

论著·临床研究

曲安奈德联合丹参酮ⅡA注射液治疗 OSF 患者的临床疗效及对血清 TGF-β1、IL-6 水平的影响*

王 斌¹, 陈丽君², 赵 玺², 万 哲³, 米丛波^{4△}

(1. 新疆生产建设兵团机关门诊部口腔科, 乌鲁木齐 830002; 2. 乌鲁木齐市口腔医院正畸科, 乌鲁木齐 830002; 3. 新疆医科大学附属中医医院口腔科, 乌鲁木齐 830000; 4. 新疆医科大学第一附属医院口腔科, 乌鲁木齐 830054)

摘要:目的 探究曲安奈德联合丹参酮ⅡA(丹参酮单体之一)注射液治疗口腔黏膜下纤维化(OSF)的效果及对血清转化生长因子 β1(TGF-β1)、白介素-6(IL-6)水平的影响。方法 选择 2013 年 4 月至 2016 年 4 月间于该院就诊的 92 例 OSF 患者,按治疗方法分为对照组(46 例)和试验组(46 例),分别给予单纯曲安奈德、曲安奈德联合丹参酮ⅡA 注射液局部注射治疗 3 个疗程,并进行为期 12 个月的随访,比较两组患者治疗前和第 2、4、6、12 个月随访的张口度和 VAS 评分情况,以及治疗前后的 TGF-β1、IL-6、病损面积和口腔健康影响程度量表(OHIP-14)评分等的变化情况。结果 随访 6 个月,对照组和试验组患者的最大张口度较治疗前均有明显增加,试验组患者的改善速度和改善程度明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);随访第 2、4、6、12 个月,两组患者的 VAS 评分较治疗前均有明显降低,试验组降低更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$),两组 12 个月的 VAS 评分较 6 个月出现升高,对照组更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,试验组 TGF-β1 和 IL-6 水平明显低于对照组和本组治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,试验组的病损面积显著低于对照组、OHIP-14 评分明显高于对照组,与本组治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 在 OSF 患者中应用曲安奈德联合丹参酮注射液局部注射治疗具有较好的疗效,能明显降低血清中 TGF-β1 和 IL-6 的水平。

关键词:口腔黏膜下纤维化; 曲安奈德; 丹参酮; 转化生长因子 β1; 白细胞介素-6

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.08.006

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2018)08-0917-05

文献标识码:A

Clinical efficacy of triamcinolone acetonide combined with tanshinone Ⅱ A injection in the treatment of OSF and the effect on serum TGF-β1 and IL-6*

WANG Bin¹, CHEN Lijun², ZHAO Xi², WAN Zhe³, MI Congbo^{4△}

(1. Department of Stomatology, Outpatient Department of Xinjiang Production and Construction Corps, Urumqi, Xinjiang 830002, China; 2. Department of Orthodontics, Urumqi Stomatological Hospital, Urumqi, Xinjiang 830002, China; 3. Department of Stomatology, Affiliated Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 4. Department of Stomatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of triamcinolone acetonide combined with tanshinone Ⅱ A (Monomer of tanshinone) injection on oral submucous fibrosis (OSF) and the effect of serum TGF-β1 and IL-6 on patients. **Methods** 92 patients with OSF, who came to the hospital for treatment from April 2013 to April 2016, were selected and randomly divided into control group (46 cases) and experimental group (46 cases). They were respectively treated with triamcinolone acetonide and triamcinolone acetonide combined with tanshinone injection. The two groups were treated for 3 courses and were followed up for 12 months. The VAS scores and mouth opening were compared between the two groups before the treatment and 2, 4, 6, and 12

* 基金项目:国家 973 科技项目(2012CB722407)。

作者简介:王斌,男,主治医师,主要从事口腔方面的临床研究。△ 通信作者, E-mail: xin29209234@163.com。

本文引用格式:王斌,陈丽君,赵玺,等.曲安奈德联合丹参酮ⅡA注射液治疗 OSF 患者的临床疗效及对血清 TGF-β1、IL-6 水平的影响[J].国际检验医学杂志,2018,39(8):917-921.

