

参芪调肾方对肺肾气虚证慢性阻塞性肺疾病大鼠肺功能及巨噬细胞极化的影响

于航^{1,2,3}, 梅莉^{1,2}, 张西安¹, 王新汝¹, 周昀^{1,2}, 吴好雨^{1,2}, 张琳煜^{1,2}, 李泽庚¹, 童佳兵^{1,2,3*}

(1. 安徽中医药大学第一临床医学院, 安徽 合肥 230031; 2. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012;
3. 合肥综合性国家科学中心大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所, 安徽 合肥 230012)

摘要: 目的 探讨参芪调肾方对肺肾气虚证慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠肺功能的改善作用。方法 60只大鼠随机分为正常组、模型组和参芪调肾方组(4.95 g/kg),通过烟熏、LPS气管滴注及强制运动法建立COPD模型,共造模48 d,并于第29天开始给药。给药期间检测大鼠体质量变化;给药结束后检测0.3 s用力呼气量和气道阻力;HE染色观察肺泡结构和炎性细胞浸润;流式细胞术检测肺泡灌洗液中M1型和M2型巨噬细胞比例;免疫组化和Western blot法检测肺组织CD80、CD86、iNOS、CD163、CD206、Arg-1蛋白表达。结果 与正常组比较,模型组体质量降低($P<0.05$);0.3 s用力呼气量降低($P<0.05$),气道阻力升高($P<0.05$);肺泡结构破坏加剧,炎性细胞浸润增多;肺泡灌洗液M1型巨噬细胞比例升高($P<0.05$),M2型巨噬细胞比例降低($P<0.05$);肺组织CD86、iNOS蛋白表达升高($P<0.05$),CD163、CD206、Arg-1蛋白表达降低($P<0.05$)。与模型组比较,参芪调肾方组体质量升高($P<0.05$);0.3 s用力呼气量升高($P<0.05$),气道阻力降低($P<0.05$);肺泡结构破坏减轻,炎性细胞浸润减少;肺泡灌洗液M1型巨噬细胞比例降低($P<0.05$),M2型巨噬细胞比例升高($P<0.05$);肺组织CD86、iNOS蛋白表达降低($P<0.05$),CD163、CD206、Arg-1蛋白表达升高($P<0.05$)。结论 参芪调肾方能够改善COPD大鼠肺功能,其可能是通过减少肺泡巨噬细胞的招募,抑制M1型极化并促进M2型极化来发挥作用。

关键词: 参芪调肾方; 肺肾气虚证; 慢性阻塞性肺疾病; 巨噬细胞极化; 肺功能

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)12-4156-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.12.043

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是全球性患病率、致残率和病死率高的重大疾病^[1]。临床表现主要表现为气流受限,通常与吸烟和空气污染有关,其病理生理特征包括慢性气道炎症、肺泡结构破坏和气道重塑^[2]。研究发现肺泡巨噬细胞在COPD的发病机制中扮演着关键角色,尤其是巨噬细胞的极化状态^[3-4]。西医治疗COPD通常采用支气管扩张剂、类固醇和其他药物来缓解症状并改善肺功能,但常常容易出现反复发作现象。近年来中医药在治疗COPD中具有较大价值^[5-7]。课题组前期研究发现,参芪调肾方对肺肾气虚证COPD大鼠有着良好的改善效果,方中包括黄酮类、有机酸类、皂苷类、萜类等在内的86种化学成分,可通过调控OPG/RANKL/NF-κB/MMP-9信号通路,改善COPD模型小鼠肺组织病理及炎症反应^[8-10]。基于此,本研究拟通过动物实验进一步证实参芪调肾方的疗效,并以巨噬细胞极化

为切入点,探讨参芪调肾方治疗COPD的内在机制。

1 材料

1.1 动物 SPF级SD大鼠60只,6~8周龄,体质量(160±10)g,购自浙江维通利华实验动物技术有限公司[实验动物生产许可证号SCXK(浙)2019-0001],饲养于合肥综合性国家科学中心大健康研究院[实验动物使用许可证号SYXK(皖)2023-004],环境温度18~25℃,相对湿度40%~70%,昼夜明暗交替,按照实验标准适应性饲养1周。本研究获得安徽中医药大学动物伦理委员会批准(批准号AHUCM-rats-2023125)。

