

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.15.004

盐酸氨溴索对烟所致慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织细胞凋亡和血管重塑的作用机制研究*

陈丽展¹ 吴 朔² 张 艳² 张 瑶¹ 方 圆^{2Δ}

(1 西安国际医学中心医院胸科医院呼吸内科 陕西 西安 710000; 2 空军军医大学附属第一医院呼吸内科 陕西 西安 710000)

摘要 目的: 盐酸氨溴索对烟所致慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)大鼠肺组织细胞凋亡和血管重塑的作用机制研究。**方法:** 将SD大鼠随机分为4组, 每组20只, 依次为正常组、模型组、实验组、对照组。模型组、实验组、对照组大鼠采延安香烟烟熏64天构建慢性阻塞性肺大鼠模型, 正常组大鼠室温下正常饲养。烟熏结束后, 实验组、对照组大鼠每日分别皮下注射5ml 盐酸氨溴索(20 mg/kg)和5 mL的盐酸班布特罗(20 mg/kg), 正常组、模型组分别腹腔注射等剂量的生理盐水。在药物干预28天后, 苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosinstaining, HE)、弹力纤维(elastic van gieson, EVG)染色、TUNNEL染色、免疫组化染色、Western blot检测各组大鼠肺组织病理、血管重塑、肺组织的细胞凋亡、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smoothmus-cleactin, α -SMA)和血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达、以及Caspase-3、Bax和Bcl-2的表达水平。**结果:** 与正常组相比, 模型组肺组织损伤明显, 肺小动脉中膜厚度明显增加, 血管肌化程度、细胞的凋亡率、 α -SMA和VEGF、Caspase-3、Bax的表达明显升高, Bcl-2的表达明显降低, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 与模型组相比, 实验组和对照组大鼠肺组织损伤明显改善, 肺小动脉中膜厚度明显减小, 血管肌化程度、细胞的凋亡率、 α -SMA和VEGF、Caspase-3、Bax的表达明显降低, Bcl-2的表达明显升高, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:** 盐酸氨溴索能抑制肺组织的细胞凋亡以及改善其血管重塑, 保护COPD大鼠的肺组织。

关键词: 盐酸氨溴索; 慢性阻塞性肺疾病; 细胞凋亡; 血管重塑

中图分类号: R-33; R563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)15-2817-07

Mechanism of Ambroxol Hydrochloride on Cell Apoptosis and Vascular Remodeling of Lung Tissue in Rats with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Caused by Tobacco*

CHEN Li-zhan¹, WU Shuo², ZHANG Yan², ZHANG Yao¹, FANG Yuan^{2Δ}

(1 Department of Respiratory Mediicine, Thoracic hosiptal, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;

2 Department of Respiratory Mediicine, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China)

ABSTRACT Objective: To explore mechanism of Ambroxol Hydrochloride on cell apoptosis and vascular remodeling of lung tissue in Rats with chronic obstructive pulmonary disease caused by tobacco. **Methods:** SD rats were randomly divided into 4 groups, 20 in each group, followed by normal group, model group, experimental group, and control group. Rats in the model group, experimental group and control group were smoked for 64 days with Yan'an cigarettes to construct a chronic obstructive pulmonary rat model, and the normal group rats were kept at room temperature. After smoking, rats in the experimental group and the control group were injected subcutaneously with 5 mL ambroxol hydrochloride (20 mg / kg) and 5 mL banbutrolol hydrochloride (20 mg / kg) daily. The normal group and the model group were injected intraperitoneally with the same dose of normal saline. After 28 days of drug intervention, hematoxylin-eosinstaining (HE), elastic van gieson (EVG) staining, TUNNEL staining, immunohistochemical staining, and Western blot were used to detect the lung tissue pathology of each group of rats, Vascular remodeling, cell apoptosis of lung tissue, the expression of α -smoothmus-cleactin (α -SMA) and Vascular endothelial growth factor (VEGF), the expression levels of Caspase-3, Bax And Bcl-2. **Results:** Compared with the normal group, the lung tissue of the model group was significantly damaged, the thickness of the pulmonary arterioles was significantly increased, the degree of vascular myogenesis, the apoptosis rate of cells, and the expressions of α -SMA and VEGF, Caspase-3, and Bax were significantly increased. The expression of Bcl-2 was significantly reduced, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the model group, the lung damage of the experimental group and the control group was significantly improved, the thickness of the pulmonary arterioles was significantly reduced, the degree of vascular myogenesis, the apoptosis rate of cells. The expressions of α -SMA and VEGF, Bax were significantly reduced, and the expression of Bcl-2 was

* 基金项目: 国家重大科学研究计划项目(2012CB933300); 国家自然科学基金面上项目(81272586)

作者简介: 陈丽展(1981-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 呼吸内科慢性病及疑难危重症的诊治, 电话: 18629389953

Δ 通讯作者: 方圆(1980-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 间质性肺疾病、呼吸慢性临床及基础研究, 电话: 13032913090

(收稿日期: 2020-02-28 接受日期: 2020-03-26)

significantly increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Ambroxol hydrochloride can inhibit the apoptosis of lung tissue, improve its vascular remodeling, and protect the lung tissue of COPD rats.

