

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2019.04.006

• 实验研究 •

参蛤益肺胶囊对 COPD 稳定期大鼠血清 bFGF 水平及支气管平滑肌厚度的影响*

廖冬梅¹ 钟红卫² 雷章恒^{1△} 陈远霞²

¹西南医科大学,四川泸州 646000

²西南医科大学附属中医医院,四川泸州 646000

摘要 目的 探讨参蛤益肺胶囊对慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期大鼠血清碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平及支气管平滑肌厚度的影响。方法 50 只 SD 大鼠,随机分为 5 组,每组 10 只。选取 10 只为空白对照组(N 组),其余 40 只进行 COPD 稳定期大鼠造模。造模成功后,将 40 只大鼠随机分为模型组(M 组)、常规剂量参蛤益肺胶囊治疗组(A 组)、高剂量参蛤益肺胶囊治疗组(B 组)、茶碱缓释片治疗组(C 组)各 10 只。分别于造模 12 周及 18 周后比较各组大鼠血清 bFGF 水平及支气管平滑肌厚度。结果 造模 12 周及 18 周后比较各组大鼠血清 bFGF 水平及支气管平滑肌厚度,M 组、A 组、B 组、C 组大鼠均明显高于 N 组($P < 0.05$);A 组、B 组、C 组均明显低于 M 组($P < 0.05$);B 组大鼠明显低于 A 组、C 组($P < 0.05$);A 组与 C 组大鼠比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);造模 18 周后 B 组大鼠明显低于 12 周后($P < 0.05$)。结论 参蛤益肺胶囊可降低 COPD 稳定期大鼠血清 bFGF 水平,减少支气管平滑肌厚度,高剂量参蛤益肺胶囊疗效更为显著。

关键词 参蛤益肺胶囊;慢性阻塞性肺疾病;血清碱性成纤维细胞生长因子;支气管平滑肌

Effect of ShenGe Yifei Capsule on Serum BFGF Level and Bronchial Smooth Muscle Thickness in Rats with Stable COPD

LIAO Dongmei¹, ZHONG Hongwei², LEI Zhangheng^{1△}, CHEN Yuanxia²

¹Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

²Affiliated Hospital of traditional Chinese Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

Abstract Objective To investigate the effect of ShenGe Yifei capsule on serum basic fibroblast growth factor (bFGF) level and bronchial smooth muscle thickness in rats with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) in stable phase. **Methods** Fifty SD rats were randomly divided into 5 groups with 10 rats in each group. Ten rats were selected as blank control group (N group), and the other 40 rats were established in stable phase of COPD. After the successful establishment of the model, 40 rats were randomly divided into model group (M group), routine dose ShenGe Yifei capsule treatment group (group A), high dose ShenGe Yifei capsule treatment group (group B) and theophylline sustained-release tablet treatment group (group C). The serum bFGF level and bronchial smooth muscle thickness were compared at 12 weeks and 18 weeks after modeling. **Results** After 12 and 18 weeks of modeling, the level of serum bFGF and the thickness of bronchial smooth muscle in each group were compared. Group M, group A, group B and group C were significantly higher than those in group N ($P < 0.05$). Group A, group B, group C were significantly lower than those in group M ($P < 0.05$). Group B were significantly lower than those in group A and group C ($P < 0.05$). There was no significant difference between group A and

* 西南医科大学-西南医科大学附属中医医院联合基金

△通信作者, Corresponding author, E-mail: 211501983@qq.com

group C ($P > 0.05$). After 18 weeks of modeling, the rats in group B were significantly lower than those after 12 weeks ($P < 0.05$). **Conclusion** ShenGe YiFei capsule could reduce the level of serum bFGF and the thickness of bronchial smooth muscle in rats with stable COPD, and the curative effect of high dose ShenGe YiFei capsule is more significant.

