

中医药调节NF- κ B信号通路治疗慢性阻塞性肺疾病的研究进展

谭尧轩¹, 赵泽玉¹, 杨 艺¹, 李 娅¹, 王 慧^{2*}

¹成都中医药大学研究生院, 四川 成都

²成都市第一人民医院呼吸与危重症医学科, 四川 成都

收稿日期: 2025年2月7日; 录用日期: 2025年3月1日; 发布日期: 2025年3月7日

摘 要

本文综述了核因子- κ B (NF- κ B)信号通路在慢性阻塞性肺疾病(COPD)中的作用以及中医药调节NF- κ B的相关基础及临床研究进展。中医药通过下调NF- κ B信号通路水平来调节细胞因子的释放, 减轻COPD气道、肺实质及肺血管的慢性炎症反应, 缓解气道及血管平滑肌细胞的过度增殖, 从而调控气道黏液的高分泌、延缓气道重塑, 改善COPD患者的临床症状及肺功能。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 炎症, 核因子- κ B信号通路, 中医药疗法, 研究进展

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Regulating NF- κ B Signaling Pathway in Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Yaoxuan Tan¹, Zeyu Zhao¹, Yi Yang¹, Ya Li¹, Hui Wang^{2*}

¹Graduate School of Chengdu University of TCM, Chengdu Sichuan

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chengdu First People's Hospital, Chengdu Sichuan

Received: Feb. 7th, 2025; accepted: Mar. 1st, 2025; published: Mar. 7th, 2025

Abstract

This article reviews the role of nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway in chronic obstructive

*通讯作者。

文章引用: 谭尧轩, 赵泽玉, 杨艺, 李娅, 王慧. 中医药调节 NF- κ B 信号通路治疗慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 439-444. DOI: 10.12677/acm.2025.153634

pulmonary disease(COPD) and the basic and clinical research progress of traditional Chinese medicine in regulating NF- κ B. Traditional Chinese medicine regulates the release of cytokines by down-regulating the level of NF- κ B signaling pathway, reduces the chronic inflammatory response of COPD airway, lung parenchyma and pulmonary vessels, and relieves the excessive proliferation of airway and vascular smooth muscle cells, thereby regulating airway mucus hypersecretion, delaying airway remodeling, and improving the clinical symptoms and lung function of COPD patients.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Inflammation, NF- κ B Signaling Pathway, Traditional Chinese Medicine Therapy, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以气道炎症为基础的呼吸系统疾病,已经成为慢性呼吸衰竭以及慢性肺源性心脏病的最常见病因,在全球范围内对人类健康和社会经济产生了巨大的负担,是全球死亡和残疾的主要原因[1]。COPD 的发生发展是由多种因素共同作用所致,其特征性病理改变是气道、肺实质以及肺血管的慢性炎症。虽然目前 COPD 的发病机制还没有明确,但已经被证实 COPD 的发病过程是由多种炎症细胞及趋化因子共同参与的,而核因子- κ B (NF- κ B)在 COPD 的炎症反应中扮演关键角色。通过整理近几年文献,发现目前虽然有较多基于 NF- κ B 信号通路使用中医药治疗 COPD 的基础及临床研究,但是系统的总结较少,故本文总结了近几年通过中医药调节 NF- κ B 信号通路治疗 COPD 的基础以及临床研究,期望能对中医药防治 COPD 的研究提供一些理论依据和参考。

2. NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是由 Rel 家族构成的二聚体蛋白,其与机体的自身免疫反应有关[2],可以保护机体免受其他伤害,在细胞凋亡、细胞周期调控以及细胞分化等环节中发挥了关键调节作用。NF- κ B 能够响应细胞对外界的多种刺激。正常状态下, NF- κ B 与核因子 κ B 抑制蛋白(I κ B)结合,以无活性状态存在于细胞浆中。来自外环境的刺激如吸烟、职业粉尘和化学物质以及感染等因素,使得机体释放促炎因子、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、整合素 1、抗原等,诱导 I κ B 参与磷酸化后被降解[3],从 NF- κ B 复合体中分离,进而使得 NF- κ B 的核定位序列暴露,游离的 NF- κ B 与下游特异性 κ B 序列结合后导致 NF- κ B 被激活,多种细胞因子如促炎因子、趋化因子等释放后,会持续引发炎症反应[4]。

