

牛珀至宝微丸对内毒素致急性肺损伤纤维化大鼠 辅助性 T 细胞的影响

杨丽娜¹, 杜少辉¹, 黎晖², 陈东风², 周健洪², 陈阳燕³, 黄玮⁴, 张蓉⁵

(1. 广州中医药大学深圳附属医院, 广东 深圳 518033;

2. 广州中医药大学基础医学院, 广东 广州 511400; 3. 湖南中医药大学第二附属医院, 湖南 长沙 410005;

4. 广东省中医院大学城分院, 广东 广州 511400; 5. 深圳市第六人民医院, 广东 深圳 518067)

【摘要】目的 观察牛珀至宝微丸对内毒素致急性肺损伤纤维化(RPF)大鼠辅助性 T 细胞(Th 细胞)的影响。**方法** 将 224 只健康 Wistar 大鼠按随机数字表法分为对照组、模型组、地塞米松组(地米组)和牛珀至宝微丸组(牛丸组),每组 56 只。采用内毒素“三次打击”造成 RPF 模型。于制模前 3 d 和制模后 7 d 牛丸组给予牛珀至宝微丸 500 mg/kg 灌胃,每日 2 次,共用 10 d;地米组腹腔注射地塞米松 3.0 mg/kg,每日 1 次,连用 7 d;对照组给予等体积蒸馏水灌胃。于给药后 1、3、7、9、14、21、28 d 7 个时间点取血和支气管肺泡灌洗液(BALF),用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清及 BALF 中 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-4(IL-4)含量;然后取肺组织用苏木素-伊红(HE)染色及 Van Gieson 法染色,光镜下观察肺组织形态学变化。**结果** HE 染色显示,模型组肺间质增厚,肺泡腔内大量炎性渗出,腔内微血栓形成;地米组肺间质增厚,炎性渗出减少明显;牛丸组渗出较地米组稍增多,肺间质基本正常。Van Gieson 法染色显示:模型组胶原纤维表达明显;地米组胶原纤维表达减少不明显;牛丸组胶原纤维表达显著减少。ELISA 试验显示:模型组 BALF 和血清中 IFN- γ 显著升高,地米组 7 d 时最低,14 d 上升至治疗前水平,21 d 逐渐下降;牛丸组 IFN- γ 持续处于高水平后缓慢回落,给药后 7 d 起各时间点 BALF 和血清中 IFN- γ 水平即明显高于模型组和地米组[BALF (ng/L): 140.47 ± 4.22 比 149.23 ± 8.35 、 90.67 ± 6.65 ;血清 (ng/L): 140.47 ± 4.15 比 100.43 ± 11.05 、 99.35 ± 7.85 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$]。各组 BALF 和血清中 IL-4 显著升高,7 d 时最高,以后逐渐降低,给药后 28 d 牛丸组显著低于模型组和地米组[BALF (ng/L): 6.60 ± 1.05 比 7.20 ± 1.25 、 8.55 ± 1.05 ,血清 (ng/L): 6.75 ± 1.05 比 7.21 ± 1.25 、 8.25 ± 1.15 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$]。**结论** 牛珀至宝微丸通过促进 IFN- γ 分泌、抑制 IL-4 分泌,调整 Th 细胞失衡,以达到抗炎、减轻肺损伤、抑制肺纤维化的作用。

【关键词】 肺损伤,急性; 肺纤维化; 内毒素; 牛珀至宝微丸; 辅助性 T 细胞; 中西医结合疗法

Effects of Niupo Zhibao pellet on helper T cell expression in rats with endotoxin-induced acute pulmonary fibrosis YANG Li-na*, DU Shao-hui, LI Hui, CHEN Dong-feng, ZHOU Jian-hong, CHEN Yang-yan, HUANG Wei, ZHANG Rong. *Affiliated Shenzhen Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518033, Guangdong, China

