

综述

基于自噬途径探讨慢性阻塞性肺疾病发病机制及中医药干预

刘祁祁¹, 刘俊麟¹, 李竹英^{2*}(¹黑龙江中医药大学研究生院, 哈尔滨 150040; ²黑龙江中医药大学附属第一医院呼吸科, 哈尔滨 150040)

摘要: 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是最常见的呼吸系统疾病之一。COPD的高患病率和死亡率造成了巨大的经济负担。作为维持细胞和生物体稳态的核心途径之一, 自噬参与调节细胞内成分的加工和再循环。对自噬机制的深入研究发现, 自噬在COPD的多种发病机制中扮演着重要角色, 包括细胞凋亡、衰老、炎症反应、黏液清除、纤毛生长以及感染等。这表明, 自噬在COPD的病理生理过程中发挥重要作用。中医药以其辨证辨病结合、组方配伍灵活多样、因时因地因人制宜的特点在临床中应用广泛, 当前关于中医药基于自噬途径治疗COPD的文献有限。因此, 本文梳理了国内外相关文献, 归纳总结中药单体、中药复方及中医外治法调控自噬治疗COPD的相关研究, 总结了干预该通路的单味中药, 主要包括银杏叶提取物、姜黄素、黄芪甲苷、白藜芦醇、葛根素、金丝桃苷等; 中药复方包括益肺散结方、补肺益肾方、补肺颗粒、清金化痰汤等, 以期对中医药的作用靶点、作用机制以及新药开发提供一定的理论参考。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 自噬; 中医药

Exploring the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and traditional Chinese medicine intervention based on autophagy pathway

LIU Qiqi¹, LIU Junlin¹, LI Zhuying^{2*}(¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; ²Respiratory Department of the First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common respiratory diseases, with high incidence and mortality rate causing a huge economic burden. Autophagy, as one of the core pathways for maintaining cellular and biological homeostasis, participates in the processing and recycling of intracellular components. With the deepening of research into the mechanism of autophagy, it has been found to play a crucial role in various pathogenic mechanisms of COPD, including cell apoptosis, aging, inflammatory response, mucus clearance, cilia growth, and susceptibility to infection, indicating that autophagy plays a key role in the pathophysiological process of COPD. Traditional Chinese medicine (TCM) is widely used in clinical practice due to its combination of dialectical differentiation and disease diagnosis, flexible and diverse formula combinations, and the principle of tailoring treatment to different times, places,

收稿日期: 2024-10-11

基金项目: 黑龙江省第二批省级名中医专家传承工作室建设项目(202143024); 黑龙江省级领军人才梯队后备带头人资助项目(21992220011)

第一作者: E-mail: lqhnzyy@163.com

*通信作者: E-mail: lizhuying6808@126.com

and individuals. However, publications that summarize the role of TCM in regulating autophagy for the treatment of COPD are limited. Therefore, this paper reviews relevant literature at home and abroad, summarizes the research on the regulation of autophagy in the treatment of COPD by traditional Chinese medicine monomers, traditional Chinese medicine formulas, and external treatment methods of traditional Chinese medicine. Single Chinese medicines that intervene in this pathway mainly include *Ginkgo biloba* extract, curcumin, astragaloside, resveratrol, puerarin, and Hypericin; traditional Chinese medicine formulas include Yifei Sanjie Formula, Bufei Yishen Formula, Bufei Granules, Qingjin Huatan Tang, etc. We want to provide theoretical references for the targets, mechanisms, and new drug development of traditional Chinese medicine.

Key Words: chronic obstructive pulmonary disease; autophagy; traditional Chinese medicine

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD, 简称慢阻肺)是一种以持续呼吸道症状和气流受限为特征的异质性疾病,临床表现为呼吸困难、喘息、胸闷、咳嗽和咳痰等症状。目前,慢阻肺在全球的发病率和死亡率排第三位,影响人数高达3.9亿^[1,2]。此外,慢阻肺出院后30天、90天的再入院率高达18%和31%,高全因再入院不仅不利于患者的疾病控制,造成的严重不良影响和后续医疗保健费用高昂,增加公共卫生系统的疾病负担^[3]。此病已发展成为一个严峻的全球健康问题,是全球人口死亡的主要危险因素之一。

慢阻肺的病理特征涵盖了以慢性气道炎症为病理基础的慢性支气管炎,以及以肺泡壁破坏和肺泡腔扩张为特征的远端肺气肿^[4],发病机制涉及炎症、氧化应激、细胞衰老和凋亡^[5]、黏液高分泌^[6]等。多种病理机制并非孤立发生,而是相互影响并协同作用,共同加剧COPD患者的病理状态。氧化应激能够导致炎症增加、加速肺部和细胞衰老、刺激黏液分泌^[7],慢性炎症则会加速细胞死亡、衰老及细胞分化和功能异常,促进肺泡破坏,肺气肿进展^[4]。目前,COPD的治疗仍然依赖于支气管扩张剂和皮质类固醇的使用,二者通过发挥抑制黏液分泌、改善支气管收缩、抗炎等作用,改善临床症状^[8]。此外,还有氧疗、机械通气、抗感染、抗炎等对症治疗,但多存在预后差、复发率高、并发症多等问题^[9]。基于COPD发病机制的复杂性以及涉及免疫细胞、结构细胞等的广泛性,开发临床新药的需求变得尤为迫切。

研究发现,自噬与细胞衰老和凋亡、炎症反应、黏液清除、纤毛生成、感染等多种病理机制有关,预示着自噬可以作为一个治疗COPD的关键治疗靶点之一。我国丰富的中医药资源在治疗COPD的临床应用中表现出独特优势,既往研究发现,中医药通过干预自噬,调控COPD细胞凋亡及炎症反应等多种病理过程,从而达到有效改善和治疗COPD的目的。因此,本文旨在梳理和阐释自噬在COPD中的作用机制,并系统总结了能够调节自噬的中药活性成分、中药复方以及针灸疗法,旨在为COPD的临床研究和新药开发提供新的视角和思路。

1 自噬

自噬是一种进化上高度保守的细胞降解和回收过程,对于维持细胞和器官的稳态与功能至关重要,它通过清除受损细胞器和大分子聚集体来执行质量控制,并在饥饿状态下回收物质以产生能量和合成前体^[10]。自噬过程包括感应、成核、伸长、成熟和融合四个阶段,涉及多种自噬相关基因(autophagy-related gene, ATG)。首先,来自Unc-51样激酶家族的ATG1同源物(Unc-51-like kinase 1, ULK1)、ATG13和黏着斑激酶家族相互作用蛋白200kDa(focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kDa)组成一种名为前自噬前体结构的复合物,负责启动自噬体的形成过程。随后,ULK1激酶磷酸化并激活Ⅲ类磷脂酰肌醇-3激酶(class Ⅲ phosphatidylinositol 3-kinase, PI3KC3)复合物,该复合物由ATG14、液泡分选蛋白34

