

MAPK 信号通路调控慢性阻塞性肺疾病及 中药干预作用

MAPK signaling pathway regulates chronic obstructive pulmonary disease and the intervention effects of traditional Chinese medicine

刘新颖^{1a}, 方芳^{1a}, 顾媛媛^{1b},
蒙艳丽², 郭玉岩^{1c}, 左军^{1a},
龙宇^{1a}, 郭媛琦^{1a}

(1. 黑龙江中医药大学, a. 基础医学院; b. 中医药研究院; c. 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江省中医药科学院 中药所, 黑龙江 哈尔滨 150036)

LIU Xin - ying^{1a}, FANG Fang^{1a},
GU Yuan - yuan^{1b}, MENG Yan - li²,
GUO Yu - yan^{1b}, ZUO Jun^{1a},
LONG Yu^{1a}, GUO Yuan - qi^{1a}

(1. a. School of Basic Medical Sciences;
b. Institute of Traditional Chinese
Medicine; c. School of Pharmacy,
Heilongjiang University of Chinese
Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang
Province, China; 2. Institute of
Traditional Chinese Medicine,
Heilongjiang Academy of Chinese
Medicine Sciences, Harbin 150036,
Heilongjiang Province, China)

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目
(LH2023H058); 黑龙江省博士后基
金资助项目 (LBH - Z16193)

作者简介: 刘新颖 (1998 -), 女, 硕士研究生, 主
要从事中医药作用机制研究

通信作者: 方芳, 副研究员, 硕士研究生导师
MP: 18118009676
E - mail: 18682248@qq.com

摘要:慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种以持续性气流受限为特征的慢性炎症性疾病, 其发病机制复杂, 涉及氧化应激、炎症反应和细胞凋亡等多种病理过程。丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路在调控细胞的生长、增殖、分化和凋亡等方面发挥重要作用, 现代研究证实中药可通过干预 MAPK 信号通路发挥治疗 COPD 的作用。本文就近年来 MAPK 信号通路对 COPD 的调控机制及中药对 COPD 的干预作用进行综述, 旨在为开发中药新药以及临床应用中药治疗 COPD 提供研究依据。

关键词: 中药; 慢性阻塞性肺疾病; 丝裂原活化蛋白激酶信号通路; 调控机制

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.18.018

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)18-2674-05

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic inflammatory disease characterized by persistent airflow limitation. Its pathogenesis is complex and involves multiple pathological processes such as oxidative stress, inflammatory response and apoptosis. The mitogen - activated protein kinase (MAPK) signaling pathway plays a significant role in regulating cell growth, proliferation, differentiation and apoptosis. Modern research has confirmed that traditional Chinese medicine can exert therapeutic effects on COPD by intervening in the MAPK signaling pathway. This article reviews the regulatory mechanism of the MAPK signaling pathway on COPD and the intervention effect of traditional Chinese medicine on COPD in recent years, aiming to provide research basis for the development of new traditional Chinese medicine and the clinical application of traditional Chinese medicine in the treatment of COPD.

Key words: traditional Chinese medicine; chronic obstructive pulmonary disease; mitogen - activated protein kinase signaling pathway; regulatory mechanism

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以持续性气流受限为特征的常见慢性呼吸系统疾病, 主要临床表现为慢性咳嗽、咳痰和进行性呼吸困难。根据世界卫生组织统计, COPD 已成为全球第 3 大死因, 仅次于缺血性心脏病和卒中。预计到 2040 年, 慢性阻塞性肺病的年死亡率将达到 440 万^[1]。在 COPD 的发生发展中, 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen - activated

protein kinase, MAPK) 信号通路被认为是一个重要的调节通路。它参与了炎症因子的释放、细胞凋亡、关节破坏等过程,通过调控炎症反应和相关分子的表达对 COPD 的病理生理过程产生重要影响。在此背景下本研究对中医药通过 MAPK 信号通路对 COPD 的作用机制及研究现状进行探讨,以期开发新的药物提供思路。

1 COPD 与 MAPK 信号通路概述

COPD 是一种以慢性呼吸道症状、肺结构异常、肺功能受损为特征的炎症性疾病^[2],其特征是慢性炎症、小气道重塑和肺实质破坏。吸烟是 COPD 的主要危险因素,香烟烟雾中含有高浓度的氧化剂和活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[3],它将大量的活性氧和氮物质释放到肺部,刺激炎症细胞因子如白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-1 β , IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的产生,以及巨噬细胞和中性粒细胞等炎症细胞的渗透。香烟烟雾可以通过细胞凋亡、氧化应激和蛋白酶或抗蛋白酶失衡的相互作用诱导肺泡壁破坏从而导致肺功能丧失^[4]。中药在治疗 COPD 等慢性复杂性疾病过程中有明显的优势,抑制 MAPK 信号通路的异常激活可以缓解 COPD,从而改善肺功能。

