·综 述·

慢性支气管炎的炎症相关机制概述

葛佳宁[1,2]，顾丰华[1,2]*
（1. 中国医药工业研究总院创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海 200437；
2. 上海市生物物质成药性评价技术服务平台，上海 200437）

摘要：慢性支气管炎（chronic bronchitis，CB）作为目前广泛存在的一类呼吸系统疾病，其核心发病机制围绕炎症反应展开。这种炎症反应与氧化应激之间形成恶性循环，导致黏液过度分泌、气道表面失水以及气道纤维化重塑等一系列复杂的病理变化。其中各分子机制间相互关联，共同推进疾病的发展。该文综合分析炎症反应在 CB 中的作用及其引发的多种病理表现，旨在为现有的治疗方法提供改进思路，并激发新型药物的研发灵感，将基础科研成果有效地转化为临床实践，从而为 CB 患者带来更为有效的治疗策略。

关键词：慢性支气管炎；分子机制；炎症反应；氧化应激；黏液高分泌
中图分类号：R562.2 ＋ 1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2024）12-1303-006
引用：葛佳宁, 顾丰华. 慢性支气管炎的炎症相关机制概述[J]. 世界临床药物, 2024, 45（12）: 1303-1308. DOI：10.13683/j.wph. 2024.12.015

Overview of inflammation-related mechanisms of chronic bronchitis

GE Jianing[1,2], GU Fenghua[1,2]*
（*1. State Key Laboratory of & New Drug Pharmaceutical Process, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China;
2. Shanghai Technical Service Platform for Biological Material Druggability Evaluation, Shanghai 200437, China*）

Abstract: Chronic bronchitis（CB） is a widespread respiratory disease, and its core pathogenesis revolves around the inflammatory response. A vicious cycle is formed between this inflammatory response and oxidative stress, leading to a series of complex pathological changes such as excessive mucus secretion, airway surface dehydration, and airway fibrosis remodeling. Among them, the molecular mechanisms are interrelated and jointly promote the development of the disease. This article comprehensively analyzed the role of inflammatory response in CB and its various pathological manifestations, aiming to provide improved ideas for existing treatment methods, stimulated the development of new drugs, and effectively transform basic scientific research results into clinical practice, so as to bring more effective treatment strategies for CB patients.

Key words: chronic bronchitis; molecular mechanism; inflammatory reaction; oxidative stress; mucus high secretion

慢性支气管炎（chronic bronchitis，CB）是指至少连续 2 年内发生 3 个月及以上的咳嗽、咳痰，且需排除其他可导致咳嗽、咳痰和喘息等症状的疾病，如支气管哮喘（bronchial asthma）、支气管扩张（bronchiectasis）及肺结核（pulmonary tuberculosis）等[1]。CB 其以气道及上皮变化为主要病理特征，具体包括纤毛上皮细胞丢失、支气管腺体增生肿大、支气管黏膜充血和水肿、杯状细胞数量增多和化生

收稿日期：2024-06-11
作者简介：葛佳宁，硕士研究生，研究方向：呼吸系统疾病药物评价研究。
通信作者：顾丰华，副教授，硕士生导师，研究方向：呼吸系统疾病药物评价研究。

以及气道阻塞和纤维化[2—3]。流行病学统计显示，成年人 CB 发病率高达 3.4% ～ 22%[4—5]，且呈上升趋势。CB 临床表现为咳嗽、咳痰，有时还伴肺底部啰音。CB 症状与患者身体状态密切相关，表现为逐渐加剧的呼吸困难、呼吸状况恶化、肺功能减退[6—7]。

CB 病因极为复杂，其发病相关机制尚未完全阐明。近年来，学界普遍认同炎症反应是 CB 核心机制，其中氧化应激为中心环节，触发一系列连锁反应，导致黏液产生异常增多、气道表面脱水及气道重塑等多种病理表现[8]，各环节相互促进，从而形成恶性循环，导致 CB 的发生发展。患者还可能出现肺气肿（emphysema）及肺动脉高压（pulmonary hypertension）等病症，并衍生成慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease）以及呼吸功能不全（respiratory insufficiency）等疾病[5]，炎症的加重甚至还会导致呼吸衰竭（respiratory failure）[9]，甚至可致患者死亡。炎症加重疾病涉及多个机制，仅针对单一因素进行治疗难以获得理想疗效，故深入探究这一系列相互关联的病理机制对于提升疗效至关重要。本文旨在阐述炎症反应及其衍生的一系列病理机制，以期为进一步的疾病治疗提供理论基础和实践指导。

