

生姜对 COPD 寒饮蕴肺证大鼠的干预作用研究

杨淑¹ 李玲玲¹ 温瀑¹ 马开² 王晓丹¹ 冯静¹ 崔瑛¹

(1 河南中医药大学/呼吸疾病诊疗与新药研发河南省协同创新中心, 郑州, 450046; 2 河南省中医药研究院, 郑州, 450003)

摘要 目的: 观察生姜水煎液对 COPD 寒饮蕴肺证大鼠的干预作用, 并初步探讨其作用机制。方法: 烟熏结合气管滴注脂多糖(LPS), 饮用冰水加寒冷刺激的方法建立 COPD 寒饮蕴肺证病证结合大鼠模型, 使用生姜水煎液进行干预, 通过观察大鼠一般形态, HE 染色观察肺组织病理学改变, 小动物呼吸机 Anires2005 检测肺功能, ELISA 法检测血液中炎症因子 IL-13、IL-10、IL-8、TNF- α 以及肺组织中水通道蛋白 AQP1、黏蛋白 Muc5ac 的表达, 初步探讨生姜水煎液对此病证的作用机制。结果: 与模型组比较, 生姜水煎液各给药组均可改善大鼠的一般形态和呼吸功能。并可显著降低大鼠血清中 IL-13、IL-10、IL-8、TNF- α 的表达; 改善肺组织的病理形态, 并显著增加肺组织中 AQP1 的表达、降低 Muc5ac 的表达。以生姜水煎液高剂量组效果最佳。结论: 生姜水煎液可改善 COPD 寒饮蕴肺证大鼠的一般形态和呼吸功能, 其作用机制与降低炎症反应、增加肺组织 AQP1 蛋白的表达和降低 Muc5ac 蛋白的表达有关。

关键词 生姜; COPD 寒饮蕴肺证; 作用机制

Study on Intervention Effect of Ginger on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rats with Cold Fluid in the Lung Syndrome

Yang Shu¹, Li Lingling¹, Wen Pu¹, Ma Kai², Wang Xiaodan¹, Feng Jing¹, Cui Ying¹

(1 Henan University of Chinese Medicine, Collaborative Innovation Center for Respiratory Disease Diagnosis and Treatment & Chinese Medicine Development of Henan Province, Zhengzhou 450046, China; 2 Henan Province Chinese Medical Research Institute, Zhengzhou 450003, China)

Abstract Objective: To investigate the intervention effect of ginger decoction on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) rats with cold fluid in the lung syndrome, and preliminarily explore its mechanism. **Methods:** COPD rats with cold fluid in the lung syndrome model was established by passive smoking combined with intratracheal instillation of lipopolysaccharide (LPS), and ice drink with cold temperature. The ginger decoction was used to intervene. The general condition of rats was observed. HE staining was used to detect the pathological changes of lung function. Small Animal Ventilator Anires 2005 was used to detect lung function. ELISA was used to detect blood inflammation factor IL-13, IL-10 and IL-8, TNF- α and lung tissue water channel AQP1 protein, sticky MUC5AC protein content. **Results:** Compared with model group, the administration of ginger decoction group could improve the general condition and respiratory function of rats, and could significantly reduce the expression of IL-13, IL-10 and IL-8, TNF- α in rat's serum; improve the pathology of lung, and significantly increase AQP1 expression, and reduce Muc5ac expression in the lung tissue. The high doses of ginger decoction showed the best effect. **Conclusion:** Ginger decoction can improve the general condition and lung function of COPD rats with cold fluid in the lung syndrome, whose mechanism is related with reducing inflammation reaction, increasing AQP1 protein and reducing Muc5ac expression in the lung tissue.

