基础研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001454

鱼腥地龙汤辅助戒烟和对慢阻肺的保护作用

张 慧,张 露,李 军,胡 菁,师 萌,陈 虹
(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症学科,重庆 400016)

【摘 要】**目的**:观察鱼腥地龙汤辅助戒烟和对慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)的保护作用。**方法**:将 40 只 KM 雄性小鼠随机分为 5 组:正常对照组,尼古丁依赖模型组,药物治疗低、中、高剂量组,每组 8 只。小鼠连续 14 d 每天尼古丁[5 mg/(kg·d)]皮下注射构建尼古丁依赖模型。同时给予低、中、高剂量组鱼腥地龙汤[6.11 g/(kg·d)、12.22 g/(kg·d)、24.44 g/(kg·d)]连续 2 周。采用敞箱实验和强迫游泳实验评价其戒断症状,使用高效液相色谱测定其纹状体多巴胺(dopamine,DA)水平;将 40 只 SD 雄性大鼠随机分为 5 组:正常对照组,COPD 模型组,药物治疗低、中、高剂量组,每组 8 只。大鼠连续 3 周每周 1 次腹腔内注射烟草提取物 1 mL 构建 COPD 模型。同时给予低、中、高剂量组鱼腥地龙汤[4.23 g(kg·d)、8.46 g/(kg·d)、16.92 g/(kg·d)]连续 3 周。采用苏木素-伊红染色(HE)观察各组大鼠的肺组织病理形态学改变,采用酶联免疫法检测肺部白细胞介素 8(interleukin-8,IL-8)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)水平。**结果**:①在尼古丁成瘾模型中,与模型组相比,药物治疗组(中、高剂量)可明显增加小鼠穿越方块数(P=0.005,P=0.003),药物治疗组(低、中、高剂量)可降低身体竖起次数(P=0.04,P=0.03,P=0.001),药物治疗组(高剂量组)游泳不动时间低于模型组(P=0.034),且中、高剂量药物治疗组的 DA 浓度明显高于模型组(P=0.05,P=0.004)。②在 COPD 模型中,苏木素-伊红染色示模型组肺泡破坏明显,且有多种炎性细胞浸润;与模型组相比,低、中、高剂量药物可以明显降低平均线性截距(mean linear intercept,MLI)(P=0.003,P=0.000,P=0.000);中、高剂量药物可以明显降低肺泡破坏指数(destructive index,DI)(P=0.000,P=0.000);与模型组相比,低、中、高剂量药物可以降低大鼠肺组织中 IL-8 含量(P=0.002,P=0.001,P=0.000)和大鼠肺组织中 TNF-α 含量(P=0.022,P=0.005,P=0.000)。**结论**:鱼腥地龙汤可能通过提高纹状体多巴胺的浓度减轻尼古丁戒断症状,同时可能通过降低肺部炎症因子水平改善肺组织病理形态变化,这为戒烟的治疗提供新的实验依据。

【关键词】鱼腥地龙汤;戒烟;慢性阻塞性肺疾病;白介素-8;肿瘤坏死因子-α
【中图分类号】R563.3 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-01-06

Effect of Yuxing Dilong decoction on smoking cession and chronic obstructive pulmonary diseases

Zhang Hui, Zhang Lu, Li Jun, Hu Jing, Shi Meng, Chen Hong
(*Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstracts】***Objective***: To observe the effect of Yuxing Dilong decoction on smoking cession and chronic obstructive pulmonary diseases(COPD). ***Methods***: Forty male Kunming mice were equally and randomly divided into four groups: normal control group, nicotine dependence model group, drug therapy group of low, middle, high dose. The experimental nicotine dependence rat model was made by subcutaneous injection of nicotin. At the same time, the low, middle and high dose groups were treated Yuxing Dilong decoction[(6.11 g/(kg·d), 12.22 g/(kg·d), 24.44 g/(kg·d)] for two weeks. The nicotine withdrawal symptoms and the level of dopamine(DA) in the striatum in each group were observed. Forty male Sprague Dawley rats were equally and randomly divided into four groups: normal control group, COPD model group, drug therapy group of low, middle, high dose. The experimental COPD rat model was made by intraperitoneal injection of cigarette smoke extract. At the same time, the low, middle and high dose groups were treated with Yuxing Dilong decoction[4.23 g/(kg·d), 8.46 g/(kg·d), 16.92 g/(kg·d)] for three weeks. The pathological changes and the levels of interleukin-8(IL-8) and tumor necrosis factor alpha(TNF-α) of lung tissue in rats were detected. ***Results***: ①In the nicotine addiction model, compared with the model group, the middle, high dose Yuxing Dilong decoction can significantly increase

