

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.23.027

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220826.1537.015.html\(2022-08-26\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220826.1537.015.html(2022-08-26))

中医药对慢性阻塞性肺疾病 TGF- β 信号通路影响的研究进展*

陈云坤 综述,王 杰,李秀华,张文斌[△] 审校
(重庆市中医院呼吸与危重症医学科 400021)

[摘要] 转化生长因子- β (TGF- β)属于一组新近发现的调节细胞生长和分化的细胞生长因子,可以调节免疫应答、细胞增殖与分化、组织修复与细胞外基质合成和凋亡,在慢性阻塞性肺疾病发病机制中处于重要环节。因此,通过调控 TGF- β 信号通路,减少或延缓慢性阻塞性肺疾病气道重塑,将成为临床治疗慢性阻塞性肺疾病的重要方法之一。该文介绍了 TGF- β 信号通路在慢性阻塞性肺疾病中的作用及中医药调控 TGF- β 信号通路减少或延缓慢性阻塞性肺疾病气道重塑的研究进展,为中医药预防及治疗慢性阻塞性肺疾病提供重要的理论依据及开辟新的方向。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;转化生长因子- β ;信号通路;中药

[中图分类号] R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)23-4093-07

Research progress on effect of traditional Chinese medicine on TGF- β signal pathway of COPD*

CHEN Yunkun, WANG Jie, LI Xiuhua, ZHANG Wenbin[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chongqing Municipal Hospital
of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

[Abstract] TGF- β belongs to a newly discovered group of cell growth factors that regulate the cell growth and differentiation, which can regulate the immune response, cell proliferation and differentiation, tissue repair, extracellular matrix synthesis and apoptosis, and is at an important link in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Therefore, by regulating TGF- β signal pathway, reducing or delaying airway remodeling of COPD will become one of the important methods of clinical treatment of COPD. This paper introduces the role of TGF- β signaling pathway in COPD and the research progress of traditional Chinese medicine (TCM) regulation and control of TGF- β signaling pathway to reduce or delay the airway remodeling of COPD, which provides an important theoretical basis and opens up a new direction for prevention and treatment of COPD.

[Key words] COPD; TGF- β ; signal pathway; traditional Chinese medicine

慢性阻塞性肺疾病(COPD)简称慢阻肺,是一种常见的、可以预防及治疗的疾病^[1]。我国 40 岁以上 COPD 发病率达 13.7%,患者人数约 1 亿^[2],居我国疾病负担第 2 位^[3]。慢性阻塞性肺疾病全球倡议(2020 年)预计至 2060 年可能每年有超过 540 万人死于 COPD 及并发症^[4]。在 COPD 的整个病程中,慢性炎症始终都是其重要的发病机制,慢性炎症导致 COPD 气道重塑^[5],表现为细胞外基质(ECM)过度沉积,平滑肌细胞过度增生,管腔出现狭窄及纤维化。

ECM 是细胞运动、生长、分化、增殖、分泌所必需的,ECM 的积聚有利于组织损伤后的修复,而转化生长因子- β (TGF- β)在体内促进 ECM 合成中起着重要作用^[6],同时也是介导纤维增生性疾病的关键因子,其过度表达使 ECM 过度增生和沉积,是导致组织器官纤维化发生的一个重要原因。

COPD 是一种无法根治的慢性气道疾病,主要治疗药物有抗生素、糖皮质激素、茶碱类、抗胆碱药、 β_2 受体激动剂等^[4]。研究发现,药物能通过调控 TGF- β

* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msxmX1084);成都中医药大学 2020 年度“杏林学者”医院专项(YYZX2020055);重庆市名老中医药专家李秀华传承工作室建设项目(渝中医[2020]20 号)。 作者简介:陈云坤(1992-),主治医师,硕士,主要从事中医药防治慢阻肺。 [△] 通信作者, E-mail:56871072@qq.com。

