

# 丹参对大鼠化学性 ARDS 的防治作用

陈静, 赵金垣

(北京大学第三医院职业病研究中心, 北京 100083)

**摘要:** 目的 探讨丹参对化学性急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的防治作用及可能机制。方法 经股静脉注射油酸复制大鼠 ARDS 模型, 应用电子自旋共振 (ESR) 技术观察大鼠肺内活性氧 (ROS) 自由基的生成情况, 同时检测血浆丙二醛 (MDA) 含量和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性的变化, 进行肺湿干重、肺系数测定及肺组织病理学检查, 并与使用丹参组大鼠结果进行比较。结果 丹参组 ARDS 大鼠肺内 ROS 含量显著降低, SOD 活力升高, MDA 生成减少, 肺湿干重、肺系数及病理学指标亦得到显著改善。结论 丹参对化学性 ARDS 具有防治作用, 其机制之一与减少体内活性氧自由基的生成有关。

**关键词:** 丹参; 急性呼吸窘迫综合征; 活性氧; 电子自旋共振

中图分类号: R595.1; R285 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2005)-0129-03

## Preventive and therapeutic effect of *salvia miltiorrhiza* Bunge on ARDS by oleic acid in rats

CHEN Jing, ZHAO Jin-yuan

(Research Center of Occupational Medicine, The Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the preventive and therapeutic effect *salvia miltiorrhiza* Bunge on ARDS and its mechanism. **Method** A rat model of ARDS was produced by femoral vein injection of oleic acid. Electron spin resonance (ESR) technique was used to measure the reactive oxygen species (ROS) in lung tissue, meanwhile, the malondialdehyde (MDA) contents, superoxide dismutase (SOD) activity in plasma, and the lung dry weight, lung wet weight, lung coefficient and pathological examination on lung were performed too. **Result** All the indices performed in the study were obviously improved in *salvia miltiorrhiza* Bunge group, such as ROS content in lung tissues reduced, plasma activity of SOD increased, plasma MDA level dropped, the pathological changes also got better. **Conclusion** *Salvia miltiorrhiza* Bunge has preventive and therapeutic effects on ARDS, which might partially be related to its cleaning effect on ROS.

**Key words:** *Salvia miltiorrhiza* Bunge; Acute respiratory distress syndrome (ARDS); Reactive oxygen species (ROS); Electron spin resonance (ESR)

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是以肺毛细血管内皮细胞通透性增加所致的渗透性肺水肿和顽固性低氧血症为特点的临床综合征, 其发病机制迄今尚未完全阐明, 临床上亦缺乏有效的防治措施。已有研究证实, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 自由基在 ARDS 发病机制中具有重要作用。本实验拟以油酸造成的化学性 ARDS 大鼠为模型, 应用电子自旋共振 (ESR) 技术直接观察丹参对 ARDS 大鼠肺内 ROS 的影响, 探讨其对化学性 ARDS 的防治作用及可能机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物与分组

健康成年雄性 SD 大鼠, 体重 240~280 g (北京

大学医学部实验动物中心提供), 随机分为对照组、ARDS 组和丹参组。ARDS 组按照观察时间不同分为 30min, 1、2 和 6 h 等 4 个亚组, 每组 6 只大鼠。各组大鼠腹腔注射质量分数为 20% 的乌拉坦 (1.0 g/kg) 麻醉, ARDS 组经股静脉注射油酸 (OA, 化学纯, 北京金龙化学试剂有限公司, 0.15 ml/kg); 丹参组经股静脉注入丹参注射液 (1.66 ml/kg, 正大青春宝药业有限公司, 批号 013601), 30 min 后注射油酸, 1 h 后取样; 对照组注射等量生理盐水。

### 1.2 样品采集及检测

各组大鼠于不同时间点作左颈动脉插管, 采集左心室血 2 ml, 分离血浆, 使用试剂盒 (购于南京建成生物工程研究所) 测其丙二醛 (MDA) 含量和超氧化物歧化酶 (SOD) 活力。打开胸腔进行大体观察后取出肺组织, 进行肺组织 ROS、肺湿干重测定及肺组织病理分析。

