

## 六味补气胶囊对 COPD 肺气虚证模型 STAT4, STAT6 蛋白表达影响

王成阳<sup>1</sup>, 李泽庚<sup>2\*</sup>, 刘向国<sup>2</sup>, 彭青和<sup>2</sup>, 武松<sup>2</sup>, 张凯<sup>2</sup>, 吕磊<sup>2</sup>

(1. 湖北中医药大学, 武汉 430065; 2. 安徽中医药大学, 合肥 230038)

**[摘要]** 目的: 观察六味补气胶囊对慢性阻塞性肺疾病(COPD)肺气虚证模型大鼠细胞信号转导转录因子(STAT)4, STAT6 蛋白表达影响及机制。方法: 将大鼠随机分为正常组、模型组、六味补气胶囊高剂量组(六高组)、六味补气胶囊低剂量组(六低组)、金水宝胶囊组(中药对照)、脾氨肽组(西药对照), 每组 12 只。除正常组外, 其余大鼠采用烟熏加脂多糖(LPS)气管滴入方法建立 COPD 肺气虚证大鼠模型, 模型复制成功第 28 天给药, 各组给药剂量为: 正常组、模型组: 生理盐水 0.09 g·kg<sup>-1</sup>; 六高组: 六味补气胶囊 0.16 g·kg<sup>-1</sup>; 六低组: 六味补气胶囊 0.04 g·kg<sup>-1</sup>; 金水宝组: 金水宝 49.5 mg·kg<sup>-1</sup>, 脾氨肽组: 灌服脾氨肽 0.033 mg·kg<sup>-1</sup>, 1 次/d, 连续给药 14 d。观察各组大鼠肺组织 STAT4, STAT6 蛋白表达变化。结果: 与正常组比较, STAT4 蛋白在 COPD 肺气虚证大鼠肺组织中表达的阳性面积增加、平均光密度增强( $P < 0.01$ ), 而 STAT6 蛋白表达的阳性面积减小、平均光密度降低( $P < 0.01$ ); 经六味补气胶囊等药治疗后, 较之模型组, 各治疗组 STAT4 的表达面积减小、强度减弱, STAT6 的表达面积扩大( $P < 0.05$ ), 各治疗组之间无明显差异。结论: 六味补气胶囊可抑制 COPD 肺气虚证大鼠肺组织中 STAT4 蛋白表达, 促进 STAT6 蛋白的表达。

**[关键词]** 六味补气胶囊; 慢性阻塞性肺疾病; 肺气虚证; 信号转导转录因子 4; 信号转导转录因子 6

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)21-0194-05

**[doi]** 10.11653/syjf2013210194

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130823.0924.003.html>

**[网络出版时间]** 2013-08-23 9:24

## Effect of Liuwei Buqi Capsule on Expression of STAT4, STAT6 Protein in Rats Model with FQDS of COPD

WANG Cheng-yang<sup>1</sup>, LI Ze-geng<sup>2\*</sup>, LIU Xiang-guo<sup>2</sup>, PENG Qing-he<sup>2</sup>, WU Song<sup>2</sup>, ZHANG Kai<sup>2</sup>, LV Lei<sup>2</sup>

(1. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;

2. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the influence of Liuwei Buqi capsule (LBC) on the expression of STAT4 and STAT6 protein and to study the therapeutic effects and possible mechanism in rat model with Fei-qi deficiency syndrome (FQDS) of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Method:** The rats were randomly divided into normal group, model group, high dose of Liuwei Buqi group (0.16 g·kg<sup>-1</sup>), low dose of Liuwei Buqi capsule group (0.04 g·kg<sup>-1</sup>), Jinshuibao capsule group (49.5 mg·kg<sup>-1</sup>), spleen aminopeptidase group (0.033 mg·kg<sup>-1</sup>), ( $n = 12$ ). The rat model of lung deficiency of COPD was established by smoking rats and dripping the LPS into the trachea. At twenty-eight days after the modeling. corresponding drugs were given. The expression of STAT4 and STAT6 protein of lung tissue was observed. **Result:** Compared with the normal control group, the average optical density of STAT4 protein in lung tissue and the positive area in model group

