

● 临床论著 ●

引用:彭琼辉,刘琼,刘成高,刘梅,李莉莉.热毒宁注射液治疗 AECOPD 的疗效及对 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路的影响[J].湖南中医杂志,2021,37(12):1-4,20.

热毒宁注射液治疗 AECOPD 的疗效及对 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路的影响

彭琼辉¹,刘 琼¹,刘成高²,刘 梅²,李莉莉¹

(1. 湖南环境生物职业技术学院,湖南 衡阳,421001;

2. 湖南中医药大学附属衡阳医院,湖南 衡阳,421001)

[摘要] 目的:观察热毒宁注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的临床疗效及对 Toll 样受体 4(TLR4)/核转录因子 κ B(NF- κ B)炎症信号通路的影响,并探讨其可能作用机制。方法:将 72 例 AECOPD 患者随机分为治疗组和对照组,每组各 36 例。对照组采用西医常规治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用热毒宁注射液治疗。比较 2 组的综合疗效、中医证候积分、血清 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路相关炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、TLR4/NF- κ B]水平。结果:总有效率治疗组为 91.67%(33/36),对照组为 69.44%(25/36),2 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 2 组中医证候积分、TNF- α 、IL-6、IL-8、TLR4 和 NF- κ B 均降低,且治疗组降低幅度更明显,2 组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。结论:热毒宁注射液联合西医常规治疗 AECOPD 临床疗效颇佳,能有效缓解患者炎症反应,其作用机制可能与抑制 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路的激活,减少其下游炎症因子的释放有关。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病急性加重期;热毒宁注射液;TLR4/NF- κ B 炎症信号通路

[中图分类号] R259.63 **[文献标识码]** A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.12.001

Clinical effect of Reduning injection in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and its effect on the Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B inflammatory signaling pathway

PENG Qionghui¹, LIU Qiong¹, LIU Chenggao², LIU Mei², LI Lili¹

(1. Hunan Polytechnic of Environment and Biology, Hengyang 421001, Hunan, China;

2. Hengyang Hospital Affiliated to Hunan University of Chinese Medicine, Hengyang 421001, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of Reduning injection in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), its effect on the Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor- κ B (NF- κ B) inflammatory signaling pathway, and its possible mechanism of action. Methods: A total of 72 patients with AECOPD were randomly divided into treatment group and control group, with 36 patients in each group. The patients in the control group were given conventional Western medicine treatment, and those in the treatment group were given Reduning injection in addition to the treatment in the control group. The two groups were compared in terms of overall response, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, and serum levels of the inflammatory cytokines associated with the TLR4/NF- κ B inflammatory signaling pathway including tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), TLR4, and NF- κ B. Results: There was a significant difference in overall response rate between the treatment group and the control group [91.67% (33/36) vs

基金项目:湖南省教育厅科研项目(17C0561)

第一作者:彭琼辉,女,医学硕士,副主任医师,研究方向:中医内科学(老年病方向)

69.44% (25/36), $P < 0.05$]. After treatment, both groups had significant reductions in TCM syndrome score, TNF- α , IL-6, IL-8, TLR4, and NF- κ B, and the treatment group had significantly greater reductions than the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Conclusion: Reduning injection combined with conventional Western medicine treatment has a marked clinical effect in the treatment of AECOPD and can effectively alleviate inflammatory response, possibly by inhibiting the activation of the TLR4/NF- κ B inflammatory signaling pathway and reducing the release of its downstream inflammatory cytokines.

[**Keywords**] acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Reduning injection; Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B inflammatory signaling pathway

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主要特点的慢性呼吸系统疾病,其病程长、预后差,可进一步发展为慢性肺源性心脏病和呼吸衰竭。该病患病率在未来40年将继继续上升,预计到2060年每年将有超过540万人死于COPD及其相关疾病^[1]。COPD急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是COPD治疗中的一个重要事件,表现为呼吸系统症状的急性恶化。近几年来,一些中成药针剂被广泛应用于AECOPD的治疗并取得了较好的疗效^[2]。热毒宁注射液为国家新型二类中药,是目前治疗AECOPD最常用的中成药针剂之一。研究发现,其作用机制可能是通过降低白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症介质水平而减轻体内炎症反应^[3-5]。但该作用如何通过细胞信号转导通路来实现,相关报道甚少。本研究基于热毒宁注射液治疗AECOPD临床疗效确切的基础上^[6-7],通过检测患者血清TNF- α 、IL-6、IL-8、Toll样受体4(TLR4)和核转录因子 κ B(NF- κ B)表达水平,进一步探讨该药抗感染的相关作用机制。现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取湖南中医药大学附属衡阳医院呼吸内科2018年1月至2019年12月收治的痰热壅肺型AECOPD患者72例,按照随机数字表法将其随机分为治疗组和对照组,每组各36例。治疗组中,男20例,女16例;年龄51~79岁,平均(65.83±8.23)岁;病程5~19年,平均(12.44±4.74)年。对照组中,男19例,女17例;年龄49~80岁,平均(63.92±10.32)岁;病程3~20年,平均(12.31±5.14)年。2组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》^[8]中AECOPD的诊断标准。COPD患者呼吸道症状进一步恶化,超出日常变异范围,需要更改原有药物治疗方案。临床表现为短时间内咳嗽、咳痰加重,明显气短和(或)喘息,感染后伴痰量增多,痰液呈脓性或黏液脓性,并伴有发热等其他感染相关表现。

