

基于LASP1、CXCR1探析全真一气汤对COPD大鼠的炎症反应和免疫功能的影响

赵佳佳¹, 王春娥², 蔡颖利², 吴伟斌², 沈一丹², 蔡佳静², 陈可强^{2*}

¹福建中医药大学第二临床医学院, 福建 福州

²福建中医药大学附属第二人民医院, 福建 福州

收稿日期: 2023年6月28日; 录用日期: 2023年7月11日; 发布日期: 2023年8月9日

摘要

目的: 观察全真一气汤对慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠肺组织LASP1和CXCR1表达的影响, 探析全真一气汤对COPD的炎症反应和免疫功能的影响。方法: 将18只SD大鼠随机分为中药组和模型组, 每组各9只。利用烟熏联合内毒素脂多糖(LPS)构建COPD大鼠模型。模型组每日予0.9%生理盐水灌胃; 中药组每日予40%全真一气汤浓缩汤剂灌胃。利用PCR技术检测大鼠肺组织LASP1和CXCR1 mRNA水平的变化, Western blot检测大鼠肺组织LASP1和CXCR1蛋白水平的变化。结果: 中药组LASP1 mRNA表达丰度为模型组的0.145倍; 中药组CXCR1 mRNA表达丰度为模型组的0.614倍。与模型组相比, 中药组LASP1、CXCR1蛋白表达水平均显著降低。结论: 全真一气汤能通过下调LASP1和CXCR1基因及蛋白的表达, 改善COPD大鼠炎症微环境, 这可能是其降低COPD引起肺癌发生风险的潜在机制之一。

关键词

全真一气汤, 慢性阻塞性肺疾病, 肺癌, LASP1, CXCR1

The Effects of Quanzhen Yiqi Decoction on Inflammatory Response and Immune Function of COPD Rats Were Analyzed Based on LASP1 and CXCR1

Jiajia Zhao¹, Chun'e Wang², Yingli Cai², Weibin Wu², Yidan Shen², Jiajing Cai², Keqiang Chen^{2*}

¹The Second Clinical Medical School, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian

*通讯作者。

文章引用: 赵佳佳, 王春娥, 蔡颖利, 吴伟斌, 沈一丹, 蔡佳静, 陈可强. 基于 LASP1、CXCR1 探析全真一气汤对 COPD 大鼠的炎症反应和免疫功能的影响[J]. 药物化学, 2023, 11(3): 156-166. DOI: 10.12677/hjmce.2023.113020

²Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian

Received: Jun. 28th, 2023; accepted: Jul. 11th, 2023; published: Aug. 9th, 2023

Abstract

Objective: To observe the effects of Quanzhen Yiqi Decoction on the expression of LASP1 and CXCR1 in lung tissue of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) rats, and to explore the effects of Quanzhen Yiqi Decoction on inflammation and immune function of COPD. **Methods:** Eighteen SD rats were randomly divided into Chinese medicine group and model group, with 9 rats in each group. COPD rat model was established by smoking combined with lipopolysaccharide (LPS). The model group was given 0.9% normal saline daily. The traditional Chinese medicine group was given 40% Quanzhen Yiqi Decoction concentrated decoction every day. The mRNA levels of LASP1 and CXCR1 in rat lung tissue were detected by fluorescence quantitative PCR, and the protein levels of LASP1 and CXCR1 in rat lung tissue were detected by Western blot. **Results:** The mRNA expression abundance of LASP1 in the Chinese medicine group was 0.145 times that in the model group. The mRNA expression abundance of CXCR1 in the TCM group was 0.614 times of that in the model group. Compared with model group, the protein expression levels of LASP1 and CXCR1 in TCM group were significantly decreased. **Conclusions:** Quanzhen Yiqi Decoction can inhibit airway inflammation in COPD rats by down-regulating the expressions of LASP1 and CXCR1 genes and proteins, which may be one of the potential mechanisms to reduce the risk of lung cancer caused by COPD.

Keywords

Quanzhen Yiqi Decoction, COPD, Lung Neoplasms, LASP1, CXCR1

Copyright © 2023 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)是一种以不完全可逆的气流受限和持续呼吸道症状为特点的慢性、进展性的呼吸系统疾病,当前,它已成为全球第三大致死因素[1][2]。肺癌是一种严重威胁人类健康的恶性肿瘤[3]。现在普遍认为, COPD 为肺癌的独立危险因素,其对肺癌的发生存在一定的影响[4],但机制尚不清楚。CXC 趋化因子受体 1 (CXC-Chemokine Receptor 1, CXCR1)是一种炎症因子,已有实验发现抑制 CXCR1 mRNA 及其蛋白的表达,可以减轻 COPD 的炎症反应[5]。LIM 和 SH3 结构域蛋白 1 (LIM and SH3 protein 1, LASP1)是一种肿瘤转移相关蛋白,是一个受缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)直接调控的下游靶基因[6]。HIF-1 α 可以上调 LASP1 水平,使其参与肿瘤生长、血管形成、侵袭转移,导致肺癌进展[6][7]。根据既往报道, CXCR1、LASP1 均已被证实在 COPD 中高表达,与 COPD 的进展密切相关[8][9][10]。COPD 易将早期肺癌的临床表现掩盖,让患者疏于对肺癌的筛查,因此当临床确诊肺癌时往往已经发展到了晚期,而 COPD 患者普遍心肺功能不佳,导致对 COPD 合并肺癌的治疗变得非常困难。这便体现了早期预防与及时治疗的重要性,与中医药“治未病”的思想不谋而合。COPD 属祖国医学“肺胀”范畴,肺癌可归于“肺