Key Words Ginger; COPD with cold fluid in the lung syndrome; Effect mechanism

中图分类号: R285.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.005

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Diseases, COPD)是一种常见的慢性呼吸系统疾病, 具有气道气流受限不完全可逆的特征。由于其患病人数多、死亡率高, 严重影响了患者的生命质量, 给患者的家庭和整个社会造成了很大的经济负担, 已成为一个重要的全球性公共卫生问题^[1]。而寒饮蕴肺证是 COPD 中高发的证型, 并且还广泛见于哮喘、慢性支气管炎中, 从相关文献的分析中可以

看出^[2-4], 在 COPD 的证型中, 寒饮蕴肺证的发病率比较高, 可占到 30% 以上, 是常见证型之一。

生姜为姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的新鲜根茎, 味辛, 性微温, 归肺、脾、胃经, 功效解表散寒, 温中止呕, 化痰止咳, 解鱼蟹毒; 用于风寒感冒, 胃寒呕吐, 寒痰咳嗽, 鱼蟹中毒^[5]。生姜主要成分包括萜类挥发油、姜辣素、二苯基庚烷等^[5-11]。药理研究表明, 生姜具有抗氧化^[12-13]、抗炎^[14-15]、抑菌^[16]、

基金项目: 国家自然科学基金项目(81473368)——基于“病证-效应-生物样本分析”方法生姜、干姜、炮姜药性物质研究

作者简介: 杨淑(1992.02—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药药性及抗焦虑作用研究, E-mail: 1159682469@qq.com

通信作者: 崔瑛(1961.05—), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中药药性及抗焦虑作用研究, E-mail: cyexin@126.com

止吐^[17]、抗肿瘤^[18]及降糖^[19]等多方面作用,但是关于其化痰止咳、温肺等方面的药理作用研究尚不深入。本文主要研究生姜水煎液对 COPD 寒饮蕴肺证大鼠的治疗作用,并初步探讨其作用机制,为临床治疗此类病症提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 健康雄性 Wistar 大鼠 60 只,体重 180 ~ 220 g, SPF 级,由山东鲁抗医药股份有限公司提供,许可证编号:SCXK 鲁 20130001。饲养于 18 ~ 22 °C 清洁级动物实验室内,自由饮食、饮水。

1.1.2 药物 生姜:生姜购于超市,经河南中医药大学陈随清教授鉴定为姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的新鲜根茎。水煎液的制备:生姜洗净,晾干,切成薄片,称取 2 kg,加 10 倍量的水回流提取 2 次,1 h/次,纱布过滤,合并滤液,浓缩至 1 g/mL,备用。

小青龙颗粒:各单味药均购于河南张仲景大药房股份有限公司。2015 版《中国药典》收载小青龙颗粒成人每日用量:麻黄 6 g、桂枝 6 g、白芍 6 g、干姜 6 g、细辛 3 g、炙甘草 6 g、法半夏 9 g、五味子 6 g,大鼠的用量按每 kg 体重为人用量的 10 倍进行换算,用热水溶解,制成所需浓度,备用。

1.1.3 试剂与仪器 脂多糖 LPS (Sigma L-2880); 大鼠白细胞介素-8 (IL-8) 酶联免疫分析试剂盒 (批号:1060764)、大鼠白细胞介素-10 (IL-10) 酶联免疫分析试剂盒 (批号:1060765)、大鼠白细胞介素-13 (IL-13) 酶联免疫分析试剂盒 (批号:1060766)、大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 酶联免疫分析试剂盒 (批号:1060767)、大鼠水通道蛋白 1 (AQP1) 酶联免疫分析试剂盒 (批号:1060768)、大鼠黏蛋白/黏液素 5AC (MUC5AC) 酶联免疫分析试剂盒 (批号:1060769),均为上海酶联生物科技有限公司生产。IVC- II 型 (智能型) 独立送风隔离笼具系统 (江苏苏州冯氏实验动物有限公司); Anires 2005 小动物呼吸测定仪 (北京贝兰博科技有限公司); LHP-10-H 超纯水器 (重庆力德高端水处理设备研发有限公司); 酶标仪 (BioTek Instruments, Inc.); Acculab 万分之一电子天平 (德国赛多利斯科学有限公司); JM-F-320G 多级闪蒸器 (河南金鼎科技发展有限公司); EL-S 电子分析天平 (常州市天之平仪器设备有限公司); IMS-40 全自动雪花制冰机 (常熟市雪科电器有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 大鼠适应性饲养 1 周后,

