

中医药对肺纤维化大鼠肺组织超微结构的影响

丁玉文 李瑞琴 金 艳 郭迎科

(河南中医学院科技处病理实验中心, 郑州, 450046)

摘要 肺纤维化是一种发病机制尚不明确的慢性炎症性肺疾病, 中医药(包括针灸)等治疗方法在对其治疗上有着独特的优势。随着现代医学科学技术的发展, 许多新的研究手段逐渐应用于肺纤维化的研究, 本文查阅近十余年来应用透射电子显微镜研究肺纤维化的文献, 总结了传统中医药及针灸治疗对肺纤维化超微结构的影响, 以期获得临床用药的实验室基础。

关键词 肺纤维化; 超微结构; 中医药; 针灸

Effect of Traditional Chinese Medicine on Pulmonary Fibrosis in Rat Lung Tissue Ultrastructure

Ding Yuwen, Li Ruiqin, Jin Yan, Guo Yingke

(Pathology of Experimental Center of Scientific Research Department, HeNan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Abstract Pulmonary fibrosis is a chronic inflammatory disease, and its pathogenesis is still unclear. Traditional Chinese medicine (TCM, including acupuncture) and other treatment methods have unique advantages in the treatment of pulmonary fibrosis. With the development of modern medical science and technology, many new research methods are gradually applied in pulmonary fibrosis researches. This paper is to study the literature on pulmonary fibrosis by transmission electron microscopy in nearly ten years, and summarize the influence of traditional Chinese medicine and acupuncture treatment on the ultrastructure of pulmonary fibrosis, in order to obtain lab basis for clinical medicine application.

Key Words Pulmonary Fibrosis; Ultrastructure; Traditional Chinese Medicine; Acupuncture

中图分类号: R256.19; R-332 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.01.058

肺纤维化是一种发病机制尚不明确的慢性炎症性疾病, 多发常见, 治疗难度较大, 预后较差, 严重威胁人类的健康。随着社会经济的不断发展, 环境污染、不良生活习惯等因素导致人们的抵抗力下降, 肺纤维化疾病的发病率和病死率不断增加, 然而临床对其治疗尚无有效的方法。近年来随着中医药在治疗肺纤维化疾病方面的研究, 发现了许多有效的方法, 本文从肺纤维化大鼠肺组织形态学超微结构方面, 研究中医药疗效的优劣。

1 单味中药对肺纤维化大鼠肺组织超微结构的影响

中医药在治疗疾病方面注重方药的配伍, 很少选用单味药治疗, 而研究发现单味中药及其提取物在肺纤维化方面有着独特的治疗作用, 并且对超微结构产生不同的影响。

1.1 丹参 丹参主要有效成分为丹参酮、丹参酚酸

等。林军等^[1]关于博来霉素致肺纤维化动物模型病理观察及丹参总酚酸干预作用研究, 超微结构观察显示: 丹参总酚酸组间质中胶原的沉积减轻程度明显, 内质网与线粒体可见轻度肿胀。结论: 丹参总酚酸可以明显减轻肺组织纤维化程度。

1.2 川芎 川芎嗪是川芎的有效成分, 赵俭等^[2]从细胞学超微结构变化观察川芎嗪对肺间质纤维化的治疗作用时发现: 7 d 川芎嗪组炎性细胞浸润较 BLM 组减轻, 肺泡 II 型细胞少数板层小体空泡样变, 微绒毛存在且较丰富, 14、28 d 川芎嗪组肺间质中胶原原纤维总量不多。证实了川芎嗪可以减轻博来霉素所致大鼠肺组织纤维化程度。

1.3 黄芪 黄芪是豆科草本植物蒙古黄芪、膜荚黄芪的干燥根, 主要化学成分有黄芪皂苷、黄芪多糖、黄芪总黄酮、多种氨基酸等。刘永琦等^[3]将实验分为空白组、模型组、地塞米松组、黄芪水提物组、黄芪

皂苷组,电镜结果显示:三个治疗组均能改善肺泡Ⅱ型上皮细胞的超微结构,黄芪2组在对细胞游离面微绒毛的改善方面好于地塞米松组;黄芪皂苷组在对核及核仁、细胞内板层小体等形态改善方面优于黄芪水提取物组。揭示黄芪两用药组能保护肺纤维化大鼠肺泡Ⅱ型上皮细胞超微结构。李金田等^[4]的实验同样证明黄芪多糖能够保护肺泡Ⅱ型上皮细胞超微结构。

