

## ◆ 实验研究 ◆

## 从肺论治心力衰竭大鼠左室心肌的重构

吴锦波<sup>1</sup>, 叶小汉<sup>1</sup>, 冼绍祥<sup>2</sup>, 董明国<sup>1</sup>

1. 东莞市中医院心内科, 广东 东莞 523000; 2. 广州中医药大学第一附属医院心内科, 广东 广州 510405

**[摘要]** 目的: 探讨从肺论治对阿霉素诱导的心力衰竭(简称心衰)大鼠模型左室心肌重构的影响。方法: SD 大鼠随机分为假手术组与心衰模型组, 心衰模型组通过腹腔注射阿霉素建立心衰大鼠模型, 将成功建模大鼠随机分为中药高、低剂量组和模型组, 每组 10 只, 分别喂以高、低剂量复方中药和蒸馏水, 共 35 天; 假手术组腹腔注射生理盐水, 从中随机抽取 10 只大鼠进入对照组并喂以蒸馏水。心脏超声仪测量大鼠左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)、左室后壁厚度(LVPWT)、左室收缩末期容积(LVESV)、左室舒张末期容积(LVEDV), 计算左室射血分数(LVEF)和左室短轴缩短率(LVFS); 称量大鼠体质量(BW)和左室质量(LVW), 并计算左室质量指数(LVMI); 检测血清 B 型利钠肽(BNP)、血管紧张素(Ang)、血清肾素(REN)和醛固酮(ALD)水平; TUNEL 法检测心肌细胞凋亡率; Masson 染色观察心肌胶原情况, 计算胶原容积分数(CVF)。结果: 与对照组比较, 模型组 LVEF、LVFS 和 BW 明显降低, LVEDD、LVESD、LVPWT、LVESV、LVEDV、LVW、LVMI、心肌细胞凋亡率、CVF 和血清 BNP、Ang、ALD、REN 水平均明显升高, 差异有统计学意义( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 中药高、低剂量组的 LVEF、LVFS 和 BW 明显升高, LVEDD、LVESD、LVPWT、LVESV、LVEDV、LVW、LVMI、心肌细胞凋亡率、CVF 和血清 BNP、Ang、ALD 水平明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。结论: 从肺论治可以降低阿霉素诱导的心衰大鼠血清 BNP、Ang 和 ALD 水平, 抑制心肌细胞凋亡和纤维化, 减轻心肌重构, 改善心功能。

**[关键词]** 心力衰竭; 从肺论治; 心肌重构; 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; 大鼠

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2016)07-0278-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.07.120

## Treatment from Lung on Left Ventricular Myocyte Remodeling of Rats with Heart Failure

WU Jinbo, YE Xiaofeng, XIAN Shaoxiang, DONG Mingguo

**Abstract:** Objective: To discuss the effect of treatment from lung on left ventricular myocyte remodeling of rats with heart failure induced by Adriamycin. Methods: Divided SD rats into sham-operation group and heart failure models group randomly. In heart failure models group, rat models with heart failure were modeled by intraperitoneally injecting Adriamycin. The rats those were successful modeled, were divided into high dose, low dose of Chinese medicine(CM)group and model group, 10 rats in each group. High dose, low dose of CM groups received respectively high dose, low dose of compound CM drug, and model group received distilled water, for 35days. Rats in sham-operation group were intraperitoneally injected by physiological saline, from which selected 10 rats to the control group and fed with distilled water. Measured left ventricular end diastolic diameter(LVEDD), left ventricular end systolic diameter(LVESD), left ventricular posterior wall thickness(LVPWT), left ventricular end systolic volume(LVESV) and left ventricular end-diastolic volume(LVEDV) by heart ultrasonic apparatus, calculated left ventricular ejection fraction(LVEF) and left ventricular fraction shortening(LVFS), and weighed body weight(BW) and left ventricle weight(LVW) of rats to calculate left ventricular mass index(LVMI); detected the levels of serum B-type natriuretic peptide(BNP), angiotensin(Ang), serum rennin(REN) and aldosterone(ALD), and myocardial apoptosis by TUNEL; observed collagen condition by dying Masson and calculated collagen volume fraction(CVF). Results: Comparing with the control group, the levels

