

基于网络药理学和实验验证探讨洋金花改善慢性阻塞性肺疾病的作用机制

林洪荣¹, 许诺², 汤贤钦¹, 邹嘉仪¹, 钟子岚³, 郑博慧⁴, 潘文号⁴, 林楚华^{5*}

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东深圳 518033; 3. 广州中医药大学深圳临床医学院, 广东深圳 518116; 4. 广州中医药大学针灸康复临床医学院, 广州 510006; 5. 肇庆医学院中医学院, 广东肇庆 526000)

[摘要] 目的:明确洋金花改善慢性阻塞性肺疾病(COPD)的潜在活性成分、关键靶点及信号通路,通过分子对接预测核心成分与靶点结合能力,并结合动物实验验证其药效及作用机制,为洋金花临床应用提供实验依据。方法:采用网络药理学方法,通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)筛选洋金花活性成分及其与COPD的共同作用靶点,进行基因本体论(GO)功能注释和京都基因与基因组百科全书(KEGG),并开展分子对接验证。动物实验将48只SD大鼠随机分为正常组、模型组、阳性药组及洋金花低、中、高剂量组,采用脂多糖(LPS)气管滴注联合香烟熏法建立COPD模型。洋金花低、中、高剂量组每天分别灌胃洋金花混悬液9、18、36 mg·kg⁻¹,阳性药组则每天给予盐酸氨溴索40 mg·kg⁻¹。干预3周后,采用苏木素-伊红(HE)染色观察肺组织病理变化,蛋白免疫印迹法(Western blot)检测相关蛋白表达。结果:共筛选出洋金花的24个活性成分,与COPD存在221个交集靶点。核心成分如羟基苯基、阿托品可能通过调控蛋白激酶B1(Akt1)、表皮生长因子受体(EGFR)等靶点及磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)等信号通路发挥作用。动物实验显示,与正常组比较,模型组大鼠肺组织出现明显炎性细胞浸润、肺泡结构破坏,平均线性截距(MLI)明显升高($P<0.05$),平均肺泡数(MAN)明显降低($P<0.05$),活化型胱天蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)、EGFR、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、痰黏蛋白5AC(MUC5AC)、非受体酪氨酸激酶(SRC)蛋白表达显著上升($P<0.01$),磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)表达显著下降($P<0.01$)。与模型组比较,各给药组肺组织病理损伤均有改善,MLI明显降低($P<0.05$),MAN明显升高($P<0.05$);洋金花中、高剂量组可显著下调cleaved Caspase-3、EGFR、MMP-9、 α -SMA、MUC5AC、SRC蛋白表达($P<0.01$),并上调p-Akt表达($P<0.01$)。结论:洋金花可通过多成分、多靶点方式调控PI3K/Akt等信号通路,减轻炎症反应与氧化应激,从而改善COPD大鼠模型的肺泡结构损伤和疾病进程。

[关键词] 洋金花; 慢性阻塞性肺疾病; 网络药理学; 分子对接; 动物实验

[中图分类号] R282;R259;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)15-0153-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252305

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251028.1101.003>

[网络出版日期] 2025-10-28 13:49:17 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



Network Pharmacology and Animal Experiments Reveal Mechanism of Daturae Flos in Ameliorating Chronic Obstructive Pulmonary Disease

LIN Hongrong¹, XU Nuo², TANG Xianqin¹, ZOU Jiayi¹, ZHONG Zilan³,
ZHENG Bohui⁴, PAN Wenhao⁴, LIN Chuhua^{5*}

(1. The First School of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. The Fourth School of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518033, China; 3. Shenzhen Clinical School of Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518116, China; 4. Clinical Medical College of Acupuncture-moxibustion and Rehabilitation,

[收稿日期] 2025-09-06

[基金项目] 广东省中医药局科研项目(20201400)

[第一作者] 林洪荣,主治医师,从事针灸推拿学研究,E-mail:601252738@qq.com

[通信作者] *林楚华,硕士,主治医师,从事老年医学研究,E-mail:358218655@qq.com

Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;

5. College of Traditional Chinese Medicine, Zhaoqing Medical College, Zhaoqing 526000, China)

[Abstract] Objective: To investigate the potential active ingredients, key targets, and signaling pathways of *Daturae Flos* in ameliorating chronic obstructive pulmonary disease (COPD), predict the binding affinity between active ingredients and key targets through molecular docking, and validate the therapeutic efficacy and mechanism through animal experiments, thereby providing experimental evidence for the clinical application of *Daturae Flos*. **Methods:** The active ingredients of *Daturae Flos* were retrieved from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), and their common targets shared with COPD were identified. Key targets were subjected to Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses. Molecular docking was performed to predict binding affinity. For animal experiments, 48 SD rats were randomly assigned into normal control, model control, positive control (ambroxol hydrochloride, 40 mg·kg⁻¹), and low-, medium-, and high-dose (9, 18, 36 mg·kg⁻¹, respectively) *Daturae Flos* groups. The COPD model was established by intratracheal instillation of lipopolysaccharide (LPS) combined with cigarette smoke exposure. The drugs for intervention were administered by gavage at corresponding doses per day. After 3 weeks of intervention, hematoxylin-eosin (HE) staining was employed to observe the pathological changes in the lung tissue, and Western blot was employed to quantify the expression of related proteins. **Results:** A total of 24 active ingredients of *Daturae Flos* were screened out, with 221 common targets shared with COPD. Key ingredients such as hydroxyphenyl and atropine may exert their effects by regulating targets including protein kinase B1 (Akt1) and epidermal growth factor receptor (EGFR), as well as signaling pathways such as phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt). Animal experiment results showed that compared with the normal control group, the model control group had obvious inflammatory cell infiltration and alveolar structure destruction in the lung tissue, with an increase in mean linear intercept (MLI) ($P<0.05$), a decrease in mean alveolar number (MAN) ($P<0.05$), up-regulated protein levels of cleaved cysteinyl aspartate-specific proteinase 3 (cleaved Caspase-3), EGFR, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), α -smooth muscle actin (α -SMA), mucin 5AC (MUC5AC), and non-receptor tyrosine kinase (SRC) ($P<0.01$), and down-regulated protein level of phosphorylated protein kinase B (p-Akt) ($P<0.01$). Compared with the model control group, all drug intervention groups showed alleviated pathological damage of the lung tissue, with a decrease in MLI ($P<0.05$) and an increase in MAN ($P<0.05$). Medium and high doses of *Daturae Flos* downregulated the protein levels of cleaved caspase-3, EGFR, MMP-9, α -SMA, MUC5AC, and SRC ($P<0.01$) and upregulated the protein level of p-Akt ($P<0.01$). **Conclusion:** *Daturae Flos* reduces inflammation and oxidative stress in the rat model of COPD by multi-ingredient, multi-target regulation of the PI3K/Akt signaling pathway, thereby ameliorating alveolar damage and delaying the progression of COPD.

