

本文引文格式:宋章波,雍文兴,张欢欢,等.慢性阻塞性肺疾病气道重塑机制与中医药治疗进展[J].右江民族医学院学报,2024,46(6):988-991,1001.

【医学综述】

慢性阻塞性肺疾病气道重塑机制与中医药治疗进展

宋章波¹,雍文兴²,张欢欢¹,蒙占权³

1. 甘肃中医药大学中西医结合学院,甘肃 兰州 730030;
2. 甘肃中医药大学附属医院急诊科,甘肃 兰州 730030;
3. 甘肃中医药大学附属医院(北院)内科,甘肃 兰州 730200]

摘要:气道重塑是导致慢性阻塞性肺病(COPD)进展的一个重要原因,但目前对于 COPD 气道重塑发生机制仍知之甚少,尚无有效逆转的药物,因此深入研究其发生机制并寻找有效干预气道重塑的药物是治疗 COPD 的关键所在。本文将近十年来相关研究进行回顾,总结目前 COPD 气道重塑相关机制的研究进展,同时对中医药治疗 COPD 气道重塑研究进展加以综述。

关键词:肺疾病,慢性阻塞性;气道重塑;中医药

中图分类号:R563.9

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2024)06-0988-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.06.026

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是一种具有气流阻塞特征的呼吸系统常见病,其致残率和病死率较高,在全球 30~79 岁的人群中 COPD 患病率为 7.6%~10.6%^[1]。患病人群生活质量和劳动能力严重下降,因此成为一个亟需解决的重要公共卫生问题。气道重塑是指在慢性炎症、吸烟、缺氧等因素的刺激下,气道结构和功能发生改变,表现为上皮胶原蛋白沉积、基底膜的透明蛋白变性、上皮层下的纤维化增殖,气道上皮细胞间的杯状细胞增生和肥大,淋巴细胞、嗜酸细胞和肥大细胞的浸润和活化,从而导致气道壁增厚、气道壁结构发生改变、气道动力出现滞缓或僵硬和对支气管解痉剂的反应性降低^[2]。

1 COPD 气道重塑的相关影响因素

1.1 慢性炎症 研究发现^[3]长期慢性的气道炎症是引起气道重塑的关键因素,在 COPD 中,炎症对组织损伤是持续存在的,即炎症在患者戒烟后很长一段时间后内仍然存在。在中性粒细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞及炎症介质、活性氧作用下,IL-6、IL-8 在受损的上皮和内皮等炎症部位聚集,肿瘤坏死因子(TNF)- α 、CXC 趋化因子、单核细胞趋化肽(MCP)-1、LTB₄ 等的释放增强,基质金属蛋白酶(MMPs)和组织蛋白酶分泌增多,使气道上皮呈现出炎性损伤—修复—再损伤—再修复的循环,最终使气道壁增厚、气道壁结构发生

改变^[4-5]。

1.2 吸烟 目前,大量研究表明,吸烟可以引起 COPD 患者气道重塑,其机制与吸烟所引起的氧化应激、炎症介质释放对气道的损伤有关。香烟烟雾中包含的氧化剂可直接伤害细胞和组织,灭活防御机制,并引发炎症,从而产生氧化应激。香烟烟雾由高浓度的自由基物质和其他氧化物组成,进入气道后会在气道上皮内衬液中溶解,使活性氧在肺部聚积^[6],造成气道上皮细胞损伤,诱导气道平滑肌细胞增生,促进气道壁增厚^[7]。中性粒细胞在氧化应激下大量积聚在 COPD 患者的气道中,分泌丝氨酸蛋白酶,包括 MMP 和中性粒细胞弹性蛋白酶,并穿过被丝氨酸蛋白酶破坏的肺的细胞外基质,导致气道重塑^[8]。香烟烟雾使 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)激活^[9],导致 IL-8 和 TNF- α 炎症因子的释放,中性粒细胞聚集、丝氨酸蛋白酶分泌和肺结构破坏^[10]。