作者介绍:张 慧,Email:zhipr2008@126.com,研究方向:呼吸病学。
通信作者:陈 虹,Email:hopehong2003@126.com。
基金项目:重庆市卫生局中医药研究课题资助项目(编号:ZY20132165);国家临床重点专科专项资助项目(编号:卫办医政函[2012]649号)。
优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20171130.1012.008.html(2017-11-30)

the number of crossing squares(P=0.005,P=0.003), and the low, middle and high dose Yuxing Dilong decoction can significantly reduce the times of body erection(P=0.04,P=0.03,P=0.001), the high dose Yuxing Dilong decoction can significantly reduce the swimming immobility(P=0.034); the middle, high dose Yuxing Dilong decoction can significantly reduce the level of DA(P=0.05,P=0.004). ②In the COPD model, the alveolus in the COPD rats was damaged obviously and the infiltration of inflammatory cells was observed. Compared with the model group, low, middle and high dose Yuxing Dilong decoction can reduce the mean linear intercept (MLI) (P=0.003,P=0.000,P=0.000); Middle and high dose Yuxing Dilong decoction can reduce the destructive index (DI) (P=0.000,P=0.000). Enzyme-linked immunosorbent assay analysis showed that compared with the model group, the low, middle and high doses Yuxing Dilong decoction can reduce the levels of IL-8 in lung tissue(P=0.002,P=0.001,P=0.000) and the level of TNF-α in lung tissue (P=0.022,P=0.005,P=0.000). ***Conclusion***: Yuxing Dilong decoction may alleviate the nicotine withdrawal symptoms by increasing the concentration of dopamine in the striatum, and improve the pathological changes of the lung tissue by reducing the level of inflammatory cytokinesnot, which is hoped to provide new experimental data for the treatment of smoking cessation.

【Keywords】Yuxing Dilong decoction; smoking cession; chronic obstructive pulmonary diseases; interleukin-8; tumor necrosis factor-α

吸烟危害健康是不争的医学结论，其可作为主要致病因素（如致癌）、复合致病因素，增加疾病易感性，或者兼具多种方式参与致病[1]。在吸烟引起的全身各系统疾病中，呼吸道疾病首当其冲，其中慢性气道疾病[如慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）]所占比例最高[2]。香烟烟雾中有害颗粒和（或）气体相关的异常炎症反应是慢性气道疾病的本质，戒烟是首要的治疗措施，涉及疾病危险因素的一级预防和治疗干预的二级预防[3]，也是最价廉的有效手段。

研究发现，仅凭个人意志戒烟者复吸率远高于药物干预组[3]。目前临床上认为能提高长期戒烟率的一线辅助戒烟药物包括尼古丁替代治疗、盐酸安非他酮缓释片和伐尼克兰[4-5]。这些药物根据尼古丁成瘾机制研制，虽能大幅度提高戒烟成功率，但其本质上不能逆转吸烟致慢性气道病理生理改变，相关研究已经证实戒烟前后慢性阻塞性肺疾病患者气道异常炎症反应未得到根本缓解[6]。另外，尼古丁替代制剂的潜在成瘾性、盐酸安非他酮缓释片的抗抑郁药属性、伐尼克兰的心血管病风险[7]，以及国内公众对西药辅助戒烟的可接受程度制约了其临床的广泛应用。

祖国医学关于戒烟（毒）的组方研制古已有之，现代中药戒烟方剂鱼腥地龙汤由此传承。其组方原理突出了中医辨证论治的特色，根据个体虚实寒热的不同佐以不同的药物[8]。方剂由鱼腥草、地龙、远志、薄荷、广藿香、甘草以及党参组成，具有清热解毒、宁心安神的作用。其中鱼腥草、甘草具有较好的抗炎、抗氧化的作用[9-10]，临床上使用的鱼腥草素钠片、复方甘草合剂等可用于治疗上呼吸道感染性疾病。目前，上述戒烟方剂缓解戒断症状的疗效尚缺乏严谨的科学观察。本研究采用小鼠尼古丁依赖模型和大鼠慢阻肺模型来评价鱼腥地龙汤在祛烟瘾减害的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康清洁级雄性 SD 大鼠 40 只，体质量 200~250 g，健康清洁级雄性 KM 小鼠 40 只，体质量 20~25 g，由重庆医科大学实验动物中心提供，于实验动物中心清洁房饲养，温度 21 ℃~23 ℃，湿度 50%~60%，昼夜 12 h 节律，自由进食、饮水。本研究通过重庆医科大学附属第一医院伦理委员会审查批准[实验动物使用许可证号：SYXK（渝）2012-0001]。

