

# 六味地黄颗粒对哮喘大鼠气道炎症的抑制作用 及对肺组织干扰素- $\gamma$ 信使 RNA 表达的影响

王力宁<sup>\*</sup>, 王英, 黄小琪, 陈晶, 梁丽英, 李志峰, 陈平兰, 欧海玲, 文亦磊  
(广西中医学院第一附属医院, 南宁 530023)

[摘要] 目的: 探讨滋阴补肾代表方六味地黄颗粒对过敏性大鼠哮喘模型气道炎症的作用及其对肺组织干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 信使 RNA (mRNA) 表达的影响。方法: 将 SPF 级 SD 雄性大鼠 160 只均衡下随机分成 8 组, 除生理盐水组和空白对照组外, 其余各组均以卵蛋白 (OVA) 辅以氢氧化铝凝胶为佐剂注射致敏, 2 周后雾化吸入 2% OVA 激发哮喘, 建立哮喘模型。从实验第 8d 开始, 给药组地塞米松、布地奈德雾吸给药, 六味地黄颗粒 ig 给药, 生理盐水组予生理盐水替代 OVA 进行 ip 和雾吸。空白对照组不予干预。造模时间为 28d, 取材后高倍镜下观察各组大鼠气道及肺组织的病理学改变, 采用绝对荧光定量 RT-PCR 检测肺组织中 IFN- $\gamma$  mRNA 表达。结果: 大鼠气道病理切片观察哮喘模型组的气道上皮细胞脱落较空白对照组和六味地黄颗粒治疗组高 ( $P < 0.05$ ); 哮喘模型组大鼠肺组织 IFN- $\gamma$  mRNA 水平低于空白对照组 ( $P < 0.05$ ); 六味地黄颗粒治疗组大鼠肺组织 IFN- $\gamma$  mRNA 水平均高于哮喘模型组、六味地黄颗粒辅助地塞米松组、地塞米松组、生理盐水组 ( $P < 0.05$ ); 六味地黄颗粒治疗组大鼠肺组织 IFN- $\gamma$  mRNA 水平与布地奈德组、六味地黄颗粒辅助布地奈德组相比无显著差异。结论: 过敏性大鼠哮喘模型造模成功; 六味地黄颗粒具有减轻哮喘气道慢性炎症的作用, 其治疗哮喘的作用机制之一可能是通过上调 IFN- $\gamma$  mRNA 水平, 抑制哮喘的炎症性病变。

[关键词] 哮喘; 六味地黄颗粒; 实验研究; 干扰素- $\gamma$ ; 信使 RNA

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)10-0108-05

支气管哮喘(简称哮喘)以气道慢性炎症、气道高反应性及气道重塑为特征。近年来有逐年增加的趋势, 越来越受到人们关注。据报道<sup>[1]</sup>, 在我国城区儿童哮喘的患病率为 1.97%, 较 10 年前明显增加。我国传统医学在运用补肾法治疗哮喘方面颇有研究<sup>[2]</sup>, 笔者选择儿科鼻祖钱乙创制的滋阴补肾名方六味地黄丸颗粒剂配合糖皮质激素气道吸入, 观察其对哮喘大鼠气道炎症的作用及对肺组织中的干扰素- $\gamma$  (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) mRNA 表达的影响, 旨在从基因水平上探讨六味地黄颗粒治疗哮喘的作用机制。

## 1 材料与方

### 1.1 动物 选用 SPF 级 SD 雄性大鼠 160 只, 4 ~6

周龄, 体重 (150  $\pm$  20) g。上海斯莱克动物实验中心提供。动物许可证号 SCXK(沪) 2007-0005。

**1.2 药物与剂量** 六味地黄颗粒: 根据钱乙《小儿药证直诀》中六味地黄丸的组方, 即熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、白茯苓, 按 8 4 4 3 3 3 比例制成免煎中药饮片颗粒剂, 每包含生药 10 g。由江阴天江药业有限公司生产(批号 0903027)。温开水调制每毫升含生药 1 g。地塞米松磷酸钠注射液 400 mg/L, 郑州羚锐制药股份有限公司生产(批号 0807292)。吸入用布地奈德混悬液 0.5 g  $\cdot$  L<sup>-1</sup>, 由 Astra Zeneca pty Ltd 公司生产(批号 305597)。