Key words: Ambroxol hydrochloride; Chronic obstructive pulmonary disease; Apoptosis; Vascular remodeling

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)15-2817-07

前言

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是累及肺血管、肺实质以及气道的呼吸科常见慢性疾病^[1]。受吸烟以及空气污染导致的高发病性的 COPD 的病理改变主要涉及炎性细胞大量浸润外周、中央气道、肺实质后引起气道重塑导致气腔狭窄,引起患者的固定性气道阻塞以及肺血管壁增厚,该病病情发展迅速,如若不能得到有效治疗,极易发展至肺心病、脏器衰竭危及生命^[2]。目前 COPD 的致病机制和发病机制尚未完全阐明。Tsai M J 等^[3]研究指出肺组织的细胞凋亡诱发的肺血管重塑导致 COPD 的发生、发展的重要机制。Sun Y 等^[4]研究表明抑制肺微血管的细胞的凋亡能明显抑制大鼠 COPD 的症状。Yamada K 等^[5]研究表明吸烟能导致 COPD 患者炎性应激增强以及其气道上皮细胞的大量凋亡。盐酸氨溴索是常见祛痰药,具有良好的溶解粘痰以及润滑呼吸道的的作用。Li X 等^[6]研究表明盐酸氨溴索能够抑制炎性应激,调控细胞的凋亡。但是有关盐酸氨溴索在 COPD 血管重塑的作用尚未见报道。本研究通过建立大鼠 COPD 模型,从细胞凋亡以及血管重塑的角度出发,探讨盐酸氨溴索对 COPD 大鼠肺组织的保护作用,从而为 COPD 提供部分实验数据支撑。

1 材料和方法

1.1 实验动物、主要试剂和主要仪器

实验动物:8-10 周龄的 SD 雄性大鼠,SPF 级,共计 80 只,体重在 200g-220 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号 SCXK(京)2016-0011;依照本院实验动物管理办法,室温下标准饲料、自由饮水、分笼(4 笼)适应性饲养一周后用于试验。本研究中所有动物实验操作均经本院实验动物管理伦理委员会批准(批准号:2019-032)。

主要试剂:盐酸氨溴索口服溶液(100 mL:0.6 g,上海勃林格殷格翰药业有限公司,生产批号:国药准字 H20031314),盐酸班布特罗口服溶液(10 mL:10 mg×18 支,南京瑞尔医药有限公司,生产批号:国药准字 H20051790)。延安香烟(焦油量:10 mg,烟气烟碱量:1 mg,陕西中烟工业有限责任公司)。α-SMA、VEGF、Caspase-3、Bax 和 Bcl-2 抗体、兔抗磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体(美国 Santa 公司),western blot 试剂盒(德国 Rebstock 公司),免疫组化试剂盒、弹力纤维(elastic van gieson, EVG)染色试剂盒(南京建成生物有限公司),苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosin-staining, HE)试剂盒(上海碧云天生物技术公司),蛋白浓度测定试剂盒、DAB 化学发光试剂盒(北京华夏远洋科技有限公司)。

主要仪器:LIOOS600T 生物显微镜(日本尼康公司),Bio-rad 凝胶成像系统(美国 Bio-rad 公司),-80℃ 深冷冰箱(德国维根斯公司),Leica RM2135 组织切片机(德国 Leica 公司),

高速低温离心机(北京六一仪器厂)。

1.2 模型构建和分组处理

适应性喂养一周后,将大鼠随机分为 4 组,每组 20 只,依次为正常组、模型组、盐酸氨溴索干预组(实验组)、阳性对照药盐酸班布特罗干预组(对照组)。模型组、实验组、对照组大鼠采用香烟烟熏 64 天构建慢性阻塞性肺大鼠模型^[7],正常组大鼠室温下正常饲养。烟熏结束后,实验组、对照组大鼠每日分别皮下注射 5 mL 盐酸氨溴索(20 mg/kg)和 5 mL 的盐酸班布特罗(20 mg/kg),正常组、模型组分别腹腔注射等剂量的生理盐水。注射完毕后,所有大鼠正常饮食,自由饮水喂养。

1.3 各组大鼠呼吸功能的检测

在药物干预 28 天后,将各组大鼠诱导麻醉,仰卧位固定在操作台上,显微剪打开胸腔,充分暴露气管,以 V 型切口切开,剥离气管,进行插管并固定,连接 HX-200 型小动物呼吸量交换器和 BL-420F 型微小生物机能实验系统,记录其潮气量、呼吸频率以及每分钟通气量。

1.4 HE 染色观察各组大鼠肺组织病理学改变

检测各组大鼠呼吸功能后,通过心脏穿刺处死大鼠,打开胸腔无菌取出其肺部组织,90%置入 -80℃ 深冷冰箱待测。10% 大鼠肺脏组织,采用 10% 的多聚甲醛溶液固定 24h,常规石蜡切片,HE 染色观察,光镜下进行肺组织病理学观察。

1.5 EVG 染色各组大鼠肺组织肺血管重塑

取出各组 10% 大鼠肺脏组织,中性甲醛溶液固定,石蜡切片,常规脱蜡后,无菌水清洗 10 min, EVG 染色 15 min,倒置荧光显微镜观察。Image Pro Plus 8.0 软件进行图像分析,评价肺小动脉的中膜厚度变化以及血管肌化程度^[8]。