积”范畴，二者病位均在肺，涉及脾肾。全真一气汤出自清代名医冯兆张的著作《冯氏锦囊秘录》，蕴含“生脉散”与“参附汤”在其中，使“滋阴而不滞，补脾而不燥，清肺而不寒”，具有补肺、健脾、益肾之效。本团队通过前期实验研究发现，全真一气汤对缓解 COPD 症状有较好的疗效[11] [12] [13]。为进一步探索全真一气汤的多靶点多通路，本实验通过构建 COPD 大鼠模型，并用全真一气汤进行干预，检测大鼠肺组织中 LASP1、CXCR1 基因及蛋白水平，探析全真一气汤对 COPD 的炎症反应和免疫功能的影响。

2. 主要材料与试剂

2.1. 实验动物

18 只 SD 大鼠(体质量 180~220 g)，清洁级，由广东省医学实验动物中心提供(NO: 70092411)。本研究的动物实验操作均于福建中医药研究院动物实验中心鼠类实验室(清洁级)进行。动物使用符合福建省医学实验动物管理委员会管理条例。

2.2. 药物

全真一气汤，具体药物组成及剂量如下：麦门冬 15 g，熟地黄 15 g，五味子 6 g，炒白术 6 g，川牛膝 15 g，黑顺片 6 g，生晒参 15 g (药材均由福建省药材公司提供，浓缩中药汤剂均由福建省第二人民医院制剂中心制作)。中药煎煮法：① 按组方比例称取中药材 226 g，加蒸馏水没过药材，浸泡 30 分钟后用电炉锅煮沸，煮沸后再持续煎 30 分钟，用纱布过滤，得滤液，留滤渣；② 滤渣再加蒸馏水，并用同一个电炉锅煮沸，煮沸后再煎 20 分钟，用纱布过滤，得滤液；③ 将 2 次所得的滤液混匀，加热浓缩成含药量为 1.0 g/ml、体积为 226 ml 的汤剂。

2.3. 试剂与仪器

SYBR Premix Ex Taq™ II 试剂盒(TaKaRa 公司，Code:DRR820A)；RNAiso Plus (TaKaRa 公司，Code:D9108A)；ExScript™ RT Reagent Kit 试剂盒(TaKaRa 公司，Code:DRR037A)；Rat_Gapdh_primer (TaKaRa 公司，Code:D379212)；兔抗大鼠 LASP1 抗体(美国 Santa Cruz 公司)；兔抗大鼠 CXCR1 抗体(美国 Santa Cruz 公司)；戊二醛(上海化学试剂有限公司)；四氧化钨(上海化学试剂有限公司)；7500Fast 实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)；Western-blotting (美国 BIO-RAD)。

3. 方法

3.1. 分组

18 只 SD 大鼠利用随机数字表法随机分为 2 组，分别为中药组与模型组，每组各 9 只。

3.2. 动物模型建立及给药方法

参照本团队前期研究[9]，于造模第 1 天、第 11 天、第 21 天用 10%水合氯醛(剂量为 0.3 mL/100g)腹腔注射麻醉两组大鼠，将 0.2 mL (1 mg/mL)的内毒素 LPS 注入气管内。从实验开始的第 2 天起，将所有大鼠置于自制玻璃箱内，玻璃箱规格为 30 cm × 40 cm × 50 cm，用浓度为 5%的烟持续烟熏进行造模，每次约 30 分钟，持续 60 天(气管内滴注日不烟熏)。从实验第 2 天起，模型组每日予 0.9%生理盐水灌胃，中药组每日予 40%全真一气汤浓缩汤剂灌胃，均持续 60 天。在第 60 天后，按随机取样的原则，分别于模型组和中药随机选取 3 只大鼠，取样本大鼠右肺大小约 1 cm × 1 cm 的新鲜肺组织，用灭菌的锡箔纸将它们包裹起来，放入液氮中进行速冻，后转至-80℃的冰箱中冷藏保存，用于实时荧光定量 PCR 和 Western-blotting 检测。

3.3. 观察指标及测定方法

3.3.1. 大鼠一般情况

每日观察两组大鼠的整体状态,包括精神情况、毛发色泽、呼吸系统症状及重量变化情况等。

3.3.2. 实时荧光定量 PCR 检测大鼠肺组织中 LASP1、CXCR1 mRNA 的表达

取大鼠右肺组织 50 mg,在对其进行研磨之后,用 TRIzol (invitrogen)法抽提取总 RNA,提取出的总 RNA 利用 ExScript™ RT Reagent Kit 试剂盒反转录为 cDNA,使用 SYBR Premix Ex Taq II 试剂盒以 7500 Software v2.0.5 进行荧光扩增。Genebank 序列,由宝生物工程(大连)有限公司合成,使用 SYBR Green I 嵌合荧光法,用该序列检测基因的上下游引物序列,见表 1。反应条件:95℃预变性 10 min,95℃变性 30 s,60℃延伸 1 min,循环 40 次,以 GAPDH 为内参照,采用 2- $\Delta\Delta$ Ct 法计算 LASP1 mRNA、CXCR1 mRNA 的相对表达量。将模拟组的 mRNA 表达量用“1”表示,用校正值求出正常组的 mRNA 含量,比较两组之间的 mRNA 表达量。

Table 1. The primer sequence and product length of gene were detected

表 1. 检测基因的引物序列和产物长度

基因	引物序列	长度/bp
LASP1	上游: 5'-GGACCAGATCAGCAATATC-3'	226
	下游: 5'-CTTGTACCCACCATAGGAC-3'	
CXCR1	上游: 5'CTGTAAGAGGGTTCCAATG-3'	153
	下游: 5'-AGGTTTCAGCACGTAGACAT-3'	

