

鞠静,彭玲玲,潘宇政,等. 淫羊藿苷及宝藿苷 I 对气管切开模型大鼠肺组织病理学及炎症因子的影响[J].中国实验动物学报, 2019, 27(3):305 – 310.

Ju J, Peng LL, Pan YZ, et al. Effects of icariin and baohuoside I on the pathological changes and inflammatory factors in tracheotomized rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(3):305 – 310.

Doi:10. 3969/j.issn.1005-4847. 2019. 03. 006

淫羊藿苷及宝藿苷 I 对气管切开模型大鼠肺组织病理学及炎症因子的影响

鞠静¹, 彭玲玲¹, 潘宇政^{1*}, 谭人千¹, 潘茂华², 韦进新³

(1. 广西医科大学第一附属医院, 南宁 530021; 2. 广西上林县人民医院, 南宁 530500;
3. 南宁市第四人民医院, 南宁 530021)

【摘要】 目的 探讨淫羊藿苷及其代谢产物宝藿苷 I 对气管切开模型大鼠肺组织病理及炎症的影响。**方法** 将 72 只 SPF 级雄性 SD 大鼠随机分成四组, 正常对照组(A)、模型非用药组(B)、模型+宝藿苷 I 组(C)、模型+淫羊藿苷组(D), 每组 18 只。制备大鼠气管切开插管留置模型。模型成功 6 h 后给予 C 组宝藿苷 I, D 组淫羊藿苷干预, A、B 组给与等量 0.9% 生理盐水。分别在 24、72、168 h 取肺组织及肺泡灌洗液。肺组织用苏木精-伊红染色(HE 染色), 光镜下观察分析肺组织的病理学改变; ELISA 检测肺泡灌洗液白细胞介素 6(IL-6), 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 表达。**结果** 1) 肺组织病理结果显示: 气管切开后 B 组大鼠肺损伤程度随时间延长逐渐加重, 明显高于 A 组($P < 0.05$)。C、D 组肺损伤程度均明显轻于 B 组, 且 D 组在 24、168 h 均明显轻于 C 组($P < 0.05$)。D 组在 168 h 病理评分明显降低(与 24 h 比较 $P < 0.01$)。2) 肺泡灌洗液 IL-6、TNF- α 含量: 气管切开插管后大鼠肺泡灌洗液 IL-6 和 TNF- α 含量在三个时段均明显高于 A 组($P < 0.05$)。用宝藿苷 I 和淫羊藿苷干预后, C、D 组 IL-6、TNF- α 含量在 72、168 h 明显低于 B 组($P < 0.05$); 且 C、D 组组内 IL-6 和 TNF- α 含量在 72、168 h 明显低于 24 h($P < 0.05$); D 组与 C 组相比, IL-6 含量无明显统计学差异($P > 0.05$)。D 组 TNF- α 在 72 h、168 h 均明显低于 C($P < 0.05$)。**结论** 宝藿苷 I 和淫羊藿苷对气管切开后早期肺部炎症有一定疗效, 其机制与抑制肺泡灌洗液炎症因子 IL-6、TNF- α 的表达, 减轻肺组织损伤有关, 且淫羊藿苷效果更佳。

【关键词】 淫羊藿苷; 宝藿苷 I; 气管切开; 组织病理学; 白细胞介素 6; 肿瘤坏死因子 α ; 肺; 大鼠
【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 03-0305-06

Effects of icariin and baohuoside I on the pathological changes and inflammatory factors in tracheotomized rats

JU Jing¹, PENG Lingling¹, PAN Yuzheng^{1*}, TAN Renqian¹, PAN Maohua², WEI Jinxin³

