·论著·

半夏提取物通过NLRP3/caspase-1通路对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺损伤和气道炎症的影响

陈旭亮[1],吴格怡[1],陈东明[2],关日辉[1],陈巧玲[1],黄心蔚[1]
(1.广东医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科一区,广东 湛江 524000;2.佛山市第二人民医院呼吸内科,广东 佛山 528000)

摘要 目的 探讨半夏提取物通过核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)/胱天蛋白酶1(caspase-1)通路对慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠肺损伤和气道炎症的影响。**方法** 将大鼠随机分为正常组、COPD组、半夏提取物低剂量组、半夏提取物高剂量组、半夏提取物高剂量+nigericin组,每组10只。检测各组大鼠肺功能、肺组织病理、炎症细胞浸润、肺泡灌洗液(BALF)和血清中炎性细胞因子水平。采用Western blotting检测肺组织中NLRP3/caspase-1通路蛋白的表达。**结果** COPD组与正常组比较,半夏提取物高剂量+nigericin组与半夏提取物高剂量组比较,大鼠肺活量、呼气峰流值(PEF)均降低,吸气阻力(Ri),肺病理损伤评分,淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞数,肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)和白细胞介素-18(IL-18)水平,NLRP3和caspase-1蛋白相对表达水平均升高($P < 0.05$)。半夏提取物低剂量组和高剂量组与COPD组比较,大鼠肺活量、PEF均升高,Ri,肺病理损伤评分,淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞数,TNF-α、IL-1β和IL-18水平,NLRP3和caspase-1蛋白相对表达水平均降低($P < 0.05$)。半夏提取物高剂量组大鼠各病理指标的改善更明显。**结论** 半夏提取物可通过抑制NLRP3/caspase-1通路激活,减轻COPD大鼠肺损伤和气道炎症。

关键词 NLRP3/caspase-1;半夏提取物;慢性阻塞性肺疾病;肺损伤;气道炎症
中图分类号 R285.5 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)01-0058-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260105.1450.004
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.01.010

Effects of *Pinellia ternata* extract on lung injury and airway inflammation in rats with chronic obstructive pulmonary disease via NLRP3/caspase-1 pathway

CHEN Xuliang[1], WU Geyi[1], CHEN Dongming[2], GUAN Rihui[1], CHEN Qiaoling[1], HUANG Xinwei[1]
(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine Division 1, The Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China; 2. Department of Respiratory Medicine, The Second People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, China)

Abstract Objective To investigate the effect of *Pinellia ternata* extract on lung injury and airway inflammation in rats with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on the nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3)/caspase-1 pathway. **Methods** Rats were randomly assigned into normal, COPD, low-dose *Pinellia ternata* extract, high-dose *Pinellia ternata* extract, and high-dose *Pinellia ternata* extract + nigericin groups ($n = 10$ in each group). Lung function, inflammatory cell infiltration, and the levels of inflammatory cytokines in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and serum were evaluated, and a pathological examination of lung tissue was conducted. Western blotting was used to detect the expression of NLRP3/caspase-1 pathway-related proteins in lung tissue. **Results** In the COPD group (compared with the normal group) and the high-dose of *Pinellia ternata* extract + nigericin group (compared with the high-dose *Pinellia ternata* extract group), the lung capacity and peak expiratory flow (PEF) of rats were decreased, while the inspiratory resistance (Ri), lung pathological injury score, lymphocyte, neutrophil and eosinophil counts, levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin (IL)-1β, and IL-18, and relative expression of NLRP3 and caspase-1 proteins were increased ($P < 0.05$). Compared with the COPD group, the lung capacity and PEF of rats in in low- and high-dose *Pinellia ternata* extract groups were increased, while Ri, the lung pathological injury score, lymphocyte, neutrophil, and eosinophil counts, levels of TNF-α, IL-1β, and IL-18, and relative expression of NLRP3 and caspase-1 proteins were decreased ($P < 0.05$). The high-dose *Pinellia ternata* extract showed stronger improvement effects on various pathological indicators of rats with COPD. **Conclusion** *Pinellia ternata* extract can alleviate lung injury and airway inflammation in rats with COPD by inhibiting the activation of the NLRP3/caspase-1 pathway.

