

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

郭海¹, 吉福志¹, 魏凯峰², 刘宝瑞³, 龚婕宁^{2*}, 何敬东¹

(1. 南京医科大学附属淮安第一医院, 江苏 淮安 223300;

2. 南京中医药大学基础医学院, 南京 210029; 3. 南京医科大学, 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨养肺活血方对平阳霉素致肺纤维化大鼠肺部炎症的影响。方法:大鼠麻醉后,经气管软骨环间隙向心端穿刺,注入平阳霉素 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 建立大鼠肺纤维化模型,假手术组大鼠在同样麻醉条件下气管内注入等量生理盐水。术后第 2 天开始每天灌胃给药,假手术组和模型组给予 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC 钠)溶液,地塞米松组给予等容积地塞米松蒸馏水溶液,活血组给予等容积活血方合剂,养肺活血组给予等容积养肺活血方合剂。灌胃 28 d,称取体重,麻醉后颈动脉取血处死大鼠,称肺重,计算肺指数。血液离心取血清检测白细胞介素-4(IL-4),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),干扰素- γ (IFN- γ)观察对炎症因子的影响。左肺固定,包埋切片,常规脱蜡,行 HE 染色,观察肺泡炎症程度。免疫组化 SABC 法检测肺组织转化生长因子- β (TGF- β),结缔组织生长因子(CTGF)的水平,采用光学显微镜和全自动图像获取系统随机测量并计算平均灰度值,观察养肺活血方对肺纤维化大鼠肺部炎症的影响。结果:养肺活血方可显著减轻平阳霉素诱发肺纤维化大鼠肺泡炎症程度及评分($P < 0.01$),显著降低血 IL-4, TNF- α , IFN- γ 水平($P < 0.01$),显著增加肺组织 TGF- β , CTGF 的灰度($P < 0.01$),对肺指数无明显影响。结论:养肺活血方可显著减轻平阳霉素诱发肺纤维化大鼠的肺泡炎症程度,而降低血 IL-4, TNF- α , IFN- γ 水平和影响肺组织 TGF- β , CTGF 的水平可能是其作用机制之一。

[关键词] 肺纤维化; 养肺活血方; 炎症因子; 肺部炎症

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)21-0179-06

[收稿日期] 20120520(004)

[基金项目] 江苏省博士后项目(1102170C);江苏省高校自然科学基金基础研究面上项目(08KJB360008)

[第一作者] 郭海,主治医师,医学博士,肿瘤学博士后,从事肿瘤微创综合治疗研究

[通讯作者] * 龚婕宁,教授,医学博士,博导,从事中医药治疗肺纤维化的作用机制研究, Tel: 15189558430, E-mail: guohai2004nj@126.com

[参考文献]

[1] 陈娜娜, 向冬喜, 郑丛龙. 腺病毒及其研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2010, 32(5):586.

[2] Jose A Castro-Rodriguez, Cecilia Daszenies, Mariana Garcia, et al. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: A 5-Year Follow-Up [J]. Pediatric Pulmonology, 2006, 41(2):947.

[3] Lyn James, Michael O. Vernon, Roderick C. Jones, et al. Outbreak of human adenovirus type 3 infection in a pediatric long-term care facility-illinois [J]. Clinical Infectious Diseases, 2007, 45(4):416.

[4] 谭耀驹, 谢菲. 腺病毒分型诊断研究进展[J]. 广东医学, 2008, 29(1):156.

[5] 杨静. 穿心莲内酯的研究进展[J]. 中草药, 2009, 40(7):1168.

[6] 刘芳, 王雪峰, 闫丽娟, 等. 黄芩、柴胡及其配伍提取物体外抗柯萨奇 B3m 病毒及对细胞活性的影响[J].

中国实验方剂学杂志, 2010, 16(9):173.

[7] 张丹丹, 方建国, 陈娟娟, 等. 连翘及其主要有效成分槲皮素体外抗人巨细胞病毒的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(8):1055.

[8] 张薇. 喜炎平在病毒性肺炎治疗中的效果观察[J]. 中国当代医药, 2010, 2(17):54.

