[42] 滕　毅，杨海玲. 冰片在药代动力学方面的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学，2015，20(4)：469-475.
[43] 褚子璇. 中药冰片的药代动力学研究及其活性物质发现[D]. 上海：中国科学院大学（中国科学院上海药物研究所），2022.
[44] Fan X，Chai L J，Zhang H，*et al*. Borneol depresses p-glycoprotein function by a NF-κB signaling mediated mechanism in a blood brain barrier *in vitro* model[J]. *Int J Mol Sci*，2015，16(11)：27576-27588.
[45] Yang F Y，Zhao K，Zhang X F，*et al*. ATP induces disruption of tight junction proteins *via* IL-1 beta-dependent MMP-9 activation of human blood-brain barrier *in vitro*[J]. *Neural Plast*，2016，2016：8928530.
[46] Li Y C，Li Y，Zhang Y N，*et al*. Muscone and (+) -borneol cooperatively strengthen CREB induction of claudin 5 in IL-1β-induced endothelium injury[J]. *Antioxidants* (*Basel*)，2022，11(8)：1455.
[47] Hua Y，Zhou L M，Yang W D，*et al*. Y-2 reduces oxidative stress and inflammation and improves neurological function of collagenase-induced intracerebral hemorrhage rats[J]. *Eur J Pharmacol*，2021，910：174507.
[48] 贾　璞，廖　莎，杨璐萌，等.“良关系”化合物丹参素冰片酯抗神经炎症作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2019，33(9)：709.
[49] 吴俊杰，汪宏锦，杨　帅，等. 冰片对梓醇及葛根素透过局灶性脑缺血模型大鼠血脑屏障作用的研究[J]. 中国中药杂志，2016，41(21)：3988-3995.
[50] Wu D，Chen Q，Chen X J，*et al*. The blood-brain barrier：structure，regulation，and drug delivery[J]. *Signal Transduct Target Ther*，2023，8(1)：217.

益气固表丸干预慢性阻塞性肺病相关信号通路研究进展

张翠云[1]，　李风森[1,2]，　李江涛[1]，　张贇芳[1]，　黄泽辰[1]，　荆　晶[1,2*]
(1. 新疆医科大学第四临床医学院，新疆 乌鲁木齐 830000；2. 新疆医科大学附属中医医院，新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要：慢性阻塞性肺病是以一种持续性气流受限为特征的肺系常见病。其发病机制涉及炎症反应、气道重塑、免疫失衡、氧化应激等环节。现代医学治疗慢性阻塞性肺病存在一定局限性，支气管扩张剂和糖皮质激素等药物治疗仅能缓解临床症状，无法实现肺功能的结构性改善或根本性逆转患者的病理生理状态，且长期使用容易出现耐药或继发感染。益气固表丸能够一定程度上改善慢性阻塞性肺病患者肺功能，并且对多种呼吸系统疾病具有潜在治疗价值，如特发性肺间质纤维化、活动性肺结核、非小细胞肺癌等。益气固表丸干预慢性阻塞性肺病所涉及的分子信号通路根据作用机制分成 5 大类，包括炎性相关信号通路（NF-κB、JAK/STAT、PPARγ、IGF-1R/PI3K/Akt）、免疫失衡相关信号通路（树突状细胞、Th17/Treg）、气道重塑相关信号通路（TGF-β2/Smad）、氧化应激相关信号通路（SIRT5、Klotho、8-OHdG）以及其他信号通路（miRNA、水通道蛋白）。本文通过对上述信号通路进行总结，系统性梳理益气固表丸干预慢性阻塞性肺病的分子机制及其治疗潜力，以期为中药防治呼吸系统疾病提供更科学的理论依据。

关键词：益气固表丸；慢性阻塞性肺病；信号通路
中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-1528(2025)11-3690-07
doi：10.3969/j.issn.1001-1528.2025.11.023

慢性阻塞性肺病是一种常见慢性肺系病。研究预测到 2050 年全球慢性阻塞性肺病患病人数将接近 6 亿例，与 2020 年相比慢性阻塞性肺病患病人数相对增长了 23%，给社会带来了巨大的经济负担[1-2]。益气固表丸以二陈汤和参苓白术散化裁而来，由 13 味中药组成，具有益气固表、健脾燥湿、止咳化痰等功效。药理研究表明，它可以延长慢性阻塞性肺病大鼠模型的咳嗽潜伏期，降低咳嗽频率[3]。临床研究表明，慢性阻塞性肺病稳定期患者口服该药 3 个月后，1 年中急性加重事件数量减少，生活质量提高[4]；口服 6 个月后，第 1 秒用力呼气容积（FEV1）、用力肺活量（FVC）、1 秒率（FEV1/FVC）水平较基线改善[5]。

本文通过检索 CNKI、万方、维普、PubMed、Web of Science 数据库从建库至 2025 年 3 月 15 日收录益气固表丸治疗呼吸系统疾病相关的文章，共检索到中文文献 29 篇，

收稿日期：2025-08-11
基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金（2021D01C217）；新疆维吾尔自治区“天山英才”医药卫生高层次人才培养计划项目（TSYC202301B057）；新疆维吾尔自治区重点实验室开放课题（2023D04042）
作者简介：张翠云（1992—），硕士生，从事中西医结合呼吸病研究。E-mail：1483749878@qq.com
*__通信作者：__荆　晶（1982—），博士，主任医师，从事中西医结合呼吸系统疾病临床诊疗及研究。E-mail：37421380@qq.com