Keywords NLRP3/caspase-1; *Pinellia ternata* extract; chronic obstructive pulmonary disease; lung injury; airway inflammation

基金项目: 广东省中医药局科研项目(20241298);湛江市科技计划(2022A01127)
作者简介: 陈旭亮(1985-),男,副主任医师,本科.
通信作者: 黄心蔚,E-mail:1264341230@qq.com
收稿日期: 2025-02-15
网络出版时间: 2026-01-05 16:58:38

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是常见的慢性进行性肺部疾病,气道阻塞、气流受限和肺气肿为主要病理症状,可极大损害患者的肺功能和生命健康[1]。气道和肺部的长期慢性炎症引发的支气管上皮细胞和肺组织损伤是COPD的主要病理机制,抗炎治疗是改善COPD症状的关键[2]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3,NLRP3)介导炎症小体形成和炎性细胞因子表达,可通过调控炎症反应,在炎性肺疾病中发挥关键作用,抑制NLRP3表达可下调胱天蛋白酶1(caspase-1),阻止炎症小体激活,进而减轻肺损伤。研究[3]显示,NLRP3/caspase-1与吸烟引发的COPD有关,下调NLRP3和caspase-1表达可有效抑制炎症小体活化和COPD急性加重期小鼠肺部炎症,由此推测抑制NLRP3/caspase-1信号通路激活可能有效改善COPD症状。半夏是天南星科植物半夏的干燥块茎,可化痰、降逆、止咳、平喘,是临床治疗COPD的一味常用中药材[4],其水煎提取物可有效减轻香烟烟雾联合脂多糖诱导的小鼠呼吸道炎症[5],但其药理机制尚未明确。尼日利亚菌素(nigericin)作为NLRP3的特异性激活剂,可模拟COPD急性加重期的炎症反应,用于评估药物对炎症小体的调控效果。本研究构建了COPD大鼠模型,探讨半夏提取物对COPD大鼠肺损伤和气道炎症的影响,并基于NLRP3/caspase-1信号通路探究其药理机制。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　实验动物:7周龄、200~230 g的SPF级SD健康雄性大鼠,购自上海睿太莫斯生物科技有限公司,许可证号SCXK(沪)2021-0001,常规饲养在通风良好的SPF级动物实验室中。室内温度22~25 ℃,湿度50%~60%,大鼠自由摄食饮水,并给予12 h/12 h昼夜交替照明。本研究经广东医科大学附属第二医院实验动物伦理委员会审核批准(20240421)。

1.1.2　主要试剂与仪器:半夏药材,购自亳州市福咏堂药业有限公司;脂多糖(纯度98%,批号T41078)、nigericin(纯度99.52%,批号T3092),购自美国TargetMol公司;大鼠肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α,TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)和白细胞介素-18(interleukin-18,IL-18)酶联免疫吸附试验试剂盒,瑞氏-吉姆萨染色试剂盒,苏木素-伊红(hematoxylin-eosin,HE)染色试剂盒,兔抗大鼠NLRP3、GAPDH和caspase-1抗体,购自英国abcam公司等。

Flexivent小动物肺功能测量仪,购自法国EMKA公司;CM1950冷冻切片机,购自德国Lecia公司;BX53生物显微镜,购自日本OLYMPUS公司;FlexStation 3型多功能酶标仪,购自美国Molecular Device公司;1658033蛋白电泳转印套装(含基础电源、垂直槽、转印槽),购自美国Bio-Rad公司。

1.2　方法

1.2.1　造模、分组和药物干预:采用烟熏联合气管注射脂多糖的方式构建COPD大鼠模型[6]。将大鼠放在烟熏箱中进行烟熏,20 min/次,3次/d,持续烟熏12周,分别在第1、70天烟熏时向大鼠气管内注射0.2 g脂多糖(溶于100 μL生理盐水)。烟熏结束后检测大鼠肺功能,肺功能明显减退表示成功构建COPD模型。将40只COPD大鼠随机分为COPD组、半夏提取物低剂量组、半夏提取物高剂量组、半夏提取物高剂量+nigericin组,每组10只。另取10只大鼠不进行烟熏,气管内注射等量生理盐水,作为正常组。