[Keywords] *Daturae Flos*; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); network pharmacology; molecular docking; animal experiments

慢性阻塞性肺疾病(COPD)属于慢性气道炎症性疾病范畴,它具有气流持续受限这一关键特征,而其在病理层面的变化主要涉及气道的慢性炎症、肺实质破坏、气道重塑及黏液高分泌等,是全球范围内高发病率、高致残率和高死亡率的疾病之一^[1-3]。当肺组织受到香烟烟雾、空气污染等有害因素刺激时,激活炎症反应通路,释放多种炎症介质,促使气道上皮细胞损伤^[4]、肺泡结构破坏^[5]、肺血管重构^[6],导致肺通气功能障碍、呼吸困难进行性加重,随着病情进展可引发呼吸衰竭、肺心病等严重并发症,严重影响患者生活质量并增加社会医疗负担^[7]。

中医理论中,肺主气司呼吸,为华盖之脏,外合皮毛,易受外邪侵袭。《黄帝内经·素问》里提到“诸痿喘呕,皆属于上”,指出肺系疾病与咳嗽相关。COPD的中医病机多与肺气虚损^[8]、痰浊阻肺、气道瘀滞相关,外感邪毒反复侵袭,肺失宣降,痰瘀互结于气道,日久肺脾肾俱虚,气化失常,加重咳嗽、气短等症。

洋金花为茄科植物白曼陀罗的干燥花,在传统中医中常用于止咳平喘、解痉止痛^[9],历代医籍中记载其可治“喘咳气逆、喉间痰鸣”等症,是治疗呼吸系统疾病的常用药材。现代研究表明,洋金花含有丰富的活性成分,已筛选出的主要活性成分阿托品可参与调节炎症^[10]、细胞凋亡及气道重塑;去甲莨菪碱可调控细胞存活及凋亡^[11];香豆酰酪胺涉及肺组织修复及凋亡过程^[12];羟基苯基参与气道重塑及肺组织功能调节^[13]等。一共筛选出24种主要活性成分,这些成分在调节气道平滑肌、抑制炎症反应、改善肺通气功能等方面可能具有潜在作用。然而目前洋金花用于COPD治疗的具体活性成分、关键作用靶点及相关机制尚未完全明确,缺乏系统研究。本研究借助网络药理学联合动物实验药效评价的技术路径,深入探究洋金花改善COPD的核心活性成分、关键作用靶点及相关作用机制,旨在为洋金花在COPD临床治疗中的合理应用奠定理论

基础。

1 材料

1.1 动物 SD大鼠为COPD模型中常用、验证充分的品系^[14-15]。本实验研究所用的SPF级健康SD大鼠采购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,共48只,8周龄,体质量(270±20)g,公司实验动物合格证号SCXK(湘)2021-0002。所有大鼠均在清洁级笼具内进行饲养,适应期为1周。饲养环境的室温控制在23~26℃,相对湿度维持在45%~60%,并实施12h的昼夜明暗自动循环,期间供给动物纯净水。

1.2 伦理 本实验方案经肇庆医学院实验动物伦理委员会审查批准(批准号2025029),符合国家《实验动物福利伦理审查指南》及国际实验动物护理与使用规范。

1.3 药材 洋金花药材产自广东茂名市沙琅镇,经肇庆医学院主管中药师陈燕燕鉴定,药用部位为茄科植物白曼陀罗 *Datura metel* 的干燥花。

1.4 药品与试剂 盐酸氨溴索口服溶液(山东益康药业股份有限公司,货号H20065840);脂多糖(LPS,25mg/支,西格玛奥格里奇上海贸易有限公司,货号L2630),大前门香烟(20支/包,烟碱含量15mg/支,上海烟草集团有限责任公司上海卷烟厂);剪切型胱天蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)多克隆抗体、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)多克隆抗体(美国CST公司,货号分别为#9661、#2118);磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)多克隆抗体、表皮生长因子受体(EGFR)多克隆抗体、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)抗多克隆体、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)多克隆抗体、非受体酪氨酸激酶(SRC)抗体、辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔免疫球蛋白(Ig)G二抗(英国Abcam公司,货号分别为ab8805、ab52894、ab76003、ab40855、ab109381、ab6721);黏蛋白5AC(MUC5AC)抗体(美国MyBioSource公司,货号YA6264);苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,货号G1120)。

1.5 仪器 ChemiDoc MP型化学发光成像系统、Powerpac HC型电泳仪(美国Bio-Rad公司);Excelsior型全封闭脱水机、Mini Blot Module型转膜仪(美国赛默飞世尔科技公司);EG1150H型冷冻台、EG1150C型石蜡包埋机、RM2255型全自动轮转式切片机、DM2500型光学显微镜(德国徕卡公司);自制被动吸烟染毒箱(有机玻璃制成,50cm×70cm×70cm,侧壁有多个1.5cm×1.5cm通气孔)。

2 方法

2.1 网络药理学研究

2.1.1 洋金花活性成分及靶点的筛选 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)数据(<https://www.tcmsp-e.com/>)检索洋金花(*Datura Flos*)的化学成分,以口服生物利用度(OB)≥30%、药物相似性(DL)≥0.18为阈值筛选活性成分,获取对应靶点。利用公共化学数据库(PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库获取化合物简化分子线性输入规范(SMILES)序列,通过瑞士靶点预测(Swiss Target Prediction, <http://swisstargetprediction.ch/index.php>)预测靶点基因名。

2.1.2 筛选COPD的候选靶点及构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络 以“chronic obstructive pulmonary disease”为搜索关键词,在基因卡片数据库(GeneCards)、药物银行数据库(DrugBank)数据库中检索哮喘相关基因(Relevance score>20%),合并后去重。将疾病靶点与药物靶点导入Venny 2.1.0(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>),筛选共同靶点。将以作用靶点和活性成分制作成的Network文件和Type文件导入Cytoscape 3.9.1软件构建“活性成分-靶点-疾病”网络,基于Degree值对核心成分进行排序;借助蛋白质相互作用检索工具(String)数据库(<https://cn.string-db.org/>)构建PPI网络,置信度high confidence(0.700),进而分析靶点之间的相互作用关系。

2.1.3 关键靶点的基因本体(GO)功能分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 通过David数据库(<https://davidbioinformatics.nih.gov/>)进行GO分析和KEGG通路富集分析。把交集基因数据导入中David数据库中,并将“作为物种输入”和“分析物种”项目均设置为“Homo sapiens”(P<0.01)。然后进行GO分析和KEGG通路富集分析,并通过微生信平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)进行可视化处理,将结果显示为柱状图和气泡图。

2.1.4 分子对接验证 为深入探究洋金花潜在活性成分与核心靶点对应蛋白之间结合亲和力的强弱,从构建的“活性成分-靶点-疾病”网络中筛选洋金花潜在活性成分作为小分子配体,以String平台筛选出的核心靶点作为蛋白受体,在此基础上,选取排名前5的活性成分及前5的靶点进行分子对接验证。首先,从PubChem网站里下载洋金花排名前5的核心活性成分的三维结构,然后借助OpenBabel软件将其格式转换为pdb。其次,靶点蛋白的晶体结构则从蛋白质数据