1.2 药物 参芪调肾方由人参10 g、炙黄芪20 g、益智仁10 g、玉竹6 g、陈皮6 g、肉桂3 g、山萸肉12 g、白芥子6 g、桃仁10 g组成,药材由安徽中医药大学第一附属医院中药房提供,经代煎药房使用现代工艺加工而成。

1.3 试剂 脂多糖(LPS, 批号93572-42, 德国默克生命

收稿日期: 2025-04-25

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82374399); 合肥综合性国家科学中心大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所“揭榜挂帅”重大突破项目(2023CXMMTCM005); 安徽省教育厅重大项目(KJ2021ZD0063)

作者简介: 于航(1998—),男,硕士,研究方向为中医药防治呼吸系统疾病。Tel: 15567727890, E-mail: yh241030@163.com

*通信作者: 童佳兵(1975—),男,博士,主任医师,研究方向为中医药防治呼吸系统疾病。Tel: (0551) 62838661, E-mail: tjbahzy@sina.com

科学有限公司); 苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(批号BB-4420, 上海贝博生物科技有限公司); 免疫组化染色试剂盒[批号36311ES, 翼圣生物科技(上海)股份有限公司]; CD86(货号238468)、iNOS(批号283655)、CD163(批号182422)、CD206(批号64693)、Arg-1(批号259271)抗体(英国Abcam公司)。

1.4 仪器 AniRes2005呼吸系统生理学仪器(北京贝兰博科技有限公司); BX51电子显微镜(日本Olympus公司); Fortessa流式细胞仪(美国BD Bioscience公司); Gel Doc XR+凝胶成像分析系统(美国Bio-Rad公司)。

2 方法

2.1 造模 大鼠随机分为正常组(20只)和造模组(40只), 造模组参照课题组前期方案建立肺肾气虚证COPD大鼠模型^[11], 遵循“劳则气耗”的原则, 使用游泳疲劳法来建立肺气虚模型。实验中, 大鼠每天在恒温水槽中[(43±1℃, 水深35cm)]游泳, 当它们自然下沉时, 及时从水中取出。当60%大鼠出现下沉后, 立刻全部取出。大鼠每天游泳1次, 持续21d。游泳结束后, 擦干大鼠表面水分, 并置于烟熏箱中, 每次使用10支香烟进行烟熏, 每天1次, 每次45min, 累计烟熏48d。在第1、14天, 使用改良长针头向每只大鼠气管滴入200μL LPS(1mg/mL), 当日不进行烟熏。从第22天起, 背部皮下连续注射0.3mL氢化可的松琥珀酸钠(25mg/mL), 每天1次, 持续8d, 以抑制肾上腺皮质的功能。通过烟熏、LPS气管滴注、游泳疲劳及氢化可的松注射可成功构建COPD肺肾气虚证大鼠模型。

2.2 分组和给药 造模组分为模型组、参芪调肾方组, 每组大鼠20只。参考课题组前期方案^[11], 于第29天开始给药, 参芪调肾方组按4.95g/kg(给药剂量依据临床等效剂量换算)灌胃给药, 每天1次, 直至造模结束; 正常组及模型组大鼠灌胃给予等体积生理盐水。

2.3 体质量测定 于造模开始时及之后每10d记录1次体质量, 造模第22天及之后每周记录体质量, 直至实验结束。

2.4 肺功能测定 造模及给药结束后, 使用呼吸系统生理学仪器测量大鼠的0.3s用力呼气量和气道阻力。

2.5 流式细胞术检测肺泡灌洗液中巨噬细胞比例 测定肺功能后, 麻醉大鼠, 在颈部行适度切口, 以便暴露气管。将灌洗管插入气管, 确保插管深入气管中段, 使用3mL生理盐水作为灌洗液, 缓慢注入, 灌洗后, 利用吸引器将肺

泡内液体吸取出来, 收集在无菌容器中, 每次灌洗可得约1mL灌洗液。重复3次灌洗后将灌洗液离心, 即得灌洗的细胞。将细胞重悬在Stain Buffer中, 使用CD68、CD86、CD206流式抗体对细胞进行染色, 染色完成后将样品通过流式细胞仪检测, Flow Jo软件分析。其中CD68是M1/M2型巨噬细胞通用表面标志物, CD86为M1型巨噬细胞表面标志物, CD206为M2型巨噬细胞表面标志物, 以CD68⁺CD86⁺表示M1型巨噬细胞, 以CD68⁺CD206⁺表示M2型巨噬细胞。