减少或延缓 COPD 气道重塑,如陆小华等^[7]研究发现,老年 COPD 患者经过氨茶碱或多索茶碱治疗后,患者 TGF- β 1 水平较治疗前明显下降,提示氨茶碱或多索茶碱可以通过调节 TGF- β 1 水平减少 COPD 气道重塑。桂金艳等^[8]使用福多司坦治疗 COPD 合并肺纤维化患者,结果显示,治疗后观察组 TGF- β 1 水平显著低于对照组,提示福多司坦能优化 TGF- β 1 水平,改善患者气道重塑。于晴等^[9]运用莫西沙星与吸入舒利迭吸联合治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者,治疗后试验组患者 TGF- β 1 水平显著低于对照组,提示莫西沙星吸入舒利迭吸联合治疗 AECOPD 能通过降低 TGF- β 1 水平延缓气道重塑。现代医学治疗药物能改善患者临床症状、改善肺功能、延缓疾病进展、提高生活质量等,但亦存在头痛、恶心、呕吐、口干、腹泻、心律失常、皮疹、尿潴留等一系列不良反应^[7-10]。

中医药治疗 COPD 历史悠久,具有疗效明确、不良反应少、疗效持久等特点,目前基于 TGF- β 信号通路运用中医药治疗 COPD 具有较多实验及临床研究,但研究结果未得到系统总结与分析,故本文将对近几年中医药调控 TGF- β 信号通路治疗 COPD 的研究进展进行总结,为中医药预防及治疗 COPD 提供重要的理论依据及开辟新的方向。

1 TGF- β 信号通路

TGF- β 超家族包括抑制素、TGF- β 、生长分化因子、活化素和骨形态发生蛋白^[11],其中 TGF- β 由 3 种亚型组成,即 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3,其中 TGF- β 1 表达最多,含量最丰富^[12],TGF- β 1 可以调节免疫应答、细胞增殖与分化、组织修复与 ECM 的形成,是至今为止发现的最强 ECM 沉积促进剂^[13]。

TGF- β 1 主要通过 TGF- β 1/Smads 发挥功效^[14]。TGF- β 1 激活 Smads 蛋白,参与细胞外基质基因的合成及转录,从而参与纤维化的形成^[15]。根据结构及功能的不同可以将 Smad 蛋白分为抑制性 Smad 蛋白(Smad6、Smad7)、协同型 Smad 蛋白(Smad4)及调节型 Smad 蛋白(Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8)^[16]。典型的 TGF- β 信号通路由活化的 TGF- β 配体与 TGF- β II 型受体结合,激活募集 TGF- β I 型受体,活化的 TGF- β I 型受体激活并磷酸化 Smad2、Smad3,磷酸化的 Smad2、Smad3 与 Smad4 结合形成复合物,进而调节相应靶基因的转录,故可以通过阻断 Smad2、Smad3 磷酸化进而拮抗 TGF- β 信号的传导^[17-18]。抑制性 Smad 蛋白与 I 型受体结合从而可以拮抗 TGF- β 信号的传导^[19]。

2 TGF- β 信号通路在 COPD 中的作用

COPD 是一种具有多系统表现的慢性炎症性疾

病^[20],慢性炎症刺激气道上皮细胞释放生长因子,促进气道周围平滑肌和成纤维细胞增生,导致气道重塑^[5],气道重塑是 COPD 的病理变化^[21],研究证实,TGF- β 信号通路在 COPD 气道重塑的进展中起着重要作用,COPD 患者 TGF- β 水平升高,从而通过 TGF- β 信号通路调控 ECM 的代谢,促进其过度增生和沉积,导致 COPD 患者的气道重塑^[22-24]。WU 等^[25]研究发现,调控 COPD 患者 TGF- β /Smad 信号通路可减少 COPD 的气道重塑。陈娟等^[26]研究提示,TGF- β 在气道平滑肌细胞及上皮细胞广泛表达,且与对照组相比,COPD 患者 TGF- β 表达量明显升高,COPD 患者 TGF- β 表达量与肺功能严重程度呈正相关。蔡丹磊等^[27]等的研究表明,与对照组相比,感染组患者、未感染组患者 TGF- β 1、Smad2、Smad3 表达量升高,且感染组升高更明显,TGF- β 1 与 Smad2、Smad3 的表达量呈正相关;与对照组相比,感染组、未感染组 Smad6、Smad7 的表达量降低,且感染组降低更明显,TGF- β 1 与 Smad6、Smad7 呈负相关,提示 TGF- β 1/Smads 信号通路参与 COPD 进程。FEI 等^[28]研究显示,COPD 患者血清 TGF- β 、Smad2、Smad3 水平升高,1 s 用力呼吸容积占预计值百分比(FEV1%)与血清 TGF- β 水平呈负相关,Smad2 和 Smad3 磷酸化水平随着 COPD 的严重程度加重而逐渐增加。WANG 等^[29]通过香烟烟雾(CS)诱导 COPD 大鼠模型观察到 Smad7 表达量降低,TGF- β 1、Smad2、Smad3 的表达量升高,吸入硫化氢后,可抑制 TGF- β 1、Smad2、Smad3 的激活,增加 Smad7 的表达,从而抑制 TGF- β /Smads 信号通路,减轻 COPD 的气道重塑。可见 TGF- β 信号通路在 COPD 发生、发展进程中发挥着重要作用。因此,通过降低 TGF- β 1、Smad2、Smad3 水平,提升 Smad6、Smad7 水平以调节 TGF- β 信号通路在 COPD 治疗中具有重要意义。

