医院药学部,水煎 2 次,蒸发去液体后低温烘干制成粉状浸膏,7 剂中药计 1 078 g 原药材共制得粉状浸膏 373.3 g,低温干燥保存待用。

3 试剂及仪器 FLI-2000H 型人工气候箱(日

本 EYELA 公司);BUXCO MA1320 呼吸功能实验平台(美国 Buxco 公司);BS-1105 型电子天平(北京赛多科斯天平有限公司);DM600B-1 显微镜(德国 Leica 公司);亚克力染毒箱(自制,长、宽、高分别为 60、70、100 cm,顶部有一直径为 2.0 cm 的排气孔,箱内中部悬挂一台 CPU 风扇,使烟雾均匀分布,并于每次熏烟开始前在箱内放入 250 g 硅胶干燥剂);雪莲牌卷烟(新疆卷烟厂出品,焦油量 12 mg,烟气烟碱量 1.0 mg,烟气 CO 量 13 mg);弹性蛋白酶(上海华壹生物科技有限公司,30 U/mg,批号:HM0139)。

4 分组及模型制备 按照随机数字表法分为 COPD 模型组(模型组,35 只)、COPD 寒燥模型组(寒燥组,35 只)、空白对照组(空白组,20 只)。模型组及寒燥组于第 1~29 天、31~90 天每天置于亚克力染毒箱内,染毒箱连接吸烟装置,用三通管及 80 mL 喂食器将卷烟抽吸后注入染毒箱内,以 15 吸/min 随时补充烟雾,保持烟雾浓度的相对稳定,大鼠每次吸烟 1 h。在两组动物吸烟中间清洁染毒箱,并打开口及排气口,电风扇鼓风通气 5 min 驱散残存烟雾^[4]。寒燥组参考前期建立西北寒燥证模型^[5]的方法于第 60 天开始每天晚上将大鼠置于系统设置为温度(6 ± 1) °C、相对湿度(25%~32.8%,允许浮动 5%以内)的人工气候箱,每天 10 h,连续 30 天以建立西北寒燥证模型。模型组及寒燥组于第 30 天气管滴注弹性蛋白酶,正常组仅气管滴注等体积的生理盐水。气管内滴注弹性蛋白酶方法:手术器械术前进行高压蒸汽灭菌(121 °C,120 kPa,30 min),将大鼠逐一称重,腹腔注射 0.4%戊巴比妥钠溶液(50 mg/kg),以钳夹爪尖无反应为麻醉成功标准,将大鼠固定于鼠板上,使用 16 号套管针顺大鼠舌头慢慢送入气管,拔出针,接 1 mL 针管(内含所需剂量的弹性蛋白酶),置头高脚低位,呈 45°,向左倾斜,缓慢推入半量溶液,向右倾斜,再缓慢推入另外半量溶液。回到中间,注入 1 mL 空气,使剩余的液体全部进入肺部,再轻拍老鼠

背部,使弹性蛋白酶溶液在肺内均匀分布。注意保温,待大鼠清醒后放回原鼠盒中饲养。第 90 天对各组模型的生物表征、饮水量、进食量^[6]等进行评价,并随机从每组选取 5 只大鼠进行肺组织病理观察^[4],以此来对该组模型进行评价。造模结束后,将寒燥组随机分为寒燥模型组(对照组 10 只)和止嗽散加减方干预组(中药组 11 只)。

5 干预方法 中药组大鼠给予止嗽散加减方灌胃,给药剂量根据人的内服剂量按照“人和动物间按体表面积折算的等效剂量比值表”^[7]进行计算,200 g 大鼠每天用药量为 0.96 g,溶于 10 mL 水中,每次 5 mL,早晚各 1 次。空白组、模型组对照组等体积生理盐水灌胃。各组均连续干预 15 天。

5 检测指标及方法

5.1 大鼠一般状态观察 包括神色、活动状况、体重、进食饮水、被毛等,尤其注意口鼻分泌物、咳嗽、气喘等特异性症状的观察。

5.2 大鼠肺部大体观察 包括肺部的大体外观形态、大致大小、颜色和剖面形态等的观察。

5.3 大鼠肺功能测定 用无创小动物肺功能分析系统(美国 Buxco 公司)测定最大呼气流速(peek expiratory flow,PEF)、吸气时间(time of inspiratory,Ti)、呼气时间(time of expiratory,Te)、50%潮气量呼