**[收稿日期]** 2016-03-05

**[作者简介]** 吴锦波(1972-), 男, 副主任医师, 研究方向: 心力衰竭的防治。

**[通讯作者]** 冼绍祥, E-mail: shaoliangx@hotmail.com。

of LVEF, LVFS and BW in model group were decreased obviously, the levels of LVEDD, LVESD, LVPWT, LVESV, LVEDV, LVW, LVMI, cardiac myocyte apoptosis rate, CVF and serum BNP, Ang, ALD, REN were increased obviously, differences being significant ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). Comparing with model group, the levels of LVEF, LVFS and BW were increased obviously, the levels of LVEDD, LVESD, LVPWT, LVESV, LVEDV, LVW, LVMI, cardiac myocyte apoptosis rate, CVF and serum BNP, Ang, ALD were decreased obviously in high and low dose of CM group, differences being significant ( $P < 0.01$ ). Conclusion: Treatment from Lung can reduce the levels of serum BNP, Ang and ALD of rats with heart failure induced by Adriamycin, and inhibit myocardial apoptosis and fibrosis, relieve myocardial remodeling, improve heart functions.

Keywords: Heart Failure; Treatment from Lung; Myocardial remodeling; Renin-Angiotensin-Aldosterone System; Rat

心力衰竭(心衰)是多种心血管疾病的终末期表现,尽管治疗方案不断优化,但其5年病死率仍高达50%<sup>[1]</sup>,造成沉重的社会经济负担。据估算,目前全球有超过3800万心衰患者<sup>[2]</sup>,随着人口老龄化和生活方式的改变,心衰的患病人数仍在增加,已成为一个全球性的公共卫生问题。病理性心肌重构是各种心血管疾病发展为心衰的重要环节,可导致心肌细胞凋亡和间质胶原堆积并激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),而这些因素反应过度则加重心肌重构,使心衰恶化,阻断其恶性循环是控制心衰发展的关键<sup>[3-5]</sup>。中药被广泛应用于慢性心衰的治疗,并积累了相当丰富的经验。本研究通过腹腔注射阿霉素构建心衰大鼠模型,观察从肺论治心衰复方中药对其心室结构与功能、心肌细胞凋亡和心肌纤维化、血清BNP和RAAS的影响,以期为中心衰的治疗提供新的思路和途径。

## 1 材料与方法

1.1 动物分组及处理 健康雄性SD大鼠(体质量 $240 \pm 15$  g)由广州中医药大学动物实验中心提供[动物合格证号: NO. 440059000]。SPF级净化空间,生长条件为12 h/12 h光照周期,温度( $22 \pm 3$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度(40~70)%,自由摄食、饮水。SD大鼠适应性喂养1周后,按1:3比例随机分为假手术组和心衰模型组,心衰模型组参照文献[6]通过腹腔注射阿霉素(总剂量15 mg/kg,每次2.5 mg/kg,相当于1 mL/100 g,2周内分6次注射)建立大鼠心衰模型;假手术组同时腹腔注射生理盐水,从中随机抽取10只大鼠进入对照组。首次阿霉素注射5周后行超声心动图检查,根据心腔扩大且LVFS $< 30\%$ <sup>[7]</sup>,随机选取30只成功建模大鼠随机分为中药高、低剂量组和模型组,每组10只,分别以复方中药36 g/kg·d、18 g/kg·d和蒸馏水(容量均为1 mL/100 g)灌胃,对照组以蒸馏水灌胃,共35天。

1.2 药物和试剂 复方中药由葶苈子、黄芪各15 g, 三棱、杏仁各10 g, 茯苓30 g, 陈皮6 g, 大枣2 g组成,由东莞市中医院制成流浸膏,4 $^{\circ}\text{C}$ 储备,用前摇匀。阿霉素(Medchem-express LLC),批号:HY-15142。TUNNEL试剂盒, In Situ Cell Death Detection Kit, POD, (Cat. No. 11 684 817 910; Lot: 10768100), ROCHE公司。DAB显色试剂盒:博士德生物技术有限公司。血清ALD(批号:L150826385), ANG (批

号:L151125827)、REN(批号:L151214501)酶联免疫分析试剂盒均由Cloud-Clone Corp.提供;Rat BNP EIA试剂盒(批号:0828157005),由RayBiotech.Inc.提供。