1 炎症反应

气道炎症反应贯穿于CB发生发展的全过程[10]。炎症反应一般由感染、物理或化学刺激以及各种免疫变态反应所引起[11]。氧化应激是炎症反应的核心机制，两者相互促进，最终形成恶性循环。氧化应激被定义为自由基与反应性代谢物产生失衡[12]，其中中性粒细胞扮演关键角色[13]。其凋亡有助于炎症或组织损伤的消退，迁移和活化可引起炎症和过敏，加剧组织损伤。中性粒细胞在激活时会从其颗粒中释放蛋白酶，如中性粒细胞弹性蛋白酶（neutrophil elastase，NE）[11]。蛋白酶参与组织重塑、细胞外基质（extracellular matrix，ECM）降解和炎症反应，而蛋白酶 - 抗蛋白酶失衡会导致弹性蛋白框架破坏[13—14]。在蛋白酶中，NE 及组织蛋白酶通过降解 ECM 破坏肺组织，诱导肺上皮细胞和内皮细胞释放多种炎症因子，以激活和趋化中性粒细胞产生肺部炎症[15—16]。CB 反复急性发作，中心粒细胞受细菌等病原体刺激再次活化，还会释放中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular traps，NETs）来捕获病原体。而 NETs 中包含多种会促进气道炎症及肺部疾病进展的物质，当机体细胞 NETs 沉积时，髓过氧化物酶（myeloperoxidase，MPO）等抗原组分会长期暴露，从而放大炎症级联反应[16—17]。

2 “恶性循环”假说

Cole 在 1986 年提出关于支气管扩张的恶性循环假设，其内容包括初始感染、炎症反应、异常黏液清除、细菌慢性感染与气道重塑之间的相互作用。在外源性因素（如吸烟、空气中污染物颗粒或病原体侵入）和内源性诱导［如活性氧（reactive oxygen species，ROS）和活性氮（reactive nitrogen species，RNS）过度产生］的刺激下，诱发物在气道定植[17]，引起白介素（interleukin，IL）-6、IL-8 及趋化因子配体（C-C motif chemokine ligand，CCL）3 等细胞因子、炎症介质和黏附分子的贯序释放[18—19]，并激活炎症相关信号通路，以募集和激活肺部气道管腔及气道壁的炎症细胞（中性粒细胞、CD8 T 淋巴细胞、巨噬细胞）[15]，使得中性粒细胞激增，并分泌大量促炎性细胞因子、ROS、RNS 以及相应蛋白酶、蛋白水解酶和抗蛋白酶类物质等[20]。后者会增强机体氧化还原反应、脂质过氧化反应、蛋白质和 DNA 的氧化损伤以及蛋白酶 - 抗蛋白酶失衡，进而损伤肺细胞和呼吸道上皮组织，引起支气管收缩，并破坏黏液纤毛运输能力和机体抵抗力[20—22]。最终，在这一系列反应过程中，肺部炎症病变加重组织氧化应激，并发生黏液高分泌、气道表面脱水及气道重塑等病理变化。

2.1 炎症反应与黏液高分泌

组织学研究显示，CB 早期病理变化为气管、

支气管黏膜下黏液腺肥大，大气道黏液分泌过多[23]。人体气道黏液主要由浅表黏膜下的杯状细胞和腺体中的黏液细胞分泌[24—25]，通过黏液纤毛自动扶梯系统捕获和清除病原体微粒来参与肺先天免疫。气道黏液的主要大分子成分包括黏蛋白（mucin，MUC）5B 和 MUC5AC，这些黏蛋白由气道上皮细胞分泌，对维持气道正常运作起着关键作用[18]。其中 MUC5B 作为气道中黏液凝胶的组织框架，能防止屏障脱水并提供碳水化合物配体以隔离病原体，还可以通过与分泌物的其他成分结合，来保护宿主机体的蛋白及肽[25]。