(vacuolar protein sorting 34, VPS34)、VPS15和与Bcl-2相互作用的肌动蛋白样卷曲螺旋蛋白(Bcl-2-interacting myosin-like coiled-coil, Beclin1)组成,参与成核过程,并在膜上生成磷脂酰肌醇3-磷酸(phosphatidylinositol 3-phosphate, PI3P)。PI3P吸引含有WD重复结构域的蛋白质,这些蛋白质进一步募集ATG蛋白,形成ATG5-ATG12-ATG16L自噬延伸复合物^[11,12]。另一个参与延伸过程的偶联系统是微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)-磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE), LC3通过半胱氨酸蛋白酶ATG4裂解生成LC3-I, LC3-I与PE结合后产生LC3-II, LC3-II插入自噬体膜上,参与吞噬泡膜的伸长和闭合^[13]。此外, LC3-II可被Bcl-2相互作用蛋白3样(Bcl2-interacting protein 3-like, BNIP3L)、BNIP3、视调神经蛋白和隔离体蛋白1(optineurin and sequestosome 1, SQSTM1)/p62等衔接蛋白识别,从而将特异性标记的底物转运到自噬体中^[14]。自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,最终通过酸性溶酶体水解酶降解自噬底物并将新的代谢底物回收^[15](图1)。

2 自噬在COPD中的双重调节作用

自噬作为一种细胞内部的质量控制机制,对于维持细胞稳态至关重要(图2)。在COPD的发病机制中,自噬过程扮演着复杂而关键的角色:一方面,自噬功能障碍导致受损细胞器和有害物质的积累,加剧了细胞衰老、凋亡、炎症反应以及黏液清除和纤毛功能的损害;另一方面,自噬的过度激活可能直接导致细胞死亡,并可能通过增加氧化应

激等途径进一步损伤细胞功能,引发炎症反应和纤毛功能障碍。

2.1 自噬在COPD细胞衰老、凋亡中的作用

长时间暴露于香烟烟雾(cigarette smoke, CS)中的颗粒和气体是COPD发生发展的主要危险因素^[16]。研究发现,CS暴露损伤自噬,导致泛素化蛋白(ubiquitin, Ub)清除率降低,蛋白稳态失衡,未被及时降解的泛素化蛋白积累,并最终在核周形成聚集体^[17]。聚集体的水平与COPD患者的肺气肿严重程度正相关,它通过降低p53(调节DNA损伤识别和修复)和沉默信息调节因子2相关酶1(silent information regulator 2 homolog 1, Sirt1, 调控细胞衰老)的表达,加速细胞衰老和肺气肿的进展^[18]。其中, Sirt1的低表达促进叉头框O3(forkhead box O3, FOXO3)乙酰化和降解,导致气道上皮细胞中FOXO3蛋白水平降低,这种下调作用削弱了细胞的自噬能力,加剧了气道上皮细胞衰老和肺泡腔扩大^[19]。水烟和电子烟作为一种更为安全的香烟替代品正变得越来越流行,二者是尼古丁的重要来源。研究发现,水烟提取物和尼古丁通过增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平损伤自噬,引起聚集体积累,继而引发支气管上皮细胞衰老和凋亡^[20]。自噬还参与选择性降解细胞内脂质,以维持脂质代谢平衡。COPD患者肺部自噬活性降低,脂质稳态的改变导致神经酰胺积聚,神经酰胺介导肺泡壁的破坏和肺气肿的发生发展^[21]。神经酰胺代谢产物乳糖神经酰胺作为一种致病中间体,也能够损伤自噬过程,促进细胞凋亡。这种自噬损伤和神经酰胺及其代谢产物的相互作用,共同促进了COPD-肺气肿的病理进展^[22]。

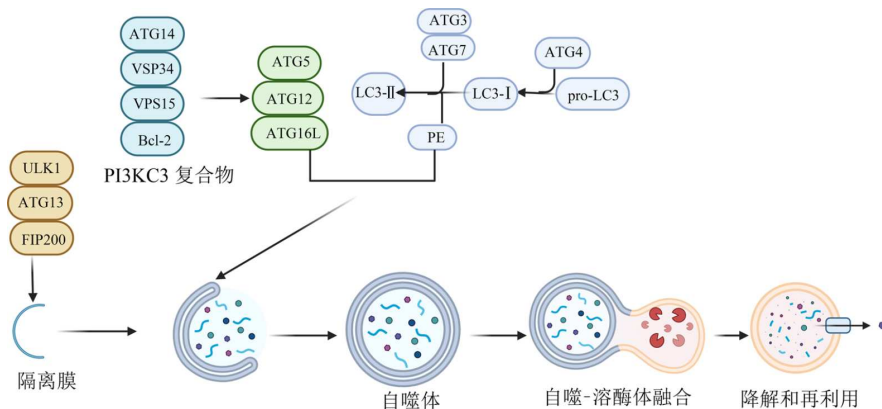


图1 自噬的机制

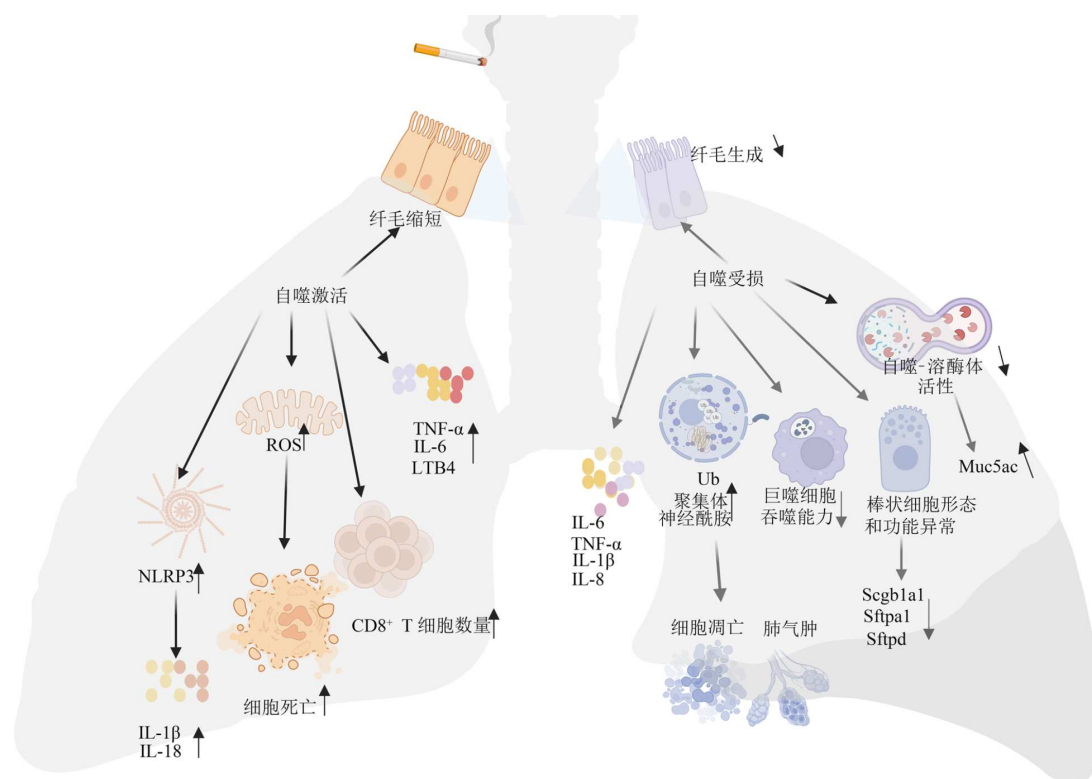


图2 自噬在COPD中的作用机制

研究发现, CS/CSE通过促进核受体77与抗凋亡B细胞淋巴瘤/白血病-2基因(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)结合, 引起Bcl-2和Beclin1解离, 激活自噬, 导致肺泡和支气管严重破坏^[23]。通过自噬对线粒体进行选择性降解的过程称为线粒体自噬, 香烟烟雾诱导的内源性ROS是气道上皮细胞中氧化应激的主要原因, 而线粒体是气道上皮细胞中内源性ROS的主要来源。研究发现, COPD患者的气道上皮细胞中自噬处于过度激活状态, 线粒体自噬的过度激活导致线粒体数量减少和功能障碍, 影响能量供应并增加ROS产生, 从而损伤细胞结构, 导致细胞死亡^[24]。

