

· 药理 ·

加减补肺汤联合甲强龙对 IPF 大鼠抗氧化作用的影响

杨长福, 李宏, 马秋霞, 卿勇军, 陈顺祥, 吴志勇, 李健, 邹柏黄金, 林昶, 邓颖
(贵阳中医学院, 贵阳 550002)

[摘要] 目的:观察加减补肺汤联合甲强龙对博来霉素诱导的特发性肺纤维化(IPF)大鼠抗氧化作用,探讨其作用机制。方法:60只SD大鼠随机分为正常组,模型组,甲强龙组($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),加减补肺汤组($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),联合用药1组,联合用药2组,每组10只。除正常组外其余各组大鼠采用气管内一次性滴注博来霉素复制IPF模型($1\text{ mg}/\text{只}$),造模24h后,开始 ig 或 im 给药,持续到处死动物的前1d,模型组 ig 等体积的生理盐水。计算IPF大鼠肺系数,观察肺组织形态学改变,测定各组大鼠肺组织匀浆中羟脯氨酸(Hyp),丙二醛(MDA)含量和超氧化物歧化酶(SOD)的活性,取固定部位肺组织分别进行苏木素-伊红(HE)染色。结果:与正常组比较,模型组大鼠肺泡炎细胞浸润及肺间质纤维化程度明显,肺系数明显升高,肺组织中Hyp,MDA含量明显升高、肺组织中SOD的活性明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与模型组比较,各给药组均可改善IPF大鼠的生存状态,甲强龙组、加减补肺汤组和联合用药1组可明显改善IPF大鼠肺泡炎细胞浸润及肺间质纤维化程度,显著降低肺系数($P < 0.01$, $P < 0.05$),降低肺组织中Hyp,MDA含量、升高肺组织中SOD的活性。结论:联合用药1组对降低IPF大鼠肺组织中肺系数,Hyp和MDA的含量,升高肺组织中SOD活性,优于单独给药,其机制可能是减少脂质过氧化物的释放而达到抗氧化作用。

[关键词] 加减补肺汤; 联合用药; 肺系数; 特发性肺纤维化; 抗氧化

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)09-0081-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016090081

Antioxidant Effects of Modified Bufeitang Combined with Methylprednisolone on IPF Rats

YANG Chang-fu, LI Hong, MA Qiu-xia, QING Yong-jun, CHEN Shun-xiang,
WU Zhi-yong, LI Jian, ZOU Bo-huang-jin, LIN Chang, DENG Ying
(Guiyang University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the antioxidant effects of modified Bufeitang (MBT) combined with methylprednisolone on bleomycin-induced idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in rats, and investigate the mechanism. **Method:** Sixty Sprague-Dawley rats were randomly divided into normal group, model group, methylprednisolone group ($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), MBT group ($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), combined treatment group 1, and combined treatment group 2, $n = 10$ in each group. The IPF models were reproduced by intratracheal injection of bleomycin (1 mg for each rat). 24 hours after modeling, the rats were treated with daily intragastric administration or intramuscular injection until one day before sacrificing. The rats in model group were treated with the same volume of normal saline. Lung coefficient was calculated, and lung tissue morphology changes were observed in IPF rats. The hydroxyproline (Hyp), malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) levels in lung homogenates of rats were measured. Hematoxylin-eosin staining was applied for fixed lung tissues.

[收稿日期] 20150129(009)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81260587);国家地方高校大学生创新性项目(201310662006);贵阳中医学院大学生创新项目(2012016)

[第一作者] 杨长福,博士,副教授,从事中医药防治肺纤维化作用机制研究,Tel:0851-5606148,E-mail:yangchangfu@126.com

Result: As compared with the normal group, degree of alveolar inflammatory cells infiltration and pulmonary fibrosis was obvious; lung coefficient was increased significantly; Hyp and MDA levels in liver tissues were increased significantly; and SOD activity in liver tissues was decreased significantly in the rats of model group ($P < 0.05, P < 0.01$). Various treatment groups could improve the living state of IPF rats; methylprednisolone group, MBT group, and combined treatment group 1 could significantly improve the degree of alveolar inflammatory cells infiltration and pulmonary interstitial fibrosis of IPF rats, significantly reduce lung coefficient ($P < 0.01, P < 0.05$), reduce Hyp and MDA levels in the lung tissues and increase SOD activity in the lung tissues. **Conclusion:** Combined treatment group 1 has superior effect than single treatment in reducing liver coefficient, Hyp and MDA levels and increasing SOD activity in the lung tissues of IPF rats. The mechanism might be related to decreasing the level of lipid peroxide to achieve antioxidant effects.

