doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.34.048

# 虫草对肺部疾病治疗的研究进展

张颖茁[1] 杨晓彤[1,2△] 杨庆尧[2] 冯慧琴[1] 杨明俊[1]

(1 上海师范大学微生物与免疫学研究所 上海 200234;2 上海杨杨百草研究所 上海 200234)

**摘要:**肺纤维化、慢性阻塞性肺病和哮喘是人类主要的呼吸系统疾病,它们均以肺部或呼吸道的慢性炎症为特征,当前的治疗方法尚不理想并伴随着很多的副作用,人们迫切需要一种更安全的替代疗法。冬虫夏草是我国传统的名贵药用真菌,被广泛用来治疗多种肺部疾病。近年来,冬虫夏草对肺部疾病治疗作用的研究取得了较大进展,本文综述了冬虫夏草、其无性型中国被毛孢(Hirsutella sinensis 或 Ophicordyceps sinensis)和其他相关虫草及其提取物对肺纤维化、慢性阻塞性肺病、哮喘等肺部疾病治疗作用的研究进展,并介绍了其作用机制的研究成果。

**关键词:**冬虫夏草;慢性阻塞性肺病;肺纤维化;哮喘

**中图分类号:**285.5;R563;Q939.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)34-6786-03

# A Review of Cordyceps in Treatment of Lung Diseases

*ZHANG Ying-zhuo[1], YANG Xiao-tong[1,2△], YANG Qing-yao[2], FENG Hui-qin[1], YANG Ming-jun[1]*

*(1 Institute of Microbiology & Immunology, Shanghai Normal University, Shanghai, 200234, China;*

*2 Shanghai Yang's Herb Institute Shanghai, 200234, China)*

**ABSTRACT:** Lung fibrosis, COPD and Asthma are the principal respiratory diseases. They are all characterized by chronic inflammation of the Lung or airway. The current therapies are inadequate and have numerous adverse effects. There is an acute need of potential alternative therapies. Cordyceps sinensis is one of the most valuable Chinese herbal medicines. It is widely used for treating various lung disease. In recent few years, understanding of Cordyceps sinensis in treating lung diseases has made much progress. This paper summerized the advances of Cordyceps sinensis and its anamorph Hirsutella sinensis, and other correlated species and their extracts for lung fibrosis, COPD and Asthma treatment, and reviewed the mechanisms.

**Key words:** Cordyceps; Lung fibrosis; COPD; Asthma

**Chinese Library Classification: 285.5; R563; Q939.9 Document code: A**

**Article ID: 1673-6273(2014)34-6786-03**

冬虫夏草(Cordyceps sinensis)生长在高海拔地区,是冬虫夏草菌(Ophiocordyceps sinensis,又称 Hirsutella sinensis)寄生在蝙蝠蛾幼虫上形成的复合物。冬虫夏草是中国传统药用真菌,可补肺益肾。在中国古代医药宝典中有很多关于虫草的精辟论述,其中最早的文字见于清朝汪昂的《本草备要》:“冬虫夏草,甘平,保肺益肾,止血化痰,止劳咳。”之后,数百部古药书中都有冬虫夏草的相关记载。历部《中华人民共和国药典》也记载虫草的功效为:“补肺益肾,止血化痰”。

近年来,冬虫夏草(Cordyceps sinensis)及其无性型中国被毛孢(Hirsutella sinensis)以及蛹虫草(Cordyceps militaris)、蝙蝠蛾拟青霉(Paecilomyces hepiali)等对肺部疾病治疗的研究越来越多,本文综述了这些虫草天然药材或人工培养、提取加工制品对肺纤维化、慢性肺阻塞和哮喘等治疗的研究进展,并介绍了相关机制。

## 1 抗肺纤维化的活性研究

肺纤维化(Pulmonary fibrosis)是一种慢性肺泡炎症导致的呼吸系统疾病,其主要特征为大量炎症细胞侵入、成纤维细胞增生、大量细胞外基质过度沉积侵占肺泡结构间隙,肺泡结构紊乱导致呼吸困难,是多种不同病因的肺部疾病共同的病理改变和最终结局,如 SARS、尘肺、结节病、致纤维化肺泡炎、过敏性肺炎等。吸烟、传染病、环境污染、遗传等都有可能导致肺纤维化。其主要临床表现为进行性呼吸困难,晚期多引起心肺功能衰竭而死亡。