3 中医药对 COPD TGF- β 信号通路的影响

中医认为,COPD 主要病理变化为本虚标实,以正虚为主要病机,正虚为肺脾肾三脏虚损,标实为痰浊、水饮、血瘀,三者相互交结。故 AECOPD 主要有解表散寒、温阳化饮、燥湿化痰、清热化痰、活血化瘀等治法,稳定期以补益肺脾肾或兼祛邪为主。目前主要从中药复方、中药有效成分来研究中医药对 COPD TGF- β 信号通路的影响。

3.1 中药复方对 COPD TGF- β 信号通路的影响

小青龙汤首载于《伤寒论》,主要由芍药、干姜、麻黄、半夏、桂枝、细辛、五味子、炙甘草组成,具有解表散寒、温肺化饮之功效,是治疗 AECOPD 外寒里饮证代表方。陈荣等^[30]研究发现,小青龙汤联合西医治疗能显著降低 AECOPD(外寒里饮证)患者白细胞介素-

6(IL-6)、TGF- β 、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,且较单纯西医治疗降低更明显,提示小青龙汤能减轻炎症及减少气道重塑,缓解 COPD 急性加重。

二陈汤记载于《太平惠民和剂局方》,由炙甘草、白茯苓、半夏、橘红组成,功效为燥湿化痰,理气和中,是治疗 AECOPD 痰浊阻肺证常用方。尚立芝等^[31]使用二陈汤加味治疗 CS 与气管滴注脂多糖(LPS)方法建立的 COPD 大鼠模型,能显著降低 COPD 大鼠模型肺组织 Smad3、Smad4 mRNA 的表达量,升高肺组织 Smad6、Smad7 mRNA 的表达量,减弱肺组织 Smad3、Smad4 蛋白的表达,增强肺组织 Smad6、Smad7 蛋白的表达,从而发挥对 ECM 沉积的抑制作用,进而抑制细支气管及肺组织结构重塑。

玉屏风散出自《究原方》,由防风、黄芪、白术组成,具有益气固表止汗之功效,为治疗 COPD 肺气虚证常用方。《医学正传》记载六君子汤由陈皮、白术、炙甘草、人参、半夏、茯苓组成,功效为益气健脾,燥湿化痰,治疗 COPD 脾胃气虚兼痰湿证。陈明等^[32]运用玉屏风散和六君子汤加减治疗痰湿阻肺型 AECOPD 患者,发现玉屏风散和六君子汤联合西医常规治疗,较单纯西医常规治疗能更加明显缓解咳嗽、咳痰、喘累、气促等症状,显著降低细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、TGF- β 1 和 MMP-9 水平,减少气道炎症细胞浸润,降低气道重塑,改善肺功能。

清气化痰丸记载于《医方考》,组成主要为枳实、瓜蒌仁、酒黄芩、茯苓、陈皮、杏仁、胆南星、制半夏等,其功效为清肺化痰,理气止咳,是临床治疗 AECOPD 痰热郁肺证的常用方。侯体保等^[33]采用加减清气化痰丸联合西医治疗 AECOPD 患者,能显著降低患者 TGF- β 1 水平,减少 ECM 过度增生和沉积,降低气道重塑,且较单纯西医治疗效果更明显。

补中益气汤记载于《内外伤辨惑论》,由当归、升麻、炙甘草、白术、柴胡、橘皮、黄芪、人参等组成,功效为补中益气,升阳举陷,是 COPD 肺气虚证常用方。骆志均等^[34]研究发现,补中益气汤能显著降低 CS 加气管内滴注 LPS 建立的 COPD 大鼠模型血清及肺组织 TGF- β 1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平,降低肺组织中 MMP-9、MMP-12 水平,减轻气道炎症,降低气道重塑。

