

麻杏石甘汤对哮喘大鼠气道上皮 STAT6 和黏蛋白表达的调控

虞 琳 朱丽君 张怡静 叶乐平

摘 要 **目的** 研究麻杏石甘汤对哮喘大鼠气道上皮 STAT6 及黏蛋白表达的影响,探讨其在哮喘中的作用及可能机制。**方法** 将 55 只 SPF 级雄性 SD 大鼠随机分为 5 组:对照组(A 组)、哮喘组(B 组)以及高、中、低剂量麻杏石甘汤+哮喘组(C 组、D 组、E 组)。留取支气管肺泡灌洗液(BALF),运用 ELISA 法检测其中 IL-12、IL-13 浓度;留取肺组织标本行 HE 染色观察气道炎症,免疫组化法检测 STAT6 表达,AB-PAS 染色法分析气道黏蛋白表达。**结果** (1)麻杏石甘汤能降低哮喘组 BALF 中 IL-13 浓度,升高 IL-12 含量且高、中剂量组与哮喘组相比均有统计学意义($P < 0.05$)。(2)麻杏石甘汤剂量依赖性减少哮喘组气道平滑肌及血管肌层增生,减少周围炎性细胞(嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和中性粒细胞)浸润。(3)STAT6 蛋白在哮喘大鼠各级气道上皮均有表达,麻杏石甘汤组 STAT6 含量高于对照组,且高、中剂量组 STAT6 表达较哮喘组显著降低($P < 0.05$)。(4)哮喘组存在气道黏液高分泌,麻杏石甘汤组较对照组黏蛋白表达增多,但较哮喘组明显减少。**结论** 麻杏石甘汤可能通过 IL-13/STAT6/黏蛋白途径减轻哮喘大鼠炎症反应、气道黏液高分泌,为哮喘的临床治疗提供新的思路。

关键词 麻杏石甘汤 哮喘 气道上皮 IL-13 STAT6 黏蛋白

[中图分类号] R289 [文献标识码] A

Regulation of the Expression of STAT6 and Mucin Protein in Asthma Rats' Airway Epithelial with Maxingshigan Decoction. Yu Lin, Zhu Lijun, Zhang Yijing, Ye Leping. Department of Pediatric Respiratory, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Yuying Children's Hospital, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To explore the effects of Maxingshigan Decoction on STAT6, mucin expression in asthmatic rats, and the role it played in the treatment and possible mechanisms of asthma. **Methods** Fifty five SPF male SD rats were randomly divided into 5 groups: control group (A), asthma group (B group), high-dose, medium-dose and low-dose of Maxingshigan Decoction & asthma group (C group, D group, E group). The rat model of asthma was established by OVA challenge methods, bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and lung tissues was then collected to be tested. The concentrations of IL-12 and IL-13 in BALF were measured by ELISA. The inflammation of airways was observed by HE staining. Expressions of STAT6 in airway epithelium were detected by immunohistochemistry. The mucin expressions in airway was analyzed Using AB-PAS staining. **Results** (1) Compared with control group, the concentration of IL-13 in BALF of asthma group were higher. And Maxingshigan Decoction could decrease it in asthma rats. On the contrary, the concentration of IL-12 were higher in control group, and lower than the asthma in the different doses of maxingshigan decoction groups. What's more, compared with asthma rats, the high and medium dose groups were statistically significant ($P < 0.05$). (2) HE staining showed airway smooth muscle and vascular muscle hyperplasia, peripheral inflammatory cells (eosinophils, lymphocytes and neutrophils) infiltration in asthma rats. Maxingshigan decoction can dose-dependently improve the pathological changes above in asthma. (3) STAT6 protein presented in all levels of the trachea, bronchus in asthmatic rats. All doses of maxingshigan decoction groups' STAT6 expressions were higher than the normal group, and STAT6 expressions in the high and medium dose groups compared with the asthma group were significantly decreased ($P < 0.05$). (4) It could be seen mucus hypersecretion in asthmatic rats' airway. Mucin expression was increased in maxingshigan decoction groups than in the control group, but significantly reduced compared with the asthma group. **Conclusion** Maxingshigan decoction may reduce asthmatic rats' airway inflammation and airway hypersecretion through IL-13/STAT6 / mucin ways. The study provided a new spark to the therapy of asthma.