### 1.3 统计分析

收稿日期: 2004-11-03; 修回日期: 2004-12-26

基金项目: 国家自然科学基金课题 (30170799), 国家教育部博士点基金课题 (20010001092)

作者简介: 陈静 (1970-), 女, 博士研究生, 现工作单位: 华北煤炭医学院生物科学系。

实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 经 SPSS 软件程序处理, 不同组别间数值比较采用单因素方差分析。

## 2 结果

### 2.1 活性氧自由基的 ESR 测定结果

如图 1 所示, 正常大鼠肺组织中有少量自由基信号。ARDS 大鼠肺组织 ROS 含量早期即开始升高, 1 h 达到峰值, 以后信号逐渐减弱。与 ARDS 1 h 组相比, 丹参组大鼠肺组织中自由基信号明显减弱。

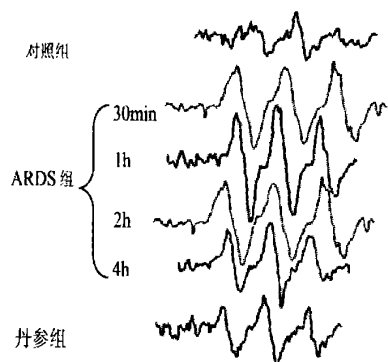


图 1 各组大鼠肺组织 ROS 的 ESR 测定图谱

### 2.2 血浆 SOD 活力及 MDA 含量变化 (表 1)

大鼠注射油酸后, SOD 活力显著下降, 1 h 时降至最低, 而 MDA 含量则明显升高; 丹参组大鼠血浆 SOD 活力与对照组相比显著降低, 但明显高于 ARDS 1 h 组 ( $P < 0.01$ ), MDA 含量高于对照组, 但显著低于 ARDS 1 h 组 ( $P < 0.01$ )。

表 1 各组 SOD 活性及血浆 MDA 含量变化 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

| 组别           | SOD (NU/ml)     | MDA (nmol/ml)  |
|--------------|-----------------|----------------|
| 对照组          | 49.87 ± 1.79    | 1.75 ± 0.13    |
| ARDS 组 30min | 43.36 ± 1.92 *  | 3.89 ± 1.06 *  |
| 1 h          | 41.06 ± 1.87 *  | 4.58 ± 0.69 *  |
| 2 h          | 42.81 ± 2.06 *  | 4.17 ± 0.72 *  |
| 4 h          | 43.52 ± 2.11 *  | 4.02 ± 0.56 *  |
| 丹参组          | 46.18 ± 1.85 *# | 4.12 ± 0.88 *# |

\* 与对照组比  $P < 0.01$ , # 与 ARDS 1 h 组比  $P < 0.01$ , 下表同。

### 2.3 肺湿干重及肺系数测定结果 (表 2)

丹参组大鼠肺湿重、干重, 肺系数和肺湿/干重比值较对照组明显增加, 但较 ARDS 组显著降低。

表 2 各组肺湿/干重比值及肺系数变化 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

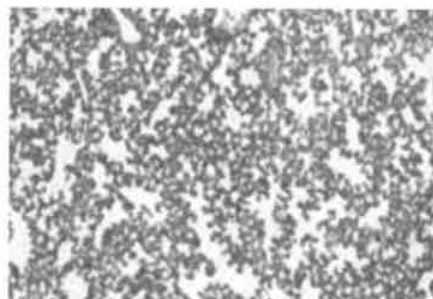
| 组别        | 肺湿重 (g)        | 肺干重 (g)        | 肺湿/干重          | 肺湿重/体重         |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 对照组       | 1.30 ± 0.13    | 0.26 ± 0.01    | 5.09 ± 0.21    | 0.51 ± 0.05    |
| ARDS 组 1h | 3.52 ± 0.49 *  | 0.51 ± 0.03 *  | 6.87 ± 0.12 *  | 1.36 ± 0.24 *  |
| 丹参组       | 2.47 ± 0.17 *# | 0.38 ± 0.08 *# | 6.56 ± 0.17 *# | 1.17 ± 0.10 *# |