取500 g半夏药材,加7倍量水浸泡20 min,煎煮、过滤各2次。将2次滤液合并后减压浓缩,得到生药浓度为1 g/mL的半夏提取物药液备用。造模成功后,对大鼠进行药物干预:半夏提取物低剂量组、半夏提取物高剂量组大鼠分别给予生药量2和4 g/kg的半夏提取物灌胃[5];半夏提取物高剂量+nigericin组大鼠给予生药量4 g/kg的半夏提取物灌胃和1 mg/kg的nigericin腹腔注射[7];正常组和COPD组大鼠给予等量生理盐水灌胃和腹腔注射。各组大鼠连续干预28 d,1次/d。

1.2.2　肺功能检测:末次药物干预后24 h,采用小动物肺功能测量仪测定各组大鼠肺功能指标,包括肺活量、呼气峰流值(peak expiratory flow,PEF)、吸气阻力(resistance inspiratory,Ri)。

1.2.3　瑞氏-吉姆萨染色检测炎症细胞浸润:肺功能检测后,腹腔注射戊巴比妥钠麻醉各组大鼠,颈动脉采血,离心,获取血清,-80 ℃保存。采用空气栓塞法处死大鼠。自颈部切开至胸腔,自气管下段插入注射器针头,固定后吸取1 mL生理盐水,从

气管注射到左肺内进行灌洗，回抽后再次灌洗，灌洗3次，获得最终灌洗液后离心去除细胞沉淀，即可得到肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）。–80 ℃保存，离心管底部沉淀物加入1 mL PBS吹打均匀，吸取20 μL涂片后室温风干，孵育瑞氏–吉姆萨复合液进行染色，水洗、封片、晾干后，生物显微镜下观察。对随机视野内炎症细胞（中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞）进行计数。

摘取各组大鼠右肺，冰上剪取约200 mg新鲜肺组织，加入RIPA裂解液，0 ℃研磨、匀浆提取蛋白，经BCA法测定其浓度后，将蛋白样品液在–80 ℃保存。再次冰上剪取约1 cm^3的新鲜右肺组织，浸入OCT内包埋，液氮速冻后，用冷冻切片机制备5~8 μm的肺组织切片。

1.2.4　HE染色进行肺组织病理检测：将肺组织冷冻切片进行复温、固定处理，滴加苏木素和伊红染液进行染色，洗涤后铺片、封片、晾干，生物显微镜下观察肺组织形态。依据肺泡形态受损、支气管变形、炎症细胞浸润等病理损伤，根据随机视野内损伤的肺组织面积进行肺病理损伤评分[8]：0%、>0%~25%、>25%~50%、>50%~75%、>75%~100%依次计为0、1、2、3、4分。

1.2.5　酶联免疫吸附试验检测BALF和血清中炎性细胞因子水平：取各组大鼠BALF和血清于4 ℃下解冻，采用酶标仪测定BALF和血清中TNF-α、IL-1β和IL-18水平，按照酶联免疫吸附试验试剂盒说明书进行检测。

1.2.6　Western blotting检测肺组织NLRP3/caspase-1通路蛋白表达：取各组大鼠肺组织蛋白样品液于4 ℃下解冻，每组均取20 μg蛋白上样，于120 V恒定电压下进行SDS-PAGE。接着将凝胶转移至转印槽内，于40 mA稳定电流下进行湿式电转印，得到的分离蛋白封闭后孵育NLRP3、GAPDH和caspase-1抗体，洗膜后孵育二抗进行抗原抗体反应，再次洗膜后显色、拍照、定量蛋白灰度值。各组NLRP3、caspase-1与内参GAPDH的比值为蛋白相对表达水平。

1.3　统计学分析

采用GraphPad Prism 9.0软件进行统计学分析。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，进一步两两比较采用SNK-q检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　各组大鼠肺功能

