

• 实验研究 •

麻杏苈葶合剂对哮喘模型大鼠
气道炎症的调控作用杨仁旭^{1*} 代平² 彭波¹ 荆阳³ 贾晓鑫⁴

(1. 成都中医药大学附属医院, 四川省成都市十二桥路 39 号, 610075; 2. 成都市第六人民医院;

3. 四川省中医研究院; 4. 重庆市北涪区中医院)

基金项目: 四川省教育厅自然科学科研项目(GB/T13745-92)

* 通讯作者: angrenxue@263.net, 13980608111

[摘要] 目的 观察麻杏苈葶合剂对哮喘大鼠气道炎症的作用及机制。方法 SD 大鼠 100 只随机分为 6 组: 正常对照组、模型对照组各 16 只; 麻杏苈葶合剂低、中、高剂量组(低、中、高剂量组), 地塞米松组各 17 只。采用卵白蛋白溶液皮下注射和超声雾化器激发建立哮喘大鼠模型, 各组给予相应药物 7 天后处死, 取肺组织进行 HE 染色观察病理变化; 采用免疫组织化学法和原位分子杂交(ISH)法检测肺组织的神经生长因子(NGF)及 NGF mRNA 水平; 采用免疫组化法检测肺组织蛋白激酶 C(PKC)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平; 采用 RT-PCR 法检测肺组织转录因子 T-bet mRNA, GATA-3 mRNA; 采用 ELISA 法检测血清细胞因子白介素-4(IL-4)、干扰素- γ (IFN- γ)表达。结果 与模型对照组比较, 低、中、高剂量组肺组织炎性细胞浸润减少, 支气管周围水肿减轻, 气道上皮损伤减小。与模型对照组比较, 中、低剂量组 T-bet mRNA、GATA-3 mRNA 及 T-bet mRNA/GATA-3 mRNA 比值明显下降($P < 0.01$); 低、中、高剂量组及地塞米松组 NGF mRNA 和 NGF 蛋白表达明显低于模型对照组($P < 0.01$); 低、中、高剂量组 CGRP 表达低于模型对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 低、中、高剂量组与地塞米松组比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型对照组比较, 中、低剂量组 IFN- γ /IL-4 比值明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 麻杏苈葶合剂能够减少炎性细胞在肺组织中的浸润, 减轻哮喘气道炎症反应, 缓解哮喘病情。

[关键词] 气道炎症; 哮喘; 麻杏苈葶合剂; 转录因子; 细胞因子

Effect of Maxing Xiongting Mixture on the Airway Inflammation in Asthmatic Rats

YANG Renxu¹, DAI Ping², PENG Bo¹, JING Yang³, JIA Xiaoxin⁴

(1. The Hospital Affiliated to Chengdu University of TCM, Sichuan Province 610075; 2. The Sixth People's Hospital of Chengdu; 3. Sichuan Academy of TCM; 4. TCM Hospital of Beifu District, Chongqing)

ABSTRACT Objective To observe the effect and mechanism of Maxing Xiongting Mixture [mixture of Mahuang (*Herba Ephedrae*), Xingren (*Semen Armeniacae Amarum*), Chuanxiong (*Rhizoma Chuanxiong*) and Tinglizi (*Semen Lepidii*)] on the airway inflammation in asthmatic rats. **Methods** One hundred SD rats were randomized into six groups, i. e. normal control group ($n=16$), model control group ($n=16$), Maxing Xiongting Mixture small-dose group ($n=17$), Maxing Xiongting Mixture middle-dose group ($n=17$), Maxing Xiongting Mixture large-dose group ($n=17$) and dexamethasone group ($n=17$). Except for the normal control group, the corresponding drugs were given to the asthmatic models established with ovalbumin (OVA). Seven days later, the rats were sacrificed and the lung tissues were removed for HE staining and observing pathogenic changes. The nerve growth factor (NGF) and NGF mRNA in lung tissue was detected with immunohistochemical method and in situ hybridization (ISH) technique. The protein kinase C (PKC) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in lung tissue was determined with immunohistochemical method. T-bet mRNA and GATA-3 mRNA was detected with reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) method. The expression of Interleukin-4 (IL-4) and interferon- γ (IFN- γ) was detected with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Comparing with the model control group, inflammatory cell infiltration reduced, peribronchial edema relieved and airway epithelial damage decreased in Maxing Xiongting Mixture small-dose, middle-dose and large-dose groups. Comparing with the model control group, T-bet mRNA, GATA-3 mRNA and T-bet mRNA/GATA-3 mRNA ratio decreased significantly in Maxing Xiongting Mixture middle-dose and large-dose groups ($P < 0.01$). Comparing with the model control group, the expression of NGF mRNA and NGF significantly decreased in Maxing Xiongting Mixture small-dose, middle-dose and large-dose groups and dexamethasone group ($P < 0.01$). The expression of calcitonin gene-related peptide (CGRP) significantly decreased in Maxing Xiongting Mixture small-dose, middle-dose and large-dose groups and dexamethasone group as compared with the model control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), especially in dexamethasone group.

