

乌苯美司对慢性阻塞性肺疾病小鼠免疫失衡及氧化应激的影响

周国波, 廖朝峰, 何臣, 柳玉红, 吴春风, 余秋如, 李昱锦(深圳市宝安区人民医院, 广东 深圳 518109)

摘要: 目的 研究乌苯美司对慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)小鼠免疫失衡及氧化应激的影响。方法 50 只小鼠随机分为空白组、模型组、乌苯美司组、氨茶碱+吸氧组、氨茶碱+吸氧+乌苯美司组, 共 5 组。空白组不做处理, 其余 4 组均诱导建立 COPD 小鼠模型, 造模第 8 天开始, 乌苯美司组以 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 乌苯美司灌胃治疗; 氨茶碱+吸氧组采用吸氧、氨茶碱溶液($10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)灌胃常规治疗; 氨茶碱+吸氧+乌苯美司组在氨茶碱+吸氧组基础上加以 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃乌苯美司治疗; 空白组、模型组予以同等剂量的生理盐水, 连续给药 4 周, 采用 Buxco 系统检测小鼠肺功能吸气峰流量(peak inspiratory flow, PIF)、呼气峰流量(peak expiratory flow, PEF)、每分钟通气量(minute volume, MV)后处死小鼠, 采血样及肺组织样本。HE 染色考察肺组织病理学变化; 流式细胞测定全血 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ 水平, 并计算 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$; ELISA 检测血清 MDA、SOD、IL-8、TNF- α 、CRP 水平。结果 与模型组相比, 乌苯美司组、氨茶碱+吸氧组、氨茶碱+吸氧+乌苯美司组病理损伤明显减轻; 氨茶碱+吸氧+乌苯美司组 PIF、PEF、MV 及 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 水平明显升高($P<0.01$), $\text{CD}8^+$ 水平明显降低($P<0.05$); 仅氨茶碱+吸氧+乌苯美司组较模型组 MDA、SOD、TNF- α 、IL-8、CRP 含量均明显改善($P<0.01$)。结论 乌苯美司辅助常规治疗能有效改善 COPD 小鼠肺功能及免疫水平, 减轻炎症反应和调节氧化应激, 促进肺组织明显恢复。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 乌苯美司; 免疫功能; 氧化应激; 小鼠

中图分类号: R962

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2019)22-2784-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.22.007

引用本文: 周国波, 廖朝峰, 何臣, 等. 乌苯美司对慢性阻塞性肺疾病小鼠免疫失衡及氧化应激的影响[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(22): 2784-2789.

Effect of Ubenimex on Immune Imbalance and Oxidative Stress in Mice with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ZHOU Guobo, LIAO Chaofeng, HE Chen, LIU Yuhong, WU Chunfeng, SHE Qiuru, LI Yujin(Shenzhen Bao'an District People's Hospital, Shenzhen 518109, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the effects of ubenimex on immune imbalance and oxidative stress in mice with chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **METHODS** Fifty mice were randomly divided into 5 groups: blank group, model group, ubenimex group, aminophylline+oxygen group, aminophylline+oxygen+ubenimex group. The blank group was not treated, and the other four groups were induced mice model of COPD. On the 8th day of modeling, ubenimex group was treated with $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ubenimex; aminophylline+oxygen group was treated with oxygen and aminophylline solution($10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$); aminophylline+oxygen+ubenimex group was treated with $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ of ubenimex on the basis of aminophylline+oxygen group; the blank group and model group were given the same dose of normal saline, continuous administration for 4 weeks. Lung function of peak inspiratory flow(PIF), peak expiratory flow(PEF), minute volume(MV) were detected by Buxco system and then the mice were sacrificed for collecting blood samples and lung tissue samples. HE staining was used to investigate the pathological changes of lung tissue; flow cytometry to determine $\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$, $\text{CD}8^+$ levels in blood, and calculate $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$; serum MDA, SOD, IL-8, TNF- α , and CRP levels were measured by ELISA. **RESULTS** Compared with model group, the pathological damage in ubenimex group, aminophylline+oxygen group and aminophylline+oxygen+ubenimex group were significantly reduced($P<0.01$). PIF, PEF, MV and $\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$, $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ levels of aminophylline+oxygen+ubenimex group were significantly increased($P<0.01$), while the $\text{CD}8^+$ level were significantly decreased($P<0.05$). The contents of MDA, SOD, TNF- α , IL-8 and CRP only in aminophylline+oxygen+ubenimex group were all significantly improved compared with model group($P<0.01$). **CONCLUSION** Ubenimex adjuvant therapy can effectively improve lung function and immune level in COPD mice, reduce inflammation and regulate oxidative stress and promote the recovery of lung tissue in COPD mice.

