

古汉养生精口服液调控 NF- κ B/IL-6/MMP-1 信号通路对慢性阻塞性肺疾病大鼠的影响

李庆龙^{1,2}, 贺巧荣³, 王 辉³, 袁一丁³, 曹欣意³, 李心亮^{2,4*}, 彭艳梅^{1,2,4*}

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南省中医药研究院, 湖南 长沙 410006; 3. 古汉中药有限公司, 湖南 衡阳 421008; 4. 湖南省马王堆医学研究中心, 湖南 长沙 410006)

摘要: **目的** 探讨古汉养生精口服液对慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 大鼠的影响。**方法** 40 只大鼠随机分为空白组、模型组、氨茶碱组 (0.054 g/kg)、古汉养生精组 (13.5 mL/kg), 每组 10 只, 除空白组外, 其余各组连续 6 周采用香烟烟雾干预, 第 21 天气管注射脂多糖建立 COPD 模型。HE、Masson 染色分别观察肺组织炎症、胶原沉积水平, ELISA 法检测血清 NF- κ B、IL-6、HSP60、TLB4 水平, 免疫荧光法检测肺组织 NF- κ B p65、IL-6、HSP60 蛋白表达, Western blot 法检测肺组织 MMP-1 蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 古汉养生精组大鼠 FVC、FEV0.1、PEF 水平升高 ($P<0.05$); 肺组织炎症细胞浸润和充血水肿减轻, 肺组织胶原沉积改善; 血清 IL-6、NF- κ B、HSP60、TLB4 水平降低 ($P<0.05$); 肺组织 NF- κ B p65、IL-6、HSP60、MMP-1 蛋白表达降低 ($P<0.05$)。**结论** 古汉养生精口服液具有抗 COPD 作用, 其机制可能与抑制 NF- κ B/IL-6/MMP-1 信号通路有关。

关键词: 古汉养生精口服液; 慢性阻塞性肺疾病; 氧化应激; 炎症; NF- κ B/IL-6/MMP-1 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2025)07-2383-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.07.041

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种气流受限且不完全可逆的慢性肺部疾病, 其特征性症状包括持续咳嗽、咳痰、呼吸困难, 这与长期暴露于烟草烟雾和空气污染物等有害颗粒或气体有关^[1]。尽管通过支气管扩张剂、吸入性糖皮质激素和磷酸二酯酶-4 抑制剂能够缓解 COPD 的症状并减少急性加重, 但存在局限性, 可能产生不良反应, 且这些治疗手段不能彻底逆转已经发生的肺功能损害。中医认为, COPD 属于“喘证”“肺胀”等范畴, 其发病与肺、脾、肾功能失调有关^[2], 大多采用化痰止咳、宣肺平喘、健脾益肾、温阳化饮等治法。古汉养生精口服液是源于马王堆汉墓《养生方》的复方中成药^[3], 选用人参、炙黄芪、金樱子等 11 味中药, 具有补气、滋肾、益精的功效, 主治气阴亏虚、肾精不足所致的症状, 并已在失眠^[4]、亚健康状态^[5-6]、抑郁^[7]、心脑血管疾病^[4-8]、生殖系统疾病等领域开展了大量研究。肖琳琳等^[9]研究表明, 古汉养生精对肾阳虚哮喘大鼠的气道重塑有抑制作用, 其机制可能与抑制 IL-6、TNF- α 、HMGB1 的表达有关。本研究建立 COPD 大鼠模型^[10]后给予古汉养生精口服液干预, 对大鼠肺功能及相关

蛋白表达进行检测, 进一步研究该制剂对本病的潜在作用机制及其影响。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 SD 雄性大鼠 40 只, 6~8 周龄, 体重 180~220 g, 由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供 [动物质量合格证号 1107272011002264, 实验动物生产许可证号 SCXK (湘) 2024-0009], 饲养于湖南省中医药研究院医学实验动物中心 [实验动物使用许可证号 SYXK (湘) 2024-0015], 屏障环境, 适应性饲养 1 周后开始造模。本实验经湖南省中医药研究院动物伦理委员会批准 (伦理审查编号 IACUC-2024-0006)。

1.2 试剂与药物 古汉养生精口服液 (批号 23193, 古汉中药有限公司); 氨茶碱缓释片 (批号 12302221, 烟台鲁银药业有限公司)。脂多糖、HE 染液套装 (批号 L8880、G1120, 北京索莱宝科技有限公司); 中性树胶 (批号 10004160, 国药集团化学试剂有限公司); Masson 染色液套装 (批号 G1006, 武汉赛维尔生物科技有限公司); 苏木素分化液、苏木素返蓝液、IL-6 抗体、HSP60 抗体、NF- κ B p65 抗体、MMP-1 抗体 (批号 AFIHC019、AFIHC020、