外文文献共 5 篇，其中治疗其他呼吸系统疾病 4 篇，治疗慢性阻塞性肺病 28 篇。本文总结归纳益气固表丸治疗慢性阻塞性肺病所涉及的相关分子信号通路，以期为其进一步研究提供参考。

1　炎性反应相关信号通路

1.1　NF-κB　益气固表丸通过抑制核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）信号通路中磷酸化核因子 κB 抑制蛋白 α（phosphorylated inhibitor of NF-κB alpha，IκBα）来阻断 p65 进入细胞核激活基因的转录，减少炎性递质释放[6]。NF-κB 是调控基因表达的 DNA 结合蛋白，由 p105/p50、p100/p52、p65、RelB、c-Rel 组成，共享保守的 Rel 同源结构域。在激活前，它们与 NF-κB 抑制剂（inhibitor of NF-κB，IκB）结合并以无活性形式隔离在细胞质中，直到被 IκB 激酶（IKKα、IKKβ、IKKγ）磷酸化[7]。NF-κB 可以通过 2 种方式被激活，分别为经典途径和非经典途径。经典途径由 B 细胞受体、T 细胞受体、Toll 样受体（Toll-like receptor，TLR）、白细胞介素（interleukin，IL）-1 受体、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）受体激活，IKKα、IKKβ 磷酸化，IκBα 使抑制性 IκB 蛋白受到蛋白酶体的泛素化依赖性降解，p50、p65 释放转位到细胞核并激活靶基因，主要参与炎症、免疫反应和细胞增殖、分化、存活的各种外部刺激。非经典途径由分化簇 40 分子、NF-κB 受体激活剂、淋巴毒素 β 受体、B 细胞活化因子受体激活 NF-κB 诱导激酶，从而磷酸化 IKKα 促进 p100 降解为 p52，p52 亚基与 RelB 结合并经历核转位激活靶基因，可促进多层免疫细胞的发育[8]。

多项细胞实验表明，香烟烟雾提取物处理人支气管上皮细胞和小鼠肺泡巨噬细胞均激活 NF-κB 信号通路，升高磷酸化 p65 蛋白表达[9-10]。在慢性阻塞性肺病小鼠模型中检测到 NF-κB 依赖性细胞因子 C-X-C 基序趋化因子配体-5、IL-8、IL-1β、TNF-α mRNA 及蛋白表达升高。慢性阻塞性肺病患者肺切片气道上皮细胞中 p65 蛋白表达升高[11]。提示慢性阻塞性肺病中 NF-κB 信号通路激活后炎性因子水平升高，肺部及气道症状加重。气道黏液分泌是保护宿主的重要先天免疫反应，主要由黏蛋白 5AC（mucin 5AC，MUC5AC）组成，黏液高分泌是哮喘和慢性阻塞性肺病患者的重要危险因素[12]，泛素特异性蛋白酶 7 刺激 NF-κB 信号通路，从而促进气道黏液分泌过多[13]。TNF-α 激活的转录因子 NF-κB 对 MUC5AC 表达的调节被认为是哮喘和慢性阻塞性肺病的治疗靶点[14]。廖健杉等[15]研究发现，复方佛耳草合剂可能通过调控 TLR4/髓样分化因子 88（myeloid differentiation factor 88，MyD88）/NF-κB 信号通路，改善慢性阻塞性肺病大鼠的肺功能，对支气管-肺组织损伤有保护作用，减少肺部及全身性炎症发生，纠正机体氧化/抗氧化失衡状态。

1.2　JAK/STAT　益气固表丸通过调节慢性阻塞性肺病模型大鼠肺组织中 Janus 激酶（Janus kinase，JAK）/信号传导及转录激活蛋白（signal transducer and activator of transcription，STAT）信号通路影响外周血中炎性因子水平，从而改善大鼠气道炎症水平及病理学变化[16]。JAK/STAT 是细胞因子最重要的信号转导成分之一，调节细胞增殖、分化、凋亡、免疫等基本过程。该信号通路包括受体-配体复合物、JAK、STAT 蛋白，其中 JAK 家族是一组非跨膜酪氨酸激酶，主要由 JAK1、JAK2、JAK3、酪氨酸激酶 2（tyrosine kinase 2，TYK2）组成。哺乳动物中 STAT 家族由 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6 组成。在被细胞因子或生长因子激活后，JAK 磷酸化 STAT 蛋白，导致其二聚化并易位到细胞核，从而影响基因转录。JAK/STAT 信号通路受到细胞因子信号传导的负调控因子、活化 STAT 的蛋白质抑制剂和蛋白酪氨酸磷酸酶等负调控[17]。研究表明，与非吸烟者相比，吸烟者和严重慢性阻塞性肺病患者肺组织中 STAT1、STAT3 表达升高[18]。慢性阻塞性肺病大鼠 JAK1、STAT3、p-STAT3、基质金属蛋白酶-9 mRNA 和蛋白表达升高，干扰素-γ（interferon gamma，IFN-γ）、IL-6、IL-1β 水平升高，IL-4、IL-10 水平降低，JAK/STAT 信号通路被抑制，巨噬细胞分泌炎性物质减少[19]。陈云坤等[20]研究表明，竹叶石膏汤合清气化痰丸由益气固表丸演化而来，可降低 IL-6 介导的 JAK/STAT 信号通路过度表达和持续活化，减轻气道炎症，抑制慢性阻塞性肺病症状。