1.3 缺氧 缺氧是 COPD 最基本的病理生理特征之一,间歇性缺氧在体外诱导内皮细胞中 NF- κ B 依赖性细胞因子的上调,在持续缺氧状态下,NF- κ B 与 HIF-1 α 相互作用,促进炎症基因的表达。在 COPD 患者中,随着动脉氧张力的降低,TNF- α 和可溶性 TNF 受体的循环水平增加,最终引发气道重塑^[11]。在缺氧条件下,脯氨酸羟化酶羟甲基化活性降低,使 HIF-1 α 趋于稳定化,与下游靶基因的低氧反应元件相结合,从而

基金项目:国家自然科学基金项目(82160868);甘肃省科技计划资助(22ZD1FA001)

第一作者:宋章波,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合防治肺系疾病研究,E-mail:1552286161@qq.com

通讯作者:蒙占权,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合防治肺系疾病研究,E-mail:2557612357@qq.com

诱导 MMPs、一氧化氮合酶、血管内皮生长因子增多,使弹性蛋白酶-抗弹性蛋白酶失衡,导致 COPD 气道重塑的产生^[12]。

2 COPD 气道重塑的相关机制

2.1 基质金属蛋白酶-9(MMP-9) MMP-9 又称明胶酶 B,主要由单核细胞、巨噬细胞和内皮细胞合成和分泌,它特异性地结合底物,包括 IV 型胶原和明胶,降解弹性蛋白等 ECM 成分,使炎性细胞向炎症部位聚集、活化,从而参与并加重气道炎症反应,参与包括肺气肿在内的 COPD 的组织重塑过程^[13]。ZHANG Y 等^[14]对高分化肺鳞状细胞癌患者的肺组织标本进行检测,发现 COPD 组 MMP-9 的表达显著升高,支气管上皮细胞纤毛倒伏脱落,肺泡间隔破坏,平滑肌细胞增生和胶原沉积导致动脉壁增厚和管腔变窄,肺组织结构的完整性消失。MARTINS-OLIVERA B T 等^[15]发现,使用紫荊酸激肽释放酶抑制剂(rBbKI)治疗后,肺气肿小鼠弹性蛋白酶诱导的肺部炎症和细胞外基质重塑减少,其机制是通过降低气道和肺泡壁中 MMP-9 和其抑制剂 TIMP-1 实现。综上,MMP-9 表达增高致使气道上皮内胶原沉积,使气道管壁增厚,管径变狭窄,最后进展为气道重塑。

2.2 上皮间充质转化(EMT) EMT 是组织纤维化过程中发生的上皮细胞脱黏附而转变成具有迁移能力的间质细胞的现象,可导致 COPD 气道壁纤维化和管壁的增厚。TGF- β 与受体结合后并磷酸化 Smad2/3,磷酸化后的 Smad2/3 与胞浆中 Smad4 形成复合物进而发生核转移,诱导 EMT 的形成。TGF- β 还可以与 Wnt、Hedgehog、Notch、Ras-MAPK 和 PI3K/AKT 等系列信号通路和转录因子发挥协同作用,进而诱发 EMT^[16]。ZUO H X 等^[17]通过体外实验发现,烟雾暴露使 TGF- β 1 表达升高,增强了 Smad2 和 Smad3 的磷酸化,进而导致支气管上皮细胞系 BEAS-2B 中 E-钙黏蛋白减少和胶原蛋白 I、间充质标志物 T γ 蛋白表达明显增强,导致 EMT 发生。GUAN R J 等^[18]发现在烟雾诱导的 COPD 小鼠肺中 TGF- β 1 升高,并且通过使用硫化氢供体 NaHS 后可显著抑制其表达,进而抑制 Smad3 磷酸化,抑制支气管上皮细胞的氧化应激,减弱 CSE 诱导的 EMT,减少了支气管周围纤维化的形成。此前关于 EMT 的研究多数集中在肿瘤的发生发展方面,近年来 EMT 现象在 COPD 气道重塑中的作用引起研究者的关注,烟雾、粉尘等刺激后使多种信号通路激活致使 EMT 的发生,最终导致 COPD 持续性的气流受限,气道重塑,病情加重。