Corresponding author: YANG Li-na, Email: 244875166@qq.com

【Abstract】Objective To observe the effects of Niupo Zhibao pellet, a compound traditional Chinese herbal medicine, on helper T cell (Th cell) expression in rats with endotoxin-induced rapid pulmonary fibrosis (RPF). **Methods** Two hundred and twenty-four Wistar rats were randomly divided into four groups: normal control, model, dexamethasone (DXM) and Niupo Zhibao pellet (NW) groups (each $n=56$). By using endotoxin three-hit regimen, the RPF model was established. Three days before and 7 days after the establishment of models in NW group, they were administered with the pellet by intragastric feeding, 50 mg/100 g of distilled water twice a day, a total of 10 days medication. Rats in DXM group received DXM intraperitoneal injection, 3.0 mg/kg once a day for consecutive 7 days. Rats in normal control group were administered with the same volume of distilled water by intragastric administration. On 1, 3, 7, 9, 14, 21, 28 days after the administration, blood and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) specimens were collected. The contents of γ -interferon (IFN- γ) and interleukin-4 (IL-4) in the serum and BALF were investigated by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). The lung tissue was stained by hematoxylin-eosin (HE) and Van Gieson respectively. Morphological changes in lung tissue were observed under light microscope. **Results** HE staining showed that the pulmonary interstitial tissues of rats in model group were thickened, there was a large amount of inflammatory exudates, and micro thrombi were seen in alveolar space. The pulmonary interstitial tissues in rats of DXM group were thickened too, but the inflammatory exudate in alveolar space was much less. Compared to rats in DXM group, the rats in NW group had slightly more inflammatory exudate and their pulmonary interstitial tissues were basically normal. Van Gieson staining showed that the expression of collagen fiber in model group was obvious, that of DXM group less than the former one but not significant, while that in the NW group was reduced markedly. ELISA assays demonstrated that the levels of IFN- γ in BALF and serum in

model group were increased significantly, those in DXM group were lowered to the minimum on the 7th day, raised to the levels before treatment on the 14th day, and gradually declined on the 21st day. In the NW group, the IFN- γ was consistently at a high level, and then gradually declined at a slow rate. After 7 days of drug administration, the IFN- γ levels in BALF and serum at various time points in NW group were obviously higher than those in model and DXM groups [BALF (ng/L): 140.47 ± 4.22 vs. 149.23 ± 8.35 , 90.67 ± 6.65 ; serum (ng/L): 140.47 ± 4.15 vs. 100.43 ± 11.05 , 99.35 ± 7.85 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$]. The levels of IL-4 in BALF and serum in each group increased significantly, reached to their maximum on the 7th day, and then gradually decreased. After the drug administration for 28 days, those levels in NW group were obviously lower than those in model and DXM group [BALF (ng/L): 6.60 ± 1.05 vs. 7.20 ± 1.25 , 8.55 ± 1.05 , serum (ng/L): 6.75 ± 1.05 vs. 7.21 ± 1.25 , 8.25 ± 1.15 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$]. **Conclusion** Niupo Zhibao pellet can suppress inflammation, ameliorate injury of lungs and inhibit lung fibrosis by promoting IFN- γ secretion, restraining IL-4 secretion and adjusting the imbalance of Th cells.

【Key words】 Acute lung injury; Pulmonary fibrosis; Endotoxin; Niupo Zhibao pellet; Helper T cell; Integrated traditional Chinese and western medicine therapy

各种严重的休克、感染与创伤可造成急性肺损伤 (ALI), 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是其严重表现, 其中 40% ~ 70% 的患者因为难以控制的肺纤维化而死亡^[1]。2003 年发生的严重急性呼吸综合征 (SARS) 死亡患者多数表现为 ARDS 并发肺纤维化^[2-4]。本课题组前期研究显示, 采用内毒素“三次打击”成功复制 ALI 纤维化 (RPF) 模型, 3 ~ 7 d 和 14 ~ 21 d 是纤维化过程中的两个关键时间窗^[5]。牛珀至宝微丸可经蛋白激酶 C (PKC) 通路抑制内毒素诱导的一氧化氮 (NO) 合成而调节血压^[6], 负调节内毒素刺激 RAW264.7 细胞引起的 PKC 磷酸化激活和膜移位, 并可延长 PKC 抑制^[7], 对感染性休克的内厥外脱证及内毒素休克所致的心、脑、肺、肝、肾损伤有明显改善作用, 且其机制与下调诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达相关^[8-9], 并能影响胶原纤维表达^[10], 其减轻内毒素肺纤维化的机制可能与其调节泛素化调节因子-2 (smurf2)、Smad 核转录共抑制因子抗体 (snoN) 在肺组织内的表达有关^[11]。本研究拟进一步探讨其治疗 RPF 的作用机制。