1.3 心脏结构与功能和心室质量 采用腹腔注射氯胺酮(50 mg/kg)和地西洋(5 mg/kg)混合麻醉大鼠,胸前剃毛,大鼠取仰卧位,固定在木板上,应用彩色多普勒超声诊断仪,分别测量LVESD、LVEDD、LVPWT、LVESV、LVEDV,计算LVEF和LVFS[LVEF(%)=(LVEDD-LVESD)/LVEDD $\times 100\%$ ]。称量BW和LVW,计算LVMI,公式为LVMI=LVW/BW。

1.4 血液指标检测 酶联免疫吸附法(ELISA)检测血液BNP、REN、Ang和ALD浓度。处死大鼠时腹主动脉取血,肝素抗凝,静置1 h,3000 r/min,离心10 min,取上清后置于-20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,按试剂盒说明书进行操作。

1.5 TUNEL法检测心肌细胞凋亡率 大鼠超声心动图检测结束后,立即注射2 mmol/L的KCL,使大鼠心脏停搏在舒张末期,迅速开胸离断心脏,PBS冲洗干净后,石蜡包埋、切片;5%BSA封闭30 min;加TUNNEL反应混合液37 $^{\circ}\text{C}$ ,1 h;加Converter-POD反应液37 $^{\circ}\text{C}$ ,30 min;DAB显色液室温反应约10 min;透明封片,镜检显示凋亡的心肌细胞核呈棕黄色。TUNNEL的表达每张切片观察6个视野,实验结果以6个视野下细胞凋亡率的平均值来表示。

1.6 Masson染色 取心室组织常规固定,石蜡包埋,制作切片,进行Masson三色三步染色。应用IPP6.0病理图象分析软件分析各组胶原纤维表达,计算胶原容积分数(CVF=胶原面积/总面积)。

1.7 统计学方法 采用SPSS22.0统计软件包进行统计学分析,所有数据均以( $\bar{x} \pm s$ )表示,各组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)进行检验;两两比较采用SLD法;率的比较采用卡方检验。

## 2 结果

2.1 各组大鼠心脏结构与功能和心室质量结果比较 见表1。对照组大鼠死亡1只,模型组和中药高、低剂量组各死亡3只,各组大鼠死亡率无明显差异。模型组LVEF、LVFS和BW明显低于对照组,LVEDD、LVESD、LVPWT、LVESV、LVEDV、LVW和LVMI明显高于对照组,差异均有统计学意

义( $P<0.01$ )。中药高、低剂量组 LVEF、LVFS 和 BW 明显高于模型组, LVESD、LVPWT、LVESV、LVEDD、LVEDV、LVW、LVMI 明显低于模型组, 差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。中药高、低剂量组之间无显著差异。

表 1 各组大鼠心脏结构与功能和心室质量指标结果比较( $\bar{x}\pm s$ )

指标	对照组(n=9)	模型组(n=7)	中药高剂量组(n=7)	中药低剂量组(n=7)
BW(g)	434.22±32.72	316.71±33.28 <sup>①</sup>	386.29±25.42 <sup>②</sup>	383.71±131.5 <sup>②</sup>
LVW(mg)	835.89±64.70	1314.29±117.45 <sup>①</sup>	977.86±82.90 <sup>②</sup>	979.57±94.66 <sup>②</sup>
LVMI(mg/g)	1.93±0.20	4.18±0.53 <sup>①</sup>	2.54±0.30 <sup>②</sup>	2.55±0.22 <sup>②</sup>
LVEDD(mm)	5.92±0.68	8.79±1.30 <sup>①</sup>	6.87±0.90 <sup>②</sup>	6.81±0.47 <sup>②</sup>
LVESD(mm)	3.40±0.83	5.26±0.51 <sup>①</sup>	4.23±0.35 <sup>②</sup>	4.09±0.27 <sup>②</sup>
LVPWT(mm)	1.29±0.31	1.85±0.17 <sup>①</sup>	1.35±0.21 <sup>②</sup>	1.34±0.22 <sup>②</sup>
LVEDV( $\mu$ L)	188.95±28.51	280.57±38.79 <sup>①</sup>	211.11±41.15 <sup>②</sup>	195.42±28.26 <sup>②</sup>
LVESV( $\mu$ L)	54.52±25.41	111.87±41.08 <sup>①</sup>	66.81±20.48 <sup>②</sup>	62.62±21.28 <sup>②</sup>
LVEF(%)	80.74±7.42	49.47±4.23 <sup>①</sup>	64.60±9.48 <sup>②</sup>	65.69±6.40 <sup>②</sup>
LVFS(%)	51.04±7.41	32.68±4.17 <sup>①</sup>	42.99±5.53 <sup>②</sup>	43.82±5.72 <sup>②</sup>