益气活血消癥方为王琦教授治疗气虚血瘀痰阻证 COPD 稳定期经验方,由当归、水蛭、生黄芪、鳖甲、赤芍、地龙等组成,其功效为益气活血,消癥通络。王玮等^[35]研究发现,益气活血消癥方联合西医常规治疗,能有效升高 Smad7 水平,降低 TGF- β 1 及 Smad3 水平,并较单纯西医常规治疗改变更明显,提示益气

活血消癥方能通过调控 TGF- β 信号通路减少气道重塑。

芪白平肺方为晁恩祥教授治疗痰瘀阻肺证 AE-COPD 经验方^[36],由地龙、五味子、川芎、葶苈子、厚朴、薤白、生晒参、半夏、黄芪等组成,其功效为化痰祛瘀,补益肺气。苏军等^[37]研究发现,芪白平肺方联合西医常规治疗能降低中医证候积分,减少痰中 IL-5、MMP-9 水平,降低血中 TGF- β 1、Smad3 水平,升高 Smad7 水平,且较单纯西医常规治疗改善更加明显,提示芪白平肺方能通过 TGF- β 信号通路减少气道重塑,从而改善患者肺功能,提高临床疗效,可进一步进行动物实验、有效成分检测等方式研究该方治疗 COPD 的作用机制。

补气通络解毒汤由鳖甲、僵蚕、黄芪、甘草、连翘、水蛭、地龙、当归、紫菀、赤芍、川芎、皂荚刺、茯苓等组成,其功效为健脾益气、活血通络、祛痰止咳、解毒宣卫等。陈亚隽等^[38]研究结果显示,运用补气通络解毒法联合西医常规治疗 COPD 后,患者 C-反应蛋白(CRP)、IL-6、TNF- α 、ICAM-1、TGF- β 1、碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)、MMP-9 水平显著降低,且较单独西医常规治疗改善更明显,提示补气通络解毒汤能显著降低患者炎症因子水平,减少气道重塑。

芪蛭皱肺颗粒组成主要为水蛭、丹参、桔梗、黄芪、枳实、党参等,功效为益气培元、活血化瘀、瘪皱肺胀。张毅等^[39]研究表明,芪蛭皱肺颗粒可以改善 COPD 大鼠模型肺组织 TGF- β 1 mRNA、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF) mRNA 表达量,降低肺组织 TGF- β 1、PDGF 蛋白表达水平,减轻炎症反应,降低气道重塑。

理肺汤由黄芪、附子、桂枝、白术、白芍、五味子、防风、麦冬、甘草组成,具有温阳益气,补肺健脾之功效。LI 等^[40]通过 CS 及 LPS 建立 COPD 大鼠模型,与对照组相比, COPD 大鼠模型组肺组织中 IL-6、TGF- β 和 TNF- α 及血清中 TNF- α 水平增加。与模型组相比,理肺汤组肺组织中 IL-6、TGF- β 和 TNF- α 及血清中 TNF- α 显著降低,提示理肺汤能改善 COPD 大鼠模型炎症水平,降低气道重塑。

另有部分研究发现,百令胶囊^[41]、丹参多酚酸盐^[42]、灯盏花素^[43]、参蛤益肺胶囊^[44]、补肺活血胶囊^[45]等中成药在干预 COPD TGF- β 信号通路的治疗上也具有一定疗效。上述研究表明,中药汤剂及中成药干预 COPD TGF- β 信号通路主要以解表散寒、温阳化饮、燥湿化痰、清热化痰、活血化瘀、补益肺脾肾等为主,对应 COPD 肺脾肾亏损及痰浊、水饮、血瘀之病机。

3.2 中药单方及有效成分对 COPD TGF- β 信号通路

的影响

除以上中药汤剂及中成药对 COPD TGF- β 信号通路的研究,还有部分关于中药单方及有效成分的研究。

《神农本草经》记载:赤芍为“主邪气腹痛,除血痹,破坚积寒热……”,善于清热凉血,活血化瘀,其主要成分为芍药苷、羟基芍药苷、丹皮酚等。芍药苷具有解热镇痛之功效,丹皮酚能抗血小板聚集、抗血栓形成、改善微循环等。徐飞等^[46]研究发现,赤芍能够抑制 TGF- β 1、MMP-2、MMP-9、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)表达,调控 ECM 的沉积与降解,减少 COPD 大鼠气道重塑,改善肺功能。

