

本文引用:李 玮,刘自兵,潘娅玲,林先刚.电针对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠肺功能及 TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-8 的影响[J].湖南中医药大学学报, 2021,41(4):541-545.

# 电针对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠肺功能及 TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-8 的影响

李 玮<sup>1,2</sup>,刘自兵<sup>2</sup>,潘娅玲<sup>2</sup>,林先刚<sup>1,2\*</sup>

(1.安徽中医药大学第二附属医院,安徽 合肥 230061;2.安徽中医药大学,安徽 合肥 230038)

**〔摘要〕**目的 观察电针“肺俞”“足三里”对慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)大鼠肺功能及转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)表达的影响,初步探讨针刺治疗 COPD 的效应机制。**方法** 60 只雄性 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、针刺组,每组 20 只,因模型复制和针刺干预过程中部分大鼠死亡,最终纳入统计为每组 10 只。采用气管灌注脂多糖联合香烟熏法复制 COPD 大鼠模型。针刺组采用电针对大鼠双侧“肺俞”“足三里”穴进行干预治疗,每次 20 min,1 次/d,共干预 15 d,模型组和正常组大鼠不作干预。干预结束后测定各组大鼠肺通气功能,苏木精-伊红(hematein-eosine, HE)染色法观察各组大鼠肺组织病理学变化,酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清、肺泡灌洗液和肺组织中 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、IL-8 含量。**结果** 与正常组比较,模型组大鼠肺泡腔明显扩张伴肺组织间隙炎性浸润,肺活量、第 0.1 秒用力呼气量占用力肺活量(forced vital capacity, FVC)比值以及第 0.3 秒用力呼气量占 FVC 比值均显著降低( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),血清、肺泡灌洗液和肺组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-8、TGF- $\beta$  含量均升高( $P<0.01$ );与模型组比较,电针组大鼠肺泡腔扩张和肺组织炎性浸润减轻,肺活量、第 0.1 秒用力呼气量占 FVC 比值以及第 0.3 秒用力呼气量占 FVC 比值均显著升高( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),血清、肺泡灌洗液和肺组织中 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、IL-8 水平明显降低( $P<0.01$ )。**结论** 电针可以改善 COPD 气道通气受限情况,缓解肺泡扩张和肺组织炎性反应,降低机体炎性细胞因子水平。其中,抑制 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、IL-8 的高表达状态可能是针刺改善 COPD 呼吸道炎症和气道阻塞的效应机制之一。

**〔关键词〕**慢性阻塞性肺疾病;针刺;肺功能;炎症;转化生长因子- $\beta$ ;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;白细胞介素-8

**〔中图分类号〕**R245.97

**〔文献标志码〕**A

**〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.04.009

## Effect of Electroacupuncture on Lung Function and TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 in Rats with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

LI Wei<sup>1,2</sup>, LIU Zibing<sup>2</sup>, PAN Yaling<sup>2</sup>, LIN Xian'gang<sup>1,2\*</sup>

(1. The Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230061, China;

2. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230038, China)

**〔Abstract〕 Objective** To observe the effect of electroacupuncture "Feishu" (BL13) and "Zusanli" (ST36) on lung function and expression of transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-8 (IL-8) in rats with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), to explore the therapeutic effect of electroacupuncture on COPD. **Methods** 60 male SD rats were randomly divided into normal group, model group and acupuncture group, with 20 rats in each group. Some rats died in the process of model replication and acupuncture intervention, finally, 10 rats in each group were included. COPD rat model was

