实验研究
Experiment

恰玛古乙醇提取物对博来霉素致肺纤维化大鼠的作用及其机制

袁志坚[1]，吴小瑜[1]，黄寅[1]，何文涓[1]，兰天[2]

1. 无锡卫生高等职业技术学校护理系，江苏 无锡 214028
2. 中国药科大学药理学教研室，江苏 南京 211198

摘要：

[背景] 现代社会环境问题日益严重，环境中粉尘、残留农药以及过敏原等均会导致肺纤维化，目前没有能有效缓解肺纤维化进展的方法和药物，中医药对肺纤维化的治疗作用日益受到重视。

[目的] 研究恰玛古乙醇提取液对博来霉素致肺纤维化大鼠的治疗作用，初步探究其对肺纤维化的作用机制。

[方法] 将50只SD大鼠随机分为对照组、模型组、地塞米松组（1 mg·kg^{-1}，腹腔注射）和恰玛古不同剂量组（25、50 g·kg^{-1}，灌胃），除对照组外，其他各组动物均采用气管注射博来霉素（5 mg·kg^{-1}）建立大鼠肺纤维化模型，建模7 d后开始给药，连续给药21 d。观察大鼠体重变化；用大鼠肺功能仪检测大鼠的用力肺活量（FVC）、第1秒用力呼气容积（FEV1）、呼气流量峰值（PEF）；检测大鼠肺系数；采用苏木精-伊红染色检测肺组织形态学变化；用免疫组织化学法检测肺组织中Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原表达情况；用酶联免疫吸附试验检测肺组织中Ⅰ型胶原、Ⅲ型胶原和炎症因子肿瘤坏死因子（TNF）-α、白介素（IL）-6的含量。

[结果] 与模型组相比，第28天时：50 g·kg^{-1}恰玛古组的大鼠体重明显增加［(262.7±30.2) g vs (235.4±38.9) g，P<0.05)］；25、50 g·kg^{-1}恰玛古组的大鼠FEV1、FVC、PEF有不同程度升高［(6.15±0.28)、(6.81±0.36) mL vs (4.85±0.25) mL，(7.22±0.31)、(7.86±0.28) mL vs (5.92±0.23) mL，(30.61±8.88)、(32.14±6.27) mL vs (24.65±6.12) mL，P<0.05)］，肺系数减小［(0.58±0.09) %、(0.53±0.10) % vs (0.73±0.14) %，P<0.05)］，肺组织内炎性细胞浸润减少，肺泡壁断裂及肺泡腔融合较少，肺纤维化程度减轻；50 g·kg^{-1}恰玛古组的大鼠肺组织内Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原表达降低［(2.15±0.56) mg·L^{-1} vs (2.82±0.55) mg·L^{-1}，(2.35±0.58) mg·L^{-1} vs (3.02±0.59) mg·L^{-1}，P<0.05)］；25、50 g·kg^{-1}恰玛古组的大鼠肺组织内炎症因子TNF-α、IL-6表达降低［(397.59±73.73)、(363.65±66.06) ng·L^{-1} vs (554.59±115.81) ng·L^{-1}，(194.71±37.74)、(166.20±28.33) ng·L^{-1} vs (253.39±72.14) ng·L^{-1}，P<0.05)］。

[结论] 恰玛古可能是通过抑制Ⅰ型胶原、Ⅲ型胶原和炎症因子TNF-α、IL-6含量，改善博来霉素导致的大鼠肺纤维化病变进程。

关键词：恰玛古；肺纤维化；Ⅰ型胶原；Ⅲ型胶原；炎症因子

Effect of *Brassica rapa* L. ethanol extract on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats and its mechanism

YUAN Zhi-jian[1], WU Xiao-yu[1], HUANG Yin[1], HE Wen-juan[1], LAN Tian[2]
(1.Department of Nursing, Wuxi Higher Health Vocational Technology School, Wuxi, Jiangsu 214028, China; 2.Department of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu 211198, China)

Abstract:

[Background] Environmental problems are increased dramatically in modern society. For example, dust, residual pesticides, and allergens can cause pulmonary fibrosis. At present, there are no effective methods and drugs to alleviate the progression of pulmonary fibrosis. Traditional Chinese medicine has received increasing attention for its potential therapeutic effect on the disease.

[Objective] This experiment tests the therapeutic effect of *Brassica rapa* L. extract on pulmonary fibrosis induced by bleomycin, and explores relevant mechanism.