1 材料与方

1.1 材料: 健康 Wistar 大鼠 224 只, 由广州中医药大学实验动物中心提供, 动物合格证号: SCXK 粤监证字 2006A013。脂多糖 (LPS, 血清型 O55 : B5) 购自美国 Sigma 公司 (批号 L2880); 牛珀至宝微丸 (由水牛角、琥珀、血竭、石菖蒲、大黄等组成, 每支 1 g) 由江西中医学院热病研究室提供 (批号: 9901), 使用时制备成含生药量 1 mg/mL 的混悬溶液; 地塞米松磷酸钠粉剂购自美国 Sigma 公司; γ -干扰素 (IFN- γ)、白细胞介素-4 (IL-4) 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒购自美国 RapidBio Lab 公司。

1.2 实验分组及给药方法: 将动物按随机数字表法分为对照组、模型组、地塞米松组 (地米组) 和牛珀至宝微丸组 (牛丸组), 每组 56 只。采用内毒素“三

次打击”制备 RPF 模型^[5], 于制模前 3 d 和制模后 7 d 牛丸组给予牛珀至宝微丸 500 mg/kg 灌胃, 每日 2 次, 共用 10 d; 地米组每日 1 次腹腔注射地塞米松 3.0 mg/kg, 连用 7 d。对照组给予等体积蒸馏水灌胃。于制模后 1、3、7、9、14、21、28 d 7 个时间点取材。

本实验过程中动物的处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 肺组织形态学观察: 用 4% 多聚甲醛水溶液全身灌注, 取肺组织用苏木素-伊红 (HE) 染色及 Van Gieson 法染色, 光镜下观察肺组织形态学变化。

1.3.2 血清及支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中 IFN- γ 、IL-4 含量测定: 水合氯醛麻醉大鼠后暴露腹腔, 下腔静脉取血约 3 ~ 4 mL, 肝素抗凝, 离心 10 min 收集血清; 再暴露气管, 开胸, 经气管插入 12 号针头行右肺支气管肺泡灌洗, 分别用 2 mL 和 3 mL 4 °C 生理盐水灌洗 2 次, 总量为 5 mL。等量收集 BALF, 离心 10 min, 分离上清液与沉淀, 用 ELISA 试验测定血清及 BALF 中 IFN- γ 及 IL-4 含量, 操作严格按试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析: 用 SPSS 11.5 统计软件处理数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 正态分布的计量资料两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间资料比较采用单因素方差分析, 组内比较采用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般状态: 模型组出现活动减少、厌食、嗜睡、毛发竖起、排稀水样便, 大鼠 24 h 时口鼻处均可见血性分泌物, 抓取时无力逃避, 呼吸频率加快, 呼吸窘迫, 有部分出现明显的紫绀, 可闻及“哮喘样”声音; 7 d 后上述表现减轻。两个治疗组用药后上述症状减轻, 地米组大鼠体质量明显减轻、恢复较慢; 牛丸组体质量无明显变化。

2.2 肺组织形态学观察

2.2.1 HE 染色:对照组肺泡结构正常,细支气管周围炎性细胞浸润少见。模型组细支气管收缩闭锁,肺间质增厚,肺泡结构不完整,肺内血栓形成,炎性细胞浸润多见,肺泡壁毛细血管扩张充血,支气管周围及肺泡腔见红细胞渗出。地米组肺泡结构紊乱,炎性渗出减少明显。牛丸组水肿减轻,肺泡腔内炎性渗出物较地米组稍增多,但肺间质基本正常,肺泡完整,与模型组比较改善明显。

2.2.2 Van Gieson 法染色:模型组胶原纤维表达较对照组明显,9 d 时肺泡隔、血管壁、支气管壁胶原纤维表达最为显著。两个治疗组胶原纤维表达均较模型组减少,但地米组减少不明显;28 d 牛丸组肌层下血管壁与支气管壁可见少量胶原纤维表达,内皮下的胶原纤维表达显著减少,肺泡隔阳性表达不明显。