库(PDB, <https://www.rcsb.org/>)获取。在对接前,使用PyMOL2.4.0软件对蛋白结构进行去水和去除原有配体的预处理。对接过程采用AutoDock Vina1.2.5软件进行,最终的复合物构象通过PyMOL2.4.0进行了可视化呈现。

2.2 动物实验验证

2.2.1 洋金花混悬液的制备 洋金花药材经干燥后,采用中药粉碎机粉碎,过40目药筛,取筛下粉末,将粉末状的洋金花加水制成混悬液,制成3种实验所需浓度:低质量浓度($90\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)、中质量浓度($180\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)和高质量浓度($360\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)。药液每周新鲜配制,室温存放。

2.2.2 动物分组、造模及给药 选用48只雄性SD大鼠,在进行为期1周的适应性饲养后,随机配至正常组、模型组、阳性药组及洋金花低、中、高剂量组(每组 $n=8$)。动物模型的构建参照文献[16]的方案,对除正常组外的所有大鼠采用LPS气管内滴注与香烟烟熏相结合的方式诱导建立动物模型。造模当日(实验第1天和第15天),先以2%戊巴比妥钠($50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)腹腔注射麻醉大鼠,随后在无菌条件下行颈部中线切开,暴露气管。经气管穿刺,注入 $1\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的LPS溶液,注射剂量为 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,气管滴注LPS后,将大鼠直立旋转2 min以促进药液在肺内均匀扩散,随后完成皮肤缝合并归笼,该日不进行烟熏。从造模次日开始,将大鼠每日2次(每次30 min,间隔4 h)置于有机玻璃染毒箱中,被动吸入12支香烟产生的烟雾,此过程持续30 d。正常组大鼠以等体积生理盐水替代LPS进行气管滴注,且不接受烟熏。所有组别均采用灌胃给药,正常组与模型组每日灌胃等体积生理盐水。参照临床等效剂量换算准则,运用体表面积换算方法将洋金花的临床常规用量转换为大鼠适用剂量,最终确定:洋金花低剂量组每日灌胃剂量为 $9\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,中剂量组每日灌胃剂量为 $18\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,高剂量组每日灌胃剂量为 $36\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$;阳性药组则每日按 $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量灌胃盐酸氨溴索。实验期间每周对大鼠进行1次体质量测量,根据大鼠上1次的体质量数据调整后续的给药剂量,整个给药周期为3周。

2.2.3 切片及染色 实验结束后,每组随机取1只大鼠,采用颈椎脱臼法处死并迅速分离肺组织。部分组织于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备用;另一部分经4%甲醛固定24 h后,进行常规脱水、石蜡包埋、切片及HE染色,最后于光学显微镜下观察病理变化。

2.2.4 蛋白免疫印迹法(Western blot)测定蛋白表达水平 取各组冻存肺组织,加入相应的裂解液中,冰上裂解20 min, $12\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min(离

心半径7 cm),小心吸取上清液,即得总蛋白。采用聚氰基丙烯酸正丁酯(BCA)进行蛋白浓度测定。各泳道加入制备的样品,经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)后分离、转膜,使用5%脱脂牛奶封闭处理1 h后分别加入对应的一抗(1:300), $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜;次日,洗膜3次,孵育辣根过氧化物酶(HRP)标记山羊抗兔IgG二抗(1:300)1 h。洗膜后滴加增强化学发光(ECL)发光液并避光显影,采用Image J图像分析软件测定条带灰度值。

2.2.5 统计学处理 本研究的全部数据均运用GraphPad Prism 8.0.2软件进行处理,首先以各模型组原始灰度值的平均数作为基准,对数据进行了归一化处理,通过单因素方差分析(One-way ANOVA)评估各组间的差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。所有图表的可视化呈现亦通过该软件完成。

3 结果

3.1 洋金花活性成分及靶点的筛选 洋金花活性成分提取,有24个活性成分,见表1。采用GeneCards数据库、疾病基因网络数据库(DisGeNET)和、治疗靶点数据库(TTD)获得COPD疾病靶点集2 646个(Relevance score $>20\%$),运用Pubchem数据库和Swiss Target Prediction数据库获取上述活性成分对应作用靶点集512个。2个靶点集取交集,获得共有靶点221个,即洋金花治疗COPD的潜在作用靶点,见增强出版附加材料。

3.2 COPD的靶点筛选及PPI网络构建 将221个关键交集靶点基因导入至STRING平台构建PPI,得到了PPI原始网络图,见增强出版附加材料,并把这个网络中的各个节点信息导入Cytoscape 3.8.2软件中,对各节点Degree值、紧密度和介度等信息与COPD进行相关性分析。最终得到的PPI网络由221个节点和1 201条边组成,表明洋金花治疗COPD可能涉及多靶点。其中与COPD关联程度较高的靶点主要有蛋白激酶B1(Akt1)、白蛋白(ALB)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、EGFR、SRC、AP-1转录因子亚基(JUN)、缺氧诱导因子1 α 亚基(HIF1A)等20个,见表2。

3.3 关键靶点的GO功能及KEGG通路富集分析 本实验借助微生信平台对筛选出的核心靶点进行了功能富集分析,主要包括GO分析和KEGG通路分析。GO功能注释从生物过程(BP)、细胞组分(CC)及分子功能(MF)3个层面揭示靶点的生物学意义。核心靶点的GO分析结果见增强出版附加材料,结果显示其生物过程主要关注呼吸爆发涉及防

表 1 洋金花中的活性成分

Table 1 Active ingredients in Daturae Flos

分子编号	分子名称	分子编号	分子名称
MOD.01093	去甲东莨菪碱(Apohyoscyne)	MOD.011507	曼陀罗昔 F(Daturameteloside F)
MOD.001554	东莨菪碱(Scopolamine)	MOD.011519	天仙子素(Hyoseth)
MOD.011470	12-脱氧睡茄素内酯(12-Deoxywithastramonolide)	MOD.011520	次乌头碱(Hypaconitine)
MOD.011484	曼陀罗昔 A(Daturameteloside A)	MOD.011531	断维塔曼陀罗素(Secovithametelin)
MOD.011486	曼陀罗昔 B(Daturameteloside B)	MOD.011539	维塔曼陀罗素(Withametelin)
MOD.011487	曼陀罗昔 B _{qt} (Daturameteloside B _{qt})	MOD.011540	睡茄内酯 D(Withanolide D)
MOD.011488	曼陀罗昔 C(Daturameteloside C)	MOD.000544	睡茄菲灵(Withaferine)
MOD.011490	曼陀罗乙素(Daturaetin)	MOD.000422	山柰酚(Kaempfero)
MOD.011491	曼陀罗亭(Daturaetine)	MOD.005406	阿托品(Atropine)
MOD.011495	曼陀罗素 A _{qt} (Daturametelin A _{qt})	MOD.000631	对香豆酰酪胺(Coumaroyltyramine)
MOD.011499	曼陀罗林 A(Daturameteline A)	MOD.007922	羟苯基(Hydroxyphenyl)
MOD.011505	曼陀罗林 E(Daturameteloside E)	MOD.000098	槲皮素(Quercetin)