肺纤维化的形成要经过肺损伤、肺慢性炎症和肺修复等过程。在此过程中,一般会出现肺泡巨噬细胞活化并异常分泌多种细胞因子和炎症介质、肺成纤维细胞增殖并大量合成胶原蛋白,这些都是肺纤维化的重要成因。

杨晶等采用向大鼠气管内注射博莱霉素 (BLM) (5mg/kg)的方法诱导成年 SD 大鼠肺纤维化模型, 并用冬虫夏草粉(C. sinensis)治疗肺纤维化大鼠,研究冬虫夏草阻滞肺纤维化发生的作用。连续每天以虫草粉混悬液(2g/kg/d)灌胃,然后采用负重游泳耐力测试、血气分析及组织学观测等方法评价肺纤维化的程度。结果表明,冬虫夏草可显著减轻 BLM 所致大鼠肺系数(肺重/体重)增大、负重游泳时间缩短、动脉血氧分压下降以及肺组织纤维化病变程度等相关指标,改善大鼠肺气体交换功能,减轻炎症细胞浸润,抑制和预防肺纤维化的发生[1]。

王少杰等用经鼻滴入 BLM (5 mg/kg)的方法建立肺纤维化小鼠模型,用人工培养中国被毛孢菌液(H.sinensis)(0.9 g/ml)给药,预防组于造模前 48 h 予灌胃给药(0.66 g/kg/d),治疗组于造模前第 14 天同剂量灌胃,第 28 天取支气管肺泡灌洗液(BALF)和肺组织分析,结果菌液干预组与模型组相比,小鼠肺系数明

作者简介:张颖茁(1988-),女,硕士研究生,主要研究方向:生化药物学,Email:yingzhuo12@gmail.com

△通讯作者:杨晓彤,研究员,电话:021-64322934,

Email:xtyang@shnu.edu.cn

(收稿日期:2013-11-23 接受日期:2013-12-18)

显下降,肺泡炎、纤维化程度均有改善,其中虫草菌液防治组改善最明显,肺羟脯氨酸(HYP)含量下降,BALF 中转化生长因子βl (TGF-β)、IL-4 含量亦明显下降。结论:人工培养的中国被毛孢可以在某种程度上减轻 BLM 诱导的肺泡炎及肺纤维化程度,对肺纤维化有一定预防作用,其作用机制可能是通过抑制 TGF-β1 在肺组织中的表达,并调整Ⅰ型/Ⅱ型细胞因子平衡达到的[2]。

许惠娟等发现 1.5-10 g/kg/d 中国被毛孢菌液(H.sinensis)对 BLM(5 mg/kg)模型大鼠在肺纤维化的肺泡炎阶段具有显著的抗氧化作用,可以下调炎症介质及过氧化物表达,抑制炎症及氧化损伤对肺纤维阶段 TGF-β1 的活化,下调结缔组织生长因子(CTGF)表达减少 CTGF 与 TGF-β1 结合,达到抑制细胞外基质合成、减轻肺纤维化的作用[3,4],该研究还显示人工冬虫夏草联合强的松对博莱霉素所致肺纤维化有协同治疗作用,并能改善大鼠一般状况。其协同治疗作用的机制,可能是通过协同抑制 TGF-β1、PDGF 等促细胞外基质合成因子,达到协同减轻肺纤维化的作用[5]。

展瑞等研究了复方虫草提取物 (含 H.sinensis 提取物)对 BLM 模型大鼠的治疗作用(150,300,600mg/kg/d)。大鼠在连续给药后第 7、14、28 天后处死,结果显示肺系数、HYP 含量、谷胱甘肽(GSH)活力、总抗氧化能力(T-AOC)及 α- 平滑肌动蛋白(α-SMA)、TGF-βl 蛋白和 mRNA 表达水平肺纤维化相关指标都有所改善,机制与与抗氧化作用和降低 TGF-β1 的表达进而抑制肺成纤维细胞的活化有关[6]。

曹志飞等用 BLM 昆明种小鼠模型探讨中国被毛孢提取物(H.sinensis) (含虫草腺苷 0.19 mg/g,虫草酸 34.2%和虫草多糖 1.6%) 对小鼠肺纤维化进程中脂质过氧化的影响(150、75、37.5 mg/kg/d),发现能明显降低肺系数和肺组织 HYP 的含量,提高血清和肺组织中超氧化物歧化酶(SOD)的活性,降低血清和肺组织中丙二醛(MDA)的含量,显示提取物对小鼠肺纤维化的干预机制可能与抗脂质过氧化有关[7]。

