

人参平肺方对二氧化硅所致大鼠肺纤维化的作用及机制探讨

徐康^{1,2}, 许惠琴^{1,2*}, 范欣生^{3*}, 范玉浩³, 沈红胜^{1,2}, 戴国英^{1,2}, 王鹏丽³

(1.南京中医药大学药学院,江苏 南京 210023;2.江苏省中药药效与安全性评价重点实验室,江苏 南京 210023;3.南京中医药大学基础医学院,江苏 南京 210023)

摘要:**目的** 在二氧化硅粉尘悬液致大鼠纤维化模型上观察人参平肺方的作用并探讨其可能机制。**方法** SD 大鼠麻醉后在气管内注入二氧化硅粉尘悬液以建立肺纤维化模型,然后随机分为模型组、泼尼松组(5.0 mg/kg)、人参平肺方 3.0、6.0、12.0 g/kg 剂量组,同时另设空白对照组。连续给药 48 d 后取大鼠肺组织测定肺系数,HE 及 Masson 染色观察肺泡炎症及纤维化程度,试剂盒检测肺组织中羟脯氨酸(HYP)含量,ELISA 法检测肺泡灌洗液 TGF- β 1、NF- κ B、PDGF、TNF- α 及 IFN- γ 水平,免疫组织化学染色检测肺组织 TGF- β 1、Smad2/3 及 ERK1/2 蛋白的表达。**结果** 人参平肺方能够显著降低肺纤维化大鼠的肺系数($P<0.05$),降低肺泡炎症及纤维化程度,降低肺泡灌洗液 TGF- β 1、NF- κ B、PDGF 及 TNF- α 水平($P<0.05$),升高肺泡灌洗液 IFN- γ 水平($P<0.05$),降低肺组织 TGF- β 1、Smad2/3 及 ERK1/2 的蛋白表达($P<0.05$)。**结论** 人参平肺方对肺纤维化大鼠有治疗作用,其机制可能与 TGF- β /Smad/ERK 信号通路有关。

关键词:肺纤维化;人参平肺方;二氧化硅;TGF- β 1

中图分类号:R285.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-0482(2017)01-0049-05

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2017.0049

The Effect and Mechanism of Renshen Pingfei Prescription in the Pulmonary Fibrosis Model Induced by Silica in Rats

XU Kang^{1,3}, XU Hui-qin^{1,3*}, FAN Xin-sheng^{3*}, FAN Yu-hao³, SHENG Hong-sheng^{1,2}, DAI Guo-ying^{1,2}, WANG Peng-li³

(1.School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; 2.Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China 3.Basic Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To research the effect of Renshen Pingfei prescription in the pulmonary fibrosis model induced by Silica in rat and discuss the possible mechanism. **METHODS** SD rats were anesthetized and injected with silica dust suspension into trachea to establish pulmonary fibrosis model, then randomly divided into model group, prednisone group, Renshen Pingfei prescription 3.0, 6.0, 12.0 g/kg dose group, and establish normal group. Every day on time, the intragastric administration were proceeded for 48 days and lung tissue of rats were weighed to calculate pulmonary coefficient. Evaluating the inflammation and fibrosis of pulmonary alveoli through HE and Masson HE staining. The content of hydroxyproline(HYP) in lung tissue was detected by assay kit. The level of TGF- β 1, NF- κ B, PDGF, TNF- α and IFN- γ in alveolar lavage fluid were detected using ELISA-kit and the protein expression level of TGF- β 1, Smad2/3 and ERK1/2 in lung were detected through immunohistochemical staining. **RESULTS** The kidney coefficient, the inflammation and fibrosis of pulmonary alveoli, the level of TGF- β 1, NF- κ B, PDGF, and TNF- α in alveolar lavage fluid the protein expression level of TGF- β 1, Smad2/3 and ERK1/2 in lung were significantly decreased($P<0.05$) in the pulmonary fibrosis model of rat after administration with Renshen Pingfei prescription, otherwise the level of IFN- γ in alveolar lavage fluid were significantly increased($P<0.05$). **CONCLUSION** Renshen Pingfei prescription has protective effect in pulmonary fibrosis and its mechanism may relate to TGF- β /Smad/ERK signal.