MAPK 信号通路是细胞内一条经典的信号转导途径,在细胞增殖、分化、凋亡及血管生成等关键过程中发挥核心调控作用。其最显著的特征是通过激酶级联反应实现信号放大,典型的级联体系由 3 层激酶有序激活构成:MAPK 激酶激酶(mitogen-activated prote kinase kinase kinase, MAPKKK)、MAPK 激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MAPKK)及末端 MAPK 激酶^[5]。当细胞受到特定外界信号刺激时,会依次激活 MAPKKK、MAPKK,最终引发 MAPK 磷酸化,进而通过激活多种底物及效应因子启动细胞的相应生物学反应。在哺乳动物细胞中,MAPK 信号通路主要分为 3 个亚家族:细胞外信号调节激酶(Extracellular signal-regulated kinase, ERK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)。其中,ERK 家族包含 ERK1~ERK8 8 个成员,p38 MAPK 家族有 p38 α 、p38 β 、p38 γ 、p38 δ 4 个成员,JNK 家族则包括 JNK1~JNK3 3 个成员^[6]。这些亚家族通路可被生长因子、炎性细胞因子、细胞应激等多种刺激激活,激活后的 MAPK 能够通过磷酸化下游蛋白激酶、细胞质底物及转录因子,调控细胞核内的基因表达^[7]。研究表明,

MAPK 信号通路通过调节炎症细胞活性、抑制炎症介质表达等方式,广泛参与慢性阻塞性肺疾病(COPD)的病理生理过程。

2 MAPK 信号通路介导 COPD 机制研究

2.1 炎症反应

COPD 的病理本质以慢性持续性炎症为核心特征,该炎症反应可直接导致肺实质结构破坏。病原体入侵气道后,肺血管内皮细胞率先释放大炎症介质,香烟烟雾等吸入性刺激物则直接激活气道上皮细胞,诱导促炎因子大量生成。TAK1 结合蛋白 2(tak1-binding protein2, TAB2)可通过激活 MAPK 信号通路,促进 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 等炎症因子的分泌^[8],进一步放大炎症级联反应。而 MAPK 信号通路对炎症的调控作用,很大程度上通过与核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路的协同激活实现。NF- κ B 作为经典的炎症调控转录因子,在正常细胞中以 p50-p65-I κ B 三聚体的非活性形式存在于细胞质中^[9]。当细胞受到香烟烟雾、病原体等刺激时,MAPK 家族中的 p38 MAPK 可被激活,进而调控核因子 κ B 抑制蛋白(inhibitor of Nuclear Factor Kappa B, I κ B)激酶的活性,促使 I κ B 降解;游离的 NF- κ B 随后易位至细胞核,与靶基因的脱氧核糖核酸(deoxyribo nucleic acid, DNA)结合位点结合,启动炎症细胞因子的转录表达^[10]。同时,Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)被激活后,可同步触发 MAPK 的协同激活与 I κ B 降解,进而激活激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)和 NF- κ B,推动 B 细胞和 T 细胞中促炎细胞因子的产生。因此,MAPK 信号通路的激活是 COPD 炎症产生的关键条件,通过抑制其激活以阻断炎症放大网络,可能成为防治 COPD 的重要途径。

2.2 氧化应激

氧化应激是 COPD 发病机制的关键组成部分,可直接损伤肺组织,导致蛋白酶氧化失活、炎性细胞渗出及促炎介质基因表达上调,与慢性炎症形成相互促进的恶性循环。谷胱甘肽(glutathione, GSH)、ROS、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)是反映机体氧化应激状态的核心标志物^[11]。在 COPD 患者呼吸道中,激活的炎症细胞与结构细胞会大量产生 ROS,当 ROS 的生成超过机体抗氧化防御能力时,便会引发脂质过氧化、蛋白质变性及 DNA 损伤等氧化应激损伤^[12]。MAPK 信号通路是氧化应激调控 COPD 病理进程的重要媒介:一方面,氧化应激可通过激活 MAPK 信号通路,调控气道上皮细胞中白细胞介