1.1.2 实验药物 鱼腥地龙汤由鱼腥草 30 g、广藿香 10 g、薄荷 6 g、地龙 20 g、远志 12 g、甘草 6 g、党参 10 g 组成，上述药物方剂的剂量为成人 1 d 用量。方剂药材均购于广东一方制药有限公司所制成的中药配方颗粒，并经鉴定符合中国药典规定。

1.1.3 试剂和仪器 宏升香烟购自市场（中国川渝中烟集团制造），尼古丁（Sigma 公司），多巴胺标准品（中国药品生物制品检定所），大鼠 IL-8 酶联免疫试剂盒（上海酶联生物科技有限公司），大鼠 TNF-α 酶联免疫试剂盒（中国欣博盛公司）。高速台式离心机（美国 Sigma 公司），纯水仪（美国 Milipore 公司），M450 酶标仪（美国 Bio-Rad 公司），SPD-20A 高效液相色谱仪（日本岛津）。

1.2 方法

1.2.1 尼古丁依赖模型建立及干预尼古丁依赖模型 造模方法参照文献[11]的方法：选取清洁级雄性 KM 小鼠 40 只，

购入后适应动物房环境 1 周后，小鼠随机分为对照组、模型组、药物治疗组，药物治疗组又分为低、中、高剂量组。每组 8 只。给予模型组、药物治疗组每天尼古丁[5 mg/(kg·d)]皮下注射，对照组等体积生理盐水皮下注射，连续给药 14 d。给予低、中、高剂量药物治疗组小鼠鱼腥地龙汤[6.11 g/(kg·d)、12.22 g/(kg·d)、24.44 g/(kg·d)]灌胃，对照组和模型组等体积去离子水灌胃，中剂量药物治疗组给药剂量按照给成人的剂量换算而成，低剂量药物治疗组给药剂量为中剂量药物治疗组的一半，而高剂量药物治疗组给药剂量为中剂量药物治疗组的一倍，药物早晚各灌胃 1 次，连续给药 14 d。

1.2.2 戒断症状评价 选择敞箱实验和强迫游泳实验评价其戒断症状，敞箱试验选用 45 cm × 32 cm × 32 cm 的纸箱，底面用黑线划分为 16 块面积相等方块。尼古丁戒断 24 h 后，将小鼠放入敞箱内，记录 5 min 内小鼠即穿越方块数和身体竖起次数。随后小鼠轻放入水桶内，游泳池为长 45 cm、宽 30 m 的塑料箱，水深 10 cm，水温保持在 23 ℃~25 ℃，从小鼠入水适应 2 min 后，统计小鼠 4 min 游泳不动时间所占百分比。

1.2.3 脑组织神经递质含量测定 小鼠完成以上行为学试验后，将小鼠腹腔注射水合氯醛麻醉后，打开胸腔，经心尖处将输液器针头穿入左心室，剪开右心耳，灌注 50 mL 生理盐水冲洗体循环血液，灌注完成后，开颅取脑，并于冰上分离出两侧纹状体，称质量后加入 1 mL 0.2 mol/L 高氯酸匀浆。匀浆液在 13 000 r/min、4 ℃条件下离心 10 min，取上清液，过 0.22 μm 滤膜，使用高效液相色谱岛津 SPD-20A 高效液相色谱仪电化学检测系统（日本岛津公司）检测多巴胺含量。