2.3 磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/Akt 信号通路

PI3K 具有蛋白激酶及类脂激酶的双重活性,根据结构、分子构型、激活方式和底物特异性,将其分为 I、II

和 III 类,其中 I 类和 II 类参与细胞的信号传导,II 类和 III 类参与膜运输。PI3K I 类目前研究最为广泛,它包括 I A 和 I B 亚型。Akt 是一类进化保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是 PI3K 下游的关键靶蛋白,主要由 N 端的 Pleckstrin 同源结构域、中间的激酶催化结构域以及 C 端的疏水基序组成^[19]。在 ECM 作用下 PI3K/Akt 信号通路被激活,进而使气道平滑肌细胞中 MMP-9 及促炎趋化因子 C-X-C 基序配体 1(CXCL1)、CXCL8 及 IL-6 的水平表达升高,诱导 ASMCs 的增殖,表明 PI3K/Akt 信号通路介导 MMPs 共同参与 COPD 气道重塑^[20]。PI3K/Akt 信号通路可以刺激 kappa B 抑制因子激酶诱导的 I κ B 磷酸化,使 p50 和 p65 从 I κ B/p50-p65 复合物中解离,进而入核后与炎症相关基因结合参与其转录过程,也可以通过上调血管内皮生长因子、TGF- β 促进成纤维细胞因子的表达,发挥 NF- κ B 的级联效应,促进 COPD 气道重塑^[21]。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 激活 PI3K/Akt,使炎症因子 IL-13、IL-9、IL-1 和 TNF- α 的表达升高,活化的 PI3K/Akt 又可进一步上调 HIF-1 α 表达,加重炎症反应并使气道壁改变,从而加重 COPD 的病理改变^[22]。因此,深入研究 PI3K/Akt 信号通路在 COPD 气道重塑的发生机制至关重要,通过调控 PI3K/Akt 信号通路,干预其上下游因子,可能成为治疗 COPD 气道重塑的新途径。

2.4 TLR4/NF- κ B 信号通路 Toll 样受体(TLR)是参与非特异性免疫的一类重要蛋白质分子,也是连接非特异性免疫和特异性免疫的桥梁,诱导氧化应激、炎症、上皮间充质转化和纤维化。TLR4 是 TLR 家族的成员,可激活下游物质核因子- κ B(NF- κ B),被活化的 NF- κ B 会产生核易位,进入细胞核发挥作用,并且由 TLR4/NF- κ B 介导的信号通路能够引起炎症因子的表达、肺气道结构的重塑^[23]。陈训春等^[24]敲除小鼠 TLR4 基因进行实验,发现在 COPD 模型中,与野生型小鼠相比,TLR4 基因敲除小鼠肺组织炎症减弱,肺组织 NF- κ B 相关蛋白表达、BALF 中炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平以及 Masson 三色染色面积降低,表明 TLR4/NF- κ B 通路激活加重 COPD 小鼠气道纤维化的程度。HAN G C 等^[25]发现在核苷酸结合寡聚结构域-1(NOD1)作用下,TLR4/NF- κ B 信号通路激活,导致肺部炎症趋化因子和细胞因子 Ccl-2、Cxcl-10、IL-1 β 和 IFN- γ 的分泌,使气道壁厚度增加,肺组织学损伤。炎症反应被认定为 COPD 气道重塑发生的关键因素,而 TLR4/NF- κ B 信号通路是炎症过程中的重要通路之一,因此,调控 TLR4/NF- κ B 通路是缓解 COPD 气道重塑的有效方式。