1.2.2 中医辨证标准 符合《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011版)》^[9]中痰热壅肺证的标准:1)咳嗽、喘息气急;2)痰多色黄或白黏,咳痰不爽;3)发热、口渴喜冷饮;4)大便干结;5)舌质红、舌苔黄或黄腻,脉数或滑数。具备1)、2)2项,加3)、4)、5)项中的任意2项即可明确辨证。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断和中医辨证标准;2)年龄40~80岁;3)患者及家属同意参加本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)合并其他肺部疾病如肺结核、支气管扩张、肺癌等;2)合并严重心、肝、肾等器官功能障碍;3)既往有精神病史;4)存在本研究药物用药禁忌。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用西医常规治疗。1)止咳化痰。盐酸氨溴索[海南卫康制药(潜山)有限公司,批准文号:国药准字H20090230,规格:15 mg/支]30 mg,加入0.9%氯化钠注射液10 ml后静脉推注,每8 h 1次。2)抗感染。注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(湖北威尔曼制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20073598,规格:3.375 g/支)3.375 g,加入0.9%氯化钠注射液100 ml,静脉滴注,每8 h 1次,后期根据痰培养和药敏试验结果调整用药。3)解痉平喘。复方异丙托溴铵溶液(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,注册证号H20100682,规格:2 ml:

500 μg)2 ml 加入 0.9%氯化钠注射液稀释,雾化吸入,调节氧流量至 6~8 L/min,吸入时间 20 min,2 次/d。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上联合热毒宁注射液治疗。热毒宁注射液(江苏康缘药业股份有限公司,批准文号:国药准字 Z20050217,规格:10 ml/支)20 ml,加入 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液 250 ml,静脉滴注,1 次/d。

2 组均连续治疗 10 d。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)中医证候积分。参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]中的有关标准进行评分。主症包括咳嗽、咳痰、喘息、气短、双肺湿啰音;次症包括发热、胸闷、口渴、大便干、哮鸣音。根据无、轻、中、重的程度对主症分别计 0、2、4、6 分,次症分别计 0、1、2、3 分,总积分越高说明症状越严重。2)血清 TNF-α、IL-6、IL-8、TLR4 和 NF-κB 水平。分别于入院后第 2 天和 10 d 后采集晨起空腹静脉血 5 ml,3000 r/min 离心 10 min,分离血清,保存于-80℃冰箱待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 TNF-α、IL-6、IL-8、TLR4 和 NF-κB 表达水平。试剂盒购自上海羽朵生物科技有限公司。

3.2 中医证候疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]中的有关标准,根据中医证候积分减少率来评定证候疗效。中医证候积分减少率=[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分]×100%。临床控制:咳嗽、咳痰、喘息、胸闷症状基本消失,中医证候积分减少率≥95%;显效:咳嗽、咳痰、喘息、胸闷症状明显改善,中医证候积分减少率≥70%、但<95%;有效:咳嗽、咳痰、喘息、胸闷症状

有所改善,中医证候积分减少率≥30%、但<70%;无效:咳嗽、咳痰、喘息、胸闷症状无改善或恶化,中医证候积分减少率<30%。

3.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组中医证候疗效比较 总有效率治疗组为 91.67%,对照组为 69.44%,2 组比较,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。(见表 1)

表 1 2 组中医证候疗效比较[例(%)]

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效
治疗组	36	11(30.56)	12(33.33)	10(27.78)	3(8.33)	33(91.67)
对照组	36	8(22.22)	10(27.78)	7(19.44)	11(30.56)	25(69.44)
χ^2 值						5.675
<i>P</i> 值						0.035