1.2.4 慢阻肺模型建立及干预 COPD 造模方法 参照文献[12]的方法：烟草提取物（cigarette smoke extract，CSE）制备方法如下：取宏声牌香烟 1 支，去滤嘴，连接于装置的进气口，并点燃。使用 60 mL 注射器在排气口均匀抽吸，使烟雾匀速通过 PBS，以 PBS 产生大小均匀的气泡为度（1 mL 中含 1 支烟），每支香烟平均燃烧 2 min。调节 pH 至 7.4，0.22 μm 的过滤器除去杂质和细菌，即为无菌 CSE。使用 Beckman DU640 分光计（Fullerton，CA，USA），测定 PBS-CSE 混合溶液 320 nm 处平均吸光度（absorbance，A）值为（1.36 ± 0.12），于每次实验前新鲜制备。选取清洁级雄性 SD 大鼠 40 只，购入后适应动物房环境 1 周后，随机分为 5 组，每组 8 只，对照组：大鼠连续 3 周每周 1 次腹腔内注射 PBS 1 mL 和每天灌胃 1 次去离子水；模型组以及药物治疗组低、中、高剂量组：连续 3 周每周 1 次腹腔内注射CSE1mL，分别给予灌胃去离子水、鱼腥地龙汤[4.23 g/(kg·d)、8.46 g/(kg·d)、16.92 g/(kg·d)]，中剂量药物治疗组给药剂量按照给成人的剂量换算而成，低剂量药物治疗组给药剂量为中剂量药物治疗组的一半，而高剂量药物治疗组给药剂量为中剂量药物治疗组的 1 倍，药物早晚各灌胃 1 次，共 21 d。

1.2.5 标本的采集与处理 给大鼠腹腔注射水合氯醛麻醉后开腹，于颈部切开暴露主气管，向下剥离，左支气管结扎，迅速切取左肺，用冷生理盐水洗净残血，吸干用冷生理盐水洗净残血，吸干水分，随后将左肺浸入 4%多聚甲醛中固定 24 h 以上，用于 HE 染色，右肺于-80 ℃冰箱冻存。

1.2.6 肺组织病理学观察及形态定量分析 肺组织常规石蜡包埋、切片（3.5 μm），HE 染色，低倍光学显微镜下观察肺组织标本病理形态，如小气道黏膜上皮的完整度、有无杯状细胞及腺体增生肥大、有无炎性细胞浸润、有无纤毛脱落、有无肺泡腔病理性扩大等。采用图像采集系统获取 100 倍显微镜下肺组织标本图像后，参照文献[12]的方法计算下述指标：①平均线性截距（mean linear intercept，MLI）：每只大鼠随机选取 3 个 HE 染色切片，每张切片避开大的支气管和血管随机选取 3 个 100 倍显微镜下图像，应用 Image-Pro P1us5.0 图像分析软件对图像分析测量；②肺泡破坏指数（destructive index，DI）：每只大鼠 HE 染色切片 200 倍低倍镜下观察至少 20 个非重复视野下正常和破坏的肺泡数，并计算破坏的肺泡数所占的百分比。

1.2.7 肺组织匀浆炎性因子指标检测 取右肺叶称取一定的质量后，冰浴下制备成 10%匀浆液。肺匀浆于 12 000 r/min 低温离心 10 min 后，取上清液待测，采用酶联免疫吸附法（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）检测肺组织匀浆化 TNF-α、IL-8 水平，检测方法严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析，计量资料数据用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间均数比较采用单因素方差分析，其组间两两分析采用 LSD-t 法，检验水准 $\alpha=0.05$。

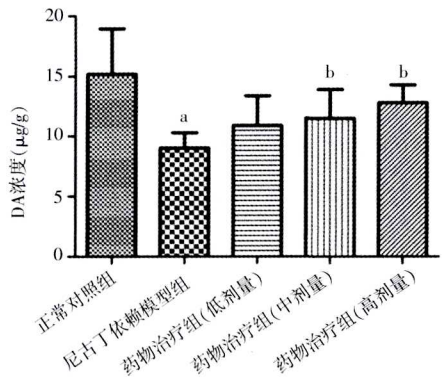
2 结 果

2.1 各组小鼠的戒断症状

在尼古丁成瘾模型中，采用敞箱实验和强迫游泳实验评价了尼古丁的戒断症状，与对照组相比，模型组小鼠穿越方块数降低，身体竖起次数和游泳不动时间明显增加（$P=0.000$，$P=0.003$，$P=0.000$）；与模型组相比，药物治疗组（中、高剂量）可明显增加小鼠穿越方块数（$P=0.005$，$P=0.003$），药物治疗组（低、中、高剂量）可降低身体竖起次数（$P=0.04$，$P=0.03$，$P=0.001$），药物治疗组（高剂量组）游泳不动时间均低于模型组（$P=0.034$），见表 1。

