

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.06.013

血必净干预对慢性阻塞性肺疾病大鼠体内炎症因子的影响*

朱锦琪 彭毅强[△] 陈 垣 邱湘玲 刘胜岗 梁伟军 聂华平 曾晓媛 黄征宇 杨红忠

(长沙市中心医院呼吸内科 湖南 长沙 410007)

摘要 目的:通过观察血必净干预对慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠体内炎症因子的影响,探讨血必净治疗 COPD 的机制。方法:36 只 Wistar 雄性大鼠随机分为对照组、COPD 模型组(简称模型组)、血必净干预组(简称干预组),每组 12 只。采用香烟烟雾暴露加气管内滴注脂多糖法建立 COPD 大鼠模型。造模时间共 30 天,其中干预组在后 15 天给予血必净 4 ml/Kg 体重尾静脉注射。分别测定各组肺功能,肺组织病理学变化,血清及肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)浓度。结果:模型组大鼠 FEV0.3/FVC [(57.8 $\pm$ 5.6) %]和动态肺顺应性(Cydn)[(0.098 $\pm$ 0.006) cmH₂O $\cdot$ mL⁻¹ $\cdot$ s⁻¹, 1cm H₂O=0.098 kPa]均明显低于对照组[(81.4 $\pm$ 3.1) %和(0.195 $\pm$ 0.012) cmH₂O $\cdot$ mL⁻¹ $\cdot$ s⁻¹],而干预组大鼠[(67.2 $\pm$ 3.2) %和(0.142 $\pm$ 0.024) cmH₂O $\cdot$ mL⁻¹ $\cdot$ s⁻¹]则较模型组有显著提高,差异均具有统计学意义(t 值分别为 -13.940、-15.165、-5.552、-6.927,均 P<0.01);模型组大鼠平均气道阻力(RI)[(0.802 $\pm$ 0.070) mL/cmH₂O]明显高于对照组[(0.224 $\pm$ 0.069) mL/cmH₂O],而干预组[(0.475 $\pm$ 0.050) mL/cmH₂O]则较模型组有明显下降,差异均具有统计学意义(t 值分别为 -22.389、-12.658,均 P<0.01);模型组大鼠血清和肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-8 浓度[(27.8 $\pm$ 7.4) pg/mL和(340.0 $\pm$ 79.6) pg/mL、(209.9 $\pm$ 82.1) pg/mL和(337.3 $\pm$ 96.4) pg/mL、(37.7 $\pm$ 11.4) pg/mL和(69.6 $\pm$ 18.9) pg/mL]均显著高于对照组,差异均具有统计学意义(t 值分别为 -12.466、-19.648、-11.749、-16.364、12.550、14.834,均 P<0.01),而干预组大鼠[(9.6 $\pm$ 5.6) pg/mL和(45.6 $\pm$ 22.9) pg/mL、(36.3 $\pm$ 17.9) pg/mL和(42.9 $\pm$ 20.5) pg/mL、(10.3 $\pm$ 5.6) pg/mL和(15.7 $\pm$ 8.0) pg/mL]则较模型组有显著降低,差异均具有统计学意义(t 值分别为 -9.367、-17.390、-10.106、-14.631、10.475、12.772,均 P<0.01)。结论:COPD 大鼠血清及肺泡灌洗液中炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-8 的浓度均显著增高,血必净干预能显著下调上述关键致炎因子的表达,并与其临床症状、肺功能、病理学改变相印证。因此,我们推测:血必净可能通过下调 COPD 炎症时 TNF- α 、IL-6、IL-8 等关键致炎因子的表达,进一步抑制气道炎症的级联效应来发挥其强大的抗炎作用。

关键词:血必净;慢性阻塞性肺疾病;炎症因子

中图分类号:Q95-3,R563.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)06-1048-05

The Effect on Inflammatory Cytokine in Rat with Chronic Obstructive Pulmonary Disease after Xuebijing Dealing*

ZHU Jin-qi, PENG Yi-qiang[△], CHEN Yuan, QIU Xiang-ling, LIU Sheng-gang, LIANG Wei-jun, NIE Hua-ping, ZENG Xiao-yuan, HUANG Zheng-yu, YANG Hong-zhong