气流量(50% tidal volume expiratory flow,EF50)。

5.4 大鼠肺组织病理观察 在第 90 天和第 105 天将大鼠用戊巴比妥钠麻醉后下腔静脉抽血处死,迅速摘取各组大鼠肺组织,取右肺中叶,部分支气管、10%福尔马林固定,病理制作组织切片程序按常规脱水、浸腊包埋、切片(4 μm),每块组织连续切片 3 张,行 HE 染色,于光学显微镜下摄片观察组织形态学改变。

6 统计学方法 采用 SPSS 11.5 统计软件,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,凡符合正态分布和方差齐的数据采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD 检验,若方差不齐则用 Tamhane 方法进行两两比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

- 1 各组大鼠一般状态比较(表 1)。
- 2 各组大鼠干预前后肺功能比较(表 2、3) 与空白组比较,模型组 Te 升高($P < 0.01$),EF50 降低($P < 0.05$),寒燥组 PEF 及 EF50 降低($P < 0.01$),Ti 及 Te 升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较,寒燥组 PEF 及 EF50 降低($P < 0.01$),Ti 及 Te 升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组干预后比较,中药组 PEF 及 EF50 升高($P < 0.01$),Ti 及 Te 降低($P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠一般状态比较

组别	实验 10 天	实验 30 天	实验 60 天	实验 90 天	组别	实验 105 天
模型	初始对刺激较敏感,烟熏时在笼中走动频繁,扎堆而卧,时常躁动不安,熏烟后争抢饮水	大鼠毛色略微发黄,毛色较少光泽。对刺激敏感增加,稍有声响即奔走频繁,烦躁不安,易怒,争抢饮水,饮食尚可,二便正常	大鼠皮毛发黄无光泽。熏烟前后表现较为兴奋,多呈直立状态,熏烟期间在笼中奔走现象较前减少,因气道滴入弹性蛋白酶熏烟暂停一日,期间大鼠表现焦躁不安,在笼中转圈奔走,上蹿下跳,并发出尖叫,屡屡打斗,争抢饮水	体型较瘦,皮毛黄暗、无光泽;敏感性下降,较少活动,反应略有迟钝,熏烟期间在笼中扎堆而卧,相互将头部塞入其他老鼠身下,蜷卧少动,嗜睡;抢水现象不明显;气道分泌物增加,可闻及气道内的少量痰鸣音(熏烟过程中死亡 7 只)	—	—
寒燥	每日从气候箱取出扎堆而卧,且较为兴奋。烟熏时在笼中走动频繁,扎堆而卧,时常躁动不安;饮水量尚可,熏烟后争抢饮水	每日从气候箱取出仍较为兴奋,毛色略微发黄,毛色无光泽;对刺激敏感增加,走动频繁,烦躁不安,极为易怒,打斗频现;饮食有所增加,争抢饮水现象明显;大便稀软	皮毛发黄无光泽,体型较瘦,被毛脱落稀疏、无光泽。熏烟前后兴奋度较前有所下降。熏烟中大鼠扎堆而卧,奔走较少,因气道滴入弹性蛋白酶大鼠熏烟暂停一日,期间大鼠表现烦躁,在笼中奔走,直立,偶尔有发出尖叫。不时打斗;大便湿烂不成形	体型消瘦,被毛凌乱枯槁、脱落较为明显。敏感性下降,较少活动,反应迟钝,熏烟期间在笼中扎堆而卧,相互将头部塞入其他老鼠身下,蜷卧少动,嗜睡,抢水现象减轻;进食饮水量均增加;大便湿烂不成形;可闻及气道内痰少许痰鸣音(熏烟过程中死亡 9 只)	中药	大鼠被毛欠润,皮毛脱落较前好转,气道痰鸣音减少;便质改善(灌胃后死亡 3 只)
空白	大鼠体格健壮,肌肉丰满,被毛有光泽;较为活泼,搬动鼠笼时好动,情绪反应尚可。体重随时间增长迅速。对刺激较为敏感,正常饮食饮水,大便成形,干湿正常,小便为浅黄色,量可,睡眠时聚在一起而眠				对照	被毛干枯,脱落严重,气道内痰鸣音。大便湿烂不成形(灌胃后死亡 2 只)

