

## 麻杏止咳散对咳嗽变异型哮喘模型小鼠 IFN- $\gamma$ 、IL-8 水平的影响\*

王雪梅<sup>1</sup>, 梁志庆<sup>2</sup>, 王蓓蓓<sup>1</sup>, 蔡碧波<sup>3 $\Delta$</sup>

(1. 云南中医药大学基础医学院, 云南 昆明 650500; 2. 云南省中医中药研究院, 云南 昆明 650021)  
3. 云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院, 云南 昆明 650032)

**摘要:** 目的 通过观察麻杏止咳散对咳嗽变异型哮喘模型小鼠外周血干扰素  $\gamma$ (interferon $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-8(interleukin8, IL-8)的影响,探讨麻杏止咳散对咳嗽变异型哮喘(cough variant asthma, CVA)的免疫调节机制,为中药开发提供实验依据。**方法** 采用氢氧化铝和卵蛋白致敏,并运用卵蛋白激发的实验方法复制 CVA 模型小鼠,随机分为 5 组,各组予以相应治疗 3 周后腹主动脉取血,检测血清 IFN- $\gamma$ 、IL-8 水平。**结果** 麻杏止咳散治疗 CVA 可能与改变小鼠血清中 IL-8、IFN- $\gamma$  有关,麻杏止咳散可明显提高 CVA 模型小鼠血清 IFN- $\gamma$  的水平,降低血清 IL-8 的水平。**结论** 麻杏止咳散能提高 IFN- $\gamma$  水平、抑制 IL-8 的水平,可明显降低 CVA 模型小鼠炎症反应程度,具有抗气道炎症及免疫系统调节作用,可能是中药复方药物治疗 CVA 的机制之一。

**关键词:** 咳嗽变异型哮喘;麻杏止咳散;IFN- $\gamma$ ;IL-8

**中图分类号:** R285.5; R256.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2022)06-0082-08

**DOI:** 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2022.06.017

### Effect of Hemp Cough Powder on IFN- $\gamma$ and IL-8 Levels in Cough Variant Asthma Model

WANG Xuemei<sup>1</sup>, LIANG Zhiqing<sup>2</sup>, WANG Beibe<sup>1</sup>, CAI Bibo<sup>3</sup>

(1. School of Basic Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;  
2. Yunnan Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China;  
3. The First People's Hospital of Yunnan Province/Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, China)

**ABSTRACT:** **Objective** To observe the effects on peripheral interferon  $\gamma$  (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ), and interleukin 8 (interleukin8, IL-8), to explore the immune regulation mechanism of this effect on cough variant asthma, and to provide an experimental basis for the development of traditional Chinese medicine. **Methods** CVA model mice were replicated and randomly divided into 5 groups. Each group was treated for 3 weeks to obtain blood from serum IFN- $\gamma$  and IL-8. **Results** The treatment of CVA may be related to changing IL-8 and IFN- $\gamma$  in the serum of mice, which can significantly increase the serum levels of IFN- $\gamma$  and reduce IL-8 in CVA model mice. **Conclusion** By increasing the level of IFN- $\gamma$ , it can significantly reduce the inflammatory response of IL-8 in CVA model mice, and has anti-airway inflammation and immune system regulation, which may be one of the mechanisms of the compound treatment of CVA with traditional Chinese medicine.

**KEY WORDS:** cough variant asthma; hemp apricot stop cough powder; IFN- $\gamma$ ; IL-8

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, 简称 CVA)是以慢性咳嗽为唯一或主要临床表现,具有与哮喘类似的咳嗽为主要特点的一种特殊类型的呼吸系统疾病。咳嗽剧烈、夜间加重、持续时间较长为

收稿日期: 2022-09-02

\* 基金项目: 昆明市科技局新型冠状病毒感染肺炎科技防治(2020-1-N-069)

