

# 补脾益气方对哮喘模型大鼠气道炎症反应及气道嗜酸性粒细胞浸润的影响

李丽燕<sup>1</sup>, 林能明<sup>2</sup>

1. 浙江省永康市中医院, 浙江 永康 321300; 2. 浙江省杭州市第一人民医院, 浙江 杭州 310000

[摘要] 目的: 探讨补脾益气方对支气管哮喘大鼠气道炎症及嗜酸性粒细胞浸润的影响。方法: 将48只健康雄性SD大鼠随机分为4组, 每组12只。其中, 空白对照组以生理盐水激发作为对照, 哮喘模型组、地塞米松组与补脾方药组以鸡卵白蛋白激发建立哮喘模型。地塞米松组注射地塞米松, 补脾方药组以补脾益气方药灌胃, 末次给药后24h检测大鼠的各项指标。结果: 与空白对照组比较, 哮喘模型组、地塞米松组、补脾方药组中肺泡灌洗液的细胞总数及嗜酸性粒细胞(EOS)、淋巴细胞(L)、中性粒细胞(N)的比例明显升高; 血清中干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 与白介素-12 (IL-12) 浓度明显下降, 白介素-4 (IL-4)、白介素-5 (IL-5) 的浓度明显上升, IFN- $\gamma$ /IL-4 比值出现明显下降; 血清中的Eotaxin因子浓度和肺叶中Eotaxin-2蛋白的表达明显升高; 哮喘模型组巨噬细胞(M)的比例明显下降, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与哮喘模型组比较, 地塞米松组和补脾方药组中肺泡灌洗液的细胞总数、EOS、L、N的比例显著下降, M的比例明显升高; 血清中的IFN- $\gamma$ 、IL-12显著升高, IL-4、IL-5显著下降, IFN- $\gamma$ /IL-4 比值升高; 血清中Eotaxin因子浓度和肺叶中Eotaxin-2蛋白的表达明显下降, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与地塞米松组比较, 补脾方药组的IL-12与IL-5变化更甚, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 补脾益气方药可从多靶点促进Th1因子, 抑制Th2因子与嗜酸性粒细胞趋化因子, 以重塑Th1/Th2的动态平衡, 降低炎症细胞数量, 阻止嗜酸性粒细胞向炎症部位浸润, 从而改善气道炎症反应, 促进病情好转, 是今后哮喘治疗的主要方向。

[关键词] 支气管哮喘; 补脾益气方; 地塞米松; 气道炎症反应; 嗜酸性粒细胞; 动物实验; 大鼠

[中图分类号] R285 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2017) 01-0005-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.01.002

## Bupi Yiqi Formula on the Airway Inflammation Reaction and Eosinophile Infiltration into the Airways in the Rat Model of Asthma

LI Liyan, LIN Nengming

Abstract: Objective: To discuss the effect of Bupi Yiqi formula (BYF) on airway inflammation reaction and eosinophil infiltration in rats with bronchial asthma. Methods: Divided 48 healthy male SD rats into 4 groups randomly, 12 cases in each group. Among them, blank control group was stimulated with saline solution as the control group, and asthmatic model group, dexamethasone group and BYF group were induced by ovalbumin and established asthma model. After that, dexamethasone group was injected with dexamethasone, and BYF group was given BYF by gavage. 24 hours after giving the medicine for the last time, detected various indexes of rats. Results: Comparing with those in blank control group, in asthmatic model group, dexamethasone group and BYF group, the total blood cell count of bronchoalveolar lavage fluid as well as proportions of eosinophil (EOS), Lymphocyte (L) and Neutrophil (N) were raised obviously; concentrations of Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) and concentration of Interleukin-12 (IL-12) in serum were decreased significantly, concentrations of Interleukin-4 (IL-4) and Interleukin-5 (IL-5) were increased obviously, IFN- $\gamma$ /IL-4 ratio reduced significantly; concentrations of Eotaxin factor in serum and expression of Eotaxin-2 protein in alveolar were raised obviously. Proportion of macrophage (M) in asthmatic model group was dropped significantly ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Comparing with those in asthmatic model group, in dexamethasone group and BYF group, the total blood cell count of bronchoalveolar lavage fluid as well as proportions of EOS, L and N were reduced obviously, proportion of M was raised significantly, concentrations of IFN- $\gamma$  and concentrations of