表 2 洋金花防治 COPD 的核心靶点

Table 2 Key targets of Daturae Flos in prevention and treatment of COPD

基因名	度值	基因名	度值
Akt1	144	人表皮生长因子受体 2(ERBB2)	95
ALB	132	热休克蛋白 90 α 1(HSP90AB1)	93
Caspase-3	127	丝裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3)	92
EGFR	125	前列腺素内过氧化物合酶 2(PTGS2)	92
SRC	118	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)	91
JUN	110	过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)	89
HIF1A	107	糖原合酶激酶 3 β (GSK3B)	87
雌激素受体 1(ESR1)	105	磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基(PIK3CA)	77
热休克蛋白 90 α 1(HSP90AA1)	103	鼠双微粒体 2 蛋白(MDM2)	73
MMP-9	102	B 细胞淋巴瘤 2 样蛋白 1(BCL2L1)	72

御反应、参与排尿的平滑肌收缩、大分子代谢过程的正调控、环化酶活性的正调控、神经原纤维缠结组装、肌苷分解代谢过程、乙酰胆碱分解代谢过程、自然杀伤细胞趋化性、脱氧肌苷分解代谢过程；核心靶点主要作用于 G 蛋白偶联受体复合物、ERBB3:ERBB2 复合物、磷脂酰肌醇 3-激酶复合物、内溶酶体腔、I A 类磷脂酰肌醇 3-激酶复合物、胰岛素受体复合物、I B 类磷脂酰肌醇 3-激酶复合物、突触后特化结构(细胞内组分)、内溶酶体、树突生长锥等细胞成分；分子功能主要涉及一氧化氮合酶活性、乙酰胆碱酯酶活性、细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶活性、嘌呤核苷碱基结合(活性)、1- α , 25-二羟维生素 D₃ 23-羟化酶活性、氧化还原酶活性、一氧化氮

合酶调节因子活性、四氢生物蝶呤结合(活性)、神经营养因子受体活性、神经营养因子结合(活性)等。

KEGG 通路富集分析表明,核心靶点涉及的主要途径包括 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性、癌症中的中枢碳代谢、醛固酮调节钠重吸收、血管内皮生长因子(VEGF)信号通路等,见增强出版附加材料。

3.4 “活性成分-靶点-疾病”网络构建 通过将以作用靶点和活性成分制作成的 network 文件和 Type 文件导入 Cytoscape 软件构建了 1 个“活性成分-靶点-疾病”网络,最终构建的网络由 524 个节点与 1 029 条边构成,见增强出版附加材料,在此网络的基础上,以节点的度值作为评判标准进行了筛选,从而鉴定出 9 种核心活性成分,详细信息见表 3。

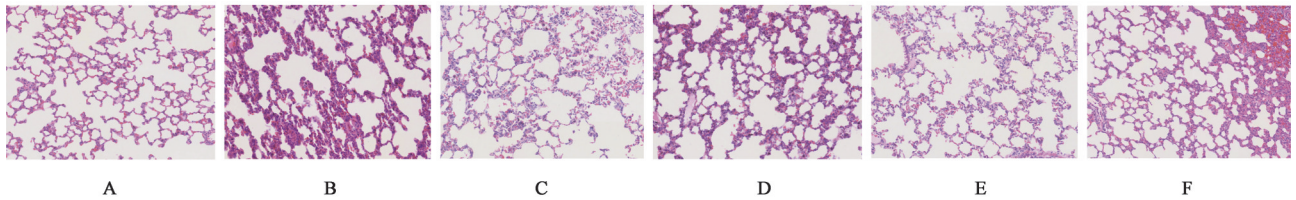
表 3 洋金花防治 COPD 的核心活性成分

Table 3 Core active ingredients of Daturae Flos for prevention and treatment of COPD

序号	化合物
1	羟苯基
2	阿托品
3	去甲东莨菪碱
4	呋喃香豆素东莨菪亭
5	睡茄内酯 D
6	12-脱氧化雄酮
7	槲皮素
8	山柰酚
9	醉茄素

3.5 分子对接实验验证 为了验证核心成分与靶点蛋白之间的相互作用,本研究运用 AutoDock Vina 1.5.6 软件进行了分子对接模拟:将筛选出的排名前五的核心活性成分(羟基苯基、阿托品、去甲莨

砒碱、香豆酰酪胺、睡茄内酯D)分别与5个核心靶点蛋白 Akt1 (PDB ID: 1H10)、ALB (PDB ID: 8ZZ5)、Caspase-3 (PDB ID: 1GFW)、EGFR (PDB ID: 1M14)及 SRC(PDB ID: 1A07)之间的亲和力进行评估。通过该模拟,计算出“配体-受体”复合物的结合能并作热图分析,见增强出版附加材料,结合能越小表示结合能力越强,表明活性成分越容易与受体结合。由结果可知,羟基苯基、阿托品、去甲莨菪碱、香豆酰酪胺、睡茄内酯D与Akt1、ALB、Caspase-3、EGFR和SRC靶点均表现出强大结合潜力,所有结合能数值均低于 $-5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$,达到了易于自发结合的阈值,这证实了小分子与大分子之间的高度亲和性,部分化合物分子对接模式见增强出版附加材料。



注:A.正常组;B.模型组;C.盐酸氨溴索组;D.洋金花低剂量组;E.洋金花中剂量组;F.洋金花高剂量组(图2同)
图1 洋金花对COPD大鼠肺组织病理变化的影响(HE,×200)

Fig. 1 Effect of Daturae Flos on pathological changes of lung tissue in COPD rats (HE,×200)

与正常组比较,模型组的MLI明显升高($P<0.05$),MAN明显降低($P<0.05$)。与模型组比较,4个治疗组的MLI和MAN值显示明显差异($P<0.05$)。所有治疗组的MLI值均明显降低($P<0.05$),而MAN值均明显升高($P<0.05$)。其中洋金花中剂量组的MLI值最接近正常组,显著小于低剂量组($P<0.05$),但与高剂量组、盐酸氨溴索组差异无统计学意义。见表4。