禁食 24 h 称重,标记,随机分为空白对照组,模型组,阳性组,生姜水煎液高、中、低剂量组,每组 10 只。除空白组外其余各组大鼠在第 1 天和第 14 天鼻腔滴注 LPS 200 μ L/只 (1 mg/mL),第 2 ~ 30 天 (第 14 天除外)置于自制染毒的木质烟箱内,每天给予两次烟熏,每只大鼠 1 支香烟,间隔 4 h,每次烟熏 30 min,其后将各造模组大鼠置于 0 °C 左右环境中给与寒冷刺激 1 h。12 h/d (8:00AM ~ 8:00PM) 持续给予 0 °C 冰水混合物,持续 30 d (第 1、14 天除外)。

1.2.2 给药方法 从造模第 16 天开始给药,空白对照组和模型组给予蒸馏水,阳性组给予小青龙颗粒水溶液,生姜水煎液高、中、低剂量组分别给予生姜水煎液 480 mg/mL、240 mg/mL、120 mg/mL,给药体积均为 1.0 mL/100 g,给药 15 d,直至造模结束。

1.2.3 检测指标

1.2.3.1 大鼠一般形态观察 观察大鼠的形态、活动状况、口鼻分泌物、咳嗽气喘等症状,称量体重、饮水量、进食量。

1.2.3.2 大鼠肺功能测定 30 d 后,称量大鼠体重,用水合氯醛腹腔注射麻醉,剥离气管,用小动物呼吸机 Anires 2005 检测各大鼠 FEV 0.1 (0.2 s 用力呼气容积)、FEV 0.2 (0.3 s 用力呼气容积)、FEV 0.1/FVC (FVC 为用力肺活量)、FEV 0.2/FVC、PEF (最大呼气流速)值。

1.2.3.4 标本的采集与处理 测定肺功能后,各大鼠腹主动脉取血,4 000 r/min,离心 10 min 得到血清样本;取出肺组织,部分保存于 -80 °C 备用,部分固定于甲醛溶液中,用于制作肺组织病理切片,光镜下观察、拍照、分析。

1.2.3.5 相关炎性因子及蛋白的测定 用 ELISA 法检测血清中炎性因子 IL-8、IL-10、IL-13、TNF- α 的含量以及肺组织中 AQP1 和黏蛋白 Muc5ac 的表达。按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学方法 实验数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,SPSS 21.0 进行单因素方差分析 (One-Way ANOVA) 统计处理,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般形态观察 与空白对照组比较,模型组大鼠形体消瘦,大便干结,被毛零乱,活动减少,咳嗽,打喷嚏并可听到痰鸣声,部分大鼠鼻尖上有血迹或淡白色分泌物;给药 1 周后观察,各给药组大鼠上述症状有所改善,且以生姜水煎液高剂量效果最佳。

说明生姜水煎液对 COPD 寒饮蕴肺证大鼠有一定的干预作用。

2.2 大鼠体重及饮水量及饮食量的变化 与空白对照组比较,模型组大鼠体重及饮水量、饮食量均明显降低,分别于给药第 3 天、第 7 天、第 12 天,称量大鼠的体重、饮水量、饮食量,结果显示,与模型组比较,各给药组大鼠的体重和饮水量均有不同程度的增加,且给药第 7 天起,阳性组和生姜高剂量组对大鼠体重和饮水量增加与模型组比较具有统计学意义($P<0.05$);给药后大鼠的饮食量也稍有增加,但与模型组比较,差异无统计学意义。见表 1、表 2。

