

- 研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(5): 1108-1110.
- [16] Wu D Q, Wu H B, Zhang M, et al. Effects of zinc finger protein A20 on lipopolysaccharide (LPS) -induced pulmonary inflammation/anti-inflammatory mediators in an acute lung injury/acute respiratory distress syndrome rat model[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3536-3545.
- [17] Krupa A, Fol M, Rahman M, et al. Silencing Bruton's tyrosine kinase in alveolar neutrophils protects mice from LPS/immune complex-induced acute lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(6): L435-L448.
- [18] Joshi J C, Joshi B, Rochford I, et al. SPHK2-generated S1P in CD11b⁺ macrophages blocks STING to suppress the inflammatory function of alveolar macrophages[J]. *Cell Rep*, 2020, 30(12): 4096-4109.
- [19] Griffin C, Eter L, Lanzetta N, et al. TLR4, TRIF, and MyD88 are essential for myelopoiesis and CD11c⁺ adipose tissue macrophage production in obese mice[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(23): 8775-8786.
- [20] Liu H Y, Chen K, Feng W Q, et al. TLR4-MyD88/Mal-NF- κ B axis is involved in infection of HSV-2 in human cervical epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80327.
- [21] Chen Z, Dong W H, Wu Q, et al. Two-layer regulation of TRAF6 mediated by both TLR4/NF- κ B signaling and miR-589-5p increases proinflammatory cytokines in the pathology of severe acute pancreatitis [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(6): 2379-2395.

镰形棘豆总黄酮对特发性肺纤维化大鼠的影响

王彦君^{1,2}, 李杨¹, 王雪林³, 李欣泽¹, 梁乾坤¹, 陈彦文¹, 杨玲玲¹, 明海霞^{1,4,5*}

[1. 甘肃中医药大学基础医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学附属医院重症医学科, 甘肃兰州 730000; 3. 陕西中医药大学第二附属医院(西咸新区中心医院), 陕西咸阳 710075; 4. 甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究重点实验室, 甘肃兰州 730000; 5. 甘肃中医药大学中西医结合研究所, 甘肃兰州 730000]

摘要: **目的** 探讨镰形棘豆总黄酮对博来霉素所致特发性肺纤维化(IPF)大鼠的影响。**方法** 将大鼠随机分为空白组、模型组、醋酸泼尼松组(阳性对照, 20 mg/kg)及镰形棘豆总黄酮低、中、高剂量组(100、200、400 mg/kg), 每组10只。除空白组外, 其余各组经气管单次滴注博来霉素(5 mg/kg)进行造模; 第15天开始, 镰形棘豆总黄酮组和醋酸泼尼松组灌胃相应剂量药液, 空白组和模型组灌胃等量生理盐水, 每天1次, 连续28 d。第29天, 处死所有大鼠, HE染色观察肺泡炎症程度, 透射电镜观察肺组织超微结构, Western blot、RT-qPCR法检测p-JAK1、p-STAT1蛋白及JAK1、STAT1 mRNA表达。**结果** 与空白组比较, 模型组大鼠肺组织肺泡炎性细胞浸润评分、肺组织p-JAK1、p-STAT1蛋白与JAK1、STAT1 mRNA表达升高($P < 0.01$); 与模型组比较, 镰形棘豆总黄酮中、高剂量组及醋酸泼尼松组大鼠肺组织肺泡炎性细胞浸润评分、肺组织p-JAK1、p-STAT1蛋白与JAK1、STAT1 mRNA表达降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 镰形棘豆总黄酮可能通过降低JAK1、STAT1表达改善IPF大鼠肺损伤。

关键词: 镰形棘豆总黄酮; 特发性肺纤维化; JAK1; STAT1

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2023)05-1629-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.05.041

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种以渐进性呼吸困难为特点的慢性间质性肺疾病, 最终发展至呼吸衰竭而死亡^[1-2]。IPF的病因及发病机制目前仍不明确^[3]。多数学者认为IPF的发生与肺泡上皮损伤, 释放炎性因子, 促进成纤维细胞增殖并向肌成纤维细胞分化, 致细胞外基质过度沉积相关^[4]。