[9] 李春英, 梁爱华, 薛宝云, 等. 穿心莲提取物的药理学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(10):94.

[10] 官妍, 章九云, 汪长中, 等. 穿心莲内酯对表皮葡萄球菌生物被膜作用初探[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(14):2147.

[11] 余洋, 魏晶. 注射用喜炎平一般药理学研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(7):1191.

[12] 代斌. 喜炎平注射液治疗小儿肺炎疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(4):192.

[13] 陆俊, 赵琼. 穿心莲总内酯磺化物佐治毛支气管炎疗效观察[J]. 云南医药, 2010, 31(3):346.

[责任编辑 李玉洁]

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120827.1050.020.html>

[网络出版时间] 2012-08-27 10:50

Yangfei Huoxue Prescription Inhibits Lung Inflammation of PYM-Induced Pulmonary Fibrosis in Rats

GUO Hai¹, JI Fu-zhi¹, WEI Kai-feng², LIU Bao-rui³, GONG Jie-ning^{2*}, HE Jing-dong¹

(1. Huai'an First Hospital of Nanjing Medical University, Huaian 223300, China;

2. Nanjing Chinese Medicine University, Nanjing 210029, China;

3. Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate whether Yangfei Huoxue prescription can inhibit lung inflammation of Pingyangmycin (PYM) -induced pulmonary fibrosis in rats. **Method:** PYM ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) was instilled into the rat trachea with a microliter injector to induce pulmonary fibrosis. Rats were randomly divided into five groups: sham-operated group, control group, dexamethasone group, Huoxue group and Yangfei Huoxue group. Sham operated group and control group were given 0.5% carboxymethyl cellulose (CMC sodium) solution 1 mL/100 g weight. Dexamethasone group was given equal volume of dexamethasone solution. Huoxue group was given equal volume of Huoxue prescription. Yangfei Huoxue group was given equal volume of Yangfei Huoxue prescription for consecutive 28 days. The rats were anesthetized and killed by carotid exsanguination to calculate the lung index based on lung weight and body weight. The blood was separated at $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ for 10 min and obtained serum to examine IL-4, TNF- α and IFN- γ by radioimmunoassay. Left lungs were fixed, embedded, and 4 μm sections were prepared. Sections were stained with hematoxylin/eosin to assay alveolitis and score. TGF-beta and CTGF of the lung tissue were inspected by immunohistochemistry SABC and calculated the average gray scale. **Result:** Yangfei Huoxue prescription can significantly reduce the degree of alveolar inflammation and IL-4, TNF- α , IFN- γ in blood of PYM-induced lung injury in rats. Yangfei Huoxue prescription can significantly increase the gray scale of TGF-beta and CTGF. **Conclusion:** Yangfei Huoxue prescription can inhibit lung inflammation and PYM-induced pulmonary fibrosis in rats.

[Key words] Pulmonary Fibrosis; Yangfei Huoxue prescription; Inflammatory cytokines; alveolar inflammation

恶性肿瘤是临床常见病、多发病,全世界每年新发病例约 1 000 万,每年死于癌症的病人约 600 ~ 700 万,是居民死亡的首位原因。化学治疗和放射治疗是恶性肿瘤最主要的治疗手段,常用的化疗药物如平阳霉素、丝裂霉素和甲氨蝶呤等均可引起肺毒性反应^[1]。正常肺组织受到照射损伤也可引起放射性肺炎^[2-3],肺损伤严重制约着放疗和化疗方案的实施以及近期疗效的改善。但目前对于引起肺损伤及肺纤维化的机制尚未完全明确,临床也无有效防治药物。“养肺活血方”是国家级名老中医王灿晖教授的临床验方,治疗肺纤维化取得了可靠疗效,前期研究证明可以降低肺组织细胞信号转导调节因子 ERK1/2, NF- κ B 的水平^[4],减轻肺纤维化程度。为了进一步探讨该方对肺损伤后肺部炎症的影