2.2 自噬在COPD炎症反应中的作用

研究发现, 在COPD患者中, 随着疾病严重程度的增加, 自噬水平下降, IL-6、IL-8和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子水平升高, 且IL-8水平与自噬水平呈负相关, 提示炎症因子的增加可能与自噬功能的损害有关^[25]。CS暴露的小鼠巨噬细胞中自噬受损, 用自噬抑制剂氯喹处理后, 白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平显著增加。进一步研究发现, 白三烯B4受

体1拮抗剂U75302可通过诱导自噬及增加自噬调控因子转录激活因子EB的表达, 降低CS诱导的小鼠肺组织中TNF- α 、IL-6、白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、黏蛋白5AC(mucin 5ac, Muc5ac)的表达及支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中白三烯B4(leukotriene B4, LTB4)和IL-6的水平, 提示诱导自噬可有效抑制LTB4介导的炎症反应^[26]。巨噬细胞中自噬受损可导致细胞内半乳糖凝集素-8释放到细胞外环境中, 半乳糖凝集素-8以浓度依赖性的方式诱导炎症因子IL-6的产生^[27]。自噬受损还可直接触发肺泡巨噬细胞的炎症反应, 增加TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平^[28]。通过激活自噬/恢复自噬能够部分逆转CSE引起的自噬损伤和炎症反应^[28-31], 表明自噬的激活能够改善COPD患者肺部炎症状态。

自噬在CSE处理的小鼠巨噬细胞内处于过度激活状态, 并通过激活炎症小体核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing protein 3, NLRP3), 增加肺泡上皮细胞中IL-1 β 和白细胞介素-18等促炎细胞因子的释放^[32]。自噬过度激活还能促进CS暴

露小鼠BALF中TNF- α 、IL-8和LTB₄的水平,加剧炎症反应^[33]。自噬水平增加与COPD患者CD8⁺ T细胞数量正相关^[34], CD8⁺ T细胞在COPD患者肺组织中浸润,并释放包括干扰素- γ 、TNF- α 和IL-17在内的促炎细胞因子和趋化因子^[35],表明自噬是肺部炎症的重要原因之一。此外,激活的自噬还会促进颗粒物的内吞过程,内吞后的某些颗粒物成分会损害溶酶体功能,导致颗粒物在细胞内积累并造成炎症因子IL-6的分泌增加^[36]。自噬的耗竭则可以阻断体内颗粒物主要毒性成分1-硝基苈诱导的肺部病变,减轻肺部炎症病变^[37]。

2.3 自噬在COPD黏液清除和纤毛生成中的作用

气道上皮细胞的组成包括纤毛细胞和分泌细胞,分泌细胞释放的黏液可以发挥抵抗感染和毒素的屏障作用,纤毛跳动则可以将黏液从下气道推动到喉部,通过咳嗽排出。正常情况下,二者维持动态平衡。COPD患者会表现出黏蛋白过度表达和黏液积聚,过多黏液积聚导致气道阻塞,气流减少,且过多的黏液可能会导致细菌定植再增加和COPD急性加重^[6,38]。研究发现,自噬体将Muc5ac颗粒包裹后,与溶酶体融合,进行降解,但在缺乏ATG16L1基因的小鼠细胞内和溶酶体中Muc5ac水平升高,表明自噬功能的缺失导致黏蛋白清除受阻,诱导自噬,气道上皮细胞内Muc5ac水平降低,这进一步证实了自噬在清除Muc5ac方面的重要作用^[39]。另有研究表明,自噬在纤毛生成和功能方面具有双重调节作用。一方面,自噬通过其关键调节因子组蛋白脱乙酰酶6选择性降解纤毛蛋白,导致纤毛缩短和功能障碍^[40];另一方面,自噬可以降解阻碍纤毛生长的蛋白质以促进纤毛形成^[41]。

2.4 自噬在COPD细菌感染和宿主防御中的作用

慢性感染是慢性阻塞性肺疾病恶化和进展的重要原因之一,其中常见的细菌病原体是不可分型的流感嗜血杆菌(nontypeable haemophilus influenzae, NTHi)、卡他莫拉菌、肺炎链球菌和铜绿假单胞菌^[42]。与健康对照组相比,COPD患者的气道上皮细胞中NTHi的存活时间更长,原因是COPD患者气道上皮细胞的自噬功能受损,导致NTHi的有效清除受阻,使得这些细菌能够在细胞内持续存活,并可能作为持续感染的来源^[43]。自

噬功能障碍也可引起巨噬细胞的吞噬能力下降,进而影响细菌的清除^[44]。这一发现强调了维持巨噬细胞自噬功能对于有效清除入侵细菌的重要性,并提示恢复自噬功能可能是COPD中细菌感染的新策略。有研究已经证实,半胱胺有一定的抗菌特性,该特性就是通过诱导自噬实现的^[18]。

棒状细胞是气道上皮中最主要的分泌性细胞类型,主要通过分泌抗炎、抗菌和免疫调节蛋白发挥保护作用。研究发现,自噬对于维持棒状细胞正常形态和功能至关重要,ATG5缺陷导致棒状细胞形态异常改变,而ATG16L1缺失则显著下调棒状细胞分泌的分泌球蛋白家族1A成员1(secretoglobulin family 1A member 1, Scgbl1a)、肺表面活性蛋白A1(surfactant protein A1, Sftpa1)和肺表面活性蛋白D(surfactant protein D, Sftpd)水平,COPD患者肺部自噬活性降低进一步加剧了棒状细胞的形态和功能异常,提示自噬在COPD患者的宿主防御功能中发挥重要作用^[45]。

3 中医药干预自噬防治COPD

中医药在干预自噬防治COPD方面展现出独特的优势和潜力。其治疗原则基于中医辨证论治的理论,针对COPD“本虚标实”的病机特点,灵活运用中药单体、复方以及针灸等疗法,通过影响PI3K/Akt/mTOR、Sirt1、NLRP3炎症小体等关键信号通路和靶点,实现对COPD治疗的多靶点干预,发挥抗炎、抗氧化、抗衰老、调节免疫等作用,从而有效改善COPD患者的临床症状,延缓疾病进展。

3.1 中医对COPD病因病机的认识

依据COPD的临床证候,中医将其归于“肺胀”“喘证”等范畴。《内经》认为“肺胀者,虚满而喘咳”,提示正虚为肺胀的根本病机。隋·巢元方《诸病源候论·咳逆短气候》曰:“肺虚为微寒所伤则咳嗽,嗽则气还于肺间则肺胀,肺胀则气逆,而肺本虚,气为不足,复为邪所乘,壅否不能宣畅,故咳逆,短气也。”明确指出本病内因在于“肺本虚”,外因在于“邪所乘”,二者加之于机体,故出现“咳逆、短乏气”^[46]。《丹溪心法·咳嗽》云:“肺胀而咳,或左或右不得眠,此痰夹瘀血碍气而病”,指出致病之因在于

