

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.17.042

虎杖苷抗百草枯中毒肺纤维化作用及机制的研究进展*

张新彧¹ 黄 杨^{1Δ} 孙纪元²

(1 空军军医大学西京医院急诊科 陕西 西安 710032; 2 空军军医大学药学院天然药物学教研室 陕西 西安 710032)

摘要: 百草枯(Paraquat, PQ)对人畜均有很强的毒性,可引起肺组织不可逆的弥漫性纤维化,最终导致患者因呼吸衰竭而死亡。虎杖苷(Polydatin, PD)是蓼科植物虎杖的干燥根茎中分离出来的一种芪类有机化合物,也是其发挥药理作用的主要成分,具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、清除自由基、降低肺纤维化进程等丰富的药理活性。目前研究表明 PD 治疗 PQ 中毒肺纤维化比较明确的机理可归纳为抗氧化应激、调节细胞因子网络调控失衡以及抗基质金属蛋白酶(MMPs)/金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)的失衡。本文主要对 PD 抗 PQ 中毒肺纤维化作用机制的研究进展进行了综述。

关键词: 虎杖苷;百草枯中毒;抗肺纤维化;作用机制

中图分类号: R595; R563; R285.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)17-3392-04

Research Progress on the Effect and Mechanism of Polydatin on Pulmonary Fibrosis Induced by Paraquat*

ZHANG Xin-yu¹, HUANG Yang^{1Δ}, SUN Ji²

(1 Air Force Military Medical University, Department of natural medicine emergency department of Xijing Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 2 Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: Paraquat (Paraquat, PQ) is highly toxic to humans and animals, which can cause irreversible diffuse fibrosis in lung tissue, and eventually lead to death due to respiratory failure. Polydatin (Polydatin, PD) is separated from the dried rhizome of Polygonum cuspidatum in a stilbene organic compound, is also the main component exert pharmacological effects, antioxidation, antitumor, anti-inflammation, free radical scavenging, reducing pulmonary fibrosis and other rich pharmacological activity. Recent studies have shown that the mechanism of PD in treating PQ poisoning pulmonary fibrosis can be summarized as antioxidant stress, regulating the imbalance of cytokine network regulation and imbalance of matrix metalloproteinase (MMPs) / tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMPs). In this paper, the research progress on the mechanism of PD anti PQ poisoning pulmonary fibrosis is reviewed.

Key words: Polydatin; Paraquat poisoning; Anti pulmonary fibrosis; Mechanism of action

Chinese Library Classification(CLC): R595; R563; R285.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)17-3392-04

前言

虎杖苷(Polydatin, PD)是从蓼科植物虎杖的干燥根茎中提取的天然活性成分之一,为含有3个酚羟基芪类有机化合物^[1,2],具有较强的抗氧化作用和稳定性^[3]。现代药理学相关研究表明 PD 具有在抗脂质过氧化、抗炎免疫、抗肺纤维化等方面的药理作用被证实^[4-6],近年来又得到了更深入的研究。

百草枯(Paraquat, PQ)对人畜均有很强的毒性,可引起肺组织不可逆的弥漫性纤维化,最终导致呼吸衰竭,这是 PQ 中毒致死的主要原因^[7]。研究表明 PQ 经一方面由能量依赖性多胺摄取进入肺内聚集,形成氧化还原循环,产生大量的活性氧(ROS),从而诱导脂质过氧化,打破自身氧化物及抗氧化物的平衡状态;另一方面,肺组织开始出现各类炎性细胞积聚,诱发各类炎性因子大量分泌,使肺内炎症反应失控,最终导致肺组织脂质过氧化加剧,炎性细胞浸润,肺泡上皮细胞凋亡^[8,9],胶原纤维

的形成迅速进展为肺间质纤维化^[10]。目前,采用 PD 治疗肺纤维化已取得一些疗效^[11,12]。本文就近年来 PD 抗 PQ 中毒肺纤维化药理作用方面的研究进展综述如下。