响,阐明该方防治肺纤维化机制,我们进行了深入的实验研究。

1 材料

1.1 动物 选用 SPF 级 SD 大鼠,体重(200 ± 20) g,雌雄各半,购自上海斯莱克实验动物有限公司。

1.2 药品 养肺活血方由黄芪、沙参、丹参、川芎等组成,煎制浓缩为含生药 $0.675 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的合剂,由南京中医药大学中医治法实验室制备,中药饮片由南京药业股份有限公司提供。

活血方由丹参、川芎等组成,煎制浓缩为含生药 $0.35 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的合剂。地塞米松片,天津天药药业有限公司生产,用蒸馏水配制成 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液。平阳霉素:8 mg/支,天津太河制药有限公司生产。

1.3 仪器 石蜡切片机(德国 Leica 公司),光学显微

镜(日本 Olympus 公司),全自动图像获取系统 OlympusDP71(日本 Olympus 公司), γ -911 全自动放免计数仪(中国科技大学实业总公司),SATAT FAX2100 全自动酶标仪(Awareness Technology. inc. USA)。

1.4 试剂 白细胞介素-4(IL-4),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)试剂盒(批号分别为 20120530,20120601)由北京华英生物技术研究所提供。干扰素-IFN(γ -IFN)试剂盒(批号 20120530)由北京华英生物技术研究所购自 Adlitteram Diagnostic laboratories inc USA。兔抗大鼠转化生长因子- β (TGF- β),结缔组织生长因子(CTGF)多克隆抗体,购自北京中杉金桥生物技术有限公司(批号分别为 120320,120320)。

2 方法

2.1 动物分组 大鼠常规适应性饲养 3 d 后,随机数字表法随机分为 5 组:假手术组、模型组、地塞米松组、活血组、养肺活血组。

2.2 模型制备 按文献[5]方法制备模型,将平阳霉素用生理盐水配制成 $5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,10% 水合氯醛 $3 \text{ L} \cdot \text{g}^{-1}$ 麻醉大鼠后,颈部皮肤消毒,剪去颈部鼠毛,行颈正中切口,分离暴露气管,经气管软骨环间隙向心端穿刺注入平阳霉素 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,立即将动物直立并旋转,使药液在肺内分布充分、均匀,然后缝合皮肤。假手术组大鼠在同样麻醉条件下气管内注入等量生理盐水。各组大鼠在相同条件下自由饮水、摄食,保持自然光照,观察并记录大鼠的活动、进食、体重等一般情况。

2.3 给药方法 造模术后第 2 天开始每天灌胃给药,假手术组和模型组大鼠给予 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC 钠)溶液 $10 \mu\text{L} \cdot \text{g}^{-1}$ 体重;地塞米松组给予等容积地塞米松蒸馏水溶液;活血组和养肺活血组给予等容积相应的中药合剂。每日灌胃 1 次,连续给药 28 d。

2.4 标本采集 造模及给药后饲养 28 d,以 10%

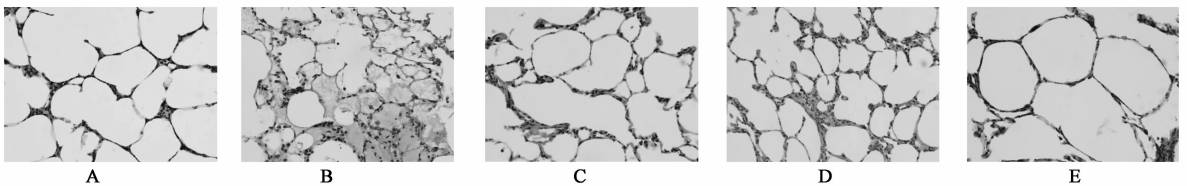
水合氯醛 $3 \mu\text{L} \cdot \text{g}^{-1}$ 麻醉大鼠,称取体重,颈动脉取血处死大鼠,打开胸腔取出肺脏,摘除气管、肺门淋巴结等组织,用滤纸吸干肺脏表面血液,称取并记录肺重。颈动脉取血, $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min 后取血清冷冻保存备检。左肺用冰盐水冲洗 3 遍,滤纸吸干水分,固定,包埋切片,常规脱蜡,行 HE 染色,免疫组化 SABC 法检测肺组织 TGF- β , CTGF 的水平。