1.4 苦参 苦参碱为苦参的主要有效成分,付松泉等^[5]研究苦参碱对肺间质纤维化大鼠超微结构的影响。透射电镜结果,苦参碱治疗组同模型组相比,7 d:肺泡Ⅱ型上皮细胞数目增多,板层小体增多明显,但线粒体嵴仍清晰且隐约可见,微绒毛较丰富;14~28 d:成纤维细胞增多较模型组减轻,胶原纤维增多也较轻。结论:苦参碱能减慢肺纤维化的发展,明显改善肺泡上皮的超微结构。

1.5 蛇床子 蛇床子素为蛇床子的主要有效成分,崔红霞等^[6]研究发现,超微结构观察:蛇床子素治疗肺纤维化大鼠28 d后,肺泡Ⅱ型上皮细胞中板层小体数量与博来霉素组相比明显增多,脱颗粒程度减轻,粗面内质网少见扩张,线粒体数目较正常,仅少数有肿胀。细胞间质中纤维少量存在且较细,胶原蛋白沉积明显比模型组减轻。实验结果提示蛇床子素能减轻大鼠肺纤维化程度。

1.6 沙苑子 沙苑子含沙苑子苷、生物碱、黄酮类等主要成分。侯燕等^[7]研究显示:与模型组相比,沙苑子总黄酮各给药组肺纤维化程度明显改善,肺泡间隔纤维沉积程度减轻,Ⅱ型肺泡上皮细胞数量较模型组比明显减少,细胞内板层小体数量增多,表面微绒毛可见,线粒体肿胀减轻,线粒体内嵴排列较规则。结果表明:沙苑子总黄酮可以抑制肺纤维化的发展,具有抗肺纤维化作用。

1.7 红芪 红芪含红芪多糖、红芪黄酮、多种氨基酸等主要成分。张毅等^[8]超微结构观察到:红芪黄酮3个剂量组肺泡间隔胶原纤维生成明显减少,线粒体肿胀明显减轻甚至趋于正常,板层小体较模型组明显增多,其中红芪黄酮高剂量组效果尤其明显。结论:红芪黄酮可减少细胞外基质沉积、明显减轻肺纤维化大鼠的纤维化程度。

2 中药复方对肺纤维化大鼠肺组织超微结构的影响

中药复方由多种单味药组成,在肺纤维化治疗上效果更好,对超微结构的影响更加明显。

2.1 肺通口服液 肺通口服液(黄芪、党参、沙参、

丹参、当归、川芎、金银花、连翘等组成)在治疗大鼠肺纤维化时,超微结构发现:14 d时,肺通口服液组与模型组相比,间质细胞网带染色体基本正常,线粒体较多完整,少量线粒体脊减少,肺泡上皮细胞基本正常,间质内胶原纤维排列较一致,毛细血管内可见少量红细胞,毛细血管内皮细胞分布均匀;28 d时,用药组大鼠肺间质细胞核内染色质分布和电子密度基本正常,大多数线粒体脊恢复正常,间质胶原纤维数量减少,毛细血管内未见到充盈,可见少量中性粒细胞,两类肺泡上皮细胞核形态、大小基本正常。结果表明:肺通口服液对大鼠肺纤维化模型具有治疗作用^[9]。

2.2 复方鳖甲方 段斐等^[10]运用复方鳖甲方(鳖甲、赤芍、冬虫夏草、三七等组成)治疗后发现:复方鳖甲方各组在7 d、14 d、28 d胶原总纤维含量明显减少,纤维化程度降低,细胞外基质沉积、呼吸膜增厚等现象也明显好转。结论:复方鳖甲方能抑制实验大鼠IPF胶原纤维增生,从而发挥抗纤维化的作用。

2.3 化纤汤 许朝霞^[11]拟化纤汤(黄芪、枳实、水蛭、银杏叶),观察该方对肺纤维化大鼠肺组织形态学的影响,电镜观察显示:化纤汤大剂量组病理改变明显好于博来霉素模型组,线粒体损伤相对好转,板层小体损伤相对减轻,少见空泡样变,胶原纤维生成相对减少。结果表明:化纤汤对肺纤维化发展各个阶段的病理变化有着明显的改善作用。

