

# 穿心莲内酯磺化物体外抗腺病毒药效学研究

平静<sup>1</sup>, 王思源<sup>1</sup>, 谢宁<sup>2</sup>, 陈晓<sup>2</sup>, 王雪峰<sup>1\*</sup>

(1. 辽宁中医药大学附属医院病毒实验室, 沈阳 110032;

2. 江西青峰药业有限公司, 江西 赣州 341000)

**[摘要]** **目的:**研究穿心莲内酯磺化物(ADS)体外抗腺病毒-3(AdV<sub>3</sub>)活性及细胞毒性。**方法:**采用细胞病变法(CPE)、四甲基偶氮唑蓝比色法(MTT)检测 ADS 的最大无毒浓度(TC<sub>0</sub>)和半数中毒浓度(TC<sub>50</sub>),以 AdV<sub>3</sub> 100 倍半数组织细胞感染量(100TCID<sub>50</sub>)攻击体外培养的人喉癌上皮细胞(Hep-2)造成 AdV<sub>3</sub> 感染模型,以利巴韦林注射液为对照药,以最小有效浓度(MEC)、半数有效浓度(EC<sub>50</sub>)及治疗指数(TI)为指标,测定了 ADS 在 6.10, 12.21, 24.41, 48.23, 97.66, 195.31, 390.63, 871.25 mg·L<sup>-1</sup>的体外抑制腺病毒活性。**结果:**ADS、利巴韦林注射液 TC<sub>0</sub> 分别为 781.25, 6.25 mg·L<sup>-1</sup>; MEC 分别为 97.66, 0.390 6 mg·L<sup>-1</sup>; TI 分别为 8, 16。**结论:**ADS 97.66 ~ 781.25 mg·L<sup>-1</sup>可有效抑制细胞内 AdV<sub>3</sub> 体外增殖,并呈明显的量效关系。

**[关键词]** 穿心莲内酯磺化物; 腺病毒-3; 药效学; 体外试验

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)21-0175-05

## A Study of Anti-adenovirus Effect of Andrographolide Sulfonated *in Vitro*

PING Jing<sup>1</sup>, WANG Si-yuan<sup>1</sup>, XIE Ning<sup>2</sup>, CHEN Xiao<sup>2</sup>, WANG Xue-feng<sup>1\*</sup>

(1. Virology Laboratory, Affiliated Hospital of Liaoning University  
of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China;

2. Jiangxi Qingfeng Pharmaceutical Limited Company, Ganzhou 341000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe anti-adenovirus 3 (AdV<sub>3</sub>) effect and cytotoxicity of andrographolide sulfonated (ADS) *in vitro*. **Method:** The maximum nontoxic concentration (0% toxic concentration, TC<sub>0</sub>) and 50% toxic concentration (TC<sub>50</sub>) of ADS were analyzed by cytopathic effect (CPE) and methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) colorimetric test. The AdV<sub>3</sub> at 100TCID<sub>50</sub> (50% tissue cell infection dose) attacked Hep-2 cell *in vitro* culture to cause AdV<sub>3</sub> infection model. The anti-adenovirus activity of ADS at 6.10, 12.21, 24.41, 48.23, 97.66, 195.31, 390.63, 871.25 mg·L<sup>-1</sup> *in vitro* were measured with ribavirin as control, and the minimum effective concentration (MEC), 50% effective concentration (EC<sub>50</sub>) and therapeutic index (TI) were used as the indicators. **Result:** ADS and ribavirin TC<sub>0</sub> were 781.25 mg·L<sup>-1</sup> and 6.25 mg·L<sup>-1</sup>; MECs were 97.66 mg·L<sup>-1</sup> and 0.390 6 mg·L<sup>-1</sup>, TIs were 8 and 16, respectively. **Conclusion:** ADS 97.66-781.25 mg·L<sup>-1</sup> can effectively inhibit the intracellular proliferation of AdV<sub>3</sub> *in vitro*, and showed a significant dose-effect relationship.