(1. the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China, 2. Guangxi Shanglin County People's Hospital, Nanning 530500. 3. The Fourth People's Hospital of Nanning, Nanning 530021)
Corresponding author: PAN Yuzheng. E-mail: pyz79298@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of icariin and its metabolite, baohuoside I, on the pathology and inflammation of lung tissue in tracheotomized rats. **Methods** Seventy-two SPF male Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups: normal control group (A), model control group (B), and model treatment group (C and D) with 18 rats in each group. A rat tracheotomy tube indwelling model was established. At 6 hours after successful modeling, the groups C and D were administered icariin and baohuoside I, respectively. The groups A and B were administered an equal

[基金项目] 国家自然科学基金(81460687)。
Funded by National Natural Science Foundation of China(81460687).
[作者简介] 鞠静(1992—)女, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合脑病与呼吸系统疾病。Email: henanju6220@163.com
[通信作者] 潘宇政(1961—)男, 副教授, 硕士生导师。Email: pyz79298@sina.com

amount of 0.9% normal saline. Lung tissue and alveolar lavage fluid were collected at 24, 72, and 168 h. Pathological examination of the lung tissues was performed using HE staining. ELISA was used to detect the interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in alveolar lavage fluid. **Results** After the tracheotomy, the degree of histological changes in the lung tissues of the group B was gradually increased over time, significantly higher than that in the group A ($P < 0.05$). The degree of lung injury in the groups C and D was significantly lower than that in the group B, and that in the group D was significantly lower compared with the group C at 24 and 168 h after tracheotomy ($P < 0.05$). The pathological score of group D was significantly lower at 168 h ($P < 0.01$ compared with 24 h). The contents of IL-6 and TNF- α in alveolar lavage fluid of the rats after tracheotomy were significantly higher than those in the group A ($P < 0.05$). After treatments with baohuoside I and icariin, the levels of IL-6 and TNF- α in the groups C and D were significantly lower than those in the group B at 72 and 168 h ($P < 0.05$), and the IL-6 and TNF- α contents in the groups C and D at 72 h and 168 h were significantly lower than that after 24 h ($P < 0.05$). There was no significant difference in the IL-6 contents of groups C and D at 72 h and 168 h ($P > 0.05$). TNF- α contents in the group D at 72 and 168 h were significantly lower than that in the group C ($P < 0.05$). **Conclusions** Baohuoside I and icariin have certain therapeutic effects on the early lung inflammation after tracheotomy. The mechanism is related to inhibiting the release of inflammatory factors IL-6 and TNF- α into alveolar lavage fluid and alleviating lung tissue damage. Moreover, the effect of icariin is better than that of baohuoside I.

【Keywords】 icariin; baohuoside I; tracheotomy; histopathology; IL-6; TNF- α ; lung; rat

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

气管切开术是临床抢救呼吸困难、病情危重病人采取的必要手段。但术后极易导致肺部炎症^[1-2]。有效的预防及治疗气管切开后肺部感染是临床急需解决的难题。目前抗生素治疗是针对肺部炎症的首选方案,但长期使用抗生素引起的不良反应和耐药性,使医药界致力于寻求更合理的替代治疗方案,从而减少抗生素的使用。

本课题组既往研究发现^[3],给予气管切开插管留置大鼠补肾阳中药淫羊藿水提取物后,对大鼠肺部感染有一定的疗效,免疫功能有所提高。目前研究认为,中药淫羊藿发挥作用的主要活性成分是以淫羊藿苷为代表的黄酮苷类化合物及其体内代谢产物^[4]。现代药理学研究证明淫羊藿苷具有抗肿瘤、增强免疫、改善心脑血管、调节内分泌等多重药理学作用^[5-7],是近年来国内外学者研究的热点中药单体成分之一。随着淫羊藿苷的药理作用研究的不断深入临床上疗效也显示出巨大的优势。

本实验通过建立气管切开后大鼠动物模型,探讨淫羊藿苷及其代谢产物宝藿苷 I 对气管切开后大鼠肺组织损伤的作用并研究其可能的炎症反应机制,为中药指导治疗临床危急重症提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

