

中药复方防治急性肺损伤的作用机制研究进展

庄先飞, 俞苏岚, 樊梦霖, 寇俊萍*

(中国药科大学中药复方研究室, 南京 211198)

[摘要] 急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是各种直接或间接因素导致的肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤, 能造成弥漫性肺间质及肺泡水肿, 由其导致的急性低氧性呼吸功能不全, 是临床上常见的危重病症, 至今尚缺乏有效的治疗药物。中药复方在防治肺损伤方面日益显示其优势, 其作用机制研究也不断深入。作者分别从抑制炎症反应、调节免疫功能、抗氧化、调节凝血和纤溶系统的异常、上调水通道蛋白及减轻肺纤维化等 6 方面, 对近 3 年来相关研究进展进行综述, 并总结了中医治则与现代药理机制之间的关联, 以期为研制防治 ALI 的创新药物提供一定依据和线索。

[关键词] 急性肺损伤; 中药复方; 作用机制; 中医治则

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)17-0326-06

Advances on Mechanism Research of Traditional Chinese Prescription for the Treatment of Acute Lung Injury

ZHUANG Xian-fei, YU Su-lan, FAN Meng-lin, KOU Jun-ping*

(Department of Complex Prescription of Traditional Chinese Medicine,
China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Acute lung injury (ALI) is a common clinical critical disease, due to direct or indirect injury factors. It presents as the damage of alveolar epithelial cells and capillary endothelial cells, resulting in diffuse pulmonary interstitial and alveolar edema, leading to acute hypoxemic respiratory insufficiency. There are few effective drugs for the treatment of ALI so far. Complex prescriptions of traditional Chinese medicine (TCM) have increasingly shown their obvious advantages and further mechanism for the treatment of ALI. In this review, we introduced some related advances on account of the mechanisms including anti-inflammation, regulating immunological function, anti-oxidation, modulating abnormal coagulation and fibrinolysis, up-regulating of gaquaporins (AQPs) and attenuating pulmonary fibrosis since recent three years. What's more, the association between therapeutic principle of TCM and modern pharmacological mechanisms is summarized, in order to provide some references and clues to the drug development for ALI.

[Key words] acute lung injury; traditional Chinese medical prescription; mechanism; therapeutic principle of TCM

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是各种直接或间接

致伤因素导致的肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤, 主要特征为弥漫性肺间质及肺泡水肿, 可导致急性低氧性呼吸功能不全, 严重时为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS), 至今仍缺乏有效的治疗方法。急性肺损伤属于中医学“暴喘”、“喘脱”等范畴, 是由肺失宣降, 肺气上逆, 或肺肾出纳失常而致, 肺不主气是 ALI 发生的病理基础, 肺肾两虚是 ALI 转归的病理关键^[1]。中药复方是中医临床应用的主要形式, 近年来, 防治 ALI 日益显示其优势, 相关实验研究逐年增多, 作用机制也不断被阐明。本文分别从抑制炎症反应、调节免疫功能、抗氧化、调节凝血

[收稿日期] 20120324(004)

[基金项目] 国家级和江苏省大学生实践创新训练项目 (J0630858); 江苏高校优势学科建设工程项目

[第一作者] 庄先飞, Tel: 025-58321069, E-mail: zhuangxfabc@163.com

[通讯作者] * 寇俊萍, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药复方作用机制与药效物质基础研究, Tel: 025-86185158, E-mail: junpingkou@163.com

和纤溶系统的异常、上调水通道蛋白及减轻肺纤维化 6 方面,综述近 3 年来中药复方防治急性肺损伤的作用机制研究进展,以期发现研制防治肺损伤的中药新药提供一定参考依据和线索。

1 抑制炎症反应

诸多研究表明,促炎症反应和抗炎反应的失衡是 ALI 的本质原因,调控机体失控的炎症反应是中药预防和治疗 ALI 的关键机制之一。中药复方主要通过作用于细胞因子、金属基质蛋白酶、核转录因子- κ B (NF- κ B) 以及 Toll 样受体等,抑制炎症反应来防治急性肺损伤,现分别论述如下。