**〔收稿日期〕**2020-12-22

**〔基金项目〕**国家自然科学基金项目(81373743);安徽省高校自然科学基金项目(KJ2017A299);安徽中医药大学大学生创新创业训练计划重点项目(2019005)。

**〔作者简介〕**李 玮,女,在读本科生,研究方向:针灸的临床应用及作用机制。

**〔通讯作者〕**\* 林先刚,男,副教授,E-mail:275411301@qq.com。

established by tracheal injection of lipopolysaccharide combined with cigarette smoke. The rats in the acupuncture group were treated with electroacupuncture on both sides of "Feishu" (BL13) and "Zusanli" (ST36) for 20 minutes every time, once a day, 15 days in total. The rats in the model group and the normal group were not intervened. At the end of the intervention, the lung function indexes of each group were measured, the lung histopathological changes of each group were observed by HE staining, and the levels of TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-8 in serum, bronchoalveolar fluid and lung tissue were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with the normal group, the alveolar cavity of the model group was obviously dilated with inflammatory infiltration in the lung tissue. The vital capacity, the ratio of forced expiratory volume at 0.1 second and forced expiratory volume at 0.3 second to forced vital capacity (FVC) were significantly decreased ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), and the levels of TNF- $\alpha$ , IL-8 and TGF- $\beta$  in serum, bronchoalveolar fluid and lung tissue were increased ( $P<0.01$ ); compared with the model group, the alveolar cavity and inflammatory infiltration in lung tissue were reduced, vital capacity and the ratio of forced expiratory volume at 0.1 second and forced expiratory volume at 0.3 second to FVC in electroacupuncture group were significantly increased ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), and the levels of TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  and IL-8 in serum, bronchoalveolar fluid and lung tissue were significantly decreased ( $P<0.01$ ). **Conclusion** Electroacupuncture can improve COPD airway ventilation restriction, relieve alveolar dilation and inflammatory response of lung tissue, and reduce the level of inflammatory cytokines. Inhibition of TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-8 expression may be one of the mechanisms of electroacupuncture in improving airway inflammation and airway obstruction in COPD.

[**Keywords**] chronic obstructive pulmonary disease; acupuncture; lung function; inflammation; transforming growth factor- $\beta$ ; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; interleukin-8

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以喘咳、胸闷、呼吸困难等为主症的慢性肺病,伴随进行性的肺通气障碍和呼吸道炎症,其病理损伤不完全可逆,病程绵长难愈,COPD的病程进展和肺功能下降与呼吸道炎症有直接关系<sup>[1-2]</sup>。临床数据显示,COPD患者血清中转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)等参与介导炎症反应的细胞因子水平,与其病程发展及肺功能损伤具有密切相关性<sup>[3]</sup>。COPD的临床治疗一般以提升呼吸功能和抑制呼吸系统炎症为主要策略,针灸作为中医外治手段之一,现已广泛运用于包括COPD在内的多种慢性疾病的康复治疗中,并发挥其独特的效果和优势<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>表明,针刺介入COPD的临床治疗能够提升患者的肺康复效果,对呼吸道炎症和肺通气功能具有明显改善作用,且安全性较好。但是目前对于针灸治疗COPD的效应机制尚不完全清晰,仍需进一步研究。既往研究<sup>[6]</sup>显示,在动物实验中采用电针作为针刺干预手段能够保持较为稳定的刺激强度、频率和时间控制,不仅节约了人力还具备较好的可重复性。本实验通过观察电针对COPD模型大鼠肺功能及血清、肺泡灌洗液、肺组织中细胞纤维化和炎性相关因子TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-8含量的影响,探讨电针治疗COPD的作用,以期能为针灸治疗COPD作用机制的研究提供一定的参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及分组

健康雄性SD大鼠60只,体质量(220 $\pm$ 20)g,购于安徽省实验动物中心[许可证号:SCXK(皖)2011-002]。大鼠随机分为正常组、模型组、针刺组,每组20只,模型复制和针刺干预过程中,因部分大鼠对麻醉剂的耐受度差异以及实验造模和电针初期熟练度不够,导致手术创口过大或者麻醉后未能苏醒,实验前期存在较多实验大鼠死亡事件,而后通过练习减小造模手术创口、适度减少麻醉深度,大鼠死亡情况好转。最后各组实际纳入统计的为每组10只大鼠(正常组大鼠无死亡,亦随机挑选10只纳入统计)。大鼠饲养温度为(25 $\pm$ 1) $^{\circ}$ C,相对湿度为50% $\pm$ 5%,每日更换水食、垫料。实验过程严格遵循科技部颁布的《关于善待实验动物的指导性意见(国科发财字[2006]398号)》规定进行。