收稿日期: 2025-03-25

基金项目: 湖南省重点领域研发计划项目 (2022SK2046); 湖南省科技创新计划项目 (2023RC3256); 湖南省自然科学基金 (2025JJ90239); 衡阳市科技计划项目 (202330016373)

作者简介: 李庆龙 (2000—), 男, 硕士生, 从事中药药理学研究。E-mail: 1156629050@qq.com

* **通信作者:** 李心亮 (1984—), 男, 硕士, 助理研究员, 从事中药药理学研究。E-mail: 303962549@qq.com

彭艳梅 (1973—), 女, 博士, 研究员, 从事中药新药、中成药大品种培育及大健康产品开发研究。E-mail: 271853145@qq.com

AC240103001、202201005、RLT4689、20240701, 湖南艾方生物科技有限公司); IL-6 ELISA 试剂盒 (批号 A30640321, 杭州联科生物技术股份有限公司); HSP60、NF- κ B ELISA 试剂盒 (批号 061157003103340611、061157003132020611, 上海将来实业股份有限公司); LTB4 ELISA 试剂盒 [批号 06/2024, 伊诺瓦 (武汉) 科技有限公司]。无水乙醇、二甲苯 (国药集团化学试剂有限公司)。

1.3 仪器 Eclipse E100 正置光学显微镜、DS-U3 成像系统 (日本 Nikon 公司); JJ-12J 脱水机、JB-P5 包埋机、JB-L5 冻台 (武汉俊杰电子有限公司); RM2016 病理切片机 (上海徕卡仪器有限公司); KD-P 组织摊片机 (浙江省金华市科迪仪器设备有限公司); GFL-230 烤箱 (天津市莱玻特瑞仪器设备有限公司); Giotto 染色机 (意大利 Diapath 公司); Odyssey 荧光成像仪 (美国 LICORbio 公司); Universal 500 V-2.5 A-500 W 电泳电源、Mini Trans-Blo 电泳转膜槽、Mini-Protean 垂直电泳槽 [伯乐生命医学产品 (上海) 有限公司]; TS-92 脱色摇床 (海门市其林贝尔仪器制造有限公司); NanoDrop 2000 NANO-DORP、Multifuge X1R 台式离心机 [赛默飞世尔科技 (中国) 公司]; BL-422I 信息化集成化信号采集与处理系统 (成都泰盟软件有限公司)。

2 方法

2.1 分组、造模及给药 40 只大鼠适应性饲养 1 周后, 随机分为空白组、模型组、氨茶碱组 (0.054 g/kg)、古汉养生精组 (13.5 mL/kg), 每组 10 只。除空白组外, 其余各组采用烟熏合并气管注射脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 建立 COPD 大鼠模型^[10-12]。

将大鼠置于烟熏房内, 每天烟熏 2 次, 每次同时点燃 20 支香烟, 持续被动吸入 2 h, 中间间隔 4 h, 再给予第 2 次烟熏, 吸烟完毕后放回原饲养的鼠笼中正常饲养, 持续 6 周。在熏烟第 21 天, 大鼠腹腔注射 1% 戊巴比妥钠溶液 (50 mg/kg) 麻醉, 向气管内快速注入 200 μ g LPS (2 g/L), 将固定板垂直旋转以使脂多糖均匀分布于两肺; 空白组大鼠气管内注入等量生理盐水, 注射完毕后置于 37 $^{\circ}$ C 温暖环境中, 待其自然苏醒并禁食不禁水 6 h, 手术当天不予烟熏, 次日继续, 各给药组灌胃给予相应药物, 空白组和模型组灌胃给予等体积纯净水, 连续 3 周。

2.2 一般情况观察 每天观察各组大鼠咳嗽、喘鸣、气促等情况, 毛发、摄食饮水量、口鼻分泌物、精神状态及死亡情况, 每周称定体质量。

2.3 大鼠肺功能检测 末次给药 1 h 后, 大鼠腹腔注射 1% 戊巴比妥钠溶液 (50 mg/kg) 麻醉, 手术暴露气管, 插入三通插管, 一端与生理记录一体机相连, 待动物苏醒后检测用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第 0.1 秒用力呼吸容积 (forced expiratory volume in 0.1 second, FEV0.1)、呼吸气峰流速 (peak expiratory flow, PEF)。