1.6 TUNEL 染色检测各组大鼠肺组织细胞的凋亡

从冰箱中取出 10% 各组大鼠肺脏组织,常规方法固定,冰冻切片,二甲苯浸洗两次,梯度酒精浸洗 5 min,风干后 3% 双氧水-甲醇浸泡 10 min, PBS 漂洗 3 次,每次 3 min,然后 4℃ 预冷乙醇上进行如下操作:0.1% TritonX-100、0.1% 缓冲液处理 2 min, PBS 漂洗 3 次,每次 3 min,加入 TUNNEL 反应混合液,加封口膜在暗湿盒中反应 1h,温度 37℃, PBS 漂洗,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树脂封片,荧光显微镜进行观察。

1.7 免疫组化检测各组大鼠肺组织中 α-平滑肌肌动蛋白(α-smoothmus-cleactin, α-SMA)和血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达

取出各组 10% 大鼠肺脏组织,依据常规免疫组化法进行操作,光镜下有棕黄色颗粒为阳性表达, Image Pro Plus 8.0 软件进行图像分析,评价 α-SMA 和 VEGF 阳性表达的细胞占总细胞的比例。

1.8 Western blot 检测各组大鼠肺组织中 Caspase-3、Bax 和 Bcl-2 的表达水平

取出各组 10% 大鼠肺脏组织,加入裂解液,离心取上清,电

泳后,加入一抗(1:1500),二抗(1:1500)稀释后,增强化学发光 ELC 显色 30 min,经曝光、显影、定影后,以 GAPDH 为参照,分析目标蛋白的表达水平。

1.9 统计学分析

数据统计采用 SPSS 16.0 软件,作图工具采用 Graphpad5.01,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠呼吸功能比较

各组大鼠呼吸曲线如图 1 示,与正常组大鼠相比,模型组大鼠呼吸频率明显升高,通气量和潮气量明显下降($P < 0.05$),与模型组相比,实验组、对照组大鼠呼吸频率明显下降,通气量和潮气量明显升高($P < 0.05$),实验组和对照组相比,差异不明显,不具有统计意义($P > 0.05$)。

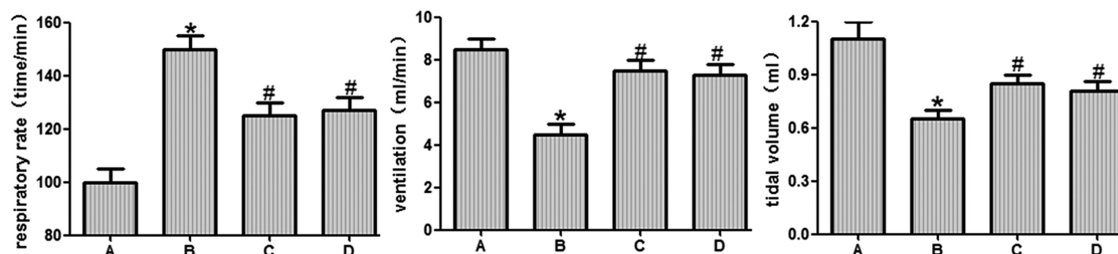


图 1 各组大鼠呼吸功能比较

(A: 正常组, B: 模型组, C: 实验组, D: 对照组)

(与正常组相比, *: $P < 0.05$; 与模型组相比, #: $P < 0.05$)

Fig.1 The comparison of respiratory function of each group of rats

(A: normal group, B: model group, C: experimental group, D: control group)

(compared with the normal group, *: $P < 0.05$; compared with the model group, #: $P < 0.05$)

2.2 各组大鼠肺组织病理学观察

HE 染色结果如图 2 所示,正常组大鼠肺组织结构完整,肺泡腔结构清晰,肺泡壁厚度均匀,无增宽、渗出等现象,肺泡间隔以及各级支气管管腔内均未发现水肿、炎性细胞浸润、分泌物渗出等现象,肺动脉壁结构无异常。和正常组相比,模型

组大鼠气道以及各级毛细血管周围炎性细胞大量浸润,炎性应激明显,肺泡壁厚度不均一,管腔狭窄,血管壁增厚明显。而实验组、对照组大鼠肺组织炎性应激明显减弱,肺组织病理症状均有所缓解,浸润的炎性细胞明显减少。

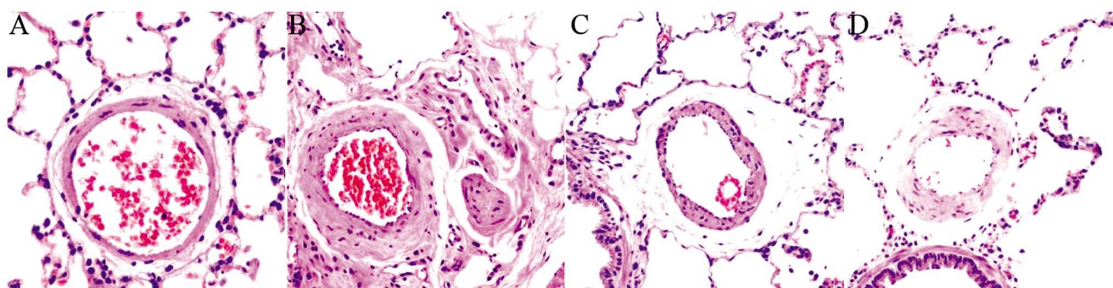


图 2 HE 染色结果(SP×400)