**[收稿日期]** 20130423(020)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81072781)

**[第一作者]** 王成阳, 博士研究生, 医师, 从事中医药防治呼吸系统疾病工作, Tel:13956063256, E-mail:wangchengyang73@126.com

**[通讯作者]** \*李泽庚, 硕士, 教授, 从事中医药防治呼吸系统疾病工作, Tel:0551-65169269, E-mail:lizg@ahcm.edu.cn

increased markedly, STAT6 protein decreased ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, the positive area of STAT4 became smaller and the average optical density became weaker, the positive area of STAT6 increased; meanwhile, no statistical significance was found among the treatment groups. **Conclusion:** The LBC can inhibit the expression of STAT4 protein, and promote the expression of STAT6 protein.

[**Key words**] Liuwe Buqi capsule; chronic obstructive lung disease; Fei-qi deficiency syndrome; STAT4; STAT6

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是具有气流受限特征的慢性支气管炎和(或)肺气肿,其慢性气道阻塞呈进行性发展,与肺部对有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关,主要累及肺脏<sup>[1]</sup>。COPD 多属于中医学的“咳嗽”、“喘病”、“肺胀”等范畴。肺气虚证贯穿于 COPD 整个病程,是稳定期主要证型<sup>[2]</sup>。近年来免疫因素在 COPD 发病中的作用日益受到重视。细胞信号转导转录因子(STAT)蛋白家族作为转录因子和细胞因子发生作用的通道,与多种疾病的发生密切相关,正日益受到人们的关注。但其在 COPD 中的表达人们研究较少,六味补气胶囊临床上治疗 COPD 肺气虚证有较好疗效,但本方实验研究尚不深入。本文用免疫组化法测定 COPD 大鼠肺组织中 STAT4 和 STAT6 蛋白的表达,探讨六味补气胶囊对两种蛋白影响,尝试从分子水平上揭示 COPD 免疫发病机制,也为寻求新的治疗方法提供一种新的思路。

## 1 材料

**1.1 动物** 清洁级 SD 大鼠,雌雄各半,体质量 150~200 g,由南通大学实验中心提供。合格证书:劳动(饲)字 95001,许可证号 SCXK(苏)2008-0004。

**1.2 药物** 六味补气胶囊由安徽中医药大学第一附属医院制剂中心生产,批号 20100721,药物组成:炙黄芪 15 g,生晒参 10 g,益智仁 6 g,玉竹 10 g,陈皮 6 g,肉桂 3 g。以均匀设计法和正交设计法对六味补气胶囊的提取工艺进行优选,以薄层扫描法测定黄芪甲苷、人参皂苷的含量,确定黄芪、生晒参乙醇回流提取的工艺参数;用正交设计法选择生晒参、益智仁、玉竹、陈皮、肉桂混合乙醇渗漉提取的工艺条件。将薄荷脑进行 $\beta$ -环糊精包合后,生晒参、与黄芪提取物混合制粒;益智仁、玉竹、陈皮、肉桂提取物制粒后与前述颗粒混合,干燥( $\leq 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ),整粒,灭菌,填充胶囊外包,送检,入库。质控:采用薄层色谱法对炙黄芪、生晒参、益智仁、玉竹、陈皮、肉桂进行定性鉴别,按药典要求对六味补气胶囊进行检查。金水宝胶囊(江西金水宝制药公司,批号

20110318),脾氨肽口服冻干粉(大连百利制药,批号 20101019)。

**1.3 试剂** 脂多糖(LPS,美国 Sigma 公司,批号 20100109558);红三环牌香烟(滁州卷烟厂,焦油含量 11 mg/支,尼古丁含量 0.8 mg/支),一抗:STAT4 单抗,批号 900427W;STAT6 单抗,批号 900504W,以上购自北京博奥森生物技术公司。通用型二抗:批号 12167A03;DAB:批号 12196A10 以上购自北京中衫金桥公司。