痰瘀阻碍气机。《张氏医通·肺痿》云：“盖肺胀实证居多。”逐步完善了肺胀病因病机的认识。现代医家认为，本病发病内因在于正气亏虚，发病的外在条件是外邪侵袭，正虚表现为肺、脾、肾三脏亏虚，痰饮、瘀血、水饮胶结成积并日益损伤正气，最终造成正虚积损。基于慢阻肺本虚标实的特点，稳定期“缓则治其本”，补肺、健脾佐以益肾，急性期“急则治其标”，清热、活血、涤痰、降气，兼顾气阴，标本兼治^[47]。

3.2 中医药促进自噬防治COPD

磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR)信号通路是自噬的上游调节通路，郭栋伟等^[48]发现，银杏叶提取物(*Ginkgo biloba* extract, GBE)在CS联合脂多糖诱导的COPD大鼠模型中，通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路增强肺泡巨噬细胞的自噬功能，有效清除了受损的细胞成分，并下调炎症介质IL-6、IL-8水平。张鹏飞等^[49]的研究进一步揭示了GBE在调节免疫反应中的作用：其通过激活自噬，降低干扰素- γ 水平并上调IL-10的表达，从而发挥其抗炎作用。Zhang等^[50]则在体外研究中发现，GBE通过促进自噬体成熟来增强自噬，并抑制巨噬细胞分泌促炎因子IL-6，从而减轻炎症反应。姜黄素是一种从姜黄中提取的天然成分，常被用于治疗COPD。Tang等^[51]研究发现，姜黄素通过激活Sirt1(自噬正调节因子之一)增强自噬并抑制内质网应激，有效缓解了COPD大鼠炎症细胞浸润和细胞凋亡。黄芪甲苷是从中药黄芪中提取的活性成分，具有抗炎、调节免疫、抗肿瘤等多种药理作用。Ying等^[52]研究证实，在CSE诱导的巨噬细胞中，黄芪甲苷通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路增强自噬作用，进而减少了CSE诱导的炎症小体NLRP3和促炎因子IL-6、TNF- α 、IL-8的表达。藜芦醇是从多种植物中分离出的多酚类化合物，具有抗炎、抗氧化、抗衰老等多种药理作用。Zong等^[53]在体外研究中发现，白藜芦醇通过激活Notch1信号通路促进自噬，从而减轻CSE引起的内皮细胞凋亡。通过网络药理学联合转录组学分析，川陈皮素和橙皮苷为补肺益肾方的代表性有效成分，二者通过上调Sirt1的表达和活性，去乙酰化

FOXO3a，增强自噬过程，降低了衰老标志物p53、p21的表达，从而在细胞层面上抑制衰老^[54]。此外，川陈皮素还通过调控AMPK/FOXO3信号通路激活自噬，进而增加了上皮连接蛋白胞质分子、闭锁蛋白和跨膜黏连蛋白的表达；三者共同构成气道上皮屏障，维持上皮细胞通透性和完整性，防止有害物质进入肺部，提示补肺益肾方有效成分川陈皮素能有效改善气道上皮屏障功能^[55]。以益气化痰、涤痰散结为治则治法组方而成的益肺散结方在治疗COPD中获得了较好的临床疗效。于竞泽等^[56]研究发现，益肺散结方通过上调自噬相关蛋白Beclin1、LC3-B的表达激活细胞自噬过程，减轻了大鼠肺组织炎性细胞浸润及肺泡破坏。补肺益肾方是基于COPD“正虚积损”的病机，以人参、淫羊藿、黄芪、山茱萸、枸杞子、五味子等补益肺肾之药，赤芍、地龙、浙贝母、矮地茶等化痰散瘀之品，结合陈皮、紫苏等止咳平喘之药组配而成，全方共奏补肺肾气、活血化瘀、止咳化痰之功，对于治疗COPD稳定期肺肾气虚证起到标本兼治的效果。谢凯等^[57]的体外研究发现，补肺益肾方通过下调PI3K/Akt/mTOR信号通路，增强细胞自噬活性，提示其治疗COPD的作用机制可能与诱导自噬有关。李晓丹等^[58]研究发现，补肺益肾方通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路激活自噬，进而减少促炎因子TNF- α 、IL-17以及肺血管内皮标记物CD34的表达，证实补肺益肾方可通过调控自噬改善COPD炎症反应和肺血管重塑。此外，补肺益肾方还可通过上调Sirt1/AMPK/FOXO3信号通路增强自噬活性，增加自噬相关蛋白LC3-B的表达，发挥屏障保护作用^[59]。补肺颗粒的功效是补肺益肾、化痰散瘀。李晓丹等^[60]研究发现，补肺颗粒通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路负向调节肺组织中LC3-II、Beclin1的表达，降低肺组织中凋亡蛋白和炎症因子TNF- α 、IL-8、IL-1 β 水平，有效改善了COPD的细胞凋亡和炎症反应。肛滴平喘汤是基于“肺与大肠相表里”理论指导下，由炙麻黄、桃仁、葶苈子、杏仁、厚朴、川芎等药配伍而成的复方，该方采用直肠给药方式，旨在发挥宣肺平喘、化痰祛瘀的疗效。研究发现，该方通过激活AMPK信号通路促进自噬过程，增强细胞对受损细胞器和蛋白质的清除能力，最终减轻COPD大鼠

的炎症反应,改善肺组织损伤,发挥其治疗COPD的作用^[61](表1)。

3.3 中医药抑制自噬防治COPD

葛根素是一种从葛根中提取的异黄酮类化合物,已经证实葛根素能够有效减轻肺部炎症反应。潘晓杰等^[62]研究发现,葛根素能够有效降低自噬相关因子Becn1、LC3-B以及参与线粒体自噬的PTEN诱导假定激酶1、帕金RBR E3泛素连接酶表达,通过抑制自噬/线粒体自噬,减少凋亡相关蛋白以及炎症因子水平,发挥细胞保护和抗炎作用。金丝桃苷是从金丝桃科、桔梗科、蔷薇科等多种植物中提取的一种天然产物,它属于黄酮醇苷类化合物,已经证实在炎症、氧化还原失衡、肿瘤细胞增殖和迁移以及自噬等多方面具有调节作用。研究发现,金丝桃苷通过抑制磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/mTOR信号通路,抑制PM2.5诱导的细胞过度自噬,自噬活性降低减少了凋亡相关蛋白的表达,进而发挥细胞保护作用^[63]。水飞蓟

素是水飞蓟中提取的一种类黄酮化合物,具有抗炎、抗氧化的药理作用。Li等^[64]研究发现,细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)/p38MAPK和自噬之间存在正反馈调节机制,水飞蓟素能同时抑制ERK/MAPK信号通路和自噬过程,减少炎症因子TNF- α 、IL-6、IL-8的分泌,因而减轻CSE诱导的支气管上皮细胞炎症损伤。穿心莲内酯是从中药穿心莲中提取的天然活性成分。Tan等^[65]研究发现,穿心莲内酯通过激活p62-核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)正反馈回路增加核Nrf2水平,从而增强抗氧化防御能力。Nrf2是一种转录因子,负责内源性抗氧化防御,能够启动抗氧化基因的表达。此外,研究者还观察到,穿心莲内酯能够阻断自噬体与溶酶体的融合,抑制自噬通量,导致CSE暴露的细胞凋亡增加。这一效应的毒理学意义,仍有待进一步研究。葡萄籽原花青素提取物(grape seed proanthocyanidin extract, GSPE)是一种从葡萄籽中提取的类黄酮化合物。Sul等^[32]研究发现,