### 2.4 肺组织病理学检查结果

ARDS 组大鼠胸腔内出现较多血性积液, 双肺

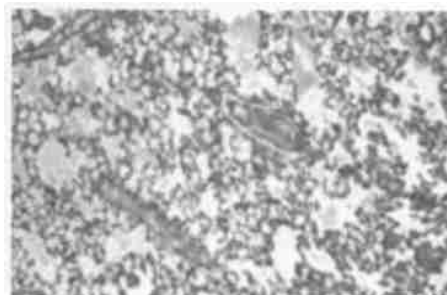
中、重度肿胀, 体积增大, 质量增加; 肺表面呈深紫红色或暗红色, 间有粉红色斑纹, 将暗红色肺表面分割成细小花斑状或筛孔状; 气管及肺切面均有较多血性泡沫样液体溢出; 肺切面血管内有凝血溢出。光镜下可见 ARDS 大鼠有明显的肺间质水肿和肺泡水肿, 肺内有弥漫性炎性细胞浸润、肺出血、小血管扩张, 有微血栓形成; 肺泡结构破坏, 多处肺泡上皮细胞出现局灶性肿胀、凝固性坏死, 肺间隔增厚, 肺泡内可见染色深红均一的蛋白渗出物。

丹参组大鼠病理改变较 ARDS 大鼠减轻, 多数动物双肺出现轻、中度肿胀; 肺表面呈鲜红色, 间有白色斑纹, 气管及肺切面有少量血性泡沫样液体溢出, 肺出血减轻。光镜下虽然可见肺间质和肺泡水肿、肺出血和小血管扩张, 但未见微血栓形成, 肺泡结构破坏较轻 (图 2~4)。



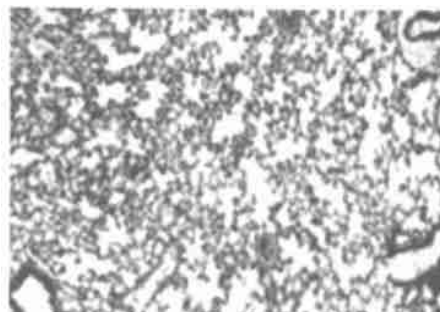
肺组织结构清晰, 肺泡排列整齐、规则

图 2 正常大鼠肺组织结构 HE×100



肺泡结构严重破坏, 出现水肿, 血栓形成, 有大量蛋白渗出物

图 3 ARDS 大鼠 1 h 时肺组织结构 HE×100



肺泡结构破坏较轻, 仅有少量出血和轻微水肿, 无血栓形成

图 4 丹参组大鼠肺组织结构 HE×100

### 3 讨论

ROS 是指化学活性远高于基态氧( $O_2$ )的某些特殊氧化学状态或某些含氧化合物,主要包括超氧阴离子( $O_2^{\cdot-}$ )、羟自由基( $OH^{\cdot}$ )、过氧化氢( $H_2O_2$ )、单线态氧( $O_2^1$ )、激发态氧等,是体内最常见的自由基<sup>[1]</sup>。正常生理状态时机体可产生少量 ROS,但如果 ROS 产生过量或进而转化为强氧化剂,就会引发和促进氧化应激反应<sup>[2,3]</sup>。肺是机体进行气体交换的主要场所,氧化应激在许多肺疾病的病理发展过程中具有重要作用,其来源主要是肺微循环中出现的大量激活中性粒细胞,因它可释放大量 ROS,故可造成细胞和组织损伤<sup>[4]</sup>。我们的前期研究亦证实 ROS 在 ARDS 发病机制中具有重要作用<sup>[5]</sup>。因此,有针对性地降低肺内 ROS 的产生应是临床有效预防和治疗该类疾病的一个重要研究方向。

丹参为唇形科鼠尾草属植物,具有活血化瘀、养心安神等作用。现代药理学研究表明,丹参具有扩张血管、改善心肌缺血缺氧及微循环、增加血流量、降低血液粘度、减少血栓形成以及抗菌消炎、提高机体

免疫力等作用,因此临床上广泛用于心脑血管等疾病的预防和治疗。丹参能够抑制 P-选择素介导的 PMN 浸润,降低 PMN 对血管内皮细胞的粘附,减少肺部 PMN 的数量及活性,从而减轻其对肺血管内皮细胞的损伤作用<sup>[3,4,6]</sup>。本实验结果表明丹参可通过提高血浆 SOD 活力、减少肺组织中 ROS 的产生等途径来防治化学性 ARDS,其详细机制有待于进一步深入研究。