3. NF- κ B 信号通路与 COPD

COPD 的 NF- κ B 信号通路能够与多种基因的组成部分发生特异性结合,参与控制细胞的炎症反应及免疫应答反应等过程。肺部长期受到来自外环境的刺激,会不断激活 NF- κ B,持续引发炎症反应,而慢性炎症反应会导致 COPD 出现细胞外基质和平滑肌细胞在气道内过度沉积和增生,致使气道管腔狭窄以及纤维化,出现气道重塑[5]。而 NF- κ B 信号通路通过调节细胞因子、趋化因子及细胞黏附因子的表达,在 COPD 的慢性炎症中发挥重要作用。同时, NF- κ B 也会促进血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子及转化生长因子等的表达水平,所以 NF- κ B 信号通路的表达水平过高会导致气道和血管的平滑肌细胞过

度增殖,使得气道和血管的管腔狭窄和纤维化[6]。Hu 等[7]在 COPD 大鼠模型的炎症反应及肺血管重塑研究中,发现高表达的 Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- κ B。Zhao 等[8]则发现 NF- κ B 参与调节了气道中炎症细胞因子的活性。Kim 等[9]认为,香烟烟雾会激活 NF- κ B 信号通路,诱导促炎基因转录以及炎症介质释放,从而导致气道炎症和 COPD 的发生。以上研究都说明 NF- κ B 信号通路在 COPD 的慢性炎症反应中发挥了重要作用。

4. 中医药通过调节 NF- κ B 信号通路治疗 COPD

COPD 属于“肺胀”的范畴,其病机主要是由于痰湿阻肺,肺气不足,病位主要在肺,涉及肝、脾。外感邪气通过口鼻犯肺,影响肺的功能,再加上正气虚弱、情志郁结等因素,使得肝失疏泄,气机不畅,进而使得脾失运化,酿液为痰,上传于肺,出现咳嗽、咳痰、气紧、呼吸困难等症状。中医药治疗 COPD 主要通过解表散寒、清热化痰、扶正固本等方法。中医药作为一种传统医学体系,具有调节炎症反应的功效,近年来被广泛应用于 COPD 的治疗,且相关研究表明通过中医药治疗不良反应较少,疗效显著。目前主要从中药复方、单味中药有效成分以及其他中医疗法 3 个方面探讨中医药对 COPD 炎症信号通路 NF- κ B 信号通路的影响。

4.1. 中药复方

中药复方通过各味中药协同作用、整体调节,根据患者病情辨证施治,实现个性化治疗,从而提高治疗效果。肺胀常由于肺虚卫外不固,邪气侵袭而发病。补肺益肾方主要由党参、白术、茯苓、川贝母、地龙、厚朴、紫苏子、淫羊藿、陈皮、炙甘草组成,具有补肺气、益肺肾、化痰活血的功效。李亚等[10]发现,补肺益肾方可通过下调 NF- κ B 信号通路来改善 COPD 大鼠炎症反应,从而减轻肺组织的损伤。徐晨等[11]通过动物实验,发现益肺健脾方能够补肺健脾的同时,抑制 NF- κ B 信号通路的过度激活,缓解气道炎症。

作为一种传统中药方剂,通塞颗粒不仅能够清热涤痰活血、宣降肺气,实验证明其还能减轻凋亡标志物 DNA 双链断裂标志(γ H2AX)和 NF- κ B 信号通路的表达水平,来改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)模型大鼠的肺功能,抑制细胞衰老[12]。

痰热清注射液作为一种中成药具有清热化痰解毒的功效,其以黄芩为君药,取其清泄肺热之效,取金银花、连翘为臣药以疏风散热,君臣结合,以清肺热,泄心火,佐以山羊角、熊胆粉宣肺平喘。胡世兵等[13]通过临床研究发现,痰热清注射液可以降低 AECOPD 患者外周血中 NF- κ B/TLRs 信号通路相关因子水平,减轻机体炎症水平,缓解气道重塑。临床研究[14][15]发现,清肺颗粒与麻杏石甘汤也具有相同作用。