2.4 雄附散 马玉琛等^[12]关于雄附散阻抗大鼠肺间质纤维化的病理形态观察的实验,电镜观察:与模型组相比,雄附散3个剂量组肺泡Ⅱ型上皮细胞表面微绒毛数目、板层小体数量轻度减少甚至接近正常,线粒体及粗面内质网轻度变化,间质胶原纤维轻度增生并接近正常。结论:雄附散能有效抑制博来霉素诱导的大鼠肺间质纤维化的发生。

2.5 肺纤灵Ⅱ号 展瑞等^[13]探讨肺纤灵Ⅱ号对实验性肺纤维化大鼠的干预作用及其作用机制。肺纤灵Ⅱ号由中药冬虫夏草、丹参及三七提取物按一定比例组成。超微结构观察:第28天时,与模型组相比,中药组肺泡Ⅱ型上皮细胞形态正常;板层小体形态和结构尚正常,少数有排空现象;细胞间质中存在少量胶原纤维。结论:中药肺纤灵Ⅱ可对博来霉素诱导的大鼠肺纤维化具有一定的抑制作用。

2.6 血必净 胡明等^[14]探讨百草枯(PQ)中毒致肺纤维化的发生机制以及血必净在PQ中毒时的治疗作用。血必净注射液主要成分:红花,赤芍,川芎,

丹参,当归;电镜下观察:与模型组相比,血必净组 14 d 时,肺组织线粒体数目增多,肿胀不明显;间质内胶原纤维明显减少,纤维化不明显。结论:血必净可减轻百草枯中毒引起的肺部炎症反应,延缓肺纤维化发展。

2.7 大黄附子汤 刘莉等^[15]研究大黄附子汤对百草枯中毒大鼠肺组织的干预作用。其中大黄 9 g,制附子 9 g,细辛 3 g,制备成药物质量浓度 1 g/mL 的水煎剂。透射电镜观察显示:与模型组相比,大黄附子汤组显示肺泡结构仍完整,部分肺泡萎陷不张,少数板层小体排空,线粒水肿明显减轻。结论:大黄附子汤可改变模型组大鼠肺损伤的组织形态以及保护肺泡上皮细胞的超微结构。

2.8 健脾益肺 II 号 林琳等^[16]探讨健脾益肺 II 号调节机体氧化/抗氧化平衡的作用及其对肺组织超微结构的影响,该方由党参、黄芪、柴胡、牡荆子等组成。透射电镜结果表明,与模型组对比,健脾益肺 II 号组肺泡 II 型细胞外缘稍微不完整,毛细血管外缘较完整,可见大小不等的板层体且数目明显增多,肺泡间隔结缔组织层增厚程度减轻。结果表明:健脾益肺 II 号可减轻肺纤维化鼠肺组织超微结构的损伤。

此外,赵萃利等^[17]运用益气化痰法观察对肺纤维化大鼠肺组织结构及血清 MMP-9、TIMP-1 的影响。药方由黄芪、白术、川芎、姜黄、半夏、海藻等组成。电镜观察肺组织超微结构变化,与模型组相比,各治疗组均能减少肺间质胶原沉积,减轻肺纤维化程度,尤以益气化痰法组较为明显。结论提示:益气化痰法组在一定程度上延缓了肺纤维化的进程。

3 针灸治疗肺纤维化疾病

现代文献关于针灸参与治疗肺纤维化的报道很少,中国古代文献中尚未发现与之对应的病名,许多研究者将本病归于“肺痿”“肺胀”“络病”等范畴,并认为“肺痿”最为合适。

孙思邈《千金翼方·针灸中·肺病》谓:“肺俞……主气逆咳嗽”,“气短……灸肺俞百壮”“下气,灸肺俞百壮,又灸太冲五十壮。此穴并主肺痿。”^[18] 针灸名家高武编注的《针灸聚英》卷四《〈神应针〉膈穴证治歌·痰喘咳嗽》中载录:“传尸骨蒸肺痿法,膏肓肺俞四花穴。”^[19] 这是针灸学术史上第一次正式将膏肓俞、肺俞和四花穴组成灸方治疗肺痿的记载^[20]。李戎等人曾用博莱霉素对 SD 大鼠造模进行实验,与模型组相比,艾灸治疗组肺组织纤维化程度