Key words Maxingshigan decoction; Asthma; Airway epithelial; IL-13; STA6; Mucin

基金项目:国家自然科学基金资助项目(811021550);浙江省中医药科技局计划项目(2010ZA091)

作者单位:325000 温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院儿童呼吸科(虞琳、朱丽君、叶乐平);325000 温州医科大学(张怡静)

支气管哮喘(以下简称哮喘,asthma)是一种伴有细胞因子产生异常及气道内变态反应性炎症发生的免疫失衡性疾病,即 Th1/Th2 失衡^[1]。多种信号转导通路参与哮喘的发病机制,其中白介素 13(IL-13)激活的 Janus 激酶(janus kinases,JAK)/信号转导及转录激活因子(signal transduction and activator of transcription,STAT)通路是哮喘发病机制中的重要通路之一,在促进哮喘炎症、黏液高分泌中发挥重要作用,也是目前的研究热点^[2]。麻杏石甘汤(maxingshigan decoction,MGD)出自我国国粹《伤寒论》,因其有辛凉宣肺、止咳平喘之功,在历史上应用已久。现代药理学研究表明其不仅有镇咳、祛痰、平喘、解热的功效,还能抗炎、抗过敏、抗病原微生物以及改善血液循环。但其在哮喘治疗中的具体机制仍未明确,为其临床应用带来一定的局限性。因此,本研究拟通过建立哮喘大鼠模型,研究 IL-13、STAT6、黏蛋白表达,来探讨麻杏石甘汤抑制气道炎症、减少黏液分泌的可能机制。

材料与方法

1. 药物及试剂:卵清白蛋白(ovalbumin,OVA)、焦磷酸二乙酯(diethylpyrocarbonate,DEPC)购自美国 Sigma 公司,大鼠 IL-12、IL-13 ELISA 试剂盒来自美国 R&D 公司,STAT6 兔抗大鼠多克隆抗体购自美国 Abcam 公司(Lot#GR52323-3),二步法免疫组化检测试剂、DAB 显色试剂盒、苏木素染液均购自北京中杉金桥,AB-PAS 染色试剂盒购自上海源叶生物科技有限公司,其余试剂为市售分析纯试剂。

2. MGD 的制备:麻黄 6g、杏仁 6g、甘草 5g、石膏 20g(购自温州医科大学附属第二医院),MGD 的煎制参照中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会国家中医药管理局发布的《医疗机构中药煎药室管理规范》。煮石膏 20min,将双蒸水浸泡 0.5h 后的麻黄、杏仁、甘草放入同煎 15min,取第 1 道汁后再加入双倍双蒸水,煎 15min,取汁,混合第 1、2 道汁,浓缩至相应体积。高、中、低剂量中药组分别含生药 24.6、12.3 和 6.15g/kg。于 4℃ 冰箱保存备用。

3. 实验动物分组及处理:SPF 级幼年雄性 SD 大鼠 55 只(购自温州医科大学实验动物中心),体重 120~180g,随机分为 5 组:对照组(A 组)、哮喘组(B 组)、哮喘+高剂量 MGD 组(C 组)、哮喘+中剂量 MGD 组(D 组)、哮喘+低剂量 MGD 组(E 组),每组 11 只。哮喘模型的制作分致敏和激发两阶段。致敏阶段:B 组分别于第 1 天和第 8 天注射卵白蛋白(OVA)和氢氧化铝凝胶的无菌抗原液,A 组用等量的生理盐水替代。激发阶段:第 2 次致敏 1 周后,将 B~E 组哮喘大鼠放入自制的密闭有机玻璃箱(40cm×30cm×20cm)中,含 1% OVA 的生理盐水雾化吸入,每天 1 次,每次 30min,连续定时激发 3 天;A 组用生理盐水代替 OVA 进行。C~E 组在第 2 次

致敏后第 4 天开始分别予高、中、低剂量 MGD 灌胃,每天 2 次,激发阶段则每次激发前后 4h 灌胃同等剂量 MGD。

4. 标本的制备:末次激发 24h 后腹腔注射 10% 水合氯醛 3ml/kg,后行腹主动脉切开取血处死。即刻切开气管,切取左肺脱水、石蜡包埋,切片后行 HE 染色、免疫组化、AB-PAS 染色。经气管插管行右肺灌洗,留取支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF),2000r/min 离心 15min,取上清-80℃ 保存备用。

