

中医药调控TGF- β /Smad信号通路干预慢性阻塞性肺疾病气道重塑研究进展

刘逸飞¹, 刘俊楠², 赵冬雪², 赵东凯^{2*}

(1. 长春中医药大学, 长春 130117; 2. 长春中医药大学附属第三临床医院, 长春 130117)

摘要: 慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)以持续气流受限为主要特征, 气道重塑是其肺功能进行性下降的关键病理基础。慢阻肺气道重塑主要涉及炎症相关的气道上皮损伤与分泌异常、气道上皮细胞表型重塑以及细胞外基质(ECM)沉积与气道纤维化等多个环节, 而转化生长因子- β (TGF- β)/Smad信号通路在慢阻肺气道重塑过程中居主要地位。该通路异常活化可促进炎症相关的气道上皮损伤与异常修复、气道上皮细胞表型改变、成纤维细胞活化及ECM过度沉积, 进而导致气道壁增厚、硬化及管腔狭窄, 加重不可逆气流受限。中医认为气道重塑的病理演变与“本虚标实”病机相合, 结合补肺益肾、益气化痰、活血祛瘀的中医治则, 本文总结了相应中药通过调控TGF- β /Smad信号通路减轻气道重塑的组织学改变的研究现状, 以期阐释中医药干预慢阻肺气道重塑的作用机制、优化其防治策略提供参考。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 气道重塑; TGF- β /Smad信号通路; 中医药干预

中图分类号: R563.9

文献标志码: A

文章编号: 2095-6258(2026)08-0994-07

Research progress on the regulation of transforming growth factor- β /Smad signaling pathway by traditional Chinese medicine in intervening in airway remodeling in chronic obstructive pulmonary disease

LIU Yifei¹, LIU Junnan², ZHAO Dongxue², ZHAO Dongkai^{2*}

(1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China; 2. The Third Affiliated Clinical Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by persistent airflow limitation, and airway remodeling is a key pathological basis for the progressive decline in lung function. Airway remodeling in COPD mainly involves multiple processes, including inflammation-related airway epithelial injury and secretory abnormalities, phenotypic remodeling of airway epithelial cells, extracellular matrix (ECM) deposition, and airway fibrosis, among which the transforming growth factor- β (TGF- β)/Smad signaling pathway plays a central role in COPD airway remodeling. Aberrant activation of this pathway can promote inflammation-related airway epithelial injury and abnormal repair, alterations in airway epithelial cell phenotype, fibroblast activation, and excessive ECM deposition, ultimately leading to airway wall thickening, stiffening, and luminal narrowing, thereby exacerbating irreversible airflow limitation. Traditional Chinese medicine (TCM) holds that the pathological evolution of airway remodeling aligns with the pathogenesis of "deficiency in the root and excess in the branch". Guided by TCM therapeutic approaches of tonifying the lung and kidney, replenishing qi and resolving phlegm, and promoting blood circulation to remove blood stasis, this article summarizes current research on how corresponding Chinese herbal medicines alleviate histological

基金项目: 吉林省科技发展计划项目(YDZJ202401121ZYTS); 吉林省卫生健康科技能力提升计划项目(20252Y-YB004)

作者简介: 刘逸飞(2001—), 男, 硕士研究生, 主要从事呼吸病研究

*通信作者: 赵东凯, 男, 教授, 博士研究生导师, 电子邮箱-2499515055@qq.com

changes in airway remodeling by regulating the TGF- β /Smad signaling pathway, aiming to provide references for elucidating the mechanisms of TCM intervention in COPD airway remodeling and optimizing its prevention and treatment strategies.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; airway remodeling; transforming growth factor- β /Smad signaling pathway; traditional Chinese medicine intervention

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD, 简称慢阻肺) 是以持续气流受限为特征的慢性气道疾病, 疾病负担沉重, 已成为全球第三大死亡原因之一, 且预计至 2050 年患病人数仍将持续增加^[1]。支气管扩张剂与吸入性糖皮质激素等常规药物治疗虽能在一定程度上缓解症状、降低急性加重频率, 但对逆转气道结构重塑作用有限。因此, 阐释气道重塑的分子机制并寻找有效干预靶点, 已成为改善 COPD 临床预后的关键。