1.3　PPARγ　益气固表丸通过激活沉默调节蛋白（Sirtuin，SIRT）1/过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor，PPAR）γ/解偶联蛋白 1（uncoupling protein 1，UCP1）信号通路促进白色脂肪棕色化，降低慢性阻塞性肺病小鼠的 Lee's 指数和促炎因子水平，改善内脏脂肪堆积和代谢性炎症反应[21]。PPARs 家族包括 PPARα、PPARβ/δ、PPARγ，是一类核受体超家族成员，通过调控脂质代谢、炎症反应和氧化应激等过程，在慢性阻塞性肺病的发病机制中发挥作用。其中 PPARγ 是核受体转录因子之一，也是调节肺泡巨噬细胞衰老特征的关键转录因子之一[22]。慢性阻塞性肺病患者的脂肪组织可能释放 IL-6、瘦素等脂肪因子，增强肺部炎症的溢出[23]。在香烟烟雾提取物诱导的慢性阻塞性肺病小鼠中观察到脂质过氧化增加也可诱导肺损伤[24]。Holownia 等[25]研究表明，噻托溴铵改善气道功能、肺过度充气，激活 PPARγ，降低炎性因子水平，减轻慢性阻塞性肺病急性加重。PPARγ 激动剂通过抑制 JAK/STAT、丝裂原活化蛋白激酶和 NF-κB 信号通路，改善香烟烟雾提取物/脂多糖刺激的巨噬细胞极化障碍和功能活性，也能减轻香烟烟雾诱导的慢性阻塞性肺病小鼠气道炎症，恢复肺功能并抑制气道重塑[26]。

1.4　IGF-1R/PI3K/Akt　益气固表丸可靶向调控胰岛素样生长因子受体 1（insulin-like growth factor 1 receptor，IGF-1R）/磷酸酰肌醇 3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）信号通路，影响 IGF-1R 下游效应子，改善慢性阻塞性肺病大鼠呼吸参数，减轻肺损伤和炎症，降低肺泡灌洗液和血清炎症介质

水平[27]。IGF 轴由 2 个配体（IGF-1、IGF-2）、3 个受体（IGF-1R、IGF-2R、IGF-IR）、7 个 IGF 结合蛋白（IGFBP1～IGFBP7）组成[28]，IGF 是由配体受体结合后，形成同源二聚体并自磷酸化，激活 PI3K 进而产生磷脂信号分子影响 Akt 下游靶蛋白调控多种细胞活动过程，包括细胞存活、增殖、糖代谢和炎症反应[29]。慢性阻塞性肺病大鼠气道上皮细胞中 IGF-1、IL-1β、MUC5AC 表达升高，调控细胞内 IGF-1 表达可能有利于干预慢性气道疾病[30]，PI3K/Akt 信号通路在细胞代谢和存活中起关键作用，并参与炎症性疾病。抑制 PI3K/Akt 信号通路能减轻炎症和氧化应激，发挥抗慢性阻塞性肺病作用。

2　免疫失衡相关信号通路

益气固表丸可降低慢性阻塞性肺病模型大鼠肺组织中趋化因子及共刺激分子水平，抑制未成熟树突状细胞的成熟，调节树突状细胞免疫功能，减轻大鼠肺组织损伤，从而延缓疾病进展[31]。益气固表丸还能维持慢性阻塞性肺病稳定期患者外周血 Th17/Treg 免疫平衡良性调节作用，进而改善患者临床症状，提高疗效[32]。根据成熟状态的不同，树突状细胞可分为成熟树突状细胞和不成熟树突状细胞。不成熟树突状细胞在从外周组织迁移到淋巴组织的过程中分化为成熟树突状细胞。不成熟树突状细胞的特征是呈递和治疗抗原能力，这些抗原能力可以被刺激为经历炎症因子的成熟树突状细胞[33]。在稳态下，树突状细胞通过诱导免疫耐受来维持平衡，并且在平衡受到干扰时，树突状细胞可以将 $CD4^+$T 细胞分化为不同的效应子亚群，如辅助性 T 细胞（T helper，Th）1、Th2、Th17、滤泡辅助性 T 细胞、T 调节细胞（regulatory T cells，Treg）[34]，其中 Th 细胞是免疫耐受和免疫排斥之间平衡的核心[35]。

Th17 细胞特异性产生 IL-17，在保护黏膜和上皮组织免受细胞外微生物感染方面发挥作用。当微环境失调时，Th17 细胞异常增殖并产生大量促炎细胞因子，募集其他炎症细胞共同诱导异常免疫反应并导致许多自身免疫性疾病的发展[36]。在慢性阻塞性肺病患者和动物模型中，Th17 表达升高，从而促进 IL-6 和 IL-17 等促炎因子分泌，增强气道炎症反应，进一步导致组织损伤[37]。其中 IL-17A、IL-17F 的表征诱导促炎介质破坏肺组织，在敲除该细胞因子的慢性阻塞性肺病模型小鼠中可以减弱中性粒细胞炎症反应，保护肺功能[38]。Treg 是免疫抑制性 $CD4^+$T 细胞的一个亚群，是针对正常自身成分或共生微生物的潜在有害反应的重要调节因子，通过分泌 IL-10、IL-35、转化生长因子-β（transforming growth factor beta，TGF-β）等抗炎因子来控制自身免疫性疾病的炎症反应[39]。研究表明，慢性阻塞性肺病患者外周血和肺组织中 Th17/Treg 失衡。慢性阻塞性肺病小鼠存在 T 淋巴细胞亚群失调，尤其以 Th1、Th17 促炎因子水平升高为主，Th17/Treg 比值升高，Notch 通道阻断剂后 Th17/Treg 比值恢复[40]。Treg 和 Th17 细胞是参与免疫耐受、稳态、致病性和病原体清除的关键 Th 细胞类型[41]。