3.3.3. Western blot 检测大鼠肺组织中 LASP1、CXCR1 蛋白的表达

取大鼠右肺组织 50 mg,与相应裂解液按 1:10 混合,匀浆,将其离心,取上清液,用 BCA 法检测蛋白浓度。加入缓冲液,经 100℃变性,取 20 μ g,电泳、转膜后放置在 5%脱脂牛奶中,在室温的条件下封闭 1 h,再加一抗(LASP1、CXCR1; CST 公司),在 4℃下孵育过夜,第二日加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗(碧云天),在室温条件下孵育 1 h, TBST 充分洗膜后,利用 ECL 显影以检测标本膜上的信号。

3.3.4. 统计学分析

各组数值用 SPSS 21.0 软件进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

4. 结果

4.1. 大鼠一般情况

实验结束时,模型组与中药组均生存。两组大鼠在初期均有出现咳、喘、鼻腔分泌物等呼吸系统症状。模型组精神倦怠,毛色暗黄,伴有咳、喘、鼻腔分泌物流出等呼吸系统症状,体重减轻;中药组精神尚佳,毛色光亮,呼吸系统症状明显缓解,体重增加。

4.2. PCR 结果

据 PCR 结果,中药组 LASP1、CXCR1 mRNA 表达丰度较模型组降低了 0.145 和 0.614 倍,见图 1、图 2、图 3、图 4、图 5、图 6、表 2、表 3。