6 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠 72 只,体重(250 $\pm$

20) g, 购于广西医科大学实验动物中心【SCXK(桂) 2014-0002】。分笼饲养在环境温度为(20 $\pm$ 2) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度 40%~60%的广西医科大学实验动物中心 SPF 级动物房【SYXK(桂) 2014-0002】,并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。自由进水,普通饲料喂养。所有的实验过程均经广西医科大学实验动物管理伦理委员会批准进行【伦理审批号:2014-KY-148】。

1.1.2 实验用主要试剂

淫羊藿苷(购于上海源叶生物科技有限公司,批号:T09N6B5664, HPLC $\geq 98\%$),宝藿苷 I(购于上海源叶生物科技有限公司,批号:R11M8F 31212, HPLC $\geq 98\%$),大鼠 IL-6 ELISA 试剂盒(Cusabio,批号:S03019750),大鼠 TNF- α ELISA 试剂盒(Cusabio,批号:S14019751)。

1.2 实验方法

1.2.1 实验分组

将 72 只雄性 SD 大鼠进行 1 周的适应性喂养,随机分成 4 组($n = 18$):正常组(A)、模型非用药组(B)、模型+宝藿苷 I 组(C)、模型+淫羊藿苷组(D)。

1.2.2 模型制作

大鼠实验前禁食 12 h,自由饮水。B、C、D 三组大鼠造模方法参照经典文献^[8]实验性气管切开肺部感染模型进行。如 1 导管内有呼吸所致蒸气贴壁;2 将刀柄置于外口,刀柄上出现气雾;3 将棉花或者发丝置于两组导管外口,可见其随呼吸飘动。证

实导管在气管内;术后大鼠清醒视作动物模型制作成功。

1.2.3 给药干预

模型制作成功后 6 h 进行给药干预。C 组给予宝藿苷 I 4 mg/(kg·d)、D 组给予淫羊藿苷 30 mg/(kg·d)灌胃,实验用药均参照《药理实验方法学》^[9]按人和大鼠体重换算得出,A、B 组给予等量 0.9% 生理盐水,每日 1 次。大鼠处理 24、72、168 h 后,各组分别取材 6 只大鼠。用戊巴比妥钠溶液 45 mg/kg 腹腔注射麻醉后,剖开胸腔,用止血钳夹闭右主支气管,用 4℃ 预冷灭菌 0.9% 生理盐水 3 mL 反复灌洗左肺部 3 次,共回收肺泡灌洗液约 6 mL(用于测定 TNF-α 及 IL-6 含量)。剪取右肺组织放入 4% 多聚甲醛溶液固定(HE 染色观察组织病理学)。

1.3 主要观察指标

1.3.1 肺组织苏木精-伊红染色

取左肺组织用冰冻生理盐水清洗后,放入 4% 多聚甲醛溶液固定 12 h,常规脱水处理石蜡包埋,切片制成 5 μm 切片,经脱蜡按照苏木精-伊红染色步骤染色后于光学显微镜(Olympus,日本)下观察肺组织的病理形态学改变。并参考李丽玮等^[10]改良版肺组织病理评分标准,进行肺组织病理评分。

1.3.2 肺泡灌洗液 TNF-α 及 IL-6 检测

将收集的肺泡灌洗液离心取上清严格按照 ELISA 试剂盒说明书操作,并使用酶标仪(Thermo Multiskan,美国)于 450 nm 检测吸光度值,根据标准曲线用专业软件 CurveExpert 分别计算每个样本中 TNF-α、IL-6 的质量浓度。

1.4 统计学分析

研究使用 GraphPad Prism 7 软件制图,采用 SPSS 24.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素 ANOVA 方差分析,设定 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