2.3 血清和 BALF 中 IFN- γ 、IL-4 含量变化(表 1~2):模型组血清中 IFN- γ 于 1 d 时最高,后逐渐降低, BALF 中 IFN- γ 水平于 7 d 时最高。地米组 7 d 时血清和 BALF 中 IFN- γ 水平均显著降低,14 d 时最高,21 d 和 28 d 有所降低。牛丸组血清和 BALF 中 IFN- γ 水平均呈增高趋势,14 d 最高,21 d 和 28 d 有所降低,但血清水平仍高于治疗 1 d;7 d 开始与地米组比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。模型组血清和 BALF 中 IL-4 水平均于 7 d 时最高。地米组 7 d 和 21 d 时血清和 BALF 中 IL-4 水平均较模型组降低,14 d 和 28 d 时显著升高。牛丸组血清和 BALF 中 IL-4 水平于 7 d 时最高,21 d 和

28 d 较模型组显著下降(均 $P < 0.05$),14 d 和 28 d 时与地米组比较差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

3 讨论

RPF 是肺部炎症导致肺泡持续性损伤,以及细胞外基质(ECM)产生致细胞反复破坏、修复、重建及过度沉积的过程,是机体组织遭受损伤后的过度修复反应,其病理过程可分为渗出期、增生期和纤维化期^[2]。既往认为纤维化只是发生在肺损伤晚期,现在发现在肺损伤早期就同时存在炎症反应与纤维化,其主要表现为被炎症激活的细胞合成产生 ECM,导致间质胶原沉积、间质纤维化,成纤维细胞进入肺泡中,黏附于受损的基膜表面,形成肺泡内纤维化^[2],而肌成纤维细胞在肺组织纤维化重构过程中起重要作用^[12]。李燕芹等^[13]研究发现,在 ALI 早期,肺部出现明显纤维组织增生的同时,存在肺部微血管增加,提示肺纤维化与血管生成之间有一定关系。在 ALI 发生纤维化过程中,炎症反应是纤维化的根源,纤维化是对炎症过度修复的结果^[14]。梁贤凯等^[15]综合近年研究认为,采用能反映肺功能障碍和血气屏障损伤敏感而可靠的生物标志物作为肺纤维化的早期诊断指标,并且以此判断疾病的转归、预后,极具临床应用价值。

1986 年 Mosmann 等^[16]首次发现 CD4⁺ 辅助性 T 细胞(Th)具有两种功能不同的亚群,即 Th1 和 Th2 细胞。1991 年 Romagnani 证实它们来源于同一前体细胞 Th0 细胞,在不同细胞因子、抗原呈递细胞及不同抗原剂量等环境作用下, Th0 可分别分化成 Th1 和 Th2^[17]。Th1 型细胞因子包括 IFN- γ 、肿瘤

表 1 各组大鼠血清中 IFN- γ 、IL-4 含量变化($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	IFN- γ (ng/L)					IL-4 (ng/L)				
		给药 1 d	给药 7 d	给药 14 d	给药 21 d	给药 28 d	给药 1 d	给药 7 d	给药 14 d	给药 21 d	给药 28 d
对照组	56	73.03 $\pm$ 1.26	70.05 $\pm$ 2.16	70.03 $\pm$ 1.25	71.05 $\pm$ 1.05	70.05 $\pm$ 1.05	7.33 $\pm$ 1.05	7.20 $\pm$ 1.05	7.21 $\pm$ 1.05	7.20 $\pm$ 1.05	7.21 $\pm$ 1.15
模型组	56	135.09 $\pm$ 2.25 ^a	100.43 $\pm$ 11.05 ^a	95.34 $\pm$ 6.89 ^a	94.43 $\pm$ 7.35 ^a	95.30 $\pm$ 7.25 ^a	7.22 $\pm$ 1.25	11.34 $\pm$ 1.24 ^a	7.35 $\pm$ 1.05	7.23 $\pm$ 1.25	7.21 $\pm$ 1.25
地米组	56	118.35 $\pm$ 1.55 ^b	99.35 $\pm$ 7.85	119.65 $\pm$ 5.55 ^b	96.54 $\pm$ 6.35	97.35 $\pm$ 1.45 ^b	7.25 $\pm$ 1.45	10.75 $\pm$ 1.25 ^b	8.90 $\pm$ 1.05 ^b	7.15 $\pm$ 1.15	8.25 $\pm$ 1.15 ^b
牛丸组	56	125.54 $\pm$ 1.45 ^{bc}	140.47 $\pm$ 4.15 ^{bc}	145.79 $\pm$ 3.65 ^{bc}	135.35 $\pm$ 4.35 ^{bc}	130.25 $\pm$ 1.55 ^{bc}	7.25 $\pm$ 1.05	10.25 $\pm$ 1.05 ^b	7.15 $\pm$ 1.05 ^c	6.65 $\pm$ 1.05 ^b	6.75 $\pm$ 1.05 ^{bc}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与地米组比较,^c $P < 0.01$

