

# 蒙古族药冬青叶-7 胶囊对平阳霉素致大鼠肺纤维化的治疗作用及机制分析

李英格<sup>1</sup>, 白梅荣<sup>2</sup>, 其木格<sup>1</sup>, 山丹<sup>2</sup>, 王欢<sup>2\*</sup>

(1. 内蒙古民族大学附属医院, 内蒙古通辽 028000;

2. 内蒙古民族大学蒙医药学院, 内蒙古通辽 028041)

**[摘要]** **目的:**观察蒙古族药冬青叶-7 胶囊对平阳霉素致大鼠肺纤维化的治疗作用及初步分析作用机制。**方法:**90 只健康 SD 大鼠,适应性饲养 1 周后随机分成假手术组和模型组,采用气管软骨环间隙注入平阳霉素方法建立大鼠肺纤维化模型。术后第 7 天分组,分别给冬青叶-7 胶囊(120,240,480 mg·kg<sup>-1</sup>),地塞米松组(0.3 mg·kg<sup>-1</sup>),假手术组和模型组给予等量生理盐水。给药后第 7,14,28 天分别取血检测总抗氧化能力(T-AOC),取右肺检测转化生长因子-β<sub>1</sub>(TGF-β<sub>1</sub>)和羟脯氨酸(Hyp)含量,左肺固定。**结果:**第 7,14,28 天各观察点模型组与假手术组比较 TGF-β<sub>1</sub> 蛋白表达均明显上升( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );肺系数明显升高( $P < 0.01$ );肺组织之中的 Hyp 含量明显升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );血清总抗氧化能力明显降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );各剂量组与模型组比较 TGF-β<sub>1</sub> 蛋白表达:蒙族药各剂量组明显减弱( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),激素组 14,28 d 有明显减弱( $P < 0.05$ );肺系数:冬青叶-7 胶囊各剂量组和激素组均明显降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );肺组织之中的 Hyp 含量:冬青叶-7 胶囊高剂量组和激素组 7,14,28 d 均有明显降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),中、低剂量组 14,28 d 明显降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );血清总抗氧化能力中、冬青叶-7 胶囊高剂量组和激素组 14,28 d 明显增高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),低剂量组 28 d 明显增高( $P < 0.01$ )。**结论:**蒙古族药冬青叶-7 胶囊对平阳霉素致大鼠肺纤维化有一定的治疗作用,其机制初步分析可能与 TGF-β<sub>1</sub> 的表达有关。

**[关键词]** 蒙古族药冬青叶-7 胶囊;肺纤维化;转化生长因子-β<sub>1</sub>

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)09-0096-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016090096

## Efficacy and Mechanism of Mongolian Dongqingye-7 Capsule for Pulmonary Fibrosis Induced by Pingyangmycin

LI Ying-ge<sup>1</sup>, BAI Mei-rong<sup>2</sup>, QI Mu-ge<sup>1</sup>, SHAN Dan<sup>2</sup>, WANG Huan<sup>2\*</sup>

(1. *Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028000, China;*

2. *School of Mongolian Medicine, Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028041, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the therapeutic effect and mechanism of Mongolian Dongqingye-7 capsule for the pulmonary fibrosis induced by pingyangmycin in rats. **Method:** Totally 90 healthy SD rats were randomly divided into sham-operation group and model group after 1 week of adaptive breeding. Gap injection of pingyangmycin was done by using tracheal cartilage ring to establish the pulmonary fibrosis models in rats. Postoperative day 7, the rats were divided into Mongolian Dongqingye-7 capsule groups (120, 240, 480 mg · kg<sup>-1</sup>), dexamethasone group (0.3 mg · kg<sup>-1</sup>), sham-operation group and model group with same amount of normal saline. 7, 14, 28 days after the treatment, blood was taken to detect total antioxidant capacity (T-AOC); right lung was taken to detect transforming growth factor-β<sub>1</sub> (TGF-β<sub>1</sub>) and hydroxyproline (Hyp) content, while the

