

不同品种川贝母对小鼠复发性哮喘的疗效比较

杨仕军, 祖承哲, 赵 欣, 黄林芳, 蔡大勇, 陈士林*

中国医学科学院药用植物研究所, 北京 100193

摘要: **目的** 比较5个基源6个品种川贝母防治小鼠复发性哮喘的疗效。**方法** 81只雌性昆明小鼠按体质量均衡随机分为9组: 模型组、对照组、地塞米松阳性对照组、6个品种川贝母醇提物给药组。除对照组外, 其他各组小鼠于第1、7、14天sc卵白蛋白佐剂致敏, 第22~28天以卵白蛋白生理盐水溶液雾化发敏。在造模同时, 地塞米松组每天给药1次, 每次0.6 mg/kg; 川贝母醇提物每天给药1次, 每次生药830 mg/kg均连续给药28 d, 对照组给药同量0.1%羧甲基纤维素。检测肺泡灌洗液表面张力; HE染色法镜下观察肺组织病理变化, 形态计量细支气管狭窄和肺泡体积差。**结果** 与对照组比较, 模型组小鼠气管狭窄, 肺泡体积差与肺洗液表面张力增加 ($P < 0.01$); 细支气管管壁充血、水肿、炎细胞浸润, 腺体增生, 黏液分泌亢进。川贝母各组小鼠病变减轻 ($P < 0.01$); 在增加肺表面活性物质、维持肺表面张力与肺泡体积差异上, 暗紫贝母(松贝)和梭砂贝母作用突出; 在减轻细支气管狭窄上, 暗紫贝母(松贝)和太白贝母作用突出; 减少炎性细胞浸润上, 暗紫贝母(松贝)和甘肃贝母作用突出; 在减轻腺体增生、内膜增厚上, 暗紫贝母(松贝)和太白贝母作用突出。总体效果以暗紫贝母(松贝)最好。**结论** 6种川贝母在防治小鼠复发哮喘总体效果和作用环节上各有特色, 应保护药用川贝母的品种多样性。

关键词: 川贝母; 药材品种; 复发性哮喘; 疗效比较; 品种保护

中图分类号: R282.710.5; R974.3

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2013)15-2124-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.15.018

Curative effect comparison of *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* in different species on recurrent asthma in mice

YANG Shi-jun, ZU Cheng-zhe, ZHAO Xin, HUANG Lin-fang, CAI Da-yong, CHEN Shi-lin

Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

Abstract: **Objective** To compare the curative effect of *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* (FCB) in six species from five origins on recurrent asthma in mice. **Methods** Eighty one female Kunming mice were randomly divided into nine groups with equal weights, such as model, control, Dexamethasone (DEX, positive control), and six FCB groups. The mice in the model, DEX, and FCB groups were sc injected with ovalbumin (OVA) on days 1, 7, and 14, then challenged with the aerosols of normal saline contained OVA on days 22–28. The mice in DEX and FCB groups were ig administered with DEX (0.6 mg/kg) and FCB (830 mg/kg) respectively for 28 d, and the mice in the control group were given 0.1% carboxymethyl cellulose. The surface tension of bronchoalveolar lavage was measured, the lung tissues were taken for hematoxylin-eosin (HE) staining, and the tracheal stenosis and volume difference of pulmonary alveolus were analyzed by the microphotograph. **Results** Compared with the control group, the tracheal stenosis, surface tension, and volume difference of pulmonary alveolus were increased obviously in the model group ($P < 0.01$). The pathological section revealed vessel wall thickening in bronchiole, inflammatory cell infiltrating, gland hyperplasia, and mucus hypersecretion, but FCB could reverse these pathological changes ($P < 0.01$). Each FCB had its feature to cure asthma. *F. unibracteata* and *F. delavayi* had the most potency on increasing alveolar surfactant; *F. unibracteata* and *F. taipaiensis* had the most potency on attenuating tracheal stenosis; *F. unibracteata* and *F. przewalskii* had the most potency on relieving the inflammation; *F. unibracteata* and *F. taipaiensis* had the most potency on reducing glandular hyperplasia or intimal thickening. Each FCB had its feature to cure asthma, but *F. unibracteata* was the best. **Conclusion** FCB has the best potency to prevent and cure the recurrent asthma in mice, but each FCB has its feature.