(Department of Respiratory Medicine, Changsha Central Hospital, Changsha, Hunan, 410007, China)

ABSTRACT Objective: To explore the mechanism of Xuebijing treatment by observing the effect on inflammatory cytokine in rat with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) after Xuebijing dealing. **Methods:** Thirty-six Wistar rats were divided into a control group, a COPD group and a dealing group at random. The COPD rat model was established by intratracheal instillation of lipopolysaccharide (LPS) twice and exposing to cigarette smoke daily for 30 days, and the dealing group was given Xuebijing injection for dose of 4 mL/Kg weight every day in last 15 days. The spirometry was conducted and the pathological changes were observed after the model was established. The concentration of tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) in serum and bronchoalveolar lavage fluid was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results:** Significant decrease of FEV0.3/FVC[(57.8 $\pm$ 5.6) %] and dynamic compliance of lung (Cdyn)[(0.098 $\pm$ 0.006) cm H₂O $\cdot$ mL⁻¹ $\cdot$ s⁻¹], and increase of airway resistance (RI)[(0.802 $\pm$ 0.070) mL/cmH₂O] were found in the COPD group compared with the control group [(81.4 $\pm$ 3.1) %, (0.195 $\pm$ 0.012) cmH₂O $\cdot$ mL⁻¹ $\cdot$ s⁻¹, (0.224 $\pm$ 0.069) mL/cm H₂O] (t=-13.940, -15.165, -22.389, P<0.01). Significant increase of FEV0.3/FVC [(67.2 $\pm$ 3.2) %] and dynamic compliance of lung (Cdyn)[(0.142 $\pm$ 0.024) cm H₂O $\cdot$ mL⁻¹ $\cdot$ s⁻¹], and decrease of airway resistance (RI)[(0.475 $\pm$ 0.050) mL/cm H₂O] were found in the dealing group compared with the COPD group (t=-5.552, -6.927, -12.658, P<0.01). The concentration of TNF- α , IL-6, IL-8 [(27.8 $\pm$ 7.4) pg/mL, (340.0 $\pm$ 79.6) pg/mL, (209.9 $\pm$ 82.1) pg/mL, (337.3 $\pm$ 96.4) pg/mL, (37.7 $\pm$ 11.4) pg/mL, (69.6 $\pm$ 18.9) pg/mL] in serum and bronchoalveolar lavage fluid of the COPD rats were found to significantly increase compared with the control rats (t=-12.466, -19.648, -11.749, -16.364, 12.550, 14.834, P<0.01), while the concentration of TNF- α , IL-6, IL-8 [(9.6 $\pm$ 5.6) pg/mL, (45.6 $\pm$ 22.9) pg/mL,

* 基金项目:湖南省中医药科研计划项目(2008052)

作者简介:朱锦琪(1977-),男,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:呼吸危重症救治

[△] 通讯作者:彭毅强,电话:0731-85667891, E-mail: peng5701@126com

(收稿日期:2013-07-09 接受日期:2013-07-30)

(36.3±17.9) pg/mL, (42.9±20.5) pg/mL, (10.3±5.6) pg/mL, (15.7±8.0) pg/mL] in the dealing rats were found to significantly decrease compared with the COPD rats ($t=-9.367, -17.390, -10.106, -14.631, 10.475, 12.772, P<0.01$). **Conclusion:** The concentration of TNF- α , IL-6, IL-8 in serum and bronchoalveolar lavage fluid of the COPD rats were found to significantly increase, which can significantly decrease by Xuebijing treatment. Those changes confirmed with their clinical symptoms, lung function and pathological changes. So we speculated that Xuebijing may downgrade expression of key proinflammatory cytokines in COPD inflammatory, including TNF- α , IL-6 and IL-8, further inhibit the cascade effect of airway inflammation, by which it played strong anti-inflammatory effects.