1 PD 通过抗氧化应激发挥抗肺纤维化作用

氧化应激是由自由基在体内产生的一种负面作用,是参与致肺纤维化发生发展过程中的重要机制之一^[13]。PQ 一旦被肺泡上皮细胞和气管 Clara 细胞主动转运入肺内并通过 NADPH 依赖反应形成氧化还原循环,首先导致各种有毒高活性氧自由基(H_2O_2 、 $O_2^{\cdot-}$ 、 $\cdot OH$)激增诱导过度脂质过氧化反应,生成过氧化产物 MDA 等,造成细胞膜和线粒体等部位产生损伤。其次导致 NADH 及其它还原当量的耗尽和还原酶(SOD、CAT、GSH-Px)活性的降低^[14],而还原酶是抵抗 ROS 的重要保护性酶,因而引发抗氧化防御能力失衡,影响了生物氧化磷酸化,能量合成减少至停止,引起细胞衰竭,使依赖核苷酸生化反应的

* 基金项目:陕西省自然科学基金项目(2016JM8144);西京医院学科助推计划项目(XJZT15ZC08)

作者简介:张新彧,硕士研究生,研究方向:急性中毒, E-mail: 15929443815@163.com

Δ 通讯作者:黄杨,医学博士,研究方向:急性中毒, E-mail: huangy@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2018-02-12 接受日期:2018-04-09)

肺表面活性物质无法产生^[15],进而引起与肺纤维化的发生发展。

1.1 抗脂质过氧化损伤

PD 的 3 个酚羟基由许多共轭双键连接,使其特别适合预防和抑制膜的脂质过氧化,因此在体内外具有显著的抗氧化应激、清除自由基的药理作用,活化某些抗氧化酶(如 SOD、GSH-Px 和 CAT)维持细胞内谷胱甘肽(GSH)动态平衡,发挥抗肺纤维化作用^[16,18]。曹堃实验发现 PD 具有极强的抗氧化能力,能够迅速地清除 EDTANa 2-Fe(II)-H₂O₂ 系统产生的羟基自由基(-OH)、显著降低肺组织内 MDA 的升高,同时抑制 SOD 的降低,减轻肺纤维化^[19]。李柏颖等实验证明 PD 能通过增强肺组织局部抗氧化能力,减少 GSH-Px 的消耗及 MDA 的产生,从而减轻博来霉素诱导小鼠的肺炎和肺纤维化程度^[20]。

1.2 抗线粒体损伤

PQ 中毒通过载体和膜电位进入线粒体内膜后表现出较强的氧化还原特性,一方面干扰 NADPH 参与将氧化型谷胱甘肽(GSSG)还原为还原型谷胱甘肽(GSH)的循环,而降低组织抗氧化防御^[21];另一方面,抑制其与一分子磷酸以酯键结合形成 NADH 的活性,并利用 NADH 在内的多种酶还原为呼吸链底物端的质体醌,直接启动 O₂ 的单电子还原产生超氧阴离子(O₂^{·-})和 H₂O₂ 等氧自由基,产生更多活性氧(ROS),导致 NADH 大量消耗,造成线粒体功能紊乱,使线粒体内膜通透性增加,引起细胞内钙离子超载,从而破坏呼吸链的电子传递和生物氧化磷酸化^[23]。相关研究表明 PD 通过抑制 NADH-PMS-NBT 系统产生的自由基对线粒体基质损害,从而保护人脐静脉内皮细胞^[24]。ROS 是抗氧化活性的重要指标之一,体外实验表明 PD 能通过抑制细胞中 p38、JNK 和 ERK1/2 的活化,明显减少中波紫外线照射诱导下 HaCaT 细胞的活性氧产生,减轻线粒体的损害^[25]。8-OHdG(8-羟基脱氧鸟苷)是 ROS 致线粒体 DNA 氧化损伤的产物,因一个氢氧基接在鸟嘌呤的第 8 个碳上而形成,从而使线粒体 DNA 链空间结构发生改变。林霖等实验证实 PD 能有效减轻镉诱导的活性氧对小鼠睾丸线粒体 DNA 的攻击,显著降低小鼠睾丸组织 8-OHdG 含量,进而减少线粒体 DNA 发生基因突变的机率^[26]。