与对照组比较, ① $P<0.01$ ; 与模型组比较, ② $P<0.01$

2.2 各组大鼠血液指标检测结果比较 见表 2。与对照组比较, 模型组血清 BNP、Ang、ALD、REN 水平均明显升高, 差异均有统计学意义( $P<0.01$  或  $P<0.05$ )。与模型组比较, 中药高、低剂量组血清 BNP、Ang、ALD 水平明显降低, 差异均有统计学意义( $P<0.01$ ), REN 水平稍微降低, 但是无统计学意义。中药高、低剂量组之间无显著差异。

2.3 各组大鼠心肌细胞凋亡情况比较 见图 1, 表 3。光镜下观察, 凋亡细胞核呈棕黄色。由表 3 可以看出, 与对照组比

较, 模型组心肌细胞凋亡率显著升高; 与模型组比较, 中药高剂量组和低剂量组显著降低, 差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。中药高、低剂量组之间无显著差异。

2.4 各组大鼠心肌胶原 Masson 染色图片及胶原容积分数比较 见图 2 和表 3。光镜下观察, Masson 染色中胶原纤维呈蓝白色, 胞质、肌纤维呈红色, 胞核蓝褐色。由表 3 可以看出, 与对照组比较, 模型组 CVF 较对照组增加了 172.9%; 与模型组比较, 中药高剂量组和低剂量组较模型组分别降低了 55.3% 和 50.8%, 差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。中药高、低剂量组之间无显著差异。

表 2 各组大鼠血液指标检测结果比较( $\bar{x}\pm s$ )

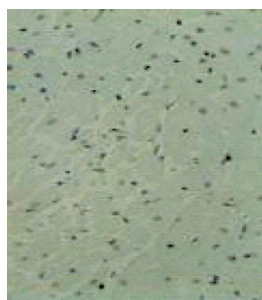
组别	n	BNP(pg/mL)	REN(pg/mL)	Ang (pg/mL)	ALD(pg/mL)
对照组	9	145.11±143.05	16.41±8.37	24.33±5.66	23.85±10.35
模型组	7	1105.57±576.97 <sup>①</sup>	27.41±10.80 <sup>②</sup>	57.72±13.89 <sup>③</sup>	232.35±241.43 <sup>①</sup>
中药高剂量组	7	232.41±205.42 <sup>②</sup>	17.89±6.48	30.65±6.15 <sup>③</sup>	58.31±22.45 <sup>③</sup>
中药低剂量组	7	347.50±299.82 <sup>②</sup>	22.37±12.00	30.69±7.07 <sup>③</sup>	59.12±20.11 <sup>③</sup>

与对照组比较, ① $P<0.01$ , ② $P<0.05$ ; 与模型组比较, ③ $P<0.01$

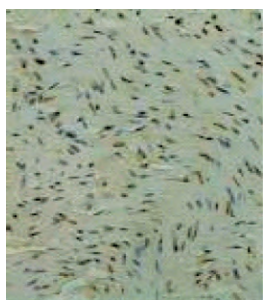
表 3 各组大鼠心肌细胞凋亡率和胶原容积分数(CVF)的结果比较( $\bar{x}\pm s$ )

指标	对照组	模型组	中药高剂量组	中药低剂量组
心肌细胞凋亡率	5.05±3.76	27.98±13.51 <sup>①</sup>	11.19±5.71 <sup>②</sup>	11.76±5.93 <sup>②</sup>
胶原容积分数(CVF)	0.096±0.101	0.262±0.066 <sup>①</sup>	0.117±0.036 <sup>②</sup>	0.130±0.035 <sup>②</sup>

