泻肺汤对肺纤维化模型鼠肺组织病理形态变化及 Fas/FasL 蛋白表达的影响

史旭锋[1]，安方玉[1*]，颜春鲁[1,2]，刘永琦[1,2]，骆亚莉[1]，伍志伟[1]，刘雪松[1]，李杨[1]，张雪[1](1.甘肃中医药大学，兰州 730000；2.甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究省级重点实验室，兰州 730000)

摘要：目的 观察泻肺汤对博莱霉素致肺纤维化模型鼠肺组织病理形态变化及 Fas/FasL 蛋白表达的影响。**方法** SPF 级 SD 大鼠 84 只随机分为空白对照组，博来霉素模型对照组，泻肺汤低、中、高剂量组，醋酸泼尼松组，每组 14 只。除空白对照组外，其余各组采用气管滴注博莱霉素法制备肺纤维化大鼠模型，空白对照组气管内滴注等量生理盐水，造模 24 h 后，泻肺汤低、中、高剂量组灌胃泻肺汤(10，20，40 g·kg^{-1}·d^{-1})，醋酸泼尼松组灌胃醋酸泼尼松(1.8 mg·kg^{-1}·d^{-1})，空白对照组和博来霉素模型对照组用等体积生理盐水灌胃，第 29 天处死动物，HE 染色法观察肺组织的病理形态变化，ELISA 法测定各组大鼠细胞间黏附因子-1(intercellular cell adhesion molecule-1，ICAM-1)和血清结缔组织生长因子(connective tissue growth factor，CTGF)的含量，实时荧光定量 PCR 法测定各组大鼠肺组织 Fas 和 FasL 的基因表达，Western blotting 检测各组大鼠肺组织 Fas 和 FasL 的蛋白表达。**结果** 与博来霉素模型对照组相比，泻肺汤各剂量组血清 ICAM-1 和 CTGF 均显著降低，肺组织 Fas 和 FasL 的基因表达也均显著减弱(P<0.05 或 P<0.01)；同时，泻肺汤中、高剂量组肺组织 Fas 和 FasL 的蛋白表达均显著减弱(P<0.05 或 P<0.01)。**结论** 泻肺汤可降低 ICAM-1、CTGF 含量和 Fas/FasL 表达来显著改善博来霉素诱导的肺纤维化，表明泻肺汤对博来霉素诱导的大鼠纤维化改善与 Fas/FasL 凋亡通路有关。

关键词：泻肺汤；肺维化；细胞因子；Fas/FasL

中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2020)09-1035-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.09.003

引用本文：史旭锋，安方玉，颜春鲁，等. 泻肺汤对肺纤维化模型鼠肺组织病理形态变化及 Fas/FasL 蛋白表达的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(9): 1035-1039.

Effect of Xiefei Decoction on the Pathological Changes of Lung Tissue and Fas/FasL Protein Expression in Rats with Pulmonary Fibrosis

SHI Xufeng[1], AN Fangyu[1*], YAN Chunlu[1,2], LIU Yongqi[1,2], LUO Yali[1], WU Zhiwei[1], LIU Xuesong[1], LI Yang[1], ZHANG Xue[1](*1.Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2.Provincial-Level Key Laboratory for Molecular Medicine of Major Diseases and the Prevention and Treatment with Traditional Chinese Medicine Research in Gansu Colleges and Universities, Lanzhou 730000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effects of Xiefei decoction on the pathomor-phism changes of lung tissue and the expression of Fas protein and FasL protein in lung tissue of pulmonary fibrosis rats induced by bleomycin. **METHODS** Eighty-four SPF SD rats were randomly divided into blank control group, bleomycin model group, low, middle and high-dose Xiefei decoction treatment groups and prednisone group, 14 rats in each group. Except for the blank control group, the remaining groups used tracheal instillation of bleomycin to prepare pulmonary fibrosis rat models. In the blank control group, an equal amount of saline was instilled into the trachea. After 24 h of modeling, Xiefei decoction was administered by gavage of Xiefei decoction(10, 20, 40 g·kg^{-1}·d^{-1}) in the low, medium and high dose groups, and by prednisone acetate in the prednisone acetate group(1.8 mg·kg^{-1}·d^{-1}), the blank control group and the bleomycin model control group were gavaged with equal volume of normal saline, and the animals were sacrificed on the 29th day. To observe the pathomorphism changes of lung tissue with HE, check the contents of ICAM-1 and CTGF in serum with ELISA, Fas gene, FasL gene in lung tissue was assessed by RT-PCR, and Fas protein, FasL protein in lung tissue was assessed by Western blotting. **RESULTS** Compared with the bleomycin model group, the contents of ICAM-1, CTGF and the gene expression of Fas, FasL were decreased significantly in all groups of Xiefei decoction(P<0.05 or P<0.01). Meantime, the protein expression of Fas, FasL were also decreased in middle-dose, high-dose group of Xiefei decoction(P<0.05 or P<0.01). **CONCLUSION** Pulmonary fibrosis is improved significantly after the Xiefei