表4 洋金花对COPD大鼠肺组织MLI和MAN的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)
Table 4 Effect of Daturae Flos on MLI and MAN in lung tissue of COPD rat ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	MLI/ μm	MAN/个/ mm^2
正常组		48.06±1.17	403.40±9.50
模型组		61.82±1.04 ¹⁾	233.31±8.94 ¹⁾
盐酸氨溴索组	40	55.48±1.09 ²⁾	288.46±6.84 ²⁾
洋金花低剂量组	9	59.07±1.50 ²⁾	352.10±7.21 ²⁾
洋金花中剂量组	18	51.16±1.21 ^{2,3)}	347.85±7.93 ^{2,3)}
洋金花高剂量组	36	55.88±1.14 ²⁾	394.51±6.62 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P<0.05$;与模型组比较²⁾ $P<0.05$;与洋金花低剂量组比较³⁾ $P<0.05$

3.7 洋金花对COPD大鼠肺组织MUC5AC、EGFR、MMP-9、SRC、p-Akt、 α -SMA、cleaved Caspase-3蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠肺组织中

3.6 洋金花对COPD大鼠肺组织病理变化的影响

正常组的肺组织切片显示了完好组织学结构,肺泡形态规整,未见炎性细胞浸润或肺泡融合。然而模型组的肺部则呈现出显著的病理损伤,主要表现为大量炎性细胞的聚集、肺泡壁的断裂与肺泡腔的过度扩张及融合,最终形成了肺气肿样改变。盐酸氨溴索组比较模型组,有少量炎性细胞浸润,肺泡结构改善,肺气肿减轻。洋金花高剂量组肺组织病理改善情况与盐酸氨溴索组相似,但炎性细胞浸润稍重;洋金花低剂量组的肺气肿现象及炎性细胞浸润较模型组有所减轻。在所有治疗组中,洋金花中剂量组肺组织病理改善效果最优,其形态接近正常组,偶见少量炎性细胞,肺泡结构较为完整,肺泡间隔清晰,无明显肺泡融合及肺气肿表现。见图1。

cleaved Caspase-3、EGFR、MMP-9、 α -SMA、MUC5AC及SRC的蛋白水平均呈显著升高($P<0.01$),而p-Akt的蛋白水平则显著降低($P<0.01$);与模型组比较,各治疗组均能显著下调cleaved Caspase-3、EGFR、MMP-9、 α -SMA、MUC5AC及SRC的蛋白表达水平($P<0.01$),并上调p-Akt蛋白表达水平($P<0.01$)。洋金花的调节作用呈现一定剂量依赖性,洋金花中、高剂量组对多数蛋白的干预效果优于低剂量组。见表5、图2。

4 讨论

COPD属于慢性气道炎症性疾病范畴,是一种以持续气流受限为特征的进行性呼吸系统疾病^[17],涉及气道炎症、氧化应激、黏液高分泌及肺组织结构重塑等多个病理过程^[18-19]。长期吸烟、空气污染等环境因素可诱导气道上皮细胞损伤^[20-21],激活炎症信号通路,促使中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞浸润,释放大量炎症介质加剧气道慢性炎症^[22-23]。氧化应激失衡可导致气道上皮屏障功能受损,黏液分泌亢进,进而引发气道狭窄和肺功能进行性下降^[24]。目前临床治疗以支气管扩张剂、糖皮质激素为主,但长期使用易产生耐药性且无法逆转肺组织重塑^[25-26],中医视角上COPD属喘证、肺胀范畴,其核心病机为肺气

表 5 洋金花对 COPD 大鼠肺组织 MUC5AC、EGFR、MMP-9、SRC、p-Akt、 α -SMA、cleaved Caspase-3 蛋白相对表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 5 Effect of Daturae Flos on relative expression levels of MUC5AC, EGFR, MMP-9, SRC, p-Akt, α -SMA, and cleaved Caspase-3 proteins in lung tissues of COPD rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	MUC5AC /GAPDH	EGFR /GAPDH	MMP-9 /GAPDH	SRC /GAPDH	p-Akt /GAPDH	α -SMA /GAPDH	cleaved Caspase-3 /GAPDH
正常组		1.000±0.019	1.000±0.006	1.000±0.017	1.000±0.015	1.000±0.006	1.000±0.006	1.000±0.009
模型组		1.910±0.002 ¹⁾	2.194±0.012 ¹⁾	1.583±0.014 ¹⁾	2.172±0.002 ¹⁾	0.548±0.005 ¹⁾	2.082±0.009 ¹⁾	1.727±0.006 ¹⁾
盐酸氨溴索组	40	1.250±0.013 ²⁾	1.392±0.014 ²⁾	1.038±0.011 ²⁾	1.744±0.018 ²⁾	0.738±0.004 ²⁾	1.226±0.004 ²⁾	0.207±0.002 ²⁾
洋金花低剂量组	9	1.229±0.007 ²⁾	1.355±0.013 ²⁾	1.229±0.007 ²⁾	1.718±0.010 ²⁾	0.873±0.009 ²⁾	1.385±0.013 ²⁾	0.632±0.004 ²⁾
洋金花中剂量组	18	0.952±0.052 ²⁾	1.256±0.088 ²⁾	0.898±0.053 ²⁾	1.168±0.077 ²⁾	1.187±0.005 ²⁾	0.807±0.052 ²⁾	0.223±0.013 ²⁾
洋金花高剂量组	36	0.943±0.015 ²⁾	1.202±0.008 ²⁾	0.927±0.007 ²⁾	1.291±0.008 ²⁾	0.976±0.007 ²⁾	0.795±0.008 ²⁾	0.673±0.007 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾P<0.01;与模型组比较²⁾P<0.01

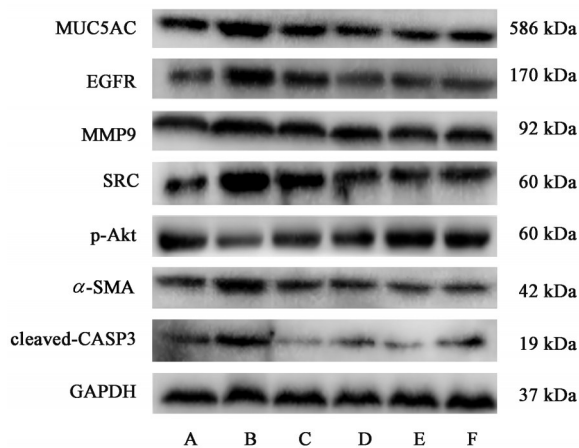


图 2 各组大鼠肺组织 MUC5AC、EGFR、MMP-9、SRC、p-Akt、 α -SMA、cleaved Caspase-3 蛋白表达电泳

Fig. 2 Electrophoresis of protein expressions of MUC5AC, EGFR, MMP-9, SRC, p-Akt, α -SMA and cleaved Caspase-3 in lung tissues of each group of rats

虚损、痰浊阻肺、气道瘀滞,病久可累及脾肾,致气化失常、痰瘀互结。洋金花性温味辛,归肺经,能直入肺脏而解痉平喘、化痰开窍,针对 COPD“痰浊壅肺、气道挛急”的核心病机。古书记载,洋金花可治喘咳气逆、喉间痰鸣,通过宣通肺气、降逆化痰,改善肺失宣降之态,与现代研究中洋金花调节气道平滑肌、抑制炎症的作用相契合,为其治疗 COPD 的有效性提供了传统医学理论支撑^[27]。