months after the treatment, The serum TGF- β 1, IL-6, lesion area and the changes of quality of life oral health impact scale (OHIP-14) scores of two groups were compared before and after treatment. **Results** 6 months after follow-up, the maximum mouth opening of the two groups was significantly increased than that before treatment, and improvement speed and improvement degree of the experimental group were better than those of the control group ($P<0.05$). After 2, 4, 6 and 12 months follow-up, the VAS scores of the two groups were significantly lower than those before treatment, and the experimental group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$), but the VAS score of two groups after 12 months increased than that after 6 months, and the control group was more obvious ($P<0.05$). After treatment, the levels of TGF- β 1 and IL-6 of the experimental group were significantly lower than those of the control group and before the treatment ($P<0.05$); After treatment, the lesion area of the experimental group was significantly lower than that of the control group, and the OHIP-14 score was significantly higher than that of the control group, and the difference was significant compared with this group before treatment ($P<0.05$). **Conclusion** The local injection treatment of triamcinolone and tanshinone injection has godd efficacy of OSF patients, and significantly reduces the levels of TGF- β 1 and IL-6 in serum.

Key words:oral submucous fibrosis; triamcinolone acetonide; tanshinone; tumor necrosis factor- β 1; interleukin-6

口腔黏膜内纤维化(OSF)为一种表现为口腔黏膜烧灼感,进行性张口困难和吞咽困难的口腔慢性疾病,口腔黏膜的慢性增生性炎症和黏膜下层的纤维化是其病理学特征^[1]。大量流行病学研究显示,口腔黏膜下纤维化与长期咀嚼槟榔、烟草等辛辣刺激物有关,主要发生于亚洲人群,在我国南方具有较高的发病率^[2]。OSF 目前尚无特异性的治疗手段,糖皮质激素因其具有较强的抗炎作用,是目前治疗 OSF 的主要药物^[3];丹参酮ⅡA(丹参酮单体之一)为中药丹参中的有效物质,多项研究显示,其具有抑制心脏、肺和肝脏纤维化的作用,但其在 OSF 中的效果尚不明确^[4-6]。为此,本院对 92 例 OSF 患者进行了一项随机对照研究,以探讨曲安奈德联合丹参酮注射液局部注射治疗 OSF 患者的临床疗效。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 4 月至 2016 年 4 月间于本院就诊的 OSF 患者,纳入标准:(1)符合中华医学会《口腔黏膜下纤维性变的诊断标准(2009 年版)》^[7];(2)近 3 个月未接受 OSF 相关治疗;(3)无基础疾病,治疗依从性较好。排除标准:(1)对丹参酮和曲安奈德过敏;(2)存在严重心脑血管疾病或其他系统严重疾患;(3)合并其他口腔黏膜疾病;(4)治疗依从性不佳。研究提交医院伦理会审核通过,共纳入患者 92 例,根据治疗所选用的方法分为对照组(46 例)和试验组(46 例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。

1.2 治疗方案 在避免咀嚼槟榔、吸烟、进食辛辣刺激饮食的基础上,对照组采用曲安奈德注射液(昆明积大,国药准字 H53021604,1 mL:40 mg)1 mL 黏膜下注射,1 次/周。试验组在对照组的基础上,联合

丹参酮ⅡA 磺酸钠注射液(上海第一生化,国药准字 H31022558,2 mL:10 mg)2 mL 黏膜下注射,1 次/周。两组每个疗程均为 6 周,休息 2 周后进行下一个疗程,共 3 个疗程。

表 1 两组患者一般资料对比				
一般资料	对照组(n=46)	试验组(n=46)	t	P
年龄(±s,岁)	37.5±8.3	38.6±9.4	-0.595	0.553
性别[n(%)]				
男	33(71.74)	35(76.09)	0.225	0.635
女	13(28.26)	11(23.91)		
咀嚼槟榔史[n(%)]				
0~4 年	18(39.13)	21(45.65)	-0.635	0.525
5~10 年	22(47.83)	20(43.48)		
>10 年	6(13.04)	5(10.87)		
吸烟史[n(%)]	25(54.35)	22(47.83)	0.391	0.532
饮酒史[n(%)]	23(50.00)	26(56.52)	0.392	0.531
最大开口度[n(%)]				
>30 mm	6(13.04)	4(8.70)	-0.429	0.668
20~30 mm	19(41.30)	20(43.48)		
<20 mm	21(45.65)	22(47.83)		