**[Key words]** andrographolide sulfonated; adenovirus 3 (AdV<sub>3</sub>); pharmacodynamics; *in vitro*

腺病毒(adenovirus, AdV)为双链DNA无包膜病毒,作为普通的机会性病原体长期存在于人群中,

可以感染呼吸道、肠道、眼睛、膀胱以及肝脏,并造成流行性传播<sup>[1]</sup>。免疫功能低下的病人感染 AdV 的

**[收稿日期]** 20120131(001)

**[基金项目]** 科技部重大新药创制科技重大专项项目(2011ZX09201-201-04)

**[第一作者]** 平静,硕士,中药师,从事中药抗病毒研究, Tel:024-86291176, E-mail:08.pingjing@163.com

**[通讯作者]** \*王雪峰,博士,教授,博士生导师,从事小儿病毒性肺炎研究, Tel:024-86291175, E-mail:lzywxwf@163.com

机率较大,因此对于免疫力受到抑制的患者或儿童来说,AdV 感染可能是致命的<sup>[2-3]</sup>。其中 AdV<sub>3</sub> 和 AdV<sub>7</sub> 致病性最高、流行性最强,是儿童呼吸道感染的重要病原体<sup>[4]</sup>。目前为止,对 AdV 感染尚无有效的预防疫苗,也无理想的治疗药物,因此筛选和开发新的治疗 AdV 感染的药物具有重要意义。

穿心莲内酯磺酸盐(ADS)为爵床科植物穿心莲中提取得到的有效成分穿心莲总内酯经磺化而得,现代药理研究表明穿心莲内酯具有抗炎抗菌、抗病毒、抗肿瘤、免疫调节、治疗心脑血管疾病、保肝利胆等作用<sup>[5]</sup>,但 ADS 抗 AdV<sub>3</sub> 活性研究国内外未见报道。本研究考察了 ADS 体外抗 AdV<sub>3</sub> 药效以及细胞毒性,为进一步阐明其作用机制及更好地服务于临床提供有效科学依据。

## 1 材料

**1.1 病毒与细胞** AdV<sub>3</sub> 病毒株、Hep-2 细胞均由辽宁省疾病预防控制中心提供,冻存于辽宁中医药大学附属医院病毒实验室。

**1.2 试剂** MEM 干粉, Gibco 公司,批号 1090260;胎牛血清, Gibco 公司,批号 20000122;青霉素、链霉素(PS),华北制药股份有限公司,批号 100225;谷胺酰胺,上海康达有限公司,批号 20081012;5.6% 碳酸氢钠,天津氨基酸公司,批号 050406;EDTA-胰酶, Gibco 公司,批号 1036080;四甲基偶氮唑蓝(MTT),美国 Amreso 公司,批号 1046934。

**1.3 药物** 穿心莲内酯磺化物注射液,江西青峰药业有限公司,批号 20101015;利巴韦林注射液,郑州羚锐制药股份有限公司,批号 090325i。

**1.4 仪器** SG403TXC 全外排 II 级生物安全柜(美国 Baker 公司),Biofuge 28RS 低温高速离心机(德国 Heraeus 公司);台式压力蒸气灭菌器(沈阳盛达生物电子设备有限公司),430-600E CO<sub>2</sub> 培养箱(美国 Nuair 公司),电热恒温培养箱(上海跃进医疗器械厂),AR2140 电子分析天平(上海奥豪斯公司),HH-4 数显恒温水浴锅(常州国华电器有限公司),倒置显微镜(德国 Leica 公司),超低温冰箱(Sanyao 公司),Bio-RAD 酶标仪(Bench mark 公司)。

## 2 方法

**2.1 病毒增毒** 将病毒原液接种于单层 Hep-2 细胞上,35 ℃,CO<sub>2</sub> 温箱内吸附 2 h 后补充细胞维持液。每日观察,待 75% ~ 100% 细胞出现病变时,反复冻融 2 次,置离心管中 4 ℃ 12 500 r·min<sup>-1</sup> 离心 20 min,吸取上清液,-80 ℃ 冷冻保存备用。