收稿日期: 2012-09-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81130069, 81274013)

作者简介: 杨仕军, 主要研究方向为中药药理学。Tel: (010)57833465 E-mail: chn1111@163.com

*通信作者 陈士林 Tel: (010)57833011 E-mail: slchen@implad.ac.cn

The diversity of FCB species should be protected.

Key words: *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*; medicinal material species; recurrent asthma; curative effect comparison; variety protection

哮喘是发病率和死亡率呈逐年上升趋势的常见病^[1-2]。川贝母 *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* (FCB) 是防治复发性哮喘的首选中药, 具有润肺、止咳、平喘等功效, 临床疗效肯定, 药理作用明确^[3-6]。野生川贝母由于资源匮乏致使价格昂贵。陈士林等^[7-10]对川贝母资源、化学成分做了大量研究。本实验建立哮喘小鼠模型, ig 给予 6 种川贝母醇提物, 形态计量对复发性哮喘的药效环节, 比较川贝母各品种的相对疗效, 为发挥川贝母防治哮喘的品种特色, 保护其品种的多样性提供实验依据。

1 材料

1.1 药材与试剂

地塞米松片 (批号 111045), 浙江仙琚制药股份有限公司; 卵白蛋白 (25 g/瓶)、弗氏不完全佐剂 (10 mL/支), Sigma 公司; 0.1% 羧甲基纤维素 (CMC), 天津市恒兴化学试剂制造有限公司; 参照《中国药典》2010 年版中川贝母采集制作标准^[11], 暗紫贝母 *Fritillaria unibracteata* Hsiao et K. C. Hsia (松贝, 产地四川松潘; 青贝, 产地四川甘孜)、甘肃贝母 *F. przewalskii* Maxim. (产地甘肃岷县)、梭砂贝母 *F. delavayi* Franch. (产地四川康定)、太白贝母 *F. taipaiensis* P. Y. Li (产地重庆巫溪县)、卷叶贝母 *F. cirrhosa* D. Don (产地四川九龙), 以上药材由中国医学科学院药用植物研究所林余霖研究员和黄林芳副研究员鉴定为正品。

1.2 动物

雌性昆明种小鼠, 体质量 (21.3±1.7) g, 购自北京维通利华公司, 合格证号: SCXK (京) 2012-0029。

1.3 仪器

AL104 性电子分析天平, 梅特勒公司; SMB—1 型雾化仪, 日本樱花公司; 自制雾化箱 (26 cm×18 cm×35 cm, 四周密封, 顶部留一 0.50 cm² 圆形缺口, 连接雾化仪气管, 底部为网格使卵白蛋白雾液均匀排出); FD-NST—B 型液体表面张力系数测量实验仪, 上海复旦天欣科教有限公司; EG1150 石蜡包埋机、RM2245 石蜡切片机, 莱卡公司; Bx53 显微镜, 日本 Olympus 公司; IPP 图像分析软件, 苏州易微光学有限公司。

2 方法

2.1 醇提物制备

药材在 45 °C 下干燥 24 h, 称质量, 粉碎过 200 目筛, 以等量纯水浸泡 12 h, 再以 10 倍原药材质量的预热 60% 乙醇回流提取, 收集热醇回流液, 回收乙醇, 最后以蒸馏水定容, 使最终质量浓度为生药 2.0 g/mL。依据《中国药典》2010 年版中川贝母用药剂量为 3~9 g, 按成人体质量 70 kg、服用川贝母饮片 3 g 或 9 g 计, 根据小鼠与人的等效剂量换算系数为 11.2, 计算得小鼠给药剂量为 0.48 g/kg 或 1.44 g/kg, 两数据的几何平均数为 $(0.48 \times 1.44)^{1/2} = 0.83$ g/kg, 因此确定给药剂量为 0.83 g/kg。