研究表明, 在众多的信号通路中, IPF的发生与Janus激酶信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)信号转导途径密切相关^[5-6]。JAK/STAT信号通路参与炎症过程^[7]。肺泡II型上皮细胞(alveolar type II epithelial cells, AEC II)对维持肺功能正常起关键作用^[8]。因此, 观察AEC II的变化也可间接做为评判肺功能的参考指标之一。

收稿日期: 2022-02-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81860830)

作者简介: 王彦君(1995—), 女, 硕士, 研究方向为常见肺系疾病的中医药防治。Tel: 18794855083, E-mail: 1834027326@qq.com

* **通信作者:** 明海霞(1976—), 女, 教授, 博士, 研究方向为肿瘤生物学性状及常见肺系疾病的中医药防治。Tel: (0931) 5161218,

E-mail: 18909429885@163.com

目前,对于IPF的治疗除了肺移植仍缺乏有效的方法^[9]。镰形棘豆总黄酮是藏药“三大抗炎”药之一镰形棘豆的提取物,是镰形棘豆发挥抗炎活性的最主要成分^[10-11]。基于此,本研究采用气管滴注博来霉素建立大鼠IPF模型,观察镰形棘豆总黄酮对IPF大鼠肺组织病理学改变、超微结构、p-JAK1、p-STAT1蛋白及JAK1、STAT1 mRNA表达的影响,以期为其临床治疗IPF提供理论基础和实验依据。

1 材料

1.1 动物 SPF级SD大鼠60只,雌雄各半,体质量180~220 g,购自甘肃中医药大学SPF级实验动物中心,实验动物生产许可证号SCXK(甘)2015-0002,动物伦理审查号2018-018。饲养于甘肃中医药大学SPF级实验动物房,温度维持在(25±2)℃,湿度维持在45%~55%。

1.2 药物 镰形棘豆,购自天祝县藏医药开发研究所;镰形棘豆总黄酮,由兰州大学药学院老师进行提取;盐酸博来霉素(批号970592),购自日本化药株式会社;醋酸泼尼松(批号H33021207),购自浙江仙琚制药股份有限公司。

1.3 试剂 SDS-PAGE凝胶制备试剂盒、BCA蛋白质定量试剂盒(货号P1200、PC0020,北京索莱宝科技有限公司); β -肌动蛋白(β -actin)、p-JAK1抗体(货号GTX109639、GTX55099,美国GeneTex公司);p-STAT1抗体(货号ab30645,英国Abcam公司);HRP标记的山羊抗兔IgG(货号RS0002,美国Immunoway公司);TRIzol裂解液(货号A33254,美国Invitrogen公司);荧光定量试剂盒(批号11201ES08,上海翊圣生物科技有限公司)。

1.4 仪器 透射电子显微镜(型号JEM-1400PLUS,日本JEOL公司);凝胶成像分析系统(型号Chemi Doc,美国Bio-Rad公司);-80℃超低温冰箱(型号900 SERIES,美国Thermo公司)。

2 方法

2.1 镰形棘豆总黄酮提取 采用乙醇浸泡法提取,取200 g镰形棘豆于5 000 mL圆底烧瓶,加10倍量无水乙醇浸泡3 d,重复3次,取滤液,旋转蒸发干燥,得产物,含量为85%。

2.2 肺纤维化大鼠模型制备 所有大鼠适应性喂养1周,用3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)腹腔注射进行麻醉,仰卧固定于鼠台上,借助小动物喉镜行气管插管,向气管内滴注生理盐水配制的博来霉素(5 mg/kg),滴注容量为1 mL/100 g;空白组则注入等体积生理盐水。滴注后立即将大鼠固定板直立并左右旋转,使药液在大鼠肺内均匀分布。

2.3 分组和给药 造模14 d后将造模组大鼠随机分为模型组、醋酸泼尼松组(阳性对照)及镰形棘豆总黄酮低、中、高剂量组,每组10只,另有空白组10只,第15天开始给药,镰形棘豆总黄酮低、中、高剂量组灌胃给予100、200、400 mg/kg药液;醋酸泼尼松组灌胃给予20 mg/kg药液;空白组和模型组灌胃给予等量生理盐水,给药容量