KEYWORDS: chronic obstructive pulmonary disease; ubenimex; immune function; oxidative stress; mouse

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸内科常见疾病, 具有较高的患病率和死亡率^[1]。目前, COPD 的发病机制尚不完全明确, 有学者认为免疫功能低下

作者简介: 周国波, 男, 副主任药师 Tel: 13509695896 E-mail: 13997052910@163.com

及炎性细胞因子的异常表达在 COPD 呈进行性发展过程中起重要作用^[2]。乌苯美司具有调节改善机体免疫功能的作用, 常用于辅助治疗以达到改善机体免疫功能的目的^[3]。对此, 有学者推测乌苯美司辅助治疗对控制 COPD 患者病情有积极意义^[4], 但关于乌苯美司辅助治疗对 COPD 免疫及其作用机制的研究报道较少。因此, 本研究分析乌苯美司在氨茶碱及吸氧基础上辅助治疗对 COPD 肺功能、免疫及炎性因子的影响, 并探讨乌苯美司治疗 COPD 的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

乌苯美司(成都苑东药业, 批号: 130604); ELISA 试剂盒: 丙二醛(MDA, 货号: ZC-38015)、超氧化物歧化酶(SOD, 货号: ZC-38036)、IL-8(货号: ZC-37953)、TNF- α (货号: ZC-39024)、C 反应蛋白(CRP, 货号: ZC-37770)均购自上海茁彩; 香烟(贵州中国工业有限责任公司黄果树牌)。FACSCalibur 流式细胞仪(美国 BD 公司)。

1.2 动物及分组

50 只健康 SPF 级昆明小鼠, ♀♂各半, 18~22 g, 购于成都硕达实验动物有限公司。生产许可证号: SCXK(川)2015-030, 使用许可证号: SYXK(川)2014-189。试验动物随机分为空白组、模型组、乌苯美司组、氨茶碱+吸氧组、氨茶碱+吸氧+乌苯美司组共 5 组, 每组 10 只, 清洁级实验室饲养。

1.3 小鼠 COPD 模型构建

采用烟熏加滴注脂多糖复合臭氧暴露的方法建立 COPD 小鼠模型^[5]。第 1, 14 天, 4%戊巴比妥钠 2 mL·kg⁻¹腹腔注射麻醉小鼠, 空白组经气道注入 0.2 mL 生理盐水, 其余各组经气道滴注 0.2 mL 脂多糖(1 mL·mg⁻¹)。除空白组外, 其余各组, 第 2~13, 15~28 天给予烟熏, 每日将小鼠放入自制的烟熏箱中(50×35×35 cm), 于每天 9:00~10:10, 15:00~16:10 给予被动吸烟(焦油量 11 mg、烟气烟碱量 1.0 mg、烟气一氧化碳量 13 mg), 每次持续 30 min 后间隔 10 min 再给予第 2 次被动吸烟, 烟熏结束后常规饲养。烟熏期间每周臭氧消毒 1 次, 每次仪器开启 5 s, 密闭 5 min, 重复操作 2 次, 共臭氧消毒 4 次。

1.4 给药方法

各组小鼠在造模第 8 天开始灌胃给药。空白组和模型组: 灌胃等量生理盐水; 乌苯美司组:

20 mg·kg⁻¹ 乌苯美司灌胃治疗; 氨茶碱+吸氧组: 采取吸氧及将 5 g·L⁻¹ 氨茶碱溶液按 10 mL·kg⁻¹ 灌胃治疗; 氨茶碱+吸氧+乌苯美司组: 在氨茶碱+吸氧组基础上加以 20 mg·kg⁻¹ 灌胃乌苯美司, 各组给药均每天 1 次, 于每日上午给药, 连续给药 4 周, 于末次给药 2 h 后检测肺功能后, 处死小鼠, 取样。

1.5 样本采集

剪开小鼠腹腔, 腹主动脉取血 1 mL, 其中 300 μ L 血加入抗凝管后, 立即进行后续流式细胞检测; 另外 700 μ L 血静置后离心分离血清, -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存。小鼠处死后, 解剖取肺, 剪下下叶经 4%多聚甲醛固定, 用于后续组织病理检测。

