

· 药理学 ·

大承气汤改善家兔实验性肺水肿及多脏器损害的病理学研究

李玉梅, 朱晓梅, 章 忱, 陈列平, 曾兆麟*, 卫洪昌* (上海中医药大学病理教研室, 上海 200032)

摘要 目的:研究大承气汤改善阳明腑实喘满证中肺通气功能和肺组织病变的机制。**方法:**将家兔随机分为对照组(A)、治疗组(B)和大承气汤组(C)。从兔耳缘静脉注入油酸建立家兔实验性肺水肿的动物模型。大承气汤以胃管插入进行治疗,观察动物一般情况、血气分析及形态学改变等指标。**结果:**油酸可以致家兔实验性肺水肿,以肺水肿、肺出血、毛细血管微血栓和肺泡内透明膜形成为主要标志,同时伴多脏器损伤。大承气汤具有改善肺水肿、促进肺泡上皮增生特别是Ⅱ型上皮增生、保护多脏器功能,促进损伤修复的作用。**结论:**大承气汤的治疗作用可能与其促进水肿液的吸收、促进肺泡上皮增生特别是Ⅱ型上皮增生与修复、改善肺泡/通气血流比例、保护多脏器以及改善内环境等多种作用有关。

关键词 大承气汤;肺水肿;肺泡Ⅱ型上皮;油酸

中图分类号:R256.1 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2002)04-0215-06

The pathological studies on Dachengqi decoction for treating experimental pulmonary edema in rabbits

LI Yu-mei, ZHU Xiao-mei, ZHANG Cheng, Instructor; WEI Hong-chang, ZENG Zao-lin (Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Department of Pathology, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE In order to investigate the mechanism of the action of Da-cheng-qi-decoction (DD) in treating acute pulmonary edema, Rabbit model of experimental pulmonary edema was made with injecting oleic acid (group B), and then treated with DD (group C). Randomly 10 cases of normal rabbit without any treatment were served as the normal control group (group A). **RESULT:** In group B, the important pathological changes are interstitial and intra-alveolar edema, hemorrhage, hyaline thrombus in small pulmonary venules and hyaline membranes in the alveolar lumina. DD show a effect of improving above pathological changes, promoting growth of pneumocyte especially pneumocyte II, reducing multi-organs injury. These findings indicate that it may be its mainly mechanism in treating with acute pulmonary edema by eliminating exudation, enhancing the growth of pneumocyte II, adjusting the balance of ventilation-perfusion, protecting organs from injury and so on.

KEY WORD Da-cheng-qi-decoction(DT); oleic acid; pulmonary edema; pneumocyte II

严重创伤造成的呼吸窘迫综合征(ARDS)与中医阳明腑实喘满证颇为相似^[1],在“肺与大肠相表里”的理论指导下,临床上采用通里攻下法治疗取得了满意的疗效,其代表方剂为大承气汤^[2]。沿兔耳缘静脉一次性注射油酸,可复制出家兔实验性肺水肿的动物模型,其病理学改变和临床表现与人的急性肺损伤和呼吸窘迫征极为相似,是国内外公认的实验性肺水肿的理想的动物模型。本研究是在

局部麻醉的情况下复制家兔实验性肺水肿动物模型,并在此基础上进一步观察大承气汤对肺部病理改变及多脏器损害的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组

新西兰纯种家兔,雌雄不限,体重2.5~3.0kg,由上海中医药大学动物房提供。随机分为对照组(A)、RDS组(B)、治疗组(C)。每组10只

1.2 实验方法

参照文献^[1]方法稍加改进。自兔耳缘静脉注入油酸(剂量 $0.08\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重),观察动物一般及

基金项目:上海市高等学校科技发展基金资助项目(编号2000Q94)

* 指导老师

呼吸情况。7h后将动物背位固定,2%普鲁卡因局部麻醉,取腹主动脉血1ml作血气分析。放血处死动物,剖开胸腔取全肺组织观察肺体积、肺表面颜色、气管内有无泡沫液体溢出,测量肺系数(肺湿重/兔体重)。全肺组织用10%福尔马林液固定,切取两肺下叶背侧、肝、肾、肠组织,常规脱水,石蜡包埋,4 μ m切片,苏木素-伊红染色,进行病理观察,作病变程度分析^[3]。治疗组注入油酸后1h、3h分二次胃管插入给药,每次20ml。放血处死后检查方法与内容同RDS组。对照组未作任何处理,取血与检查方法同上述两组。