2.2 模型制备、分组与给药

小鼠适应性饲养 3 d, 禁食 12 h, 称体质量, 按体质量均衡随机分为 9 组, 分别为模型组、对照组、地塞米松阳性对照组、6 个品种川贝母醇提物给药组。除对照组外, 其他各组小鼠以卵白蛋白 (用 0.8 mg/mL 生理盐水与等体积弗氏不完全佐剂于研钵捻匀得卵白蛋白佐剂) 制备小鼠哮喘模型^[12-13]。在造模同时, 每天 ig 给药, 连续给药 28 d。具体操作如下。

对照组小鼠每周称体质量 1 次, 观察生长曲线, 调节 ig 给药体积。在造模开始第 1、7、14 天, 每日 1 次沿腹股沟多点 sc 弗氏不完全佐剂 0.1 mL, 作为抗原致敏对照; 于造模第 22~28 天, 每天 16:00~17:00 雾化吸入生理盐水 1 次, 每次 15 min, 作为发敏抗原对照; 于造模第 1~28 天, 每天 8:00~9:00 ig 给予 0.1% CMC 10.0 mL/kg, 作为给药对照。雾化吸入发敏期间, 观察哮喘症状。给药结束后 (第 29 天), 小鼠 sc 水合氯醛麻醉, 腹主动脉放血处死, 取肺称质量。

模型组小鼠在造模开始第 1、7、14 天, 每天 1 次沿腹股沟多点 sc 含卵白蛋白 40 μg 的弗氏不完全佐剂 0.1 mL, 抗原致敏; 于第 22~28 天, 每天雾化吸入 1% 卵白蛋白生理盐水溶液 1 次, 每次 15 min, 抗原发敏。其余处理同对照组。

地塞米松片组小鼠造模方法同模型组。以 0.1% CMC 制备地塞米松片 0.06 mg/mL 悬液, 于造模第 1~28 天, 每天 ig 给药 10 mL/kg 1 次, 其余处理同模型组。

川贝母各给药组小鼠造模方法同模型组。各品种川贝母醇提物以 0.1% CMC 稀释至 83 mg/mL, 于造模第 1~28 天, 每天 ig 10 mL/kg 1 次, 其余处理同模型组。

2.3 指标观察

2.3.1 体质量和肺脏指数 取肺组织前禁食 12 h, 称体质量。小鼠麻醉, 肺脏灌洗完成后完全剥离肺组织, 生理盐水冲洗残留血液, 滤纸稍吸干, 称质量, 计算肺指数 (肺指数=肺质量/小鼠体质量)。

2.3.2 肺泡灌洗液表面张力 从颈部分离、暴露气管做横切口, 插入改良的 18 G 气管插管针, 用 1 mL 注射器分 3 次、共吸取 3 mL (37 °C) 生理盐水灌洗肺泡的灌洗液, 确保回收率在 80% 以上。立即以 1 500 r/min 离心 10 min, 取上清液 2 mL 置于 32.48 cm² 圆形平皿, 以液体表面张力系数测量实验仪测量肺泡灌洗液表面张力, 测量 5 次, 取平均数值。控制实验条件: 温度为 (25±0.2) °C, 相对湿度为 (40±5) %; 风速为 0~0.2 m/s。

2.3.3 肺组织形态学 取小鼠右肺中叶, 中性福尔马林固定 48 h, 修块, 同步脱水、浸蜡、石蜡包埋, 3 μm 切片, HE 染色, 显微镜下观察 (×400) 肺组织形态学改变。