Key words: Xuebijing; Chronic obstructive pulmonary disease; Inflammatory cytokines

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3, R563.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)06-1048-05

前言

慢性阻塞性肺疾病(简称 COPD)是一种常见的慢性呼吸系统疾病,以不完全可逆的气流受限为特征,患病人数多,病死率高,严重影响患者的劳动能力和生活质量。临床上,呼吸道感染所导致的气道炎症是 COPD 急性发作的主要诱因,也是患者病情加重、恶化,进而并发严重呼吸功能衰竭的重要原因之一。因此,如何尽快控制 COPD 患者的气道炎症在 COPD 治疗中占有重要地位。研究发现^[1-5],肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)在 COPD 急性加重期患者体内呈现高表达,并与病情严重程度相关,病情缓解后,上述炎症因子浓度下调。因此,我们可通过抑制上述炎症因子来达到控制 COPD 患者气道炎症的目的。

血必净注射液是一种以赤芍、川芎、丹参、红花和当归等为主要成分的中成药,具有活血化瘀,行气止痛,清热解毒,菌毒并治等功效,能对抗内毒素及发病有关的多种炎性介质的作用,能拮抗 TNF- α 、IL-6 及内毒素的释放,增强单核细胞人类白细胞 II 类抗原(HLA-DR)表达,并促进免疫功能恢复,因此目前广泛应用于脓毒血症的治疗。目前国内外关于血必净应用于 COPD 急性加重期的治疗尚报道不多,从我们前期的临床研究及国内少数报道来看,慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并严重感染患者,在常规治疗基础上加用血必净注射液能明显提高疗效,缩短抗生素使用疗程,减少糖皮质激素用量等^[6-10]。本研究旨在通过观察血必净干预 COPD 大鼠后,其血浆及肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-8 等炎症因子浓度的变化,进一步探讨血必净治疗 COPD 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 健康雄性 Wistar 大鼠 36 只,白色,SPF 级,鼠龄 12 周,体重 220-250g,由中南大学实验动物学部提供。在安静、室温和避免强光环境中饲养 1 周。随机数字表法分为对照组、COPD 模型组(简称模型组)和血必净干预组(简称干预组),每组 12 只。

1.1.2 建立 COPD 模型 参照相关文献^[11,12]的方法建立 COPD 大鼠模型。分别于第 1 天、14 天用 10% 的水合氯醛(3 ml/Kg)腹腔内注射麻醉,仰卧位固定于鼠板上,备皮,常规消毒,纵向切开颈部,分离皮下,暴露气管,四号针头穿刺气管,注射脂多糖(LPS)200 μ g/100 μ L,竖起鼠板并适度摇动,使药液均匀分布,缝合皮肤,切口消毒,将大鼠置于单独的鼠盒中,注意保温,

待大鼠清醒后放回原鼠盒中饲养。分别于第 2 天~13 天、15 天~30 天,每日上午将大鼠置于 72 升(30 cm $\times$ 40 cm $\times$ 60 cm)自制有机玻璃箱内被动吸烟,1 次/天,每次 12 支,0.5 小时。被动吸烟方法:将点燃的芙蓉牌香烟(每支香烟的焦油含量为 13 mg,烟碱量为 1.3 mg)通过玻璃孔将烟雾注入玻璃箱内进行大鼠被动吸烟。正常对照组:用等量生理盐水代替 LPS,玻璃箱内吸入空气。血必净干预组于第 15 天开始,经鼠尾静脉注射血必净注射液 4 ml/kg,直至第 30 天结束。模型组和正常对照组:用等量生理盐水代替血必净注射液。

1.2 实验方法

1.2.1 肺功能测定 在中南大学医学机能实验教学中心进行大鼠肺功能的测定:以 10% 的水合氯醛 3 ml/kg 腹腔注射麻醉大鼠,仰卧固定于操作台上,纵向切开颈部皮肤约 2 cm,机械钝性分离皮下组织暴露气管,在气管上切一倒 "T" 型切口,插入 "Y" 型气管插管,气管插管两端分别与流速、压力传感器相连,流速传感器对应端与小动物呼吸机连接。设置潮气量为 10 ml/kg,呼吸频率为 60 次/分。将流速、压力传感器分别与 Maclab 数据记录分析系统连接。在描记一段平静呼吸后,在呼气末以注射器经三通管迅速以相当于潮气量 5 倍的气量充气(相当于深吸气),然后立即脱离,连接负压(-25 cm H₂O)抽气造成深呼气,所引起的容积变化经微机处理计算出第 0.3 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV_{0.3}/FVC)、气道阻力(RI)及动态肺顺应性(Cydn)。