1.3 药物与应用

方药用大承气汤原方,为天津南开医院制剂室制成的颗粒制剂。均经胃管插管给药,剂量为3.0g生药20ml·次⁻¹,bid。

2 结果

2.1 一般情况

RDS组:动物注入油酸后30min开始出现气急、紫绀症状,直至放血处死。实验中有少量尿液排出,并排出少量干燥粪便。

治疗组:灌入药液后尿量明显增多,排出多量不成形粪便。

2.2 肉眼观察

RDS组:肺体积明显增大,表面呈红褐色或暗紫色,可见弥漫的点、片状淤血出血斑,气管内有大量粉红色泡沫样液体流出,肺切面也可见溢出的血

性泡沫液体。肾充血肿胀明显,偶见出血点。肝充血肿胀明显。肠腔未见明显充盈。膀胱内有少量清亮液体。

治疗组:7h后,肺体积仍较饱满,表面呈红褐色或暗紫色,可见弥漫的大片状出血斑、气管内有少量清稀液体流出,肺切面未见血性泡沫液体流出;肾充血肿胀明显,未见出血点;肝充血肿胀明显,未见明显坏死;肠管蠕动节律增加,内含多量清亮液体;膀胱高度充盈。3d后,双肺湿润,表面有暗红色散在出血点,切面及气管内挤压未见明显泡沫状液体。肠管蠕动节律增加,内含多量清亮液体。膀胱高度充盈。

2.3 镜下观察

RDS组:肺泡壁明显增厚,以充血、水肿为主。毛细血管内皮细胞肿胀明显,可见中性粒细胞聚集,亦可见微血栓形成。大部分肺泡腔可见淡红色的水肿液,并见肺出血、肺透明膜形成。血管及支气管周围有明显水肿及出血(见图1)。肾间质充血、水肿明显,肾小球有不同程度充血,可见少数微血栓,肾小管上皮细胞浊肿、透明变性,部分脱落,肾小管内管型多见。肝窦扩张,枯否氏细胞肿胀变形,肝细胞广泛水肿,汇管区有较多炎症细胞浸润,偶见灶性坏死。肠(十二指肠)粘膜明显变薄,以浆液性腺体为主,浅表腺体不完整,腺体内有较多上皮细胞变性、坏死、脱落,腔面有较多脱落细胞、坏死物附着,间质、腺体内有较多淋巴细胞浸润^[4]。

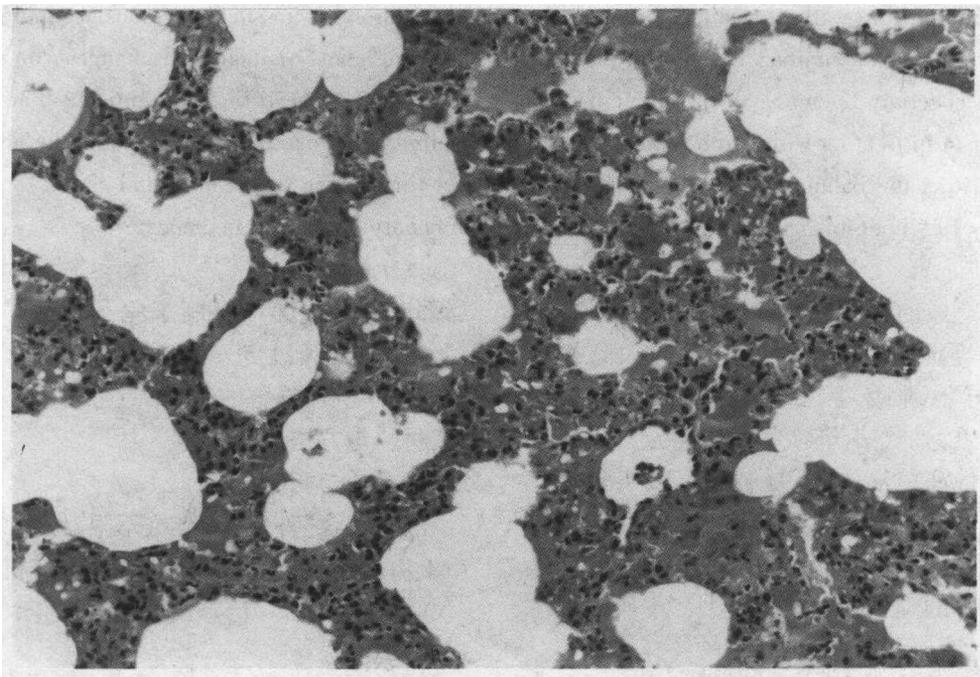


图1 造模组家兔肺组织:示肺间质及肺泡出血、水肿伴中性粒细胞浸润及微血栓形成(HE * 100)