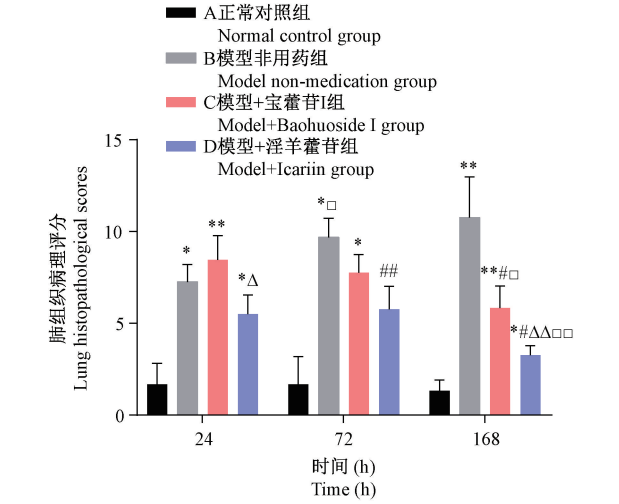
2.1 大鼠气管切开模型成功后的表现

术后大鼠清醒,一般活动情况、精神状态良好,偶见有大鼠出现痰鸣的症状。8 h 后逐渐恢复饮水,随后慢慢开始少量自主进食。

2.2 肺组织病理评分

B 组大鼠气管切开插管留置后三个时段肺组织病理评分均明显高于 A 组正常大鼠,差异有显著性($P = 0.011, 0.011, 0.009$),且随着时间延长,B 组内

逐渐升高。C、D 两组分别用宝藿苷 I 和淫羊藿苷处理后,与 B 组相比:C 组在 168 h(5.833 ± 1.184)明显低于 B 组(10.750 ± 2.217),差异有显著性($P = 0.036$),D 组在 72 h(5.750 ± 1.258)、168 h(3.260 ± 0.527)均明显低于 B 组($9.680 \pm 1.044, 10.750 \pm 2.217$),差异有显著性($P = 0.009, 0.013$)。D 组在 24 h(5.500 ± 1.049)、168 h(3.260 ± 0.527)均明显低于 C 组($8.460 \pm 1.361, 5.833 \pm 1.184$),差异有显著性($P = 0.013, 0.005$)。C、D 两组组内各时段相比,均在 168 h 明显低于 24 h,差异有显著性($P = 0.027, 0.006$)。这些结果提示:宝藿苷 I 和淫羊藿苷均可改善肺组织损伤程度,且淫羊藿苷效果更佳。结果见图 1。



注:组间与 A 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。与 B 组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。与 C 组比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$ 。组内与 24 h 比较,□ $P < 0.05$,□□ $P < 0.01$ 。与 72 h 比较,▽ $P < 0.05$,▽▽ $P < 0.01$ 。(下同)

图 1 大鼠肺组织病理学评分
Note. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs group A. # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, vs group B. △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$, vs group C. □ $P < 0.05$, □□ $P < 0.01$, vs 24 h. ▽ $P < 0.05$, ▽▽ $P < 0.01$, vs 72 h. (The same in the following figures)

Figure 1 Histopathological scores of lung tissues in the rats

2.3 各组大鼠肺组织病理变化

如图 2 所示,A 组正常大鼠:肺泡大小均匀,结构完整,肺泡上皮细胞形态正常,肺泡间隔未见增宽,微血管未见充血和淤血,肺间质间隙未见出血、水肿及炎细胞浸润。B 组气管切开模型大鼠:肺泡间隔明显增宽,肺泡壁损伤、断裂,肺泡融合,微血管扩张、充血,部分肺泡腔内可见大量红细胞及炎症细胞,间质间隙充满中性粒细胞为主的炎性细胞

浸润,且肺间隔明显增厚,支气管管腔及周围炎性细胞浸润。随着时间延长肺组织损伤程度逐渐加重。C 组宝藿苷 I 干预气管切开模型大鼠;肺组织损伤程度较 B 组轻,随着时间延长,肺泡结构逐渐