**2.2 病毒毒力的测定** 将增毒后 AdV<sub>3</sub> 悬液按半

对数稀释 12 个浓度,即  $1 \times 10^{-0.5} \sim 1 \times 10^{-6}$ ,分别接种于 96 孔板单层 Hep-2 细胞上,每个浓度接种 4 个复孔,病毒吸附 2 h,弃去病毒液,每孔加入 100 μL 细胞维持液,将其放入 35 ℃,5% CO<sub>2</sub> 培养箱内,连续观察结果 7 d,同时作正常细胞对照(只加维持液),以最后 1 d 细胞病变达到 50% 以上为阳性孔,无病变或 50% 以下作为阴性孔<sup>[6]</sup>,并用 Reed-Muench 公式计算组织细胞培养半数感染量(TCID<sub>50</sub>),实验用病毒攻击量为 100TCID<sub>50</sub>。

**2.3 药物细胞毒性测定** 将 Hep-2 细胞接种至 96 孔板,待细胞长成单层后,用洗液清洗 2 次,吸弃各孔液体,将各药物自母液开始按 2 倍梯度用细胞维持液稀释 11 个浓度,每个浓度设 4 复孔,每孔 100 μL,另设 4 孔正常细胞对照,置 37 ℃,5% CO<sub>2</sub> 培养箱培养 72 h,采用 CPE 法和 MTT 法 2 种方法研究药物的细胞毒性,计算药物半数中毒浓度(50% toxic concentration, TC<sub>50</sub>),确定药物最大无毒浓度(0% toxic concentration, TC<sub>0</sub>)。

细胞病变法(CPE 法):倒置显微镜下每日观察并记录细胞生长情况及形态变化,确定各药物对 Hep-2 细胞的 TC<sub>0</sub> 和 TC<sub>50</sub>。判定 CPE 标准:加药后出现细胞皱缩、细胞间隙变大、胞质粗糙、不透明、部分细胞脱落、细胞内有较多颗粒等形态改变,“0”表示无 CPE,“1”表示 CPE 为 0% ~ 25% ,“2”表示 CPE 为 25% ~ 50% ,“3”表示 CPE 为 50% ~ 75% ,“4”表示 CPE 为 75% ~ 100% ,以正常细胞为对照,未出现细胞形态改变的药物最高浓度即为药物最大无毒浓度 TC<sub>0</sub>,根据 Reed-Muench 公式计算药物半数中毒浓度 TC<sub>50</sub>。

MTT 法:按以上方法加入药物后,置 35 ℃,5% CO<sub>2</sub> 培养箱培养 72 h,取出以洗液冲洗细胞 2 遍,每孔加入 90 μL 无血清 MEM 液和 10 μL MTT 溶液,继续孵育 4 h 后,每孔加入 100 μL DMSO,选择 490 nm 波长处测定各孔吸光度(A),计算细胞存活率及最大无毒浓度 TC<sub>0</sub><sup>[7]</sup>。

存活率 = 药物处理组 A / 正常细胞对照组 A × 100%

**2.4 药物抗腺病毒药效学实验(药物抑制 AdV<sub>3</sub> 增殖实验)** 将 Hep-2 细胞接种于 96 孔板上,细胞计数  $5 \times 10^4$  个/mL,将病毒按 100TCID<sub>50</sub> 稀释备用,待 Hep-2 细胞长成单层,用洗液清洗 2 次,每孔加入 100 μL 病毒液,吸附 2 h,取出后弃去病毒液,清洗 2 次,选用各药物最大无毒剂量 TC<sub>0</sub> 为第一孔起始浓度,并按 2 倍稀释 8 个浓度,加入各浓度待测药物 100 μL/孔,每个药物 4 个复孔,同时设有病毒阳性

对照和正常细胞阴性对照各 4 个复孔,继续放入 35 ℃,CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 7 d,观察并记录细胞病变情况,当病毒对照孔的病变程度达到“3”~“4”,细胞对照为“0”时停止实验,观察实验孔的细胞病变程度。半数以上孔未出现细胞病变的最小药物浓度即为最小有效浓度(MEC),用 Reed-Muench 法计算药物半数有效浓度 EC<sub>50</sub>,根据公式  $TI = TC_0 / MEC$  计算各药物的治疗指数(TI)值,并对药物剂量对数和 CPE 抑制率进行相关分析,判定是否存在量效关系。