1.2.2 取材方法 末次烟熏 24 小时后以 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉动物,固定,于颈部游离气管,暴露胸腔,心脏取血 4 mL,低温下离心标本,取血清上清液,-20 $^{\circ}$ C 保存。于冰面上快速取出右肺组织,修剪成 0.5 cm 厚的块状,放置于 4% 多聚甲醛溶液中固定 6 小时,石蜡包埋,切片,行 HE 染色。于左主支气管插管行左肺支气管肺泡灌洗,用 37 $^{\circ}$ C 无菌生理盐水 6 mL 反复灌注左肺 3 次,收集肺泡灌洗液(BALF),回收率 90% 以上,1 z500 r/min 离心 10 min,取上清液 1 mL,-20 $^{\circ}$ C 保存。

1.2.3 TNF- α 、IL-6、IL-8 的浓度测定 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清及肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-8 的浓度。具体如下:设标准孔 8 孔,每孔中各加入样本稀释液 100 μ L,第一孔加标准品 100 μ L,混匀后用加样器吸出 100 μ L,移至第二孔。如此反复作对倍稀释至第七孔,最后,从第七孔中吸出 100 μ L 弃去,使之体积均为 100 μ L。第八孔为空白对照。待测品孔中每孔加入待测样品 100 μ L。将反应板置 37 $^{\circ}$ C 120 分钟后,用洗涤液将反应板充分洗涤 4-6 次,滤纸印干;每孔中加入第一抗工作液 50 μ L,置 37 $^{\circ}$ C 60 分钟,洗涤 4-6 次,滤纸印干;每孔

加入酶标抗体工作液 100 μL , 置 37 $^{\circ}\text{C}$ 60 分钟, 洗涤 4-6 次, 滤纸印干; 每孔加入底物液 100 μL , 置 37 $^{\circ}\text{C}$ 暗处反应 5-10 分钟, 每孔加入 50 μL 终止液混匀, 在 450 nm 处测定吸光值。以标准品 1000、500、250、125、62.5、31.25、15.62、0 pg/ml 之 OD 值在半对数纸上作图, 画出标准曲线, 根据样品 OD 值在标准曲线上查出相应 TNF- α 、IL-6、IL-8 的浓度。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 15.0 统计软件进行统计学分析, 结果用均数 $\pm$ 标准差表示。计量资料采用单因素的方差分析(one-way ANOVA), 组间两两比较采用 LSD-t 检验, 以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况观察

模型组大鼠逐渐出现饮食、活动减少, 平均体重较对照组大鼠轻, 后期可见毛发干枯、发黄, 呼吸频率快, 幅度深, 有时可听到喘鸣音; 对照组大鼠未见出现上述情况; 干预组大鼠上述情况较模型组减轻。

2.2 各组大鼠肺功能测定结果

模型组大鼠 FEV_{0.3}/FVC [(57.8 $\pm$ 5.6) %] 和动态肺顺应性 [(0.098 $\pm$ 0.006) $\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$] 明显低于对照组 [(81.4 $\pm$ 3.1) % 和 (0.195 $\pm$ 0.012) $\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$], 而干预组大鼠 [(67.2 $\pm$ 3.2) % 和 (0.142 $\pm$ 0.024) $\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$] 则较模型组有显著提高, 差异均具有统计学意义 (t 值分别为 -13.940、-15.165、-5.552、-6.927, 均 $P < 0.01$); 模型组大鼠气道阻力 [(0.802 $\pm$ 0.070) $\text{ml/cm H}_2\text{O}$] 明显高于对照组 [(0.224 $\pm$ 0.069) $\text{ml/cm H}_2\text{O}$], 而干预组 [(0.475 $\pm$ 0.050) $\text{ml/cm H}_2\text{O}$] 则较模型组有明显下降, 差异均具有统计学意义 (t 值分别为 -22.389、-12.658, 均 $P < 0.01$)。详见表 1。