气道重塑是 COPD 持续气流受限和肺功能进行性下降的重要病理基础, 其病理改变主要包括炎症相关的气道上皮损伤与分泌异常、气道上皮细胞表型重塑以及细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积与气道纤维化三个方面。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) /Smad 信号通路是调节上述多种病理改变的重要分子通路, 其异常活化可分别影响气道炎症与上皮修复状态、上皮细胞结构和行为表型以及成纤维细胞活化与 ECM 代谢。

以中医“益气固表、补肺益肾、化痰祛瘀”等治则立方的中医药干预手段可通过调控 TGF- β /Smad 信号通路对上述病理变化产生调节作用^[2-3]。基于此, 本文围绕 TGF- β /Smad 信号通路在 COPD 气道重塑中的枢纽作用, 结合中医治则, 归纳中医药干预气道重塑的最新进展, 以期优化中医药防治 COPD 的策略提供参考。

1 慢性阻塞性肺疾病气道重塑的病理表现

1.1 炎症相关的气道上皮损伤与分泌异常

慢性炎症、气道上皮损伤及分泌结构异常是 COPD 气道重塑的重要表现。烟草烟雾、生物燃料气溶胶等有害颗粒和气体可持续刺激气道上皮, 通过模式识别受体激活固有免疫反应, 诱导中性粒细胞、巨噬细胞及 T 淋巴细胞浸润, 并释放炎症介质、活性氧和蛋白酶。长期炎症细胞浸润可造成上皮损伤、气道壁水肿与增厚, 并伴随蛋白酶-抗蛋白酶平衡异常和管腔结构改变^[4]。组织病理学研究显示, COPD 小气道阻塞程度与气道壁增厚、炎症细胞浸

润及管腔炎性渗出密切相关, 表明持续性炎症及气道壁结构异常是气道重塑和固定性气流受限的重要病理基础^[5]。

气道上皮屏障是抵御外界有害刺激和维持局部稳态的关键结构。持续烟雾暴露可破坏上皮紧密连接, 损伤纤毛结构与清除功能, 并干扰上皮细胞正常更新和修复, 使气道屏障完整性下降^[6]。与此同时, 烟草烟雾可诱导杯状细胞化生并上调黏蛋白 5AC (mucin 5AC, MUC5AC) 表达, 促使气道上皮由正常屏障和清除表型向高分泌表型转变^[7]。杯状细胞数量增加、分泌腺增生及黏蛋白过度生成属于气道分泌结构重塑的直接表现; 当其与纤毛清除障碍并存时, 可造成黏液滞留和黏液栓形成, 直接占据小气道管腔, 并进一步加重气道阻塞和急性加重风险^[8]。

1.2 气道上皮细胞表型重塑

气道上皮细胞表型重塑是 COPD 气道重塑的重要细胞学表现。在长期烟草烟雾及炎症刺激作用下, 气道上皮细胞逐渐丧失正常极性和细胞间紧密连接, 表现为 E-钙黏蛋白等上皮标志物表达下降, α -平滑肌肌动蛋白、波形蛋白等间质标志物表达升高, 并伴随细胞形态、黏附特性及迁移能力改变; 上述变化使气道上皮细胞由排列紧密、连接稳定的屏障表型转变为连接疏松、迁移能力增强的间质样表型, 导致上皮细胞排列紊乱、细胞间连接减少及上皮-基底膜界面异常, 并影响气道上皮的正常更新与修复^[9-11]。

1.3 细胞外基质沉积与气道纤维化

ECM 异常与气道纤维化是 COPD 气道重塑的重要结构性表现, 主要涉及基质成分、含量、空间分布及代谢状态的改变。COPD 气道组织中胶原、弹性纤维、纤维连接蛋白及蛋白聚糖等 ECM 成分可出现异常重组, 同时伴随基质合成、降解和更新失衡, 使胶原等成分在气道壁内过度积聚, 并引起组织弹性与力学性质改变。ECM 微环境的异常还可通过整合素-黏着斑激酶等信号影响成纤维细胞的黏附、迁移及表型状态, 加重气道壁基质重构^[12]。基底膜作为气道上皮与间质之间的重要界面, 其成分、厚度