5. BALF 中 IL-12 和 IL-13 浓度测定:应用 sandwich ELISA 法检测 BALF 中 IL-12、IL-13 的表达水平。实验过程参照试剂说明书进行。

6. 免疫组化法:石蜡切片脱蜡至水,高压修复 3min,室温冷却后 PBS 冲洗,3% H₂O₂ 灭活内源性酶,先后予蒸馏水、PBS 冲洗后,5% 山羊血清封闭非特异性抗体,37℃ 水浴箱孵化 30min,滴加 STAT6 兔抗鼠多克隆抗体(1:100),4℃ 过夜;复温后滴加生物素标记的二抗,37℃ 孵化 30min;PBS 冲洗后行 DAB 染色,镜下观察显色反应,蒸馏水中终止反应后予苏木素复染,PBS 返蓝后脱水、透明,中性树胶封片。阳性结果呈棕黄色,用图像分析仪 IPP6.0 测定肺组织平均吸光度值(OD)作为 STAT6 蛋白免疫组化检测及定量测定相对含量。

7. AB-PAS 法检测气道黏蛋白表达:石蜡切片脱蜡至水,3% 醋酸水溶液室温 1min,1% Alcian blue 染色液染色 15min,蒸馏水洗后 1% 过碘酸氧化 8min,Schiff 染色 12min,水洗后脱水封片。硫酸化黏液呈黑色,酸性黏液呈蓝色,中性黏液呈红色。检测方法同免疫组化。

8. 统计学方法:统计分析软件为 SPSS 17.0,所有数据均进行正态性检验,并以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组样本均数比较采用方差分析(one-way ANOVA),方差齐者两两比较采用 LSD 检验,方差不齐者采用 Tamhane's T2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 哮喘模型的生物学判断:哮喘组大鼠 OVA 雾化激发时多表现为烦躁不安、呼吸急促、四肢颤动、毛色失去光泽,严重者四肢瘫软,俯伏不动,呼吸节律不规则。不同剂量 MGD 组大鼠激发后表现均较哮喘组明显减轻。

2. 大鼠 BALF 中 IL-12、IL-13(图 1):哮喘组 BALF 中 IL-13 浓度显著高于 A 组,不同剂量 MGD 组中该值均较 B 组低且呈剂量相关性,其中 C、D 组与 B 组相比有统计学意义($P < 0.05$)。与 A 组相比,IL-12 在 B 组含量明显下降,而采用 MGD 干预后 BALF 中 IL-12 含量呈浓度依赖性升高。

3. 大鼠肺组织病理改变(图 2):A 组大鼠气道、血管形态规整,未见明显炎性细胞浸润。B 组气道、血管肌层明显增生,周围炎性细胞浸润明显,以嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和中性粒细胞为主,基膜增厚,部

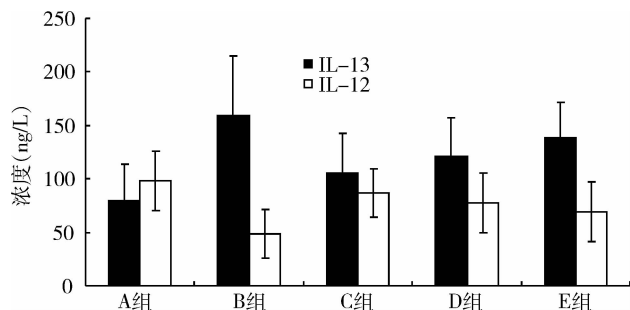


图1 MGD对哮喘大鼠BALF中IL-12、IL-13的影响

分气道上皮脱落,管腔内可见黏液栓。C~E组肺组

织炎性细胞浸润、血管平滑肌增生均较B组减轻,且随着剂量的增加,改善越显著。

4. MGD对STAT6表达的影响(图3、表1):B组肺组织STAT6蛋白在各级气管、支气管上皮呈棕黄色强阳性表达,血管和肺间质未见明显表达,而A组肺组织中STAT6蛋白呈阴性或极小部分弱阳性表达,其含量显著低于B组,有统计学意义($P < 0.05$)。MGD明显下调哮喘大鼠肺组织气道上皮的STAT6含量,但高于A组,且C、D组STAT6表达较B组明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