1 mL/100 g,每天1次,连续4周。

2.4 HE染色观察肺组织肺泡炎症程度 给药结束后,次日用3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)腹腔注射麻醉并处死大鼠,取部分肺组织,用4%多聚甲醛固定,石蜡切片,行常规HE染色,光镜下观察肺组织病理学改变。参照Szapiel方法^[12]用HE染色评定肺组织肺泡炎症程度,0分,无肺组织炎症;1分,轻度肺组织炎症,炎性细胞浸润仅限于局部或近胸膜部,面积小于全肺的20%;2分,中度肺组织炎症,受累面积占全肺的20%~50%;3分,重度肺组织炎症,受累面积大于50%。

2.5 透射电镜观察肺组织超微结构 取部分肺组织,用2.5%戊二醛于4℃固定过夜,1%四氯化锶缓冲液固定,并于梯度乙醇中脱水,样品浸入枸橼酸铅和乙酸双氧轴溶液染色,LKB-8800超薄切片机将组织切成90 nm切片,用透射电镜观察肺组织超微结构。

2.6 Western blot法检测肺组织p-JAK1、p-STAT1蛋白表达 取各组肺组织约100 mg,加入含有磷酸酶抑制剂的RIPA裂解液裂解,13 000 r/min离心10 min,取上清,BCA法进行蛋白定量,然后加热使蛋白变性。蛋白样本经电泳、转膜后,5%脱脂奶粉溶液封闭2 h,加一抗p-JAK1(1:500)、p-STAT1(1:800)、 β -actin(1:2 000)4℃孵育过夜,次日TBST洗膜后,加二抗(1:8 000)孵育2 h,TBST洗膜后,滴加ECL化学发光工作液进行曝光。采用Image J软件测量条带灰度值,计算蛋白相对表达。

2.7 RT-qPCR法检测大鼠肺组织JAK1、STAT1 mRNA表达 取各组肺组织约100 mg,加入TRIzol裂解液研磨,按照说明书提取总RNA。按照反转录试剂盒说明书,两步法逆转录合成cDNA。加入合成的PCR引物,对肺组织中特定的基因序列进行扩增。扩增条件为95℃预变性5 min,95℃变性10 s,60℃退火30 s,循环40次。以GAPDH作为内参,结果采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法进行分析。JAK1、STAT1引物由北京博迈德基因技术有限公司合成,序列见表1。

表1 引物序列

基因	序列
JAK1	正向 5'-GCACGAGGGACAATAGGAGC-3' 反向 5'-GTCCTTCTCTCGCCACTGGAA-3'
STAT1	正向 5'-GACAAAGACCATGCCCTTCGG-3' 反向 5'-AGCCAGCTTCTGTGCTCACT-3'
GAPDH	正向 5'-AGTCCAGCCTCGTCTCATA-3' 反向 5'-TTGTCACAAGAGAAGGCAGC-3'

2.8 统计学分析 通过SPSS 24.0软件进行处理,计量资料符合正态分布者以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 镰形棘豆总黄酮对IPF大鼠肺组织肺泡炎症程度的影响 空白组大鼠肺组织结构清晰,少量炎性细胞浸润;与空白组比较,模型组大鼠肺泡间隔增宽,肺泡壁结构塌陷、紊乱,可见大量炎性细胞浸润,HE染色评分升高($P<0.01$);与模型组比较,镰形棘豆总黄酮中、高剂量组