然而，当机体受到有害刺激时，气道内膜上皮细胞释放的促炎性细胞因子增加，血管紧张素转换酶及中性内肽酶等调节物质释放减少[26]，加之各种细胞和分子的作用，最终诱导支气管上皮气道黏蛋白（以 MUC5B 为主）异常高表达[27]，形成支气管环状细胞增殖、黏液腺增大等黏液高分泌病理表现[15]，并阻碍黏液纤毛清除，最终导致支气管气道狭窄、阻塞，咳嗽反射成为机体必要的气道清除机制。临床上具体表现为 CB 患者的咳嗽、咳痰[18]。巨噬细胞 - 上皮信号转导驱动、促炎因子高表达、表皮生长因子受体（epithelial growth factor receptor，EGFR）激活、氧化应激及上皮细胞 Toll 样受体（Toll-like receptors，TLR）4 水平升高均参与 CB 气道黏液高分泌的发生[15,21,26]。

巨噬细胞可感知病原体，并通过细胞因子 - 趋化因子信号响应巨噬细胞与肺上皮之间的交叉对话[26]，或有助于机体抵御有害物质。当机体受到有害刺激，巨噬细胞会释放 IL-1β 及肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 等炎症介质，作用于肺上皮细胞中环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）反应元件结合蛋白（cyclic-AMP response binding protein，CREB）及激活子蛋白（activator protein，AP）-1 进行信号转导，以驱动 MUC5B 的表达[28]。

除此之外，IL-1β 及 TNF-α 等促炎因子激活核因子（nuclear factor，NF）-κB 典型通路，并与 DNA 的特定序列结合进行转录、翻译，从而引发并加剧炎症反应[29—30]。该过程形成正反馈循环，增强炎症基因活性，促进细胞因子及炎症因子的合成[31]，进而加剧 CB 恶化。IL-1β 及 TNF-α 等促炎因子还可通过结合 TNF 受体 R1 和 R2 激活 CREB 和 JNK，该信号会反向激活上皮杯状细胞中 MUC5B 的表达，从而参与气道黏液高分泌过程[11,32]。TNF-α 还可上调气道上皮细 EGFR 表达[32]，间接促进气道上皮细胞及其他细胞的分裂增殖以及 MUC5AC 的高表达，或直接刺激 MUC 合成，从而增加黏液分泌。

氧化应激会促进炎性细胞产生 ROS、增强呼吸道细胞的线粒体活性，以影响黏液细胞化生和 *MUC* 基因表达[33]。当细菌等病原体刺激呼吸道时，TLR4 水平升高，从而引起气道黏蛋白 MUC5AC 分泌增加[28]，TLR4 高表达还可能加剧炎症反应，进一步增加呼吸衰竭的发生风险[21]。

2.2 炎症反应与气道表面脱水

气道表面衬液（airway surface liquids，ASL）是覆盖在呼吸道上皮表面的薄液层，其产生和清除可使肺泡保持相对干燥，以维持正常的气体交换[34]。ASL 的正常水合作用依赖于气道上皮钠离子通道（epithelial sodium channel，ENaC）调节的钠离子吸收与囊性纤维化跨膜转导调节因子（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator，CFTR）介导的氯离子分泌之间的平衡[35]，若 ASL 体积过低则会引起气道表面脱水。

炎症反应会下调 CFTR 表达[36]。炎症反应产生的过量 ROS 能氧化 CFTR 蛋白的关键氨基酸残基，影响其结构和功能；而炎症介质则会抑制 *CFTR* 表达或引起突变，导致 CFTR 蛋白合成减少；炎症反应干扰 CFTR 的信号转导途径，如 cAMP 依赖蛋白激酶 A 途径，最终导致上皮氯离子分泌减少及气道钠离子吸收增加[14]。除本身的离子通道作用