**1.4 仪器** 捷达 JD801 系列形态学图像分析系统 BM-IX 生物组织石蜡包埋机;LEICA 2016 轮转式切片机;Olympus BX51 显微镜;TS-12 生物组织自动脱水机,捷达 JD-801D 形态学图像分析系统。

## 2 方法

**2.1 分组** 将大鼠随机分为正常组、模型组、六味补气胶囊高剂量组(以下简称六高组)、六味补气胶囊低剂量组(以下简称六低组)、金水宝胶囊组(中药对照)、脾氨肽组(西药对照),每组 12 只。

**2.2 COPD 肺气虚证模型复制** 采用宋一平<sup>[3]</sup>方法并改良建立 COPD 模型:于实验第 1,14 天,采用 6% 水合氯醛麻醉大鼠后,手术暴露气管,注入 LPS ( $1\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ )200  $\mu\text{L}$  至气管内;LPS 滴入的次日,将大鼠置于烟室中,用锯末 50 g 加 10 支香烟烟丝混和点燃烟熏,每日烟熏 1 次,每次 30 min。造模周期 28 d。采用张伟<sup>[4]</sup>的方法 2 次造模:肺气虚证模型。于第 22 天改烟熏次数为 3 次/d。COPD 模型成功标准依据肺功能及组织形态学改变,2 次造模成功依据生物学体征变化。

**2.3 给药** 造模 28 d 后灌胃,各组给药剂量如下:正常对照组、模型组:灌服生理盐水  $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ;六高组:灌服六味补气胶囊  $0.16\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (相当于成人常规临床用量的 4 倍);六低组:灌服六味补气胶囊  $0.04\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (相当于成人常规临床用量等效量);金水宝组:灌服金水宝  $49.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (相当于成人常规临床用量等效量);金水宝主要成分是冬虫夏草,为临床滋补肺肾常用药,主治功效近似,选作对照药。脾氨肽组:灌服脾氨肽  $0.033\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (相当于

成人常规临床用量等效量),1 次/d,共灌服 14 d<sup>[4]</sup>。脾氨肽是免疫调节剂,临床常用治呼吸道免疫功能紊乱,本实验研究对免疫指标影响,选作西药对照组。

### 2.4 观察指标

**2.4.1 一般情况及呼吸系统体征观察** 每天观察大鼠的活动、反应、精神、皮毛及大便、死亡等情况,同时观察大鼠呼吸系统的改变,如咳嗽、呼吸道分泌物、痰鸣音等体征。

**2.4.2 肺功能仪检测各组大鼠肺功能** 肺功能参数测定有用力肺活量(FVC)、0.3 秒用力肺活量(FEV<sub>0.3</sub>)、FEV<sub>0.3</sub>/FVC、用力呼气峰值流速(PEF)。

**2.4.3 肺组织形态学观察** 取大鼠右肺组织经 10% 甲醛固定 48 h 后,将右肺上叶及肺门组织,进行常规冲洗、脱水、透明、浸蜡、包埋,连续 5 μm 厚切片;再将切片进行常规脱蜡、脱水、HE 染色、中性树胶封片,光镜观察支气管与肺组织形态学变化并摄片。

**2.4.4 肺组织中 STAT4,STAT6 蛋白表达的检测及结果判定** 采用 SP 法进行免疫组化染色,具体步骤参照说明书。阴性对照采用 PBS 替代一抗进行。苏木素轻度复染。阳性染色为棕黄色颗粒。采用南京捷达 JD-801 图像分析系统,在相同视野下对切片的免疫反应阳性细胞的平均吸光度(A)进行分析。每张切片随机选取 5 个高倍镜视野(×400),测定