杨礼腾等建立 BLM 大鼠模型,用蝙蝠蛾拟青霉菌粉(P. hepiali)灌胃(300mg/kg/d),探讨了胶原代谢调控中的作用及其机制。结果发现菌粉对 14 d 和 28 d 两时相的胶原及 28 d 的 I 型胶原均有明显抑制其过度沉积的作用,抑制 TGF-β1 mRNA 表达,对肺纤维化中胶原代谢的失衡具有调控作用,推测其作用机制是通过抑制 TGF-β1 mRNA 表达、干扰 TGF-β1-smads 信号通路对靶基因的激活而实现的[8]。

综上所述,虫草产品有一定的阻滞和治疗肺纤维化的活性,机制与抗肺泡炎、阻止氧化 - 抗氧化和胶原代谢失衡有关。

## 2 抗慢性阻塞性肺病的活性研究

慢性阻塞性肺病 (Chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)是一种气道慢性非特异性炎症导致的呼吸系统疾病,主要特征为气道不完全可逆气流受限,小气道阻力增加,肺动态顺应性下降,与香烟烟雾等有害气体或颗粒导致的肺部炎症以及肺部反复性感染发作有关,具有较高的发病率和死亡率,为我国的常见疾病,严重影响患者劳动能力和生活质量。长期临床实践证实冬虫夏草对缓解 COPD 症状有一定的作用,可减少发作次数,改善生活质量[9]。

管彩虹、刘进等采取 SD 大鼠被动吸烟的方法建立 COPD 模型,并用人工培育的中国被毛孢菌液(H.sinensis)胃饲 COPD 大鼠(5 g/kg),探讨冬虫夏草防治 COPD 的作用机制。结果虫草组与模型组相比,大鼠咳嗽次数明显减少,气道阻力明显下降,肺顺应性上升,白细胞总数、巨噬细胞数、TNF-α 和 IL-8 水平明显下降,表明冬虫夏草能有效抑制炎性细胞的激活,减轻气道炎症,抑制气道阻塞的发生[10]。

管彩虹、刘进等进一步研究发现,冬虫夏草有纠正 BALF 中 Th1/Th2 比例失衡的作用。IL-2、IL-4 分别是 Th1 和 Th2 细胞的特征性细胞因子,IL-2/IL-4 比值常用来代表 Th1/Th2 的平衡情况,两者以相互拮抗的方式调节机体免疫应答平衡。研究结果显示,COPD 大鼠 Th1 细胞免疫功能下降,Th1/Th2 细胞比例失衡,使得 Th1 细胞因子分泌的 IL-2 减少,导致 IL-2 介导的细胞免疫作用减弱,呼吸道抗感染能力下降,呼吸道反复感染导致肺功能恶化,而冬虫夏草可通过增强 Th1 细胞免疫功能而抑制气道的炎症[11]。

Li 等发现冬虫夏草水提物(C.sinensis)在无炎症环境下,可促使树突细胞(DCs)趋向于 Th1 型免疫反应,在炎症环境下,则由 Th1 型免疫反应转向 Th2 型免疫反应,表明冬虫夏草可通过 DCs 调节 Th1/Th2 平衡以调节各类免疫反应[12]。通过基因敲除鼠及荧光报告分析发现冬虫夏草(C.sinensis)能激活 DCs 释放 IL-12、TNF-α 而发挥免疫调节作用,进一步说明了冬虫夏草通过 DCs 调节 Th1/Th2 平衡的分子机制 [13]。李洪涛等发现 5 g/kg 蛹虫草(C.militaris)可促使被动吸烟 COPD 模型 SD 大鼠的 DCs 产生 IL-12 和促炎性细胞因子 TNF-α,IL-12 促使 T 细胞产生 Th1 型细胞因子 IFN-γ,从而调节 Th1/Th2 平衡[14]。

廖东江等用蛋白质组学方法研究了 COPD 大鼠模型肺组织蛋白质表达变化,结果发现 COPD 组中有 9 种与免疫调节、抗氧化以及炎症反应相关的蛋白质低表达,经过中国被毛孢给药干预(2.5、5g/kg/d)后,这些相关的蛋白,特别是在模型组中下调的与氧化还原相关的谷胱甘肽过氧化物酶、醛脱氢酶及线粒体醛脱氢酶前体的表达得到恢复,人工冬虫夏草对大鼠 COPD 有明确的治疗作用[15]。

