

精制抗放射性肺炎方的等效性研究

欧瑶¹, 李曙光¹, 陈不尤^{1*}, 周士忠¹, 肖明兵¹, 江枫¹, 钱霞¹, 陆亚鹏²

(1. 南通大学附属医院, 江苏 南通 226001; 2. 南通大学海洋医学研究所, 江苏 南通 226001)

[摘要] **目的:**观察抗放射性肺炎方(anti-radiation pneumonia decoction, ARPD)水提醇沉精制液和水煎剂治疗放射性肺损伤的等效性。**方法:**采用水提醇沉法初步精制 ARPD 水煎剂。将 60 只大鼠随机分为模型组、水煎剂组、精制液组和正常对照组。前 3 组均行直线加速器 6MVX 射线 17Gy 全胸单次照射。照射后每日分别给予 ig 生理盐水、ARPD 水煎剂和精制液各 35 g·kg⁻¹, 1 次/d, 每次 10 mL·kg⁻¹。各组大鼠分别于照射后第 7, 15, 30, 45, 60 天观察和取材, 检测肺组织和血清中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和羟脯氨酸(HYP)含量。**结果:**①模型组大鼠肺组织病理检查发现炎症改变及胶原增生, 肺组织和血清 SOD 活力下降, 而 MDA 和 HYP 升高, 与同期对照组比有显著差异($P < 0.01$); ②ARPD 水煎剂组、精制液组两组肺组织病理检查炎症改变及胶原增生明显轻于同期模型组, 两中药间无明显差异; ③SOD 活力下降, MDA 和 HYP 升高, 模型组基于水煎剂组和精制液组($P < 0.01$), 两中药制剂间无显著差异。**结论:**①早期应用 ARPD 可以明显减轻肺的放射性炎症反应, 降低肺纤维化的程度; ②ARPD 精制液和水煎剂的抗放射性肺损伤疗效相当; ③水提醇沉法是 ARPD 纯化精制的可行的工艺方法。

[关键词] 放射性肺损伤; 抗放射性肺炎方; 精制液; 等效性

[中图分类号] R 285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)15-0227-05

[doi] 10.11653/syfyj2013150227

Comparison of Therapeutic Effects between the Refined Extract and Crude Aquatic Solution of Anti-radiation Pneumonia Decoction

OU Yao¹, LI Shu-guang¹, CHEN Bu-you^{1*}, ZHOU Shi-zhong¹, XIAO Ming-bing¹,
JIANG Feng¹, QIAN Xia¹, LU Ya-peng²

(1. Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China;

2. Institute of Nautical Medicine, Nantong University, Nantong 226001, China)

[Abstract] **Objective:** Equivalence studies of refined extract and crude solution of anti-radiation pneumonia decoction (ARPD) on radiation-induced lung injury. **Method:** Refined extract of ARPD was made by alcohol purification from crude solution. Experiment group: model group, crude solution treatment group, refined extract treatment group and control group. Rats in model group, crude solution treatment group and refined extract treatment group were thoracically exposed to 6 MVX-rays at a dose of 17 Gy. The rats were treated with different solutions by gastrogavage once a day just after X-ray exposure. Rats in crude solution treatment group and refined extract treatment group were treated with 3.5 g · mL⁻¹ crude and refined ARPD respectively, and rats in model group and control group were gavaged with 0.9% sodium chloride, each time 10 mL · kg⁻¹. The rats were sacrificed at the day of 7, 15, 30, 45 and 60 after X-ray exposure. The levels of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and hydroxyproline (HYP) in lung tissues and sera were measured simultaneously. **Result:** ①Pathological examination of lung tissue of model group revealed inflammatory changes and proliferation

[收稿日期] 20130322(015)

[基金项目] 江苏省南通市社会发展计划(S2008035)