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.20319

基金项目
江苏省无锡市卫生健康委员会医学科研项目（MS201658）

作者简介
袁志坚（1962—），男，学士，教授；
E-mail：yuanzj301@163.com

通信作者
何文涓，E-mail：hewenjuan301@163.com

利益冲突 无申报
收稿日期 2020-06-29
录用日期 2020-08-27

文章编号 2095-9982(2020)10-0999-06
中图分类号 R114
文献标志码 A

▸引用
袁志坚，吴小瑜，黄寅，等. 恰玛古乙醇提取物对博来霉素致肺纤维化大鼠的作用及其机制［J］. 环境与职业医学，2020，37（10）：999-1004.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20319

Funding
This study was funded.

Correspondence to
HE Wen-juan , E-mail: hewenjuan301@163.com

Competing interests None declared
Received 2020-06-29
Accepted 2020-08-27

▸To cite
YUAN Zhi-jian, WU Xiao-yu, HUANG Yin, et al. Effect of *Brassica rapa* L. ethanol extract on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats and its mechanism[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(10): 999-1004.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20319

[Methods] Fifty SD rats were randomly divided into a control group, a model group, a dexamethasone group (1 mg·kg^{-1}, intraperitoneal injection), and two *Brassica rapa* L. groups (25 and 50 g·kg^{-1}, intragastrical administration). Except the control group, the other groups of rats were transtracheally injected with bleomycin (5 mg·kg^{-1}) to establish a pulmonary fibrosis model. After 7 d, intraperitoneal injection of dexamethasone and intragastric administration of *Brassica rapa* L. extract lasted for 21 d. Body weight changes were observed. Rat lung forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV1), and peak expiratory flow (PEF) were measured with a rat pulmonary function meter. Lung coefficient was calculated. Histomorphological changes of lung were evaluated after HE staining. The expressions of collagen Ⅰ and collagen Ⅲ in lung tissues were detected after immunohistochemical staining. The contents of collagen Ⅰ, collagen Ⅲ, and inflammatory factors [tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin 6 (IL-6)] in lung tissues were detected by enzyme-linked immunosorbent assay.

[Results] Compared with the model group, on day 28, the body weight of rats in the 50 g·kg^{-1} *Brassica rapa* L. group was increased significantly [(262.7±30.2) g vs (235.4±38.9) g, $P<0.05$]; the FVC, FEV1, and PEF of rats in the 25 and 50 g·kg^{-1} *Brassica rapa* L. groups were increased [(6.15±0.28), (6.81±0.36) mL vs (4.85±0.25) mL; (7.22±0.31), (7.86±0.28) mL vs (5.92±0.23) mL; (30.61±8.88), (32.14±6.27) mL vs (24.65±6.12) mL, $P<0.05$], accompanied with decreased lung coefficient [(0.58±0.09)%, (0.53±0.10)% vs (0.73±0.14)%, $P<0.05$), reduced inflammatory cell infiltration in lung tissues, less rupture of alveolar wall and fusion of alveolar cavity, and alleviated pulmonary fibrosis; the expression levels of collagen Ⅰ and collagen Ⅲ in lung tissues of rats in the 50 g·kg^{-1} *Brassica rapa* L. group were decreased [(2.15±0.56) mg·L^{-1} vs (2.82±0.55) mg·L^{-1}, (2.35±0.58) mg·L^{-1} vs (3.02±0.59) mg·L^{-1}, $P<0.05$]; the expression levels of inflammatory factors TNF-α and IL-6 in lung tissues of rats in the 25 and 50 g·kg^{-1} *Brassica rapa* L. groups were decreased [(397.59±73.73), (363.65±66.06) ng·L^{-1} vs (554.59±115.81) ng·L^{-1}; (194.71±37.74), (166.20±28.33) ng·L^{-1} vs (253.39±72.14) ng·L^{-1}, $P<0.05$].

[Conclusion] *Brassica rapa* L. may alleviate the pathological process of pulmonary fibrosis caused by bleomycin in rats via inhibiting the fibrosis caused by collagen Ⅰ, collagen Ⅲ, and the inflammatory factors TNF-α and IL-6.