完整,间隔变窄,肺泡腔及支气管周围炎性细胞逐渐减少。D 组淫羊藿苷干预气管切开模型大鼠;损伤程度轻于 B、C 组,随着时间延长,肺组织结构越趋于正常组水平。

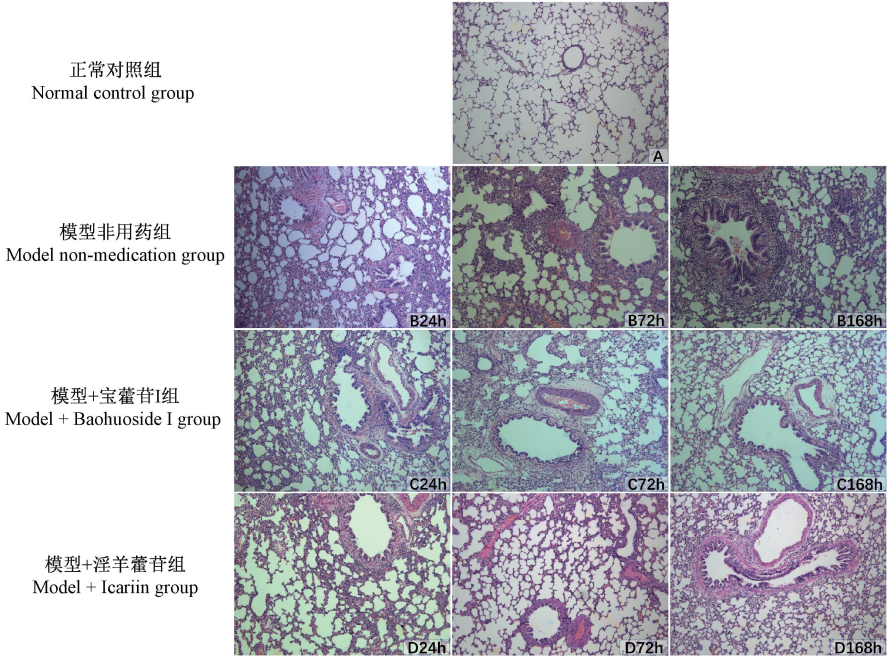


图2 各组大鼠肺组织病理变化(HE染色,×100)

Figure 2 Pathological changes of lung tissues in the rats of each group (HE staining, × 100)

2.4 各组大鼠各时点肺泡灌洗液 IL-6、TNF-α 含量

如图 3、4 所示,B 组大鼠气管切开插管后肺泡灌洗液 IL-6 和 TNF-α 含量在三个时段均明显高于 A 组且差异有显著性 ($P = 0.003、0.000、0.003; 0.004、0.017、0.006$)。C、D 两组分别用宝藿苷 I 和淫羊藿苷干预后, IL-6、TNF-α 含量在 72、168 h 均明显低于 B 组,差异有显著性 ($P < 0.05$);且 C、D 组组内 IL-6 和 TNF-α 含量在 72、168 h 均明显低于 24 h,差异有显著性 ($P < 0.05$);D 组与 C 组相比, IL-6 含量差异无显著性 ($P > 0.05$)。D 组 TNF-α 在 72、168 h 均明显低于 C 组,差异有显著性 ($P < 0.05$)。这些结果提示:宝藿苷 I 和淫羊藿苷均可抑制气管切开插管大鼠肺泡灌洗液 IL-6、TNF-α 表达,且淫羊藿苷效果更佳。

3 讨论

气管切开术,中医理论认为,其属于“金破不鸣”,肺主宣发肃降,肾主纳气,肺肾二脏功能正常,从而保证体内外气体的正常交换,“补肺益肾法”在肺系疾病的运用中较为常见,且疗效显著^[11]。