1.3 随访与评价指标 开始治疗后的第 2、4、6 和 12 个月门诊随访,记录患者的最大张口度、黏膜烧灼感,记录治疗前后患者的血清转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、白介素-6(IL-6)、病损面积和生活质量的口腔健康影响程度量表(OHIP-14)评分^[8]的变化情况。最大张口度:在开口的最大程度时使用游标卡尺测量上下中切牙牙缘的距离,测量 3 次,取平均值。黏膜烧灼感采用视觉模拟评分(VAS 评分),分值 0~10 分,

分值越高,烧灼和疼痛越剧烈。治疗前后清晨采取两组患者空腹静脉外周血 3 mL 置于肝素抗凝管中,1 200 r/min 4 ℃条件下离心 10 min 分离血清,−80 ℃下保存待检,ELX808 酶标仪(美国伯腾仪器公司生产)配合酶联免疫吸附法对患者血清 TGF-β1、IL-6 水平进行检测,试剂盒均采购自上海信帆生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明进行检测。

1.4 统计学处理 使用统计软件 SPSS 23.0 和 GraphPad Prism 6.0 进行数据处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分率(%)的形式表示,采用 χ^2 检验比较组间差异。当 $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

2 结 果

表 2 两组患者治疗前后最大张口度的对比($\bar{x} \pm s$, mm)

组别	治疗前	2 个月后	4 个月后	6 个月后	12 个月后
对照组	24.02±7.1	24.98±6.8	25.56±6.7	26.87±6.5*	27.35±6.3*
试验组	24.13±6.6	25.75±6.7	27.58±6.7*	29.64±6.6*#	30.71±6.5*#
t	−0.077	−0.547	−1.446	−2.028	−2.518
P	0.987	0.586	1.152	0.045	0.014

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较,# $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗前后烧灼感的 VAS 评分对比($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	2 个月后	4 个月后	6 个月后	12 个月后
对照组	8.65±0.85	7.45±1.51*	5.97±1.43*	5.68±1.01*	6.57±0.92*
试验组	8.61±0.83	6.41±1.26*#	4.43±1.08*#	3.39±0.86*#	3.63±0.81*#
t	0.228	3.587	5.829	11.708	15.714
P	0.897	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较,# $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后 TGF-β1 和 IL-6 水平的对比 治疗后,试验组 TGF-β1 和 IL-6 水平明显低于对照组和本组治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 TGF-β1 和 IL-6 水平的对比($\bar{x} \pm s$)

组别	TGF-β1(μg/L)		IL-6(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25.65±7.68	13.85±3.91*	21.92±7.56	15.09±5.41*
试验组	26.18±6.96	8.66±2.64*#	22.58±7.71	9.83±4.67*#
t	−0.347	7.461	−0.415	4.992
P	0.730	<0.001	0.679	<0.001

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较,# $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后病损面积和生活质量的 OHIP-14 评分对比 治疗后,试验组的病损面积显著低于对照组、OHIP-14 评分明显高于对照组,与本组治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

2.1 两组患者治疗前及随访记录的最大张口度对比 对照组随访 6、12 个月和试验组随访 4、6、12 个月显示两组患者的最大张口度较治疗前均有明显增加,随访 6、12 个月试验组患者的最大张口度改善速度和改善程度明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组患者治疗前及随访记录的烧灼感对比 随访 2、4、6、12 个月,两组患者的 VAS 评分较治疗前均有明显降低,试验组的 VAS 评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但两组 12 个月的 VAS 评分较 6 个月出现升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 5 两组患者治疗前后病损面积和 OHIP-14 评分的对比($\bar{x} \pm s$)

组别	病损面积(cm ²)		OHIP-14(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	15.23±3.38	11.91±3.22*	27.12±8.69	32.25±6.14*
试验组	14.98±3.46	7.86±3.35*#	26.98±9.46	40.16±5.59*#
t	0.351	5.912	0.074	−6.461
P	0.727	<0.001	0.941	<0.001