Keywords: *Brassica rapa* L.; pulmonary fibrosis; collagen Ⅰ; collagen Ⅲ; inflammatory factor

肺纤维化是一种以肺间质慢性非特异性炎症、细胞外基质沉积、肺组织结构破坏异质性的慢性瘢痕性疾病，包括特发性肺纤维化以及结缔组织病、药物等多因素导致的继发性肺纤维化。目前肺纤维化的病因及发病机制均不明确，多认为与吸烟、大气中各种粉尘（如游离二氧化硅粉尘）、农药（如百草枯）暴露，以及一些药物如博来霉素的使用有关[1]，此外一些风湿免疫性疾病也可伴发肺纤维化。

肺纤维化传统的治疗药物主要是糖皮质激素和免疫抑制药物，如地塞米松、环磷酰胺等，其主要是通过抑制肺纤维化过程中的免疫和炎性反应，但是其临床效果有待进一步观察，且不良反应较多[2]。已有研究表明：单味中药制剂苦参、灯盏细辛、姜黄、银杏叶、枇杷叶等被认为具有一定的抗肺纤维化作用[3]。恰玛古（芜菁，*Brassica rapa* L.）又称蔓菁、狗头芥，是一种草本十字花科植物的根块，球形或长椭圆形，外表绿白色[4]，具芥菜味。《维吾尔药志》《中国中草药大全》等都比较详细地记录了恰玛古的主要产地、主要的化学成分、药理作用等[5]。在新疆维吾尔自治区，恰玛古在维吾尔族民间医学中长期用于治疗咳嗽和哮喘[6]。

现代药理学研究发现，恰玛古中含有多种活性成分包括多糖、黄酮类和酚类等，显示出不同的生物功能，如免疫刺激、抗发炎、抗过敏和抗氧化等[7-8]。因此本研究试图从抗炎角度探究恰玛古对肺纤维化的作用，通过博来霉素致大鼠肺纤维化实验，观察给予恰玛古乙醇提取液后大鼠肺组织病理形态以及炎性因子表达变化，研究恰玛古对肺纤维化大鼠的药效，为肺纤维化的治疗提供实验基础。

1 对象与方法

1.1 实验动物

Sprague-Dawley（SD）大鼠，雌雄各半，50只，180~220 g，6~8周，浙江省实验动物中心提供，合格证号：SCXK（浙）2014-0001。大鼠置于动物实验室的鼠笼内，温度为（20±2）°C，湿度为60%，自由饮水进食，造模前适应性饲养3 d。

1.2 试剂与仪器

地塞米松磷酸钠（中国湖北天药药业股份有限公司），注射用盐酸博来霉素（中国海正辉瑞制药有限公司），戊巴比妥钠（中国上海上药新亚药业有限公司），大鼠Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原免疫组化抗体（美国Affinity公司），大鼠Ⅰ型和Ⅲ型胶原酶联免疫吸附测定试剂盒（中国伊艾博科技有限公司），肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、白介素（interleukin，IL）-6试剂盒（中国Elabscience公司），动物肺功能检测仪（AniRes2005，中国北京贝兰博科技有限公司）。

1.3 恰玛古提取

将新鲜恰玛古均匀切成2~3 mm厚的薄片，晒干。取1 000 g恰玛古干片，加入40%乙醇约5 000 mL，加

热煮沸后，继续保持微沸120 min，趁热过滤，取滤液，水浴蒸至500 mL，每1 mL提取液含药材2 g，保存于4°C冰箱中。

1.4 实验方法

1.4.1 大鼠肺纤维化模型建立 参照文献[9-10]的方法加以改进，建立大鼠肺纤维化模型[11]。采用腹腔注射2%戊巴比妥钠（50 mg·kg^{-1}）的方式进行麻醉，待大鼠深度麻醉后，将其固定在30°倾角的鼠板上，在颈部开一个小口暴露气管，用微量注射器插入气管，缓慢推注博来霉素（5 mg·kg^{-1}），对照组注射对应体积的生理盐水，注射完毕后立刻缝合皮肤，并在伤口处擦拭碘酒消毒，再将大鼠直立并左右轻轻摇晃10 min，使药液均匀分布于大鼠双肺后置于鼠笼中，保持鼠笼清洁干燥。本试验按照无锡卫生高等职业技术学校实验动物伦理委员会制定的相关章程进行。

1.4.2 分组给药 将50只大鼠随机分为5组：对照组、模型组、地塞米松组（1 mg·kg^{-1}）、25 g·kg^{-1}恰玛古组、50 g·kg^{-1}恰玛古组，后四组均给予博来霉素进行造模。于造模的7 d后开始给药，地塞米松腹腔注射，恰玛古灌胃给药，模型组灌胃给予相应体积的生理盐水，每天1次，连续21 d，直至实验结束。

