

· 论 著 ·

# 联合用药对大鼠实验性矽肺的治疗研究

邢康吉 邹昌洪 李权贵 杜庆成 余 兰 曲 雷 尤宝荣 刘秉慈

**摘 要** 为探讨不同或相同作用机制的抗矽肺药物联合用药对大鼠矽肺的治疗作用, 选用克矽平与汉防己甲素、汉防己甲素与磷酸羟基喹啉、柠檬酸铝与磷酸羟基喹啉联合用药。除停药治疗组外, 预防性治疗组和病后治疗组的疗效测定值综合分析证明, 联合用药对大鼠矽肺的疗效明显优于单一用药, 特别是“克+ 汉”和“汉+ 羟”两组疗效更为显著, 为临床治疗矽肺提供了参考依据。

**关键词** 矽肺 联合用药 克矽平 汉防己甲素 磷酸羟基喹啉 柠檬酸铝

**Studies on Treatment for Experimental Silicosis with Combined Use of Drugs** Xing Kangji, Zou Changqi, Li Quanguai, et al. Institute of Occupational Health Chinese Academy of Preventive Medicine, Beijing 100050

**Abstract** Poly-2-vinyl pyridine-nitrogen oxide (PVNO) combined with tetrandrine (TD), TD with piperazine hydroxyl phosphate (QPHP) and QPHP with aluminum citrate (Al-C) were selected for the treatment of experimental silicosis in rats to study the mechanisms of their similar or different actions. Analysis of results showed that therapeutic effectiveness of combined use of anti-silicosis drugs was significantly better than that of single drug use in preventive treatment and treatment after its occurrence, especially combination of PVNO with TD and TD with QPHP. It laid a basis for clinical therapy of silicosis.

**Key words** Silicosis Combined use of drugs Poly-2-vinyl pyridine-nitrogen oxide (PVNO) Tetrandrine (TD) Piperazine hydroxyl phosphate (QPHP) Aluminum citrate (Al-C)

矽肺是我国厂矿企业中危害工人健康最严重的一种职业病, 每年仍不断有大量新病例发生。因此, 寻找疗效较高、毒副作用较低的治疗药物乃是当今治疗矽肺的迫切任务。

本实验选用经动物实验和临床应用已证实的治疗矽肺药物克矽平、汉防己甲素、磷酸羟基喹啉和柠檬酸铝, 进行联合用药治疗大鼠矽肺, 旨在评价其最佳疗效, 为临床治疗矽肺提供依据。

## 1 材料和方法

根据《矽肺治疗研究》课题协作组的统一实验方案, 按治疗时间分预防性治疗、病后治疗及停药再治疗三部分。

## 1. 1 动物及染尘

采用体重 200~ 220g 雄性 Wistar 大鼠, 用非暴露气管注入染尘, 每只大鼠注入 40mg 石英粉尘 (本单位尘肺研究室提供的标准石英粉尘) 生理盐水悬液 1ml, 两侧肺分别注入, 每侧肺注入 0. 5ml; 生理盐水对照组用同样方法注入生理盐水, 每侧肺注入 0. 5ml

## 1. 2 实验分组、用药剂量及途径

1. 2. 1 实验分组: (1) 生理盐水对照组; (2) 石英对照组; (3) 克矽平-汉防己甲素 (克+ 汉) 组; (4) 汉防己甲素-磷酸羟基喹啉 (汉+ 羟) 组; (5) 柠檬酸铝-磷酸羟基喹啉 (铝+ 羟) 组; (6) 克矽平组; (7) 汉防己甲素 (汉甲素) 组; (8) 磷酸羟基喹啉 (羟啉) 组; (9) 柠檬酸铝 (柠铝) 组

