

本文引用:张倩,乔赞,时宜蓉. TGF- β 1/Smads 信号通路与气道重塑的相关性和针刺干预研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(9): 1570-1573.

TGF- β 1/Smads 信号通路与气道重塑的相关性和 针刺干预研究进展

张倩,乔赞*,时宜蓉

(广西中医药大学针灸推拿学院,广西 南宁 530200)

[摘要] 气道重塑是哮喘致死的关键因素,一旦形成,难以逆转。基于转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/Smads 信号通路与哮喘气道重塑的密切关系,既往研究已初步表明针刺通过调控 TGF- β 1/Smads 信号通路实现抑制气道重塑的发展进程。本文从指标检测、研究方案、取穴标准、针刺时机 4 个方面对针刺调控 TGF- β 1/Smads 信号通路干预气道重塑的实验研究进行分析并得出解决方案,为今后研究工作提供参考。

[关键词] 气道重塑;哮喘;TGF- β 1/Smads 信号通路;针刺;进展研究

[中图分类号]R245.3 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.09.026

Research progress in the correlation of TGF- β 1/Smads signaling pathway with airway remodeling by acupuncture intervention

ZHANG Qian, QIAO Yun*, SHI Yirong

(College of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530200, China)

[Abstract] Airway remodeling is a key factor in death from asthma, and once formed, it is difficult to reverse. Based on the close relationship between the transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)/Smads signaling pathway and airway remodeling in asthma, the previous studies have preliminarily shown that acupuncture suppresses the developmental progression of airway remodeling by regulating the TGF- β 1/Smads signaling pathway. In this paper, the experimental research on the intervention of acupuncture on TGF- β 1/Smads signaling pathway in airway remodeling was analyzed and solutions were produced from four aspects: indicator detection, research scheme, acupoint selection standard and acupuncture timing, aiming to provide reference for the future research.

[Keywords] airway remodeling; asthma; TGF- β 1/Smads signaling pathway; acupuncture; research progress

气道重塑是在持续气道炎症刺激下产生不完全性病理修复所形成的异常结构改变,包括平滑肌细胞增殖与迁移、平滑肌增厚、胶原沉积、上皮下组织纤维化、基底膜增厚、血管增生及重塑等病理变化^[1-3]。气道重塑是难治性哮喘的核心病理^[4],是哮喘致死的关键因素。

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)在 2002 年就明确将哮喘列为针灸治疗的适应证^[5],

近年的研究也充分肯定了针灸防治哮喘的显著作用^[6-12]。研究指出,针刺可通过调控转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/Smads 信号通路抑制气道重塑,进而延缓哮喘的发展进程^[13-14]。但对针刺干预 TGF- β 1/Smads 信号通路抑制气道重塑的机制研究还存在诸多的不足和值得继续深入探索的问题。为此,本文就有关针刺调控 TGF- β 1/Smads 信号通路抑制气道重塑的研究进行分析总结,以期

[收稿日期]2022-05-17

[基金项目]广西自然科学基金面上项目(2017GXNSFAA198201,2020GXNSFAA297021)。

[第一作者]张倩,女,硕士研究生,研究方向:针灸防治哮喘的临床研究。

[通信作者]*乔赞,男,教授,硕士研究生导师,E-mail:792733313@qq.com。

为针刺调控该信号通路干预气道重塑的机制研究开辟新视野,为探索针刺防治哮喘的分子靶点提供科学依据。

1 TGF- β 1/Smads 信号通路及其与气道重塑的关系

TGF- β 1/Smads 信号通路异常激活是导致哮喘气道重塑的重要机制^[15-16]。TGF- β 有3种亚型,其中TGF- β 1主要表达在平滑肌、成纤维、上皮细胞中,在哮喘发生发展中起重要作用,并被认为是气道重塑发展进程的重要中介^[17-18]。Smads 蛋白家族是TGF- β 1信号转导通路中一个重要的基因家族^[19],是将TGF- β 1的信号从细胞膜受体转入核内的关键转导蛋白。Smads 家族有9种蛋白,根据其结构和功能不同,分为3个亚家族:受体调节型 Smad(receptor-regulated Smad, R-Smad)包括 Smad2、Smad3,激活 TGF- β 1/Smads 信号通路传导,起正向调节作用;通用调节型 Smad(common mediator smad, Co-Smad)包括 Smad4,作为 TGF- β 1/Smads 信号通路的重要枢纽,与 Smad2、Smad3 结合并转入细胞核内,激活相关的特异基因并完成转录;抑制型 Smad(antagonistic smad, I-Smad)包括 Smad6、Smad7,抑制 TGF- β 1/Smads 信号通路转导,起负向调节作用^[20]。