2.5 统计方法 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 16.0 统计软件分析,多组间采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 肉眼观察 假手术组大鼠肺组织结构正常,双肺呈粉红色,表面光滑,质地柔软,弹性良好;模型组可见肺组织体积缩小,表面有凹凸不平的苍白灶或灰黑色病灶,弹性降低,质地较硬。地塞米松组有不同程度的苍白灶,但较模型组明显减少,弹性较强,质地较柔软,与假手术组仍有明显差异。活血组有不同程度的苍白灶,但较模型组明显减少。养肺活血组未见明显改变,接近于假手术组。

3.2 肺组织病理 各组大鼠左肺组织用冰盐水冲洗 3 遍,滤纸吸干水分,10% 的中性甲醛溶液固定,石蜡包埋,以 $4 \mu\text{m}$ 切片。经 Masson 三色染色,光镜下观察模型组大鼠肺组织胶原纤维明显增多,出现典型的肺间质纤维化,地塞米松组和中药治疗各组大鼠也出现肺间质纤维化改变,程度较模型组轻,但与假手术组有明显差异^[6]。常规行 HE 染色观察肺泡炎症程度,假手术组肺组织形态学结构无明显改变,模型组肺组织可见明显的肺间质病变,肺泡间隔增宽,间质水肿,炎性细胞浸润增多,肺间质及肺泡腔内可见大量炎细胞浸润;地塞米松组、活血组和养肺活血组大鼠上述病理改变有所减轻,但与假手术组有明显差异,见图 1。



A. 假手术组; B. 模型组; C. 地塞米松组; D. 活血组; E. 养肺活血组

图 1 各组大鼠左肺组织病理

3.3 肺泡炎评分 大鼠肺组织 HE 染色在光镜下观察,参照 Szapiel 等^[7]方法确定肺泡炎程度,其分

级和评分标准如下:无肺泡炎,评 1 分;轻度肺泡炎,表现为单核细胞浸润使肺泡隔增宽,仅限于局部和

近胸膜部,受累面积小于全肺的 20%,肺泡结构正常,评 2 分;中度肺泡炎,受累面积为 20% ~ 50%,近胸膜部较重,评 3 分;重度肺泡炎,受累面积 > 50%,偶见肺泡腔内有单核细胞及出血造成实变,评 4 分。见表 1。

表 1 养肺活血方对肺纤维化大鼠肺泡炎评分的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	样本数	剂量 /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	评分/分
假手术	12	-	1.360 ± 0.188 ²⁾
模型	13	-	3.726 ± 0.268
地塞米松	13	4.05 × 10 ⁻⁴	2.093 ± 0.328 ²⁾
活血	11	3.50	1.767 ± 0.206 ²⁾
养肺活血	13	6.75	1.729 ± 0.267 ^{1,2)}

注:与模型组比较¹⁾P < 0.05,²⁾P < 0.01(表 2 同)。

大鼠肺泡炎评分比较表明,模型组大鼠肺泡炎评分明显高于假手术组,具有统计学意义(P < 0.01)。地塞米松组、活血组和养肺活血组大鼠肺泡炎评分明显低于模型组,具有统计学意义(P < 0.01)。

3.4 养肺活血方对肺纤维化大鼠肺指数的影响

表 2 养肺活血方对肺损伤大鼠肺指数的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	样本数	剂量/g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	体重/g	肺重/g	肺指数/%
假手术	12	-	371.916 7 ± 63.637 4 ²⁾	1.993 6 ± 0.557 6 ¹⁾	0.537 3 ± 0.112 7 ²⁾
模型	13	-	259.307 7 ± 55.800 8	2.515 9 ± 0.228 6	0.970 2 ± 0.274 2
地塞米松	13	4.05 × 10 ⁻⁴	173.533 3 ± 24.847 7 ²⁾	1.747 2 ± 0.334 5 ²⁾	1.034 9 ± 0.284 2
活血	11	3.50	304.700 0 ± 62.631 3	2.325 5 ± 0.314 5	0.789 9 ± 0.177 1
养肺活血	13	6.75	280.642 9 ± 65.305 9	2.489 1 ± 0.652 7	0.956 2 ± 0.436 2