表 1 生姜水煎液对大鼠体重的影响($\bar{x}\pm s,n=10$)

组别	体重(g)		
	给药第 3 天	给药第 7 天	给药第 12 天
空白对照组	349.34±18.05	364.45±19.28	382.57±21.39
模型组	320.62±20.32*	315.19±21.44*	322.99±22.31*
阳性组	320.14±17.46	339.73±26.25 Δ	362.04±25.00 Δ
生姜高剂量组	323.65±21.21	336.12±20.64 Δ	354.48±26.08 Δ
生姜中剂量组	327.06±22.21	324.35±25.74	345.26±28.41
生姜低剂量组	318.41±18.45	319.94±19.92	337.25±21.19

注:与空白组比较,* $P<0.05$;与模型组比较, $\Delta P<0.05$

表 2 生姜水煎液对大鼠饮水量的影响($\bar{x}\pm s,n=10$)

组别	饮水量(g)		
	给药第 3 天	给药第 7 天	给药第 12 天
空白对照组	363.60±2.40	366.60±2.69	361.00±2.44
模型组	250.25±28.78*	210.80±4.24*	219.40±22.78*
阳性组	247.05±21.14	301.15±86.76 Δ	292.04±12.08 Δ
生姜高剂量组	258.65±21.27	298.72±28.64 Δ	275.48±16.08 Δ
生姜中剂量组	247.06±23.21	264.35±24.74	245.36±20.41
生姜低剂量组	240.41±18.51	269.94±20.92	237.28±21.59

注:与空白组比较,* $P<0.05$;与模型组比较, $\Delta P<0.05$

2.3 对大鼠肺功能的影响 结果显示,与空白对照组比较,模型组大鼠的 FEV 0.1/FVC、FEV 0.2/FVC 和 PEF 均显著性降低($P<0.05$);与模型组比较,阳性组和生姜高剂量组可显著增加 FEV 0.1/FVC、FEV 0.2/FVC 和 PEF($P<0.05$),大鼠呼吸功能得到明显改善。见表 3。

表 3 生姜水煎液对大鼠肺功能的影响($\bar{x}\pm s,n=10$)

组别	Anires2005 呼吸测定相关指标		
	FeV0.1/FVC(%)	FeV0.2/FVC(%)	PEF(ml/s)
空白对照组	28.57±4.60	95.29±5.55	41.30±5.16
模型组	12.53±2.40*	56.68±8.89*	22.45±1.38*
阳性组	17.99±7.67 Δ	71.39±23.80 Δ	34.51±11.12 Δ
生姜高剂量组	17.20±5.27 Δ	72.46±18.64 Δ	35.48±6.08 Δ
生姜中剂量组	14.76±3.21	64.35±14.74	25.36±5.41
生姜低剂量组	14.41±4.51	61.94±14.92	16.69±3.99

注:与空白组比较,* $P<0.05$;与模型组比较, $\Delta P<0.05$

2.4 对大鼠血清中相关炎症反应因子表达的影响 与空白对照组比较,模型组大鼠血清中 IL-8、IL-10、IL-13 和 TNF- α 均显著性升高($P<0.01$),给药

后,与模型组比较,阳性组和生姜水煎液各剂量组均可极显著性降低上述各炎症反应因子的表达($P<0.01$)。见表 4。

2.5 对大鼠肺组织中 AQP1 和 Muc5ac 蛋白表达的影响 与空白对照组比较,模型组大鼠肺组织中 AQP1 的含量显著降低,而 Muc5ac 蛋白的表达显著升高,均具有统计学意义($P<0.01$),给药后,与模型组比较,阳性组和生姜水煎液高剂量组可显著升高 AQP1 的表达($P<0.05$ 或 $P<0.01$),各给药组均可显著性降低肺组织中 Muc5ac 蛋白的表达($P<0.01$)。见表 5。