外，CFTR 还能调控 ENaC 表达[34]，从而间接调节钠离子的跨膜转运。当 CFTR 因炎症受损，其调节 ENaC 的能力减弱，导致 ENaC 过度激活，从而增加气道上皮细胞对钠离子的摄取，减少 ASL 容量[37]，进而引起气道表面脱水。CFTR 还会影响免疫细胞，特别是中性粒细胞的迁移、活化，释放炎症介质（如 NE），以激活上皮钠离子通道，导致气道表面脱水[38]。

2.3 炎症反应与气道重塑

气道重塑是指气道结构的持久性变化，以气道阻塞为主要临床表现。在气道炎症反应中，气道上皮成体细胞发生表型变化和增殖[23,25]，使得气道上皮重塑并化生。气道形态的改变分为平滑肌增生及血管生成两个部分，主要由管壁的单核细胞浸润及气道腔中性粒细胞作用所致[39]。中性粒细胞及巨噬细胞等炎症细胞分泌细胞因子，如碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β 及表皮生长因子（epithelial growth factor，EGF）。上述细胞因子能激活血管内皮细胞，促进血管生成，增加血管通透性，进而调整微循环，促成气道重塑[40]。

碱性成纤维细胞生长因子在吸烟者支气管腺体中会出现病理性增加，导致黏液高分泌和气道重塑，肺部炎症增强。TGF-β 是公认的关键致纤维化因子，可促进气道纤维化及重塑，进而导致肺功能减退。TGF-β 通路激活磷脂酰肌醇 -3- 激酶 / 蛋白激酶 B 和（或）p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路，引发上皮 - 间叶细胞转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）[11,41—42]，这一过程与气道重塑、阻塞紧密相关。TGF-β 还可诱导 EGF、EGFR 及其相关信号通路的表达，促使气道上皮细胞增殖，并通过协同作用诱导 EMT 相关表型改变，进而影响气道重塑[40]。同时 TGF-β 还会上调基质金属蛋白酶的表达[43]，引起 ECM 降解，肺泡实质组织损伤、丢失[44]。ECM 的分解产物，如胶原蛋白和弹性蛋白，是炎症细胞的趋化因子[45]，会引起 CB 患者出现持续性的呼吸道炎症[40]。

气道重塑还可能由支气管过度收缩引起。以肾上腺髓质素为主要来源的内皮素（endothelins，ET）是目前已知的支气管和血管强收缩物质，主要通过 ET-1 结合 ET-A、ET-B 等受体发挥作用[46]。ET-1 可通过上调 IL-6 刺激肝脏产生更多的 C- 反应蛋白，从而进一步刺激多种生物活性物质的释放，以放大炎症效应[47]。此外，ET-1 还可通过诱导血管内皮生长因子的合成参与 CB 的病理过程[18]。

3 结语

综合分析可得出结论，CB 的发生与炎症密不可分。炎症反应的主要特点为细胞因子的异常高水平表达、炎症信号通路的激活以及氧化应激的产生。这些病理生理机制交织形成复杂的作用网，并彼此促进，从而导致疾病持续进展。由于作用关系较复杂，传统的单一靶点治疗往往难以取得理想效果。

目前，CB 的治疗药物主要包括支气管扩张剂、抗菌药物、抗炎药物及祛痰、止咳、平喘药物等，这些药物常单独或联合使用以缓解症状。尽管这些药物在过去很长一段时间内发挥着重要作用，并在一定程度上控制病情，但并不能从根本上改变疾病进程。故医学界亟需新的治疗方法，尤其是根治方法。

未来研究方向应聚焦于深入探索传统药物分子作用机制，以揭示药物如何在细胞和分子水平上影响疾病进程；寻找并验证更多分子作用靶点，并依此为依据，研发新型的精准靶向治疗药物（如单克隆抗体、疫苗等），从而更精确地干预疾病，进而提高治疗的有效性和安全性。同时还需不断推进基础研究向临床转化，以期研发出更有效的治疗方法。相信通过对传统药物作用机制的深化理解、新靶点的发现以及精准靶向药物的开发，有望在未来为 CB 患者带来更个性化、更高效的治疗方案，最终改善患者生活质量，并减轻疾病带来的社会经济负担。

参考文献：

[1] Council M. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the medical research council by their committee on the aetiology of chronic bronchitis[J]. Lancet, 1965, 1(7389): 775-779.