COPD组与正常组比较、半夏提取物高剂量+nigericin组与半夏提取物高剂量组比较，肺活量、PEF降低（$P < 0.05$），而Ri以及淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞数升高（$P < 0.05$）。半夏提取物低剂量和高剂量组与COPD组比较，肺活量、PEF升高（$P < 0.05$），而Ri以及淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞数降低（$P < 0.05$）。半夏提取物高剂量组与半夏提取物低剂量组比较，肺活量、PEF进一步升高（$P < 0.05$），Ri以及淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞数进一步降低（$P < 0.05$）。见表1。

表1　各组大鼠肺功能指标和BALF中炎症细胞计数的比较

Tab.1　Comparison of lung function indices and inflammatory cell count in BALF of rats in each group

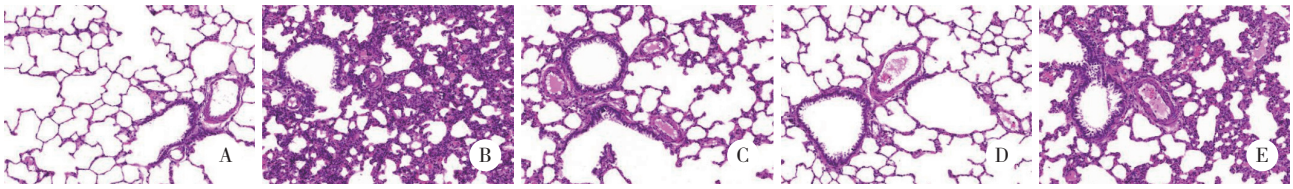
Group	n	Vital capacity (L)	PEF (mL/s)	Ri (kPa·s/L)	Lymphocyte ($\times 10^6$/L)	Neutrophil ($\times 10^6$/L)	Eosinophil ($\times 10^6$/L)
Normal	10	7.93 ± 0.39	63.12 ± 5.12	24.96 ± 4.86	0.65 ± 0.20	1.07 ± 0.29	0.23 ± 0.06
COPD	10	5.32 ± 0.31[1)]	37.94 ± 3.47[1)]	67.52 ± 6.42[1)]	4.92 ± 0.31[1)]	6.14 ± 0.40[1)]	4.09 ± 0.15[1)]
Low-dose *Pinellia ternata* extract	10	6.45 ± 0.34[2)]	48.75 ± 3.93[2)]	46.71 ± 5.30[2)]	2.87 ± 0.25[2)]	3.69 ± 0.34[2)]	2.16 ± 0.13[2)]
High-dose *Pinellia ternata* extract	10	7.60 ± 0.37[2),3)]	59.20 ± 4.35[2),3)]	27.13 ± 4.95[2),3)]	0.81 ± 0.17[2),3)]	1.26 ± 0.32[2),3)]	0.28 ± 0.08[2),3)]
High-dose *Pinellia ternata* extract + nigericin	10	5.49 ± 0.35[4)]	40.13 ± 4.84[4)]	62.80 ± 6.17[4)]	4.70 ± 0.28[4)]	5.90 ± 0.39[4)]	3.97 ± 0.14[4)]

1) $P < 0.05$ vs. normal group; 2) $P < 0.05$ vs. COPD group; 3) $P < 0.05$ vs. low-dose *Pinellia ternata* extract group; 4) $P < 0.05$ vs. high-dose *Pinellia ternata* extract group.

2.2　各组大鼠肺组织病理学

正常组大鼠肺组织无病理改变，肺泡、支气管结构正常完好。COPD组大鼠肺组织发生明显病理改变，肺泡腔融合，肺泡间隔增大，支气管上皮细胞

死亡脱落，支气管管腔变形且管壁增厚，支气管周围和肺组织内浸润大量炎症细胞。半夏提取物低、高剂量组大鼠肺组织病理改变随半夏提取物剂量升高而逐渐减轻。半夏提取物高剂量+nigericin组与半夏提取物高剂量组比较，大鼠肺组织病理改变加重，与COPD组相似。见图1。



A，normal group；B，COPD group；C，low-dose *Pinellia ternata* extract group；D，high-dose *Pinellia ternata* extract group；E，high-dose *Pinellia ternata* extract+nigericin group.