Key words ShenGe YiFei capsule; chronic obstructive pulmonary diseases; serum basic fibroblast growth factor; bronchial smooth muscle

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 是一种常见的呼吸系统疾病, 以持续呼吸症状和气流受限为特征, 通常是由于明显暴露于有毒颗粒或气体引起的气道和 (或) 肺泡异常所导致^[1]。随着全球环境污染加重, 人口老龄化, COPD 的发病率及死亡率呈增长趋势, 严重影响患者的生活质量, 极大地加重患者和社会的经济负担。因此, 针对 COPD 的防治研究显得格外重要。近年来研究^[2-3]指出, 中医药治疗 COPD 具有不错的临床疗效。本研究观察了参蛤益肺胶囊治疗 COPD 稳定期大鼠对血清碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 水平及支气管平滑肌厚度的影响, 旨在为中药制剂防治 COPD 奠定理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物

清洁级 SD 大鼠 50 只, 其中雌鼠 25 只, 体重 (230 ± 10) g; 雄鼠 25 只, 体重 (290 ± 10) g。遵照《实验动物环境及设施 (GB 14925-2010)》, 遵守实验动物福利与伦理原则, 研究方案获得西南医科大学实验动物伦理委员会批准。

1.2 实验仪器

417R 高速冷冻离心机 (德国 eppendorf 公司), Bx-50 光学显微镜 (日本 OLYMPUS 公司), ML204/02 电子天平 (梅特勒-托利多仪器上海有限公司), -80°C 冰箱 (日本 SANYO 公司)。

1.3 实验试剂及药品

大鼠 bFGF ELISA 试剂盒 (上海泛科实业有限公司, SBJ-R0562), 参蛤益肺胶囊 (西南医科大学附属中医医院, 批号 20160604, 0.33 g/粒), 茶碱缓释片 (广州迈特兴华制药厂, 批号 20160118, 0.1 g/片), 3% 戊巴比妥 (Sigma 公司, 批号 05042137)。

1.4 造模方法

适应性喂养 1 周后, 从 50 只清洁级 SD 大鼠中, 分别挑选出 5 只雌鼠和 5 只雄鼠作为空白组 (N 组), 剩下的 40 只进行 COPD 稳定期大鼠造模。根据本实验室研究经验, 采用被动吸入香烟烟雾联合肺炎克雷

伯氏杆菌感染的方法建立 COPD 稳定期大鼠模型。造模第 1 周至第 3 周, 经大鼠鼻腔滴入 0.1 mL 肺炎克雷伯杆菌液 ($6 \times 10^8\text{ CFU/mL}$), 每 5 天进行 1 次。第 1 周至第 6 周, 将大鼠置于烟熏箱被动吸入香烟烟雾, 每天 1 次, 每次 30 min 。

1.5 分组及给药

造模成功后, 以雌雄各半为原则, 随机将 40 只大鼠分为 4 组: 模型组 (M 组)、常规剂量参蛤益肺胶囊治疗组 (A 组)、高剂量参蛤益肺胶囊治疗组 (B 组)、茶碱缓释片治疗组 (C 组) 各 10 只。A 组、B 组、C 组大鼠每日给药剂量分别为 0.62 g/kg 、 0.42 g/kg 、 0.02 g/kg , 将每日给药量与 $50\text{ mL } 0.9\%$ 氯化钠溶液充分混合后进行灌胃处理; N 组及 M 组大鼠以 $50\text{ mL } 0.9\%$ 氯化钠溶液进行灌胃处理。

1.6 检测指标

将各组大鼠分为 2 组, 分别于造模 12 周及 18 周后进行血清 bFGF 水平检测及支气管平滑肌厚度测定。取材前所有大鼠禁食 12 h, 麻醉后采集腹主动脉血, 将其静置于 4°C 冰箱 4 h, 取出后以 3000 r/min 的转速离心 10 min , 将其血清置于 -80°C 冰箱内保存待测, 运用 ELISA 试剂盒进行检测。取材后迅速处死大鼠、开胸、取出大鼠的右肺并分离出中叶, 肺组织经常规固定、HE 染色后采用显微镜观察, 运用计算机图像分析系统测量支气管平滑肌厚度。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 bFGF 水平比较