基础研究[16]证明,肺康颗粒能清热化痰,同时抑制 NF- κ B/TLRs 信号通路及肺组织磷酸化 I κ B 的表达,预防肺部炎症,改善肺功能。

苏黄止咳胶囊中麻黄、紫苏疏风宣肺,蜜枇杷叶、炒紫苏子、前胡和炒牛蒡子能够祛痰镇咳,蝉蜕利咽开音,地龙平喘,常用于治疗风邪犯肺,肺气失宣所致的咳嗽。研究[17]发现,其能显著降低凋亡抑制因子/TLR4/NF- κ B 的表达水平,保护肺脏组织。

肺胀后期气虚运血不利,形成瘀血,肺、脾、肾三脏气虚,水液输布不利,酿液为痰。补肺活血胶囊中黄芪补益肺气,赤芍活血化瘀,补骨脂补肾纳气,三药共同作用,发挥补肺益肾、活血化瘀之效,还能降低血清中 NF- κ B、造血生长因子、选择性中性粒细胞趋化剂水平,从而有效减轻炎症反应[18]。

4.2. 单味中药有效成分

除上述中药复方以及中成药对 NF- κ B 信号通路的影响外,本文还整理了部分中药有效成分对 NF- κ B

信号通路作用的研究。单味中药中某些活性成分具有抗炎、抗氧化等多种作用,以此来调节机体平衡,从而达到治疗疾病的作用。

赤芍能治肺中邪气,腹中病痛,血气积聚,通宣脏腑气机。赤芍总苷是赤芍最重要的有效成分,研究[19]发现,其能够通过调控炎症因子 $\text{TNF-}\alpha$ 、白细胞介素(IL)- 1β 和 IL-6 的表达水平以及凋亡因子[B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(BAX)]和 TLR4/NF- κB 信号通路的表达水平以抗炎促进肺组织修复。芍药苷也是赤芍的主要成分,还能降低 NF- κB 信号通路以及相关蛋白的表达水平,改善 AECOPD 患者的肺功能[20]。

银杏叶敛肺气、平喘咳、止带浊,治痰喘咳嗽、白带白浊,具有活血化瘀、止咳平喘的功效,临床上常用于治疗肺虚喘嗽。张鹏飞等[21]通过实验认为银杏叶提取物可以调控 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/NF- κB 信号通路的表达水平,抑制炎症因子 IL-6、IL-8 的释放,进而改善肺组织损伤与气道重塑。

甘草入脾、胃、肺经,温中下气,可治烦满短气、伤脏咳嗽。异甘草素是甘草根系中提取的一种类黄酮,研究[22]发现其能显著改善 NF- κB 信号通路以及核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1) 的表达,减轻炎症反应。

铁皮石斛味甘、性微寒,能润肺益肾,滋阴清热。铁皮石斛多糖是其有效成分之一,实验[23]证明其可以抑制细胞外调节蛋白激酶、p38 MAPK 和 NF- κB 的激活,从而减轻肺部氧化应激与炎症反应。

4.3. 其他中医疗法

针刺疗法作为中医治疗疾病的主要方法之一,其通过刺激相应穴位,调节神经内分泌系统以及免疫功能等作用对于治疗 COPD 也具有独特疗效。有动物实验[24]证明,针刺疗法能够明显改善 COPD 大鼠肺组织内炎症反应以及肺通气功能。临床研究[25]发现,取肺俞穴、胃俞穴、肾俞穴、脾俞穴调节阴阳,太白穴、三阴交穴补脾培土生金,太渊穴止咳化痰,足三里穴补益肺气,诸穴合用补脾益肺、标本兼治,可明显改善 COPD 患者的临床症状;同时,能够抑制 COPD 患者血清中 NF- κB 信号通路、长正五聚蛋白-3 以及 5-羟色胺水平,缓解炎症反应,提升患者肺功能与免疫功能。

穴位埋线对穴位刺激作用较针灸更强,对于慢性病的治疗效果更好。临床研究[26]发现,在肾俞、心俞、足三里、血海、尺泽等穴位埋线能够补脾益肺、标本兼治;同时,能够抑制 COPD 患者血清中 NF- κB 信号通路、IL-6 以及 $\text{TNF-}\alpha$ 水平,缓解临床症状,改善患者的生存质量。

