

玉屏风散加味方干预慢性阻塞性肺疾病气道重塑的探讨

程羽, 陈静, 张晓梅, 羊忠山, 袁嘉丽*, 陈雨
(云南中医学院, 昆明 650500)

[摘要] **目的:**探究玉屏风散加味方对慢性阻塞性肺疾病(COPD)气道重塑病理形态的影响及其对相关细胞因子基质金属蛋白酶-9(MMP-9),金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)的影响。**方法:**SD大鼠48只,除正常组8只外,其余各组大鼠采用烟熏加脂多糖滴入叠加法复制COPD动物模型,造模成功的大鼠随机分为模型组,玉屏风散加味方高、中、低剂量组(30,10,5 g·kg⁻¹),阳性药物组(罗红霉素胶囊),ig给药30 d后,取大鼠肺组织做病理切片,苏木素-伊红(HE)染色观察肺组织病理学变化,并用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测大鼠肺泡灌洗液(BALF)中的MMP-9,TIMP-1,TGF- β_1 的含量。**结果:**与正常组比较,模型组大鼠肺组织病理形态出现显著改变,支气管壁黏膜充血,水肿以肺泡巨噬细胞(AM),中性粒细胞(NEU),淋巴细胞(LYM),嗜酸性粒细胞(EOS)炎性细胞浸润较为明显,模型组MMP-9,TIMP-1,TGF- β_1 表达水平明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,玉屏风散加味方组大鼠肺组织纤毛倒伏、粘连、缺失;上皮细胞坏死、脱落;支气管壁黏膜充血、水肿以及AM,NEU炎性细胞浸润程度均有所改善,其中高剂量组较为明显($P < 0.05$),玉屏风散加味方高、中剂量组下调细胞因子MMP-9,TIMP-1,TGF- β_1 表达水平明显($P < 0.05$)。**结论:**玉屏风散加味方可影响COPD气道重塑的病理形态,下调MMP-9,TIMP-1和TGF- β_1 的过度表达,可能为该方药干预COPD气道重塑作用机制之一,且以高剂量效果最为明显。

[关键词] 玉屏风散加味方;慢性阻塞性肺疾病;基质金属蛋白酶-9;金属蛋白酶组织抑制剂-1;转化生长因子- β_1 ;病理形态学

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)22-0108-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016220108

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160919.1338.038.html>

[网络出版时间] 2016-09-19 13:38

Intervention Effect of Modified Yupinfeng San on COPD Airway Remodeling

CHENG Yu, CHEN Jing, ZHANG Xiao-mei, YANG Zhong-shan, YUAN Jia-li*, CHEN Yu
(Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of modified Yupinfeng San (MYS) on the pathological morphology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) airway remodeling, and its regulatory effect on relevant cytokines matrix metalloproteinases-9 (MMP-9), tissue inhibitors metalloproteinases-1 (TIMP-1) and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1). **Method:** Totally 60 SD rats were selected. Except for 10 rats in the normal group, all of the remaining rats were included in the COPD animal model by means of smoking and lipopolysaccharide dripping and overlaying method. After the successful modeling, the rats were randomly divided into the model group, MYS high, middle and low-dose groups, and the positive drug group (Roxithromycin capsules). After the administration for 30 days, rat lung tissues were collected to prepare pathological slices. HE staining was used to observe histopathological changes in lung tissues, and ELISA method was adopted to detect MMP-9, TIMP-1 and TGF- β_1 in rat bronchialveolar lavage fluid (BALF). **Result:** Compared with the normal

[收稿日期] 20151010(004)

[基金项目] 国家自然科学基金地区项目(81460684);云南省科技厅基础研究重点项目(2013FA041);云南省应用基础研究计划面上项目(2015FB194)

[第一作者] 程羽,博士,讲师,从事中西医结合基础研究,Tel:0871-65919932,E-mail:477787404@qq.com

[通讯作者] *袁嘉丽,博士,教授,从事中西医结合基础研究,Tel:0871-65919932,E-mail:YJL6688767@sina.com

group, the model group showed significant changes in lung tissue pathology morphology ($P < 0.05$), with mucosal hyperemia and edema on bronchial walls, significant inflammatory cell infiltration in alveolar macrophages (AM), neutrophil (NEU), lymphocyte (LYM) and eosinophils (EOS), and significant increases in MMP-9, TIMP-1 and TGF- β_1 expression levels ($P < 0.05$); compared with the model group, MYS groups showed lodging, adhesion and missing in lung cilia, epithelial cell necrosis and detachment, and alleviation in bronchial mucosal hyperemia and edema, and inflammatory cell infiltration in AM and NEU, which was evident in the high dose group ($P < 0.05$). In MYS high and middle-dose groups, cytokines MMP-9, TIMP-1 and TGF- β_1 expression levels decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** MYS may affect the pathological changes of COPD airway remodeling, one of its action mechanisms in intervening COPD airway remodeling may be the down-regulation of excessive MMP-9, TIMP-1 and TGF- β_1 expressions, which is most obvious in the high-dose group.