[第一作者] 欧瑶, 硕士研究生, E-mail: ouyao0225@163.com

[通讯作者] * 陈不尤, 主任医师, 硕士生导师, 从事肿瘤放疗及中西医结合治疗, E-mail: 15151365290@163.com

of collagenous fibers, in lung tissue and serum SOD activity decreased, while the content of HYP and MDA increased, much higher than the concurrent control group ($P < 0.01$), with a statistically significant difference; ②The inflammatory reactions and collagenous proliferation in crude solution treatment group and refined extract treatment group were much slighter, compared with the same period of model group, but there was no difference between these two treatment groups; ③The reduction of SOD activity and the rises of content of MDA and HYP in the model group severely greater than the crude solution treatment group and refined extract treatment group ($P < 0.01$), while no significant difference between two treatment groups. **Conclusion:** ① ARPD may reduce the inflammatory reaction of radiation-induced lung injury and reduce pulmonary fibrosis caused by radiation injury. ② There are similar anti-radiation effects on treating lung injury between refined extract and crude solution of ARPD. ③The method of water extraction and alcohol precipitation is viable in purifying ARPD.

[Key words] radiation-induced lung injury; anti-radiation pneumonia decoction; refined extract; equivalence study

放射性肺炎是胸部肿瘤放射治疗常见的并发症。临床采用皮质激素加抗生素治疗,疗效有限,且易引起菌群失调及肿瘤免疫受抑等激素相关并发症,致肿瘤复发转移。数十年来放射性肺损伤的治疗一直处于停滞状态,中医中药为其防治提供了广阔的应用前景。临床研究表明一些具有清热解毒、活血化痰功效的中药具有预防和治疗放射性肺炎的作用^[1]。陈不尤^[2]报道自拟抗放射性肺炎方(ARPD)具有抗放射性肺炎及肺纤维化作用,经临床上百例患者使用证明,是疗效确切的一组经验方。但水煎剂使用不便,成品稳定性差,不利于推广使用。水提醇沉是中药制剂工艺中常用的精制方法。采用乙醇沉淀可除去淀粉、黏液质等杂质,提高成品稳定性与外观质量,减少服用量,并为质量可控的新制剂开发建立基础。但水提醇沉可能会导致有效成分的损失,因此笔者开展了 ARPD 水煎剂和水提醇沉精制液治疗实验大鼠放射性肺炎的等效性研究,为该方精制工艺的深入研究提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 健康成年清洁级 SD 雄性大鼠 60 只,体重(200 ± 20) g,由南通大学医学院医学实验动物中心提供,生产许可证 SCXK(苏)2008-0010。

1.2 药物、试剂

1.2.1 中药 本实验中所使用的各中药材均购自南通大学附属医院中药房。ARPD 处方中当归、赤芍、水蛭、黄芪、川芎、生地黄、丹参、香附、百部、瓜蒌、紫金牛、甘草原材料以 1:0.8:0.65:0.8:0.8:1:1:2:1:2:1:1 的比例组成,使用中药煎药机,按下列步骤进行汤剂制备及质量控制:生药浸泡 2 h、加水量为生药总质量的 2 倍、煎药机工作压力 1.5 个大气压,温度 120 °C 煎煮 40 min,制成 3.5 g·mL⁻¹的

ARPD 水煎剂以备用。

1.2.2 试剂 蛋白对照品(批号 20101003),考马斯亮蓝试剂盒(批号 20100923),超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(批号 20100817),丙二醛(MDA)试剂盒(批号 20100726),羟脯氨酸(HYP)试剂盒(批号 20100824),均购自南京建成生物工程研究所。

1.3 仪器 直线加速器(德国西门子公司),GL-02G 高速冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂),722 型分光光度计(上海第三分析仪器厂),HH-w21-600 型电热恒温水箱(上海医用恒温设备厂),旋转蒸发器 RE-3000(上海亚荣生化仪器厂)。