2.2 各组小鼠脑中 DA 含量

在尼古丁成瘾模型中，高效液相色谱结果显示，5 组小鼠纹状体 DA 浓度分别为（15.19 ± 3.77）、（9.01 ± 1.27）、（10.89 ± 2.49）、（11.50 ± 2.40）、（12.78 ± 1.51）μg/g。方差分析结果显示各组间 DA 浓度有明显统计学差异（$F=7.017$，$P=0.000$），组间两两分析结果示模型组 DA 浓度明显小于对照组组（$P=0.000$），而药物治疗组（低剂量组）的 DA 与尼古丁与模型组相比无统计学差异（$P=0.133$），而中、高剂量药物治疗组的 DA 与模型组相比抑制了小鼠中脑多巴胺含量的降低（$P=0.050$，$P=0.004$），如图 1 所示。



a：与正常对照组比较，$P<0.05$；b：与尼古丁依赖模型组比较，$P<0.05$

图 1　各组小鼠脑中 DA 含量

Fig.1　DA levels in brain of mice in each group

2.3　各组大鼠肺组织病理形态变化和肺气肿评分指标

2.3.1　肺组织病理形态变化　在 COPD 模型中，对照组支气管管壁及肺泡结构完整，纤毛排列整齐，未见气道狭窄、增厚及明显炎细胞浸润；模型组肺泡间隔消失，融合成大泡，管壁上皮部分脱落，杯状细胞及腺体增生肥大，且有多种炎性细胞浸润；药物治疗组低、中剂量组较多肺泡间隔消失，腺体增生肥大，且有部分炎性细胞浸润；高剂量组部分肺泡膨大，泡壁变薄，管壁上皮少量脱落，部分纤毛倒伏，支气管壁及血管周围可见少量炎性细胞浸润（图 2）。

2.3.2　肺气肿评分指标　在 COPD 模型中，模型组大鼠 MLI 和 DI 明显高于对照组（P=0.000，P=0.000）；药物治疗组（低、中、高剂量组）MLI 均低于模型组（P=0.003，P=0.000，P=0.000）；药物治疗组（中、高剂量组）DI 明显比模型组降低（P=0.000，P=0.000），见表 2。

2.4　各组大鼠肺组织的 IL-8、TNF-α 浓度

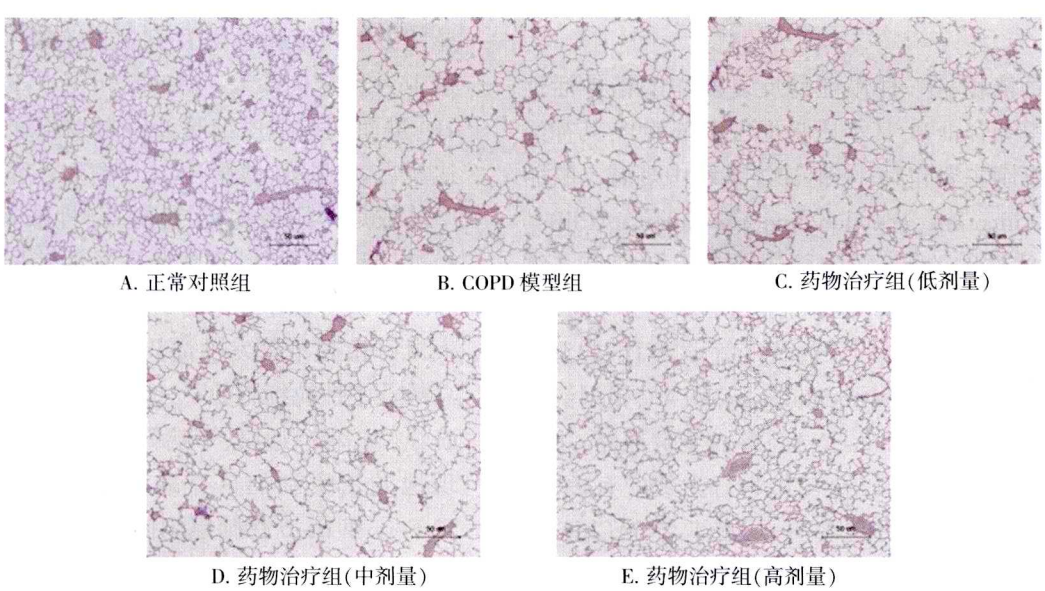
在 COPD 模型中，ELISA 法检测示模型组大鼠肺组织中 IL-8、TNF-α 浓度明显高于对照组（P=0.000，P=0.000）；药物治疗组（低、中、高剂量组）大鼠肺组织中 IL-8 含量明显比模型组降低（P=0.002，P=0.001，P=0.000）；药物治疗组（低、中、高剂量组）大鼠肺组织中 TNF-α 含量明显比模型组降低（P=0.022，P=0.005，P=0.000），见表 3。