(A: 正常组, B: 模型组, C: 实验组, D: 对照组)

Fig.2 The result of HE staining(SP×400)

(A: normal group, B: model group, C: experimental group, D: control group)

2.3 EVG 染色观察各组大鼠肺组织的血管重塑

EVG 染色结果如图 3 所示,正常组大鼠肺小动脉结构正常,管壁厚度均一。和正常组相比,模型组大鼠肺小动脉中膜厚度明显增加,血管肌化程度明显升高,差异具有统计意义($P < 0.05$)。而实验组、对照组大鼠肺小动脉中膜厚度明显减小,血管肌化程度明显降低,差异具有统计意义($P < 0.05$)。实验组和对照组相比,差异不具有统计意义($P > 0.05$)。

2.4 TUNEL 染色检测各组大鼠肺组织细胞的凋亡

TUNEL 染色结果如图 4 所示,与正常组相比,模型组大鼠肺组织细胞的凋亡率明显升高($P < 0.05$),与模型组相比,经过药物干预后,实验组、对照组大鼠肺组织细胞的凋亡率明显降

低($P < 0.05$)。实验组和对照组相比,差异不具有统计意义($P > 0.05$)。

2.5 免疫组化检测各组大鼠肺组织中 α -SMA 和 VEGF 的表达

免疫组化检测结果如图 5a-c 所示,与正常组相比,模型组大鼠肺组织 α -SMA 和 VEGF 的表达明显升高($P < 0.05$),与模型组相比,经过药物干预后,实验组、对照组大鼠肺组织 α -SMA 和 VEGF 的表达明显降低($P < 0.05$);实验组和对照组相比,差异不具有统计意义($P > 0.05$)。

2.6 Western blot 检测各组大鼠肺组织中 Caspase-3、Bax 和 Bcl-2 的表达水平

Western blot 检测各组大鼠肺组织中 Caspase-3、Bax 和

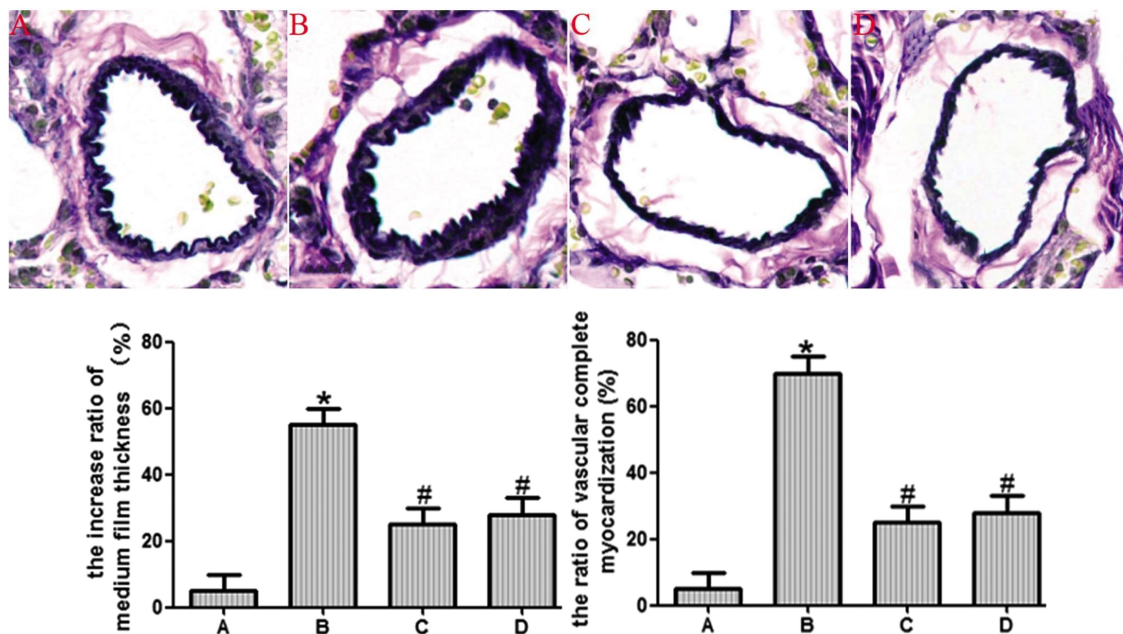


图3 EVG 染色结果(SP×400)

(A: 正常组, B: 模型组, C: 实验组, D: 对照组)

(与正常组相比, *: $P < 0.05$; 与模型组相比, #: $P < 0.05$)

Fig. 3 The result of EVG staining (SP × 400)

(A: normal group, B: model group, C: experimental group, D: control group)