**[收稿日期]** 20150129(002)

**[基金项目]** 内蒙古自然科学基金项目(2011MS1176);2012 年度通辽市与内蒙古民族大学科技合作项目(SXYB2012042)

**[第一作者]** 李英格,教授,从事蒙医呼吸系统研究,Tel:18647518293,E-mail:tlyingge@163.com

**[通讯作者]** \*王欢,博士,副教授,从事蒙族药药理学研究,Tel:15947454706,E-mail:wanghuan8217776@163.com

left lung was fixed. **Result:** On day 7, 14, 28, as compared with the sham-operation group, the TGF- $\beta_1$  protein expressions were significantly increased ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); lung coefficient was increased significantly ( $P < 0.01$ ); Hyp content in lung tissues was increased significantly ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); and total antioxidant capacity in serum was decreased significantly ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ) in the model group at each observation point. As compared with the model group, TGF- $\beta_1$  protein expression was decreased significantly in Mongolian drug groups ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and significantly decreased on day 14 and day 28 in hormone group ( $P < 0.05$ ); lung coefficient was significantly decreased in both Mongolian drug groups and hormone group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); Hyp content in liver tissues was significantly decreased on days 7, 14, 28 in Mongolian drug high dose group and the hormone group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and significantly decreased on days 14 and 28 days in Mongolian drug low dose group and mid dose group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); total antioxidant capacity in serum was significantly increased on day 14 and day 28 in Mongolian drug mid dose group, high dose group and hormone group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and significantly increased on day 28 in Mongolian drug low dose group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Mongolian Dongqingye-7 capsule has certain therapeutic effects for the pulmonary fibrosis induced by pingyangmycin in rats, and its preliminary analysis shows that the mechanism may be related to the expression of TGF- $\beta_1$ .

[ **Key words** ] Mongolian Dongqingye-7 capsule; pulmonary fibrosis; transforming growth factor- $\beta_1$

肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF) 是病因复杂, 发病机制不明的慢性肺疾病<sup>[1]</sup>。其主要临床表现为运动性呼吸困难, 动则气短, 干咳, 喘憋, 严重则危及生命。目前尚缺乏有效的治疗方法。蒙古族医学古代文献中对此病无明显记载, 但在诸多肺疾病, 如“阿格萨”、“咳嗽”、“肺阿日哈”等临床特点与此病病症相似<sup>[2]</sup>。普遍认为气候聚变、伤寒感冒、长期吸烟或生活于空气不洁之环境等导致“三根”失调, “巴达干”偏盛并与“希拉”相博客于气道, 继而与血邪合并, 导致“巴达干”黏液积增雍塞气道, 累及肺脏, 使之功能紊乱所致<sup>[3]</sup>。故治疗宜清“巴达干”热邪、止咳祛痰、平喘养肺为主。蒙古族药冬青叶-7 胶囊是内蒙古民间验方: “七味冬青叶清肺散”原剂型的基础上提取工艺研发的新型院内制剂, 冬青叶、北沙参等七味单药组成, 具有清“巴达干”热邪、平喘通络、化痰散结之功能。多年用于急慢性气管、支气管炎、咳嗽有显著效果<sup>[3-4]</sup>。据前期研究证明蒙古族药冬青叶-7 胶囊具有改善肺纤维化大鼠肺组织病理学变化及减少肺组织羟脯氨酸 (Hyp), 一氧化氮 (NO) 含量, 增加总蛋白含量<sup>[5]</sup>。本研究采用平阳霉素建立大鼠肺纤维化模型, 观察蒙古族药冬青叶-7 胶囊对肺纤维化大鼠转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 的表达、肺组织 Hyp 含量的影响、血清总抗氧化能力 (T-AOC), 为该药治疗肺纤维化作用提供实验依据, 并对进一步的作用机制研究奠定基础。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF 级雄性 SD 大鼠, 体重 (200 ± 20)

g, 购自吉林省长春市伊斯实验动物技术有限责任公司, 合格证号 SCXK(吉)2011-0012。

**1.2 药物及试剂** 蒙古族药冬青叶-7 胶囊 (冬青叶, 北沙参, 丹参, 甘草, 沙棘, 苦杏仁, 天竺黄), 由内蒙古民族大学蒙医药学院实验室制备。地塞米松注射液 (济南利民制药有限责任公司生产, 批号 1209305), 平阳霉素 (哈尔滨博莱制药有限公司生产, 批号 20120721); TGF- $\beta_1$  (批号 20130425), Hyp (批 20130425), 总抗氧化能力 (T-AOC, 批号 20130425), 考马斯亮蓝 (批号 20130422), 均购自南京建成生物工程研究所。