及连续性改变可影响上皮附着、屏障稳定性以及气道平滑肌和血管相关结构,构成气道壁异常重塑的重要组成部分^[13]。

2 TGF- β /Smad 信号通路对气道重塑的调节机制

TGF- β /Smad 信号通路是调节气道组织损伤修复与结构稳态的重要通路,其异常活化可触发 COPD 气道重塑的多种病理表现。该通路的异常活化可导致局部炎症反应,影响上皮屏障完整性、纤毛清除功能及黏液分泌状态;引起上皮细胞极性、细胞间连接及迁移特性改变,造成上皮层排列紊乱和结构稳定性下降,从而影响上皮细胞功能重塑;促进成纤维细胞活化及肌成纤维细胞分化,同时影响 ECM 的正常降解和更新,使胶原纤维在气道壁及基底膜下异常积聚,表现为基底膜增厚、气道壁纤维化和组织硬度增加^[14-15]。

2.1 对慢性炎症、气道上皮损伤及分泌异常的调节

在 COPD 气道重塑过程中, TGF- β /Smad 信号异常与慢性炎症持续密切相关。COPD 合并肺部感染患者 TGF- β_1 及下游 Smad2、Smad3 表达升高,并伴随白细胞介素(interleukin, IL)-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症指标增加,提示感染相关炎症反应与 TGF- β_1 /Smad 信号活化密切相关,可使气道局部炎症状态持续存在^[16];血管生成素-1、IL-8 与 TGF- β_1 水平的共同变化,也反映炎症介质、组织稳态调节及气道阻塞之间存在联系^[17]。在持续炎症及 TGF- β 信号异常的作用下,气道上皮反复受损并出现修复失衡。COPD 患者痰细胞来源的 TGF- β_1 产量显著升高,且与气道阻塞程度相关,提示局部 TGF- β_1 异常表达可能参与气道上皮损伤后的异常修复及结构改变^[18];吸烟相关 COPD 患者血清 TGF- β 水平升高,并与气道重塑表型相关,进一步说明该通路异常与气道组织损伤及修复失衡存在联系^[19]。气道上皮持续受损还可影响其正常分泌与清除功能,在烟草烟雾刺激下出现杯状细胞化生及黏蛋白 5AC 表达升高,使气道上皮分泌表型发生改变^[10],最终导致黏液过度分泌并加重炎症损伤。

2.2 对气道上皮细胞表型重塑的调节

在 COPD 气道上皮细胞表型重塑过程中,上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是 TGF- β /Smad 信号通路介导上皮异常修复的重要机制。长期烟草烟雾及炎症刺激可促进 TGF- β_1 与其受体结合,继而激活 Smad2/3 并与 Smad4 形成转录复

合物,通过调节细胞极性、连接结构、细胞骨架及迁移相关基因,使气道上皮细胞逐渐获得间质样行为特征^[2-4]。其中, FAM13A 表达升高可增强 TGF- β_1 诱导的 EMT,促进小气道上皮细胞表型失稳^[20]; O-GlcNAc 转移酶与 Smad4 相互作用,可放大烟草烟雾相关的 Smad 转录效应及 EMT 过程^[21];相反,增强抑制性 Smad7 表达可阻断过度活化的 TGF- β_1 /Smad 信号,减轻 EMT 及小气道结构异常^[22]。持续的 EMT 可使气道上皮细胞连接和黏附能力下降、迁移行为增强,影响上皮细胞的正常排列、更新与损伤修复,进而造成上皮层连续性降低、上皮-基底膜界面紊乱及气道壁结构稳定性受损。