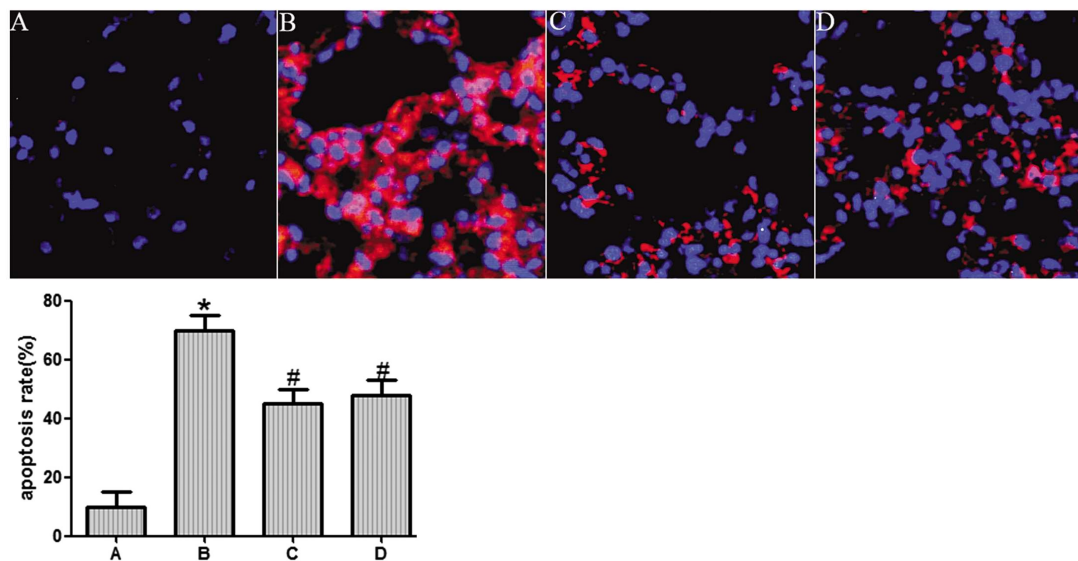
(compared with the normal group, *: $P < 0.05$; compared with the model group, #: $P < 0.05$)

图4 TUNEL 染色结果(SP×400)

(A: 正常组, B: 模型组, C: 实验组, D: 对照组)

(与正常组相比, *: $P < 0.05$; 与模型组相比, #: $P < 0.05$)

Fig. 4 The result of TUNEL staining(SP×400)

(A: normal group, B: model group, C: experimental group, D: control group)

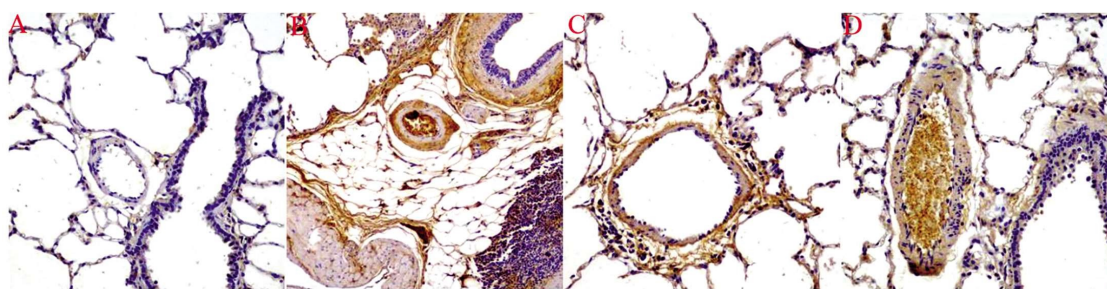
(compared with the normal group, *: $P < 0.05$; compared with the model group, #: $P < 0.05$)

Bcl-2 的表达结果如图 5a-b 所示:与正常组相比,模型组大鼠肺组织的 Caspase-3、Bax 的表达明显升高,Bcl-2 的表达明显降低 ($P < 0.05$),与模型组相比,实验组和对照组大鼠肺组织的 Caspase-3、Bax 的表达明显降低,Bcl-2 的表达明显升高 ($P < 0.05$);实验组和对照组相比,差异不具有统计意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

COPD 是一个常见病、多发病,特别是秋冬时节,患者极易因急性发作导致而导致呼吸衰竭,甚至死亡^[9]。由于其发病机理尚未明确,临床上尚缺少快速而有效的治疗手段。因此阐明 COPD 的病理机制,开发有效的辅助药物对于提高 COPD 的临床治疗效果和预后具有重大意义。

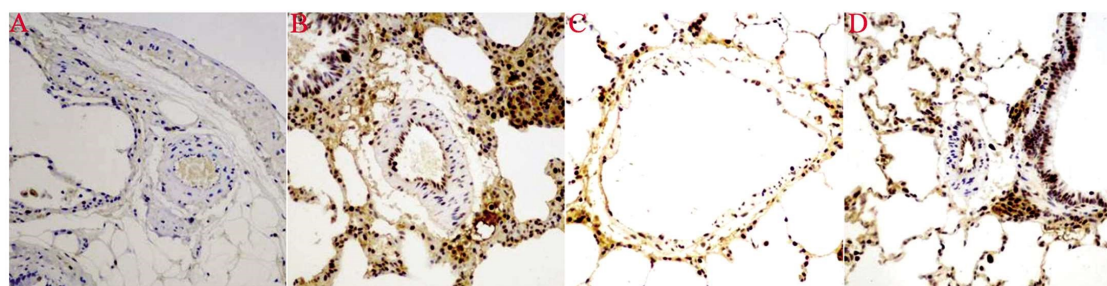
已有的研究证实^[10]肺血管重塑是 COPD 发生、发展中的关

图 5a 免疫组化检测各组大鼠肺组织中 α -SMA 的表达 (SP $\times$ 400)

(A:正常组,B:模型组,C:实验组,D:对照组)