素-33(interleukin-33, IL-33)的表达^[13],进一步参与炎症调控;另一方面,氧化应激可直接激活 MAPK、NF- κ B 等信号通路及 AP-1 等转录因子,启动炎症反应的同时,还能放大炎症效应并抑制皮质类固醇的抗炎作用。此外,氧化应激与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)介导的 MAPK 信号通路存在密切关联,EGFR 尾部酪氨酸残基磷酸化后可招募生长因子受体结合蛋白 2,进而诱导 ROS 生成^[14],而 ROS 作为 MAPK 信号通路的重要激活剂,又会反向加剧 MAPK 通路的活化。因此,抑制 MAPK 相关通路的表达可以降低氧化应激水平,减轻炎症损伤。

2.3 细胞凋亡

细胞凋亡是一种程序性细胞死亡,可使受损或者感染的细胞被消除,它对维持机体组织内稳态起重要作用,但其异常激活则会导致组织损伤。细胞凋亡由 3 种途径介导,包括受体介导的线粒体途径、内质网信号途径和死亡受体途径。COPD 患者肺泡上皮细胞和内皮细胞凋亡显著增加,是肺实质破坏及肺气肿形成的核心机制之一。MAPK 信号通路通过转录及转录后调控机制参与细胞凋亡的调控,且具有细胞类型与刺激依赖性的双重作用。胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)作为血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)家族成员,其通过 VEGF 受体-1(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR-1)传导的信号在 COPD 细胞凋亡调控中具有重要意义。研究表明,COPD 患者血清及支气管肺泡灌洗液中 PLGF 水平显著升高,而 PLGF 作用于肺上皮细胞后,可通过激活 JNK 和 p38 MAPK 信号通路诱导细胞凋亡,进而加剧肺组织损伤^[15]。

3 中药单体调控 MAPK 通路治疗 COPD

3.1 白藜芦醇

白藜芦醇是一种广泛存在于多种水果和中草药中的多酚类化合物,具有抗炎、抗氧化和抗衰老等多重药理作用,吴文婷等^[16]研究表明,SD 大鼠经白藜芦醇低、中、高剂量组(5、15、45 mg·kg⁻¹)干预后 SOD 水平分别为(67.83±5.01)、(55.36±3.95)和(44.98±2.78)U·mg prot⁻¹,均高于模型组的(89.35±5.62)U·mg prot⁻¹,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。丙二醛(malondialdehyde, MDA)的水平分别(108.43±6.42)、(132.14±10.05)和(179.67±12.54)mmol·mg prot⁻¹,均显著低于模型组的(82.36±7.34)mmol·mg prot⁻¹。白藜芦醇低、中、高剂量组 p38 MAPK 蛋白相对表达水平分别为 0.45±0.03、0.47±0.03 和 1.02±0.08,均低于模型

组的1.13±0.10,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。白藜芦醇能提高 SOD 活性,降低 MDA 含量,进而提高 COPD 大鼠的抗氧化能力。说明白藜芦醇可能通过抑制 MAPK 通路活化,提高抗氧化能力,进而减轻肺组织气道炎症。

3.2 银杏叶提取物(Ginkgo biloba extract, GBE)

GBE 是从银杏叶中提取出的活性成分,具有抗炎、抗氧化和保护神经等多种药理作用。张鹏飞等^[17]研究表明,Wistar 大鼠经 GBE 低、中、高剂量组(3.5、7 和 14 mg·kg⁻¹·d⁻¹)干预后,其血清中炎症因子 IL-6 的水平分别为(97.32±28.08)、(73.93±22.57)和(70.11±20.83)pg·mL⁻¹,IL-8 的水平分别为(232.57±17.76)、(210.80±15.01)和(197.16±16.17)pg·mL⁻¹,IL-10 的水平分别为(63.17±8.00)、(67.52±8.26)和(77.89±13.70)pg·mL⁻¹,均显著高于模型组的(106.60±35.72)、(287.55±40.99)和(46.03±8.17)ng·L⁻¹,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。GBE 低、中、高剂量组 p38 MAPK 蛋白相对表达水平分别为 0.65±0.11、0.43±0.13 和 0.33±0.13,均低于模型组的 0.88±0.13,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。证实 GBE 治疗 COPD 可能与下调血清炎症因子的水平从而减轻炎症反应相关。同时模型组大鼠肺组织 p38 MAPK 蛋白表达升高,但 GBE 各剂量组治疗后 p38 MAPK 蛋白表达降低,说明 GBE 可能通过抑制 p38 MAPK 通路活化,降低炎症因子表达,减轻肺组织气道炎症。