表1 中医药促进自噬防治COPD的作用靶点和机制信息表

复方/单体	作用对象	作用靶点	作用机制	参考文献
银杏叶提取物	SPF级雄性Wistar大鼠	PI3Kp110 α 、Akt、p-Akt、mTOR、p-mTOR、IL-6、IL-8 $\downarrow$, LC3-II/LC3-I $\uparrow$	炎症反应	[48]
银杏叶提取物	SPF级雄性Wistar大鼠	PI3K p110 α 、Akt、p-Akt、mTOR、p-mTOR、IFN- γ $\downarrow$; LC3-II、Beclin1、IL-10 $\uparrow$	炎症反应	[49]
银杏叶提取物	人肺泡巨噬细胞	P62、IL-6 $\downarrow$; Atg5、Atg7、Rab7 mRNA、LC3-II/LC3-I、IL-10 $\uparrow$;	炎症反应	[50]
姜黄素	雄性SD大鼠	CHOP、GRP78 $\downarrow$; SIRT1、LC3-I、LC3-II、Beclin1 $\uparrow$	炎症反应、细胞凋亡	[51]
黄芪甲苷	鼠巨噬细胞	TLR4、NF- κ B p65、p62、NLRP3、IL-6、TNF- α 、IL-8 $\downarrow$; LC3-B-II、ATG5、ATG7、Beclin1 $\uparrow$	炎症反应	[52]
白藜芦醇	人脐静脉内皮细胞	p62、mTOR $\downarrow$; Notch1、Hes1、LC3-B-II和Beclin1 $\uparrow$	细胞凋亡	[53]
川陈皮素和橙皮苷	人支气管上皮细胞	FOXO3a、p53、p21 $\downarrow$; Sirt1、LC3-B $\uparrow$	细胞衰老	[54]
川陈皮素	人气道上皮细胞	p-FOXO3a $\downarrow$; p-AMPK α 、LC3-B、ZO-1、Occludin、E-cadherin $\uparrow$	屏障功能	[55]
益肺散结方	SPF级雄性SD大鼠	IL-8、TNF- α $\downarrow$; Beclin1、LC3-B $\uparrow$	炎症反应	[56]
补肺益肾方	人肺泡上皮细胞	PI3K、Akt、mTOR、p-PI3K、p-Akt、p-mTOR、TNF- α 、IL-8、IL-1 β $\downarrow$; ATG8、ATG14、p-ULK1 $\uparrow$		[57]
补肺益肾方	健康SD雄性大鼠	TNF- α 、IL-17、CD34、TLR4、NF- κ B p65 $\downarrow$; Beclin-1、LC3-II/LC3-I $\uparrow$	炎症反应、肺血管重塑	[58]
补肺益肾方	健康SD大鼠	p-FOXO3a $\downarrow$; LC3-B、Sirt1、p-AMPK α $\uparrow$	屏障功能	[59]
补肺颗粒	SPF级SD大鼠	TNF- α 、IL-8、IL-1 β 、Bax、Caspase-3 $\downarrow$; p-PI3K、p-Akt、p-mTOR、LC3-II、Beclin1、Bcl-2 $\uparrow$	炎症反应、细胞凋亡	[60]
肛滴平喘汤	SPF级SD大鼠	mTOR、P62、TNF- α 、IL-8、IL-1 β 、IL-13 $\downarrow$; AMPK、ULK1、Beclin1、LC3-II/LC3-I $\uparrow$	炎症反应	[61]

GSPE通过抑制自噬,显著降低了CSE诱导的NLRP3炎症小体的活化,从而有效地减轻了COPD小鼠肺部的炎症损害。

金匮肾气丸的组成药物有熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、牡丹皮、泽泻、桂枝和附子,8味药共奏补益肾气、滋阴壮阳之功。刘明等^[66]研究发现,金匮肾气丸通过调控AMPK/mTOR通路抑制自噬,进而减少肺组织细胞凋亡率和炎症因子IL-1 β 、TNF- α 、IL-6和IL-17的表达。清金化痰汤由黄芩、瓜蒌仁、桔梗、山栀子、知母、桑白皮、甘草、麦门冬、陈皮、茯苓、浙贝母组成,主要用于治疗COPD痰热郁肺的证候。赵媚等^[67]研究发现,清金化痰汤通过上调Akt/mTOR信号通路,抑制Beclin1的表达,减轻了COPD模型大鼠肺组织的炎性病变。吴林娜等^[68]研究发现,清金化痰汤通过下调COPD大鼠气道上皮细胞中Beclin1、LC3的表达,减少了气道炎症因子IL-6、IL-8水平,从而改善气道的炎症反应。此外,潘瑾等^[69]在COPD急性加重大鼠模型中发现,清金化痰汤通过抑制自噬减少炎症介质IL-1 β 、TNF- α 、白三烯B4以及白三烯C4水平。裴凯等^[70]同样在COPD急性加重大鼠中发现,清金化痰汤通过抑制自噬,减少凋亡相关蛋白Bcl-2相关X蛋白、Bcl-2的表达,发挥炎症抑制和细胞保护作用。以上四组研究表明,清金化痰汤通过抑制自噬活性,对COPD模型大鼠的气道炎症、细胞凋亡和肺组织病变具有显著的改善作用。通塞颗粒是基于COPD急性加重患者痰热壅肺证候组方配伍而成,可有效改善急性加重患者的临床症状。研究发现,通塞颗粒含药血清能够显著抑制脂多糖诱导的巨噬细胞中炎症因子的表达,并下调自噬相关蛋白的表达,表明通塞颗粒可能通过影响自噬过程来减轻巨噬细胞的炎症反应^[71]。参七化痰方组方药物包括西洋参、冬虫夏草、紫苏子、白芥子、白前、金沸草、三七和炙麻黄,以上8味药共奏益气活血化痰之效,补肺肾之本虚,兼治痰瘀之标实。汪媛媛^[72]研究发现,参七化痰方含药血清能抑制CSE诱导的人支气管上皮细胞中自噬过度激活,在COPD大鼠模型中,该方以剂量依赖性方式调节PI3K/Akt/mTOR信号通路,抑制自噬相关因子的表达,从而降低了炎症因子IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平,有效减轻COPD大鼠肺部

炎症反应,并改善肺功能。宣肺平喘胶囊由麻黄、杏仁、黄芩、苏子、桔梗、桑白皮、紫菀、款冬花等宣肺化痰之品配比而成,对COPD有明显的治疗效果。李典等^[73]通过生物信息学分析和实验验证得出,宣肺平喘胶囊对自噬相关基因的表达有明显抑制作用。另有研究发现,宣肺平喘胶囊通过抑制p38磷酸化水平,下调支气管上皮细胞内自噬相关因子LC3- I、LC3- II和Beclin1的表达,显著改善CSE暴露引起的细胞活力下降和细胞凋亡^[74,75]。小青龙汤由细辛、麻黄、桂枝、干姜、半夏等药物组成,该方具有温肺化饮、解表散寒的功效,是临床上治疗外寒内饮证的经典名方。研究发现,该方可通过抑制自噬活性,减少COPD大鼠血清炎症因子IL-8、TNF- α 的表达,并降低肺部细胞凋亡率^[76]。