2.6 HE染色观察肺泡组织形态变化及炎性细胞浸润情况 获取肺泡灌洗液后, 大鼠进行开胸手术, 取出肺组织, 将肺组织用4%多聚甲醛固定后脱水包埋, 再经切片、脱蜡、复水、HE染色、脱水、固定等步骤, 于电子显微镜下找寻肺泡组织, 观察肺泡组织形态变化和炎性细胞浸润情况。

2.7 免疫组化染色检测肺组织CD80、CD86、iNOS、CD163、CD206、Arg-1蛋白表达 取肺组织切片, 经抗原修复、阻断内源性过氧化物酶、孵育一抗二抗、DAB显色、苏木素复染核等步骤后, 于电子显微镜下观察肺组织CD80、CD86、iNOS、CD163、CD206、Arg-1表达定位和表达强度。

2.8 Western blot法检测肺组织CD86、iNOS、CD163、CD206、Arg-1蛋白表达 取于液氮中保存的肺组织, 在液氮中研磨并加入RIPA裂解液, 裂解得到蛋白悬液, 采用BCA法对蛋白进行定量, 蛋白样品加入5×上样缓冲液, 在100℃下加热8min进行变性。处理后的蛋白样品每孔上样20μg, 经凝胶电泳、转膜和封闭后, 加入一抗(CD86、iNOS、CD163、CD206、Arg-1)4℃孵育过夜, 次日加入二抗室温孵育1.5h, 采用化学发光法显影, 使用凝胶成像分析系统曝光, 并使用Image J(1.52a)软件分析条带灰度值。

2.9 统计学分析 通过SPSS 24.0软件进行处理, 计量资料以平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 方差齐则组间比较采用t检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 参芪调肾方对COPD大鼠体质量的影响 大鼠适应性喂养后, 正常组、模型组、参芪调肾方组大鼠体质量无明显差异($P>0.05$)。在造模和干预28d后直至49d, 与正常组比较, 模型组大鼠体质量降低($P<0.05$); 与模型组比较, 参芪调肾方组大鼠体质量升高($P<0.05$), 见表1。

表1 各组大鼠体质量变化(g, $\bar{x}\pm s$, n=20)

组别	1 d	11 d	21 d	28 d	35 d	42 d	49 d
正常组	157.55±9.37	207.13±13.71	272.82±16.61	284.36±26.51	302.73±27.73	310.36±41.31	315.27±19.54
模型组	159.31±10.59	203.34±13.96	263.27±11.57	242.27±36.03 [*]	262.45±13.19 [*]	275.45±12.78 [*]	303.64±10.94 [*]
参芪调肾方组	154.73±11.22	200.77±12.35	260.27±19.95	248.45±34.85 [#]	273.64±30.04 [#]	288.27±36.34 [#]	313.60±26.86 [#]

注: 与正常组比较,^{*} $P<0.05$; 与模型组比较,[#] $P<0.05$ 。

3.2 参芪调肾方对COPD大鼠肺功能的影响 与正常组比较, 模型组大鼠0.3s用力呼气量降低($P<0.05$), 气道阻力增加

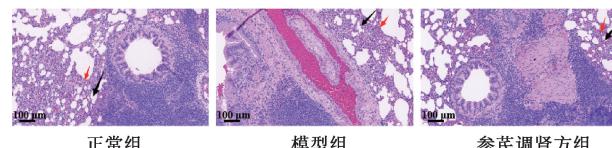
($P<0.05$); 与模型组比较, 参芪调肾方组0.3s用力呼气量增加($P<0.05$), 气道阻力降低($P<0.05$), 见表2。

表2 各组大鼠0.3 s用力呼气量与气道阻力比较 ($\bar{x} \pm s$, n=6)

组别	0.3 s用力呼气量/mL	气道阻力/(cmH ₂ O·mL ⁻¹ ·s ⁻¹)
正常组	7.72±0.99	0.059±0.013
模型组	4.20±1.18*	0.160±0.023*
参芪调肾方组	5.70±1.48 [#]	0.110±0.035 [#]