每个视野下阳性反应的平均吸光度(A)、阳性反应面积和所有细胞总面积,计算阳性面积率。以每例 5 个视野的平均吸光度(A)、阳性面积率平均值作为该例测量值。

**2.5 数据处理方法** 采用 SPSS 17.0 统计软件分析。所有数据进行正态性检验,计数资料用  $\bar{x} \pm s$  表示。两样本均数比较采用独立样本 *t* 检验。当 *P* < 0.05 为有统计学差异。

### 3 结果

**3.1 生物学特性观察** 正常组大鼠活泼好动,毛发光泽,食量正常,体质量逐渐增加;呼吸平稳,呼吸道无分泌物,未闻及痰鸣音。模型大鼠逐渐出现蜷伏少动,拱背蜷卧,撮毛,食量减少,毛失光泽、发黄、易脱落,大便稀溏,体质量较正常对照组减轻;呼吸急促,呼吸道有分泌物从口鼻流出,偶可闻及咳嗽及气道痰鸣音,随着造模时间的延长,上述症状逐渐加重。各给药组大鼠上述症状和体征有不同程度的改善。

**3.2 肺功能检测** 与正常组比较,模型组大鼠肺功能参数 FEV<sub>0.3</sub>,FVC,FEV<sub>0.3</sub>/FVC 值降低(*P* < 0.01 或 *P* < 0.05);与模型组比较,各治疗组肺功能参数 FEV<sub>0.3</sub>,FVC,FEV<sub>0.3</sub>/FVC 均有提高(*P* < 0.01 或 *P* < 0.05);与六味补气胶囊高剂量组比较,六低组 PEF 降低,脾氨肽组 FEV<sub>0.3</sub>,FEV<sub>0.3</sub>/FVC,PEF 降低(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 六味补气胶囊对 COPD 肺气虚证模型大鼠肺功能参数的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	FEV <sub>0.3</sub> /mL	FVC/mL	FEV <sub>0.3</sub> /FVC/%	PEF/mL·s <sup>-1</sup>
正常	-	4.95 ± 0.90	5.55 ± 0.88	95.52 ± 2.68	31.80 ± 2.40
模型	-	3.65 ± 0.66 <sup>1)</sup>	3.45 ± 0.87 <sup>2)</sup>	84.68 ± 2.78 <sup>2)</sup>	23.25 ± 2.48 <sup>2)</sup>
六味补气胶囊	0.16	4.65 ± 0.94 <sup>3)</sup>	5.06 ± 0.91 <sup>3)</sup>	92.74 ± 2.97 <sup>4)</sup>	28.69 ± 3.95 <sup>4)</sup>
	0.04	3.98 ± 0.78	4.27 ± 0.86	89.87 ± 2.72 <sup>3)</sup>	24.75 ± 2.73 <sup>5)</sup>
金水宝	49.5 × 10 <sup>-3</sup>	4.14 ± 0.83	4.92 ± 0.79 <sup>3)</sup>	90.41 ± 2.76 <sup>4)</sup>	29.35 ± 3.93 <sup>4)</sup>
脾氨肽	0.033 × 10 <sup>-3</sup>	3.86 ± 0.72 <sup>5)</sup>	4.88 ± 0.95 <sup>3)</sup>	87.08 ± 2.27 <sup>3,5)</sup>	24.61 ± 2.76 <sup>5)</sup>

注:与正常组比较<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;与六味补气胶囊 0.16 g·kg<sup>-1</sup> 组比较<sup>5)</sup> *P* < 0.05(表 2,3 同)。

**3.3 肺组织形态学变化** 正常组大鼠肺泡形态结构规整,未见炎细胞浸润,支气管管腔内未见渗出物,肺泡腔未见病理性扩大,肺间质血管未见充血。模型组大鼠细支气管壁炎性细胞重度浸润,上皮坏死、脱落,纤毛减少、倒伏,杯状细胞增生;肺泡间隔变薄或断裂,扩张成大小不等的囊泡,部分呼吸细支气管及肺泡管扩张呈不规则气腔,部分肺泡相互融合形成肺大泡。药物治疗后,六高组大鼠肺组织有

少量炎细胞浸润,肺泡间隔破坏较少;六低组大鼠肺组织支气管管腔有炎细胞轻度浸润,肺泡管扩张不明显;金水宝组和脾氨肽组大鼠肺组织支气管管腔和肺泡腔炎性细胞中度浸润,肺间隔增宽,部分肺泡相互融合形成肺大泡(图 1)。