**1.3 试剂与仪器** 卵清蛋白由恒因生物有限公司提供(批号 T2360); 氢氧化铝凝胶(分析纯)由天津市博迪化工有限公司提供(批号 08060940); RNAstore 样本保存液由天根生物(北京)科技有限公司生产; TIANScript cDNA 第一链合成试剂盒由天根生物(北京)科技有限公司生产。压缩雾化吸入机由德国百瑞有限公司生产(型号 ARI-1205); 核酸扩增实时荧光检测系统由中山大学达安基因股份有限公司提供(型号 DA7600); 荧光定量 PCR 检测系统由北京东胜创新生物科技有限公司提供(型号 CFD-3200)由冷冻高速离心机, 德国 Eppendorf 生产

[收稿日期] 20100115(006)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30760318); 广西自然科学基金立项课题(桂科自 0728182); 国家教育部重点课题(207088)

[通讯作者] \* 王力宁, 大学本科, 教授, 主任医师, 研究方向: 小儿哮喘与反复呼吸道感染的防治研究, Tel: 0771-5848435; Fax: 0771-5862294; E-mail: wln21@126.com

(型号 5417R);显微镜由梧州光学仪器厂生产(型号 XSZ-8D)。

**1.4 动物分组及处理** 将大鼠 160 只按均衡下的随机法(按体重先行均衡地分档,然后在每一档中随机取出等量动物分配到各组)分为 8 组,每组 20 只。分别为六味地黄颗粒治疗组(A组)、六味地黄颗粒辅助地塞米松组(B组)、地塞米松组(C组)、六味地黄颗粒辅助布地奈德组(D组)、布地奈德组(E组)、哮喘模型组(F组)、生理盐水组(G组)、空白对照组(H组)。

制作大鼠哮喘模型,方法如下:除 G 组、H 组外,各组分别于第 1,8 天用新鲜配制的 OVA100 mg 辅以氢氧化铝凝胶 200 mg 及生理盐水 1 mL 的混悬液在大鼠两腹股沟、后足跖,共 4 点 sc,每点 0.2 mL,同时 ip 0.2 mL。G 组以 ip 1 mL 生理盐水代替 OVA。于实验第 8 天即第 2 次致敏的同 1 d 开始,A, B, D 组大鼠 ig 六味地黄颗粒剂  $20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , C, E, F, G 组大鼠均 ig 等量生理盐水,第 15 ~28 天每天喂药后除 G, H 组外分组将致敏的大鼠置于密闭容器内用超声雾化器雾化吸入 2% OVA 生理盐水悬液,每天 30 min,进行激发。同时每次激发前 1 h, B 组及 C 组分别预先吸入  $400 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  地塞米松 20 min, D 组及 E 组分别吸入  $0.333 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  布地奈德混悬液 15 min, A 组、F 组及 G 组以雾化吸入生理盐水代替,方法同上。H 组不做任何处理,各组除施加以上药物因素处理外,其日常饲养方法均相同。可以自由进食常规饲料和水。第 29 天处死大鼠。

**1.5 大鼠表观行为学观察** 对致敏结束后(第 8 天),激发 1 周后(21 d),激发结束后(28 d)大鼠表观行为进行观察。自拟大鼠表观及行为学评分标准如下:活动如常、毛色光洁、反应灵敏、体重逐步增长、呼吸平稳,为 0 级(计 0 ~1 分);头部轻度瘙痒、焦虑不宁为 1 级(计 2 ~3 分);全身瘙痒明显、烦躁不安、打喷嚏、流鼻涕、倚笼而立、俯卧不动、呼吸急促、毛色粗糙晦暗为 2 级(计 4 ~5 分);有 2 级症状并有瘙痒处皮肤破溃、弓背呼吸、大小便失禁等为 3 级(计 6 ~7 分);有 3 级症状表现基础上出现死亡(除外操作失误)为 4 级(计 8 分)。

**1.6 标本采集** 从实验大鼠中每组随机抽取 10 只,最后 1 次激发后 12 h,称体重,20% 乌拉坦  $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  麻醉下处死。取血后置超净台上快速打开胸腔,取其右肺中叶予 RNAstore 样本保存液保存,-

80 冻存待测 IFN- 的 mRNA 表达。再取气管 0.5 cm 及剩余的右肺部分组织,10% 甲醛溶液固定,常规脱水,石蜡包埋,HE 染色,观察气道及肺组织病理学改变。