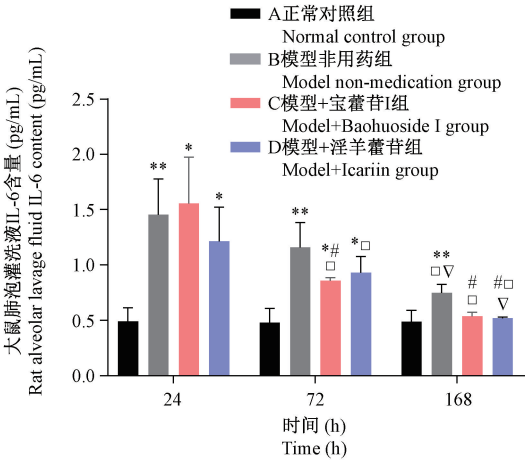


图3 大鼠肺泡灌洗液中 IL-6 含量

Figure 3 IL-6 content in the rat alveolar lavage fluid

Wang 等^[12]研究的补肾益气方(主要由淫羊藿组成),能减少 COPD 患者急性加重次数,改善肺功能,提高机体抗炎能力,重塑致炎/抑炎调控机制的平衡。Qiao 等^[13]用淫羊藿苷干预小鼠哮喘模型,结果降低了小鼠气道高反应同时减轻气道炎症程度。本课题组前期实验发现淫羊藿水提取物对气管切开大鼠免疫功能有改善的作用^[3]。本实验在动物

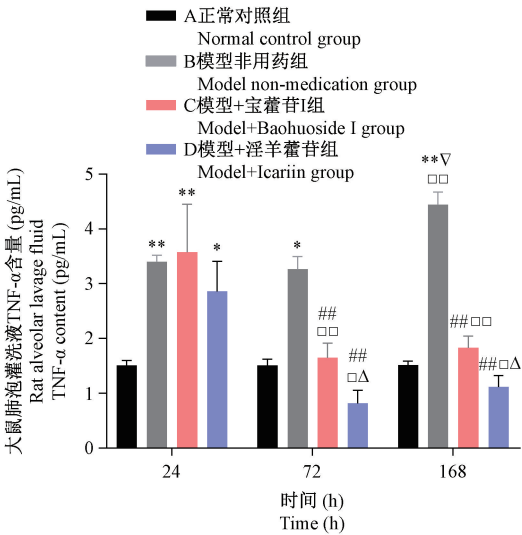


图 4 大鼠肺泡灌洗液 TNF-α 含量

Figure 4 TNF-α content in the rat alveolar lavage fluids

气管切开实验模型基础上,研究淫羊藿苷及其代谢产物宝藜苣苷 I 对气管切开后早期肺部炎症的影响,以期获得改善气管切开后早期肺部炎症的有效中药单体。

IL-6 是一种由淋巴细胞、中性粒细胞、单核巨噬细胞等多种细胞分泌的细胞因子,具有多种生物学功能,大量研究表明细胞炎性因子 IL-6 能够作为炎症早期因子,促进其他炎性因子的分泌,放大炎症反应^[14];TNF-α 是由单核巨噬细胞分泌的具有防御和致病双重作用的细胞因子,在机体正常状态下水平较低,而在机体处于炎症状态时明显升高^[15],TNF-α 可通过增强中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的功能,刺激其产生超氧化物,释放溶酶体酶,介导其他炎症因子和细胞因子表达,进一步加重炎症反应,促进成纤维细胞增殖,诱导纤维母细胞分泌大量胶原蛋白,促进肺纤维化的发展^[16]。洪原城等^[17]临床研究发现急性肺损伤患者 IL-6、TNF-α 水平均显著高于对照组,且随着损伤程度的家中呈升高趋势,同时对患者预后分析显示,死亡组患者 IL-6、TNF-α 水平与存活组比较,差异均有统计学意义,结果提示 IL-6 和 TNF-α 水平可作为评价病情进展及预后的可靠指标。本实验研究结果显示,经气管切开插管造模后,大鼠肺泡灌洗液 IL-6、TNF-α 含量明显升高,三个时间段均明显高于正常组水平 ($P < 0.05$),且随着时间延长逐渐升高。这与魏珍星等^[18]临床研究发现耳鼻喉术后患者并发肺部感染,炎症因子在体内进行性升高趋势一致。用宝藜苣苷 I 和淫羊藿苷干预后,IL-6、TNF-α 含量在 72、168 h 明