Fig. 5a Immunohistochemical detection of α -SMA expression in lung tissue of rats in each group (SP $\times$ 400)

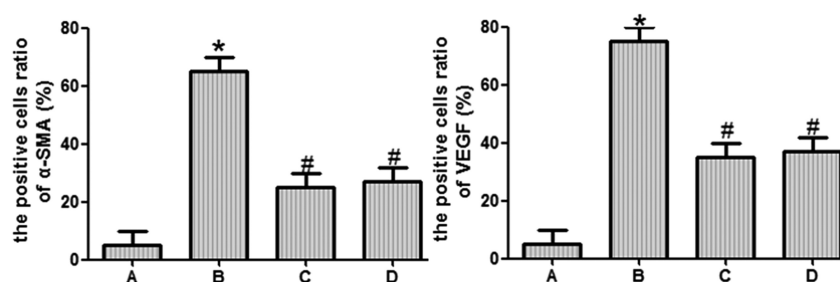
(A: normal group, B: model group, C: experimental group, D: control group)

图 5b 免疫组化检测各组大鼠肺组织中 VEGF 的表达 (SP $\times$ 400)

(A:正常组,B:模型组,C:实验组,D:对照组)

Fig. 5b Immunohistochemical detection of VEGF expression in lung tissue of rats in each group (SP $\times$ 400)

(A: normal group, B: model group, C: experimental group, D: control group)

图 5c 各组大鼠肺组织中 α -SMA 和 VEGF 的表达比较

(A:正常组,B:模型组,C:实验组,D:对照组)

(与正常组相比,*: $P < 0.05$;与模型组相比,#: $P < 0.05$)Fig. 5c The comparison of α -SMA and VEGF expression(A: normal group, B: model group, C: experimental group, D: control group)(compared with the normal group, *: $P < 0.05$; compared with the model group, #: $P < 0.05$)

键性事件。研究表明^[11]COPD 中的肺血管重塑涉及整个肺组织血管全层,包括^[12]微血管内皮细胞功能失调、平滑肌细胞的表型转换,细胞外基质合成与分泌失衡等。研究表明^[13]肺血管重塑直接导致 COPD 患者肺动脉高压,肺心病以及患者出现右心室功能不全,如果不能及时有效控制其发展,将诱发更为恶劣的事件出现。已经有大量研究表明^[14]肺血管重塑是多因素多效应细胞共同参与的结果。但既往的研究多根据医学影像结果以及实验室指标的变化来着重强调药物的临床治疗效果,在肺血管重塑的分子机制上的探讨较少^[15]。本研究从影响肺微血管重塑的因子 α -SMA 和 VEGF 的表达出发探讨药物对肺血管重塑的分子机制。研究显示^[16] α -SMA 和 VEGF 作为高度特异性的细胞因子,在肺微血管重塑的病理过程中发挥了重要作用。研究表明^[17] α -SMA 是肺血管平滑肌细胞的表型转换中的关键因

子,VEGF 是^[18]促进肺微血管内皮细胞有丝分裂、改变血管通透性的重要因子。Nielsen S H 等^[19]临床观察发现 α -SMA 的表达量是衡量特发性肺纤维化 (IPF)、COPD 等患者肺部纤维化程度的重要标志物。Szucs B 等^[20]研究指出 VEGF 的表达增加直接激活肺平滑肌细胞内的多条信号,增强平滑肌细胞的迁移以及增殖致使 COPD 患者的肺动脉发生重塑改变。Truong T M 等^[21]研究表明阻断 VEGF 的表达,能明显改善 COPD 大鼠的血管重塑。Shen 等^[22]研究表明 VEGF 抑制剂能明显下调 α -SMA 和 VEGF 的表达,降低由卵清蛋白诱导的慢性气道重塑。本研究中结果表明模型组大鼠肺小动脉中膜厚度明显增加,血管肌化程度、 α -SMA 和 VEGF 的表达明显升高,COPD 肺血管重塑病症明显,而经过要干预后,实验组和对照组大鼠肺小动脉中膜厚度明显减小,血管肌化程度、 α -SMA 和 VEGF 的表达明显

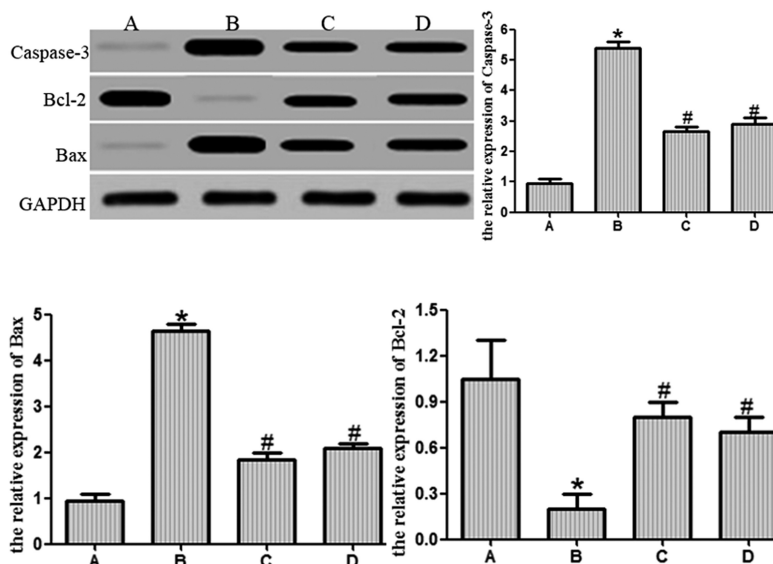


图 6 western blot 检测各组大鼠肺组织中 Caspase-3、Bax 和 Bcl-2 的表达

(A:正常组,B:模型组,C:实验组,D:对照组)