除此之外,电针作为在传统针刺疗法中改良的非药物治疗法之一,是在传统针刺方法上连接微小电流。与传统针刺相比,电针具有刺激恒定、操作方便、可量化等优点^[77]。程晨等^[78]研究发现,电针“足三里”和“肺俞”通过调控AMPK/mTOR通路下调自噬相关基因ULK1、Beclin1及LC3- II/LC3- I比率,使得炎症因子TNF- α 、IL-6分泌显著降低,COPD肺部炎症和肺功能得到明显改善(表2)。

4 小结与展望

COPD作为最常见的呼吸系统疾病之一,其发病机制、治疗策略等一直是医学领域的重难点。近年来,随着对自噬机制的深入研究,关于自噬和COPD发病机制之间关联的研究逐渐增多。通过对文献进行系统分析,本文发现自噬在COPD中具有双重调节作用,疾病进展过程中自噬需求的变化、不同细胞类型对自噬的响应差异、自噬相关基因和信号通路的复杂性、环境因素和遗传因素对自噬的影响,以及自噬与其他细胞过程的相互作用,这些因素共同决定了自噬在COPD中的复杂作用,为COPD的治疗提供了新的视角和潜在的治疗靶点。中医药具有上千年实践经验的积淀,尽管并没有直接提到“慢阻肺”这一病名,但根据其丰富的实践经验和辨证论治的原则,医家们针对类似COPD的主要症状和不同阶段进行了个体化

表 2 中医药抑制自噬防治COPD的作用靶点和机制信息表

复方/单体	作用对象	作用靶点	作用机制	参考文献
葛根素	SPF级雄性SD大鼠	BECN1、LC3-B、Bax、PINK1、parkin、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 $\downarrow$ ；Bcl-2 $\uparrow$	炎症反应、细胞凋亡	[62]
金丝桃苷	人支气管上皮细胞	Beclin1、ATG3、LC3-II、p-AMPK、parp、Bax、Caspase-3 $\downarrow$ ；m-TOR $\uparrow$	细胞凋亡	[63]
水飞蓟素	人支气管上皮细胞	p-ERK、p-p38、LC3-II/LC3-I、TNF- α 、IL-6、IL-8 $\downarrow$ ；	炎症反应	[64]
穿心莲内酯	人支气管上皮细胞	Nrf2、p62、Caspase-3/7 $\uparrow$		[65]
葡萄籽原花青素提取物	小鼠巨噬细胞	LC3-BII、NLRP3、IL-1 β 、Caspase-1 $\downarrow$ ；	炎症反应	[32]
金匱肾气丸	SD雄性大鼠	p-AMPK、LC3-II/LC3-I、Beclin1、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-17 $\downarrow$ ；p-mTOR、P62 $\uparrow$	炎症反应、细胞凋亡	[66]
清金化痰汤	SPF级雄性SD大鼠	Beclin1 $\downarrow$ ；Akt、mTOR $\uparrow$	炎症反应	[67]
清金化痰汤	SPF级雄性SD大鼠	LC3-B、Beclin1、IL-6、IL-8 $\downarrow$	炎症反应	[68]
清金化痰汤	SPF级雄性SD大鼠	P62、IL-1 β 、TNF- α 、LTB4、LTC4 $\downarrow$	炎症反应	[69]
清金化痰汤	SPF级大鼠	自噬体、Bax、Bax-2、IL-2、IL-1 β $\downarrow$	炎症反应、细胞凋亡	[70]
通塞颗粒	巨噬细胞	LC3、p-62、p-FoxO3a、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、COX2、iNOS $\downarrow$ ；p-mTOR $\uparrow$	炎症反应	[71]
参七化痰方	清洁级雄性SD大鼠	ATG5、ATG12、Beclin1、Bax、IL-6、IL-1 β 、TNF- α $\downarrow$ ；Bcl-2、p62、Akt、PI3K、mTOR $\uparrow$	炎症反应	[72]
宣肺平喘胶囊	支气管上皮细胞	CSF1、MAPK9、MAP3K7、Akt3 $\downarrow$		[73]
宣肺平喘胶囊	支气管上皮细胞	p-p38、LC3-I、LC3-II、Beclin1 $\downarrow$ ；	细胞凋亡	[74,75]
小青龙汤	健康SD大鼠	p62、IL-8、TNF- α $\downarrow$ ；LC3-II/LC3-I $\uparrow$	炎症反应、细胞凋亡	[76]
电针	健康成年雄性SD大鼠	AMPK、ULK1、Beclin1、LC3-II/LC3-I、TNF- α 、IL-6 $\downarrow$ ；mTOR $\uparrow$	炎症反应	[78]

治疗。这种治疗方法因其组方的多样性和个体化治疗策略，在治疗COPD方面显示出巨大的潜力。本文通过对近些年中药活性成分、复方通过调控自噬干预COPD的机制进行汇总分析发现，基于中药成分和组方配伍的不同，中药调控自噬并不是单一促进或抑制。笔者团队认为，中医药对自噬的双向调节作用基于以下原因。(1)COPD是一个动态发展的疾病，疾病早期，自噬通过清除受损细胞器和大分子，维持细胞稳态，起到保护作用；而在疾病晚期，过度激活的自噬可能导致细胞死亡和组织损伤，起到不利作用；(2)不同的动物模型和细胞模型可能对自噬的响应不同，导致实验结果存在差异；(3)中药种类繁多，其活性成分和作用机制也各不相同，不同的中药成分可能通过不同的信号通路和靶点调节自噬，不同的靶点可能对自噬产生不同的调控作用；(4)患者可能因为遗传、环境和生活方式等因素，表现出不同的自噬状态，中医药治疗需根据患者的具体状况进行个体化治疗，通过增强或抑制自噬来调整其水平

至适宜状态；(5)中药的剂量和给药方式也可能影响其对自噬的调控效果。

目前，中医药防治COPD已取得了一定进展，中医药作用机制也得到了一定的深入研究，但仍存在一定的不足，需要进一步完善。(1)在临床实践中，根据患者的具体病情和中医辨证论治的原则，可制定个性化的治疗方案和中药配伍。然而，在动物实验研究中，往往更侧重于制造疾病模型，忽视中医证候的模拟。随着中医证候模型建造方法的不断完善，研究人员应该尽量构建“病+证”的复合模型，以确保研究方法和结果的科学性和严谨性。(2)目前，中医药如何具体影响自噬过程的研究还不够深入，因此需要开展更多的基础研究明确中医药调控自噬治疗COPD的关键作用靶点。(3)中医药调控自噬治疗COPD的相关机制研究多集中在炎症反应和细胞凋亡方面，需要拓宽研究视角，深入探究中医药通过调控自噬途径改善COPD病理过程的关键作用靶点，并结合既往研究结果，从而明确某方某药主要作用于COPD的哪些

病理机制,这对于了解中医药作用机制及COPD的新药开发至关重要。(4)中药炮制、配伍复杂多样,且经过煎煮,中药复方的成分变化尚未可知,因此需充分结合高通量测序技术、生物信息学分析、代谢组学、光谱技术等手段全面地分析中药复方的成分,为中医药的现代化和标准化提供科学依据。(5)中医药治疗COPD临床应用较为广泛,但由于缺乏大样本的临床研究报告,其治疗效果和安全性尚未得到充分验证,为推动中医药的现代化发展,提高其临床应用的科学性和规范性,需要将科学实验与临床研究相结合。

作者贡献声明:

刘祁祁:设计论文框架,起草论文;

刘俊麟:数据收集;

