

温阳汤对职业性哮喘模型大鼠 CD34⁺ 分化的影响

贾仰民¹ 胡祖应¹ 王 丽² 王淑娟¹ 韩静茵¹ 喻 婷¹ 严伟伟¹

摘要 目的 研究温阳汤对职业性哮喘模型大鼠 CD34⁺ 分化的影响。**方法** 选择健康雄性 SD 大鼠 50 只,随机分为模型组、空白组、中药组、西药组、结合组,每组 10 只,其中西药组及中药组分别予泼尼松混悬液(10 mg/kg)、温阳汤(20 mg/kg)灌胃;结合组予温阳汤加泼尼松混悬液灌胃;空白组及模型组予生理盐水灌胃。每日 1 次,共 14 日。观察模型大鼠一般情况,采用 ELISA 法检测外周血 IL-5、嗜酸细胞活化趋化因子(eotaxin)含量,采用瑞氏-吉姆萨染色计数骨髓悬液嗜酸粒细胞(eosinophils, EOS),采用流式细胞术计数 CD34⁺、嗜酸性粒细胞趋化因子受体(CC chemokine receptor 3, CCR3⁺)。结果 与空白组比较,模型组大鼠外周血 IL-5、eotaxin 表达升高($P < 0.01$),EOS、CD34⁺ 细胞计数及 CD34⁺/CCR3⁺ 升高($P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组 IL-5、eotaxin、EOS、CD34⁺ 细胞计数及 CD34⁺/CCR3⁺ 降低($P < 0.01$)。与西药组比较,结合组 EOS 细胞计数及 CD34⁺/CCR3⁺ 降低($P < 0.01$)。与中药组比较,结合组 EOS 细胞计数降低($P < 0.01$)。结论 温阳汤可以降低职业性哮喘大鼠体内炎症因子水平,抑制 EOS 的趋化、募集,从而减少 CD34⁺ 祖细胞向 EOS 分化。

关键词 温阳汤;职业性哮喘;嗜酸粒细胞;白细胞介素-5;嗜酸细胞活化趋化因子;嗜酸性粒细胞趋化因子受体 3

Effect of Wenyang Decoction on the Differentiation of CD34⁺ Progenitor Cells in Occupational Asthma Model Rats JIA Yang-min¹, HU Zu-ying¹, WANG Li², WANG Shu-juan¹, HAN Jing-yin¹, YU Ting¹, and YAN Wei-wei¹ 1 Department of Occupational Disease, Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou (310000); 2 Second Clinical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310000)

ABSTRACT Objective To study the effect of Wenyang Decoction (WD) on the differentiation of CD34⁺ progenitor cells of occupational asthma (OA) model rats. **Methods** Fifty healthy male SD rats were randomly divided into five groups, i.e., the model group, the blank control group, the WD group, the Western medicine group, the combined group, 10 in each group. Prednisone suspension (10 mg/kg) was administered to rats in the Western medicine group by gastrogavage. WD (20 g/kg) was administered to rats in the WD group by gastrogavage. Prednisone suspension plus WD was administered to rats in the combined group by gastrogavage. Normal saline was administered to rats in the model group and the blank control group by gastrogavage. The general condition of rats was observed. Expression levels of peripheral blood IL-5 and eotaxin, eosinophils (EOS), CD34⁺, CC chemokine receptor 3 (CCR3⁺) in bone marrow suspension were detected by ELISA, Wright-Giemsa, and flow cytometry, respectively. **Results** Compared with the blank control group, expression levels of IL-5 and eotaxin in peripheral blood were significantly higher ($P < 0.01$), and the count of EOS and CD34⁺ cells, as well as CD34⁺/CCR3⁺ significantly increased ($P < 0.01$) in the model group. Compared with the model group, expression levels of IL-5 and eotaxin, the count of EOS, CD34⁺ cells, CD34⁺/CCR3⁺ were lowered in three treated groups ($P < 0.01$). Compared with the Western medicine group, the count of EOS and CD34⁺/CCR3⁺ decreased in the combined group ($P < 0.01$). The count of EOS was significantly lower in the combined group than in