[**Key words**] modified Yupinfeng San; chronic obstructive pulmonary disease; matrix metalloproteinases-9; tissue inhibitors metalloproteinases-1; transforming growth factor- β_1 ; pathomorphology

雾霾等环境污染日益严峻,对慢性阻塞性肺疾病(COPD)的影响越来越明显,加之该病患率高、并发症严重、患者经济负担重且目前现有医疗措施难以有效控制其肺功能下降等特点,COPD已引起公众关注和重视。气道重塑是COPD持续发展的关键因素,更是COPD不可逆气流受限的主要病理基础,其主要病理形态改变为上皮组织的损伤,炎症细胞的浸润,管壁纤维性增生增厚等。影响或阻断气道重塑病变进展,对于干预COPD的发生发展至关重要^[1]。

当调节降解气道和细胞外基质(ECM)代谢基质金属蛋白酶-9(MMP-9)过度表达,会释放血管内皮生长因子,加剧平滑肌细胞移行,促使气道重塑的发生发展^[2]。基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)可抑制MMP-9,减少其与血管内皮生长因子释放及上皮细胞移行等活动^[3]。转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)在气道重塑过程中发挥重要作用,可导致支气管形态改变、肺组织纤维化等^[4]。

玉屏风散方源在《丹溪心法》、《医方类聚》等古籍中均有记载^[5]。全方由黄芪、白术、防风组成,益气固表、健脾实卫以为治。现代多应用于素体亏虚所致反复外感诱发导致的上呼吸道感染类疾病。李庆生教授临床以玉屏风散加味方治疗COPD疗效显著,本文期冀探究该方对COPD气道重塑病理改变的影响以及调节MMP-9, TIMP-1和TGF- β_1 的作用,为防治COPD提供一些实验依据和临床思路。

1 材料

1.1 动物 SPF级SD大鼠48只,体重(200 ± 20)g,由四川省达硕生物研究所提供,动物合格证号SCXK(川)2014-0023。

1.2 药物及试剂 玉屏风散加味方组方:黄芪 18

g,白术 12 g,防风 15 g,三七 9 g,莪术 12 g,桑白皮 15 g,浙贝母 15 g,白芥子 15 g。脂多糖(LPS,美国Sigma公司,批号L-2880),红塔山牌香烟,MMP-9, TIMP-1及TGF- β_1 酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(美国RD公司,批号分别为MMPT90, MTM100, MB100B),手术剪、眼科镊、静脉留置针等。

1.3 仪器 CHA型显微镜(日本Olympus公司), RM2235型石蜡切片机及HI 1210型摊片机(德国Leica公司),SPetraMax 340PC384型酶标仪(美国MD公司),Biocel型超纯水制备系统(美国Milli-Q公司),DW-HL388型-80℃超低温冰箱(中科美菱公司),YP型电子天平(上海光正医疗器械有限公司), Allegra 25R型台式高速离心机(美国Beckman公司),自制有机玻璃烟熏箱(50 cm × 30 cm × 40 cm)。

2 方法

2.1 药物配置与分组 玉屏风散加味方以成人每日治疗剂量根据大鼠体表面积换算为其等效剂量,以此作为中剂量(10 g·kg⁻¹),经过浓缩和稀释获得高、低剂量(30, 5 g·kg⁻¹),每日ig 2 mL。阳性药罗红霉素胶囊按成人(60 kg)临床每日用量换算大鼠每日所需给药量为0.027 g·kg⁻¹,每日ig 2 mL。动物随机分为正常组、模型组、不同剂量玉屏风散加味方组(高、中、低)和阳性药物组,每组8只。