表 1　各组小鼠的戒断症状

Tab.1　The withdrawal symptoms in each group

组别	例数（n）	穿越方块数（个）	身体竖起次数（次）	游泳不动时间（%）
正常对照组	8	29.88 ± 5.41	11.63 ± 3.11	0.35 ± 0.09
尼古丁依赖模型组	8	19.38 ± 4.18[a]	17.88 ± 4.85[b]	0.59 ± 0.13[c]
药物治疗组（低剂量）	8	22.75 ± 5.37	13.62 ± 4.27[bd]	0.55 ± 0.11
药物治疗组（中剂量）	8	27.50 ± 5.88[ae]	13.38 ± 4.27[bf]	0.47 ± 0.13
药物治疗组（高剂量）	8	28.00 ± 6.05[ag]	10.88 ± 3.09[ah]	0.46 ± 0.13[ci]
F 值	–	5.079	3.728	4.753
P 值	–	0.003	0.013	0.004

注：a，与对照组比较，P=0.000；b：与对照组比较，P=0.003；c：与对照组比较，P=0.000；d：与模型组比较，P=0.04；e：与模型组比较，P=0.005；f：与模型组比较，P=0.03；g：与模型组比较，P=0.003；h：与模型组比较，P=0.001；i：与模型组比较，P=0.034



A. 正常对照组　B. COPD 模型组　C. 药物治疗组（低剂量）

D. 药物治疗组（中剂量）　E. 药物治疗组（高剂量）

图 2　各组大鼠肺组织病理形态改变（100×）

Fig.2　Pathological changes of lung tissue in each group（100×）

表 2 各组大鼠肺组织的 MLI 和 DI

Tab.2 MLI and DI in lung tissue of each group

组别	例数	MLI(μm)	DI(%)
对照组	8	62.83 ± 5.50	9.49 ± 3.33
COPD模型组	8	102.90 ± 7.13[a]	50.04 ± 8.09[b]
药物治疗组（低剂量）	8	90.20 ± 7.64[ac]	42.88 ± 8.40
药物治疗组（中剂量）	8	79.40 ± 9.82[ad]	35.13 ± 8.64[be]
药物治疗组（高剂量）	8	72.51 ± 9.38[af]	27.70 ± 5.37[bg]
F 值	–	29.910	38.840
P 值	–	0.000	0.000

注：a，与对照组比较，*P*=0.000；b：与对照组比较，*P*=0.000；c：与模型组比较，*P*=0.003；d：与模型组比较，*P*=0.000；e：与模型组比较，*P*=0.000；f：与模型组比较，*P*=0.000；g：与模型组比较，*P*=0.000

表 3 各组大鼠肺组织的 IL-8、TNF-α 浓度

Tab.3 IL-8 and TNF-α levels in lung tissue of each group

组别	例数	IL-8(pg/mg)	TNF-α(pg/mg)
对照组	8	9.92 ± 2.27	6.66 ± 1.15
COPD模型组	8	18.61 ± 3.15[a]	18.87 ± 3.37[b]
药物治疗组（低剂量）	8	13.50 ± 3.35[ac]	14.24 ± 3.63[ad]
药物治疗组（中剂量）	8	12.98 ± 3.33[ae]	13.08 ± 4.53[bf]
药物治疗组（高剂量）	8	11.94 ± 3.29[ag]	10.39 ± 5.30[bh]
F 值	–	8.639	11.060
P 值	–	0.000	0.000

注：a，与对照组比较，*P*=0.000；b：与对照组比较，*P*=0.000；c：与模型组比较，*P*=0.002；d：与模型组比较，*P*=0.022；e：与模型组比较，*P*=0.001；f：与模型组比较，*P*=0.005；g：与模型组比较，*P*=0.000；h：与模型组比较，*P*=0.000