[**Key words**] modified Bufe Tang; combined treatment; lung coefficient; idiopathic pulmonary fibrosis; antioxidant

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种慢性、进行性恶化的肺间质疾病,其发病机制至今尚不完全明确,最终发展为呼吸衰竭而死亡。预后极差,平均存活率不到 3 年^[1]。目前本病除肺移植术和激素疗法外,尚无其他有效的治疗方法。加减补肺汤为贵阳中医学院第一附属医院呼吸科治疗肺系疾病常用临床经验方,临床疗效显著,课题组前期研究发现^[2-3],加减补肺汤可通过抗氧化作用提高实验性纤维化大鼠的生存状况,但对早期的炎性作用不显著,而激素疗法作为抗肺纤维化的常用手段在临床上与中药联合应用正受到研究者的重视^[4]。本研究选用加减补肺汤联合甲基强的松龙(甲强龙)糖皮质激素对 IPF 大鼠抗氧化作用的研究是基于对 IPF 的认识和临床经验而进行的有益探索,是对中西医结合的一次有益尝试,可以为肺纤维化的预防和治疗提供新的理论依据和更有效的干预手段。

1 材料

1.1 动物 SD 大鼠 60 只,体重(200 ± 20) g,雌雄各半,SPF 级,合格证号 SCXK(湘)2009-0012,由长沙市天勤生物技术有限公司提供。

1.2 药物及试剂 加减补肺汤所用药材:黄芪、党参、补骨脂、百部、桑白皮、丹参购于贵州省同济堂药店,根据 2010 年版《中国药典》一部各药材检测项下进行检查,各项检测均符合规定的药材方用于本项目研究。注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(甲强龙),进口药品注册证号 H20080284,购于贵阳中医学院第一附属医院。羟脯氨酸(Hyp)测试盒(批号 20130621),丙二醛(MDA)测试盒(批号 20121021),超氧化物歧化酶(SOD)WST-1 法测定试剂盒(批号 20131022),蛋白定量测试盒(批号

20131010)和考马斯亮蓝(批号 20131010)均购于南京建成生物工程研究所;水合氯醛(批号 20121026,国药集团化学试剂有限公司),注射用盐酸博来霉素(国药准字 H200-55883,浙江海正药业股份有限公司)。

1.3 仪器 WGL-65B 型烘箱(天津市泰斯特仪器有限公司),DK-98-II A 型电热恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司),TS-1 型定轨振荡器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司),KD-3368 型电脑切片机(浙江省金华市科迪仪器设备有限公司),721B 型可见分光光度计(上海精密仪器表公司)。

2 方法

2.1 加减补肺汤药物提取 取加减补肺汤所有药材,按处方比例称取后加入 8 倍量水煎煮 1 h,滤过,残渣加入 6 倍量水继续煎煮 1 h,滤过,合并滤液,浓缩至 1 g·mL⁻¹,4 °C 冰箱保存备用。

2.2 IPF 大鼠模型的建立 SD 大鼠 60 只,随机分为正常组 10 只、博来霉素气管滴注组 50 只,适应性喂养 1 周,麻醉后,将大鼠仰卧位置于 60 度倾斜鼠板上,头高尾低,表面消毒后,行气管正中切口,逐层剥离气管周围组织,充分暴露气管,在气管软骨环间歇向心端小心将注射器插入,一次性滴注博来霉素溶液 0.3 mL(1 mg/只),注入后使大鼠保持直立位并立即左右旋转动物,尽可能使博来霉素在两肺内分布均匀。