第一作者简介: 王雪梅(1979-),女,副教授,研究方向:常见疾病的中医证治规律研究。

$\Delta$ 通信作者: 蔡碧波, E-mail: 1650778383@qq.com

其临床特征;喘促、气短等表现不明显,但高气道反应性特征明显;病理上表现为气道高反应性、气道嗜酸粒细胞炎症、气道重塑等症状特点为刺激性干咳,区别于普通咳嗽,尤其对于冷空气、灰尘、油烟等较为敏感,暴露在这些刺激因素下容易诱发或加重咳嗽。因此,CVA 是无明显的喘鸣、呼吸困难等症状或体征的一种气道高反应状态<sup>[1]</sup>。全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材《中医内科学》将咳嗽分为急性咳嗽、亚急性咳嗽和慢性咳嗽3类。短于3周为急性咳嗽,3~8周为亚急性咳嗽,超过8周为慢性咳嗽。慢性咳嗽是临床上最常见的症状之一,在肺病专科门诊当中大约有1/3~1/2患者为慢性咳嗽,由于临床上失治误治的比例比较高,严重影响了患者的生活质量,同时也带来了经济负担。咳嗽变异性哮喘,因其病程较长,往往反复发作,属于中医亚急性及慢性咳嗽范畴,风邪是咳嗽的重要致病因素,而风寒犯肺、肺失宣降、风痰蕴肺、脾虚痰阻于肺等是咳嗽的基本病机。故中医治疗CVA 应以祛风止咳、化痰平喘、润肺健脾、温煦肺经为主。由于该病反复难愈,在中医及临床医学的诊疗中均是研究的热点。目前,很多学者认为CVA 是气道炎症比较轻微状态下的一种过渡性表现,可认为属于典型哮喘的前体疾病,30%的CVA 可能会演变为典型哮喘<sup>[2]</sup>。慢性咳嗽在基础研究方面,如:高敏感性分子神经机制、空气污染与慢性咳嗽的关系,以及胃食管反流性的神经反射机制等方面均有一定的进展。

笔者系全国第六批名老中医师带徒郑进教授学术继承人,曾跟随导师参与肺病疑难杂症的诊治。郑进教授从医38载,擅长运用中医药诊治肺系疾病,在CVA 诊治方面经验丰富,见识独到,麻杏止咳散就是其常用的治疗CVA 的处方。具有辛凉解表,清肺平喘的作用的麻杏石甘汤出自《伤寒论》,有宣利肺风、疏风止咳之效的止咳散出自《医学心悟》,郑进教授将二方合方加减发挥祛风止咳、化痰平喘的功效。在治疗新冠患者早期出现的咳嗽症状有明显的临床效果,并有一定的防止其进一步出现呼吸系统的炎性风暴感染的可能性。因此,笔者为了探究麻杏止咳散对CVA 炎症因子及免疫的调节作用

开展实验研究。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物 选取购自昆明医科大学实验动物学部雄性SPF级ICR小鼠60只,体质量18~22g,生产许可证号:SCXK(滇)k2015-0002。

### 1.2 药物与试剂

1.2.1 药物 麻杏止咳散由麻黄10g,杏仁10g,桔梗12g,前胡12g,紫菀12g,百部15g,浙贝15g,射干10g,炒黄芩15g,法夏12g,五味子10g,荆芥12g,枇杷叶15g,甘草6g组成。选取小儿肺热咳喘颗粒(海南新中正制药有限公司,国药准字Z20140102)为阳性对照组,该复方由麻黄、生石膏、杏仁、连翘、鱼腥草、黄芩等核心药物组成。临床用于治疗喘息性支气管炎,支气管炎痰热壅肺证。其清热解毒的药物如连翘、石膏、黄芩、鱼腥草具有很好的抗炎作用。

1.2.2 试剂与仪器 鼠IFN- $\gamma$  ELISA试剂盒(科艾博生物,CB14274-Mu),鼠IL-8 ELISA试剂盒(科艾博生物,CB149644-Mu),卵清蛋白(MacklinE6337),Al(OH)<sub>3</sub>。饲料[苏州双狮实验动物饲料科技有限公司苏饲,(2009)05032],超声雾化器(粤华超声波雾化器WH-2000医用级),纯净水。

### 1.3 动物分组及给药

1.3.1 动物分组 将清洁级ICR小鼠60只随机分为A、B、C、D、E共5组,每组12只。A组:空白组;B组:造模后空白组;C组:造模后对照组;D组:造模后麻杏止咳散低剂量组;E组:造模后麻杏止咳散高剂量组。