2 PD 通过抗细胞因子网络调控失衡发挥抗肺纤维化作用

长期的氧化应激诱导 NF-κB 活化,进而引起肺细胞因子网络调控失衡,一方面致使以多形核白细胞 PMN 等为代表的肺细胞激活进而加剧释放如 TNF-α、IL-6 等多种炎症介质,使大量炎症细胞因子发生级联放大反应,引起进行性肺纤维化;另一方面,过度表达的生长因子 TGF-β1 通过下游效应分子 CTGF 介导,促进成纤维细胞分裂、增殖,诱导其合成、分泌细胞外基质胶原蛋白沉淀,从而参与 PQ 所致肺纤维化的发生发展。

2.1 PD 对核转录因子-κB 信号转导通路的影响

NF-κB 是重要的具有多向性调节作用的敏感型转录因子。PQ 中毒后产生的大量 ROS 造成氧化损伤的同时能够直接诱导改变 NF-κB 的信号转导通路,产生释放的大量多种细胞因子、炎症介质通过正反馈环路来活化 NF-κB,使炎症反应启动,形成“瀑布效应”。因此,NF-κB 的激活在氧化应激反应、炎症反应等过程中,可能是急性肺损伤和肺纤维化发生发展的一

个中心环节^[27]。近年研究认为 PD 能促进抗肺损伤物质热休克蛋白-70 的表达,HSP-70 则可以抑制 NF-κB 活性,进而减少各种炎症介质的产生,降低胞内受损蛋白与脂质的过氧化作用等方式实现对肺损伤的保护作用^[28]。也有文献表明 PD 能降低内皮细胞中细胞间粘附因子(ICAM-1)和血管细胞粘附因子(VCAM-1)的 mRNA 表达,从而显著的抑制活化的内皮细胞上单核细胞对肿瘤坏死因子(TNF-α)粘附,减少单核-巨噬细胞的集聚,对减轻炎症反应有着极其重要的作用,其机制就是通过抑制 NF-κB 的信号转导通路^[24]。PD 可以通过 TLR4/NF-κB 信号通路降低 NF-κB 活性,同时显著下调 TLR4 受体及 TNF-α 和 IL-β 的蛋白表达,减轻机体的炎症反应^[29]。

2.2 对转化生长因子 β 信号转导通路的影响

TGF-β 在 PQ 中毒致肺纤维化的过程中也起着非常重要的作用,可由体内多种炎症细胞合成与分泌,是一类具有生物学功能复杂的细胞因子,被认为是迄今发现最为关键的促肺纤维化因子之一。TGF-β 能促使炎症细胞和促炎性细胞因子增多,调控上皮-间质转化(EMT)等,与肺纤维化的肺损伤形成与发展密切相关^[30]。杨珺超通过研究发现 PD 通过 TGF-β/Smad、整合素连接激酶(ILK)和 Wnt/β-catenin 信号转导通路,能延缓 TGF-β1 诱导的人类肺泡 A549 细胞上皮样细胞形态特征,抑制其向间质样细胞转化的能力,其机制是在 EMT 过程中有效地抑制上皮标志物 E-cad 的下调和间质标志物 Vimentin 的增加发挥作用,在总体上延缓和减轻了 EMT 的发生,有助于减轻人类肺泡 A549 细胞纤维化的程度^[31]。另有多组研究显示 PD 还可以通过抑制肺纤维化大鼠体内 TGF-β1 表达,使 HYP 含量下降,减少成纤维细胞过度增殖、分化及细胞外基质(ECM)沉积,从而逆转炎症反应和肺纤维化的发生发展^[32,33]。有文献报道 PD 可明显调节肺纤维化大鼠肺组织中 STAT1 的表达和活化,并通过调节 TGF-β/STAT1 信号转导通路抑制肺纤维化^[18]。