表 3 养肺活血方对肺纤维化大鼠血 IL-4, TNF-α 和 IFN-γ 的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	样本数	剂量/g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	IL-4	TNF-α	IFN-γ
假手术	12	-	0.542 ± 0.359 ²⁾	2.302 ± 0.727	42.647 ± 18.644 ¹⁾
模型	13	-	1.098 ± 0.358	2.513 ± 0.680	99.410 ± 85.630
地塞米松	13	4.05 × 10 ⁻⁴	0.883 ± 0.415	2.362 ± 0.604	29.090 ± 15.378 ¹⁾
活血	11	3.50	1.062 ± 0.475 ⁴⁾	1.627 ± 0.333 ²⁾	34.978 ± 13.301 ²⁾
养肺活血	13	6.75	0.561 ± 0.368 ²⁾	1.734 ± 0.330 ²⁾	30.215 ± 21.028 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾P < 0.05,²⁾P < 0.01;与养肺活血组比较³⁾P < 0.05,⁴⁾P < 0.01(表 4 同)。

表 4 养肺活血方对肺纤维化大鼠肺组织 TGF-β 和 CTGF 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	样本数	剂量/g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	TGF-β	CTGF
假手术	12	-	170.764 ± 11.219 ²⁾	179.486 ± 5.684 ²⁾
模型	13	-	138.788 ± 12.118	149.465 ± 10.010
地塞米松	13	4.05 × 10 ⁻⁴	165.301 ± 9.294 ²⁾	178.682 ± 11.871 ²⁾
活血	11	3.50	161.258 ± 9.092 ^{2,4)}	182.905 ± 7.323 ^{2,3)}
养肺活血	13	6.75	178.274 ± 12.412 ^{1,2)}	174.159 ± 10.685 ²⁾

根据肺重和体重计算出肺指数。肺指数 = 肺重(g)/体重(g) × 100%。结果表明,养肺活血方对平阳霉素致肺纤维化大鼠肺重、体重和肺指数无明显影响,与模型组比较无显著性差异。见表 2。

3.5 养肺活血方对肺纤维化大鼠血清炎症因子的影响 检测结果表明,假手术组大鼠血 IL-4, IFN-γ 水平显著低于模型组(P < 0.01 或 P < 0.05)。活血组大鼠血 TNF-α, IFN-γ 水平显著低于模型组(P < 0.01)。养肺活血组大鼠血 IL-4, TNF-α, IFN-γ 水平显著低于模型组(P < 0.01)。活血组大鼠血 IL-4 与养肺活血组比较有显著性差异(P < 0.01)。见表 3。

3.6 养肺活血方对肺纤维化大鼠肺组织 TGF-β 和 CTGF 的影响 造模术后 28 d,处死大鼠,左肺用 10% 的中性甲醛溶液固定,石蜡包埋切片,常规脱蜡,用免疫组化 SABC 法检测 TGF-β, CTGF,采用光学显微镜和全自动图像获取系统 Olympus DP71 在高倍镜视野(×400)下随机选取 5 个区域,测量并记录每个视野阳性染色的平均灰度值,作为该片的代表值,再计算该组的平均灰度,进行统计学比较。结果见表 4。

模型组大鼠肺组织 TGF- β , CTGF 的灰度明显低于假手术组 ($P < 0.01$)。活血组和养肺活血组大鼠肺组织 TGF- β , CTGF 的灰度明显高于模型组 ($P < 0.01$)。活血组肺组织 TGF- β , CTGF 和养肺活血组比较有显著差异 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