2.6 对大鼠肺组织形态学的影响 HE 染色结果显示,模型组炎性细胞浸润面积增大,淋巴泡数目增多,而给药后可明显减少炎性细胞的浸润面积,减少淋巴泡数。见图 1。

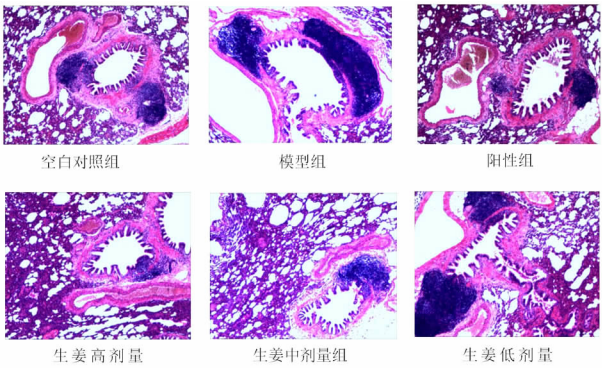


图 1 生姜水煎液对大鼠肺组织形态学的影响 (HE 染色 $\times 100$)

3 讨论

3.1 COPD 寒饮蕴肺证模型的选择与造模 生姜具有温肺止咳之功,实验方法观察生姜温肺功效应在肺寒模型上进行。通过文献研究,我们选择 COPD 寒饮蕴肺模型。COPD 寒饮蕴肺证模型的造模方法有多中,我们参考大量的文献^[20-22]并在多次预实验的基础上,最终确定造模方法为:烟熏加气管滴注 LPS,饮用冰水,外加寒冷刺激。实验中观察到,模型大鼠形体消瘦,大便干结,被毛零乱,活动减少,咳嗽,打喷嚏并可听到痰鸣声,部分大鼠鼻尖上有血迹或淡白色分泌物等表现,与王洪武等^[23]寒饮蕴肺证辨证要点为痰多及痰鸣声,气喘胸闷,畏寒肢冷,四肢无力等表现有相似之处。FEV₁/FVC、FEV₂/FVC 为肺一定时间内的平均流速、PEF 为用力最大呼气流速,在模型组,上述数值明显降低,说明模型动物呼吸功能受到明显损伤。加之动物表现出明显寒像,表明寒饮蕴肺模型造模成功。给予阳性药物以及生姜的模型组大鼠,其外在表现、饮食、

表4 生姜水煎液对大鼠血清中 IL-8、IL-10、IL-13 和 TNF-a 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	血清中相关炎症反应因子			
	IL-8 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	IL-13 (ng/L)	TNF-a (ng/L)
空白对照组	61.87 ± 4.43	9.39 ± 1.41	9.71 ± 0.72	12.52 ± 1.31
模型组	80.99 ± 2.74 ^{**}	12.93 ± 0.62 ^{**}	13.14 ± 1.29 ^{**}	17.60 ± 2.40 ^{**}
阳性组	70.98 ± 4.40 ^{△△}	10.29 ± 0.97 ^{△△}	11.18 ± 0.92 ^{△△}	14.35 ± 1.44 ^{△△}
生姜高剂量组	51.20 ± 4.44 ^{△△}	8.15 ± 1.95 ^{△△}	8.54 ± 2.05 ^{△△}	11.09 ± 2.28 ^{△△}
生姜中剂量组	55.04 ± 4.89 ^{△△}	7.42 ± 1.39 ^{△△}	7.32 ± 0.90 ^{△△}	12.15 ± 2.06 ^{△△}
生姜低剂量组	55.07 ± 5.23 ^{△△}	6.40 ± 0.89 ^{△△}	7.51 ± 0.96 ^{△△}	10.66 ± 1.79 ^{△△}