3　气道重塑相关信号通路

益气固表丸含药血清干预香烟烟雾提取物和脂多糖刺激 A549 细胞，结果显示其通过 TGF-β2、Sma 和 Mad 相关（small mothers against decapentaplegic，Smad）信号通路调节机体免疫、抑制炎症反应[42]。TGF-β 家族有 33 个成员，包括 TGF-βs（TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3）、骨形态发生蛋白亚家族、生长分化因子亚家族、激活素亚家族、抑制素、淋巴结、抗缪勒管激素蛋白[43]。TGF-β 是一种多功能纤维化重塑介质，激活的 TGF-β 与 TGF-β 受体 2（TGF-β receptor Ⅱ，TβR Ⅱ）结合并激活 TβRI，导致 Smad2 和 Smad3 磷酸化，两者与 Smad4 结合，形成 Smad 复合物，转运到细胞核[44]。该信号通路在多种细胞类型中表达，介导多种细胞反应，包括细胞增殖和分化、胚胎发育、伤口愈合和血管生成。Hong 等[45]研究表明，TGF-β2/Smad 信号通路通过调节上皮-间充质转化及参与相关血管疾病病理改变。TGF-β 在哮喘和慢性阻塞性肺病疾病中介导特征性的气道上皮细胞损伤和修复组织重塑中起重要作用[46-47]。Xue 等[48]研究认为，抑制 TGF-β2/Smad 信号通路有助于减轻促炎细胞因子的分泌和降低内皮血管生成活性。Ko 等[49]研究提出，TGF-β2 通过 Smad3 信号通路减少香烟烟雾提取物诱导的支气管上皮细胞中 IL-8 的产生，并减轻香烟烟雾暴露小鼠的肺部炎症/损伤。

4　氧化应激相关信号通路

4.1　SIRT5　益气固表丸能够通过调控线粒体中 SIRT5 表达改善香烟烟雾提取物诱导 16 号人支气管上皮细胞系（16-human bronchial epithelial，16HBE）线粒体功能障碍，起到治疗慢性阻塞性肺病的作用[4]。有研究表明慢性阻塞性肺病患者在吸烟或污染物诱导大量活性氧（reactive oxygen species，ROS）产生，导致脂质过氧化、DNA 损伤和蛋白酶-抗蛋白酶失衡，引起严重的氧化应激和线粒体功能障碍[50]。SIRT5 是 Sirtuin 家族的一员，在细胞代谢、解毒、氧化应激调节、能量产生和细胞凋亡信号通路介导中发挥作用且与 ROS 和氧化应激信号转导的关联很强[51]，它通过激活线粒体酶促进三羧酸循环和脂肪酸氧化，改善能量代谢，还通过脱丙二酰化等修饰调节多种代谢酶的活性，影响能量代谢和氧化还原平衡。敲低细胞中线粒体 SIRT5 表达，线粒体膜电位下降，腺苷三磷酸水平降低，ROS 水平升高[52]。SIRT5 可以促进转录调控因子叉头框蛋白 O3 的去乙酰化，从而抑制香烟烟雾提取物诱导的肺上皮细胞凋亡[53]。

4.2　Klotho　益气固表丸可调控慢性阻塞性肺病模型大鼠肺内 klotho 蛋白表达，通过抗衰老作用干预慢性阻塞性肺病[54]。Klotho 是调节衰老的关键基因。与非吸烟者相比，吸烟者 Klotho 表达保持不变，非吸烟慢性阻塞性肺病患者肺部 Klotho 水平降低，吸烟者慢性阻塞性肺病患者肺部 Klotho 水平下降更低。PM2.5 颗粒物诱导的慢性阻塞性肺病小鼠肺组织 Klotho 表达降低[55]。Yan[56]研究表明，与慢性阻塞性肺病患者相比，健康个体 α-Klotho 表达较高，且

α-Klotho 表达与慢性阻塞性肺病风险之间存在 U 型关系。此外，慢性阻塞性肺病患者肺泡巨噬细胞和气道上皮细胞中 Klotho 表达降低，香烟烟雾提取物诱导小鼠肺泡巨噬细胞系和人气道上皮细胞 Notch 信号通路被激活，从而抑制 a-Klotho 表达和分泌，并进一步促进炎症反应和细胞凋亡，加剧慢性阻塞性肺病的恶性发展。提示 Klotho 的沉默是促进慢性阻塞性肺病相关炎症反应的主要因素之一[57]。Klotho 可以抑制 IGF-1 信号通路，从而导致气道平滑肌的增殖和收缩减少，气道高反应性、气道阻力降低[58]，还能促进一氧化氮的合成和释放，从而增强血管和气道的血管舒张能力，防止氧化应激，并保持内皮功能不同。随着 α-Klotho 水平升高，呼出气一氧化氮分数水平降低，患慢性阻塞性肺病的风险逐渐降低[59-60]。过表达的 Klotho 还可以抑制 NF-κB 的核转位和下游基因的表达，减少 IL-6、TNF-α 等炎症介质的释放，从而减轻慢性阻塞性肺病和哮喘患者的气道炎症[61]。