## 3 抗哮喘的活性研究

支气管哮喘(Bronchial asthma)同样是气道阻塞性慢性炎症疾病,主要特征为气道高反应与变异性较大的可逆性气流阻塞(COPD 大部分不可逆),其发病率在世界范围内持续上升。

张曼、周新等研究了虫草活力素(虫草素纯度 2.4%,蛹虫草的主要活性成分,用前以无菌蒸馏水配置 10 g/L 混悬液)对卵白蛋白致敏哮喘 Wister 大鼠慢性气道炎症的抑制作用及机制,发现虫草活力素可通过上调 Thl 相关细胞因子,下调 Th2 相关细胞因子,减少嗜酸性粒细胞等炎症细胞渗出,抑制哮喘的慢性气道炎症,并提示虫草活力素单独用药对于炎症细胞和炎症因子的抑制作用低于糖皮质激素,联合用药具有潜在的协同作用[16]。在慢性哮喘气道重塑过程中,虫草活力素可增加慢性哮喘模型大鼠肺组织 AR mRNA 转录,抑制气道 TGF-β1 的生成从而减轻气道重塑[17]。

蝙蝠蛾拟青霉(P.hepiali)还能下调 SD 急性支气管哮喘模型大鼠水通道蛋白 1(AQP1)在肺组织内的强阳性表达,抑制炎症细胞及炎症因子在肺内聚集,缓解哮喘症状[18]。

孙雯等研究了中国被毛孢提取液改善哮喘缓解期儿童体内 T 辅助淋巴细胞失衡作用及减轻炎症反应的机制,发现冬虫夏草菌粉提取液可下调外周血单核细胞中 GATA- 3 和上调叉头状转录因子 3(Foxp3)转录因子的表达,抑制 Th2 细胞的分化增殖,减少 Th2 细胞相关细胞因子的产生,缓解此类细胞因子

在哮喘的发生发展中的病理效应,同时提高 IL-10 水平,减少哮喘过程中炎性蛋白的过度表达,从而减轻炎症反应[19]。

人工培养蛹虫草的子实体粗提物对卵白蛋白致敏哮喘模型小鼠也有一定的治疗作用,可减少小鼠对雾化胆碱的气道敏感性,但与临床用药脱氢皮质醇、孟鲁斯特等相比,蛹虫草的治疗效果远远不及[20]。

## 4 小结与展望

肺纤维化、慢性肺阻塞、哮喘的肺部结构改变都从慢性肺泡炎开始, 巨噬细胞活化并异常分泌多种细胞因子和炎症介质,是这几种肺疾的首要成因。尘粒等刺激物吸入体内后,首先引起肺泡巨噬细胞聚集和吞噬,绝大部分被纤毛黏液系统排出体外,少数进入呼吸交换区,活化的巨噬细胞会释放多种炎性因子,这些因子可维持炎性反应和促成纤维细胞增殖,导致严重病变[21],虫草可减轻炎症细胞浸润,抑制炎性因子的释放,减轻炎症。其次,肺泡巨噬细胞吞噬刺激物并游走时,氧代谢突然增加可产生大量的自由基,自由基与脂类反应,产生脂质过氧基并导致抗氧化活力下降[22],也是肺炎的发病机制之一。虫草可通过调节氧化 / 抗氧化失衡, 发挥抗氧化作用而减轻肺泡炎。肺疾病进程中,各类细胞因子形成复杂的细胞因子网络,参与损伤修复机制过程,加重肺组织炎症[23-25]。TGF-β 及其 mRNA 增加最显著,TGF-β1 主要作用于胶原的转录和翻译过程,能诱导前胶原 mRNA 的产生,从而促进胶原蛋白形成[26]。Perdue 等用大鼠石棉肺模型进行肺纤维化研究,他们发现在最先发生纤维化区域内,肺泡巨噬细胞聚积并强烈地表达 TGF-β1[27]。虫草可抑制 TGF-β1 在肺组织中的表达,对肺纤维化中胶原代谢的失衡具有调控作用。肺炎的另一个主要机制是 Thl/Th2 失衡,Thl 多与细胞免疫有关,Th2 与体液免疫有关,它们均参与了肺组织的急性损伤并由此激发炎症反应的异常修复过程,有观点认为肺炎患者 Thl、Th2 细胞存在严重的平衡失调,导致机体免疫功能异常。虫草能纠正 BALF 中 Th1/Th2 比例失衡的作用,通过增强肺部 Th1 细胞免疫功能,从而抑制气道炎症。以上发现为冬虫夏草用于肺部疾病的预防和治疗提供了新视角。另外,单独使用虫草治疗虽然可在一定程度改善肺部炎症,但其效果仍差于激素等临床药的单独治疗,故不能完全依赖虫草的治疗,有研究表明冬虫夏草与临床药配合使用效果更佳,冬虫夏草更多的是起到治疗的辅助作用。冬虫夏草资源匮乏,价格高昂,研究者大多以人工发酵冬虫夏草、蛹虫草等来代替天然药材的研究,其实际效果可能存在差异,相信天然冬虫夏草价值更高,治疗效果会更好。现有虫草对肺疾的研究以动物实验居多,存在一定的片面性,对于机制的探究角度比较局限,相信通过学者们不懈的深入研究与积极追求新角度的挖掘,将有助于从更深层次阐明冬虫夏草滋补肺脏和治疗肺部疾病的细胞分子机制。