1.6 检测项目

1.6.1 肺功能检测 采用 Buxco 的非束缚清醒动物全身体积描记系统检测各组小鼠的肺功能, 具体检测指标: 吸气峰流量(peak inspiratory flow, PIF)、呼气峰流量(peak expiratory flow, PEF)、每分钟通气量(minute volume, MV)。

1.6.2 病理组织学检测 将固定的肺组织按常规方法制备石蜡切片, HE 染色, 镜检观察。

1.6.3 小鼠免疫功能指标检测 取抗凝血 100 μ L 加入流式测定管中, 分别加入 5 μ L APC 标记的 CD3 McAb、5 μ L FITC 标记的 CD4 McAb、5 μ L PE 标记的 CD8 McAb 后混匀, 避光孵育约 20 min, 加 2 mL 溶血素, 避光孵育约 10 min, 1 200 r·min⁻¹ 离心 5 min, 弃上清液, 加 PBS 洗 2 遍, 弃上清液, 加入 PBS 缓冲液, 调整细胞浓度至 10⁶·mL⁻¹, 于流式细胞仪检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平, 计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.6.4 小鼠氧化应激水平及炎症因子检测 取血清, 测定 MDA、SOD、IL-8、TNF- α 、CRP 水平。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计处理, 实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异采用单因素方差统计分析, 检验水准 α 均设定为 0.05。

2 结果

2.1 一般情况

空白组小鼠未发现明显异常; 模型组小鼠表现消瘦, 皮毛无光泽, 活动减少, 饮食、饮水量减弱, 熏烟时喜扎堆, 呼吸急促, 张口呼吸明显, 腹部胀大等情况; 乌苯美司组、氨茶碱+吸氧组及氨茶碱+吸氧+乌苯美司组小鼠体质量、食欲、呼

吸等情况均有不同程度的改善,其中氨茶碱+吸氧+乌苯美司组改善明显。在实验期间,模型组小鼠死亡1只,未进行检测。

2.2 肺功能数值比较

造模成功后,模型组 PIF、PEF、MV 较空白组明显降低($P<0.01$);乌苯美司组、氨茶碱+吸氧组及氨茶碱+吸氧+乌苯美司组 PIF、PEF、MV 较模型组明显升高($P<0.01$),氨茶碱+吸氧+乌苯美司组 PIF、PEF、MV 值高于乌苯美司组和氨茶碱+吸氧组。结果见表1。

表1 小鼠肺功能数值比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of lung function indexes in mice($\bar{x} \pm s$)

mL·s ⁻¹				
分组	n	PIF	PEF	MV
空白组	10	4.81±0.22 ¹⁾	3.19±0.13 ¹⁾	40.63±1.85 ¹⁾
模型组	9	2.66±0.18	1.74±0.10	26.81±1.38
乌苯美司组	10	3.47±0.11 ¹⁾	2.69±0.09 ¹⁾	34.42±0.70 ¹⁾
氨茶碱+吸氧组	10	3.48±0.27 ¹⁾	2.67±0.09 ¹⁾	33.49±1.67 ¹⁾
氨茶碱+吸氧+乌苯美司组	10	3.79±0.23 ¹⁾	2.80±0.10 ¹⁾	36.60±1.56 ¹⁾

注:与模型组比较,¹⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with the model group, ¹⁾ $P<0.01$.

2.3 肺组织病理学观察

空白组:肺泡大小、结构正常,支气管黏膜

上皮纤毛排列整齐,未见腺体增生,无炎性细胞浸润。模型组:肺泡壁变薄、断裂、结构破坏,多个肺泡腔融合,形成肺大疱,支气管黏膜上皮脱落,纤毛断裂、倒伏,大量炎性细胞浸润,平滑肌肥厚增生。乌苯美司组:仍有炎性细胞浸润,支气管黏膜上皮脱落、断裂。氨茶碱+吸氧组:少量炎性细胞浸润,纤毛断裂、倒伏。氨茶碱+吸氧+乌苯美司组:支气管黏膜上皮脱落,少量炎性细胞浸润,部分肺泡腔融合,程度较模型组轻。结果见图1。

2.4 小鼠全血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平

流式细胞结果显示模型组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平较空白组明显降低,CD8⁺水平较空白组明显升高($P<0.01$)。经不同处理后,氨茶碱+吸氧+乌苯美司组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平较模型组明显升高($P<0.01$),CD8⁺水平较模型组明显降低($P<0.05$)。结果见表2,图2。