2.2 建立COPD动物模型 采用被动吸烟加气管内注入LPS的方法复制COPD大鼠模型^[5]。除正常组外,其余各实验组大鼠分别于第1, 14天ip10%水合氯醛麻醉后,固定于大鼠解剖台上,暴露颈部,用1 mL注射器以水平方向15度斜刺进入气管注入LPS,实验第2~56天(注射LPS当天除外)将大鼠置入自制密闭的有机玻璃箱内,每次被动吸烟4支,持续30 min/天。正常组不予烟熏,但注入等量生理

盐水。

2.3 肺泡灌洗液(BALF)采集方法^[6] 麻醉大鼠,暴露气管和双肺,结扎右主支气管,经留置针将生理盐水灌入气道并来回抽吸,回收 BALF 液,于 4 ℃ 4 000 r·min⁻¹离心 20 min。收集上清液,置 -20 ℃ 冰箱保存。灌洗后取右肺于 10% 福尔马林固定液内清洗浸泡 30 min 备用。

2.4 气道病理指标评分 根据曾华东等^[7]设计的小气道病变评估方法和标准加以观察,根据小气道炎症及小气道重塑的情况进行评分,观察以下 8 项指标:(1)上皮纤毛倒伏粘连缺失;(2)上皮变性坏死、脱落;(3)支气管壁黏膜充血水肿;(4)支气管壁中性粒细胞(NEU)浸润;(5)支气管壁淋巴细胞(LYM)浸润;(6)支气管壁肺泡巨噬细胞(AM)浸润;(7)支气管壁嗜酸性粒细胞(EOS)浸润;(8)平滑肌细胞增生。按照上述 8 项指标对各组大鼠分别进行评分,评分标准:无病变为 0 分,轻、中、重度异常分别为 1,2,3 分,累计各指标得分。

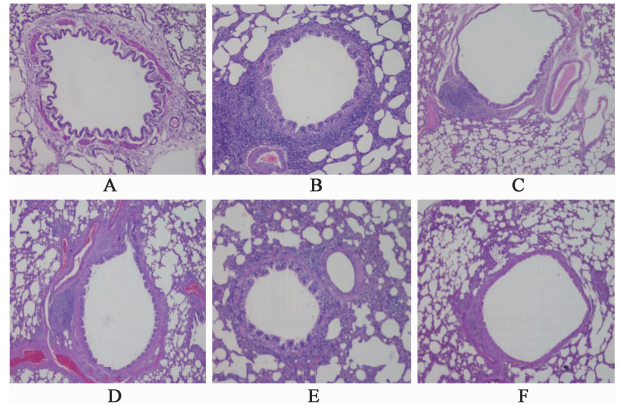
2.5 细胞因子检测方法 参照 ELISA 说明书具体步骤,检测各组大鼠 BALF 中 MMP-9, TIMP-1 和 TGF-β₁ 的表达水平。

2.6 统计学分析 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析处理。数据结果符合正态分布,剂量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据符合正态分布,组间比较采用单因素方差分析。两两比较时,方差齐用 LSD 检验,方差不齐用 DunnettT3 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对 COPD 大鼠肺组织病理变化的影响 正常组支气管管腔未见狭窄,支气管黏膜纤毛柱状上皮细胞完整丰富,纤毛排列整齐。肺组织支气管及肺泡结构清晰,肺泡壁完整,肺泡空腔无扩大;气道黏膜上皮完整。模型组支气管管腔可见明显狭窄,支

气管纤毛上皮细胞变性、坏死、脱落;支气管周围可见大量炎性细胞浸润;肺泡结构紊乱,肺泡壁变薄或断裂,肺泡腔扩大,融合成肺大泡。药物干预组与模型组比较,玉屏风散加味方高、中剂量组支气管纤毛上皮细胞变性、坏死、脱落有所减轻;管腔内分泌物减少,支气管周围炎性细胞浸润程度减轻,其中高剂量组对气道病变改善更为明显;玉屏风散加味方低剂量组则对肺泡结构紊乱,肺泡壁改变及肺大泡出现等病理变化影响不大。见图 1。



A. 正常组;B. 模型组;C. 屏风散加味方 30 g·kg⁻¹组;D. 屏风散加味方 10 g·kg⁻¹组;E. 屏风散加味方 5 g·kg⁻¹组;F. 罗红霉素胶囊组
图 1 玉屏风散加味方对 COPD 大鼠肺组织病理变化的影响(HE, ×100)

Fig.1 Effects of modified Yupingfeng San on lung tissue pathology in rats(HE, ×100)