(与正常组相比,*: $P<0.05$;与模型组相比,#: $P<0.05$)

Fig. 6 Western blot was used to detect the expression of Caspase-3, Bax and Bcl-2

(A: normal group, B: model group, C: experimental group, D: control group)

(compared with the normal group, *: $P<0.05$; compared with the model group, #: $P<0.05$)

降低,COPD 肺血管重塑病症明显改善。说明盐酸氨溴索能明显改善 COPD 大鼠肺部的微血管重塑。

COPD 的发病机制十分复杂,研究表明^[23]细胞凋亡在该病的发病机制中起重要作用。Masubuchi H 等^[24]研究证实抑制 COPD 小鼠肺组织的细胞凋亡,能明显抑制肺组织的瞬时电位的减弱,改善其症状。Li X 等^[25]研究表明降低 COPD 损伤小鼠的细胞凋亡率,能明显提高小鼠的自身免疫能力,缩短小鼠恢复期。Sun Y 等^[26]研究表明改善患者的肺部微血管的细胞凋亡,能明显改善患者的 COPD 损伤,阻止患者肺组织的病情恶化。Bcl-2 蛋白是细胞凋亡生理过程中最重要的调控蛋白,主要由抗凋亡蛋白 Bcl-2 以及促凋亡蛋白 Bax 组成^[27]。研究表明^[28]细胞凋亡开始时 Bcl-2/Bax 将信号释放到线粒体中,促进凋亡执行分子 Caspase-3 的活化,导致 DNA 的断裂,细胞骨架以及细胞内膜的缺损,直至细胞的凋亡。Cho R J 等^[29]研究指出 Bcl-2/Bax 的表达失衡直接促进了 COPD 大鼠肺泡上皮细胞的凋亡。林先刚等^[30]研究表明调控 Bcl-2/Bax 信号的释放,能明显抑制细胞对的凋亡,改善 COPD 大鼠肺动脉动脉压,改善其 COPD 的血管重塑。本研究中结果表明模型组大鼠的肺组织细胞凋亡率明显升高,Caspase-3、Bax 的表达明显升高,Bcl-2 的表达明显降低,而经过药物干预后,实验组和对照组大鼠的肺组织的细胞凋亡率明显下降,Caspase-3、Bax 的表达明显降低,Bcl-2 的表达明显升高。说明盐酸氨溴索能通过调控 Bcl-2/Bax 的表达来抑制 COPD 大鼠的肺组组织的细胞凋亡。

综上所述,盐酸氨溴索能抑制肺组织的细胞凋亡以及改善其血管重塑,保护 COPD 大鼠的肺组织。但盐酸氨溴索在临床上应用到对 COPD 的治疗时,能否达到相同的满意疗效还需更深入的研究。

参考文献(References)

- [1] 王宇. 中西医结合治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性发作期的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(60): 11752-11752
- [2] 黄少君, 傅汝梅. 培土生金方对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者气道重塑机制的观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018(1): 174-179
- [3] Tsai M J, Chang W A, Jian S F, et al. Possible mechanisms mediating apoptosis of bronchial epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease-A next-generation sequencing approach [J]. Pathology-Research and Practice, 2018, 214(9): 1489-1496
- [4] Sun Y, An N, Li J, et al. miRNA 206 regulates human pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis via targeting in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of cellular biochemistry, 2019, 120(4): 6223-6236
- [5] Yamada K, Asai K, Nagayasu F, et al. Impaired nuclear factor erythroid 2-related factor 2 expression increases apoptosis of airway epithelial cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease due to cigarette smoking [J]. BMC pulmonary medicine, 2016, 16(1): 27-37
- [6] 王萌, 吴素丽, 王宏鑫, 等. 盐酸氨溴索治疗呼吸机相关肺部感染的效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(14): 2104-2107
- [7] Li X, Wu X, Gao Y, et al. Apoptosis-linked antifungal effect of ambroxol hydrochloride by cystolic calcium concentration disturbance in resistant Candida albicans [J]. Science China Life Sciences, 2019, 62(12): 1601-1604
- [8] 李敏霞, 陈亚红, 廖程程, 等. 硫化氢对吸烟所致慢性阻塞性肺疾病大鼠模型肺血管重塑的作用及机制[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(2): 137-142
- [9] Caramori G, Ruggeri P, Di Stefano A, et al. Autoimmunity and COPD: clinical implications[J]. Chest, 2018, 153(6): 1424-1431
- [10] 张明, 唐晶晶, 谢颖颖, 等. 姜黄素对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺泡

- 上皮细胞内质网应激的影响[J].西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(3): 361-365
- [11] Lin L, Hou G, Han D, et al. Ursolic acid alleviates airway-vessel remodeling and muscle consumption in cigarette smoke-induced emphysema rats[J]. BMC pulmonary medicine, 2019, 19(1): 103-114
- [12] Musri M M, Coll-Bonfill N, Maron B A, et al. MicroRNA Dysregulation in Pulmonary Arteries from Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Relationships with Vascular Remodeling [J]. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2018, 59 (4): 490-499.
- [13] 蔡华丹, 侯均, 吕永宁, 等. 噻托溴铵喷雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的有效性与安全性荟萃分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40 (8): 596-603
- [14] 唐卓然, 吴海斌, 李勇铭, 等. 益气消癥通络方对慢性阻塞性肺疾病血管重塑模型大鼠 VEGF、ET-1 和 CTGF 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 7(5): 1137-1140
- [15] 侯体保, 刘锐, 何嘉, 等. 清气化痰丸加减治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效及对患者炎症反应、气道重塑和血栓形成机制的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10): 74-80
- [16] Hou W, Hu S, Li C, et al. Cigarette Smoke Induced Lung Barrier Dysfunction, EMT, and Tissue Remodeling: A Possible Link between COPD and Lung Cancer [J]. Biomed research international, 2019, 6 (27): 2025636-2025646
- [17] 郭晓桐, 范玉春, 郝斌威, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺小动脉重塑对肺动脉压的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 477-483
- [18] 黄立权, 邱添, 张蓉蓉, 等. 姜黄素对血栓刺激肺微血管内皮细胞血栓模型前炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019(3): 269-273
- [19] Sun Z, Li F, Zhou X, et al. Stem cell therapies for chronic obstructive pulmonary disease: current status of pre-clinical studies and clinical trials[J]. Journal of thoracic disease, 2018, 10(2): 1084-1098
- [20] Nielsen S H, Willumsen N, Leeming D J, et al. Serological assessment of activated fibroblasts by alpha-smooth muscle actin (α -SMA): a noninvasive biomarker of activated fibroblasts in lung disorders[J]. Translational oncology, 2019, 12(2): 368-374
- [21] Szucs B, Szucs C, Petrekanits M, et al. Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article [J]. International journal of molecular sciences, 2019, 20(18): 4329-4348
- [22] Shen Q Y, Wu L, Wei C S, et al. Sevoflurane Prevents Airway Remodeling via Downregulation of VEGF and TGF- β 1 in Mice with OVA-Induced Chronic Airway Inflammation[J]. Inflammation, 2019, 42(3): 1015-1022
- [23] Truong T M, Li H, Dhapare S, et al. Sulfated dehydropolymer of caffeic acid: In vitro anti-lung cell death activity and in vivo intervention in emphysema induced by VEGF receptor blockade[J]. Pulmonary pharmacology & therapeutics, 2017, 45(8): 181-190
- [24] Masubuchi H, Ueno M, Maeno T, et al. Reduced transient receptor potential vanilloid 2 expression in alveolar macrophages causes COPD in mice through impaired phagocytic activity [J]. BMC pulmonary medicine, 2019, 19(1): 70-80
- [25] Li X, Yang H, Wu S, et al. Suppression of PTPN6 exacerbates aluminum oxide nanoparticle-induced COPD-like lesions in mice through activation of STAT pathway[J]. Particle and fibre toxicology, 2017, 14(1): 53-67
- [26] Sun Y, An N, Li J, et al. miRNA-206 regulates human pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis via targeting in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of cellular biochemistry, 2019, 120(4): 6223-6236
- [27] 江兴, 李荣, 周玉生. 依达拉奉对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠的干预作用[J]. 医药导报, 2018, 37(7): 822-826
- [28] 陈晓明, 张伟兵, 田晓彦, 等. 盐酸氨溴索对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织细胞凋亡和血清炎症因子的影响[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(3): 526-531
- [29] Cho R J, Kim Y S, Kim J Y, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cell spheroids improve recovery in a mouse model of elastase-induced emphysema[J]. BMB reports, 2017, 50(2): 79-84
- [30] 林先刚, 陈业农, 刘竹青, 等. 姜黄素对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺动脉平滑肌细胞的作用及其机制研究[J]. 浙江大学学报(医学版), 2016, 45(5): 468-475

(上接第 2816 页)

- [24] Tang Q, Han R, Xiao H, et al. Role of suture diameter and vessel insertion position in the establishment of the middle cerebral artery occlusion rat model[J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2013, 5(6): 1603-1608
- [25] 高志, 赵海苹, 罗玉敏, 等. 小鼠脑缺血神经功能障碍行为学评价的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(11): 68-72
- [26] 蔡宏斌, 葛朝明, 张兰芳, 等. 不同压力高压氧预处理对大鼠局灶性脑缺血-再灌注自由基损伤的保护作用[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(9): 803-806
- [27] Long TY, Terence N, Megan T, et al. Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review[J]. Brain & Behavior, 2018, 8(7): e01009
- [28] 陈晓迪, 朱洪权, 宋唯一, 等. 脑源性神经营养因子与脑梗死的关系[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(1): 155-157
- [29] 张三明, 鲁翔. BDNF 在局部脑缺血大鼠的表达 [J]. 江苏医药, 2008, 34(10): 1032-1033
- [30] 程鹏玲, 于春丽, 宋闰宇. 高压氧治疗对急性脑出血患者 BDNF 脑水肿和神经功能的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(6): 64-66