2.3 对细胞外基质异常与气道纤维化的调节

在 ECM 沉积与平滑肌重塑过程中, TGF- β /Smad 通路活化可经 Smad2/3-Smad4 核转位,并协同 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)/Akt 等非经典支路,促进气道平滑肌细胞与成纤维细胞向促纤维化表型转变,增加胶原等 ECM 成分的合成,推动气道壁增厚与硬化^[23]。研究显示, TGF- β_1 可增强 COPD 患者气道平滑肌细胞蛋白聚糖 perlecan 沉积并促进其黏附、迁移,是小气道平滑肌层增厚的重要机制; TGF- β_1 还可增加支气管平滑肌细胞纤维连接蛋白与 fibulin-1C 沉积,且 COPD 来源细胞对刺激更为敏感,提示其具有较强的基质合成反应^[24-25]。与此同时,蛋白酶-抗蛋白酶网络失衡可扰乱 ECM 的正常降解与更新。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)参与胶原及基底膜等 ECM 成分的降解,基质金属蛋白酶组织抑制物-1(tissue inhibitor of metalloproteinases 1, TIMP-1)则对其活性发挥抑制作用;二者比例改变可使基质降解、清除与修复性合成失去平衡,造成 ECM 异常重组和持续积聚。MMP-9、TIMP-1 及 MMP-9/TIMP-1 比值与 COPD 疾病严重程度相关,提示蛋白酶-抗蛋白酶失衡可能通过扰乱 ECM 降解与更新,促进基质异常沉积、气道壁增厚及管腔狭窄,进而参与纤维化性气道重塑^[26]。此外,动物实验提示,调控 PPAR- γ /TGF- β_1 /Smad2/3 轴可减轻胶原沉积与气道平滑肌重构^[27];抗胆碱能药物干预研究亦支持 TGF- β_1 参与 COPD 气道结构重塑^[28]。

3 中医药干预 TGF- β /Smad 通路相关病理环节的研究进展

中医学认为, COPD 可归属于“肺胀”“喘证”

等范畴,病位主要在肺,并与脾、肾密切相关,病机总体属本虚标实、虚实夹杂。肺为气之主,肾为气之根,久病肺虚及肾,肺肾气虚、摄纳无权,则气短喘促、动则尤甚,故治当补肺益肾,以培补肺肾、纳气平喘;肺气亏虚,宣降失常,脾失健运,津液输布不利,则湿聚成痰、痰浊壅肺,使肺气出入不利,故治当益气化痰,以补益肺气、宣畅气机、祛除痰浊;久病气虚,推动无力,或痰浊阻滞气机,均可导致血行不畅、瘀阻肺络,瘀血内停又进一步妨碍肺气宣降,故治当活血祛瘀,以通畅肺络、改善气血运行。因此,补肺益肾、益气化痰和活血祛瘀三法分别针对肺肾亏虚、气虚痰阻及血瘀阻络等病机,共同体现 COPD 治疗中扶正祛邪、标本兼顾的原则。

3.1 基于中医治则治疗 COPD 气道重塑的中药方剂

3.1.1 补肺益肾类方剂 肺为气之主,肾为气之根。COPD 病程迁延,久病耗伤肺肾,可致肺肾气虚、卫外不固,外邪及有害刺激易于反复侵袭,使气道炎症持续,进而造成气道上皮反复损伤及修复失常。故当补肺益肾以固其本,通过培补肺肾、扶助正气,减轻慢性炎症所致的气道上皮损伤与异常修复。徐贵华^[29]以补肺益肾方联合西医基础治疗,可改善稳定期 COPD 肺肾两虚证患者的中医证候积分、肺功能、六分钟步行试验(6-minute walk test, 6MWT)及 COPD 评估测试(COPD assessment test, CAT)评分,减少急性加重次数;在大鼠模型中下调肺组织 TGF- β_1 、Smad2、Smad3 及 RhoA、Rock2 表达,上调 Smad7,提示其可通过同步抑制 TGF- β_1 /Smad 与 Rho/Rock 通路,减轻气道上皮损伤及结构重塑。李卫卫^[30]围绕补肺健脾方、补肺益肾方及益气滋肾方组成的“调补肺肾三方”,在长期熏烟合并反复感染的 COPD 大鼠模型中观察到,三方均能改善肺功能及肺与气道病理损伤,降低 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 水平,抑制肺与气道组织 p-NF- κ B、p-I κ B α 表达,并显著下调 TGF- β_1 、Smad2 mRNA 水平,提示补肺、健脾、益肾诸法可通过抑制 NF- κ B/TGF- β_1 /Smad2 轴,改善慢性炎症所致的气道上皮损伤与异常修复。

3.1.2 益气化痰类方剂 肺气亏虚,宣发肃降失常,脾失健运,津液输布不利,则水湿停聚、凝而成痰;痰浊壅塞气道,可使肺气出入不利,与 COPD 杯状细胞化生、黏液过度生成、纤毛清除障碍及黏液潴

