血府逐瘀胶囊对角叉菜胶致急性胸膜炎大鼠早期胸膜增厚和 TGF-β1/Smad 通路的影响

刘　斌[1, 2, 3]，吴叶丹[1]，王　菁[1]，史东升[1]，周静敏[1]，秦建文[1*]，任秀宝[2, 3*]

1. 天津大学胸科医院 呼吸与危重症医学科，天津　300222
2. 天津医科大学肿瘤医院，恶性肿瘤国家临床医学研究中心，天津　300060
3. 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心，天津　300060

摘　要：目的　基于转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）/Smad 通路研究血府逐瘀胶囊对角叉菜胶致急性胸膜炎大鼠胸腔积液、早期胸膜增厚及胶原沉积的影响。**方法**　雄性 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、血府逐瘀胶囊（0.48 g/kg）组和尿激酶（9 kU/kg）组，每组 8 只。血府逐瘀胶囊组 ig 给药 7 d，末次给药 30 min 后，大鼠右胸膜腔内注射 1%角叉菜胶致炎。致炎后 6 h，尿激酶组胸腔注射尿激酶。致炎 24 h 后，测定胸腔积液体积；采用苏木素-伊红（hematoxylin-eosin，HE）和 Masson 染色观察各组大鼠脏层胸膜厚度和胶原纤维变化；测定胸腔积液和血清中 Smad2、Smad7 水平；采用免疫组化法检测胸膜 TGF-β1/Smad 通路相关蛋白表达。**结果**　与对照组比较，模型组大鼠胸膜厚度、胶原纤维比例及胸腔积液体积均显著升高（$P<0.05$），胸膜 TGF-β1、Smad2、碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）阳性表达显著升高（$P<0.05$），胸膜 Smad7 阳性表达显著降低（$P<0.05$）；与模型组比较，血府逐瘀胶囊组大鼠胸膜厚度、胶原纤维比例及胸腔积液体积均显著降低（$P<0.05$），胸腔积液中 Smad2 水平显著降低（$P<0.05$），胸腔积液中 Smad7 水平显著升高（$P<0.05$），胸膜 TGF-β1、Smad2、bFGF 阳性表达显著降低（$P<0.05$），胸膜 Smad7 阳性表达显著升高（$P<0.05$）。且血府逐瘀胶囊对大鼠胸膜厚度、胶原纤维比例和胸膜 Smad2、Smad7、bFGF 表达的改善作用优于阳性对照药尿激酶（$P<0.05$）。**结论**　血府逐瘀胶囊可减少角叉菜胶致急性胸膜炎大鼠胸腔积液，并减轻早期胸膜增厚和胶原沉积，其作用机制可能与调控 TGF-β1/Smad 通路有关。

关键词：血府逐瘀胶囊；急性胸膜炎；早期胸膜增厚；TGF-β1/Smad 通路；胶原沉积

中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2026)22 - 9006 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.22.016

Effect of Xuefu Zhuyu Capsule on early pleural thickening and TGF-β1/Smad pathway in rats with carrageenan-induced acute pleurisy

LIU Bin[1, 2, 3], WU Yedan[1], WANG Jing[1], SHI Dongsheng[1], ZHOU Jingmin[1], QIN Jianwen[1], REN Xiubao[2, 3]

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chest Hospital, Tianjin University, Tianjin 300222, China
2. National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, Tianjin 300060, China
3. Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

Abstract: Objective　To investigate the effects of Xuefu Zhuyu Capsule (血府逐瘀胶囊) on pleural effusion, early pleural thickening and collagen deposition in rats with acute pleurisy induced by carrageenan based on the transforming growth factor-β1 (TGF-β1)/Smad pathway. **Methods**　Male SD rats were randomly divided into control group, model group, Xuefu Zhuyu Capsule (0.48 g/kg) group and urokinase (9 kU/kg) group, with eight rats in each group. Rats in Xuefu Zhuyu Capsule group were ig drug for 7 d, and 30 min after the last administration, rats were injected with 1% carrageenan into the right pleural cavity to induce inflammation. After 6 h of inflammation, rats in urokinase group received thoracic injection of urokinase. After 24 h of inflammation, the volume of pleural

收稿日期：2026-07-13

基金项目：天津市医学重点学科建设项目（TJYXZDXK-3-032C）；天津市卫生局科技基金资助项目（2010KY14）；天津市计量科技项目（2025TJMT032）