**3.4 肺组织 STAT4,STAT6 蛋白表达** STAT4 阳性面积:模型组数值较正常组增大,有显著差异(*P* < 0.01);各治疗组较模型组减小,有统计学差异(*P* <

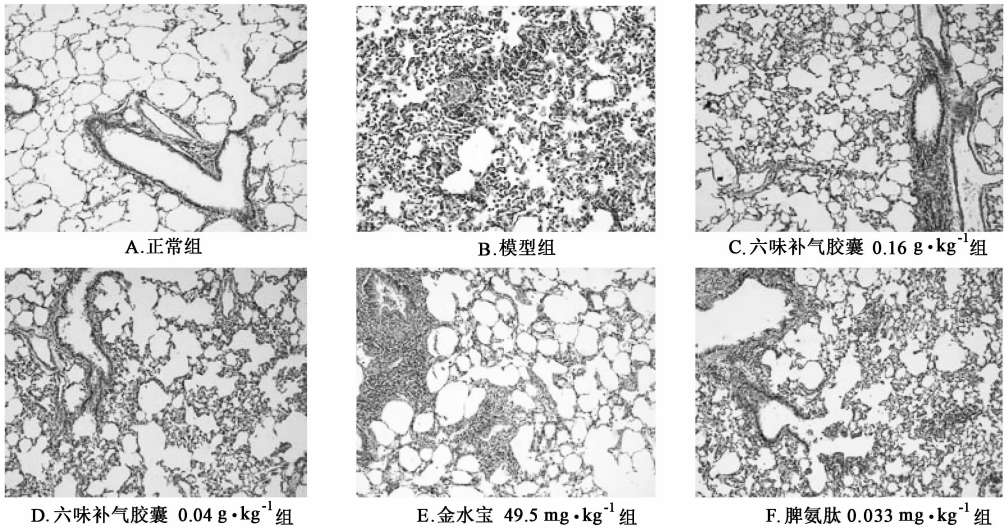


图 1 六味补气胶囊对 COPD 肺气虚证模型大鼠肺组织病理形态学变化的影响(HE 染色, ×100)

0.05),其中六高组、金水宝组差与之有显著差异( $P < 0.01$ );各治疗组之间差异无统计学意义。各组的 STAT4 平均光密度也表现出同样的趋势。见表 2。STAT6 阳性面积:模型组数值较正常组减小,有显著差异( $P < 0.01$ );各治疗组较模型组增大,存在统计学差异( $P < 0.05$ ),其中六高组与之有明显差异( $P < 0.01$ );各治疗组间差异无统计学意义。模型组 STAT6 平均光密度较之正常组增大,有显著差异( $P < 0.01$ );各治疗组数值介于模型组与正常组之间,未发现治疗组与模型组有统计学差异。见表 3。

表 2 六味补气胶囊对 COPD 肺气虚证模型大鼠肺组织 STAT4, STAT6 阳性面积影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ ) A

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	STAT4	STAT6
正常	-	0.53 ± 0.14	1.40 ± 0.211
模型	-	1.48 ± 0.29 <sup>2)</sup>	0.59 ± 0.14 <sup>2)</sup>
六味补气胶囊	0.16	0.92 ± 0.17 <sup>4)</sup>	1.15 ± 0.28 <sup>4)</sup>
	0.04	1.110 ± 0.19 <sup>3)</sup>	0.96 ± 0.44 <sup>3)</sup>
金水宝	49.5 × 10 <sup>-3</sup>	0.93 ± 0.18 <sup>4)</sup>	0.85 ± 0.27 <sup>3)</sup>
脾氨肽	33 × 10 <sup>-6</sup>	1.11 ± 0.22 <sup>3)</sup>	0.77 ± 0.31 <sup>3)</sup>

#### 4 讨论

近年来,人们对 COPD 发病免疫机制的认识有所发展,认识到 COPD 患者存在着免疫功能缺陷。Cosio<sup>[5]</sup>把 COPD 看成是一种由吸烟激发的和 T 细胞介导相关的自身免疫性疾病。CD4<sup>+</sup> T 细胞可分为表达  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 为特征的 Th1 细胞和分泌白介素 4 (IL-4) 为特征的 Th2 细胞。正常情况下机体 Th1/Th2 细胞处于相对平衡的状态,这种平衡状