4.3　8-OHdG　益气固表丸通过降低 8-羟基脱氧鸟苷（8-hydroxy-2′-deoxyguanosine，8-OHdG）表达，改善慢性阻塞性肺病稳定期吸烟患者机体免疫力及肺功能[62]。ROS 攻击 DNA 中的鸟嘌呤碱基，生成 8-OHdG，是氧化应激导致 DNA 损伤的直接证据。氧化应激是慢性阻塞性肺病主要机制之一，慢性阻塞性肺病患者血清中 8-OHdG 水平与 FEV1、FVC、FEV1 占预计值百分比（FEV1%）、FEV1/FVC 比值呈负相关，与 TNF-α、IL-6 水平呈正相关。提示 8-OHdG 水平越高，氧化损伤越重，肺功能降低越显著，越能引起慢性阻塞性肺病患者急性加重次数，这可能与 8-OHdG 参与持续的炎症和修复障碍相关[63]。另一项研究显示，吸烟者尿液 8-OHdG 水平高于从未吸烟的受试者，证实 8-OHdG 参与慢性阻塞性肺病的氧化损伤机制[64]。在香烟烟雾提取物诱导的慢性阻塞性肺病模型中，ROS、8-OHdG 水平升高，因此可以合理地推测，暴露于香烟烟雾或有毒气体会引起炎症反应，进而诱导 ROS 的过度产生和 DNA 损伤[65]。尤其在吸烟者和环境污染暴露人群中，8-OHdG 水平的变化对疾病进展具有重要指示意义。

5　其他信号通路

5.1　miRNA　微小 RNA（microRNA，miRNA）是基因表达的关键调节因子，与慢性阻塞性肺病密切相关，是潜在的诊断标记物和药物治疗靶点，针对慢性阻塞性肺病患者合并骨骼肌质量减少患者，生物信息学分析识别和验证发现益气固表丸能影响外周血 miR-145-5p、miR-133b、肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子（tumor necrosis factor like weak inducer of apoptosis，TWEAK）水平，达到改善慢性阻塞性肺病患者机体慢性炎症状态的作用[66]。

肺功能是目前诊断慢性阻塞性肺病的金标准，但是在某些情况下肺功能的诊断相对局限[67]，所以急需寻找新的生物标志物，miRNA 水平的变化被认为是慢性阻塞性肺病的潜在生物标志物[68]。

5.2　AQPs　益气固表丸能够改善慢性阻塞性肺病模型大鼠的肺通气功能，调控大鼠肺组织中相关水通道蛋白（aquaporin，AQP）表达，促进呼吸道水转运功能，减轻气道高分泌状态，改善气道阻塞[69]。气道黏液高分泌是慢性阻塞性肺病独立危险因素之一[70]。AQP 又名水通道，是跨膜转运蛋白。在人体的 13 种 AQP 中，其中 AQP1、AQP3、AQP4、AQP5 在呼吸系统中表达，有助于维持呼吸系统的稳态[71]，在急性肺损伤、慢性阻塞性肺病、哮喘和其他炎症性疾病以及肺癌等疾病中发挥作用，AQP5 在肺相关黏膜下腺体的液体分泌中很重要，维持气道表面液体平衡[72]。Xu[73] 等研究表明，慢性阻塞性肺病模型大鼠肺组织中 AQP5 表达升高，且观察到大量杯状细胞，给予补肺益肾方后 AQP5、IL-6 水平降低。

益气固表丸干预慢性阻塞性肺病相关分子信号通路见表 1。

表 1　益气固表丸干预慢性阻塞性肺病相关分子信号通路

信号通路	研究对象	剂量	干预后水平升高的细胞因子	干预后水平降低的细胞因子	文献
NF-κB	SD 大鼠	100、200 粒益气固表丸溶解至 500 mL 生理盐水，灌胃给予 15 mL/kg，每天 2 次，连续 2 周	—	TNF-α、IL-6、p65、p53、p-IκBα	[6]
JAK/STAT	Wistar 大鼠	513 mg/kg，灌胃给药，每天 2 次，连续 12 周	IFN-γ	IL-23、IL-17A、RORγt、JAK1、JAK3、STAT1、STAT3	[16]
PPARγ	C57BL/6 小鼠	500 粒益气固表丸溶解至 500 mL 生理盐水，灌胃给予 200 μL，每天 1 次，连续 2 周	SIRT1、PPARγ、UCP1、PGC-1α、PRDM16	IL-6、IL-8、TNF-α	[21]
IGF-1R/PI3K/Akt	Wistar 大鼠	0.66、1.31、2.62 g/kg，灌胃给予 10 mL/kg，每天 1 次，连续 2 周	IL-10、PTEN	IL-1β、p-IGF-1R、p-PI3K、p-Akt、p-GSK3、p-mTOR	[27]
树突状细胞	Wistar 大鼠	0.66、1.31、2.62 g/kg，灌胃给予 10 mL/kg，每天 1 次，连续 2 周	CCR7	CD86、CD80、OX62、CCR6	[31]
Th17/Treg	慢性阻塞性肺病稳定期患者	每次 6 g，每天 3 次，连续口服 12 周	IL-10、Treg、FEV1/FVC%	Th17、Th17/Treg	[32]
TGF-β2/Smad	肺上皮细胞 A549	大鼠含药血清 200 mL/L	CD4	CD8、IL-6、IL-17、TNF-α、TGF-β2、Smad2、Smad3	[42]