及醋酸泼尼松组肺组织病变有所减轻, HE 染色评分降低 ($P < 0.01$), 尤以镰形棘豆总黄酮高剂量组及醋酸泼尼松组病变减轻明显, 见图 1、表 2。

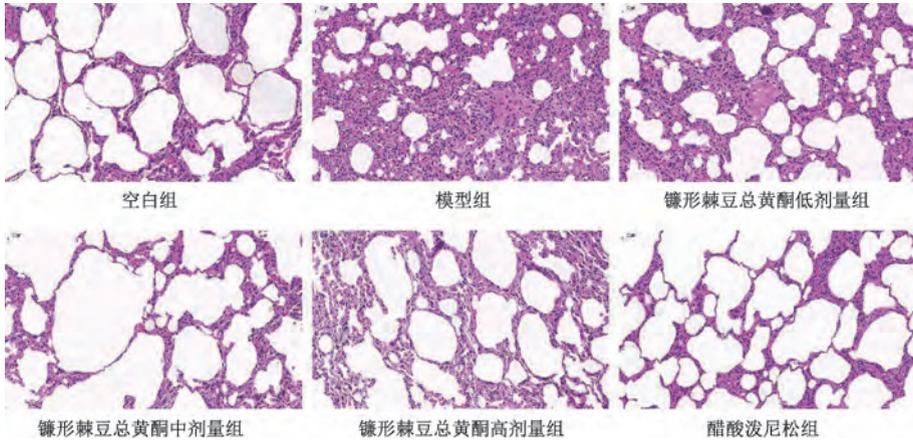


图 1 各组大鼠肺组织 HE 染色 ($\times 200$)

表 2 各组大鼠 HE 染色评分 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

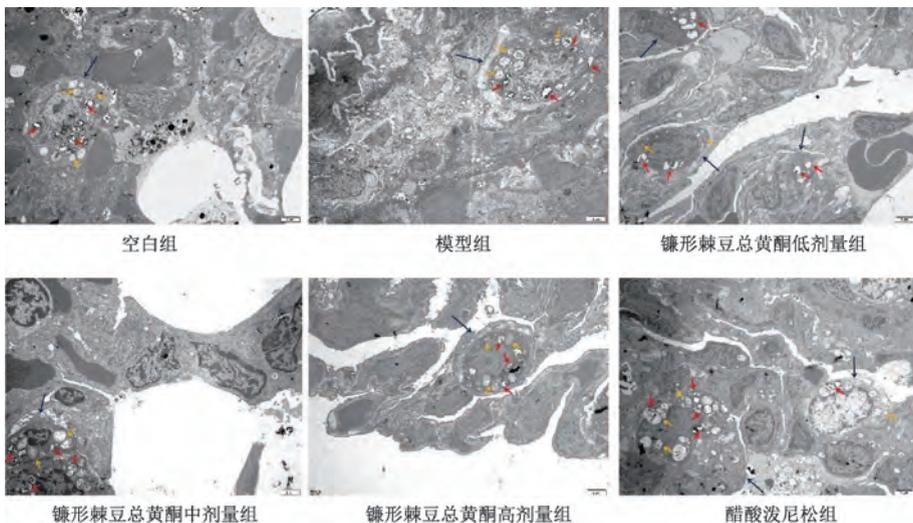
组别	HE 染色评分/分
空白组	1.17 ± 0.41
模型组	3.00 ± 0.00 ^{◆◆}
镰形棘豆总黄酮低剂量组	2.50 ± 0.55 ^{###}
镰形棘豆总黄酮中剂量组	2.00 ± 0.63 ^{***#}
镰形棘豆总黄酮高剂量组	1.50 ± 0.55 ^{**}
醋酸泼尼松组	1.33 ± 0.52 ^{**}

注: 与空白组比较, ^{◆◆} $P < 0.01$; 与模型组比较, ^{**} $P < 0.01$; 与醋酸泼尼松组比较, [#] $P < 0.05$, ^{###} $P < 0.01$ 。

3.2 镰形棘豆总黄酮对 IPF 大鼠肺组织超微结构的影响

空白组 II 型肺泡上皮细胞形态正常、结构完整, 肺泡间隔无胶原纤维沉积, 胞质内线粒体大小、形态及结构正常, 板层小体数量多, 排列整齐; 模型组 II 型肺泡上皮细胞明显增生, 胞质内线粒体数目少, 结构不清晰, 有空化现