1.3.2 模型建立 根据文献[3]的报道,用卵蛋白和Al(OH)<sub>3</sub>致敏的方法复制CVA模型小鼠(以A组、B组、C组、D组、E组表示)。进行环境、饲料等适应性投喂4d,开始模型复制实验,除正常组外,其余各组均在第1个喂养天和8个喂养天期间,各小鼠均采用腹腔注射的方式,注射10%卵蛋白和Al(OH)<sub>3</sub>混合溶液[每毫升含卵蛋白10mg、Al(OH)<sub>3</sub>200mg]200 $\mu$ L致敏,从第5天起,B组、C组、D组、E组小鼠置于密闭空间内,给予含1%的卵蛋白溶液(每毫升含卵蛋白1mg)的生理盐水在超声雾化器上激发,时间为连贯20min,1次/d,共8d,激发前预防性给药,

30 min前,C组、D组、E组分别灌胃给药治疗。在确定有效激发时,观察各组模型小鼠反应。重点观察造模小鼠是否出现阵发性、刺激性干咳、呼吸困难甚至憋闷、呼吸频率增快、躁扰不安等症状,若出现两种或两种以上症状,则提示CVA小鼠模型复制成功。

1.3.3 给药剂量 取10倍处方量的药材粉碎,过40目筛加入10倍量的水,回流提取2h再加入8倍量的水回流提取1.5h,合并两次提取液减压回收溶剂,浓缩至每毫升1g,以生药量计,于4℃保存。小鼠低剂量组:17/2=8.5 g/kg=0.85 g/100 g (0.425 g/mL);小鼠高剂量组:17×2=34 k/kg=3.4 g/100 g (1.7 g/mL),配置相对应剂量组溶液,并将配置好的溶液置于4℃冰箱。实验阳性药(小儿肺热咳喘颗粒)加入适当纯净水配制成浓度为0.8 g/mL的溶液,放置于冰箱保存。造模开始后,各给药组小鼠按20 mL/kg剂量每天灌胃给药。正常组、模型组灌胃等体积纯水,每日1次,连续灌胃12 d。动物进行每周称体质量1次,根据体质量不断变化,调整给药剂量。

1.4 日常观察 在实验过程中,每天观察小鼠的一般情况,包括饮食、皮毛颜色和2次粪便。小鼠每周称体质量1次。

1.5 指标检测 末次给药后,各组小鼠禁食8h,第11天记录咳嗽次数,进行腹主动脉取血分离血清,36℃水浴恒温静置1h,3 000 r/min离心5 min,分离血清,取上清液,用酶联免疫分析法对IFN- $\gamma$ 、IL-8进行检测。

1.6 统计方法 数据的统计学分析采用SPSS 17.0,以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示计量资料,独立样本 $t$ 检验比较组间计量资料,配对 $t$ 检验比较组内数据, $\chi^2$ 检验比较计数资料;秩和检验比较等级资料, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 体征观察 造模前空白组小鼠体质量增长稳定,毛色鲜艳,反应灵活,运动灵敏,呼吸频率、节律正常。激发实验前空白组及造模组小鼠无异常或特殊症状。激发实验后造模组小鼠组出现咳嗽变异型哮喘模型特征,如阵发性咳嗽(呛咳)、毛发毛躁耸立、呼吸急促困难、打喷嚏、躁扰多动等症状。

2.2 咳嗽次数测定结果 与造模前空白组比较,造

模组咳嗽次数均大幅度增加;与造模后空白组相比,造模后对照组、造模后麻杏止咳散高剂量及造模后麻杏止咳散低剂量组咳嗽次数减少明显;与造模后对照组比较,麻杏止咳散高剂量组咳嗽次数相对减少( $P<0.05$ )(表1)。

表1 小鼠咳嗽次数比较( $\bar{x}\pm s$ ,次)