[收稿日期] 2016-07-12

[作者简介] 李丽燕 (1983-), 女, 主管药师, 研究方向: 药理学。

[通讯作者] 林能明, E-mail: liliyanb1983@163.com。

IL-12 in serum were increased significantly, concentrations of IL-4 and IL-5 were dropped obviously,  $IFN-\gamma/IL-4$  ratio went up significantly; concentrations of Eotaxin Factor in serum and expression of Eotaxin-2 protein in alveolar were decreased obviously, showing significance in differences ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Changes of IL-12 AND IL-15 were more obvious in BYF group, comparing with those in dexamethasone group, differences being significant ( $P < 0.05$ ). Conclusion: BYF can promote Th1 factors from multi-targets and depress Th2 factors as well as eosinophil chemokine. It can remodel the dynamic balance between Th1/Th2, reduce the amount of inflammatory cells and prevent infiltration of eosinophil to the inflammatory sites so as to improve airway inflammation reaction and promote the recovery of disease, which is a main direction of asthmatic treatment in the future.

Keywords: Bronchial asthma; Bupi Yiqi formula; Dexamethasone; Airway inflammation; Eosinophile; Animal experiment; Rats

支气管哮喘是一种由嗜酸性粒细胞(EOS)、淋巴细胞(L)、中性粒细胞(N)等多种炎症介质及细胞因子参与的慢性炎症,其主要特征为EOS浸润而导致的可逆性气道阻塞、气道炎症、高反应性及气道重塑等<sup>[1-2]</sup>。近年来的众多研究表明,支气管哮喘的主要免疫异常为辅助T淋巴细胞亚群1、亚群2(Th1/Th2)的比例失衡,因此对于哮喘的治疗应从Th1/Th2失衡的机制着手<sup>[3-4]</sup>。西医对支气管哮喘的治疗强调抗炎及扩张气道,临床以糖皮质激素(如地塞米松)为首选药物,除此之外尚未发现特效药物。中医学认为,支气管哮喘源自于肺、脾、肾功能的失调,其主要原因在于肺不能布散津液,脾不能运输精微,致津液凝聚,导致宿痰内伏于肺,痰阻气道,肺气上逆<sup>[5]</sup>,因此,中医治疗哮喘可以从脾论治。本研究以鸡卵白蛋白(OVA)对大鼠进行致敏,建立哮喘模型,探讨补脾益气方对大鼠气道炎症指标及嗜酸性粒细胞浸润的影响,为其在临床中的运用提供理论依据。

## 1 材料与方

1.1 实验动物及分组 健康雄性SD大鼠48只,SPF级,体重180~210g,年龄7~8周,中山大学实验动物中心提供(动物合格证号为2001A032)。将48只大鼠随机分为4组,即空白对照组、哮喘模型组、地塞米松组及补脾方药组,每组12只。

1.2 实验材料 鸡卵白蛋白(ovalbumin, OVA)购自美国Sigma公司,灭活百日咳杆菌菌苗购自北京鼎国生物有限公司,地塞米松注射液由天津药业集团新郑股份有限公司生产,生产批号070404。补脾益气方:大枣6枚,防风、黄芩各15g,白术、黄芪、茯苓各10g,辛夷6g,均由本院药房开具并煎煮去药渣后合并药液,浓缩至1.0g/mL。

1.3 实验方法 将48只大鼠在无菌条件下同室分笼饲养,每笼6只,每组分2笼饲养。所有大鼠均自由饮食,饲料均经紫外线消毒,室内空气、饮用水均经无菌过滤,保持温度20~23℃,湿度35%~40%。各组大鼠处理如下:①空白对照组:在饲养的第1、第8天腹腔注射1mL的生理盐水做对照。第15天开始用生理盐水雾化激发,每天1次,30mL/次,