**1.6.1 肺组织病理学观察** 观察方法:观察每张切片至少 5 个具有代表性的高倍视野,以每个视野中气道上皮细胞的脱落及肺组织炎症细胞所占的比例,可得出气道上皮细胞和肺组织的炎症程度,每个视野中气道脱落的上皮细胞及肺组织炎症细胞所占比例小于 15% 为正常范围,属 0 级;16% ~30% 为轻度,属 1 级;31% ~60% 为中度,属 2 级,大于 60% 为重度,属 3 级。

**1.6.2 IFN- mRNA 的检测** 荧光 PCR 试剂盒及逆转录试剂盒由中山大学达安基因股份有限公司提供,严格依照试剂盒说明书操作。按照 TRIzol-三氯甲烷抽提法提取肺组织总 RNA,逆转录,标准品委托广东中山大学达安基因公司经克隆技术获得,运用绝对定量研究进行荧光 PCR,对肺组织内 IFN- 细胞因子 mRNA 表达进行研究(条件:首先  $93^\circ\text{C}$ , 2 min;然后  $93^\circ\text{C}$ , 30 s;  $55^\circ\text{C}$ , 1 min;共 40 个循环)。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

品名	Sequence(5'-3')
R-IFN gamma F	5'-TCATCGAATCGCACCTGATC-3'
R-IFN gamma R	5'-CCTCGAACTGGCGATGCT-3'
R-IFN gamma probe	5'-FAM-CAGCAACAGTAAAGCAAAAAAGGATGCAT-TAMRA-3'

**1.7 统计学分析** 通过 SPSS17.0 软件进行统计学处理,各组间比较用单因素方差分析,等级资料用 Ridit 分析,以  $P < 0.05$  判定结果有显著性差异。

## 2 结果

**2.1 各组大鼠造模过程中的表现及行为学评价:**哮喘模型组喘息症状较其他各组明显,地塞米松组表现明显的毛色晦暗,体重不增,行动迟缓;六味地黄颗粒治疗组及其辅助糖皮质激素组生长状态稳定,喘息症状轻微,具体结果见表 2。

### 2.2 气管、肺组织病理学切片观察及分级结果

高倍镜下观察气道上皮细胞脱落情况可见:空白对照组大鼠的 HE 染色支气管结构未见异常改变,支气管黏膜上皮完整,属于正常范围。哮喘模型组的 HE 染色切片中支气管上皮细胞肿胀、脱落,支气管平滑肌收缩,管腔狭窄,程度较重,与空白对照

表 2 六味地黄颗粒对大鼠过敏性哮喘造模过程中的行为学评分的影响(  $\bar{x} \pm s, n = 10$  )

组别	致敏结束后评分	激发 1 周后评分	激发结束后评分
六味地黄	0.30 ± 0.48 <sup>1)</sup>	1.60 ± 0.52 <sup>1)</sup>	2.30 ± 0.68 <sup>1)</sup>
六味地黄 + 地塞米松	0.70 ± 0.68 <sup>1)</sup>	1.80 ± 0.42 <sup>1)</sup>	2.60 ± 0.97 <sup>1)</sup>
地塞米松	1.30 ± 0.48 <sup>1, 2)</sup>	2.80 ± 0.79 <sup>1, 2)</sup>	3.50 ± 0.53 <sup>1, 2)</sup>
六味地黄 + 布地奈德	0.30 ± 0.48 <sup>1)</sup>	1.40 ± 0.52 <sup>1)</sup>	2.30 ± 0.48 <sup>1)</sup>
布地奈德	0.40 ± 0.52 <sup>1)</sup>	1.60 ± 0.52 <sup>1)</sup>	2.50 ± 0.71 <sup>1)</sup>
哮喘模型	2.30 ± 0.48 <sup>2)</sup>	4.70 ± 0.82 <sup>2)</sup>	6.40 ± 0.70 <sup>2)</sup>
生理盐水	0.20 ± 0.42 <sup>1)</sup>	0.70 ± 0.48 <sup>1, 2)</sup>	1.60 ± 0.52 <sup>1, 2)</sup>
空白对照	0.10 ± 0.32 <sup>1)</sup>	0.30 ± 0.48 <sup>1, 2)</sup>	0.40 ± 0.52 <sup>1, 2)</sup>