### 参 考 文 献(References)


[1] 杨晶,刘忠英,郭家松,等.冬虫夏草预防肺纤维化的实验研究[J]. 实用医学杂志,2008,24(8): 1310-1312
Yang Jing, Liu Zhong-ying, Guo Jia-song, et al. Experiments research of cordyceps sinensis prevent pulmonary fibrosis [J]. The journal of practical medicine, 2008,24(8): 1310-1312

[2] 王少杰,白文,王春玲,等.人工冬虫夏草菌液对博莱霉素致小鼠肺纤维化的保护作用[J].中国中药杂志,2007,32(24): 2623-2627
Wang Shao-jie, Bai Wen, Wang Chun-ling, et al. Protective effect of artificial cordyceps sinensis gungus liquid on BLM-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. Journal of Chinese Materia Medica, 2007,32(24): 2623-2627

[3] 许惠娟,李时悦,林云恩,等.人工冬虫夏草菌液对大鼠肺纤维化早期抗氧化作用的研究[J].广东医学, 2010,31(013): 1653-1656
Xu Hui-juan, Li Shi-yue, Lin Yun-en, et al. Research of artificial cordyceps sinensis gungus liquid prevent early stage of pulmonary fibrosis in rats [J]. Guangdong Medical Journal,2010,31 (013): 1653-1656

[4] 许惠娟. 人工冬虫夏草对博莱霉素所致大鼠肺纤维化的干预作用[D].广州医学院,2010
Xu Hui-juan. Intervention effect of artificial cordyceps sinensis on BLM-induced pulmonary fibrosis in rats [D]. Guangzhou Medical College,2010

[5] 许惠娟,李时悦,林云恩,等.人工冬虫夏草联合糖皮质激素对大鼠肺纤维化的干预作用[J].中国中药杂志, 2011,36(16): 2265-2270
Xu Hui-juan, Li Shi-yue, Lin Yun-en, et al. Intervention effect of artificial cordyceps sinensis with glucocorticoid on pulmonary fibrosis in rats [J]. Journal of Chinese Materia Medica, 2011,36(16): 2265-2270

[6] 展瑞,冯一中,顾振纶,等.复方虫草提取物对实验性肺纤维化大鼠的影响[J].苏州大学学报(医学版), 2012,32(5):603-608
Zhan Rui, Feng Yi-zhong, Gu Zhen-lun, et al. Effect of compound cordyceps sinensis extract on pulmonary fibrosis in rats[J]. Journal of suzhou university (medical edition), 2012,32(5):603-608

[7] 曹志飞,蒋小岗,彭蕾,等.虫草提取物对肺纤维化小鼠的抗氧化作用研究[J].中国野生植物资源,2009,28(3): 52-56
Cao Zhi-fei, Jiang Xiao-gang, Peng Lei, et al. Anti-oxidation effect research of cordyceps sinensis extract on pulmonary fibrosis in mice [J]. Chinese Wild Plant Resources,2009,28(3): 52-56

