

中药防治慢性阻塞性肺疾病相关机制的研究进展

杨星星^{1*}, 郭晓颖², 沈明霞^{3#}, 高永蕊¹

¹甘肃中医药大学研究生院, 甘肃 兰州

²兰州市城关区白银路街道社区卫生服务中心, 甘肃 兰州

³甘肃中医药大学附属医院老年病科, 甘肃 兰州

收稿日期: 2024年11月18日; 录用日期: 2024年12月12日; 发布日期: 2024年12月19日

摘要

综述中药治疗慢性阻塞性肺疾病机制的相关研究进展, 为中医药防治慢性阻塞性肺疾病提供新的思路。中药主要通过抑制炎症反应、缓解氧化应激、调节自噬、调节蛋白酶-抗蛋白酶失衡、减轻气道粘液高分泌等机制防治慢性阻塞性肺疾病。

关键词

中医药, 治疗, 慢性阻塞性肺疾病, 作用机制, 综述

Research Progress on the Mechanisms of Traditional Chinese Medicine in the Prevention and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Xingxing Yang^{1*}, Xiaoying Guo², Mingxia Shen^{3#}, Yongrui Gao¹

¹Graduate School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

²Baiyin Road Community Healthcare Center, Chengguan District, Lanzhou City, Lanzhou Gansu

³Geriatrics Department, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

Received: Nov. 18th, 2024; accepted: Dec. 12th, 2024; published: Dec. 19th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 杨星星, 郭晓颖, 沈明霞, 高永蕊. 中药防治慢性阻塞性肺疾病相关机制的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 1869-1874. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34262

Abstract

This article reviews the research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine in treating chronic obstructive pulmonary disease, providing new ideas for the prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease with traditional Chinese medicine. Traditional Chinese medicine mainly prevents and treats chronic obstructive pulmonary disease through mechanisms such as inhibiting inflammatory reactions, alleviating oxidative stress, regulating autophagy, regulating protease anti protease imbalance, and reducing airway mucus hypersensitivity.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Treatment, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Mechanism of Action, Review

Copyright © 2024 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核心且常伴有全身慢性炎症反应的疾病,并且常伴心血管疾病、抑郁、焦虑、肌肉功能障碍、肺癌、恶病质和骨质疏松症等肺外表现,以不可逆的气流受限为主要特征,具有高发病率、高致死率、高致残率的特点[1];世界卫生组织就病死率的最新预测显示,COPD的患病率在未来40年将继续增加,预测到2060年死于COPD肺及其相关疾病的患者将超过每年540万人[2]。在健康中国2030行动计划中慢性阻塞性肺疾病被列为重点防治疾病之一,目前我国患慢阻肺人群数量接近1亿左右[3];目前治疗慢性阻塞性肺疾病的常用药物有抗生素、糖皮质激素、支气管扩张剂、化痰药等,但不能缓解不可逆的气流受限制及肺功能的恶化,而中医药干预COPD具有多靶点、多通路的特点[4],本文主要从中医药抑制炎症反应、减轻气道粘液高分泌、缓解氧化应激、调节自噬、调节蛋白酶-抗蛋白酶失衡等方面进行总结,从而为中医药防治慢性阻塞性肺疾病提供借鉴。

2. 抑制炎症因子释放

慢性阻塞性肺疾病是一种以气道炎症为核心且常伴有全身慢性炎症反应的疾病。气道炎症主要是由中性粒、巨噬细胞、淋巴细胞等炎症细胞的聚集以及白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin, IL-1 β)等炎症因子的大量释放而引起,炎症因子通过血液循环溢出肺外而引起全身炎症反应[5];炎症因子不仅可促使气道杯状细胞和上皮细胞分泌粘液,粘液持续积累为微生物生长提供良好的环境来导致感染和炎症[6];TNF- α 等炎症因子可以刺激基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein-9, MMP-9)的合成,细胞外基质蛋白可促进气道平滑肌细胞的增殖、迁移和粘附,参与气道重塑[7]。符秀曼等[8]采用气管内滴注脂多糖联合烟气吸入建立COPD模型,经小青龙加减方治疗后,发现COPD模型小鼠支气管肺泡中白细胞总数、嗜中性粒细胞、巨噬细胞数量减少,下调肺组织中IL-6表达,其抗炎机制可能为小青龙汤抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路相关蛋白有关。廖健彬等[9]研究发现,复方佛耳草合剂可以通过抑制COPD大鼠肺组织中的丝裂原活化蛋白激酶