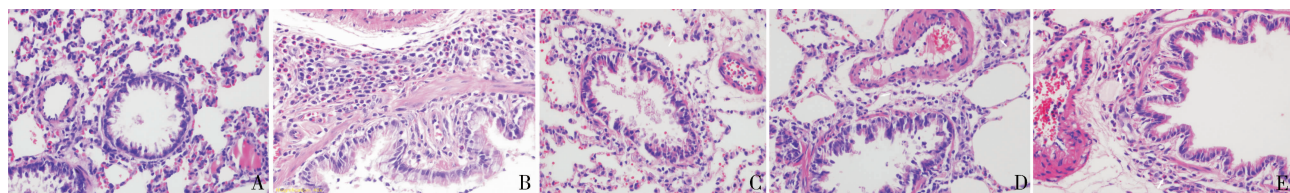


图2 气道炎症病理学变化(HE染色, ×400)

A. 对照组:气道形态规则,气道平滑肌及血管肌层无增生,气管和血管周围肺组织未见明显炎性细胞浸润;B. 哮喘组:气道平滑肌、血管肌层明显增生,气道、血管周围大量炎性细胞浸润,以嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、中性粒细胞为主,部分气道上皮脱落;C. 哮喘+高剂量MGD组:气道平滑肌、血管肌层轻度增生,肺间质可见少许炎症细胞浸润;D. 哮喘+中剂量MGD组:气道平滑肌、血管肌层可见增生,但较B图明显减轻,肺间质可见炎性细胞浸润,较C图稍多;E. 哮喘+低剂量MGD组:气道平滑肌、血管肌层增生较明显,但与B图比较仍有减轻,肺间质可见较多炎性细胞浸润,较B图有减少

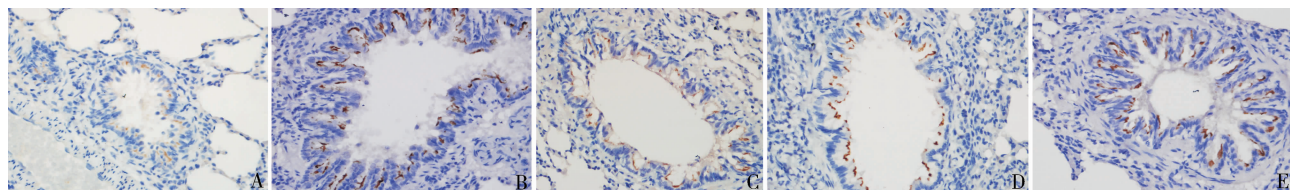


图3 大鼠气道上皮STAT6表达(免疫组化, ×400)

A. 对照组:气道上皮STAT6呈弱阳性表达;B. 哮喘组:STAT6在气道上皮呈棕黄色强阳性表达;C~E. (哮喘+高、中、低剂量MGD组):气道上皮STAT6呈阳性表达,较A图表达深,但与B图比较,表达明显减弱

5. MGD对黏蛋白表达的影响(图4、表1):运用AB-PAS染色法发现,B组气道上皮黏蛋白表达较A组明显增多($P < 0.01$),尤以大气道为著。MGD能

明显减少气道黏蛋白的表达,与B组相比,各组大鼠气道上皮黏蛋白含量均显著降低($P < 0.05$)。

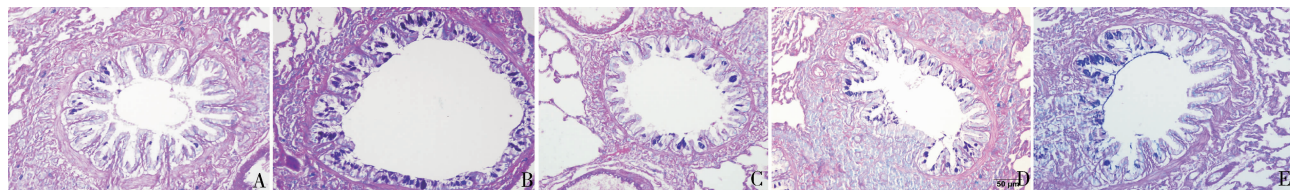


图4 哮喘大鼠气道上皮黏蛋白表达(AB-PAS法, ×400)