表 2 各组大鼠 BALF 中 IFN- γ 、IL-4 含量变化($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	IFN- γ (ng/L)					IL-4 (ng/L)				
		给药 1 d	给药 7 d	给药 14 d	给药 21 d	给药 28 d	给药 1 d	给药 7 d	给药 14 d	给药 21 d	给药 28 d
对照组	56	80.03 $\pm$ 2.26	80.05 $\pm$ 2.26	81.03 $\pm$ 2.26	81.03 $\pm$ 1.55	81.03 $\pm$ 1.55	7.13 $\pm$ 1.26	7.12 $\pm$ 1.06	7.11 $\pm$ 1.05	7.13 $\pm$ 1.15	7.12 $\pm$ 1.25
模型组	56	135.09 $\pm$ 2.25 ^a	149.23 $\pm$ 8.35 ^a	90.34 $\pm$ 9.89 ^a	85.43 $\pm$ 12.64 ^a	85.45 $\pm$ 10.50 ^a	7.09 $\pm$ 1.25	11.23 $\pm$ 1.34 ^a	7.34 $\pm$ 1.10	7.23 $\pm$ 1.35	7.20 $\pm$ 1.25
地米组	56	132.35 $\pm$ 1.55 ^b	90.67 $\pm$ 6.65 ^b	133.35 $\pm$ 9.87 ^b	87.54 $\pm$ 5.31	89.84 $\pm$ 5.31 ^b	7.15 $\pm$ 1.25	10.35 $\pm$ 1.05 ^b	8.67 $\pm$ 1.05 ^b	6.84 $\pm$ 1.31	8.55 $\pm$ 1.05 ^b
牛丸组	56	135.54 $\pm$ 1.65	140.47 $\pm$ 4.22 ^{bc}	146.79 $\pm$ 5.65 ^{bc}	132.35 $\pm$ 4.35 ^{bc}	130.54 $\pm$ 1.45 ^{bc}	7.15 $\pm$ 1.15	10.50 $\pm$ 1.05 ^b	7.27 $\pm$ 1.05 ^c	6.55 $\pm$ 1.05 ^b	6.60 $\pm$ 1.05 ^{bc}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与地米组比较,^c $P < 0.01$

坏死因子- α (TNF- α) 等, Th2 型细胞因子包括 IL-4、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 等。ALI 的本质是机体炎症反应失控, 促炎/抗炎反应失衡是其主要表现。马超英和耿耘^[18]综合近年研究结果认为, 中医扶正祛邪法在调控和诱导全身炎症反应综合征/代偿性抗炎反应综合征 (SIRS/CARS) 平衡中发挥了重要的作用。IFN- γ 、IL-4 分别作为 Th1、Th2 细胞分泌的特征性细胞因子, 两者的平衡间接反映了促炎和抗炎的平衡情况。胡萍和高占成^[19]发现, 博来霉素致小鼠肺纤维化模型中存在 Th1、Th2 细胞动态变化。多数学者认为, 在特发性肺纤维化中存在“Th2 优势”, 即肺纤维化的发生发展中 Th2 型细胞因子分泌过多并伴 Th1 型细胞因子相对不足, 因此, 恢复 Th1/Th2 型细胞因子反应平衡可能成为抗肺纤维化的新策略, 拮抗 Th2 型细胞因子反应或增加 Th1 型细胞因子反应为关键因素^[20]。