p38 通路减轻炎症反应,同时可降低肺组织中 TNF- α 、IL-8 等炎症因子的表达。郭鹏翔等[10]等使用党参干预后 COPD 小鼠后,发现其支气管肺泡液及肺组织中的 TNF- α 含量降低,表明党参能通过抑制炎症因子来改善 COPD 的炎症反应。朱张求[11]等研究发现芪白平肺胶囊不仅可降低 COPD 大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 的炎症因子水平,同时可降低支气管肺泡灌洗液中白细胞总数和单核-巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等的含量,芪白平肺胶囊通过抑制炎症因子释放,炎症细胞的聚集改善了 COPD 大鼠肺组织病理及肺功能。

3. 缓解氧化应激

氧化应激是由氧化负荷增加和抗氧化系统缺陷之间的不平衡引起的一种病理状态, COPD 患者呼吸道不断暴露于多种内源性及外源性的活性氧中,氧化应激不仅通过激活 NF- κ B 信号通路与激活蛋白-1 上调炎症因子的表达,还通过增强组胺的作用来募集中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等炎症细胞在肺内聚集[12];氧化应激导致蛋白酶/抗蛋白酶系统失衡,一方面损害抗蛋白酶的功能,如 α 1-抗胰蛋白酶;另一方面诱导 MMP-9 和弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)过表达,从而加速肺实质中弹性蛋白的分解导致肺泡壁结构破坏[13];氧化应激可损伤气道上皮细胞并导致细胞凋亡,从而降低上皮细胞对吸入氧化剂的防御能力,并进一步增强炎症,氧化应激引起气道炎症,从而产生进一步的氧化负荷,从而形成恶性循环[14]。周丽娜[15]等使用香烟烟雾提取物处理的 A549 细胞和香烟烟雾联合脂多糖诱导的 COPD 小鼠模型研究发现,金银花等的提取物木犀草素降低了香烟烟雾提取剂诱导的 A549 细胞以及 COPD 小鼠血清的乳酸脱氢酶和丙二醛等氧化因子的水平,并使超氧化物歧化酶等抗氧化因子活性增加,其缓解氧化应激的机制可能是通过调控瞬时受体电位香草酸 1 (TRPV1)蛋白和细胞色素 P450 家族 2 亚家族 A 成员 13 (CYP2A13)蛋白的表达以及沉默调节蛋白 6 (SIRT6)和核因子 E2 相关因子(NRF2)蛋白来完成的。方志福[16]等用广陈皮提取物干预柴油机尾气颗粒刺激的 BEAS-2B 细胞,结果表明广陈皮提取物减少了 BEAS-2B 细胞活性氧的产生,并使超氧化物歧化酶等抗氧化因子的活性增强。钱逸云[17]等用银杏叶的种子白果干预吸烟和气管内滴注脂多糖(LPS)建立的 COPD 大鼠模型,发现白果抑制了大鼠血清中丙二醛的水平,增加了超氧化物歧化酶和谷胱甘肽等抗氧化酶的活性,其缓解氧化应激可能与调控 NRF2 通路有关。