本研究通过活性成分筛选得到 24 个核心成分,包括睡茄内酯 D、阿托品、羟基苯基、香豆酰酰胺等,这些成分被证实具有抗炎、抗氧化、调节神经递质传递等药理活性^[28]。靶点预测与 PPI 网络分析显示,洋金花与 COPD 的交集靶点达 221 个,其中 Akt1、ALB、Caspase-3、EGFR、SRC 等核心靶点与 COPD 病理过程密切相关: Akt1 作为 PI3K/Akt 信号通路的关键分子,可通过调控细胞存活、增殖及炎症反应参与气道重塑^[29]; EGFR 作为表皮生长因子

受体家族成员,其过度激活可促进气道平滑肌细胞增殖和黏液分泌,加剧气道阻塞^[30]; Caspase-3 作为凋亡相关蛋白酶,在肺组织细胞凋亡失衡导致的肺气肿形成中发挥重要作用^[31-32]。

洋金花中的核心活性成分阿托品可通过拮抗 M3 胆碱能受体,抑制乙酰胆碱诱导的气道平滑肌收缩,并减少黏液分泌,从而缓解 COPD 患者的气流受限症状^[33]。睡茄内酯 D 作为洋金花中的另一核心成分,具有显著的抗炎和抗氧化活性,可通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)通路的活化,减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等促炎因子的释放,进而减轻气道炎症反应^[34]。

GO 功能富集分析显示,核心靶点主要参与“呼吸爆发涉及防御反应”“乙酰胆碱分解代谢过程”等生物过程,作用于 G 蛋白偶联受体复合物、磷脂酰肌醇 3-激酶复合物等细胞成分,具有“一氧化氮合酶活性”“乙酰胆碱酯酶活性”等分子功能。这与 COPD 的病理特征高度吻合:乙酰胆碱分解代谢异常可导致气道平滑肌痉挛,而洋金花中的阿托品作为抗胆碱能成分,可能通过抑制乙酰胆碱酯酶活性缓解气道收缩^[35]; G 蛋白偶联受体(如 M3 受体)参与黏液分泌调节,其被抑制可减少黏液过度产生^[36-37]。KEGG 通路富集分析表明,核心靶点主要富集 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性、VEGF 信号通路、醛固酮调节钠重吸收等通路。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性通路与 COPD 气道重塑密切相关,洋金花成分可能通过抑制 EGFR 磷酸化,逆转其介导的气道平滑肌细胞异常增殖^[36,38-39]; VEGF 信号通路的激活可促进肺血管新生及肺水肿形成,而 Akt1、SRC 等靶点的调控可能抑制该通路的过度激活,减轻肺组织水肿^[40-41]。

分子对接结果显示,筛选出的核心化学成分与关键靶点结合能 ≤ -5 kcal·mol⁻¹, 展现出了较好的亲和力和,表明洋金花通过多通路、多靶点改善 COPD。

研究发现,从洋金花叶片中分离出的睡茄内酯类化合物白曼陀罗素内酯A(Daturmetelide A)和白曼陀罗素内酯G(Daturmetelide G),在脂多糖刺激的RAW264.7巨噬细胞中,可显著抑制炎症因子一氧化氮(NO)、TNF- α 、白细胞介素-6(IL-6)和环氧合酶-2(COX-2)的释放,有力证实洋金花通过抑制NF- κ B通路阻断炎症信号传导^[42];另有研究对人支气管上皮BEAS-2B细胞进行了Akt1敲低处理,发现B细胞淋巴瘤(Bcl)家族中2个主要的抗凋亡蛋白Bcl-2和Bcl-XL的表达受到了显著抑制,同时伴随细胞内活性氧(ROS)生成的减少,这些变化共同削弱了细胞的抗凋亡能力^[43];另一研究以城市颗粒物(PM)诱导构建的BEAS-2B细胞模型为研究对象,通过siRNA敲低表皮生长因子受体(EGFR)或其配体双调蛋白(AREG),结果显示EGFR敲低会显著降低黏蛋白5AC(MUC5AC)表达和白细胞介素-1 β (IL-1 β)释放,可逆转COPD中的黏液高分泌和气流受限^[44]。这些现有文献为洋金花成分的抗炎效应及通路调控机制提供了重要佐证。

进一步机制研究表明,洋金花可通过PI3K/Akt信号通路多维度调控COPD的病理进程。PI3K/Akt信号通路在细胞存活、凋亡、炎症及气道重塑中发挥核心作用。洋金花中的活性成分如阿托品和睡茄内酯D可通过激活Akt磷酸化,进而抑制下游的糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)和NF- κ B信号,减少炎症因子释放和细胞凋亡,同时促进细胞存活与修复^[45]。Akt的活化还可抑制mTOR信号通路,减少气道平滑肌细胞的过度增殖与胶原沉积,从而延缓气道重塑进程。在VEGF信号通路方面,洋金花可能通过抑制SRC和Akt1的活化,降低VEGF表达及其受体信号转导,减少血管新生和血管通透性,缓解肺水肿和肺动脉高压^[46]。这些多通路、多靶点的调控机制共同构成了洋金花改善COPD的综合作用网络。

香烟烟雾暴露是诱发COPD的关键危险因素之一。本次研究采用气管内滴注LPS结合香烟烟雾暴露构建COPD动物模型,是COPD研究中应用最广泛的造模方法之一。该模型得以广泛应用的原因在于,大鼠经此方法造模后表现为典型的慢性阻塞性肺病症状,包括肺通气功能障碍、支气管-肺组织慢性炎症浸润及肺气肿改变^[14]。此外该模型还因其操作的便捷性与结果的高度可重复性而备受青睐。与正常组比较,模型组大鼠肺组织损伤明显,炎性细胞浸润较重,表明造模成功;与模型组比较,各给药组大鼠血清中肺损伤得到改善,肺部炎症程度减轻,表明洋金花可以有效改

善COPD。Western blot分析揭示,在模型组大鼠的肺组织内,蛋白表达明显失调。cleaved Caspase-3、EGFR、MMP-9、 α -SMA、MUC5AC和SRC蛋白均表现为显著的上调,p-Akt蛋白的表达则被显著抑制,而洋金花可使cleaved Caspase-3、EGFR、MMP-9、 α -SMA、MUC5AC、SRC的表达水平降低,并提升p-Akt的表达量。疗效呈现明显的剂量依赖性与调节模式差异:洋金花低剂量组虽在所有指标上较模型组均有改善,但无一恢复至正常状态;中剂量组在使MUC5AC恢复正常的同时,将MMP-9、 α -SMA和cleaved Caspase-3抑制至正常水平以下,伴随p-Akt的过度激活;高剂量组虽使p-Akt恢复正常水平,但对cleaved Caspase-3的抑制效果较中剂量组减弱,且未能有效下调EGFR和SRC表达,提示可能存在疗效平台。上述现象表明,洋金花对COPD肺损伤的治疗作用并非依赖于单一通路,而是呈现多靶点特性,其通过同时调节SRC/EGFR及PI3K/Akt等关键信号节点,协同发挥了肺保护效应。