1.4.3 体重测定 于造模第1、7、28天记录大鼠体重。

1.4.4 肺功能检测 末次给药1 d后，采用腹腔注射2%戊巴比妥钠（50 mg·kg^{-1}）的方式麻醉大鼠，待其深度麻醉后钝性分离出气管，并在气管上开出合适的倒“T”形切口，插入气管插管。测定各组大鼠的用力肺活量（forced vital capacity，FVC）、第1秒用力呼气容积（forced expiratory volume in one second，FEV1）、呼气流量峰值（peak expiratory flow，PEF）。

1.4.5 肺系数测定 肺功能测定结束后，将各组大鼠沿腹部剪开，分离取出肺组织，用高压蒸汽灭菌后的磷酸缓冲盐溶液（phosphate buffer saline，PBS）润洗肺组织3遍，吸干后称得肺湿重，并计算肺系数，肺系数=（肺湿重/体重）×100%。右肺置于10%中性甲醛溶液中用于后续检测；左肺组织放于冻存管中，先浸没于液氮1 h，后转移至-80°C冰箱中保存。

1.4.6 苏木精-伊红染色（hematoxylin and eosin staining，HE染色） 取右肺组织，10%甲醛浸泡24 h固定后脱水，石蜡包埋后4 μm组织切片，HE染色后在显微镜下观察、拍照。

1.4.7 免疫组化检查 组织蜡块进行4 μm厚切片，二甲苯脱蜡，消除内源性过氧化氢酶的活性，在37°C下用5%小牛血清孵育1 h，吸干后滴加一抗（1∶200），在4°C冰箱过夜，用PBS溶液洗涤3次，吸干后滴加二抗，室温孵育1 h，用PBS溶液洗涤3次，二氨基联苯胺（3，3′-diaminobenzidine，DAB）试剂盒进行显色，苏木素复染，脱水，干燥，中性树胶封片，在显微镜下观察、拍照。

1.4.8 胶原和炎症因子检测 从-80°C冰箱中取左肺组织，称重剪碎后与高压蒸汽灭菌的PBS（质量体积比1 g∶9 mL）放入玻璃匀浆器中，在冰上研磨5 min，在5 000×*g*离心10 min后取上清，采用二喹啉甲酸（bicin choninic acid，BCA）法将不同组别的上清溶液调至相同蛋白浓度。采用酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）法检测各组别大鼠肺组织中Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原含量和炎症因子TNF-α、IL-6含量。

1.5 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析，数据均以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。多组间比较采用单因素方差分析（one-way ANVOA），检验方差齐性，方差齐则采用LSD检验，方差不齐则采用Dunnett's T3检验。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 体重变化

造模前各组大鼠体重之间差异无统计学意义（$P>0.05$）。造模第7天，与对照组相比，模型组、地塞米松组、25 g·kg^{-1}恰玛古组、50 g·kg^{-1}恰玛古组大鼠体重增长较慢，差异有统计学意义（$P<0.05$）；造模第28天，与模型组和地塞米松组相比，50 g·kg^{-1}恰玛古组大鼠体重增长均较快，差异有统计学意义（$P<0.05$），地塞米松组大鼠体重增长缓慢，与模型组相比差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表1。

表1 恰玛古乙醇提取液对大鼠体重增长的影响（$\bar{x}\pm s$，n=10）

Table 1 The effect of *Brassica rapa* L. ethanol extract on the weight of rats（$\bar{x}\pm s$, n=10）

单位（Unit）：g

分组	第1天	第7天	第28天
对照组	227.2±10.5	254.8±18.2	296.1±23.3
模型组	237.1±17.1	229.6±26.2*	235.4±38.9*
地塞米松组	235.4±12.8	224.7±23.5*	236.3±34.8*
25 g·kg^{-1}恰玛古组	232.2±10.5	231.2±22.4*	252.6±32.5*
50 g·kg^{-1}恰玛古组	225.8±11.5	227.5±19.8*	262.7±30.2*#&

[注] *：与对照组比较，$P<0.05$；#：与模型组比较，$P<0.05$；&：与地塞米松组比较，$P<0.05$。

2.2 肺功能指标变化

与对照组相比，模型组大鼠的肺功能参数FEV1、FVC、PEF均不同程度降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。与模型组相比，地塞米松组和25、50 g·kg^{-1}恰玛古组大鼠的肺功能参数FEV1、FVC、PEF都有升高，差异有统计学意义（$P<0.05$）。地塞米松组和25、50 g·kg^{-1}恰玛古组大鼠的肺功能参数相比，差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表2。