4. 调控细胞自噬

自噬是一种细胞稳态的维持机制,自噬失调是许多疾病的发病机制之一,与 COPD 关系密切,但确切机制尚不明确, COPD 患者的自噬失调有两方面:自噬增加和自噬受损。一方面自噬不足导致无法去除氧化受损的细胞器或蛋白质,进而促进慢性阻塞性肺病的进程[18]。另一方面,自噬过度活跃会导致细胞凋亡以及气道纤毛受损,从而导致肺气肿发生;此外自噬与 COPD 患者气道纤毛的结构和功能的改变、肺气肿的形成、气道重塑、血管重塑、炎症反应、氧化应激、粘液分泌、细胞衰老以及蛋白酶与抗蛋白酶失衡等有密切关系[19]。中医药可以双向调节细胞自噬,使自噬维持在稳定的范围内。谢凯[20]等用香烟提取物刺激 A549 细胞,研究发现中药补肺益肾方可抑制磷脂酰肌醇三激酶(BPI3K)/蛋白激酶(AKT)/mTOR 信号传导,促进细胞自噬,维持内环境稳态。吴林娜[21]等采用单纯烟熏法造模,给与清金化痰汤干预后,结果表明清金化痰汤可以降低大鼠气道自噬微管相关蛋白轻链 3 (LC3), 苜氯素-1 (Beclin-1)表达水平及炎症因子 IL-6、IL-8 含量,证明清金化痰汤能抑制 COPD 大鼠气道上皮细胞的自噬反应。刘明等[22]研究发现,金匱肾气丸治疗烟熏联合脂多糖诱导的 COPD 大鼠作用机制是通过激活 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,抑制细胞自噬和凋亡,改善 COPD 大鼠的肺部病变。汪媛媛[23]等通过体内、体外研究发现,参七化痰方能通过上调 PI3K/AKT/mTOR 信号通路表达水平以及

下调自噬蛋白 5 (ATG5)、自噬蛋白 12 (ATG12)、Beclin-1、LC3 等自噬标记物的表达水平,抑制自噬体,延缓 COPD 大鼠肺功能下降。

5. 蛋白酶和抗蛋白酶系统

COPD 是一种典型的慢性呼吸道疾病,其中中性粒细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶和基质金属蛋白酶都起着作用[24]。蛋白酶不仅参与肺气肿的形成,还损害支气管上皮,减少纤毛摆动,刺激黏液腺分泌;α1 抗胰蛋白酶(α1-AT)、分泌型白细胞蛋白酶抑制剂(SLPI)、基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPS)等抗蛋白酶可以消除蛋白酶对肺溶解作用,并且能够有效地抑制 COPD 的恶化,蛋白酶-抗蛋白酶失衡最终会造成肺气肿,导致 COPD 的发生[25]。朱汉平[26]等研究发现,清肺理痰方干预后,大鼠肺组织 MMP-9 表达较模型组降低, TIMP-1 较模型组显著升高,表明清肺理痰方能够有效地维持 COPD 患者体内蛋白酶-抗蛋白酶的平衡,从而延缓 COPD 的进展。沈丹丹等[27]研究发现六味补气胶囊可以通过上调 STAT6 和 TIMP-1 的表达,下调信号传导转录激活因子 4 (STAT4)和 MMP-9 的表达,减少炎症反应,维持蛋白酶和抗蛋白酶的平衡,从而改善 COPD 患者的肺功能。程芳[28]等研究发现白及颗粒干预 CS 联合 LPS 诱导的 COPD 模型可以使大鼠肺脏 α-1 抗胰蛋白酶表达增加,降低 NE 的表达,从而改善慢阻肺模型大鼠的功能的药理作用。张瑞等[29]研究发现采用姜黄素干预 COPD 大鼠模型后,结果表明姜黄素不仅可以改善肺组织炎症及氧化应激水平,同时姜黄素可以降低 MMP-9mR-NA,避免肺泡受损。

