

喘可治注射液对人胚胎肺成纤维细胞转化因子及相关蛋白的影响

闫红倩^{1,2}, 耿立梅^{1,2*}, 于向艳^{1,2}, 马蕴蕾^{1,2}

¹河北省中医院, 河北 石家庄

²河北省中西医结合肺病研究重点实验室, 河北 石家庄

Email: *glm2018@126.com

收稿日期: 2021年4月16日; 录用日期: 2021年5月21日; 发布日期: 2021年5月28日

摘要

目的: 通过喘可治注射液(CKZ)干预人胚胎肺成纤维细胞(Wi-38), 测定 β 转化生长因子(TGF- β)、1型胶原纤维蛋白(collagen1)和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA), 探讨CKZ在抑制细胞间质转化方面的作用机制。方法: 将体外培养的Wi-38细胞随机分为6组: ① 对照组, 单独的DMEM培养; ② 5 ng/mL TGF- β 组, 加入浓度为5 ng/mL的TGF- β 孵育; ③ 10 ng/mL TGF- β 组, 加入浓度为10 ng/mL的TGF- β 孵育; ④ 10 ul/mL喘可治注射液(CKZ)组, 加入浓度为10 ul/mL CKZ的孵育; ⑤ 20 ul/mL CKZ组, 加入浓度为20 ul/mL CKZ的孵育; ⑥ 10 ng/mL TGF- β + 20 ul/mL CKZ组, 同时加入浓度10 ng/mL TGF- β 和20 ul/mL CKZ孵育。采用实时荧光定量(qPCR)的方法检测孵育24 h、48 h、72 h的TGF- β 、collagen 1、 α -SMA的表达水平变化。结果: 加入TGF- β 处理组细胞的 α -SMA、Collagen 1的mRNA水平升高、TGF- β 的mRNA水平降低, 与对照组相比, 其差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 加入CKZ处理组细胞的 α -SMA、TGF- β 、Collagen 1的mRNA水平均降低, 与对照组相比, 其差异具有统计学意义($P < 0.05$); 同时加入TGF- β 和CKZ处理组细胞的 α -SMA、Collagen 1的mRNA水平均显著降低, 与TGF- β 处理组相比, 其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论: TGF- β 、collagen 1、 α -SMA参与了人胚胎肺成纤维细胞间质转化的病理进程, CKZ对这一进程起到了抑制作用, CKZ具有一定的抑制气道上皮间质转化的作用。

关键词

喘可治注射液, Wi-38, TGF- β , α -SMA, Collagen 1, 气道上皮间质转化

Effect of Chuankezhi Injection on Transfer Factors and Related Proteins of Human Embryonic Lung Fibroblasts

Hongqian Yan^{1,2}, Limei Geng^{1,2*}, Xiangyan Yu^{1,2}, Yunlei Ma^{1,2}

*通讯作者。

文章引用: 闫红倩, 耿立梅, 于向艳, 马蕴蕾. 喘可治注射液对人胚胎肺成纤维细胞转化因子及相关蛋白的影响[J]. 药物化学, 2021, 9(2): 78-86. DOI: 10.12677/hjmce.2021.92010

¹Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang Hebei

²Hebei Key Laboratory of Integrated Chinese and Western Medicine for Lung Disease Research, Shijiazhuang Hebei