李竹英:拟订写作思路,指导撰写文章并定稿。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Maldonado-Franco A, Giraldo-Cadavid LF, Tuta-Quintero E, et al. The challenges of spirometric diagnosis of COPD. *Canadian Respir J*, 2023, 2023: 1-12
- [2] Adeyoye D, Song P, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(5): 447-458
- [3] Ruan H, Zhao H, Wang J, et al. All-cause readmission rate and risk factors of 30- and 90-day after discharge in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*, 2023, 17: 17534666231202742
- [4] Raby KL, Michaeloudes C, Tonkin J, et al. Mechanisms of airway epithelial injury and abnormal repair in asthma and COPD. *Front Immunol*, 2023, 14: 1201658
- [5] Bateman G, Guo-Parke H, Rodgers AM, et al. Airway epithelium senescence as a driving mechanism in COPD pathogenesis. *Biomedicine*, 2023, 11(7): 2072
- [6] Shah BK, Singh B, Wang Y, et al. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease and its treatment. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 8840594
- [7] Barnes PJ. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Antioxidants*, 2022, 11(5): 965
- [8] Rodrigues SO, Cunha CMC, Soares GMV, et al. Mechanisms, pathophysiology and currently proposed treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(10): 979
- [9] 刘嘉敏, 王露, 张树娟, 等. 中医辨证治疗慢性阻塞性肺疾病合并慢性呼吸衰竭有效性和安全性的Meta分析及证型分析. *中草药*, 2021, 52(23): 7259-7271
- [10] Piletic K, Alsaleh G, Simon AK. Autophagy orchestrates the crosstalk between cells and organs. *EMBO Rep*, 2023, 24(9): e57289
- [11] Ahmadi-Dehlaghi F, Mohammadi P, Valipour E, et al. Autophagy: a challengeable paradox in cancer treatment. *Cancer Med*, 2023, 12(10): 11542-11569
- [12] Wang L, Yuan X, Li Z, et al. The role of macrophage autophagy in asthma: a novel therapeutic strategy. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 7529685
- [13] Zhao Y, Wang Z, Zhang W, et al. Non-coding RNAs regulate autophagy process via influencing the expression of associated protein. *Prog Biophys Mol Biol*, 2020, 151: 32-39
- [14] Bai Z, Peng Y, Ye X, et al. Autophagy and cancer treatment: four functional forms of autophagy and their therapeutic applications. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2022, 23(2): 89-101
- [15] Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J*, 2021, 40(19): e108863
- [16] Kotlyarov S. The role of smoking in the mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8725
- [17] Tran I, Ji C, Ni I, et al. Role of cigarette smoke-induced aggresome formation in chronic obstructive pulmonary disease-emphysema pathogenesis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 53(2): 159-173
- [18] Vij N, Chandramani-Shivalingappa P, Van Westphal C, et al. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 314(1): C73-C87
- [19] Jiang H, Xu Y, Jiang Y, et al. FOXO3 activation prevents cellular senescence in emphysema induced by cigarette smoke. *Chronic Obstructive Pulmonary Dis*, 2023, 20(1): 80-91
- [20] Bodas M, Van Westphal C, Carpenter-Thompson R, et al. Nicotine exposure induces bronchial epithelial cell apoptosis and senescence via ROS mediated autophagy-impairment. *Free Radical Biol Med*, 2016, 97: 441-453
- [21] Bodas M, Pehote G, Silverberg D, et al. Autophagy augmentation alleviates cigarette smoke-induced CFTR-dysfunction, ceramide-accumulation and COPD-emphysema pathogenesis. *Free Radical Biol Med*, 2019, 131: 81-97
- [22] Bodas M, Min T, Vij N. Lactosylceramide-accumulation in lipid-rafts mediate aberrant-autophagy, inflammation and apoptosis in cigarette smoke induced emphysema.

- Apoptosis, 2015, 20(5): 725-739
- [23] Qin H, Gao F, Wang Y, et al. Nur77 promotes cigarette smoke-induced autophagic cell death by increasing the dissociation of Bcl2 from Beclin-1. *Int J Mol Med*, 2019, 44(1): 25-36
- [24] Zhang M, Fang L, Zhou L, et al. MAPK15-ULK1 signaling regulates mitophagy of airway epithelial cell in chronic obstructive pulmonary disease. *Free Radical Biol Med*, 2021, 172: 541-549
- [25] 王萌萌, 於海洋, 孙雨晴, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者IL-6、IL-8、TNF- α 水平与支气管黏膜自噬的相关性分析. *临床肺科杂志*, 2021, 26(7): 997-1003
- [26] Zhang L, Huang J, Dong R, et al. Therapeutic potential of BLT1 antagonist for COPD: involvement of inducing autophagy and ameliorating inflammation. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3105-3116
- [27] Kono Y, Colley T, To M, et al. Cigarette smoke-induced impairment of autophagy in macrophages increases galectin-8 and inflammation. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 335
- [28] Xu S, Zhang Y, Liu W, et al. Cigarette smoke extract-induced inflammatory response via inhibition of the TFEB-mediated autophagy in NR8383 cells. *Exp Lung Res*, 2023, 49(1): 39-48
- [29] Wang L, Yin Y, Hou G, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) plays a protective role in cigarette smoking-induced inflammation via AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 5168-5177
- [30] Li W, Yan J, Xu J, et al. Vardenafil alleviates cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease by activating autophagy via the AMPK/mTOR signalling pathway: an *in vitro* and *in vivo* study. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2023, 59(9): 717-728
- [31] Zheng D, Wang J, Li G, et al. S-Allylmercapto-N-acetylcysteine ameliorates elastase-induced chronic obstructive pulmonary disease in mice via regulating autophagy. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 562: 83-88
- [32] Sul OJ, Choi HW, Oh J, et al. GSPE attenuates CSE-induced lung inflammation and emphysema by regulating autophagy via the reactive oxygen species/TFEB signaling pathway. *Food Chem Toxicol*, 2023, 177: 113795
- [33] Liu Y, Xu J, Liu T, et al. FSTL1 aggravates cigarette smoke-induced airway inflammation and airway remodeling by regulating autophagy. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 45
- [34] Zhuang H, Li N, Chen S, et al. Correlation between level of autophagy and frequency of CD8⁺ T cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res*, 2020, 48(9): 300060520952638
- [35] Williams M, Todd I, Fairclough LC. The role of CD8⁺ T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Inflamm Res*, 2021, 70(1): 11-18
- [36] Wu YF, Li ZY, Dong LL, et al. Inactivation of MTOR promotes autophagy-mediated epithelial injury in particulate matter-induced airway inflammation. *Autophagy*, 2020, 16(3): 435-450
- [37] Li X, Yang H, Sun H, et al. Taurine ameliorates particulate matter-induced emphysema by switching on mitochondrial NADH dehydrogenase genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(45): E9655-E9664
- [38] Abrami M, Biasin A, Tescione F, et al. Mucus structure, viscoelastic properties, and composition in chronic respiratory diseases. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1933
- [39] Sweeter JM, Kudrna K, Hunt K, et al. Autophagy of mucin granules contributes to resolution of airway mucous metaplasia. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 13037
- [40] Barnes PJ, Baker J, Donnelly LE. Autophagy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci*, 2022, 136(10): 733-746
- [41] Wang Q, Su W, Liu J, et al. Advances in the investigation of the role of autophagy in the etiology of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Medicine*, 2023, 102(47): e36390
- [42] Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin Chest Med*, 2020, 41(3): 421-438
- [43] Poh WP, Kicic A, Lester SE, et al. COPD-related modification to the airway epithelium permits intracellular residence of nontypeable *Haemophilus influenzae* and may be potentiated by macrolide arrest of autophagy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 1253-1260
- [44] Pehote G, Bodas M, Brucia K, et al. Cigarette smoke exposure inhibits bacterial killing via tfef-mediated autophagy impairment and resulting phagocytosis defect. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 3028082
- [45] Malvin NP, Kern JT, Liu TC, et al. Autophagy proteins are required for club cell structure and function in airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 317(2): L259-L270
- [46] 史艳丽, 王云超, 杨震, 等. 经典中药复方和单体治疗慢性阻塞性肺疾病研究进展. *世界中医药*, 2024, 19(11): 1693-1700
- [47] 世界中医药学会联合会内科专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南(2022版). *中国循证医学杂志*, 2023, 23(10): 1117-1128
- [48] 郭栋伟, 张鹏飞, 任明君, 等. 银杏叶提取物防治慢性阻塞性肺疾病的机制研究: 基于PI3K/Akt/mTOR信号通路调控肺泡巨噬细胞自噬. *中国全科医学*, 2023, 26(3):