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(No. 2012ZB122);杭州市卫生科技计划项目(No. 2012B008)

作者单位:1.浙江省杭州市红十字会医院职业病科(杭州 310000);2.浙江中医药大学第二临床医学院(杭州 310000)

通讯作者:王 丽, Tel:18258155421, E-mail: wanglizhongyi@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.01.0075

the WD group ($P < 0.01$). Conclusion WD could reduce levels of *in vivo* inflammatory factors, and restrain the differentiation and recruitment of EOS, thereby alleviating the differentiation of CD34⁺ progenitor cells to EOS.

KEYWORDS Wenyang Decoction; occupational asthma; eosinophil; interleukin-5; eotaxin; CC chemokine receptor 3

职业性哮喘(occupational asthma, OA)由作业环境中职业性致喘物引起,与一般哮喘的病理生理有相似之处,然而 OA 病理变化更复杂,不同致病因素引起的病理改变并不完全相同^[1],不仅有符合抗原抗体反应的变应性机制,还有直接刺激组织释放组胺的药理机制,以及黏膜刺激使柱状纤毛上皮活动力减弱、坏死、脱落的神经原炎症机制,并最终向不可逆的气道壁纤维化发展,从而成为严重影响患者生活质量、大量消耗医疗资源的疾病。

嗜酸粒细胞(eosinophils, EOS)在气道中的募集,是导致哮喘发作的重要原因,其分化、成熟受骨髓微环境中的细胞、调节因子和细胞外基质调节。中医学理论认为肾主骨、生髓,故应用相关中药调控骨髓微环境,可能有调控 EOS 生成的作用,从而控制 OA。本实验应用临床有效的温阳汤,对 OA 模型大鼠进行干预,观察温阳汤的疗效,探讨其治疗 OA 的机制,为临床治疗 OA 提供实验依据。

材料与方法

1 实验动物 清洁级 1.5 个月龄雄性 SD 大鼠 50 只,体重(200 ± 10)g,购自浙江中医药大学动物实验研究中心,合格证号:SYXK(浙)2008-0115,笼中鼠颗粒饲料饲养,自由饮食,适应性饲养 1 周。

2 药物、主要试剂及仪器 温阳汤由生地 15 g、熟地 15 g、菟丝子 15 g、补骨脂 15 g、仙灵脾 15 g、巴戟天 15 g 组成,制成浓度 1 g/mL 的溶液。泼尼松片,5 mg/片,浙江仙琚制药股份有限公司,批号:H33021207,每次使用前用生理盐水配制为 0.5 mg/mL 浓度的混悬液。以上药物及制作均由杭州市红十字会制剂室提供。

抗鼠嗜酸性粒细胞趋化因子受体(CC chemokine receptor 3, CCR3⁺)-PE 试剂盒(货号:130-102-325),抗鼠 CD34-FITC 试剂盒(批号:130-105-831),FITC Rat IgG2a Isotype Control 试剂盒(批号:11-4321),IgE、IL-5 及嗜酸细胞活化趋化因子(eotaxin) ELISA 试剂盒(批号:88-50460-88, EPX010-30610、EPX010-36008)均购自美国 eBioscience 公司;偏苯三酸酐(tri-mellitic-an-

hydride, TMA)购自美国 Sigma-Aldrich 公司(货号:320064)。高速台式离心机(Beckman CS-15R),美国 Beckman 公司;光学倒置显微镜(AX70),日本 Olympus 公司;隔水式电热恒温培养箱(XMTH-142),上海博讯实业有限公司;除热原超纯水系统(Millipo3150)美国密理博公司;超低温冰箱(Sanyo-382AT),日本三洋电机株式会社;电热恒温水浴箱(DK-8D),上海右一仪器有限公司;旋涡振荡器(QL-901),江苏省海门其林贝尔仪器制造有限公司;梯度 PCR 仪(Eppendorf MG),德国艾本德公司;微量 DNA/RNA 定量仪(GeneGuent Pro),美国热电公司;电热恒温鼓风干燥箱(GZX-DH·500-BS-II),上海跃进医疗器械厂;流式细胞仪(FACSCalibur),美国 BD 公司;酶标仪(WD-2102A 型),北京市六一仪器厂。