雾化量1mL/min,连续雾化14天。②哮喘模型组:将OVA 100mg、 $6 \times 10^9$ 个灭活百日咳杆菌、氢氧化铝干粉200mg溶于1mL生理盐水中,制成造模液,分别在饲养的第1、第8天腹腔注射,建立哮喘大鼠模型。第15天起,以OVA(浓度5%)雾化激发,每天1次,30mL/次,雾化量1mL/min,连续雾化14天。③地塞米松组:哮喘模型的建立方法同哮喘模型组。第15天开始雾化治疗,在每次雾化激发前30min于腹腔注射地塞米松,0.05mg/100g,作为阳性对照,雾化方法同哮喘模型组。④补脾方药组:哮喘模型的建立同哮喘模型组,第15天开始雾化激发,雾化前30min给予0.5g/mL的补脾益气方药灌胃,10mL/100g,然后行雾化激发,方法同上。上述各组均以大鼠呼吸急促、四肢挠痒、粪便增多、呛咳等症状为激发成功的标准,所有大鼠均在末次给药后24h内处死,并统一取材待测。

1.4 大鼠血清炎症细胞因子的检测 末次给药后24h,以2%的戊巴比妥钠行腹腔麻醉,固定大鼠四肢及背部,切开腹腔,由下腔静脉采心脏血5mL,以3000r/min离心10min后取上清液,以酶联免疫吸附法检测干扰素- $\gamma$ ( $IFN-\gamma$ )、白介素-4(IL-4)、白介素-5(IL-5)、白介素-12(IL-12)及嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)的浓度,具体操作参考相应的试剂盒说明书。

1.5 大鼠肺泡灌洗液(BALF)中细胞成分的检测 静脉采血后封闭右主支气管,于左支气管内插管注入5mL的生理盐水,对左肺进行灌洗,反复3次后回收肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF),取200 $\mu$ L BALF,加入200 $\mu$ L白细胞稀释液,以血球计数板在普通光镜下计数白细胞。将其与BALF以1500r/min离心10min,对沉淀物进行涂片,行瑞氏-姬姆萨染色,于光镜下连续数出500个白细胞,并对其中的嗜酸性粒细胞(EOS)、淋巴细胞(L)、中性粒细胞(N)与巨噬细胞(M)进行计数,计算其百分比。

1.6 大鼠肺叶中Eotaxin-2蛋白的表达检测 将未灌洗的右肺中叶组织取出,置于10%的中性甲醛溶液中固定6h,制成石蜡切片,以免疫组化法检测Eotaxin-2蛋白的表达,以

Image-pro-plus 软件测量阳性区域的平均光密度(optical density, OD)值。

1.7 统计学方法 使用 SPSS 15.0 统计软件进行分析, 计数资料以百分比表示, 两两比较行  $\chi^2$  检验; 计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 两两比较采用  $t$  检验。

## 2 结果

2.1 各组 BALF 中细胞成分结果比较 见表 1。与空白对照组比较, 哮喘模型组、地塞米松组、补脾方药组中肺泡灌洗液的细胞总数及 EOS、L、N 的比例明显升高, 哮喘模型组 M 的比例明显下降, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与哮喘模型组比较, 地塞米松组和补脾方药组细胞总数、EOS、L、N 的比例显著下降, M 的比例明显升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 各组 BALF 中细胞成分结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	细胞总数( $\times 10^4/\text{mL}$ )	EOS(%)	L(%)	N(%)	M(%)
空白对照组	12	8.08 $\pm$ 1.02	0	7.90 $\pm$ 0.38	4.92 $\pm$ 0.31	83.63 $\pm$ 1.83
哮喘模型组	12	59.16 $\pm$ 10.28 <sup>②</sup>	6.75 $\pm$ 0.35 <sup>①</sup>	29.05 $\pm$ 2.44 <sup>②</sup>	11.04 $\pm$ 1.04 <sup>②</sup>	52.69 $\pm$ 1.62 <sup>②</sup>
地塞米松组	12	39.75 $\pm$ 4.88 <sup>③④</sup>	3.22 $\pm$ 0.13 <sup>③④</sup>	9.34 $\pm$ 0.42 <sup>③④</sup>	6.68 $\pm$ 0.25 <sup>③④</sup>	81.21 $\pm$ 1.45 <sup>③</sup>
补脾方药组	12	40.41 $\pm$ 5.57 <sup>③④</sup>	2.73 $\pm$ 0.09 <sup>③④</sup>	9.96 $\pm$ 0.49 <sup>③④</sup>	6.35 $\pm$ 0.52 <sup>③④</sup>	79.49 $\pm$ 1.28 <sup>③</sup>