留等分泌与清除异常相应。故当益气化痰,通过补益肺气、恢复宣降、运化痰湿,以改善气道黏液生成与排出失衡。席晓蓉^[31]以玉屏风散加味方为基础,取桑白皮、浙贝母、白芥子组成“涤痰”药对,在 COPD 大鼠模型中观察到,该药对可降低 TGF- β_1 、Smad2/3 水平并上调 Smad7,提示其可通过抑制促重塑信号、恢复 Smad 负反馈,减轻痰浊壅塞所对应的气道病理改变。潘晶晶^[32]考察云南名中医经验方“益气涤痰逐瘀方”中“涤痰”药对的作用,发现其可下调肺组织 TGF- β_1 及 Smad2/3 表达、上调 Smad7,并调节分泌型免疫球蛋白 A(secretory immunoglobulin A, SIgA)、多聚免疫球蛋白受体/分泌片(polymeric immunoglobulin receptor/secretory component, pIgR/SC)、MMP-9、TIMP-1 及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等气道黏膜防御和基质代谢相关分子,以临床等效剂量作用较为稳定。

3.1.3 活血祛瘀类方药 COPD 病程迁延,久病入络,肺气亏虚则推动无力,痰浊阻滞又可使气机不畅、血行受阻,逐渐形成瘀血内停、痰瘀互结、阻滞肺络的病机。肺络瘀阻、气血运行不畅,与 COPD 胶原等细胞外基质异常沉积、气道壁增厚及纤维化等结构改变相应,故当活血祛瘀,通过畅通肺络、消散瘀结,以减轻细胞外基质沉积与气道纤维化。在前述“涤痰”“逐瘀”药对研究中,席晓蓉以生三七、莪术组成的“逐瘀”药对^[31]及潘晶晶所研究的“逐瘀”药对^[32]均可降低 TGF- β_1 、Smad2/3 表达并上调 Smad7,减轻胶原沉积及小气道纤维化。魏腾飞^[33]基于络病与“微型癥瘕”理论创制芪蛭皱肺颗粒,以黄芪益气、水蛭逐瘀消癥,在 COPD 大鼠模型中可改善肺功能及气道病理损伤,下调肺组织 TGF- β_1 、Smad3 表达并上调 Smad7,从而减轻胶原沉积与小气道纤维化。王玮^[34]从“肺络微型癥瘕”立论创制益气活血消癥方,临床与实验研究显示其可改善中医证候、肺功能及六分钟步行距离,并通过下调血清及肺组织 TGF- β_1 、抑制下游 Smad 信号,减轻小气道纤维化;芪蛭益肺颗粒药物血清还可调节 TGF- β_1 刺激的肺成纤维细胞 Smad3、Smad4 及 Smad7 mRNA 表达^[35]。

3.2 基于中医治则治疗 COPD 气道重塑的中成药

在中成药方面所选制剂同样体现相应治则。参蛤益肺胶囊、参蛤止咳胶囊均以人参、蛤蚧为主,

取“人参大补元气、蛤蚧补肺益肾纳气”之义，属补肺益肾、纳气平喘之剂，切合肺肾气虚之本虚环节。郝英^[36]以参蛤益肺胶囊干预香烟熏染联合脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）复制的慢阻肺大鼠，可改善体重、肺功能及病理改变，下调肺组织TGF- β_1 、Smad2/3并上调Smad7，延缓TGF- β_1 /Smad介导的纤维化过程。涂勇^[37]在老年稳定期COPD患者中应用参蛤止咳胶囊联合吸入制剂，结果显示治疗组TGF- β_1 、Smad4水平明显下降，氧化应激与预后指标较对照组显著改善，为补肺益肾类中成药联合西药干预TGF- β /Smad相关通路提供了临床依据。百令胶囊为发酵冬虫夏草菌粉制剂，功在补肺益肾、秘精益气，属补益肺肾之品；冯平^[38]在相关课题中提出，百令胶囊能上调miR-145-5p，进而抑制TGF- β_1 /Smad3通路，发挥抗纤维化与抗重塑作用。

3.3 治疗COPD气道重塑的单味中药及其有效成分

在单味中药方面，Yang等^[39]以冬虫夏草（*Cordyceps sinensis*）干预COPD大鼠可减轻气道壁增厚与胶原沉积，降低TGF- β_1 及其受体表达、抑制Smad2/3磷酸化，并上调抑制性Smad7，从“抑炎-抗纤维化-阻断Smad传导”多层面干预气道重塑。Peng等^[40]采用岩蒿（*Artemisia rupestris* L.）干预烟草烟雾诱导的COPD肺纤维化模型，结果显示其可减轻肺部炎症、黏液高分泌、气道阻塞及胶原沉积；细胞实验进一步表明，该提取物可下调TGF- β_1 及p-Smad2/3表达，抑制 α -平滑肌肌动蛋白、纤维连接蛋白及I型胶原等重塑相关分子的异常表达，从而阻断上皮-间质转化及细胞外基质积聚，减轻纤维化性气道结构改变。