治疗组:7h 后,肺泡壁明显增厚,肺泡上皮明显增生,以 II 型肺泡上皮细胞和巨噬细胞增生为主。肺泡壁毛细血管扩张充血,未见明显微血栓形成,肺泡腔空虚,无渗出液和透明膜形成(图 2)。3d 后肺泡壁明显增厚,以 II 型肺泡上皮细胞过度增生为主,形成局灶性肺泡上皮增生灶,肺泡腔空虚,无渗出液和透明膜形成。肺泡壁毛细血管未见明显扩张(图 3)。肾间质及肾小球充血,肾小管上皮细胞变性,

偶见脱落上皮,未见管型。肝窦扩张,枯否氏细胞肿胀、数量明显增多,肝细胞恢复正常,并可见较多两倍体肝细胞,未见明显坏死灶。肠(十二指肠)粘膜明显增厚,以浆液性腺体增生为主,上皮和腺体结构完整,腔面未见明显附着物。

3 讨论

沿兔耳缘静脉一次性注射油酸,可复制出家兔

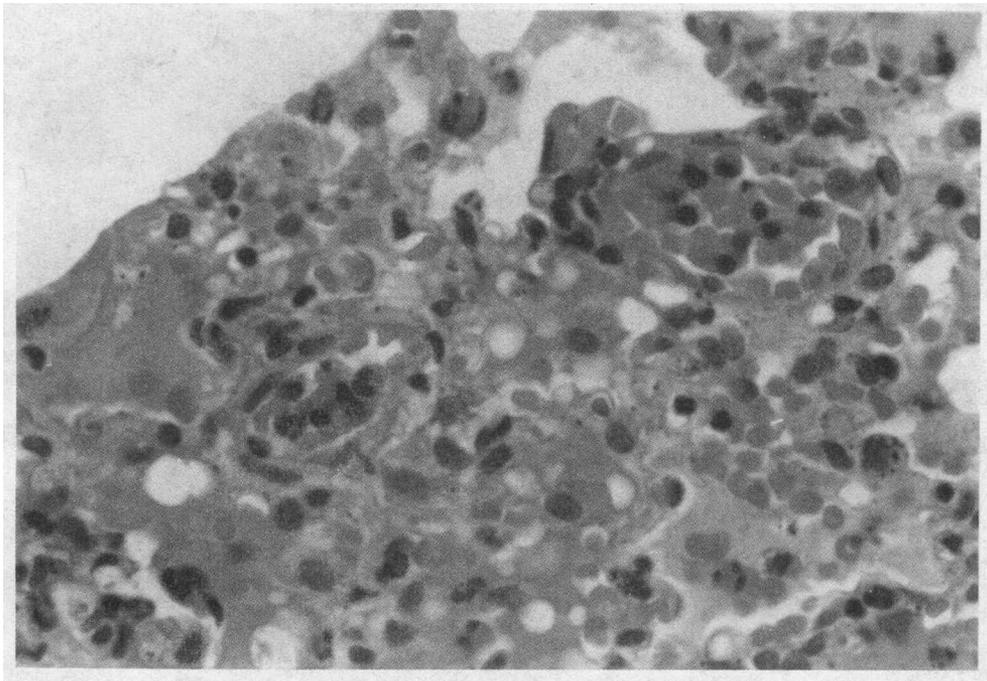


图 2 造模组家兔肺组织:示肺间质及肺泡出血、水肿伴中性粒细胞浸润及微血栓形成(HE * 400)