与空白对照组比较, ① $P < 0.05$ , ② $P < 0.01$ ; 与哮喘模型组比较, ③ $P < 0.05$

2.2 各组大鼠血清炎症细胞因子水平结果比较 见表 2。与空白对照组比较, 哮喘模型组、地塞米松组、补脾方药组血清中 IFN- $\gamma$  与 IL-12 浓度明显下降, IL-4、IL-5 的浓度明显上升, IFN- $\gamma$  /IL-4 比值出现明显下降, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与哮喘模型组比较, 地塞米松组与补脾方药组大鼠血清中的 IFN- $\gamma$ 、IL-12 显著升高, IL-4、IL-5 显著下降, IFN- $\gamma$  /IL-4 比值升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与地塞米松组比较, 补脾方药组的 IL-12 与 IL-5 变化更甚, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 2 各组大鼠血清炎症细胞因子水平结果比较( $\text{pg/mL}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IFN- $\gamma$	IL-12	IL-4	IL-5	IFN- $\gamma$ /IL-4
空白对照组	12	25.32 $\pm$ 3.26	32.15 $\pm$ 1.28	13.17 $\pm$ 1.54	13.66 $\pm$ 3.88	1.79 $\pm$ 0.44
哮喘模型组	12	11.26 $\pm$ 1.43 <sup>③</sup>	12.30 $\pm$ 0.68 <sup>②</sup>	25.28 $\pm$ 2.33 <sup>③</sup>	42.76 $\pm$ 8.74 <sup>②</sup>	0.46 $\pm$ 0.25 <sup>③</sup>
地塞米松组	12	17.11 $\pm$ 1.94 <sup>④⑤</sup>	21.85 $\pm$ 0.76 <sup>④⑤</sup>	16.57 $\pm$ 1.99 <sup>④⑤</sup>	23.71 $\pm$ 5.92 <sup>④⑤</sup>	1.03 $\pm$ 0.31 <sup>④⑤</sup>
补脾方药组	12	19.03 $\pm$ 2.01 <sup>④⑤</sup>	25.30 $\pm$ 0.83 <sup>④⑤</sup>	16.32 $\pm$ 1.86 <sup>④⑤</sup>	16.81 $\pm$ 4.59 <sup>④⑤</sup>	1.17 $\pm$ 0.28 <sup>④⑤</sup>

与空白对照组比较, ① $P < 0.05$ , ② $P < 0.01$ ; 与哮喘模型组比较, ③ $P < 0.05$ , ④ $P < 0.01$ ; 与地塞米松组比较, ⑤ $P < 0.05$

2.3 各组大鼠 Eotaxin 因子及 Eotaxin-2 蛋白的表达结果比较 见表 3。与空白对照组比较, 哮喘模型组、地塞米松组、补脾方药组血清中的 Eotaxin 因子浓度和肺叶中 Eotaxin-2 蛋白的表达明显升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。与哮喘模型组

比较, 地塞米松组和补脾方药组血清中的 Eotaxin 因子浓度和肺叶中 Eotaxin-2 蛋白的表达明显下降, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

