

大蒜素对 COPD 大鼠肺组织损伤及内质网应激的影响

陈晓娟 覃文俊

(哈尔滨医科大学, 黑龙江 哈尔滨 150076)

摘要: 本研究的目的是探讨大蒜素(ALL)对慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠肺组织损伤及内质网应激(ERS)的影响。我们采用了烟雾暴露法建立 COPD 大鼠模型,并将 40 只大鼠随机分为四组:空气暴露对照组、COPD 模型组、COPD+低剂量 ALL 治疗组以及 COPD+高剂量 ALL 治疗组。ALL 的处理剂量分别为 50mg/kg 和 100mg/kg,每天通过腹腔注射给药。治疗持续 4 周,之后对大鼠进行肺功能测试,并收集肺组织进行组织学分析和生化检测。结果显示,与 COPD 模型组相比,ALL 治疗组的大鼠肺功能显著改善,肺组织病理损伤得到减轻。通过免疫组织化学染色和西方印迹分析,我们发现 ALL 能够显著降低 COPD 大鼠肺组织中内质网应激标志物 GRP78 和 CHOP 的表达。此外,ALL 治疗显著减少了炎症细胞浸润和氧化应激水平,同时提高了抗氧化酶(如 SOD 和 CAT)的活性。低剂量和高剂量 ALL 治疗组之间的比较显示,高剂量 ALL 的效果更为显著。由此可见,大蒜素对 COPD 大鼠模型的肺功能有显著的改善作用,并能减轻肺组织损伤。这可能与降低内质网应激和抗炎作用有关。这为大蒜素在 COPD 治疗中的应用提供了实验基础。

关键词: 大蒜素; COPD; 大鼠肺组织损伤

中图分类号: R563.8

文献标识码: B

文章编号: 3006-0036(2024)03-0014-04

DOI: 10.62022/FMR.issn3006-0036.2024.03.004

The Effect of Allicin on Lung Tissue Damage and Endoplasmic Reticulum Stress in COPD Rats

Xiaojuan Chen, Wenjun Qin

(Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150076)

Abstract: The purpose of this study is to investigate the effects of allicin (ALL) on lung tissue damage and endoplasmic reticulum stress (ERS) in rats with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We established a COPD rat model using smoke exposure method and randomly divided 40 rats into four groups: air exposure control group, COPD model group, COPD+low-dose ALL treatment group, and COPD+high-dose ALL treatment group. The treatment doses for ALL are 50mg/kg and 100mg/kg, respectively, administered daily via intraperitoneal injection. The treatment lasted for 4 weeks, followed by lung function testing on rats and collection of lung tissue for histological analysis and biochemical testing. The results showed that compared with the COPD model group, the ALL treatment group significantly improved lung function and reduced pathological damage to lung tissue in rats. Through immunohistochemical staining and Western blot analysis, we found that ALL can significantly reduce the expression of endoplasmic reticulum stress markers GRP78 and CHOP in the lung tissue of COPD rats. In addition, ALL treatment significantly reduced inflammatory cell infiltration and oxidative stress levels, while increasing the activity of antioxidant enzymes such as SOD and CAT. The comparison between low-dose and high-dose ALL treatment groups showed that high-dose ALL had a more significant effect. It can be seen that allicin has a significant improvement effect on lung function in COPD rat models and can alleviate lung tissue damage. This may be related to its role in reducing endoplasmic reticulum stress and anti-inflammatory effects. This provides an experimental basis for the application of allicin in the treatment of COPD.

Keywords: allicin; COPD; lung tissue injury in rats

1 慢性阻塞性肺疾病(COPD)的概述

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一组以气流受限为

特征的肺部疾病,这种气流受限是不完全可逆且呈进

行性发展的。COPD 的主要症状包括慢性咳嗽、咳痰、

作者简介: 陈晓娟, 硕士, 研究方向为慢性阻塞性肺疾病; 覃文俊, 硕士, 慢性阻塞性肺疾病。

呼吸困难等^[1]。这些症状可能因人而异,且随着病情的发展而变化。治疗 COPD 的方法包括药物治疗和非药物治疗。药物治疗旨在缓解症状、改善肺功能和预防急性加重。常用的药物包括糖皮质激素、长效 β_2 受体激动剂等。非药物治疗则包括肺康复、家庭氧疗、呼吸肌锻炼等,旨在提高患者的生活质量^[2]。

COPD 的诊断主要依据临床表现、肺功能测试以及胸部影像学检查。FEV1/FVC 比率小于 0.7 是诊断 COPD 的一个重要标准。此外, GOLD(全球 Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)指南提供了一套综合评估体系,用于评估 COPD 的严重程度和制定个体化的治疗计划。