表 2 各组大鼠干预前肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PEF (mL/s)	Ti (s)	Te (s)	EF50 (mL/s)
空白	15	40 ± 18	0.11 ± 0.05	0.14 ± 0.08	3.00 ± 1.60
模型	12	40 ± 18	0.11 ± 0.05	0.16 ± 0.10 **	2.90 ± 1.70 *
寒燥	21	21 ± 10 **△△	0.12 ± 0.06 *△	0.19 ± 0.12 **△△	1.70 ± 1.00 **△△

注:与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$

表 3 各组大鼠干预后肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PEF (mL/s)	Ti (s)	Te (s)	EF50 (mL/s)
对照	8	17 ± 5	0.26 ± 0.07	0.32 ± 0.14	1.4 ± 0.3
中药	8	19 ± 3 *	0.21 ± 0.06 *	0.24 ± 0.10 *	1.6 ± 0.4 *

注:与对照组比较, * $P < 0.01$

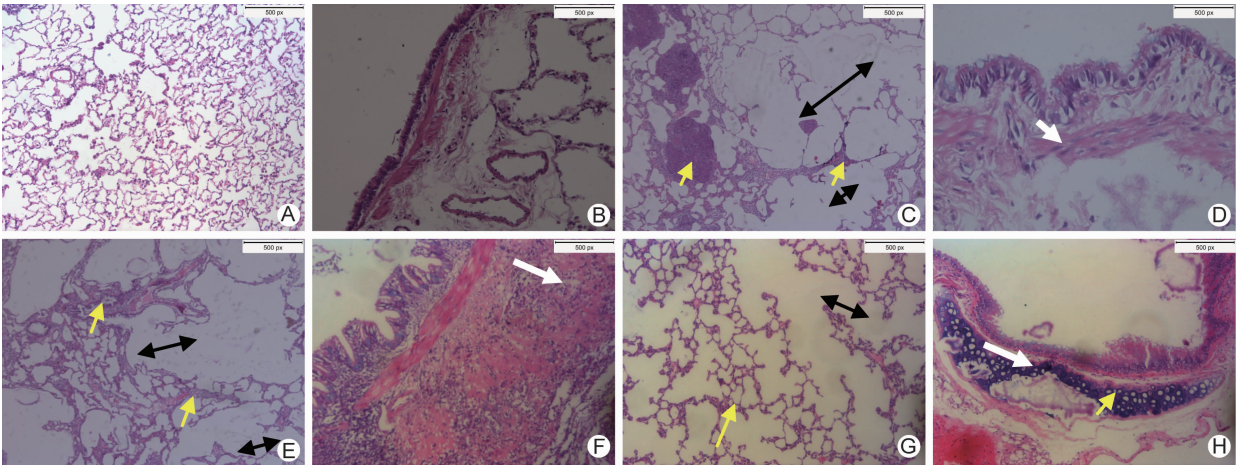
3 各组肺标本大体观察结果比较 空白组大鼠双肺表面光滑,呈淡粉色,打开胸腔后很快萎缩。模型组肺脏明显呈膨胀状态、肺脏体积较正常组明显增大,颜色苍白,肺表面可见白色泡沫区域,弹性减弱;寒燥组肺脏明显呈膨胀状态、肺脏体积较正常组明显增大,颜色苍白,肺表面可见白色泡沫区域,有些出现黑色斑点,弹性减弱;开胸后两组肺脏萎缩不似空白组明显,剖面可见有多少不等的肺泡融合形成的大疱。中药组肺脏颜色苍白,表面可见白色泡沫区域,黑色斑点较前减少,弹性较前好转;对照组肺脏呈褐色,表面可见白色泡沫区域,弹性减弱。