组别	只数	咳嗽次数
造模前空白组	12	1.40 $\pm$ 0.44
造模后空白组	12	6.54 $\pm$ 1.24 <sup>▲</sup>
造模后对照组	12	3.38 $\pm$ 0.65 <sup>#</sup>
造模后麻杏止咳散低剂量组	12	3.10 $\pm$ 0.66 <sup>#</sup>
造模后麻杏止咳散高剂量组	12	1.32 $\pm$ 0.43 <sup>#</sup>

注:与造模前空白组比较,▲ $P<0.05$ ;与造模后空白组比较, # $P<0.05$ ;与造模后对照组比较, \* $P<0.05$ 。

2.3 小鼠血清IFN- $\gamma$ 检测结果 与造模空白组比较,造模组血清IFN- $\gamma$ 值降低,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );与造模组比较,造模后对照组、造模后麻杏止咳散低剂量组及造模后麻杏止咳散高剂量组血清IFN- $\gamma$ 均明显升高,具有显著差异( $P<0.05$ ),其组间量效关系对比无差异(表2)。

表2 小鼠血清IFN- $\gamma$ 含量( $\bar{x}\pm s$ ,pg·mL<sup>-1</sup>)

组别	只数	IFN- $\gamma$
造模前空白组	12	124.30 $\pm$ 18.44
造模后空白组	12	80.54 $\pm$ 11.24 <sup>▲</sup>
造模后对照组	12	96.38 $\pm$ 16.45 <sup>#</sup>
造模后麻杏止咳散低剂量组	12	98.52 $\pm$ 13.66 <sup>#</sup>
造模后麻杏止咳散高剂量组	12	116.32 $\pm$ 15.43 <sup>#</sup>

注:与造模前空白组比较,▲ $P<0.05$ ;与造模后空白组比较, # $P<0.05$ 。

2.4 小鼠血清IL-8检测结果 与造模前空白组比较,造模组血清IL-8值升高,具有显著差异( $P<0.05$ );与造模后空白组相比,造模后对照组、造模后麻杏止咳散低剂量组及造模后麻杏止咳散高剂量组血清IL-8均有一定程度降低,具有显著差异( $P<0.05$ );就量效关系而言,麻杏止咳散高剂量组与麻杏止咳散低剂量组IL-8水平差异比较具有显著差异( $P<0.05$ )(表3)。

表3 小鼠血清 IL-8 含量 ( $\bar{x} \pm s, \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )

组别	只数	IL-8
造模前空白组	12	11.58±2.45
造模后空白组	12	22.12±1.56 <sup>▲</sup>
造模后对照组	12	16.81±2.12 <sup>#</sup>
造模后麻杏止嗽散低剂量组	12	18.32±2.66 <sup>**</sup>
造模后麻杏止嗽散高剂量组	12	15.89±1.43 <sup>#</sup>

注:与造模前空白组比较, <sup>▲</sup> $P < 0.05$ ;与造模后空白组比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与造模后高剂量组比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

慢性气道炎症反应是一种多因子共同参与和相互作用的特殊反应,涉及多种炎症细胞、炎性介质及细胞因子<sup>[4]</sup>。在呼吸系统疾病中,患者感染后出现高热、神昏、呼吸困难等症状,很大程度上考虑机体发生细胞因子风暴。这是由于人体感染细菌或病毒后引起体内较多种细胞因子大量迅速的产生,最终引起全身性炎症反应、多器官衰竭、急性呼吸窘迫综合征等疾病。现代研究表明炎症反应的发生往往会导致促炎介质的释放,前列腺素 E2(PGE2)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)等就是在这个过程中释放的促炎介质。炎症因子升高常出现在呼吸系统疾病中重型、危重型患者的某些阶段,认为是患者致死的主要原因之一。炎症因子在疾病过程中具有双重作用:其一,保护机体,其二,损伤机体。在炎症风暴后期,机体也随之出现免疫亢进的反应,同时又伴随着免疫功能低下的症状,考虑为细胞因子的抗炎和促炎发挥双向作用的机制的一种表现。机体在一般情况下所引发的炎症反应是与感染程度相匹配的,而一旦机体内部稳态遭到破坏,免疫功能就表现出一方面加重炎症反应,一方面减弱对病原的识别和吞噬功能也就是会出现免疫下降的表现。病理上的矛盾存在,也为临床治疗带来了困境。中医在治疗疾病的过程中强调四诊合参、整体辨证、驱邪扶正相结合,分清标本主次,需要将热邪、痰邪、风邪等标邪与气虚、阴虚等本虚等证素综合考虑,辨证施治选方用药,在临床治疗中不仅能够最大限度地发挥抗炎抗病毒作用,同时保证机体内环境不受破坏。