4 讨论

化疗药物和放射治疗引起的肺损伤早期常表现为肺泡炎,肺泡内有大量炎症细胞浸润,随后在炎症细胞的参与下,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,严重威胁患者生命。如何提高认识、早期诊断,明确机制、及时合理有效的防治肺损伤和肺纤维化,是临床上不可忽视的问题。目前认为,促炎介质和抗炎介质平衡失控是引起肺损伤的主要机制,主要的促炎介质有 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-2, IL-12, IFN- γ , 抗炎介质有 IL-4, IL-10, IL-13^[8]。TNF- α 作为重要的信号因子,能启动、放大和延续全身或局部炎症反应。IFN- γ 有广泛的促炎性反应效能,可介导许多与肺脏生理有关的前炎症反应,诱导巨噬细胞产生 IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8 等,同时又选择性的抗炎活性,对博来霉素所致肺损伤有一定的防治作用,抑制肺纤维化^[9]。IL-4 是重要的抗炎因子之一,在体液免疫及抗原呈递中起关键作用,对于 Th1 细胞的生成有下调作用,并能抑制 TNF- α , IL-1, IL-8, 前列腺素 E₂ 的生成^[10],对炎症反应起调控作用,从而降低肺组织炎症损伤^[11]。

TGF- β 是引起肺损伤及肺纤维化的关键细胞因子,可诱导胶原基因表达或通过刺激纤维母细胞增殖和成肌纤维细胞胶原产生,参与了肺纤维化进程,从而促进肺纤维化发生^[12-18]。TGF- β 刺激多种细胞分泌 CTGF, CTGF 作为 TGF- β ₁ 的下游因子,其基因表达可能通过促进细胞外基质 (ECM) 合成而在肺纤维化形成过程中起重要作用,过度的 TGF- β 和 CTGF 表达,往往导致肺纤维化的形成^[19-20]。

“养肺活血方”是国家级名老中医王灿晖教授的经验方,治疗放射性肺炎和肺纤维化取得了很好的疗效,该方由补气、养阴和活血化痰三类药物组成,方中补气药黄芪温而不燥,扶阳而不碍阴;养阴药甘寒轻清,滋而不膩,寒而不滞;活血化痰药化痰行血、通利脉道。使化痰、养正有机地结合为一体,可使肺脏宣降有常、治节有度,有效地发挥养肺行血的功能^[21]。补气药黄芪无论是单体化合物、提取物、单味药及复方制剂均具有一定的抗肺纤维化作用^[22]。近年来研究较深入的还有葛根素、昆布提取

物、川芎嗪、三七总皂苷、姜黄素、红花、虎杖、红景天^[23]以及生脉注射液、平肺口服液、参芪扶正注射液、痰热清注射液等^[24]。前期研究表明,养肺活血方可保护血管内皮细胞,改善自由基代谢和血液流变状态,降低 α -SMA 水平减少胶原的沉积^[25],影响 ERK1/2MAPK、核转录因子 (NF- κ B) 等细胞信号转导通路^[4]。本实验观察到,气管内注入平阳霉素复制模型后,在 28 d 时存在明显的肺纤维化和肺泡炎,肺泡炎评分明显高于假手术组,与王氏等研究结果一致^[26-27]。血 IL-4, IFN- γ 水平明显增高,肺组织 TGF- β , CTGF 灰度均明显降低,说明化疗药物和放射治疗后肺损伤及肺纤维化的发生与这些炎症介质和细胞信号转导调节因子密切相关。给予养肺活血方后,肺泡炎程度明显减轻,评分明显下降,血 IL-4, TNF- α , IFN- γ 水平明显降低, TGF- β , CTGF 灰度均明显升高,周氏的研究也显示了同样的结果^[28]。说明养肺活血方可通过降低血 IL-4, TNF- α , IFN- γ 水平,影响 TGF- β , CTGF 的水平减轻肺泡炎和肺纤维化程度,这也是养肺活血方防治肺损伤和肺纤维化的部分机制。但对于其他机制以及多种细胞因子间的相互关系有待于进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] 潘宏铭,徐农.肿瘤内科疾病临床治疗与合理用药[M].北京:科学技术文献出版社,2007:83.
- [2] 黄俊辉,廖遇平,曹培国,等.临床肿瘤学教程[M].长沙:湖南科学技术出版社,2006:58.
- [3] 孙燕.内科肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2001:264.
- [4] 龚婕宁,郭海.养肺活血方对肺纤维化大鼠 ERK1/2 和 NF- κ B 信号通路的影响[J].中国中医药信息杂志,2009,16(11):21.
- [5] Taooka Y, Maeda A, Hiyama K, et al. Effects of neutrophil elastase inhibitor on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. AM J Respi Crit Care Med,1997,156(1):260.
- [6] 郭海,龚婕宁,魏凯峰,等.养肺活血方对博来霉素诱发大鼠肺间质纤维化的干预作用[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(9):191.
- [7] Szapiel S V, Elson N A, Fulmer J D, et al. Bleomycin-induced interstitial pulmonary disease in the nude athymic mouse[J]. Am Rev Respir Dis,1979,120:893.
- [8] 马丽梅,郑春兰,马加庆.急性肺损伤与细胞因子相关性的研究进展[J].医学综述,2009,10(19):2909.
- [9] 靳丽妍,朱光发.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征与炎症因子关系的研究[J].临床肺科杂志,2010