显低于模型对照组水平 ($P < 0.05$);且药物干预组组内 IL-6 和 TNF-α 含量在 72、168 h 明显低于 24 h ($P < 0.05$);两种药物干预比较,IL-6 含量无明显统计学差异 ($P > 0.05$),但淫羊藿苷组 TNF-α 在 168 h 明显低于宝藜苣苷 I ($P < 0.05$)。同时,肺组织病理结果提示,宝藜苣苷 I 组在 168 h 肺损伤程度明显轻于模型组,淫羊藿苷组在 24、168 h 肺损伤程度均明显轻于模型组及宝藜苣苷 I 组。

到目前为止,淫羊藿中已被分离鉴定的单体化合物有 260 余种,主要为黄酮类化合物,其中以淫羊藿苷含量最高^[19]。淫羊藿苷又可经肠道菌群代谢为宝藜苣苷 I、淫羊藿素等。刘蕊等^[20]对淫羊藿苷在体内的代谢产物研究发现,淫羊藿素在调节脂肪肝过程中发挥主要作用。本实验研究发现淫羊藿苷改善气管切开大鼠肺部炎症及组织损伤程度优于宝藜苣苷 I。其机制可能与二者药代动力学特性不同^[21]有关,亦可能是淫羊藿苷经代谢后除宝藜苣苷 I 之外的代谢产物发挥主要作用。有关淫羊藿苷对气管切开后肺部炎症发挥药理作用的具体有效成分及机制,有待进一步研究。

综上所述,本研究通过建立大鼠气管切开术模型,证实淫羊藿苷及其代谢产物宝藜苣苷 I 对气管切开后早期肺部炎症有一定疗效,且淫羊藿苷疗效优于宝藜苣苷 I。其机制与抑制肺泡灌洗液炎症因子 IL-6、TNF-α 的表达,同时减轻肺组织损伤有关。为中药指导治疗气管切开后肺部炎症提供有力实验依据。

参 考 文 献 (References)

[1] Shay S, Shapiro NL, Bhattacharyya N. Revisits after pediatric tracheotomy: Airway concerns result in returns [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2018, 104: 5-9.

[2] Russell CJ, Thurm C, Hall M, et al. Risk factors for hospitalizations due to bacterial respiratory tract infections after tracheotomy [J]. Pediatr Pulmonol, 2018, 53(3): 349-357.

[3] 朱翠香, 彭玲玲, 潘宇政, 等. 淫羊藿对气管切开插管留置大鼠免疫功能的影响[J]. 广西医学, 2018, 40(07): 803-807. Zhu CX, Peng LL, Pan YZ, et al. The effects of Epimedium polysaccharides on pulmonary immune function in rats with tracheostomy [J]. Guangxi Med J, 2018, 40(07): 803-807.

[4] Zhai YK, Guo X, Pan YL, et al. A systematic review of the efficacy and pharmacological profile of herba epimedii in osteoporosis therapy [J]. Pharmazie, 2013, 68(9): 713-722.

[5] Gui Y, Zhang J, Chen L, et al. Icarin, a flavonoid with anti-cancer effects, alleviated paclitaxel-induced neuropathic pain in a SIRT1-dependent manner [J]. Mol Pain, 2018, 14:1744806918768970.