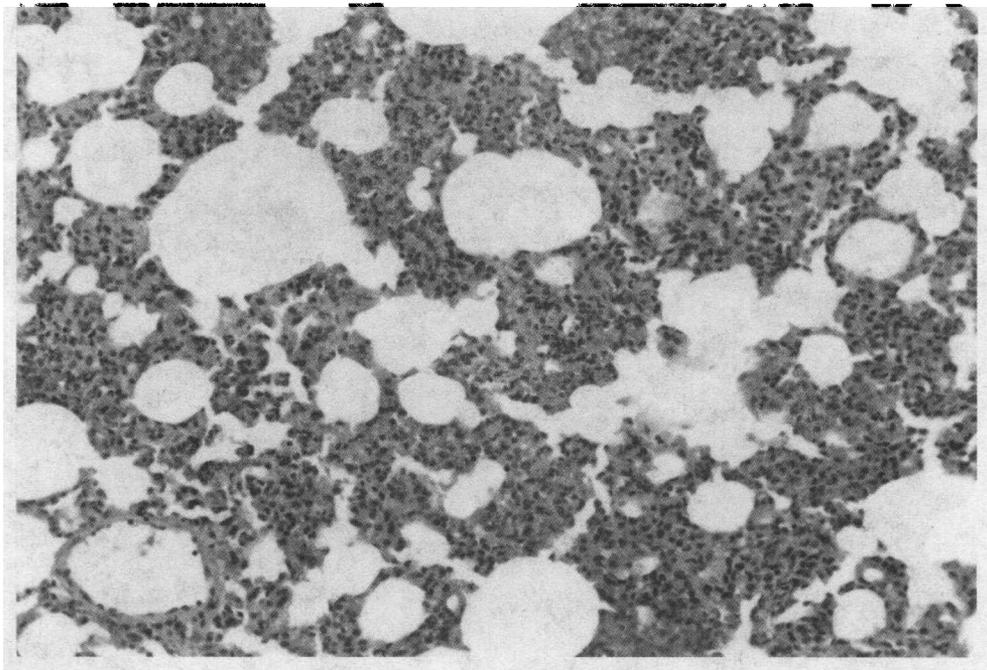


图 3 治疗组家兔肺组织:示虽可见肺间质充血,肺泡壁增厚,以肺泡上皮细胞增生为主,肺泡内恢复通气状态(HE * 100)

实验性肺水肿的动物模型,其病理学改变和临床表现与人的急性肺损伤和呼吸窘迫征极为相似,是国内外公认的实验性肺水肿的理想动物模型。然而,以往的实验方法动物采取的是全身麻醉,有研究报道大承气汤的药理作用有赖于中枢神经系统的参与^[5]。为能真正体现大承气汤的药理作用,本实验动物采取的是局部麻醉,因而,更有利于研究大承气汤对全身和远隔器官的调节作用。

大承气汤具峻下热结,消除痞满的功效,近年来对本方的研究不断深入,其运用范围也较前扩大,作用机理得到进一步阐明^[6]。本研究从对病理学结果细致地观察认为:大承气汤的治疗作用可能存在以下几种机制:

3.1 促进水肿液的吸收

从实验结果来看:RDS组肺泡壁明显增宽,为

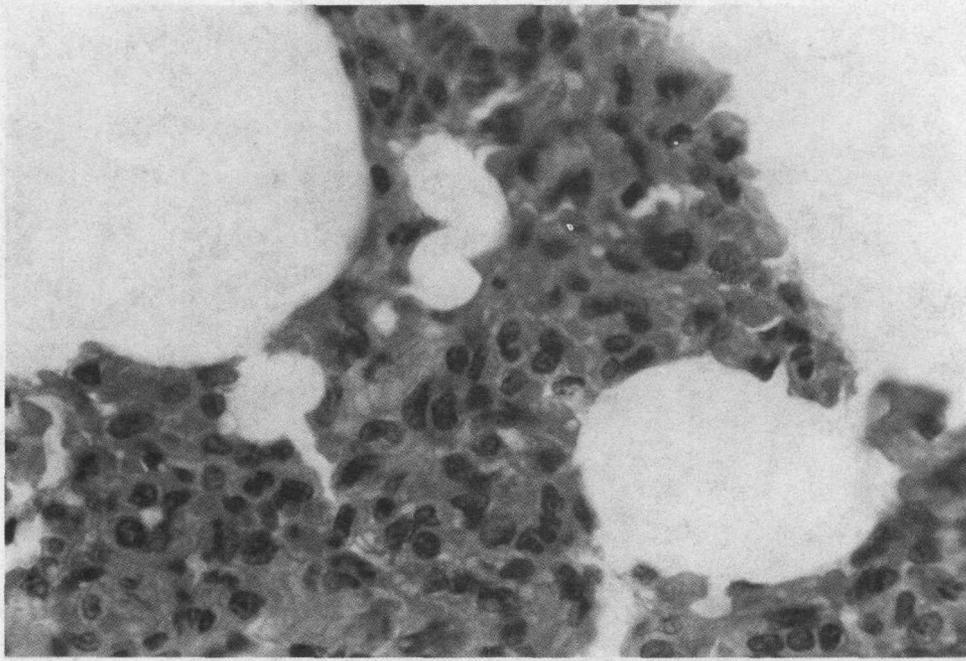


图4 治疗组家兔肺组织:示虽可见肺间质充血,肺泡壁增厚,以肺泡上皮细胞增生为主,肺泡内恢复通气状态(HE * 400)