1.1 抑制或对抗细胞因子 研究发现,中药复方可通过减少组织的促炎细胞因子或增加抗炎细胞因子,发挥治疗 ALI 作用。据报道,以痰热清注射液(黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花和连翘)联合无创正压通气(NIPPV)进行临床治疗,能减轻患者肺损伤的进一步加重,有效缩短无创正压通气时间^[2];静脉注射该方(7.5 mL·kg⁻¹)可明显改善兔 ALI 损伤,其机制与降低血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8),并升高白细胞介素-10(IL-10)水平有关^[3];对创伤性急性肺损伤患者血清的检测也得出了相近结论^[4]。由银花、辛夷等 10 种中药组成的小儿咳喘颗粒,可明显降低 ALI 小鼠血清 TNF- α 水平,增加模型小鼠肺组织匀浆中 IL-10 含量^[5];由黄芪、金荞麦等中药组成的小儿止咳颗粒,对急性肺损伤小鼠晚期炎症介质高迁移率蛋白 B-1(HMGB-1)含量的增高具有一定的抑制作用^[6]。另外,清胰颗粒(柴胡、黄芩、枳实、厚朴、延胡索、大黄、芒硝、甘遂等)可保护肠屏障,减少细菌移位,降低血清中炎症介质水平,纠正机体致炎和抗炎系统失衡,改善重症急性胰腺炎(SAP)并发肺损伤^[7]。

近年来对血必净注射液的研究报道较多,腹腔注射或尾静脉推注该方均可对百草枯中毒^[8]、盲肠结扎再穿孔^[9]或肠缺血再灌注^[10]致 ALI 大鼠模型起到一定的保护作用,并具有抑制炎症细胞因子的活性,下调其表达的作用。另外,参麦注射液^[11]、清热燥湿方(厚朴、草果、黄芩、柴胡等)^[12]、大黄附子汤^[13]、毒热平注射液(黄芩、栀子、灯盏花和猪胆粉)^[14]、复方清下汤(大黄、厚朴、枳实、芒硝、连翘、蒲公英、金银花、栀子、牡丹皮)^[15]以及热痛方(紫草、龙胆草、秦艽、藏黄连)^[16]等中药复方,均具有类似活性。

1.2 抑制金属基质蛋白酶(metalloproteinases, MMPs) 研究表明,金属基质蛋白酶及其抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs),尤其是 MMP-2 和 TIMP-2 表达失衡,可导致 MMP-2 的降解作用明显增加,使 IV 型胶原和层黏连蛋白降解增多,最终导致肺出血的发生,因此研究金属基质蛋白酶及其抑制剂对于防治 ALI/ARDS 具有重要价值^[17]。

研究证实,护津方(北沙参、麦冬、生地黄、山萸肉)和清热燥湿方(厚朴、草果、黄芩、柴胡等),对内毒素致急性肺损伤大鼠均具有保护作用,这可能与降低 MMP-2 mRNA 的表达和升高 TIMP-2 mRNA 的表达有关^[17-18]。另外,丹参、大黄可明显降低急性坏死性胰腺炎(ANP)早期肺损伤和肺组

织 MMP-2、9 的表达,减轻肺组织损伤^[19]。

1.3 抑制 NF- κ B NF- κ B 是参与炎症反应重要的转录因子之一,被激活后可诱导多种细胞因子大量表达,在各种细胞外刺激介导的细胞转导调控中起核心作用。

研究显示,护津方可通过降低内毒素致急性肺损伤大鼠 NF- κ B 蛋白及其 mRNA 的表达,对大鼠起到保护作用^[20];血必净注射液可抑制 NF- κ B 在急性百草枯中毒性肺损伤大鼠肺组织中的激活,有效阻止其病情进程,减轻肺组织的病理损害^[8];生脉注射液亦可通过降低 NF- κ B 水平,减轻百草枯中毒大鼠肺组织损伤^[21];参附注射液可能通过消除活性氧,抑制 NF- κ B 抑制蛋白(IKB)的降解,降低 NF- κ B 活性及 TNF- α 水平,从而阻断 NF- κ B 调控的炎症反应及细胞凋亡,进而对复苏后肺组织损伤起到防治作用^[22]。