Email: *glm2018@126.com

Received: Apr. 16th, 2021; accepted: May 21st, 2021; published: May 28th, 2021

Abstract

Objective: To investigate the effect of Chuankezhi injection (CKZ) on human embryonic lung fibroblasts (WI-38), and to explore the mechanism of CKZ in inhibiting the mesenchymal transition by measuring the levels of TGF- β , collagen 1 and α -smooth muscle actin (α -SMA). **Method:** The cultured Wi-38 cells were randomly divided into 6 groups: ① control group, DMEM incubated alone; ② 5 ng/mL TGF- β group, incubated with 5 ng/mL TGF- β ; ③ 10 ng/mL TGF- β group, incubated with 10 ng/mL TGF- β ; ④ 10 ul/mL CKZ group, incubated with 10 ul/mL CKZ; ⑤ 20 ul/mL CKZ group, incubated with 20 ul/mL CKZ; ⑥ 10 ng/mL TGF- β + 20 ul/mL CKZ group, incubated with 10 ng/mL TGF- β and 20 ul/mL CKZ. The expression levels of TGF- β , collagen 1 and α -SMA were detected by qPCR at 24, 48 and 72 h. **Result:** Compared with the control group, the mRNA levels of α -SMA and collagen 1 were increased and the mRNA levels of TGF- β were decreased in the TGF- β treated group ($P < 0.05$). The mRNA levels of α -SMA, TGF- β and collagen 1 in CKZ treated cells were all significantly decreased ($P < 0.05$); Compared with the TGF- β treated group, the mRNA levels of α -SMA and collagen 1 were decreased in the both TGF- β and CKZ treated groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** TGF- β , collagen 1 and α -SMA participate in the pathological process of mesenchymal transition of human embryonic lung fibroblasts. CKZ may inhibit this process, and CKZ may inhibit airway epithelial mesenchymal transition to some extent.

Keywords

Chuankezhi Injection, Wi-38, α -SMA, TGF- β , Collagen 1, Airway Epithelial Mesenchymal Transition

Copyright © 2021 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

肺气道上皮间质化转变及气道重塑的主要原因是反复发生的气道慢性炎症及细胞外基质的沉积，它是构成气流受限及阻塞的重要原因[1]。成纤维细胞作为细胞外基质的主要组成和来源占有十分重要的地位。成纤维细胞能产生胶原纤维、弹性纤维和网状纤维参与气道损伤及修复，还能产生多种细胞因子和炎性介质介导免疫效应[2] [3]。呼吸系统疾病支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)及肺间质纤维化在气道重塑过程中均伴有不同程度的气道上皮细胞的损伤、修复及间质化转变。喘可治注射液(CKZ)由巴戟天、淫羊藿组成，具有止咳化痰平喘功效，现代研究[4] [5]证实能够降低气道炎症因子释放、抗过敏、调节免疫及抗纤维化的作用。为进一步探讨 CKZ 的疗效机制，本课题组采用 CKZ 干预人胚胎肺成纤维细胞(Wi-38)，采用实时荧光定量技术研究不同浓度的CKZ对 β 转化生长因子(TGF- β)、1型胶原纤维(collagen 1)和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的影响，探讨 CKZ 在气道上皮间质化转变进程中的作用，为临床治疗提

供一定的依据。

2. 材料

2.1. 细胞及主要试剂

人胚苔肺成纤维细胞 Wi-38 购自中科院上海生命科学研究院细胞资源中心, β 转化生长因子(TGF- β , 厂家: 生工生物), 1 型胶原纤维(collagen 1, 厂家: 生工生物), α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA, 厂家: 生工生物), CKZ(喘可治注射液广州万正药业有限公司国药准字 Z20010172), RNA cDNA 第一链合成试剂盒(全式金、AT341), SG Fast qPCR Master Mix (生工生物, 货号 B639273), Ex TaqTM (TAKARA 货号 DRR100A)。

2.2. 主要器材

实时荧光定量 PCR 仪(illumina eco 型号 eco), PCR 仪(东胜创新生物科技有限公司, 型号 EDC-810), 紫外分析仪(北京君意东方电泳设备有限公司, 型号 JY02S), 电热恒温水浴锅(北京市长风仪器仪表有限公司, 型号 HW-SY11-K P2), 二氧化碳培养箱(Thermo, 型号 3111), 生物安全柜(苏净安泰, 型号 BS-1300IIA2), 倒置荧光显微镜(OLYMPUS, 型号 CKX41), 离心机(Thermo, 型号 MICROCL 17), 电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司, 型号 DHG 9203A)。