**1.3 仪器** DY89-1 型内切式匀浆机 (宁波新芝生物科技股份有限公司), TG16-WS 型离心机和 AUW120D 型电子天平 (日本岛津公司), BG10-3A 型高速冷冻离心机 (北京时代北利离心机有限公司), MULTISKANMK3 型全自动多功能酶标仪 (美国 Thermo Scientific 公司), T6 型新世纪紫外-可见分光光度计 (北京普析通用仪器有限责任公司), COVER-015 型普通显微镜 (日本 Olympus 公司), BGZ-146 型电热鼓风干燥箱 (上海博讯实业有限公司医疗设备厂), BH-C130011B2 型二级生物安全超净工作台 (江苏安泰空气技术有限公司)。

## 2 方法

**2.1 动物分组与造模** 90 只健康 SD 大鼠, 适应性饲养 1 周后随机分成假手术组和模型组, 全部大鼠用 10% 水合氯醛 ip 麻醉后, 假手术组一次性气管内注射生理盐水 10 mL·kg<sup>-1</sup>, 模型组均采用一次性气

管内注射盐酸平阳霉素(5 mg·kg<sup>-1</sup>),制作肺纤维化模型。造模第 7 天,模型组随机分成 5 组,分别为模型组、冬青叶-7 胶囊低、中、高剂量组和激素组等 5 组,开始给药,冬青叶-7 胶囊各剂量组分别给予 120, 240, 480 mg·kg<sup>-1</sup> 0.5% CMC-Na 混悬液,激素组给予 0.3 mg·kg<sup>-1</sup> 地塞米松注射液,假手术组和模型组大鼠给予等体积生理盐水,每天 1 次,共给药 28 d。

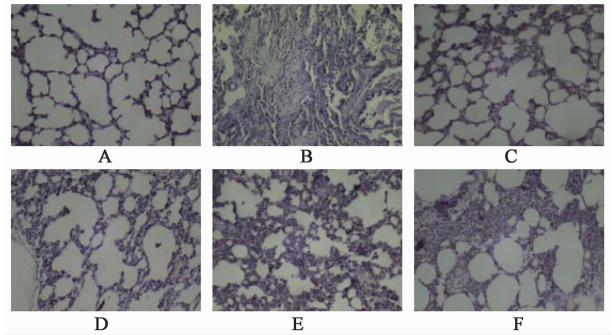
**2.2 标本采集与处理** 给药后分别于第 7, 14, 28 天取材,每次每组取 5 只(动物数少了,应该设计 10 只,在以后的药效学研究中应特别注意)大鼠,腹主动脉取血,分离血清(3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,取血清-80 ℃保存备检),取肺脏,用滤纸吸干血迹,称取并记录肺质量。取右肺用冰盐水冲洗,滤纸吸干水分,3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,取上清液冷冻保存备检。取左肺,10%中性甲醛固定,按常规病理学方法包埋,病理切片进行苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察肺肺炎、肺纤维化程度。参照文献[6]进行评价肺肺炎及肺纤维化程度。肺组织中 TGF-β<sub>1</sub> 表达,肺组织 Hyp 含量,T-AOC 检测均按照试剂盒说明书操作。

**2.3 统计学分析** 采用 SPSS 21.0 统计软件分析,所有数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间进行 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对肺纤维化大鼠肺组织病理形态的影响** 光镜下的肺组织病理形态,假手术组大鼠肺组织结构清晰,肺泡壁完整,肺泡间隔未见增厚及炎细胞

