

肺痿论治干预肺纤维化大鼠肺功能的实验研究

康 荻 李 彧 朱 曼 唐 磊 申萌萌 常立国 黄春芳 王继峰 牛建昭 李亚东

(北京中医药大学基础医学院,北京,100029)

摘要 目的:比较麦门冬汤和甘草干姜汤在肺纤维化阶段对大鼠模型肺功能的干预作用。方法:用博来霉素造模 14 d 的 SD 大鼠,灌胃麦门冬汤(7.5 g/kg、15 g/kg、30 g/kg)和甘草干姜汤组(3.75 g/kg、7.5 g/kg、15 g/kg),模型组和正常组大鼠灌胃等体积饮用水。中药灌胃 14 d 后检测用力肺活量(FVC)、肺动态顺应性(Cdyn)、0.4 秒率(FEV0.4/FVC%)、呼气峰流速(PEF)、最大呼气中期流速(MMF)等指标,检测血气变化,称量脏器质量、计算脏器系数,HE 染色观察肺组织病理。结果:麦门冬汤高剂量组能够降低模型动物肺脏质量、肺脏系数($P < 0.05$),提高肺顺应性、FVC 和质量 FVC($P < 0.05$);甘草干姜汤高剂量能够改善肺顺应性和 FVC($P < 0.05$);甘草干姜汤中剂量能够改善质量 FVC、降低 0.4 秒率($P < 0.05$),保护非纤维化区肺泡结构;甘草干姜汤能够提高肺纤维化大鼠的 PO_2 和 SO_2 ($P < 0.05$)。结论:麦门冬汤和甘草干姜汤对博来霉素所致肺纤维化大鼠肺脏功能均具有改善作用,前者主要是改善气道周围纤维化区的间质增生,后者主要是保护非纤维化区的肺泡结构和功能。

关键词 甘草干姜汤;麦门冬汤;质量 FVC;血气分析;肺顺应性

Experimental Study on Lung Function of Pulmonary Fibrosis Rat under Lung Withered Theory

Kang Di, Li Yu, Zhu Man, Tang Lei, Shen Mengmeng, Chang Ligu, Huang Chunfang, Wang Jifeng, Niu Jianzhao, Li Yadong

(School of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To observe different effects of Maimendong Decotion and Gancao Ganjiang Decotion in on pulmonary fibrosis rat in the stage of fibrotic phase. **Methods:** After 14 days of establishing rat model by intratracheal injection of bleomycin, Maimendong decotion (7.5 g/kg, 15 g/kg, 30 g/kg) and Gancao Ganjiang decotion (3.75 g/kg, 7.5 g/kg, 15 g/kg) were given by gavage once a day for 2 week. Meanwhile, the model group and the normal group were administered with distilled water of same quantity. After gavage of decotion for 14 days, the forced vital capacity (FVC), the indexes of lung dynamic compliance (Cdyn), the ratio of FEV 0.4 to forced vital capacity (FEV0.4/FVC%), peak expiratory flow rate (PEF), maximal mid-expiratory flow rate (MMF) and the blood gas changes were recorded, then the organ coefficients were calculated, lung tissue and airway pathologic changes were observed by HE staining. **Results:** Compared with the model group, the high dose group of Maimendong decotion reduced the lung weight and lung index significantly ($P < 0.05$), and increased Cdyn, FVC and FVC/lung weight significantly ($P < 0.05$). The Cdyn and FVC of high dose group of Gancao Ganjiang decotion were higher than the model group ($P < 0.05$). The intermediate-dose Gancao Ganjiang decotion improved FVC/lung weight ($P < 0.05$) and reduced the rate of FEV0.4/FVC% significantly ($P < 0.05$) compared with the model group. Gancao Ganjiang decotion improved PO_2 and SO_2 significantly compared to model group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Both Maimendong decotion and Gancao Ganjiang decotion are better for the rat model of bleomycin induced pulmonary fibrosis. The former can reduce the interstitial hyperplasia around the airway in fibrosis area, and the latter protect the structure and function of the alveolar in non-fibrosis area.