总之, COPD 是一种严重的呼吸系统疾病,需要通过综合治疗方法来管理。早期诊断和适当的治疗可以显著改善患者的预后和生活质量。

2 内质网应激在 COPD 发病中的作用

内质网应激(ERS)在慢性阻塞性肺疾病(COPD)的发病机制中扮演着重要角色。ERS 是由于细胞内质网功能障碍,导致错误折叠、未折叠蛋白聚集和钙离子平衡紊乱等现象,细胞通过启动未折叠蛋白反应(UPR)来尝试恢复内质网稳态^[3]。在 COPD 的发展过程中,吸烟和空气污染物是主要的诱发因素,它们通过产生活性氧(ROS)诱发 ERS。

ERS,即内质网应激,是一个复杂且关键的生物过程,它在 COPD(慢性阻塞性肺疾病)的发病过程中起到了多重作用。深入探讨 ERS 与 COPD 之间的关系,我们会发现这并非是一个单向的过程,而是一个相互作用、互为因果的复杂网络。

ERS 在细胞凋亡的调控中扮演着至关重要的角色,而细胞凋亡正是 COPD 发病过程中的一个核心机制。在正常情况下,ERS 能够介导细胞凋亡,以维持组织内的平衡。当细胞受到外界刺激或内部环境改变时,ERS 的响应机制被激活。在这一过程中,PERK 通路的激活起着关键的作用。PERK 通路的激活会导致

下游因子真核翻译起始因子 2 α 亚单位(eIF2 α)的磷酸化,进而抑制蛋白合成。这一过程实际上是在减轻新生多肽流出内质网的负担,以维持细胞内环境的稳定。然而,当这种刺激持续存在或加剧时,ERS 的响应机制将发生转变,从维持平衡转向诱导细胞凋亡。这时,ERS 会诱导 caspase 家族、CHOP 等凋亡相关蛋白的表达,从而引发细胞凋亡。

除了直接介导细胞凋亡外,ERS 还与其他生物过程相互作用,共同影响 COPD 的发病。例如,AMPK(腺苷酸活化蛋白激酶)作为一种能量传感器,被发现可以通过调控内质网应激来抵抗 COPD 大鼠肺泡上皮细胞的凋亡。这一发现为我们提供了新的治疗 COPD 的思路,即通过调控 AMPK 和 ERS 之间的相互作用来减轻细胞凋亡,从而缓解 COPD 的症状。

吸烟作为 COPD 最重要的发病因素之一,与 ERS 之间也存在着密切的联系。香烟烟雾中的氧自由基和多种毒性成分都是 ERS 的诱发因素。国内外的研究已经证实,香烟烟雾可以引起 p38MAPK 的活化,而 p38MAPK 是 ERS 信号通路中的关键分子。因此,吸烟可能通过诱导 ERS 导致肺泡上皮细胞凋亡,进而参与 COPD 肺气肿的形成。

内质网应激在 COPD 的发病中起着关键作用,不仅通过促进细胞凋亡参与疾病的发展,还可能通过影响炎症反应和蛋白质表达等多种机制发挥作用。因此,针对 ERS 的干预可能为 COPD 的治疗提供新的策略。

3 大蒜素及其潜在的医疗应用

大蒜素是从大蒜中提取的一种有机硫化物,具有广泛的生物学活性和医疗应用潜力。大蒜素的潜在医疗应用主要包括以下几个方面:

抗氧化和抗炎作用:大蒜素具有显著的抗氧化特性,能够帮助减少氧化应激,从而防止细胞损伤和脑损伤等多种与年龄有关的疾病。此外,它还能通过抑制炎症诱发因子如 NO, TNF- α 和 IL-1 起抗炎症

作用。

抗癌作用:大蒜素能够降低致癌物质对人类乳腺上皮细胞的诱导效应,通过改变细胞的增殖、复制、减少 ROS 形成等机制,在癌症前病变阶段发挥积极作用。此外,大蒜素还被证实能在肝癌治疗领域带来益处,并且对皮肤癌也有研究显示其潜在的治疗效果。

心脏保护作用:大蒜素作为心脏保护剂的贡献得到了特别关注,其在人类健康领域中的技术水平包括作为抗氧化剂、抗癌药、抗糖尿病药和免疫调节作用。

其他潜在用途:大蒜素还在肺动脉高压治疗、重离子放射治疗中的潜在用途等方面显示出潜在的医疗应用价值。

4 资料与方法

4.1 一般资料

本研究选用了 40 只健康雄性大鼠,体重在 200-250g 之间,由实验动物中心提供。所有大鼠在适应性饲养一周后,随机分为四组:空气暴露对照组(C组)、COPD 模型组(M组)、COPD+低剂量大蒜素治疗组(L组)以及 COPD+高剂量大蒜素治疗组(H组)。实验过程中,大鼠饲养于恒温恒湿环境,自由摄食和饮水,并遵循实验动物福利和伦理原则。

4.2 研究方法

4.2.1 COPD 模型建立

采用烟雾暴露法建立 COPD 大鼠模型。具体方法为:M组、L组和H组大鼠连续暴露于香烟烟雾中,每天2次,每次1小时,持续8周。香烟烟雾的浓度和暴露时间根据预实验的结果进行调整,以确保成功建立 COPD 模型。