另有研究表明,通腑汤(大黄、枳实、厚朴、杏仁、黄芩、甘草按 4:3:2:2:1 组成)6.5 g·kg⁻¹可明显下调 ALI 模型大鼠肺组织中 NF- κ B mRNA 的表达,降低 ALI 大鼠的肺组织中表面活性蛋白(SP)、血管活性肠肽(VIP)、降钙素基因相关肽(CGRP)以及转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)含量,达到防治 ALI 的目的^[23-27]。

1.4 抑制 Toll 样受体(TLRs) TLRs 是参与非特异性免疫的一类重要蛋白质分子,是病原体跨膜信号转导的重要受体,也是联系非特异性免疫和特异性免疫的关键分子。

现代研究表明,大承气汤(大黄、厚朴、枳实、芒硝)^[28]的含药血清能抑制受 LPS 刺激的人支气管上皮细胞(HBE)表达 Toll 样受体 4(TLR4),可能是大承气汤对肠源性肺损伤具有保护作用的机制之一;加味小青龙汤(桂枝、炙麻黄、半夏、细辛等 11 味中药)^[29]及宣肺通腑方(麻黄、杏仁、生石膏、甘草、生大黄、栝楼皮)^[30]能减轻内毒素致 ALI 大鼠肺组织损伤,其机制可能与其能降低 ALI 大鼠肺组织 TLR4 mRNA 的表达有关。另外,凉膈散(大黄、薄荷、芒硝、黄芩、甘草、连翘、山栀子)也有类似作用^[31]。

2 调节免疫功能

诱发 ALI 的因素众多,但无论开始的刺激因素是细菌性或是非细菌性,其引起的几乎都是一种不易调控的全身性免疫紊乱并导致病理损伤^[32]。中性粒细胞和淋巴细胞等免疫细胞的形态及功能变化,影响 ALI/ARDS 的发病过程,观察其变化有助于对 ALI 的治疗。

研究显示,痰热清可显著减少 ALI 兔外周血中凋亡晚期/坏死多形核细胞(PMN),改善肺泡灌洗液中凋亡晚期/坏死的 PMN 的减少,且可显著降低 PMN 的呼吸爆发,从而防治急性肺损伤^[33]。血必净注射液可降低以舌下静脉注射 LPS(5 mg·kg⁻¹)致 ALI 大鼠的肺血管通透性,改善 LPS 诱导的肺损伤,与其拮抗中性粒细胞等免疫细胞在肺内浸润有关^[34]。另有报道,生脉注射液可抑制急性肺损伤小鼠 T 细胞 CD8⁺ 表达,从而对 ALI/ARDS 产生一定的保护作用^[35]。

3 抗氧化作用

在内毒素性 ALI 中,肺内聚集了大量的中性粒细胞

(PMN),其激活可以产生并释放活性氧家族,从而氧化细胞膜脂质,直接损伤肺实质细胞,被认为在 ALI 发生发展中具有重要作用。

研究发现,痰热清注射液对 LPS 所致的大鼠肺损伤 2 h 即起效,且抗氧化作用于 4,6 h 仍有效且效果显著^[36-37],并通过对 PMN 相关指标的测定,证实该方通过抗氧化防治兔 ALI 的作用^[33]。血必净注射液明显提高腹腔注射百枯草 18 mg·kg⁻¹ 诱导的 ALI 大鼠模型的超氧化物歧化酶(SOD)总活性、降低丙二醛(MDA)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS),血管假性血友病因子(vWF)、内皮素(ET)含量,即通过抑制氧自由基产生,减轻百枯草诱导的肺血管内皮细胞(PVEC)损伤作用,减轻 ALI^[38];并可改善 LPS 诱导 ALI 大鼠的氧化损伤^[39]。生脉注射液同样可改善急性百草枯中毒引起的脂质过氧化损害和肺组织损伤^[21]。参麦注射液可能通过清除氧自由基,对抗脂质过氧化损伤,对肠缺血再灌注(I/R)肠、肺损伤起到保护作用^[40]。另外,防己黄芪汤亦可减轻肺毛细血管遭受氧自由基攻击的程度^[41]。