3 动物分组及模型制备 参照文献[2]制备模型,致敏:第 1 天,大鼠背部两侧皮内注射含 50% 1, 2, 4-苯三酸酐(TMA)的 AOO(丙酮:橄榄油 4:1 体积比)致敏剂各 0.15 mL,每侧分 4 个点注射;第 8 天,两耳背皮下注射含 25% TMA 的 AOO 致敏剂各 0.075 mL。激发:第 22 天将动物置于雾化箱中,用超声波雾化器雾化激发剂(200 mg 牛血清白蛋白溶于 20 mL 含 0.05 mol/L 的四硼酸钠缓冲液, pH 9.4, 4℃加入 30 mg TMA 磁力搅拌 1 h 再加入 30 mg TMA 磁力搅拌 2 h)使雾化激发剂浓度保持在 TMA 30 mg/m³,向雾化箱中致敏大鼠喷雾激发 15 min,连续 1 周。以大鼠出现呼吸频率加快,呼吸幅度增大。哮喘发作时可伴有咳嗽、喷嚏,重者呼吸极度费力,挣扎为激发成功。本次激发成功率为 94%。将造模成功的小鼠随机分为模型组、西药组、中药组、结合组,每组 10 只。另选择 10 只正常大鼠作为空白组。空白组致敏剂与激发剂以生理盐水代替。

4 干预方法 西药组予泼尼松混悬液(10 mg/kg,根据等效剂量系数折算法换算)灌胃,每日 1 次,共 14 日。中药组予温阳汤(20 g/kg,相当于临床用量 6.25 倍)灌胃,每日 1 次,共 14 日。结合组予温阳汤(20 g/kg)加泼尼松混悬液(10 mg/kg)灌胃,每日 1 次,共 14 日。空白组及模型组予生理盐水

(20 mL/kg)灌胃,每日 1 次,共 14 日。

5 检测指标及方法

5.1 一般情况 观察各组大鼠活动状态、呼吸频率、口唇色泽、毛发光泽度、体重变化及饮食等。

5.2 外周血 IL-5、eotaxin 表达检测 干预结束后,腹腔注射 2%戊巴比妥钠麻醉大鼠,腹主动脉取血,收集至离心管中,放置 4℃冰箱过夜。4℃,10 000 r/min 离心 10 min,取上清液,-80℃冰箱保存,ELISA 法检测 IL-5、eotaxin 含量。

5.3 骨髓悬液检测 干预结束后,取大鼠后肢股骨,用肝素化生理盐水(1 000 IU/mL)冲洗骨髓腔,直至骨髓腔呈白色,轻轻吹散细胞后过 400 目滤网使成单细胞悬液,待作细胞计数及流式细胞仪分析。通过瑞氏-姬姆萨染色计数骨髓 EOS 数量,采用流式细胞术计数 CD34⁺细胞及 CD34⁺/CCR3⁺。

6 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件处理。数据处理计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,单因素方差分析,组间两两比较,方差齐性采用 LSD 检验,方差不齐采用 Dunnett T3 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠一般情况比较 各造模组大鼠激发不久即出现不同程度的烦躁,毛发竖立,打喷嚏,点头呼吸,逐渐出现口唇发绀,活动迟缓。随着干预的进行,模型组大鼠饮食少,精神萎靡,形体消瘦,毛发枯槁,体温低;各给药组大鼠诸症较模型组减轻,其中西药组相对易激惹,饮食少,皮毛无华,中药组、结合组毛色润泽,反应较灵敏;空白组大鼠饮食正常,呼吸平稳,活泼好动,反应灵敏,毛色光洁。造模期间各组动物均无死亡,药物干预期间西药组及结合组均有 2 只死亡,考虑为灌胃方法不当所致。