本研究基于网络药理学系统地分析了洋金花防治COPD的主要活性成分及潜在作用机制。洋金花的活性成分睡茄内酯D、阿托品等可与Akt1、EGFR等核心靶点特异性结合,调控PI3K/Akt、VEGF等信号通路,从抑制炎症反应、改善氧化应激、调节气道平滑肌功能等多个层面缓解COPD病理进程。尤其是通过调控PI3K/Akt信号通路,洋金花不仅可有效抑制炎症反应、调控细胞凋亡,还显著缓解了气道重塑过程和黏液高分泌现象,凸显其多靶点、多通路的治疗优势。本项研究的成果具有双重意义:一方面,为洋金花资源的深度开发、可持续利用及其在临床实践中的应用奠定了坚实的理论基础;另一方面,研究结果也为COPD的未来治疗策略提供了重要的参考与指导。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] DIAS F B, FONSECA C M, RODRIGUES C, et al. Exploring clinical control of COPD: Insights from a Portuguese outpatient population[J]. *Chronic Obstr Pulm Dis*, 2025, 12(5):390-398.
- [2] 李姝润,陈亚红. GOLD关于慢性阻塞性肺疾病合并症更新变迁20年[J]. *中国医学前沿杂志:电子版*, 2024, 16(6):6-12.
- [3] LI S R, CHEN Y H. Twenty years of updates of GOLD on the evolution of COPD complications[J]. *Chin J Front Med Sci: Electron Vers*, 2024, 16(6):6-12.
- [4] 王翠,施敏骅. 经鼻高流量氧疗治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重合并II型呼吸衰竭的临床疗效观察[J]. *中国呼吸与危重症监护杂志*, 2021, 20(11):807-812.

- WANG C, SHI M H. Clinical efficacy observation of high-flow nasal cannula oxygen therapy in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with type II respiratory failure[J]. *Chin J Respir Crit Care Med*, 2021, 20(11): 807-812.
- [4] ADAMS T S, SCHUPP J C, BALAYEV A, et al. Alveolar epithelial cell plasticity and injury memory in human pulmonary fibrosis[J]. *bioRxiv*, 2025, doi: 10. 1101/2025. 06. 10. 658504.
- [5] CHOI J Y. Pathophysiology, clinical manifestation, and treatment of tuberculosis-associated chronic obstructive pulmonary disease: A narrative review[J]. *Ewha Med J*, 2025, 48(2): e24.
- [6] ROBLES-HERNANDEZ R, RIVERA R M, PARAMO-PEREZ M, et al. Immunohistochemical analysis of mastocyte inflammation: A comparative study of COPD associated with tobacco smoking and wood smoke exposure[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(7): 1593.
- [7] GONCALVES B, HARKESS-MURPHY E, CUND A, et al. Patient perceptions on the role of informal caregiver support in managing advanced COPD[J]. *J Patient Exp*, 2025, doi: 10. 1177/ 23743735251341727.
- [8] 赵卫华, 刘南飞, 李尤佳, 等. 从气血同治探讨慢性气道疾病的异病同治[J]. *世界中医药*, 2024, 19(9): 1293-1296.
- ZHAO W H, LIU N F, LI Y J, et al. Homotherapy of different diseases for chronic airway diseases from simultaneous treatment of qi and blood[J]. *World Chin Med*, 2024, 19(9): 1293-1296.
- [9] 朱金莲, 邓颖嘉, 何燕珊, 等. 洋金花的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(23): 201-209.
- ZHU J L, DENG Y J, HE Y S, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacological effect and clinical applications of *daturae flos*[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(23): 201-209.
- [10] KLAUSTERMEYER W B, WONG S C, KUROHARA M L, et al. Absence of tachyphylaxis to inhaled atropine in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 140(3): 582-585.
- [11] WHELPTON R, HURST P R, METCALFE R F, et al. Liquid chromatographic determination of hyoscyne (scopolamine) in urine using solid phase extraction[J]. *Biomed Chromatogr*, 1992, 6(4): 198-204.
- [12] DEMGNE L W, TSOPMENE U J, KIANFE B Y, et al. Chemical constituents and antimicrobial activity of the aerial part of *Solanum betaceum* Cav. (Solanaceae)[J]. *Nat Prod Res*, 2024, 40(2): 1-9.
- [13] NUMAKURA T, SUGIURA H, AKAIKE T, et al. Production of reactive persulfide species in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 2017, 72(12): 1074-1083.
- [14] 彭冬冬, 江芝, 陈相池, 等. 定量口鼻吸入法建立大鼠慢性阻塞性肺病模型[J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(9): 1114-1125.
- PENG D D, JIANG Z, CHEN X C, et al. Homotherapy of different diseases for chronic airway diseases from simultaneous treatment of Qi and blood[J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2023, 31(9): 1114-1125.
- [15] 马慧敏, 刘起展, 陆璐, 等. 慢性阻塞性肺病动物模型建立的研究进展[J]. *实用预防医学*, 2019, 26(11): 1406-1409.
- MA H M, LIU Q Z, LU L, et al. Research progress on the establishment of animal models of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pract Prev Med*, 2019, 26(11): 1406-1409.
- [16] 胡蓉, 严国锋, 姜虹, 等. 改良吸烟复合气道内注入LPS法COPD大鼠模型的建立[J]. *实验动物与比较医学*, 2009, 29(3): 153-156.
- HU R, YAN G F, JIANG H, et al. A modified passive smoking and endo-tracheal instillation of LPS method for establishment of COPD models in rats[J]. *Lab Ani Com Med*, 2009, 29(3): 153-156.
- [17] DE Vos J, NAIR S, MATHEW T, et al. Assessing self-reported physical activity levels in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients: A comprehensive analysis using the behavioral risk factor surveillance system-web enabled analysis tool (BRFSS-WEAT) data[J]. *Cureus*, 2025, 17(6): e86206.
- [18] 肖心儒, 施宇佳, 张倩. 慢性阻塞性肺疾病生物学标志物的研究进展[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2023, 43(7): 1011-1016.
- XIAO X R, SHI Y J, ZHANG J. Research progress on biomarkers of chronic obstructive pulmonary diseases[J]. *J Nanjing Med Univ (Nat Sci)*, 2023, 43(7): 1011-1016.
- [19] CORLATEANU A, COVANTSEV S, IASABASH O, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and depression-the vicious mental cycle[J]. *Healthcare (Basel)*, 2025, 13(14): 1699.
- [20] CHU Q, ZHANG Y, SHEN N, et al. Fyn kinase mediates the development of rats with chronic obstructive pulmonary disease by modulating the activation of p38 MAPK and NF-kappaB[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2025, 28(7): 880-887.
- [21] GAO W, YUAN C, ZHANG J, et al. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: Effects on inflammation and oxidant injury[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129(12): 1011-1023.
- [22] ZHANG Y, HOU H, SUI W, et al. Impact of ATP synthase subunit beta on TLR signaling pathway in promoting airway remodeling and heterogeneity of small airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Innate Immun*, 2025, 17(1): 1-27.
- [23] YANG H, CHANG J, WU J, et al. Blood perfusion at Feishu (BL13): A potential early warning biomarker for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Integr Med*, 2025, doi: 10. 1016/j. joim. 2025. 07. 003.
- [24] MARWAHA A S, COCKCROFT D, TAM J, et al. Metastatic tracheal melanoma misdiagnosed as chronic obstructive pulmonary disease: A case report[J]. *Respir Med Case Rep*, 2025, 57: 102262.
- [25] FANG J, WOLTERS J C, RAFIE K, et al. Extracellular vesicles from bronchoalveolar lavage fluid provide insights into the inhaled corticosteroids treatment response in COPD[J]. *Respir Res*, 2025, 26(1): 254.
- [26] DE S, SARDA A A. Comparison of oscillometry with lung function parameters between patients with stable bronchial asthma with airflow obstruction and chronic obstructive