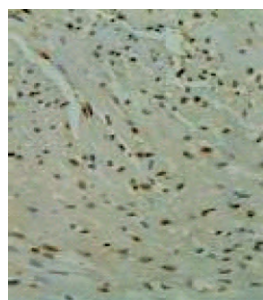
与对照组比较, ① $P<0.01$ ; 与模型组比较, ② $P<0.01$



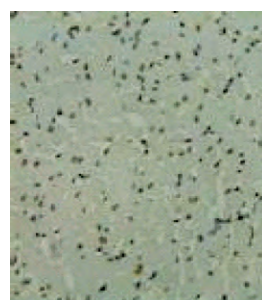
对照组



模型组

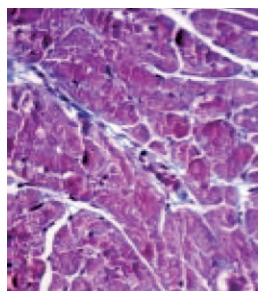


中药高剂量组

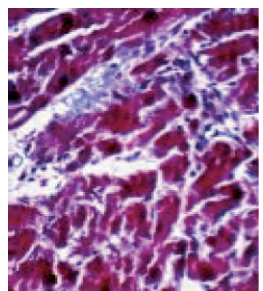


中药低剂量组

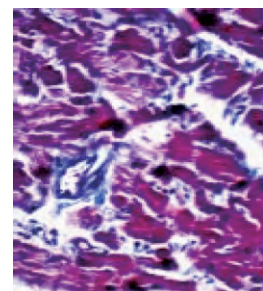
图 1 各组大鼠心肌细胞凋亡情况 (400 $\times$ )



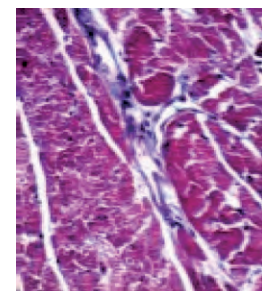
对照组



模型组



中药高剂量组



中药低剂量组

图 2 各组大鼠心肌 Masson 染色结果 (200 $\times$ )

### 3 讨论

心肌重构是由一系列复杂的细胞和分子机制导致的心肌结构、功能和基因表型变化,包括心肌重量增加、心室容量增加和心室几何形状改变(横径增加呈球形)。心肌重构是心肌对缺血/再灌注损伤、心室压力和(或)容量超负荷等病理生理刺激所发生的适应性改变。多种机制参与了心肌重构,包括:①心肌细胞死亡(包括坏死、凋亡或过度的自噬)导致的心肌细胞损失,而胚胎基因再表达使终末分化的心肌细胞重新进入细胞周期并分裂增殖,以部分弥补心肌细胞损失,从而导致心肌细胞分布不均,心室几何形状改变;②机械因素和神经体液机制触发的心肌细胞肥大;③心肌成纤维细胞合成分泌过多细胞外基质,主要是胶原蛋白,过度堆积导致间质纤维化和斑痕形成,代替死去的心肌细胞,导致心肌舒张功能受损;④胰岛素抵抗,血糖、血脂代谢紊乱产生脂毒性,导致血管内皮功能障碍和心室扩张;⑤心室结构改变,心肌细胞间连接杂乱无章,细胞离子转运异常导致心律失常和心电重构<sup>[1]</sup>。

本实验通过腹腔注射阿霉素建立慢性心衰大鼠模型,发现模型组大鼠 LVEF、LVFS 降低和血液 BNP 浓度升高提示心力衰竭;左室扩大和室壁增厚,心肌细胞凋亡率升高、CVF 明显增加,提示心衰大鼠发生病理性心肌重构。实验中,模型组大鼠血液 Ang 和 ALD 水平显著升高,提示 RAAS 激活,其过度激活可加重心衰。RAAS 激活后可导致左室心肌肥厚和舒缩功能不全:一方面包括 RAAS 激活引起肾性高血压,增加心脏后负荷,导致心室适应性重塑;另一方面 RAAS 又直接作用于心肌细胞和间质细胞,使心肌细胞肥大、凋亡、坏死,心室壁增厚或心腔扩大,心肌间质纤维化,导致心室僵硬增加、收缩和舒张功能障碍以及心电重构。在 RAAS 激活后的一系列效应中,Ang 促进心肌细胞和间质细胞肥大增殖,刺激线粒体产生过多的氧自由基,导致线粒体氧化应激损伤,促进心肌纤维化;ALD 作用于心肌成纤维细胞,促进胶原合成和心肌纤维化。目前认为,RAAS 的过度激活既能促进胶原和细胞外基质的合成,同时又能降解胶原,使细胞外基质的生化组成和空间结构发生改变,引起心肌间质增生与重构<sup>[3,8-10]</sup>。除 Ang 外,氧化应激、压力或容量超负荷和去甲肾上腺素等也可诱导心肌细胞凋亡。在心衰早期,心肌细胞凋亡率轻度增加,随着时间推移,累计的细胞凋亡导致心肌细胞数量显著减少,心肌细胞发生适应性肥大和纤维化增生,启动和促进心肌重构<sup>[11]</sup>。研究显示,在终末期心肌病心衰患者的心脏中每 100 万个心肌细胞就有 673-6549 个细胞出现凋亡现象,平均是正常心脏的 232 倍<sup>[12]</sup>。抗凋亡治疗可以减轻或逆转心肌重构和心力衰竭<sup>[13]</sup>。本实验结果显示,该复方中药能降低 RAAS 活性,抑制细胞凋亡和心肌纤维化,减轻心肌重构,改善心功能。