2 各组大鼠外周血 IL-5、eotaxin 表达比较(表 1) 与空白组比较,模型组大鼠外周血 IL-5、eotaxin 表达升高($P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组 IL-5、eotaxin 表达降低($P < 0.01$)。各给药组间 IL-5、eotaxin 表达比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠外周血 IL-5、eotaxin 表达比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-5	eotaxin
空白	10	5.2±2.1 [*]	4.0±2.3 [*]
模型	10	59.4±4.8	63.9±6.4
西药	8	35.0±10.7 [*]	33.6±18.8 [*]
中药	10	38.7±9.8 [*]	33.0±17.5 [*]
结合	8	35.0±9.6 [*]	31.2±17.4 [*]

注:与模型组比较,^{*} $P < 0.01$

3 各组骨髓悬液 EOS、CD34⁺细胞计数及 CD34⁺/CCR3⁺比较(表 2,图 1) 与空白组比较,模型组大鼠 EOS、CD34⁺细胞计数及 CD34⁺/CCR3⁺升高($P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组各指标降低($P < 0.01$)。与西药组比较,结合组 EOS 细胞计数及 CD34⁺/CCR3⁺降低($P < 0.01$)。与中药组比较,结合组 EOS 细胞计数降低($P < 0.01$)。

表 2 各组骨髓悬液 EOS、CD34⁺细胞计数及 CD34⁺/CCR3⁺比较 ($\bar{x} \pm s$)

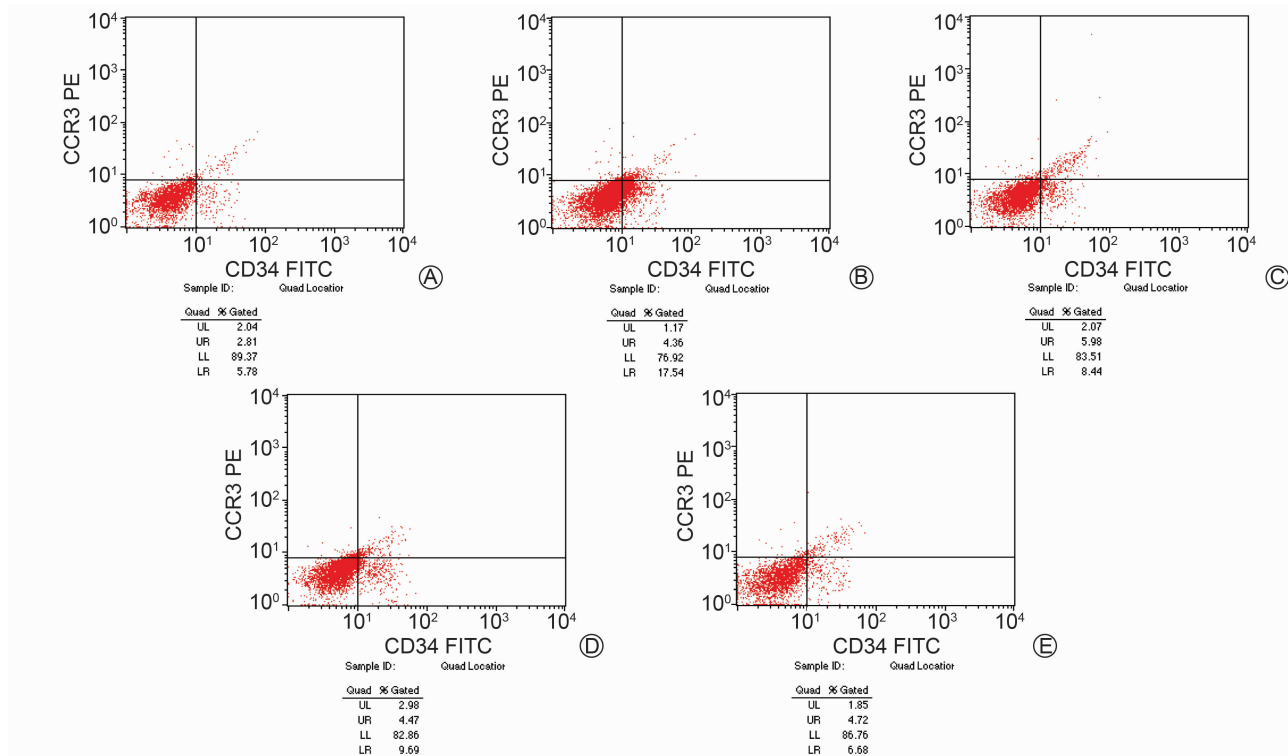
组别	n	EOS ($\times 10^4$ 个/mL)	CD34 ⁺ ($\times 10^4$ 个/mL)	CD34 ⁺ /CCR3 ⁺
空白	10	1.2±0.4 [*]	6.0±1.6 [*]	1.6±0.3 [*]
模型	10	10.4±1.2	11.7±3.4	7.5±1.0
西药	8	6.6±1.0 ^{*Δ}	7.9±2.2 [*]	4.7±1.9 ^{*Δ}
中药	10	7.2±2.1 ^{*Δ}	8.7±3.0 [*]	4.3±1.5 [*]
结合	8	4.6±1.2 [*]	7.4±4.0 [*]	3.3±1.3 [*]