表2 恰玛古乙醇提取液对大鼠肺功能的影响（$\bar{x}\pm s$，n=10）

Table 2 The effect of *Brassica rapa* L. ethanol extract on the lung function of rats ($\bar{x}\pm s$, n=10)

分组	FEV1/mL	FVC/mL	FEV1/FVC/%	PEF/mL
对照组	8.36±0.47	9.38±0.42	89.1	38.49±9.93
模型组	4.85±0.25*	5.92±0.23*	81.9	24.65±6.12*
地塞米松组	6.93±0.33*#	8.03±0.37*#	86.3	33.50±7.78*#
25 g·kg^{-1}恰玛古组	6.15±0.28*#	7.22±0.31*#	85.2	30.61±8.88*#
50 g·kg^{-1}恰玛古组	6.81±0.36*#	7.86±0.28*#	86.6	32.14±6.27*#

[注] *：与对照组比较，$P<0.05$；#：与模型组比较，$P<0.05$。

2.3 肺系数变化

给药21 d后，与模型组相比，地塞米松组和25、50 g·kg^{-1}恰玛古组大鼠肺系数较低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。地塞米松组和25、50 g·kg^{-1}恰玛古组大鼠肺系数相比，差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表3。

表3 恰玛古乙醇提取液对大鼠肺系数的影响（$\bar{x}\pm s$，n=10）

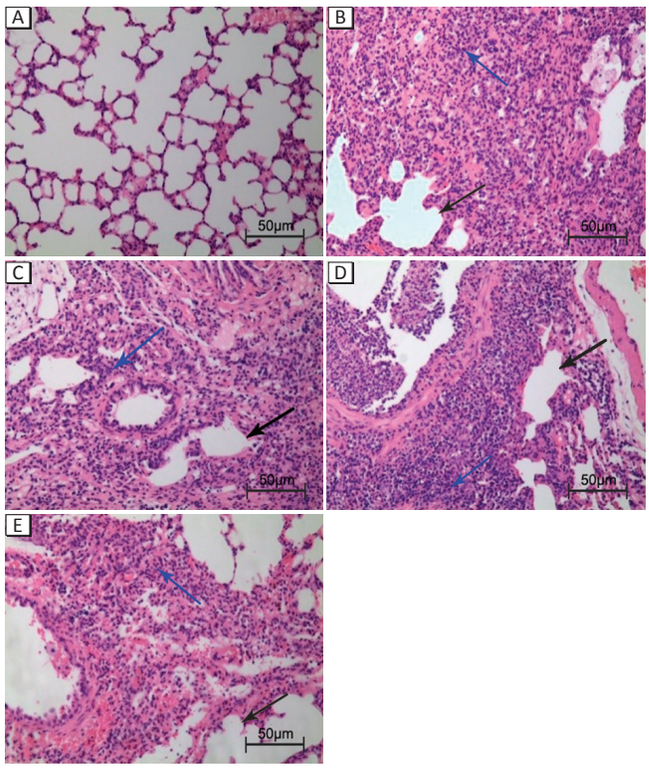
Table 3 The effect of *Brassica rapa* L. ethanol extract on the lung coefficient of rats ($\bar{x}\pm s$, n=10)

分组	肺系数 /%
对照组	0.42±0.07
模型组	0.73±0.14*
地塞米松组	0.54±0.13*#
25 g·kg^{-1}恰玛古组	0.58±0.09*#
50 g·kg^{-1}恰玛古组	0.53±0.10*#

[注] *：与对照组比较，$P<0.05$；#：与模型组比较，$P<0.05$。

2.4 肺病理形态改变

对照组的大鼠肺组织结构清晰，肺泡结构轮廓明显，肺泡间质区域无炎性细胞浸润；模型组大鼠肺结构紊乱，肺泡壁断裂，肺泡腔融合，纤维化程度高，肺泡间质区域可见巨噬细胞、淋巴细胞等浸润。与模型组相比，地塞米松组和25、50 g·kg^{-1}恰玛古组肺组织内炎性细胞浸润较少、肺泡壁断裂及肺泡腔融合较少，肺纤维化程度较轻。结果见图1。