3.3 金银花总黄酮

金银花总黄酮是金银花的主要活性成分之一,具有抗炎、抗菌和抗氧化等多种药理作用。丁海东等^[18]研究表明,模型组小鼠肺功能明显下降,而给予金银花总黄酮低、中、高剂量组(125、250、500 mg·kg⁻¹)干预后各组均有所改善。与模型组(58.41±2.81、31.82±1.80)相比,金银花总黄酮低、中、高剂量组磷酸化 p38 MAPK 蛋白(50.83±2.74、35.90±2.10、23.42±1.88)和磷酸化 ERK1/2(29.99±1.07、25.71±0.57、22.26±1.23)水平均显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。金银花总黄酮通过降低 p-p38 MAPK 和 ERK1/2 的表达,减轻了小鼠肺组织炎症,延缓了气道重塑出现从而改善了肺功能。

3.4 人参皂苷

人参皂苷是人参的重要活性成分,属于三萜类糖苷化合物,具有抗炎和抗氧化作用。人参皂苷是糖皮质激素受体的功能性配体,可以抑制 MAPK 磷酸化,

还可以抑制促炎介质、TNF- α 、IL-6、IL-8、ROS 和基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)。在从人参根中分离出的 40 多种人参皂苷中,3 种人参皂苷(Rg1、Rg3 和 Rb3)表现突出,对 COPD 患者气道重塑具有保护作用且可显著减轻肺部炎症。同时人参皂苷通过增加抗氧化酶和减少氧化剂的产生来防止氧化应激。MMP 能够降解细胞外基质结构相关的酶家族,基质金属蛋白酶活性过高易导致 COPD。有研究表明,人参皂苷可以抑制 MMP-9 的释放并防止细胞外基质的积聚,抑制 MAPK 和 ERK1/2 磷酸化,人参皂苷还能抑制脂多糖与 TLR-4 结合,从而阻止 NF- κ B 激活和随后的促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-8 的表达^[19]。

3.5 虫草素

虫草素是一种从蛹虫草等真菌中提取出来的生物活性物质,具有抗炎、抗氧化和抗癌等多种药理作用。陈才伟等^[20]研究发现,SD 大鼠经虫草素低、中、高剂量组(10、20、50 mg·kg⁻¹)治疗后,ERK、JNK、p38 MAPK 蛋白表达水平分别为(0.85±0.03、0.71±0.05、0.50±0.03)、(0.77±0.02、0.65±0.07、0.54±0.05)和(0.75±0.05、0.63±0.06、0.50±0.07)均低于模型组(0.98±0.04、0.87±0.08、0.89±0.08),在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与模型组(140.41±14.03) U·mg⁻¹相比,虫草素低、中、高剂量组的 SOD 水平分别为(159.54±13.02)、(177.20±12.07)和(198.24±10.43) U·mg⁻¹。MDA 的水平分别为(56.77±1.42)、(49.52±1.38)和(40.21±1.31) mmol·mg⁻¹显著低于模型组的(82.36±7.34) mmol·mg⁻¹。虫草素低、中、高剂量组的 GSH-Px 水平分别为(114.25±3.07)、(128.05±5.10)和(147.50±4.32) U·mg⁻¹均高于模型组的(98.36±4.75) U·mg⁻¹,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。虫草素能提高 SOD、GSH-Px 活性,降低 MDA 含量,进而提高 COPD 大鼠的抗氧化能力,说明虫草素可能通过抑制 MAPK 通路活化,提高抗氧化能力,进而减轻肺组织气道炎症。

4 中药复方调控 MAPK 通路治疗 COPD

4.1 清金化痰汤

清金化痰汤最早出自《医学统旨》一书中,由黄芩、山栀子、知母、桑白皮、瓜蒌仁、贝母、麦冬、桔梗、橘红、茯苓、甘草 12 味中药组成,具有清肺化痰之效。陈锦标等^[21]研究发现,与模型组相比(0.25±0.01、2.47±0.63),予以 8.4 g·kg⁻¹清金化痰汤灌胃后的大鼠肺组织中磷酸化 p38 MAPK 蛋白(0.19±0.01)

和黏蛋白 5AC(mucin 5 Subtype AC, MUC5AC) mRNA(1.54±0.40)表达降低,血清中 IL-8 的水平(301.80±27.02)和 TNF- α 的水平(317.57±12.80),均显著低于模型组(444.70±24.31、496.25±16.80),在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)说明清金化痰汤可能通过干预 MAPK 信号通路减少炎症因子分泌,降低 MUC5AC 合成,进而改善气道黏液高分泌及肺组织损伤。