2.3.4 细支气管与肺泡形态计量 HE 染色肺组织镜下拍照 (×200), 随机选取 5 个细支气管或 10 个肺泡, 用 Ipp 软件分别形态计量细支气管的外管腔面积 (S₁)、内管腔面积 (S₂)、阻塞面积 (S₃) 和肺泡面积 (S₄), 计算管腔狭窄率 (S) 和肺泡体积 (V)。

$$S = (S_1 - S_2 + S_3) / S_1$$

$$V = S^{3/2}$$

以 5 个细支气管 S 平均值表示小鼠细支气管管腔狭窄程度, 以 10 个肺泡的体积方差表示肺泡体积差异。

2.4 统计学分析

原始数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差别比较采用 *t* 检验。效能数据: 分别以对照组 (M_C) 与模型组 (M_M) 的原始数据平均数, 对各组数据 (X_i) 进行效能转化 (X_p), 即 $X_p = (X_i - M_C) / (M_M - M_C)$, 则对照组与模型组的效能均值分别为 0 与 1.0, 效能数据以矩形图表示, 组间差别比较采用 *t* 检验。

3 结果

3.1 对哮喘小鼠体质量和肺脏器指数的影响

模型组与对照组小鼠体质量无显著差异。与模型组相比, 地塞米松组小鼠体质量显著降低 (*P* < 0.01); 与对照组和模型组相比, 6 个品种川贝母醇提物组小鼠体质量明显降低 (*P* < 0.01)。各组小鼠肺脏器指数无显著差异。结果见表 1。

3.2 对哮喘小鼠肺泡灌洗液表面张力的影响

与对照组相比, 模型组小鼠肺泡灌洗液表面张力明显增加 (*P* < 0.01)。用川贝母醇提物干预后, 小鼠肺泡灌洗液表面张力不同程度地下降 (*P* < 0.05、0.01), 以暗紫贝母作用最强, 且作用强度与地塞米松相当。结果见表 1。

3.3 对哮喘小鼠肺组织形态学的影响

对照组小鼠支气管黏膜内皮完整, 外膜层次清

表 1 各品种川贝母醇提物对哮喘小鼠体质量、肺脏器指数、肺泡及细支气管病变的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

Table 1 Effects of extracts in each FCB species on weight, pulmonary indexes, and pathological changes of bronchiole and pulmonary alveolus in mice with asthma ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	体质量 / g	肺脏器指数 / %	表面张力 / g	细支气管管腔狭窄率	肺泡体积差异 / 像素
对照	—	31.27±2.97	2.18±0.33	0.81±0.07	0.40±0.05	661.4±108.1
模型	—	32.22±2.22	1.77±0.35	1.36±0.11 ^{aa}	0.61±0.07 ^{aa}	4 340.7±792.0 ^{aa}
暗紫贝母 (松贝)	0.83	31.61±3.69 ^{cc}	2.22±0.37	0.96±0.15 ^{aabb}	0.47±0.03 ^{aabb}	1 548.2±844.0 ^{aabb}
暗紫贝母 (青贝)	0.83	32.18±3.01 ^{cc}	2.12±0.38	1.10±0.14 ^{aabbed}	0.51±0.06 ^{aabbed}	1 860.0±695.4 ^{aabbc}
甘肃贝母	0.83	30.51±3.10 ^{cc}	2.09±0.46	1.10±0.18 ^{aabbc}	0.52±0.06 ^{aabbed}	2 572.2±1 196.2 ^{aabbc}
梭砂贝母	0.83	33.19±3.42 ^{cc}	2.36±0.44	1.02±0.17 ^{aabb}	0.53±0.06 ^{aabbed}	1 610.9±479.3 ^{aabb}
太白贝母	0.83	30.79±3.47 ^{cc}	2.20±0.32	1.03±0.13 ^{aabb}	0.51±0.04 ^{aabbed}	1 788.0±675.0 ^{aabb}
卷叶贝母	0.83	32.47±2.30 ^{cc}	1.75±0.32	1.11±0.19 ^{aabbc}	0.58±0.02 ^{aabbeddeefgh}	2 809.3±1 125.7 ^{aabbc}
地塞米松	0.000 6	24.94±3.89 ^{aabb}	1.88±0.48	0.93±0.16 ^{aabb}	0.45±0.04 ^{aabb}	995.0±283.9 ^{aabb}