4 各组大鼠肺组织病理结果比较(图 1) 空白组肺泡大小基本一致,肺泡壁厚度正常,外周未见炎性细胞浸润,或仅极少量炎症细胞散在分布,小支气管下

平滑肌无明显增生;模型组见肺泡扩张,间隔变窄,断裂并融合成较大囊腔,有充血现象,有炎症细胞浸润,小支气管下平滑肌增生变厚;寒燥组见肺泡扩张,间隔变窄,断裂并融合成较大囊腔,有炎症细胞浸润,有充血现象,小支气管下平滑肌增生变厚,并有炎性细胞浸润;中药组见肺泡扩张,间隔变窄,融合成大囊腔,炎症细胞较前减少,小支气管下平滑肌增生变厚程度较前有少许改善。

讨 论

新疆地处中国西北,远离海洋,地势高峻,寒而多燥。研究发现环境温度降低会削弱气道防御能力,致气道反应性增高,容易诱发慢性支气管炎^[8]。冷空气刺激是慢性气道炎症性疾病如 COPD、哮喘等的一个重要急性加重因素^[9]。如果寒冷和干燥相配合,那么人体的呼吸道黏膜干燥、弹性减少,免疫力下降,排泄异物的功能减退,会导致细菌及病毒在呼吸道生长^[10],而后续细菌感染、炎性因子浸润、黏液分泌等一系列事件则使疾病呈现出更复杂的病理改变^[11,12]。WHO 对疾病的环境负担的评估报告中估计全球疾病负担的 24% 和全部死亡的 23% 可归因于环境因素^[13],尤其是与大气直接相通的呼吸系统,关系更加密切。流行病学调查显示新疆农村地区 50 岁以上人群的 COPD 检出率 >10% (94/743)^[14],新疆和田农村地区 60 岁以上维吾尔族人群 COPD 患病率达到了 22.8%^[15],而中国七省市(北京、上海、广东、辽宁、天津、重庆和陕西)40 岁以上群体 COPD 患病率为 8.2%,男、女患病率分别为 12.4%、5.1%^[16]。



注:A、B 为空白组;C、D 为模型组;E、F 为寒燥组;G、H 为中药组;A、C、E、G (×100);B、D、F、H (×200);双箭头代表合并的肺泡;黄色箭头代表细胞浸润;白色箭头代表平滑肌增生

图 1 各组大鼠肺组织病理结果 (HE)

新疆特点,秋月一过,正是气温逐渐转寒,而又燥气偏盛之时,斯时寒燥之气正盛。寒燥之气伤人,一为寒邪从外而入,束闭皮毛,而邪气内舍于肺;一为燥之邪从口鼻而入,直伤于肺。肺为娇脏,既易伤于热,也易伤于寒,更易病于燥。特别是新疆气温时寒时热,寒热剧变,则肺极易感受寒燥之邪而发病。“凉极而万物反燥”、“寒能收敛,腠理密闭,无汗而燥”^[17]、“寒搏则燥生”^[18],所以“寒”与“燥”不仅可单独作用,更可以协同为害。故其病既有寒束皮毛之表证,又有燥伤肺津之里证,更有寒燥协同为害独特之反应。前期调查表明西北寒燥证是新疆 COPD 的多发证型之一,在多年临床实践和流调的基础上,将其特点总结为“局部燥、全身寒”、“内燥外寒”^[2]。为进一步深化该病证的防治研究,本研究拟在 COPD 西北寒燥证大鼠模型建立的基础上观察止嗽散加减方对其肺功能的影响,为临床提供参考。