IL-4 是诱导 Th2 分化的关键, 其表达增加可促进 Th0 向 Th2 分化, 使 Th2 型细胞因子过度增加, 并抑制 Th1 型细胞因子反应。本研究显示, 模型组 7 d 时 IL-4 水平升高明显, 表明内毒素致肺损伤可产生 Th1 向 Th2 的漂移现象, 这与有关研究结果^[21]相同。本实验也观察到, 地塞米松治疗可使 IL-4 早期降低, 中后期波动升高, 可能是促进了 Th1 向 Th2 漂移。有研究表明, 地塞米松可以升高 IL-4 水平而调节 Th2 细胞^[22-23]; 还可能刺激 Th1 细胞中核转录抑制因子 (IkB) 合成增加, IkB 与核转录因子- κ B (NF- κ B) 结合形成复合物, 使 NF- κ B 失活, 从而阻止炎症因子的基因转录向 Th2 细胞漂移。因此, 考虑到 Th1 向 Th2 漂移, 长期大量应用地塞米松对内毒素肺损伤的中后期纤维化可能无益。而牛珀至宝微丸可减少 IL-4 表达而影响肺纤维化, 与地塞米松组间存在显著差异。王进等^[24]研究了与牛珀至宝微丸同样具有醒脑开窍功效的醒脑静注射液后发现, 醒脑静注射液通过抑制肺泡巨噬细胞 (AMs) 中 NF- κ B 抑制蛋白- α (IkB- α) 的降解, 减少了 NF- κ B 的激活, 从而减少了内毒素诱导大鼠 AMs 细胞因子的产生, 充分显示了醒脑开窍中药的作用。

IFN- γ 具有免疫抑制、抗增殖及抗纤维化作用。在各种肺纤维化模型中, IFN- γ 的含量呈动态变化, 其含量和分布与炎症反应密切相关, 炎症反应越重, IFN- γ 越多^[25]。本研究显示, IFN- γ 含量在模型组水平较低; 地米组水平早期也低, 中后期升高; 牛丸组开始即呈增强趋势, 且一直维持在较高水平, 7 d 时其升高水平与地米组比较差异有统计学意

义。表明牛珀至宝微丸可通过增加 IFN- γ 表达而减轻内毒素所致的肺损伤与纤维化。

牛珀至宝微丸化裁自清代何廉臣《重订广温热论》犀珀至宝丹, 在至宝丹基础上增加了开窍辟秽、通瘀化浊的功能, 具有开闭醒神、祛邪固脱之功效。本研究显示, 地塞米松、牛珀至宝微丸早期均可抑制炎症反应。而不同的是地塞米松后期可能促进了 Th1 向 Th2 漂移, 牛珀至宝微丸可使中后期升高的 IL-4 水平降低、IFN- γ 早中期升高, 推测其可能通过促进 IFN- γ 分泌、抑制 IL-4 分泌 (即拮抗 Th2 型细胞因子反应、增加 Th1 型细胞因子反应, 调整 Th 失衡), 使肺泡炎和肺纤维化病变减轻。说明牛珀至宝微丸的免疫调理作用不同于地塞米松的单纯免疫抑制抗炎作用。

参考文献

- [1] Marshall R, Bellingan G, Laurent G. The acute respiratory distress syndrome: fibrosis in the fast lane. *Thorax*, 1998, 53 (10): 815-817.
- [2] Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel Coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 2003, 348 (20): 1953-1966.
- [3] Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. *BMJ*, 2003, 326 (7394): 850-852.
- [4] Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*, 2003, 348 (20): 1977-1985.
- [5] Li H, Du S, Yang L, et al. Rapid pulmonary fibrosis induced by acute lung injury via a lipopolysaccharide three-hit regimen. *Innate Immun*, 2009, 15 (3): 143-154.
- [6] 杜少辉, 周大桥, 张悦, 等. 牛珀至宝微丸对内毒素休克时蛋白激酶 C 调控一氧化氮生成的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9 (4): 189-193.
- [7] 魏志军, 杜少辉, 黄洁, 等. 牛珀至宝微丸对蛋白激酶 C 调控内毒素诱导 iNOS 基因表达的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9 (6): 334-337.
- [8] 黄彬, 杜少辉, 陈东风, 等. 牛珀至宝微丸对内毒素休克大鼠心脏诱导型一氧化氮合酶表达的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11 (2): 95-98.
- [9] 杜少辉, 黄彬, 陈东风, 等. 牛珀至宝微丸对内毒素休克大鼠脑诱导型一氧化氮合酶表达的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11 (2): 77-79.
- [10] 黎晖, 李春, 杜少辉, 等. 牛珀至宝微丸影响内毒素休克大鼠急性肺损伤胶原纤维的表达. *广东医学*, 2005, 26 (2): 156-158.
- [11] 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. *新中医*, 2011, 43 (7): 142-144.
- [12] 符跃强, 刘成军, 李静, 等. α -平滑肌肌动蛋白在高氧肺损伤中的表达变化及意义. *中国危重病急救医学*, 2012, 24 (10): 616-619.
- [13] 李燕芹, 吕寒冰, 方马荣, 等. 急性肺损伤时肺部纤维化及血管生成状态的研究. *中国危重病急救医学*, 2004, 16 (11): 677-678.
- [14] Chesnutt AN, Matthay MA, Tibayan FA, et al. Early detection of type III procollagen peptide in acute lung injury. Pathogenetic and prognostic significance. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156 (3 Pt 1): 840-845.