与对照组比较: ^a*P* < 0.05 ^{aa}*P* < 0.01; 与模型组比较: ^{bb}*P* < 0.01; 与地塞米松组比较: ^c*P* < 0.05 ^{cc}*P* < 0.01; 与松贝组比较: ^d*P* < 0.05 ^{dd}*P* < 0.01; 与青贝组比较: ^{ee}*P* < 0.01; 与甘肃贝母组比较: ^f*P* < 0.05; 与梭砂贝母组比较: ^{ff}*P* < 0.01; 与太白贝母组比较: ^h*P* < 0.05, 图 2 同
^a*P* < 0.05 ^{aa}*P* < 0.01 vs control group; ^{bb}*P* < 0.01 vs model group; ^c*P* < 0.05 ^{cc}*P* < 0.01 vs DEX group; ^d*P* < 0.05 ^{dd}*P* < 0.01 vs Songbei group;
^{ee}*P* < 0.01 vs Qingbei group; ^f*P* < 0.05 vs *F. przewalskii* group; ^{ff}*P* < 0.01 vs *F. delavayi* group; ^h*P* < 0.05 vs *F. taipaiensis* group, same as Fig. 2

无炎症反应,管腔无分泌物。模型组小鼠支气管黏膜层变厚,管腔狭窄,腔内存在渗出物和脱落上皮,黏膜层充血、水肿和大量炎细胞浸润,腺体增生肥大,黏液化。地塞米松组小鼠支气管管壁结构较完整,黏膜病变减轻,接近对照组,但支气管与血管周围轻度炎细胞浸润,水肿较为明显。川贝母醇提物各组小鼠支气管黏膜病变好转,水肿减轻,炎细胞浸润减少。在减少炎性细胞浸润方面,暗紫贝母(松贝)和甘肃贝母效果最佳;在减轻腺体增

生、内膜增厚方面,暗紫贝母(松贝)和太白贝母具疗效最好。结果见图1。

3.4 对细支气管病变与肺泡形态计量的影响

与对照组相比,模型组小鼠细支气管狭窄,肺泡体积差明显增加($P<0.01$),川贝母醇提物各组小鼠病变减轻($P<0.01$),暗紫贝母(松贝)疗效最好,效能接近地塞米松。结果见表1和图2。