### 1.2 主要试剂及仪器

南京牌过滤嘴香烟(江苏中烟工业责任有限公司,批号:7120192130761280);脂多糖(北京索莱宝科技有限公司,批号:818E034);大鼠TNF- $\alpha$  ELISA试剂盒(上海源叶生物技术有限公司,批号:E20190701A)、大鼠TGF- $\beta$  ELISA试剂盒(上海源叶生物技术有限公司,批号:E20190701A)、大鼠IL-8 ELISA试剂盒(上海源叶生物技术有限公司,批号:E20190701A)。AniRes2005小动物肺功能分析系统(北京贝兰博科技有限公司,型号:V3.5);电针仪(苏

州医疗用品厂有限公司,型号:SDZ-II);0.25 mm×20 mm 针灸毫针(贵州安迪药械有限公司,批号:160509);切片机(德国 Leica 公司,型号:2235);高速冷冻离心机(安徽嘉文仪器装备有限公司,型号:JW3021HR)。

### 1.3 动物模型复制方法

参照文献[7-8]方法,采用香烟环境烟熏结合脂多糖气管灌注方法复制 COPD 模型大鼠,模型复制包括 60 d 香烟环境烟熏和 2 次脂多糖气管灌注。烟熏方法为使用自制 1 m×1 m×1 m 的有机玻璃箱为烟熏箱,顶端开 1 个直径 5 cm 透气孔,将大鼠置于箱内并同时点燃 20 支香烟,30 min 后更换 1 次香烟,每次烟熏 60 min,1 次/d,持续 60 d。造模第 1 天和第 15 天分别将大鼠麻醉后手术暴露气管,灌注浓度为 1 mg/mL 的脂多糖溶液 0.2 mL 于大鼠气道内。正常组大鼠不进行造模处理。

### 1.4 针刺方法

参照《实验针灸学》<sup>[9]</sup>中的动物穴位图谱对大鼠肺俞和足三里进行选穴定位。造模结束后次日,将大鼠固定于实验台,剃除大鼠针刺穴区 2 cm 直径区域体毛,暴露穴区皮肤,毫针刺入双侧肺俞 0.5 cm、足三里 1 cm,针刺后将同侧肺俞、足三里两穴的毫针针柄分别连接电针仪的同一对输出线正负极,设置电流强度 2 mA、频率 20 Hz 疏密波进行干预。每日针刺干预 1 次,每次 20 min,连续刺激 15 d。

### 1.5 指标观察及检测方法

1.5.1 测定肺通气功能 电针干预 15 d 后,各组大鼠麻醉后气管插管并连接呼吸机,AniRes-2005 动物肺功能分析系统检测大鼠用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第 0.1 秒用力呼气量占 FVC 比值(FEV0.1/FVC),以及第 0.3 秒用力呼气量占 FVC 比值(FEV0.3/FVC)。

1.5.2 观察肺组织病理形态 各组大鼠麻醉后处死,取肺组织固定于 4%多聚甲醛 24 h,按照苏木精-伊红(hematein-eosine, HE)染色步骤进行乙醇梯度脱水、二甲苯透明、浸蜡、包埋、切片、染色等操

作,中性树胶封片,光学显微镜下观察支气管、肺组织形态学变化。

1.5.3 测定血清、肺泡灌洗液和肺组织中 TGF-β、TNF-α、IL-8 含量 大鼠麻醉后腹主动脉取血于无抗凝真空管中;手术开胸,止血钳封闭右总支气管,注射器抽取 2 mL PBS 缓冲液经气管插管处注入左肺,重复灌洗 3 次后抽出肺泡灌洗液;取右肺上叶,于匀浆器中加入 PBS 缓冲液匀浆;将大鼠血液、肺泡灌洗液、肺组织匀浆液于 4 ℃、3 000 r/min、半径 13.5 cm、离心 15 min,取上清-80 ℃冷藏备用。各样本检测参照酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒指导说明进行操作。

### 1.6 统计学分析

所有统计数据用 SPSS 17.0 进行数据处理,采用 Graphpad Prism 7.0 软件进行绘制统计图表。对计量资料先进行正态性及方差齐性检验,采用 one-way ANOVA 进行统计分析,方差齐者采用 LSD 法分析,方差不齐者采用 Games-Howell 分析。统计结果均用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,均以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