[注] A：对照组；B：模型组；C：地塞米松组；D：25 g·kg^{-1}恰玛古组；E：50 g·kg^{-1}恰玛古组。黑色箭头为肺泡结构紊乱，肺泡壁断裂，肺泡腔融合；蓝色箭头为炎性细胞浸润。

图1 恰玛古乙醇提取液对大鼠肺组织的影响（HE染色，×200）

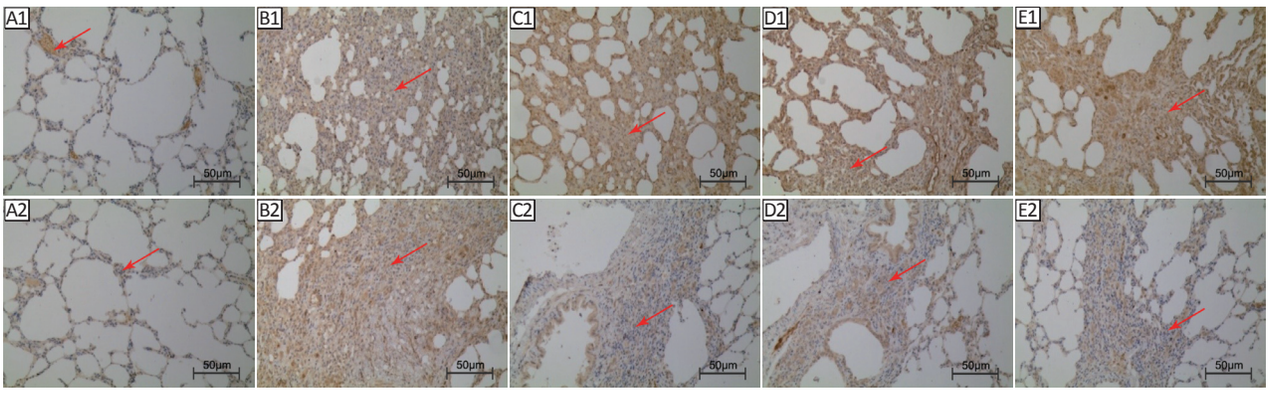
Figure 1 The effect of *Brassica rapa* L. ethanol extract on the lung tissues of rats (HE staining, ×200)

2.5 Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原的变化

从免疫组化图片和ELISA结果可以看到，与对照组相比，模型组Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原表达增加，差异有统计学意义（$P<0.05$）；与模型组相比，50 g·kg^{-1}恰玛古组和地塞米松组大鼠的肺组织中Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原含量明显下降，差异有统计学意义（$P<0.05$）。地塞米松组和25、50 g·kg^{-1}恰玛古组大鼠的肺组织中Ⅰ型胶原、Ⅲ型胶原含量相比，差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见图2、图3。

2.6 TNF-α、IL-6的变化

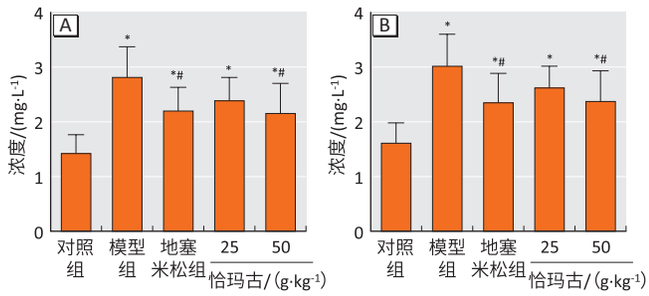
与对照组相比，模型组大鼠肺组织中炎症因子TNF-α、IL-6表达增加，差异有统计学意义（$P<0.05$）；与模型组相比，地塞米松组和25、50 g·kg^{-1}恰玛古组能明显抑制大鼠肺组织中的炎症因子TNF-α、IL-6的表达，差异有统计学意义（$P<0.05$）。地塞米松组和25、50 g·kg^{-1}恰玛古组相比，差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见图4。



[注] A：对照组；B：模型组；C：地塞米松组；D：25 g·kg^{-1} 恰玛古组；E：50 g·kg^{-1} 恰玛古组。红色箭头为胶原染色。1. Ⅰ型胶原；2. Ⅲ型胶原。