冬虫夏草是一种补益肺脾常用的补品,常用来治疗呼吸系统疾病。YANG 等^[47]通过 CS 及 LPS 建立 COPD 大鼠模型,与对照组相比,模型组 COPD 大鼠模型 TGF- β 1 蛋白及 mRNA 表达水平显著升高,同时 TGF- β 受体 I、TGF- β 受体 II 表达水平也显著高于对照组,p-Smad2 和 p-Smad3 蛋白表达水平显著上调,Smad7 的表达水平显著降低;与模型组相比,冬虫夏草组 TGF- β 1、TGF- β 受体 I、TGF- β 受体 II 表达水平明显降低,p-Smad2 和 p-Smad3 的高表达显著降低,Smad7 蛋白表达水平不同程度升高。表明冬虫夏草可以通过调节 TGF- β 1/Smad 信号通路相关蛋白的表达影响 COPD 的气道重塑。

《神农本草经》描述:黄芩为“主诸热黄疸……恶创恒蚀,火疡。”其功效为清热燥湿,泻火解毒,主要成分为黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素等,黄芩苷具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、改善肺功能等作用^[48]。XU 等^[49]研究结果显示,黄芩能够显著改善 CS 诱导的 COPD 大鼠模型肺功能,降低 IL-6、IL-8、TGF- β 、MMP-2、MMP-9 和基质金属蛋白酶组织抑制因子 1(TIMP-1)水平,以减轻气道炎症,改善气道重塑。

银杏叶具有活血化瘀,通络止痛,敛肺平喘等功效,其银杏叶提取物(EGb)主要成分为黄酮类等,具有清除自由基、抗炎、减少血小板聚集、保护血管等作用。刘忠^[50]研究发现,EGb 组支气管肺泡灌洗液(BALF)中 TGF- β 1 水平较 COPD 模型组显著下降,表明 EGb 能够有效降低 COPD 大鼠气道结构及肺血管的重塑,改善肺功能。

青蒿琥酯是中草药青蒿的半合成衍生物,通常用作抗疟剂^[51]。此外,青蒿琥酯已被证明具有抗炎和抗氧化活性^[52-53]。青蒿琥酯可以通过抑制 TGF- β 1/Smad3 激活改善博来霉素诱导的大鼠肺纤维化病理学^[54]。PAN 等^[55]研究发现,CS 可触发 COPD 大鼠 TGF- β 1 释放,激活其下游信号 Smad2/3 磷酸化,促进气道重塑;青蒿琥酯能降低 TGF- β 1 水平,抑制

Smad2/3 磷酸化,从而减少气道炎症及气道重塑。

人参具有调节免疫力、抗炎、抗纤维化等作用,还可以减少呼吸道感染的症状^[56]。人参皂苷 Rg1 是人参的主要活性成分之一,具有抗炎、抗氧化、调高免疫力等作用。GUAN 等^[57]研究结果显示,人参皂苷 Rg1 能显著下调 CS 诱导 COPD 大鼠模型肺组织中 MMP-9 蛋白表达水平及 MMP-9 与 TIMP-1 的比率,降低 TGF- β 1 水平,抑制 Smad2、Smad3 磷酸化,从而减轻气道炎症及气道重塑。

以上结果表明,部分单味中药及中药有效成分对 COPD 的 TGF- β 信号通路有一定调节作用,但目前为止,单味中药或中药有效成分干预 COPD 的 TGF- β 1 信号通路的种类发掘仍较少,这可能与 COPD 病因病机复杂,单味中药或中药有效成分的疗效较为局限有关。