2.3 分组及给药 术后第 2 天,将博来霉素气管滴注组随机分为 5 组,每组 10 只,分别为模型组、甲强龙组、加减补肺汤组、加减补肺汤加甲强龙 1 组(简称联合用药 1 组)、加减补肺汤加甲强龙 2 组(简称联合用药 2 组)。甲强龙组 *im* 甲强龙药液 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹;加减补肺汤组 *ig* 给予提取好的补

肺汤 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹;联合用药 1 组上午 *im* 甲强龙药液 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,下午 *ig* 给予补肺汤 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹,持续给药 21 d;联合用药 2 组前 7 d *im* 给予甲强龙药液 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第 8 天至 21 d *ig* 给予补肺汤 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹。模型组每天 *ig* 10 mL·kg⁻¹·d⁻¹ 的生理盐水,连续 21 d。

2.4 取材 各组分别在末次给药后 12 h,禁食不禁水 12 h,称重,动物麻醉后,腹主动脉取血,分离血清,于 4 ℃ 冰箱保存备用。将胸骨沿长轴剪开,打开胸腔,取双肺,称重,右肺分成小块装于标记好的离心管中,液氮速冻,并放于 -80 ℃ 冰箱保持备用,将左肺用 4% 多聚甲醛从气管灌注使肺完全膨胀,剪下肺于 4% 多聚甲醛中固定。72 h 后进行常规石蜡包埋。

2.5 检测指标

2.5.1 肺系数 于给药后第 21 天处死各组大鼠,打开胸腔,完整取出大鼠肺部组织,去除周围组织及气管,称取肺组织湿重,计算肺系数。

$$\text{肺系数} = \frac{\text{全肺湿重}}{\text{体重}} \times 100\%$$

2.5.2 肺组织 Hyp 测定 取肺组织 100 mg,精密称定,剪碎后至 15 mL 具塞的试管中,准确加水解液 1 mL,混匀。沸水浴水解 20 min,调 pH 后加水至 10 mL,充分混匀,取水解液 4 mL,加入适量活性炭,混匀,3 500 r·min⁻¹ 离心 10 min,取上清液 1 mL 按试剂盒说明书进行操作,双蒸水调零,分光光度计 550 nm 处,测定各管吸光度 A。

2.5.3 肺组织病理学观察 肺组织先用 4% 多聚甲醛预固定 24 h,自来水洗脱 24 h,用体积分数 70% ~ 100% 的乙醇进行脱水处理,1 周后进行石蜡包埋、切片、苏木素-伊红(HE)染色。HE 染色经二甲苯脱蜡 2 次,梯度乙醇洗脱,水洗,苏木素染色 3 min,水洗 15 min,1% 盐酸酒精分化 5 s,蒸馏水洗 15 min。梯度乙醇及二甲苯 I, II 脱水,中性树胶封片,显微镜下观察。

2.5.4 酶学检测 肺组织 37 ℃ 水浴快速解冻,按组织-生理盐水(1:9)冰上匀浆,3 500 r·min⁻¹ 离心 15 min,分取上清,按试剂盒说明书检测 SOD,MDA 指标变化。

2.6 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件进行分析,所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,处理数据采用单因素方差分析法进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对大鼠一般行为学和体重的影响 正常组大鼠活泼,皮毛有光泽,呼吸状况良好,体重随饲养时间的延长逐步增加。模型组和其他给药组大鼠在术后 1 周内,少有进食,体重呈下降趋势,其间于造模后第 1,3,5,7,9,11 天有大鼠死亡,均因消瘦腹胀死亡,14 d 后大鼠体重进行性增加,无死亡。7 d 时,与正常组比较,各组大鼠体重呈明显下降($P < 0.01$),14 d 以后体重逐渐上升,与正常组比较仍存在显著性差异($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 加减补肺汤联合甲强龙对 IPF 大鼠体重的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of modified Bufei Tang combined with methylprednisolone on weight in IPF rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	0 d	7 d	14 d	21 d
正常	-	228.00 ± 11.39	247.67 ± 32.66	265.67 ± 47.39	287.22 ± 62.68
模型	-	207.40 ± 9.71	188.00 ± 27.31 ²⁾	226.86 ± 21.15 ¹⁾	260.57 ± 31.95
甲强龙	10	214.90 ± 14.12	200.78 ± 22.02 ²⁾	218.33 ± 28.17 ²⁾	243.11 ± 34.49 ¹⁾
加减补肺汤	100	215.10 ± 11.63	200.63 ± 26.17 ²⁾	224.13 ± 30.55 ¹⁾	271.63 ± 57.02
联合用药 1	10 + 100	201.90 ± 16.23	176.86 ± 30.89 ²⁾	188.75 ± 31.99 ²⁾	190.25 ± 33.10 ²⁾
联合用药 2	10 + 100	215.00 ± 10.92	197.50 ± 20.49 ²⁾	206.50 ± 28.95 ²⁾	231.63 ± 38.30 ¹⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