上皮细胞和巨噬细胞等分泌的 CXC 亚族趋化性细胞因子 IL-8 是主要炎性介质<sup>[2]</sup>,通过中性粒细胞实现细胞趋化作用而达到调节炎症反应。该研究麻杏止嗽散治疗组中 IL-8 明显降低,说明麻杏止嗽散可以抑制炎性因子表达。本实验研究中高剂量组和低剂量组血清 IFN- $\gamma$  增加,IL-8 明显降低,且与模型组比较治疗组数据具有统计学意义,提示麻杏止嗽散能有效减轻炎症反应且与治疗效果呈现正相关,存在一定的量效关系。通过增加剂量可以增加抗炎效果,减轻炎症反应,进而达到改善患者临床症状的目的。

郑进教授对于呼吸系统疾病,尤其是重症选用麻杏止嗽散加减进行治疗,临床根据情况加减均可使 CVA 患者在从症状及体征上有明显的改善,因此,推测该方具有有效控制细胞因子风暴进一步发展的作用。麻杏止嗽散由麻杏石甘汤去石膏合止嗽散加减组成。该方具有辛凉宣肺、清热平喘的功效,对呼吸道疾病具有较好的临床疗效,从药理作用上表现为抗流感病毒、抗炎、止咳、调节免疫功能,也能够能调动机体抗病能力发挥双向调节的作用。黄晓洁等<sup>[5]</sup>研究表明麻杏石甘汤(麻杏止嗽散的主要药物)能够明显抑制 IL-8 和 IL-5 的蛋白表达和 GATA-3 和 STAT-6 的基因表达。陈丽君等研究指出止嗽散治疗 CVA 的关键活性成分有白前苷元 C、桔梗皂苷 D、新对叶百部碱等<sup>[6]</sup>。其中,桔梗皂苷 D 具有祛痰和抗炎活性<sup>[7]</sup>。止嗽散药物白前中  $\beta$ -谷甾醇可以抑制 Th2 细胞因子升高,减轻气道炎症反应,达到治疗过敏性哮喘的作用<sup>[8]</sup>。甘草中 7,4'-二羟基黄酮可以显著降低嗜酸性粒细胞性肺炎患者血清 IgE、IL-13、IL-4 水平<sup>[9]</sup>。麻杏石甘汤(麻杏止嗽散核心药物),是通过干扰病毒吸附、抑制病毒增殖、保护宿主细胞等机制发挥抗病毒的作用,缓解患者症状<sup>[5]</sup>,同时通过调节蛋白表达水平,对机体抗感染免疫发挥一定调节作用。在 CVA 治疗中止嗽散所含药物活性成分可以有效减轻气道炎症反应,并降低气道高反应以及抑制气道重塑达到缓解呛咳、痉挛性咳嗽的目的<sup>[6]</sup>。

郑进教授结合经方的现代药理研究,根据自己的临证经验将止嗽散和麻杏石甘汤两方有效地结合,麻黄、杏仁、桔梗、前胡、紫苑、百部、荆芥宣降肺气,浙贝母、射干、法夏、桔梗化痰利咽,黄芩清热解毒,五味

子、枇杷叶润燥敛肺平喘止咳,在 CVA 临床治疗中取得较好的疗效。考虑到本病大多虚实夹杂,扶正祛邪是基本的治疗原则,历代医家在病位上均强调五脏均可致咳,不离肺也不止于肺,本病在发展过程中涉及多个病位相互兼夹。性质上,邪实的问题多考虑寒、热、痰、气滞、瘀血;正虚考虑气虚、阳虚、阴虚。因此,临证中在协定基础方上应当随证加减,保证临床疗效。