4 小 结

TGF- β 信号通路在 COPD 发生、发展进程中发挥着重要作用,上述研究显示,调控 TGF- β 信号通路是中医药治疗 COPD 的重要作用机制之一。本文对近几年中药复方、单味中药及中药有效成分对 COPD TGF- β 信号通路的影响进行总结,上述研究表明,中药汤剂及中成药主要以解表散寒、温阳化饮、燥湿化痰、清热化痰、活血化瘀、补益肺脾肾等功效调节 COPD TGF- β 信号通路。此外,单味中药及中药成分,如赤芍、冬虫夏草、黄芩、银杏叶提取物、青蒿琥酯、人参皂苷 Rg1 对 COPD TGF- β 信号通路亦具有一定的调节作用。但因中药汤剂及中药成分复杂,作用机制尚不完全明确,故关于中医药对 COPD TGF- β 信号通路的调控作用有待深入研究,其他中医疗法如针刺、艾灸、穴位注射、穴位埋线、穴位贴敷、皮内针等对 COPD TGF- β 信号通路是否有干预作用,有待进一步研究。

参考文献

- [1] LI J S. International clinical practice guideline of chinese medicine: chronic obstructive pulmonary disease [J]. World J Traditional Chin Med, 2020, 6(1): 39.
- [2] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [3] PENG Y, WANG H, VOS T, et al. A subnational analysis of mortality and prevalence of

- COPD in China from 1990 to 2013: findings from the global burden of disease study 2013 [J]. *Chest*, 2016, 150(6):1269-1280.
- [4] Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2021 report[EB/OL]. (2020-11-17) [2021-10-01]. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3):170-205.
- [6] HAO B, SUN R, GUO X, et al. NOX4-Derived ROS promotes collagen I deposition in bronchial smooth muscle cells by activating noncanonical p38MAPK/Akt-Mediated TGF- β Signaling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(3):6668971.
- [7] 陆小华, 张学会, 沈静妍, 等. 氨茶碱与多索茶碱对老年慢性阻塞性肺病患者气道重塑及血清激活素 A、转化生长因子 β 1 水平影响的对比研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(7):70-73.
- [8] 桂金艳, 张丽颖, 孙莲. 福多司坦治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺纤维化效果及对肺功能、肺纤维化和血清涎液化糖链抗原-6、转化生长因子 β 1、趋化因子 13 水平的影响[J]. *实用医院临床杂志*, 2021, 18(1):109-112.
- [9] 于晴, 王靖曠. 莫西沙星联合舒利迭吸入对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 SAA TGF- β 1 coeptin sICAM-1 的影响[J]. *河北医学*, 2018, 24(6):905-908, 912-914.
- [10] 郭丽. 布地奈德联合异丙托溴铵对慢性阻塞性肺病患者症状改善及肺功能的影响[J]. *慢性病学杂志*, 2019(12):1909-1910, 1913.
- [11] LIU L, LI Q, YANG L, et al. SMAD4 feedback activates the canonical TGF- β family signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):10024.
- [12] YANG D, DAI F, YUAN M, et al. Role of transforming growth factor- β 1 in regulating fetal-maternal immune tolerance in normal and pathological pregnancy [J]. *Front Immunol*, 2021(12):689181.
- [13] WANG W, LIU Z, NIU J, et al. Feibi recipe reduced pulmonary fibrosis induced by bleomycin in mice by regulating BRP39/IL-17 and TGF β 1/Smad3 signal pathways[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020(10):5814658.
- [14] CHEN L, YANG T, LU D W, et al. Central role of dysregulation of TGF- β /Smad in CKD progression and potential targets of its treatment [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018(101):670-681.
- [15] MENG X M, TANG P M, LI J, et al. TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis [J]. *Front Physiol*, 2015(6):82.
- [16] ZAKRZEWSKI P K. Canonical TGF- β signaling and its contribution to endometrial cancer development and progression-underestimated target of anticancer strategies[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(17):3900.
- [17] HUANG Y, LIAO L, SU H, et al. Psoralen accelerates osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells by activating the TGF- β /Smad3 pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3):940.
- [18] SABBADINI F, BERTOLINI M, DE MATTEI S, et al. The multifaceted role of TGF- β in gastrointestinal tumors [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(16):3960.
- [19] ASCHNER Y, DOWNEY G P. Transforming growth factor- β : master regulator of the respiratory system in health and disease [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 54(5):647-655.
- [20] KYRIAKOPOULOS C, GOGALI A, KOSTIKAS K, et al. Hypercoagulable state in COPD—a comprehensive literature review [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(8):1447.
- [21] JONES R L, NOBLE P B, ELLIOT J G, et al. Airway remodelling in COPD: it's not asthma! [J]. *Respirology*, 2016, 21(8):1347-1356.
- [22] MAHMOOD M Q, REID D, WARD C, et al. Transforming growth factor (TGF) β 1 and Smad signalling pathways: a likely key to EMT-associated COPD pathogenesis [J]. *Respirology*, 2017, 22(1):133-140.
- [23] WESTERGREN-THORSSON G, BAGHER M, ANDERSSON-SJÖLAND A, et al. VEGF synthesis is induced by prostacyclin and TGF- β in dis-