续表 1

信号通路	研究对象	剂量	干预后水平升高的细胞因子	干预后水平降低的细胞因子	文献
SIRT5	慢性阻塞性肺病患者;人支气管上皮细胞 16HBE	每次 6 g,每天 3 次,连续口服 12 周;0.1 mg/mL	线粒体膜电位、ATP、SIRT5	ROS	[5]
Klotho	Wistar 大鼠	100、200、400 粒益气固表丸溶解至 500 mL 生理盐水,灌胃给予 30 mL/kg,每天 1 次,连续 2 周	Klotho	—	[54]
8-OHdG	慢性阻塞性肺病稳定期吸烟患者	每次 6 g,每天 2 次,连续口服 8 周	免疫相关指标(CD3、CD4、CD8),肺功能相关指标(FVC、FEV1、FEV1/FVC)	8-OHdG	[62]
miRNA	低去脂肪质量指数慢性阻塞性肺病稳定期患者	每次 6 g,每天 3 次,连续口服 12 周	miR-145-5p、miR-133b	miR-422a、miR-145-5、miR-133b、TWEAK	[66]
AQPs	Wistar 大鼠	513 mg/kg,灌胃给药 6.6 mL,每天 2 次,连续 12 周	AQP1、AQP4、AQP5、大鼠肺功能 PIF、PEF	—	[69]

6 结语与展望

慢性阻塞性肺病是一种肺部复杂疾病，发病机制涉及多种分子信号通路的异常调控。本文综述了益气固表丸干预慢性阻塞性肺病所涉及到的关键信号通路的分子机制及其治疗潜力。其中炎症信号通路是慢性阻塞性肺病的核心病理环节。烟雾提取物暴露激活 NF-κB、JAK/STAT、IGF-1R/PI3K/Akt 等信号通路，还通过脂质积累诱发代谢性炎症抑制 PPARγ 表达，促进 TNF-α、IL-6 等促炎因子的释放。ROS 过度产生引发氧化-抗氧化失衡，引起 8-OHdG、Klotho、SIRT5 等蛋白表达降低，加速了肺组织氧化衰老。表观遗传调控等新兴机制为慢性阻塞性肺病诊断及治疗提供了新靶点。益气固表丸能通过调节上述分子信号通路，纠正慢性阻塞性肺病肺部状态。益气固表丸作为中药复方制剂，目前关键药味/成分群与特定信号通路调控的因果关系尚未明确，这也是复方机制研究的核心难点和未来方向。后期将完善网络药理学、有效成分群筛选、配伍研究等，旨为中医药防治疾病的临床和基础研究提供更科学的理论依据。

参考文献：

[1] Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, *et al*. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *BMJ*, 2022, 378: e069679.

[2] Boers E, Barrett M, Su J G, *et al*. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease through 2050[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(12): e2346598.

[3] Jiang L, Li F S, Sun J H, *et al*. Efficacy of Yiqigubiao pill on chronic obstructive pulmonary disease in rats with the disease induced by lipopolysaccharide and cigarette-smoke fumigation[J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 400(6): 983-991.

[4] Li F S, Zhang Y L, Li Z, *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled superiority trial of the Yiqigubiao pill for the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease at a stable stage[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4): 2477-2488.

[5] Meng T, Li F S, Xu D, *et al*. Yiqigubiao pill treatment regulates Sirtuin 5 expression and mitochondrial function in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(4): 2326-2340.

[6] 罗建江，张艳丽，刘 珊. 基于核转录因子 κB 信号通路探讨益气固表丸治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志，2021，29(6)：87-92；98.

[7] Lawrence T. The nuclear factor NF-κB pathway in inflammation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(6): a001651.

[8] Yu H, Lin L B, Zhang Z Q, *et al*. Targeting NF-κB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.

[9] Dang X M, He B B, Ning Q, *et al*. Alantolactone suppresses inflammation, apoptosis and oxidative stress in cigarette smoke-induced human bronchial epithelial cells through activation of Nrf2/HO-1 and inhibition of the NF-κB pathways[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 95.

[10] Le Y Q, Wang Y H, Zhou L, *et al*. Cigarette smoke-induced HMGB1 translocation and release contribute to migration and NF-κB activation through inducing autophagy in lung macrophages[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 1319-1331.

[11] 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.

[12] Pincikova T, Merikallio H, Kotortsi I, *et al*. Expression levels of MUC5AC and MUC5B in airway goblet cells are associated with traits of COPD and progression of chronic airflow limitation[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(24): 13653.

[13] He Y J, Chen Y R, Song J R, *et al*. Ubiquitin-specific protease-7 promotes expression of airway mucin MUC5AC *via* the NF-κB signaling pathway[J]. *Heliyon*, 2024, 10(10): e30967.

[14] Lee S U, Sung M H, Ryu H W, *et al*. Verproside inhibits TNF-α-induced MUC5AC expression through suppression of the

TNF-α/NF-κB pathway in human airway epithelial cells[J]. *Cytokine*, 2016, 77: 168-175.

[15] 廖健杉, 折 哲, 李风森, 等. 复方佛耳草合剂对慢性阻塞性肺疾病大鼠 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路的影响[J]. 中成药, 2024, 46(3): 810-816.

[16] 金 晶, 王 晶, 姚梓平, 等. 益气固表丸对慢性阻塞性肺病模型大鼠 JAK/STAT 通路影响研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(10): 1828-1833.

[17] Liang D, Wang Q L, Zhang W B, *et al*. JAK/STAT in leukemia: a clinical update[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 25.

[18] Yew-Booth L, Birrell M A, Lau M S, *et al*. JAK-STAT pathway activation in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(3): 843-845.