A. 对照组:气道上皮可见少许黏蛋白表达;B. 哮喘组:气道上皮可见大量黏蛋白表达;C~E. 高、中、低剂量MGD组:气道上皮均可见黏蛋白表达,但较B图显著减少,并且随着MGD浓度的增高,黏蛋白表达减少

表 1 各组大鼠气道上皮 STAT6、黏蛋白的吸光度 (IOD)

检测 ($\bar{x} \pm s$)		
组别	STAT6	黏蛋白
A 组	0.176 8 $\pm$ 0.0406	0.169 2 $\pm$ 0.0230
B 组	0.248 6 $\pm$ 0.0409 *	0.230 9 $\pm$ 0.0335 *
C 组	0.205 5 $\pm$ 0.0316 Δ	0.181 6 $\pm$ 0.1796 Δ
D 组	0.219 6 $\pm$ 0.0220 * Δ	0.184 8 $\pm$ 0.0262 * Δ
E 组	0.229 6 $\pm$ 0.0355 *	0.204 3 $\pm$ 0.0277 * Δ

与 A 组比较, * $P < 0.05$, 与 B 组比较, $\Delta P < 0.05$

讨 论

随着哮喘发生率的逐年攀升,对其机制的研究也日渐深入。多种信号转导通路参与哮喘的发病,分别介导着细胞因子、炎症介质和黏附因子在哮喘发病中的作用。其中 IL-13 激活的 JAK/STAT 通路是哮喘发病机制中的重要通路之一,也是目前的研究热点,因此本研究选择该通路作为切入点^[2]。而气道黏液高分泌不仅导致气流受限,还增加气道反应性,过度的黏液分泌提示哮喘控制不佳,是许多哮喘患儿的共同临床特点,与发病率和病死率的升高相关。

STAT 家族成员参与许多细胞因子的信号转导,是整个 JAK/STAT 信号通路的核心分子,近年来发现在全身多系统中发挥重要的调节作用。哺乳动物中已发现 7 个 STAT 亚型,其中 STAT6 与哮喘关系最为密切。目前认为“Th2 优势应答”是哮喘发病的关键环节,而笔者前期研究^[3]表明,STAT6 是诱导 Th2 细胞分化的特异性转录因子,在 Th2 细胞的分化中起着关键性作用。IL-13 被认为是与哮喘发病最为直接相关的 Th2 因子之一,它参与哮喘的气道炎症和重塑,包括黏液分泌,IgE 合成,EOS 招募,气道成纤维细胞、气道平滑肌细胞增殖^[4]。有研究认为 IL-13/STAT6 信号通路通过增强气道高反应、促进炎症发生而在哮喘发病中起着关键作用^[5]。本研究中哮喘组气道上皮 STAT6 表达较对照组明显升高,其肺组织周围炎性细胞浸润显著,BALF 中 IL-13 浓度高于对照组,提示哮喘大鼠在变应原激发下 STAT6 高表达,进一步诱导其下游炎症因子 IL-13 等 Th2 因子大量生成,使 Th1/Th2 失衡,从而在哮喘发病中发挥作用。

气道黏液是人体呼吸道的第 1 道防御屏障,是一种由脂质、糖结合物和蛋白质组成的溶液,起到屏障、湿润、运输、免疫的作用^[6,7]。气道黏液中含有 2% 的黏蛋白 (mucin),由特异性的 MUC 所编码。在目前已知的 20 种人类 MUC 中,只有 MUC5AC 和 MUC5B