图2 恰玛古乙醇提取液对大鼠肺组织Ⅰ型胶原、Ⅲ型胶原表达的影响（免疫组化，×200）

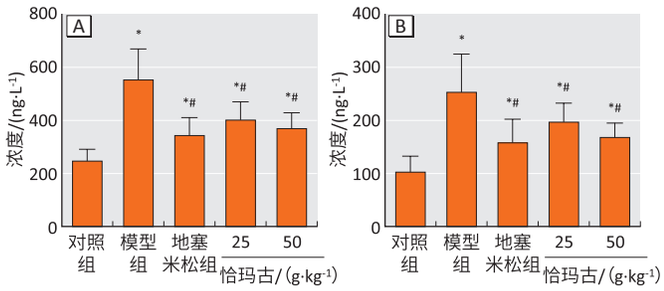
Figure 2 The effect of *Brassica rapa* L. ethanol extract on the expressions of collagen Ⅰ or collagen Ⅲ in rat lung tissues (immunohistochemistry, ×200)



[注] A：Ⅰ型胶原；B：Ⅲ型胶原。*：与对照组比较，$P<0.05$；#：与模型组比较，$P<0.05$。

图3 恰玛古乙醇提取液对大鼠Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原表达的影响（$\bar{x}\pm s$，n=10）

Figure 3 The effect of *Brassica rapa* L. ethanol extract on the expression levels of collagen Ⅰ or collagen Ⅲ in rats ($\bar{x}\pm s$, n=10)



[注] A：TNF-α；B：IL-6。*：与对照组比较，$P<0.05$；#：与模型组比较，$P<0.05$。

图4 恰玛古乙醇提取液对大鼠炎症因子TNF-α、IL-6表达的影响（$\bar{x}\pm s$，n=10）

Figure 4 The effect of *Brassica rapa* L. ethanol extract on the expression levels of TNF-α or IL-6 in rats ($\bar{x}\pm s$, n=10)

3 讨论

本实验采用博来霉素通过气管注射诱导大鼠形成肺纤维化模型，结果显示恰玛古组可以从肺组织形态和功能上改善肺纤维化的病理进程，降低肺组织中炎症因子TNF-α、IL-6含量，同时降低肺组织中Ⅰ型胶原、Ⅲ型胶原含量。

由于空气污染及不良生活习惯等问题导致肺纤维化发病率日渐升高。肺间质纤维化会严重损伤肺功能，病情虽发展较缓，但预后较差，是呼吸系统最严重的慢性疾病之一，严重威胁人们的健康安全[12]。纤维化和炎症反应是肺纤维化的重要原因[13-15]，α-平滑肌肌动蛋白、转化生长因子-β1、Ⅰ型胶原、Ⅲ型胶原等蛋白在纤维化中发挥着重要作用。持续的慢性炎症反应是肺纤维化发生发展的主要机制之一，肺组织中炎症细胞的浸润会导致细胞因子分泌异常，进一步促进肺纤维化的病理生理过程。IL-6、TNF-α等主要是由巨噬细胞等免疫细胞分泌的一种促炎性细胞因子，是炎症反应中的重要衡量指标，在肺损伤中充当重要的促炎介质。通过抑制这些促炎性细胞因子的表达，可明显缓解肺纤维化的病理进程。

目前没有能有效缓解肺纤维化进展的方法和药物，中医药对肺纤维化的治疗作用日益受到重视。近年来研究发现，恰玛古主要是由多糖类化合物如半乳糖、阿拉伯糖，黄酮类化合物如山柰酚、槲皮素及硫代葡萄糖苷类化合物等组成，具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤和免疫调节等作用[16]。Li等[17]研究发现恰玛古可以通过抑制Janus激酶/信号转导子和转录激活子（Janus kinase/signal transducers and activators of transcription，JAK/STAT）途径，抑制TNF-α、IL-6水平降低四氯化碳诱导的炎症反应，减轻肝损伤；Jafarian-dehkordi等[18]研究发现恰玛古的醇提取物可以剂量依赖性地降低绵羊红细胞诱导的小鼠足部厚度，具有免疫调节功能。

本实验建立的肺纤维化模型具有造模周期短、重复性高等特点。实验结果显示：相比于对照组，模型

组大鼠肺结构紊乱，肺泡壁断裂，肺泡腔融合，纤维化程度增加，表明大鼠肺纤维化模型成功地建立。在实验的第28天，模型组和地塞米松组大鼠体重均有所减轻，25、50 g·kg^{-1}恰玛古组大鼠体重明显增加，说明恰玛古能够改善肺纤维化大鼠症状，增加进食量，保持体重增长；另外在抗炎和抗纤维化方面，实验结果显示，恰玛古组可以从肺组织形态和功能上改善肺纤维化的病理进程，降低肺组织中炎症因子TNF-α、IL-6含量，抑制炎症反应，同时降低肺组织中Ⅰ型胶原、Ⅲ型胶原含量，抑制肺组织纤维化。