6. 减轻气道黏液高分泌

在炎症及氧化应激的刺激下,气道上皮黏液腺和杯状细胞会分泌出大量的黏液;烟雾诱导大量外源性活性氧(ROS)和中性粒细胞产生的内源性活性氧激活表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)。EGFR 可通过激活核因子 κB (NF-κB)等核转录因子来激活 MUC 基因的转录[30]。EGFR 还可以导致叉头框 A2(FOXA2)表达下调,从而促进杯状细胞的增殖和粘液的分泌[31]。炎症及氧化刺激还可以通过激活 p38 MAPK 通路上调黏蛋 5AC (MUC5AC)基因转录[32]。付海晶等[33]研究发现,采用苏子降气汤干预 COPD 大鼠模型后,结果表明苏子降气汤可通过抑制 MUC5AC 来增加水通道蛋白 5(AQP5)蛋白表达水平,从而调控气道粘液的分泌。李高峰[34]等采用补肺健脾方(炙黄芪、党参、炒白术、茯苓、浙贝母、矮地茶等),补肺益肾方(人参、炙黄芪、山茱萸、赤芍、矮地茶、陈皮等)和益气滋肾方(人参、黄精、麦冬、五味子、百部、陈皮等)分组干预 COPD 大鼠模型,治疗组肺组织含水量及杯状细胞比例、肺组织气道上皮粘蛋白 Muc5AC、Muc5B 表达水平较模型组显著降低,表明调补参与调节机体代谢的肺脾肾三脏能够改善 COPD 大鼠气道黏液高分泌的状态。毛娅[35]等用清金化痰汤干预 COPD 大鼠发现治疗组大鼠肺组织内细菌 LPS 的受体 Toll 样受体 4、MUC5AC 表达较模型组显著降低,并改善了气道内粘液高分泌状态,其作用机制与调控 NF-κB 信号通路有关。

7. 小结与展望

COPD 属于中医学“肺胀”的范畴,常继发于“咳嗽”之后,病程较长。中医治疗 COPD 可减少西药带来的不良反应,安全性高,并协同增强西药作用。本文通过总结中药防治 COPD 机制的研究,发现中药防治 COPD 具有多途径、多靶点的作用,主要表现在抑制炎症反应、缓解氧化应激、减轻气道黏液高分泌、调节自噬、调节蛋白酶-抗蛋白酶失衡。中药防治 COPD 取得突破,同时也有不足之处,其一,中医治疗 COPD 作用机制复杂,尚未形成完整的、科学的治疗模式;其二,大量动物实验只对病进行了治疗,缺乏了具有中医特色的证型治疗的研究;今后随着科技的发展及多学科的融汇,同时深入开展高质量的临床研究,中医药防治 COPD 的作用机制会更明确,进而为中医药防治 COPD 提供坚实可靠的科学依据。