3.2 对 COPD 大鼠气道黏膜上皮病变评分的影响 与正常组比较,模型组大鼠纤毛倒伏、粘连、缺失明显;上皮细胞明显坏死、脱落;支气管壁可见明显的黏膜充血、水肿,差异具有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,玉屏风散加味方高、中剂量组大鼠肺组织上述病变均有所改善,差异具有统计学意义($P < 0.05$);但低剂量组改善不明显,无统计学意义。见表 1。

表 1 玉屏风散加味方对 COPD 大鼠气道黏膜上皮病变评分的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Effects of modified Yupingfeng San on airway mucosa epithelial lesions in COPD rats($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	纤毛倒伏、粘连、缺失	黏膜变性、坏死、脱落	黏膜充血、水肿
正常	-	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
模型	-	2.23 ± 0.19 ¹⁾	2.17 ± 0.28 ¹⁾	2.32 ± 0.28 ¹⁾
屏风散加味方	30	1.71 ± 0.59 ^{2,3)}	1.76 ± 0.52 ²⁾	1.83 ± 0.37 ²⁾
	10	1.94 ± 0.37 ²⁾	1.83 ± 0.33 ²⁾	1.95 ± 0.41 ²⁾
	5	2.18 ± 0.35	2.15 ± 0.35	2.06 ± 0.43
罗红霉素胶囊	0.027	1.70 ± 0.59 ²⁾	1.72 ± 0.46 ²⁾	1.70 ± 0.51 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$;与屏风散加味方低剂量组比较³⁾ $P < 0.05$ (表 2,3 同)。

3.3 对 COPD 大鼠气管壁炎症细胞浸润病变评分的影响 与正常组比较,模型组大鼠可见肺泡 AM,

NEU,LYM 及 EOS 浸润,差异具有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,屏风散加味方高剂量组大鼠

AM, NEU 情况有所改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。但罗红霉素胶囊组、玉屏风散加味方药物

干预组与模型组比较 LYM, EOS 浸润程度均无改善。见表 2。

表 2 玉屏风散加味方对 COPD 大鼠气管壁炎症细胞浸润病变评分的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effects of modified Yupingfeng San on gas pipe wall lesion score inflammatory cells infiltration in COPD rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	AM 浸润	NEU 浸润	LYM 浸润	EOS 浸润
正常	-	0.47 ± 0.20	0.62 ± 0.14	0.91 ± 0.44	0.42 ± 0.21
模型	-	1.85 ± 0.43 ¹⁾	1.96 ± 0.43 ¹⁾	1.62 ± 0.47 ¹⁾	1.57 ± 0.63 ¹⁾
玉屏风散加味方	30	1.38 ± 0.40 ²⁾	1.55 ± 0.39 ²⁾	1.57 ± 0.39	1.33 ± 0.50
	10	1.49 ± 0.50	1.63 ± 0.43	1.56 ± 0.42	1.42 ± 0.57
	5	1.73 ± 0.38	1.87 ± 0.40	1.64 ± 0.48	1.64 ± 0.62
罗红霉素胶囊	0.027	1.19 ± 0.44 ²⁾	1.23 ± 0.52 ²⁾	1.53 ± 0.50	1.15 ± 0.36

3.4 对 COPD 大鼠细胞因子 MMP-9 表达水平的影响 与正常组比较, 模型组大鼠 MMP-9, TIMP-1 及 TGF-β₁ 表达水平升高, MMP-9/TIMP-1 明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 屏风散

加味方高、中剂量组大鼠 MMP-9, TIMP-1 及 TGF-β₁ 表达水平降低, 差异具有统计学意义, 屏风散加味方各剂量组升高 MMP-9/TIMP-1, 但无统计学差异。见表 3。

表 3 玉屏风散加味方对 COPD 大鼠细胞因子 MMP-9, TIMP-1 和 TGF-β₁ 表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Effects of modified Yupingfeng San on cytokines MMP-9, TIMP-1 and TGF-β₁ expression levels in COPD rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	MMP-9/μg·L ⁻¹	TIMP-1/μg·L ⁻¹	MMP-9/TIMP-1	TGF-β ₁ /μg·L ⁻¹
正常	-	0.61 ± 0.11	0.75 ± 0.21	1.21 ± 0.23	22.48 ± 0.79
模型	-	9.03 ± 1.24 ¹⁾	16.11 ± 3.47 ¹⁾	0.62 ± 0.26 ¹⁾	44.63 ± 13.3 ¹⁾
玉屏风散加味方	30	4.87 ± 1.51 ^{2,3)}	8.07 ± 2.61 ^{2,3)}	0.87 ± 0.31	33.06 ± 7.47 ²⁾
	10	5.94 ± 1.48 ²⁾	12.06 ± 4.82 ²⁾	0.72 ± 0.19	34.32 ± 7.09 ²⁾
	5	7.88 ± 2.52	15.13 ± 1.98	0.70 ± 0.38	40.51 ± 11.87
罗红霉素胶囊	0.027	4.63 ± 1.96 ²⁾	8.33 ± 2.78 ²⁾	0.79 ± 0.28	30.94 ± 9.53 ²⁾