编码正常人气道分泌物中的黏蛋白^[8]。MUC5B 是人和小鼠小气道基底层的主要凝胶形成黏蛋白,以发挥清除功能为主,从而维持气道内环境稳定,MUC5AC 则是气道炎症时被上调的主要黏蛋白。在各种原因所导致的气道炎症如慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、哮喘等中,黏蛋白分泌明显增高,且持续的黏液高分泌可导致气道阻塞、气流受损、肺功能进行性下降、细菌感染机会增加等。与 COPD 相比,哮喘患者的气道黏液更为黏稠,易产生凝胶状的黏液栓并可能阻塞气道^[9]。Kondo 等^[8]发现使用 IL-13 处理后杯状细胞含量增加 10 倍,提示 IL-13 能够刺激杯状细胞化生、黏蛋白形成。Tyner 等^[10]发现,当用 IL-13 干预气-液交界面的小鼠气道上皮细胞时,能诱导纤毛细胞向杯状细胞化生。另有研究发现肺组织 STAT6 是黏膜分泌的关键性调控因子,气道黏膜分泌功能与 STAT6 的表达与激活有关。江德鹏等^[11]用 IL-13 刺激 HBE16 细胞后发现 MUC5AC 和 p-JNK1/2 表达升高,使用 SP600125 阻断 JNK 通路后,MUC5AC 表达减弱,认为 IL-13 通过 JNK-STAT6-FOXA2 通路调控黏液分泌。本实验发现哮喘组气道上皮黏蛋白 (主要是大气道)、STAT6 表达均较对照组明显增多,提示 STAT6 可能通过诱导大量 IL-13 产生,进而促进气道杯状细胞化生和黏液分泌,引起一系列病理生理改变,从而参与哮喘气道黏液高分泌的发生。但本实验仅能说明哮喘时 IL-13、STAT6、黏蛋白均升高,其具体信号通路的分子机制有待进一步的研究。

近年来中西医结合治疗儿童哮喘受到越来越多学者的重视。支气管哮喘属中医“哮证”范畴,为冷哮、热哮。MGD 出自汉代医圣张仲景的《伤寒论》,由麻黄、杏仁、炙甘草、石膏 4 味药组成,具有辛凉宣肺、清热平喘的功效,是治疗热哮的良方。麻黄和石膏共为君药,杏仁降利肺气而平喘,为臣药;炙甘草益气和中,为使药。作为国粹的经典偏方,其在临床中的应用由来已久。现代药理研究证实 MGD 中麻黄所含的麻黄碱为 β_2 受体激动剂,可活化腺苷酸环化酶 (cAMP),舒张支气管平滑肌痉挛;杏仁所含的苦杏仁苷经酶水解后产生氢氰酸,可使呼吸运动趋于安静而奏止咳平喘作用,并能促进动脉壁前列腺 I₂ (PGI₂) 样物质生成,扩张微血管,改善微循环;生石膏的成分主要为含水硫酸钙对支气管神经肌肉有抑制及镇静作用,加上钙质能降低支气管通透性,故有解除支气管痉挛的作用^[12]。但其对哮喘气道黏液高分泌的影

响及其通过哪种信号通路其作用国内外尚无报道。

本研究结果证明 MGD 能减少哮喘大鼠 EOS 浸润,减轻变态反应。而运用 AB - PAS 染色法发现, MGD 组大鼠气道上皮黏蛋白分泌明显少于哮喘组,且呈浓度依赖性,提示 MGD 能减轻哮喘的黏液高分泌。进一步研究发现,哮喘大鼠在不同浓度 MGD 灌胃后,气道上皮 STAT6、BALF 中 IL - 13 含量均呈剂量相关性下降,实验结果与 Lee 等^[2]相符。因此笔者推测哮喘黏液高分泌与 IL - 13/STAT6 通路密切相关, MGD 可能通过减少炎症介质 IL - 13、下调 STAT6 的表达,进而减少 EOS 的浸润,减轻气道炎症反应,降低了哮喘的气道黏液高分泌。但也有研究认为,哮喘大鼠黏液高分泌是通过独立的 ERK/PKC 通路起作用^[13]。因此其具体信号通路及相关炎症因子, MGD 的具体制剂、浓度等还有待更进一步的研究。

总之,本实验证实 MGD 能减少哮喘大鼠 IL - 13、STAT6、黏蛋白的表达,可能通过 IL - 13/STAT6/黏蛋白通路减轻炎症反应,减少黏液分泌,为其现代临床应用提供了依据。相信随着哮喘机制的进一步深入研究,临床 MGD 片剂、STAT6 抑制剂等的研发,将为哮喘的中西医结合治疗开辟新的途径。