基金项目

甘肃省自然科学基金项目，项目编号：20JR10RA342；

甘肃省中管局，项目编号：GZKP-2022-44。

参考文献

- [1] 陈亚红. 2023 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略更新要点[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2023, 15(2): 1-11.
- [2] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators (2015) Global, Regional, and National Age-Sex Specific All-Cause and Cause-Specific Mortality for 240 Causes of Death, 1990-2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, **385**, 117-171.
- [3] 张小娥, 张彩莲. 慢性阻塞性肺疾病流行病学及疾病经济负担研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(6): 472-476.
- [4] 杭宇, 危蕾, 刘芳英, 等. 慢性阻塞性肺疾病气道重塑机制及中医药防治研究进展[J]. 西部中医药, 2022, 35(3): 137-140.
- [5] Zhan, Y., Huang, Q., Deng, Z., Chen, S., Yang, R., Zhang, J., *et al.* (2024) DNA Hypomethylation-Mediated Upregulation of GADD45B Facilitates Airway Inflammation and Epithelial Cell Senescence in COPD. *Journal of Advanced Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.02.005>
- [6] Fahy, J.V. and Dickey, B.F. (2010) Airway Mucus Function and Dysfunction. *New England Journal of Medicine*, **363**, 2233-2247. <https://doi.org/10.1056/nejmra0910061>
- [7] Uysal, P. and Uzun, H. (2019) Relationship between Circulating Serpina3g, Matrix Metalloproteinase-9, and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and -2 with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity. *Biomolecules*, **9**, Article No. 62. <https://doi.org/10.3390/biom9020062>
- [8] 符秀曼, 张美萃, 等. 基于 NF- κ B 通路和 COX-2 水平探讨小青龙汤加减方对 LPS 联合香烟烟雾诱导的 COPD 小鼠气道炎症和气道重塑的影响[J]. 中药材, 2021, 44(11): 2692-2696.
- [9] 廖健彬, 折哲, 石克华, 等. 复方佛耳草合剂抑制 p38MAPK 信号通路对 COPD 大鼠气道炎症的调控作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(6): 933-938.
- [10] 郭鹏翔, 扶扶德, 王志旺, 等. 党参对慢性阻塞性肺疾病小鼠肿瘤坏死因子- α 与核转录因子- κ B 信号通路的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(16): 1930-1934+1944.
- [11] 朱张求, 石孟瑶, 方莉, 等. 芪白平肺胶囊对慢性阻塞性肺疾病痰瘀阻肺证大鼠肺部炎症和肺功能的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(6): 52-57.
- [12] Li, J., Qiu, C., Xu, P., Lu, Y. and Chen, R. (2020) Casticin Improves Respiratory Dysfunction and Attenuates Oxidative Stress and Inflammation via Inhibition of NF- κ B in a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Model of Chronic Cigarette Smoke-Exposed Rats. *Drug Design, Development and Therapy*, **14**, 5019-5027. <https://doi.org/10.2147/dddt.s277126>
- [13] Xu, Y., Liu, H. and Song, L. (2020) Novel Drug Delivery Systems Targeting Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *Journal of Nanobiotechnology*, **18**, Article No. 145. <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00703-5>
- [14] Saunders, R.M., Biddle, M., Amrani, Y. and Brightling, C.E. (2022) Stressed out—The Role of Oxidative Stress in Airway Smooth Muscle Dysfunction in Asthma and COPD. *Free Radical Biology and Medicine*, **185**, 97-119. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.04.011>
- [15] Zhou, L., Jian, T., Wan, Y., Huang, R., Fang, H., Wang, Y., *et al.* (2023) Luteolin Alleviates Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Induced by Cigarette Smoke via Modulation of the TRPV1 and CYP2A13/NRF2 Signaling Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 369. <https://doi.org/10.3390/ijms25010369>
- [16] Fang, Z., Fu, Y., Peng, Y., Song, S., Wang, Z., Yang, Y., *et al.* (2023) Citrus Peel Extract Protects against Diesel Exhaust Particle-Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Like Lung Lesions and Oxidative Stress. *Food & Function*, **14**, 9841-9856. <https://doi.org/10.1039/d3fo02010j>
- [17] Qian, Y., Yan, L., Wei, M., Song, P. and Wang, L. (2023) Seeds of *Ginkgo biloba* L. Inhibit Oxidative Stress and Inflammation Induced by Cigarette Smoke in COPD Rats through the Nrf2 Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **301**, Article ID: 115758. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115758>