作者简介：刘　斌，副主任医师，硕士生导师，从事胸部肿瘤领域研究。E-mail: liubin_doctor@126.com

***通信作者：**秦建文，主任医师，硕士生导师，从事胸部肿瘤领域研究。Tel: (022)88185060　E-mail: qinjianwen2005@aliyun.com

任秀宝，主任医师，博士生导师，从事肿瘤领域研究。Tel: (022)23359337　E-mail: renxiubao@tjmuch.com

effusion was measured. Hematoxylin-eosin (HE) and Masson staining were used to observe the changes in visceral pleural thickness and collagen fibers of rats in each group. The levels of Smad2 and Smad7 in pleural effusion and serum were measured. Immunohistochemistry was used to detect the expressions of TGF-β1/Smad pathway-related proteins in pleura. **Results** Compared with control group, the pleural thickness, collagen fiber ratio and pleural effusion volume of rats in model group were significantly increased ($P < 0.05$), the positive expressions of TGF-β1, Smad2 and basic fibroblast growth factor (bFGF) in pleura were significantly increased ($P < 0.05$), while the positive expression of Smad7 in pleura was significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with model group, the pleural thickness, collagen fiber ratio and pleural effusion volume of rats in Xuefu Zhuyu Capsule group were significantly reduced ($P < 0.05$), the level of Smad2 in pleural effusion was significantly reduced ($P < 0.05$), the level of Smad7 in pleural effusion was significantly increased ($P < 0.05$), the positive expressions of TGF-β1, Smad2 and bFGF in pleura were significantly reduced ($P < 0.05$), and the positive expression of Smad7 in pleura was significantly increased ($P < 0.05$). The improvement effect of Xuefu Zhuyu Capsule on pleural thickness, collagen fiber ratio and expressions of Smad2, Smad7, bFGF in rats were superior to that of the positive control drug urokinase ($P < 0.05$). **Conclusion** Xuefu Zhuyu Capsule could reduce pleural effusion in rats with acute pleurisy induced by carrageenan, and alleviate early pleural thickening and collagen deposition. Its mechanism may be related to the regulation of TGF-β1/Smad pathway.

Key words: Xuefu Zhuyu Capsule; acute pleurisy; early pleural thickening; TGF-β1/Smad pathway; collagen deposition

胸膜肥厚是胸膜炎症后纤维蛋白沉积、胸膜间皮细胞表型改变、成纤维细胞增殖活化及细胞外基质过度积聚共同导致的病理改变，常见于结核性胸膜炎、肺炎旁胸腔积液和脓胸等疾病[1]。持续或广泛的胸膜增厚可降低胸肺顺应性、限制患侧肺复张，严重时出现限制性通气功能障碍和活动后呼吸困难[1]。因此，减少胸腔渗出、抑制早期组织重塑并延缓胸膜纤维化进展具有重要临床意义。转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）是组织纤维化过程中重要的促纤维化细胞因子。TGF-β1 与其受体结合后可促进 Smad2/3 磷酸化，并与 Smad4 形成复合物进入细胞核，诱导胶原、纤连蛋白及结缔组织生长因子等细胞外基质相关基因表达；Smad7 则作为抑制性 Smad 蛋白，对 TGF-β1/Smad 通路发挥负反馈调节作用[2-3]。碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）可影响成纤维细胞增殖、迁移及基质代谢，并与 TGF-β 相关信号共同参与组织修复和纤维化过程[4]。

血府逐瘀胶囊源自《医林改错》血府逐瘀汤，由桃仁、红花、当归、川芎、赤芍、生地黄、牛膝、柴胡、枳壳、桔梗和甘草 11 味药材组成，具有活血化瘀、行气止痛之功[5]。临床研究提示，血府逐瘀胶囊及相关活血化瘀法可减轻结核性胸膜炎患者胸膜增厚，并改善胸水炎症指标[6-9]。然而，其对胸膜炎症后早期胸膜结构改变的研究有限，且与 TGF-β1/Smad 通路相关分子的关系尚不清楚。角叉菜胶胸腔注射可在较短时间内诱导胸腔渗出、炎性细胞募集及局部胸膜炎症反应[10-11]，主要适用于急性期观察[12]。因此，本研究基于 TGF-β1/Smad 通路考察血府逐瘀胶囊对角叉菜胶致急性胸膜炎大鼠胸腔积液、胸膜厚度和胶原沉积的影响。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 32 只，体质量 190～210 g，6～8 周龄，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，生产许可证号 SCXK（京）2026-0001，动物质量合格证号 11400700184096。动物实验经天津市胸科医院伦理委员会批准（批准号 TJCH-2026-001）。