象, 线粒体肿胀明显, 嵴消失, 肺泡间隔增宽明显, 间隔内可见大量脱落、破损、结构不完整的板层小体及沉积的呈片状或束装排列的胶原纤维; 镰形棘豆总黄酮低剂量组 II 型肺泡上皮细胞有增生现象, 板层小体结构不清楚, 数目减少, 部分出现空泡化, 线粒体肿胀, 数目较少, 嵴不明显, 肺泡间隔内胶原沉积明显; 镰形棘豆总黄酮中剂量组 II 型肺泡上皮细胞核固缩, 线粒体肿胀, 肺泡腔内仍可见脱落、破损的板层小体, 周围胶原纤维沉积, 肺泡和间质界限不清; 镰形棘豆总黄酮高剂量组 II 型肺泡上皮细胞形态正常, 肺泡腔清晰, 线粒体略增大, 板层小体结构基本完整, 肺泡间隔无明显增宽, 间隔内无明显胶原沉积; 醋酸泼尼松组 II 型肺泡上皮细胞形态基本正常, 少量线粒体肿胀, 部分嵴不明显, 板层小体结构基本完整, 肺泡内胞质含量相对少, 见图 2。



注: 蓝色箭头指示 II 型肺泡上皮细胞, 红色箭头指示板层小体, 黄色箭头指示线粒体。

图 2 各组大鼠肺组织超微结构 ($\times 6000$)

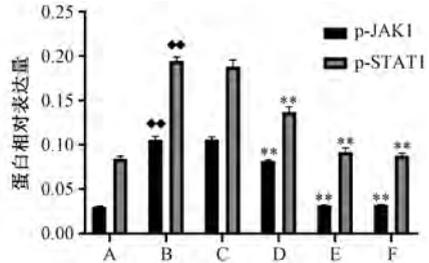
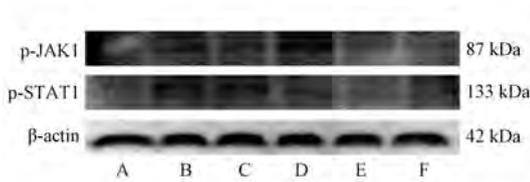
3.3 镰形棘豆总黄酮对 IPF 大鼠肺组织 p-JAK1、p-STAT1 蛋白表达的影响 与空白组比较, 模型组大鼠肺组织 p-

JAK1、p-STAT1 蛋白表达升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 镰形棘豆总黄酮中、高剂量组及醋酸泼尼松组大鼠肺组织

p-JAK1、p-STAT1 蛋白表达降低 ($P < 0.01$), 见图 3。

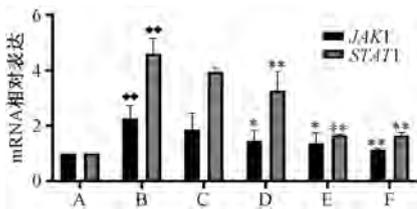
3.4 镰形棘豆总黄酮对 IPF 大鼠肺组织 JAK1、STAT1 mRNA 表达的影响 与空白组比较, 模型组大鼠肺组织 JAK1、STAT1 mRNA 表达升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较,

镰形棘豆总黄酮中、高剂量组及醋酸泼尼松组大鼠肺组织 JAK1、STAT1 mRNA 表达降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 见图 4。



注: A~F 为空白组, 模型组, 镰形棘豆总黄酮低、中、高剂量组, 醋酸泼尼松组。与空白组比较, ◆◆ $P < 0.01$; 与模型组比较, ** $P < 0.01$ 。

图 3 各组大鼠肺组织 p-JAK1、p-STAT1 蛋白表达 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)



注: A~F 为空白组, 模型组, 镰形棘豆总黄酮低、中、高剂量组, 醋酸泼尼松组。与空白组比较, ◆◆ $P < 0.01$; 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 4 各组大鼠肺组织 JAK1、STAT1 mRNA 表达 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