2 方法

2.1 精制液提纯法 用旋转蒸发器将 ARPD 水煎剂继续浓缩至密度 1.2,将药液冷却,缓缓加入无水乙醇,乙醇浓度达到 60% ~ 70% 后沉淀浓缩液^[3-5],将浓缩液和乙醇的混合物密闭 4 °C 冷藏静置 24 h 后,抽滤混合物,得到上清液,再将上清液置于旋转蒸发器回收乙醇,最终得到 ARPD 的精制液,质量浓度为 3.5 g·mL⁻¹。

2.2 等效性研究

2.2.1 动物分组 60 只 SD 雄性大鼠随机分成 4 组:模型组,水煎剂组,精制剂组,正常对照组,每组各 15 只。

2.2.2 放射性肺损伤大鼠模型建立 4 组大鼠同等条件下饲养 1 周后均给予 ip 戊巴比妥钠 40 mg·kg⁻¹ 麻醉,以自行设计的固定及屏蔽装置对模型组,水煎剂组,精制剂组 45 只大鼠行直线加速器照射,单次 6 MVX 射线,17Gy,照射野面积 4 cm × 4 cm (全胸),受照射剂量为 200 cGy·min⁻¹,照射距离 1 m。表面覆盖 1 cm 湿纱布填充物^[6]。

2.2.3 给药 水煎剂组和精致液组大鼠均按成人

(50 kg)每公斤体重剂量的 10 倍计算给药量^[7],自照射后当日起给予 ig 给药,每周按体重调整给药量,每日 1 次,每次 10 mL·kg⁻¹(相当于 35 g·kg⁻¹),直至处死。模型组和对照组大鼠同期每日给予等量生理盐水 ig。

2.2.4 取材及切片 分别在照射后第 7,15,30,45,60 天,随机抽取每组 3 只大鼠宰杀,切开胸腔,右心房采血 3 mL 至洁净玻璃试管,37 °C 温水浴 10 min,4 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清 -20 °C 冻存待检;左肺上叶制备匀浆,称取 100 mg 肺组织,用 4 °C 生理盐水制成 10% 肺组织匀浆,在 4 °C 以 4 000 r·min⁻¹的转速离心 10 min,提取上清液 -20 °C 冻存待检。SOD 活性,MDA,HYP 含量检测均按照南京建成生物工程研究所试剂盒说明书要求进行。

2.2.5 统计学处理 所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,STATA 7.0 统计软件分析数据, $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 动物一般状况 对照组大鼠食欲好,毛发有光泽,活动有力。模型组 30 d 后毛发开始脱落,45 d 时大片脱落,全身情况日趋衰减。水煎剂组和精制中药组无毛发脱落,全身情况良好。

3.2 大体标本观察 对照组肺叶外观呈粉红色,表面光滑、弹性好。模型组 30 d 肺叶见充血水肿、出血点,60 d 肺质硬,散在紫黑色瘀斑,胸腔积液;水煎剂组和精制中药组肺叶深红色光滑,无出血点,无胸腔积液。

3.3 组织学观察 光镜:①对照组肺组织结构正常。②模型组照射后 15 d 肺组织出现急性炎症反应;30 d 肺间质增厚,局限性肺实变;45 d 细胞浸润减少,肺间质更增厚,见成纤维细胞、淋巴细胞显著增多;60 d 肺实变情况较前加重。Masson 染色见肺间质、支气管血管周围胶原增多。③水煎剂组和精制中药组 15 d 后见散在炎性细胞浸润,充血程度较轻;30 d 炎症反应较为明显,但无明显肺水肿,炎细胞浸润、肺间质增厚程度明显轻于同期模型组;45、60 d 成纤维细胞、淋巴细胞均少于同期模型组,肺