1.2 药品与试剂

血府逐瘀胶囊（国药准字 Z12020223，批号 F03076，0.4 g/粒）购自天津宏仁堂药业有限公司；尿激酶（批号 041601041）购自天津生物化学制药有限公司；Smad2 ELISA 试剂盒（批号 20251016）、Smad7 ELISA 试剂盒（批号 20251108）购自上海酶联生物科技有限公司；苏木素染液（批号 C260305）、伊红染液（批号 C251203）购自珠海贝索；Masson 染色试剂（批号 C260602）购自天津久圣医疗电子仪器有限公司；角叉菜胶（批号 C2602127）购自上海麦克林生化科技股份有限公司；Smad2 抗体、Smad7 抗体、TGF-β1 抗体（批号 260115）、bFGF（批号 260221）、二抗（批号 260105）购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.3 仪器

HydroFlex 型洗板机、Infinite F50 型酶标仪（瑞士 TECAN 公司）；JBM-C 型生物组织包埋机、JSO-1 型烤箱（天津市久圣医疗电子仪器有限公司）；

ASP300S 型脱水机、RM2255 型全自动切片机（德国 Leica 公司）；HH-4 型恒温水浴锅（江苏金坛市大中仪器厂）；BX50F4 型光学显微镜（日本 Olympus 公司）；HMIAS-2000 型高清晰度彩色医学图文分析系统（武汉千屏影像技术有限责任公司）。

2　方法

2.1　分组、给药与造模

SPF 级雄性 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、血府逐瘀胶囊（0.48 g/kg，临床等效剂量）组和尿激酶（9 kU/kg）组，每组 8 只。血府逐瘀胶囊组 ig 给药，其余各组 ig 等体积的生理盐水，1 次/d，连续给药 7 d。末次给药 30 min 后，除对照组外，其余大鼠右胸膜腔内注射 1%角叉菜胶（4 mL/kg）致炎[6-7]。致炎后 6 h，尿激酶组胸腔注射尿激酶。

2.2　取材

致炎 24 h 后，称定大鼠体质量，ip 戊巴比妥钠麻醉，腹主动脉取血，离心收集血清，−20 ℃保存。用剪刀从剑突处沿胸骨剪开皮肤和胸骨，暴露双侧胸腔，收集胸腔积液于离心管中，并记录体积，离心弃上清，收集沉淀，于−20 ℃保存。取脏层胸膜，固定于 10%中性甲醛溶液中。

取经 10%中性福尔马林固定的脏层胸膜标本每只大鼠均取材 4 块：右上叶、右下叶各 2 块并用石蜡包埋，以 4 μm 厚度连续切片，进行 HE、Masson 和免疫组化染色。每组 32 例。

2.3　苏木素-伊红（hematoxylin-eosin，HE）和 Masson 染色观察各组大鼠脏层胸膜厚度和胶原纤维变化

取于 10%中性甲醛溶液中固定的脏层胸膜，石蜡包埋后以 4 μm 厚度连续切片，分别进行 HE 和 Masson 染色，于显微镜下观察并拍照。

2.4　ELISA 检测各组大鼠胸腔积液和血清中 Smad2、Smad7 水平

按照试剂盒说明书，测定胸腔积液和血清中 Smad2、Smad7 的水平。

2.5　免疫组化法检测各组大鼠脏层胸膜 Smad2、Smad7、TGF-β1 和 bFGF 表达

取脏层胸膜石蜡切片，二甲苯脱蜡后，加入 3%过氧化氢灭活内源性过氧化物酶，用柠檬酸盐缓冲液（pH 6.0）进行高压加热修复；滴加一抗（稀释比例 1∶100）后，置于湿盒内 37 ℃孵育 1 h；PBS 冲洗后滴加二抗，37 ℃孵育 20 min；PBS 冲洗后 DAB 显色，苏木素复染，中性树胶封片。以胞质内出现棕黄色染色为阳性细胞，在光学显微镜 200 倍视野下采用双盲法观察切片，采用半定量积分法判断结果。染色强度评分标准：阴性，0 分；弱阳性，1 分；阳性，2 分；强阳性，3 分。阳性细胞比例评分标准：阳性细胞比例≤10%，1 分；10%＜阳性细胞比例≤50%，2 分；50%＜阳性细胞比例≤80%，3 分；阳性细胞比例＞80%，4 分。以染色强度评分×阳性细胞比例评分作为最终染色评分，0～4 分为阴性表达，＞4 分为阳性表达。