4 讨论

IPF 是一种病因不明、不可逆的、进行性加重的慢性间质性肺疾病^[13]。研究发现, 大多数慢性疾病的发病机理均与炎症相关^[14]。在博来霉素诱导的 IPF 中, 炎症、各种免疫细胞向肺的浸润以及促炎细胞因子的高表达是其存在的显著特征^[6]。同时有学者提出, 炎症可能在 IPF 的不同阶段因先天和适应性免疫系统的激活而产生, 从而在 IPF 的发展中起作用^[15]。

博来霉素是一种抗肿瘤药物, 主要用于治疗卵巢、睾丸恶性肿瘤和霍奇金病等。其最严重的副作用之一就是发生肺纤维化, 进一步加快患者的死亡。经气管内滴注博来霉素是肺纤维化造模的经典方法^[16]。镰形棘豆总黄酮是藏药镰形棘豆的提取物, 现代药理学研究发现其具有抗肿瘤、抑菌、抗炎镇痛、抗纤维化、防紫外线、改善胰岛素抵抗、增强免疫等功能^[11,17-22]。本实验 HE 染色发现, 镰形棘豆总黄酮可以减轻博来霉素诱导的 IPF 大鼠肺组织中肺泡炎性细胞的浸润程度, 其中镰形棘豆总黄酮高剂量组及醋酸泼尼松组效果最显著。透射电镜观察肺组织超微结构显示, 镰形棘豆总黄酮中、高剂量组及醋酸泼尼松组可有助于修复博来霉素诱导的 IPF 大鼠肺泡上皮细胞形态, 可促进板层小体、线粒体结构的完整性及增加其数量, 进而促进肺泡功能的恢复。

JAK/STAT 信号通路的激活在一些炎症相关的肺部疾病中起着重要作用, 如急性肺损伤、慢性阻塞性肺疾病等。JAK 与细胞因子受体相互作用, 并转导信号促进炎症性细胞因子的释放; STAT 介导细胞因子的转录^[6]。JAK1 和 STAT1 是 JAK/STAT 信号通路的关键分子, 与肺损伤疾病的发生关系尤为密切^[23]。已有研究表明, STAT1 参与了博来霉素诱导的肺纤维化大鼠肺泡炎性和肺纤维化的形成, 且 STAT 被认为是引发急性肺损伤中炎症反应的关键因素^[24]。因此, 抑制 JAK/STAT 途径可有效改善炎症相关性肺部疾病的进展。本实验结果显示, IPF 模型大鼠肺组织 p-JAK1、p-STAT1 蛋白与 JAK1、STAT1 mRNA 表达升高, 这与徐博等^[25]观点类似; 而经镰形棘豆总黄酮干预后, 可降低 JAK1、STAT1 mRNA 表达, 尤以高剂量组明显, 提示镰形棘豆总黄酮可能通过降低 JAK1、STAT1 表达, 抑制 JAK/STAT 通路的激活, 减少炎症因子的释放, 进而发挥抗肺纤维化作用, 这与程涛等^[19]研究结果相一致, 表明镰形棘豆总黄酮有抗纤维化的作用。

综上所述, 镰形棘豆总黄酮可改善肺组织肺泡炎症和肺纤维化程度, 延缓 IPF 的发展, 其机制可能与降低炎症因子 JAK1 和 STAT1 的表达有关。

参考文献:

- [1] Merkt W, Bueno M, Mora A L, et al. Senotherapeutics: Targeting senescence in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 101: 104-110.
- [2] Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi S E, et al. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(153): 190021.
- [3] Torrisi S E, Kahn N, Vancheri C, et al. Evolution and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Presse Med*, 2020, 49(2): 104025.
- [4] Selman M, Pardo A. The leading role of epithelial cells in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Cell Signal*, 2020, 66: 109482.