4 调节凝血和纤溶系统的异常

近年来许多研究者开始关注 ALI/ARDS 发生时凝血和纤维蛋白溶解系统的异常,研究表明在急性损伤肺中,存在组织因子激活,蛋白 C 活性下降,血浆酶原激活酶抑制因子(PAI-1)水平增高现象,造成肺泡内环境从抗凝、促纤溶状态转变为促凝和抗纤溶状态。通过调节凝血和纤溶系统的异常来治疗肺内纤维蛋白的沉积,可能成为临床治疗 ALI/ARDS 的重要环节^[42]。

据报道,凉膈散加减一方面可辅助提高 ALI/ARDS 患者体内抗凝物质血浆蛋白 C 活性、抗凝血酶Ⅲ活性,改善体内高凝状态,改善微循环,另一方面又可能通过提高机体抗炎能力,从而协助机体抑制炎症反应,从而减轻肺损伤,缓解病情^[43]。复方丹参注射液能减少 ALI 患者血小板活化因子(PAF)的表达,改善 ALI 患者高凝状态,为临床早期治疗 ALI 提供了新方法^[44]。热痛方水煎剂(1.0 g·kg⁻¹)预先灌胃给予 LPS 诱导的 ALI 大鼠,可减轻肺部的炎性渗出、改善肺部的局部微循环,减轻急性肺损伤^[16]。

5 调节水通道蛋白

在对各种 ALI 和 ARDS 动物模型研究中发现,水通道蛋白(AQPs)表达量或功能的下降,减低了肺损伤时机体对肺组织中过多液体的清除能力,加重肺泡和间质的水肿,而肺水肿的加重进一步影响其表达,促进病情的恶化^[45]。

研究显示,清气化痰汤(瓜蒌仁、杏仁、枳实、陈皮、黄芩、茯苓、制半夏、胆南星)可通过上调 ALI 大鼠水通道蛋白 AQP1, AQP5 的表达、抑制炎症因子 TNF- α , IL-1 β 的表达,减轻 LPS 肺损伤时的肺水肿^[46-47]。另外,凉膈散也具有类似活性,与其主药大黄的相关作用机制有关^[48-49]。

6 减轻肺纤维化

肺间质纤维化以大量的成纤维细胞聚集,细胞外基质沉积伴有炎症和损伤所致组织结构破坏为特征。大量成纤维细胞灶的出现,可提示纤维化处于进行性活动期,可作为肺

纤维化进入不可逆过程的一个组织病理上的指标。

有研究采用内毒素“三次打击”造模,观察了牛珀至宝微丸(水牛角、麝香、地黄、朱砂、牛黄、郁金等)对内毒素急性肺损伤纤维化 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、泛素调节因子 1,2(smurf 1,2),Smad 核转录共抑因子(SnoN 蛋白)表达的影响,结果显示其减轻内毒素肺纤维化的机制可能与其调节 α -SMA, smurf2, snoN 在肺组织内的表达有关,与 smurf 1 表达无关^[50-51]。

7 讨论与展望

以上研究显示,中药复方通过多环节机制发挥防治急性肺损伤作用,将上述复方及其组成中药、相应的中医治则及药理作用进行归纳,由表 1 所示,对肺损伤具有明显改善作用的中药复方,主要涉及清热解毒、通腑泻下、活血化瘀、益气固表以及滋阴补肾等 5 类中医治则,其中清热解毒方剂的作用机制报道最多,涉及抗炎、调节免疫、抗氧化、调节凝血和纤溶系统异常、调节水通道蛋白、减轻肺纤维化等 6 方面,显示出的药理途径最为广泛;其次为通腑泻下方剂,主要涉及抗炎、调节凝血和纤溶系统异常、调节水通道蛋白等 3 方面,而活血化瘀方的调节凝血和纤溶系统异常,抗炎、抗氧化作用比较突出;益气固表方与滋阴补肾方着重在提高自身免疫力方面改善肺损伤,其药理作用研究相对较局限,有待进一步阐释,以期扩展此类方剂的适应症提供参考依据。