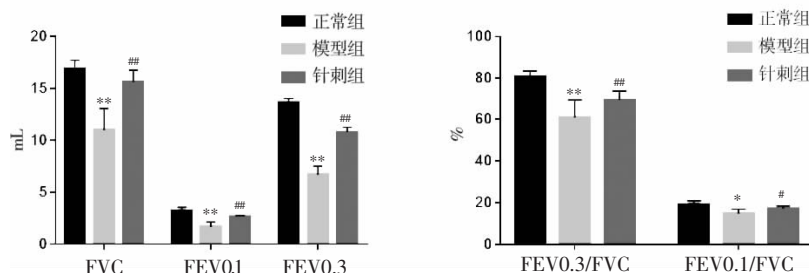
## 2 结果

### 2.1 各组大鼠一般状况

正常组大鼠一般状况自始至终未见异常,毛发顺滑光洁,呼吸均匀,未见咳嗽气喘等呼吸道症状。模型组大鼠烟熏 30 d 后,开始出现咳嗽、喷嚏、嘴角流涎,毛发呈现淡黄色,精神状态尚可;烟熏 60 d 以后,咳嗽加重,喘息声明显,喉中哮鸣音,嘴角和鼻孔周围附着有黏液,精神萎靡,毛发发黄、严重脱落、黯淡无光,精神萎靡不振。针刺组针刺 15 d 后喘息声减轻、口鼻周围黏液减少,精神状态有所改善。

### 2.2 各组大鼠肺通气功能比较

与正常组比较,模型组大鼠 FVC、FEV0.1、FEV0.3、FEV0.1/FVC 以及 FEV0.3/FVC 均明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );与模型组比较,电针组大鼠 FVC、FEV0.1、



注:与正常组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,# $P < 0.05$ ,## $P < 0.01$

图 1 各组大鼠肺通气功能比较结果( $\bar{x} \pm s, n=10$ )



FEV0.3、FEV0.1/FVC、FEV0.3/FVC均显著升高( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。见图1。

### 2.3 各组大鼠肺组织、气管病理形态学观察结果

正常组大鼠肺组织间隙无明显炎细胞浸润,肺泡组织结构连续、紧密,肺泡腔正常、未见扩大,肺泡壁完整;模型组大鼠肺泡腔有明显扩大,肺组织间隙出现炎性细胞浸润,肺部出现明显的炎症反应;针刺组大鼠肺组织间隙炎性细胞浸润缓解,肺泡扩张程度较模型组减轻。见图2。

### 2.4 各组大鼠血清、肺泡灌洗液和肺组织内 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 和 IL-8 含量比较

与正常组比较,模型组大鼠血清、肺泡灌洗液和肺组织内 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、IL-8 含量均升高,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ );与模型组比较,针刺组 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、IL-8 水平明显降低( $P < 0.01$ )。见图3。

## 3 讨论

COPD 作为一种慢性进行性呼吸系统异质性疾病,虽然可以防治,但其难以治愈,多因长期暴露于有害颗粒或气体中引起气道或肺泡异常而发病,吸烟是常见的致病因素<sup>[10]</sup>。本病属中医学“肺胀”“痰饮”“喘证”等范畴<sup>[11]</sup>,中医理论中肺司呼吸、主一身之气、为清虚之脏,并具有维持水道通调和血脉运行的作用。正如《理虚元鉴·治虚有三本》所云“肺为五脏之天”,肺在机体生命运动中扮演者重要的角色,特别是其主导的呼吸功能是维持生命活动的必须条件,而呼吸障碍是 COPD 的主要症状,因此,治疗本病首要在于改善呼吸功能,进而缓解因气机不畅引