2.3 各组大鼠肺组织病理学观察

HE 染色可见模型组大鼠各级支气管粘膜上皮细胞变性、坏死, 纤毛倒伏、部分脱落, 各级支气管壁有大量炎症细胞浸润, 以巨噬细胞、淋巴细胞和中性粒细胞为主, 部分管腔内有粘液栓形成及炎症细胞渗出, 中层平滑肌增厚, 气管狭窄。肺泡壁变薄、破坏, 肺泡腔扩大, 部分破裂融合成肺大泡, 肺泡数目显著减少, 而干预组上述变化减轻, 对照组无上述变化。详见图 1-3。

表 1 各组大鼠肺功能测定结果比较

Table 1 Comparison of lung function test results in each group rat

Group	FEV _{0.3} /FVC(%)	Cydn($\text{cm H}_2\text{O} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)	RI($\text{ml/cm H}_2\text{O}$)
Control group	81.4 $\pm$ 3.1	0.195 $\pm$ 0.012	0.224 $\pm$ 0.069
Model group	57.8 $\pm$ 5.6 [#]	0.098 $\pm$ 0.006 [#]	10.802 $\pm$ 0.070 [#]
Dealing group	67.2 $\pm$ 3.2 ^{&}	0.142 $\pm$ 0.024 ^{&}	0.475 $\pm$ 0.050 ^{&}

注: # 指与 control group 相比, $P < 0.01$; & 指与 model group 相比, $P < 0.01$ 。

Note: # represents comparison with the control group, $P < 0.01$; & represents comparison with the model group, $P < 0.01$.