实变不明显。Masson 染色肺间质无胶原增多。见图 1~2。

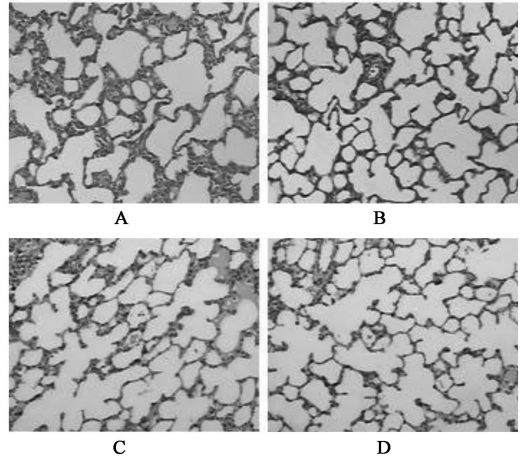


图 1 照射后 15 d 各组大鼠肺组织病理学变化(HE 染色, ×100)
A. 模型组;B. 抗放射性肺炎方煎剂 35 g·kg⁻¹组;
C. 抗放射性肺炎方精制剂 35 g·kg⁻¹组;D. 正常对照组(图 2 同)

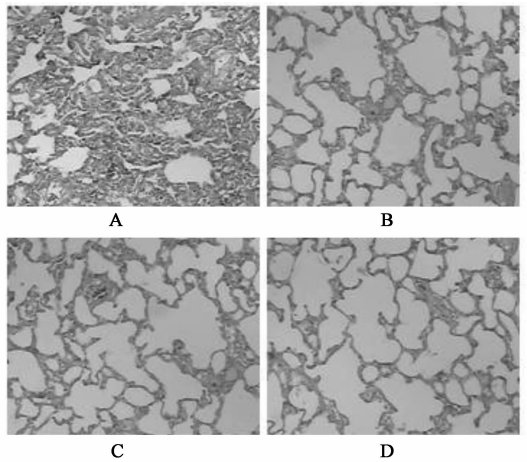


图 2 照射后 60 d 模型组与中药组肺组织病理学变化(Masson 染色, ×100)

3.4 生化改变

3.4.1 对放射性肺损伤大鼠肺组织及血清中 SOD 活性的影响 肺组织和血清中 SOD 活性模型组明显低于对照组、ARPD 水煎剂和精制液组($P < 0.01$);同期 ARPD 水煎剂组、精制液组之间无显著差异($P > 0.05$)。见表 1,2。

表 1 ARPD 对肺组织中 SOD 活力的影响($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	7 d	15 d	30 d	45 d	60 d
模型	-	107.25 ± 8.13	96.43 ± 9.00	86.86 ± 8.62	97.60 ± 8.38	104.75 ± 10.61
ARPD 水煎剂	35	153.07 ± 7.95 ^{2,3)}	154.66 ± 7.54 ^{2,3)}	144.52 ± 7.52 ^{2,3)}	150.39 ± 8.10 ^{2,3)}	155.20 ± 9.03 ^{2,3)}
ARPD 精制液	35	151.03 ± 8.12 ²⁾	151.01 ± 8.04 ²⁾	142.22 ± 9.01 ²⁾	149.55 ± 8.48 ²⁾	152.41 ± 9.92 ²⁾
正常对照	-	161.30 ± 8.43 ²⁾	160.49 ± 6.32 ²⁾	158.99 ± 5.56 ²⁾	160.49 ± 6.48 ²⁾	159.99 ± 3.34 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$,与精制液组比较,³⁾ $P > 0.05$ (表 2-6 同)。

表 2 ARPD 对血清中 SOD 活力的影响($\bar{x} \pm s, n = 15$)