态一旦打破,就有可能导致疾病发生。DiStefano A<sup>[6]</sup>等研究发现:稳定期 COPD 患者存在依赖于 STAT4 的 INF- $\gamma$  过度表达,Majori<sup>[7]</sup>也发现稳定期 COPD 患者外周血中 Th1 型细胞因子占优势。STAT4 是决定 Th1 型细胞因子作用的关键信号因子,在生成 Th1 细胞时是必须的<sup>[8-9]</sup>。STAT6 在 Th2 型细胞因子分化中起着关键作用。王永仓等<sup>[10]</sup>发现 STAT4、STAT6 两因子呈负相关性。

表 3 六味补气胶囊对 COPD 肺气虚证模型大鼠肺组织 STAT4, STAT6 表达平均吸光度的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ ) A

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	STAT4	STAT6
正常	-	0.40 ± 0.06	0.67 ± 0.11
模型	-	0.68 ± 0.11 <sup>2)</sup>	0.42 ± 0.08 <sup>2)</sup>
六味补气胶囊	0.16	0.45 ± 0.06 <sup>4)</sup>	0.47 ± 0.05
	0.04	0.54 ± 0.08 <sup>3)</sup>	0.44 ± 0.10
金水宝	49.5 × 10 <sup>-3</sup>	0.50 ± 0.05 <sup>4)</sup>	0.41 ± 0.10
脾氨肽	33 × 10 <sup>-6</sup>	0.62 ± 0.07 <sup>3)</sup>	0.42 ± 0.09

本研究表明,STAT4 和 STAT6 蛋白在正常对照组和 COPD 模型组大鼠肺组织中表达有明显差异,COPD 模型大鼠肺组织中 STAT4 蛋白表达较正常组有明显升高,而 STAT6 蛋白的表达则较正常组下降。说明 COPD 大鼠 Th1 细胞的分化占优势,而处于优势状态的 STAT4 和 Th1 型细胞因子在促进自身表达的同时又抑制了 Th2 型细胞的分化,最终导致了 Th1/Th2 失衡。Th1/Th2 失衡最终导致 Th1 型细胞因子过度表达。Wang<sup>[11]</sup>等发现 Th1 型细胞因子 INF- $\gamma$  在成鼠肺中的过表达能够导致类似于人的 COPD 损害,INF- $\gamma$  能够诱导金属基质蛋白酶-12

(MMP-12)及 MMP-9 的活化,改变蛋白酶/抗蛋白酶的平衡,促进肺气肿的形成。因此 Th1/Th2 失衡在慢性阻塞性肺疾病的发生及发展中起着重要作用,对有 STAT4 过度活化的 COPD 患者的治疗来说,STAT4 可以作为主要的靶分子<sup>[12-14]</sup>。

“虚则补之”,治疗气虚证选用补气药。而补气药大多具有提高免疫、增强机体抵抗各种应激及抗氧化,改善包括呼吸系统在内的多系统功能的作用,这些作用均是补气药治疗各种虚证的药理学基础<sup>[15]</sup>。六味补气胶囊方中人参及黄芪可以大补元气,补脾益肺,现代分子生物学及药理学也证实,人参所含的人参多糖、人参皂苷及微量元素均能增强机体特异性免疫和非特异性免疫;人参有类似激素样的抗应激作用;还可促进造血、核酸合成,这可能是人参大补元气、扶正固本,对气虚包括肺气虚的起到防治作用的药理基础。人体是个整体,五脏之间存在着生克制化关系。全方以参芪为君,益智为臣,佐以玉竹、陈皮、肉桂,补气辅以温阳以助补气,补气伍以理气补而不滞。肺为娇脏佐以养阴温而不燥,健脾补肺以期培土生金,补肾助肺得金水相生。六味药物有机配伍,通过脏腑间的生克制化,最终达到补益肺气,提高免疫力,改善肺部症状和体征的作用。本研究表明六味补气胶囊可抑制 COPD 肺气虚证大鼠肺组织中 STAT4 蛋白表达,促进 STAT6 蛋白的分泌,推测通过重建 Th1/Th2 平衡,调整 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值,从而改善 COPD 肺气虚证大鼠的肺功能、减轻支气管、肺组织病理学变化(本实验已证实,另文叙述,此处从略),进而对 COPD 肺气虚证起到治疗作用。六味补气胶囊是国家中医药管理局重点学科-安徽中医学院肺病学科长期实践经验方,疗效确切。前期临床研究表明,六味补气胶囊能增加气虚型 COPD 稳定期患者肺功能、提高生活质量;对代谢谱和氨基酸代谢有调节作用<sup>[16-17]</sup>。