2.4 标本采集 大鼠腹腔注射 1% 戊巴比妥钠 (50 mg/kg) 麻醉, 腹主动脉采血 3 mL, 3 000 r/min 离心 5 min, 吸取上清, -80 $^{\circ}$ C 冰箱冷冻保存。腹主动脉取血后处死大鼠,

分离肺组织, 取右肺上叶, -80 $^{\circ}$ C 冰箱冷冻保存, 而下叶于 4% 多聚甲醛中固定, 用于后续病理检测。

2.5 HE 染色观察肺组织形态 大鼠左侧肺下叶用 4% 多聚甲醛固定, 脱水浸蜡, 石蜡包埋, 切片, 常规脱蜡, 水化, 苏木素染色, 分色, 返蓝, 伊红染色, 脱水封片, 于光学显微镜下观察肺组织形态学变化。

2.6 Masson 染色观察肺组织形态结构 将大鼠肺组织切片常规脱蜡至水, 浸入重铬酸钾溶液过夜, 在预热的烤箱中孵育 30 min, 铁苏木素液等混合后的染液染色 1 min, 1% 盐酸酒精分化, 自来水清洗, 浸入丽春红酸性品红溶液 3 min, 磷钼酸水溶液浸染 1 s, 苯胺蓝染液染色 15 s, 1% 冰醋酸分化, 无水乙醇脱水, 二甲苯透明 5 min, 中性树脂胶封片, 于显微镜下进行图像采集与分析, 评估肺组织形态结构。

2.7 IF 染色检测肺组织 NF- κ B p65、IL-6、HSP60 共定位表达 取大鼠肺组织石蜡切片, 脱蜡水合, 用 0.01 mol/L 枸橼酸-柠檬酸钠缓冲液 (pH 6.0) 热诱导修复, 室温自然冷却, 3% H₂O₂-甲醇抑制内源性过氧化物酶, 室温封闭 10 min, 滴加 1% BSA, 室温孵育 20 min, 在 37 $^{\circ}$ C 下孵育 NF- κ B p65、IL-6、HSP60 抗体各 2 h, 滴加 FITC/TRITC 二抗 50 ~ 100 μ L, 37 $^{\circ}$ C 避光孵育 1 h, DAPI 染液复染, 中性树脂封片, 于荧光显微镜下随机选取每张切片 3 个视野, 通过 Image J 软件分析阳性染色的平均荧光强度。

2.8 ELISA 法检测血清 NF- κ B、IL-6、HSP60、LTB4 水平 严格按照试剂盒说明书操作步骤, 取各组大鼠血清, 检测 NF- κ B、IL-6、HSP60、LTB4 水平。

2.9 Western blot 法检测肺组织 MMP-1 蛋白表达 用含蛋白酶和磷酸酶抑制剂的 RIPA 缓冲液裂解大鼠肺组织, 提取蛋白, BCA 法检测含量, 取等量进行变性, 加入蛋白上样缓冲液后冷冻保存。制备 SDS-PAGE 凝胶, 上样, 电泳, 湿转法转移至 PVDF 膜, 5% 脱脂牛奶室温封闭 1 h, 加入 MMP-1 抗体 (1 : 1 000), 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, 次日加入二抗 (1 : 1 000), 室温孵育 1 h, 化学发光法显色, 成像扫描分析系统保存图像。以 β -actin 为内参, 通过 Image J 软件计算蛋白灰度。

2.10 统计学分析 通过 GraphPad Prism 7.0 软件进行处理, 计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 2 组间比较采用 *t* 检验。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

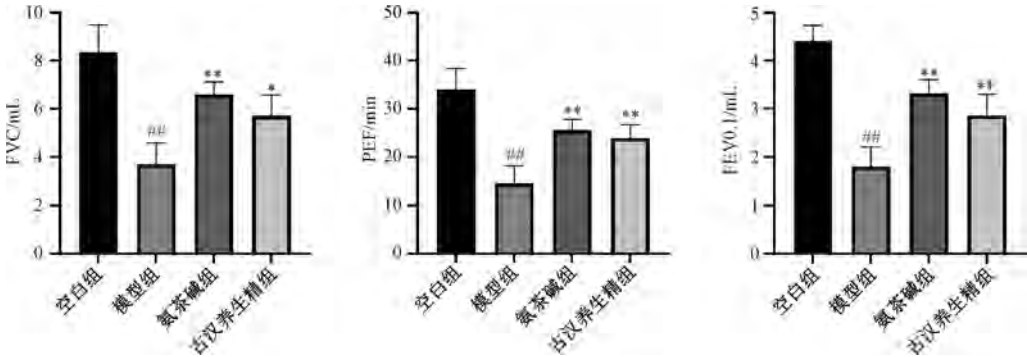
3 结果

3.1 古汉养生精口服液对 COPD 大鼠一般情况的影响 空白组大鼠毛色鲜亮, 摄食活动正常, 二便正常, 精神状态良好, 体质量正常增长; 模型组大鼠出现烦躁不安、毛色晦暗等现象, 撕咬打架较频繁, 摄食进水减少, 垫料较潮湿。从造模第 3 周开始, 与空白组比较, 模型组大鼠体质量减少 (P<0.01); 与模型组比较, 氨茶碱组、古汉养生精组大鼠体质量增加 (P<0.05, P<0.01), 见图 1。