Key Words Gancao Ganjiang Decotion; Maimendong Decotion; FVC/lung weight; Blood gas analysis; Dynamic compliance

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.038

肺痿一词出自张仲景《金匱要略·肺痿肺癰咳嗽上气病脉证治第七》,属于中医病名,结合历代医家论述及现代临床观察发现中医所论肺痿与肺纤维化疾病相关^[1],并有多位中医专家提出了从肺痿论治肺纤维化的思路^[2-3]。《金匱》论治虚热肺痿,“止逆下气”用麦门冬汤;论治虚寒肺痿,温扶阳气用甘草干姜汤^[4]。瓮恒^[5]等通过临床观察发现麦门冬汤能够改善特发性肺纤维化患者的肺功能;陆国辉等^[6]则发现

甘草干姜汤能够减轻博来霉素导致的大鼠模型肺纤维化程度,可见肺痿论治的 2 组中药方剂具有一定抗肺纤维化效果,但未见比较二者的生物药效机制。而临床肺纤维化患者病因病机纷繁复杂,证候辗转,博来霉素所致肺纤维大鼠模型化进展明确、病理稳定^[7],是国际上使用最广泛的鼠类肺纤维化造模方法^[8]。我们拟通过灌胃麦门冬汤和甘草干姜汤比较肺痿论治的 2 组方剂在该模型肺纤维化阶段的干预效果。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81202787;81573716);教育部国家外专局创新引智基地资助项目(编号:B07007)

作者简介:康荻(1991.04—),女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治肺纤维化,E-mail:710243491@qq.com

通信作者:李亚东(1977.05—),男,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治肺纤维化,E-mail:lyd@bucm.edu.cn

1 材料与方法

1.1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 54 只,12 ~ 13 周龄,购于北京维通利华实验动物技术有限公司(动物合格证号为 11400700093856),动物许可证号为 SCXK(京)2012-0001。

1.2 试剂 中药饮片由河北美威药业股份有限公司提供,注射用盐酸博莱霉素 15 mg/瓶(日本化药株式会社产品,批号:650472)。

1.3 仪器 动物肺功能仪(北京贝兰博科技有限公司生产,AniRes 2005);i-STAT200 便携式血气分析仪及血气测试芯片 EG3 +(雅培,美国);数字切片扫描仪(由日本滨松光子学株式会社生产,NanoZoomer-SQ);电子天平(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司,AL204)。

1.4 方法

1.4.1 中药汤剂制备 麦门冬汤(麦冬 42 g,甘草 6 g,生晒参 9 g,梗米 10 g,半夏 6 g,大枣 20 g)和甘草干姜汤(炙甘草 12 g,干姜 6 g)按照人民卫生出版社《方剂学》第七版组方,均采用水煎提取 2 次,合并滤液浓缩至生药浓度麦门冬汤 4 g/mL,甘草干姜汤 2 g/mL,置于 4 ℃ 冰箱保存备用。

1.4.2 模型制备与分组 在符合清洁级标准的实验室(温度 22 ~ 25 ℃,湿度 50% ~ 70%)适应饲养 2 周后,随机分为 8 组:正常组、模型组、麦低组、麦中组、麦高组、甘低组、甘中组、甘高组。正常组不加任何干预,其他各组大鼠于 14 周龄进行气管内注射博莱霉素(5 mg/kg),建立肺纤维模型。造模后第 14 天麦低组、麦中组、麦高组分别按 7.5 g/kg、15 g/kg、30 g/kg 的浓度灌胃麦门冬汤水煎液,甘低组、甘中组、甘高组分别按 3.75 g/kg、7.5 g/kg、15 g/kg 的浓度灌胃甘草干姜汤水煎液,模型组灌胃等量饮用水,连续给药 14 d。