本实验验证了六味补气胶囊可通过影响 STAT4、STAT6 进而调整免疫功能,治疗 COPD 肺气虚的疗效,另外,对有 STAT4 过度活化 COPD 患者的治疗来说,STAT4 可以作为主要的靶分子,对 STAT4 和 STAT6 蛋白进一步的研究将为 COPD 的发病机制阐明和防治提供新的依据。

#### [参考文献]

[1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志,2002,25(8):453.  
[2] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性

阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011 版)[J]. 中医杂志,2012,53(1):80.  
[3] 宋一平,崔德健,茅培英. 慢性阻塞性肺病大鼠模型的建立及药物干预的影响[J]. 军医进修学院学报,2001,22(2):99.  
[4] 张伟,张心月,邵雨萌. 五种不同中药经典方剂影响各型慢性阻塞性肺疾病大鼠气道病理改变的特点[J]. 中国临床康复,2006,10(47):75.  
[5] Cosio M G. Autoimmunity, T-cells and STAT-4 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eur Respir J, 2004, 24(1):3.  
[6] Distefano A, Caramori G, Ricciardolo F L, et al. Cellular and molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clin Exp Allergy, 2004, 34(8):1156.  
[7] Majori M, Corradi M, Caminati A, et al. Predominant Th1 cytokine pattern in peripheral blood from subjects [J]. J Allergy Clin Immunol, 1999, 103(3):458.  
[8] Chitnis T, Salama A D, Grusby M J, et al. Defining Th1 and Th2 immune responses in a reciprocal cytokine environment *in vivo* [J]. J Immunol, 2004, 172:4260.  
[9] Chang H C, Zhang S, Kaplan M H. Neonatal tolerance in the absence of Stat4-and Stat6-dependent Th cell differentiation [J]. J Immunol, 2002, 169(8):4124.  
[10] 王永仓,许西琳,贾丽君. STAT4 和 STAT6 蛋白在 COPD 大鼠肺组织中的表达及意义[J]. 现代生物医学进展,2009,9(22):4263.  
[11] Wang Z, Zheng T, Zhu Z, et al. Interferon gamma induction of pulmonary emphysema in the adult murine lung [J]. Exp Med, 2000, 192(11):1587.  
[12] 袁颖,郭忻,金素安,等. 黄芪-当归配伍对气道变应性炎症大鼠 IFN- $\gamma$ , IL-4, STAT6, STAT4 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(17):223.  
[13] 段雪涛,晋红宾,易亚乔,等. 栝楼薤白半夏汤预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤 JAK-STAT 细胞信号传导调节的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(24):147.  
[14] 宰军华,孟长海,代雪娜,等. 减肥胶囊对肥胖大鼠脂肪组织瘦素受体后 JAK-STAT 信号转录系统的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(1):130.  
[15] 张理平. 陈皮补益效用的探讨[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(8):754.  
[16] 刘志刚,李泽庚,彭波. 六味补气胶囊对肺气虚型慢性阻塞性肺疾病稳定期患者生活质量和肺功能的影响[J]. 安徽中医学院学报,2012,31(1):6.  
[17] 刘志刚,李泽庚,彭波. 慢性阻塞性肺疾病稳定期肺气虚证及其中药干预的血浆代谢组学研究[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(12):1619.

[责任编辑 聂淑琴]