KEY WORDS:pulmonary fibrosis; Renshen Pingfei prescription ;Silica; TGF- β 1

肺纤维化是最常见的肺间质疾病,病因各异,常由吸烟、矿物粉尘、有害气体的吸入,职业、药物、物理和化学因素等引起,是呼吸系统最严重疾病之一,

主要累及肺间质,也可累及肺泡上皮细胞和肺部血管,是以成纤维细胞增殖和大量细胞外基质聚集,并伴有炎症和损伤所致的组织结构破坏重塑为主要特

收稿日期:2016-09-14;修稿日期:2016-11-19

基金项目:江苏省中药资源产业化过程协同创新中心重点课题(ZDXM-4);江苏省优势学科建设项目(PAPD);国家自然科学基金(81473580)

作者简介:徐康(1991-),男,江苏南京人,南京中医药大学 2014 级硕士研究生。* 通信作者:hqxu309@sina.com;shshfan@njucm.edu.cn

征的病变,其确切的发病机制尚不清楚^[1-2]。近年来,某些中药所表现出来的抗肺纤维化效应逐渐为人们所认识并得到人们重视,充分发挥中药特色,开发或者发现可行的中药治疗方法,是我国有可能在肺纤维化治疗方面取得突破性成果的优势领域^[3]。人参平肺方是项目组依据古方结合临床经验加味而成,由人参、丹参、桑白皮、地骨皮、橘红、知母、天冬、甘草等组成,用治于气阴不足、痰瘀交阻之肺纤维化。本文通过二氧化硅制备大鼠肺纤维化模型,研究人参平肺方对肺纤维化的治疗作用并探讨其可能的机制,也期待为肺纤维化的治疗提供一个新的可能。

1 材料

1.1 动物

清洁级雄性 SD 大鼠,体质量 180~220 g,由浙江省实验动物中心提供,实验动物生产许可证号:SCXK(浙)2014-0001,饲养于南京中医药大学实验动物中心。

1.2 药物与试剂

人参平肺方(人参、丹参、桑白皮、地骨皮、橘红、知母、天冬、甘草等,由江苏省中药资源产业化过程协同创新中心提供,生药量为 2.25 g/mL);二氧化硅粉尘悬液(称取质量为 5 g 的二氧化硅粉尘,充分研磨,加 0.9% 的生理盐水溶解到 100 mL,配出浓度为 50 mg/mL 的二氧化硅粉尘悬液);醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,批号:150160);羟脯氨酸试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20160616);TGF- β 1 试剂盒(南京凯基生物科技有限公司,批号:E20160601A);NF- κ B 试剂盒(南京凯基生物科技有限公司,批号:E20160601A);PDGF 试剂盒(南京凯基生物科技有限公司,批号:E20160601A);TNF- α 试剂盒(南京凯基生物科技有限公司,批号:E20160601A);IFN- γ 试剂盒(南京凯基生物科技有限公司,批号:E20160601A);TGF- β 1 抗体(Bioworld 公司,批号:aa56133),Smad2/3 抗体(Bioworld 公司,批号:cj78562),ERK1/2 抗体(Bioworld 公司,批号:cj78582),辣根过氧化物酶标记的第二抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,批号:ab66151),辣根过氧化物酶显色试剂盒(碧云天生物技术有限公司,批号:033016160503);其他试剂为分析纯,购自国药集团化学试剂有限公司。

1.3 仪器

BSA124S 分析天平(塞多利斯科仪器有限公司);

DMI3000B 倒置光学显微镜(德国莱卡公司);MicroCL 17R 高速低温离心机(赛默飞世尔科技公司);ELx800 酶标仪(美国伯腾仪器有限公司);Master-D UVF 超纯水机(上海和泰仪器有限公司);YD-1508A 石蜡切片机(金华市益迪医疗设备厂);HW-5L 水浴锅(郑州博科仪器设备有限公司)。

2 方法

2.1 大鼠肺纤维化模型的建立

大鼠适应性饲养 3 d 后,用 10% 水合氯醛 3 mL/kg 腹腔注射麻醉,固定于实验台上,用 75% 乙醇棉球进行消毒。在大鼠喉头与胸骨之间沿颈腹中线切约 1 cm 长的切口,剪开上层肌肉,暴露气管,然后用 2.5 mL 的无菌注射器将 50 mg/mL 二氧化硅混悬液 1 mL 缓慢注入气管,注药完毕将动物直立、旋转数分钟,尽量使药物在肺内分布均匀,空白对照组按上述步骤,每 100 g 一次性气管内注射生理盐水 0.4 mL。然后将大鼠切口处肌肉复位、缝合后放入笼内,待麻醉清醒。