基金项目：甘肃省自然科学基金项目(148RJZA065)；甘肃省高校大学生就业创业能力提升工程项目(6-1)

作者简介：史旭锋，男，研究生　Tel: 13919396426　E-mail: tssxf@foxmail.com　*__通信作者：__安方玉，女，硕士，副教授　Tel: 13893639394　E-mail: anfyuwsmh@163.com

decoction treated, the levels of ICAM-1, CTGF and the expressions of Fas/FasL are both decreased. These data shows that Xiefei decoction ameliorate the pulmonary fibrosis induced by bleomycin and it is related to Fas/FasL apoptotic pathways.
KEYWORDS: Xiefei decoction; pulmonary fibrosis; cytokine; Fas/FasL

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis，IPF)是一种能导致肺功能进行性丧失的间质性肺疾病，是肺纤维化中最常见的类型。其主要表现为咳、喘、痰、痛、热、呼吸困难等，晚期还可出现口唇紫绀等症状。近年来，IPF 的发病率和死亡率逐年增加，且死亡率高于很多肿瘤，被称为一种“类肿瘤疾病”，预后不良。目前，绝大部分肺纤维化患者的治疗以吡非尼酮、尼达尼布等西药为主，但其治疗周期长、不良反应大、治疗效果欠佳，寻找肺纤维化的有效药物和降低西药的不良反应成为研究的热点。有研究发现，中药复方或中药单体治疗 IPF 可发挥有效作用，但具体机制尚不明确[1-2]。本课题组前期研究发现[3-5]，泻肺汤治疗肺纤维化有效。为此，本研究通过泻肺汤对肺纤维化模型鼠的干预，观察血清结缔组织生长因子(connective tissue growth factor，CTGF)、细胞间黏附因子-1(intercellular cell adhesion molecule-1，ICAM-1)和 Fas/FasL 凋亡蛋白表达的变化与肺组织的病理形态改变，初步探讨泻肺汤对肺纤维化模型的治疗作用及其可能的机制。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 SD 大鼠 84 只，♀♂各半，体质量 180~220 g，甘肃中医药大学科研实验中心提供，实验动物质量合格证号：SYXK(甘)2014-0002。饲养于甘肃中医药大学科研实验中心 SPF 级实验室，且符合甘肃中医药大学动物伦理委员会的规定并批准进行。

1.2 试剂

大鼠 ICAM-1、CTGF ELISA 检测试剂盒(批号均为 20140801)购自上海源叶生物科技有限公司；β-actin、FAS、FASL 等引物基因序列为 β-actin 上游引物 5’-TGGCACCC AGCACAATGAA-3’，size：19，下游引物 5’-CTAAGTCATAGTCCGCCTAGAAGCA-3’，size：25；FAS 上游引物 5’-TCCTTCCCATCCTCCTGACC-3’，size：20，下游引物 5’-AAAGAGCTTCCCCAACTCCG-3’，size：20；FASL 上游引物 5’-TGTTAAATGGGCCACTTTCCTC-3’，size：20，下游引物 5’-GGATGTTTCAGCTCTTCCACCTAC-3’，size：24，以上引物均由 TaKaRa 宝生物工程(大连)有限公司设计并合成；Fas、FasL 抗体(批号：B7501，B7507)均购自 ImmnuoWay 公司。