中医药被广泛应用于慢性心衰的治疗,并积累了相当丰富的经验。古代中医没有“心衰”这一病名,其症状主要表现为呼吸困难、气喘咳嗽和水肿等,故中医归属于“咳喘”“水

肿”“痰饮”“心水”等病证范畴。《黄帝内经》认为,肺主呼吸之气,主宗气生成以生血;肺主宣发肃降以行血;肺朝百脉,主治节以调血;通调水道以利血行。汉代张仲景《金匮要略·水气病脉证并治》提出“心水”病名,同时提出水降于肺,治于脾,统于肾,故肺虚不能通调水道,脾虚不能运化水湿,肾虚气化失司,则水湿停留。水气上凌心肺,则咳喘、心悸;宗气虚衰,津微不布,则短气懒言;泛于肌肤则成水肿,其中痰饮阻肺是心衰的根本病理机制<sup>[14-15]</sup>。“从肺论治”正是基于以上认识的心衰治法,我们根据该法遣药组方成“心衰中药”,在临床上治疗心衰患者取得了良好的效果。方中葶苈子泻肺平喘、利水消肿,黄芪补气利尿消肿,杏仁平喘,陈皮理气化痰,茯苓利水化痰宁心,三菱破血行气,大枣补中益气、养血安神兼制葶苈子毒性,全方组合共奏泻肺行水之功。

本研究结果显示:从肺论治可以降低心衰大鼠血清 BNP、Ang 和 ALD 水平,抑制心肌细胞凋亡和纤维化,减轻心肌重构,改善心功能。中药高、低剂量作用相当,表明药量达到一定水平就能发挥作用,再增加用量对效果提升不显著,反而浪费资源,并可能增加不良反应。本研究为心衰的治疗提供新的思路和途径,然而本实验动物样本量少,使用的是小动物,而且只针对阿霉素诱导的特定心衰模型,复方中药的效应有待大规模的动物实验和临床试验来进一步验证;心衰的病理生理机制和该中药的作用机制尚未完全明了,有必要作进一步研究去解决。

### [参考文献]

- [1] Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2 [J]. *Circulation*, 2013, 128(4): 388-400.
- [2] Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture[J]. *Lancet*, 2015, 385(9970): 812-824.
- [3] Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, et al. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(1): 98-108.
- [4] McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(3): 228-238.
- [5] Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science [J]. *Lancet*, 2011, 378(9792): 704-712.
- [6] Suzuki K, Murtuza B, Suzuki N, et al. Intracoronary infusion of skeletal myoblasts improves cardiac function in doxorubicin induced heart failure [J]. *Circulation*, 2001, 104(12Suppl 1): 1213-1217.