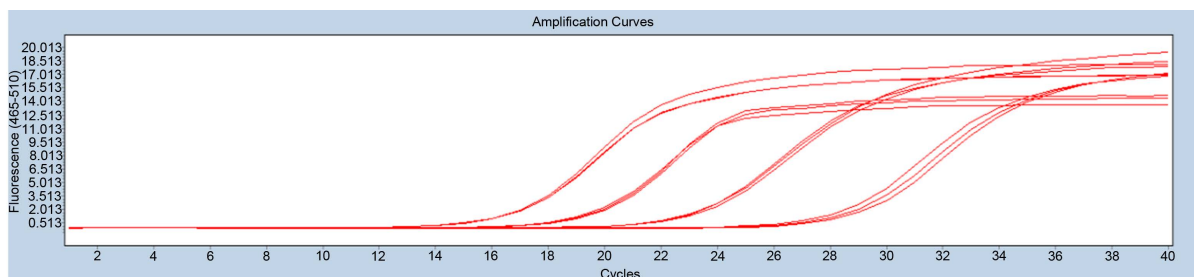


Figure 1. LASP1 mRNA amplification curves of each group

图 1. 各组 LASP1 mRNA 扩增曲线

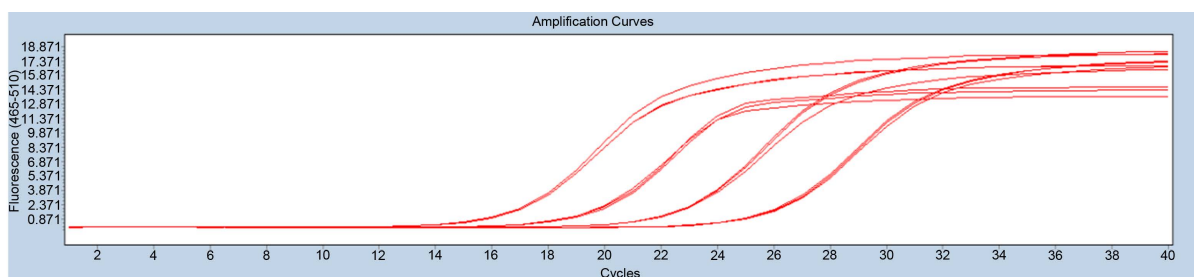


Figure 2. CXCR1 mRNA amplification curves of each group

图 2. 各组 CXCR1 mRNA 扩增曲线

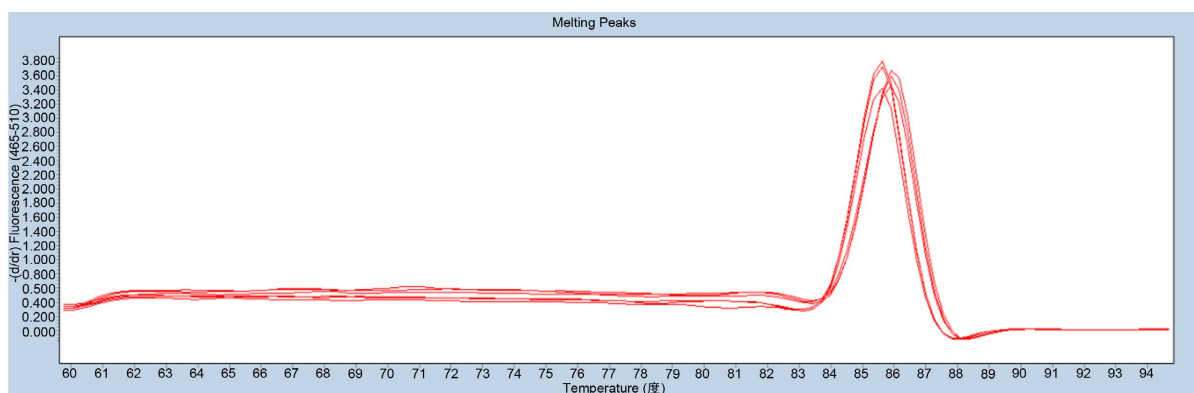


Figure 3. LASP1 mRNA dissolution curves of each group

图 3. 各组 LASP1 mRNA 溶解曲线

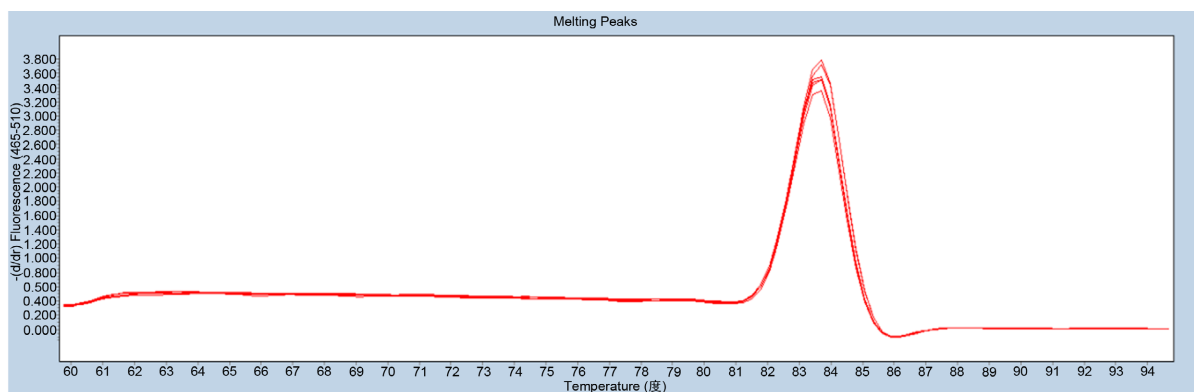


Figure 4. CXCR1 mRNA dissolution curves of each group

图 4. 各组 CXCR1 mRNA 溶解曲线

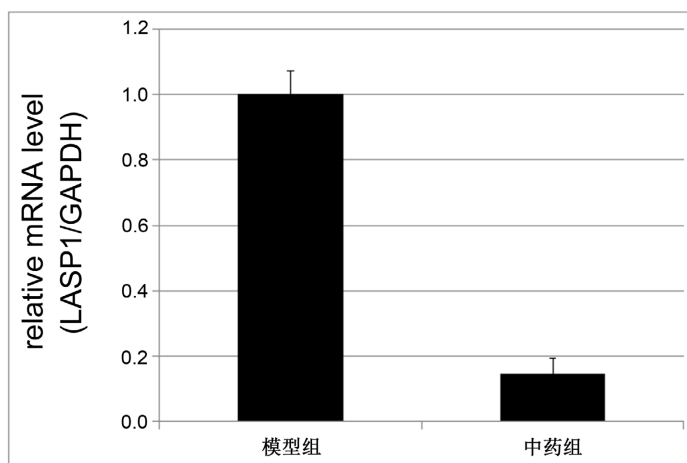


Figure 5. LASP1 mRNA expression abundance in each group
图 5. 各组 LASP1 mRNA 表达丰度

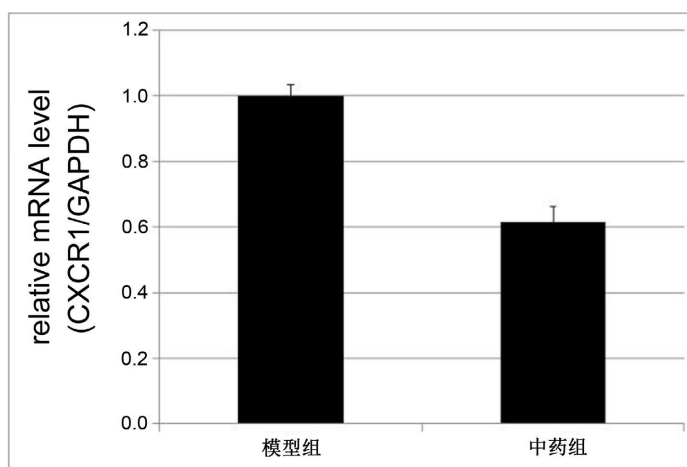


Figure 6. CXCR1 mRNA expression abundance in each group
图 6. 各组 CXCR1 mRNA 表达丰度

Table 2. LASP1 mRNA expression abundance in each group
表 2. 各组大鼠 LASP1 mRNA 表达丰度

分组标记	数据分析					复孔差异			
	Gapdh	LASP1	ΔCt	$-\Delta\Delta Ct$	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	表达丰度	敲减效率	内参基因	目的基因
模型组	16.55	23.23	6.68	-0.097	0.935				
	16.52	23.11	6.59	-0.007	0.995	1.002		0.030	0.230
	16.52	23.00	6.48	-0.103	1.074				
中药组	19.13	28.82	9.69	-3.107	0.116				
	18.90	28.53	9.63	-3.047	0.121	0.145	0.855	0.270	0.740
	19.17	28.08	8.91	-2.327	0.199				

Table 3. CXCR1 mRNA expression abundance in each group
表 3. 各组大鼠 CXCR1 mRNA 表达丰度

分组标记	数据分析					复孔差异			
	Gapdh	CXCR1	ΔCt	$-\Delta\Delta CT$	$2^{-\Delta\Delta CT}$	表达丰度	敲减效率	内参基因	目的基因
模型组	16.55	22.43	5.88	0.050	1.035				
	16.52	22.46	5.94	-0.010	0.993	1.000		0.030	0.060
	16.52	22.49	5.97	-0.040	0.973				
中药组	19.13	25.74	6.61	-0.680	0.624				
	18.90	25.66	6.76	-0.830	0.563	0.614	0.386	0.270	0.080
	19.17	25.71	6.54	-0.610	0.655				