ethasone group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Comparing with the model control group, the IFN- γ /IL-4 ratio decreased significantly in Maxing Xiongting Mixture middle-dose and small-dose groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Maxing Xiongting Mixture could reduce inflammatory cell infiltration and airway inflammation and relieve asthma.

Keywords airway inflammation; asthma; Maxing Xiongting Mixture; transcription factor; cell factor

麻杏苈葶合剂是由《太平惠民合剂局方》中的三拗汤去甘草,加葶苈子、川芎组成,具有宣肺逐瘀化痰功效,是我们临床治疗哮喘的经验方,前期临床研究证实该方治疗支气管哮喘轻中度发作临床疗效良好^[1]。为了进一步明确其治疗哮喘的作用机理,本实验观察了麻杏苈葶合剂对哮喘大鼠模型肺组织和血液中相关炎症因子表达的调节作用,旨在揭示麻杏苈葶合剂治疗哮喘的作用机理。

1 材料

1.1 动物

健康SD大鼠100只,6~8周龄,体重(200±20)g,雌雄各半,实验动物合格证号SCXK(川)2004-11。自由饮水和摄食,饲养于成都中医药大学GCP动物实验中心。

1.2 药物和试剂

麻杏苈葶合剂(药物组成:麻黄10g、杏仁15g、川芎15g、葶苈子30g,每1ml药液含生药2g,批号:20110812),由成都中医药大学附属医院制剂室提供;地塞米松针剂(5mg×10支,批号:06021711),由天津药业焦作有限公司提供;鸡卵白蛋白(OVA, A5503)由美国Sigma公司提供;氢氧化铝干粉(批号:050106022)由河南万丰海科材料有限公司提供;大鼠白介素-4(IL-4) ELISA试剂盒(EK0406)、神经生长因子(NGF)原位杂交检测试剂盒(MK1138)、NGF I抗(兔抗鼠,BA0611)、支气管肺组织蛋白激酶C(PKC)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)免疫组化试剂盒(B0879)由武汉博士德生物工程有限公司提供;大鼠干扰素- γ (IFN- γ) ELISA试剂盒(SXB001)由上海森雄科技实业有限公司提供;降钙素基因相关肽(CGRP) I抗(兔抗鼠,bs-0791R)由北京博奥森生物技术有限公司提供。引物由北京三博生物科技有限公司合成。

2 方法

2.1 动物分组与模型复制

采用随机数字表将100只大鼠分为6组:正常对照组(16只)、模型对照组(16只)、麻杏苈葶低、中、高剂量组(各17只)、地塞米松组(17只),分笼饲养,适应性喂养3天后进行实验。

模型复制参考文献[2-6]方法,除正常对照组

外的大鼠于第4天和第11天,皮下注射10% OVA混合抗原液1ml(含OVA 100mg和氢氧化铝干粉100mg)致敏1次,第18~24天将大鼠置于30cm×30cm×50cm密闭玻璃盒内,用超声雾化器喷入1% OVA溶液30min连续7天激发哮喘。正常对照组大鼠同时用生理盐水皮下注射和超声雾化器激发。

2.2 模型评价

参照文献[7]标准对模型进行评价,大鼠经OVA溶液皮下注射和超声雾化器激发后出现呼吸加快,严重者呼吸减慢或节律不齐,轻度紫绀,四肢瘫痪,行动迟缓或俯伏不动;连续激发后大鼠体重减轻毛色失去光泽,反应迟钝;取肺组织行HE染色可见支气管管壁和伴行动脉周围有较多嗜伊红白细胞、浆细胞和淋巴细胞浸润;支气管黏膜皱襞增多延长,杯状细胞增生明显,平滑肌肌层增厚,管腔缩窄,内有黏液栓;伴行小动脉壁增厚缩窄,管腔闭塞;部分肺泡壁变薄、断裂或融合。上述改变说明哮喘模型制作成功。各组大鼠造模成功数:正常对照组14只,模型对照组10只,麻杏苈葶低、中、高剂量组分别为11、12、10只,地塞米松组11只。