1. 2. 2 用药剂量及途径: 按每种药物对大鼠矽肺有效剂量的半量, 即单一用药剂量; 联合

本文为“八五”攻关课题《矽肺治疗研究》中实验研究部分

作者单位: 100050北京 中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所

用药剂量为两种单一用药剂量之合。单一用药剂量为 (1) 克矽平:  $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{周}^{-1}$ , 气管注入, 每月 1 次; (2) 汉防己甲素:  $60\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{周}^{-1}$ , 每周分 2 次灌胃; (3) 磷酸羟苯喹啉:  $100\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{周}^{-1}$ , 每周分 2 次灌胃; (4) 柠檬酸铝:  $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{周}^{-1}$ , 每周 1 次, 皮下注射

1. 3 给药和剖检时间

预防性治疗: 染尘后第 3 天开始给药, 当治疗 30 天和 90 天时, 各组分别剖检。

病后治疗: 染尘后第 30 天开始给药, 当治疗 90 天和 180 天时, 各组分别剖检。

停药及再治疗: 染尘后第 30 天开始给药治疗 90 天后停药 90 天再治疗 90 天, 按时各组分别剖检

上述各组按时剖检 8 只大鼠。

1. 4 观察指标: 各组大鼠剖检后测定全肺湿、

干重; 全肺胶原含量 (氯胺 T 法); 血清 I 型胶原含量 (酶联免疫吸附测定法); 血清铜蓝蛋白含量 (微量法); 全肺磷脂 (钼蓝比色法)

1. 5 疗效的综合评价

本实验选用的各项指标测定结果经统计学处理, 并计算 T/C 值 (治疗组测定值/石英对照组测定值), 采用秩和比 (RSR) 法 [各组的 T/C 值按低优编秩次 R, 以  $\sum R / (\text{实验组数} \times \text{指标数})$ , 求得秩和比 (RSR), 编出疗效序次] 与病理学观察 (四级分类法) 相结合评价药物疗效

2 实验结果

2. 1 预防性治疗的效果

从表 1 可以看出预防性联合用药的结果, 无论是治疗 30 天还是 90 天, 绝大多数联合用药组的 T/C 值和秩次优于相应的单一用药组, 并可见其差异有统计意义, 疗效序次为第一位。

表 1 预防性治疗各实验组疗效指标结果

组别	肺湿重		肺干重		肺胶原		血清 I 型胶原		血清铜蓝蛋白		全肺磷脂		RSR	$\frac{\sum R}{3 \times 6}$	疗效序次
	T/C	R	T/C	R	T/C	R	T/C	R	T/C	R	T/C	R			
给药 30 天															
克+ 汉	0.52	3	0.61	3	0.47	3	0.85	2.5	0.53	3	0.24	2	0.92		1
克矽平	0.55	2	0.65	2	0.67	1 <sup>△</sup>	0.85	2.5	0.72	1	0.21	3	0.64		2
汉甲素	0.66	1 <sup>△</sup>	0.70	1	0.58	2	0.86	1	0.59	2	0.43	1 <sup>△</sup>	0.44		3
汉+ 羟	0.50	3	0.61	3	0.55	3	0.86	2.5	0.59	2.5	0.30	3	0.94		1
汉甲素	0.66	2 <sup>△</sup>	0.70	2	0.58	2	0.86	2.5	0.59	2.5	0.43	2 <sup>△</sup>	0.72		2
羟 哌	0.73	1 <sup>△</sup>	0.78	1	0.66	1	0.92	1	1.00	1 <sup>△</sup>	0.74	1 <sup>△</sup>	0.33		3
铝+ 羟	0.67	3	0.70	3	0.66	2.5	0.87	2	0.64	3	0.46	3	0.92		1
柠 铝	0.87	1 <sup>△</sup>	0.86	1 <sup>△</sup>	0.79	1	0.86	3	0.90	2 <sup>△</sup>	0.88	1 <sup>△</sup>	0.50		3
羟 哌	0.73	2	0.78	2	0.66	2.5	0.92	1	1.00	1 <sup>△</sup>	0.74	2 <sup>△</sup>	0.58		2
给药 90 天															
克+ 汉	0.50	3	0.57	3	0.52	2	0.91	3	0.67	3	0.25	2	0.89		1
克矽平	0.54	1	0.59	1	0.66	1	0.94	1	0.68	2	0.19	3	0.50		3
汉甲素	0.51	2	0.58	2	0.44	3	0.92	2	0.77	1	0.34	1	0.61		2
汉+ 羟	0.52	2	0.55	3	0.48	2	0.91	3	0.66	3	0.37	2	0.83		1
汉甲素	0.51	3	0.58	2	0.44	3	0.92	2	0.77	1	0.34	3	0.78		2
羟 哌	0.63	1	0.71	1	0.64	1	1.00	1 <sup>△</sup>	0.72	2	0.42	1	0.39		3
铝+ 羟	0.61	3	0.68	3	0.68	2	0.91	2	0.69	3	0.31	3	0.89		1
柠 铝	0.87	1 <sup>△</sup>	0.85	1 <sup>△</sup>	0.81	1	0.90	3	0.74	1	0.62	1 <sup>△</sup>	0.44		3
羟 哌	0.63	2	0.71	2	0.64	3	1.00	1 <sup>△</sup>	0.72	2	0.42	2	0.67		2