[8] 杨礼腾,刘欣,程德云,等.虫草菌粉调控肺纤维化大鼠肺胶原代谢失衡的作用及其机制[J].时珍国医国药, 2012,23(5): 1297-1299
Yang Li-teng, Liu Xin, Cheng De-yun, et al. Effects and mechanism of cordyceps sinensis gungus powder regulate and control dis-equilibrium of collagen metabolism of pulmonary fibrosis in rats [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2012,23(5): 1297-1299

[9] 甄立娜,顾玉海.慢性阻塞性肺疾病的白三烯受体拮抗剂的治疗[J].临床肺科杂志, 2012,17(5): 910-910
Zhen Li-na, Gu Yu-hai. Treatment of COPD with Leukotriene receptor antagonist [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2012,17(5): 910-910

[10] 管彩虹,刘进.冬虫夏草对慢性阻塞性肺病模型大鼠的气道炎症和肺功能的影响[J].浙江医学, 2007,29(2): 186-188
Guan Cai-hong, Liu Jin. Airway inflammation and lung function effect of Cordyceps sinensis on COPD rats models [J]. Zhejiang Medical Journal, 2007,29(2): 186-188

[11] 管彩虹,刘进.冬虫夏草对 COPD 模型大鼠肺功能及 Th1/Th2 的影响[J].浙江中西医结合杂志, 2008,18(6): 334-337
Guan Cai-hong, Liu Jin. Effect of Cordyceps sinensis on lung function and Th1/Th2 in COPD rat models [J]. Journal of Zhejiang traditional Chinese and western medicine, 2008,18(6): 334-337

[12] Li CY, Chiang CS, Tsai ML, et al. Two-sided effect of Cordyceps sinensis on dendritic cells in different physiological stages. Journal of leukocyte biology[J], 2009,85(6): 987-995

[13] Xiao G, Miyazato A, Abe Y, et al. Activation of myeloid dendritic cells by deoxynucleic acids from Cordyceps sinensis via a Toll-like receptor 9-dependent pathway[J]. Cellular immunology, 2010,263(2): 241-250


(下转第 6793 页)

[J]. Virology, 2004, 318(2): 598-607

[38] 杜丽, 周丽君, 潘秀颉, 等. 从大容量噬菌体抗体库中筛选抗DNA-PKcs人源单链抗体[J]. 中国生物程杂志, 2008, 28(9): 20-26
Du Li, Zhou Li-jun, Pan Xiu-jie, et al. From Large Phage Antibody Library Screening Anti-DNA-PKcs Human Single-chain Antibody[J]. China Biotechnology, 2008, 28(9): 20-26

[39] 李常颖, 李宏杰, 张婷, 等. 抗 TNF-α 蛋白 Fab 抗体的制备和鉴定[J]. 中国现代医药学杂志, 2009,19(14): 2081-2083
Li Chang-ying, Li Hong-jie, Zhang Ting, et al. Preparation and identification of Fab antibodies against TNF-α by genetic engineering technology [J]. China Journal of Modern Medicine, 2009, 19(14): 2081-2083

[40] 张慧珍, 杨继要, 吴逸明, 等. 热休克蛋白 70 双向免疫印记鉴定及抗体制备[J]. 中国公共卫生, 2007,23(11): 1348-1349
Zhang Hui-zhen, Yang Ji-yao, Wu Yi-ming, et al. Identification with 2D- western blotting, extraction and antibody preparation of HSP70 [J]. Chinese Journal of Public Health, 2007, 23(11): 1348-1349

[41] 万佳艺, 孙慧, 焦永军, 等. 人源天然 Fab 噬菌体抗体库的构建及抗 c-Met 抗体的筛选, 鉴定 [J]. 南京科大学学报, 2008, 28(6): 697-700
Wan Jia-yi, Sun Hui, Jiao Yong-jun, Zhu Xiao-juan, et al. Construction of human naive Fab library, screening and identification of phage antibody against c-Met [J]. Acta Universitatis Medicinalis Nanjing(Natural Science), 2008, 28(6): 697-700

[42] 高健鹏, 陈雪华, 李明, 等. 单克隆抗体 MS57-2.1 在胃癌生物学中的实验研究[J]. 外科理论与实践,2013, (002): 150-155
Gao Jian-peng, Chen Xue-hua, Li Ming, et al. Experimental study on monoclonal antibody MS57-2.1 in biology of gastric cancer [J]. Journal of Surgery Concepts & Practice, 2013, (002): 150-155

(上接第 6788 页)