1.3 药物

醋酸泼尼松片(江苏鹏鹤药业有限公司，批号：1404273)，按照临床用量换算配成 0.2 mg·mL^{-1} 混悬液。敦煌古医方泻肺汤中的葶苈子、生地黄、生大黄、竹叶、甘草 5 味药(批号分别为 140303，140115，140418，140209，131112)购自甘肃冠兰中药饮片有限公司，按照临床用量换算配成 1，2，4 g·mL^{-1} 中药饮片水煎剂。博来霉素(日本化药株式会社，批号：415A025)，用生理盐水配成 5 mg·kg^{-1} 药液备用。

1.4 仪器

iMark 型全自动酶标分析仪(美国 Bio-Rad 公司)；Q5000 超微量紫外可见分光光度计(美国 Quawell)；7500 型实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI)；S1000 型 PCR 扩增仪、Molecular Imager ChemiDoc^{TM} XRS+With Image Lab^{TM} Software 均来自 BIO-RAD 公司。

2 方法

2.1 动物分组、模型制备及干预

SPF 级 SD 大鼠自由饮水、摄食 1 周后，随机数字表法分为空白对照组，博来霉素模型对照组，泻肺汤水煎剂低、中、高剂量组，醋酸泼尼松组，每组 14 只。空白对照组除外，各组大鼠用 10%水合氯醛麻醉固定后，依据参考文献[6]，气管内滴注博来霉素(5 mL·kg^{-1})建立肺纤维化大鼠模型，空白对照组气管内滴注等体积 0.9%氯化钠溶液。术后 24 h 给予药物干预，泻肺汤干预组分别给予 10，20，40 g·kg^{-1}·d^{-1} 灌胃；醋酸泼尼松组给予 1.8 mg·kg^{-1}·d^{-1} 灌胃；空白对照组及博来霉素模型对照组给予等量 0.9%氯化钠溶液，每天 1 次，连续 28 d。末次给药 24 h 后，用 10%水合氯醛麻醉各组动物，股动脉采血处死各组动物，分离血清、摘取左肺和右肺，血清用于 ICAM-1 和 CTGF 含量的测定，左肺用 4%多聚甲醛固定用于肺组织病理形态学观察，右肺−80 ℃冻存用于 Fas/FasL 的

基因表达和蛋白表达测定。

2.2 肺组织病理改变观察

取右肺叶，生理盐水漂洗干净，4%多聚甲醛固定，常规石蜡包埋，HE 染色，光镜下观察肺组织的病理形态改变。HE 切片于 400 倍镜下由目镜测微尺计数炎症细胞数。每组分别观察 5 份标本，每份标本 3 个视野。计数方格内的炎症细胞数，取平均值。炎症细胞包括淋巴细胞、单核巨噬细胞和中性粒细胞等。淋巴细胞体积小，胞核深染，圆形或椭圆形，胞浆淡染且极少，形似裸核。单核巨噬细胞胞体较大，胞浆丰富，细胞核呈马蹄形或不规则。中性粒细胞胞核呈分叶状或杆状，以分叶状为主，胞浆淡染[7]。评分标准参考文献[8]，具体评分细则如下：无纤维化、无肺泡炎(0 分)；纤维化程度低，面积低于全肺的 20%，有炎症细胞浸润，肺泡间隔变厚(1 分)；肺纤维化程度达全肺 20%~50%，由胸膜处伸展，但仍局限(2 分)；肺纤维化程度达全肺的 50%以上，呈弥漫性，肺泡腔出血，肺泡受损(3 分)。

2.3 血清 ICAM-1 和 CTGF 含量的测定

将腹主动脉的血液收集于 10 mL 的塑料离心管中，室温静止 2 h 后，3 000 r·min^{-1} 离心 5~10 min，取其血清−80 ℃保存备用。按照 ELISA 试剂盒说明书操作。于酶标仪波长 450 nm 处测定各孔 *OD* 值为纵坐标(*Y*)，以标准品浓度为横坐标(*X*)，绘制标准曲线，求出线性方程。CTGF 方程为 *Y*=0.000 8*X*+0.112 1。将各测定样品的 *OD* 值分别代入方程求出相对应的 CTGF 浓度。ICAM-1 方程为 *Y*=0.017 2*X*+0.111 78。将各测定样品的 *OD* 值分别代入方程求出相对应的 ICAM-1 浓度。