1.4.3 检测指标与方法

1.4.3.1 肺功能检测 按设备提供的实验技术指

导调试仪器确认系统正常。1% 戊巴比妥钠按(70 mg/kg)腹腔内注射进行麻醉。行气管切开术后插管,将插管与气管结扎固定,以仰卧位将大鼠置于体描箱内,启动呼吸机,设置呼吸比 20: 10,呼吸频率 75 次/min。以压力控制方式(30 cmH₂O)检测用力肺活量(FVC)、肺动态顺应性(C_{dyn})、0.4 秒率(FE_{V0.4}/FVC%)、呼气峰值流速(PEF)、最大呼气中期流速(MMF)等功能指标。

1.4.3.2 脏器系数的计算 肺功能检测完成后,腹主动脉放血处死动物,取出肺脏,去除肺外支气管;取脾脏,剔除白色脂肪组织及系膜;取肾脏,剥除脏膜。电子天平称重,根据脏器系数计算公式:脏器系数 = 脏器质量(g)/动物体重(g) × 100%。

1.4.3.3 病理观察 取左肺,4% 甲醛溶液固定,石蜡包埋,冠状面切片,行 HE 染色。用数字切片扫描仪获取切片图像进行肺组织病理观察。

1.4.3.4 血气分析 肺功能检测结束后迅速打开腹腔,腹主动脉取血 0.5 mL 进行血气分析。测定酸碱度(pH)、氧分压(PO₂)、二氧化碳分压(PCO₂)、氧饱和度(SO₂)等。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计分析:计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。符合正态分布的计量资料采用单因素 ANOVA 进行检验;对于不符合正态分布的计量资料,采用秩和检验。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脏器质量和脏器系数 气管内注射博莱霉素造成模型大鼠肺纤维化,模型组体重相对于正常组下降显著($P < 0.05$),由于气管内注射容易受麻醉状态和个体差异影响造成体重标准差较正常组增加;与模型组相比灌胃 2 种方剂体重比较,差异无统计学意义;模型组大鼠由于炎症反应和间质增生造成肺脏质量、肺脏系数增加显著($P < 0.05$),麦高组能够降低病变肺脏的质量和肺脏系数($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 麦门冬汤和甘草干姜汤对肺纤维化大鼠脏器质量和脏器系数的影响($\bar{x} \pm s$;质量单位:g,系数:百分比)

分组	鼠数	肺	脾	取材体重	肺系数	脾系数
正常组	5	1.47 ± 0.09	1.11 ± 0.24	489.98 ± 13.54	0.3 ± 0.01	0.23 ± 0.04
模型组	7	2.52 ± 0.25 *	0.87 ± 0.30	376.93 ± 41.43 *	0.67 ± 0.09 *	0.23 ± 0.05
麦低组	6	2.37 ± 0.21 *	0.81 ± 0.17	376.42 ± 54.06	0.64 ± 0.10 *	0.21 ± 0.02
麦中组	7	2.33 ± 0.29 *	0.84 ± 0.14	391.89 ± 50.61 *	0.6 ± 0.12 *	0.21 ± 0.03
麦高组	7	2.17 ± 0.35 *#	0.98 ± 0.18	439.43 ± 32.35	0.5 ± 0.08 *#	0.22 ± 0.03
甘低组	7	2.56 ± 0.20 *	0.84 ± 0.17	406.60 ± 55.68	0.64 ± 0.07 *	0.21 ± 0.04
甘中组	7	2.39 ± 0.39 *	0.84 ± 0.15	415.59 ± 69.00	0.6 ± 0.21	0.2 ± 0.03
甘高组	6	2.35 ± 0.29 *	0.93 ± 0.14	420.73 ± 22.14 *	0.56 ± 0.08 *	0.22 ± 0.03

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型比较,# $P < 0.05$ 。

2.2 气道阻力及肺顺应性 与正常组相比所有致纤维化组均出现呼气相气道阻力(Re)升高($P < 0.05$),结合这些致纤维化组相对正常组动态顺应性(Cydn)下降($P < 0.05$),提示病变可能由气道障碍和(或)肺间质增生导致气腔张力增加所致;其中麦高组和甘高组相对模型组 Cydn 显著升高($P < 0.05$)。见表2。