- [6] Gandhi GR, Neta MTSL, Sathiyabama R G, et al. Flavonoids as Th1/Th2 cytokines immunomodulators; A systematic review of studies on animal models [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 74–84.
- [7] Shi Y, Yan W, Lin Q, et al. Icaritin influences cardiac remodeling following myocardial infarction by regulating the CD147/MMP-9 pathway [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46 (6) : 2371–2385.
- [8] 朱翠香, 彭玲玲, 张冉令, 等. 一次性硬膜外麻醉导管气管切开插管留置大鼠模型的建立 [J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(10): 2480.
Zhu XC, Peng LL, Zhang RL, et al. Establishment of a rat model of tracheotomy and intubation in a disposable epidural anesthesia catheter [J]. *Chin J Exp Surg*, 2015, 32(10): 2480.
- [9] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理学实验方法学-3 版 [M]. 人民卫生出版社, 2002: 202–204.
Xu SY, Bian RL, Chen X. *Pharmacological Experimental Methodology - 3rd Edition* [M]. Beijing, People's Medical Publishing House, 2002: 202–204.
- [10] 李丽玮, 花紫菱, 张惠箴, 等. 输血相关急性肺损伤大鼠模型建立及肺组织病理研究 [J]. *中国输血杂志*, 2012, 25 (11): 1121–1124.
Li LW, Hua ZL, Zhang HJ, et al. Pulmonary pathological changes in a rat model of transfusion-related acute lung injury [J]. *Chin J Blood Transfus*, 2012, 25(11): 1121–1124.
- [11] 漆冬梅. 温肾补肺化痰法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期 160 例临床观察 [J]. *中医临床研究*, 2014, 6(23): 44–45.
Qi DM. Clinical observation on treating 160 cases of obstructive pulmonary diseases in stationary phase by the Wenshen Bufei huatan therapy [J]. *Clin Res Tradit Chin Med*, 2014, 6 (23) : 44–45.
- [12] Wang G, Liu B, Cao Y, et al. Effects of two Chinese herbal formula for the treatment of moderate to severe stable chronic obstructive pulmonary disease; a multicenter, doubleblind, randomized controlled trial [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (8): e103168.
- [13] Qiao J, Sun S, Yuan L, et al. Effects of icaritin on asthma mouse model are associated with regulation of prostaglandin D2 level [J]. *Allergol Immunopathol*, 2017, 45(6): 567–572.
- [14] Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(5): 448–457.
- [15] Wang HT, Fang YQ, Bao XC, et al. Expression changes of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in the rat lung of decompression sickness induced by fast buoyancy ascent escape [J]. *Undersea Hyperb Med*, 2015, 42(1): 23–31.
- [16] Redente EF, Keith RC, Janssen W, et al. Tumor necrosis factor- α accelerates the resolution of established pulmonary fibrosis in mice by targeting profibrotic lung macrophages [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50(4): 825–837.
- [17] 洪原城, 洪林杰, 黄种杰, 等. 血清 NT-proBNP、IL-6、TNF- α 检测在肺损伤病情与预后评估中的应用价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(12): 1603–1605.
Hong YC, Hong LJ, Huang ZJ, et al. The value of serum NT-proBNP, IL-6 and TNF- α in evaluation of severity and prognosis of lung injury [J]. *Int J Lab Med*, 2017, 38(12): 1603–1605.
- [18] 魏珍星, 范崇盛, 薛柯凡, 等. 耳鼻喉术后并发感染患者的血清炎症因子、T 淋巴细胞亚群表达及临床意义研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(02): 396–398.
Wei ZX, Fan CS, Xue KF, et al. Expression of serum inflammatory cytokines, T lymphocyte subsets in ENT surgery patients complicated with postoperative infections and its clinical significance [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2017, 27 (02) : 396–398.
- [19] Ma H, He X, Yang Y, et al. The genus *Epimedium*: An ethnopharmacological and phytochemical review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(3): 519–541.
- [20] 刘蕊, 赵健蕾, 孙晓东, 等. 中药淫羊藿调控肝脏脂代谢功能初探 [J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(01): 92–96.
Liu R, Zhao JL, Sun XD, et al. To explore the effect of *Epimedium* on lipid metabolism [J]. *Pharmacol Clin Chin Mat Med*, 2018, 34 (01) : 92–96.
- [21] Cheng T, Zhang Y, Zhang T, et al. Comparative pharmacokinetics study of icaritin and icaritin II in rats [J]. *Molecules*, 2015, 20(12): 21274–21286.

[收稿日期] 2018–11–15