图1　HE染色检测各组大鼠肺组织形态　×200

Fig.1　Lung tissue morphology of rats in each group detected by HE staining　×200

正常组、COPD组、半夏提取物低剂量组、半夏提取物高剂量组、半夏提取物高剂量+nigericin组肺病理损伤评分分别为（0.00 ± 0.00）分、（2.90 ± 0.51）分、（1.60 ± 0.56）分、（0.50 ± 0.50）分、（2.70 ± 0.45）分。COPD组与正常组比较、半夏提取物高剂量+nigericin组与半夏提取物高剂量组比较，肺病理损伤评分升高（$P < 0.05$）；半夏提取物低剂量组和高剂量组与COPD组比较，肺病理损伤评分降低（$P < 0.05$）；半夏提取物高剂量组与半夏提取物低剂量组比较，肺病理损伤评分进一步降低（$P < 0.05$）。

2.3　各组大鼠BALF和血清中炎性细胞因子水平

COPD组与正常组比较，半夏提取物高剂量+nigericin组与半夏提取物高剂量组比较，BALF和血清中TNF-α、IL-1β、IL-18水平升高（$P < 0.05$）；半夏提取物低剂量组和高剂量组与COPD组比较，BALF中 TNF-α、IL-1β、IL-18水平降低（$P < 0.05$）；半夏提取物高剂量组与半夏提取物低剂量组比较，BALF中 TNF-α、IL-1β、IL-18水平进一步降低（$P < 0.05$）。见表2。

表2　各组大鼠BALF和血清中TNF-α、IL-1β、IL-18水平以及肺组织中NLRP3/caspase-1通路蛋白表达水平的比较

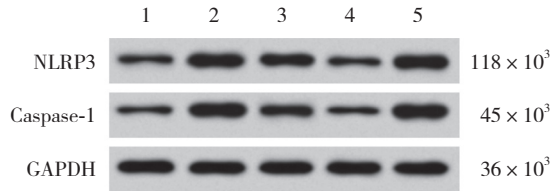
Tab.2　Comparison of TNF-α，IL-1β，and IL-18 levels in BALF and serum and relative expression of proteins related to the NLRP3/caspase-1 pathway in lung tissue of rats in each group

Group	*n*	BALF			Serum			NLRP3	Caspase-1
		TNF-α (pg/mL)	IL-1β (pg/mL)	IL-18 (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)	IL-1β (pg/mL)	IL-18 (pg/mL)		
Normal	10	74.56 ± 14.31	60.43 ± 9.61	52.83 ± 8.42	53.62 ± 9.35	43.79 ± 8.24	37.90 ± 6.12	0.34 ± 0.07	0.28 ± 0.05
COPD	10	349.32 ± 22.54[1)]	295.62 ± 15.23[1)]	243.25 ± 13.30[1)]	259.24 ± 14.26[1)]	210.63 ± 13.25[1)]	186.53 ± 9.36[1)]	1.19 ± 0.12[1)]	1.13 ± 0.11[1)]
Low-dose *Pinellia ternata* extract	10	221.83 ± 18.26[2)]	180.25 ± 12.36[2)]	149.60 ± 11.14[2)]	161.93 ± 11.61[2)]	129.32 ± 10.32[2)]	115.64 ± 8.45[2)]	0.76 ± 0.11[2)]	0.71 ± 0.08[2)]
High-dose *Pinellia ternata* extract	10	85.14 ± 15.63[2),3)]	67.14 ± 10.45[2),3)]	59.14 ± 9.25[2),3)]	61.45 ± 10.12[2),3)]	50.16 ± 9.41[2),3)]	42.16 ± 7.20[2),3)]	0.35 ± 0.08[2),3)]	0.29 ± 0.06[2),3)]
High-dose *Pinellia ternata* extract+nigericin	10	332.95 ± 20.82[4)]	283.96 ± 14.84[4)]	232.80 ± 12.61[4)]	248.76 ± 13.84[4)]	198.95 ± 12.83[4)]	178.15 ± 8.74[4)]	1.17 ± 0.10[4)]	1.10 ± 0.12[4)]

1) $P < 0.05$ vs. normal group；2) $P < 0.05$ vs. COPD group；3) $P < 0.05$ vs. low-dose *Pinellia ternata* extract group；4) $P < 0.05$ vs. high-dose *Pinellia ternata* extract group.