参考文献

- 1 Wild JS, Sigounas A, Sur N, *et al.* IFN - gamma - inducing factor (IL - 18) increases allergic sensitization, serum IgE, Th2 cytokines, and airway eosinophilia in a mouse model of allergic asthma[J]. *J Immunol*, 2000, 164(5): 2701 - 2710
- 2 Lee JH, Kaminski N, Dolganov G, *et al.* Interleukin - 13 induces dramatically different transcriptional programs in three human airway cell

- types[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, 25(4): 474 - 485
- 3 李昌崇,叶乐平,陈小芳,等. 哮喘大鼠信息传递与转录活化因子 6 的表达和地塞米松对其表达的影响[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(7): 521 - 525
- 4 Gallelli L, Busceti MT, Vatrella A, *et al.* Update on anticytokine treatment for asthma[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 104315
- 5 Oh CK, Geba GP, Molino N. Investigational therapeutics targeting the IL - 4/IL - 13/STAT - 6 pathway for the treatment of asthma[J]. *Eur Respir Rev*, 2010, 19(115): 46 - 54
- 6 Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(5): 571 - 577
- 7 Yu H, Li Q, Kolosov VP, *et al.* Interleukin - 13 induces mucin 5AC production involving STAT6/SPDEF in human airway epithelial cells[J]. *Cell Commun Adhes*, 2010, 17(4 - 6): 83 - 92
- 8 Kondo M, Tamaoki J, Takeyama K, *et al.* Elimination of IL - 13 reverses established goblet cell metaplasia into ciliated epithelia in airway epithelial cell culture[J]. *Allergol Int*, 2006, 55(3): 329 - 336
- 9 Tillie - Leblond I, Gosset P, Tonnel AB. Inflammatory events in severe acute asthma[J]. *Allergy*, 2005, 60(1): 23 - 29
- 10 Tyner JW, Kim EY, Ide K, *et al.* Blocking airway mucous cell metaplasia by inhibiting EGFR antiapoptosis and IL - 13 transdifferentiation signals[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(2): 309 - 321
- 11 江德鹏, Victor PK, Juliy MP, 等. 白介素 13 通过 FOXA2 调控气道上皮细胞黏液分泌[J]. *中国免疫学杂志*, 2011, 27(2): 99 - 102
- 12 桑果, 陈志敏. 麻杏石甘汤治疗小儿支气管哮喘的药理研究及临床应用进展[J]. *浙江中医杂志*, 2006, 41(6): 366 - 368
- 13 Song JS, Kang CM, Yoo MB, *et al.* Nitric oxide induces MUC5AC mucin in respiratory epithelial cells through PKC and ERK dependent pathways[J]. *Respir Res*, 2007, 8: 28

(收稿日期: 2013 - 12 - 02)

(修回日期: 2013 - 12 - 17)

益髓生血颗粒夏季治疗地中海贫血患者 57 例临床观察

程艳玲 张新华 方素萍 王文娟 孙玉雯 褚娜利 黄洁 吴志奎

摘要 目的 探讨补肾益髓法夏季治疗中间型地中海贫血临床疗效。**方法** 选取具有相同中医证候(肝肾阴虚精血不足证),不同基因型的两种中间型地中海贫血患者(α - , β - 型),用补肾益髓法的代表方益髓生血颗粒加麦冬进行治疗,采用安慰剂平行对照方法,疗程 3 个月,动态观察患者中医证候、疗效性血液指标(Hb、RBC、Ret、HbF)、患者血清及红细胞抗氧化指标(SOD、MDA、GSH - PX)、血清造血相关细胞因子(SCF、GM - CSF、IL - 3)活性的变化。**结果** 与治疗前比,治疗组患者主要疗效性血液指标血红蛋白(Hb)自疗程第 1 ~ 3 个月疗程结束均有升高($P < 0.05$),而安慰剂组无明显改善;中医证候量化评分统计结果显示,治疗组 α - 地中海贫血患者临床表现面色萎黄、头晕盗汗、手足心热、爪甲色淡等症状疗后明显减轻($P < 0.05$),而安慰

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973)基金资助项目(2010CB530406);国家自然科学基金资助项目(81173167)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院(程艳玲、方素萍、孙玉雯、褚娜利、吴志奎);530021 南宁,中国人民解放军第 303 医院(张新华、黄洁);100069 北京,首都医科大学(王文娟)

通讯作者:吴志奎,电子信箱: gamwuzhikui@sina.com