2.4 肺组织 Fas 和 FasL 基因表达测定

冰浴条件下用 Trizol Reagent 试剂抽提肺组织总 RNA，Q5000 微量测定仪测定 RNA 浓度和纯度。用 GoScript^{TM} Reverse Transcription System 试剂盒合成 cDNA 第一链后进行 PCR 反应，反应条件：预变性 95 ℃、2 min，变性 95 ℃、15 s，退火 58 ℃、45 s，延伸 60 ℃、1 min，共 45 个循环。每个样品各平行 3 次，数据通过检测模板梯度稀释时的 *Ct* 值的变化来评价目的基因和内参基因的扩增效率，采用相对定量法，以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示样本中目的基因相对表达量。

2.5 肺组织 Fas 和 FasL 蛋白表达测定

用预冷的组织蛋白裂解液(RPMI∶PMSF=1∶100)提取肺组织总蛋白，Q5000 微量测定仪测定蛋白含量，调整蛋白浓度为 40 μg·(10 μL)$^{-1}$。每孔点样 10 μL，电泳、转膜、封闭后，加一抗[山羊抗大鼠 Fas 抗体(1∶100)、FasL 抗体(1∶200)和 GAPDH 抗体]，4 ℃孵育过夜。TBST 洗膜 4 次，将膜置于山羊抗兔辣根酶标记的二抗中，室温孵育 2 h 后，TBST 洗膜 4 次。ECL 化学发光显影后，Bio-Rad 凝胶成像仪采集信号并摄取凝胶图像。

2.6 统计分析

采用 SPSS 17.0 统计软件分析，将实验数据所得结果用 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用单因素方差分析(One-Way-Anova)，*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 泻肺汤对肺纤维化模型大鼠肺组织病理变化的影响

空白对照组大鼠肺脏结构正常，肺泡腔清晰可见，肺泡腔及支气管腔内未见出血及渗出物，未见明显炎性细胞浸润。博来霉素模型对照组支气管黏膜下及管壁周围大量炎症细胞浸润，以淋巴细胞为主，部分可见气道上皮脱落，肺间质动脉壁增厚，部分肺组织发生实变，在肺实变周围可见多个肺大疱形成。泻肺汤中、高剂量组可见肺泡壁扩张充血，炎细胞数量明显减少，也可见肺大疱形成，肺泡壁断裂现象。病理评分和炎细胞计数结果显示，与空白对照组比较，博来霉素模型对照组及泻肺汤各干预组病理评分和炎细胞计数均增高(*P*<0.05 或 *P*<0.01)，与博来霉素模型对照组比较，泻肺汤中、高剂量组病理评分和炎细胞计数均明显降低(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。见表 1 和图 1。

表 1 肺组织病理评分及炎细胞计数($\bar{x}\pm s$，*n*=10)

Tab. 1 Lung histopathological score and inflammatory cell count($\bar{x}\pm s$, *n*=10)

组别	病理评分	炎细胞计数
空白对照组	0.53±0.15	5.57±1.15
博来霉素模型对照组	3.17±0.48$^{2)}$	15.23±2.61$^{2)}$
泻肺汤低剂量组	2.33±0.84$^{2)}$	14.98±1.42$^{2)}$
泻肺汤中剂量组	2.01±0.93$^{2)3)}$	10.76±2.37$^{2)3)}$
泻肺汤高剂量组	1.98±0.74$^{2)4)}$	8.51±3.76$^{1)4)}$
醋酸泼尼松组	2.10±0.24$^{2)4)}$	9.27±3.93$^{2)3)}$

注：与空白对照组比较，$^{1)}$*P*<0.05，$^{2)}$*P*<0.01；与博来霉素模型对照组比较，$^{3)}$*P*<0.05，$^{4)}$*P*<0.01。

Note: Compared with the blank control group, $^{1)}$*P*<0.05, $^{2)}$*P*<0.01; compared with bleomycin model group, $^{3)}$*P*<0.05, $^{4)}$*P*<0.01.