明显减轻,结果提示艾灸肺俞、膏肓俞对肺纤维化的防治具有一定的作用^[21]。接着运用艾灸肺俞、膏肓俞联合少商、商阳刺血对实验大鼠进行治疗,结果表明艾灸刺血、补虚泻血的结合治疗对肺纤维化也具有一定的防治作用^[22]。此外,艾灸与化疗方结合起来的“复合艾灸疗法”的大鼠实验,结果提示灸药结合治疗法和艾灸疗法不仅在一定程度上更有效地抑制大鼠肺纤维化的形成和发展,还具有无不良反应的优势。另外,徐慧卿^[23]关于针药并用治疗特发性肺纤维化疗效的临床研究表明,联合组(中药、针灸和激素联合治疗)能显著改善患者的肺功能,并在一定程度上改善呼吸困难症状。

研究表明,针灸在抑制肺纤维化的形成有一定的疗效,而这种效果建立在历代医家大量的治疗经验以及现代医学实验研究上,其具体作用机制是什么,目前尚不明确,那么能否从微观角度比如超微结构方面着手,从根本上解决作用机理问题,这就需要研究者深入探讨。

4 讨论

综上所述,大量实验研究表明,中医中药治疗肺纤维化的确有疗效,能够延缓、抑制肺纤维化的进程,但临床疗效才是评价药物疗效的唯一标准。查阅大量的文献,发现临床研究肺纤维化疾病较少,多数局限于动物实验,而且多以西药建立的肺纤维化疾病模型为研究对象,不能体现中医证型特色,很难把握证候的演变规律。在治疗过程中,不管是单方治疗还是复方治疗,超微结构的确有所改变,但其研究尚缺乏统计学意义,并没有一个评判的标准,无法衡量研究方法的优劣性,这就要求研究者反复论证,从而使实验方案更规范和合理。

参考文献

- [1] 林军. 博莱霉素致肺纤维化动物模型病理观察及丹参总酚酸干预作用研究[D]. 苏州:苏州大学,2006.
- [2] 赵俭,王红曼,王化洲. 川芎嗪对 BLM 所致大鼠肺纤维化保护作用的电镜研究[J]. 锦州医学院学报,2006,27(2):11-13.
- [3] 刘永琦,李金田,李娟,等. 黄芪对肺纤维化大鼠血清细胞因子及肺超微结构的影响[J]. 中国免疫学杂志,2008,24(11):980-983.
- [4] 李金田,魏舒畅,刘永琦,等. 黄芪多糖对肺纤维化大鼠肺上皮细胞超微结构及自由基代谢的影响[J]. 中华中医药杂志,2011,26(11):2360-2362.
- [5] 付松泉,傅松波,刘云萍,等. 苦参碱对肺间质纤维化大鼠超微结构的影响[J]. 中国老年学杂志,2011,31(23):4624-4626.
- [6] 崔红霞. 蛇床子素对博莱霉素致肺纤维化动物的干预作用及其机制研究[D]. 苏州:苏州大学,2011.
- [7] 侯燕. 沙苑子总黄酮对博莱霉素致大鼠肺纤维化的干预作用及其