2.5 血清中MDA、SOD、TNF-α、IL-8、CRP含量

造模成功后,模型组小鼠血清MDA、TNF-α、IL-8、CRP含量较空白组均明显升高,SOD含量明显降低($P<0.01$)。通过不同药物干预,仅氨茶碱+吸氧+乌苯美司组MDA、TNF-α、IL-8、CRP含量较模型组均明显降低,SOD含量明显升高($P<0.01$)。结果见表3。

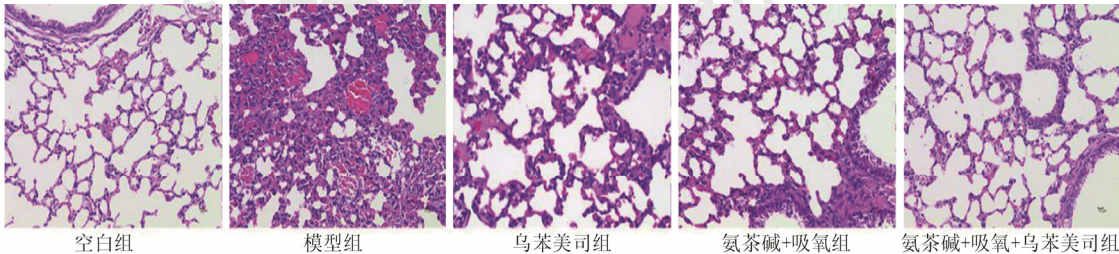


图1 小鼠慢性阻塞性肺病理组织学变化(HE, 400×)

Fig. 1 Histopathological changes of COPD in mice(HE, 400×)

表2 全血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺变化比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ in blood($\bar{x} \pm s$)

分组	n	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
空白组	10	89.08±4.25 ¹⁾	69.29±3.32 ¹⁾	28.02±2.01 ¹⁾	2.49±0.29 ¹⁾
模型组	9	64.18±4.39	45.18±2.94	37.01±1.37	1.22±0.06
乌苯美司组	10	76.07±3.37 ¹⁾	60.28±6.01 ¹⁾	33.20±4.23	1.82±0.10 ¹⁾
氨茶碱+吸氧组	10	79.55±2.80 ¹⁾	63.91±3.00 ¹⁾	36.27±2.23	1.76±0.09 ¹⁾
氨茶碱+吸氧+乌苯美司组	10	84.39±3.35 ¹⁾	66.80±3.04 ¹⁾	31.07±2.51 ²⁾	2.16±0.16 ¹⁾

注:与模型组比较,¹⁾ $P<0.01$,²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with the model group, ¹⁾ $P<0.01$, ²⁾ $P<0.05$.