2.3 给药方法

适应性喂养3天后,激发前1h,正常对照组和模型对照组予生理盐水10ml/kg灌胃;麻杏苈葶高、中、低剂量组分别以20g、10g、5g生药/kg灌胃;地塞米松组采用地塞米松注射液1mg/kg皮下注射。各组每日1次,连续给药7天。

2.4 标本取材及样品处理

致敏大鼠末次OVA抗原激发24h后(第25天),经皮下注射1%戊巴比妥钠溶液1.2ml(6ml/kg)麻醉后,摘眼球取血2ml,血液静置3h后,取血清4℃保存备用。大鼠取血死亡后,无菌条件下开胸,结扎左肺门,取左肺中下段肺组织置于10%多聚甲醛固定备用。

2.5 检测指标及方法

2.5.1 肺组织病理学观察 10%多聚甲醛溶液固定24h后,取适量肺组织进行石蜡包埋,切片,HE染色后行肺组织病理观察。HE染色切片参考文献[8-9]方法评定支气管/血管周围炎症细胞浸润程度。

2.5.2 肺组织炎症因子检测 标本采集处理后1周内,采用免疫组织化学法和原位分子杂交(ISH)法检测肺组织的CG-RP、NGF及NGF mRNA水平;支气管肺组织PKC、MMP-9水平采用免疫组织化学方法检测。图像用Image Pro Plus 6.0图像分析系统进行分析,计算出平均光密度值;采用RT-PCR法检测肺组织转录因子T-bet mRNA、GATA-3 mRNA;采用双抗体夹心ELISA法检测血清细胞因子IL-4、IFN- γ 表达水平。

2.6 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,经方差齐性检验,方差齐者采用LSD及SNK,方差不齐采用Tamhane's T2。

3 结果

3.1 各组大鼠肺组织病理形态学观察

正常对照组大鼠支气管管壁完整,管腔圆整,管壁和平滑肌厚度正常,血管腔、肺泡腔、肺间质偶见炎症细胞的浸润;模型对照组大鼠支气管管腔狭窄,皱襞增多,支气管管壁及平滑肌较正常对照组明显增厚,气道壁和肺组织中可见以嗜酸性粒细胞、淋巴细胞为主大量炎症细胞浸润;麻杏苕萆低剂量组大鼠支气管管壁增厚、管腔狭窄,支气管管壁及平滑肌增厚有所减轻,炎症细胞浸润减少;地塞米松组和麻杏苕萆中、高剂量组大鼠支气管管腔较圆整,血管腔、肺泡腔、肺间质偶见到嗜酸性粒细胞的浸润,并可见少量淋巴细胞浸润,支气管管壁及平滑肌增厚

明显减轻。

3.2 各组大鼠肺组织T-bet mRNA、GATA-3 mRNA水平比较

表1示,与正常对照组比较,模型对照组、麻杏苕萆中、低剂量组T-bet mRNA降低、GATA-3 mRNA升高及T-bet mRNA/GATA-3 mRNA下降,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。与模型对照组比较,各给药组T-bet mRNA升高、GATA-3 mRNA降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与地塞米松组比较,麻杏苕萆高剂量组、中剂量组T-bet mRNA/GATA-3 mRNA比值差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.3 各组大鼠血清细胞因子IL-4、IFN- γ 水平比较

表2示,与正常对照组比较,模型对照组大鼠IFN- γ 明显降低、IL-4显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);模型对照组、麻杏苕萆低、中剂量组IFN- γ /IL-4比值下降,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型对照组比较,麻杏苕萆高、中剂量组、地塞米松组IFN- γ 明显升高、IL-4明显降低,IFN- γ /IL-4比值升高,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

3.4 各组大鼠肺组织NGF mRNA、NGF、CGRP表达比较

表3示,模型对照组大鼠肺组织NGF、CGRP水平及NGF mRNA表达均高于正常对照组($P < 0.01$)。麻杏苕萆低、中、高剂量组及地塞米松组NGF、CGRP、NGF mRNA均较模型对照组降低