3.2 古汉养生精口服液对 COPD 大鼠肺功能的影响 与空

白组比较，模型组大鼠 FVC、FEV0.1、PEF 水平降低 ($P<0.01$)；与模型组比较，氨茶碱组、古汉养生精组大鼠 FVC、FEV0.1、PEF 水平升高 ($P<0.05$, $P<0.01$)，见图 2。

3.3 古汉养生精口服液对 COPD 大鼠肺组织炎症的影响 空白组大鼠肺泡大小基本均匀，肺泡壁结构比较完整，肺泡无塌陷，偶见肺泡壁断裂融合，肺泡腔和肺泡壁炎症细胞浸润较少，支气管管壁未见增厚；模型组大鼠肺泡大小不一，大量肺泡壁断裂融合，可见肺泡塌陷，肺泡腔扩大，炎性细胞浸润，支气管壁可见增厚，管腔狭窄，杯状细胞与黏液细胞肥大增生，支气管周围纤维组织增生；氨茶碱组、古汉养生精组大鼠上述情况得到改善，见图 3。



注：与空白组比较，^{##} $P<0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P<0.05$ ，^{**} $P<0.01$ 。

图 2 古汉养生精口服液对 COPD 大鼠肺功能的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

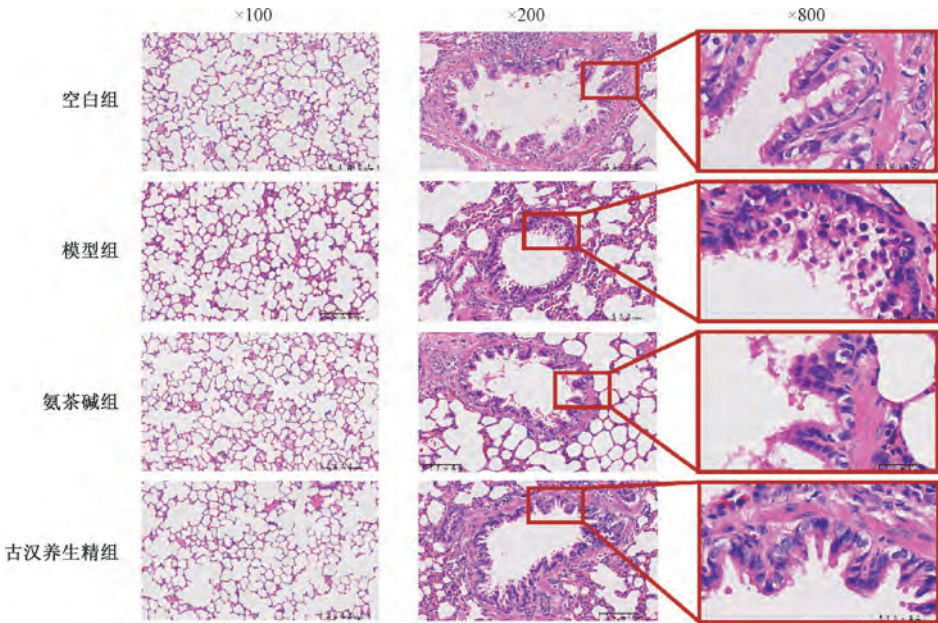
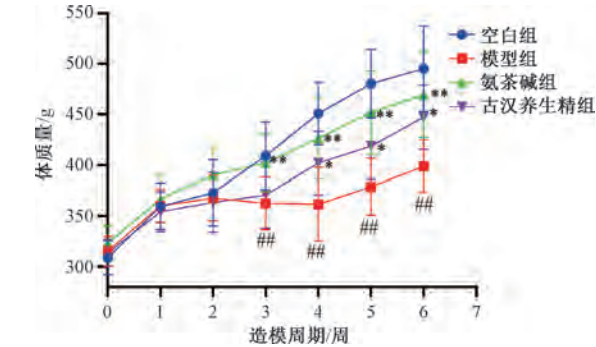