3.2 对大鼠肺系数的影响 与正常组比较,模型组大鼠肺系数明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组大鼠肺系数均降低,其中以加减补肺汤组与联合用药 1 组肺系数明显降低($P < 0.01$)。见表 2。

3.3 对 IPF 大鼠肺组织病理学的影响 正常组肺内结果清晰,肺泡间隔未见增厚,无水肿、炎症及纤维化表现,肺泡腔内无明显渗出;模型组肺泡腔及肺

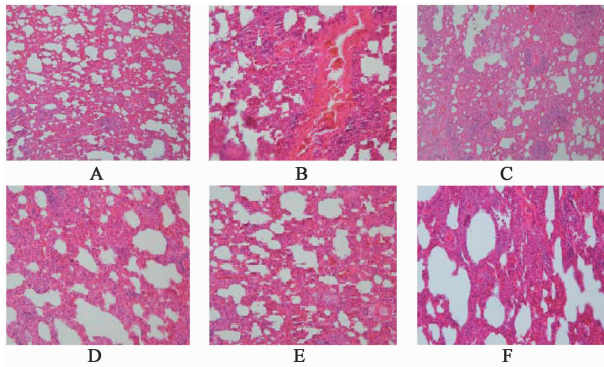
间质内有大量炎性细胞浸润,肺泡结构破坏,部分实变,肺泡间隔成纤维细胞及基质增多。甲强龙组,肺泡隔增厚,炎性渗出减少;加减补肺汤组,肺实变区肺泡隔增厚,肺泡腔基本正常;联合用药 1 组,肺泡结构清晰,炎性渗出基本吸收;联合用药 2 组,肺泡隔增厚,已无炎性渗出,局部肺腔有代偿性增大。见图 1。

表 2 加减补肺汤联合甲强龙对 IPF 大鼠肺系数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 2 Effects of modified Bufe Tang combined with methylprednisolone on lung coefficient in IPF rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	n	肺系数/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$
正常	-	8	5.47 ± 0.51
模型	-	7	9.24 ± 1.40 ²⁾
甲强龙	10	8	7.80 ± 0.87 ³⁾
加减补肺汤	100	8	7.00 ± 1.64 ⁴⁾
联合用药 1	10 + 100	8	7.13 ± 0.56 ⁴⁾
联合用药 2	10 + 100	8	8.43 ± 1.04

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 3~4 同)。



A. 正常组; B. 模型组; C. 甲强龙组; D. 加减补肺汤组; E. 联合用药 1 组; F. 联合用药 2 组

图 1 加减补肺汤联合甲强龙对 IPF 大鼠肺组织病理学的影响 (HE, ×200)

Fig. 1 Effects of modified Bufe Tang combined with methylprednisolone on lung tissue pathology in IPF rats (HE, ×200)

3.4 对 IPF 大鼠肺组织匀浆中 Hyp 含量的影响

与正常组比较,模型组大鼠肺组织中 Hyp 含量均明显升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,加减补肺汤组、联合用药 1 组可明显降低肺组织中 Hyp 含量 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 加减补肺汤联合甲强龙对 IPF 大鼠肺组织中 Hyp 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 3 Effects of modified Bufe Tang combined with methylprednisolone on Hyp content of lung tissue in IPF rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	n	Hyp/ $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$
正常	-	8	0.43 ± 0.08
模型	-	7	0.65 ± 0.16 ²⁾
甲强龙	10	8	0.58 ± 0.08
加减补肺汤	100	8	0.53 ± 0.03 ³⁾
联合用药 1	10 + 100	8	0.51 ± 0.07 ³⁾
联合用药 2	10 + 100	8	0.60 ± 0.05