2.5 其他 LIU C H 等^[26]发现,通过抑制气管上皮

细胞的铁死亡减少氧化应激和 EMT 发生,其机制与 PTGS2/PGE2 信号通路密切相关。几丁质酶-3 样蛋白 1(YKL-40)通过刺激人肺成纤维细胞的增殖、分化和胶原蛋白合成,增加 p-40 和 ERK 的磷酸化,使胶原蛋白在气道壁中沉积,来促进 COPD 的气道重塑^[27]。长链非编码 RNA NNT-AS1 通过激活 miR-582-5p 上调 FBXO5 表达,导致香烟提取物诱导的支气管上皮细胞增殖和气道重塑^[28]。c-Jun N 端激酶信号传导可激活与气道增生和化生响应相关的免疫缺陷通路,驱动下游转录因子叉头框 O 类家族成员蛋白 激活,参与气道重塑。因此,调控 PTGS2/PGE2、JNK 信号通路等可能成为治疗 COPD 气道重塑的新途径。

3 中医药与 COPD 相关治疗进展

COPD 归属于中医学“喘证”“肺胀”的范畴,属本虚标实之病,肺脾肾亏虚为本,痰饮、瘀血为标,治疗多从补肺益气、健脾益肾,化痰祛瘀等角度组方进行干预^[29],近年来大量研究证实具有化痰散瘀、益气固本等功效的中药能改善气道重构。CUI H Y 等^[30]等研究发现红景天通过抑制 COPD 模型大鼠 ERK1/2 和 Smad3 信号通路,降低 IL-6、IL-8 和 TNF- α 表达,减轻香烟烟雾和脂多糖对肺泡结构造成严重损伤及肺组织纤维化程度。WANG Y A 等^[31]发现宣白承气汤可以抑制 COPD 小鼠肺组织中 MMP-9 的表达,使肺泡壁和肺炎细胞浸润损伤得到改善。黄勇等^[32]研究发现在熏烟联合脂多糖法建立的 COPD 大鼠模型中,野菊花颗粒高剂量组与模型组相比较可见肺组织炎性细胞浸润较少,支气管壁结构完整,其机制与降低羟脯氨酸浓度和 MMP-9、TIMP-1 的表达水平相关。同样,WANG C Y 等^[33]也发现高剂量六味补气胶囊可以通过降低 COPD 大鼠肺泡巨噬细胞中 MMP-9 蛋白表达水平,减轻 COPD 导致的肺泡破裂、细支气管狭窄。LI Y Y 等^[34]发现,补肺活血胶囊通过抑制 TGF- β 1 驱动的 Smad2/3 磷酸化,使 TNF- α 、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、胶原蛋白 T γ (Col T γ)、波形蛋白和纤连蛋白表达降低,进而抑制 EMT 和成纤维细胞在体内和体外向肌成纤维细胞的转变,有效减少 EMT 的发生。贺薇静等^[35]研究发现,补肺益肾组分方调控 TGF- β 1/Smad 通路,降低 PM2.5 诱导升高的 COPD 大鼠肺组织中 TGF- β 1、p-Smad2/3、Smad4 蛋白表达,使肺组织 E-cad 表达增加,N-cad、 α -SMA、COL I 表达降低,抑制 EMT。XU F 等^[36]研究发现,黄芩通过抑制 COPD 大鼠肺部 p-AKT 和 p-NF- κ B 表达,阻断 PI3K/AKT/NF- κ B 通路的活化,使 TGF- β 1、MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 的水平降低,改善支气管平滑肌和肺动脉平滑肌细胞的增厚,减弱香烟烟雾介导的 COPD 大鼠模型的气道重塑。李敏静等^[37]通过使用温肾益气颗粒

调节 PI3K/Akt mTOR 信号传导通路,使大鼠平滑肌细胞的增殖受到抑制,减轻 COPD 引起的气道壁增厚变形,从而避免气道狭窄、气道阻力增加。YANG L L 等^[38]发现肺康颗粒可以通过 TLR4/NF- κ B 信号通路改善 COPD 大鼠的气道阻塞,其机制与提高 TLR4 和 I κ B 蛋白表达,降低核蛋白 NF- κ B p65 和 p-I κ B 蛋白表达相关。王蕾等^[39]也发现,石斛多糖对香烟烟雾提取物损伤的人支气管上皮细胞具有明显的保护作用,其机制可能是通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路活性,使 IL-8、IL-1 β 、IL-4、IL-13、TGF- β 含量及 TLR4、MyD88、NF- κ B、p-NF- κ B、NES-NF- κ B 和 IL-4 表达降低,减少 NF- κ B 入核实现。