注:与模型组比较,^{*} $P < 0.01$;与结合组比较,^Δ $P < 0.01$

讨 论

OA 是一种肺系发作性疾病,其特点与中医学“哮喘证”相符,临床治疗原则是“发时治肺,平时治肾”,“在肺为实,在肾为虚”,临床上 OA 往往经年累月,故其治疗必须治肺,更要治肾,责其因在于肺、脾、肾不足。肺、脾、肾三脏在生理上相互协同,互相促进。肺主宣发肃降和通调水道,有助于脾的运化水液功能,从而防止内湿的产生,脾属土,为金之母,脾的转输津液,不仅是肺通调水道的前提,也为肺的生理活动提供了必要的营养基础;脾为后天之本,肾为先天之本,脾之健运,化生精微,须借助于肾阳的温煦,故有“脾阳根于肾阳”之说,肾中精气亦有赖于水谷精微的培育和充养,才能不断充盈和成熟;肾为主水之脏,肺为水之上源,肺的宣发肃降和通调水道,有赖于肾的蒸腾气化,肾主水的功能亦有赖于肺的宣发肃降和通调水道的功能,另一方面,肺主呼气,肾主纳气,肺的呼吸功能需要肾的纳气作用来协助,正如《类证治裁》云“肺为气之主,肾为气之根,肺主出气,肾主纳气,阴阳相交,呼吸乃和”^[3]。

现代研究发现温补肾阳法能对抗哮喘气道炎症,改善气道痉挛,如:张炜等^[4]发现喘可治(巴戟天、仙灵脾等)可降低患者 EOS 绝对计数、IgE 水平,消除气道炎症。张惠勇等^[5]发现喘可治(巴戟天、仙灵脾等)雾化吸入能通过影响 IFN- γ 和 IL-4 的含量来调节 Th1/Th2 细胞比例,纠正免疫失衡,抑制气道炎症。许建华等^[6]研究发现补肾阳(鹿角片、肉苁蓉、巴戟天、鹅管石、熟附片、肉桂)可使哮喘大鼠 β_2 -肾上腺素能受