3. 方法

3.1. Wi-38 细胞培养及分组处理

Wi-38 细胞用含 10%胎牛血清(FBS)的培养基(DMEM)培养, 于 37°C 5% CO₂ 的孵箱中培养, 当细胞融合密度达到 70%~80%, 换无血清 DMEM 培养液继续培养 24 h, 然后将 Wi-38 细胞分装进行传代培养, 随机分为 6 组继续孵育 24 h、48 h、72 h 后收集细胞做相关检测: ① 对照组, 单独的 DMEM 培养; ② 5 ng/mL TGF- β 组, 加入浓度为 5 ng/mL 的 TGF- β 孵育; ③ 10 ng/mL TGF- β 组, 加入浓度为 10 ng/mL 的 TGF- β 孵育; ④ 10 ul/mL CKZ 组, 加入浓度为 10 ul/mL CKZ 的孵育; ⑤ 20 ul/mL CK 组, 加入浓度为 20 ul/mL CKZ 的孵育; ⑥ 10 ng/mL TGF- β + 20 ul/mL CKZ 组, 同时加入浓度 10 ng/mL TGF- β 和 20 ul/mL CKZ 孵育。采用实时荧光定量(qPCR)的方法检测孵育 24、48、72 h 的 Wi-38 中的 TGF- β 、collagen 1、 α -SMA 的表达水平变化。

3.2. 实时荧光定量检测主要实验步骤

① 细胞培养及细胞传代: 按照 2.1 分组培养条件培养细胞系。② 活细胞计数: 将制备好的计数用细胞悬液滴入计数板, 按照(细胞悬液的细胞数)/mL = (四个大格子细胞数/4) \times 2 \times 10⁴ 公式计算细胞密度。③ RNA 提取: 细胞中加入 1 mL Trizol, 将细胞裂解吸到一个 1.5 mL 的 EP 管中, 加入 200 ul 氯仿, 轻轻颠倒数次混匀, 室温放置 5 分钟, 12,000 rpm, 4°C 15 min, 转上层水相(约 400 ul)于新 1.5 mL EP 管中, 加入 400 ul 异丙醇, 混匀, 室温静置 10 min, 12,000 rpm 10 min 4°C 弃上清, 沉淀用预冷的 70%无水乙醇洗 3 次, 空气干燥 5~10 分钟, 溶于 20 ul DEPC 水中, 分光光度计测定 RNA 浓度; ④ RNA cDNA 第一链合成: 将逆转所需要的物品准备好, RNA 浓度计算好, tube 准备并标记上, 在冰浴的 nuclease-free PCR 管中加入 total RNA、5xTransScript All-in-One SuperMix for qPCR、gDNA Remover、Rnase-free ddH₂O, 轻轻混匀孵育后, 85 度加热 5 秒失活 TransScript RT/RI 和 gDNA Remover。⑤ qPCR 检测: 将 cDNA 样品稀释 10 倍作为模板上机检测。配制反应混合液(表 1)、设定 PCR 循环条件(表 2)、采用目的基因实时荧光定量 PCR 引物(表 3)。

Table 1. Preparation of reaction mixture**表 1.** 配制反应混合液

Reaction Component	Concentration	Volume (μ l)
SybrGreen qPCR Master Mix	2X	10
引物 F (10 μ M)	10 μ M	0.4
引物 R (10 μ M)	10 μ M	0.4
ddH ₂ O		7.2
Template (cDNA)		2
Total		20 μ l

Table 2. PCR cycle conditions**表 2.** PCR 循环条件

Thermal Cycler	Times and Temperatures			
	Initial Steps	Melt	Each of 45 cycles	Extend
ABI Stepone plus 型荧光定量 PCR 仪	HOLD		CYCLE	
	3 min 95 $^{\circ}$ C	7 s 95 $^{\circ}$ C	10 s 57 $^{\circ}$ C	15 s 72 $^{\circ}$ C

Table 3. Real time fluorescence quantification PCR primers for the target gene**表 3.** 目的基因实时荧光定量 PCR 引物

引物名称	引物序列(5'→3')	扩增产物(bp)
h- α -SMA-F	CTGCTGAGCGTGAGATTGTC	103
h- α -SMA-R	TCAAGGGAGGATGAGGATGC	
h-TGF- β 1-F	ACACCAACTATTGCTTCAG	159
h-TGF- β 1-R	TGTCCAGGCTCCAAATG	
h-Collagen 1-F	GTGCGATGACGTGATCTGTGA	119
h-Collagen 1-R	CGGTGGTTTCTTGTCGGT	
h-GAPDH-F	GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT	197
h-GAPDH-R	GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG	