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较,# $P < 0.05$

3 讨 论

OSF 的发生与槟榔、烟草等辛辣物质长期刺激有关,在这些物质的作用下,黏膜长期处于应激的炎症反应状态^[9]。同时,长期机械和刺激因素的作用导致黏膜胶原合成增加,胶原蛋白的溶解减少,抑制了吞噬细胞对胶原颗粒的吞噬作用^[10]。目前,对于 OSF 的治疗主要有非手术局部药物治疗和手术治疗。非手术治疗是控制病情进展,改善患者生活质量的重要

环节,但目前以糖皮质激素为主的方案对病情的改善作用较为缓慢,且长期使用不良反应较多,如口腔黏膜感染、向心性肥胖,甚至出现黏膜发白和口腔肌肉萎缩等不良反应^[11]。

丹参酮ⅡA 是丹参酮的主要活性成分之一,丹参酮ⅡA 可以特异性地抑制 RhoA/ROCK 信号通路的信号传导,从而下调促进纤维化的 TGF- β 1 和结缔组织生长因子(CTGF)的表达水平,进而抑制纤维化的发生和发展^[12]。此外,丹参酮ⅡA 能够改善应变黏膜的血供,进而降低低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)的分泌^[13],从而减少其对成纤维细胞增殖的促进作用^[14]。曲安奈德是一种常用于皮肤黏膜疾病的糖皮质激素,具有较强而持久的抗感染作用。曲安奈德与丹参酮的联合,减轻了炎症刺激,促进了丹参酮的“修复”作用。

本研究中,两组患者治疗前的平均张口度约为 24 mm,存在明显的张口受限。接受治疗并随访,两组最大张口度随着治疗时间的延长出现明显的改善;与单纯应用曲安奈德的对照组相比,采用联合丹参酮ⅡA 注射液的试验组在治疗后第 4 个月的最大张口度为(27.58 $\pm$ 6.7)mm,与治疗前对比差异有统计学意义($P<0.05$),而对照组在治疗后第 6 个月最大张口度才与治疗前对比差异有统计学意义($P<0.05$),表明试验组更快的获得了明显的张口度改善,且试验组治疗后第 6、12 个月的张口度改善程度均明显优于对照组差异有统计学意义($P<0.05$)。这可能是长期炎性反应引起的黏膜下过度纤维化,致使口腔黏膜的弹性下降和张力增大,从而造成颞颌关节活动度下降,出现张口受限。而丹参酮ⅡA 与曲安奈德的共同作用使患者的黏膜纤维化程度得到了抑制和逆转,过度纤维化的黏膜对口腔活动的限制作用减轻,张口幅度出现了改善。这一结果与翦新春等^[15]进行的为期 3 年的实验成果较为相似。

黏膜烧灼感是 OSF 前期的主要症状,典型患者常因严重的口腔烧灼疼痛引起抑郁和焦虑状态,并影响工作生活。本研究中,在治疗后,两组患者的 VAS 评分均有明显减轻,而试验组治疗后第 2、4、6、12 个月的 VAS 评分分别为(6.41 $\pm$ 1.26)、(4.43 $\pm$ 1.08)、(3.39 $\pm$ 0.86)、(3.63 $\pm$ 0.81)分,明显低于相应对照组。与张口度改善相比,黏膜烧灼感的改善进程更快,其原因为:黏膜烧灼疼痛的发生源于黏膜的炎性反应(特别是炎性因子的浸润),药物注射后炎性反应得到快速抑制,疼痛即可出现减轻;而逆转纤维化涉及辖内的溶解和重吸收,过程较为缓慢^[16]。此外,患者 12 个月的 VAS 评分较 6 个月出现升高,对照组更为明显。考虑为疗程结束后 OSF 病情出现了反弹,而联合丹参酮注射液后对病情反弹有一定的预防作