本次研究尚属于对恰玛古的活性初步探索阶段，后续将改进提取工艺寻找有效成分后，开展多剂量的进一步研究。综上，本研究显示恰玛古可能是通过抑制Ⅰ型胶原、Ⅲ型胶原引起的纤维化和抑制炎症因子TNF-α、IL-6的表达来改善肺纤维化的病理进程，其具体机制有待进一步研究。

参考文献

[1] 孙林清，王发选，周倩文，等. 转化生长因子-β1对肺成纤维细胞中lncRNA-ATB和纤维化因子mRNA水平的影响[J]. 环境与职业医学，2019，36（3）：261-265.

[2] 魏燕华，刘桂桃. 肺纤维化的治疗进展[J]. 临床肺科杂志，2014，19（2）：336-339.

[3] 贺琛，俞小卫. 特发性肺纤维化的治疗与进展[J]. 临床肺科杂志，2015，20（10）：1890-1892.

[4] 李巧娟，肖春霞，张洪亮. 维药恰玛古的研究现状[J]. 新疆中医药，2010，28（6）：81-83.

[5] 王丽萍，王航宇，谭勇，等. 维药恰玛古的研究进展[J]. 农垦医学，2012，34（6）：525-530.

[6] WANG W，WANG X，YE H，et al. Optimization of extraction，characterization and antioxidant activity of polysaccharides from *Brassica rapa* L.[J]. Int J Biol Macromol，2016，82：979-988.

[7] AIPIRE A，CHEN Q，CAI S，et al. *N*-Butanol Subfraction of *Brassica rapa* L. Promotes reactive oxygen species production and induces apoptosis of A549 lung adenocarcinoma cells via mitochondria-dependent pathway[J]. Molecules，2018，23（7）：1687.

[8] CHEN Z E，WUFUER R，JI J H，et al. Structural characterization and Immunostimulatory activity of polysaccharides from *Brassica rapa* L.[J]. J Agric Food Chem，2017，65（44）：9685-9692.

[9] 王鹤，张广平，侯红平，等. 博来霉素不同给药方式致大鼠肺纤维化模型探讨[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25（11）：73-79.

[10] JUDGE J L，NAGEL D J，OWENS K M，et al. Prevention and treatment of bleomycin-induced pulmonary fibrosis with the lactate dehydrogenase inhibitor gossypol[J]. PLoS One，2018，13（5）：e0197936.

[11] KATO S，INUI N，HAKAMATA A，et al. Changes in pulmonary endothelial cell properties during bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. Respir Res，2018，19（1）：127.

[12] RAGHU G，COLLARD H R，EGAN J J，et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement：idiopathic pulmonary fibrosis：evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. Am J Respir Crit Care Med，2011，183（6）：788-824.

[13] GUZY R D，LI L，SMITH C，et al. Pulmonary fibrosis requires cell-autonomous mesenchymal Fibroblast Growth Factor（FGF）signaling[J]. J Biol Chem，2017，292（25）：10364-10378.

[14] LIU B，RONG Y，SUN D，et al. Costunolide inhibits pulmonary fibrosis via regulating NF-kB and TGF-β_1/Smad2/Nrf_2-NOX_4 signaling pathways[J]. Biochem Biophys Res Commun，2019，510（2）：329-333.

[15] ZHOU L L，WANG M，LIU F，et al. Cigarette smoking aggravates bleomycin-induced experimental pulmonary fibrosis[J]. Toxicol Lett，2019，303：1-8.

[16] 陈文彬，叶耀辉，张博文，等. 恰玛古多糖提取工艺及药理活性研究进展[J]. 江西中医药大学学报，2018，30（3）：110-114.

[17] LI Q，YANG H，WANG W，et al. Brassica rapa Polysaccharides ameliorate CCl_4 -induced acute liver injury in mice through inhibiting inflammatory apoptotic response and oxidative stress[J]. Chem Biodivers，2020，17（1）：e1900534.

[18] JAFARIAN-DEHKORDI A，ZOLFAGHARI B，MIRDAMADI M. The effects of chloroform，ethyl acetate and methanolic extracts of *Brassica rapa* L. on cell-mediated immune response in mice[J]. Res Pharm Sci，2013，8（3）：159-165.

（英文编辑：汪源；责任编辑：王晓宇）