注：与正常组比较，*P<0.05；与模型组比较，[#]P<0.05。

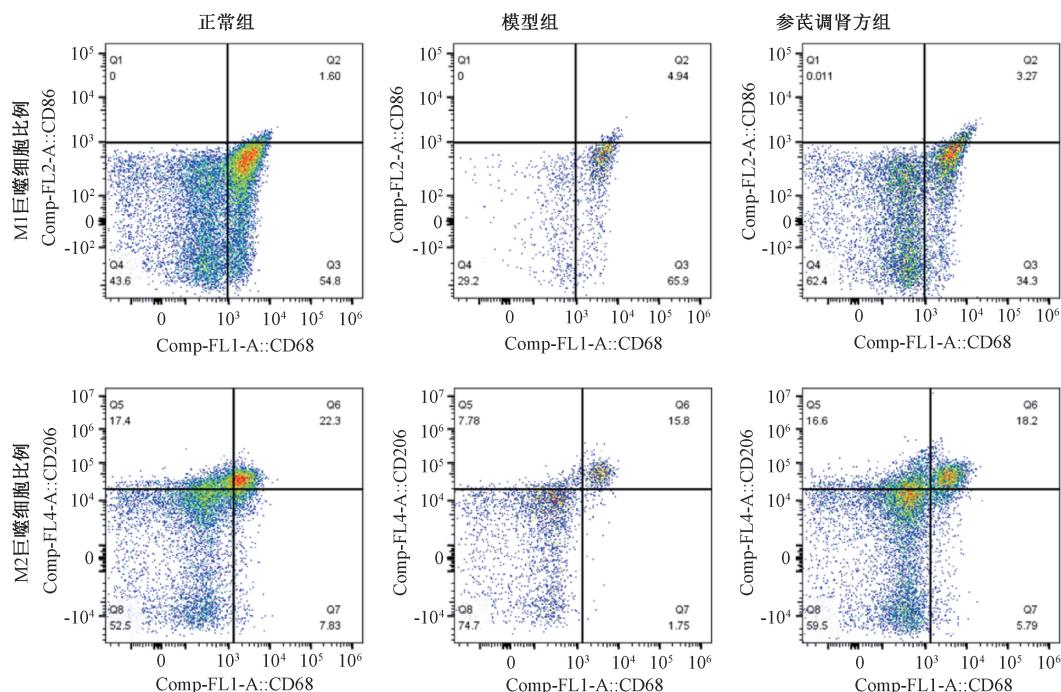
3.3 参芪调肾方对COPD大鼠肺泡形态和炎性细胞浸润的影响 正常组肺泡组织形态结构完整，未见过多的炎性细胞浸润；模型组可以见到肺泡组织形态结构遭到大量破坏，破坏的肺泡组织周边可见大量的炎性细胞浸润；参芪调肾方组肺泡形态结构完整性优于模型组，且周边炎性细胞浸润也较模型组减少，见图1。



注：黑色箭头标记为肺泡结构，红色箭头标记为炎性细胞浸润。

图1 各组大鼠肺组织HE染色 (×100)

3.4 参芪调肾方对COPD大鼠肺泡灌洗液巨噬细胞表达的影响 与正常组比较，模型组M1型巨噬细胞比例升高(P<0.05)，M2型巨噬细胞比例降低(P<0.05)，表明模型组大鼠肺泡灌洗液中巨噬细胞向M1型极化，促进慢性炎症发展；与模型组比较，参芪调肾方组M1型巨噬细胞比例降低(P<0.05)，M2型巨噬细胞比例升高(P<0.05)，巨噬细胞向M2型极化，见图2、表3。

**图2 各组大鼠肺泡灌洗液巨噬细胞分群比例****表3 各组大鼠肺泡灌洗液M1型和M2型巨噬细胞比例 (%)**

组别	M1型巨噬细胞比	M2型巨噬细胞比例
正常组	1.49±0.15	22.75±1.55
模型组	5.01±0.25*	14.23±1.62*
参芪调肾方组	3.37±0.30 [#]	17.70±1.02 [#]