2.3 抑制炎症因子的表达

PQ 中毒后各种炎症细胞能产生大量前炎症因子而启动炎症反应,这些前炎症细胞因子反过来又能进一步活化炎症细胞,加剧炎症反应,并参与中毒后的组织器官损伤尤其是肺纤维化^[34]。PD 之所以对肺脏等具有保护作用,主要得益于其抗炎活性。WuM 等学者在研究中发现 PD 能够显著抑制巨噬细胞细胞源性的泡沫细胞形成,从而达到减轻机体各组织炎症反应的效果^[35]。PD 能够显著抑制炎症细胞因子的分泌,可降低 IL-4 和 IL-13 及抑制 TNF-α 的水平,阻止 IFN-γ 浓度过度升高的同时又可延缓前列腺素 E2 (PGE2) 的下降。在一定程度上逆转 Th1/Th2 细胞的免疫失衡有助于减轻大鼠肺损伤的炎症水平^[19]。夏永良等研究发现肺损伤早期肺内中性粒细胞和巨噬细胞活化后在毒性氧代谢产物的作用下自身大量释放各种细胞因子、前炎症递质、趋化因子等。目前,研究较多的主要有肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和血小板衍化生长因子(PDGF),这些与肺纤维化形成有关的细胞因子彼此联系,相互作用,形成复杂的网络,早期给予肺纤维化大鼠 PD 干预,可使肺肺炎肺组织中 TNF-α 和 PDGF 的水平降低,从而能抑制或延缓肺纤维化的作用^[36]。

3 通过抗基质金属蛋白酶(MMPs)/金属蛋白酶组织

抑制因子(TIMPs)的失衡发挥抗肺纤维化作用

MMPs 及其抑制剂 -TIMPs 表达的失衡在 PQ 中毒致肺纤维化中起关键作用,目前研究表明正常情况下,肺脏 ECM 的合成和降解维持着动态平衡,MMPs/TIMPs 在调节这种平衡中起重要的作用。MMPs 作为一种锌或钙依赖的肽链内切酶,存在于已增殖的肺泡上皮细胞和支气管上皮细胞中,能降解多种 ECM 的成分,而且还能促使促纤维化因子如 TGF- β 、TNF- α 等的激活和释放。TIMPs 是 MMPs 的天然特异性抑制剂,广泛分布于组织和体液中^[7]。研究表明 PD 能调节炎症细胞因子和细胞粘附分子的表达,能够干预肺纤维化的形成^[8]。PD 可显著降低肺纤维化大鼠肺组织中基质金属蛋白酶 -2(MMP-2)和组织基质金属蛋白酶抑制剂 -2 (TIMP-2) 的基因表达,从而纠正 ECM 合成与降解的失衡,从而减缓肺纤维化进程^[9]。

4 结语

PD 广泛存在于自然界的植物中,具有丰富的药理活性及明确的分子结构,毒副作用小,半数致死剂量为 1000 mg/kg,有很好的生物安全性。PD 治疗 PQ 中毒肺纤维化比较明确的机理可归纳为抗氧化应激、调节细胞因子网络调控失衡以及抗 MMPs/TIMPs 的失衡。随着 PD 抗纤维化的作用机制和作用靶点进一步被揭示,其在纤维化疾病治疗领域的应用前景必然更加广阔。

参考文献(References)