在中药有效成分方面，多项研究显示其可靶向该通路的不同节点。苦参碱、牛膝多糖干预慢阻肺模型大鼠均可下调TGF- β_1 及Smad2/3、上调Smad7，伴胶原沉积减少与气道壁增厚减轻^[41-42]；红景天苷可改善肺功能并减轻平滑肌增生与胶原沉积，同时调节PPAR- γ /TGF- β_1 /Smad2/3轴相关蛋白，提示其经“抗炎-调控促纤维化信号”逆转重塑^[27]；人参皂苷Rg1在香烟烟雾大鼠及香烟烟雾提取物（cigarette smoke extract, CSE）处理的人支气管上皮细胞中抑制EMT关键表型变化，下调TGF- β_1 、TGF- β R1及p-Smad2/3，减轻间质化与纤维化负担^[43]；水飞蓟宾在香烟烟雾联合LPS诱导的小鼠模型中降低炎症细胞浸润与胶原沉积，抑制TGF- β_1 表达及Smad2/3

磷酸化^[44]。此外，表没食子儿茶素没食子酸酯（epigallocatechin gallate, EGCG）可上调miR-133a/b-3p而抑制TGF- β_1 /Smad3，减轻模型大鼠肺组织炎症与纤维化、改善肺功能^[45]；源于青蒿的青蒿琥酯（artesanate）则可通过激活PPAR- γ 抑制TGF- β_1 /Smad2/3信号，减轻烟雾诱导的平滑肌肥厚与ECM沉积^[46]，与红景天苷共同提示“PPAR- γ /TGF- β /Smad”是有效成分抗重塑的重要通路节点。

4 小结

本文围绕TGF- β /Smad信号通路在COPD气道重塑中的调节作用，从炎症相关的气道上皮损伤与分泌异常、气道上皮细胞表型重塑以及细胞外基质沉积与气道纤维化三个方面，梳理了该通路参与气道结构改变的机制，并结合“补肺益肾、益气化痰和活血祛瘀”角度总结了中药复方、中成药、单味中药及其有效成分的相关研究，其分子作用多表现为下调TGF- β_1 及Smad2/3表达或磷酸化水平、上调抑制性Smad7，并可通过NF- κ B、PPAR- γ 、Rho/Rock及微小RNA等相关信号与TGF- β /Smad通路产生协同调节，从而减轻气道上皮损伤、上皮细胞表型转化、胶原沉积及气道壁增厚。然而，现有研究仍存在不足。多数为单中心、小样本实验或短期临床观察，随访时间有限，尚难评价中医药干预对肺功能年下降率、急性加重和预后的长期影响；临床研究在证候分型、量表应用和客观指标结合方面也有待进一步规范。今后可在临床上开展设计更严谨、随访更充分的随机对照研究，把中医证型与肺功能、影像学及相关生物标志物有机结合，客观评价以TGF- β /Smad为靶点的中医药干预价值，以进一步凸显中医药在减轻COPD气道重塑、延缓疾病进展中的特色优势。

参考文献：

- [1] BOERS E, BARRETT M, SU J G, et al. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease through 2050 [J]. JAMA Network Open, 2023, 6(12): e2346598.
- [2] LI L, LIU X F, CUI Z F, et al. The mechanism of traditional Chinese medicine and natural medicine in treating chronic obstructive pulmonary disease [J]. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2025, 20: 1249-1266.
- [3] WANG H, HOU Y, MA X, et al. Multi-omics analysis reveals the mechanisms of action and therapeutic regimens