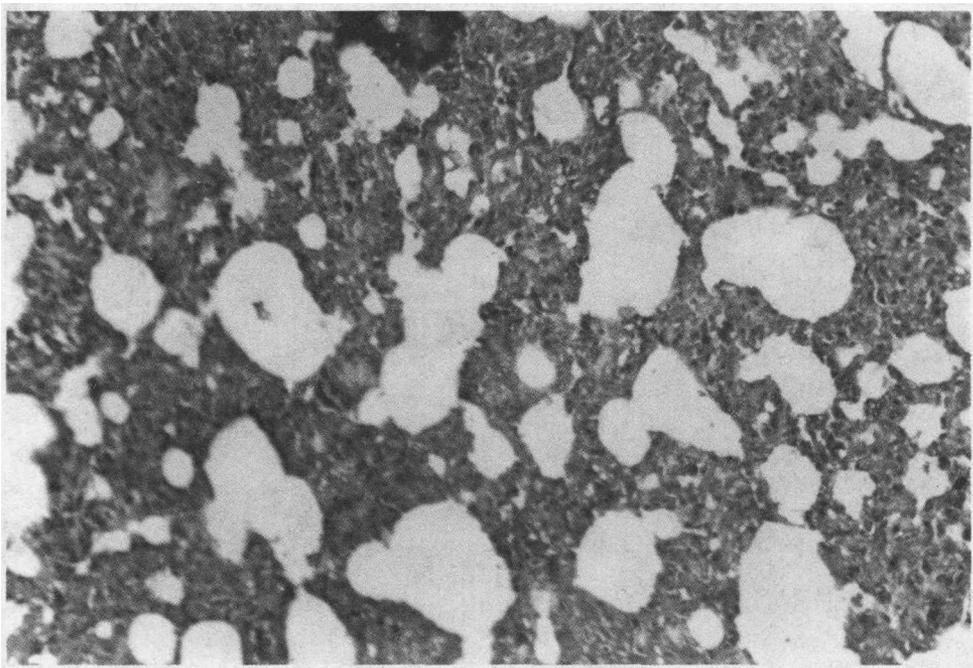


图5 治疗3天后家兔肺组织:示肺泡Ⅱ型上皮细胞明显增生,部分区域形成增生性病灶(HE * 100)

肺泡壁充血水肿所致,与之相伴的是肺泡腔水肿与透明膜形成,与以往报道相符,与油酸致血管通透性肺水肿有关。而治疗组虽肺泡壁明显增宽,为肺泡上皮增生特别是Ⅱ型肺泡上皮细胞增生所致。治疗后的肺泡腔却无水肿液与透明膜,呈通气良好的空虚状态,肺泡壁毛细血管扩张明显,结合 DT 对胃

肠道的通腑泻下作用及利尿作用,说明大承气汤促进肺泡水肿液吸收的作用可能与其促进血管内外液体转运的作用有关。是大承气汤促进肠道液体的转运与尿液的大量生成的结果,还是与肠道液体的转运机制一致,有待于进一步研究。