- [1] 杨航,尹春梅,焦连庆,等.虎杖药材的 HPLC-DAD-ELSD 指纹图谱研究[J].中草药,2015,46(12): 1830-1835
Yang Hang, Yin Chun-mei, Jiao Lian-qing, et al. Study on HPLC-DAD-ELSD fingerprint of herb *Polygonum cuspidatum* [J]. Chinese herbal medicine, 2015, 46(12): 1830-1835
- [2] Zhang H, Li C, Kwok ST, et al. A Review of the Pharmacological Effects of the Dried Root of *Polygonum cuspidatum* (Hu Zhang) and Its Constituents [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, (5): 208 349
- [3] Wang HL, Gao JP, Han YL, et al. Comparative studies of polydatin and resveratrol on mutual transformation and antioxidative effect in vivo [J]. Phytomedicine, 2015, 22(5): 553-559
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M].北京: 中国医药科技出版社, 2015: 208-509
National Pharmacopoeia Committee. People's Republic of China Pharmacopoeia [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2015: 208-509
- [5] Wu Y, Xue L, Du W, et al. Polydatin restores endothelium-dependent relaxation in rat aorta rings impaired by high glucose: anovel insight into the PPAR β -NO signaling pathway [J]. PLo S ONE, 2015, 10(5): e0126249
- [6] Huang K, Chen C, Hao J, et al. Polydatin promotes Nrf2-A R Eanti-oxidative pathway through activating Sirt1 to resist AGEs-induced up-regulation of fibronectin and transforming growth factor- β 1 in rat glomerular mesangial cells [J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 399: 178-189
- [7] Cao Y, Li J, OU Z, et al. Inhibition of pulmonary nuclear factor- κ B and tumor necrosis factor- α expression by diallyl sulfide in rats with paraquat poisoning [J]. Zhonghua Wei zhong bing Ji Jiu Yi Xue, 2015, 27(4): 274-279
- [8] Shao X, Chen JH. Progress on pathogenesis and treatment of paraquat-induced pulmonary fibrosis [J]. J Zhejiang Uni Med sci, 2014, 43(6): 717-727
- [9] Xu L, Xu J, Wang Z. Molecular mechanisms of paraquat-induced acutelung injury: a current review [J]. Drug Chemical Toxicol, 2014, 37(2): 130 -134
- [10] Yang Z, Sun Z, Liu H, et al. Connective tissue growth factor stimulates the proliferation, migration and differentiation of lung fibroblasts during paraquat -induced pulmonary fibrosis [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(1): 1091-1097
- [11] 张桂才,林敏,乐进,等.虎芪活血煎治疗特发性肺纤维化临床研究[J].中医学报,2014, (9): 1269-1270
Zhang Gui-cai, Lin Min, Le Jin, et al. Clinical study on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis by Huqi Huoxue Decoction[J]. Journal of traditional Chinese medicine, 2014, (9): 1269-1270
- [12] 韩桂玲,张纾难.肺痿方联合激素对结缔组织病所致间质性肺疾病临床、影像、生理综合评分的影响[J].中医杂志,2014, (4): 305-306
Han Gui-ling, Zhang Shu-nan. Feiwei decoction combined with hormone on connective tissue disease caused by the impact between interstitial lung disease clinical, imaging and physiological comprehensive evaluation [J]. Journal of traditional Chinese medicine, 2014, (4): 305-306
- [13] 赵祥宇.百草枯中毒救治药物与措施的探索性研究[D].中国人民解放军军事医学科学院,2016
Zhao Xiang-yu. An exploratory study of the medicine and measures for the treatment of paraquat poisoning [D]. Chinese people's Liberation Army, Military Medical Science Academy of the PLA, 2016
- [14] 王鸾,赵敏.急性百草枯中毒机制及治疗进展[J].医学综述,2017, 23 (14): 2790-2763
Wang Luan, Zhao Min. Progress in acute paraquat poisoning and treatment mechanism of [J]. medical review, 2017, 23 (14): 2790-2763
- [15] Lopez-Rodriguez E, Boden C, Echaide M, et al. Surfactant dysfunction during overexpression of TGF- β 1 precedes profibrotic lung remodeling in vivo[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 310 (11): L1260-1271
- [16] 肖林霞,卢其能,李润根,等.白藜芦醇的研究进展[J].现代农业科技, 2015, (24): 264-265
Xiao Lin-xia, Lu Qi-neng, Li Run-gen, et al. Resveratrol[J]. Research progress of modern agricultural science and technology, 2015, (24): 264-265
- [17] Abernathy LM, Fountain MD, Rothstein SE, et al. Soy Isoflavones Promote Radioprotection of Normal Lung Tissue by Inhibition of Radiation-Induced Activation of Macrophages and Neutrophils [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(12): 1703-1712
- [18] 夏婷婷.虎杖药理作用研究进展[J].浙江中西医结合杂志,2016, 26 (3): 294-297
Xia Ting-ting. Research progress on pharmacological action of *Polygonum cuspidatum* [J]. Zhejiang Journal of integrated traditional Chinese and Western medicine, 2016, 26(3): 294-297
- [19] 曹莹.虎杖苷对放射性肺损伤防护及肺部肿瘤抑制作用研究[D].