- of traditional Chinese medicine, Bufei Jianpi granules: implication for COPD drug discovery [J]. *Phytomedicine*, 2022, 98:153963.
- [4] WANG Y, XU J, MENG Y, et al. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD [J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2018, 13: 3341-3348.
- [5] HOGG J C, CHU F, UTOKAPARCH S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350 (26):2645-2653.
- [6] AGHAPOUR M, RAEE P, MOGHADDAM S J, et al. Airway epithelial barrier dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: role of cigarette smoke exposure [J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2018, 58(2):157-169.
- [7] KATO K, CHANG E H, CHEN Y, et al. MUC1 contributes to goblet cell metaplasia and MUC5AC expression in response to cigarette smoke in vivo [J]. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2020, 319(1):L82-L90.
- [8] SHAH B K, SINGH B, WANG Y, et al. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease and its treatment [J]. *Mediators of Inflammation*, 2023, 6(1):8840594.
- [9] BRAKE S J, LU W, CHIA C, et al. Transforming growth factor- β 1 and SMAD signalling pathway in the small airways of smokers and patients with COPD: potential role in driving fibrotic type-2 epithelial mesenchymal transition [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14:1216506.
- [10] KRAIK K, TOTA M, LASKA J, et al. The role of transforming growth factor- β (TGF- β) in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Cells*, 2024, 13(15):1300.
- [11] ZANDVOORT A, POSTMA D S, JONKER M R, et al. Altered expression of the Smad signalling pathway: implications for COPD pathogenesis [J]. *European Respiratory Journal*, 2006, 28(3):533-541.
- [12] KARAKIOULAKI M, PAKONSTANTINO E, STOLZ D. Extracellular matrix remodelling in COPD [J]. *European Respiratory Review*, 2020, 29(158):200125.
- [13] DEKKERS B G J, SAAD S I, VAN SPELDE L J, et al. Basement membranes in obstructive pulmonary diseases [J]. *Matrix Biology Plus*, 2021, 12:100092.
- [14] KIM K K, SHEPPARD D, CHAPMAN H A. TGF- β 1 signaling and tissue fibrosis [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2018, 10(4):a022293.
- [15] YANG Y C, ZHANG N, VAN CROMBRUGGEN K, et al. Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling [J]. *Allergy*, 2012, 67(10):1193-1202.
- [16] 蔡丹磊, 黄中伟, 包玉华, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染患者 TGF- β 1/Smads 信号通路的表达 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(21):3253-3257.
- [17] GAO J, ZHAN B. The effects of Ang-1, IL-8 and TGF- β 1 on the pathogenesis of COPD [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2012, 6(5):1155-1159.
- [18] GODINAS L, CORHAY J L, HENKET M, et al. Increased production of TGF- β 1 from sputum cells of COPD: relationship with airway obstruction [J]. *Cytokine*, 2017, 99: 1-8.
- [19] KILINC M, DEMIR I, AYDEMIR S, et al. Elevated urotensin-II and TGF- β levels in COPD: biomarkers of fibrosis and airway remodeling in smokers [J]. *Medicina*, 2024, 60(11):1750.
- [20] ZHU J, WANG F, FENG X, et al. Family with sequence similarity 13 member A mediates TGF- β 1-induced EMT in small airway epithelium of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respiratory Research*, 2021, 22(1):192.
- [21] WANG Z, DING Y, WANG P, et al. SMAD4 promotes EMT in COPD airway remodeling induced by cigarette smoke through interaction with O-GlcNAc transferase [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2024, 284: 116931.
- [22] LIU X, SUN S, HE S, et al. Smad7 ameliorate small airway remodeling in COPD by modulating epithelial-mesenchymal transition [J]. *Tobacco Induced Diseases*, 2025, 23:210414.
- [23] HAO B, SUN R, GUO X, et al. NOX4-derived ROS promotes collagen I deposition in bronchial smooth muscle cells by activating noncanonical p38MAPK/Akt-mediated TGF- β signaling [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021:6668971.
- [24] ICHIMARU Y, KRIMMER D I, BURGESS J K, et al. TGF- β enhances deposition of perlecan from COPD airway smooth muscle [J]. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2012, 302(3): L325-L333.
- [25] CHEN L, GE Q, BLACK J L, et al. Differential regulation of extracellular matrix and soluble fibulin-1 levels by TGF- β 1 in airway smooth muscle cells [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(6):e65544.
- [26] DIMIC-JANJIC S, HODA M A, MILENKOVIC B, et al. The usefulness of MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1