表2 麦门冬汤和甘草干姜汤对肺顺应性的影响
($\bar{x} \pm s$; $n=8$; Ri、Re 单位: $\text{cmH}_2\text{O}/(\text{mL}/\text{s})$;
Cydn 单位: $\text{mL}/\text{cmH}_2\text{O}$)

分组	鼠数	Ri	Re	Cydn
正常组	5	0.64 ± 0.01	0.39 ± 0.02	0.37 ± 0.03
模型组	7	$0.78 \pm 0.04^*$	$0.47 \pm 0.03^*$	$0.16 \pm 0.02^*$
麦低组	6	0.75 ± 0.11	$0.49 \pm 0.06^*$	$0.2 \pm 0.07^*$
麦中组	7	0.72 ± 0.06	$0.50 \pm 0.06^*$	0.21 ± 0.05
麦高组	7	$0.69 \pm 0.02^{* \#}$	$0.46 \pm 0.04^*$	$0.23 \pm 0.02^{* \#}$
甘低组	7	0.76 ± 0.07	$0.49 \pm 0.04^*$	$0.19 \pm 0.05^*$
甘中组	7	0.71 ± 0.05	$0.46 \pm 0.07^*$	$0.24 \pm 0.05^*$
甘高组	6	$0.72 \pm 0.03^*$	$0.47 \pm 0.05^*$	$0.21 \pm 0.02^{* \#}$

注:与正常组比较, $^* P < 0.05$;与模型组比较, $^{\#} P < 0.05$ 。

2.3 肺功能检测结果 模型组与正常组大鼠相比 PEF 和 MMF 均降低($P < 0.05$),提示存在气道阻碍;结合 FVC 比正常组显著降低($P < 0.05$),降幅超过 80% (参考临床),而 0.4 秒率(FEV0.4/FVC%)升高($P < 0.05$),提示博莱霉素所致肺纤维为限制性伴阻塞性(或限闭性)肺功能障碍。麦高组能够提高模型动物 FVC($P < 0.05$),甘中组则降低模型动物的 0.4 秒率($P < 0.05$),同时改善气道

阻力($P < 0.05$)。见表3。

2.4 质量 FVC 质量 FVC 是 FVC/肺质量的比值,由图1可见博莱霉素能够引起模型组动物质量 FVC 显著下降,而灌胃麦门冬汤中、高剂量和甘草干姜汤中、高组剂量均能升高病变动物的质量 FVC($P < 0.05$)。

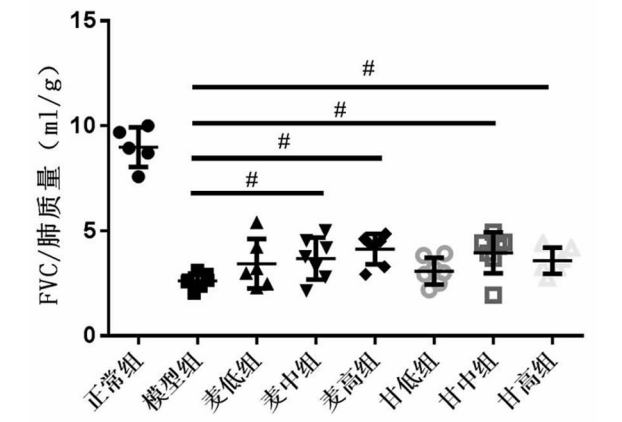


图1 麦门冬汤和甘草干姜汤对质量 FVC 的影响
注:与模型组比较, $^{\#} P < 0.05$ 。

2.5 血气分析 模型组动物腹主动脉血氧分压(PO_2)和血氧饱和度(SO_2)相对于正常组下降($P < 0.05$)。2 种方剂各剂量组的血气结果差异无统计学意义,故将各组结果合并比较发现:相对于模型组,甘草干姜汤能够提高 PO_2 和 SO_2 ($P < 0.05$),麦门冬汤只能单纯升高 PO_2 , SO_2 差异无统计学意义。见表4。