表1 各组大鼠肺组织T-bet mRNA、GATA-3 mRNA水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	T-bet mRNA	GATA-3 mRNA	T-bet mRNA/GATA-3 mRNA
正常对照组	10	1.06 $\pm$ 0.29	2.66 $\pm$ 2.13	0.51 $\pm$ 0.24
模型对照组	10	0.15 $\pm$ 0.07*	5.81 $\pm$ 1.14*	0.02 $\pm$ 0.01*
麻杏苕萆高剂量组	10	1.10 $\pm$ 0.16 Δ	2.76 $\pm$ 0.47 Δ	0.41 $\pm$ 0.06 $\Delta\Delta\Delta$
麻杏苕萆中剂量组	10	0.62 $\pm$ 0.10* Δ	3.92 $\pm$ 0.73* Δ	0.17 $\pm$ 0.06* $\Delta\Delta\Delta$
麻杏苕萆低剂量组	10	0.41 $\pm$ 0.14* Δ	4.37 $\pm$ 0.56* Δ	0.09 $\pm$ 0.03* Δ
地塞米松组	10	1.20 $\pm$ 0.28 Δ	2.65 $\pm$ 0.56 Δ	0.47 $\pm$ 0.16 $\Delta\Delta$

注:与正常对照组比较,* $P < 0.01$;与模型对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与地塞米松组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表2 各组大鼠IFN- γ 、IL-4水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	IFN- γ (pg/ml)	IL-4(pg/ml)	IFN- γ /IL-4
正常对照组	10	58.93 $\pm$ 17.61	13.11 $\pm$ 3.17	4.76 $\pm$ 2.08
模型对照组	10	28.60 $\pm$ 9.93*	53.18 $\pm$ 13.67*	0.58 $\pm$ 0.27*
麻杏苕萆高剂量组	10	64.82 $\pm$ 25.64 Δ	18.32 $\pm$ 6.06 Δ	3.92 $\pm$ 2.14 Δ
麻杏苕萆中剂量组	10	54.69 $\pm$ 19.39 Δ	18.12 $\pm$ 5.16 Δ	3.10 $\pm$ 0.98** Δ
麻杏苕萆低剂量组	10	44.34 $\pm$ 20.56	23.98 $\pm$ 5.15	2.03 $\pm$ 1.27**
地塞米松组	10	52.45 $\pm$ 13.96 Δ	15.54 $\pm$ 5.63 Δ	3.71 $\pm$ 1.41 Δ

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型对照组比较, $\Delta P < 0.01$

表3 各组大鼠肺组织 NGF、CGRP 水平及 NGFmRNA 表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	NGFmRNA	NGF(OD 值)	CGRP(OD 值)
正常对照组	10	0.140 ± 0.031	0.124 ± 0.022	0.111 ± 0.028
模型对照组	10	0.406 ± 0.061**	0.386 ± 0.049**	0.232 ± 0.055**
麻杏苈萆低剂量组	10	0.342 ± 0.053**△△▲▲	0.323 ± 0.056**△△▲▲	0.197 ± 0.040**△△▲▲
麻杏苈萆中剂量组	10	0.225 ± 0.029**△△	0.218 ± 0.027**△△	0.182 ± 0.036**△△▲
麻杏苈萆高剂量组	10	0.213 ± 0.030**△△	0.209 ± 0.036**△△	0.209 ± 0.036**△△
地塞米松组	10	0.190 ± 0.042*△△	0.202 ± 0.031**△△	0.146 ± 0.030*△△

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型对照组比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$;与地塞米松组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$

($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),麻杏苈萆低剂量组 NGF、CGRP、NGF mRNA 及麻杏苈萆中剂量组 CGRP 与地塞米松组比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.5 各组大鼠肺组织 PKC 及 MMP-9 阳性反应产物表达的比较

表4示,模型对照组 PKC 及 MMP-9 表达明显高于正常对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);麻杏苈萆低、中、高剂量组及地塞米松组 PKC 及 MMP-9 表达明显弱于模型对照组($P < 0.01$),与地塞米松组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表4 各组大鼠肺组织 PKC 及 MMP-9 阳性反应产物表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	PKC	MMP-9
正常对照组	10	0.098 ± 0.019	0.106 ± 0.022
模型对照组	10	0.396 ± 0.025**	0.375 ± 0.026**
麻杏苈萆低剂量组	10	0.319 ± 0.020**△	0.292 ± 0.027**△
麻杏苈萆中剂量组	10	0.161 ± 0.023**△	0.151 ± 0.023**△
麻杏苈萆高剂量组	10	0.153 ± 0.024**△	0.142 ± 0.025**△
地塞米松组	10	0.143 ± 0.022**△	0.134 ± 0.022*△