用,这可能与丹参酮活血化瘀作用增强了曲安奈德的抗炎症效应,促进了局部炎症的水平降低。

TGF- β 1 和 IL-6 是常见的炎性因子,二者在局部炎性反应和胶原蛋白的合成等过程中具有重要作用,既可以促进炎症和纤维化的发展,又可以反映炎症水平和纤维化进程的变化^[17]。表 4 中患者治疗前后的 TGF- β 1 和 IL-6 水平对比,试验组治疗前后的情况分别为(26.18 $\pm$ 6.96)、(8.66 $\pm$ 2.64) μ g/L 和(22.58 $\pm$ 7.71)、(9.83 $\pm$ 4.67)pg/mL,对照组为(25.65 $\pm$ 7.68)、(13.85 $\pm$ 3.91) μ g/L 和(21.92 $\pm$ 7.56)、(15.09 $\pm$ 5.41)pg/mL,结果显示试验组的降幅更为明显。曲安奈德作为一种中等效能的糖皮质激素,具有较好的抗炎作用,在控制局部炎症水平的同时,能够下调局部炎症因子如 TGF- β 1 和 IL-6 的水平表达,而应用曲安奈德联合丹参酮不仅有更好的炎性反应控制和逆转局部黏膜纤维化的效果,还可以通过丹参酮活血化瘀,改善局部血供,促进局部炎性因子的消散,进一步降低 TGF- β 1 和 IL-6 的水平^[18]。

OHIP-14 是一种反映口腔健康对人们生活质量影响的评价指标,可以全方位地评价治疗对患者身体、心理和社交等方面的影响。病损面积指标的变化则能很好地反映口腔黏膜病损的改善情况。在治疗后试验组和对照组患者的病损面积均较治疗前有改善,而试验组两指标的变化则明显优于相应对照组。这主要是由于在上述治疗机制的共同作用下,口腔黏膜纤维化患者的黏膜炎症得到了明显的改善,纤维化进程得到了明显控制与逆转,患者的病损面积出现了明显减小,生活质量也得到了显著改善,而试验组得益于更为明显的炎症控制和抗纤维化作用,其病损面积减小的幅度更大、生活质量更高。

综上所述,在口腔黏膜下纤维化患者中应用曲安奈德联合丹参酮注射液局部注射治疗具有较好的疗效,可以明显提高患者的生活质量,并降低血清 TGF- β 1 和 IL-6 的水平。

参考文献

- [1] ARAKERI G, BRENNAN P A. Oral submucous fibrosis: an overview of the aetiology, pathogenesis, classification, and principles of management[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2013, 51(7): 587-593.
- [2] HOSEIN M, MOHIUDDIN S, FATIMA N. Association between grading of oral submucous fibrosis with frequency and consumption of areca nut and its derivatives in a wide age group: a multi-centric cross sectional study from Karachi, Pakistan[J]. J cancer prevention, 2015, 20(3): 216-222.
- [3] ALORA VEEDU R, BALAN A, SANKAR S P. A randomized double-blind, multiple-arm trial comparing the ef-