注:致敏结束后评分组间比较 ( $P < 0.01$ ); 激发 1 周后评分组间比较 ( $P < 0.01$ ); 激发结束后评分组间比较 ( $P < 0.01$ ); 与哮喘模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与六味地黄颗粒组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ (表 3, 4 同)。

组比较, ( $P < 0.05$ ); 六味地黄颗粒组、六味地黄颗粒辅助地塞米松组、六味地黄颗粒辅助布地奈德组、布地奈德组脱落程度较哮喘模型组减轻 ( $P < 0.05$ )。

高倍镜下观察肺组织炎症细胞浸润情况可见: 空白对照组大鼠的肺组织 HE 染色见肺泡结构未见异常改变, 炎症浸润小于 15%, 属于正常范围。建

立哮喘模型组的各组大鼠肺组织 HE 染色切片中炎症细胞浸润程度与空白对照组相比较重, ( $P < 0.05$ )。经 Ridit 分析六味地黄颗粒治疗组肺组织炎症浸润程度趋向较轻。(R 值小于 R 总)(见图 1 及表 3) 可以看出, 经六味地黄颗粒或其辅助治疗后的哮喘大鼠气道上皮细胞脱落程度较哮喘模型组减轻 ( $P < 0.05$ )。

表 3 六味地黄颗粒治疗 2 周后各组大鼠肺组织 HE 染色切片炎症程度分级比较(  $n = 10$  )

$n$ (%)

组别	气道上皮细胞脱落程度					肺组织炎症细胞浸润程度				
	0 级	1 级	2 级	3 级	R 值	0 级	1 级	2 级	3 级	R 值
六味地黄	2(20)	3(30)	5(50)	0(0)	0.5569 <sup>1, 2)</sup>	2(20)	6(60)	2(20)	0(0)	0.4438 <sup>2)</sup>
六味地黄 + 地塞米松	1(10)	5(50)	4(40)	0(0)	0.5525 <sup>1, 2)</sup>	1(10)	8(80)	1(10)	0(0)	0.4375 <sup>2)</sup>
地塞米松	1(10)	4(40)	4(40)	1(10)	0.6069 <sup>2)</sup>	0(0)	3(30)	7(70)	0(0)	0.6850 <sup>2)</sup>
六味地黄 + 布地奈德	0(0)	8(80)	2(20)	0(0)	0.5113 <sup>1, 2)</sup>	0(0)	3(30)	7(70)	0(0)	0.6850 <sup>2)</sup>
布地奈德	2(20)	6(60)	2(20)	0(0)	0.4463 <sup>1, 2)</sup>	3(30)	0(0)	6(60)	0(0)	0.6150 <sup>2)</sup>
哮喘模型	0(0)	2(20)	6(60)	2(20)	0.7675 <sup>2)</sup>	1(10)	3(30)	6(60)	0(0)	0.6188 <sup>2)</sup>
生理盐水	3(30)	5(50)	2(20)	0(0)	0.4138 <sup>1, 2)</sup>	5(50)	3(30)	2(20)	0(0)	0.3538 <sup>1)</sup>
空白对照	9(90)	1(10)	0(0)	0(0)	0.1450 <sup>1)</sup>	9(90)	1(10)	0(0)	0(0)	0.1613 <sup>1)</sup>

注: 上皮细胞脱落程度组间比较 ( $P < 0.01$ ); 肺组织炎症浸润程度组间比较 ( $P < 0.01$ )。

**2.3 大鼠肺组织 IFN- $\gamma$  mRNA 检测** 结果见表 4。哮喘模型组与空白对照组相比, 肺组织内 IFN- $\gamma$  mRNA 表达降低,  $P < 0.05$ ; 六味地黄颗粒治疗组、布地奈德组肺组织内 IFN- $\gamma$  mRNA 表达高于哮喘模型组,  $P < 0.05$ ; 六味地黄颗粒治疗组肺组织内 IFN- $\gamma$  mRNA 表达高于六味地黄颗粒辅助地塞米松组、地塞米松组,  $P < 0.05$ ; 六味地黄颗粒辅助布地奈德组、布地奈德组肺组织内 IFN- $\gamma$  mRNA 表达与六味地黄颗粒治疗组相比无差异。