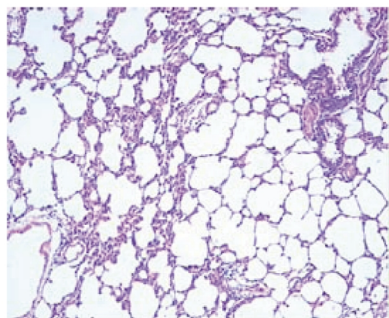


图 1 大鼠肺组织病理学观察对照组

Fig.1 Study of rat lung tissue pathology in control group

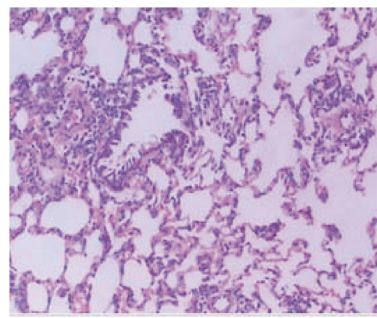


图 3 大鼠肺组织病理学观察干预组

Fig.3 Study of rat lung tissue pathology in dealing group

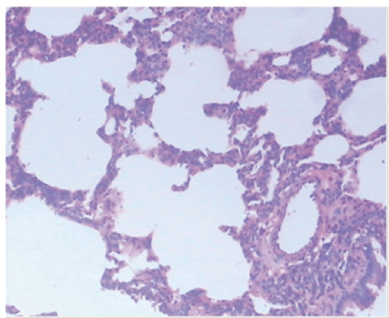


图 2 大鼠肺组织病理学观察模型组

Fig.2 Study of rat lung tissue pathology in model group

2.4 各组大鼠血清和肺泡灌洗液 TNF- α 、IL-6、IL-8 的浓度变化

模型组大鼠血清和肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-8 浓度 [(27.8 $\pm$ 7.4) pg/mL 和 (340.0 $\pm$ 79.6) pg/mL、(209.9 $\pm$ 82.1) pg/mL 和 (337.3 $\pm$ 96.4) pg/mL、(37.7 $\pm$ 11.4) pg/mL 和 (69.6 $\pm$ 18.9) pg/mL] 均显著高于对照组, 差异均具有统计学意义 (t 值分别为 -12.466、-19.648、-11.749、-16.364、12.550、14.834, 均 $P < 0.01$)。干预组大鼠血清和肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-8 浓度 [(9.6 $\pm$ 5.6) pg/mL 和 (45.6 $\pm$ 22.9) pg/mL、(36.3 $\pm$ 17.9) pg/mL 和 (42.9 $\pm$ 20.5) pg/mL、(10.3 $\pm$ 5.6) pg/mL 和 (15.7 $\pm$ 8.0) pg/mL] 则较模型组有显著降低, 差异均具有统计学意义 (t 值分别为 -9.367、-17.390、-10.106、-14.631、10.475、12.772, 均 $P < 0.01$)。详见表 2、3。

表 2 各组大鼠血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 浓度比较Table 2 Comparison of the TNF- α , IL-6, IL-8 concentration in serum of each group rat

Group	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)
Control group	3.6 $\pm$ 1.7	8.0 $\pm$ 3.8	4.9 $\pm$ 1.6
Model group	27.8 $\pm$ 7.4 [#]	209.9 $\pm$ 82.1 [#]	37.7 $\pm$ 11.4 [#]
Ddealing group	9.6 $\pm$ 5.6 ^{&}	36.3 $\pm$ 17.9 ^{&}	10.3 $\pm$ 5.6 ^{&}

* 注: # 指与 control group 相比, $P < 0.01$; & 指与 model group 相比, $P < 0.01$ 。

*Note: # represents comparison with the control group, $P < 0.01$; & represents comparison with the model group, $P < 0.01$.

表 3 各组大鼠肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-8 浓度比较Table 3 Comparison of the TNF- α , IL-6, IL-8 concentration in lavage fluid of each group rat

Group	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)
Control group	7.4 $\pm$ 3.3	8.1 $\pm$ 3.7	7.0 $\pm$ 2.5
Model group	340.0 $\pm$ 79.6 [#]	337.3 $\pm$ 96.4 [#]	69.6 $\pm$ 18.9 [#]
Dealing group	45.6 $\pm$ 22.9 ^{&}	42.9 $\pm$ 20.5 ^{&}	15.7 $\pm$ 8.0 ^{&}

* 注: # 指与 control group 相比, $P < 0.01$; & 指与 model group 相比, $P < 0.01$ 。

*Note: # represents comparison with the control group, $P < 0.01$; & represents comparison with the model group, $P < 0.01$.

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以慢性气道炎症为主要特点的呼吸道疾病,临床表现为不完全可逆性气流受限,并呈进行性发展。国内外研究发现^[1-3], TNF- α 、IL-6、IL-8 等炎症因子参与了 COPD 病程的进展,是 COPD 气道炎症的关键致炎因子之一,上述炎症因子的浓度在 COPD 急性加重期患者血清中有显著升高,并且其增高程度与患者病情严重程度相关,病情好转后,这些炎症因子浓度则有明显下降。本研究结果也证实,经脂多糖攻击联合烟熏法构建的 COPD 大鼠模型,其血清及肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-8 的浓度较正常对照组大鼠有明显增高。因此,我们推测可以通过有效抑制 COPD 患者体液中 TNF- α 、IL-6、IL-8 等关键致炎因子的作用,来达到控制气道炎症,提高治疗效果的目的。

目前临床上,我们常规使用糖皮质激素等药物来控制炎症细胞的活化和炎症因子的释放,取得了较为满意的临床疗效。但众所周知,糖皮质激素的广泛应用不可避免的引发了诸如免疫功能抑制、继发二重感染、血糖代谢异常、激素相关消化系统溃疡、骨质疏松等不良反应,且用药时间越长,剂量越大,则不良反应越多越重。因此,我们迫切需要寻求一种毒副作用小,抗炎作用强的药物来解决这一临床难题。

血必净注射液是近年来在“菌、毒、炎”并治理论指导下研制而成的一种复方中成药制剂。研究发现,血必净注射液具有对抗内毒素,拮抗 TNF- α 、IL-6、IL-8 等多种炎症介质释放,降低血液粘滞度等作用^[13-20],目前已被广泛应用于急性重症胰腺炎、重症肺炎、脓毒症等感染性疾病的治疗。本研究结果显示,与 COPD 模型组大鼠相比,血必净干预组大鼠在临床症状、肺功能、肺部病理学等方面均有明显改善,这也验证我们前期临床研究结果的可靠性。