2.2 分组与给药

适应性饲养 2 d 后,将 60 只造模大鼠随机分为模型组、泼尼松组、人参平肺方低、中、高剂量组,每组 12 只。同时另设 12 只正常大鼠作为空白对照,并进行假手术处理。各组均于造模后第 2 天灌胃给药,空白对照组、模型组给予等容积生理盐水,醋酸泼尼松 5.0 mg/kg,人参平肺方低剂量 3.0 g/kg,人参平肺方中剂量组 6.0 g/kg,人参平肺方高剂量 12.0 g/kg,每日 1 次,连续给药 48 d。

2.3 标本采集

末次灌胃给药 2 h 后,用 10% 水合氯醛溶液 3 mL/kg 腹腔注射麻醉,仰卧位固定,打开胸腔,结扎右肺。行气管插管后对左肺支气管肺泡灌洗,其方法为:取 4 ℃ PBS 溶液 3 mL 通过气管导管缓慢注入肺内,回抽灌洗液,如此反复 3 次,收集、合并灌洗液。将灌洗液 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液用于测定 TGF- β 1、NF- κ B、PDGF、TNF- α 、IFN- γ 的含量。右肺取出称质量,计算右肺系数。肺系数=肺湿质量(mg)/体质量(g) $\times$ 100%。

2.4 病理学分析

取右肺组织,经福尔马林固定、脱水、切片、脱蜡等措施后,采用 HE 染色和 Masson 染色分析肺组织炎症、肺纤维化等病理改变,免疫组化染色分析 TGF- β 1、Smad2/3、ERK1/2 等蛋白的表达。

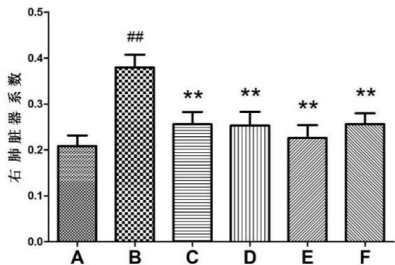
2.5 统计学分析

免疫组织化学图片数据应用 Image pro plus 软件进行平均光密度的计算,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据结果采用 Graph Pad Prism 5.0 软件进行方差分析和作图。多组间的比较采用单因素方差分析,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对肺纤维化大鼠右肺脏器系数的影响

与空白对照组相比,模型组大鼠右肺脏器系数显著升高($P < 0.01$),而在给予人参平肺方 3 个剂量组后均可明显降低其脏器系数,与模型组相比差异显著($P < 0.01$)。见图 1。



注:A.空白对照组;B.模型组;C.泼尼松组;D.人参平肺方低剂量组;
E.人参平肺方中剂量组;F.人参平肺方高剂量组;
与空白对照组比较,## $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.01$ 。

图1 人参平肺方对肺纤维化大鼠右肺脏器系数的影响

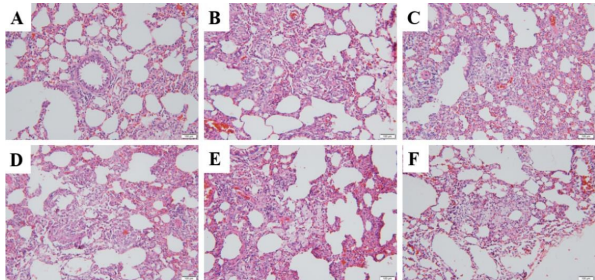
3.2 对肺纤维化大鼠肺脏炎症及纤维化的影响

二氧化硅粉尘悬液复制的大鼠肺纤维化模型肺

表1 大鼠肺纤维化模型 HE 染色及 Masson 染色评分结果($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(g · kg ⁻¹)	HE 病变评分结果	Masson 胶原评分结果
空白组	—	2.13 ± 0.35	0
模型组	—	5.94 ± 1.12 ^{##}	1.63 ± 0.52 ^{##}
泼尼松组	0.005	4.25 ± 1.75 [*]	1.38 ± 0.52
人参平肺方低剂量组	3	4.25 ± 1.10 ^{**}	1.19 ± 0.53
人参平肺方中剂量组	6	3.63 ± 1.03 ^{**}	1.13 ± 0.38 [*]
人参平肺方高剂量组	12	3.50 ± 0.85 ^{**}	1.50 ± 0.65