浸润。模型组大鼠肺泡结构紊乱,肺肺炎明显,肺泡间隔成纤维细胞及基质大量沉积,呈现典型的肺纤维化病变。冬青叶-7 胶囊各剂量组及激素组大鼠肺泡间隔增宽,比模型组明显减轻,成纤维细胞及胶原沉积减少,肺肺炎、肺纤维化程度明显减轻,肺泡结构有明显改善。见图 1。



A. 假手术组;B. 模型组;C. 冬青叶-7 胶囊 480 mg·kg<sup>-1</sup>组;D. 冬青叶-7 胶囊 240 mg·kg<sup>-1</sup>组;E. 冬青叶-7 胶囊 120 mg·kg<sup>-1</sup>组;F. 地塞米松组

图 1 冬青叶-7 胶囊对肺纤维化大鼠肺组织病理学的影响(HE, ×200)

Fig. 1 Effects of Dongqingye-7 capsules on lung tissue pathology of pulmonary fibrosis in rats (HE, ×200)

**3.2 对肺纤维化大鼠肺组织中 TGF-β<sub>1</sub> 表达的影响** 模型组肺组织中 TGF-β<sub>1</sub> 表达水平第 7, 14, 28 天显著高于假手术组(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。与模型组比较,冬青叶-7 胶囊高剂量组和地塞米松组第 14, 28 天有明显降低(*P* < 0.05, *P* < 0.01);中、低剂量组第 28 天有明显降低(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见表 1。

表 1 冬青叶-7 胶囊对大鼠肺组织中 TGF-β<sub>1</sub> 含量表达 A 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

Table 1 Effects of Dongqingye-7 capsules on TGF-β<sub>1</sub> content in rats lung tissue ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	7 d	14 d	28 d
假手术	-	0.54 ± 0.06	0.53 ± 0.10	0.53 ± 0.10
模型	-	0.69 ± 0.08 <sup>1)</sup>	0.70 ± 0.10 <sup>1)</sup>	0.81 ± 0.07 <sup>2)</sup>
冬青叶-7 胶囊	480	0.60 ± 0.09	0.57 ± 0.08 <sup>3)</sup>	0.54 ± 0.05 <sup>4)</sup>
	240	0.61 ± 0.09	0.61 ± 0.13	0.54 ± 0.10 <sup>4)</sup>
	120	0.68 ± 0.10	0.64 ± 0.11	0.67 ± 0.05 <sup>4)</sup>
地塞米松	0.3	0.58 ± 0.12	0.63 ± 0.16 <sup>3)</sup>	0.68 ± 0.12 <sup>3)</sup>

注:与假手术组比较<sup>1)</sup> *P* < 0.05, <sup>2)</sup> *P* < 0.01;与模型组比较<sup>3)</sup> *P* < 0.05, <sup>4)</sup> *P* < 0.01(表 2~4 同)。

**3.3 对肺纤维化大鼠肺组织 Hyp 含量的影响** 模型组肺组织中 Hyp 含量第 7, 14, 28 天明显高于假手术组(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。与模型组比较,冬青叶-7 胶囊低、中剂量组第 14, 28 天有明显降低(*P* < 0.05, *P* < 0.01);高剂量组和地塞米松组第 7, 14, 28 天有明显降低(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见表 2。

**3.4 对肺纤维化大鼠血清 T-AOC 的影响** 模型组血清 T-AOC 第 7, 14, 28 天显著低于假手术组(*P* < 0.01)。与模型组比较,冬青叶-7 胶囊低剂量组第 14, 28 天有明显增高(*P* < 0.05, *P* < 0.01);中、高剂量组第 14, 28 天有明显增高(*P* < 0.01);地塞米松组第 7, 14, 28 天均有显著差异(*P* < 0.05)。见表 3。

3.5 对肺纤维化大鼠肺系数的影响 模型组肺系数第 7, 14, 28 天明显高于假手术组 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。与模型组比较, 冬青叶-7 胶囊高、中剂量组