1.1 TGF- β 1/Smad2、TGF- β 1/Smad3 及其与气道重塑的关系

Smad2 和 Smad3 参与 TGF- β 1 信号通路转导,起正向调节作用,促进气道重塑。参与 TGF- β 通路传导的受体有 I、II 两种类型,TGF- β 同时与两个 I 型和两个 II 型受体结合并形成四联复合物,当 II 型受体被激活后,I 型受体发生磷酸化并活化,同时 Smad2、Smad3 与膜相关蛋白结合并提呈给活化的 I 型受体,此时被磷酸化的 Smad2、Smad3 与 Smad4 结合形成三聚体,并转入细胞核内与 DNA 结合,激活 DNA 转录,调节靶蛋白的表达^[21]。一项研究指出,与对照组相比,大鼠哮喘组 Smad2 和 Smad3 的蛋白表达升高并呈正相关,证实在哮喘气道重塑形成过程中 Smad2 和 Smad3 之间存在协同作用^[22]。有研究表明,大鼠正常组 TGF- β 1 和 Smad2 蛋白表达低于哮喘 2、4、8 周组($P<0.05$),而哮喘 8 周组 TGF- β 1 和 Smad2 蛋白表达高于哮喘 2、4 周组($P<0.05$),提示 TGF- β 1 和 Smad2 有促进哮喘气道重塑的作用^[23]。实验发现,与正常组比较,哮喘模型组小鼠活性氧、TGF- β 1、Smad2、Smad3 蛋白的表达水平升高($P<$

0.05),而 1,25-二羟维生素 D₃[1,25-(OH)₂D₃]组的 ROS、TGF- β 1、Smad2、Smad3 蛋白表达比模型组低但高于正常组($P<0.01$),说明 1,25-(OH)₂D₃ 可通过抑制 TGF- β 1/Smad2、TGF- β 1/Smad3 信号通路的表达,减少活性氧的水平,从而干预气道重塑^[24]。

1.2 TGF- β 1/Smad6、TGF- β 1/Smad7 及其与气道重塑的关系

Smad6 和 Smad7 起负向调节作用,抑制上游 TGF- β 1 的活性而调控气道重塑。研究发现,与模型组比较,MK+OM-85BV 组 TGF- β 1 水平降低,Smad7 水平升高($P<0.01$),肺组织病理损害程度减轻,其可能是通过下调 TGF- β 1 和上调 Smad7 的含量,从而干预 TGF- β 1/Smads 信号通路转导抑制气道重塑^[25]。研究显示,大鼠正常组 Smad7 蛋白表达明显高于哮喘 2、4、8 周组,哮喘 8 周组 Smad7 表达水平明显低于哮喘 2、4 周组($P<0.05$),而 TGF- β 1、Smad2 蛋白表达水平则与之正好相反($P<0.05$),由此可知,Smad7 作为抑制性因子,通过稳定 TGF- β 1/Smad2 信号通路及下游成分,抑制 TGF- β 1/Smads 信号通路对于哮喘气道重塑的促进作用^[23]。实验结果表明,大鼠哮喘组 Smad6、Smad7 蛋白表达比正常组显著降低并呈正相关,证实在哮喘气道重塑形成过程中 Smad6、Smad7 之间存在协同作用;同时,与大鼠哮喘组相比,布地奈德组和地塞米松组肺组织 TGF- β 1、Smad2、Smad3 蛋白表达降低,而 Smad6、Smad7 表达水平升高($P<0.01$),因此,糖皮质激素可能通过减少 TGF- β 1、Smad2 和 Smad3 的表达,增加 Smad6、Smad7 表达水平,发挥干预气道壁重塑的作用^[22]。

2 针刺调控 TGF- β 1/Smads 信号通路抑制气道重塑的机制研究

近年来,有关针刺调控 TGF- β 1/Smads 信号通路延缓哮喘气道重塑发展进程的研究取得了一定成果,也初步证实针刺抑制气道重塑的作用。实验表明,在气道重塑大鼠模型肺组织中 TGF- β 1、Smad3 蛋白和基因表达较正常组增加($P<0.05$),证实 TGF- β 1/Smad3 通路处于激活状态,而电针组(大杼、风门、肺俞)肺组织中 TGF- β 1、Smad3 基因和蛋白表达均较模型组降低($P<0.05$),表明电针可通过抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路,控制气道重塑^[13]。实验表明,相比于正常组,哮喘模型组 Smads、TGF- β 1、 α -SMA 蛋白表达明显升高,而针刺肺俞、大椎、足三里可降低其含量($P<0.05$),故针刺调控 TGF- β 1/Smads 信