肺俞穴作为肺之背俞穴,常用于补益肺气、提高免疫力。马杭琨等[27]发现,在双侧肺俞穴贴敷中药粉(麻黄、杏仁、黄芩)以及消肿止痛贴能够降低 NF- κB p65 的表达水平,减轻肺组织以及支气管损伤。

5. 结语

COPD 虽然发病机制复杂,但已有许多研究证明 NF- κB 炎症信号通路能够通过调节炎症因子、凋亡因子、细胞黏附因子等的表达,参与 COPD 的慢性炎症反应,在 COPD 的病理生理机制中发挥重要作用。以上多项研究表明,中医药治疗方法可能通过调控 NF- κB 信号通路来调节炎症因子的表达水平,从而减轻肺组织炎症反应,延缓气道重塑,改善 COPD 患者的临床症状及肺功能,延缓病情进展,提高患者的生存质量。此外,相对单纯的西药治疗,中医药治疗方法更注重整体调理、个性化治疗,不易产生耐药性以及更加经济实惠、安全可靠。然而,与西药相比,中医药通过调节 NF- κB 信号通路治疗 COPD 的研究还处于起步阶段,需要进一步的研究来明确其具体治疗机制,也需要开展更多的临床研究以验证其疗效和安全性。在未来的研究中,可以通过多角度深入探索中医药干预 NF- κB 信号通路防治 COPD 的具体机制和途径,研究其具体对 COPD 产生的影响和作用,相信会对 COPD 的防治提供新思路并产生积极意义。

基金项目

四川省医学会医学科研课题(S23084); 成都中医药大学杏林计划医院专项(YYZX2021009)。

参考文献

- [1] Christenson, S.A., Smith, B.M., Bafadhel, M. and Putcha, N. (2022) Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Lancet*, **399**, 2227-2242. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00470-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00470-6)
- [2] Alharbi, K.S., Fuloria, N.K., Fuloria, S., Rahman, S.B., Al-Malki, W.H., Javed Shaikh, M.A., *et al.* (2021) Nuclear Factor- κ B and Its Role in Inflammatory Lung Disease. *Chemico-Biological Interactions*, **345**, Article ID: 109568. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109568>
- [3] Yu, X., Cai, B., Yu, L., Li, N., Wu, C., Hu, Z., *et al.* (2024) Wogonoside Ameliorates Airway Inflammation and Mucus Hypersecretion via NF- κ B/STAT6 Signaling in Ovalbumin-Induced Murine Acute Asthma. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **72**, 7033-7042. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c04082>
- [4] Ma, L., Li, L.Y. and Zhao, T.L. (2020) Anti-Inflammatory Effects of Ginsenoside Rg3 on the Hypertrophic Scar Formation via the NF- κ B/I κ B Signaling Pathway in Rabbit Ears. *Pharmazie*, **75**, 102-106.
- [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] Bhat, A.A., Afzal, O., Agrawal, N., Thapa, R., Almalki, W.H., Kazmi, I., *et al.* (2023) A Comprehensive Review on the Emerging Role of Long Non-Coding RNAs in the Regulation of NF- κ B Signaling in Inflammatory Lung Diseases. *International Journal of Biological Macromolecules*, **253**, Article ID: 126951. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.126951>
- [7] Hu, Y., Fan, Q., Qiao, B., Xu, O., Lv, B., Han, N., *et al.* (2024) Alleviatory Role of *Panax notoginseng* Saponins in Modulating Inflammation and Pulmonary Vascular Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Mechanisms and Implications. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **21**, Article ID: 2329282. <https://doi.org/10.1080/15412555.2024.2329282>
- [8] Zhao, K., Dong, R., Yu, Y., Tu, C., Li, Y., Cui, Y., *et al.* (2020) Cigarette Smoke-Induced Lung Inflammation in COPD Mediated via CCR1/JAK/STAT/NF- κ B Pathway. *Aging*, **12**, 9125-9138. <https://doi.org/10.18632/aging.103180>
- [9] Kim, R.Y., Sunkara, K.P., Bracke, K.R., Jarnicki, A.G., Donovan, C., Hsu, A.C., *et al.* (2021) A MicroRNA-21-Mediated SATB1/S100A9/NF- κ B Axis Promotes Chronic Obstructive Pulmonary Disease Pathogenesis. *Science Translational Medicine*, **13**, eaav7223. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav7223>
- [10] 李亚, 王洋, 毛静, 等. 补肺益肾方调控 NF- κ B 信号通路对 COPD 大鼠炎性反应的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3171-3175.
- [11] 徐晨, 李春颖, 王胜. 益肺健脾方降低香烟烟雾诱导的人支气管上皮细胞的炎性损伤和黏液高分泌: 基于抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(4): 507-515.
- [12] Tao, L., Lu, X., Fu, Z., Tian, Y., Liu, X., Li, J., *et al.* (2023) Tong Sai Granule Improves AECOPD via Regulation of MAPK-SIRT1-NF- κ B Pathway and Cellular Senescence Alleviation. *Journal of Ethnopharmacology*, **314**, Article ID: 116622. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116622>
- [13] 胡世兵, 余立, 冯正锋, 等. 痰热清对 AECOPD 患者外周血单个核细胞 TLRs/NF- κ B 信号通路相关细胞因子及气道重塑的影响[J]. 中外医学研究, 2023, 21(12): 10-14.
- [14] 折哲, 廖健杉, 李文杰, 等. 清肺颗粒干预 TLR4/NF- κ B 信号通路调控 COPD 大鼠气道损伤的机制研究[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(3): 64-73.
- [15] 李莉莎, 王凤婵. 麻杏石甘汤调控 TLR4/NF- κ B 信号通路治疗慢性阻塞性肺疾病的机制[J]. 西部中医药, 2023, 36(4): 7-11.
- [16] Yang, L., Wen, M., Liu, X., Wang, K. and Wang, Y. (2020) Feikang Granules Ameliorate Pulmonary Inflammation in the Rat Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease via TLR2/4-Mediated NF- κ B Pathway. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **20**, Article No. 170. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02964-x>
- [17] 秦丰, 潘宏达, 吕爽, 等. 苏黄止咳胶囊对大鼠慢阻肺模型 NF- κ B p65、TLR4 及 IAP1 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(2): 293-297
- [18] 闫守霞, 许石钟, 关爱阁. 补肺活血胶囊对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及血清 GM-CSF、NF- κ B、LT-B4 的影响[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(2): 140-142.
- [19] 胡姮, 邹志红, 张刚成. 赤芍总苷通过 NF- κ B 通路对慢阻肺大鼠肺组织炎症及凋亡的作用研究[J]. 湖北中医药