4. 统计学方法

应用 SPSS22.0 版统计软件处理, 数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

5. 结果

5.1. α -SMA mRNA 水平变化

在 wi-38 细胞中, 1) 与对照组(Ctrl)相比, 加入 TGF- β 处理组细胞 α -SMA 的 mRNA 水平升高, 其差异具有统计学意义 (** $P < 0.01$), 说明 TGF- β 处理能促进 α -SMA 的 mRNA 表达; 加入 CKZ 处理组细胞 α -SMA 的 mRNA 水平降低, 并呈现一定的浓度依赖性, 其差异具有统计学意义 (* $P < 0.05$), 说明 CKZ 处理能抑制 α -SMA 的 mRNA 表达, 随着浓度的增加, 这一抑制作用加强; 2) 与 TGF- β 处理组相比, 同时加入 TGF- β 和 CKZ 处理组细胞 α -SMA 的 mRNA 水平降低, 其差异具有统计学意义 (# $P < 0.05$), 说明 TGF- β 同时加入 CKZ 处理能降低 TGF- β 诱导的 α -SMA 的 mRNA 过表达(见表 4, 图 1)。

Table 4. Comparison of mRNA levels of each index
表 4. α -SMA、TGF- β 、Collagen 1 的 mRNA 水平比较

Group	24 h			48 h			72 h		
	α -SMA n = 12	TGF- β n = 12	Collagen 1 n = 12	α -SMA n = 12	TGF- β n = 12	Collagen 1 n = 12	α -SMA n = 12	TGF- β n = 12	Collagen 1 n = 12
ctrl	1.0 ± 0.19	1.0 ± 0.14	1.0 ± 0.13	1.03 ± 0.22	1.06 ± 0.24	0.93 ± 0.09	1.09 ± 0.30	1.08 ± 0.17	0.96 ± 0.20
TGF- β 5 ng/mL	1.50 ± 0.58**	0.69 ± 0.19**	1.20 ± 0.29*	1.87 ± 0.08**	0.81 ± 0.27	1.52 ± 0.36	1.86 ± 0.55**	0.42 ± 0.14**	1.43 ± 0.25*
TGF- β 10 ng/mL	2.4 ± 0.35**	0.59 ± 0.04**	1.70 ± 0.41*	2.79 ± 0.27**	0.19 ± 0.03	2.41 ± 0.34	3.39 ± 0.35	0.55 ± 0.21**	2.16 ± 0.24*
CKZ 10 ul/mL	0.57 ± 0.16*	0.16 ± 0.14***	0.18 ± 0.06*	0.69 ± 0.21*	0.22 ± 0.10	0.30 ± 0.16	0.90 ± 0.25**	0.22 ± 0.09***	0.42 ± 0.11*
CKZ 20 ul/mL	0.36 ± 0.05*	0.16 ± 0.08***	0.13 ± 0.25*	0.24 ± 0.03*	0.04 ± 0.02	0.16 ± 0.07	0.26 ± 0.08*	0.17 ± 0.08***	0.20 ± 0.01*
TGF- β + CKZ 10 ng/mL + 20 ul/mL	1.18 ± 0.18 [#]	0.47 ± 0.12 [#]	0.61 ± 0.29 [#]	1.18 ± 0.19 [#]	0.47 ± 0.05 [#]	0.73 ± 0.11	1.11 ± 0.54 [#]	0.35 ± 0.19 [#]	0.60 ± 0.34 [#]

注：与对照组相比，加入 TGF- β 、CKZ 处理组细胞，*P < 0.05，**P < 0.01，***P < 0.001；与 TGF- β 处理组相比，加入 TGF- β + CKZ 处理组细胞，[#]P < 0.05。