注: A 为空白组; B 为模型组; C 为西药组; D 为中药组; E 为结合组

图1 各组骨髓悬液 $CD34^+$ 及 $CCR3^+$ 流式细胞术结果

体 mRNA 明显上升。贾仰民等^[18,19] 研究发现应用温阳汤治疗过敏性哮喘可以抑制气道炎症,抑制 EOS 聚集及趋附。

研究亦表明生地黄中地黄苷 A 有增强体液免疫和细胞免疫功能^[7],地黄寡糖能通过多种途径激活机体组织,特别是造血微环境中的某些细胞,促进其分泌多种造血增长因子而增强造血祖细胞的增殖^[8]。而且地黄不同的炮制品及不同的分离提取物有着不同的药理作用,熟地黄多糖能够使免疫抑制小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能显著提高,可使吞噬百分率、吞噬指数显著升高,可显著促进溶血素和溶血空斑的形成,促进淋巴细胞的转化^[9],地黄低聚糖能够增强小鼠骨髓造血祖细胞的增殖能力,熟地黄多糖对小鼠造血干细胞具有促进增殖、分化作用^[10]。众多现代研究表明菟丝子提取物化学成分中,重要的主要活性成分之一为黄酮,能促进下丘脑—垂体促性腺功能,具有生殖保护作用,可以改善生殖内分泌的功能^[11]。补骨脂对由组胺引起的气管收缩有明显舒张作用,以加药后 15 min 作用最强^[12]。仙灵脾即淫羊藿,淫羊藿总黄酮是从淫羊藿茎叶中提取的淫羊藿苷和淫羊藿次苷等多种黄酮类成分的总称,具有促进免疫功能、参与骨代谢、抗肿瘤、增强心血管活动、补肾壮阳、延缓衰老等多方面的

药理作用。巴戟天可增强精子活力,并对精子膜有一定的保护作用,可增加大鼠附睾精子总数、活精子率,降低畸形精子率,从而发挥补肾助阳作用^[13]。

本研究采用临床有效的温阳汤,由生地、熟地、补骨脂、仙灵脾、菟丝子、巴戟天组成,本方以熟地黄甘温补血滋阴,益精填髓为君;生地黄、菟丝子补肾养阴为臣,意在阴中求阳;加以补骨脂、仙灵脾、巴戟天之温热,以助命门之火,君臣相伍,共复补肾填精,温肾助阳之功,一方面以温阳药为主药,一方面用滋阴药以阴中求阳,共奏温肾助阳,填精纳气之功。即如《景岳全书》云:“善补阳者,必于阴中求阳,则阳得阴助而生化无穷”。

本实验采用 TMA 多点注射及雾化吸入的方式进行 OA 模型的制作,具有引喘潜伏期短,炎症反应快,血清及气道炎症均相对较高的特点及优势。研究发现气道炎症是诱发哮喘类疾病的关键环节,也可以直接驱动气道高反应并导致气流阻塞,EOS 是气道炎症关键的效应细胞^[14,15],气道高反应的严重程度取决于 EOS 的浸润与活化,导致气道黏膜损伤和肺生理功能紊乱。此外,EOS 还能促使肥大细胞释放相关因子,建立“自身维持环”导致更多 EOS 浸润至炎症部位,引起持续的气道炎症,IL-5 和 eotaxin 对于 EOS 的最终成熟和释放起到最主要的调节

作用^[16]。作为 EOS 选择性细胞生成素, IL-5 是调控 EOS 浸润最重要的细胞因子之一, 它几乎参与了 EOS/B 祖细胞分化、成熟及成熟 EOS 的趋化与活化的全过程, 而 eotaxin 对 EOS 有高度选择性, 通过与 CCR3 结合, 募集 EOS, 诱导 EOS 向特定组织迁移, 在 IL-5 作用下活化 EOS, 动员 EOS 及其祖细胞从骨髓池向血循环迁移, 继而进入炎症部位^[17]。既往实验表明利用中药治疗可降低血液中 EOS, 减轻肺部病变, 改善哮喘症状^[18-20]。

本研究结果表明, 各给药组动物均表现出明显的治疗效果, 外周血 IL-5、eotaxin, 以及骨髓中 EOS、CD34⁺、CD34⁺/CCR3⁺ 均受明显抑制, 其中经中药干预过的大鼠一般情况较单用激素大鼠更加优异, 说明温阳汤可以有效改善模型动物的症状; 温阳汤联合泼尼松治疗后大鼠骨髓悬液中 EOS、CD34⁺、CD34⁺/CCR3⁺ 比单用泼尼松效果更好。本实验周期尚短, 没能完全模拟临床发病及实际用药情况, 且激发及治疗阶段对于 OA 模型哮喘发作时的病理分期的诊断仍显不足, 需要在今后进一步的实验中结合病理分期的基础上对实验过程加以完善。综上可以认为, 温阳汤可以协同激素的治疗作用, 减轻激素的不良反应, 抑制气道炎症反应, 改善 OA 临床症状。