4 讨论

中医学将 COPD 归属“肺胀”范畴,“气虚痰瘀”乃基本病机^[8]。气虚是 COPD 气道重塑之根基,故本方黄芪补气,推动津液疏布,以除浊痰,又施白术,燥湿祛痰,培土生金,二药配伍加强补益肺气作用;痰阻瘀血为气道重塑重要环节,因此,三七化痰生新,莪术破血散瘀,协同逐瘀;桑白皮泄肺平喘,浙贝母清热涤痰,白芥子消皮里膜外之痰。诸药配伍,补益不留邪,祛瘀不伤正,凑益气涤痰逐瘀之功。

炎症反应贯穿 COPD 始末,机体炎症应激时会促使 MMP-9 表达增强,而异常升高的 MMP-9 又通过破坏 ECM 及肺泡上皮结构。本实验正常组大鼠 MMP-9 表达水平极少,模型组明显升高。提示 MMP-9 参与了 COPD 气道重塑进程,与其他学者研究发现的“在 COPD 气道重塑的初期,NEU,AM 和支气管上皮细胞中的 MMP-9 表达就有升高”一致^[9]。通过玉屏风散加味方的调节干预后 MMP-9 表达明显下调,提示该方可抑制 MMP-9 过表达,可能与其“活血、化痰”功效带走病理代谢产物,以抵抗肺组织纤维化有关。

TIMP-1 可特异性抑制 MMP-9 活性,二者相互作用影响,共同维持呼吸道破坏与修复之间的平衡。

若二者失衡,则与支气管、肺泡壁等肺组织进行性破坏和不可逆的病理改变相关,如气道重塑。本实验正常组大鼠 TIMP-1 表达水平极少,但模型组明显升高,可能与 COPD 气道重塑改变, MMP-9 异常升高(如前所述)有关,故而, TIMP-1“本能”升高,以“匹配”MMP-9,发挥其抑制作用。通过玉屏风散加味方调节干预后 TIMP-1 表达明显下调,提示该方可直接下调 TIMP-1 表达水平,或者通过下调 MMP-9 间接调节 TIMP-1 表达,最终达到影响干预 COPD 气道重塑的作用。

需要提出的是,当 MMP-9/TIMP-1 之间 1:1 共价键被打破,会有 2 个不同导向,比值上升,以炎症反应为主,破坏组织;比值下降,以修复为主,可能出现组织的纤维化。而气道重塑是呼吸道炎症损伤过程中气道反复损伤与修复的结果。有学者证实,随着 COPD 大鼠造模周期的延长,肺组织 MMP-9 和 TIMP-1 表达水平也逐渐增高,说明 MMP-9 和 TIMP-1 在 COPD 及其合并症中起着重要作用,但 MMP-9/TIMP-1 却逐渐下降,说明 TIMP-1 在是否导致机体纤维化的进程中起重要作用^[10]。

本实验正常组 MMP-9/TIMP-1 为 1.01,模型组下降为 0.52,两组比较差异具有统计学意义,提示

造模后 MMP-9/TIMP-1 平衡失调,且以 TIMP-1 升高更显著。其原因可能是 TIMP-1 在抑制 MMP-9 的同时也引起了胶原过度沉积,虽使气道导向以修复为主,但仍可能出现向纤维化发展的趋势,最终导致气道重塑。

TGF- β_1 在细胞的生长、分化、免疫调节、炎症和损伤修复等方面发挥重要作用^[11]。作为一种多效性的细胞因子,其可促使小气道平滑肌的增殖和 ECM 合成,导致气道重塑。Crosby 等^[12]的实验表明,肺纤维化大鼠 TGF- β_1 含量增加,与本研究模型组 TGF- β_1 表达升高结果相符合。通过玉屏风散加味方调节干预后 TGF- β_1 表达下调,推测与该方调节 MMP-9 机制一致,为其“涤痰逐瘀”功效带走病理代谢产物,以减缓肺组织纤维化有关。