- 大学学报, 2022, 24(3): 16-20.
- [20] 张艳, 桑亚洲, 彭梦薇, 等. 基于 NF- κ B 信号通路探讨芍药苷对黏蛋白 5AC 分泌的调控作用[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(8): 1653-1659.
- [21] 张鹏飞, 廖丽君, 何智群, 等. 银杏叶提取物对 COPD 大鼠 p38MAPK/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(24): 4632-4638.
- [22] 张霞. 基于 NF- κ B 和 Nrf2/HO-1 信号途径探讨异甘草素对 COPD 大鼠的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(1): 44-48.
- [23] Liang, Y., Du, R., Chen, R., Chu, P.H., Ip, M.S.M., Zhang, K.Y.B., *et al.* (2021) Therapeutic Potential and Mechanism of *Dendrobium Officinale* Polysaccharides on Cigarette Smoke-Induced Airway Inflammation in Rat. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **143**, Article ID: 112101. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112101>
- [24] Jiang, L., Li, P., Wang, Y., Jiang, M., Han, X., Bao, Y., *et al.* (2023) Anti-Inflammatory Effects of Acupuncture in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Integrative Medicine*, **21**, 518-527. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2023.11.005>
- [25] 王婷婷, 周立志, 任涛, 等. 电针联合百令胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期疗效观察及对血清 PTX3、5-HT、NF- κ B 的影响[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(7): 820-825.
- [26] 杨歌, 易安娜, 周蕾. 穴位埋线联合西药治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效观察及对血清炎症因子水平的影响[J]. 上海针灸杂志, 2023, 42(5): 439-444.
- [27] 马杭琨, 王一名, 栗蕊, 等. 中药穴位贴敷对急性气管-支气管炎模型大鼠的保护作用研究[J]. 中国中医急症, 2023, 32(7): 1154-1158.