注:与空白组比较,## $P < 0.01$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。



A.空白对照组;B.模型组;C.泼尼松组;D.人参平肺方低剂量组;
E.人参平肺方中剂量组;F.人参平肺方高剂量组

图2 对肺纤维化大鼠肺脏 HE 染色结果(×200)

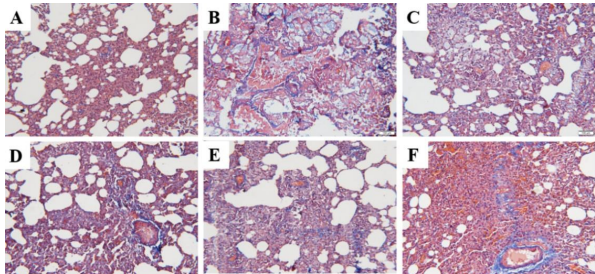
组织病变主要表现为肺泡壁和肺内支气管、血管分支周围间质有成纤维细胞增生并形成胶原纤维。HE 染色可见肺泡壁充血、炎细胞浸润及肺气肿,Masson 染色时胶原纤维呈蓝色。在给予人参平肺方后,肺泡壁充血、炎细胞浸润及肺气肿、肺组织纤维化程度均较模型组减轻,其中人参平肺方中、高剂量效果较好,与模型组相比具有显著性差异($P < 0.05 \sim 0.01$)。见表 1,图 2~3。

3.3 对肺纤维化大鼠肺组织中羟脯氨酸含量的影响

与空白对照组相比,模型组大鼠肺组织中 HYP 含量显著升高($P < 0.01$)。在给予人参平肺方后可明显降低肺组织中 HYP 的含量($P < 0.01$),其中人参平肺方中、高剂量组作用更加明显。见表 2。

3.4 对肺纤维化大鼠肺泡灌洗液中的 TGF-β1、NF-κB、PDGF、TNF-α 及 IFN-γ 水平的影响

与空白对照组相比,模型组大鼠肺泡灌洗液中的 TGF-β1、NF-κB、PDGF 及 TNF-α 水平显著升高,IFN-γ 水平显著降低($P < 0.01$)。在给予人参平肺方后可明显降低 TGF-β1、NF-κB、PDGF 及 TNF-α 水平($P < 0.05 \sim 0.01$),升高 IFN-γ 水平($P < 0.01$),其中人参平肺方中、高剂量组作用更加明显。见表 3。



A.空白对照组;B.模型组;C.泼尼松组;D.人参平肺方低剂量组;
E.人参平肺方中剂量组;F.人参平肺方高剂量组

图3 对肺纤维化大鼠肺脏 Masson 染色的影响(×200)

表 2 各组对肺纤维化大鼠肺组织中羟脯氨酸含量的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/ (g · kg ⁻¹)	HYP/ (μg · mg ⁻¹)
空白组	—	648.18±36.28
模型组	—	1 195.18±54.68 ^{##}
泼尼松组	0.005	922.53±74.12 ^{**}
人参平肺方低剂量组	3	1 060.38±64.57 ^{**}
人参平肺方中剂量组	6	827.44±49.74 ^{**}
人参平肺方高剂量组	12	794.63±44.54 ^{**}

注:与空白组比较,## $P<0.01$;与模型组比较,** $P<0.01$ 。

3.5 对肺纤维化大鼠肺脏组织中 TGF-β1、Samd2/3

表 3 各组对肺纤维化大鼠肺泡灌洗液中的 TGF-β1、NF-κB、PDGF、TNF-α 及 IFN-γ 水平的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