4 问题与展望

COPD 气道重塑是一个极为复杂的病理生理过程,涉及诸多因素和细胞分子机制。虽然近些年对于 COPD 研究较多,但对于 COPD 气道重塑的具体机制仍不甚明了,并且尚无有效逆转药物。COPD 结构重塑的中医病机为肺胀痰瘀,即肺病日久,肺气亏虚,痰瘀互结,阻滞气道。中医在补虚通络的基础上辨证论治,行气化痰、散结消癥诸法并施,使肺络通畅,恢复肺主宣发肃降的功能,以控制和阻断病情发展。但目前大量关于治疗 COPD 气道重塑的中药和复方集中于体内实验,体外实验和临床实验较少,其可靠性有待进一步证实。中药复方成分复杂且靶点较多,需要进一步筛选其复方中重要成分和关键靶点,确保中药复方治疗 COPD 气道重塑的精准性。

参考文献:

- [1] CALVERLEY P M A, WALKER P P. Contemporary concise review 2022: chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respirology*, 2023, 28(5): 428-436.
- [2] WANG Y J, XU J Y, MENG Y Q, et al. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 3341-3348.
- [3] JIN T, LIU X, LI G, et al. Intravenous injection of BMSCs modulate tsRNA expression and ameliorate lung remodeling in COPD mice[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 450.
- [4] ZHOU-SUCKOW Z, DUERR J, HAGNER M, et al. Airway mucus, inflammation and remodeling: emerging links in the pathogenesis of chronic lung diseases[J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 367(3): 537-550.
- [5] BAGDONAS E, RAUDONIUTE J, BRUZAUSKAITE I, et al. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 995-1013.
- [6] SALMAN R, TALIH S, EL-HAGE R, et al. Free-base and total nicotine, reactive oxygen species, and carbonyl emissions from IQOS, a heated tobacco product[J]. *Nico-*