2.4　各组大鼠肺组织中NLRP3/caspase-1通路蛋白表达水平

COPD组与正常组比较，NLRP3和caspase-1蛋白相对表达水平升高（$P < 0.05$）；半夏提取物低剂量和高剂量组与COPD组比较，NLRP3和caspase-1蛋白相对表达水平降低（$P < 0.05$）；半夏提取物高剂量组与半夏提取物低剂量组比较，NLRP3和caspase-1蛋白相对表达水平进一步降低（$P < 0.05$）；半夏提取物高剂量+nigericin组与半夏提取物高剂量组比较，NLRP3和caspase-1蛋白相对表达水平升高（$P < 0.05$）。见表2、图2。



1, normal group; 2, COPD group; 3, low-dose *Pinellia ternata* extract group; 4, high-dose *Pinellia ternata* extract group; 5, high-dose *Pinellia ternata* extract+nigericin group.

图2　Western blotting检测各组大鼠肺组织NLRP3/caspase-1通路蛋白表达

Fig.2　Expression of proteins related to NLRP3/caspase-1 pathway in lung tissue of rats in each group detected by Western blotting

3　讨论

吸烟和大气污染是COPD发生的主要因素，皮质类固醇、抗生素和支气管扩张剂等是治疗COPD的常见药物，但只能提供短期疗效，不能阻止病情进展或治愈疾病。因此，开发新型药物治疗COPD具有重要临床意义[9-10]。本研究采用烟熏联合气管注射脂多糖的方式构建COPD大鼠模型。结果显示，造模大鼠肺组织发生明显病理改变，其病理特征与COPD病理学特征相符，且造模大鼠肺活量、PEF与正常大鼠相比明显降低，而Ri升高，肺功能明显受损，提示COPD大鼠模型构建成功。

中医认为COPD属“喘病”“肺胀”范畴，外邪入侵、肺气不降、痰瘀阻肺是其主要病机[4]。半夏具有化痰平喘、降逆止咳、消痞散结的功效，是一味常见的化痰止咳平喘药，在COPD临床治疗中被广泛应用。研究显示，半夏水煎液可对香烟烟雾联合脂多糖诱导的小鼠呼吸道炎症发挥抑制作用[5]，半夏提取物可通过减轻炎症抑制哮喘大鼠气道平滑肌细胞增殖[11]。本研究结果显示，用半夏提取物干预COPD大鼠可明显降低Ri、肺病理损伤评分，减轻肺组织病理损伤，减少炎性细胞因子表达和肺部炎症细胞数量，升高肺活量和PEF。表明半夏提取物可减轻肺部炎症细胞浸润和气道炎症，进而缓解COPD大鼠肺损伤，改善肺功能。

多项研究[12-13]表明，COPD的核心病理特征是长期肺部和气道炎症，多种炎性细胞因子和相关信号通路参与其中，引起气道结构病变重塑、肺组织炎症损伤和肺功能减退。NLRP3/caspase-1是重要的炎症调控信号通路，在包括COPD在内的肺部疾病进展中起到重要作用[3]，阻止NLRP3/caspase-1信号通路活化可减轻冠状病毒诱导的肺上皮细胞炎性坏死[14]，下调NLRP3和caspase-1蛋白表达可降低炎性细胞因子表达水平并减轻COPD小鼠肺损伤[15]。本研究结果显示，COPD大鼠肺组织中NLRP3和caspase-1蛋白的表达水平明显高于正常大鼠，半夏提取物干预可逆转这种变化趋势，表明NLRP3/caspase-1信号通路调控COPD发病过程，并介导半夏提取物对COPD大鼠肺损伤和气道炎症的减轻作用。用半夏提取物和NLRP3激活剂nigericin联合干预COPD大鼠，可减弱半夏提取物单独干预对COPD大鼠的抗炎功效，拮抗其对COPD大鼠肺损伤和气道炎症的减轻作用，逆转其对COPD大鼠肺功能的改善作用。表明nigericin可降低半夏提取物对COPD大鼠的治疗作用，提示半夏提取物是通过抑制NLRP3信号激活，减轻COPD大鼠肺损伤和气道炎症。