号通路可干预气道重塑的进程;该项研究同时指出,针刺经 TGF- β 1/Smads 信号通路可下调 α -SMA 蛋白表达,从而降低成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,减少 I 型胶原蛋白的产生,促使细胞外基质含量降低,最终抑制平滑肌细胞增殖肥大^[14]。然而,目前有关针刺调控 TGF- β 1/Smads 信号通路抑制气道重塑机制研究的文献仅有这 2 篇,存在文献资料严重不足,机制剖析不明晰等问题。

3 讨论

鉴于 TGF- β 1/Smads 信号通路在气道重塑中的重要作用,以 TGF- β 1/Smads 信号通路为切入点进行针刺抗气道重塑的机制研究具有必要性。既往研究虽初步证实,针刺能通过调控 TGF- β 1/Smads 信号通路抑制气道重塑进程的作用,但仍存在诸多不足和值得深入探究的问题。

3.1 指标检测不完整,结果推理欠严谨

在 TGF- β 1/Smads 信号转导中,Smad2 和 Smad3 为受体调节型 Smad 蛋白,起正向调节作用,促进哮喘气道重塑的发展;而 Smad6 和 Smad7 属抑制型 Smad 蛋白,起负向调节作用,抑制气道重塑的进程。哮喘状态下,受体调节型 Smad 蛋白的表达上调,抑制型 Smad 蛋白的表达水平下降^[26],从而促进哮喘气道重塑的发展。但上述实验研究尚不足以完整阐释针刺抑制气道重塑的分子机制。基于此,在今后的研究中,对 Smad 蛋白中 Smad2、Smad3、Smad4、Smad6、Smad7 指标应进行全方位的检测,如同时检测其蛋白及 mRNA 的表达水平,分析 Smad2/Smad3 与 Smad4、Smad2/Smad3 与 Smad6/Smad7、Smad2/Smad3 与 TGF- β 1、Smad6/Smad7 与 TGF- β 1 之间关系,以及 Smad2/Smad3 与 Smad6/Smad7 之间是否存在动态平衡关系,以确保数据完整有效及结果推导合理。

3.2 研究方案单一

目前,针刺调控 TGF- β 1/Smads 信号通路抗气道重塑机制研究选穴多以局部取穴、经验取穴为主,如肺俞、风门、大杼或肺俞、大椎、足三里等。但在哮喘的临床治疗中,除上述取穴外,还有俞募配穴(肺俞配中府)、标本配穴(肺俞配孔最),以及病证结合、辨证取穴(如肺俞配风门、内关配膈俞、孔最配丰隆)等^[27-30]。因此,今后在探讨针刺局部取穴、经验取穴作用机制的同时,开展俞募配穴、标本配穴及辨证取穴抑制哮喘气道重塑的效应及机制研究,丰富针刺防治哮喘的研究途径、广度及深度,也更贴近临床实际。

3.3 针刺取穴缺乏统一标准

中医治病是以辨证论治为根本,强调辨证为主、病证结合,即将疾病及其关键病理与其中医核心病机结合。中医学认为,“伏风、痰饮、瘀血”是哮喘的 3 个关键病理环节,“风痰阻络,痰瘀伏肺”为其核心病机。研究证实,哮喘“风痰阻络,痰瘀伏肺”的病机与哮喘气道重塑的病理本质上高度契合^[31-39]。因此,往后研究应将哮喘的中医核心病机与气道重塑的病理本质相结合,以病证结合、辨证取穴为研究方向,开展针刺调控 TGF- β 1/Smads 信号通路抑制气道重塑的机制研究,使研究方向、过程贴近哮喘的临床本质,结果更具临床价值。如基于哮喘 3 个关键病理和核心病机,以“化痰息风、活血通络”为治则,标本配穴:肺俞配孔最,宣肺降气平喘;局部取穴:肺俞、定喘,宣肺平喘祛风;辨证取穴:内关、丰隆、膈俞,涤痰化瘀、熄风通络。六穴配伍,能化痰息风、活血通络,临床疗效突出,可作为针刺调控 TGF- β 1/Smads 信号通路抑制气道重塑机制研究统一取穴的参考。