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型对照组比较,△ $P < 0.01$

4 讨论

哮喘是由多种细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞等)和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。通常出现广泛多变的可逆性气流受限,并引起反复发作性的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状^[10]。哮喘的急性发作(或加重)是间歇的,但气道的炎症却是慢性持续的。中医认为哮喘之所以难以根治,是因为有宿根的存在,宿根的本质为“痰气饮瘀互结,宿根留伏”,哮喘的病机为“痰气饮瘀互结、宿根留伏—肺失宣肃、气机不畅—痰气搏结,气道挛急”^[11]。虽然“气道慢性炎症”与“痰气饮瘀互结,宿根留伏”为不同医学体系对同一病症的诠释,但两者对哮喘的病因病机的认识趋于一致,中医祛除宿根与西医消除

气道炎症的治法有着异曲同工之妙。因此我们将气道炎症及与此相关的炎症介质和细胞因子统归于中医学宿根痰瘀概念之中。

Th1 和 Th2 的失衡也是哮喘发病的重要机制,在整个炎症过程,乃至气道重塑过程中,都起着非常重要的作用^[12]。本实验结果显示,麻杏苈萆合剂能够提高大鼠肺组织中 T-bet mRNA 的表达和 GATA-3 mRNA 转录因子的活性,通过升高哮喘大鼠血清 IFN- γ /IL-4 比值及肺组织中转录因子 T-bet mRNA/GATA-3 mRNA 比值,纠正 Th1/Th2 细胞失衡,抑制哮喘大鼠气道炎症,为治疗哮喘的作用机制之一;该合剂还可调节细胞因子 IFN- γ 和 IL-4 的失衡表达,即抑制 Th2 细胞因子活化、促进 Th1 细胞因子分化,从而纠正 Th1/Th2 细胞平衡失调。以上可能就是麻杏苈萆合剂减轻哮喘气道免疫炎症的作用机制。

除了免疫源性炎症调节机制外,近年来“神经源性炎症”这一概念的提出,为研究哮喘发病机制开辟了一个新的领域。CGRP 是 37 个氨基酸组成的神经肽,呼吸道内分布有丰富的含 CGRP 的神经。研究发现^[13],CGRP 增多与哮喘发病可能存在密切联系,同时血浆 CGRP 水平的升高与哮喘病情严重程度呈平行关系。本实验中,麻杏苈萆合剂高、中、低剂量组大鼠肺组织 CGRP 的表达较模型对照组均明显降低,提示该合剂能通过影响神经肽类物质的表达来减轻哮喘气道神经源性炎症反应,从而发挥平喘作用。

研究发现 NGF 参与哮喘免疫炎症调控以及复杂的神经—免疫相互作用机制,被认为是神经可塑性和免疫可塑性的双重调控介质,是连接神经系统和免疫系统的纽带^[14],可能是哮喘神经—免疫炎症机制的启动因子;而在细胞因子和炎性介质释放过程中,PKC 信号转导通路起着十分重要的作用,PKC 的活化可促进淋巴细胞等炎症细胞释放炎性

介质、促进气道黏液分泌并导致支气管平滑肌收缩^[15],MMP-9 则通过参与炎症细胞的跨膜迁移在气道炎症及气道重塑中发挥重要作用^[16],麻杏芍药合剂调整 Th1/Th2 细胞因子平衡失调和降低感觉神经肽类物质的表达,可能与其通过降低 NGF、PKC、MMP-9 的表达有关,减轻炎症细胞浸润,调控 PKC 信号转导通路,从而减轻气道炎症,并在一定程度上改善气道的重塑,从而达到治疗支气管哮喘的目的。

研究表明,中药麻杏芍药合剂能够对产生炎症反应机制的效应细胞有很好的抑制作用,从而减少炎症细胞在肺组织中的浸润,减轻哮喘气道炎症反应;并能从不同的病理环节调控 Th1/Th2 细胞因子失衡,减轻气道炎症,干预气道重塑,缓解哮喘病情,为宣肺逐瘀化痰法治疗哮喘提供了依据。