注:与空白组比较,^{*} $P < 0.01$;与模型组比较,^{△△} $P < 0.01$

表5 生姜水煎液对大鼠肺组织中 AQP1 和 Muc5ac 表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	AQP1 (μg/L)	Muc5ac (μg/L)
空白对照组	18.35 ± 4.35	0.47 ± 0.05
模型组	12.68 ± 1.14 ^{**}	0.84 ± 0.05 ^{**}
阳性组	17.02 ± 1.50 ^{△△}	0.58 ± 0.06 ^{△△}
生姜高剂量组	14.97 ± 1.52 [△]	0.42 ± 0.05 ^{△△}
生姜中剂量组	12.57 ± 1.70	0.43 ± 0.08 ^{△△}
生姜低剂量组	13.04 ± 1.86	0.42 ± 0.08 ^{△△}

注:与空白组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

饮水等均有明显改善。同时,FEV₁/FVC、FEV₂/FVC、PEF 数值明显回升,呼吸功能得到明显改善。其中生姜高剂量在改善呼吸功能方面尤为明显。表明生姜温肺止咳之功,确有改善 COPD 寒饮蕴肺证模型的作用。

3.2 相关指标的选择与作用机制 COPD 寒饮蕴肺证的形成是多方面因素参与的发病过程。目前大多数学者认为,COPD 寒饮蕴肺证是以气道、肺实质和肺血管的慢性炎性反应为特征的,在肺的不同部位有 3 种细胞发生了变化,它们是肺泡巨噬细胞、中性粒细胞及 T 淋巴细胞增加,激活的炎性反应细胞释放多种递质,这些递质破坏肺的结构和(或)促进中性粒细胞炎性反应。这些递质包括一些炎性反应因子,如 IL-8^[24]、IL-10、IL-13^[25-26]、TNF-α^[27]等,其中 IL-10 是公认的炎性反应与免疫抑制因子,但在 COPD 寒饮蕴肺证的病理生理过程中,其变化与病情相关,有报道显示,在急性发作期,IL-10 升高,缓解期维持不变^[28]。另外,还有一些蛋白,如水通道蛋白 AQP1^[29-30]和黏蛋白 Muc5ac^[31-32]与气道内水的转运、气道粘液的分泌状态、呼吸道炎性反应、气流受限程度密切相关。AQP1 主要在气道周围毛细血管、淋巴管及肺泡毛细血管内皮细胞和脏层胸膜间上皮细胞上表达,负责清除支气管和脉管周围组织的内水分^[33]。在肺损伤动物模型研究中发现,AQP1 的表达会下调^[34]。而随着 AQP1 的表达下降,气道高反应大鼠黏液分泌量明显增多,Muc5ac

的表达也增多。提示 AQP1 的表达与气道黏液分泌总量呈现负相关的趋势;AQP1 的表达与黏液中的 Muc5ac 表达呈现负相关的趋势^[35]。

本实验对上述指标进行了检测,发现生姜水煎液可通过降低炎性反应因子 IL-13、IL-10、IL-8、TNF-α 的表达、升高肺组织水通道蛋白 AQP1 的表达并降低黏蛋白 Muc5ac 的表达,从而达到治疗 COPD 寒饮蕴肺证的作用。

综上所述,生姜水煎液对 COPD 寒饮蕴肺证有一定的干预作用,其作用机制与降低血清中炎性反应因子的表达、升高肺组织水通道蛋白 AQP1 的表达并降低黏蛋白 Muc5ac 的表达有关。

参考文献

[1]翁凤钗,王振伟,汤杰.慢性阻塞性肺疾病急性加重期的中医治疗进展[J].临床肺科杂志,2011,16(12):1923-1925.

[2]余学庆,李建生,李历.慢性阻塞性肺疾病(COPD)中医证候分布规律的研究[J].河南中医学院学报,2003,18(4):44-46.

[3]王洪武.寒饮蕴肺证的理论及其辨证要点的临床调研[D].济南:山东中医药大学,2003.

[4]刘炜,葛正行,李波.慢性阻塞性肺疾病患者中医体质分布特点及其与证候的关系研究[J].中国中药杂志,2013,38(20):3587.