**2.5 统计方法** 采用 SPSS 13.0 统计软件,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$  具有统计学意义。

**3 结果**

**3.1 病毒毒力** 根据 Reed-Muench 公式计算 AdV<sub>3</sub> 病毒在 Hep-2 细胞中半数感染量 TCID<sub>50</sub> 为  $1 \times 10^{-3} / 100 \mu L$ 。

**3.2 药物细胞毒性** CPE 法:在倒置显微镜下观察各药物组及正常细胞对照组各孔细胞。根据形态观察和统计分析所得数据,采用 Reed-Muench 法计算 ADS 和利巴韦林对 Hep-2 细胞的 TC<sub>50</sub> 分别为  $1.490 8 g \cdot L^{-1}$ ,  $11.79 g \cdot L^{-1}$  确定 TC<sub>0</sub> 分别在 1:32(质量浓度  $0.781 3 g \cdot L^{-1}$ ) 和 1:16(质量浓度  $6.25 mg \cdot L^{-1}$ )。

MTT 法:ADS 和利巴韦林量浓度分别为  $0.781 3 g \cdot L^{-1}$  和  $6.25 mg \cdot L^{-1}$  时细胞存活率 >50%,因此 ADS 和利巴韦林的 TC<sub>0</sub> 分别为  $0.781 3 g \cdot L^{-1}$  和  $6.25 mg \cdot L^{-1}$ ,与细胞病变法结果一致。CPE 法和 MTT 法对 ADS 的细胞毒性测定结果一致,见表 1。

**3.3 药物抗腺病毒药效学实验**(ADS 对 AdV<sub>3</sub> 增殖的抑制作用) 连续 7 d 观察药物对 AdV<sub>3</sub> 引起的细胞病变的抑制作用,病毒组 Hep-2 细胞在感染 AdV<sub>3</sub> 后 24 h 细胞发生明显的病变,表现为细胞肿胀、变圆,细胞壁出现皱褶、加厚,固缩、相互融合形成葡萄串状,脱落破裂(图 1)。药物组,ADS 能显著抑制 AdV<sub>3</sub> 引起的细胞病变(表 2)。根据 Reed-Muench 法计算 ADS 和利巴韦林半数有效浓度 EC<sub>50</sub> 分别为  $194.14 mg \cdot L^{-1}$ ,  $0.776 6 mg \cdot L^{-1}$ ,最小有效浓度 MEC 分别为  $97.66$ ,  $0.390 6 mg \cdot L^{-1}$ ,TI 值分别为 8,16。

**3.4 ADS 对 AdV<sub>3</sub> 病毒抑制的剂量-效应关系** 不同稀释度的 ADS 抗腺病毒效果如图 1 所示,ADS 对 AdV<sub>3</sub> 病毒抑制作用的量效关系见图 2。由图 1 和图 2 可见 ADS 的稀释度在 1:32(浓度  $781.25 mg \cdot L^{-1}$ ),1:64(浓度  $390.63 mg \cdot L^{-1}$ ),1:128(浓度

表 1 CPE 法与 MTT 法检测 ADS 对 Hep-2 细胞毒性( $\bar{x} \pm s, n = 4$ )