参考文献

- [1]代平.三拗芍药汤治疗支气管哮喘 29 例疗效观察[J].四川中医,2012,30(7):78-79.
- [2]Haczku A,Macary P,Haddad EB,et al. Expression of Th-2 cytokines interleukin-4 and -5 and Th-1 cytokines interferon-gamma in ovalbumin-exposed sensitized Brown-Norway rats [J]. Immunology,1996,88(2):247-251.
- [3]崔淑芳.实验动物学[M].上海:第二军医大学出版社,2007:210.
- [4]何会霞,李自红.支气管哮喘实验动物模型的研究进展[J].中国老年学杂志,2008,28(20):2074-2076.
- [5]崔龙苹,杨永清,陈汉平,等.过敏性哮喘大鼠模型的制备[J].上海实验动物科学,2000,20(2):69-71.
- [6]刘传合,薛全福,陈育智.支气管哮喘动物模型的研究现状[J].中华结核和呼吸杂志,2000,11(23):647-649.
- [7]卞涛,殷凯生,金淑贤,等. T-bet/GATA-3 的比值在哮喘

大鼠免疫失衡中的意义[J].第四军医大学学报,2006,27(18):1690.

- [8]Ohki Y, Tokuyama K, Mayuzumi H, et al. Characteristic features of allergic airway inflammation in a murine model of infantile asthma [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2005,138(1):51-58.
- [9]Mayuzumi H, Ohki Y, Tokuyama K, et al. Age-related difference in the persistency of allergic airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in a murine model of asthma [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2007,143(4):255-262.
- [10]中华医学会呼吸病分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南[J].中华结核和呼吸杂志,2003,26(3):132-138.
- [11]杜建霖,杨帆.三拗芍药合剂防治支气管哮喘机制探讨[J].现代中西医结合杂志,2008,17(12):1805-1807.
- [12]Rifkin IR, Marshak-Rothstein A. T-bet: the Toll-bridge to class-switch recombination? [J]. Nat Immunol, 2003,4(7):650-652.
- [13]Olgart Hoglund C, de Blay F, Oster JP, et al. Nerve growth factor levels and localisation in human asthmatic bronchi[J]. Eur Respir J, 2002,20(5):1110-1116.
- [14]Peeraully MR, Jenkins JR, Trayhurn P. NGF gene expression and secretion in white adipose tissue: regulation in 3T3-L1 adipocytes by hormones and inflammatory cytokines[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004,287(2):331-339.
- [15]熊维宁,徐永健,张珍祥,等.蛋白激酶 C 对哮喘患者 T 淋巴细胞核因子- κ B 活化的调控[J].华中科技大学学报(医学版),2002,31(4):373-375.
- [16]李锋,刘荣玉.基质金属蛋白酶-9 与支气管哮喘[J].国外医学呼吸系统分册,2004,24(5):344.

(收稿日期:2012-04-20;修回日期:2012-08-31)

[编辑:侯建春]

(上接第 1846 页)

参考文献

- [1]陈灏珠.实用内科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2005:1547.
- [2]谢雁鸣,刘保延,朴海垠,等.亚健康人群亚型症状特征初探[J].北京中医药大学学报,2006,29(5):355-357,360.
- [3]杨华伟,何清湖.疏肝解郁法在心理性亚健康中的运用初探[J].湖南中医杂志,2009,25(6):88-89.
- [4]金华,吴文源,张明园.中国正常人 SCL-90 评定结果的初步分析[J].中国神经精神疾病杂志,1986,12(5):260-263.
- [5]桥本公雄,德永幹雄.精神的健康パターン診断検査の作成に関する研究(1)—MHP 尺度の信頼性と妥当性[J].健康科学,1999,21(2):53-62.
- [6]雷龙鸣,曾湘玲,伦毓芳,等.背部循经推拿对 39 例心理性亚健康患者的调治作用[J].中医杂志,2010,51(2):

142-144.

- [7]谢雁鸣,刘保延,朴海垠,等.北京地区不同人群亚健康状态危险因素分析[J].中国公共卫生,2006,22(9):1106-1107.
- [8]高健,王欣,桥本公雄,等.书法绘画练习对老年人心理健康和生活质量的影响[J].中国健康心理学杂志,2010,18(3):291-294.
- [9]高健,于春泉,尹立群,等.情绪智力及其相关因素对大学生心理健康的影响[J].中国健康心理学杂志,2011,19(10):1251-1254.
- [10]王薇,高健,付剑伟,等.企业管理人员工作压力与心理健康关系的探讨[J].中国健康心理学杂志,2011,19(10):1213-1217.

(收稿日期:2012-01-14;修回日期:2012-09-24)

[编辑:崔京艳]