3.4.2 2 组治疗前后中医证候积分比较 治疗后 2 组中医证候积分均有所下降,且治疗组下降幅度较对照组更为明显,差异均有统计学意义(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。(见表 2)

表 2 2 组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
治疗组	36	25.11±3.96	15.19±1.53	14.011	<0.01
对照组	36	23.92±4.48	16.36±2.85	8.537	<0.01
<i>t</i> 值		1.198	2.165		
<i>P</i> 值		0.235	0.034		

3.4.3 2 组治疗前后血清炎症因子水平比较 2 组血清 TNF-α、IL-6、IL-8、TLR4、NF-κB 水平治疗后均有不同程度的下降,且治疗组的下降幅度较对照组明显,2 组比较,差异均有统计学意义(*P*<0.01 或 *P*<0.05)。(见表 3)

表 3 2 组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间节点	TNF-α(μg/L)	IL-6(pg/ml)	IL-8(pg/ml)	TLR4(ng/ml)	NF-κB(ng/ml)
治疗组	36	治疗前	7.83±1.77	29.04±4.75	13.07±2.07	5.19±0.88	164.17±29.68
		治疗后	4.83±0.90	21.11±4.14	7.63±1.74	2.98±0.69	114.14±20.89
对照组	36	治疗前	7.91±1.37	28.38±5.03	12.75±3.32	5.56±1.36	170.56±33.54
		治疗后	5.27±0.68	23.42±3.47	9.00±2.37	3.30±0.49	131.92±29.95
<i>t</i> ₁ / <i>P</i> ₁ 值			0.216/0.830	0.573/0.568	0.494/0.623	1.335/0.186	0.856/0.395
<i>t</i> ₂ / <i>P</i> ₂ 值			9.067/<0.01	7.555/<0.01	12.017/<0.01	11.873/<0.01	8.271/<0.01
<i>t</i> ₃ / <i>P</i> ₃ 值			10.339/<0.01	4.870/<0.01	5.511/<0.01	9.322/<0.01	5.156/<0.01
<i>t</i> ₄ / <i>P</i> ₄ 值			2.386/0.020	2.564/0.012	2.757/0.007	2.296/0.025	2.921/0.005

注:*t*₁/*P*₁ 值—2 组治疗前比较;*t*₂/*P*₂ 值—治疗组治疗前后比较;*t*₃/*P*₃ 值—对照组治疗前后比较;*t*₄/*P*₄ 值—2 组治疗后组间比较。

4 讨 论

目前,COPD 的发病机制尚未明确,学者普遍认为炎症机制占主导地位,参与调控炎症反应的多种细胞因子、炎性介质的异常表达,最终导致疾病发生、发展和恶化^[11-12]。AECOPD 临床表现为原有症状加重,包括咳嗽、咳大量脓痰、明显的呼吸困难,常伴发热、胸闷等,严重时甚至出现呼吸窘迫。西医主要采用抗生素、支气管舒张剂、祛痰止咳、持续低流量吸氧、糖皮质激素等对症支持治疗,虽有一定疗效,但长期使用抗生素及糖皮质激素毒副作用较大,且容易出现耐药。

COPD 属于中医学“肺胀”“喘证”等范畴。《丹溪心法·咳嗽》载:“肺胀而咳,或左或右,不得眠,此痰挟瘀血碍气而病”,《张氏医通·肺痿肺胀》认为,肺胀多因“痰夹瘀血碍气而胀”,提示肺胀的发生与痰浊、血瘀等病理因素所致的肺气壅阻、肺不敛降有关。其病性多属本虚标实,稳定期偏于本虚,急性加重期则偏于邪实。痰热壅肺证是 AECOPD 的主要证候类型^[13],常因外感风热,邪气蕴肺,或素有痰湿,郁久化热,热伤肺络,蒸液成痰,临床治疗原则当以清肺化痰为主。

热毒宁注射液主要由青蒿、金银花和栀子 3 味药物组成,其中青蒿清热凉血、透散肌表,金银花清热解毒、宣肺化痰,栀子清热泻火、凉血解毒,三者共奏疏风清热、凉血解毒、宣肺平喘之效,可用于治疗咳嗽、喘息、气促等症状。现代药理研究表明,青蒿中的倍半萜内酯、黄酮类等成分可发挥良好的抗病毒、抗感染、解热镇痛、增强机体免疫力作用;金银花中的绿原酸、环烯醚萜苷等成分对多种致病微生物有明显的抑制作用;栀子中的熊果酸、栀子苷等成分有镇静、降温及抗感染等作用^[14]。本研究结果显示,总有效率治疗组为 91.67%,高于对照组的 69.44%,且治疗组的中医证候积分下降幅度较对照组更明显,表明热毒宁注射液能更有效地改善 AECOPD 痰热壅肺证的临床症状。