实验发现第 90 天时寒燥组大鼠出现体型消瘦,被毛凌乱枯槁、脱落较为明显,扎堆,蜷卧少动,嗜睡,抢水,大便湿烂不成形,气道内痰鸣音及类似咳嗽音等症状;而且其饮水量也较模型组和空白组为多^[5]。与 COPD 西北寒燥证患者咳嗽或喘息,恶寒或背冷,咽喉干燥等症状相符^[19]。同时,对所建立模型的肺脏病理标本进行了观察,发现无论是模型组还是寒燥组,肺部存在肺泡扩张,间隔变窄,断裂并融合成较大囊腔,有充血现象,有炎症细胞浸润,小支气管下平滑肌增生变厚,符合 COPD 的临床病理改变。同时根据中医病证模型“病因模拟-生物表征观察-药物反证”的建模思路,本研究选择止嗽散加减方作为反证用药对模型进行干预。三拗汤合止嗽散加减是 COPD 风寒袭肺证的指导用方^[20],考虑西北寒燥证“内燥外寒”的病机特点,为避免助热伤津,去麻黄不用,加用川贝助紫苑润肺化痰止咳,同时又能清泻肺热;而款冬花辛温而润,符合本证病机,并款冬花与紫苑合用,一重止咳、一重化痰,彰显化痰止咳之效。但“枳壳泄肺,能损至高之气,肺气虚弱者忌之”^[21],白前“长于降气下痰止嗽。……虚者禁用”^[22],考虑 COPD 患者属于慢性病,病理变化为本虚标实,稳定期则主要以虚为主^[20],前期流行病学调查也显示新疆 COPD 证型分布排在前两位的是肾阳虚和肺气虚^[23],故而本方弃枳壳和白前不用,酌用生姜解表散寒、温肺止咳。经加减后全方温肺润燥,兼具宣肺肃降之能,共奏理肺祛痰之效,符合本证病机特点和治则。

本研究发现,止嗽散加减方干预后不仅 COPD 西北寒燥证模型大鼠的生物表征有所改善,而且其肺部

病理组织损伤和肺功能的下降速率也有不同程度的改善。研究发现 PEF 与一秒用力呼吸容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)呈高度相关性,均可一定程度反映气道气流阻塞情况^[24],PEF 同时也可反映 COPD 患者整个呼吸功能减退程度^[25]。本研究发现寒燥组大鼠的 PEF 值最低,故而反映其整个肺功能的状态较其他两组为差,而止嗽散加减方干预后一定程度延缓了 PEF 值的下降,说明其对 COPD 模型的肺功能有一定程度的保护作用。同样,EF50、Ti 和 Te 的结果也作了一定程度的佐证。同时,肺部病理显示中药干预后炎症细胞较未干预组减少,气道痰鸣音减少,故而认为止嗽散加减方对模型肺部炎症反应和气道黏液分泌状态的改善可能是其改善肺功能的机制之一,有待下一步实验的验证。

本模型的复制方法综合了病和证的研制方法,运用了与 COPD 西北寒燥证的形成关系更为密切的因素,更加符合 COPD 西北寒燥证形成的条件和病机。在症状表现方面,符合该病证的临床表现,提示该模型是一种比较成功的研究 COPD 西北寒燥证发病机制的动物模型。止嗽散加减方虽然没能逆转 COPD 西北寒燥证已经下降了的肺功能,但是却不同程度地延缓了其肺功能下降的速度。由于 COPD 的致病因素和西北寒燥证的形成原因仍未完全明确,可能都是由多因素的作用引起的,因此本研究所建立的模型只是一种近似的模拟,仍有一定的可能造成研究上的偏向。

参 考 文 献

- [1] 辛海,金玫,沈蕾,等.北京市东城区社区中老年慢性病人人群生存质量与中医九种体质的相关性分析[J].中医杂志, 2011, 52(2): 127-130.
- [2] 李风森,高振,荆晶,等.慢性阻塞性肺疾病西北寒燥证分布状况及临床特点[J].中国中医药信息杂志, 2012, 19(2): 1-4.
- [3] 程国彭.医学心悟[M].北京:人民卫生出版社, 1956:104.
- [4] 高振,李风森,王晶,等.血清 TNF- α 、MMP-9 和骨组织 MMP-1 mRNA 在慢性阻塞性肺病西北寒燥证中的表达[J].中国中西医结合杂志, 2012, 32(8): 1103-1106.
- [5] 高振,胡汉华,刘莹莹,等.西北寒燥证证候模型下丘脑-垂体-肾上腺轴紊乱状态研究[J].中医杂志, 2010, 51(10): 928-930.
- [6] 高振,李风森,荆晶,等.寒燥对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠体质量及饮食量的影响[J].中华中医药杂志, 2012, 27(4): 828-831.
- [7] 赵伟,孙国志.不同种实验动物间用药量换算[J].畜牧