我们的研究发现,与模型组相比,血必净干预组大鼠血清及肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-8 等炎症因子的浓度均显著

降低,这也进一步验证了血必净能显著下调 COPD 大鼠炎症组织中 TNF- α 、IL-6、IL-8 等炎症因子的表达,进而抑制炎症因子相关的气道炎症,达到改善临床症状的目的。

综合所述,血必净干预能显著改善 COPD 模型大鼠的临床症状、肺功能、肺部病理学改变;与对照组相比, TNF- α 、IL-6、IL-8 等关键致炎因子在 COPD 模型组大鼠体内呈现高表达;血必净干预能显著下调 TNF- α 、IL-6、IL-8 等关键致炎因子的表达,而这些变化与其临床表现、肺功能及病理学改变相印证。因此,我们推测:血必净可能通过下调 COPD 炎症时 TNF- α 、IL-6、IL-8 等关键致炎因子的表达,进一步抑制气道炎症的级联效应来发挥其强大的抗炎作用。当然, COPD 的发病机制十分复杂,涉及较为庞大的炎症调控网络。上述三种炎症因子在 COPD 发生、发展过程中的作用是否受到上游调控因子的影响并不明确。因此,我们认为,下一步有必要从 COPD 炎症调控网络层面着手来更进一步阐明血必净治疗 COPD 的机制。

参考文献(References)

- [1] Williams TJ, Jose PJ. Neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Novartis Found Symp, 2001, 234: 136-141
 - [2] Aaron S, Angel JB, Lunau M, et al. Granulocyte Inflammatory Markers and Airway Infection during Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(20): 349-355
 - [3] Profita M, Cliappara G, Alirabella F, et al. Effect of clomilast on TNF- α , IL-8 and GM-CSF release by airway cells of patients with COPD[J]. Thorax, 2003, 58(7): 573-579
 - [4] Yoshikawa T, Dent G, Ward J, et al. Impaired Neutrophil chemotaxis in chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Am J Respiratory Critical Care Med, 2007, 175: 473
 - [5] 王东. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)肿瘤坏死因子(TNF- α)和白介素-8(IL-8)的检测及临床意义[D]. 兰州: 兰州大学, 2009: 1-43
- Wang Dong. The measurement and clinic significance of TNF- α and