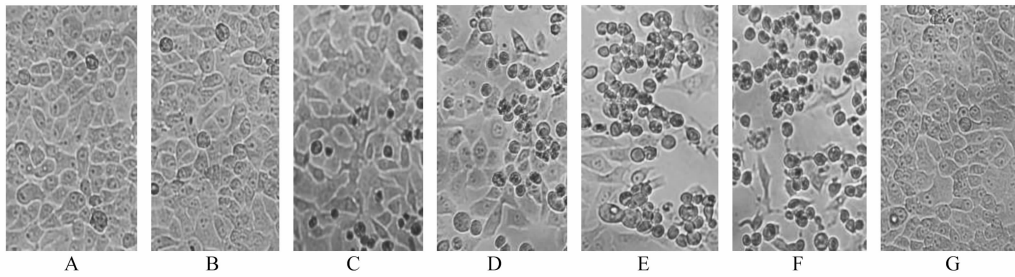
组别	质量浓度 /mg·L <sup>-1</sup>	CPE /病变孔	MTT /A	存活率 /%
ADS	6 250.00	4 4 4 3	0.155 5 ± 0.016 1 <sup>1)</sup>	27.09
	3 125.00	3 3 2 2	0.181 8 ± 0.005 0 <sup>1)</sup>	31.66
	1 562.50	2 1 1 1	0.198 8 ± 0.003 1 <sup>1)</sup>	34.63
	781.25	1 0 0 0	0.319 3 ± 0.044 0	55.62
	390.62	0 0 0 0	0.349 8 ± 0.015 1	60.93
	195.31	0 0 0 0	0.376 5 ± 0.011 1	65.59
	97.66	0 0 0 0	0.422 3 ± 0.019 7	73.56
	48.83	0 0 0 0	0.482 8 ± 0.008 7	84.10
	24.41	0 0 0 0	0.502 0 ± 0.001 2	87.46
	12.21	0 0 0 0	0.523 0 ± 0.008 2	91.11
利巴韦林	6.10	0 0 0 0	0.531 0 ± 0.004 1	92.51
	50.00	4 4 3 3	0.178 3 ± 0.017 7 <sup>1)</sup>	31.05
	25.00	3 2 2 2	0.262 8 ± 0.016 4 <sup>1)</sup>	45.78
	12.50	1 1 1 1	0.283 3 ± 0.011 4 <sup>1)</sup>	48.96
	6.25	0 1 0 0	0.322 3 ± 0.006 6	56.14
	3.12	0 0 0 0	0.340 5 ± 0.006 6	59.32
	1.56	0 0 0 0	0.358 8 ± 0.002 2	62.50
	0.78	0 0 0 0	0.368 8 ± 0.002 9	64.24
	0.39	0 0 0 0	0.388 0 ± 0.005 2	67.60
	0.19	0 0 0 0	0.420 5 ± 0.011 1	73.26
细胞对照	0.10	0 0 0 0	0.522 0 ± 0.044 3	90.94
	0.05	0 0 0 0	0.536 8 ± 0.006 8	93.51
	-	0 0 0 0	0.574 0 ± 0.002 1	100.00

注:与细胞对照比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

$195.31 mg \cdot L^{-1}$ ) 剂量组与 AdV<sub>3</sub> 病毒阳性对照组相比对 AdV<sub>3</sub> 病毒有明显的抑制作用( $P < 0.05$ ),随着稀释度的增大抑制作用减弱。ADS 的回归系数为 0.956 3。

**4 讨论**

穿心莲内酯作为国内外医药界研究的热点,针对小儿病毒性肺炎、婴幼儿喘憋性肺炎、上呼吸道感染、急性扁桃体炎等有明显疗效<sup>[8-10]</sup>。随着对穿心莲内酯及其衍生物药理活性研究的不断深入,临床研究的不断拓展,以穿心莲内酯为母核结构的新药筛选也在进行中,目前以其为原料的一种新型中药注射液喜炎平已问世,并在病毒性上呼吸道感染、小儿病毒性肺炎的治疗中发挥独特优势,国内学者在穿心莲内酯与利巴韦林为对照临床观察试验结果均显示,观察组患儿治疗后临床症状缓解率及体征消失率均较对照组为优,其除抗病毒作用外,还有抗菌、抗炎、解热镇咳、增强机体免疫力作用<sup>[11-12]</sup>。



A. 781.25 mg·L<sup>-1</sup>; B. 390.63 mg·L<sup>-1</sup>; C. 195.31 mg·L<sup>-1</sup>; D. 97.66 mg·L<sup>-1</sup>; E. 48.23 mg·L<sup>-1</sup>; F. 病毒对照; G. 细胞对照

图 1 不同浓度 ADS 对感染 AdV<sub>3</sub> 病毒细胞病变的影响 (×100)