- (7):1004.
- [10] 戴甜,曹书华. 细胞因子在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征中的作用[J]. 医学综述,2008,14(6):900.
- [11] 路小光,战丽彬,康新,等. 重症急性胰腺炎并发肺损伤促/抗炎因子的变化及大黄附子汤的干预研究[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2010(11):22.
- [12] Varga J, Pasche B. Antittransforming growth factor-beta therapy in fibrosis; recent progress and implications for systemic sclerosis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20(6):720.
- [13] Wilson M S, Madala S K, Ramalingam T R, et al. Bleomycin and IL-1betamediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(3):535.
- [14] William A Carey, Glen D, Dean W B, et al. Tenascin-C deficiency attenuates TGF- β -mediated fibrosis following murine lung injury [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 299: L785.
- [15] Jin Woo Kim, Chin Kook Rhee, Tae Jung Kim, et al. Effect of pravastatin on bleomycin-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis [J]. *Clin Exper Pharm Phy*, 2010, 37: 1055.
- [16] Acloque H, Adams M S, Fishwick K, et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119: 1438.
- [17] Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition [J]. *Cell Res*, 2009, 19: 156.
- [18] Carlos Ramos, Carina Becerril, Martha Montañó, et al. FGF-1 reverts epithelial-mesenchymal transition induced by TGF- β 1 through MAPK/ERK kinase pathway [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 299:222.
- [19] 高媛,秦军. 结缔组织生长因子(CTGF)与肺纤维化的关系研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(4):601.
- [20] Leask A, Parapuram S K, Shi-wen X, et al. Connective tissue growth factor (CTGF, CCN2) gene regulation: a potent clinical bio-marker of fibroproliferativedisease? [J]. *J Cell Commun Signal*, 2009, 3:89.
- [21] 龚婕宁. 养肺活血法治疗肺纤维化组方用药规律辨析 [J]. *浙江中医杂志*, 2004, 17(1):438.
- [22] 栾增强,曹文富. 黄芪防治肺纤维化的研究现状 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(7):275.
- [23] 胡芳. 中药治疗肺纤维化研究进展 [J]. *医药导报*, 2011, 30(11):1471.
- [24] 樊金灼,杨明会. 中医药防治放射性肺损伤研究进展 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2011, 18(11):108.
- [25] 耿义红,郭海,龚婕宁,等. 养肺活血方对肺纤维化大鼠肺组织 α -SMA 表达的影响 [J]. *江苏中医药*, 2010, 42(12):69.
- [26] 王斌胜,刘孟安. 肺络通合剂对肺纤维化大鼠肺组织病理形态学和纤维连接蛋白含量的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(8):195.
- [27] 胡作为,郭志伟,李林,等. 肺纤方对放射性肺损伤大鼠模型影响的初步实验研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(3):88.
- [28] 周语平,杨成林. 理肺化纤方对肺纤维化大鼠的防治作用及对 TGF- β 、Smad3 信号转导通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(6):151.

[责任编辑 邹晓翠]