- tal lung fibroblasts from COPD patients and control subjects: Implications for pulmonary vascular remodelling[J]. *Respirology*, 2018, 23(1):68-75.
- [24] HE S, SUN S, LU J, et al. The effects of the miR-21/SMAD7/TGF- β pathway on Th17 cell differentiation in COPD[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):6338.
- [25] WU N, WU Z, SUN J, et al. Small airway remodeling in diabetic and smoking chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(9):7927-7944.
- [26] 陈娟, 崔节达, 郭晓桐, 等. 慢性阻塞性肺疾病小气道 NOX4、TGF- β 的表达与气道重塑的关系[J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33(6):481-487.
- [27] 蔡丹磊, 黄中伟, 包玉华, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染患者 TGF- β 1/Smads 信号通路的表达[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(21):3253-3257.
- [28] FEI J, FU L, CAO W, et al. Low Vitamin D status is associated with epithelial-mesenchymal transition in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Immunol*, 2019, 203(6):1428-1435.
- [29] WANG L, MENG J, WANG C, et al. Hydrogen sulfide alleviates cigarette smoke-induced COPD through inhibition of the TGF- β 1/smad pathway[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(3):190-200.
- [30] 陈荣, 李海静, 李娥, 等. 小青龙汤加减对慢性阻塞性肺病急性期(外寒内饮型)患者 TGF- β 1、YKL-40、MMP-9 及肺功能的影响[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(4):184-188.
- [31] 尚立芝, 季书, 刘坦, 等. 二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病大鼠信号转导蛋白 Smad3,4,6,7 基因表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(10):139-146.
- [32] 陈明, 周继朴, 王玉光, 等. 基于培土生金理论应用玉屏风散和六君子汤治疗痰湿阻肺型慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(8):949-952.
- [33] 侯体保, 刘锐, 何嘉, 等. 清气化痰丸加减治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效及对患者炎性反应、气道重塑和血栓形成机制的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(10):74-80.
- [34] 骆志均, 何明丰. 补中益气汤加味对慢性阻塞性肺疾病大鼠的治疗作用及机制研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(12):2401-2406.
- [35] 王玮, 吴海斌, 王晓然, 等. 益气活血消癥方对 COPD 患者的疗效及 TGF- β 1/smad 信号通路的影响[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(4):652-656.
- [36] 吴凡, 李泽庚, 董昌武, 等. 芪白平肺胶囊通过调节 SIRT1/FoxO3a 通路改善 COPD 气虚痰瘀证大鼠炎症及氧化应激状态[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35(2):115-120.
- [37] 苏军, 荆晶. 基于 TGF- β 1/Smad 信号通路探讨芪白平肺方对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰瘀阻肺证)患者诱导痰炎症因子及气道重塑的影响[J]. *中医药导报*, 2021, 27(6):81-85.
- [38] 陈亚隽, 鲍敏, 甄海宁, 等. 补气通络解毒法治疗老年慢性阻塞性肺疾病缓解期患者 49 例[J]. *环球中医药*, 2019, 12(10):1586-1589.
- [39] 张毅, 李娟, 张弢, 等. 芪蛭皱肺颗粒对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠 TGF- β 1、PDGF 表达的调控作用[J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(1):7-12.
- [40] LI C, YAN Y, SHI Q, et al. Recuperating lung decoction attenuates inflammation and oxidation in cigarette smoke-induced COPD in rats via activation of ERK and Nrf2 pathways[J]. *Cell Biochem Funct*, 2017, 35(5):278-286.
- [41] 薛智文, 李英. 百令胶囊对肺肾两虚型慢性阻塞性肺疾病患者 BODE 指数、生活质量及对外周血 TGF- β 、MMP-9/TIMP-1 表达的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(25):2822-2826.
- [42] 卢一, 杨达性, 刘婷, 等. 丹参多酚酸盐辅助治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期老年患者外周血 sTREM-1 与 TGF- β 的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(18):4461-4464.
- [43] 杜飞, 贺刚, 陈代刚, 等. 灯盏花素对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道重塑的影响[J]. *河北中医*, 2017, 39(7):1069-1073.
- [44] 郝英, 钟红卫, 古远云, 等. 参蛤益肺胶囊调控慢性阻塞性肺疾病大鼠 TGF- β 1/Smad 信号通路的研究[J]. *河南中医*, 2019, 39(6):863-867.
- [45] 廖敏. 补肺活血胶囊联合西药治疗慢性阻塞性肺疾病的临床观察[J]. *广西中医药大学学报*, 2018, 21(1):14-16.
- [46] 徐飞, 林锦培, 李璐璐, 等. 赤芍对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道重塑的影响及机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4):1755-1760.