第 14, 28 天有明显降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ); 冬青叶-7 胶囊低剂量组第 28 天明显降低 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 2 冬青叶-7 胶囊对大鼠肺组织中 Hyp 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

Table 2 Effects of Dongqingye-7 capsules on Hyp content in rats lung tissue ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	7 d	14 d	28 d
假手术	-	44.48 ± 2.35	43.50 ± 1.89	43.14 ± 1.91
模型	-	49.18 ± 2.52 <sup>1)</sup>	49.55 ± 4.44 <sup>1)</sup>	52.14 ± 5.09 <sup>2)</sup>
冬青叶-7 胶囊	480	45.33 ± 2.04 <sup>3)</sup>	43.77 ± 2.88 <sup>3)</sup>	43.48 ± 1.50 <sup>4)</sup>
	240	46.91 ± 2.28	44.24 ± 1.33 <sup>3)</sup>	43.43 ± 1.94 <sup>4)</sup>
	120	47.43 ± 3.84	45.55 ± 1.30 <sup>3)</sup>	44.76 ± 1.16 <sup>4)</sup>
地塞米松	0.3	45.46 ± 3.14 <sup>3)</sup>	41.92 ± 0.46 <sup>3)</sup>	43.37 ± 0.93 <sup>4)</sup>

表 3 冬青叶-7 胶囊对大鼠血清 T-AOC 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

Table 3 Effects of Dongqingye-7 capsules on T-AOC in rats serum ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )  $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	7 d	14 d	28 d
假手术	-	9.10 ± 0.49	9.55 ± 0.88	9.61 ± 0.51
模型	-	7.30 ± 0.75 <sup>2)</sup>	7.00 ± 0.57 <sup>2)</sup>	6.71 ± 0.47 <sup>2)</sup>
冬青叶-7 胶囊	480	8.23 ± 0.29	8.64 ± 0.52 <sup>4)</sup>	9.30 ± 0.21 <sup>4)</sup>
	240	7.92 ± 0.52	8.54 ± 0.57 <sup>4)</sup>	8.53 ± 0.72 <sup>4)</sup>
	120	7.64 ± 0.18	7.83 ± 0.33 <sup>3)</sup>	8.34 ± 0.33 <sup>4)</sup>
地塞米松	0.3	8.36 ± 0.12 <sup>3)</sup>	8.55 ± 0.70 <sup>3)</sup>	8.50 ± 0.88 <sup>3)</sup>

表 4 冬青叶-7 胶囊对大鼠肺系数变化的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

Table 4 Effects of Dongqingye-7 capsules on lung coefficient change in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ ) %

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	7 d	14 d	28 d
假手术	-	0.46 ± 0.07	0.38 ± 0.03	0.43 ± 0.05
模型	-	0.86 ± 0.22 <sup>2)</sup>	0.84 ± 0.31 <sup>1)</sup>	0.83 ± 0.17 <sup>2)</sup>
冬青叶-7 胶囊	480	0.63 ± 0.18	0.46 ± 0.08 <sup>4)</sup>	0.47 ± 0.09 <sup>4)</sup>
	240	0.85 ± 0.20	0.57 ± 0.19 <sup>3)</sup>	0.51 ± 0.11 <sup>4)</sup>
	120	1.08 ± 0.27	0.61 ± 0.14	0.55 ± 0.17 <sup>3)</sup>
地塞米松	0.3	0.71 ± 0.33	0.57 ± 0.18	0.64 ± 0.12

#### 4 讨论

肺纤维化是各种肺间质疾病的最终结局<sup>[7]</sup>。化学药物和放射性治疗引起的肺损伤早期表现为肺炎<sup>[8]</sup>, 各种细胞因子和炎性介质大量释放, 扩大了组织损伤, 后期可发展为肺纤维化<sup>[9-10]</sup>, 在细胞因子网络中 TGF- $\beta_1$  是引起肺损伤及肺纤维化的关键细胞因子, 在纤维化进程中 TGF- $\beta_1$  的水平是持续升高的<sup>[11]</sup>。