造模 12 周及 18 周后, M 组、A 组、B 组、C 组大鼠血清 bFGF 水平均明显高于 N 组 ($P < 0.05$); A 组、B 组、C 组大鼠血清 bFGF 水平均明显低于 M 组 ($P < 0.05$); B 组大鼠血清 bFGF 水平明显低于 A 组、C 组 ($P < 0.05$); A 组与 C 组大鼠血清 bFGF 水平比较, 差

异无统计学意义($P>0.05$)。造模 18 周后 B 组大鼠血清 bFGF 水平明显低于 12 周后($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠血清 bFGF 水平比较($n=5$, pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	12 周后	18 周后
N 组	4.22±1.21	3.55±1.58
M 组	24.77±2.89*	26.51±2.95*
A 组	21.22±0.49*△▲	21.82±1.62*△▲
B 组	14.36±1.20*△	13.39±3.55*△□
C 组	20.48±3.35*△▲	22.40±2.40*△▲

与 N 组比较, * $P<0.05$; 与 M 组比较, △ $P<0.05$; 与 B 组比较, ▲ $P<0.05$; 与 12 周后比较, □ $P<0.05$

2.2 支气管平滑肌厚度比较

造模 12 周及 18 周后, M 组、A 组、B 组、C 组大鼠支气管平滑肌厚度均明显高于 N 组($P<0.05$); A 组、B 组、C 组大鼠支气管平滑肌厚度均明显低于 M 组($P<0.05$); B 组大鼠支气管平滑肌厚度明显低于 A 组、C 组($P<0.05$); A 组与 C 组大鼠支气管平滑肌厚度比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。造模 18 周后 B 组大鼠支气管平滑肌厚度明显低于 12 周后($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠支气管平滑肌厚度比较($n=5$, μm , $\bar{x}\pm s$)

组别	12 周后	18 周后
N 组	24.97±0.45	25.29±0.48
M 组	66.87±2.35*	69.27±1.12*
A 组	52.54±2.93*△▲	53.17±2.41*△▲
B 组	45.76±2.41*△	37.91±1.23*△□
C 组	53.18±3.24*△▲	52.14±1.48*△▲

与 N 组比较, * $P<0.05$; 与 M 组比较, △ $P<0.05$; 与 B 组比较, ▲ $P<0.05$; 与 12 周后比较, □ $P<0.05$

3 讨论

血清 bFGF 是一种多肽分子, 具有广泛生物活性, 丝裂原活性明显, 能促进多种细胞生长、增殖和分化。血清 bFGF 可通过趋化作用使单核细胞、中性粒细胞浸润到损伤局部参与炎症反应, 同时也趋化成纤维细胞、内皮细胞和星形胶质细胞参与局部损伤的修复和重建。研究^[4-5]指出, 在 COPD 发病过程中, bFGF 参与炎症反应和损伤修复, 引起气道黏膜炎症反应加重、黏膜下胶原沉积和平滑肌细胞增生、肥厚, 导致气道重塑, 因此可作为 COPD 病情监测的重要观察

指标。

本实验 COPD 稳定期大鼠模型的建立采用被动吸入香烟烟雾联合肺炎克雷伯氏杆菌感染的方法, 更符合 COPD 稳定期的病情特点。本研究结果显示, 造模 12 周及 18 周后比较各组大鼠血清 bFGF 水平及支气管平滑肌厚度, M 组、A 组、B 组、C 组大鼠均明显高于 N 组, 提示造模成功; A 组、B 组、C 组均明显低于 M 组, 提示茶碱缓释片、参蛤益肺胶囊常规剂量及高剂量均对 COPD 稳定期大鼠有治疗作用; B 组大鼠明显低于 A 组、C 组, 提示高剂量参蛤益肺胶囊的治疗效果优于茶碱缓释片及常规剂量参蛤益肺胶囊治疗; 造模 18 周后 B 组大鼠明显低于 12 周后, 提示随着治疗时间延长, 高剂量参蛤益肺胶囊治疗效果进一步提升, 可有效缓解病情进展。