- [7] 白剑, 顾蓉, 王丙剑, 等. 过表达整合素连接激酶可改善慢性心力衰竭大鼠心功能[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(3): 225- 229.
- [8] Kurdi M, Booz GW. New Take on the Role of Angiotensin II in cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. Hypertension, 2011, 57(6): 1034- 1038.
- [9] Hughes SE. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy[J]. Histopathology, 2004, 44(5): 412- 427.
- [10] Mollnau H, Wendt M, Szöcs K, et al. Effects of angiotensin infusion on the expression and function of NAD(P)H oxidase and components of nitric oxide/cGMP signaling[J]. Circ Res, 2002, 90(4): E58- 65.
- [11] Hamid T, Guo SZ, Kingery JR, et al. Cardiomyocyte NF- $\kappa$ B p65 promotes adverse remodelling, apoptosis, and endoplasmic reticulum stress in heart failure [J]. Cardiovasc Res, 2011, 89(1): 129- 138.
- [12] Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart[J]. N Engl J Med, 1997, 336(16): 1131- 1141.
- [13] Hayakawa K, Takemura G, Kanoh M, et al. Inhibition of granulation tissue cell apoptosis during the subacute stage of myocardial infarction improves cardiac remodeling and dysfunction at the chronic stage [J]. Circulation, 2003, 108(1): 104- 109.
- [14] 赵志强, 毛静远, 王贤良, 等. 中医药在慢性心力衰竭治疗中的应用及评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(12): 1701- 1704.
- [15] 陈可远. 充血性心力衰竭从肺论治[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2006, 13(1): 27- 29.

(责任编辑: 骆欢欢, 郑锋玲)

## 小儿止咳颗粒对哮喘大鼠气道重塑影响的实验研究

郑艳萍, 刘映玲, 黄慧芳, 郑敏, 许双虹, 赖意芬

深圳市中医院儿科, 深圳 518033

**[摘要]** 目的: 观察小儿止咳颗粒对哮喘模型大鼠血清及肺组织中基质金属蛋白酶 (MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制因子 (TIMP-1) 的表达, 以及对肺组织形态学变化的影响, 探讨其对咳嗽变异性哮喘气道重塑的作用。方法: 36 只 SD 雌性大鼠随机分为空白对照组、病理模型组、地塞米松组、小儿止咳颗粒低、中、高剂量组, 每组 6 只。除空白对照组外, 其他各组分别于第 1 天、第 8 天腹腔注射新鲜配制的鸡卵白蛋白 (OVA) 氢氧化铝悬液。第 15 天上午病理模型组以 10 mL/kg 生理盐水灌胃, 地塞米松组以 0.3 mg/kg 地塞米松灌胃, 小儿止咳颗粒低、中、高剂量组分别以 12.5 g/kg、25 g/kg、50 g/kg 小儿止咳颗粒溶液灌胃, 每天 1 次, 共给药 40 天。药物干预 2 小时后, 行鸡卵白蛋白溶液雾化吸入 30min 激发哮喘 (空白对照组使用生理盐水), 连续 4 周, 每天 1 次。治疗结束后收集血清、肺组织。检测血清 MMP-9、TIMP-1 含量; 免疫组织化学法检测肺组织中 MMP-9、TIMP-1 表达; HE 染色观察肺组织的病理形态; Masson 染色观察肺组织中胶原纤维的沉积程度。结果: 与空白对照组比较, 病理模型组大鼠的血清 MMP-9 与 TIMP-1 水平均明显升高 ( $P < 0.01$ ), 提示哮喘大鼠造模成功; 与病理模型组比较, 地塞米松组以及小儿止咳颗粒低、中、高剂量组中血清 MMP-9 和 TIMP-1 水平显著降低 ( $P < 0.05$ )。在肺组织形态学方面, 病理模型组气道壁明显增厚, 肺泡间隔不均匀增厚、增宽, 气管黏膜皱壁增多, 肺泡壁明显增厚、充血, 气管及血管周围可见灶状炎性细胞浸润, 可见轻-中度肺气肿, 毛细血管及细支气管周边可见较多胶原纤维沉积, 小儿止咳颗粒干预后上述病理表现得到改善, 高剂量的小儿止咳颗粒疗效优于地塞米松。结论: 小儿止咳颗粒下调 MMP-9 与 TIMP-1 的表达, 减少 ECM 在气道的沉积, 改善气道炎症, 从而逆转气道重塑, 达到治疗哮喘的目的。

**[关键词]** 哮喘; 气道重塑; 小儿止咳颗粒; 血清基质金属蛋白酶 (MMP-9); 血清基质金属蛋白酶组织抑制因子 (TIMP-1); 动物实验; 大鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2016) 07-0282-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.07.121

[收稿日期] 2016-03-02

[基金项目] 深圳市科技创新委员会项目 (JCYJ20140408153413103)

[作者简介] 郑艳萍 (1969-), 女, 副主任医师, 研究方向: 小儿呼吸系统疾病。