动物实验时肺纤维化造模方法有很多, 例如博来霉素诱导肺纤维化<sup>[12]</sup>, 平阳霉素致肺纤维化<sup>[13-14]</sup>

等。本研究中选择了平阳霉素致大鼠肺纤维化的造模方法。平阳霉素是常用抗肿瘤药物, 对各类鳞癌及淋巴瘤效果颇佳, 并且对造血系统及免疫系统无明显的抑制作用。但能引起肺纤维化。研究发现 BLM 致肺纤维化过程与许多弥漫性浸润性肺疾病 (DILD) 病变发生发展过程及其病理改变极为相似, 因此利用该特征可以建立肺纤维化的动物模型。

本实验结果显示对肺纤维化大鼠肺组织中 TGF- $\beta_1$  的表达, Hyp 含量的影响蒙古族药冬青叶-7 胶囊有明显降低作用, 且有量效关系; 对肺纤维化大

鼠血清总抗氧化能力蒙古族药冬青叶-7 胶囊各剂量组显著增高,且有量效关系;对肺纤维化大鼠肺系数蒙古族药冬青叶-7 胶囊各剂量组显著降低,且有量效关系。实验结果证实蒙古族药冬青叶-7 胶囊对平阳霉素致大鼠肺纤维化有明显的治疗作用,且具有长期有效。此结果为该药物的临床应用提供实验依据,也为下一步的机制研究奠定基础。

[参考文献]

[1] 孔勤,陈民利. 特发性肺纤维化发病机制的研究进展[J]. 中国比较医学杂志,2012,22(8):74-80.

[2] 李英格. 蒙药复方冬青叶胶囊治疗肺间质纤维化的临床疗效观察[J]. 中国民族医药杂志,2008,14(11):26-27.

[3] 白清云. 中国医学百科全书——蒙医学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2009:869.

[4] 李英格,其木格. 蒙族药复方冬青叶胶囊治疗慢性咳嗽240例疗效观察[J]. 中国民族医药杂志,2010,16(7):64.

[5] 秀兰. 哈日布日-7 胶囊治疗慢性支气管炎的临床研究[J]. 内蒙古民族大学学报,2011,45(2):46-49.

[6] 李英格,王欢,德力格尔,等. 蒙族药冬青叶胶囊对大鼠实验性肺间质纤维化的影响[J]. 中国中医药科技,2012,19(4):312-313.

[7] Szapiel S V, Elson N A, Fulmer, J D, Bleomycin-induced

interstitial pulmonary disease in the nude, athymic mouse [J]. Am Rev Hesper Dis, 1979, 120(4):893-899.

[8] McLaughlin R F, Tyler W, Canada R O. A study of the subgross pulmonary anatomy in various mammals [J]. Am J Anat, 1961, 108(1):149-165.

[9] 郭海, 吉福志, 魏凯峰, 等. 养肺活血方对平阳霉素所致肺纤维化大鼠肺部炎症的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21):179-184.

[10] Selman M, Montaro M, Montfort L, et al. A new model of diffuse interstitial pulmonary fibrosis in the rat [J]. Exp Mol Pathol, 1985, 43(1):375-387.

[11] Clark J G, Kostal K M, Marino B A. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in hamsters. An alveolar macrophage product increases fibroblast prostaglandin E<sub>2</sub> and cyclic adenosine monophosphate and suppresses fibroblast proliferation and collagen production [J]. J Clin Invest, 1983, 72(6):2082-2091.

[12] 殷宗宝, 王洪武, 邓超, 等. 甘利欣对肺纤维化大鼠的 TGF-β<sub>1</sub>, IFN-γ, IL-4 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8):182-184.

[13] 郭海, 吉福志, 魏凯峰, 等. 养肺活血方对平阳霉素所致肺纤维化大鼠肺部炎症的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21):179-184.

[14] 张瑞, 宋建平, 李瑞琴, 等. 金匱肾气丸对肺纤维化大鼠肺组织中血小板衍生生长因子 BB 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5):173-176.

[责任编辑 周冰冰]