- tine Tob Res, 2019, 21(9):1285-1288.
- [7] JIANG Y, WANG X Q, HU D D. Mitochondrial alterations during oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12:1153-1162.
- [8] GENSCHEMER K R, RUSSELL D W, LAL C, et al. Activated PMN exosomes: pathogenic entities causing matrix destruction and disease in the lung[J]. Cell, 2019, 176(1-2):113-126.
- [9] HAO B W, SUN R T, 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, 2021:6668971.
- [10] GUO P, LI R, PIAO T H, et al. Pathological mechanism and targeted drugs of COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17:1565-1575.
- [11] KENT B D, MITCHELL P D, MCNICHOLAS W T. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2011, 6:199-208.
- [12] 曾祥海, 索南格勒, 黄琴, 等. 高原环境影响慢性阻塞性肺疾病及治疗药物的研究进展[J]. 生理学报, 2023, 75(5):691-702.
- [13] GRZELA K, LITWINIUK M, ZAGORSKA W, et al. Airway remodeling in chronic obstructive pulmonary disease and asthma; the role of matrix metalloproteinase-9[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2016, 64(1):47-55.
- [14] ZHANG Y, NI H J, ZHOU H S. Study on the expression of Toll-like receptor 4 and matrix metalloproteinase-9 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their clinical significance[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(9):2185-2191.
- [15] MARTINS-OLIVERA B T, ALMEIDA-REIS R, THEODORO-JUNIOR O A, et al. The plant-derived baubinia baubinioides kallikrein proteinase inhibitor (rBbKI) attenuates elastase-induced emphysema in mice[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016:5346574.
- [16] HOU W, HU S Y, LI C Y, et al. Cigarette smoke induced lung barrier dysfunction, EMT, and tissue remodeling: a possible link between COPD and lung cancer[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019:2025636.
- [17] ZUO H X, TROMBETTA-LIMA M, HEIJINK I H, et al. A-kinase anchoring proteins diminish TGF- β (1)/cigarette smoke-induced epithelial-to-mesenchymal transition [J]. Cells, 2020, 9(2):356.
- [18] GUAN R J, WANG J, CAI Z, et al. Hydrogen sulfide attenuates cigarette smoke-induced airway remodeling by upregulating SIRT1 signaling pathway[J]. Redox Biol, 2020, 28:101356.
- [19] WANG J C, HU K L, CAI X Y, et al. Targeting PI3K/AKT signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(1):18-32.
- [20] WANG Z Y, LI R, ZHONG R. Extracellular matrix promotes proliferation, migration and adhesion of airway smooth muscle cells in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease via upregulation of the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(3):3143-3152.
- [21] KIM R Y, SUNKARA K P, BRACKE K R, et al. A microRNA-21-mediated SATB1/S100A9/NF- κ B axis promotes chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(621):eaav7223.
- [22] ZHANG H X, YANG J J, ZHANG S A, et al. HIF-1 α promotes inflammatory response of chronic obstructive pulmonary disease by activating EGFR/PI3K/AKT pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(18):6077-6084.
- [23] LUO M X, XU F F, WANG Q Z, et al. The inhibiting effect of glucosamine sulfate combined with loxoprofen sodium on chondrocyte apoptosis in rats with knee osteoarthritis[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2021, 21(1):113-120.
- [24] 陈训春, 李名兰, 潘碧云, 等. TLR4/NF- κ B 信号通路激活 LncRNA RP11-20G6 调控慢性阻塞性肺疾病气道炎症和重塑[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(4):586-593.
- [25] HAN G C, LI M, DU J, et al. Nucleotide-oligomerizing domain-1 activation exaggerates cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary-like disease in mice[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16:2605-2615.
- [26] LIU C H, LU J J, YUAN T, et al. EPC-exosomal miR-26a-5p improves airway remodeling in COPD by inhibiting ferroptosis of bronchial epithelial cells via PTGS2/PGE2 signaling pathway[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):6126.
- [27] LAI T W, WU D, CHEN M, et al. YKL-40 expression in chronic obstructive pulmonary disease: relation to acute exacerbations and airway remodeling [J]. Respir Res, 2016, 17:31.
- [28] MEI J J, ZHANG Y, LU S S, et al. Long non-coding RNA NNT-AS1 regulates proliferation, apoptosis, inflammation and airway remodeling of chronic obstructive pulmonary disease via targeting miR-582-5p/FBXO11 axis [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129:110326.
- [29] 郝彬彬, 把得婷, 李娟, 等. 中药复方干预慢性阻塞性肺疾病氧化应激的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(3):218-225.
- [30] CUI H Y, LIU X Y, ZHANG J, et al. *Rhodiola rosea* L. attenuates cigarette smoke and lipopolysaccharide-induced COPD in rats via inflammation inhibition and antioxidant and antifibrosis pathways[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021:6103158.