- [47] YANG L, JIAO X, WU J, et al. Cordyceps sinensis inhibits airway remodeling in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(3):2731-2738.
- [48] HAO D, LI Y, SHI J, et al. Baicalin alleviates chronic obstructive pulmonary disease through regulation of HSP72-mediated JNK pathway [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1):53.
- [49] XU F, LIN J, CUI W, et al. Scutellaria baicalensis attenuates airway remodeling via PI3K/Akt/NF- κ B Pathway in cigarette smoke Mediated-COPD rats model [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018(5):1281420.
- [50] 刘忠. 银杏叶提取物对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠 ET-1、TGF- β 1 的影响 [J]. *中国药房*, 2011, 22(43):4051-4053.
- [51] ZECH J, DZIKOWSKI R, SIMANTOV K, et al. Transdermal delivery of artemisinins for treatment of pre-clinical cerebral malaria [J]. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*, 2021, 2021(16):148-154.
- [52] ZHAO D, ZHANG J, XU G, et al. Artesunate protects LPS-induced acute lung injury by inhibiting TLR4 expression and inducing Nrf2 activation [J]. *Inflammation*, 2017, 40(3):798-805.
- [53] VERMA S, KUMAR V L. Artesunate affords protection against aspirin-induced gastric injury by targeting oxidative stress and proinflammatory signal-ing [J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(2):390-397.
- [54] WANG C, XUAN X, YAO W, et al. Anti-fibrotic effects of artesunate on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in Sprague Dawley rats [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1):1291-7.
- [55] PAN K, LU J, SONG Y. Artesunate ameliorates cigarette smoke-induced airway remodeling via PPAR- γ /TGF- β 1/Smad2/3 signalling pathway [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1):91.
- [56] ALSAYARI A, MUHSINAH A B, ALMA GHASLAH D, et al. Pharmacological efficacy of ginseng against respiratory tract infections [J]. *Molecules*, 2021, 26(13):4095.
- [57] GUAN S, LIU Q, HAN F, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates cigarette smoke-induced airway fibrosis by suppressing the TGF- β 1/Smad pathway in vivo and in vitro [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017(5):6510198.

(收稿日期:2022-02-10 修回日期:2022-06-11)

(上接第 4092 页)

- [25] SUZUKI J, OIZUMI H, WATARAI H, et al. The preoperative assessment of subpleural lung cancer movement to distinguish thoracic wall adhesion or invasion using four-dimensional computed-tomography [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 67(12):1097-1099.
- [26] HU W, ZHANG K, HAN X, et al. Three-dimensional computed tomography angiography and bronchography combined with three-dimensional printing for thoracoscopic pulmonary segmentectomy in stage IA non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(2):1187-1195.
- [27] THIAM K, BERBIS J, LAROUMAGNE S, et al. Diagnostic accuracy of lateral decubitus chest radiography before pleural maneuvers for the management of pleuritis in the era of chest ultrasound [J]. *Respiration*, 2018, 95(6):449-453.
- [28] THIAM K, GUINDE J, LAROUMAGNE S, et al. Lateral decubitus chest radiography or chest ultrasound to predict pleural adhesions before medical thoracoscopy: a prospective study [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(10):4292-4297.
- [29] TAMURA M, MATSUMOTO I, SAITO D, et al. Dynamic chest radiography: Novel and less-invasive imaging approach for preoperative assessments of pleural invasion and adhesion [J]. *Radiol Case Rep*, 2020, 15(6):702-704.

(收稿日期:2022-02-05 修回日期:2022-05-22)