[19] Wang C Y, Li Z G, Liu X G, *et al*. Effect of Liuweibuqi capsule, a Chinese patent medicine, on the JAK1/STAT3 pathway and MMP9/TIMP1 in a chronic obstructive pulmonary disease rat model[J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35(1): 54-62.

[20] 陈云坤, 王 杰, 李秀华, 等. 基于 IL-6 介导的 JAK1/STAT3 信号通路探讨竹叶石膏汤合清气化痰丸对 COPD 大鼠的改善作用[J]. 中成药, 2024, 46(1): 256-261.

[21] 梁倩倩, 荆 晶, 徐 丹, 等. 慢性阻塞性肺疾病小鼠益气固表丸灌胃后内脏脂肪堆积及代谢性炎症反应观察[J]. 山东医药, 2024, 64(11): 11-16.

[22] Wan R J, Srikaram P, Xie S B, *et al*. PPARγ attenuates cellular senescence of alveolar macrophages in asthma-COPD overlap[J]. *Respir Res*, 2024, 25(1): 174.

[23] Chan S M H, Selemidis S, Bozinovski S, *et al*. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 198: 160-188.

[24] Yu D, Liu X, Zhang G X, *et al*. Isoliquiritigenin inhibits cigarette smoke-induced COPD by attenuating inflammation and oxidative stress *via* the regulation of the Nrf2 and NF-κB signaling pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1001.

[25] Holownia A, Mroz R M, Skopinski T, *et al*. Tiotropium increases PPARγ and decreases CREB in cells isolated from induced sputum of COPD patients[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 756: 9-14.

[26] He S, Tian R Y, Zhang X Y, *et al*. PPARγ inhibits small airway remodeling through mediating the polarization homeostasis of alveolar macrophages in COPD[J]. *Clin Immunol*, 2023: 250, 109293.

[27] 徐 丹, 荆 晶, 李 争, 等. 基于 IGF-1R/PI3K/AKT 的益气固表丸对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠的影响及作用机制研究[J]. 世界中医药, 2023, 18(1): 81-86.

[28] Boo H J, Min H Y, Lim H B, *et al*. Autocrine insulin-like growth factor 2 signaling as a potential target in the associated development of pulmonary emphysema and cancer in smokers[J]. *Inflamm Regen*, 2024, 44(1): 31.

[29] Liu Y H, Kong H, Cai H, *et al*. Progression of the PI3K/Akt signaling pathway in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1238782.

[30] Chand H S, Harris J F, Mebratu Y, *et al*. Intracellular insulin-like growth factor-1 induces Bcl-2 expression in airway epithelial cells[J]. *J Immunol*, 2012, 188(9): 4581-4589.

[31] 荆 晶, 李风森, 徐 丹, 等. 益气固表丸对烟熏联合脂多糖诱导的慢性阻塞性肺疾病模型大鼠树突状细胞免疫功能的调节作用[J]. 中国医药, 2022, 17(11): 1712-1717.

[32] 金 晶, 王 晶, 姚梓平, 等. 益气固表丸对 COPD 稳定期患者 Th17/Treg 平衡的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(9): 1182-1185; 1189.

[33] Zheng X R, Zhang L Y, Chen J, *et al*. Dendritic cells and Th17/Treg ratio play critical roles in pathogenic process of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 1141-1151.

[34] Yin X Y, Chen S T, Eisenbarth S C. Dendritic cell regulation of T helper cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39(1): 759-790.

[35] Zhou L, Chong M M, Littman D R, *et al*. Plasticity of $CD4^+$T cell lineage differentiation[J]. *Immunity*, 2009, 30(5): 646-655.

[36] Jiang P, Zheng C, Xiang Y, *et al*. The involvement of TH17 cells in the pathogenesis of IBD[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2023, 69: 28-42.

[37] Wang C, Wang H, Dai L M, *et al*. T-helper 17 cell/regulatory T-cell imbalance in COPD combined with T2DM patients[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 1425-1435.

[38] Wada H, Nakamura M, Inoue S I, *et al*. Dual interleukin-17A/F deficiency protects against acute and chronic response to cigarette smoke exposure in mice[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11508.

[39] Zong Y, Deng K H, Chong W P. Regulation of Treg cells by cytokine signaling and co-stimulatory molecules[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1387975.

[40] 杨鑫娜, 刘晓菊, 赵兰婷, 等. Notch 信号通路在慢性阻塞性肺疾病免疫失衡中的作用及机制研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(11): 881-885.

[41] Lee G R. The balance of Th17 versus treg cells in autoimmunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 730.

[42] 陶思冥, 罗建江, 李 争, 等. 益气固表丸含药血清对炎症肺上皮细胞 TGF-β_2-Smad 信号通路的影响[J]. 世界中医药, 2023, 18(9): 1240-1245.

[43] Hanna A, Frangogiannis N G. The role of the TGF-β superfamily in myocardial infarction[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 140.

[44] Gao C, Cao X, Huang L L, *et al*. Pirfenidone alleviates choroidal neovascular fibrosis through TGF-/Smad signaling pathway[J]. *J Ophthalmol*, 2021, 2021: 8846708.

[45] Hong L, Li F C, Tang C J, *et al*. Semaphorin 7A promotes endothelial to mesenchymal transition through ATF3 mediated TGF-β2/Smad signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 695.

[46] Jonckheere N, Van Der Sluis M, Velghe A, *et al*.

Transcriptional activation of the murine Muc5ac mucin gene in epithelial cancer cells by TGF-beta/Smad4 signalling pathway is potentiated by Sp1[J]. *Biochem J*, 2004, 377 (Pt 3): 797-808.