Toll 样受体(TLR)作为机体免疫系统的重要组成部分,能特异性识别病原成分并启动天然免疫,其中 TLR4 在介导免疫应答中起着重要的作用。TLR4 是一种保守的 I 型跨膜蛋白,能将细胞外刺激向胞内传递,通过信号转导参与多种疾病进程^[15]。有研究表明,TLR4 及其信号通路参与了 COPD 的发生和发展^[16]。革兰阴性杆菌细胞壁成分脂多糖

(LPS)是 TLR4 最重要的外源性配体,TLR4 与 LPS 结合后,通过髓样分化蛋白 88(MyD88)依赖途径产生多种促炎因子,并进一步激活 NF- κ B 信号通路,从而促进炎症细胞因子如 TNF- α 、IL-6、IL-8 等的合成和释放,加重炎症反应^[17-18]。革兰阴性杆菌是 AECOPD 最常见的病原体^[19]。当 COPD 患者机体免疫功能低下时,其感染易感性明显增加。LPS 对机体的反复刺激可上调 TLR4 蛋白表达水平,促进炎症因子的分泌,导致 COPD 急性加重^[20]。尚立芝等^[21]研究发现,通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路相关信号分子基因的表达,能够减轻 COPD 大鼠的炎症程度。李宏树等^[22]研究发现,热毒宁注射液联合阿莫西林可有效缓解急性扁桃体炎患者的临床症状,其中,TLR4/NF- κ B 信号通路介导的炎症反应在治疗过程中起重要作用。本研究结果显示,治疗组在西医常规治疗基础上联合热毒宁注射液治疗,能明显降低 TNF- α 、IL-6、IL-8、TLR4 和 NF- κ B 水平,且效果优于对照组,提示热毒宁注射液能减轻炎症反应,能抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的活化。

综上所述,在西医常规治疗基础上加用热毒宁注射液治疗 AECOPD 效果颇佳,能有效缓解患者炎症反应,其作用机制可能是与抑制外周血 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路的激活、减少其下游炎症因子的释放有关,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 陈亚红. 2020 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(12):32-50.
- [2] 周秋彤,阎小燕. 中成药在慢性阻塞性肺疾病中的应用规律探寻[J]. 实用心脑血管病杂志,2020,28(11):114-119.
- [3] 葛雯,李海波,于洋,等. 热毒宁注射液化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药,2017,48(5):1027-1036.
- [4] 唐欢. 热毒宁注射液在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的疗效观察及对炎症因子和肺功能的影响研究[J]. 山西医药杂志,2021,50(2):257-260.
- [5] 卫慧,赵蓓. 热毒宁辅助治疗 AECOPD 患者对血气、炎性指标的影响[J]. 系统医学,2020,5(10):141-144.
- [6] 马原,韩利红. 热毒宁注射液联合复方异丙托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J]. 现代药物与临床,2020,35(12):2430-2435.
- [7] 许燕华,陈佳. 热毒宁注射液辅助常规治疗慢性阻塞性肺病急性加重期痰热郁肺证患者的临床疗效以及安全性[J]. 临床合理用药,2019,12(11):84-86.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.

疗,故未选用蜈蚣、壁虎、山慈菇等攻伐之品。患者腰困、咽干、自觉身热、夜寐不安属湿热蕴结日久伤及肝肾之阴,加用生地、知母、栀子、牡丹皮滋阴泻火;小腹憋胀属湿热毒聚日久阻滞气机,用乌药、百合、甘草(百合乌药汤)行气止痛;小便灼热、尿道口疼痛属热邪炽盛,加白花蛇舌草、蒲公英以增清热解毒之力。本病湿热毒邪深重,病程迁延,难求速效,须在保证患者坚持服药的情况下,守方守法,久久为功。

4 小 结

现代医家认为膀胱癌的主要病机多为脾肾亏虚,湿热瘀毒积聚于膀胱,临证用药多注重补益脾肾、清热祛湿、化痰祛瘀^[3-5]。王教授认为本病多因实致虚,治疗膀胱癌注重驱邪兼扶正,以清利湿热毒邪为主,基础方主要为清热祛湿解毒之品。现有研究表明清热祛湿法可多通路、多靶点调节肿瘤微环境中的黏附分子、细胞因子表达水平,有效抑制肿瘤的发生和转移^[6]。化痰除湿类、清热解毒类中药均能够从调节免疫、抑制肿瘤血管生成等方面发挥抗肿瘤作用^[7]。