3 讨 论

烟草依赖是一种慢性易反复发作的精神活性物质滥用综合征[13]，其本质是尼古丁依赖[14]，其神经生物学机制主要包括：中枢神经系统中烟碱乙酰胆碱受体（nicotinic acetylcholine receptors，nAChRs）数量和活性的改变；对中脑边缘多巴胺递质系统（mesolimbic dopamine system，MLDS）的影响；其他神经递质及一些转录因子的改变等。MLDS 起源于腹侧被盖区（ventral tegmental area，VTA），投射到伏隔核（nucleus accumbens，NAc）形成奖赏通路，主要与动机的识别、感受以及转化为行为效应有关，是成瘾药物的主要作用区域[15]。尼古丁与 nAChRs 结合增加 VTA 区 DA 能神经元的放电，使释放到 NAc 的 DA 增加是奖赏效应的重要原因[16]。长期吸烟者体内 nAChRs 发生上调，且敏感度发生变化，即可形成尼古丁依赖。对于形成烟瘾的人，尼古丁需要在血液中维持一定水平，人戒烟后，由于机体脑细胞缺乏尼古丁的刺激，便会产生一系列的生理和心理反应，包括焦虑、抑郁、轻度头痛、口干、失眠、坐卧不宁、注意力不集中等，而这些戒断症状可能与 NAc 内 DA 的减少有关[17]。

本研究通过建立小鼠尼古丁成瘾模型，并观察小鼠身体竖起次数来评价尼古丁戒断后小鼠的焦虑症状，身体竖起次数越多说明焦虑水平越高；通过小鼠穿越方块数和游泳不动时间来评价其抑郁症状，穿越格数越少、游泳不动时间越长说明抑郁水平越高[11]。本实验中发现在尼古丁成瘾模型中，模型组小鼠穿越方块数降低，身体竖起次数和游泳不动时间明显增加，即出现焦虑和抑郁症状，而中药方剂的摄入可在一定程度上减轻这些症状。研究中发现尼古丁戒断 24 h 后，小鼠脑中多巴胺含量明显降低，说明尼古丁可能会引起大脑神经递质的紊乱以致戒断后长时间的失调，中药预处理后，高剂量药物治疗组的 DA 与模型组相比明显抑制了小鼠中脑多巴胺含量的降低。提示中药可能通过提高纹状体多巴胺的浓度改善尼古丁的戒断症状。

吸烟可激活固有免疫进而激发炎症反应[18]。其中中性粒细胞、肺泡巨噬细胞及 T 淋巴细胞等在其中扮演重要的角色，它们可释放出多种炎症递质，反过来促使肺组织中大量炎症细胞聚集、浸润，进而引起肺泡壁破坏和肺组织纤维化[19]。IL-8 是一种选择性中性粒细胞趋化因子，可以使中性粒细胞在气道中大量定向聚集，TNF-α 可活化转录因子 NF-κB，进而调控上皮细胞及巨噬细胞增加 IL-8 的表达[20-21]。鱼腥草、地龙、远志、薄荷、广藿香、甘草等为中药戒烟常用药物[8]。鱼腥草，性味辛、寒，主入肺经，以清肺热见长，现代药理发现其具有解热、抗炎及调节免疫系统的作用[9]。研究发现，给予肺炎模型大鼠鲜鱼腥草挥发油灌胃可减少肺组织中白细胞总数及中性粒细胞数[22]。地龙，性味咸、寒，归肝脾膀胱经，有清热、通络、平喘等药理作用；朱智强等[23]发现地龙祛痰制剂具有减少急性肺损伤动物模型 TNF-α 和 IL-6 在肺组织内表达的作用。远志既可镇咳平喘，又可镇静、催眠，配以广藿香可以调节胃肠道功能，薄荷清利头目，甘草则可调诸药性，党参可调节免疫系统。由其组成的方剂在缓解戒断症状

同时，能否改善吸烟相关气道损伤未见报道，更无对其确切机制的相关阐述。

本研究建立了大鼠慢阻肺模型以观察中药在其中的作用。实验发现在 COPD 模型中，慢阻肺大鼠肺泡间隔消失，融合成大疱，管壁上皮部分脱落，杯状细胞及腺体增生肥大，且有多种炎性细胞浸润，提示慢阻肺造模成功。中药干预可改善肺组织病理形态变化，药物可以明显降低 MLI 和 DI，且随着药物剂量的增加，MLI 逐渐减小，且在实验发现，与模型组相比，低、中、高剂量药物可以降低大鼠肺组织中 IL-8含量，中、高剂量药物可以降低大鼠肺组织中TNF-α 含量，但各剂量药物治疗组之间未发现统计学差异，考虑可能与标本量太小有关。