文献报道中,痰热清、血必净、通腑汤及参麦加减方的研究较多,痰热清及包括参麦、生脉以及参附注射液在内的参麦加减方,均具有显著的抗炎及抗氧化作用;血必净注射液具有抗炎、抗氧化及调节凝血和纤溶系统的作用;通腑汤可通过抑制核转录因子 NF- κ B 及 Toll 样受体发挥抑制炎症反应的作用,提示上述复方可作为治疗急性肺损伤的基础方剂。开展上述方剂的配伍原理和药效物质基础研究,利于阐释复方防治肺损伤的优势特色,为今后研制防治肺损伤中药新药提供重要线索。

另外,从脏腑论治角度看,通腑汤、凉膈散等均与调节脾胃相关。从五行相生的关系来看,脾属土,肺属金,二者为母子关系。肺主肃降,胃主通降,同主降气,且相助为用,肺气,其肃降为胃之通降的基础;而胃之通降也是肺之肃降的必要条件,两者共同参与维系人体脏腑气机升降出入相对平衡的状态。肺胃皆喜润恶燥,且阴液互补,两者相互维系,密不可分^[52]。临床上,肺是重症急性胰腺炎(SAP)时最常受累的胰外器官,肺损伤是 SAP 最严重的并发症之一^[7]。因此,灵活运用调理脾胃的方剂来治疗急性肺损伤,将有助于在传统治则的基础上扩展中药复方的适应症。

而从组成药物看,在清热解毒及通腑泻下类复方中,大黄及黄芩出现的频率很高。中医学认为,大黄具有通里攻下、清热解毒、凉血行瘀之功效。现代研究发现,大黄可保护胃肠黏膜屏障,促进胃肠蠕动,排除细菌和毒素,防止细菌和毒素移位进入血循环^[53]。黄芩苷是黄芩的主要成分,临床上广泛用于肺热、肠炎痢疾、黄疸及化脓性感染等症^[54],并具有抗炎、抗氧化、清除氧自由基、抑制血小板聚集、调节免

表1 防治肺损伤的中药复方相应的中医治则与药理作用总结

中医治则	中药复方	组成中药	药理作用
清热解毒法	痰热清注射液	黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花和连翘	1. 抑制炎症反应
	清热燥湿方	厚朴、草果、黄芩、柴胡等	2. 调节免疫功能
	毒热平注射液	黄芩、栀子、灯盏花和猪胆粉	3. 抗氧化作用
	热痛方	紫草、龙胆草、秦艽、藏黄连	4. 调节凝血和纤溶系统异常
	加味小青龙汤	桂枝、炙麻黄、制半夏、细辛、干姜、五味子、白芍、甘草、石膏、鱼腥草等11味中药	5. 调节水通道蛋白
	清气化痰汤	瓜蒌仁、杏仁、枳实、陈皮、黄芩、茯苓、制半夏、胆南星	6. 减轻肺纤维化
	小儿咳喘颗粒	银花、辛夷等	
	牛珀至宝微丸	水牛角、麝香、地黄、朱砂、牛黄、郁金等	
通腑泻下法	清胰颗粒	柴胡、黄芩、枳实、厚朴、延胡索、大黄、芒硝、甘遂等	1. 抑制炎症反应
	凉膈散	大黄、薄荷、芒硝、黄芩、甘草、连翘、山栀子	2. 调节免疫功能
	凉膈散加减	大黄、薄荷、芒硝、黄芩、甘草、连翘、山栀子	3. 抗氧化作用
	大承气汤	大黄、厚朴、枳实、芒硝	4. 调节凝血和纤溶系统异常
	宣肺通腑方	麻黄、杏仁、生石膏、甘草、生大黄、栝楼皮	
	通腑汤	大黄、枳实、厚朴、杏仁、黄芩、甘草	
	大黄附子汤	大黄、附子	
活血化痰法	血必净注射液	红花、赤芍、川芎、丹参、当归等	1. 抑制炎症反应
	复方丹参注射液	丹参、三七、冰片	2. 调节免疫功能
益气固表法	参麦注射液	红参、麦冬	3. 抗氧化作用
	生脉注射液	人参、麦冬、五味子	4. 调节凝血和纤溶系统异常
	参附注射液	红参、附片	
	小儿止咳颗粒	黄芪、金荞麦等	
	防己黄芪汤	防己、黄芪	
滋阴补肾法	护津方	北沙参、麦冬、生地黄、山萸肉	抑制炎症反应