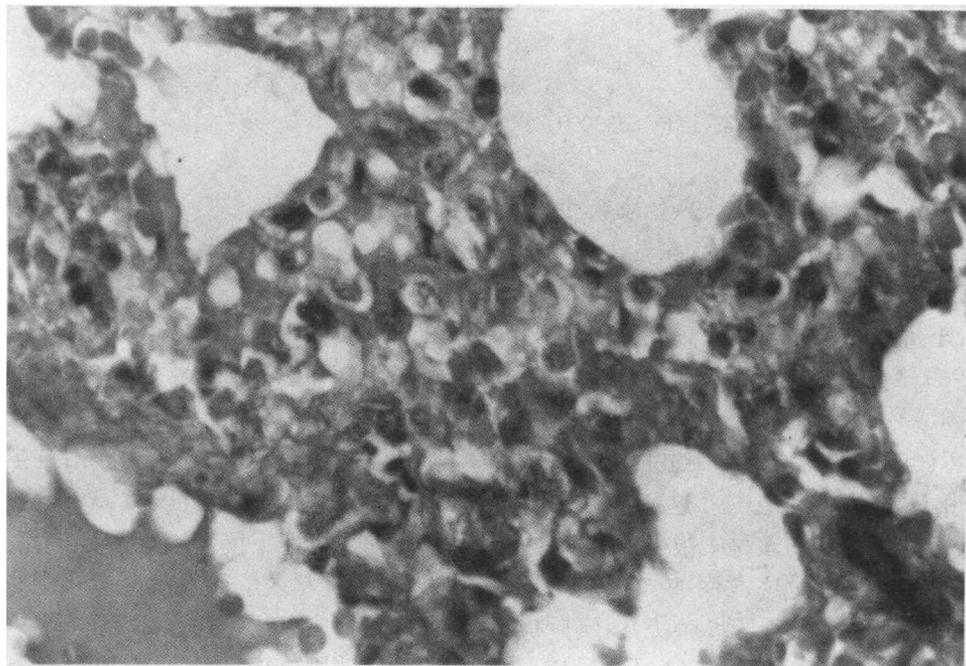


图 6 治疗 3 天后家兔肺组织:示肺泡Ⅱ型上皮细胞明显增生,部分区域形成增生性病灶(HE * 400)

3.2 促进肺泡上皮增生与修复

从实验结果来看:大承气汤具有促进肺泡上皮增生特别是Ⅱ型肺泡上皮细胞增生的作用,对维持肺泡的结构、促进肺泡通气功能具有重要作用。如果说 7 小时后组织学检查还不足以区分是Ⅱ型肺泡上皮细胞增生还是巨噬细胞增生或两者兼而有之,则 3 天后的病理改变显著说明是以Ⅱ型肺泡上皮细胞增生为主。不仅如此,有研究认为,肺泡表面活性物质的形成,对促进肺水肿的吸收还具有积极作用。

3.3 改善肺通气/血流比例

从实验结果来看:大承气汤还具有改善肺通气/血流比例的作用。有研究认为大承气汤具有显著增加脏器血流的作用^[7]。治疗后的肺组织,不仅保持良好的通气状态,其毛细血管仍处于扩张状态,这对提高肺通换气功能,升高氧分压具有积极意义。

3.4 对多脏器具有保护作用

大承气汤还具有调节神经内分泌和免疫的功能,大承气汤有可能通过调节 VIP 水平调节 NEI 网络,从而在高水平维持机体内环境的稳定,同时对多脏器具有保护作用^[8],甚至可刺激内源性糖皮质激素的产生起到治疗作用。如能探明它们之间的关

系,对阐明中医“肺与大肠相表里”的理论将有重要意义。

大承气汤在促进肺泡上皮特别是肺泡Ⅱ型上皮细胞增生的同时,其长远效果将是如何?在经 3d 连续治疗过程后肺组织中,除可见明显的Ⅱ型肺泡上皮细胞弥漫增生外,尚可见Ⅱ型肺泡上皮细胞过度增生性形成的局限性病灶。这种增生其发展前景将是如何,尚未见报道,应值得关注,有必要进行深入研究。

致谢:本研究病理学观察是在复旦大学医学院病理教研室许祖德教授的指导下进行,特此致谢!

参考文献:

- [1] 薛芳. 急性呼吸窘迫综合征与阳明腑实喘满证[J]. 辽宁中医杂志, 1982, 4: 10.
- [2] 刘福成, 薛芳, 崔志永, 等. 大承气汤治疗严重创伤呼吸窘迫综合征的实验与临床研究[J]. 中西医结合杂志, 1992, 12(9): 541.
- [3] 王今达, 高天元, 崔乃杰, 等. 祖国医学“肺与大肠相表里”学说的临床意义及其本质的探讨[J]. 中西医结合杂志, 1982, 2(2): 77.
- [4] 李玉梅, 朱晓梅, 吕嵘, 等. 大承气汤对实验性肺水肿伴多脏器损伤家兔的保护作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(2): 70.