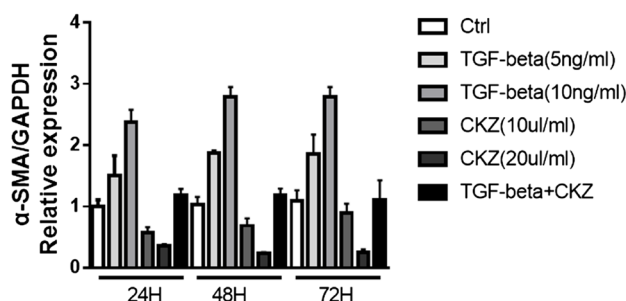


Figure 1. Comparison of α -SMA mRNA levels
图 1. α -SMA 的 mRNA 水平比较

5.2. TGF- β mRNA 水平变化

在 wi-38 细胞中，1) 与 Ctrl 组相比，加入 TGF- β 处理组细胞 TGF- β 的 mRNA 水平降低，其差异具有统计学意义(**P < 0.01)，说明 TGF- β 处理能抑制 TGF- β 的 mRNA 表达；加入 CKZ 处理组细胞 TGF- β 的 mRNA 水平降低，其差异具有统计学意义(***P < 0.001)，说明 CKZ 处理能抑制 TGF- β 的 mRNA 表达，但未呈现明显的浓度依赖性；2) 与 TGF- β 处理组相比，同时加入 TGF- β 和 CKZ 处理组细胞 TGF- β 降低，其差异具有统计学意义([#]P < 0.05)，说明 TGF- β 同时加入 CKZ 处理能回复 TGF- β 的 mRNA 表达(见表 4，图 2)。

5.3. Collagen 1 mRNA 水平变化

在 wi-38 细胞中 1) 与 Ctrl 组相比，加入 TGF- β 处理组细胞 Collagen 1 的 mRNA 水平升高，其差异具有统计学意义(*P < 0.05)，说明 TGF- β 处理能促进 Collagen1 的 mRNA 表达；加入 CKZ 处理组细胞 Collagen 1 的 mRNA 水平降低，并呈现一定的浓度依赖性，其差异具有统计学意义(*P < 0.05)，说明 CKZ 处理能抑制 Collagen 1 的 mRNA 表达，随着浓度的增加，这一抑制作用加强。2) 与 TGF- β 处理组相比，同时加入 TGF- β 和 CKZ 处理组细胞 Collagen 1 的 mRNA 水平降低，其差异具有统计学意义([#]P < 0.05)，说明 TGF- β 同时加入 CKZ 处理能降低 TGF- β 诱导的 Collagen 1 的 mRNA 过表达(见表 4，图 3)。

5.4. α -SMA、TGF- β 、Collagen 1 扩增曲线和溶解曲线

PCR 过程中，以循环数为横坐标，以反应过程中实时荧光强度为纵坐标所绘制的曲线为扩增曲线，从图 4、图 5、图 6 中显示出扩增曲线拐点清楚，扩增曲线整体平行性好，基线平而无上扬现象，曲线指数期斜率与扩增效率成正比，斜率越大扩增效率越高，各管的扩增曲线良好。对 PCR 产物加热，随着温度的升高，双链扩增产物逐渐解链，导致荧光强度下降，到达某一温度时，会导致大量的产物解链，荧光急剧下降。利用该特点及不同 PCR 产物其 T_m 值得不同，对 PCR 的特异性进行鉴定。从图 4、图 5、图 6 中显示出 α -SMA、TGF- β 、Collagen 1 均显示了单峰，且出峰位置正是该物质的退火温度，证实为该产物发出的荧光，实验结果有效。