U · mL⁻¹

组别	剂量/g · kg ⁻¹	7 d	15 d	30 d	45 d	60 d
模型	-	2.91 ± 0.82	2.00 ± 0.68	1.33 ± 0.90	1.98 ± 0.52	2.89 ± 0.53
ARPD 水煎剂	35	3.84 ± 0.63	3.55 ± 0.60 ^{1,3)}	3.04 ± 0.63 ^{1,3)}	3.54 ± 0.51 ^{2,3)}	3.75 ± 0.38 ^{1,3)}
ARPD 精制液	35	3.77 ± 0.63	3.46 ± 0.52 ¹⁾	2.91 ± 0.78 ¹⁾	3.40 ± 0.59 ¹⁾	3.69 ± 0.37 ¹⁾
正常对照	-	4.11 ± 0.50 ²⁾	4.09 ± 0.62 ²⁾	4.07 ± 0.56 ²⁾	4.19 ± 0.48 ²⁾	4.20 ± 0.54 ¹⁾

3.4.2 对放射性肺损伤大鼠肺组织及血清中 MDA 活力的影响 肺组织和血清中 MDA 含量模型组明显高于对照组, ARPD 水煎剂和精制液组。同期之

间肺组织中及血清中 MDA 含量均无显著差异($P > 0.05$)。见表 3, 4。

表 3 ARPD 对肺组织中 MDA 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 15$)

nmol · mg⁻¹

组别	剂量/g · kg ⁻¹	7 d	15 d	30 d	45 d	60 d
模型	-	26.94 ± 3.03	30.11 ± 3.40	35.55 ± 3.83	29.98 ± 4.05	26.50 ± 4.12
ARPD 水煎剂	35	13.35 ± 2.71 ^{2,3)}	14.66 ± 2.36 ^{2,3)}	19.50 ± 3.78 ^{2,3)}	16.38 ± 3.50 ^{2,3)}	14.47 ± 3.07 ^{2,3)}
ARPD 精制液	35	15.83 ± 2.34 ²⁾	16.53 ± 2.46 ²⁾	21.29 ± 3.28 ²⁾	18.44 ± 3.52 ²⁾	14.85 ± 3.30 ²⁾
正常对照	-	12.71 ± 2.46 ²⁾	12.95 ± 2.70 ²⁾	13.70 ± 2.65 ²⁾	13.71 ± 2.71 ²⁾	12.85 ± 1.28 ²⁾

表 4 ARPD 对血清中 MDA 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 15$)

μmol · L⁻¹

组别	剂量/g · kg ⁻¹	7 d	15 d	30 d	45 d	60 d
模型	-	2.61 ± 0.60	4.02 ± 0.64	5.11 ± 0.85	4.48 ± 0.50	3.75 ± 0.52
ARPD 水煎剂	35	1.86 ± 0.66 ²⁾	2.52 ± 0.76 ^{1,3)}	3.13 ± 0.52 ^{2,3)}	3.07 ± 0.63 ^{1,3)}	2.53 ± 0.42 ^{1,3)}
ARPD 精制液	35	1.85 ± 0.65 ¹⁾	2.54 ± 0.80 ¹⁾	3.25 ± 0.46 ²⁾	3.10 ± 0.59 ¹⁾	2.44 ± 0.60 ¹⁾
正常对照	-	1.85 ± 0.50	1.90 ± 0.40 ²⁾	1.79 ± 0.65 ²⁾	1.89 ± 0.57 ²⁾	1.83 ± 0.48 ²⁾

3.4.3 对放射性肺损伤大鼠肺组织及血清中 HYP 含量的影响 照射后 45, 60 d, 肺组织中 HYP 含量模型组明显高于对照组($P < 0.01$), 同期 ARPD 水煎剂和精制液组、正常对照组之间差异不明显($P >$

0.05); 血清中 HYP 含量模型组明显高于水煎剂组、精制液组、对照组($P < 0.01$); 而同期 ARPD 水煎剂和精制液组、正常对照组之间差异不明显($P >$

表 5 ARPD 对肺组织中 HYP 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 15$)