- 293-303
- [49] 张鹏飞, 潘玲, 张华玲, 等. 基于PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨银杏叶提取物防治慢性阻塞性肺疾病的机制. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(1): 1-9
- [50] Zhang P, Zhu J, Zhang L, et al. The effects of ginkgo biloba extract on autophagy in human macrophages stimulated by cigarette smoke extract. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2023, 28(3): 50
- [51] Tang F, Ling C. Curcumin ameliorates chronic obstructive pulmonary disease by modulating autophagy and endoplasmic reticulum stress through regulation of SIRT1 in a rat model. *J Int Med Res*, 2019, 47(10): 4764-4774
- [52] Ying Y, Sun C, Zhang S, et al. Induction of autophagy via the TLR4/NF- κ B signaling pathway by astragaloside IV contributes to the amelioration of inflammation in RAW264.7 cells. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111271
- [53] Zong D, Liu X, Li J, et al. Resveratrol attenuates cigarette smoke induced endothelial apoptosis by activating Notch1 signaling mediated autophagy. *Respir Res*, 2021, 22(1): 22
- [54] 杨苗. 补肺益肾方激活SIRT1信号抑制气道上皮细胞衰老改善COPD机制[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2023
- [55] 贾利丹. 补肺益肾方调节AMPK/FOXO3信号促进自噬保护气道上皮屏障改善COPD机制[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2023
- [56] 于竞泽, 孙春斌, 应艺, 等. 益肺散结方激活自噬缓解COPD-PIF大鼠肺纤维化的实验研究. 时珍国医国药, 2020, 31(2): 260-263
- [57] 谢凯, 梁瀛今, 卞晴晴, 等. 基于PI3K/AKT/mTOR通路调控A549细胞自噬探讨补肺益肾方治疗COPD的机制. 中华中医药杂志, 2021, 36(4): 2294-2298
- [58] 李晓丹, 刘伟, 高薇薇, 等. 基于TLR4/NF- κ B通路调补肺肾法干预细胞自噬对COPD肺血管重塑的影响和机制. 广东医学, 2024, 45(5): 553-559
- [59] Jia L, Liu X, Liu X, et al. Bufei Yishen formula protects the airway epithelial barrier and ameliorates COPD by enhancing autophagy through the Sirt1/AMPK/Foxo3 signaling pathway. *Chin Med*, 2024, 19(1): 32
- [60] 李晓丹, 王强. 补肺颗粒通过调控Akt通路对慢阻肺大鼠肺组织自噬和凋亡的影响. 武汉大学学报(医学版), 2020, 41(6): 904-910,916
- [61] 乔文晓. 基于AMPK通路调节自噬探讨肛滴平喘汤治疗COPD大鼠的机制研究[D]. 太原: 山西省中医药研究院, 2024
- [62] 潘晓杰, 范嘉铨, 夏光琴. 葛根素通过调节PINK1-parkin信号通路介导的线粒体自噬抑制慢性阻塞性肺疾病大鼠肺泡上皮细胞凋亡. 中国病理生理杂志, 2022, 38(10): 1833-1839
- [63] 高云. 金丝桃苷对PM2.5诱导的气道损伤及COPD急性加重的保护作用 and 机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022
- [64] Li D, Hu J, Wang T, et al. Silymarin attenuates cigarette smoke extract-induced inflammation via simultaneous inhibition of autophagy and ERK/p38 MAPK pathway in human bronchial epithelial cells. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 37751
- [65] Tan WSD, Liao W, Peh HY, et al. Andrographolide simultaneously augments Nrf2 antioxidant defense and facilitates autophagic flux blockade in cigarette smoke-exposed human bronchial epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 360: 120-130
- [66] 刘明, 谢力, 皮森, 等. 金匱肾气丸通过AMPK/mTOR途径抑制肺组织细胞凋亡和自噬在大鼠慢性阻塞性肺疾病中的作用. 天津中医药, 2021, 38(6): 782-787
- [67] 赵媚, 李娇, 王光耀, 等. 基于Akt/mTOR及Beclin-1信号通路探讨清金化痰汤对COPD痰热郁肺型大鼠的影响. 实用中医内科杂志, 2023, 37(5): 38-40,153-154
- [68] 吴林娜, 赵媚, 许光兰. 清金化痰汤通过调节自噬对COPD大鼠炎症反应的影响. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(18): 30-35
- [69] 潘瑾, 赵媚, 王光耀, 等. 清金化痰汤通过调节p62对AECOPD炎症因子的影响. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(12): 64-70
- [70] 裴凯, 洪妹, 彭思敏, 等. 清金化痰汤通过Bax/Bcl-2信号通路抑制气道上皮细胞自噬. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(11): 41-45
- [71] 程蒙蒙, 刘新光, 魏焱鑫, 等. 通塞颗粒阻抑巨噬细胞炎症反应改善大鼠慢性阻塞性肺疾病急性加重. 南方医科大学学报, 2024, 44(10): 1995-2003
- [72] 汪媛媛. 基于mTOR信号通路调节自噬探讨参七化痰方治疗慢性阻塞性肺疾病机制[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023
- [73] 李典, 薛晓明, 蔡宏瑜, 等. 基于转录组测序探讨宣肺平喘胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病自噬相关基因的机制研究. 时珍国医国药, 2024, 35(12): 2891-2897
- [74] 张晔, 薛晓明, 孟丽红, 等. 宣肺平喘胶囊基于p38磷酸化途径对COPD自噬影响研究. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(24): 3366-3371
- [75] Xue X, Meng L, Cai H, et al. Xuanfei pingchuan capsules ameliorate autophagy in human bronchial epithelial cells by inhibiting p38 phosphorylation. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 748234
- [76] Wang H, Mao B, Chen C, et al. Xiaoqinglong decoction attenuates chronic obstructive pulmonary disease in rats via inhibition of autophagy. *Evid-Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018(1): 6705871
- [77] 贺靖晶, 华蔚中, 高露, 等. 电针促进坐骨神经损伤修复的作用机制进展. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(11): 2183-2189
- [78] 程晨, 张新芳, 苏景超, 等. 电针对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织自噬相关蛋白表达的影响. 针刺研究, 2021, 46(4): 266-271, 277