[2] MacLeod M, Papi A, Contoli M, *et al*. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: diagnosis, treatment, prevention and disease impact[J]. Respirology, 2021, 26(6): 532-551.

[3] Kahnert K, Jorres RA, Behr J, *et al*. The diagnosis and treatment of COPD and its comorbidities[J]. Dtsch Arztebl Int, 2023, 120(25): 434-444.

[4] Zhang JW, Wurzel DF, Perret JL, *et al*. Chronic bronchitis in children and adults: definitions, pathophysiology, prevalence, risk factors, and consequences[J]. J Clin Med, 2024, 13(8): 2413.

[5] Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(3): 228-237.

[6] Upadhyay P, Wu CW, Pham A, *et al*. Animal models and mechanisms of tobacco smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease(COPD)[J]. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2023, 26(5): 275-305.

[7] 娄艺楠, 李秀敏, 樊帅珂, 等. 基于中西医临床病证特点的慢性支气管炎动物模型分析[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(4): 200-204.

[8] 程越, 邱志新, 李为民. 慢性支气管炎发病机制研究进展[J]. 华西医学, 2017, 32(4): 606-611.

[9] Chamitava L, Cazzoletti L, Ferrari M, *et al*. Biomarkers of oxidative stress and inflammation in chronic airway diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): 4339.

[10] Kume H, Yamada R, Sato Y, *et al*. Airway smooth muscle regulated by oxidative stress in COPD[J]. Antioxidants(Basel), 2023, 12(1): 142.

[11] Racanelli AC, Kikkers SA, Choi AMK, *et al*. Autophagy and inflammation in chronic respiratory disease[J]. Autophagy, 2018, 14(2): 221-232.

[12] Santus P, Corsico A, Solidoro P, *et al*. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of *N*-acetylcysteine[J]. COPD, 2014, 11(6): 705-717.

[13] Reusch N, De Domenico E, Bonaguro L, *et al*. Neutrophils in COVID-19[J]. Front Immunol, 2021, 12: 652470.

[14] Liu G, Philp AM, Corte T, *et al*. Therapeutic targets in lung tissue remodelling and fibrosis[J]. Pharmacol Ther, 2021, 225: 107839.

[15] Wang CX, Zhou JD, Wang JQ, *et al*. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 248.

[16] Haynes ME, Sullivan DP, Muller WA. Neutrophil infiltration and function in the pathogenesis of inflammatory airspace disease[J]. Am J Pathol, 2024, 194(5): 628-636.

[17] Liu JP, Pang ZQ, Wang GQ, *et al*. Advanced role of neutrophils in common respiratory diseases[J]. J Immunol Res, 2017, 2017: 6710278.

[18] Andelid K, Ost K, Andersson A, *et al*. Lung macrophages drive mucus production and steroid-resistant inflammation in chronic bronchitis[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 172.

[19] Dawson RE, Jenkins BJ, Saad MI. IL-6 family cytokines in respiratory health and disease[J]. Cytokine, 2021, 143: 155520.

[20] Jasper AE, Mciver WJ, Sapey E, *et al*. Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease[J]. F1000Res, 2019, doi: 10.12688/f1000research.18411.1.

[21] 高尚, 屈金艳, 易小兰, 等. 慢性支气管炎急性发作期发病机制及药物治疗研究进展[J]. 中医学, 2021, 10(3): 420-426.

[22] Butler A, Walton GM, Sapey E. Neutrophilic inflammation in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. COPD, 2018, 15(4): 392-404.

[23] Imran S, Shan M, Muazam S. A Comparative histological study of submucosal gland hypertrophy in trachea of mice exposed to cigarette and shisha smoke[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2018, 28(3): 192-195.

[24] Ohar JA, Donohue JF, Spangenthal S. The role of guaifenesin in the management of chronic mucus hypersecretion associated with stable chronic bronchitis: a comprehensive review[J]. Chronic Obstr Pulm Dis, 2019, 6(4): 341-349.