4.2 复方红景天丸

复方红景天丸由红景天、麦冬、石斛、人参、丹参 5 味中药制成具有益气活血、抗疲劳等作用。黄莉蓉等^[22]研究发现,SD 大鼠经复方红景天丸低、中、高剂量组(1.17、2.33、3.50 g·kg⁻¹)干预后,其血清中炎症因子白三烯 B4(leukotriene B4, LTB4)的水平分别为(1 684.83±384.22)、(1 304.44±348.72)和(1 137.88±244.84) ng·L⁻¹,IL-6 的水平分别为(109.50±18.44)、(97.26±21.33)和(84.50±17.76) ng·L⁻¹,IL-1 β 的水平分别为(108.36±21.54)、(97.24±16.12)和(90.73±24.12) ng·L⁻¹,TNF- α 的水平分别为(14.77±3.75)、(13.23±3.51)和(11.40±2.84) ng·L⁻¹,均显著低于模型组的(1 993.0±391.10)、(124.67±11.48)、(128.49±24.54)和(16.09±2.29) ng·L⁻¹,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),证实复方红景参丸治疗 COPD 可能与下调血清炎症因子的水平从而减轻炎症反应相关。同时模型组大鼠肺组织 TNF- α 、磷酸化 p38 MAPK 蛋白表达升高,但经复方红景天丸各剂量组治疗后 TNF- α 、磷酸化 p38 MAPK 蛋白表达降低,说明复方红景天丸可能通过抑制 MAPK 通路活化,降低炎症因子表达,减少气道炎症相关。

4.3 复方佛耳草合剂

复方佛耳草合剂是以佛耳草、杏仁、紫菀、款冬花、桑白皮和甘草等药物配伍而成的中药复方制剂,具有止咳化痰、平喘之效。廖健杉等^[23]采用香烟烟雾联合气道注射内毒素建立 COPD 大鼠模型,发现模型组和复方佛耳草合剂低、中、高剂量组的 p38 MAPK 蛋白表达水平分别为 1.03±0.06、0.79±0.10、0.73±0.09、0.47±0.09,复方佛耳草合剂高剂量组与模型组相比,具有显著性差异($P < 0.01$),复方佛耳草合剂低、中剂量组与模型组相比,均具有显著性差异($P < 0.05$)。模型组和复方佛耳草合剂低、中、高剂量组的重组人激活转录因子-2(activating transcription factor-2, ATF-2)的表达水平分别为 1.70±0.09、

0.94 ± 0.08、0.78 ± 0.08、0.34 ± 0.09,复方佛耳草合剂高剂量组与模型组相比,具有显著性差异($P < 0.01$),复方佛耳草合剂低、中剂量组与模型组相比,均具有显著性差异($P < 0.05$);表明复方佛耳草合剂可能通过抑制 MAPK 信号通路活化,减少气道炎症发生。

5 讨论

COPD 发病机制及病理状态较为复杂,涉及多种通路及机制,上下游效应靶点众多。中药具有“多成分、多靶点、多通路、双向调节”的特征,在调控 MAPK 信号通路治疗 COPD 方面具有较大潜力。MAPK 信号通路是 COPD 发病的重要分子通路之一,因此抑制 MAPK 信号通路的过度激活是临床治疗 COPD 的方向。本文通过综述发现,多种药物成分,中药复方均可通过抑制 MAPK 信号通路从而缓解 COPD。目前中医药调控 MAPK 信号通路治疗 COPD 的研究虽取得了一定的成果,但仍存在以下不足之处:研究皆以动物或细胞实验为主,临床相关研究较少;证型模型研究偏少,不能完全阐释 COPD 中医证候的发病机制。总而言之,在今后的研究中,应当加强加快科研成果的临床转化以及重视重要复方的研究,深入探讨中药组方配伍原则的依据,充分发挥中医药在治疗 COPD 中的优势和潜力。

参考文献:

- [1] NAGHAVI M, ONG K L, AALI A, et al. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990 – 2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet*, 2024, 403(10440): 2100–2132.
- [2] BERTOLINI F, CARRIERO V, BULLONE M, et al. Correlation of matrix – related airway remodeling and bradykinin B1 receptor expression with fixed airflow obstruction in severe asthma [J]. *Allergy*, 2020, 76(6): 1886–1890.
- [3] SHARMA G, BANERJEE R, SRIVASTAVA S. Molecular mechanisms and the interplay of important chronic obstructive pulmonary disease biomarkers reveals novel therapeutic targets [J]. *ACS Omega*, 2023, 8(49): 76–89.
- [4] BARNES P J. Oxidative stress – based therapeutics in COPD [J/OL]. *Redox Biol*, 2020, 33: 101544. 2020 – 04 – 20 [2024 – 11 – 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599897/>.
- [5] MA Y, NICOLET J. Specificity models in MAPK cascade signaling [J]. *FEBS Open Bio*, 2023, 13(7): 1177–1192.
- [6] LIU H, LI X, HE F, et al. Genome – wide identification and analysis of abiotic stress responsiveness of the mitogen – activated protein kinase gene family in *Medicago sativa* L. *BMC Plant Biol*, 2024, 24(1): 800–813.
- [7] MORGOS D T, STEFANI C, MIRICESCU D, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways in gastric cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3) 1848–1860.
- [8] LI Q, LI S, XU C, et al. MicroRNA – 149 – 5p mediates the PM (2.5) – induced inflammatory response by targeting TAB2 via MAPK and NF – kappaB signaling pathways *in vivo* and *in vitro* [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(3): 703–717.
- [9] ALHARBI K S, FULORIA N K, FULORIA S, et al. Nuclear factor – kappa B and its role in inflammatory lung disease [J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2021, 345: 109568. 2021 – 06 – 25 [2024 – 11 – 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34181887/>.
- [10] LIANG Y, DU R, CHEN R, et al. Therapeutic potential and mechanism of *Dendrobium officinale* polysaccharides on cigarette smoke – induced airway inflammation in rat [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112101. 2021 – 08 – 30 [2024 – 11 – 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34474340/>.
- [11] CAZZOLA M, PAGE C P, WEDZICHA J A, et al. Use of thiols and implications for the use of inhaled corticosteroids in the presence of oxidative stress in COPD [J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 194–207.
- [12] WANG C, ZHOU J, WANG J, et al. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 248–268.
- [13] YUE J, LOPEZ J M. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2346–2368.
- [14] LIN C W, NOCKA L M, STINGER B L, et al. A two – component protein condensate of the EGFR cytoplasmic tail and Grb2 regulates Ras activation by SOS at the membrane [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(19): 212253119. 2022 – 05 – 04 [2024 – 11 – 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35507881/>.
- [15] KWAK N, LEE K – H, WOO J, et al. Del – 1 plays a protective role against COPD development by inhibiting inflammation and apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4) 1945–1955.
- [16] 吴文婷, 李敏, 蒲文娟. 白藜芦醇对慢性阻塞性肺疾病大鼠 p38 丝裂原活化蛋白激酶/核因子 – κ B 信号通路的影响 [J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(11): 1489–1492.
- [17] 张鹏飞, 廖丽君, 何智群, 等. 银杏叶提取物对 COPD 大鼠 p38MAPK/NF – κ B 信号通路的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(24): 4632–4638.
- [18] 丁海东, 乌日娜, 敖民, 等. 金莲花总黄酮对老年小鼠肺气肿的保护作用及对肺组织 p38MAPK 信号通路表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(7): 1721–1725.
- [19] SHERGIS J L, DI Y M, ZHANG A L, et al. Therapeutic potential of *Panax ginseng* and ginsenosides in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Complement Ther Med*, 2014, 22(5): 944–953.
- [20] 陈才伟, 陈家亮, 李华娟, 等. 虫草素调节 MAPK/AP – 1 信号通路对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织损伤的影响 [J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(11): 1656–1661.
- [21] 陈锦标, 王慧贤, 卢杰伦, 等. 清金化痰汤通过 P38 MAPK 信号通路对 COPD 痰热证大鼠气道炎症反应及黏液高分泌的影响 [J]. *中药材*, 2021, 44(04): 970–974.
- [22] 黄莉容, 张馨月, 曾锐, 等. 复方红景参丸对慢性阻塞性肺炎模型大鼠肺功能的作用及其机制 [J]. *中成药*, 2021, 43(12): 3315–3321.
- [23] 廖健彬, 折哲, 石克华, 等. 复方佛耳草合剂抑制 p38MAPK 信号通路对 COPD 大鼠气道炎症的调控作用 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(6): 933–938.

(收稿日期 2024 – 12 – 06)