表 3 各组大鼠 Eotaxin 因子及 Eotaxin-2 蛋白的表达结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Eotaxin(g/L)	Eotaxin-2 表达(OD)
空白对照组	12	0.03 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.02
哮喘模型组	12	0.25 $\pm$ 0.11 <sup>①</sup>	0.63 $\pm$ 0.04 <sup>①</sup>
地塞米松组	12	0.14 $\pm$ 0.07 <sup>③④</sup>	0.45 $\pm$ 0.06 <sup>③④</sup>
补脾方药组	12	0.14 $\pm$ 0.09 <sup>③④</sup>	0.43 $\pm$ 0.07 <sup>③④</sup>

与空白对照组比较, ① $P < 0.01$ ; 与哮喘模型组比较, ② $P < 0.05$ , ③ $P < 0.01$

## 3 讨论

大量临床动物实验表明, 哮喘的典型特征是 BALF 中存在大量的 EOS、淋巴细胞及中性粒细胞。由于变态反应诱发了机体免疫过程, 导致炎症细胞活化, 尤以上述三种细胞最甚, 其向炎症部位聚集、趋化, 释放血小板活化因子、内皮素、组胺、白三烯等炎性介质, 可直接或间接损伤上皮细胞, 增加黏膜通透性, 从而引发气道高反应性, 与气道阻塞、气道重塑密切相关<sup>[2, 6, 7]</sup>。因此, EOS、淋巴细胞及中性粒细胞也称为哮喘的主要炎症效应细胞。其中, BALF 中 EOS 浓度及肺组织中 EOS 的浸润程度与哮喘的严重程度呈正相关, 是哮喘临床诊断最为重要的指标。本实验对各组大鼠 BALF 成分进行定量分析, 发现健康大鼠的 BALF 中未发现 EOS 细胞, 且淋巴细胞、中性粒细胞的比例也很小, 但是, 成功建立哮喘模型后, 哮喘模型组大鼠的上述三种细胞比例明显升高, 同时, 其细胞总数也明显增加, 说明哮喘模型大鼠 BALF 中 EOS 细胞、淋巴细胞与中性粒细胞的数目及比例均出现明显升高, 原因在于哮喘模型大鼠的高炎症应激反应。经地塞米松或补脾益气方药治疗后, 无论是细胞总数, 还是三种细胞的比例均出现显著下降( $P < 0.05$ ), 说明地塞米松或补脾益气方药能有效抑制哮喘大鼠气道炎症反应, 改善哮喘症状。

补脾益气方对于哮喘炎症的改善作用可以从细胞因子的角度加以解释。近年来的诸多研究表明, 支气管哮喘的主要免疫异常为辅助 T 淋巴细胞亚群 1、亚群 2(Th1/Th2)的比例失衡, 未接受抗原刺激的 CD4<sup>+</sup>Th 细胞(即 Th0)在抗原的刺激下进行分化, 按所分泌细胞因子的类型分为 Th1、Th2 两种亚型。Th1 细胞主要分泌 IFN- $\gamma$ 、IL-12、IL-10 等细胞因子(Th1 因子), 主要介导细胞免疫反应, 对哮喘起保护作用, 其中, 尤以 IFN- $\gamma$  为特征因子, 其可对 IL-4 产生拮抗作用, 抑制 Th0 向 Th2 分化, 还可抑制 EOS 细胞、肥大细胞的活化, 促进 IL-12、IL-8 等前炎性因子的合成, 阻断 B 细胞抗体向 IgE 类转换, 从多方面抑制细胞炎症。Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、IL-13 等细胞因子(Th2 因子), 介导体液免疫反应, 促