疫等生物学活性^[55],为其防治肺损伤提供药理学依据。活血化痰类方剂中均有丹参,现代药理研究表明,丹参具有改善微循环、促进组织修复与再生、抗缺氧、抗炎、抗肿瘤等作用^[53-56],其有效成分丹参酮Ⅱ_A可下调炎症因子的表达,减轻急性胰腺炎相关性肺损伤的炎症反应^[57]。而益气固表及滋阴补肾方中多含人参及麦冬,研究表明,人参具有保护毛细血管内皮细胞、促进内皮细胞释放血管舒张因子、扩张血管、增加血流、改善缺血缺氧时代谢活动和微循环的作用^[40],且人参皂苷可能通过上调肺表面活性蛋白A(SP-A)的表达保护急性肺损伤^[58];麦冬含多种抗炎、抗血栓、抗氧化成分,其主要皂苷元——鲁斯可皂苷元具有明显改善急性肺损伤作用^[59]。上述研究提示,这五味中药可能为各类方剂中发挥抗急性肺损伤作用的要药,以此为基础进行中药或有效成分组合,也可能是今后研制防治肺损伤中药新药的一条重要途径,值得关注。

综上所述,进一步加强中药复方防治肺损伤的基础研究,从整体、器官、细胞、分子等多层次阐释其作用机制,并发

现其药效物质基础,将为有效地防治肺损伤等常见危重病提供依据和线索。

[参考文献]

- [1] 肖光华,吴敏,宓越群.急性肺损伤中医病机及治法探讨[J].上海中医药杂志,2008,42(10):80.
- [2] 徐昉,汪飞,周发春.痰热清注射液在无创正压通气治疗急性肺损伤中的作用[J].中国药房,2009,20(33):2618.
- [3] 张正军,肖敏.痰热清对急性肺损伤肺内致炎因子的影响[J].医药论坛杂志,2011,32(3):13.
- [4] 阳世雄,赵永亮,曾建业,等.痰热清注射液对创伤性急性肺损伤患者细胞因子表达的影响[J].中国中医急症,2010,19(7):1087.
- [5] 贾占红,吴金英,张硕峰,等.小儿咳喘颗粒防治急性肺损伤作用研究[J].中药药理与临床,2010,26(5):119.