表3 麦门冬汤和甘草干姜汤对纤维化大鼠肺功能的影响($\bar{x} \pm s$; FVC 单位: mL,
FEV0.4/FVC% 单位: %, FEFx% H 和 MMF 单位: mL/s)

分组	鼠数	FVC	FEV0.4/FVC%	PEF	FEF25%	FEF50%	FEF75%	MMF
正常组	5	13.14 ± 0.86	74.61 ± 3.64	31.53 ± 1.82	30.37 ± 1.88	25.51 ± 1.78	19.44 ± 1.84	24.7 ± 1.81
模型组	7	$6.56 \pm 0.81^*$	$95.33 \pm 1.94^*$	$28.36 \pm 1.99^*$	28.28 ± 2.00	23.62 ± 2.27	$17.16 \pm 2.06^*$	$22.51 \pm 2.15^*$
麦低组	6	8.03 ± 2.40	$93.20 \pm 5.85^*$	$27.83 \pm 2.77^*$	$27.32 \pm 2.37^*$	$22.94 \pm 2.21^*$	$16.82 \pm 2.26^*$	$21.98 \pm 2.25^*$
麦中组	7	$8.36 \pm 1.59^*$	$91.14 \pm 5.03^*$	$26.44 \pm 2.49^*$	$25.90 \pm 2.10^{* \#}$	$21.73 \pm 1.74^*$	$15.97 \pm 1.54^*$	$20.88 \pm 1.71^*$
麦高组	7	$8.78 \pm 0.60^{* \#}$	$93.13 \pm 3.34^*$	$28.80 \pm 2.21^*$	28.09 ± 2.27	23.66 ± 1.85	18.06 ± 1.59	22.91 ± 1.84
甘低组	7	$7.86 \pm 1.51^*$	$91.65 \pm 5.51^*$	$27.50 \pm 1.69^*$	$27.09 \pm 1.60^*$	$22.45 \pm 1.30^*$	$16.05 \pm 1.41^*$	$21.41 \pm 1.43^*$
甘中组	7	$9.18 \pm 1.71^*$	$89.15 \pm 6.33^{* \#}$	29.51 ± 1.70	28.86 ± 1.58	24.23 ± 1.14	18.31 ± 0.85	23.42 ± 1.02
甘高组	6	$8.28 \pm 0.71^*$	$92.16 \pm 3.80^*$	$28.37 \pm 2.06^*$	27.96 ± 2.18	23.36 ± 1.84	17.62 ± 1.37	22.54 ± 1.73

注:与正常组相比较, $^* P < 0.05$;与模型组比较, $^{\#} P < 0.05$ 。

表4 麦门冬汤和甘草干姜汤对纤维化大鼠血气的影响

分组	鼠数	pH	PCO_2 (mmHg)	PO_2 (mmHg)	BE (mmol/L)	HCO_3^- (mmol/L)	TCO_2 (mmol/L)	SO_2 (%)
正常组	14	7.35 ± 0.04	52.02 ± 7.39	62.50 ± 11.09	4.29 ± 1.33	29.99 ± 1.17	31.57 ± 1.40	88.29 ± 6.13
模型组	9	7.36 ± 0.03	56.82 ± 7.57	$38.11 \pm 5.56^*$	6.11 ± 2.52	31.68 ± 2.86	33.44 ± 3.05	$67.56 \pm 9.67^*$
麦门冬汤组	12	7.35 ± 0.04	57.77 ± 7.82	$51.25 \pm 15.02^{* \#}$	$6.42 \pm 3.18^*$	32.03 ± 2.96	33.67 ± 3.08	78.17 ± 15.88
甘草干姜汤组	13	7.37 ± 0.03	52.72 ± 7.16	$67.00 \pm 13.79^{\#}$	5.15 ± 2.15	30.54 ± 2.30	32 ± 2.38	$90.23 \pm 6.73^{\#}$