4.3. Western blot 检测

与模型组相比，中药组 LASP1、CXCR1 蛋白的表达均下调，见图 7。

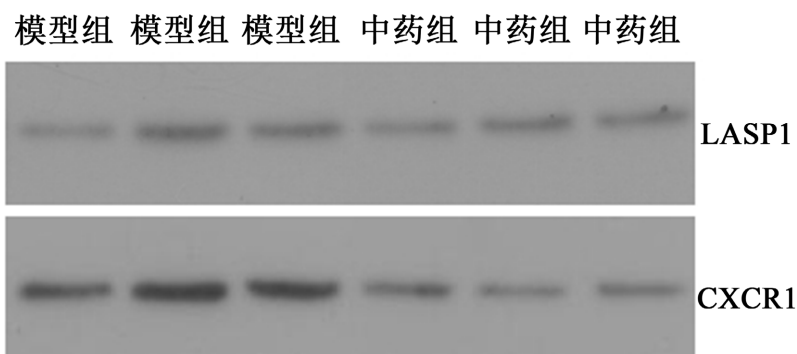


Figure 7. Western blot analysis was performed to detect the expression levels of LASP1 and CXCR1 protein in model group and Chinese medicine group

图 7. Western blot 检测模型组、中药组大鼠 LASP1、CXCR1 蛋白表达水平

5. 讨论

近几年，COPD 和肺癌的死亡率一直居高不下，是严重危害人类身体健康的公共卫生问题。COPD 本质上可以说是一类可预防或治疗的进展性肺部炎症性疾病，其与肺癌具有许多共同致病因素，如吸烟和空气污染等，且二者的临床表现具有一定的相似性。许多研究者[14][15][16]针对肺癌和 COPD 这两种疾病的关系进行了大范围的研究和探索，已证实 COPD 是肺癌独立风险因素之一，可以增加肺癌发生的风险，COPD 患者罹患肺癌的概率是正常人群的 2~4 倍。但二者之间的相关机制尚不明确。

CXCR1 是趋化因子 CXCR 家族的重要成员之一。CXCR1 可与其配体相结合，直接参与炎症反应，促进 COPD 的炎症进程[17][18][19]。白细胞介素 8 (interleukin, IL-8) 与 CXCR1 同属趋化因子受体家族，是介导炎症的重要因子[20][21]。当机体被感染时，过表达的 IL-8 可以同 CXCR1 相结合，诱导中性粒细胞等大量细胞游走至感染部位，参与炎症反应及肺组织损伤[22][23]。因此当急性肺损伤时，抑制 IL-8 与中性粒细胞的相互作用可以对中性粒细胞的趋化性、炎症部位的中性粒细胞的弹性蛋白酶释放和

NADPH 氧化酶的活化产生影响[24], 而 IL-8 主要通过 CXCR1 结合来激活中性粒细胞 NADPH 氧化酶[25]。Park C R 等[26]发现 REEP5 和 REEP6 与 CXCR1 相互作用可以增强了 IL-8 刺激的细胞反应。

LASP1 为肌动蛋白结合蛋白, 于 1995 年首次被发现在恶性肿瘤组织中高表达[27]。目前 LASP1 已被证实不同类型的恶性肿瘤中过度表达, 并且与增殖和侵袭显著相关[27] [28] [29]。TGF- β 1 被认为可以通过 TGF- β 1/Smad/Snail 信号通路调节肺上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), EMT 的核心是 E-钙粘蛋白丢失, 它在转录水平上受到 Snail 的调节[30]。LASP1 是 TGF- β 1/Smad/Snail 通路的靶标, TGF- β 1 可以上调 LASP1 表达, LASP1 不仅可以影响 pSmad2 和 pSmad3 水平抑制 EMT 从细胞质进入细胞核, 还可以直接与局部粘着斑激酶(FAK)结合, 磷酸化 FAK-AKT 信号通路, 上调 Snail 的表达, 促进肺癌的发生发展[30] [31]。

LASP1 是 CXCR1 趋化因子介导的一般介质, 可直接通过 LKIL 基序与 CXCR1 相结合, 调节肿瘤的迁移及生存率[32]。CXCR1 已被证实与三阴乳腺癌的发生、发展密切相关, 其可以通过在肿瘤微环境中优化肿瘤细胞向趋化因子(包括 CXCR1、CXCR2 等)的运动来调节乳腺癌的生长和侵袭[33]。且范学亮等[34]通过实验研究发现 LASP1 同 CXCR1 结合可以进一步参与肿瘤细胞的迁移过程。

COPD 的主要病理机制是炎症。炎症反应及异常免疫应答被认可 COPD 炎症转化机制的核心[1]。Mantovani, A.发现炎症微环境可以破坏适应性免疫反应, 有利于恶性细胞增殖和生长[35]。Lievense, L.A.提出气道炎症反应会导致肺结构性改变, 并在机体修复时增加恶变的可能, 提高肺癌发生的风险[36]。因此, 炎症反应和免疫功能在肿瘤的发生和发展机制中均起到关键作用。本实验结果显示, 与模型组比较, 中药组的 LASP1、CXCR1 mRNA 和蛋白表达均下降, 提示全真一气汤可能通过下调 CXCR1、LASP1 的表达, 控制 COPD 炎症反应, 并减少 LASP1 和 CXCR1 结合, 降低肺癌发生的风险。目前, 对肺癌的治疗, 仍以外科手术为首选, 然而许多患者不仅要面对术后肺功能的减弱及手术并发症, 还要面临术后残留病灶进展或恶变。因此, 预防发生、尽早发现和及时治疗就显得尤为重要, 而体现“治未病”思想的中医药就显现出独特的优势。