发的全身症状。针灸是基于中医经络学说的外治疗法,常用于本病的康复治疗。研究<sup>[12]</sup>表明,针灸对 COPD 患者的咳嗽、气喘等症状的疗效较佳,能够改善肺通气功能、提升免疫力。在临床上,足太阳膀胱经的肺俞和足阳明胃经的足三里是针灸治疗 COPD 选用频率较高的腧穴<sup>[13]</sup>。COPD 多属于本虚标实之证,治疗上既要宣发肺气以改善呼吸不畅,又要注重补虚扶正,以提升机体整体功能。《素问·咳论》指出“治脏者治其俞”,肺俞为肺的背俞穴,是治疗肺系病症之要穴。足三里是胃经合穴,具有强壮保健的作用,是治疗虚劳之证的常用穴位,如《针经指南·流注通玄指要赋》记载:“三里却五劳之羸瘦”,《医学入门·治病要穴》云:“上、中、下部疾,无所不治”。现代研究<sup>[14]</sup>发现,在生理状态下,针刺足三里穴可以增加肺通气量和肺活量,在病理状况下,可使呼吸阶段的气道阻力降低,也可有效防治小儿呼吸道感染。

目前,研究认为 COPD 发病机制与炎细胞浸润、自身免疫机制减弱、遗传等关系密切。COPD 会促使气管中的炎性细胞活化,导致 TNF- $\alpha$ 、IL-8 等炎性因子水平上升,而这些炎性因子的水平与肺损伤的程度呈正相关。TNF- $\alpha$  能引起内皮细胞损伤、介导炎症反应并参与机体的免疫调节,同时促进炎性细胞的活化与浸润作用,增加因炎性介质诱导的呼吸道黏液细胞高分泌状态,从而引发支气管狭窄、收缩等气道高反应性<sup>[15-16]</sup>。IL-8 能趋化中性粒细胞和 T 淋巴细胞聚集于气管,并进一步刺激中性粒细胞释放弹性蛋白酶,诱导中性粒细胞至呼吸道,引起呼吸道炎症和气管阻塞<sup>[17]</sup>。TGF 是具有强致纤维化作用的

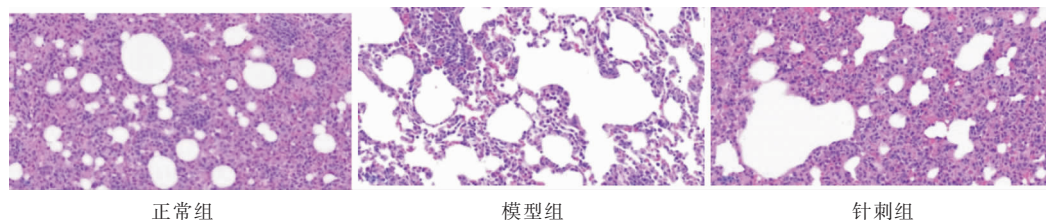


图2 各组大鼠肺组织病理学改变比较(HE,  $\times 400$ )



注:与正常组比较,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,## $P < 0.01$

图3 各组大鼠血清、肺泡灌洗液、肺组织 IL-8、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$  表达水平的比较( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

前炎症因子,可能影响炎症因子的释放及 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路,加重气道炎性损伤及阻塞重构<sup>[18]</sup>。当机体受到炎症物质、烟雾等刺激时,单核细胞、巨噬细胞等细胞会增加 TNF- $\alpha$ 、IL-8 等炎症因子的释放,且升高 TGF- $\beta$  水平,而呼吸道因过多的炎症因子趋化聚集而导致气道重塑,从而引发一系列的病理变化。TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、IL-8 三者 in COPD 呼吸系统的炎症反应中发挥了协同效应,共同参与了炎症反应的进程,最终造成呼吸道阻塞和重塑<sup>[19-20]</sup>。

本研究结果显示,COPD 模型大鼠肺通气功能受到明显损伤,肺活量、FEV<sub>0.1</sub>/FVC 及 FEV<sub>0.3</sub>/FVC 均显著降低( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),经电针干预后,肺通气功能得到改善( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );血清、肺泡灌洗液、肺组织内 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\alpha$  和 IL-8 含量明显降低( $P<0.01$ )。这些结果提示,电针可以改善 COPD 气道通气受限情况和呼吸困难症状,且有较好的抗炎作用,能够抑制炎症细胞活化和炎症因子释放,从而减少黏液分泌,通畅气道。基于此,认为抑制 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、IL-8 的高表达状态可能是针刺改善 COPD 呼吸道炎症和气道阻塞的效应机制之一。然而本实验的大鼠模型需要进行手术处理,手术会对大鼠的呼吸道造成损伤,并可能引起机体炎症反应及呼吸道感染,但是本实验缺少假手术对照组,未能有效排除手术创伤造成的影响,这是本次研究不足之处,未来进一步研究需要完善实验设计,以期更好地阐释针刺干预 COPD 的效应机制。