注：与正常组比较，*P<0.05；与模型组比较，[#]P<0.05。

3.5 参芪调肾方对COPD大鼠肺组织CD80、CD86、iNOS、CD163、CD206、Arg-1蛋白阳性表达比较

CD163、CD206、Arg-1蛋白定位和表达的影响 CD80、CD86、CD163、CD206主要表达于细胞膜，iNOS与Arg-1主要表达于细胞质。与正常组比较，模型组大鼠肺组织CD80、CD86、iNOS蛋白表达增加(P<0.05)，CD163、CD206、Arg-1蛋白表达减少(P<0.05)；与模型组比较，参芪调肾方组大鼠肺组织CD80、CD86、iNOS蛋白表达减少(P<0.05)，CD163、CD206、Arg-1蛋白表达增加(P<0.05)，见图3、表4。

表4 各组大鼠肺组织CD80、CD86、iNOS、CD163、CD206、Arg-1蛋白阳性表达比较

组别	CD80	CD86	iNOS	CD163	CD206	Arg-1
正常组	13.99±4.5	5.32±1.54	1.96±0.98	7.55±1.82	13.85±3.78	20.15±2.52
模型组	20.85±5.7	26.9±4.8*	4.38±0.63*	1.25±0.42*	11.26±3.13*	7.30±2.29*
参芪调肾方组	16.79±3.9	12.76±2.35 [#]	2.52±0.84 [#]	2.18±0.5 [#]	12.42±3.19 [#]	11.08±2.35 [#]

注：与正常组比较，*P<0.05；与模型组比较，[#]P<0.05。

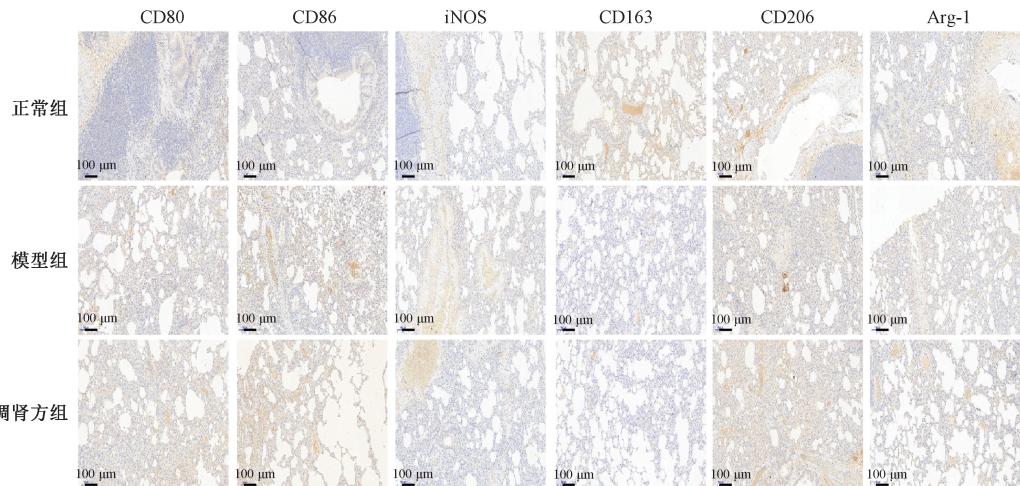


图3 各组大鼠肺组织CD80、CD86、iNOS、CD163、CD206、Arg-1免疫组化染色(×100)

3.6 参芪调肾方对COPD大鼠肺组织CD86、iNOS、CD163、CD206、Arg-1蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠肺组织CD86、iNOS蛋白表达升高($P<0.05$),CD163、CD206、Arg-1蛋白表达降低($P<0.05$);与模型组比较,参芪调肾方组大鼠肺组织CD86、iNOS蛋白表达降低($P<0.05$),CD163、CD206、Arg-1蛋白表达升高($P<0.05$),见图4、表5。

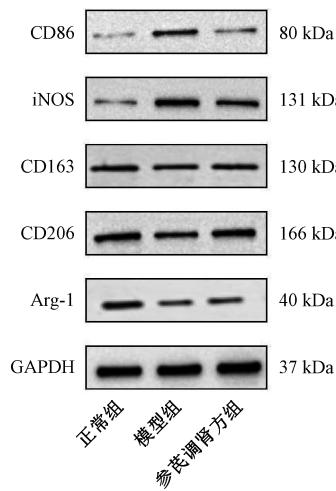


图4 各组大鼠肺组织CD86、iNOS、CD163、CD206、Arg-1蛋白条带图

表5 各组大鼠肺组织CD86、iNOS、CD163、CD206、Arg-1蛋白表达比较($\bar{x}\pm s$, n=6)