表 2 ADS 与利巴韦林对 AdV<sub>3</sub> 增殖作用的影响

分组	质量浓度 /mg·L <sup>-1</sup>	每孔 CPE 程度	平均 CPE 程度	CPE 抑制程度	累积 CPE	累积 CPE 抑制	CPE 抑制率 /%
ADS	781.25	0 0 0 0	0.00	4.00	0.00	17.00	100.00
	390.63	0 0 0 0	0.00	4.00	0.00	13.00	100.00
	195.31	0 0 1 0	0.25	3.75	0.25	9.00	97.30
	97.66	1 1 2 1	1.25	2.75	1.50	5.25	77.78
	48.23	2 2 3 2	2.25	1.75	3.75	2.50	40.00
	24.41	3 3 4 3	3.25	0.75	7.00	0.75	9.68
	12.21	4 4 4 4	4.00	0.00	11.00	0.00	0.00
	6.10	4 4 4 4	4.00	0.00	15.00	0.00	0.00
利巴韦林	6.25	0 0 0 0	0.00	4.00	0.00	20.75	100.00
	3.13	0 0 0 0	0.00	4.00	0.00	16.75	100.00
	1.56	0 0 0 0	0.00	4.00	0.00	12.75	100.00
	0.78	0 1 1 1	0.75	3.25	0.75	8.75	92.11
	0.39	1 1 1 1	1.00	3.00	1.75	5.50	75.86
	0.19	2 2 2 2	2.00	2.00	3.75	2.50	40.00
	0.10	3 3 4 4	3.50	0.50	7.25	0.50	6.45
	0.05	4 4 4 4	4.00	0.00	11.25	0.00	0.00
正常细胞对照		0 0 0 0	0.00	4.00			
病毒模型对照		4 4 4 4	4.00	0.00			

注: 0. 无 CPE; 1. 0% ~ 25% CPE; 2. 25% ~ 50% CPE; 3. 50% ~ 75% CPE; 4. 75% ~ 100% CPE。

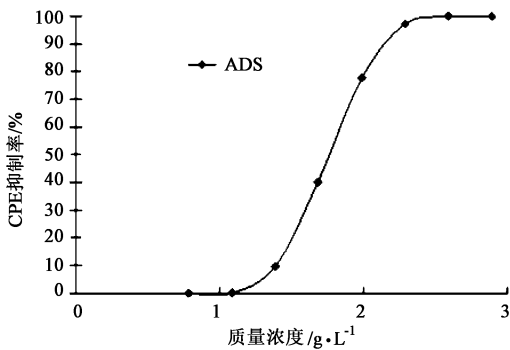


图 2 ADS 对 AdV<sub>3</sub> 病毒抑制的剂量-效应关系

本实验应用 CPE 和 MTT 法两种方法检测 ADS 细胞毒性,并考察其对 AdV<sub>3</sub> 的抑制作用,分析 ADS 体外抗 AdV<sub>3</sub> 的效果及安全性。本实验结果表明, ADS 具有抑制细胞内 AdV<sub>3</sub> 增殖活性, TI 为 8。在

质量浓度 97.66 ~ 781.25 mg·L<sup>-1</sup> 最大无毒剂量范围内,随着药物浓度的增加, AdV<sub>3</sub> 所致的 CPE 程度减弱,细胞病变受到抑制,细胞病变减弱至不表现出病变的状况,病毒抑制率与其浓度呈正相关,说明 ADS 对 AdV<sub>3</sub> 的抑制作用呈现出一定的量效关系。其作用机制可能为穿心莲内酯经磺化而得的穿心莲内酯磺酸盐,通过引入亲水基团而改变了穿心莲内酯类有效成分的空间结构,增强活性,可有利的占据病毒复制时 DNA 与蛋白质的结合位,阻止蛋白质对 DNA 片段的包裹,阻断 DNA 的复制,从而抑制或杀灭病毒<sup>[12]</sup>。本研究在体外实验为 ADS 抗 AdV<sub>3</sub> 作用的阐明和临床应用提供了实验基础。ADS 在体内是否能抑制 AdV<sub>3</sub> 增殖有待进一步通过动物实验及血清药理学验证。

# 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<sup>1</sup>, 吉福志<sup>1</sup>, 魏凯峰<sup>2</sup>, 刘宝瑞<sup>3</sup>, 龚婕宁<sup>2\*</sup>, 何敬东<sup>1</sup>

(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- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )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- $\beta$ (TGF- $\beta$ ),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- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  水平( $P < 0.01$ ),显著增加肺组织 TGF- $\beta$ , 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- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  水平和影响肺组织 TGF- $\beta$ , 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]