3 讨论

哮喘反复发作会导致支气管重构病变,如充血、

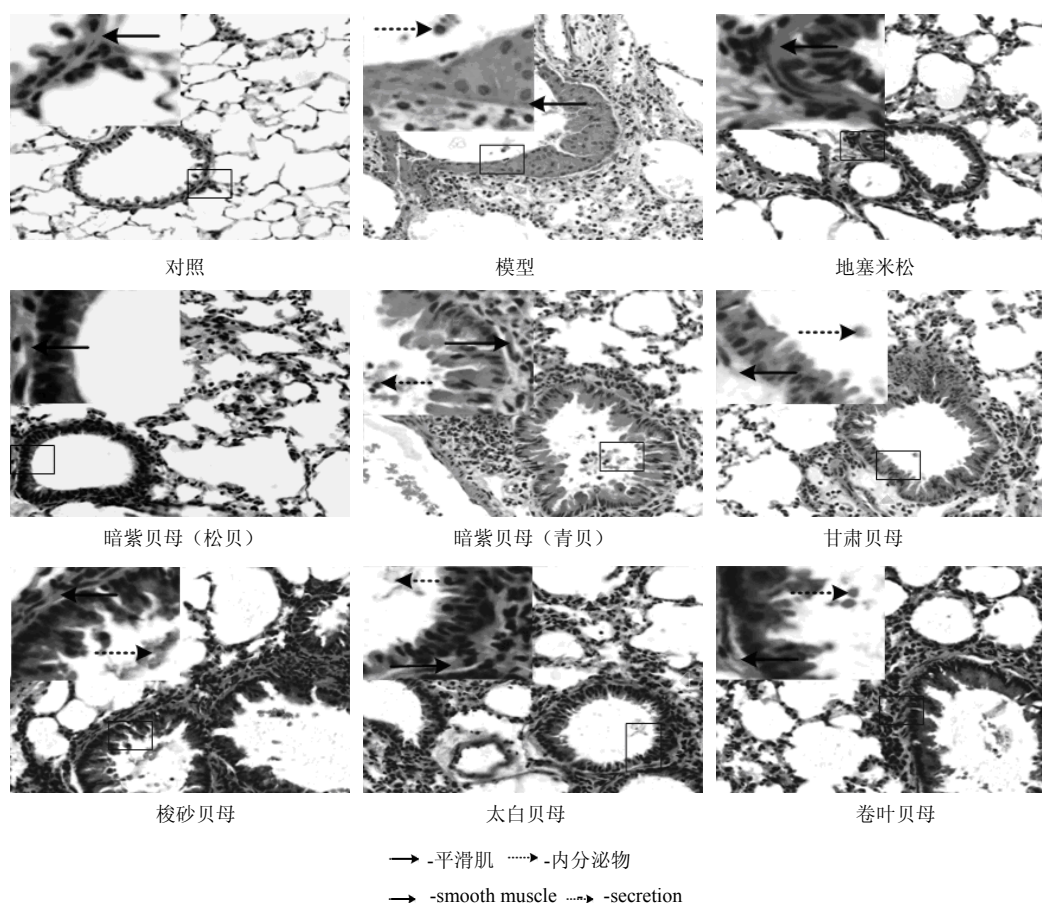


图1 贝母对哮喘小鼠细支气管与肺泡病变影响的显微镜观察

Fig. 1 Microscope observation on effect of FCB on pathological changes of bronchiole and pulmonary alveolus in mice with asthma

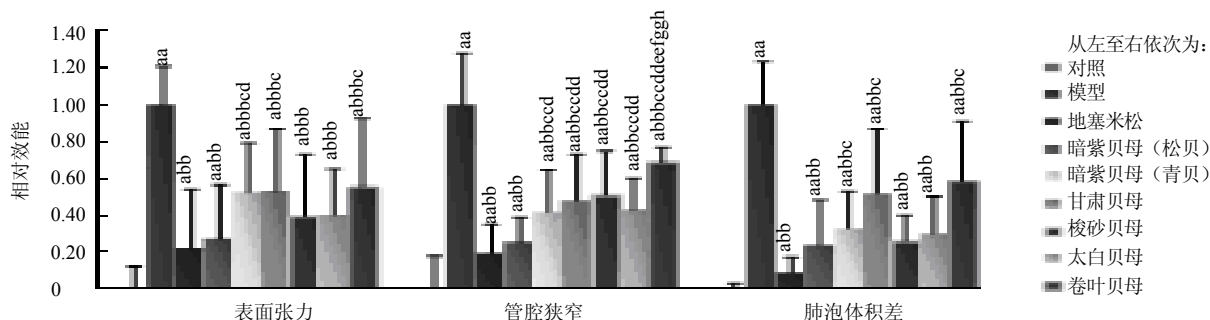


图2 贝母降低肺泡灌洗液表面张力的相对效能

Fig. 2 Relative potency of FBC on decreasing surface tension of pulmonary alveolus

水肿、炎细胞浸润、腺体增生、黏液分泌与胶原沉积等^[14]。卵白蛋白致复发性哮喘小鼠模型的发病机制明确,阶段性分明,病变环节清楚,全程给药可同时分析药效与药理^[15]。本实验以治疗复发性哮喘临床首选药物地塞米松^[16]作为阳性对照,连续 ig 给予川贝母醇提物 28 d,观察肺泡灌洗液表面张力、形态计量细支气管管腔狭窄与肺泡体积差,分析川贝母各品种药效与作用环节的差别。