### 3 讨论

哮喘<sup>[3]</sup>是一种气道慢性炎症性疾病, 以反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状为主要临床表现, 多与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激、呼吸道感染以及运动等有关, 常在夜间和(或)清晨发作或加剧, 现代医学对哮喘的治疗已经有比较明确的方案, 具体使用药物有吸入糖皮质激素、 $\beta_2$ -受体激动剂, 口服白三烯受体拮抗剂、氨茶碱, 抗 IgE 治疗, 变应原特异性免疫疗法等。但是由于长期使用糖皮质

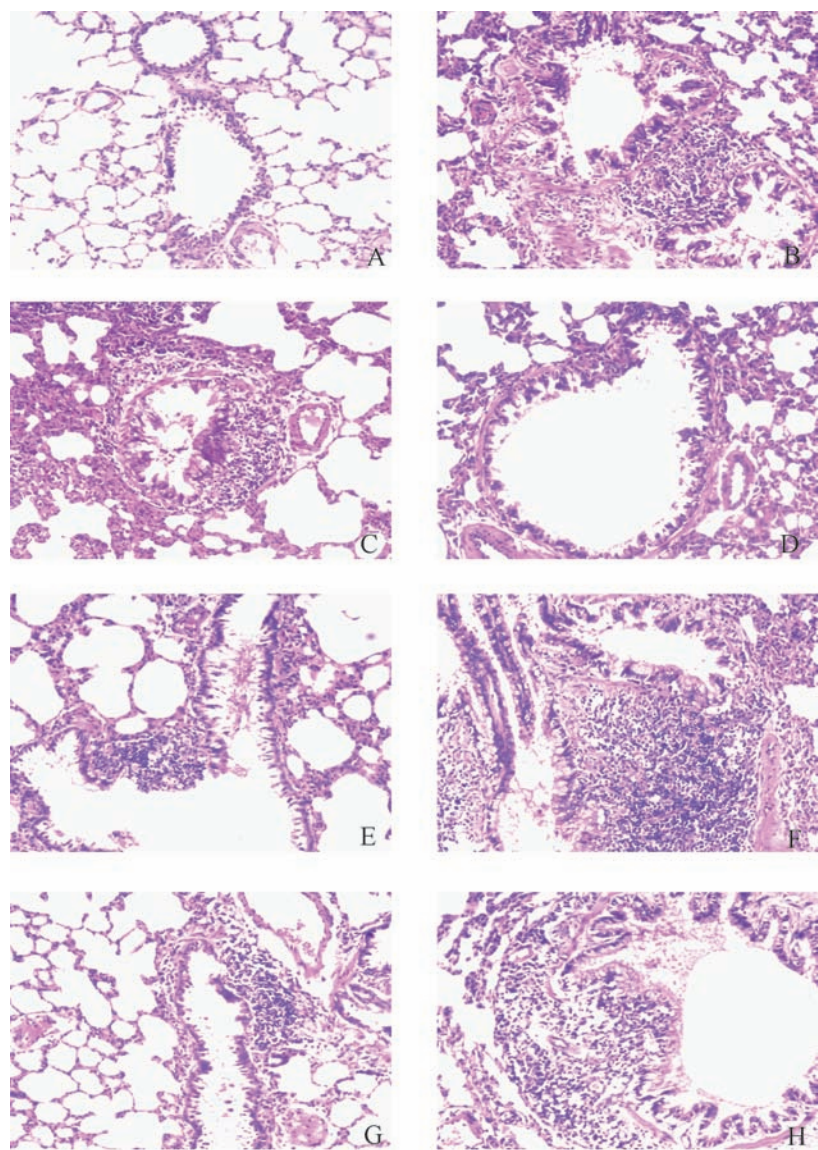


图 1 各组气管、肺组织病理学切片(HE 染色 ×100)

A. 空白对照组; B. 生理盐水组; C. 六味地黄颗粒  $20\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组;  
D. 哮喘模型组; E. 六味地黄颗粒  $20\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  + 地塞米松组;  
F. 地塞米松组; G. 六味地黄 + 布地奈德组; H. 布地奈德组