按祖国传统医学理论, COPD 属“肺胀”范畴, 其主要表现为胀、咳、喘。肺胀病名首见于《内经》。《灵枢·胀论》有云:“肺胀者, 虚满而喘咳”, 认为“肺胀”乃病位在肺之胀病, 是目前最早提出“肺胀”一词的医学典籍。朱丹溪在《丹溪心法》提出:“肺胀而咳, ……此痰挟瘀血碍气而病”, 说明了痰、瘀对肺胀发病的重要性, 后世医家在其经验上运用四物汤加减治疗肺胀, 疗效甚佳[37]。现代医家对 COPD 的认识已初步形成一个较为成熟的理论体系, 认为病因有内外之分, 病性多属本虚标实。本虚为脏气亏虚, 尤其是肺脾肾, 肺虚无力宣发肃降, 肺气聚于胸中, 故胸部胀满; 肺气受损, 协病及子, 累及于肾, 肺肾两虚, 则摄纳无权, 故出现气喘; 肺为脾之子, 子病及母, 脾虚则痰内生, 故见咳嗽、咳痰; 肺朝百脉, 肺虚无力助心行血, 从而成瘀, 故严重者可出现胸闷心悸、下肢水肿、舌质黯淡等表现。痰、瘀是肺胀之病理产物的同时, 也是其重要的致病因素, 痰瘀互结乃 COPD 发病的夙根这一理论已被现代许多医家所认可。至于肺癌, 祖国医学并无相对应的病名, 根据其临床症状, 可将其归属于“肺积”范畴。《难经·五十六难》载:“肺之积, 名曰息贍, ……喘咳, 发肺壅。”对肺积的临床表现进行简要的描述并首次提出该病病名。国医大师晁恩祥教授论肺积, 认为其病因主要在虚、毒、痰、瘀, 病机为气阴亏虚、痰瘀互结、毒邪积聚, 病性多为本虚标实[38]。本虚主要责之肺脾, 肺本为娇脏, 极易受邪, 邪毒伤肺, 易伤津耗气, 致气阴两虚; 肺虚累脾, 脾失运化则聚湿成痰, 痰阻气机加之肺虚无力助心行血, 从而成瘀, 痰凝血瘀毒聚加之肺脾气阴亏虚则发为肺积。肺胀与肺积, 二者病位均在肺, 病性均为本虚标实, 痰、瘀均为重要致病因素, 且肺胀长期不愈, 气虚更伤, 逐渐加重发展成肺积。

痰是一种因人体脏腑失和、津液代谢失常而产生的病理产物, 具有重浊、粘滞之性, 可随气机升降游窜至人体各处, 还易夹他邪, 致气滞、血瘀等而变生他病, 是许多疾病的重要病机, 古人有云“怪病

多痰”。早在《神农本草经》便有“胸中痰结留饮痰癖”的记载，说明古人很早就认识到痰同肿瘤的关系密切。朱丹溪在《丹溪心法》提出“凡人身上、中、下有块者，……，无处不到”、“痰之为物，……，五脏六腑皆有”等阐发。痰的发病特征具有广泛性和流动性，这与恶性肿瘤起病部位难以确定且易转移至他处的特点有异曲同工之处，且痰为无形之邪，符合恶性肿瘤转移时隐匿的特点。因此，痰是炎症向癌症转化的重要病理因素[39]。瘀血为积存体内的离经之血，也是人体气血津液代谢失常的病理产物。其具有阻塞脉道、蓄积成块等特点，同恶性肿瘤的临床表现相符合。《张氏医通》指出“痰挟死血，……流走刺痛”，说明痰可通过阻滞气机而致瘀。《血证论》还指出“血积既久，亦能化为痰水”，说明痰、瘀可以相互转化。王清任在《医林改错》中提到“气无形不能结块，……血受热则煎熬成块”，进一步说明痰、瘀二者相辅相成，共同促进炎症转化的进展。以病为本，治病求本为祖国医学所遵循的基本原则。全真一气汤为清代名医冯兆张的经典方剂，专为肺脾肾三脏俱虚而设，盖因肺为贮痰之器，脾为生痰之源，肾为生痰之本，三脏同补则痰浊自消。全方仅有 7 味药，其中炒白术健脾益气，麦门冬补肺生津，熟地黄滋阴补肾，意在培土生金，补肺益肾，三脏同补；再有川牛膝、五味子，取“牛膝趋下，五味收敛”之性，使纳气藏源，澄清降浊；黑顺片辛温，性善走，温肾助阳，同时助药力复可行经，生晒参大补元气，还可驾驱药力[40]。诸药配伍，共奏“补气、滋阴、纳敛”之功。除此之外，这 7 味中药均为现代药理学研究证实有调整人体免疫机能的作用，麦冬能抑制中性粒细胞起到抗炎作用，还能通过诱导 IL-6 等调节免疫系统[41]；白术虽不具有杀菌效果，但能在一定程度上抗炎、抗菌，同时和熟地黄一样均能促进淋巴细胞增殖[42] [43]；牛膝可以有效地防治机体免疫低下所致的呼吸系统感染，并在一定程度上抑制由于嗜酸性粒细胞增多而导致的支气管炎[44]；五味子的水煎液可对肺组织起保护作用，同时还能兴奋呼吸中枢，改善呼吸衰竭[45]；黑顺片，即附子，具有显著的抗炎、改善循环、增强免疫等效果[46]；生晒参可以保护肺结构，改善肺功能[47]，且对附子的心脏毒性有一定的治疗作用，这些作用都与中医的功效相符合，故笔者推测全真一气汤可能具有调节炎症反应和免疫功能的作用，与本实验结果并不相悖。