注:与正常组比较, $^* P < 0.05$;与模型组比较, $^{\#} P < 0.05$ 。

2.6 病理观察 模型大鼠肺组织病理可分为纤维化区和非纤维化区,纤维化区由于肺泡被填充或间质增生塌陷,已丧失气体交换能力,因此考虑观察非纤维化区的肺泡结构来分析气血功能。正常组肺泡壁自然回弹,肺泡上皮细胞间距离缩短、排列整齐;毛细血管床丰富,可见红细胞分布。模型组可见肺泡间质内成纤维细胞增生,肥厚的肺泡壁回弹受阻,肺泡腔增大;毛细血管床受压、血流受阻,可见红细胞分布减少。麦中组肺间质也明显可见成纤维细胞填充,红细胞分布减少。甘中组肺间质较少受累于成纤维细胞,可见丰富的毛细血管床和大量红细胞分布。见图 2。

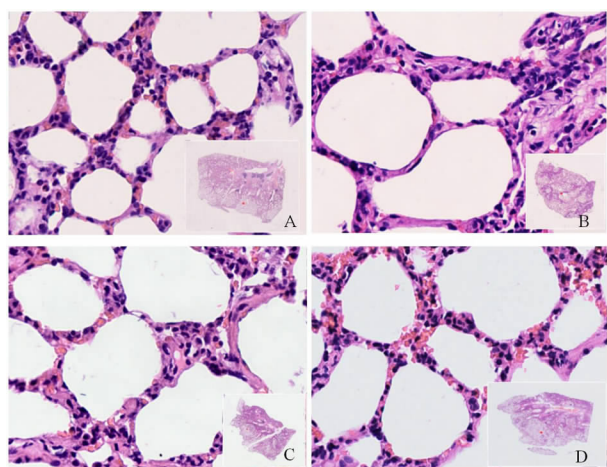


图 2 灌胃麦门冬汤和甘草干姜汤对大鼠肺泡结构的影响($\times 100$)

注:A 为正常组;B 为模型组;C 为麦门冬汤中剂量组;D 为甘草干姜汤中剂量组。

3 讨论

质量 FVC(FVC/肺质量单位)是课题组在实验中摸索的一个用于反应纤维化过程中肺组织结构与功能关系的指标。随着肺纤维化进展,肺脏质量增加,而 FVC 下降(受到增生的肺间质限制和或正常肺泡区域占比减少)。FVC/肺质量相对更加全面评价纤维化的病变程度,能够避免病理切片由于取材部位不均和个体差异的影响。从实验结果来看:质量 FVC 能够灵敏的反应出用药组与模型组间的差异,而单纯肺脏质量、肺脏系数以及肺功能的各项指标均未能灵敏地反映出用药组的变化。

李瑞琴^[9]等曾探讨麦门冬汤对肺纤维化早期炎症反应的影响,杨美凤^[10]等则研究了麦门冬汤对肺纤维化形成阶段的影响。本研究认为中医肺痿已远离早期炎症反应,多已进入肺纤维化进展阶段,故将给药时间窗调整到造模 14 d 开始,此时已进入纤维化期^[7]。结果发现灌胃麦门冬汤高剂量能够改

善病理,与杨美凤等^[10]一致;此外还能够降低肺脏质量、肺脏系数,提示纤维化大鼠的炎症反应或 ECM 沉积得到改善;结合肺顺应性、FVC 和质量 FVC 同时升高,明确高剂量麦门冬汤确实能够改善肺功能。但 0.4 秒率却未见好转,结合仍存在气道功能障碍以及病理可见博莱霉素所致肺纤维化为气道中心性病变,提示高剂量麦门冬汤对于肺功能的改善可能得益于对气道周围纤维化区的缓解。