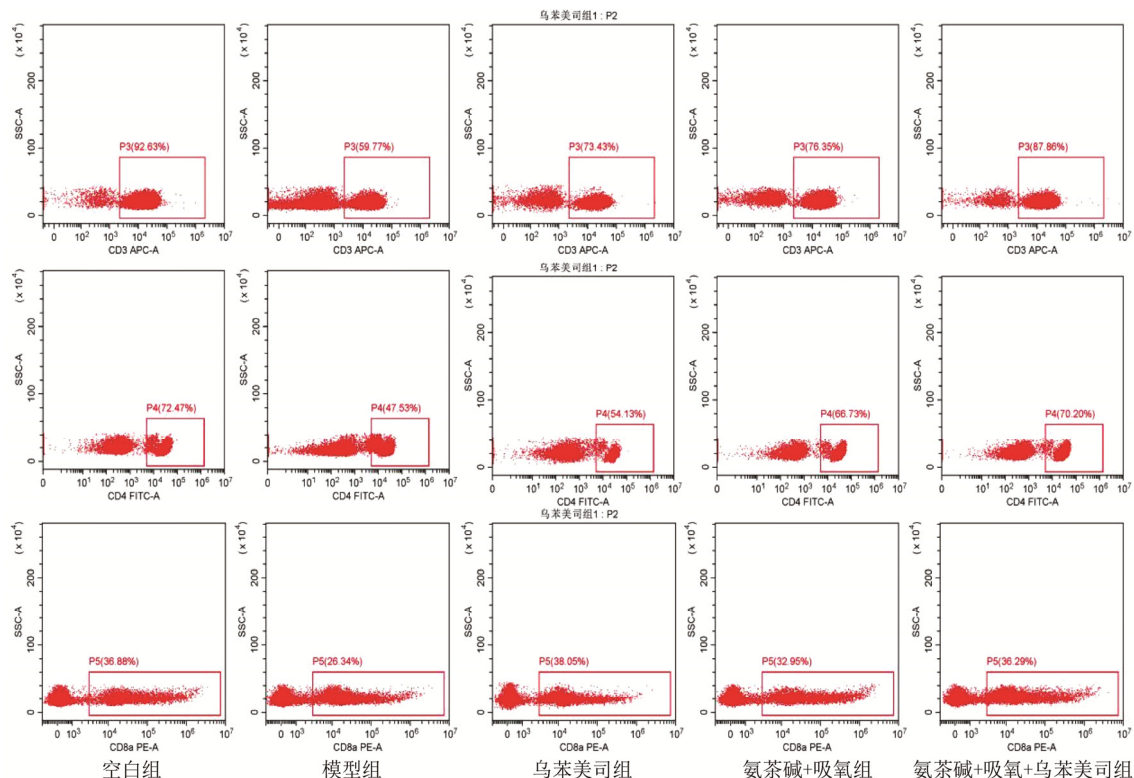


图2 各组小鼠全血细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺图

Fig. 2 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ images of cell subsets of blood in each group

表3 小鼠血清中 MDA、SOD、TNF- α 、IL-8、CRP 含量 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Contents of MDA, SOD, TNF- α , IL-8, CRP in mouse serum ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	MDA/nmol·mL ⁻¹	SOD/U·mL ⁻¹	TNF- α /pg·mL ⁻¹	IL-8/pg·mL ⁻¹	CRP/ng·mL ⁻¹
空白组	10	7.40 $\pm$ 0.81 ¹⁾	68.73 $\pm$ 0.71 ¹⁾	181.69 $\pm$ 1.48 ¹⁾	22.03 $\pm$ 0.39 ¹⁾	23.70 $\pm$ 1.15 ¹⁾
模型组	9	11.47 $\pm$ 0.67	54.30 $\pm$ 0.97	193.13 $\pm$ 1.38	23.99 $\pm$ 0.55	27.47 $\pm$ 1.03
乌苯美司组	10	7.84 $\pm$ 0.31 ¹⁾	55.69 $\pm$ 1.94	183.48 $\pm$ 4.17 ¹⁾	22.98 $\pm$ 1.13 ¹⁾	25.66 $\pm$ 1.21 ²⁾
氨茶碱+吸氧组	10	9.76 $\pm$ 1.11 ²⁾	54.45 $\pm$ 0.47	188.57 $\pm$ 5.21	23.63 $\pm$ 0.37	26.87 $\pm$ 0.57
氨茶碱+吸氧+乌苯美司组	10	8.28 $\pm$ 1.20 ¹⁾	64.07 $\pm$ 0.54 ¹⁾	183.02 $\pm$ 1.83 ¹⁾	22.79 $\pm$ 0.24 ¹⁾	24.79 $\pm$ 0.83 ¹⁾

注: 与模型组比较, ¹⁾P<0.01, ²⁾P<0.05。

Note: Compared with the model group, ¹⁾P<0.01, ²⁾P<0.05.

3 讨论

COPD 是以气道不完全可逆气流受限及肺部通气功能进行性下降为主要特征, 中老年为高发人群, 严重威胁着人们的健康^[6]。本研究在小鼠 COPD 模型基础上, 采用乌苯美司辅助治疗, 肺组织病理角度考察结果表明, 模型组可见支气管黏膜上皮脱落, 大量炎性细胞浸润, 肺泡壁变薄, 多个肺泡腔融合; 乌苯美司组仍有炎性细胞浸润, 支气管黏膜上皮脱落、断裂; 氨茶碱+吸氧组少量炎性细胞浸润, 纤毛断裂、倒伏; 氨茶碱+吸氧+乌苯美司组支气管黏膜上皮脱落, 少量炎性细胞浸润, 部分肺泡腔融合, 程度较模型组轻。提示

乌苯美司辅助治疗可明显减轻肺组织的病理损伤。COPD 患者存在不同程度的气流受限, 肺功能检测可较好地评价病情严重程度, PIF、PEF、MV 可较好地反应气道功能且对气道气流受限敏感性较高^[7]。本研究结果显示, 氨茶碱+吸氧+乌苯美司组较模型组 PIF、PEF、MV 明显升高(P<0.01), 说明乌苯美司辅助治疗可明显改善 COPD 模型小鼠的气流受限程度。