μg · mg⁻¹

组别	剂量/g · kg ⁻¹	7 d	15 d	30 d	45 d	60 d
模型	-	0.90 ± 0.37	1.07 ± 0.43	1.33 ± 0.41	1.71 ± 0.31	2.21 ± 0.32
ARPD 水煎剂	35	0.80 ± 0.31 ³⁾	0.80 ± 0.28 ³⁾	0.91 ± 0.28 ³⁾	1.01 ± 0.29 ^{1,3)}	1.05 ± 0.26 ^{2,3)}
ARPD 精制液	35	0.80 ± 0.29	0.81 ± 0.30	0.92 ± 0.26	1.07 ± 0.31 ¹⁾	1.11 ± 0.32 ¹⁾
正常对照	-	0.71 ± 0.19	0.72 ± 0.18	0.70 ± 0.16 ¹⁾	0.71 ± 0.21 ²⁾	0.77 ± 0.24 ²⁾

表 6 ARPD 对血清中 HYP 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 15$)

mg · L⁻¹

组别	剂量/g · kg ⁻¹	7 d	15 d	30 d	45 d	60 d
模型	-	2.58 ± 0.89	2.65 ± 0.98	4.27 ± 1.59	9.36 ± 2.01	13.74 ± 2.90
ARPD 水煎剂	35	2.59 ± 0.81 ³⁾	2.60 ± 0.75 ³⁾	3.64 ± 1.34 ³⁾	3.90 ± 1.43 ^{2,3)}	4.11 ± 1.54 ^{2,3)}
ARPD 精制液	35	2.57 ± 0.80	2.70 ± 0.81	3.82 ± 1.50	4.01 ± 1.47 ²⁾	4.30 ± 1.52 ²⁾
正常对照	-	2.59 ± 0.72	2.68 ± 0.85	2.55 ± 0.69	2.76 ± 0.72 ²⁾	2.71 ± 0.72 ²⁾

4 讨论

放射性肺炎方 (ARPD), 是治疗放射性肺炎和抗肺纤维化疗效确切的一组经验方, 陈不尤^[2] 将 32 例放射性肺炎患者分为对照组和治疗组, 分别采用糖皮质激素和中药治疗, 结果中药组的有效率优于

皮质激素组, 且肿瘤复发、转移率显著低于对照组。先前的动物研究表明, 陈不尤、李曙光报道^[8] ARPD 主要是通过抗氧化的机制实现抗放射性肺损伤的作用。但 ARPD 临床使用时汤剂容积庞大, 患者服用不方便, 限制了使用, 因此笔者迫切希望改变 ARPD

的剂型,最大程度的保留 ARPD 的有效成分,便于在临床上推广使用。

本实验中笔者采用水提醇沉法,将 ARPD 水煎剂浓缩后经 70% 乙醇提纯得到精制液,这是一种常用的中药精制方法^[9]。水为常用的溶媒之一,溶解范围广,药材中的生物碱类、有机酸盐、蛋白质、多糖类、以及酶和少量的挥发油都能被水浸出,但其浸出范围广,选择性差,给制剂带来困难,且也会引起一些有效成分的水解。用乙醇提取可减少药材中蛋白质、淀粉等杂质的浸出,中药水提浓缩液经过加乙醇使达到不同含醇量,低分子有效成分仍溶于稀醇溶液中,而高分子杂质析出沉淀固液分离,使水煎剂得以精制。

超氧化物歧化酶(SOD)是一类金属酶,分布于需氧和耐氧的生物体组织内,能清除体内过多的超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$),同时还可保护其他抗氧化酶(如 CAT, GSH-Px 等)免受 $O_2^{\cdot-}$ 的灭活,从而预防细胞受损^[10]。检测组织中 SOD 的活力能够反映机体对氧化物、自由基等的清除能力,组织损伤产生的自由基越多, SOD 消耗越多,其活力下降。

丙二醛(MDA)作为生物膜系统脂质过氧化损伤反应的一种产物,是反映机体氧化损伤程度最有效的指标之一^[11]。因而检测机体 MDA 的含量,可以反映体内脂质过氧化的程度。