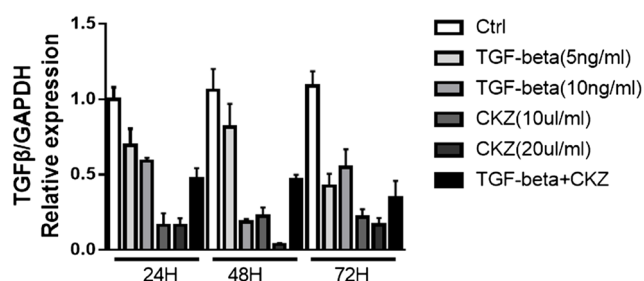


Figure 2. Comparison of TGF- β mRNA levels
图 2. TGF- β 的 mRNA 水平比较

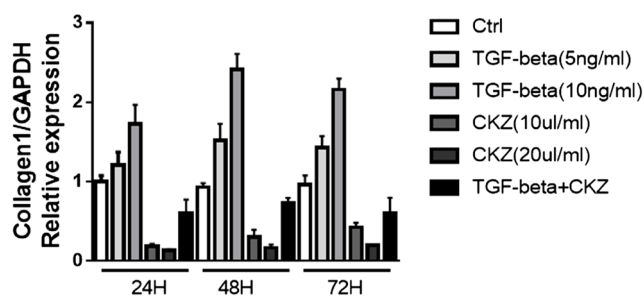


Figure 3. Comparison of Collagen 1 mRNA levels
图 3. Collagen 1 的 mRNA 水平比较

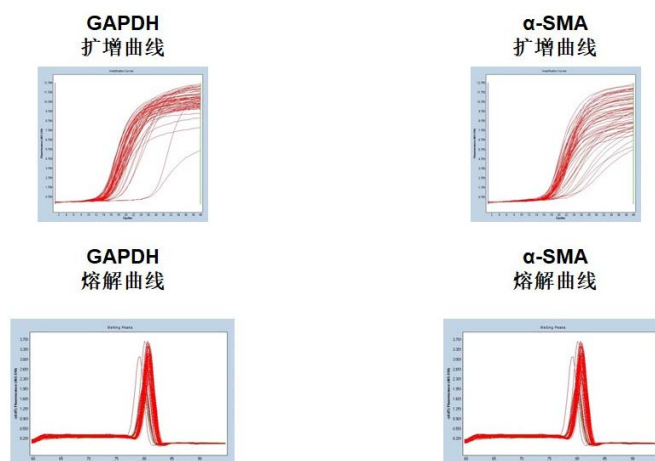


Figure 4. α -SMA amplification curve and melting curve
图 4. α -SMA 扩增曲线和溶解曲线

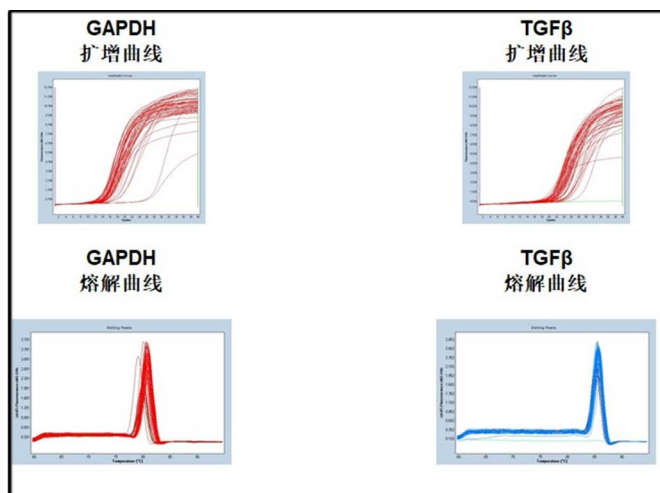


Figure 5. TGF- β amplification curve and melting curve
图 5. TGF- β 扩增曲线和熔解曲线

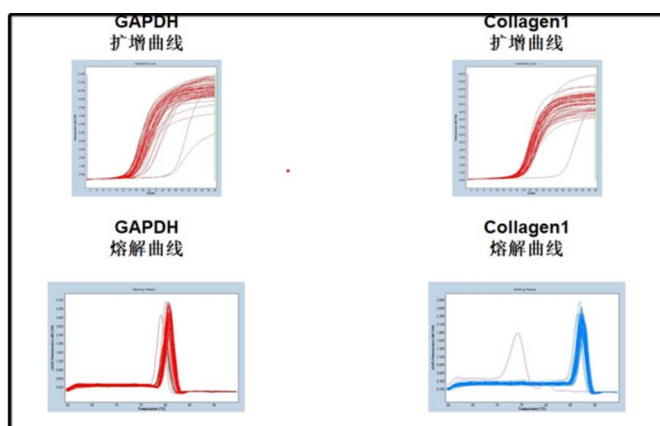


Figure 6. Collagen 1 amplification curve and melting curve
图 6. Collagen 1 扩增曲线和熔解曲线