第二军医大学海军医学系, 2017

Cao Kun. Inhibition of polydatin on radiation-induced lung injury and protective lung tumor [D]. Second Military Medical University Faculty of naval medicine, 2017

- [20] 李柏颖, 宋康, 夏永良, 等. 虎杖对肺纤维化大鼠肺组织中 SOD、GSH、MDA 的影响[J]. 浙江医学, 2014, 36(16): 1385-1389
- Li Bai-ying, Song Kang, Xia Yong-liang, et al. The effect of Polygonum cuspidatum on SOD, GSH and MDA in lung tissue of pulmonary fibrosis rats[J]. Zhejiang medicine, 2014, 36(16): 1385-1389
- [21] 王在岩. 白藜芦醇对博来霉素致大鼠肺纤维化及其 HIF-1 α 和 NF- κ B 表达的影响[D]. 南华大学, 2011
- Wang Zai-yan. Resveratrol induced pulmonary fibrosis and its effect and NF-HIF-1 alpha kappa B expression in rats with bleomycin[D]. University of South China, 2011
- [22] 张洁洁, 彭军. NADPH 氧化酶激活机制和病理意义[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(01): 139-142
- Zhang Jie-jie, Peng Jun. NADPH oxidase activation mechanism and pathological significance of Peng Jun [J]. Chinese Journal of pharmacology and toxicology, 2014, 28 (01): 139-142
- [23] 唐玲玲, 陈世德. 百草枯中毒的毒理机制与治疗进展[J]. 广西医科大学学报, 2014, 31(5): 872-875
- Tang Ling-ling, Chen Shi-de. The toxicological mechanism and treatment progress of paraquat poisoning [J]. Journal of Guangxi Medical University, 2014, 31(5): 872-875
- [24] 杨博, 李蕾, 韩彬, 等. 虎杖中虎杖苷的药理研究新进展[J]. 广东化工, 2017, 44(4): 58-60
- Yang Bo, Li lei, Han Bin, et al. New progress in pharmacological research of polydatin in Polygonum cuspidatum[J]. Guangdong chemical industry, 2017, 44(4): 58-60
- [25] HeY D, Liu Y T, Lin Q X, et al. Polydatin suppresses ultraviolet B-induced cyclooxygenase-2 expression in vitro and in vivo via reduced production of reactive oxygen species[J]. Br J Dermatol, 2012, 167: 941-944
- [26] 林霖, 杨国栋, 汪纪仓. 虎杖苷对镉致小鼠睾丸氧化应激损伤的保护作用[J]. 食品科学, 2015, 36(23): 275-278
- Lin Lin, Yang Guo-dong, Wang Ji-cang. Protective effect of polydatin on oxidative stress damage in mice testis induced by cadmium [J]. Food science, 2015, 36(23): 275-278
- [27] 张菊, 谢席胜. 百草枯中毒致肺纤维化机制的研究进展[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2016, 34(3): 239-241
- Zhang Ju, Xie Xi-sheng. Research progress on the mechanism of pulmonary fibrosis induced by paraquat poisoning [J]. Chinese Journal of occupational health diseases, 2016, 34(3): 239-241
- [28] 尹雯, 朱丹. 虎杖的呼吸系统药理作用及其分子机制[J]. 中国药物评价, 2013, 30(4): 82-85
- Yin Wen, Zhu Dan. The pharmacological action and molecular mechanism of the respiratory system of Polygonum cuspidatum [J]. Chinese drug evaluation, 2013, 30(4): 82-85