王教授认为恶性肿瘤发端于天人不和,滋生于脏腑失和,表现为阴阳、气血、寒热、表里诸般不和,主张用“和法”治疗,通过调和诸般不和以达阴平阳秘的目的^[8]。六腑以通为用,通利水道、清利湿热

毒邪则膀胱通降功能得以调和。膀胱与肾互为表里,通利膀胱,兼顾补益肝肾,则表里脏腑功能得以调和。膀胱癌湿热毒邪不除则正气难复,临证多在祛邪基础上兼顾扶正以调和虚实夹杂。合并他证者,多以清利湿热与调和寒热、脏腑、气血之法并用,阴阳调和则人体处于和谐状态。

参考文献

- [1] NONE. Bladder cancer: Diagnosis and management of bladder cancer[J]. Bju International, 2017, 120(6): 755-765.
- [2] CHAMIE K, LITWIN M S, BASSETT JC, et al. Recurrence of high-risk bladder cancer: A population-based analysis[J]. Cancer, 2013, 119(17): 3219-3227.
- [3] 刘春萍,曾星. 中医药抗膀胱癌的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(5): 1184-1186.
- [4] 郭文鹏,戎志斌,尚棠. “膀胱癌湿热瘀毒蕴积病因病机与其有氧糖酵解代谢异常相关”假说的提出[J]. 环球中医药, 2015, 8(1): 59-62.
- [5] 刘冬,宋竖旗,尹学来,等. 中医药治疗膀胱癌用药规律分析[J]. 中医学报, 2017, 32(1): 4-8.
- [6] 谢丹枫,周泽豪,陈紫莹,等. 湿热证与肿瘤发生发展相关性研究进展[J]. 环球中医药, 2019, 12(12): 1949-1954.
- [7] 程海波,沈政治,孙东东,等. 抗肿瘤中药对肿瘤微环境的干预作用评述[J]. 中医杂志, 2014, 55(15): 1343-1346, 1350.
- [8] 刘丽坤,李宜放,王晞星. 恶性肿瘤治疗中维和策略的实施与思考[J]. 山西中医, 2012, 28(9): 1-3.

(收稿日期:2020-12-23)

(上接第4页)

- [9] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011版)[J]. 中医杂志, 2012, 53(2): 177-178.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 54-58.
- [11] 侯体保,刘锐,何嘉,等. 清气化痰丸加减治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效及对患者炎性反应、气道重塑和血栓形成机制的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10): 74-80.
- [12] 孙印,何士杰,景卫革. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-21、IL-17、TLR4 的表达及临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(9): 1363-1366.
- [13] 李杰,冯淬灵,王琦,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期中证候要素与肺功能的关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6): 709-712.
- [14] 陈文君,李可欣,廖国咏. 热毒宁注射液的药理作用与临床应用及不良反应分析[J]. 中国药物经济学, 2018, 13(5): 28-30.
- [15] PANDEY N, CHAUHAN A, JAIN N. TLR4 polymorphisms and expression in solid cancers[J]. Mol Diagn Ther, 2018, 22(6):

683-702.

- [16] MIRAVITL M, SOLER J, CALLE M, et al. Treatment of COPD by clinical phenotypes: Putting old evidence into clinical practice[J]. Eur Respir J, 2013, 41(6): 1252-1256.
- [17] KNOBLOCH JURGEN, CHIKOSI SARAH-JANE. A systemic defect in Toll-like receptor 4 signaling increases lipopolysaccharide-induced suppression of IL-2-dependent T-cell proliferation in COPD[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 310(1): 24-39.
- [18] 金平飞,贺森. TLR/NF- κ B 信号通路肺部疾病[J]. 生命的化学, 2016, 36(6): 847-851.
- [19] 陈路,蔡凤仪. 慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重病原体分布及耐药性分析[J]. 海峡药学, 2020, 32(8): 97-98.
- [20] 孙印,何士杰,景卫革. 慢性阻塞性肺疾病免疫发病机制研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(13): 2574-2578.
- [21] 尚立芝,季书,王国强,等. 二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病大鼠 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(23): 65-72.
- [22] 李宏树,张美,范松,等. TLR4//NF- κ B 信号通路介导的炎症反应在治疗急性扁桃体炎中的作用[J]. 西北药学杂志, 2020, 35(5): 716-720. (收稿日期:2021-05-13)