气道过多的黏液,需要黏液纤毛转运系统清除,若黏液清除障碍,易出现细菌繁殖增加,气体交换受阻的临床后果^[13]。此外,NEU,AM,LYM,EOS 等均参与了 COPD 的慢性炎症过程,炎症细胞数量变化及浸润程度的研究对于 COPD 等肺系疾病的具体发病机制研究具有重要意义^[14]。NEU 是介导炎症反应的主要细胞之一,其嗜天青颗粒中含有多种酶,其中弹性蛋白酶增加可以破坏 ECM 中大部分成分。NEU 及其派生的蛋白酶都可因过度降解基质而造成组织损伤^[15]。炎性刺激以及反复感染损伤致使其过度修复,出现气道上皮化和纤维化,引起气道重塑^[16]。由于细支气管具有壁薄、腔小、外膜与肺组织周围间没有潜在性腔隙相隔的特点,炎症势必累及肺组织周围致使 COPD 疾病形成。

本实验中药干预 COPD 动物模型后,大鼠肺组织纤毛倒伏、粘连、缺失;上皮细胞坏死、脱落;支气管壁黏膜充血、水肿等病理改变有所改善;大鼠气管壁炎症细胞浸润病变方面,虽然玉屏风散加味方对 LYM, EOS 浸润程度无影响,但高剂量组药物对 AM,NEU 浸润程度均有改善,差异有统计学意义。据此,笔者推测玉屏风散加味方改善“纤毛倒伏、粘连、缺失”等气道黏膜上皮病变情况可能是通过干预以 NEU 和 AM 为主的炎症细胞以减轻气道炎症刺激,进而减少气道过多分泌的黏液,修复纤毛转运功能。

最后,本实验发现,高剂量调节作用尤为明显,可为临床治疗 COPD 提供一些用药量效方面的思路 and 依据。

[参考文献]

[1] Postma D S, Timens W. Remodeling in asthma and

chronic obstructive pulmonary disease [J]. Proc Am Thorac Soc, 2006, 3(5):434-439.

[2] Sheu J R, Fong T H, Liu C M, et al. Expression of matrix metallo proteinase-9 in human platelets: regulation of platelet activation *in vitro* and *in vivo* studies [J]. British J Pharmacol, 2004, 143 (1): 193-201.

[3] 杨增建,王红,李雪峰. 基质金属蛋白酶-9 及金属蛋白酶组织抑制剂-1 比例失衡与支气管哮喘[J]. 新医学, 2010, 41(6):419-420.

[4] 喻东,夏熙郑. COPD 大鼠肺组织 TGF- β_1 及 CTGF 的表达及其相关性研究[J]. 中国实用医药, 2007, 2(36): 79-80.

[5] 路一平,陈德兴. 玉屏风散古今考[J]. 上海中医药杂志, 1986, 20(5):32-34.

[6] Chung K F. The role of airway smooth muscle in the pathogenesis of airway wall remodeling in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Proc Am Thorac Soc, 2005, 2(4):347-354.

[7] 曾华东,徐虹,李理,等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠模型肺泡巨噬细胞炎症及调控机制探讨[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(2):133-137.

[8] 刘健,刘忠义,赵文鹏. 中医治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期浅析[J]. 河北中医杂志, 2011, 33(2): 224-225.

[9] 李建生,王至婉,王明航,等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期肺功能与证素及基础证分布规律的相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(7):1500-1503.

[10] 孔英君,孙文学,霍建民,等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清基质金属蛋白酶及其抑制因子与细胞黏附因子和血管内皮黏附因子的关系研究[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(16): 1294-1296.

[11] 毕丽鑫. MMP-9 和 TIMP-1 在大鼠 COPD 合并肺间质纤维化的作用[D]. 石家庄:河北医科大学, 2010.

[12] Crosby L M, Waters C M. Epithelial repair mechanisms in the lung[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2010, 298(6): 715-731.

[13] 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.

[14] Ficker J H. Physiology and pathophysiology of bronchial secretion[J]. Pneumologie, 2008, 62(1):11-13.

[15] Haczku A. The dendritic cell niche in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respir Res, 2012, 13(1): 1-3.

[16] Kunz L I, Lapperre T S, Snoeck-Stroband J B, et al. Smoking status and anti-inflammatory macrophages in bronchoalveolar lavage and induced sputum in COPD [J]. Respir Res, 2011, 12(1): 1-11.

[责任编辑 周冰冰]