[5]国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2015:101.

[6]张英锋,马子川.生姜的成分及应用[J].化学教学,2012,33(8):73-74,80.

[7]熊华.生姜的应用研究进展[J].中国调味品,2009,34(11):38-40,54.

[8]宣伟东,卞俊,袁兵,等.生姜化学成分的研究[J].中草药,2008,39(11):1616-1619.

[9]李录久,刘荣乐,陈防,等.生姜的功效及利用研究进展[J].安徽农业科学,2009,37(30):14656-14657,14696.

[10]包磊.生姜和延胡索的化学成分研究[D].北京:中国协和医科大学,2010.

[11]王啸.生姜活性部位与成分研究进展[J].中医研究,2009,22(12):53-55.

[12]王娜,褚衍亮.大孔吸附树脂分离纯化生姜黄酮及抗氧化活性研究[J].中国调味品,2010,35(12):51-55.

[13]张青,吕波,王雨,等.生姜对小鼠运动疲劳的对抗作用[J].西安交通大学学报:医学版,2012,33(1):122-125.

[14]曾高峰,张志勇,鲁力,等.生姜提取物对阿尔茨海默病大鼠

- 物炎症因子的影响[J]. 广东医学, 2013, 34(7): 1014-1016.
- [15] 姚希乐. 四妙二藤汤加味治疗湿热阻络型类风湿关节炎的效果观察[J]. 中国医药, 2016, 11(8): 1207-1211.
- [16] 张云玲, 郑一敏, 胡少南, 等. 6-姜酚对幽门螺杆菌的抑菌作用研究[J]. 现代食品科技, 2013, 29(6): 1259-1261, 1305.
- [17] 陈苗, 陈廷英, 郭梅, 等. 鲜生姜片配合西药治疗肿瘤化疗后及对恶心呕吐的影响[J]. 陕西中医, 2013, 34(4): 448-449.
- [18] 张霖, 吴庆琛, 张诚. 生姜醇提取物对人肺腺癌细胞(A549)增殖和凋亡的影响[J]. 中国药房, 2009, 21(39): 3656-3658.
- [19] 秦燕弟, 魏晓梅, 王晓丽. 生姜醇提取物对糖尿病小鼠肾损害保护作用的研究[J]. 大理学院学报, 2013, 12(6): 34-37.
- [20] 宋一平, 崔德健, 茅培英. 慢性阻塞性肺病大鼠模型的建立及药物干预的影响[J]. 军医进修学院学报, 2001, 22(2): 99-102.
- [21] 陈林知, 戴天木. 寒饮蕴肺证大鼠病理模型的建立[J]. 湖北中医杂志, 2007, 29(12): 13-14.
- [22] 潘宗奇, 蔡晨浩, 冯贤惠, 等. 寒饮蕴肺证大鼠模型建立方法探索[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(5): 919-922, 972.
- [23] 王洪武, 孙广仁. 寒饮蕴肺证辨证要点临床调查[J]. 山西中医, 2004, 20(3): 41-43.
- [24] Chung K F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease[J]. EurRespirJ, 2001, 18: 50-59.
- [25] Kasaian MT, Miller DK. IL-13 as a therapeutic target for respiratory disease[J]. Biochem Pharmacol, 2008, 76(2): 147-155.
- [26] 董三军, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期血清白介素 4 及白介素 13 水平调查[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(28): 7048.
- [27] Sun SH, Tang WX, Liu C, et al. Effects of tumonecrosis factor alpha on proteolysis of respiratory muscles in rats with chronic obstructive pulmonary diseases[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2007, 30(3): 186-191.
- [28] 杜月娟, 沈江平. IL-4 及 IL-10 在 COPD 发病机制中的作用[J]. 健康之路, 2013, 12(8): 252.
- [29] 关方霞, 关玉霞, 杨波, 等. 星形胶质细胞形态学观察在高通量药物筛选水通道蛋白 4 抑制剂中的应用[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2006, 41(5): 870-872.
- [30] Verkman AS. Role of aquaporins in lung liquid physiology[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2007, 159(3): 324-330.
- [31] Kirkham S, Sheehan JK, Knight D, et al. Heterogeneity of airways mucus: variations in the amounts and glycoforms of the major oligomeric mucins MUC5AC and MUC5B[J]. Biochem J, 2002, 361(3): 537-546.
- [32] 张蔚, 谭艳芳, 江山平, 等. 吕志强. 福莫特罗对哮喘小鼠气道杯状细胞增生及粘蛋白 MUC5ac mRNA 表达的影响[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2010, 31(3): 332-337.
- [33] Song Y L, Yang B X, Michael A M, et al. Role of aquaporin water channels in pleural fluid dynamics[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2000, 279: 1744-1750.
- [34] Borok Z, Verkman A S. Lung edema clearance; 20 years of progress: invited review; role of aquaporin water channels in fluid transport in lung and airways[J]. J Appl Physiol, 2002, 93(6): 2199-2206.
- [35] 熊本强, 李翔, 李喜兵, 等. 水通道蛋白 1 对气道高反应大鼠粘液高分泌的影响[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2012, 9(1): 6-9.