注: 表中除标明外, 各指标测定值与石英对照组的差异有统计意义 ( $P < 0.05$  或  $0.01$ ), 表 2 表 3 同。

\* 测定值与石英对照组的差异无统计意义

△ 测定值与联合用药组的差异有统计意义 ( $P < 0.05$  或  $0.01$ )

## 2.2 病后治疗的效果

由表 2可见联合用药的病后治疗无论是 90天还是 180天其疗效与预防性治疗基本相

同,并优于相应的单一用药,其疗效序次为第一位

表 2 病后治疗各实验组疗效指标结果

组别	肺湿重		肺干重		肺胶原		血清I型胶原		血清铜蓝蛋白		全肺磷脂		RSR= $\frac{\sum R}{3 \times 6}$	疗效序次
	T/C	R	T/C	R	T/C	R	T/C	R	T/C	R	T/C	R		
给药 90天														
克+汉	0.51	3	0.63	3	0.67	2	0.82	2.5	0.65	3	0.24	2	0.81	1
克矽平	0.58	2	0.66	2	0.71	1	0.82	2.5	0.67	1.5	0.16	3	0.67	2
汉甲素	0.68	1 <sup>△</sup>	0.82	1 <sup>△</sup>	0.59	3	0.83	1	0.67	1.5	0.87	1 <sup>△</sup>	0.47	3
汉+羟	0.58	3	0.74	2	0.64	2	0.88	2	0.66	3	0.47	2	0.72	1
汉甲素	0.68	1	0.82	1	0.59	3	0.83	3	0.67	2	0.87	1 <sup>△</sup>	0.61	2
羟哌	0.66	2	0.69	3	0.70	1	0.94	1 <sup>△</sup>	0.87	1 <sup>△</sup>	0.37	3	0.61	2
铝+羟	0.48	3	0.57	3	0.62	3	0.94	2.5	0.59	3	0.23	3	0.97	1
柠铝	0.89	1 <sup>△</sup>	1.03	1 <sup>△</sup>	0.74	1	0.97	1 <sup>△</sup>	0.80	2 <sup>△</sup>	0.85	1 <sup>△</sup>	0.39	3
羟哌	0.60	2	0.69	2	0.70	2	0.94	2.5	0.87	1 <sup>△</sup>	0.37	2	0.64	2
给药 180天														
克+汉	0.47	3	0.50	3	0.50	2	0.86	1.5	0.79	1	0.26	2	0.69	1
克矽平	0.49	2	0.53	2	0.52	1	0.86	1.5	0.69	2	0.14	3	0.64	3
汉甲素	0.66	1 <sup>△</sup>	0.61	1	0.47	3	0.85	3	0.63	3	0.66	1 <sup>△</sup>	0.67	2
汉+羟	0.55	3	0.56	2	0.46	3	0.94	1	0.71	2	0.26	3	0.78	1
汉甲素	0.66	1	0.61	1	0.47	2	0.85	3	0.63	3	0.66	1 <sup>△</sup>	0.61	2
羟哌	0.57	2	0.54	3	0.49	1	0.89	2	0.83	1	0.37	2	0.61	2
铝+羟	0.49	3	0.54	2.5	0.46	3	0.87	2.5	0.62	3	0.24	2.5	0.92	1
柠铝	0.63	1	0.60	1	0.56	1	0.87	2.5	0.82	2 <sup>△</sup>	0.24	2.5	0.56	2
羟哌	0.57	2	0.54	2.5	0.49	2	0.89	1	0.83	1 <sup>△</sup>	0.37	1	0.53	3