综上所述，鱼腥地龙汤可能通过提高纹状体多巴胺的浓度减轻尼古丁戒断症状，并通过降低肺部炎症因子 TNF-α、IL-8 含量水平改善肺组织病理形态变化。尽管前期的动物实验显示出较好的疗效，其机理需进一步研究并验证其可靠性，且动物实验到临床应用的转化还需要更多的动物实验和较大样本的临床前试验的验证。

参 考 文 献

[1] Duell EJ. Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer[J]. Mol Carcinog, 2012, 51(1): 40-52.

[2] 中国医师协会呼吸医师分会.慢性气道疾病患者戒烟治疗专家共识(草案)[J].中华内科杂志, 2012, 51(3): 252-254.

[3] 杨德湘，顾晨鹃，倪 磊，等. 药物联合微信平台在慢性阻塞性肺病患者戒烟中的疗效评价[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(3): 385-389.

[4] Agrawal S. Treating tobacco dependence[J]. Chron Respir Dis, 2016, 13(2): 89.

[5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中国临床戒烟指南(2015 年版)[J].中华健康管理学杂志, 2016, 10(2): 88-95.

[6] Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary diseases[J]. Annu Rev Pathol, 2009, 4: 435-459.

[7] Singh S, Loke YK, Spangler JG, et al. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis[J]. CMAJ, 2011, 183(12): 1359-1366.

[8] 赵 澜，王 旭.古今中医戒烟思路方法与研究[J].辽宁中医药大学学报, 2010, 12(6): 96-98.

[9] 郭亚丽，洪佳璇，唐法娣. 鲜鱼腥草挥发油对慢性肺损伤模型大鼠肺组织中白介素-8、丙二醛含量的影响[J]. 江西中医学院学报, 2011, 23(5): 55-57.

[10] 黎 雯. 甘草提取物对氧化应激损伤黑素细胞的影响[J].中国老年学杂志, 2015, 35(11): 2909-2911.

[11] 张玉芬，赵 文，王 颉. 苦菜对小鼠尼古丁戒断症状和神经递质含量的影响[J]. 营养学报, 2014, 36(5): 519-520.

[12] Chen Y, Hanaoka M, Chen P, et al. Protective effect of beraprost sodium, a stable prostacyclin analog, in the development of cigarette smoke extract-induced emphysema[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2009, 296(4): L648-656.

[13] Dani JA, De BM. Cellular mechanisms of nicotine addiction[J]. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 2001, 70(4): 439-446.

[14] Stein EA, Pankiewicz J, Harsch HH, et al. Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: a functional MRI study[J]. Am J Psychiatry, 1998, 155(8): 1009-1015.

[15] 杨黎华，白 洁. 单胺类神经递质在药物成瘾中的作用机制[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(2): 149-152.

[16] 底晓静，颜景奇，赵 燕，等. L-茶氨酸通过乙酰胆碱受体多巴胺奖赏通路抑制尼古丁依赖[J]. 中国科学：生命科学, 2012, 42(10): 775-786.

[17] Miller MB, Picciotto MR. Nicotine pharmacology, abuse, and addiction[M]. New York: Springer New York, 2015.

[18] Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insight into the immunology of chronic obstructive pulmonary diseases[J]. Lancet, 2011, 378(99795): 1015-1026.

[19] 董 冉，时国朝，周 敏. 吸烟对固有免疫影响的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2014, 37(6): 459-465.

[20] Nadigel J, Audusseau S, Baglole CJ, et al. IL-8 production in response to cigarette smoke is decreased in epithelial cells from COPD patients[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2013, 26(5): 596-602.

[21] Li M, Zhong X, He Z, et al. Effect of erythromycin on cigarette-induced histone deacetylase protein expression and nuclear factor-kappaB activity in human macrophages in vitro[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 12(4): 643-650.

[22] 洪佳璇，郭亚丽，唐法娣，等. 鲜鱼腥草挥发油对慢性肺损伤大鼠半胱氨酸-半胱氨酸趋化因子受体 2 表达的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(10): 753-755.

[23] 朱智强，牛 勃，谢 秋，等. 地龙祛痰制剂的止咳祛痰抗炎作用研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(10): 2379-2381.

（责任编辑：冉明会）