- [6] 温丽娜,孙建宁,张硕峰. 小儿止咳颗粒对急性肺损伤小鼠高迁移率族蛋白 B-1 含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011, 17(10):202.
- [7] 李岩,崔乃强. 清胰颗粒对重症急性胰腺炎患者并发肺损伤的应用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6):250.
- [8] 刘明伟,林昕,张明谦,等. 血必净对急性百草枯中毒鼠肺 NF- κ B 活性及肺损伤保护的影响[J]. 重庆医学,2010, 39(1):37.
- [9] 马小美. 血必净对内毒素致急性肺损伤大鼠炎症反应的影响[D]. 太原:山西医科大学,2010.
- [10] 王光权,王龙. 血必净注射液对大鼠急性肺损伤的作用[J]. 现代预防医学,2011, 38(5):996.
- [11] 韩宁,张永. 参麦注射液对急性脑缺血并发肺损伤大鼠血清 TNF- α 及 IL-8 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(4):756.
- [12] 杨爱东,李文雯,汪东颖,等. 清热燥湿方对急性肺损伤大鼠弹性蛋白酶和肿瘤坏死因子- α 蛋白及其 mRNA 的影响[C]. 延吉:第三届中医方证基础研究与临床应用学术研讨会,2010: 122.
- [13] 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, 4(11):2098.
- [14] 张艳丽,范新生,李澎涛,等. 毒热平注射液抗流感病毒肺损伤机制的研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2010,32(1):33.
- [15] 苗健,陈晓燕,李宏,等. 复方清下汤对脓毒症大鼠细胞因子白介素-1、白介素-6 调控及肺损伤的作用[J]. 中国微生态学杂志,2010,22(1):32.
- [16] 张广梅,李福安,童丽. 热痛方预处理对大鼠内毒素性肺损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010,16(15):129.
- [17] 杨爱东,汪东颖,李文雯,等. 护津方对急性肺损伤大鼠肺组织金属基质蛋白酶 2 mRNA 及其抑制因子 2 mRNA 表达的影响[J]. 中国中医药科技,2010, 17(2):98.
- [18] 杨爱东,李文雯,汪东颖,等. 清热燥湿方对急性肺损伤大鼠肺组织基质金属蛋白酶 2 及其抑制因子基因表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2010, 17(8):27.
- [19] 米良田,邓兆彬,赖少彤,等. 丹参、大黄对急性胰腺炎急性肺损伤中性粒细胞凋亡及 MMP-2、9 表达影响[J]. 中华中医药学刊, 2009,27(9):1856.
- [20] 杨爱东,李文雯,汪东颖,等. 护津方对急性肺损伤大鼠肺组织核转录因子- κ B mRNA 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2009,18(10):1645.
- [21] 刘会芳,赵燕燕,魏芳,等. 生脉注射液对百草枯中毒大鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 中国现代医学杂志,2009, 19(24):3688.
- [22] 顾桂国,林兆奋,李文放,等. 参附注射液对复苏后大鼠肺组织核转录因子 κ B 及血浆肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. 内科理论与实践, 2011,6(3):225.
- [23] 李竹英,王雪慧,刘建秋. 通腑汤对急性肺损伤大鼠 NF- κ B mRNA 的影响[J]. 中医药学报,2011, 39(6):32.
- [24] 刘建秋,龚晓琼,隋博文. 通腑汤对急性肺损伤大鼠肺组织中 SP 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2011,20(5):532.
- [25] 隋博文,刘建秋,王雪慧. 通腑汤对急性肺损伤大鼠肺组织中 VIP 影响的实验研究[J]. 中国中医急症, 2011, 20(3):415.
- [26] 刘建秋,王雪慧,李竹英. 通腑汤对急性肺损伤大鼠肺组织 CGRP 的影响[J]. 中华中医药学刊,2011,29(7):1470.
- [27] 李竹英,王晶波. 通腑汤对急性肺损伤大鼠肺组织中 TGF- β_1 的影响[J]. 吉林中医药,2010, 30(9):811,818.
- [28] 杨胜兰,李道本,金阳,等. 大承气汤含药血清对脂多糖刺激的人支气管上皮细胞表达 Toll 样受体 4 的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2011,19(5):315.
- [29] 杨爱东,李文雯,王利霞,等. 加味小青龙汤对内毒素致急性损伤大鼠肺组织 TLR4 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2011,26(12):2997.
- [30] 吴中华,王利霞,杨爱东,等. 宣肺通腑方对内毒素致急性肺损伤大鼠肺组织 TLR4 蛋白及其 mRNA 表达的影响[J]. 上海中医药大学学报,2011,25(5):66.
- [31] 余林中,刘建新,胡孔友,等. 凉膈散对内毒素诱导大鼠急性肺损伤模型 Toll 样受体 4 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理,2010,21(4):334.
- [32] 裴凌鹏,崔箭. 角黄素对脂多糖诱导急性肺损伤小鼠模型免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊,2009,27(4):456.
- [33] 刘红菊,张玉,辛建保,等. 痰热清的抗氧化作用及对急性肺损伤的抑制作用研究[J]. 中国医院药学杂志,2009, 29(19):1607.
- [34] 何国鑫,罗文朝,虞希冲,等. 血必净对内毒素诱导的急性肺损伤大鼠肺血管通透性的保护[J]. 实用医学杂志,2010,26(23):4317.
- [35] 李雁,郭楠,梁腾霄,等. 生脉注射液对急性肺损伤小鼠中性粒细胞凋亡及 CD4⁺/CD8⁺ 影响的研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2010, 4(7):1061.
- [36] 闫龙,黄小民. 痰热清注射液对急性肺损伤大鼠保护机制的实验研究[J]. 中国中医急症,2011, 20(4):587.
- [37] 闫龙,黄小民. 痰热清注射液对大鼠急性肺损伤的作