## 2.3 停药及再给药治疗的效果

从表 3显示停药 90天再给药治疗 90天,除“铝+羟”的疗效序次为第一位外,其他联合用药的疗效为第二位、第三位;而再给药治疗 90天各治疗组的各项疗效指标与同期石英对照组差异无显著意义。说明再给药治疗不能抑制矽肺病变的进展,可能跟用药剂量低,治疗时间短有关。

## 2.4 综合评价

由表 4可见预防性治疗和病后治疗的联合用药组(RSR 疗效序次及病理变化)明显优于相应的单一用药组;而停药及再给药则不显著。病理形态学检查,绝大多数治疗组大鼠肺纤维化病变较同期石英对照组轻I~II级,尤其是“克+汉”和“汉+羟”无论是预防性治疗还是病后治疗,大鼠肺纤维化均为I~

I<sup>+</sup>级,比其相应单一用药大鼠肺纤维化轻I~II级。说明联合用药增强了单一用药抑制大鼠矽肺病变的效果。停药及再给药治疗的各用药组大鼠矽肺病变均为III~IV,疗效不显著,表明停药后再给药治疗在较短时间内难以产生疗效。

## 3 讨论

本实验为探讨矽肺治疗措施及其效果评价,选用经动物实验和临床试用证实的抗矽肺药物进行联合用药。克矽平和柠檬酸铝具有保护肺巨噬细胞免遭石英的毒性作用;汉甲素和磷酸羟基哌嗪主要是抑制成纤维细胞前胶原的分泌和胶原的合成,后者还有增强免疫功能作用。根据矽肺发病过程中石英的毒副作用和肺胶原形成的两个不可忽视的重要环节,利用不同作用机制的药物,进行不同或相同作用机

表 3 停药及再给药各实验组疗效指标结果

组 别	肺湿重		肺干重		肺胶原		血清I 型胶原		血清铜蓝蛋白		RSR= $\frac{\sum R}{3 \times 6}$	疗效 序次
	T/C	R	T/C	R	T/C	R	T/C	R	T/C	R		
停药 90天												
克+ 汉	0.60	2	0.63	2	0.56	2	0.93	2	0.77	2	0.67	2
克砂平	0.48	3	0.52	3	0.42	3	0.90	3	0.87	1 <sup>†</sup>	0.87	1
汉甲素	0.78	1	0.79	1	0.68	1	0.97	1 <sup>*</sup>	0.71	3	0.47	3
汉+ 羟	0.65	3	0.68	3	0.66	2	1.00	1	0.79	1	0.67	2
汉甲素	0.78	1	0.79	1	0.68	1	0.97	3 <sup>*</sup>	0.71	2	0.53	3
羟 哌	0.68	2	0.71	2	0.64	3	0.99	2 <sup>*</sup>	0.65	3	0.80	1
铝+ 羟	0.65	3	0.67	3	0.65	2	0.98	3 <sup>*</sup>	0.70	1	0.80	1
柠 铝	0.77	1	0.81	1	0.75	1	0.99	1.5	0.65	2.5	0.47	3
羟 哌	0.68	2	0.71	2	0.64	3	0.99	1.5	0.65	2.5	0.73	2
再给药 90天												
克+ 汉	0.88	2	0.94	2	0.78	3	0.93	1 <sup>*</sup>	0.81	1	0.50	3
克砂平	0.82	3	0.93	3	0.99	1.5	0.89	2.5	0.71	2	0.80	1
汉甲素	0.91	1 <sup>†</sup>	1.04	1 <sup>†</sup>	0.99	1.5	0.89	2.5	0.56	3	0.60	2
汉+ 羟	0.78	2	0.89	2	0.92	2.5	0.89	2.5	0.72	1	0.67	2
汉甲素	0.91	1 <sup>†</sup>	1.04	1 <sup>†</sup>	0.99	1 <sup>†</sup>	0.89	2.5	0.56	3	0.57	3
羟 哌	0.70	3	0.83	3	0.92	2.5	0.96	1 <sup>*</sup>	0.67	2	0.77	1
铝+ 羟	0.69	3	0.90	2	0.92	2.5	1.01	1.5	0.41	3	0.80	1
柠 铝	0.93	1 <sup>†</sup>	1.24	1 <sup>†</sup>	1.48	1 <sup>†</sup>	1.01	1.5	0.59	2	0.43	3
羟 哌	0.70	2	0.83	3	0.92	2.5	0.96	3 <sup>*</sup>	0.67	1	0.77	2