3.4 针刺介入干预的时机不明确

鉴于气道重塑病理贯穿哮喘发病全程,一旦形成难以逆转,对其进行早期针刺介入干预至关重要,且契合中医治未病思想的理论精髓。然经多方查阅有关针刺抗气道重塑的文献,暂无针刺介入干预气道重塑最佳时机的研究报道。因此,在今后的研究中,从哮喘病程的初、中、后期不同发病阶段入手,探讨针刺介入调控 TGF- β 1/Smads 信号通路干预气道重塑进程的最佳时机,探寻针刺防治哮喘的作用靶点,更具临床应用价值。

综上所述,当前针刺调控 TGF- β 1/Smads 信号通路抑制气道重塑的机制研究仍存在研究资料不足、实验指标检测不完整、结果推理欠严谨、研究方案单一、针刺取穴缺乏统一标准、没有明确针刺介入干预的最佳时机等值得深入探讨的问题,本文对上述问题进行分析并得出解决方案,希望为今后的研究提供参考。

参考文献

- [1] HUR G Y, BROIDE D H. Genes and pathways regulating decline in lung function and airway remodeling in asthma[J]. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 2019, 11(5): 604-621.
- [2] HIROTA N, MARTIN J G. Mechanisms of airway remodeling[J]. *Chest*, 2013, 144(3): 1026-1032.
- [3] 李双,韩君萍,杨金华,等.支气管哮喘气道重塑的病理改变及针刺调节的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(7): 1752-1754.