图 3 古汉养生精口服液对 COPD 大鼠肺组织炎症的影响 (HE 染色)

3.4 古汉养生精口服液对 COPD 大鼠肺组织胶原沉积的影响 空白组大鼠肺组织仅见极少数成纤维细胞的增殖，间质及支气管周围区域散布着少量的纤维状胶原蛋白；模型组大鼠肺组织出现广泛的不均匀蓝色胶原纤维沉积，肺泡壁厚度不一，成纤维细胞增殖，胶原蛋白异常沉积形成纤维

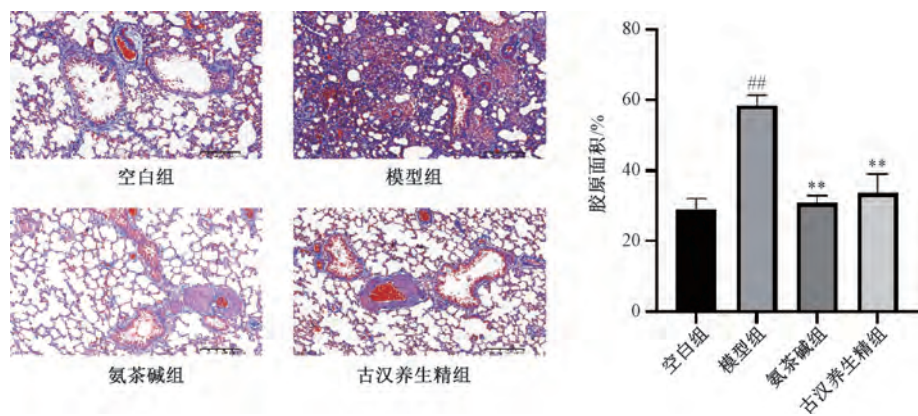


注：与空白组比较，^{##} $P<0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P<0.05$ ，^{**} $P<0.01$ 。

图 1 古汉养生精口服液对 COPD 大鼠体质量的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

化病灶，呈片状或束状分布。与空白组比较，模型组大鼠胶原面积增加 ($P<0.01$)；与模型组比较，古汉养生精组、氨茶碱组大鼠在肺间质及小支气管周围的胶原纤维沉积改善，胶原面积减少 ($P<0.01$)。见图 4。

3.5 古汉养生精口服液对 COPD 大鼠血清 NF- κ B p65、IL-

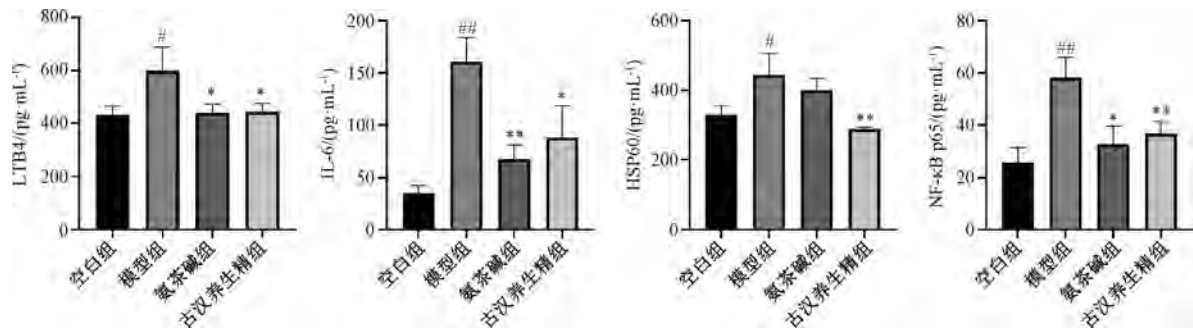


注：与空白组比较，^{##} $P<0.01$ ；与模型组比较，^{**} $P<0.01$ 。

图 4 古汉养生精口服液对 COPD 大鼠肺组织胶原沉积的影响（Masson 染色， $\times 200$ ， $\bar{x}\pm s$ ， $n=5$ ）

6、HSP60、LTB4 水平的影响 与空白组比较，模型组大鼠血清 LTB4、NF- κ B p65、IL-6 水平升高（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ）；与模型组比较，氨茶碱组、古汉养生精组大鼠血清

LTB4、NF- κ B、IL-6 水平降低（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），见图 5。