- [18] Vij, N., Chandramani-Shivalingappa, P., Van Westphal, C., Hole, R. and Bodas, M. (2018) Cigarette Smoke-Induced Autophagy Impairment Accelerates Lung Aging, COPD-Emphysema Exacerbations and Pathogenesis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **314**, C73-C87. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00110.2016>
- [19] Wang, Q., Su, W., Liu, J. and Zhao, D. (2023) Advances in the Investigation of the Role of Autophagy in the Etiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *Medicine*, **102**, e36390. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000036390>
- [20] 谢凯, 梁瀛今, 卞晴晴, 等. 基于 PI3K/AKT/mTOR 通路调控 A549 细胞自噬探讨补肺益肾方治疗 COPD 的机制[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(4): 2294-2298.
- [21] 吴林娜, 赵媚, 许光兰. 清金化痰汤通过调节自噬对 COPD 大鼠炎症反应的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(18): 30-35.
- [22] 刘明, 谢力, 皮淼, 等. 金匱肾气丸通过 AMPK/mTOR 途径抑制肺组织细胞凋亡和自噬在大鼠慢性阻塞性肺疾病中的作用[J]. 天津中医药, 2021, 38(6): 782-787.
- [23] 汪媛媛. 基于 mTOR 信号通路调节自噬探讨参七化痰方治疗慢性阻塞性肺疾病机制[D]: [博士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.
- [24] 李景梅, 沈婷婷, 李亚, 等. 慢性阻塞性肺疾病蛋白酶/抗蛋白酶失衡机制及中医药干预探讨[J]. 中医药学报, 2023, 51(5): 11-16.
- [25] Hao, W., Li, M., Zhang, Y., Zhang, C. and Wang, P. (2019) Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with “Exacerbator with Emphysema Phenotype” Is Associated with Potential Biomarkers. *Postgraduate Medical Journal*, **96**, 28-32. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-136599>
- [26] 朱汉平, 王鹏, 李振球, 等. 清肺理痰方对 COPD 模型大鼠呼吸功能的影响及其机制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(11): 2381-2385.
- [27] Shen, D., Yang, Z., Huang, J., Yang, F., Lin, Z., Ou, Y., et al. (2019) Liuweibuqi Capsules Improve Pulmonary Function in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Lung-Qi Deficiency Syndrome by Regulating STAT4/STAT6 and Mmp-9/Timp-1. *Pharmaceutical Biology*, **57**, 744-752. <https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1666151>
- [28] 程芳, 武尚亮, 赵丽华. 白及颗粒对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠肺组织 α -1 antitrypsin、NeutrophilElastase 及 MPO 表达的影响[J]. 天津中医药, 2021, 38(2): 233-239.
- [29] 张瑞, 陈亚飞, 李小丽, 明怀坤, 夏玉红, 王志新, 嵇朋. 姜黄素对慢性阻塞性肺疾病大鼠的改善作用及机制[J]. 中国新药与临床杂志, 2022(8): 495-501.
- [30] Yang, R., Wu, X., Gounni, A.S. and Xie, J. (2023) Mucus Hypersecretion in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: From Molecular Mechanisms to Treatment. *Journal of Translational Internal Medicine*, **11**, 312-315. <https://doi.org/10.2478/jtim-2023-0094>
- [31] Oh, S., Kim, Y., Kang, M., Lee, E., Kim, D., Oh, H., et al. (2021) Aesculetin Inhibits Airway Thickening and Mucus Overproduction Induced by Urban Particulate Matter through Blocking Inflammation and Oxidative Stress Involving TLR4 and EGFR. *Antioxidants*, **10**, Article No. 494. <https://doi.org/10.3390/antiox10030494>
- [32] Gaffey, K., Reynolds, S., Plumb, J., Kaur, M. and Singh, D. (2012) Increased Phosphorylated P38 Mitogen-Activated Protein Kinase in COPD Lungs. *European Respiratory Journal*, **42**, 28-41. <https://doi.org/10.1183/09031936.00170711>
- [33] 付海晶, 曲妮妮. 苏子降气汤对 COPD 气道黏液高分泌大鼠 MUC5AC、AQP5 的影响[J]. 中国中医急症, 2018, 27(6): 1019-1022.
- [34] 李高峰, 刘淑娟, 李亚, 等. 调补肺肾三法通过抑制 ERK1/2 信号通路改善 COPD 大鼠气道黏液高分泌[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(4): 411-422.
- [35] 毛娅, 李丹, 蒋伟. 清金化痰汤对慢阻肺模型大鼠气道炎症及气道粘液高分泌影响[J]. 四川中医, 2019, 37(1): 44-47.