- IL-8 in Patients with AECOPD [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2009: 1-43
- [6] 彭毅强, 毛艳梅, 朱锦琪, 等. 血必净注射液短疗程治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(3): 178-180
- Peng Yi-qiang, Mao Yan-mei, Zhu Jin-qi, et al. A clinical study of short-term xuebijing injection on treatment of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin J TCM W M Crit Care, 2008, 15(3): 178-180
- [7] 郝天袍, 梁飞宇, 卢颖如. 血必净治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(10): 2232-2233
- Hao Tian-pao, Liang Fei-yu, Lu Ying-ru. Clinical observation of xuebijing treating acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2010, 28(10): 2232-2233
- [8] 罗溶溶, 吴瑞明. 血必净联合无创通气治疗慢性阻塞性肺疾病合并重症型呼吸衰竭的临床分析 [J]. 中国药房, 2010, 21(47): 4502-4503
- Luo Rong-rong, Wu Rui-ming. Combination of xuebijing and Non-invasive Mechanical Ventilation Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Severe Respiratory Failure[J]. China Pharmacy, 2010, 21(47): 4502-4503
- [9] 陈余清, 宫蓓蕾, 张永, 等. 血必净在慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗中的作用研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(2B): 550-553
- Chen Yu-qing, Gong Bei-lei, Zhang Yong, et al. Effects of xuebijing on patients with acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese General Practice, 2011, 14(2B): 550-553
- [10] 王依广, 公永明, 田英, 等. 血必净注射液治疗缺氧性肺动脉高压患者的临床研究[J]. 中国医药导报, 2011, 8(15): 63-65
- Wang Yi-guang, Gong Yong-ming, Tian Ying, et al. Clinical study on xuebijing injection in the treatment of patients with hypoxic pulmonary hypertension[J]. China Medical Herald, 2011, 8(15): 63-65
- [11] 宋一平, 崔德健, 茅培英, 等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠模型气道重塑及生长因子的研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24: 283-287
- Song Yi-ping, Cui De-jian, Mao Pei-ying, et al. A study on pathological changes and the potential role of growth factors in the airway wall remodeling of COPD rat models [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2001, 24(5): 283-287
- [12] 何白梅, 罗百灵, 彭振宇, 等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠模型的肺组织内质网应激与细胞凋亡 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(5): 375-379
- He Bai-mei, Luo Bai-ling, Peng Zhen-yu, et al. Endoplasmic reticulum stress and related apoptosis in the lungs of a chronic obstructive pulmonary disease rat model[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2011, 34(5): 375-379
- [13] 李淑岷. COPD 患者血清中 IL-6、IL-8、TNF- α 的变化及其与分期之间的关系[J]. 中国民康医学, 2010, 22(2): 95, 107
- Li Shu-min. To explore the relationship between IL-6, IL-8, TNF- α and different stages of COPD[J]. Medical Journal of Chinese People's Health, 2010, 22(2): 95, 107
- [14] 王迪, 姜莉. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 sFas 与 TNF- α 水平的检测和意义[J]. 中国实用医药, 2010, 5(4): 25-27
- Wang Di, Jiang Li. The detection and clinical significance of sFas and TNF- α in the serums of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. China Practical Medicine, 2010, 5(4): 25-27
- [15] 雪琳. SIRS 和 MODS 防治新对策的实验研究 - 血必净的药效学观察[J]. 中国危重症急救医学, 1997, 9(12): 720-722
- Xue Lin. Research of the new strategy for the treatment of systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction syndrome: an experimental study of the effect of traditional Chinese herb-“Xuebijing”[J]. Chinese Critical Care Medicine, 1997, 9(12): 720-722
- [16] 王今达, 雪琳. 细菌、内毒素、炎性介质并治 - 治疗重度脓毒病的新对策[J]. 中国危重症急救杂志, 1998, 10(6): 323-325
- Wang Jin-da, Xue Lin. Bacteria, endotoxin, inflammatory mediator treated simultaneously is a new strategy for the treatment of severe sepsis[J]. Chinese Critical Care Medicine, 1998, 10(6): 323-325
- [17] 张晔, 曹书华, 崔克亮, 等. 血必净对多脏器功能障碍综合征单核细胞 HLA-DR 表达影响的研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(1): 21-23
- Zhang Pan, Cao Shu-hua, Cui Ke-liang, et al. The influences of Xuebijing on the expression of human leukocyte antigen-DR on monocytes in patients with multiple organ dysfunction syndrome[J]. Chin J TCM W M Crit Care, 2002, 9(1): 21-23
- [18] 谢颖光, 李文强, 马绪伟, 等. 血必净注射液对 ICU 患者血管内皮细胞的保护作用及其对 ET-1、NO 的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2011, 31(2): 6-8
- Xie Ying-guang, Li Wen-qiang, Ma Xu-wei, et al. Xuebijing injection of ICU patients endothelial cell protection and ET-1, NO influence[J]. Journal of TCM Univ. of Hunan, 2011, 31(2): 6-8
- [19] 周昌娥, 方志成. 血必净联合乌司他丁治疗脓毒症血症临床研究[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(4): 647-648
- Zhou Chang-e, Fang Zhi-cheng. Clinical study of xuebijing injection and ulinastatin in the treatment of patients with sepsis [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2013, 18(4): 647-648
- [20] 方志成, 周昌娥, 郑翔, 等. 血必净联合乌司他丁治疗重症肺炎的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(4): 268-270
- Fang Zhi-cheng, Zhou Chang-e, Zheng Xiang, et al. Clinical study on xuebijing injection and ulinastatin in treatment of patients with severe pneumonia [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2013, 12(4): 268-270