2.6　统计学分析

数据采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用随机设计的 t 检验。计数资料组间比较采用随机设计的 χ^2 检验。

3　结果

3.1　血府逐瘀胶囊对急性胸膜炎大鼠脏层胸膜厚度和胶原纤维变化的影响

如表 1 和图 1 所示，与对照组比较，模型组大鼠胸膜厚度显著增加（P＜0.05），胶原纤维比例明显升高（P＜0.05）；与模型组比较，血府逐瘀胶囊组和尿激酶组大鼠胸膜厚度和胶原纤维比例均显著降低（P＜0.05）；与尿激酶组比较，血府逐瘀胶囊组大鼠胸膜厚度和胶原纤维比例显著降低（P＜0.05）。

3.2　血府逐瘀胶囊对急性胸膜炎大鼠体质量和胸腔积液体积的影响

致炎后 24 h，模型组、尿激酶组及血府逐瘀胶囊组均出现淡黄色胸腔积液，对照组仅收集到少量积液。如表 2 所示，各组大鼠体质量无显著差异。与对照组比较，模型组大鼠胸腔积液体积明显增加（P＜0.05）；与模型组比较，尿激酶组和血府逐瘀胶囊组大鼠胸腔积液体积明显减少（P＜0.05），血府逐瘀胶囊组和尿激酶组胸腔积液体积无显著差异。

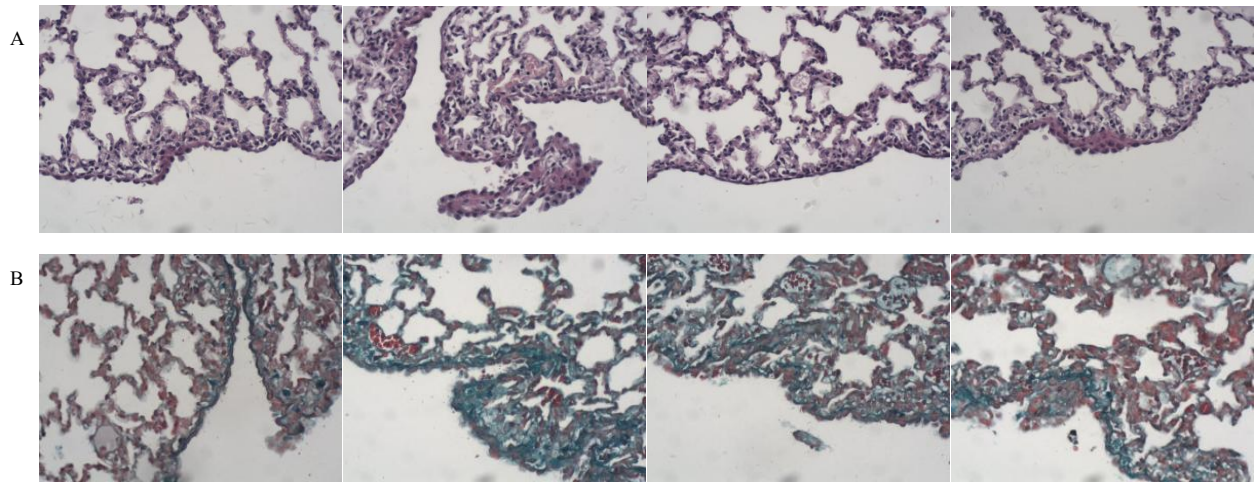
表 1　血府逐瘀胶囊对急性胸膜炎大鼠脏层胸膜厚度和胶原纤维变化的影响（$\bar{x} \pm s$，n = 8）

Table 1　Effect of Xuefu Zhuyu Capsule on visceral pleural thickness and collagen fiber changes in rats with acute pleurisy ($\bar{x} \pm s$, n = 8)

组别	剂量	胸膜厚度/μm	胶原纤维比例/%
对照	—	28.25±1.98	10.75±1.83
模型	—	46.00±3.63$^{\#}$	30.13±2.47$^{\#}$
尿激酶	9 kU·kg^{-1}	39.38±1.77*	24.75±2.43*
血府逐瘀胶囊	0.48 g·kg^{-1}	32.00±2.00$^{*▲}$	19.88±1.25$^{*▲}$

与对照组比较：$^{\#}P$＜0.05；与模型组比较：$^{*}P$＜0.05；与尿激酶组比较：$^{▲}P$＜0.05，下表同。

$^{\#}P$ < 0.05 *vs* control group; $^{*}P$ < 0.05 *vs* model group; $^{▲}P$ < 0.05 *vs* urokinase group, same as below tables.