- [5] Zhao Y, Liu S M, Li X S, *et al.* Cross-talk of signaling pathways in the pathogenesis of allergic asthma and cataract[J]. *Protein Pept Lett*, 2020, 27(9): 810-822.
- [6] Li Y Z, Chen J H, Tsai C F, *et al.* Anti-inflammatory property of imperatorin on alveolar macrophages and inflammatory lung injury[J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(4): 1002-1008.
- [7] Xin P, Xu X Y, Deng C J, *et al.* The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106210.
- [8] Correll K A, Edeen K E, Zemans R L, *et al.* Transitional human alveolar type II epithelial cells suppress extracellular matrix and growth factor gene expression in lung fibroblasts[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 317 (2): L283-L294.
- [9] Reyfman P A, Walter J M, Joshi N, *et al.* Single-cell transcriptomic analysis of human lung provides insights into the pathobiology of pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(12): 1517-1536.
- [10] Zhang D J, Yuan W T, Zhang B Y, *et al.* Analysis of chemical constituents in the extract and rat serum from the chloroform extract of *Oxytropis falcata* Bunge by HPLC-MS [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2020, 33(2): 669-674.
- [11] Zhang M R, Jiang K, Yang J L, *et al.* Flavonoids as key bioactive components of *Oxytropis falcata* Bunge, a traditional anti-inflammatory and analgesic Tibetan medicine[J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(23): 3335-3352.
- [12] 胡 侃, 杨永寿, 何正春, 等. 美洲大蠊提取物对博来霉素诱导大鼠肺纤维化的疗效研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(2): 129-133.
- [13] Drakopanagiotakis F, Wujak L, Wygrecka M, *et al.* Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Matrix Biol*, 2018, 68-69: 404-421.
- [14] Liu C H, Abrams N D, Carrick D M, *et al.* Biomarkers of chronic inflammation in disease development and prevention: challenges and opportunities [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18 (11): 1175-1180.
- [15] Lv M, Liu Y, Ma S L, *et al.* Current advances in idiopathic pulmonary fibrosis: the pathogenesis, therapeutic strategies and candidate molecules [J]. *Future Med Chem*, 2019, 11 (19): 2595-2620.
- [16] Ahmad A, Alkharfy K M, Jan B L, *et al.* Thymoquinone treatment modulates the Nrf2/HO-1 signaling pathway and abrogates the inflammatory response in an animal model of lung fibrosis [J]. *Exp Lung Res*, 2020, 46(3-4): 53-63.
- [17] 哈红萍, 安旭光. 镰形棘豆总黄酮对胃癌细胞凋亡及TLR4/MyD88/NF- κ B通路的影响 [J]. *山东医药*, 2019, 59 (2): 14-17.
- [18] Jiang H, Hu J R, Zhan W Q, *et al.* Screening for fractions of *Oxytropis falcata* Bunge with antibacterial activity [J]. *Nat Prod Res*, 2009, 23(10): 953-959.
- [19] 程 涛, 杨丽霞, 李 钦, 等. 镰形棘豆总黄酮含药血清对 TGF- β ₁ 诱导的人肾小管上皮细胞 VEGF mRNA 表达的影响 [J]. *西部中医药*, 2017, 30(1): 4-6.
- [20] 李茂星, 兰芝荟, 何希瑞, 等. 镰形棘豆总黄酮霜防紫外线损伤作用研究 [J]. *中药材*, 2011, 34(3): 415-420.
- [21] Yang L, Wang Z, Jiang L, *et al.* Total flavonoids extracted from *Oxytropis falcata* Bunge improve insulin resistance through regulation on the IKK β /NF- κ B inflammatory pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 2405124.
- [22] 古秋莉, 黄聪琳, 姜 华. 镰形棘豆黄酮苷元对免疫抑制小鼠非特异免疫功能的影响 [J]. *西部中医药*, 2016, 29 (4): 14-16.
- [23] Song Z, Zhao X, Gao Y, *et al.* Recombinant human brain natriuretic peptide ameliorates trauma-induced acute lung injury via inhibiting JAK/STAT signaling pathway in rats [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 78(5): 980-987.
- [24] 雷 雯, 张 涛, 赵晓远, 等. IL-27 调控 JAK/STAT 通路在博来霉素诱导肺纤维化中的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(4): 781-783.
- [25] 徐 博, 王 甜, 郭 伟, 等. 不同剂量丹参联合川芎嗪对肺纤维化大鼠的保护作用 [J]. *西部医学*, 2017, 29 (10): 1364-1368.