综上所述，半夏提取物可降低炎性细胞因子水平，减轻肺部炎症细胞浸润，进而缓解COPD大鼠气道炎症和肺损伤，改善肺功能，下调NLRP3/caspase-1信号通路蛋白表达可能是半夏提取物对COPD大鼠发挥上述治疗作用的药理机制。本研究证实了半夏提取物对COPD具有治疗潜力，并初步阐明了其药理机制，为半夏提取物应用于COPD的临床治疗提供了理论依据。

参考文献：

[1] LAZARINIS N, FOUKA E, LINDEN A, et al. Small airways disease in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Expert Rev Respir Med, 2024, 18(7): 539-552. DOI: 10.1080/17476348.2024.2380070.

[2] KANSAL H, CHOPRA V, GARG K, et al. Role of thioredoxin in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a promising future target [J]. Respir Res, 2023, 24(1): 295. DOI: 10.1186/s12931-023-02574-4.

[3] CHUNG C, PARK SY, HUH JY, et al. Fine particulate matter aggravates smoking induced lung injury via NLRP3/caspase-1 pathway in COPD [J]. J Inflamm (Lond), 2024, 21(1): 13. DOI: 10.1186/s12950-024-00384-z.

[4] 彭思敏，赵媚，许光兰，等. 基于现代医案挖掘中医药治疗慢性阻塞性肺疾病的证治规律[J]. 中国实验方剂学杂志，2022，28(15)：173-182. DOI：10.13422/j.cnki.syfjx.20220914.

[5] 薛凡，郁红礼，刘睿，等. 半夏水煎液不同部位拮抗小鼠呼吸道炎症作用及其效应部位成分分析[J]. 中国中药杂志，2021，46(22)：5912-5921. DOI：10.19540/j.cnki.cjcmm.20210812.401.

[6] 邹曲，符丹丹，范腾阳，等. 汉黄芩素对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道炎症的影响及机制[J]. 中国药房，2023，34(9)：1060-1065. DOI：10.6039/j.issn.1001-0408.2023.09.07.

[7] 谢小芳，赵展庆，符妹垂. 丁香苷调节NLRP3/Caspase-1信号通路

对脓毒症肺损伤大鼠细胞焦亡的影响[J]. 中国药学杂志,2023,58(19):1744-1751. DOI:10.11669/cpj.2023.19.004.
[8] 李清,古家润,肖川,等. 姜辣素对脂多糖诱导的大鼠急性呼吸窘迫综合征肺泡过度促凝及纤溶抑制的防治作用[J]. 实用医学杂志,2023,39(10):1218-1223. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2023.10.005.
[9] SCHWALK AJ,PATEL NM,MADISI NY. Developing interventions for chronic obstructive pulmonary disease[J]. Semin Respir Crit Care Med,2024,45(5):582-592. DOI:10.1055/s-0044-1787875.
[10] KEDIA YS,RATHI V,ISH P,et al. Chronic obstructive pulmonary disease and oxygen therapy:a double-edged sword[J]. J Assoc Physicians India,2024,72(6):87-90. DOI:10.59556/japi.72.0568.
[11] 黄丽萍,郭腾飞,张文青. 半夏提取物通过AMPK/FOXO3a信号通路对哮喘大鼠气道平滑肌细胞增殖、凋亡的影响[J]. 中国免疫学杂志,2023,39(12):2571-2576. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2023.12.019.
[12] 高媛,周新佳,周妍,等. IL-9及其受体通过STAT3通路激活巨噬细胞促进慢性阻塞性肺疾病进展[J]. 中国医科大学学报,2023,52(10):921-927. DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2023.10.010.
[13] RAMOS JESUS F,CORREIA PASSOS F,MIRANDA LOPES FALCÃO M,et al. Immunosenescence and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease:a systematic review[J]. J Clin Med,2024,13(12):3449. DOI:10.3390/jcm13123449.
[14] SUN X,LIU Y,HUANG Z,et al. SARS-CoV-2 non-structural protein 6 triggers NLRP3-dependent pyroptosis by targeting ATP6AP1[J]. Cell Death Differ,2022,29(6):1240-1254. DOI:10.1038/s41418-021-00916-7.
[15] ZHANG Y,WANG J,WANG Y,et al. Nrf2/HO-1 signaling activation alleviates cigarette smoke-induced inflammation in chronic obstructive pulmonary disease by suppressing NLRP3-mediated pyroptosis[J]. J Cardiothorac Surg,2024,19(1):58. DOI:10.1186/s13019-024-02530-3.