羟脯氨酸(HYP)是机体胶原蛋白的主要成分之一,约占其氨基酸总量的 13%,其他除弹性蛋白含有少量 HYP 外,均不含 HYP,因此,检测组织中 HYP 含量可作为胶原组织代谢的重要指标^[12]。

ARPD 是由香附、紫金牛、丹参等十几味中药组成的纯中药制剂,具有清热解毒、益气养阴、活血化瘀的功效。根据中药现代药理研究表明^[13-15],当归、川芎能对抗辐射损伤;生地黄、当归、黄芪能刺激骨髓造血、提高免疫;香附、赤芍、丹参、甘草有非特异性抗炎作用^[16];瓜蒌、百部、紫金牛有止咳平喘化痰作用;赤芍、川芎、当归、水蛭、丹参活血化瘀、抗纤维化。

本组实验表明,中药水煎剂组和精制液组大鼠肺组织和血清中的 SOD 均较同期模型组高,而 MDA 及 HYP 低于同期模型组,统计学检验提示水煎剂组、精致液组与模型组相比有显著差异($P < 0.05$),提示两中药组对放射性肺炎均有干预作用;而两中药组间的 SOD,MDA,HYP 无显著差异,表明精制液与水煎剂治疗疗效具有等效性。同时也提示

本实验所采用的水提醇沉精制方法,保留了有效成分,是可行的工艺方法,为临床制药提供了可靠的实验基础。

[参考文献]

- [1] 沈伟生,杨宏志,李永伟,等.清燥救肺汤加减治疗放射性肺损害 32 例[J].中国实验方剂学杂志,2001,7(5):49.
- [2] 陈不尤.活血化瘀抗纤维化治疗放射性肺炎的临床研究[J].中国肿瘤临床与康复,2001,8(5):30.
- [3] 何群,王净净,赵碧清,等.愈痢灵颗粒剂水提醇沉工艺中浓缩、纯化及干燥条件的研究[J].中成药,2004,26(1):12.
- [4] 王燕燕,张怡,冯芸,等.乳洁安胶囊水提醇沉工艺研究[J].时珍国医国药,2009,20(10):2502.
- [5] 李旸,廖秋红,许明旺,等.贞清胶囊的水提醇沉工艺探讨[J].中国医院药学杂志,2011,31(8):619.
- [6] 刘纯杰,王德文,高亚兵,等.放射性肺纤维化大鼠动物模型的建立及其病变规律[J].中国兽医学报,2000,20(6):576.
- [7] 施新猷.医学实验动物学[M].西安:陕西科学技术出版社,1987:417.
- [8] 陈不尤,李曙光,肖明兵,等.放射性肺炎方抗放射性肺纤维化作用机制的研究[J].中华放射医学与防护杂志,2012,32(5):475.
- [9] 张来华,王博,朱盛山.中药水提液纯化技术研究进展[J].亚太传统医药,2009,5(7):154.
- [10] 方允中,郑荣梁.自由基生物学的理论与应用[M].北京:科学出版社,2002:213.
- [11] 朱茂祥,龚谄芬,葛桂秀,等.大鼠肺吞噬细胞释放自由基在放射性肺炎发展中的作用[J].中华放射医学与防护杂志,1996,16(2):96.
- [12] 杨陟华,朱茂祥,龚谄芬,等.大鼠肺组织羟脯氨酸测定方法及其应用[J].军事医学科学院院刊,1995,19(1):44.
- [13] 阴健.中药现代研究与临床应用.第 2 分册[M].北京:学苑出版社,1995:35.
- [14] Dandiya P C. Pharmacological research in India[J]. Ann Rev Pharmacol,1974, 14:115.
- [15] 王本祥.现代中药药理学[M].天津:天津科学技术出版社,1997:346,881,955,1005,1011,1032.
- [16] 赵杰,余林中,方芳,等.麻黄-甘草药对的抗炎作用及机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(15):163.

[责任编辑 聂淑琴]