根据本病临床表现, 可归属于中医“肺胀”范畴, 古代医家对其病因病机进行了详细描述, 《诸病源候论·咳嗽病诸候·咳逆短气候》曰:“肺虚为微寒所伤, 则咳嗽, 嗽则气还于肺间, 则肺胀; 肺胀则气逆。而肺本虚, 气为不足, 复为邪所乘, 壅痞不能宣畅, 故咳逆短乏气也。”《寿世保元·痰喘》云:“肺胀喘满, 胸高气急, 两肋煽动, 陷下作坑, 两鼻穹张, 闷乱嗽渴, 声啊不鸣, 痰涎潮塞。”肺胀的病理性性质多属标实本虚, 标实为痰浊、水饮、瘀血和气滞, 本虚为肺、脾、肾气虚, 晚期则气虚及阳, 或阴阳两虚。本病稳定期病因病机为肺脾肾虚、痰瘀互结, 治疗应以益气、活血、化痰为原则^[6]。参蛤益肺胶囊是西南医科大学附属中医医院院内中药制剂, 源自明代朱肱《普济方》的蛤蚧散加减, 由蛤蚧、红参、川芎、三七等药物组成, 具有补肺益肾、化痰祛痰、纳气平喘、标本兼治之功^[7]。

综上所述, 参蛤益肺胶囊可降低 COPD 稳定期大鼠血清 bFGF 水平, 减少支气管平滑肌厚度, 高剂量参蛤益肺胶囊疗效更为显著。

参 考 文 献

- [1] 陈亚红. 2019 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(1): 1-14.
- [2] 章潜, 严萍. 健脾益气方对不同分级慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的影响[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(4): 495-496.
- [3] 渠乐, 周云. 二母散对肺阴亏虚型老年慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(7): 1197-1202.
- [4] 林典义, 厉明. 碱性成纤维细胞生长因子在慢性阻塞性肺疾病大鼠小气道重塑中的作用研究[J]. 中国基层医药,

2011,18(19):2692-2693.

[5] 叶安霞,谢正福,赵华,等. 碱性成纤维细胞生长因子在 COPD 大鼠模型气道重塑中的作用[J]. 中国实用内科杂志,2007,27(10):783-786.

[6] 毛相裕,徐艳玲. 慢性阻塞性肺疾病病因病机研究简况

[J]. 实用中医内科杂志,2016,30(6):102-103.

[7] 郝英,雷章恒,钟红卫,等. 参蛤益肺胶囊联合沙美特罗替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期临床研究[J]. 亚太传统医药,2017,13(1):142-144.

(收稿日期:2019-04-11)

《中西医结合研究》编委会名单

名誉主编:陈可冀

主 编:黄光英

副 主 编:吴伟康 陆付耳 沈 霖

编 委(以姓氏笔画为序):

文秀英	方建国	王 平	王 伟	王 阶	王文健	王汉祥	王胜利	王硕仁	左新河
史载祥	刘 平	刘文励	刘行稳	刘沛霖	刘艳娟	刘鲁明	向 楠	吕志平	吕爱平
许先金	许树强	齐清会	余南才	吴 刚	吴伟康	吴根诚	吴献群	宋恩峰	张 英
张东友	张玉环	张红星	张京春	张明敏	张莹雯	李大金	李天望	李廷谦	李建武
李显筑	杜 建	杨明炜	杨胜兰	杨艳萍	沈 霖	连 方	陆付耳	陈 广	陈 琢
陈小野	陈 刚	陈家旭	陈海龙	陈维养	郑翠红	范 恒	金志春	金建年	易 屏
施 静	段逸群	胡少明	胡永红	胡思专	胡随瑜	胡家才	赵映前	赵健雄	唐旭东
夏仁云	涂胜豪	涂晋文	高 进	高思华	崔乃强	曹洪欣	梁晓春	黄 熙	黄世林
黄光英	黄冬梅	董竞成	谢 晶	谢纪文	雷 燕	蔡定芳	蔡贤华	穆大伟	魏军平

编 辑:刘 琼 钟志艳