甘草干姜汤高剂量对于肺功能的影响与灌胃麦门冬汤高剂量十分类似,但肺质量和肺脏系数未见改善,提示甘草干姜汤高剂量组对于肺功能的改善可能不在纤维化区,而是对非纤维化区肺泡功能的改善,中剂量组 0.4 秒率明显改善也进一步证明了这一点。病理结果可见甘草干姜汤中剂量组能够抑制正常肺泡区间质增生,保持肺泡正常结构,延缓纤维化进展。其分子机制可能与陆国辉等^[6]报道甘草干姜汤能够下调 TGF- β 1、Smad3 和 SIRT1 蛋白表达,并上调 Smad7 蛋白表达有关。血气分析结果则显示甘草干姜汤能够升高纤维化大鼠动脉血的 PO_2 和 SO_2 ,也进一步证实甘草干姜汤能够改善肺泡的气体交换功能。孙成成等^[11]报道 1/10 的肺纤维化住院患者使用了复方甘草,覃冬云等^[12]发现甘草酸对血清和组胺诱发的大鼠气道平滑肌细胞的增生具有抑制作用;营大礼^[13]报道干姜能够改善局部血液循环,进一步提示甘草干姜汤的药效作用可能在于保护和改善肺泡功能。

最新的肺纤维化诊断共识强调肺纤维化患者肺功能主要表现为限制性通气功能障碍、弥散量降低伴低氧血症或 I 型呼吸衰竭^[14]。而麦门冬汤和甘草干姜汤对于博莱霉素所致肺纤维化大鼠模型的肺功能均具有改善作用,前者主要是改善气道周围纤维化区的间质增生,后者主要是保护非纤维化区肺泡结构和改善气体交换功能,提示临床用药是否也存在相似机制,根据 2 组方剂的作用特点是否通过交替服用改善肺纤维化患者肺功能值得思考。

参考文献

- [1] 晁恩祥,张纾难. 肺痿再辨识[J]. 北京中医药大学学报,1997,20(5):14-15.
- [2] 苑慧清. 肺痿(肺纤维化)治疗思路探讨[J]. 北京中医,1996,14(5):9-10.
- [3] 宋建平. 特发性肺纤维化的中医论治[J]. 浙江中医学院学报,1997,21(2):4-5.
- [4] 吴传清. 学习《金匮》肺痿证治的体会[J]. 泸州医学院学报,1984,6(3):13-16.

(下接第 397 页)

对皂苷成分有一定的破坏作用有关^[11],也可能与不同条件下药物析出成分差异有关^[12-13]。这提示我们,对于不同的疾病,应采用不同的剂型,以保证药物发挥最佳的效应。当然本研究只是采用了散剂的传统制备方法来说明问题,最近散剂剂型已经有了新的发展,如超微粉体技术就是较传统散剂更有效的现代综合技术,不仅使药材破壁率大大提高,还能加快固体药物的溶解、释放,提高生物利用度,提高临床疗效^[14]。此外,中药粒子设计技术及中药超微速溶饮片也为散剂的研究提供了新的研究思路^[15-16]。这些新技术均应在临床基础实验中得到广泛研究,避免只用传统汤剂进行动物实验而不能充分显示中医中药的治疗效果。

本实验只初步评估了散剂较传统汤剂的优势作用,但仍存在一下缺点:1)双参颗粒临床中用于肺癌术后患者,可能是本试验在延长生存期及肺癌转移方面未得出阳性结果的主要原因,针对肺癌术后小鼠的实验可能更能显示出散剂的优势。2)本实验提示,中药治疗肿瘤的优势在于肿瘤负荷较轻时,针对无肿瘤负荷给药即肿瘤转移前微环境给药可能得到更好的效果。3)本实验未能进行中药质谱分析,对中药进行精确的含量控制可为以后药物提纯及新药开发提供更可靠的基础。