组别	CD86/GAPDH	iNOS/GAPDH	CD163/GAPDH	CD206/GAPDH	Arg-1/GAPDH
正常组	0.37±0.02	0.87±0.11	1.39±0.05	1.49±0.15	1.66±0.11
模型组	0.92±0.06*	1.48±0.05*	1.03±0.08*	1.07±0.25*	0.88±0.06*
参芪调肾方组	0.52±0.06#	1.10±0.04#	1.19±0.06#	1.37±0.30#	1.11±0.11#

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$ 。

M2型则与抗炎和修复过程有关,但在COPD中存在功能受损^[19-20]。患者肺部巨噬细胞倾向M1型,减少M2极化,促进慢性炎症^[21-23]。也有研究发现,促进M2型极化有助于减轻炎症、改善肺功能^[24-25]。

本研究结果发现,参芪调肾方能够促进COPD大鼠体质量增加和肺功能好转,保护大鼠肺泡结构,抑制肺泡炎

4 讨论

据中医理论,COPD往往与肺肾气虚有关^[12-13]。肺主气,肾主精,肺肾相资。肾主先天之本,肺主后天之气。肺失养化生,气血亏虚不能下行,肾气不足无以温化水谷,最终导致肺气虚弱、肾气亦损而致肺肾气虚。此时仅调肺则无法起到治本之效,应以调肾为本。因此,课题组采用生晒参、炙黄芪作为主药,大补肾元以治疗肺肾气虚之根本;另选益智仁、玉竹、山萸肉、肉桂温肾固精、润肺养阴治疗肺肾疾病之所在;选用陈皮、桃仁、白芥子理气散结、宣肺活血、补中有行,以防补益带来气血凝滞,诸药共用组成参芪调肾方。课题组前期临床观察发现,参芪调肾方对肺肾气虚型COPD患者有较佳疗效。

肺泡巨噬细胞在COPD中的作用至关重要,其功能和状态直接影响疾病的进展与严重程度。在健康的肺部,肺泡巨噬细胞主要负责清除细菌、病毒和其他外来颗粒,维持肺部的免疫稳态^[14]。肺泡巨噬细胞通过吞噬、释放细胞因子和趋化因子来调节局部免疫反应^[15]。然而在COPD患者肺组织中,巨噬细胞数量和活性常常增加,同时伴随着功能异常,导致其在调节炎症中作用发生改变^[16-17]。研究表明,COPD患者肺部巨噬细胞呈现M1和M2两种不同“极化”状态^[18]。M1型与促炎反应相关,释放TNF-α和IL-6等促炎因子,加剧炎症导致气道问题和肺泡损伤;而

性细胞浸润。同时还发现,参芪调肾方能抑制COPD大鼠肺组织CD80、CD86、iNOS表达,即抑制巨噬细胞向M1型转化;促进肺组织CD163、CD206、Arg-1表达,即促进巨噬细胞向M2型转化。这与相关研究表明的调节巨噬细胞促进其向M2型转化有助于减轻肺部炎症和改善肺功能相一致。

综上所述，参芪调肾方对肺肾气虚证 COPD 的改善作用可能与调节肺泡巨噬细胞极化趋势存在关联，其能够促进肺泡巨噬细胞趋向 M2 型极化而抑制 M1 型极化，进而减缓肺泡组织的炎症进程。本研究为参芪调肾方治疗肺肾气虚证 COPD 提供了理论支撑，为后续研究提供了参考。