[14] 李洪涛,张天托,黄静,等.冬虫夏草对慢性阻塞性肺疾病大鼠树突状细胞功能的影响[J].中国病理生理杂志, 2011,27(12): 2372-2375
Li Hong-tao, Zhang Tian-tuo, Huang Jing, et al. Effect of Cordyceps sinensis on Dendritic cell function in COPD rats [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2011,27(12): 2372-2375

[15] 廖东江,卢心鹏,赵瑾,等.人工冬虫夏草在大鼠慢性阻塞性肺疾病中的治疗作用和机制研究 [J]. 国际呼吸杂志 ISTIC, 2012,32(13): 969-973
Liao Dong-jiang, Lu Xin-peng, Zhao Jin, et al. Treatment and mechanism research of artificial Cordyceps sinensis on COPD rats[J]. International Journal of Respiration ISTIC, 2012,32(13): 969-973

[16] 张曼,周新,唐亮,等.不同剂量虫草活力素对大鼠支气管哮喘模型慢性气道炎症的作用机制研究 [J]. 中华哮喘杂志, 2010,4(3): 151-155
Zhang Man, Zhou Xin, Tang Liang, et al. Chronic airway inflammation mechanism research of doses of CordyMaxt in bronchial asthma rats model [J]. The Chinese journal of asthma, 2010,4(3): 151-155

[17] 张曼,周新,唐亮,等.虫草活力素对大鼠支气管哮喘模型慢性气道重塑作用初探[J].国际呼吸杂志, 2011,31: 651-655
Zhang Man, Zhou Xin, Tang Liang, et al. Role of cordycepin on transforming growth factor-β1 in a rat model of chronic bronchial asthma[J], International Journal of Respiration, 2011,31: 651-655

[18] 郭之强,颜春松.冬虫夏草及地塞米松对 SD 大鼠急性支气管哮喘肺组织 AQP1 表达的影响[J].山东医药, 2011,51(21): 23-25
Guo Zhi-qiang, Yan Chun-song. Effect of Cordyceps sinensis and dexamethasone on Acute bronchial asthma lung tissue AQP1 expression in SD rats [J]. Shandong Medical Journal, 2011,51(21): 23-25

[19] 孙雯, 俞建, 时毓民,等.冬虫夏草菌粉提取液对哮喘缓解期儿童外周血单核细胞中相关细胞因子及转录因子表达的影响[J].中西医结合学报, 2010,8(4): 341-346
Sun Wen, Yu Jian, Shi Yu-min, et al. Effects of Coedyceps extract on cytokines and transcription factors in peripheral blood mononuclear cells of asthmatic children during remission srage [J]. Journal of Chinese Integrative Medicine, 2010,8(4): 341-346

[20] Hsu CH, Sun HL, Sheu JN,et al. Effects of the Immunomodulatory Agent Cordyceps militaris on Airway Inflammation in a Mouse Asthma Model[J]. Pediatrics & Neonatology, 2008,49(5): 171-178

[21] Adamson I, Letourneau H, Bowden D. Comparison of alveolar and interstitial macrophages in fibroblast stimulation after silica and long or short asbestos [J]. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 1991, 64(3): 339

[22] 曾昭玉,张琪凤.脂质过氧化与矽肺研究概述[J].国外医学: 卫生学分册,1990,19(2): 75
Zen Zhao-yu, Zhang Qi-feng. Research Description of lipid peroxidation and silicosis[J]. Foreign Med hygiene, 1990,19(2): 75

[23] Margetts PJ, Bonniaud P, Liu L, et al. Transient overexpression of TGF-β1 induces epithelial mesenchymal transition in the rodent peritoneum [J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2005,16(2): 425-436

[24] Lee CG, Cho SJ, Kang MJ, et al. Early growth response gene 1-mediated apoptosis is essential for transforming growth factor β1-induced pulmonary fibrosis [J]. The Journal of experimental medicine, 2004,200(3): 377-389

[25] Jakubzick C, Choi E, Kunkel S, et al. Augmented pulmonary IL-4 and IL-13 receptor subunit expression in idiopathic interstitial pneumonia[J]. Journal of clinical pathology, 2004,57(5): 477-486

[26] Bienkowski RS, Gotkin MG. Control of collagen deposition in mammalian lung [J]. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1995,209(2):118-140

[27] Perdue TD, Brody AR. Distribution of transforming growth factor-beta1, fibronectin, and smooth muscle actin in asbestos-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 1994,42(8): 1061-1070