参考文献

- [1] 刘辉. 3 种灭菌法对中药散剂卫生学质量的影响[J]. 广东药学院学报, 1999, 15(1): 52-53.
- [2] 陈华丽. 三七醇提与水沉工艺研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [3] 陈培丰, 刘鲁明, 陈震, 等. 三七醇提液对恶性肿瘤肝转移的干预作用[J]. 中西医结合学报, 2006, 4(5): 500-503.
- [4] 何静雯, 罗干明. 正交试验法优选三七提取工艺[J]. 中成药, 2005, 27(8): 964-966.
- [5] 王冬雪, 谢海龙, 吴雪, 等. 西洋参中总皂苷的提取工艺研究[J]. 黑龙江科技信息, 2016(4): 139-140.
- [6] 李素婷, 刘郁. 正交试验法优选西洋参提取工艺[J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32(6): 478-479.
- [7] 李晓磊, 赵珺, 高长城, 等. 虫草醇提物的抗氧化活性及保健酒的研制[J]. 食品工业科技, 2010, 31(6): 229-231.
- [8] 李志, 黄俊明, 杨颖, 等. 人工蛹虫草子实体醇提物遗传毒性分析[J]. 中国公共卫生, 2010, 26(9): 1168-1169.
- [9] 金汝真, 余仁欢, 高辉, 等. 五苓散与五苓汤治疗肾病综合征水湿内停证的临床对照研究[J]. 中医杂志, 2012, 53(7): 572-573, 577.
- [10] 孙彩霞, 王建农, 韩林. 五苓方汤、散剂低极性化学成分差异研究[J]. 中药材, 2016, 39(2): 367-370.
- [11] 武双, 郭从亮, 崔秀明, 等. 炮制前处理对三七中三七皂苷含量的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(24): 2208-2212.
- [12] 王梓. 热裂解人参皂苷的分析、制备工艺及抗肿瘤活性研究[D]. 吉林: 吉林农业大学, 2015.
- [13] 李泽仟, 张亚, 康乐, 等. 西洋参煎煮工艺的优化及煎煮液气味活性化合物的分析[J]. 食品科技, 2015(6): 333-339.
- [14] 蔡光先, 李跃辉, 杨永华. 生脉超微颗粒与其散剂的体外溶出度研究[J]. 中国医药学报, 2004, 19(10): 603-606.
- [15] 杨明, 韩丽, 杨胜, 等. 基于传统丸、散剂特点的中药粒子设计技术研究[J]. 中草药, 2012, 43(1): 9-14.
- [16] 蔡光先, 胡学军, 刘芳. 26 味常用中药散剂中的用量研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(1): 63-64.

(2017-01-11 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 393 页)

- [5] 瓮恒, 曲中平. 麦门冬汤加减治疗特发性肺间质纤维化 32 例临床观察[J]. 国医论坛, 2008, 23(1): 6-7.
- [6] 陆国辉, 李艳茹, 高健美. 甘草干姜汤对博来霉素诱导的大鼠肺纤维化 SIRT1 和 TGF- β 1 蛋白表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(6): 25-28.
- [7] Chaudhary NI, Schnapp A, Park JE. Pharmacologic differentiation of inflammation and fibrosis in the rat bleomycin model[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173(7): 769-776.
- [8] Moore BB, Hogaboam CM. Murine models of pulmonary fibrosis[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294(2): L152-L160.
- [9] 李瑞琴, 宋建平, 张瑞, 等. 麦门冬汤对肺纤维化模型早期阶段肺组织中 TNF- α , IL-10 表达的影响[J]. 中医研究, 2009, 22(9): 10-13.
- [10] 杨美凤, 谢忠礼, 宋建平. 麦门冬汤对大鼠肺纤维化形成阶段肺

及海马 DA、NE、5-HT 的干预作用[J]. 中医研究, 2012, 25(6): 73-75.

- [11] 孙成成, 谢雁鸣, 焦以庆, 等. 基于医院信息系统的肺纤维化患者临床特征与中西药联合应用分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(7): 114-117.
- [12] 覃冬云, 谢佳星, 吴铁, 等. 甘草酸对血清和组织胺诱发的大鼠气道平滑肌细胞增生的影响[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(8): 904-907.
- [13] 营大礼. 干姜化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2008, 19(18): 1435-1436.
- [14] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6): 427-432.

(2016-10-20 收稿 责任编辑: 洪志强)