

## 清燥救肺湯優化方作為新型治療肺塵埃沉着病（肺塵病）製劑的研發：基於體內模型的有效性、安全性及其作用機制研究胸膜間皮瘤（繁體版本）

肺塵病是世界上最嚴重的職業病之一。然而，目前臨床上還沒有有效的治療肺塵病的藥物，最常用的皮質類固醇是廣譜抗炎和抗纖維化藥物，長期使用，會引起嚴重的副作用。清燥救肺湯是一個著名的中藥複方，臨床上常用於治療各種肺部相關疾病，如咳嗽和肺結核。為了開發一個更有效的治療肺塵病的中藥複方，我們在原方清燥救肺湯的基礎上加入瓜蒌和浙貝母組成清燥救肺湯 (MQZJFD)。在本項目中，我們運用高效液相色譜法建立 MQZJFD 的品質標準，結果顯示 MQZJFD 含 0.27% 苦杏仁苷、0.015% 蘆丁、0.073% 甘草酸和 0.056% 綠原酸。

首先，蘇木精-伊紅染色法及馬松染色研究結果表明，MQZJFD 能減輕博萊黴素(BLM) 誘導的大鼠肺組織纖維化和膠原沉積，且 MQZJFD 比原方 QZJFD 有更好的效果。MQZJFD 可顯著降低 BLM 誘導的大鼠肺組織中羧脯氨酸含量，羧脯氨酸是纖維化的局部生物標誌物。MQZJFD 還能降低 BLM 誘導的大鼠肺組織中腫瘤壞死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白介素 6 (IL-6) 的蛋白水準，雖然 MQZJFD 治療組和 BLM 治療對照組之間沒有顯著統計學差異。此外，MQZJFD 還可顯著降低 BLM 誘導的大鼠肺組織中基質金屬蛋白酶 9 (MMP9)、Iba-1 和  $\alpha$  平滑肌肌動蛋白 ( $\alpha$ -SMA) 蛋白的表達。MQZJFD 治療可顯著提高 BLM 誘導的大鼠血清中超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽過氧化酶 (GSH-Px) 和過氧化氫酶 (CAT) 的活性及肺組織谷胱甘肽 (GSH) 水準，但可降低 BLM 誘導的大鼠肺組織中丙二醛 (MDA) 水準。MQZJFD 治療還顯著抑制了 BLM 治療大鼠肺組織中 Nrf2、p-p65/p65、p-I $\kappa$ B $\alpha$ /I $\kappa$ B $\alpha$ 、collage I、p-ERK1/2/ERK1/2、p-p38/p38 和 p-JNK/JNK 的蛋白表達。以上研究結果表明，MQZJFD 通過抑制 BLM 誘導的大鼠肺組織中 NF- $\kappa$ B/Nrf2 和 MAPKs 通路的啟動，抑制氧化應激和膠原沉積，從而改善 BLM 誘導的肺纖維化。

接著，蘇木精-伊紅染色法及馬松染色研究結果表明，MQZJFD 可減輕二氧化矽誘導大鼠肺組織中肺間質增厚和肺泡炎性細胞浸潤。此外，MQZJFD 治療也降低了二氧化矽誘導大鼠支氣管肺泡液中 IL-6、IL-1 $\beta$  和干擾素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 的蛋白水準，但增強 IL-4 的水準。MQZJFD 對二氧化矽處理大鼠肺組織 MMP9、NLRP3、Iba-1 和 GFAP 蛋白表達的抑制作用。此外，分子機制研究表明，MQZJFD 治療還抑制了二氧化矽誘導大鼠肺組織中 NF- $\kappa$ B/Nrf2 和 MAPKs 通路的啟動。

最後，急性毒性研究結果表明，MQZJFD 高達 64 g/kg ( 即 MQZJFD 在小鼠中的最大耐受劑量 ) 沒有產生任何明顯的毒性。此外，亞慢性毒性研究的結果表明，連續灌胃給予大鼠 MQZJFD ( 4、8 和 12g/kg ) 91 天後，大鼠的體重沒有影響。連續灌胃給予大鼠高劑量 MQZJFD ( 12g/kg ) 91 天後，顯著提高了雄性大鼠的肝臟相對臟器指數，雌性大鼠的肝、腎、肺、胰腺和心臟相對臟器指數。MQZJFD ( 12g/kg ) 也能顯著提高大鼠的血糖、高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C)、甘油三酯(TG)、血尿素氮(BUN)、總膽紅素(TBIL)和鹼性磷酸酶(AKP)，但降低低密度脂蛋白膽固醇 ( LDL-C )。然而，連續灌胃給予大鼠 MQZJFD ( 4、8 和 12g/kg ) 91 天並沒有影響大鼠的肝、肺和腎組織的組織結構。重要的是，用 MQZJFD 治療大鼠 91 天後，再停藥 30 天後，所有給藥組大鼠的相對臟器指數、血液學分析參數和血清生物化學均恢復到正常水準。