参考文献：

- [1] Christenson S A, Smith B M, Bafadhel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lancet*, 2022, 399(10342): 2227-2242.
- [2] 张星星, 高雅婷, 杨勤军, 等. 慢性阻塞性肺疾病新药研发发现状及思考[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 3912-3915.
- [3] Ryan E M, Sadiku P, Coelho P, et al. NRF2 activation reprograms defects in oxidative metabolism to restore macrophage function in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(8): 998-1011.
- [4] Kim G D, Lim E Y, Shin H S. Macrophage polarization and functions in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 5631.
- [5] Cao X, Wang Y, Chen Y, et al. Advances in traditional Chinese medicine for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116229.
- [6] Zhang Y, Zhao L, Yue Q, et al. Using traditional Chinese medicine to alleviate chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Stud Health Technol Inform*, 2023, 308: 696-704.
- [7] Zhao P, Li J, Yang L, et al. Integration of transcriptomics, proteomics, metabolomics and systems pharmacology data to reveal the therapeutic mechanism underlying Chinese herbal BuFei Yishen formula for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5247-5257.
- [8] 周凡超, 杨勤军, 吴迪, 等. 参芪调肾方通过 OPG/RANKL/NF-κB/MMP-9 通路抑制慢阻肺炎症介导的骨吸收[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(4): 54-60.
- [9] 尹丹丹, 杨勤军, 李泽庚. 参芪调肾方的化学成分分析[J]. 中国药房, 2023, 34(6): 666-670.
- [10] Yang Q J, Yin D D, Wang H, et al. Uncovering the action mechanism of Shensi Tiaoshen Formula in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease through network pharmacology, molecular docking, and experimental verification [J]. *J Tradit Chin Med*, 2024, 44(4): 770-783.
- [11] 王卉, 杨勤军, 周凡超, 等. 基于 TLR4/NF-κB/NLRP3 通路探讨参芪调肾方改善 CSE 诱导小鼠肺泡巨噬细胞炎症反应的作用机制[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(17): 1295-1301.
- [12] 黄平富, 王浩, 刘露露, 等. 金龙蛤蚧平喘加味方对慢性阻塞性肺疾病稳定期肺肾气虚证患者炎症因子和肺功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(11): 5617-5620.
- [13] 刘杨, 张蓝熙, 卢瑞龙, 等. 基于 Pkm2/Nrf2 通路探讨补肺益肾方改善线粒体氧化损伤治疗慢性阻塞性肺疾病的机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 1973-1981.
- [14] Lugg S T, Scott A, Parekh D, et al. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease[J]. *Thorax*, 2022, 77(1): 94-101.
- [15] Lam T Y W, Nguyen N, Peh H Y, et al. ISM1 protects lung homeostasis via cell-surface GRP78-mediated alveolar macrophage apoptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(4): e2019161119.
- [16] Wu J, Zhao X, Xiao C, et al. The role of lung macrophages in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Med*, 2022, 205: 107035.
- [17] de Groot L E S, van der Veen T A, Martinez F O, et al. Oxidative stress and macrophages: driving forces behind exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(2): L369-L384.
- [18] Cheng P, Li S, Chen H. Macrophages in lung injury, repair, and fibrosis[J]. *Cells*, 2021, 10(2): 436.
- [19] Yu J, Fu Y, Gao J, et al. Cathepsin C from extracellular histone-induced M1 alveolar macrophages promotes NETosis during lung ischemia-reperfusion injury[J]. *Redox Biol*, 2024, 74: 103231.
- [20] Zhao Y, Sun H, Chen Y, et al. Butyrate protects against MRSA pneumonia via regulating gut-lung microbiota and alveolar macrophage M2 polarization[J]. *mBio*, 2023, 14(5): e0198723.
- [21] Barnes P J. Alveolar macrophages as orchestrators of COPD[J]. *COPD*, 2004, 1(1): 59-70.
- [22] Higham A, Lea S, Ray D, et al. Corticosteroid effects on COPD alveolar macrophages: dependency on cell culture methodology[J]. *J Immunol Methods*, 2014, 405(100): 144-53.
- [23] 崔萌萌, 李风森, 荆晶, 等. 慢性阻塞性肺疾病中巨噬细胞极化现象及中医药的调控机制研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(14): 2021-2026.
- [24] 刘倩, 杨姣, 石西南, 等. N-Ac-PGP 通过激活 TLR4 诱导巨噬细胞的 M1 极化并提高慢性阻塞性肺疾病炎症水平[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(11): 2060-2066.
- [25] He S, Xie L, Lu J, et al. Characteristics and potential role of M2 macrophages in COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 3029-3039.