(2018-03-02 收稿 责任编辑: 徐颖)

(上接第 802 页)

- [2] 苏本伟, 张协君, 朱开昕, 等. RP-HPLC 法测定桑寄生中槲皮苷和槲皮素含量的提取方法比较[J]. 广西中医药, 2012, 35(4): 53-55.
- [3] 李永华, 苏本伟, 张协君, 等. 桑寄生及其寄主植物桑树 1-脱氧野尻霉素含量相关性研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2102.
- [4] 王誉霖, 张文龙, 龙小琴, 等. 不同寄主植物对桑寄生挥发性成分的影响研究[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(8): 17-25 + 32.
- [5] 苏娣, 梁毅, 周欣欣, 等. 桑寄生有效部位对白血病细胞株 K562 抑制作用的研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2011, 13(2): 12-15.
- [6] 张瑾. 桑寄生的成分分析及其抗白血病细胞活性部位的筛选研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [7] 叶立新, 王继红, 黄华利. 桑寄生对肾性高血压大鼠血浆 β -内啡肽浓度影响的量效作用[J]. 中国临床康复, 2005, 9(27): 84-85.
- [8] 刘丽娟, 周诚. 复方桑寄生钩藤颗粒对高血脂大鼠血压、血脂的影响[J]. 中国药业, 2011, 20(19): 5-6.
- [9] 汪宁, 朱荃, 周义维, 等. 桑寄生对培养的人 HepG2 细胞葡萄糖消耗作用的影响[J]. 中医药学刊, 2006, 24(3): 442-443.
- [10] 杨再波, 杨胜峦, 龙成梅, 等. 桑寄生中总黄酮的含量测定及抗氧化活性研究[J]. 食品研究与开发, 2012, 33(3): 120-122.
- [11] Jae-Myung Yoo, Ju-Hye Yang, Young Soo Kim, etc. Inhibitory Effect of Loranthus parasiticus on IgE-Mediated Allergic Responses in RBL-2H3 Cells[J]. Mediators of Inflammation, 2016, 2016: 75-77.
- [12] Jin Bae Weon, Jiwoo Lee, Min Rye Eom, etc. The Effects of Loranthus parasiticus on Scopalamine-Induced Memory Impairment in Mice[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2014, 2014: 130-134.
- [13] Daniel Zin Hua Wong, Habsah Abdur Kadir, Choy Long Lee, etc. Neuroprotective properties of Loranthus parasiticus aqueous fraction against oxidative stress-induced damage in NG108-15 cells[J]. Journal of Natural Medicines, 2012, 66(3): 97-99.

(2018-03-02 收稿 责任编辑: 徐颖)