- 机制研究[D]. 苏州:苏州大学,2013.
- [8]张毅,李娟,苏楹,等. 红芪黄酮对肺纤维化模型大鼠肺组织转化生长因子- $\beta 1$ 表达及超微结构的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2014,21(3):47-49.
- [9]张秀芹,解砚英,王芃,等. 肺通口服液对大鼠肺纤维化模型的治疗作用[J]. 青岛大学医学院学报,2003,39(1):89-92.
- [10]段斐,牛建昭,王继峰,等. 复方鳖甲方治疗实验大鼠特发性肺纤维化的超微结构观察[J]. 北京中医药大学学报,2007,29(4):262-266.
- [11]许朝霞. 化纤汤对博来霉素致大鼠肺纤维化干预作用的实验研究[D]. 湖北:湖北中医学院,2007.
- [12]马玉琛,杨永滨,王勇,等. 雄附散阻抗大鼠肺间质纤维化的病理形态观察[J]. 武警医学,2010,21(2):132-134.
- [13]展瑞,赵光明,冯一中,等. 肺纤灵 II 对实验性肺纤维化的干预机制研究[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(9):932-934.
- [14]胡明,吴伟,宫建,等. 血必净干预下百草枯中毒大鼠肺组织线粒体融合蛋白 2 及超微结构变化的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014,26(6):388-393.
- [15]刘莉,路小光,白黎智,等. 大黄附子汤对百草枯中毒大鼠肺组织超微结构的影响[J]. 中国中医急症,2014,23(7):1216-1217.
- [16]林琳,于旭华,许银姬,等. 健脾益肺 II 号对熏烟联合脂多糖诱导大鼠肺组织氧化/抗氧化失衡的调节及超微结构的影响[J]. 南京中医药大学学报,2015,31(1):39-43.
- [17]赵萃利,曹文富,贺雄,等. 益气化痰法对肺纤维化大鼠肺组织结构及血清 MMP-9、TIMP-1 的影响[J]. 世界科技研究与发展,2012,34(1):163-165.
- [18]孙思邈主编. 千金翼方[M]. 北京:华夏出版社,1993:254,432.
- [19]黄龙祥主编. 针灸名著集成[M]. 北京:华夏出版社,1997:677,680,764.
- [20]李戎,闫智勇,唐勇,等. 肺俞、膏肓俞、四花穴灸治肺痿(肺纤维化)沿革[J]. 中国针灸,2004,24(6):429-431.
- [21]李戎,闫智勇,李文军,等. 艾灸“肺俞”“膏肓”对 BLMA5 诱导大鼠肺纤维化的影响[J]. 中国针灸,2004,24(3):204-207.
- [22]李戎,闫智勇,李文军,等. 灸刺结合阻抑大鼠肺纤维化的实验研究[J]. 新中医,2004,36(8):79-80.
- [23]徐慧卿. 针药并用治疗特发性肺纤维化疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2010,29(10):641-642.

(2015-12-21 收稿 责任编辑:白桦)

《世界中医药》杂志中药研究栏目征稿通知

《世界中医药》杂志为世界中医药学会联合会的会刊,目前该会已经成立了 26 个中药相关专业(如中药、中药新剂型、中药药剂、中药分析、中药化学、中药药理、药材资源、中药鉴定、方剂、中药饮片等)委员会,这些专业委员会在各自的学科建设、学术交流、人才培养等方面都发挥着重要的作用,本杂志与各专业委员会联手,产、学、研、用、政结合,优化学科建设,解决中药领域面临的实际困难,实现“学术、创新、转化、共赢”为目的,共同推动学科的发展,在中药领域的推广应用等方面做出了突出贡献。本杂志近几年稳步发展,办刊质量逐步提升,影响不断扩大,据中国科学技术信息研究所 2015 年期刊评价最新数据显示,本杂志核心影响因子为 0.773,在中医学类期刊中排名第 3,在中药学类期刊中排名第 4,连续 7 年被评定为中国科技核心期刊。杂志设置“中药研究”栏目,陆续宣传展示国内外中药学研究进展和最新动态,是中药研究高学术水平的交流平台。如果您致力于中药领域的研究,请将您在新药研发、中药资源与鉴定、中药分析、药剂学、中药化学、药理、不良反应等方向的

新成果、新技术、新方法与新思路撰写成有创新性的文章或综述,在本杂志出版发表。内容以 7 000 字符以上为宜,稿件一经录用,优先安排发表。《世界中医药》杂志(CN 11-5529/R; ISSN 1673-7202)由国家中医药管理局主管,世界中医药学会联合会主办,创刊于 2006 年,是中国第一本面向国内外公开发行的中医药类综合性学术期刊,月刊。2009 年被国家科技部收录为“中国科技核心期刊”。杂志全文收录在《中国期刊全文数据库》《中文科技期刊数据库》《中国核心期刊数据库》《中文科技期刊综合评价数据库》《美国乌利希期刊指南收录期刊数据库》《美国化学文摘 CA 收录期刊数据库》等一系列检索系统。

欢迎您踊跃投稿!

投稿请通过《世界中医药》杂志社官方网站: www.sjzyyz.com,“在线投稿”入口注册投稿,并注明“中药征稿”字样。

联系电话:0086-10-58650023,58239055;传真:0086-10-58650236

E-mail: sjzyyz@vip.126.com