参 考 文 献

- [1] Lemièrre C, Malo JL, Gautrin D, et al. Nonsensitizing causes of occupational asthma [J]. *Med Clin North Am*, 1996, 80(4): 749-774.
- [2] 徐立, 时乐, 冯里, 等. 偏苯三酸酐诱导职业性哮喘大鼠模型的研究[J]. *中华哮喘杂志*, 2012, 6(6): 410-414.
- [3] 林佩琴原著, 李德新编校. 类证治裁[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 108.
- [4] 张炜, 毕小利. 温补肾阳法治疗成人支气管哮喘急性期 20 例[J]. *辽宁中医杂志*, 2002, 29(12): 720.
- [5] 张惠勇, 倪伟, 张金福, 等. 喘可治注射液雾化吸入对调节支气管哮喘大鼠免疫失衡的实验研究[J]. *上海医学*, 2003, 26(12): 904-906.
- [6] 许建华, 吴敦序, 方肇勤, 等. 不同补肾法对哮喘大鼠肺组织 β_2 肾上腺素能受体 mRNA 的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2001, 15(3): 38-40.
- [7] 王军, 王震, 李更生, 等. 地黄苷 A 对“阴虚”及免疫功能低下的小鼠的药理作用[J]. *中国药理学杂志*, 2002, 37(1): 20-22.

- [8] 刘福君, 赵修南, 汤建芳, 等. 地黄寡糖对 SAMP8 小鼠造血祖细胞增殖作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 1998, 12(2): 127-128.
- [9] 苗明三, 方晓艳. 怀地黄多糖免疫兴奋作用的实验研究[J]. *中国中医药科技*, 2002, 9(3): 159-160.
- [10] 黄霞, 刘杰, 刘惠霞. 熟地黄多糖对血虚模型小鼠的影响[J]. *中国中药杂志*, 2004, 29(12): 1168-1170.
- [11] 王晓敏, 王建红, 邹志坚, 等. 菟丝子黄酮对去势雌性大鼠血脂和血管雌激素受体的影响[J]. *中成药*, 2008, 30(2): 255-256.
- [12] 邓时贵, 李爱群, 欧润妹, 等. 补骨脂总香豆素的平喘作用[J]. *中国现代应用药学杂志*, 2001, 18(6): 439-440.
- [13] 杨欣, 张永华, 丁彩飞, 等. 巴戟天水提物对人精子膜功能氧化损伤的保护作用[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(19): 1614-1617.
- [14] Kitayama J, Mackay CR, Ponath PD, et al. The C-C chemokine receptor CCR3 participates in stimulation of eosinophil arrest on inflammatory endothelium in shear flow [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(9): 2017-2024.
- [15] Inman MD, Ellis R, Wattie J, et al. Allergen-induced increase in airway responsiveness, airway eosinophilia, and bone-marrow eosinophil progenitors in mice [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999, 21(4): 473-479.
- [16] Dorman SC, Babirad I, Post J, et al. Progenitor egress from the bone marrow after allergen challenge: role of stromal cell-derived factor 1alpha and eotaxin [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(3): 501-507.
- [17] Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA, et al. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation *in vitro* [J]. *J Exp Med*, 1995, 182(4): 1167-1174.
- [18] 贾仰民, 杨珺超, 王丽, 等. 补肾方对哮喘缓解期小鼠 EOS 祖细胞分化的干预研究[J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(5): 1049-1053.
- [19] 杨珺超, 赵玮, 王媛, 等. 温补肾阳汤早期干预对哮喘小鼠 EOS 祖细胞分化的影响[J]. *中医学报*, 2013, 28(5): 681-682.
- [20] 王明明. 补肺益肾方对幼龄哮喘豚鼠模型气道重塑中嗜酸粒细胞凋亡的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(11): 2488-2490.

(收稿: 2014-04-06 修回: 2015-04-30)