- [29] Li Y, Xiong WJ, Yang J, et al. Inhibitory effect of polydatin on expression of toll-like receptor 4 in ischemia-reperfusion injured NRK-52E cells [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2014, 39 (16): 3157-3161
- [30] Chen H, Liao K, Cui Zhao L, et al. Cigarette smoke extract induces apoptosis of rat alveolar Type II cells via the PLTP/TGF- β 1/Smad2 pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28(1): 707-714
- [31] 杨璐超, 徐璐. 虎杖苷对 TGF- β 1 诱导的人类肺泡上皮 A549 细胞 EMT 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(4): 466-470
- Yang Jun-chao, Xu Lu. The effect of Polygonum on TGF- β 1 induced EMT in human alveolar epithelial A549 cells [J]. Chinese integrated Chinese and Western medicine, 2016, 36(4): 466-470
- [32] 李婉霜, 张平, 何平平, 等. 白藜芦醇对大鼠肺纤维化逆转作用的研究[J]. 临床医学工程, 2012, 19(2): 185-187
- Li Wan-shuang, Zhang Ping, He Ping-ping. Resveratrol Reversion Effect of resveratrol on pulmonary fibrosis in rats [J]. Clinical engineering, 2012, 19(2): 185-187
- [33] 王辉, 陈雪芬, 魏路清. 肺纤维化发病机制新进展[J]. 武警后勤学院学报, 2013, 22(1): 69-71
- Wang Hui, Chen Xue-fen, Wei Lu-qing. Journal of the pathogenesis of pulmonary fibrosis in [J]. Armed police Logistics Institute, 2013, 22(1): 69-71
- [34] 周倩, 管向东, 张忠臣, 等. 百草枯中毒肺损伤分子机制研究进展[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2015, 33(1): 72-75
- Zhou Qian, Guan Xiang-dong, Zhang Zhong-chen, et al. Research progress in molecular mechanism of pulmonary injury of the Chinese labor hygiene occupation disease [J]. Journal of paraquat poisoning, 2015, 33(1): 72-75
- [35] Wu M, Liu M, Guo G, et al. Polydatin Inhibits Formation of Macrophage-Derived Foam Cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 729017
- [36] 夏永良, 骆仙芳, 宋康, 等. 虎杖对肺纤维化大鼠 TNF- α 、PDGF 表达的影响[J]. 中国中医药科技, 2009, 16(6): 450-452
- Xia Yong-liang, Luo Yong-fang, Song Kang, et al. Polygonum effect on the expression of TNF- α and PDGF in pulmonary fibrosis rats [J]. China Chinese medicine science and technology, 2009, 16 (6): 450-452
- [37] 苏艺伟, 刘移民. 百草枯中毒致肺纤维化分子机制研究进展[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2015, 33(9): 718-720
- Su Yi-wei, Liu Yi-min. Progress in molecular mechanism of pulmonary fibrosis induced by paraquat poisoning[J]. Chinese Journal of occupational health diseases, 2015, 33(9): 718-720
- [38] 宋康, 仙芳, 杨璐超, 等. 虎杖对肺纤维化大鼠 MMP-2 和 TIMP-2 表达影响的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2008, 15(3): 184-185
- Song Kang, Luo Xian-fang, Yang Jun-chao, et al. An experimental study of the effects of Polygonum cuspidatum on the expression of MMP-2 and TIMP-2 in rats with pulmonary fibrosis [J]. Chinese medicine science and technology, 2008, 15 (3): 184-185