3.5 对 IPF 大鼠肺组织匀浆 SOD, MDA 水平的影响 与正常组比较,模型组 SOD 活力明显降低 ($P < 0.05$),MDA 的含量显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组 SOD 活性均上升,其中以加减补肺汤组、联合用药 2 组上升最明显 ($P < 0.01$),MDA 的含量下降,其中以甲强龙组、联合用药 2 组降低最明显 ($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 加减补肺汤联合甲强龙对 IPF 大鼠肺组织中 SOD,MDA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 4 Effects of modified Bufe Tang combined with methylprednisolone on SOD,MDA levels of lung tissue in IPF rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	n	SOD/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	MDA/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
正常	-	8	226.97 ± 9.08	0.78 ± 0.12
模型	-	7	175.81 ± 9.99 ¹⁾	0.91 ± 0.19 ²⁾
甲强龙	10	8	220.25 ± 29.92 ³⁾	0.81 ± 0.19 ⁴⁾
加减补肺汤	100	8	243.26 ± 59.34 ⁴⁾	0.92 ± 0.17
联合用药 1	10 + 100	8	216.97 ± 21.11	0.88 ± 0.15
联合用药 2	10 + 100	8	238.94 ± 44.44 ⁴⁾	0.71 ± 0.13 ⁴⁾

4 讨论

IPF 是一种组织学或影像学表现为常见的间质性肺炎,其病因不明、并呈慢性进行性加重的间质性肺疾病^[5]。目前,本病唯一有效的治疗方法是采用肺移植。肺系数是反应肺组织炎症、纤维化程度的指标之一,肺系数的高低与肺质量和肺体重密切相关^[6]。肺的解剖结构及生理功能决定了肺是最易受氧化应激攻击的靶器官之一,当肺组织受到损伤发生炎症时,中性粒细胞、肺泡巨噬细胞等炎性细胞会聚集在下呼吸道,引起肺脏氧负荷过重^[7]。MDA 是氧自由基攻击生物膜不饱和脂肪酸的终产物,其值高低间接反映机体细胞受自由基损伤程度;SOD 是一种生物体内广泛存在的一类金属抗氧化酶,它可清除超氧阴离子从而发挥抗氧化的作用,被称为生物体抗氧化系统的第一道防线^[8]。Hyp 在胶原中含量较稳定,测定 Hyp 含量可以间接反映胶原含量^[9]。

加减补肺汤从《永类铃方》中的补肺汤化裁而来,由黄芪、党参、补骨脂、百部、桑白皮、丹参组成,为贵阳中医学院第一附属医院呼吸科治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的经验方。临床和动物实验发现,加减补肺汤均可以改善 COPD 稳定期肺脾气虚证、呼吸困难、肺功能下降、生活质量^[10],明显改善肺纤维化

大鼠的生存状态,降低肺组织中胶原的沉积,降低血清中 MDA 含量,增加细胞外超氧化歧化酶(ECSOD) mRNA 的表达^[2],中低剂量组能上调肺组织中 SOD1, SOD3 mRNA 表达^[3]。甲强龙抑制炎症,能减少粒细胞和巨噬细胞诱导的活性氧簇生成,减少各种酶及炎症介质的释放,抑制肺纤维化^[11]。目前国际上已将肺纤维化的临床治疗从单一治疗,转向联合应用激素、免疫抑制剂及抗氧化剂的方案上来^[12]。

本研究形态学结果表明,甲强龙、加减补肺汤、联合用药对抑制炎症性细胞有一定的作用,提示甲强龙、加减补肺汤、联合用药均可提高 IPF 大鼠抗氧化损伤能力。甲强龙组、加减补肺汤组、联合用药 1 组在不同程度上降低大鼠肺系数,提示上述药物均可以不同程度改善 IPF 大鼠生活状态,使体重明显增加,改善了博莱霉素所致的肺纤维化,以提高 IPF 大鼠生存率。与模型组比较,联合用药 1 组对 IPF 大鼠肺组织匀浆中 Hyp 的含量显著降低,提示加减补肺汤与甲强龙持续联合用药能减少 IPF 大鼠的 Hyp 在肺组织中的过度沉积,且效果优于加减补肺汤或甲强龙的单独应用。