## 参考文献

- [1] 邹莹,李少杰,蒋勇前,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者痰病原菌分布及耐药性分析[J].湖南中医药大学学报,2017,37(11):1272-1276.
- [2] 李红英,刘华之.慢性阻塞性肺病患者巨噬细胞刺激蛋白与炎症因子水平及肺功能的关系研究[J].检验医学与临床,2020,17(17):2520-2523.
- [3] 张朝杰,尚会娜,孙广信.慢性阻塞性肺病患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-8 及 VEGF 水平变化及其与呼吸功能的相关性[J].临床医学,2020,40(7):4-6.
- [4] 朱丽华,田燕歌,张蓝熙,等.针灸治疗慢性呼吸系统疾病的机制研究进展[J].中华中医药杂志,2020,35(8):4059-4062.
- [5] 童娟,李桂元,何颖,等.针刺对慢性阻塞性肺病患者肺康复效果及安全性研究[J].上海针灸杂志,2017,36(8):923-928.
- [6] 鲁海,胡慧慧,韩李莎,等.鼠类实验研究针刺参数优化[J].针灸临床杂志,2019,35(12):6-9.
- [7] ZHANG X F, ZHU J, GENG W Y, et al. Electroacupuncture at Feishu (BL13) and Zusanli (ST36) down-regulates the expression of orexins and their receptors in rats with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Integrative Medicine, 2014, 12(5): 417-424.
- [8] 姜术霞,牛建昭,王继峰,等.气管内滴注 LPS 建立大鼠气管纤维化模型的机理研究[J].北京中医药大学学报,2006,29(1):27-30.
- [9] 余曙光,郭义.实验针灸学[M].上海:上海科学技术出版社,2019.
- [10] 陈亚红.2020 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(12):32-50.
- [11] 张才圣,胡学军,黄仁,等.COPD 稳定期中医症状、舌象及脉象特征的现代文献研究[J].湖南中医药大学学报,2018,38(10):1165-1168.
- [12] 刘慧.针刺联合穴位贴敷对慢性阻塞性肺病急性加重期患者中医证候、生活质量以及肺功能的影响[J].针刺研究,2016,41(3):251-254.
- [13] 刘艳琴,梁繁荣,任玉兰,等.基于数据挖掘技术探讨针灸治疗慢性阻塞性肺疾病的经穴使用特点和规律[J].上海中医药杂志,2018,52(12):18-22,25.
- [14] 胡淑萍.温针足三里防治小儿反复呼吸道感染 85 例[J].中国针灸,2007,27(9):670.
- [15] EICKMEIER O, HUEBNER M, HERRMANN E, et al. Sputum biomarker profiles in cystic fibrosis (CF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and association between pulmonary function[J]. Cytokine, 2010, 50(2): 152-157.
- [16] 方荣,王倩,冯丽伟,等.IL-13、TNF- $\alpha$  在慢性阻塞性肺疾病和哮喘患者中的检测意义[J].临床肺科杂志,2016,21(8):1410-1413.
- [17] HUANG A X, LU L W, LIU W J, et al. Plasma inflammatory cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- $\alpha$  levels correlate with pulmonary function in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome[J]. Medical Science Monitor, 2016, 22: 2800-2808.
- [18] DI STEFANO A, SANGIORGI C, GNEMMI I, et al. TGF- $\beta$  signaling pathways in different compartments of the lower airways of patients with stable COPD[J]. Chest, 2018, 153(4): 851-862.
- [19] 冯永海.Bevespi Aerosphere 对慢阻肺模型大鼠肺组织 TGF- $\beta$ 1、IL- $\beta$ 1 表达的影响[J].临床肺科杂志,2018,23(9):1617-1621.
- [20] 华华,刘向国,李杰.补肾活血调营化痰方对慢性阻塞性肺疾病大鼠模型肺功能及转化生长因子- $\beta$ 1、炎症因子的影响[J].世界中西医结合杂志,2019,14(11):1543-1546,1566.