- of Nrf2 in renal tubular cells in oxidised low-density lipoprotein-induced fibrosis [J]. *Anal Cell Pathol*, 2023, 2023:4134928.
- [30] LI J C, LU K M, SUN F L, et al. Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS-induced acute lung injury in mice by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1):96.
- [31] LIU Y H, WANG S T, JIN G, et al. Network pharmacology-based study on the mechanism of ShenKang injection in diabetic kidney disease through Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 118:154915.
- [32] HONG H W, LOU S Y, ZHENG F L, et al. Hydncarpin D attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via MAPK/NF- κ B and Keap1/Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 101:154143.
- [33] LOU L J, WANG M, HE J J, et al. Urolithin A (UA) attenuates ferroptosis in LPS-induced acute lung injury in mice by upregulating Keap1-Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1067402.
- [34] GHAREEB M A, MOHAMMED H S, ABOUSHOU-SHA T, et al. Ipomoea carnea mitigates ethanol-induced ulcers in irradiated rats via Nrf2/HO1 pathway: an in vivo and in silico study[J]. *Scientific Reports*, 2024, 83(2):12-15.
- [35] 鲍苗, 呼延逸然, 鲁滢新, 等. 肾纤维化 Wnt/ β -Catenin、Hedgehog、Klotho 信号通路的最新研究进展[J]. *临床医学进展*, 2022, 12(11):10870-10877.
- [36] OU X W, WANG H W, SHEN Y B, et al. SENP1 regulates intermittent hypoxia-induced microglia mediated inflammation and cognitive dysfunction via wnt/ β -catenin pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 975:176659.
- [37] XU Y Y, LIU J R, TIAN Y H, et al. Wnt/ β -Catenin signaling pathway is strongly implicated in cadmium-induced developmental neurotoxicity and neuroinflammation: clues from zebrafish neurobehavior and in vivo neuroimaging[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11434.
- [38] Klotho, a longevity factor, improves cognitive function in aging nonhuman primates[J]. *Nat Aging*, 2023, 3(8):915-916.
- [39] AZUMA M, KOYAMA D, KIKUCHI J, et al. Promoter methylation confers kidney-specific expression of the Klotho gene[J]. *FASEB J*, 2012, 26(10):4264-4274.
- [40] LU X, HU M C. Klotho/FGF23 Axis in chronic kidney disease and cardiovascular disease[J]. *Kidney Dis*, 2017, 3(1):15-23.
- [41] FAN Y, LIU W Q, BI R Y, et al. Interrelated role of Klotho and calcium-sensing receptor in parathyroid hormone synthesis and parathyroid hyperplasia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(16):E3749-E3758.
- [42] TURKMEN B O, CAN B, BUKER S, et al. The effect of vitamin D on neurocognitive functions in older vitamin D deficient adults: a pilot longitudinal interventional study [J]. *Psychogeriatrics*, 2023, 23(5):781-788.
- [43] CHEN LJ, SHA S, STOCKER H, et al. The associations of serum vitamin D status and vitamin D supplements use with all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: a UK Biobank based prospective cohort study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2024, 119(4):1052-1064.

收稿日期:2024-10-06;修回日期:2024-11-16

(上接第 991 页)

- [31] WANG Y A, LI N, LI Q Y, et al. Xuanbai chengqi decoction ameliorates pulmonary inflammation via reshaping gut microbiota and rectifying Th17/Treg imbalance in a murine model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chro Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16:3317-3335.
- [32] 黄勇, 苏韞, 龚红霞, 等. 野菊花颗粒对 COPD 模型大鼠气道炎症与重塑及 MMP-9/TIMP-1 平衡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(17):4230-4233.
- [33] WANG C Y, DING H Z, TANG X, et al. Effect of Liuweibuqi capsules on the balance between MMP-9 and TIMP1 and viability of alveolar macrophages in COPD [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(5):BSR20170880.
- [34] LI Y Y, QIN W G, LIANG Q L, et al. Bufei huoxue capsule alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice via TGF- β 1/Smad2/3 signaling[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 316:116733.
- [35] 贺薇静, 赵鹏, 李建生, 等. 补肺益肾组方对 PM_{2.5} 诱发慢性阻塞性肺疾病加重模型大鼠上皮-间质转化的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(4):461-468.
- [36] XU F, LIN J P, CUI W Q, 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, 2018:1281420.
- [37] 李敏静, 陈晔, 蔡宛如, 等. 温肾益气颗粒对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道平滑肌细胞增殖及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4):1711-1714.
- [38] YANG L L, WEN M Y, LIU X H, et al. Feikang granules ameliorate pulmonary inflammation in the rat model of chronic obstructive pulmonary disease via TLR2/4-mediated NF- κ B pathway[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1):170.
- [39] 王蕾, 王雅娟, 贺增洋, 等. 基于 TLR4/NF- κ B 通路探讨石斛多糖改善 CSE 诱导的人支气管上皮细胞炎性损伤 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(23):64-71.

收稿日期:2024-02-23;修回日期:2024-03-28