肺泡灌洗液表面张力的多少表示了肺泡表面活性物质的多少。在本实验中,对照组小鼠肺泡灌洗液表面活性物质丰富;模型组小鼠哮喘病变明显,肺泡 II 型上皮减少,表面活性物质降低明显,肺泡灌洗液表面张力较对照组增加 67.9%;地塞米松组该张力比模型组降低 31.6%;而川贝母醇提物各组小鼠该项指标比模型组缓解,作用强度依次为松贝暗紫贝母>梭砂贝母>太白贝母>青贝暗紫贝母>甘肃贝母>卷叶贝母。细支气管狭窄表示肺细支气管气流阻力增加。在本实验中,对照组小鼠细支气管通畅,气流阻力低;模型组小鼠细支气管显著狭窄,管腔内通气面积较对照组明显降低;地塞米松组小鼠细支气管狭窄程度比模型组降低 26.2%;川贝母醇提物各组的狭窄程度低于模型组,作用强度依次为松贝暗紫贝母>太白贝母>青贝暗紫贝母>梭砂贝母>甘肃贝母>卷叶贝母。肺泡体积差表示局部通气量与肺泡组织的顺应性,主要与肺泡 II 型上皮细胞分泌表面活性物质有关。在本实验中,对照组小鼠肺泡体积差异小,提示 II 型上皮细胞活性与功能正常;模型组小鼠肺泡体积差明显增加,为对照组的 6.56 倍;地塞米松组则较模型组降低 77.1%;川贝母醇提物各组则显著降低,作用强度依次为松贝暗紫贝母>梭砂贝母>太白贝母>青贝暗紫贝母>甘肃贝母>卷叶贝母。结果还表明,在减少炎性细胞浸润方面,暗紫贝母(松贝)和甘肃贝母作用突出;在减轻内膜增厚与腺体增生方面,暗紫贝母(松贝)和太白贝母作用突出,暗紫贝母(松贝)抗哮喘的效果明显优于暗紫贝母(青贝),这与传统观点一致。因此暗紫贝母防治小鼠复发哮喘疗效最好;《中国药典》2010 年版新增品种太白贝母抗小鼠哮喘药效最佳;在保护肺泡表面活性物质与细支气管狭窄上,2 药材均优于市场主流品种卷叶贝母。

哮喘是 I 型变态反应性炎症,抗原 1 次攻击致敏,再次攻击诱发肥大细胞脱颗粒,引发充血、水肿与炎细胞渗出,诱发嗜酸性粒细胞浸润,出现气道高

阻力。哮喘反复发作,使支气管平滑肌增厚、腺体增生、黏液分泌亢进、胶原纤维沉积,形成细支气管重构,临床表现为气流阻力的增加和高反应性^[17]。贝母有良好的抗炎作用,可降低 I 型变态反应中肥大细胞颗粒释放诱发的继发炎症,缓解淋巴细胞浸润,从而缓解支气管内膜充血、水肿,且贝母碱能通过拮抗胆碱能受体直接舒张支气管,从而可有效防治哮喘小鼠管腔狭窄^[18-19]。在 I 型变态反应中,抗原呈递细胞处理抗原,将信息呈递给 CD4⁺T 淋巴细胞,超氧化物歧化酶(SOD)在该环节起保护作用^[20]。贝母具有抗氧化和增强免疫作用,可调节 SOD,防治哮喘^[21-22]。肺泡表面活性物质可缓解哮喘中气道慢性炎症和高反应性增高,降低花粉诱导的肥大细胞脱颗粒^[23-24]。本实验表明川贝母能保护肺泡 II 型上皮细胞,有效增加肺表面活性物质,提示川贝母可通过保护肺泡 II 型上皮细胞防治哮喘。

总之,各品种川贝母均能不同程度地扩张细支气管,减轻气道狭窄,保护肺泡 II 型上皮细胞,以达到防治哮喘的目的。由于不同品种川贝母逆转哮喘的作用环节不同,在优先维持暗紫贝母资源的同时,应该考虑保存野生川贝母的品种多样性。