- 兽医科技信息, 2011, 27(5): 52-53.
- [8] 岳海燕, 申双和. 呼吸道和心脑血管疾病与气象条件关系的研究进展[J]. 气象与环境学报, 2009, 25(2): 57.
- [9] Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, et al. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Respir J, 1999, 13(4): 844-849.
- [10] 梁剑辉. 冬春须防寒—认识低温对 COPD 的影响[J]. 澳门医疗与健康, 2010, 11(1): 11.
- [11] Koskela HO. Cold air-provoked respiratory symptoms: the mechanisms and management[J]. Int J Circumpolar Health, 2007, 66(2): 91-100.
- [12] Davis MS, Malayer JR, Vandeventer L, et al. Cold weather exercise and airway cytokine expression[J]. J Appl Physiol, 2005, 98(6): 2132-2136.
- [13] Prüss-Ustün A, Corvalán C. Preventing disease through healthy environments towards an estimate of the environment burden of disease[M]. Geneva: World Health Organization, 2006: 19.
- [14] 凌敏, 荣艳, 苟安栓, 等. 新疆农村地区慢性阻塞性肺疾病的危险因素调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(9): 666-668.
- [15] 加孜那·托哈依, 胡晓婷, 赵双锁, 等. 新疆和田农村地区 60 岁以上维吾尔族人群慢性阻塞性肺疾病的流行病学调查[J]. 新疆医科大学学报, 2010, 33(9): 1017-1010.
- [16] Zhong NS, Wang C, Yao WZ, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(8): 753-760.
- [17] 宋乃光主编. 刘完素医学全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 106.
- [18] (清) 石寿棠撰, 王校华点注. 医原[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1983: 32.
- [19] 新疆中西医结合学会呼吸专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病西北寒燥证诊断标准(2011 版)[J]. 新疆医科大学学报, 2012, 35(10): 1317, 1322.
- [20] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011 版)[J]. 中医杂志, 2012, 53(1): 80-84.
- [21] 任春荣主编. 缪希雍医学全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 235.
- [22] 清·汪昂. 本草备要[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1965: 27.
- [23] 徐丹, 高振, 荆晶, 等. 新疆 410 例慢性阻塞性肺疾病患者中医证型分布规律[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(3): 206-210.
- [24] 符琴, 谭芳. 慢性阻塞性肺疾病患者肺通气功能检查结果分析[J]. 中国老年保健医学, 2009, 7(4): 112-113.
- [25] Emerman CL, Cydulka RK. Use of peak expiratory flow rate in emergency department evaluation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Emerg Med, 1996, 27(2): 159-163.

(收稿: 2013-03-25 修回: 2014-01-24)

(上文接第 555 页)

病药物所致肝功能损伤, 有临床推广应用价值。本研究考虑目前医疗环境及患者监护人意愿, 未设定空白对照, 故无法得出加用当飞利肝宁护肝不停精神病药, 与停用精神病药物观察之间的疗效比较。且总的研究例数不多, 有待于进一步开展研究。

参 考 文 献

- [1] 杨德森主编. 基础精神医学[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1996: 582.
- [2] 刘云蓝. 常用抗精神病药所致肝功能异常的调查分析[J]. 西南军医, 2010, 12(3): 488-489.
- [3] 沈渔邨主编. 精神病学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 840.
- [4] 姜秀举, 刘永明. 甘草酸二铵治疗抗精神病药物所致无黄疸型肝炎损害的对照研究[J]. 中国当代医药, 2011, 18(6): 37-38.
- [5] 中华医学会精神科分会主编. 中国精神障碍分类与诊断标准 (CCMD-3)[M]. 第 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 75-78.
- [6] U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)[EB/OL]. http://cabig.nci.nih.gov/News_Folder/CTCAE_v4.0, 2009: 107-108/2011-3.
- [7] 苗芊, 金瑞. 当飞利肝宁对实验大鼠酒精性肝损伤防治作用的实验研究[J]. 中医杂志, 2003, 44(2): 120.
- [8] 王谦信, 姜阳兴. 护肝片预防抗结核药物肝损伤的临床观察[J]. 中国中医药科技, 2009, 16(5): 373.

(收稿: 2013-06-27 修回: 2014-01-20)