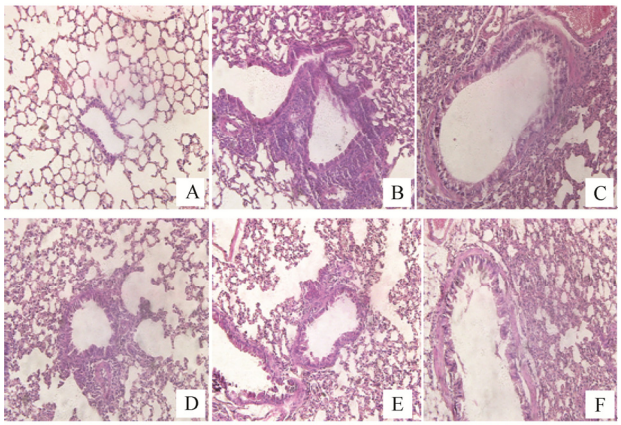

图 1 肺组织病理形态学改变

A–空白对照组；B–博来霉素模型对照组；C–泻肺汤低剂量组；D–泻肺汤中剂量组；E–泻肺汤高剂量组；F–醋酸泼尼松组。

Fig. 1 Pathological and morphological changes of lung tissues

A–blank control group; B–bleomycin model group; C–low-dose Xiefei decoction group; D–middle-dose Xiefei decoction group; E–high-dose Xiefei decoction group; F–prednisone group.

3.2 泻肺汤对肺纤维化大鼠血清 ICAM-1 和 CTGF 含量的影响

与空白对照组比较，博来霉素模型对照组大鼠血清 ICAM-1 和 CTGF 含量均显著升高(P<0.01)；与博来霉素模型对照组比较，泻肺汤各干预组大鼠血清 ICAM-1 和 CTGF 含量均显著降低(P<0.05 或 P<0.01)。结果见表 2。

表 2 血清 CTGF 和 ICAM-1 含量的检测结果($\bar{x}\pm s$, n=14)

Tab. 2 Test results of serum CTGF and ICAM-1 levels ($\bar{x}\pm s$, n=14)

组别	CTGF/pg·mL^{-1}	ICAM-1/ng·mL^{-1}
空白对照组	179.33±47.76	6.24±1.67
博来霉素模型对照组	290.46±56.95[1)]	11.25±3.24[1)]
泻肺汤低剂量组	220.54±34.35[3)]	7.53±2.06[2)]
泻肺汤中剂量组	207.37±47.78[3)]	7.34±0.94[2)]
泻肺汤高剂量组	197.57±34.03[3)]	7.01±0.85[3)]
醋酸泼尼松组	209.14±30.68[3)]	7.23±1.14[3)]

注：与空白对照组比较，[1)]P<0.01；与博来霉素模型对照组比较，[2)]P<0.05，[3)]P<0.01。

Note: Compared with the blank control group, [1)]P<0.01; compared with bleomycin model group, [2)]P<0.05, [3)]P<0.01.

3.3 泻肺汤对肺纤维化大鼠肺组织 Fas 和 FasL 基因表达的影响

与空白对照组比较，博来霉素模型对照组大鼠肺组织 Fas 和 FasL 基因表达显著升高(P<0.01)；与博来霉素模型对照组比较，泻肺汤各干预组大鼠肺组织 Fas 和 FasL 基因表达显著降低(P<0.05 或 P<0.01)。结果见表 3。

表 3 肺组织 Fas 和 FasL 基因表达的检测结果($\bar{x}\pm s$, n=6)

Tab. 3 Detection results of Fas and FasL gene expression in lung tissues($\bar{x}\pm s$, n=6)

组别	Fas($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	FasL($2^{-\Delta\Delta Ct}$)
空白对照组	1.00±0.01	1.00±0.03
博来霉素模型对照组	1.96±0.15[1)]	2.09±0.13[1)]
泻肺汤低剂量组	1.38±0.14[2)]	1.47±0.16[2)]
泻肺汤中剂量组	1.25±0.11[2)]	1.35±0.14[3)]
泻肺汤高剂量组	1.13±0.16[3)]	1.28±0.11[3)]
醋酸泼尼松组	1.22±0.12[3)]	1.32±0.15[3)]

注：与空白对照组比较，[1)]P<0.01；与博来霉素模型对照组比较，[2)]P<0.05，[3)]P<0.01。

Note: Compared with the blank control group, [1)]P<0.01; compared with bleomycin model group, [2)]P<0.05, [3)]P<0.01.