6. 讨论

多种慢性呼吸道疾病的病理基础均伴有气道的损伤及修复、气道上皮的重塑及间质化改变。在这一病理进程中，成纤维细胞在炎症阶段晚期及增值阶段早期发挥了重要的修复作用[6]，例如哮喘与 COPD 因慢性炎症而发生大、小气道组织结构破坏和异常修复，导致部分不可逆性改变，即气道重塑。重症哮喘可见近端气道成纤维细胞增多，COPD 患者可见小气道平滑肌增厚，胶原及成纤维组织增多[7] [8]，吸烟的患者可见气道上皮层增厚、基底层上皮细胞过度增生现象[9]。作为细胞外基质(ECM)的主要合成细胞，成纤维细胞可合成胶原蛋白等多种 ECM 成分。在胶原蛋白的构成中，I 型、III 型占 80%~90%，Collagen 1 被证实为细胞外基质的重要组成成分[10]。 α -SMA 属于肌动蛋白中的一种，目前发现支气管平滑肌中存在 α 、 β 和 γ 三种亚型，以 α -SMA 比例最高，在支气管平滑肌中， α -SMA 多聚化为细的肌纤维细胞，以维持细胞的收缩、运动及结构，为成纤维细胞的主要标志物[11]。因此 Collagen 1、 α -SMA 的表达增多提示气道反应性增高、气道重塑程度加重。TGF- β 在炎症反应、组织修复等方面起重要调节作用，动物体内实验表明，局部注射 TGF- β 可以促进伤口愈合和典型肉芽组织形成。TGF β 1 是 TGF- β 家族中最重要一员，具有刺激成纤维细胞合成和分泌细胞外基质作用，被认为是上皮间质转化(EMT)转变的一个重要因

子, 包括上皮细胞向成纤维细胞, 肌成纤维细胞转变, 同时上皮间质转化释放大量胶原, 可引起气道壁收缩狭窄从而导致气道阻塞[12][13]。本研究中, 用 TGF β 干预 Wi-38 细胞, 测定细胞的 α -SMA、TGF β 、Collagen 1 的 mRNA 水平, α -SMA 及 Collagen 1 均较对照组显著升高, 差异有统计学意义, 证实了 TGF β 对 α -SMA 及 Collagen 1 的促进作用。有研究证实二者均在上皮间质转化时表达上调[14][15], 与本研究结果一致。

中医学认为“肺本虚, 气为不足, 复为邪所乘, 雍否不能宣畅, 故咳逆短气也。”此时患者气道炎症严重, 气道重塑发生, 临床表现为“肺肾气虚”型, 当治以补肺纳肾, 降气平喘为主, 喘可治注射液由巴戟天、淫羊藿组成, 具有温阳补肾、平喘止咳功效。淫羊藿含有淫羊藿多糖、淫羊藿苷、淫羊藿总黄酮等多种活性成分, 一项 Westernblot 检测分组大鼠肺组织中 TGF β 1、 α -SMA 表达水平的研究证实淫羊藿苷干预后的大鼠肺组织中 TGF β 1 和 α -SMA 表达水平显著下调, 说明淫羊藿苷一定程度上抑制了肺纤维化大鼠细胞外基质的胶原纤维沉积[16]。现代药理研究还证明[17], 巴戟天提取物具有免疫调节、抗细菌、化痰、平喘、减轻炎症反应、抗过敏等作用。本研究中加入 CKZ 处理组的 Wi-38 细胞, 其 α -SMA、TGF β 、Collagen1 的 mRNA 水平明显降低, 其差异具有统计学意义, 且 α -SMA、Collagen 1 的 mRNA 水平呈现出与喘可治浓度依赖性关系, 证实了 CKZ 对 α -SMA、TGF β 、Collagen 1 的抑制作用。肺成纤维细胞的过度增生和分泌胶原(主要是 Collagen 1 与纤维粘连蛋白)在细胞外基质沉积过程中扮演了重要的角色[18][19]。抑制成纤维细胞的增殖, 抑制其过度地分泌胶原就能在一定程度上缓解气道重塑的进程, 这为 CKZ 改善气道重塑及气道上皮间质转化提供了依据。本研究中同时加入 TGF- β 和 CKZ 处理组细胞 α -SMA 的 mRNA 水平、Collagen 1 的 mRNA 水平明显降低, 与 TGF- β 处理组相比, 其差异具有统计学意义, 进一步证实了 CKZ 的这一作用机制。

临床中, CKZ 用于治疗肺肾气虚型喘病, 疗效显著。现代研究证实 CKZ 可以减轻气道炎症反应并改善细胞免疫功能[20]。而本研究结果发现 CKZ 对人胚胎肺成纤维细胞的转移因子及相关蛋白具有一定抑制作用, 说明 CKZ 治疗喘病的作用靶点可能与降低 TGF- β 的高表达、抑制 α -SMA 和 Collagen 1 的激活有关, 这可能成为研究气道损伤及修复、气道间质化转变的突破点。