激素有副作用或因为治疗过程繁琐、漫长而使患者依从性较差<sup>[4]</sup>。六味地黄颗粒制剂作为滋阴补肾法的代表方剂,因滋补三阴之功卓著而被誉为“补阴方药之祖”。该方是北宋太医丞钱乙依据汉代医圣张仲景《金匱要略》中的组方而变化,为“肾主虚”的小儿而设,记载于《小儿药证直诀》。由熟地、山茱萸、山药、泽泻、丹皮、茯苓组成,具有补肾纳气、培本固元、使气有所归的作用,即所谓“未发扶正,已发祛邪”。婴幼儿免疫系统发育尚未成熟,易遭到病原微生物侵袭发生呼吸道感染而诱发哮喘,因此发作频繁。我国证论治原则。周晓棉等<sup>[6]</sup>对小鼠低免疫功能模型予六味地黄软胶囊进行治疗,发现六味地黄软胶囊对环磷酰胺致成年及幼年小鼠特异性免疫功能低下有显著改善作用。可见,六味地黄在提高免疫力低下方面具有优势,可改变患儿肾阴两虚的体质状况,提高患儿生存质量,而且颗粒制剂服用方便,口感好,再加上其价格经济,可以减轻家庭经济负担,能被广大患者所接收。我们的前期研究表明六味地黄颗粒协同辅舒酮吸入具有减轻哮喘气道慢

性炎症的作用,而该药对哮喘缓解期长期使用糖皮质激素气道吸入的大鼠具有良好的作用,其对哮喘大鼠体内 IFN- $\gamma$  有明显调节作用,通过调节 Th1/Th2 失衡而减轻哮喘气道慢性炎症<sup>[7,8]</sup>。

表 4 六味地黄颗粒对哮喘大鼠 IFN- $\gamma$  mRNA 表达的影响(均 ± s, n = 10)

组别	IFN- $\gamma$ 拷贝数 $\times 10^5$
六味地黄	$3.74 \pm 2.77^{1)}$
六味地黄 + 地塞米松	$2.12 \pm 2.1^{2)}$
地塞米松	$1.09 \pm 0.81^{2)}$
六味地黄 + 布地奈德	$2.55 \pm 1.13$
布地奈德	$4.48 \pm 2.16^{1)}$
哮喘模型	$1.69 \pm 1.02^{2)}$
生理盐水	$1.98 \pm 1.15^{2)}$
空白对照	$3.40 \pm 1.96^{1)}$

IFN- $\gamma$  又称免疫干扰素,是由活化 T 细胞、NK 细胞分泌的一种具有激活巨噬细胞、抗病毒和抑制 Th2 细胞作用的细胞因子,其免疫调节功能较强。IFN- $\gamma$  的主要生物学活性为:抑制由 IL-4 诱导的 B 细胞增值和分泌 IgE、诱导单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、血管内皮细胞等表面 MHC 类抗原的表达,从而调节这些细胞参与抗原提呈和特异性免疫识别过程。在哮喘疾病中,IFN- $\gamma$  可促进 Th1 细胞分化,抑制 Th2 细胞反应<sup>[9]</sup>; IFN- $\gamma$  抑制气道黏膜中 EOS 聚集及血中 IgE 产生。

该实验选用与六味地黄颗粒有相近正反馈调节作用的细胞因子 IFN- $\gamma$ ,探讨六味地黄颗粒治疗哮喘的作用机制,成功的诱发了大鼠气道过敏性哮喘,实验结果显示,从行为学评分上看,哮喘模型组大鼠出现喘息时间较早,程度较重,与空白对照组比较有显著差异;六味地黄颗粒治疗组大鼠出现喘息时间较晚,程度较轻,而且体重稳步增长,皮毛不粗糙,与哮喘模型组比较差异显著。造模成功后的大鼠哮喘模型组的气管病理切片中特异性的致敏原诱发的炎症和组织损伤改变多见,表现出明显的气道炎症,而六味地黄颗粒治疗组支气管、肺组织病理切片中上皮水肿脱落、炎症细胞浸润等程度较轻,气道炎症改善。大鼠哮喘模型组肺组织 IFN- $\gamma$  mRNA 水平明显降低,而用六味地黄颗粒治疗后的哮喘大鼠肺组织 IFN- $\gamma$  mRNA 水平明显升高,与布地奈德组吸入效果没有明显差异。现今的支气管哮喘造模实验一般采用生理盐水作为对照组,但该实验在严格操作过程