[25] Ramos FL, Krahnke JS, Kim V. Clinical issues of mucus accumulation in COPD[J]. Int J Chronic Obstr Pulm Dis, 2014, 9: 139-150.

[26] Cheng PY, Li SY, Chen HY. Macrophages in lung injury, repair, and fibrosis[J]. Cells, 2021, 10(2): 436.

[27] Ma J, Rubin BK, Voynow JA. Mucins, mucus, and goblet cells[J]. Chest, 2018, 154(1): 169-176.

[28] Zhang QH, Wang Y, Qu DH, *et al*. The possible pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis considering *MUC5B*[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 9712464.

[29] Wang J, Ran Q, Zeng HR, *et al*. Cellular stress response mechanisms of *Rhizoma coptidis*: a systematic review[J]. Chin Med, 2018, 13: 27.

[30] Li QP, Wang GF, Xiong SH, *et al*. Bu-Shen-Fang-Chuan formula attenuates cigarette smoke-induced inflammation by modulating the PI3K/Akt-Nrf2 and NF-κB signalling pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 261: 113095.

[31] Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, *et al*. Markers of inflammation[J]. Methods Mol Biol, 2018, 1803: 57-79.

[32] Jang DI, Lee AH, Shin HY, *et al*. The role of tumor necrosis factor α(TNF-α) in autoimmune disease and current TNF-α inhibitors in therapeutics[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2719.

[33] Garcoia-Gimenez JL, Garces C, Roma-Mateo C, *et al*. Oxidative stress-mediated alterations in histone post-translational modifications[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 170: 6-18.

[34] Reihill JA, Douglas LEJ, Martin SL. Modulation of ion transport to restore airway hydration in cystic fibrosis[J]. Genes(Basel), 2021, 12(3): 453.

[35] Moore PJ, Tarran R. The epithelial sodium channel(ENaC) as a therapeutic target for cystic fibrosis lung disease[J]. Expert Opin Ther Targets, 2018, 22(8): 687-701.

[36] Clunes LA, Davies CM, Coakley RD, *et al*. Cigarette smoke exposure induces CFTR internalization and insolubility, leading to airway surface liquid dehydration[J]. FASEB J, 2012, 26(2): 533-545.

[37] Hanukoglu I, Hanukoglu A. Epithelial sodium channel(ENaC) family: phylogeny, structure-function, tissue distribution, and associated inherited diseases[J]. Gene, 2016, 579(2): 95-132.

[38] Zeng WL, Song YQ, Wang RZ, *et al*. Neutrophil elastase: from mechanisms to therapeutic potential[J]. J Pharm Anal, 2023, 13(4): 355-366.

[39] Ferrera MC, Labaki WW, Han MK. Advances in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Annu Rev Med, 2021, 72: 119-134.

[40] Morissette M, Godbout K, Cote A, *et al*. Asthma COPD overlap: insights into cellular and molecular mechanisms[J]. Mol Aspects Med, 2022, 85: 101021.

[41] Qin XJ, Xu XR, Hou XM, *et al*. The pharmacological properties and corresponding mechanisms of farrerol: a comprehensive review[J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 9-16.

[42] Wang ZY, Li R, Zhong R. Extracellular matrix promotes proliferation, migration and adhesion of airway smooth muscle cells in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease via upregulation of the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(3): 3143-3152.

[43] Kawamatawong T. Phosphodiesterase-4 inhibitors for non-COPD respiratory diseases[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 518345.

[44] Dong LL, Wang Y, Chen HP, *et al*. MTOR suppresses cigarette smoke-induced airway inflammation and MMP12 expression in macrophage in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2024, 19: 269-279.

[45] Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues[J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 37-55.

[46] Grewal HS, Dangayach NS, Ahmad U, *et al*. Treatment of tracheobronchial injuries: a contemporary review[J]. Chest, 2019, 155(3): 595-604.

[47] Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, *et al*. Airway mucin concentration as a marker of chronic bronchitis[J]. N Engl J Med, 2017, 377(10): 911-922.

（编辑：王　佳）