[47] Wen F Q, Liu X, Kobayashi T, *et al*. Interferon-gamma inhibits transforming growth factor-beta production in human airway epithelial cells by targeting Smads[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004, 30(6): 816-822.

[48] Xue L P, Xiong C, Li J J, *et al*. miR-200-3p suppresses cell proliferation and reduces apoptosis in diabetic retinopathy *via* blocking the TGF-β2/Smad pathway[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(11): BSR20201545.

[49] Ko H K, Hsiao Y H, Jeng M J, *et al*. The role of transforming growth factor-β2 in cigarette smoke-induced lung inflammation and injury[J]. *Life Sci*, 2023, 320: 121539.

[50] Ma C H, Liao K X, Wang J, *et al*. L-arginine, as an essential amino acid, is a potential substitute for treating COPD *via* regulation of ROS/NLRP3/NF-κB signaling pathway[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 152.

[51] Singh C K, Chhabra G, Ndiaye M A, *et al*. The role of sirtuins in antioxidant and redox signaling[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(8): 643-661.

[52] Xiao Z P, Lv T, Hou P P, *et al*. Sirtuin 5-mediated lysine desuccinylation protects mitochondrial metabolism following subarachnoid hemorrhage in mice[J]. *Stroke*, 2021, 52(12): 4043-4053.

[53] Wang Y F, Zhu Y B, Xing S G, *et al*. SIRT5 prevents cigarette smoke extract-induced apoptosis in lung epithelial cells *via* deacetylation of FOXO3[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2015, 20(5): 805-810.

[54] Li Z, Wang J, Xu D, *et al*. Yiqi Gubiao pill alleviates chronic obstructive pulmonary disease in rats *via* upregulation of klotho expression[J]. *Trop J Pharm Res*, 2020, 19 (12): 2577-2582.

[55] Wang Y, Han G Q, Yang J, *et al*. Hydrogen sulfide attenuates PM2. 5-induced COPD by inhibiting cellular senescence *via* the Klotho/Parkin-mediated mitophagy signaling pathway[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 293: 117987.

[56] Yan D. Association between α-klotho levels and adults with COPD in the United States[J]. *Front Med*, 2024, 11: 1361922.

[57] Qiu J, Zhang Y N, Zheng X, *et al*. Notch promotes DNMT-mediated hypermethylation of Klotho leads to COPD-related inflammation[J]. *Exp Lung Res*, 2018, 44(7): 368-377.

[58] Zhou H J, Pu S Y, Zhou H F, *et al*. Klotho as potential autophagy regulator and therapeutic target[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 755366.

[59] Mao H Y, Xie Z Y, Huang S S, *et al*. Analysis of the correlation between serum Klotho and FeNO: a cross-sectional study from NHANES (2007-2012) [J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24(1): 61.

[60] Akasaka-Manya K, Manya H, Nadanaka S, *et al*. Decreased ADAM17 expression in the lungs of α-Klotho reduced mouse[J]. *J Biochem*, 2020, 167(5): 483-493.

[61] Ewendt F, Feger M, Föller M. Role of fibroblast growth factor 23 (FGF23) and αKlotho in cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 601006.

[62] 马红霞, 刘惠芳. 益气固表丸对 COPD 稳定期吸烟患者 8-OHdG 表达影响研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(10): 181-183.

[63] Cao P, Zhang C, Hua D X, *et al*. Serum 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine predicts severity and prognosis of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lung*, 2022, 200(1): 31-39.

[64] Yano T, Shoji F, Baba H, *et al*. Significance of the urinary 8-OHdG level as an oxidative stress marker in lung cancer patients[J]. *Lung Cancer*, 2009, 63(1): 111-114.

[65] Liu C L, Zhu X M, Aga E, *et al*. Ebeiedinone and peimisine inhibit cigarette smoke extract-induced oxidative stress injury and apoptosis in BEAS-2B cells[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2024, 29(6): 697-708.

[66] 金 晶, 李风森, 李 争, 等. 益气固表丸对低去脂肪指数慢性阻塞性肺疾病患者微小 RNA 的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(5): 16-22.

[67] Stolz D, Mkorombindo T, Schumann D M, *et al*. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission[J]. *Lancet*, 2022, 400(10356): 921-972.

[68] Zhang Z R, Lv Y, Gong M, *et al*. Salivary metabolites profiling for diagnosis of COPD: an exploratory study[J]. *J Breath Res*, 2025, 19(2): 7.

[69] 金 晶, 马 欢, 王 晶, 等. 益气固表丸对 COPD 模型大鼠水通道蛋白 mRNA 表达的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(5): 649-652.

[70] Ramos F L, Krahnke J S, Kim V. Clinical issues of mucus accumulation in COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 139-150.

[71] Li J S, Yang D Y, Lin L L, *et al*. Important functions and molecular mechanisms of aquaporins family on respiratory diseases: potential translational values[J]. *J Cancer*, 2024, 15(18): 6073-6085.

[72] Yadav E, Yadav N, Hus A, *et al*. Aquaporins in lung health and disease: Emerging roles, regulation, and clinical implications[J]. *Respir Med*, 2020, 174: 106193.

[73] Xu K X, Ma J D, Lu R L, *et al*. Effective-compound combination of Bufei Yishen formula III combined with ER suppress airway mucus hypersecretion in COPD rats: *via* EGFR/MAPK signaling[J]. *Biosci Rep*, 2023, 43(11): BSR20222669.