- [5] 孙爱贞,王惠芳,郭瑞新,等.从大承气汤对血管通透性的影响看驱邪类药物的双向调节作用[J].中西医结合杂志,1984,4(11):689.
- [6] 解基良,吴威中,郑显理.大承气汤的临床与实验研究进展[J].天津中医,1994,(1):44.
- [7] 田再善.寒下法代表方剂一大承气汤治疗急腹症机理研究现状[J].天津中医,1994,11(2):43.
- [8] 李玉梅,曾兆麟.阳明腑实喘满证中血管活性肠肽改变与肺损害及修复的关系[J].中国中西医结合急救杂志,2001,383.

收稿日期:2001-12-27

药物的矛盾效应

黄枝优(广西百色地区人民医院药剂科,百色 533000)

摘要 目的:介绍常见的药物矛盾效应和处理对策。**方法:**结合文献资料,综合分析了临床常见的药物矛盾效应,并提出防范措施。**结果和结论:**各类药物均可出现矛盾效应,有时较难鉴别而易误诊,导致进一步错误的处理,临床医生应重视药物的矛盾效应和处理。

关键词 药物;矛盾效应;不良反应

中图分类号:R969.3 **文献标识码:**B **文章编号:**1006-0111(2002)04-0220-03

药物的矛盾效应是指药物在应用过程中出现的与其作用完全相反的矛盾现象^[1]。这一概念在许多药物书籍,包括医学院校的教材中很少提及,故目前相当一部分医务工作者对这方面的知识缺乏了解。某些药物的应用本可减轻某些症状,但实际应用中却产生了使该症状加重的矛盾反应。这种情况的出现易使人们误认为病情加重或药物剂量不足,导致进一步错误的处理。本文综合分析了临床常见的药物矛盾效应,旨在引起人们对药物矛盾效应的足够重视。

1 常见的药物矛盾效应

1.1 抗过敏药引起过敏

肾上腺皮质激素,氯苯那敏、异丙嗪、苯海拉明等均具有良好的抗过敏作用,但这些药物对极少数特异体质的人亦可引起过敏反应。例如,某人因吃鱼引起风团样皮疹,口服苯海拉明后,皮疹反加重,出现湿疹样皮损;肌注异丙嗪可引起过敏性休克^[2],静脉注射葡萄糖酸钙可引起过敏性休克^[3];肾上腺素作为抗过敏性休克的首选抢救药物可致过敏性休克^[4]。因此,当用抗过敏药治疗过敏性疾病,如病情持续不愈或出现新的过敏反应时,应考虑抗过敏药引起的过敏反应,停用该药或改用其它抗过敏药。

1.2 抗感染药引起发热

抗生素用于感染,具有降温效果,而药物热又是抗生素常见的不良反应,有时两种发热混杂在一起颇难识别。谭次娥^[5]报道了12例患者分别用氧哌嗪青霉素等抗菌药物产生了药物热,其中6例对多

种抗菌药产生药物热。9例停用抗生素,体温于停药后的第2~3天降至正常,3例经改用环丙沙星后,则体温迅速下降。因而遇到应用抗生素出现发热或原有症状缓解而发热持续不退,或退热后又重新升高者,应警惕抗生素引起的药物热。一旦明确诊断,应停用该抗生素,重者可适当给予皮质激素促进退热。

1.3 抗精神病药致精神症状

因使用抗精神病药而招致和治疗目的相矛盾的副作用,即出现完全相反的精神症状或新的不预期的精神症状,叫做抗精神病药的矛盾现象。其临床表现为精神运动性兴奋、意识障碍、幻觉、强迫和模仿行为等。近年来国内对这一现象屡有报道,例如:刘战云^[6]曾报道3例氯氮平引起意识障碍的病例;范悦斌^[7]报告1例因普通醉酒而入院的患者,先后服用氯丙嗪、氯氮平、肌注氟哌啶醇等出现幻觉症状。一般来讲,服用抗精神病药引起这种现象时,首先要考虑诊断是否正确,比如是否有脑器质性疾病,是否为精神分裂症或情感性障碍等。

1.4 平喘药引起气短

氨茶碱是常用平喘药,适用于支气管哮喘,但有时反而加重气短。这种气短实际是药物过量所引起的过度换气,有时难以与哮喘加重之气短区别,所以易被误认为药量不足而再加大药量,故呼吸困难更甚。异丙肾上腺素舌下或喷雾给药,疗效快而强,常用于控制支气管哮喘的急性发作,然而,倘若长期吸入异丙肾上腺素,则可引起支气管平滑肌痉挛,使哮喘加剧,严重者甚至可导致死亡。色甘酸钠是一种