3.4 泻肺汤对肺纤维化大鼠肺组织 Fas 和 FasL 蛋白表达的影响

与空白对照组相比，博来霉素模型对照组大鼠 Fas 和 FasL 蛋白表达量明显升高(P<0.01)。与博来霉素模型对照组比较，泻肺汤中、高剂量组 Fas 和 FasL 蛋白表达量均明显降低(P<0.05 或 P<0.01)。见表 4 和图 2。

表 4 肺组织 Fas 和 FasL 蛋白灰度值的检测结果($\bar{x}\pm s$, n=6)

Tab. 4 Detection results of Fas and FasL protein in lung tissues($\bar{x}\pm s$, n=6)

组别	Fas	FasL
空白对照组	0.33±0.02	0.29±0.04
博来霉素模型对照组	0.86±0.05[1)]	0.69±0.03[1)]
泻肺汤低剂量组	0.74±0.07	0.57±0.03
泻肺汤中剂量组	0.67±0.01[2)]	0.47±0.08[2)]
泻肺汤高剂量组	0.57±0.03[3)]	0.35±0.05[3)]
醋酸泼尼松组	0.62±0.04[3)]	0.47±0.02[3)]

注：与空白对照组比较，[1)]P<0.01；与博来霉素模型对照组比较，[2)]P<0.05，[3)]P<0.01。

Note: Compared with the blank control group, [1)]P<0.01; compared with bleomycin model group, [2)]P<0.05, [3)]P<0.01.

图 2 肺组织 Fas、FasL 蛋白表达

A–空白对照组；B–博来霉素模型对照组；C–泻肺汤低剂量组；D–泻肺汤中剂量组；E–泻肺汤高剂量组；F–醋酸泼尼松组。

Fig. 2 Protein expression of Fas and FasL in lung tissues

A–blank control group; B–bleomycin model group; C–low-dose Xiefei decoction group; D–middle-dose Xiefei decoction group; E–high-dose Xiefei decoction group; F–prednisone group.

4 讨论

肺纤维化是一种以成纤维细胞异常增殖、胶原蛋白等细胞外基质沉积和肺组织结构损坏为特点的慢性致死性间质性肺疾病，病理特征以肺泡炎症、胶原等细胞外基质(ECM)沉积和肺泡正常结构破坏为主，并且肺泡炎程度与肺损伤及纤维化程度呈正相关[9]。随着肺纤维化的发病机制在分子生物学水平的不断深入，发现多种细胞因子在该疾病的发生发展中发挥重要作用。ICAM-1 是一种正常情况下包括肺在内的大多数组织内不表达或低水平表达的细胞因子，在肺纤维化时，ICAM-1 的表达是升高的，具体机制是 ICAM-1 通过与整合素结合，促进白细胞在血管内皮细胞的黏附和迁移，引起肺组织的炎症反应[10]。CTGF 也是一种促进纤维化形成的细胞因子。有研究发现[11-12]，CTGF 作为 TGF-β 的下游因子，在生理状态下几乎不表达，只在肺纤维化过程中表达明显升高，其表达升高可促进 ECM 合成，进一步促进肺纤维化的形成，且与肺纤维化的程度呈正相关，CTGF 可作为评价肺纤维化发生发展的早期检测指标。另外，肺上皮细胞的过度凋亡是肺纤维化的一大主要特征。而 Fas/FasL 是细胞凋亡过程中重要的信号传递通路，Fas 与 FasL 结合后，可通过 Fas 分子启动致死性信号转导，最终引发细胞凋亡。研究发现[13-14]，肺纤维化模型鼠肺组织的 FasL 基因表达和支气管及肺泡上皮细胞表面的 Fas 抗原表达均升高，引发肺纤维化的发生，说明肺纤维化的发生受到 Fas/FasL 等凋亡蛋白的调控。