6. 结论

本研究采用全真一气汤对 COPD 大鼠模型进行灌胃干预处理后发现，中药组 LASP1 mRNA 表达丰度为模型组的 0.145 倍，中药组 CXCR1 mRNA 表达丰度为模型组的 0.614 倍，中药组 LASP1、CXCR1 蛋白表达均降低，表明全真一气汤可能通过下调 CXCR1 和 LASP1 的表达，从而调节 COPD 大鼠气道免疫应答和减轻炎症反应。炎症反应及异常免疫应答是 COPD 炎症转化机制的核心，阐明其潜在的发病机制可能为 COPD 炎症转化治疗提供潜在的治疗靶点和基础依据。

基金项目

国家自然科学基金面上项目(81774097)；福建省自然科学基金(2020J01251)。

参考文献

- [1] Vogelmeier, C.F., Criner, G.J., Martinez, F.J., *et al.* (2017) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Archivos de Bronconeumologia*, **53**,128-149. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2017.02.001>
- [2] Barreiro, E., Bustamante, V., Curull, V., *et al.* (2016) Relationships between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer: Biological Insights. *Journal of Thoracic Disease*, **8**, E1122-E1135. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.09.54>
- [3] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [4] Salvato, I., Ricciardi, L., Nucera, F., *et al.* (2023) RNA-Binding Proteins as a Molecular Link between COPD and

- Lung Cancer. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **20**, 18-30.
<https://doi.org/10.1080/15412555.2022.2107500>
- [5] 尚立芝, 季书, 李耀洋, 等. 二陈汤加味对急性加重期 COPD 患者 CXCL8 及 CXCR1/2 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(24): 1-8.
- [6] 李黎, 张文琪, 李强, 等. LASP1 和 HIF-1 α 在肺癌中的表达及临床价值[J]. 广东医学, 2020, 41(24): 2569-2573.
- [7] Ponce-Gallegos, M., Ramírez-Venegas, A. and Falfán-Valencia, R. (2017) Th17 Profile in COPD Exacerbations. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **12**, 1857-1865.
<https://doi.org/10.2147/COPD.S136592>
- [8] Papińska-Goryca, M., Nejman-Gryz, P., Górska, K., *et al.* (2018) Expression of Inflammatory Mediators in Induced Sputum: Comparative Study in Asthma and COPD. In: Pokorski, M., Ed., *Clinical Research Involving Pulmonary Disorders*, Springer, Cham, 101-112. https://doi.org/10.1007/5584_2016_165
- [9] 李大治, 王春娥, 陈志斌, 等. 应用基因表达谱芯片分析初步探讨全真一气汤抑制 COPD 大鼠肺损伤的作用机制[J]. 中医临床研究, 2018, 10(35): 5-9.
- [10] Shi, J., Guo, J. and Li, X. (2018) Role of LASP-1, a Novel SOX9 Transcriptional Target, in the Progression of Lung Cancer. *International Journal of Oncology*, **52**, 179-188. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4201>
- [11] 王春娥, 陈志斌, 陈可强, 等. 全真一气汤对肾不纳气证慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能、运动耐力及 MMP-9 的影响[J]. 广西中医药, 2017, 40(1): 14-16.
- [12] 张晶, 严桂珍. 全真一气汤治疗肾气虚型支气管哮喘缓解期 32 例疗效观察[J]. 福建中医药, 2016, 47(3): 40-42.
- [13] 张晶, 李大治, 严桂珍. 全真一气汤颗粒剂治疗肾不纳气证 COPD 稳定期患者临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(24): 91-92.
- [14] 木亚莎尔·吐逊江, 王雨琳, 曹洪丽. 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌共同发病机制[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2022, 31(4): 412-416.
- [15] 韩勇, 徐晖, 王安辉, 等. 慢性阻塞性肺疾病是肺癌的危险因素[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(2): 146-149.
- [16] Lowry, K.P., Gazelle, G.S., Gilmore, M.E., *et al.* (2015) Personalizing Annual Lung Cancer Screening for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Decision Analysis. *Cancer*, **121**, 1556-1562.
<https://doi.org/10.1002/cncr.29225>
- [17] Kaur, M. and Singh, D. (2013) Neutrophil Chemotaxis Caused by Chronic Obstructive Pulmonary Disease Alveolar Macrophages: The Role of CXCL8 and the Receptors CXCR1/CXCR2. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **347**, 173-180. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.201855>
- [18] Belchamber, K. and Donnelly, L.E. (2017) Macrophage Dysfunction in Respiratory Disease. In: Kloc, M., Ed., *Macrophages*, Springer, Cham, 299-313. https://doi.org/10.1007/978-3-319-54090-0_12
- [19] Vacchini, A., Mortier, A., Proost, P., *et al.* (2018) Differential Effects of Posttranslational Modifications of CXCL8/Interleukin-8 on CXCR1 and CXCR2 Internalization and Signaling Properties. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 3768. <https://doi.org/10.3390/ijms19123768>
- [20] Long, X.X., Ye, Y.N., Zhang, L.J., *et al.* (2016) IL-8, a Novel Messenger to Cross-Link Inflammation and Tumor EMT via Autocrine and Paracrine Pathways (Review). *International Journal of Oncology*, **48**, 5-12.
<https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3234>
- [21] Brat, D.J., Bellail, A.C. and Van Meir, E.G. (2005) The Role of Interleukin-8 and Its Receptors in Gliomagenesis and Tumoral Angiogenesis. *Neuro-Oncology*, **7**, 122-133. <https://doi.org/10.1215/S1152851704001061>
- [22] Veenstra, M. and Ransohoff, R.M. (2012) Chemokine Receptor CXCR2: Physiology Regulator and Neuroinflammation Controller? *Journal of Neuroimmunology*, **246**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.02.016>
- [23] 尚立芝, 季书, 石龙涛, 等. 基于 CXCL8-CXCR1/2 轴探讨二陈汤加味对 COPD 大鼠的抗炎机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 40-48.
- [24] McColl, S.R., Kreis, C., DiPersio, J.F., Borgeat, P. and Naccache, P.H. (1989) Involvement of Guanine Nucleotide Binding Proteins in Neutrophil Activation and Priming by GM-CSF. *Blood*, **73**, 588-591.
<https://doi.org/10.1182/blood.V73.2.588.588>
- [25] Sozzani, S., Agwu, D.E., Ellenburg, M.D., *et al.* (1994) Activation of Phospholipase D by Interleukin-8 in Human Neutrophils. *Blood*, **84**, 3895-3901. <https://doi.org/10.1182/blood.V84.11.3895.bloodjournal84113895>
- [26] Park, C.R., You, D.J., Park, S., *et al.* (2016) The Accessory Proteins REEP5 and REEP6 Refine CXCR1-Mediated Cellular Responses and Lung Cancer Progression. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 39041.
<https://doi.org/10.1038/srep39041>
- [27] Tomasetto, C., Moog-Lutz, C., Régnier, C.H., *et al.* (1995) Lasp-1 (MLN 50) Defines a New LIM Protein Subfamily