## 清燥救肺汤优化方作为新型治疗肺尘埃沉着病（肺尘病）制剂的研发：基于体内模型的有效性，安全性及其作用机制研究胸膜间皮瘤（简体版本）

肺尘病是世界上最严重的职业病之一。然而，目前临床上还没有有效的治疗肺尘病的药物，最常用的皮质类固醇是广谱抗炎和抗纤维化药物，长期使用，会引起严重的副作用。清燥救肺汤是一个著名的中药复方，临床上常用于治疗各种肺部相关疾病，如咳嗽和肺结核。为了开发一个更有效的治疗肺尘病的中药复方，我们在原方清燥救肺汤的基础上加入瓜蒌和浙贝母组成清燥救肺汤 (MQZJFD)。在本项目中，我们运用高效液相色谱法建立 MQZJFD 的质量标准，结果显示 MQZJFD 含 0.27% 苦杏仁苷、0.015% 芦丁、0.073% 甘草酸和 0.056% 绿原酸。

首先，苏木精-伊红染色法及马松染色研究结果表明，MQZJFD 能减轻博来霉素(BLM) 诱导的大鼠肺组织纤维化和胶原沉积，且 MQZJFD 比原方 QZJFD 有更好的效果。MQZJFD 可显著降低 BLM 诱导的大鼠肺组织中羟脯氨酸含量，羟脯氨酸是纤维化的局部生物标志物。MQZJFD 还能降低 BLM 诱导的大鼠肺组织中肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白介素 6 (IL-6) 的蛋白水平，虽然 MQZJFD 治疗组和 BLM 治疗对照组之间没有显著统计学差异。此外，MQZJFD 还可显著降低 BLM 诱导的大鼠肺组织中基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、Iba-1 和  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA) 蛋白的表达。MQZJFD 治疗可显著提高 BLM 诱导的大鼠血清中超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 和过氧化氢酶 (CAT) 的活性及肺组织谷胱甘肽 (GSH) 水平，但可降低 BLM 诱导的大鼠肺组织中丙二醛 (MDA) 水平。MQZJFD 治疗还显著抑制了 BLM 治疗大鼠肺组织中 Nrf2、p-p65/p65、p-I $\kappa$ B $\alpha$ /I $\kappa$ B $\alpha$ 、collage I、p- ERK1/2/ERK1/2、p-p38/p38 和 p-JNK/JNK 的蛋白表达。以上研究结果表明，MQZJFD 通过抑制 BLM 诱导的大鼠肺组织中 NF- $\kappa$ B/Nrf2 和 MAPKs 通路的激活，抑制氧化应激和胶原沉积，从而改善 BLM 诱导的肺纤维化。

接着，苏木精-伊红染色法及马松染色研究结果表明，MQZJFD 可减轻二氧化矽诱导大鼠肺组织中肺间质增厚和肺泡炎性细胞浸润。此外，MQZJFD 治疗也降低了二氧化矽诱导大鼠支气管肺泡液中 IL-6、IL-1 $\beta$  和干扰素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 的蛋白水平，但增强 IL-4 的水平。MQZJFD 对二氧化矽处理大鼠肺组织 MMP9、NLRP3、Iba-1 和 GFAP 蛋白表达的抑制作用。此外，分子机制研究表明，MQZJFD 治疗还抑制了二氧化矽诱导大鼠肺组织中 NF- $\kappa$ B/Nrf2 和 MAPKs 通路的激活。

最后，急性毒性研究结果表明，MQZJFD 高达 64 g/kg（即 MQZJFD 在小鼠中的最大耐受剂量）没有产生任何明显的毒性。此外，亚慢性毒性研究的结果表明，连续灌胃给予大鼠 MQZJFD（4, 8 和 12g/kg）91 天后，大鼠的体重没有影响。连续灌胃给予大鼠高剂量 MQZJFD（12g/kg）91 天后，显著提高了雄性大鼠的肝脏相对脏器指数，雌性大鼠的肝、肾、肺、胰腺和心脏相对脏器指数。MQZJFD（12g/kg）也能显著提高大鼠的血糖、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、甘油三酯(TG)、血尿素氮(BUN)、总胆红素(TBIL)和碱性磷酸酶(AKP)，但降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。然而，连续灌胃给予大鼠 MQZJFD（4, 8 和 12g/kg）91 天并没有影响大鼠的肝、肺和肾组织的组织结构。重要的是，用 MQZJFD 治疗大鼠 91 天后，再停药 30 天后，所有给药组大鼠的相对脏器指数、血液学分析参数和血清生物化学均恢复到正常水平。