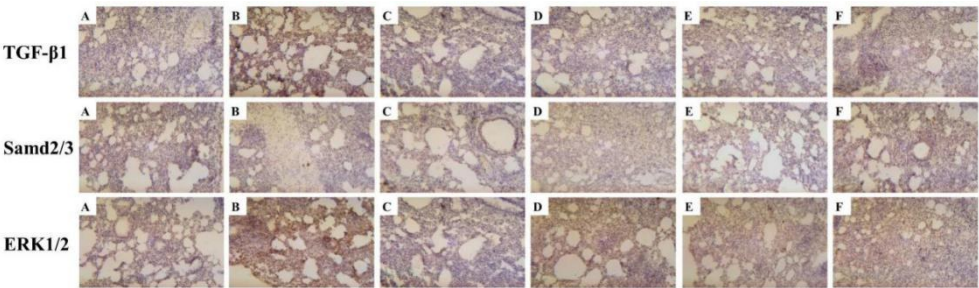
组别	剂量/ (g · kg ⁻¹)	TGF-β1/ (ng · mL ⁻¹)	NF-κB/ (pg · mL ⁻¹)	PDGF/ (pg · mL ⁻¹)	TNF-α/ (pg · mL ⁻¹)	IFN-γ/ (pg · mL ⁻¹)
空白组		39.99±2.27	527.58±26.66	12.94±0.53	179.56±9.86	74.84±6.90
模型组		54.47±2.38 ^{##}	752.93±40.79 ^{##}	16.03±0.56 ^{##}	231.14±8.37 ^{##}	49.54±3.36 ^{##}
泼尼松组	0.005	51.22±2.06 [*]	625.50±38.79 ^{**}	14.62±0.61 ^{**}	209.17±6.89 ^{**}	56.88±2.92 ^{**}
人参平肺方低剂量组	3	51.91±2.27 [*]	697.26±38.31 [*]	15.38±0.63 [*]	220.12±10.46 [*]	54.79±3.94 [*]
人参平肺方中剂量组	6	47.67±1.82 ^{**}	570.60±39.14 ^{**}	14.47±0.66 ^{**}	208.33±7.71 ^{**}	59.72±3.73 ^{**}
人参平肺方高剂量组	12	44.34±1.66 ^{**}	553.59±29.61 ^{**}	13.81±0.41 ^{**}	206.18±6.01 ^{**}	65.66±2.46 ^{**}

注:与空白组比较,## $P<0.05$,## $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

表 4 各组对肺纤维化大鼠肺脏组织 TGF-β1、Samd2/3 及 ERK1/2 表达的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	剂量/(g · kg ⁻¹)	TGF-β1	Smad2/3	ERK1/2
空白组		0.234±0.007	0.246±0.007	0.239±0.015
模型组		0.336±0.013 ^{##}	0.324±0.007 ^{##}	0.325±0.007 ^{##}
泼尼松组	0.005	0.283±0.006 ^{**}	0.282±0.005 ^{**}	0.284±0.004 ^{**}
人参平肺方低剂量组	3	0.313±0.007	0.310±0.009	0.309±0.007 [*]
人参平肺方中剂量组	6	0.295±0.004 ^{**}	0.298±0.003 ^{**}	0.295±0.005 ^{**}
人参平肺方高剂量组	12	0.271±0.018 ^{**}	0.266±0.005 ^{**}	0.264±0.016 ^{**}

注:与空白对照组比较,## $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。



A.空白对照组;B.模型组;C.泼尼松组;D.人参平肺方低剂量组;E.人参平肺方中剂量组;F.人参平肺方高剂量组

图 4 各组对肺纤维化大鼠肺脏组织 TGF-β1、Samd2/3 及 ERK1/2 表达的影响(×100)

4 讨论

肺纤维化是以弥漫性肺泡炎症和肺泡结构紊乱,最终形成肺间质纤维化为特征性病理改变的慢性进展性疾病^[2],针对肺纤维化的治疗以往以糖皮质激素和免疫抑制剂或细胞毒类药物以及抗纤维化制剂为主,但疗效均不佳,且长期使用激素和免疫抑

及 ERK1/2 蛋白表达水平的影响

免疫组织化学染色显示:与空白对照组相比,模型组大鼠肺脏中的 TGF-β1、Samd2/3 及 ERK1/2 蛋白表达水平显著升高($P<0.01$)。给药治疗后,阳性药组与模型组相比,TGF-β1、Samd2/3 及 ERK1/2 表达水平显著降低($P<0.01$);人参平肺方低剂量组与模型组相比,TGF-β1、NF-κB、ERK1/2 表达水平显著降低($P<0.05$),TGF-β1 及 Samd2/3 表达水平明显变化;人参平肺方中、高剂量组与模型组相比,TGF-β1、Samd2/3 及 ERK1/2 表达水平显著降低($P<0.01$)。见图 4,表 4。

($\bar{x} \pm s, n=8$)