基金项目

空气污染(雾霾)对人群健康影响防治研究, 项目编号: 361-0402-YSN-ULZ6。

参考文献

- [1] 董丽霞, 蒋小岗, 李梦姣, 等. 黄芩素对 TGF- β 1 体外诱导肺成纤维细胞向肌成纤维细胞转化的影响[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(3): 406-412.
- [2] Guan, S., Yu, P., Cao, J., et al. (2020) Ginsenoside Rg1 Protects against Cigarette Smoke-Induced Airway Remodeling by Suppressing the TGF- β 1/Smad3 Signaling Pathway. *American Journal of Translational Research*, 12, 493 -506.
- [3] Xu, H., Ling, M., Xue, J., et al. (2018) Exosomal microRNA- 21 Derived from Bronchial Epithelial Cells Is Involved in Aberrant Epithelium-Fibroblast Cross-Talk in COPD Induced by Cigarette Smoking. *Theranostics*, 8, 5419-5433. <https://doi.org/10.7150/thno.27876>
- [4] 张舒, 周晨, 王海涛, 等. 不同穴位注射喘可治对哮喘 - 慢阻肺重叠综合征患者的临床疗效比较[J]. 四川中医, 2020, 38(11): 190-193.
- [5] 陈银魁, 吕俊刚, 胡斌清. 通痹化痰喘可治注射液治疗肺间质纤维化 240 例临床分析[J]. 山西医药杂志, 2014(3): 327-329.
- [6] 俞蕾媛, 盛少琴, 周先韦, 等. 三七含药血清对成纤维细胞功能及 VEGF、TGF- β 、Collagen I 表达的影响[J]. 新中医, 2021, 53(5): 1-5.
- [7] 崔德健. 支气管哮喘与慢性阻塞性肺疾病气道炎症及气道重塑的异同[J]. 感染、炎症、修复, 2015, 16(1): 7-9.
- [8] 庞才双, 曾妮, 申永春. 慢性阻塞性肺疾病气道重塑机制及其研究进展[J]. 西部医学, 2017, 29(1): 135-140.

- [9] 王雯, 庄冉. 吸烟与支气管哮喘研究进展[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2012, 6(1): 59-62.
- [10] 刘娜, 严海东, 李雪竹. 银杏叶提取物对 TGF- β 1 诱导 α -SMA 和 I 型胶原表达的抑制作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2008, 28(4): 399-402.
- [11] 吴昭萍, 罗凤鸣, 王曾礼, 等. 哮喘大鼠模型肺组织平滑肌肌动蛋白 α -mRNA 的表达[J]. 四川大学学报, 2003, 34(2): 330-332.
- [12] Yang, Y.C., Zhang, N., Van Crombruggen, K., *et al.* (2012) Transforming Growth Factor-Beta1 in Inflammatory Airway Disease: A Key for Understanding Inflammation and Remodeling. *Allergy*, **67**, 1193-1202. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02880.x>
- [13] 钱菁, 周盛, 刘翱. 慢性阻塞性肺部疾病气道炎症与气道重塑机制的研究[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(1): 160-163.
- [14] 李红, 张沙沙. 气道重塑与慢性阻塞性肺疾病[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(20): 29-31.
- [15] 陈蕾, 刘辉国. 肺纤维化合并肺气肿病理机制研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2017, 16(1): 93-95.
- [16] 安云霞, 张晓菊, 汪铮, 等. 淫羊藿苷对肺纤维化大鼠模型的影响及其机制[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(12): 1841-1844.
- [17] 郑素玉, 陈健. 巴戟天有效成分及其药理作用实验研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(9): 823-828.
- [18] 赵稼莹, 张瑞, 黄雪元, 等. 中药喘可治注射液联合糖皮质激素与支气管舒张剂雾化吸入对 AECOPD 患者炎症因子及免疫功能的响[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(3): 22-26.
- [19] 杨育坤, 朱向情, 阮光萍, 等. 衰老与肺纤维化和慢性阻塞性肺疾病以及间充质干细胞的治疗作用[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(17): 2746-2752.
- [20] 连乐桑, 叶小汉, 钱旭胜, 等. 喘可治注射液治疗哮喘 - 慢性阻塞性肺疾病重叠的临床研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(16): 2426-2429, 2433.