表 4 各实验组的疗效综合评价

组 别	预防治疗				病后治疗				停药治疗									
	30天		90天		90天		180天		停药 90天		再给药 90天							
	RSR序次	病理	RSR序次	病理	RSR序次	病理	RSR序次	病理	RSR序次	病理	RSR序次	病理						
石 英		III		III+		III+		IV		IV		IV						
克+ 汉	0.93	1	I	0.83	1	I	0.80	2	I	0.70	3	I	0.77	2	III+	0.51	5	III
汉+ 羟	0.80	2	I	0.79	2	I	0.58	4	I	0.52	4	I +	0.41	5	III	0.69	3	III+
铝+ 羟	0.45	5	III	0.52	4	III+	0.82	1	III+	0.79	1	III+	0.64	3	III+	0.70	2	III+
克砂平	0.68	3	II	0.43	5	II	0.69	3	II +	0.74	2	II +	0.83	1	III	0.57	4	III
汉甲素	0.63	4	I	0.62	3	I	0.48	5	II	0.50	5	II +	0.40	6	III	0.51	5	III
羟 哌	0.27	6	II +	0.33	6	III	0.42	6	III	0.38	6	III	0.57	4	IV	0.74	1	III+
柠 铝	0.24	7	II	0.31	7	III+	0.19	7	III	0.37	7	III+	0.37	7	III+	0.47	7	III+

制的药物联合用药治疗大鼠矽肺,旨在抑制或阻断形成病变的不同环节,达到增强疗效、降低毒副作用的目的,为临床治疗矽肺提供依据。

结果表明,除停药及再给药治疗外,预防性治疗和病后治疗的各用药组的疗效指标测定值均低于同期石英对照组 ( $P < 0.05$  或  $0.01$ ),说明各用药组对大鼠矽肺有不同程度的治疗效果。经秩和比 (RSR) 法和病理形态

学检查的综合分析,证明联合用药组的疗效优于单一用药组,并可见与某些相应的单一用药组之间差异有统计意义 ( $P < 0.01$  或  $0.05$ ),尤其是“克+ 汉”和“汉+ 羟”的疗效较显著,说明进行两种不同或相同作用机制药物的联合用药可以增强治疗大鼠矽肺的疗效。

实验亦证明停药后,大鼠矽肺病变还会发展,经再给药治疗未见显著疗效。联合用药组

(下转第 141 页)

表 4 配对后两组呼吸系统症状呈阳性  
与患慢性支气管炎例数的比较

症状	+	-	-+	$\chi^2$	P 值
咳嗽	24	6	9.633	< 0.01	
咯痰	21	7	6.036	< 0.05	
胸闷	27	9	8.028	< 0.01	
胸痛	17	5	5.500	< 0.05	
气短	27	10	6.919	< 0.01	
慢性支气管炎	15	5	4.050	< 0.05	

注: + - 为接尘组呼吸系统症状与慢性支气管炎为阳性, 对照组为阴性;