呼吸道感染是 COPD 患者病情加重的主要原因, 引起呼吸道感染病原菌逃脱免疫监视, 黏附于支气管损伤上皮, 进而造成呼吸道局部免疫功能下降和全身免疫功能下降^[8]。T 细胞亚群是免疫

系统内功能最重要的细胞亚群之一, $CD3^+$ 是成熟T淋巴细胞表面标志, 介导细胞免疫应答, 直接杀伤靶抗原。 $CD4^+$ 可通过分泌细胞因子和表达的分子调节免疫网络中其他细胞活性, 为辅助T淋巴细胞。 $CD8^+$ 可杀伤靶抗原, 其含量越高免疫抑制越强, 患者抵抗力越弱。T细胞的调节主要由 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T细胞完成, 故 $CD4^+/CD8^+$ 比值可反映机体免疫功能, 比值越低提示免疫功能下降越明显^[9-11]。本研究结果显示模型组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平较空白组明显降低, $CD8^+$ 水平较空白组明显升高($P<0.01$), 经治疗, 氨茶碱+吸氧+乌苯美司组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平较模型组明显升高, $CD8^+$ 水平较模型组明显降低($P<0.05$), 说明乌苯美司具有调节机体免疫的作用。

气道炎症是COPD病变及加重的主要原因之一, 且与气道阻塞程度呈正相关, 其始于机体上皮细胞的损伤, 可募集中性粒细胞等炎性细胞于肺部, 损伤肺组织, 随着炎性因子水平提高, 会加重气道炎症, 进一步损伤肺功能^[12-13]。IL-8为细胞趋化因子家族中的一员, 可诱导中性粒细胞和T淋巴细胞聚集和活化, 并参与机体炎症反应和免疫调节, 研究指出COPD患者血清IL-8水平明显高于健康人群^[14]。TNF- α 是一种细胞炎性因子, 具有广泛的生物活性, 感染刺激下TNF- α 分泌增加, 可诱导中性粒细胞颗粒蛋白水解酶释放, 导致IL-8、巨噬细胞聚落刺激因子分泌增加, 加重上皮细胞破坏程度, 同时, COPD患者IL-8、TNF- α 与肺功能指标相关, 可预测COPD患者病情严重程度^[15]。本研究结果显示模型组小鼠TNF- α 、IL-8含量较空白组均明显升高($P<0.01$), 通过不同干预后乌苯美司组、氨茶碱+吸氧+乌苯美司组TNF- α 、IL-8含量较模型组均明显降低($P<0.01$)。CRP作为气道炎症反映指标, 与患者肺功能、生活质量呈负相关, 在炎症反应刺激时合成CRP, CRP可减少一氧化氮的合成从而影响内皮细胞功能, COPD患者血清CRP的异常升高损伤气道上皮细胞的功能引起肺功能下降^[16]。研究结果显示模型组CRP含量较空白组明显升高($P<0.01$), 氨茶碱+吸氧+乌苯美司组较模型组明显降低CRP含量($P<0.01$)。临床发现肺组织慢性损伤除了与气道炎症有关外, 氧化/抗氧化失衡也对

其影响^[17]。SOD主要用于机体酶类抗氧化能力反映, MDA水平对机体氧化应激水平直接反映, COPD发病后血清MDA水平显著上升, SOD水平显著下降, 即机体氧化/抗氧化失衡发生, 进一步上调促炎因子表达, 加重患者气道炎症反应^[18]。此外, COPD患者多发生免疫功能下降, 表现为 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 表达下降, $CD8^+$ 表达上升, 且机体免疫功能与炎症反应、氧化应激损伤等密切相关^[19]。本研究表明, 模型组MDA较空白组明显升高, SOD明显下降($P<0.01$), 药物干预后, 氨茶碱+吸氧+乌苯美司组MDA较模型组明显下降, SOD明显升高($P<0.01$)。说明乌苯美司辅助治疗可影响免疫功能及氧化应激。