综上所述,本次实验研究证实麻杏止嗽散可明显提高 CVA 模型小鼠血清 IFN- $\gamma$  的水平,降低血清 IL-8 的水平,从而扭转机体内环境平衡,并在一定剂量范围内呈现剂量与效果的依赖关系。其作为治疗 CVA 的一种治疗方案,值得推广应用。目前,对 CVA 的发生机制解释研究尚有不足,推测炎症因子及中性粒细胞水平增加与重症哮喘及难治性哮喘有密切的关系。从实验中我们发现高剂量组相比于低剂量组的麻杏止嗽散,更有利于症状的改善以及气道炎症的控制,更有效缓解感染后的呛咳发作。麻杏止嗽散能有效抑制或阻断 CVA 的早期发病过程,具有减轻气道高反应、气道细胞炎症及免疫调节等作用,可能是中药复方治疗 CVA 的机制之一,同时,也对中医宣肺理气、清热解毒治疗 CVA 提供了新的科研思路和方法。

#### 参考文献:

[1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2021)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2022,45(1):

13-46.

[2] 田永巍,蒋强,李宁,等. 125I 粒子植入联合 TACE 治疗原发性肝癌的效果及对患者 IL-8 和 IFN- $\gamma$  水平的影响[J]. 实用癌症杂志,2022,37(3):451-454.

[3] NISHITSUJI M, FUJIMURA M, ORIBE Y, et al. A guinea pig model for cough variant asthma and role of tachykinins [J]. *Exp Lung Res*, 2004, 30(8): 723-737.

[4] FUSSBROICH D, COLAS R A, EICKMEIER O, et al. A combination of LCPUFA ameliorates airway inflammation in asthmatic mice by promoting pro-resolving effects and reducing adverse effects of EPA [J]. *Mucosal Immunol*, 2020, 13(3): 481-492.

[5] 黄晓洁,魏刚,张龙,等. 麻杏石甘汤的药理作用和临床应用研究进展[J]. 广东药学院学报,2014,30(1):110-114.

[6] 陈丽君,阚红星,丁然,等. 基于网络药理学研究止嗽散治疗咳嗽变异性哮喘的分子机制[J]. 安徽中医药大学学报,2021,40(6):63-68.

[7] CHOI J H, HWANG Y P, LEE H S, et al. Inhibitory effect of Platycodi Radix on ovalbumin-induced airway inflammation in a murine model of asthma[J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(6): 1272-1279.

[8] MAHAJAN S G, MEHTA A A. Suppression of ovalbumin-induced Th2-driven airway inflammation by  $\beta$ -sitosterol in a guinea pig model of asthma[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 650(1): 458-464.

[9] YANG N, PATIL S, ZHUGE J, et al. Glycyrrhiza uralensis flavonoids present in anti-asthma formula, ASHMI<sup>TM</sup>, inhibit memory Th2 responses in vitro and in vivo[J]. *Phytother Res*, 2013, 27(9): 1381-1391.

(上接第 81 页)

[17] VITA R, LOPEZ S, ESTEBAN, et al. Angiotensin II activates the Smad pathway in vascular smooth muscle cells by a transforming growth factor- $\beta$ -independent mechanism[J]. *Circulation*, 2005, 111(19): 2509-2517.

[18] 秦燕萍,王美美. Smad4、Smad7 在慢性 GVHD 狼疮肾炎模型小鼠肾组织的异常表达[J]. 东南大学学报(医学版),2007,26(2):107-111.

[19] MENG X M, NIKOLIC-PATERSON D J, LAN H Y. TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325-338.

[20] 杨萍芬,牛艳芬. TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路在组织纤维化

中的研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2019,46(10): 738-744.

[21] CHEN L, YANG T, LU D W, et al. Central role of dysregulation of TGF- $\beta$ /Smad in CKD progression and potential targets of its treatment[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 670-681.

[22] 孙倩,李姗姗,杨少宁,等. 中医药靶向 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路防治肾纤维化研究进展[J/OL]. 中药药理与临床: 1-14 [2022-10-10]. DOI:10.13412/j.cnki.zyyl.202203.003.

[23] MENG X M, TANG P M K, LI J, et al. TGF- $\beta$ /Smad signaling in renal fibrosis[J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 82.