进抗体的产生,其中,尤以IL-4为其特征因子,对Th0向Th2分化的过程起重要的调控作用,从而抑制Th1效应。此外,IL-4还可促进B细胞的活化、分化,刺激B细胞产生IgE类抗体。本研究中,哮喘模型组BALF中巨噬细胞含量显著低于空白对照组,是由于IgE的Fc片段结合巨噬细胞上的Fc受体使其处于超敏状态,在抗原再次被激发的情况下,导致巨噬细胞颗粒增多,并释放出PAF、白三烯等炎症介质,引起气管收缩、黏液分泌增加。而且,IL-4还可诱导胸腺CC趋化因子的表达,将EOS细胞与淋巴细胞聚集到气道周围,促进其浸润作用<sup>[8]</sup>。正常情况下,Th1/Th2维持着动态平衡的关系(以IFN- $\gamma$ /IL-4的比例来反映),对维持机体的正常免疫功能起决定性的作用<sup>[9]</sup>,一旦平衡遭受破坏,疾病则会随之而来。本实验研究证实,哮喘模型组的IFN- $\gamma$ 、IL-12相对空白对照组明显下降,而IL-4、IL-5则明显上升,即IFN- $\gamma$ /IL-4的比例严重下降,说明哮喘模型大鼠Th2因子的强势应答破坏了Th1/Th2的动态平衡关系。哮喘模型大鼠经地塞米松或补脾益气方药治疗后,IFN- $\gamma$ 、IL-12相对升高,IL-4、IL-5则相对降低,说明地塞米松与补脾益气方药有利于重塑Th1/Th2的动态平衡。

气道高炎症反应的主要原因在于大量炎症细胞(尤其是EOS细胞)在炎症部位募集、趋化、活化,从而释放大炎症性颗粒。嗜酸性粒细胞趋化因子(eotaxin)是EOS的选择性趋化剂,主要起到募集EOS细胞向炎症部位浸润的作用,包括eotaxin-1、eotaxin-2、eotaxin-3,尤以eotaxin-2的趋化作用最强<sup>[10]</sup>。本研究定量分析了大鼠eotaxin浓度及eotaxin-2的蛋白表达,结果发现,哮喘模型大鼠的eotaxin浓度及eotaxin-2蛋白的表达相对于空白对照大鼠有明显升高,经地塞米松或补脾益气方药后,二者均显著下降,说明地塞米松及补脾益气方药可抑制eotaxin的表达,从而阻止EOS细胞向炎症部位的浸润。

综上,地塞米松与补脾益气方药可促进Th1因子,抑制Th2因子与嗜酸性粒细胞趋化因子,以重塑Th1/Th2的动态平衡,降低炎症细胞数量,阻止嗜酸性粒细胞向炎症部位浸润,

从而改善气道炎症反应,促进病情好转。地塞米松是一种糖皮质激素,反复使用可能造成药效降低、易复发等不良反应,而补脾益气方包含多个中药方剂,可从多靶点对哮喘进行治疗,在今后哮喘的临床治疗中,可以推广使用。

#### [参考文献]

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177-185.
- [2] 中国支气管哮喘防治指南(基层版)——支气管哮喘的诊断与鉴别诊断[J]. 中国全科医学, 2013, 16(9): 3030.
- [3] 孙文豹, 米英红, 张娟娟. 动态肺功能测定在支气管哮喘与支气管哮喘中的诊断作用[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(3): 401-404.
- [4] 李志伟, 马千里, 王长征. 支气管哮喘的炎症表型及其临床意义[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2013, 6(4): 41-45.
- [5] 宿英豪, 苏奎国, 杨梅, 等. 支气管哮喘缓解期中医治疗现状[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(18): 2045-2047.
- [6] 冯晓朦, 李辉, 谢风. 婴幼儿支气管哮喘尿白三烯检测及临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(6): 971-972.
- [7] 刘明伟, 王忠平. 支气管哮喘的炎症免疫调节治疗现状[J]. 实用药物与临床, 2010, 13(6): 454-456.
- [8] Faris Q, Alenzi, Fahad GB, et al. The role of eosinophils in asthma [J]. Health, 2013, 5(2): 339-343.
- [9] 熊亮. 川芎嗪对哮喘大鼠Th1/Th2细胞因子的影响及机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2008.
- [10] 刘中娟, 林嘉友, 宋耀虹. Eotaxin及其受体与支气管哮喘[J]. 中华医学全科杂志, 2003, 2(12): 55-57.

(责任编辑:冯天保,郑锋玲)