(编辑　陈　姜)

(上接第57页)

综上所述,AP是PCI术后发生CMVD的显著危险因素,其通过增加NR风险、损害心肌灌注加重术后心肌缺血。虽然在本研究中未发现AP对术后6个月的MACCE有显著影响,但其对微血管的损害效应明确,提示对于识别出AP患者,围手术期采取积极的微循环保护策略(如药物预处理、血栓抽吸等)可能具有重要的临床价值。

参考文献:

[1] DEUSSEN A,OHANYAN V,JANNASCH A,et al. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation[J]. J Mol Cell Cardiol,2012,52(4):794-801. DOI:10.1016/j.yjmcc.2011.10.001.
[2] KASSAB GS,LIN DH,FUNG YC. Morphometry of pig coronary venous system[J]. Am J Physiol,1994,267(6 pt 2):H2100-H2113. DOI:10.1152/ajpheart.1994.267.6.h2100.
[3] 中华医学会心血管病学分会基础研究学组,中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组,等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识[J]. 中国循环杂志,2017,32(5):421-430. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.05.003.
[4] MEMBERS WC,LAWTON JS,TAMIS-HOLLAND JE,et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization:a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol,2022,79(2):e21-e129. DOI:10.1016/j.jacc.2021.09.006.
[5] SHISHIKURA D,KATAOKA Y,DI GIOVANNI G,et al. Progression of ultrasound plaque attenuation and low echogenicity associates with major adverse cardiovascular events[J]. Eur Heart J,2020,41(31):2965-2973. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa173.
[6] HOSHINO M,YONETSU T,MURAI T,et al. Multimodality coronary imaging to predict periprocedural myocardial necrosis after an elective percutaneous coronary intervention[J]. Coron Artery Dis,2018,29(3):237-245. DOI:10.1097/MCA.0000000000000595.
[7] BROSH D,ASSALI AR,MAGER A,et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality[J]. Am J Cardiol,2007,99(4):442-445. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.08.054.
[8] ONG P,CAMICI PG,BELTRAME JF,et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina[J]. Int J Cardiol,2018,250:16-20. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
[9] TONA F,MONTISCI R,IOP L,et al. Role of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Rev Cardiovasc Med,2021,22(1):97-104. DOI:10.31083/j.rcm.2021.01.277.
[10] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,李毅,等. 非ST段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南(2024)[J]. 中华心血管病杂志,2024,52(6):615-646. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20240107-00014.
[11] 王伟民,霍勇,葛均波. 冠状动脉钙化病变诊治中国专家共识(2021版)[J]. 中国介入心脏病学杂志,2021,29(5):251-259. DOI:10.3969/j.issn.1004-8812.2021.05.002.
[12] 李柳,李敏,郑庆厚,等. 应用D-SPECT评估远程缺血预适应联合腺苷注射液在PCI患者中的作用[J]. 中国医科大学学报,2024,53(8):725-730. DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2024.08.009.
[13] 李红,金泽宁,杨铎,等. 衰减斑块对急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗围术期的影响研究[J]. 介入放射学杂志,2015,24(10):849-852. DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.10.004.
[14] 李柳,李晓燕,高志超,等. 应用D-SPECT评估红芪饮片对经皮冠状动脉介入治疗相关心肌损伤的影响[J]. 中国医科大学学报,2024,53(4):358-362. DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2024.04.012.
[15] GIBBONS RJ,ABRAMS J,CHATTERJEE K,et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina:summary article:a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines(Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina)[J]. J Am Coll Cardiol,2003,41(1):159-168. DOI:10.1016/s0735-1097(02)02848-6.

(编辑　于　溪)