- [4] 赵欣欣,万力生,李佳曦,等.基于 TGF- β 1/Smads 信号通路中医药防治哮喘气道重塑研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(1):160-163.
- [5] World Health Organization. Acupuncture: review and analysis reports on controlled clinical trials[M]. Geneva: World Health Organization, 2002: 81.
- [6] 赵沐永,崔建美,虞跃跃.“三穴五针法”针刺对支气管哮喘大鼠 Th17/Treg 免疫失衡的影响[J].时珍国医国药,2020,31(9):2303-2306.
- [7] 郑洁,邵素菊,何竹青.针灸“肺俞”“大椎”“风门”对哮喘模型大鼠肺组织中嗜酸性粒细胞凋亡的影响[J].中医药信息,2021,38(1):38-42.
- [8] 李莉莎,汪今朝,王凤婵.针刺对咳嗽变异性哮喘大鼠 MMP-9、TIMP-1 表达的影响[J].上海针灸杂志,2021,40(9):1150-1156.
- [9] 田丽,邵素菊,胡晓京,等.“邵氏五针法”对哮喘模型大鼠肺组织 ICAM-1、VCAM-1、ITG β ₄ 蛋白表达影响的研究[J].时珍国医国药,2021,32(6):1525-1527.
- [10] 郑洁,何竹青,邵素菊.针灸肺俞、大椎、风门对哮喘大鼠肺组织中 Fas、Bcl-2 表达的影响[J].中华中医药杂志,2021,36(8):4956-4959.
- [11] 李泳兴.基于 NF- κ B 通路探讨针刺调控哮喘小鼠肺部炎症反应的机制研究[D].广州:广州中医药大学,2021.
- [12] 胡晓京,邵素菊,华金双,等.针灸“肺俞”“大椎”“风门”对哮喘大鼠肺组织中 CC 趋化因子配体 1、CC 趋化因子受体 8 表达的影响[J].针刺研究,2020,45(5):363-367.
- [13] 李铮,季鹏东,王亚云,等.电针背三针对哮喘大鼠气道重塑模型 TGF- β 1/Smad3 信号通路的调控[J].广州中医药大学学报,2015,32(1):71-75,185.
- [14] 刘慧慧,刘嘉羿,彭美玉,等.针刺对气道重塑小鼠 TGF- β 1/Smads 通路的影响[J].南方医科大学学报,2018,38(11):1372-1377.
- [15] XIONG Y Y, WANG J S, WU F H, et al. The effects of (\pm)-Praeruptorin A on airway inflammation, remodeling and transforming growth factor- β 1/Smad signaling pathway in a murine model of allergic asthma[J]. International Immunopharmacology, 2012, 14(4): 392-400.
- [16] OENEMA T A, MAARSINGH H, SMIT M, et al. Bronchoconstriction induces TGF- β release and airway remodelling in Guinea pig lung slices[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e65580.
- [17] ZHOU Y F, MIRZA S, XU T, et al. Aryl hydrocarbon receptor (AhR) modulates cockroach allergen-induced immune responses through active TGF β 1 release[J]. Mediators of Inflammation, 2014, 2014: 591479.
- [18] YANG Z C, YI M J, RAN N, et al. Transforming growth factor- β 1 induces bronchial epithelial cells to mesenchymal transition by activating the Snail pathway and promotes airway remodeling in asthma[J]. Molecular Medicine Reports, 2013, 8(6): 1663-1668.
- [19] GAARENSTROOM T, HILL C S. TGF- β signaling to chromatin: How Smads regulate transcription during self-renewal and differentiation[J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2014, 32: 107-118.
- [20] 李竹英,陈璐,李星.中医药干预 TGF- β 1/Smads 信号通路治疗支气管哮喘的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2021,30(20):2276-2280.
- [21] 周丽萍,王荣丽.HIF-1 α 及 TGF- β 1 与哮喘关系研究进展[J].临床肺科杂志,2017,22(11):2089-2092.
- [22] 张维溪,戴欢,贺孝良,等.糖皮质激素调控哮喘大鼠气道重塑中 TGF- β 1/Smad 信号通路的研究[J].中国药理学通报,2009,29(9):1142-1146.
- [23] 何高见.TGF- β 1/Smads 通路在哮喘气道重塑中的表达及意义[J].基因组学与应用生物学,2019,38(3):1394-1398.
- [24] 张鹤,张运,王宋平.1,25-二羟维生素 D3 通过 TGF- β 1/(Smad2/3)影响的 ROS 调节气道重塑[J].天津医药,2020,48(4):267-270,354.
- [25] 廖嘉仪,张涛,孟鲁司特钠和细菌溶解产物对支气管哮喘豚鼠气道重塑及 TGF- β 1、Smad7 表达的影响[J].中国当代儿科杂志,2018,20(12):1063-1069.
- [26] FEHRENBACH H, WAGNER C, WEGMANN M. Airway remodeling in asthma: What really matters[J]. Cell and Tissue Research, 2017, 367(3): 551-569.
- [27] 陈甜.“俞募配穴”穴位贴敷治疗慢性持续期小儿哮喘的临床研究[D].南宁:广西中医药大学,2019.
- [28] 朱晓婷,张磊,张妍,等.运用肺胃相关理论指导针刺治疗咳嗽变异性哮喘的临床研究[J].针灸临床杂志,2016,32(12):20-22.
- [29] 陈小川,伍芳,刘勇.针刺肺经、大肠经膻穴治疗支气管哮喘慢性持续期临床研究[J].上海针灸杂志,2020,39(12):1535-1540.
- [30] 朴嘉真.培土生金法治疗支气管哮喘的临床研究[D].南京:南京中医药大学,2013.
- [31] 乔赟.龙膈平喘汤抗痰瘀证小儿哮喘气道炎症的作用机制研究[D].长沙:湖南中医药大学,2012.
- [32] 陈迪,李建保,王霞,等.基于“肺阳虚-痰瘀互结”探索儿童哮喘的发病机制[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(8):1068-1069,1113.
- [33] 余涛,丁明,喻强强,等.薛汉荣治疗哮喘的学术经验与临证思路[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(4):655-658.
- [34] 叶振宇,邱志楠.以伏风理论治疗咳嗽变异性哮喘的临床研究[J].北京中医药,2014,33(1):3-5.
- [35] 赵文翰,许坚,符丽,等.支气管哮喘气道黏液高分泌从痰饮论治的探析[J].中国中医急症,2021,30(2):282-285.
- [36] 喻强强,薛汉荣,赵英杰,等.支气管哮喘气道重塑与“痰瘀伏肺”的相关性研究[J].中华中医药杂志,2014,29(7):2148-2152.
- [37] 闫永彬,贾长虹,杨明江,等.从伏风暗瘀宿痰辨治小儿哮喘[J].中医杂志,2016,57(21):1877-1878,1881.
- [38] 余巍巍,孙天寿,吴娟,等.肺内靶向吸入 NGF 抗体抑制小鼠体内 NGF 及 TGF- β 1 改善哮喘气道重塑的作用机制[J].中国老年学杂志,2021,41(5):1063-1067.
- [39] YAO Z H, XIE H J, YUAN Y L, et al. Contraction-dependent TGF- β 1 activation is required for thrombin-induced remodeling in human airway smooth muscle cells[J]. Life Sciences, 2018, 197: 130-139.