- Characterized by the Association of LIM and SH3 Domains. *FEBS Letters*, **373**, 245-249.
[https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)01040-L](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)01040-L)
- [28] Gao, Q., Tang, L., Wu, L., *et al.* (2018) LASP1 Promotes Nasopharyngeal Carcinoma Progression through Negatively Regulation of the Tumor Suppressor PTEN. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 393.
<https://doi.org/10.1038/s41419-018-0443-y>
- [29] Niu, Y., Shao, Z., Wang, H., *et al.* (2016) LASP1-S100A11 Axis Promotes Colorectal Cancer Aggressiveness by Modulating TGF β /Smad Signaling. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 26112. <https://doi.org/10.1038/srep26112>
- [30] Zhang, X., Liu, Y., Fan, C., *et al.* (2017) Lasp1 Promotes Malignant Phenotype of Non-Small-Cell Lung Cancer via Inducing Phosphorylation of FAK-AKT Pathway. *Oncotarget*, **8**, 75102-75113.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.20527>
- [31] Xue, Q., Jiang, H., Wang, J. and Wei, D.S. (2021) LASP1 Induces Epithelial-Mesenchymal Transition in Lung Cancer through the TGF- β 1/Smad/Snail Pathway. *Canadian Respiratory Journal*, **2021**, Article ID: 5277409.
<https://doi.org/10.1155/2021/5277409>
- [32] Raman, D., Sai, J., Neel, N.F., Chew, C.S. and Richmond, A. (2010) LIM and SH3 Protein-1 Modulates CXCR2-Mediated Cell Migration. *PLOS ONE*, **5**, e10050. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010050>
- [33] 赵晓婷, 孙洁, 刘爽, 等. 三阴乳腺癌中 CXCR1 和 CXCR2 的表达及临床意义[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(7): 636-639.
- [34] 范学亮, 郑鹤, 徐海元, 等. 免疫组化法测定 LASP1 蛋白在鼻咽癌组织中的表达及影响因素分析[J]. 临床研究, 2020, 28(9): 12-13.
- [35] Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. and Balkwill, F. (2008) Cancer-Related Inflammation. *Nature*, **454**, 436-444.
<https://doi.org/10.1038/nature07205>
- [36] Lievense, L.A., Bezemer, K., Aerts, J.G. and Hegmans, J.P.J.J. (2013) Tumor-Associated Macrophages in Thoracic Malignancies. *Lung Cancer*, **80**, 256-262. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.02.017>
- [37] 李丽杰, 宫晓燕, 王爽. 宫晓燕辨治孤立性肺结节病机思路[J]. 吉林中医药, 2021, 41(3): 359-362.
- [38] 郑淑君, 王辛秋, 贾喜花, 等. 国医大师晁恩祥辨治肺癌经验[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 3855-3857.
- [39] 杨丽, 郭梅子, 杨小蓓, 等. 从“痰瘀互结”理论谈“炎—癌转化”[J]. 河北中医, 2020, 42(12): 1887-1889.
- [40] 夏学传. 全真一气汤探析[J]. 安徽中医学院学报, 1999(5): 21-22.
- [41] 迟宇昊, 李暘, 申远. 麦冬化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(2): 189-192.
- [42] 魏海涛, 方秋华, 张炳顺, 等. 白术有效成分及药理作用研究进展[J]. 广东畜牧兽医科技, 2022, 47(6): 40-44, 51.
- [43] 陈金鹏, 张克霞, 刘毅, 等. 地黄化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(6): 1772-1784.
- [44] 申劲锋, 赵俊. 牛膝多糖的药理研究进展[J]. 天津药学, 2006, 18(1): 59-61.
- [45] 边才苗, 杨云斌, 费杰, 等. 五味子提取物体外抑菌作用初探[J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(1): 122-123.
- [46] 荣宝山, 黄凯丽, 袁琳嫣, 等. 乌头类药材化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国药事, 2021, 35(8): 932-947.
- [47] 孟丽娟, 王学廷, 田敏, 等. 茎叶人参皂甙对肺损伤的保护[J]. 中国临床康复, 2005, 9(15): 136-137.