后发现予生理盐水雾化吸入后的大鼠虽然在行为学上与正常对照组大鼠无显著差异,但其病理切片结果显示支气管上皮细胞脱落与空白对照组有显著差异( $P < 0.05$ ),提示吸入生理盐水可能会引起气道高反应性有关,或雾化吸入生理盐水后气道湿化分泌物排出增多而引发,但其具体引发原因还有待于进一步探讨。

综上所述,笔者认为,采用滋阴补肾方六味地黄颗粒剂可以使哮喘患者的 IFN- $\gamma$  mRNA 水平上调,从而使气道炎症得到控制,也可避免长期吸入糖皮质激素引起的体重不增、免疫力下降等副作用。

#### [参考文献]

- [1] 全国儿童哮喘防治协作组. 中国城区儿童哮喘患病率调查[J]. 中华儿科杂志, 2003(41): 123.
- [2] 吴彬, 俞建, 王营, 等. 补肾中药对哮喘缓解期患儿 Th1/Th2 平衡的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(4): 120.

(上接第 107 页)

以为君;萆薢利湿而助土茯苓分清泄浊,兼有祛风,舒筋通络之效,用以为臣;王不留行活血祛瘀,推陈致新,兼有利尿作用,山慈菇清热解毒,泄浊利尿,化痰散结,牛膝补肝肾,活血祛瘀,利尿通淋,引药下行,共为佐药。诸药相伍,使浊毒得以泄化,瘀结得以清除。我们在临床上曾将 77 例原发性痛风高尿酸血症患者随机分为两组,分别用处方 1 及处方 2 治疗,结果处方 1 及处方 2 治疗高尿酸血症的疗效基本相同<sup>[5]</sup>。本实验结果表明泄浊除痹汤原方及精简方均能显著地降低高尿酸血症动物模型血清尿酸水平,两种处方相应剂量组间比较无显著性差异,说明两组中药处方均有明显的降低血尿酸作用。精简方既保持了泄浊除痹汤原方组方的核心思想及基本功效,又减少了组成药味,相对于原方更经济,便于作为降尿酸纯中药制剂的进一步开发研究。

- [3] 中华医学会呼吸病学分会哮喘组. 支气管哮喘防治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177.
- [4] 胡传奇. 儿童哮喘治疗依从性影响因素的临床调查[J]. 儿科药学杂志, 2008, 14(2): 53.
- [5] 李伟伟, 南俊国, 王力宁. 小儿体质特点与小儿肾病关系的探讨[J]. 中医儿科杂志, 2007, 3(2): 17.
- [6] 周晓棉, 曹颖林, 曹春阳. 六味地黄软胶囊对成年及幼年免疫低功小鼠特异性免疫功能的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22(3): 213.
- [7] 王力宁, 刘含, 黄小琪, 等. 六味地黄颗粒协同辅舒酮吸入对哮喘大鼠气道炎症的抑制作用[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(1): 117.
- [8] 刘含, 王力宁, 黄小琪, 等. 六味地黄颗粒协同辅舒酮吸入对哮喘大鼠 IFN- $\gamma$  和 IL-4 影响的研究[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(9): 539.
- [9] Gabriele G, Gerald J, Dale T, et al. Roles of interleukin-13 and interferon- $\gamma$  in lung inflammation [J]. Chest, 2000, 121(2): 88.

[责任编辑 聂淑琴]

#### [参考文献]

- [1] 孙维峰, 徐伟, 姚富庆, 等. 中药泄浊除痹汤降低痛风患者血尿酸的作用[J]. 中国临床康复, 2003, 7(21): 2962.
- [2] 孙维峰, 徐伟. 泄浊除痹汤对高尿酸血症小鼠血清尿酸水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(9): 47.
- [3] 吴震, 陈磷, 赵长林, 等. 广州城乡结合部中老年居民血清尿酸水平及其与心血管疾病危险因素的关系[J]. 中国临床康复, 2005, 9(39): 150.
- [4] 王颜刚, 赵世华, 陈新焰, 等. 山东沿海女性居民血尿酸影响因素及与代谢综合征防治切点的研究[J]. 中国临床康复, 2006, 10(40): 147.
- [5] 孙维峰, 张嫻嫻, 徐伟. 泄浊除痹汤两种组方对高尿酸血症患者血尿酸水平的影响[J]. 华南国防医学杂志, 2009, 27(4): 35.

[责任编辑 聂淑琴]