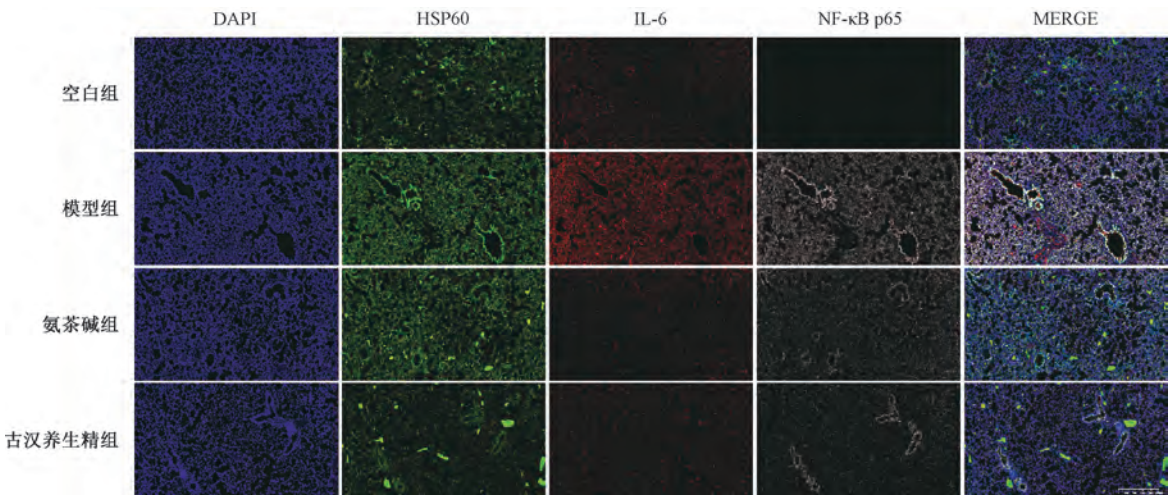


注：与空白组比较，[#] $P<0.05$ ，^{##} $P<0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P<0.05$ ，^{**} $P<0.01$ 。

图 5 古汉养生精口服液对 COPD 大鼠血清 NF- κ B p65、IL-6、HSP60、LTB4 水平的影响（ $\bar{x}\pm s$ ， $n=5$ ）

3.6 古汉养生精口服液对 COPD 大鼠肺组织 NF- κ B p65、IL-6、HSP60 蛋白免疫荧光表达的影响 与空白组比较，模型组大鼠肺组织 NF- κ B p65、IL-6、HSP60 蛋白免疫荧光表

达升高（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ）；与模型组比较，氨茶碱组、古汉养生精组大鼠肺组织 NF- κ B p65、IL-6、HSP60 蛋白免疫荧光表达降低（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），见图 6~7。

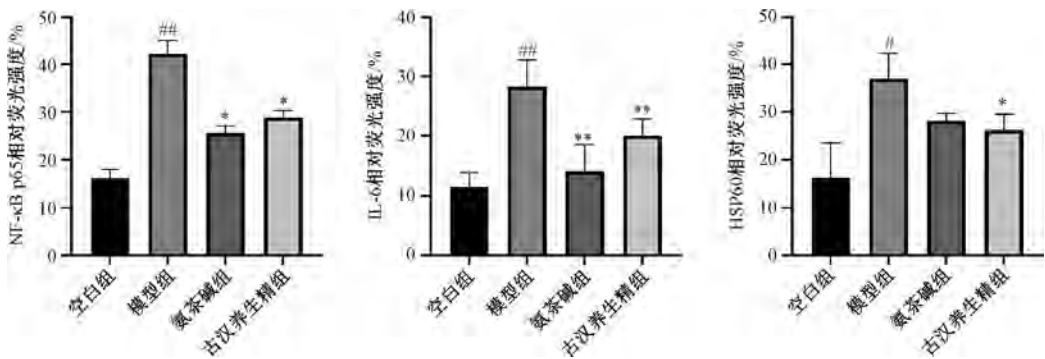


注：HSP60 阳性细胞呈现绿色荧光，IL-6 阳性细胞呈现红色荧光，NF- κ B p65 阳性细胞呈现粉色荧光。

图 6 各组大鼠肺组织 NF- κ B p65、IL-6、HSP60 蛋白染色（ $\times 200$ ）

3.7 古汉养生精口服液对 COPD 大鼠肺组织 MMP-1 蛋白表达影响 与空白组比较，模型组大鼠肺组织 MMP-1 蛋白

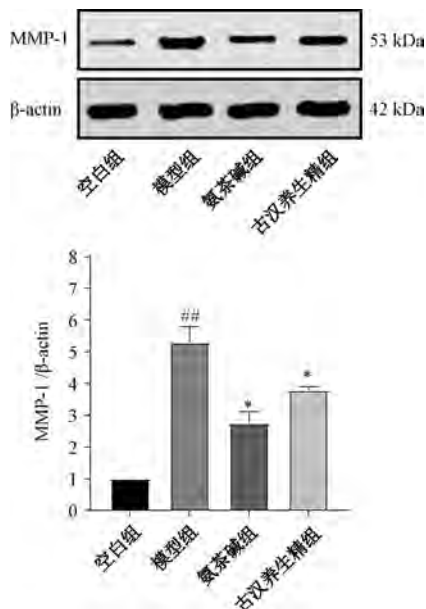
表达升高（ $P<0.01$ ）；与模型组比较，氨茶碱组、古汉养生精组大鼠肺组织 MMP-1 蛋白表达降低（ $P<0.05$ ），见