- pulmonary disease[J]. BMC Pulm Med, 2025, 25(1):333.
- [27] 刘建,刘忠义,赵文鹏,等. 陀罗参灵益金胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期30例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(2): 42-43.
- LIU J, LIU Z Y, ZHAO W P, et al. Observation on Tuoluo Shenling Yijin capsules in the treatment of 30 cases with stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Chin Med Mod Dist Edu Chin, 2011, 9(2):42-43.
- [28] HERBERT J, THIERMANN H, WOREK F, et al. COPD and asthma therapeutics for supportive treatment in organophosphate poisoning[J]. Clin Toxicol (Phila), 2019, 57(7):644-651.
- [29] MA N, LIANG X N, CHEN Q F, et al. Proteogenomic verifies targets underlying erythromycin alleviate neutrophil extracellular traps-induced inflammation[J]. Respir Res, 2025, 26(1): 155.
- [30] LI J, NIU L, HUANG H, et al. 1-O-Acetylbritannilactone exerts anti-inflammatory and anti-MUC5AC effects by targeting PKC-alpha and downregulating the SRC/EGFR/MAPK signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 161:114979.
- [31] YE Z, ZHANG J, KUMAR A, et al. Redox signaling-mediated S-glutathionylation of protein disulfide isomerase A1 initiates intrinsic apoptosis and contributes to accelerated aging[J]. Redox Biol, 2025, 85: 103680.
- [32] 张凯民, 萧绮俐, 郭植玉, 等. 国家中药复方专利内治卵巢囊肿的用药规律与作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25(2):165-171.
- ZHANG K M, XIAO Q L, GUO Z Y, et al. Medication rules and mechanism of internal therapy of traditional Chinese medicine compound patents in the treatment of ovariancysts[J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2025, 25(2):165-171.
- [33] 张毅. 从M3受体角度研究芪蛭皱肺颗粒治疗COPD模型大鼠的抗炎机制[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2020.
- ZHANG Y. Study on the anti-inflammatory mechanism of Qizhi zhoufei granule in the treatment of COPD Model rats from the perspective of M3 receptor[D]. Lanzhou: Gansu University of Chinese Medicine, 2020.
- [34] RAAFAT K M, ABDELWAHAB I A, EL-ZAHABY S A. Nanocubosomes of the phyto-active principle in *Withania somnifera*: LC-MS-NMR, anti-microbial, and insights of the anti-neuropathic and anti-inflammatory mechanism[J]. Fitoterapia, 2024, 178: 106196.
- [35] PEZZUTO A, RICCI A, TAMMARO A, et al. Oxidative stress in smokers with and without COPD: What variables are associated?[J]. Minerva Med, 2025, 116(5):369-374.
- [36] ZHU Z, GONG D, CHEN Y, et al. A review of research advances in the modulation of olfactory receptors for COPD inflammation and airway remodeling[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1612165.
- [37] 梁亚萍, 王略力, 黄蓉, 等. 调控cAMP通路防治慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(12):1773-1777.
- LIANG Y P, WANG L L, HUANG R, et al. Research progress in regulating cAMP pathway to prevent and treat chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin Pharmacol Bull, 2022, 38(12):1773-1777.
- [38] LIAO K, YANG D, JIN L, et al. Bidirectional mendelian randomization and single-cell sequencing reveal T cell-mediated causal links between COPD and lung adenocarcinoma[J]. Int J Surg, 2025, 111(7):4528-4538.
- [39] 张真, 杨亿然, 刘雨, 等. 桂枝茯苓丸对慢性阻塞性肺疾病小鼠气道重塑的影响[J]. 中成药, 2023, 45(11):3592-3598.
- ZHANF Z, YANG Y R, LIU Y, et al. Effects of Guizhi Fuling pill on airway remodeling in mouse models of COPD[J]. Chin Tradit Patent Med, 2023, 45(11):3592-3598.
- [40] LI H, HUANG C, SU R, et al. Developing a panel of shared susceptibility genes as diagnostic biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease and heart failure[J]. Comput Biol Med, 2025, 196(Pt A):110657.
- [41] AKGUN K B, DOGAN S, DIKMEN N. Evaluation of kallistatin levels in COPD exacerbations[J]. Can Respir J, 2025, doi: 10.1155/carj/4440479.
- [42] TAN J, LIU Y, CHENG Y, et al. New withanolides with anti-inflammatory activity from the leaves of *Datura metel* L[J]. Bioorg Chem, 2020, 95: 103541.
- [43] PAN J, CHANG Q, WANG X, et al. Activation of Akt/GSK3beta and Akt/Bcl-2 signaling pathways in nickel-transformed BEAS-2B cells[J]. Int J Oncol, 2011, 39(5):1285-1294.
- [44] WANG J, ZHU M, WANG L, et al. Amphiregulin potentiates airway inflammation and mucus hypersecretion induced by urban particulate matter via the EGFR-PI3Kalpha-Akt/ERK pathway[J]. Cell Signal, 2019, 53:122-131.
- [45] LEE K, LEE C, WOO J, et al. Cigarette smoke extract enhances IL-17A-induced IL-8 production via up-regulation of IL-17R in human bronchial epithelial cells[J]. Mol Cells, 2018, 41(4): 282-289.
- [46] YAO L, CHEN Z, GAN S, et al. Soluble E-cadherin contributes to inflammation in acute lung injury via VEGF/VEGFR2 signaling[J]. Cell Commun Signal, 2025, 23(1):113.

[责任编辑 周冰冰]