#### 参考文献:

- [1] Spector A. Oxidative stress and disease [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2000, 16: 193-201.
- [2] Jacobson MD. Reactive oxygen species and programmed cell death [J]. Trends Biochem Sci, 1996, 21: 83-86.
- [3] Muzykantor VR. Targeting of superoxide dismutase and catalase to vascular endothelium [J]. J Control Release, 2001, 71: 1-21.
- [4] William MN. Oxidants/Antioxidants and COPD [J]. Chest, 2000, 117: 303-317.
- [5] 刘和亮, 赵金垣. 活性氧自由基在 ARDS 发病机制中作用的实验研究 [J]. 中国工业医学杂志, 2003, 16 (2): 71-75.
- [6] 徐鑫荣, 黄为, 张家留. 丹参对大鼠内毒素休克性肺损伤的保护作用 [J]. 临床麻醉杂志, 2001, 17 (11): 616-618.

## ·短篇报道·

### 印刷车间空气中铅对作业工人发铅的影响

刘春莹

(沈阳市苏家屯区疾病预防控制中心, 辽宁 沈阳 110101)

为了解空气中铅浓度与工人发铅间的关系,对我区某印刷厂车间的铅浓度以及作业工人发铅含量进行了连续 2 个月的监测,结果报告如下。

#### 1 材料与方法

##### 1.1 空气样品的采集和测定

采样点设于 2 个铅作业车间,以非铅作业房间作对照,于房间中央、离地面 1.5 m 处采样,以 10 L/min 流量采集空气 150 L,每次平行测定 2 个样品。所用玻璃仪器均经过酸浸泡处理,取小烧杯,将膜面朝上放入烧杯中,加入 20 ml 3% 的  $HNO_3$  浸泡,加热浓缩后倒入 25 ml 比色管中,用 3% 热硝酸稀释至刻度,取 10.00 ml 样品溶液于比色管中分析,同时作空白对照及回收加标。

##### 1.2 铅作业及对照组工人的发铅含量测定

工人年龄 25~50 岁,工龄 3~25 年,用经处理的不锈钢剪刀取头枕部近发根处头发约 1 g,将发样在丙酮和乙醚中搅洗后,用 10% 洗发液在 35℃ 搅拌、搅洗,再用蒸馏水洗至无洗发液,使头发为中性,待干后,再用丙酮和乙醚依次淋洗,

于 60℃ 干燥备用。准确称取 0.5 g 处理后的头发,加 3%  $HNO_3$  溶液 10 ml,经电炉消化,用 3%  $HNO_3$  溶液定容至 20 ml,即为样品溶液,同时作空白,待测定。

空气铅浓度测定按《车间空气监测检验方法》进行。

#### 2 结果与讨论

车间空气铅浓度及工人发铅含量测定结果见表 1。

表 1 车间空气铅浓度与工人发铅含量测定结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | n  | 铅浓度<br>( $mg/m^3$ ) | 发铅 ( $\mu g/g$ ) |            |
|--------|----|---------------------|------------------|------------|
|        |    |                     | 工龄 3~8 年         | 工龄 15~20 年 |
| 铅作业组 1 | 48 | 0.030±0.017         | 3.7±1.6          | 16.3±4.2   |
| 铅作业组 2 | 48 | 0.021±0.013         | 2.9±1.2          | 8.7±3.8    |
| 对照组    | 48 | 0.008±0.004         | 1.1±0.3          | 2.3±0.6    |

本次调查显示,印刷车间空气中铅浓度低于国家标准 ( $0.05 mg/m^3$ ),但与对照组相比差异仍有显著性 ( $P < 0.01$ ),铅作业工龄 15~20 年的工人发铅含量明显高于工龄 3~8 年者,且工龄相同的工人发铅含量明显高于对照组。经统计学分析,发铅含量与工龄呈正相关,工龄 3~8 年组的相关系数为 0.251,工龄 15~20 年的相关系数为 0.427,说明车间空气中的铅已经造成了一定程度的污染。提示应加强对一线工人的防护措施,预防空气中铅污染及对作业工人健康的危害。