- + 为接尘组呼吸系统症状与慢性支气管炎为阴性, 对照组为阳性

由表 4 可见, 配对后接尘组中咳嗽、咯痰、胸闷、胸痛、气短等症状呈阳性及患慢性支气管炎人数均明显高于对照组, 经配对  $\chi^2$  检验, 两组间具有显著的差异。

### 3 讨论

众所周知, 影响肺功能测定的混杂因素很多, 如年龄、身高、体重等, 若不齐同或不均衡, 很容易造成结果偏差。消除不均衡的混杂因素较理想的方法是配对研究<sup>[1,2]</sup>。国内外文献中有关铸造粉尘对工人健康危害的报道, 多围绕铸工尘肺发病情况及其 X 线和病理改变等<sup>[3-5]</sup>, 对除尘肺以外, 呼吸系统其他方面的危害报道甚少。尤其关于铸造粉尘对接尘女工肺功能及呼吸系统症状的研究, 迄今文献中未见报道。本文通过对 162 对接尘与对照女工的

配对分析, 结果表明: 接尘组 FVC、FEV<sub>1</sub>、FEF<sub>25%~75%</sub>、V<sub>75</sub>、V<sub>50</sub>、V<sub>25</sub> 等肺功能指标的实测值, 均较对照组显著降低, 肺功能各项指标的异常率则较对照组明显增加。此外, 接尘组中咳嗽、咯痰、胸闷、胸痛及气短等呼吸系统症状阳性率与对照组相比均有显著性差异, 慢性支气管炎的患病率亦明显高于对照组。由此可见, 铸造粉尘对呼吸道的长期慢性刺激是引起各种症状阳性率的增加, 进而导致慢性支气管炎患病率增加的重要诱因。从上述调查结果可以清楚看出, 铸造粉尘对接尘女工肺功能的损害, 是一个值得重视的劳动卫生问题。建议有关部门采取切实措施, 改善劳动条件, 降低工作环境的粉尘浓度, 以保护女工的身体健康。

### 4 参考文献

- 1 丁道芳, 等. 医学科学研究基本方法. 第一版. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1988, 180
- 2 薛汉麟, 等. 制定肺功能正常预计值时需注意的问题. 中华劳动卫生与职业病杂志, 1992, 10 (2): 117
- 3 McLaughlin A. I. G. Pneumoconiosis in foundry workers. Brit. J. Tuberc, 1957, 51: 297
- 4 Johnson A, et al. Respiratory abnormalities among workers in an iron and steel foundry. Bri J Ind Med, 1985, 42: 94
- 5 吕健. 铸工尘肺的调查与观察. 职业医学, 1991, 18 (6): 371

(上接第 132 页)

与相应的单一用药组之间无显著差异。推测可能与给药剂量低, 治疗时间短有关, 难以抑制胶原的合成, 病变继续进展。

总之, 本实验可以证明, 联合用药优于单一用药, 尤其是“克+ 汉”和“汉+ 羟”的疗效较明显; 预防性治疗和病后治疗的疗效优于停药及再给药治疗。因此, 为临床应用各药物治疗矽肺提供了参考依据

### 4 参考文献

- 1 田凤调. 秩和比法及其应用. 中国统计出版社: 1993, 3
- 2 “八·五”《矽肺治疗研究》课题协作组. 八·五《矽肺治疗研究》攻关课题检测方法手册. 1992
- 3 全国克矽平治疗矽肺研究协作组. 克矽平治疗矽肺研究资料汇编. 1970, 12
- 4 全国汉防己甲素治疗矽肺科研协作组. 汉防己甲素治疗矽肺论文汇编 (一). 1982
- 5 羟基呱嗪治疗矽肺科研协作组. 羟基呱嗪治疗矽肺科研资料总结. 上海, 1981, 5
- 6 刘世杰, 等. 柠檬酸铝对实验性矽肺的疗效研究. 煤工尘肺防治, 1980, 4: 45

(收稿: 1996-12-15 修回: 1997-01-19)