综上所述, 常规治疗基础上加用乌苯美司可调节COPD患者机体免疫功能及氧化应激, 改善肺功能及减轻炎症程度, 对观察疗效及评估预后具有积极意义。

REFERENCES

- [1] DENG X, OUYANG J H. Survey on treatment compliance and inspiration technology of patients with COPD [J]. Pharm Today(今日药学), 2016, 16(12): 857-860.
- [2] HE F, RU C H, XU J P, et al. Effect of tonifying qi, promoting blood flow and dredging collaterals treatment on pulmonary vascular remodeling of COPD rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2018, 35(10): 1439-1442.
- [3] LI Q L. Effect of Ubenimex capsules on airway inflammation, immune imbalance and pulmonary function in patients with AECOPD [J]. J Hunan Norm Univ Med Sci(湖南师范大学学报: 医学版), 2017, 14(6): 186-189.
- [4] GUO T, XU B, WAN Y, et al. Effects of adjuvant chemotherapy combined with ubenimex for treatment of breast cancer after operation on immune function and myelosuppression [J]. J Mod Oncol(现代肿瘤医学), 2016, 24(21): 3408-3410.
- [5] 张兰英, 张婧, 欧阳瑶. 烟熏诱导慢性阻塞性肺疾病小鼠模型的建立及验证[J]. 山东医药, 2016, 56(32): 35-38, 114.
- [6] YU P J, TAN H M, LIU L H, et al. Construction of pharmacist supplementary prescribing system in a hospital [J]. Pharm Today(今日药学), 2018, 28(11): 749-751.
- [7] CHEN W L, LIU X J. Clinical study on the effects of huatan zhike mixture on the levels of serum SAA, IL-6, IL-1 β and lung function in acute exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2017, 34(3): 432-435.
- [8] LUO L, PAN L. Effect of Xuebijing injection on systemic inflammatory response and immune function of patients with acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin J Integr Tradit West Med Intensive Crit Care(中国中西医结合急救杂志), 2015, 22(2): 173-177.
- [9] JIANG H, LI Z G, GAO J R, et al. Effect of Qibai Pingfei

- capsules on cytokines in rats with COPD [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(4): 397-401.
- [10] YANG Y B, FENG Y Q, LIANG A W, et al. Effects of *Ginkgo biloba* extract on T cell subsets in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin J Integr Tradit West Med(中国中西医结合杂志), 2018, 38(7): 851-854.
- [11] KNOBLOCH J, YAKIN Y, KÖRBER S, et al. Simvastatin requires activation in accessory cells to modulate T-cell responses in asthma and COPD [J]. Eur J Pharmacol, 2016(788): 294-305.
- [12] LIU Y, TANG W Q. Efficacy and observation of Bufei Huoxue soup combined with Western medicine for stable COPD and airway inflammation reduction and lung function improvement [J]. Chin J Immunol(中国免疫学杂志), 2016, 32(7): 992-995.
- [13] KUNZ L I Z, TEN HACKEN N H, LAPPERRE T S, et al. Airway inflammation in COPD after long-term withdrawal of inhaled corticosteroids [J]. Eur Respir J, 2017, 49(6): 1700848.
- [14] HOLLANDER C, SITKAUSKIENE B, SAKALAUSKAS R, et al. Serum and bronchial lavage fluid concentrations of IL-8, SLPI, sCD14 and sICAM-1 in patients with COPD and asthma [J]. Respir Med, 2007, 101(9): 1947-1953.
- [15] 穆迪. 甲强龙联合普米克令舒对老年 COPD 急性加重期患者肺功能及血清 TNF- α 水平变化的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2017, 17(2): 10-11.
- [16] WANG X J. Impact of montelukast sodium combined with BiPAP ventilator on CRP, TNF- α and NT-proBNP in COPD patients with respiratory failure [J]. Labeled Immunoassays Clin Med(标记免疫分析与临床), 2016, 23(9): 1024-1026, 1044.
- [17] GU Y F. Effect of ulinastatin on oxidant/antioxidant imbalance in patients with acute exacerbation of COPD [J]. Int Med Heal Guid News(国际医药卫生导报), 2017, 23(21): 3404-3406.
- [18] SHENG Y N, DENG C W, GAO Y L, et al. Effect of tiotropium bromide combined with bilevel positive airway pressure on stable COPD patients and its influence on serum SOD and LPO [J]. Intern Med(内科), 2017, 12(5): 626-628, 631.
- [19] 闫月花, 高瑞臣, 马书梅, 等. 自拟宣肺升降方辅治 COPD 急性发作期伴炎症反应综合征对患者氧化应激的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(7): 48-49.
- 收稿日期: 2019-01-23
(本文责编: 沈倩)