注：与空白组比较，[#] $P<0.05$ ，^{##} $P<0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P<0.05$ ，^{**} $P<0.01$ 。

图 7 古汉养生精口服液对 COPD 大鼠肺组织 NF-κB p65、IL-6、HSP60 蛋白免疫荧光表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

图 8。



注：与空白组比较，^{##} $P<0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P<0.05$ 。

图 8 古汉养生精口服液对 COPD 大鼠肺组织 MMP-1 蛋白表达影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

4 讨论

COPD 的病理学基础涉及气道和肺泡的异常，受遗传、炎症和肺部发育异常影响^[13]，其特点包括气流受限、气体交换障碍、黏液分泌增多，严重时可导致低氧血症、高碳酸血症、肺动脉高压，甚至心脏病和心衰竭^[14]，其炎症反应不仅限于肺部，还可能引起全身性影响，如氧化负荷增加和促炎细胞因子水平升高，增加骨质疏松症和心血管疾病风险^[15]。本病发生机制复杂，是个体易感性和环境因素交互作用的结果，病因多样，包括氧化应激、炎症、蛋白酶/抗蛋白酶失衡，以及自身免疫和遗传风险因素^[16]。

肺通气功能检查是评估气流受限的客观标准，被认为是肺病诊断的“金标准”，它不仅用于 COPD，还是评估疾病严重性、监测疾病进展、预测预后和评价治疗反应的关键指标。NF-κB/IL-6/MMP-1 信号通路在氧化应激和炎症反

应发生的条件下，刺激转录因子 NF-κB 的产生^[17]。NF-κB 作为一种核转录调节蛋白，控制着炎症、免疫反应、细胞增殖、分化和凋亡等过程中相关基因的表达^[18]。在 COPD 患者中，NF-κB 信号通路的激活与多种炎症介质的产生密切相关，如 IL-6、LTB4、TNF-α 等^[19-20]。香烟烟雾提取物激活肺泡巨噬细胞释放，引发肺部炎症反应，并促进肺组织的病理损伤^[21]。MMP-1 是细胞外基质重塑过程中的关键酶，其在 COPD 患者中的表达与肺组织的损伤有关^[22]。MMP-1 由成纤维细胞产生，能够破坏肺泡间隔的正常结构，可能导致肺气肿的发展^[23]。MMP-1 通过改变细胞外基质的组成，影响肺组织的结构和功能，参与 COPD 的病理过程^[24]。炎症因子（如 TNFα、IL-6）能诱导 MMP-1 表达^[25]，进而破坏肺组织的完整性。

古汉养生精口服液由人参、炙黄芪、金樱子、女贞子（制）、菟丝子、淫羊藿、白芍、炙甘草、炒麦芽、黄精（制）11 味中药组成，具有“补气、滋肾、益精”三位一体作用^[2]，本研究采用烟熏联合气管注射脂多糖建立 COPD 大鼠模型，评估它对 COPD 的干预作用。结果显示，与模型组比较，古汉养生精组 FVC、FEV0.1、PEF 水平升高，肺组织炎症细胞浸润、充血水肿、胶原沉积减轻，表明古汉养生精口服液能缓解气流受限，改善肺组织炎症反应和纤维化程度。另外，模型组大鼠血清 LTB4、IL-6、NF-κB 水平升高，肺组织 NF-κB、IL-6、MMP-1、HSP60 蛋白表达升高，提示 NF-κB/IL-6/MMP-1 信号通路被激活，介导 COPD 肺组织的程序性坏死及炎症反应；古汉养生精组和氨茶碱组大鼠血清中炎症因子水平降低，肺组织 NF-κB、IL-6、MMP-1、HSP60 蛋白表达降低，提示古汉养生精口服液可能通过抑制 NF-κB/IL-6/MMP-1 信号通路来发挥抗炎作用。

综上所述，古汉养生精口服液对 COPD 大鼠有改善作用，其机制与抑制 NF-κB/IL-6/MMP-1 信号通路活化、发挥抗炎作用相关。

参考文献：

[1] Verleden S E, Hendriks J M H, Snoeckx A, *et al.* Small airway disease in pre-chronic obstructive pulmonary disease with

emphysema; a cross-sectional study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 209(6): 683-692.