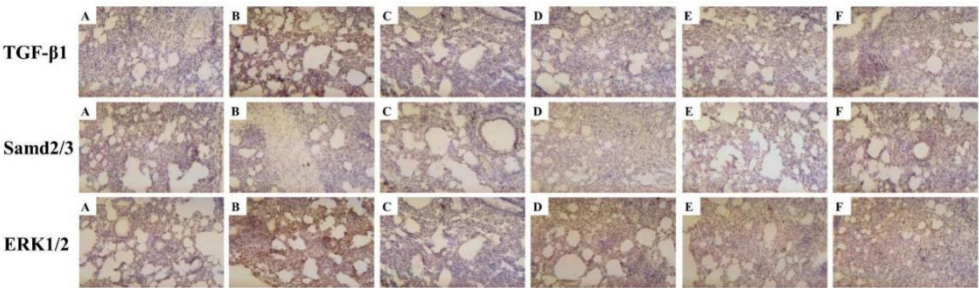
组别	剂量/ (g · kg ⁻¹)	TGF-β1/ (ng · mL ⁻¹)	NF-κB/ (pg · mL ⁻¹)	PDGF/ (pg · mL ⁻¹)	TNF-α/ (pg · mL ⁻¹)	IFN-γ/ (pg · mL ⁻¹)
空白组		39.99±2.27	527.58±26.66	12.94±0.53	179.56±9.86	74.84±6.90
模型组		54.47±2.38 ^{##}	752.93±40.79 ^{##}	16.03±0.56 ^{##}	231.14±8.37 ^{##}	49.54±3.36 ^{##}
泼尼松组	0.005	51.22±2.06 [*]	625.50±38.79 ^{**}	14.62±0.61 ^{**}	209.17±6.89 ^{**}	56.88±2.92 ^{**}
人参平肺方低剂量组	3	51.91±2.27 [*]	697.26±38.31 [*]	15.38±0.63 [*]	220.12±10.46 [*]	54.79±3.94 [*]
人参平肺方中剂量组	6	47.67±1.82 ^{**}	570.60±39.14 ^{**}	14.47±0.66 ^{**}	208.33±7.71 ^{**}	59.72±3.73 ^{**}
人参平肺方高剂量组	12	44.34±1.66 ^{**}	553.59±29.61 ^{**}	13.81±0.41 ^{**}	206.18±6.01 ^{**}	65.66±2.46 ^{**}

注:与空白组比较,## $P<0.05$,## $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

表 4 各组对肺纤维化大鼠肺脏组织 TGF-β1、Samd2/3 及 ERK1/2 表达的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	剂量/(g · kg ⁻¹)	TGF-β1	Smad2/3	ERK1/2
空白组		0.234±0.007	0.246±0.007	0.239±0.015
模型组		0.336±0.013 ^{##}	0.324±0.007 ^{##}	0.325±0.007 ^{##}
泼尼松组	0.005	0.283±0.006 ^{**}	0.282±0.005 ^{**}	0.284±0.004 ^{**}
人参平肺方低剂量组	3	0.313±0.007	0.310±0.009	0.309±0.007 [*]
人参平肺方中剂量组	6	0.295±0.004 ^{**}	0.298±0.003 ^{**}	0.295±0.005 ^{**}
人参平肺方高剂量组	12	0.271±0.018 ^{**}	0.266±0.005 ^{**}	0.264±0.016 ^{**}

注:与空白对照组比较,## $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。



A.空白对照组;B.模型组;C.泼尼松组;D.人参平肺方低剂量组;E.人参平肺方中剂量组;F.人参平肺方高剂量组

图 4 各组对肺纤维化大鼠肺脏组织 TGF-β1、Samd2/3 及 ERK1/2 表达的影响(×100)

制剂可出现感染、耐药等副作用,限制了其临床应用^[4],近年来,中药以及从中药和天然植物中提取的毒副作用低的有效成分已成为纤维化疾病治疗的新途径^[3,5]。在本实验中,二氧化硅所致的肺纤维化大鼠在用人参平肺方干预后,右肺系数、羟脯氨酸含量、肺泡炎症及肺纤维化程度较模型组明显减轻,表

现出人参平肺方能减轻肺泡炎症及改善肺纤维化,具有抗肺纤维化的作用。

HYP为胶原纤维中独有的一类氨基酸,测定其在组织中的含量可以换算出胶原蛋白的含量,HYP在胶原蛋白中占13.4%,在弹性蛋白中占极少量,其他蛋白中不存在,因此HYP的含量能反映胶原代谢的情况,测定组织中HYP含量,一方面可以判断纤维化程度,同时也可以筛选预防与治疗的药物^[6]