参考文献

- [1] 张建华. 支气管哮喘的流行病学及高危因素 [J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(4): 241-243.
- [2] 柴秀莲, 王立岩. 支气管哮喘疾病发病情况调查 [J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(12): 3016-3017.
- [3] 周 朋. 贝母瓜蒌散加味治疗小儿支原体肺炎 60 例 [J]. 山东中医杂志, 2010, 29(11): 761.
- [4] 何发香. 贝母瓜蒌散合特布他林治疗咳嗽变异性哮喘 66 例 [J]. 浙江中医杂志, 2009, 44(1): 9.
- [5] 周 宜, 丁 红, 阎博华, 等. 不同基源川贝母镇咳、祛痰功效差异性实验研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(6): 612-616.
- [6] 颜晓燕, 孟现民, 肖洪涛, 等. 3 种川贝母对哮喘豚鼠呼吸动力学影响的研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(20): 2655-2659.
- [7] 于 婧, 魏建和, 陈士林, 等. 川贝母种子休眠及萌发特性的研究 [J]. 中草药, 2008, 39(7): 1081-1084.
- [8] 段宝忠, 黄林芳, 陈士林. UPLC-ELSD 法同时测定伊贝母中贝母辛和西贝母碱的含量 [J]. 药学学报, 2010, 45(12): 1541-1544.
- [9] 罗 焜, 马 培, 姚 辉, 等. 基于 ITS2 序列鉴定川贝母及其混伪品基原植物 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2012, 14(1): 1153-1158.
- [10] 段宝忠, 陈士林, 魏大华, 等. 暗紫贝母水溶性成分

- HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(13): 1990-1993.
- [11] 中国药典 [M]. 一部. 2010.
- [12] Tumes D J, Connolly A, Dent L A. Expression of survivin in lung eosinophils is associated with pathology in a mouse model of allergic asthma [J]. *Int Immunol*, 2009, 21(6): 633-644.
- [13] 延光海, 崔允浩, 朴红梅. A20 重组蛋白通过 NF- κ B/ TGF- β 1/CTGF 信号通路抑制哮喘小鼠气道重构的初步实验研究 [J]. 免疫学杂志, 2012, 28(1): 44-49.
- [14] Le Cras T D, Acciani T H, Mushaben E M, et al. Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperreactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 300(3): L414-L421.
- [15] Zhang H J, Finn P, Stein-Streilein J. Modulation of ovalbumin-induced airway inflammation and hyper-reactivity by tolerogenic APC [J]. *J Immunol*, 2005, 175(11): 7117-7124.
- [16] Janssen L J. Asthma therapy: how far have we come, why did we fail and where should we go next? [J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(1): 11-20.
- [17] Sutherland E R, Sciruba F C, Glazer C S, et al. Clinical Year in Review III: Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Environmental and Occupational Lung Disease, and Ethics and End-of-Life Care [J]. *Halpern Proceed ATS*, 2012, 9(4): 197-203.
- [18] 黄丽晶, 高文远, 李霞, 等. 平贝母水提物抗炎作用研究 [J]. 天津中医药, 2009, 26(6): 495-496.
- [19] Chan S W, Li P, Kwan Y W, et al. *In vitro* tracheobronchial relaxation of *Fritillaria* alkaloids [J]. *Chin J Nat Med*, 2011, 9(5): 345-353.
- [20] Kwon M J, Jeon Y J, Lee K Y, et al. Superoxide dismutase 3 controls adaptive immune responses and contributes to the inhibition of OVA-induced allergic airway inflammation in mice [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 17(10): 1376-1392.
- [21] 刘春红, 金钟斗, 韩宝瑞. 平贝母多糖对 D-半乳糖诱导衰老模型小鼠的抗氧化作用 [J]. 食品科学, 2011, 32(23): 285-288.
- [22] 刘洁, 包旭, 赵一瑾, 等. 熊胆贝母止咳胶囊抗炎作用及对免疫功能影响的研究 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(4): 52-53.
- [23] Geunes-Boyer S, Oliver T N, Janbon G, et al. Surfactant protein D increases phagocytosis and aggregation of pollen-allergen starch granules [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288(4): L692-L698.
- [24] Malherbe D C, Erpenbeck V J, Abraham S N, et al. Surfactant protein D decreases pollen-induced IgE-dependent mast cell degranulation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 289(5): L856-L866.