[2] 邹吉宇, 王天娇, 臧凝子, 等. 慢性阻塞性肺疾病发病机制及中药调节作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(1): 287-298.

[3] 张冀东, 冯 雪, 王 丹, 等. 古汉养生精的研究进展[J]. 中医药导报, 2021, 27(3): 171-174; 184.

[4] Fu X Y, Yan S Y, Hu Z R, *et al.* Guhan Yangsheng Jing mitigates hippocampal neuronal pyroptotic injury and manifies learning and memory capabilities in sleep deprived mice *via* the NLRP3/Caspase1/GSDMD signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 326: 117972.

[5] 刘焰林, 刘春华. 古汉养生精片对围绝经期气虚体质妇女的 30 例临床研究[J]. 药品评价, 2020, 17(3): 61-62.

[6] 刘春华, 赵 茜, 郑燕姣, 等. 古汉养生精片调理中老年亚健康偏颇体质临床研究[C]//世界中医药学会联合会老年医学专业委员会、中国中西医结合学会慢病防治与管理专业委员会 2019 学术年会论文摘要集. 北京: 世界中医药学会联合会老年医学专业委员会, 中国中西医结合学会慢病防治与管理专业委员会, 2019: 97.

[7] 张 韵, 刘春华, 侯 帆, 等. 古汉养生精片治疗气虚体质亚健康状态临床研究[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(11): 139-141.

[8] Cheung S, Zhong Y, Wu L, *et al.* Mechanism interpretation of Guhan Yangshengjing for protection against Alzheimer’s disease by network pharmacology and molecular docking[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 117976.

[9] 肖琳琳, 吴晓玲, 郑鑫莹, 等. 古汉养生精对肾阳虚哮喘大鼠表达 P62、TGF-β1 的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(4): 384-388.

[10] 邵雪洁, 徐可心, 廖一羲, 等. 呼吸系统疾病病证结合动物模型的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(6): 2982-2986.

[11] Mahadeva R, Shapiro S D. Chronic obstructive pulmonary disease * 3: Experimental animal models of pulmonary emphysema[J]. *Thorax*, 2002, 57(10): 908-914.

[12] 宋小莲, 王昌惠, 白 冲. 脂多糖结合熏烟法和单纯熏烟法建立慢性阻塞性肺病大鼠模型的比较[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(3): 246-249.

[13] Janssens W, Verleden G M. Nonpharmacological interventions in COPD[J]. *Eur Respir Rev*, 2023, 32(167): 230028.

[14] Ferrera M C, Labaki W W, Han M K. Advances in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Annu Rev Med*, 2021, 72: 119-134.

[15] Yang I A, Jenkins C R, Salvi S S. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(5): 497-511.

[16] Wang Z, Locantore N, Haldar K, *et al.* Inflammatory endotype-associated airway microbiome in chronic obstructive pulmonary disease clinical stability and exacerbations: a multicohort longitudinal analysis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(12): 1488-1502.

[17] Wang C X, Zhou J D, Wang J Q, *et al.* Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 248.

[18] Drost E M, Skwarski K M, Sauleda J, *et al.* Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD[J]. *Thorax*, 2005, 60(4): 293-300.

[19] Benjamin J T, Plosa E J, Sucre J M, *et al.* Neutrophilic inflammation during lung development disrupts elastin assembly and predisposes adult mice to COPD[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(1): e139481.

[20] Chen J, Wang T, Li X O, *et al.* DNA of neutrophil extracellular traps promote NF-κB-dependent autoimmunity *via* cGAS/TLR9 in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 163.

[21] Kim R Y, Sunkara K P, Bracke K R, *et al.* A microRNA-21-mediated SATB1/S100A9/NF-κB axis promotes chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(621): eaav7223.

[22] Yi E K, Cao W T, Zhang J H, *et al.* Genetic screening of MMP1 as a potential pathogenic gene in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Life Sci*, 2023, 313: 121214.

[23] Kraen M, Frantz S, Nihlén U, *et al.* Matrix metalloproteinases in COPD and atherosclerosis with emphasis on the effects of smoking[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e211987.

[24] Wells J M, Gaggar A, Blalock J E. MMP generated matrikines[J]. *Matrix Biol*, 2015, 44-46: 122-129.

[25] 李 曼, 赵 钦, 魏金龙, 等. 放射性口腔黏膜炎的发生机制及防治研究进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2024, 33(1): 79-84.