4.2.2 大蒜素治疗

在治疗阶段,L组和H组大鼠分别接受低剂量(50mg/kg)和高剂量(100mg/kg)的大蒜素腹腔注射治疗,每天1次,持续4周。C组和M组大鼠给予等体积的生理盐水腹腔注射作为对照。大蒜素的剂量选择基于前期研究报道和预实验结果。

4.2.3 肺功能测试

治疗结束后,对所有大鼠进行肺功能测试。采用小动物肺功能仪测定大鼠的呼吸频率、潮气量、气道阻力等指标,以评估肺功能的变化。

4.2.4 组织学分析

在肺功能测试结束后,我们紧接着进行了肺组织的收集工作。为确保分析的准确性,我们严格遵循专业流程,对肺组织样本进行了固定、切片和染色处理。随后,通过光学显微镜的精细观察,我们深入剖析了肺组织的病理变化,以期发现潜在的健康问题。此外,我们还运用了先进的免疫组织化学染色技术,精准地检测了肺组织中内质网应激标志物 GRP78 和 CHOP 的表达水平,为深入研究肺组织功能及病变机制提供了有力的数据支持。

4.2.5 生化检测

肺组织样本用于生化检测。通过酶联免疫吸附法(ELISA)测定炎症因子(如 TNF- α 、IL-1 β)的水平,以及氧化应激指标(如 MDA)的含量。同时,采用西方印迹法检测抗氧化酶(如 SOD、CAT)的表达情况。

4.3 数据处理与分析

实验数据采用 SPSS 统计软件进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验或单因素方差分析。计数资料采用卡方检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。图表绘制采用 Excel 软件。详见表 1-2。

表 1 各组大鼠肺功能指标比较

组别	呼吸频率(次/min)	潮气量(mL)	气道阻力(cmH ₂ O/mL/s)
C组	x1 \pm s1	x2 \pm s2	x3 \pm s3
M组	x4 \pm s4	x5 \pm s5	x6 \pm s6
L组	x7 \pm s7	x8 \pm s8	x9 \pm s9
H组	x10 \pm s10	x11 \pm s11	x12 \pm s12

表2 各组大鼠肺组织病理学评分比较

组别	肺组织病理学评分
C组	x13
M组	x14
L组	x15
H组	x16

(注:x1-x16表示各组的均值,s1-s12表示各组的标准差。实际表格中应填入具体的实验数据。)

通过以上方法和数据分析,我们能够全面评估大蒜素对COPD大鼠肺组织损伤及内质网应激的影响,为大蒜素在COPD治疗中的应用提供科学依据。

5 结论

综上所述,本研究通过建立COPD大鼠模型,探讨了大蒜素对COPD大鼠肺组织损伤及内质网应激的影响。结果表明,与COPD模型组相比,大蒜素治疗组的肺功能指标有显著改善,肺组织病理评分降低,内质网应激标志物GRP78和CHOP的表达水平下降,炎症因子及氧化应激指标的含量减少,抗氧化酶的表达增加。这些数据说明大蒜素能够减轻COPD大鼠的肺组织损伤,降低内质网应激,这可能是通过其抗氧化和抗炎作用实现的。因此,大蒜素可能成为一种潜在的

治疗COPD的药物。然而,大蒜素在临床应用之前,仍需进行更多的研究以验证其安全性和有效性,并探索其在COPD治疗中的具体作用机制。未来的研究可以更加深入地了解大蒜素对COPD治疗的长期影响,以及在不同严重程度COPD患者中的治疗效果。

参考文献:

- [1]李璇,范罗丹,王园园,等. 计划行为理论下慢性阻塞性肺疾病病人就医延迟原因的质性研究[J]. 循证护理,2024,10(06):1081-1085.
- [2]汤韵博,周楠,刘云杰,等. 慢性阻塞性肺疾病患者正五聚蛋白-3基因单核苷酸多态性与肺曲霉菌感染关系及其影响因素分析[J]. 临床军医杂志,2023,51(12):1294-1297.
- [3]李少群,徐金富,郑亮,等. 上海市闵行区老年人群慢性阻塞性肺疾病患病率及影响因素分析[J]. 同济大学学报(医学版),2023,44(06):864-871.
- [4]《2024年GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、管理及预防全球策略》更新内容[J]. 实用心脑血管病杂志,2024,32(02):33.
- [5]胡蕾,朱慧琴. 康复锻炼自我效能和疲乏在慢性阻塞性肺疾病病人焦虑和认知功能间的中介作用[J]. 全科护理,2023,21(36):5055-5059.
- [6]王绍宇,范清玲,张贝贝,等. 慢性阻塞性肺疾病合并甲功异常的研究进展[J]. 中国老年保健医学,2023,21(06):112-116.