- [15] 梁贤凯,葛玉霞,王秀杰.肺纤维化生物标志物.中国危重病急救医学,2012,24(2):125-128.
- [16] Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol, 1986, 136(7): 2348-2357.
- [17] 周光炎.免疫学原理.上海:上海科学技术文献出版社,2000:32.
- [18] 马超英,耿耘.论中医扶正祛邪法则在调控和诱导全身炎症反应综合征/代偿性抗炎反应综合征平衡中的应用.中国中西医结合急救杂志,2006,13(1):3-5.
- [19] 胡萍,高占成.博莱霉素致小鼠肺纤维化模型的动态演变及其发生机制.中国危重病急救医学,2006,18(8):474-478.
- [20] 尹红军,曹书颖.Th1/Th2型细胞因子与肺纤维化.国外医学呼吸系统分册,2005,25(5):352-357.
- [21] Faist E, Schinkel C, Zimmer S. Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation. World J Surg, 1996, 20(4): 454-459.
- [22] Agarwal SK, Marshall GD Jr. Dexamethasone promotes type 2 cytokine production primarily through inhibition of type 1 cytokines. J Interferon Cytokine Res, 2001, 21(3): 147-155.
- [23] DeKruyff RH, Fang Y, Umetsu DT. Corticosteroids enhance the capacity of macrophages to induce Th2 cytokine synthesis in CD4⁺ lymphocytes by inhibiting IL-12 production. J Immunol, 1998, 160(5): 2231-2237.
- [24] 王进,杨光田,乔礼芬,等.醒脑静注射液对内毒素诱导大鼠肺泡巨噬细胞核转录因子- κ B 激活和细胞因子产生的影响.中国中西医结合急救杂志,2008,15(4):212-215.
- [25] 吴燕燕,许峰,卢仲毅. IFN- γ 在肺损伤纤维化中的研究进展.国外医学儿科学分册,2003,30(4):213-215.

(收稿日期:2013-03-12)

(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF)
 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA)
 γ -干扰素 (γ -interferon, IFN- γ)
 白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)
 急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)
 急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)
 诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)
 细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)
 肿瘤坏死因子- α (tumor necrotic factor- α , TNF- α)
 转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)
 核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)
 慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)
 第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in 1 second, FEV1)
 用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)
 最大呼气流量 (peak expiratory flow, PEF)
 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)
 重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP)
 血液灌流 (hemoperfusion, HP)
 血液透析滤过 (hemodiafiltration, HDF)
 氧合指数 (oxygenation index, PaO₂/FiO₂)
 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)
 血肌酐 (serum creatinine, SCr)
 丙氨酸转氨酶 (alanine transaminase, ALT)
 多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)
 弥散性血管内凝血 (disseminate intravascular coagulation, DIC)
 髓样细胞触发受体-1 (myeloid cell triggering receptor-1,

TREM-1)
 单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant, MCP-1)
 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)
 逆转录-聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)
 丝裂素活化蛋白激酶 (MAPK)
 降钙素原 (procalcitonin, PCT)
 急性肺栓塞 (acute pulmonary thromboembolism, APE)
 B 型脑钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP)
 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)
 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)
 重症监护病房 (intensive care unit, ICU)
 白细胞计数 (white blood cell count, WBC)
 格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma score, GCS)
 细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)
 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)
 左心室收缩期末内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVESD)
 左心室舒张期末内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)
 经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI)
 血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)
 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI)
 骨髓间充质干细胞 (bone marrow stromal cell, MSC)
 磷酸肌酸激酶 (creatine phosphokinase, CPK)
 丙二醛 (malondialdehyde, MDA)
 急性冠脉综合征 (acute coronary syndromes, ACS)
 三酰甘油 (triacylglycerol, TG)
 天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)