- ratio for diagnosis and assessment of COPD severity [J]. *European Journal of Medical Research*, 2023, 28(1):127.
- [27] 黄莺,周芬,袁文胜,等.红景天苷改善慢性阻塞性肺疾病炎症模型及气道重塑的机制[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(14):1753-1758.
- [28] 虞文嫣,卫越,虞喜豪,等.TGF- β_1 在COPD气道重塑中的作用及抗胆碱能药物干预效应实验研究[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(8):97-101.
- [29] 徐贵华.补肺益肾方治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效及对TGF- β_1 /Smad和Rho/Rock通路调控的研究[D].上海:上海中医药大学,2020.
- [30] 李卫卫.调补肺肾三方调控NF κ B/TGF- β_1 /Smad2信号通路改善COPD大鼠气道重塑的远后效应[D].郑州:河南中医学院,2013.
- [31] 席晓蓉,程羽,羊忠山,等.玉屏风散加味方中“涤痰”“逐瘀”作用药对对COPD大鼠肺组织TGF- β_1 /Smad通路的影响[J]. *西部中医药*, 2018, 31(3):9-11.
- [32] 潘晶晶.益气涤痰逐瘀方“涤痰”和“逐瘀”药对调节COPD气道重塑TGF- β_1 /Smad通路的实验研究[D].昆明:云南中医学院,2016.
- [33] 魏腾飞.芪蛭皱肺颗粒对COPD模型大鼠肺组织TGF- β_1 、Smad3、Smad7表达的调控作用[D].兰州:甘肃中医药大学,2021.
- [34] 王玮.益气活血消癥方对慢性阻塞性肺疾病的干预效果及基于TGF- β_1 /smad信号转导通路的作用机制探讨[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [35] 冯淬灵,刘治坤,侯雅静,等.芪蛭益肺颗粒药物血清对TGF- β_1 刺激下肺成纤维细胞Smad3、Smad4、Smad7 mRNA表达的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2014, 37(1):18-21, 32.
- [36] 郝英.参蛤益肺胶囊调控COPD大鼠TGF- β_1 /Smad信号通路的研究[D].泸州:西南医科大学,2017.
- [37] 涂勇,冒勇,吴庆华.参蛤止咳胶囊对老年慢性阻塞性肺疾病稳定期患者TGF- β_1 /Smad信号通路、氧化损伤及预后的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2022, 34(9):101-106.
- [38] 冯平,姬泽萱,陈丽萍,等.百令胶囊上调miR-145-5p逆转TGF- β_1 /Smad3通路机制初探[J]. *中国药业*, 2023, 32(16):34-40.
- [39] YANG L, JIAO X, WU J, et al. Cordyceps sinensis inhibits airway remodeling in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018, 15(3):2731-2738.
- [40] PENG L F, ZHANG L L, FAN Y M, et al. Rupestonic acid of *Artemisia rupestris* L. extract treats pulmonary fibrosis in COPD by targeting TGF- β_1 [J]. *Advanced Science*, 2026, 13(9):e05256.
- [41] 雷灵倩,戴周丽.基于TGF- β_1 /Smad3通路探究苦参碱对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠的改善作用及机制[J]. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(6):1401-1406.
- [42] 吴娜娜,李梅霞,韩晓环.基于TGF- β_1 /Smad通路研究牛膝多糖对慢阻肺模型大鼠的作用机制[J]. *中医学报*, 2021, 36(9):1943-1948.
- [43] GUAN S, XU W, HAN F, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates cigarette smoke-induced pulmonary epithelial-mesenchymal transition via inhibition of the TGF- β_1 /Smad pathway [J]. *BioMed Research International*, 2017, 2017: 7171404.
- [44] KO J W, SHIN N R, PARK S H, et al. Silibinin inhibits the fibrotic responses induced by cigarette smoke via suppression of TGF- β_1 /Smad 2/3 signaling [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2017, 106(Pt A):424-429.
- [45] 周进,黄文涛,代能捷,等.EGCG调控miR-133a/b-3p和TGF- β_1 /Smad3抗慢性阻塞性肺疾病的作用研究[J]. *中药材*, 2018, 41(2):437-441.
- [46] PAN K, LU J, SONG Y. Artesunate ameliorates cigarette smoke-induced airway remodelling via PPAR- γ /TGF- β_1 /Smad2/3 signalling pathway [J]. *Respiratory Research*, 2021, 22(1):91.