泻肺汤摘自《辅行诀脏腑用药法要》，方中葶苈子具有消痰平喘、利水消肿之功效，大黄具有活血化瘀之功效，生地黄具有养血润燥之功效，竹叶具有清热解毒之功效，甘草能益气和中。全方合用，能达到益气养阴、活血平喘、清热解毒的功效。中医将肺纤维化归为“肺痿”和“肺胀”等范畴，其病机涉及气虚、阴虚、血瘀、痰浊等方面。因此根据中医辨证论治的特点，可用该方治疗肺纤维化。而本课题组前期研究也证实，泻肺汤治疗肺纤维化有效。本次实验结果发现，用泻肺汤水煎剂干预肺纤维化模型大鼠后，其治疗组大鼠血清 ICAM-1、CTGF 含量及肺组织 Fas/FasL 的表达均显著降低，且病理评分和炎细胞计数均明显降低。据此可初步推断，泻肺汤治疗肺纤维化的可能机制是通过降低肺纤维化模型鼠 CTGF 和 ICAM-1 的水平来调控 Fas/FasL 的表达，有效改善肺纤维化模型鼠肺组织病理形态的变化，从而有效缓解肺纤维化的发生和发展。更详细的机制有待进一步研究。

REFERENCES

[1] MENG L H, WANG H, DONG H, et al. Intervention mechanism of YangYin YiQi HeJi to alveolus epithel mesenchymal transition in rats with pulmonary fibrosis [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med(北京中医药大学学报), 2019, 42(1): 52-57.

[2] HUANG M H, HAN J, XU C J, et al. Effects of astragaloside IV on the expression of α-SMA at the pulmonary fibrosis mice [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med(辽宁中医药大学学报), 2019, 21(1): 47-50.

[3] AN F Y, YAN C L, LIU Y Q, et al. Experimental study of Xiefei decoction on regulating free radical metabolism in rats with pulmonary fibrosis by bcl-2/bax expression [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med(中国中医基础医学杂志), 2018, 24(12): 1695-1698.

[4] AN F Y, YAN C L, LIU Y Q, et al. Intervention of Xiefei Decoction on TGF-β1/Smads signal transduction pathway in rats with pulmonary fibrosis [J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2018, 33(6): 2641-2645.

[5] 安方玉, 刘永琦, 骆亚莉, 等. 泻肺汤对肺纤维化大鼠肺组织及血清自由基代谢的影响[J]. 中成药, 2016, 38(3): 665-668.

[6] SZAPIEL S V, ELSON N A, FULMER J D, et al. Bleomycin-induced interstitial pulmonary disease in the nude, athymic mouse [J]. Am Rev Respir Dis, 1979, 120(4): 893-899.

[7] XU H J, LI S Y, LIAO D J, et al. Effectiveness of cultured *Cordyceps sinensis* on early experimental pulmonary fibrosis in rats [J]. J Shantou Univ Med Coll(汕头大学医学院学报), 2015, 28(2): 72-74, 62.

[8] 卞玉凡, 李京, 赵春江, 等. 小青龙汤对肺纤维化大鼠肺组织的改善作用及机制研究[J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(4): 17-20.

[9] LUO M, SHU L, LI Y Y, et al. Effects of total ginsenosides on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. J Zunyi Med Univ(遵义医学院学报), 2016, 39(3): 260-265.

[10] LI R Q, SUN J, LI W, et al. Observation of the dynamic and morphology changes of ICAM-1, TGF-β, CTGF in the early stage of the pulmonary fibrosis [J]. Chin J Clin Exp Pathol(临床与实验病理学杂志), 2016, 32(7): 786-791.

[11] LIANG R J. Study on tge effects of aerosolized budesonide on the expression of TGF-β and CTGF in lung tissue of rats with pulmonary fibrosis [J]. J North Pharm(北方药学), 2018, 15(3): 158-159.

[12] ZHANG L, LU H P, LAI G X. A preliminary study of CTGF in bleomycin-induced mouse pulmonary fibrosis [J]. Chin J Cell Mol Immunol(细胞与分子免疫学杂志), 2005, 21(3): 290-292.

[13] 孙晓芳, 段斐, 牛建昭. 三七总皂苷对肺纤维化小鼠肺组织Fas/FasL 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(1): 95-96.

[14] HUANG X J, ZHENG J X, WAN B, et al. Cell apoptosis and gene expression of Fas/FasL in rats with pulmonary fibrosis [J]. J Jiangsu Univ(Med Edit)(江苏大学学报：医学版), 2007, 17(3): 212-218.

收稿日期：2019-05-14

(本文责编：沈倩)