- 用[C].大连:全国中西医结合危重病、急救医学学术会议,2010.
- [38] 马俊清.百草枯对大鼠肺血管内皮的急性损伤作用及血必净干预效果[D].西安:第四军医大学,2009.
- [39] 何国鑫,胡慧敏,罗文朝,等.血必净注射液对急性肺损伤大鼠氧自由基变化的影响[J].实用医学杂志,2009,25(12):1916.
- [40] 王艳蕾,夏冰杰,刘晓荣,等.参麦注射液对肠缺血再灌注肠、肺损伤的保护作用[J].华北煤炭医学院学报,2010,12(6):765.
- [41] 李彬,张家衡,柯有力,等.防己黄芪汤对单肺通气患者的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(5):223.
- [42] 姚橹,王美堂(综述),霍正禄(审校).急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征血凝状态异常及抗凝治疗进展[J].中国急救医学,2007,27(5):460.
- [43] 苏燕娟.凉膈散加减干预实证急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的临床观察[D].广州:广州中医药大学,2011.
- [44] 徐敏,黄亮.复方丹参对急性肺损伤患者血小板活化因子表达及凝血功能影响[C].昆明:中华医学会急诊医学分会第十三次全国急诊医学学术年会论文汇编,2010:344.
- [45] 李珊珊,赵光瑜,王忠慧.水通道蛋白在急性肺损伤中的表达及调节[J].河北医药,2011,33(16):2498.
- [46] 邓青南,周建龙,郭振辉.清气化痰汤对急性肺损伤小鼠水通道蛋白1表达的影响[D].广州:中国中医急症,2011,20(1):77.
- [47] 周建龙,邓青南,郭振辉.清气化痰汤对急性肺损伤小鼠水通道蛋白5表达的影响[J].中华中医药学刊,2011,29(6):1303.
- [48] 刘建新.凉膈散对内毒素致急性肺损伤大鼠肺水通道蛋白表达的影响[D].广州:南方医科大学,2010.
- [49] 巫莉萍,邓时贵,黄海定.大黄对LPS损伤肺泡II型上皮细胞水通道蛋白AQP1及AQP5 mRNA表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(16):213.
- [50] 黄洁,黄玮,杨丽娜,等.牛珀至宝微丸对内毒素急性肺损伤 α -SMA表达的影响[J].甘肃中医,2009,22(7):66.
- [51] 黄玮,陈阳燕,杜少辉,等.牛珀至宝微丸对内毒素致急性肺损伤纤维化大鼠中smurf1,smurf2,snoN表达的影响[J].新中医,2011,43(7):142.
- [52] 何飞,严莉.肺系疾病从胃论治临床探讨[J].浙江中医杂志,2010,45(12):872.
- [53] 明自强,俞林明,吕银祥,等.大黄对急性肺损伤机械通气患者肺保护的临床研究[J].中华中医药学刊,2011,29(4):919.
- [54] 史亚军,施俊辉,陈世彬,等.黄芩苷治疗缺血性脑损伤研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(7):218.
- [55] 刘青光,顾方明,宋涛.黄芩甙治疗重症急性胰腺炎肺损伤的实验研究[J].西安交通大学学报:医学版,2005,26(4):368.
- [56] 何根云.丹参的药理作用与临床应用[J].浙江中西医结合杂志,2011,21(2):124.
- [57] 刘明东,石亮亮,邹晓平.丹参酮II_A对急性胰腺炎相关性肺损伤的干预作用[J].中国中西医结合消化杂志,2011,19(1):18.
- [58] 巩秀丽,毛毅敏,孙瑜霞,等.人参皂甙对内毒素所致大鼠急性肺损伤的影响[J].中华中医药杂志,2011,26(11):2743.
- [59] Sun Q, Ling Chen L, Gao M Y, et al. Ruscogenin inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice: Involvement of tissue factor, inducible NO synthase and nuclear factor (NF)- κ B [J]. Int Immunopharmacol, 2012,12(1):88.

[责任编辑 聂淑琴]