在肺纤维化的发病机制中,炎症介质和多种细胞因子构成的信号网络在局部肺损伤、炎症反应和随后的组织纤维增生修复过程中发挥重要的作用^[7]。TNF- α 是一种炎症细胞因子,在肺损伤时高度表达,与多种炎症介质和炎症细胞相互作用^[8],激活转录因子NF- κ B,介导白细胞趋化与聚集,发挥促炎症效应^[9],激活其它促纤维化细胞因子如TGF- β 等的活性,TGF- β 的激活,又会通过TGF- β /Smad信号加重纤维化的进程^[10],促进PDGF的产生和释放,PDGF的升高也加重了肺纤维化^[11]。IFN- γ 作为二型干扰素,具有抗病毒、抗增殖和免疫调节的作用,它也是有效的抗纤维化因子。IFN- γ 通过促进Th1型细胞因子应答,抑制Th2型细胞因子反应,而阻抑成纤维细胞的增生和胶原的沉积^[12]。因此本研究中我们检测了肺泡灌洗液中TGF- β 1、NF- κ B、PDGF、TNF- α 及IFN- γ 的水平,应用免疫组织化学染色法检测了肺组织中TGF- β 1、Samd2/3及ERK1/2的表达水平。研究显示:人参平肺方能够显著降低肺泡灌洗液TGF- β 1、NF- κ B、PDGF及TNF- α 水平,升高肺泡灌洗液IFN- γ 水平,降低肺组织TGF- β 1、Samd2/3及ERK1/2的表达。综上所述,通过本研究发现,人参平肺方可减轻或改善肺纤维化,其机制可能与TGF- β /Smad/ERK信号通路有关。

参考文献:

- [1] NAKAMURA T. Pulmonary fibrosis .IV. With special reference to its definition and classification[J]. Jpn J Med Sci Biol, 1962, 50:1093-1099.
- [2] TODD NW, LUZINA IG, ATAMAS SP. Molecular and cellular

- mechanisms of pulmonary fibrosis[J]. Fibrogenesis Tissue Repair, 2012, 5(1):11.
- [3] 黄成亮,李艳艳,范贤明,等.丹参联合川芎嗪对肺纤维化大鼠血清、支气管肺泡灌洗液中TNF- α 和TGF- β 1水平的影响[J].细胞与分子免疫学杂志,2013,29(7):673-676.
- HUANG CL, LI YY, FAN XM, et al. Effects of combination of Salvia and Ligustrazine on TNF- α and TGF- β 1 in serum and BALF of rats with pulmonary fibrosis[J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2013, 29(7):673-676.
- [4] COTTIN V, CRESTANI B, VALEYRE D, et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines[J]. Eur Respir Rev, 2014, 23 (132):193-214.
- [5] 刘理静,于小华,张平.白藜芦醇通过TGF- β 1/ADAMTS-1信号通路抑制肺纤维化[J].中国药理学通报,2013,29(3):425-431.
- LIU LJ, YU XH, ZHANG P. Resveratrol inhibits pulmonary fibrosis through TGF- β 1/ADAMTS-1 signaling pathway[J]. Chin Pharmacol Bull, 2013, 29(3):425-431.
- [6] COOER AD JR. Pulmonary fibrosis: pathways are slowly coming into light[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2000, 22: 520-523.
- [7] FERNANDEZ IE, EICKELBERG O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Lancet, 2012, 380(9842): 680-688.
- [8] SULLIVAN DE, FERRIS M, POCIASK D, et al. Tumor necrosis factor- α induces transforming growth factor- β 1 expression in lung fibroblasts through the extracellular signal-regulated kinase pathway[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005, 32 (4):342-349.
- [9] KELLY C, SHIELDS MD, ELBORN JS, et al. A20 regulation of nuclear factor- κ B: perspectives for inflammatory lung disease [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 44(6):743-748.
- [10] CHEN T, NIE HY, GAO X, et al. Epithelial-mesenchymal transition involved in pulmonary fibrosis induced by multi-walled carbon nanotubes via TGF- β /Smad signaling pathway[J]. Toxicol Lett, 2014, 226(2):150-162.
- [11] ZHAO J, SHI W, WANG YL, et al. Smad3 deficiency attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2002, 282 (3): 585-593.
- [12] HELBLING A, MCCANTS ML, MUSMAND JJ, et al. Immunopathogenesis of fish allergy: identification of fish-allergic adults by skin test and radioallergosorbent test[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 1996, 77(1): 48-54.

(编辑:董宇)