- ficacy of submucosal injections of hyaluronidase, dexamethasone, and combination of dexamethasone and hyaluronidase in the management of oral submucous fibrosis [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2015, 120(5):588-593.
- [4] 王伊林, 单晓彤, 柴花, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠腹腔注射对阿霉素心肌病大鼠心功能及左心室纤维化的影响[J]. *山东医药*, 2016, 56(7):34-35, 36.
- [5] 徐华, 夏彬, 欧阳玉珍, 等. 丹参酮 II A 通过 iNOS 缓解小鼠肺纤维化[J]. *基础医学与临床*, 2016, 36(8):1113-1117.
- [6] 张彩华, 李聪, 李华军, 等. 丹参酮 II A 干预肝纤维化模型大鼠相关信号通路相关因子的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(27):4345-4350.
- [7] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会. 口腔黏膜下纤维性变的诊断标准(试行稿)[J]. *中华口腔医学杂志*, 2009, 44(3):130-131.
- [8] 王露霏, 樊怡, 朱智敏. 口腔健康影响程度量表在评价口腔临床疗效中的应用[J]. *口腔医学研究*, 2012, 28(9):968-970.
- [9] CHATTOPADHYAY A, RAY JG. Molecular pathology of malignant transformation of oral submucous fibrosis [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2016, 35(3):193-205.
- [10] MATHEW P, AUSTIN R D, VARGHESE S S. Estimation and comparison of Copper content in raw areca nuts and commercial areca nut products; implications in increasing prevalence of oral submucous fibrosis (OSMF) [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(1):247-249.
- [11] AMEER N T, SHUKLA RA cross sectional study of oral submucous fibrosis in central India and the effect of local triamcinolone therapy [J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 64(3):240-243.
- [12] 蔡辉, 常文静, 赵凌杰, 等. 丹参酮 II A 通过 RhoA/ROCK 信号通路对压力负荷增加大鼠心肌纤维化的影响[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(3):367-370.
- [13] 蔺琳, 凌天膺. 口腔黏膜下纤维化组织中缺氧诱导因子-1 α 的表达[J]. *实用口腔医学杂志*, 2015, 31(2):230-232.
- [14] 康春福, 陈斌, 秦泽莲, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠在低氧下对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖和促纤维化因子表达的影响[J]. *中国微创外科杂志*, 2015, 15(7):649-654.
- [15] 翦新春, 郑廉, 朱蓉, 等. 曲安奈德和丹参酮注射液治疗口腔黏膜下纤维化的效果评价[J]. *中华口腔医学杂志*, 2017, 52(1):16-21.
- [16] JIANG X, ZHANG Y, LI F, et al. Allicin as a possible adjunctive therapeutic drug for stage II oral submucous fibrosis: a preliminary clinical trial in a Chinese cohort [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 44(12):1540-1546.
- [17] 张含, 刘哲丽, 孙鹏, 等. 视网膜下瘢痕形成小鼠视网膜色素上皮-脉络膜中血管内皮生长因子、促纤维化因子及炎症因子的表达[J]. *中华眼底病杂志*, 2014, 30(4):381-385.
- [18] ZHENG L, GUAN Z J, PAN W TG, et al. Tanshinone suppresses Arecoline-Induced Epithelial-Mesenchymal transition in oral submucous fibrosis by epigenetically reactivating the p53 pathway [J]. *Oncol Res*, 2017. doi:10.3727/0965040/17x14941825760362.
- (收稿日期:2017-09-15 修回日期:2017-11-05)
- (上接第 916 页)
- 及临床意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(8):604-608.
- [15] 延光海, 崔允浩, 朴红梅. A20 重组蛋白通过 NF- κ B/TGF- β 1/CTGF 信号通路抑制哮喘小鼠气道重构的初步实验研究[J]. *免疫学杂志*, 2012, 28(1):44-49.
- [16] KOTHAPALLI D, GROTENDORST G R. CTGF modulates cell cycle progression in cAMP-arrested NRK fibroblasts [J]. *J Cell Physiol*, 2000, 182(1):119-126.
- [17] CAPPARELLI C, WHITAKER-MENEZES D, GUIDO C, et al. CTGF drives autophagy, glycolysis and senescence in cancer-associated fibroblasts via HIF1 activation, metabolically promoting tumor growth [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(12):2272-2284.
- [18] HENG N H, ZAHLTEN J, CORDES V, et al. Effects of enamel matrix derivative and transforming growth factor- β 1 on connective tissue growth factor in human periodontal ligament fibroblasts [J]. *J Periodontol*, 2015, 86(4):569-577.
- [19] JANG J H, CHAND H S, BRUSE S, et al. Connective tissue growth factor promotes pulmonary epithelial cell senescence and is associated with COPD severity [J]. *COPD*, 2017, 14(2):228-237.
- [20] 康玉华, 杨宇, 王宝家, 等. 小承气汤对烟熏法诱导慢性支气管炎模型大鼠 TGF- β 1/Smad3 信号通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(10):3644-3647.
- [21] 刘建博, 韩慧, 杨桥榕, 等. 肺康颗粒对 COPD 模型大鼠气道重塑及转化生长因子 β 1 的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2009, 26(1):54-58, 102.
- [22] 老启芳, 曾小良, 钟小宁, 等. 肺功能正常吸烟者和慢性阻塞性肺病患者肺动脉炎症和小气道炎症的相关性研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(12):903-908.
- [23] 喻东, 夏熙郑. COPD 大鼠肺组织 TGF- β 1 及 CTGF 的表达及其相关性研究[J]. *中国实用医药*, 2007, 2(36):79-80.
- (收稿日期:2017-09-18 修回日期:2017-11-08)