与模型组相比,甲强龙组、联合用药 2 组明显降低肺组织匀浆中 MDA 的含量,联合用药 1 组亦能降低 MDA 的含量,但无统计学意义,而 SOD 活力比模型组都有明显的升高,提示了甲强龙、加减补肺汤能上调 IPF 大鼠肺组织中 SOD 水平,降低肺组织中 MDA 的含量。联合用药 2 组对 IPF 大鼠肺组织匀浆中 SOD,MDA 抗氧化能力的改变具有统计学意义,效果明显优于两药单独应用,说明早期的激素冲击和后期的补肺健脾法对于 IPF 大鼠肺组织中抗氧化损伤具有一定的意义,提示激素疗法在 IPF 急性加重期对于炎性的控制扮演着重要的角色^[13],补肺健脾法能加强肺主气司呼吸的功能,改善 IPF 患者临床主要血气指标^[14]。

综上所述,甲强龙与加减补肺汤持续联合应用能改善实验性 IPF 大鼠肺组织胶原蛋白的沉积(即联合用药 1 组),急性炎性期的激素冲击与纤维化进展期的补肺健脾(即联合应用 2 组)能改善实验性 IPF 大鼠肺组织抗氧化能力,联合用药效果优于单独使用。

[参考文献]

[1] Swigris J J, Kuschner W G, Kelsey J L, et al. Idiopathic

pulmonary fibrosis; Challenges and opportunities for the clinician and investigator[J]. Chest, 2005, 127(1): 275-283.

[2] 谢高宇, 杨冰瑶, 欧江琴, 等. 加减补肺汤对肺纤维化大鼠的抗氧化作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 236-239.

[3] 杨长福, 杨冰瑶, 欧江琴, 等. 加减补肺汤对 IPF 大鼠 SOD mRNA 表达的影响[J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(6): 47-51.

[4] 宋爱英, 曹明, 王丽芹, 等. 养阴滋肺汤联合激素治疗放射性肺纤维化 31 例观察[J]. 实用中医药杂志, 2011, 27(6): 382-383.

[5] Raghu G, Collard H R, Egan J J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement; idiopathic pulmonary fibrosis evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(6): 788-824.

[6] 王艳琴, 王晓琴, 张晓明, 等. 当归多糖对肺纤维化大鼠肺功能和肺系数的影响[J]. 甘肃中医, 2010, 23(11): 28-30.

[7] Bargagli E, Olivieri C, Bennett D, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diffuse lung diseases: A review [J]. Respir Med, 2009, 103(9): 1245-1256.

[8] 胡一鸿, 牛健康. 超氧化物歧化酶研究进展[J]. 生物学教学, 2005, 30(1): 2-4.

[9] Sriram N, Kalayarasan S, Sudhandiran G. Enhancement of antioxidant defense system by epigallocatechin-3-gallate during bleomycin-induced experimental pulmonary fibrosis [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(7): 1306-1311.

[10] 欧江琴, 刘良丽, 刘华蓉. 补肺汤加减治疗慢性肺原性心脏病 20 例[J]. 河南中医, 2006, 26(2): 69-70.

[11] Chen G H, Lin J L, Huang Y K. Combined methylprednisolone and dexamethasone therapy for paraquat poisoning [J]. Crit Care Med, 2002, 30(11): 2584-2587.

[12] Wells A U. Antioxidant therapy in idiopathic pulmonary fibrosis; hope is kindled [J]. Eur Respir J, 2006, 27(4): 664-666.

[13] 江振国, 张健, 王红阳. 激素冲击治疗 IPF 急性加重期患者疗效 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(10): 1889-1890.

[14] 周明萍, 赵艳, 林文燕. 补肺益肾法治疗特发性肺间质纤维化所致慢性呼吸衰竭 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4): 192-195.

[责任编辑 周冰冰]