纤维结缔组织呈绿色表达。

Fibrous connective tissue is expressed in a green color.

图 1　各组大鼠脏层胸膜 HE (A) 和 Masson (B) 染色结果 (×400)

Fig. 1　HE (A) and Masson (B) staining results of visceral pleura of rats in each group (× 400)

表 2　血府逐瘀胶囊对急性胸膜炎大鼠体质量和胸腔积液体积的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 2　Effect of Xuefu Zhuyu Capsule on body weight and pleural effusion volume in rats with acute pleurisy ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	剂量	体质量/g	胸腔积液体积/mL
对照	—	273.4±11.3	0.031±0.012
模型	—	270.4±12.4	2.163±0.719#
尿激酶	9 kU·kg^{-1}	268.9±7.4	1.458±0.463*
血府逐瘀胶囊	0.48 g·kg^{-1}	276.9±10.5	1.415±1.013*

3.3　血府逐瘀胶囊对急性胸膜炎大鼠胸腔积液和血清中 Smad2 和 Smad7 水平的影响

由于对照组大鼠胸腔积液体积较少，未能检测胸腔积液中 Smad2 和 Smad7 水平。结果如表 3 所示，与模型组比较，尿激酶组和血府逐瘀胶囊组大鼠胸腔积液中 Smad2 水平明显降低（$P<0.05$），胸腔积液中 Smad7 水平明显升高（$P<0.05$），血府逐瘀胶囊组和尿激酶组胸腔积液中 Smad2 和 Smad7 水平无显著差异。如表 4 所示，各组大鼠血清中 Smad2 和 Smad7 水平无显著差异。

表 3　血府逐瘀胶囊对急性胸膜炎大鼠胸腔积液中 Smad2 和 Smad7 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 3　Effect of Xuefu Zhuyu Capsule on levels of Smad2 and Smad7 in pleural effusion of rats with acute pleurisy ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	剂量	Smad2/(pg·mL^{-1})	Smad7/(pg·mL^{-1})
模型	—	411.20±7.91	222.25±6.75
尿激酶	9 kU·kg^{-1}	336.65±6.33*	270.25±4.12*
血府逐瘀胶囊	0.48 g·kg^{-1}	331.06±6.96*	272.45±4.32*

表 4　血府逐瘀胶囊对急性胸膜炎大鼠血清中 Smad2 和 Smad7 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 4　Effect of Xuefu Zhuyu Capsule on levels of Smad2 and Smad7 in serum of rats with acute pleurisy ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	剂量	Smad2/(pg·mL^{-1})	Smad7/(pg·mL^{-1})
对照	—	245.90±5.29	179.28±5.72
模型	—	250.21±8.29	172.90±3.47
尿激酶	9 kU·kg^{-1}	248.00±5.80	172.41±7.07
血府逐瘀胶囊	0.48 g·kg^{-1}	251.38±6.38	170.21±6.10

3.4　血府逐瘀胶囊对急性胸膜炎大鼠脏层胸膜 Smad2 和 Smad7 表达的影响

如图 2 和表 5 所示，与对照组比较，模型组大鼠脏层胸膜中 Smad2 阳性表达明显增加（$P<0.05$），Smad7 阳性表达明显减少（$P<0.05$）；与模型组比较，尿激酶组和血府逐瘀胶囊组大鼠脏层胸膜中 Smad2 阳性表达明显减少（$P<0.05$），血府逐瘀胶囊组大鼠脏层胸膜中 Smad7 阳性表达明显增加（$P<0.05$）；与尿激酶组比较，血府逐瘀胶囊组大鼠脏层胸膜中 Smad2 阳性表达明显减少（$P<0.05$），Smad7 阳性表达明显增加（$P<0.05$）。

3.5　血府逐瘀胶囊对急性胸膜炎大鼠脏层胸膜 TGF-β1 和 bFGF 表达的影响

如图 3 和表 6 所示，与对照组比较，模型组大鼠脏层胸膜中 TGF-β1 和 bFGF 阳性表达明显增加（$P<0.05$）；与模型组比较，尿激酶组和血府逐瘀胶

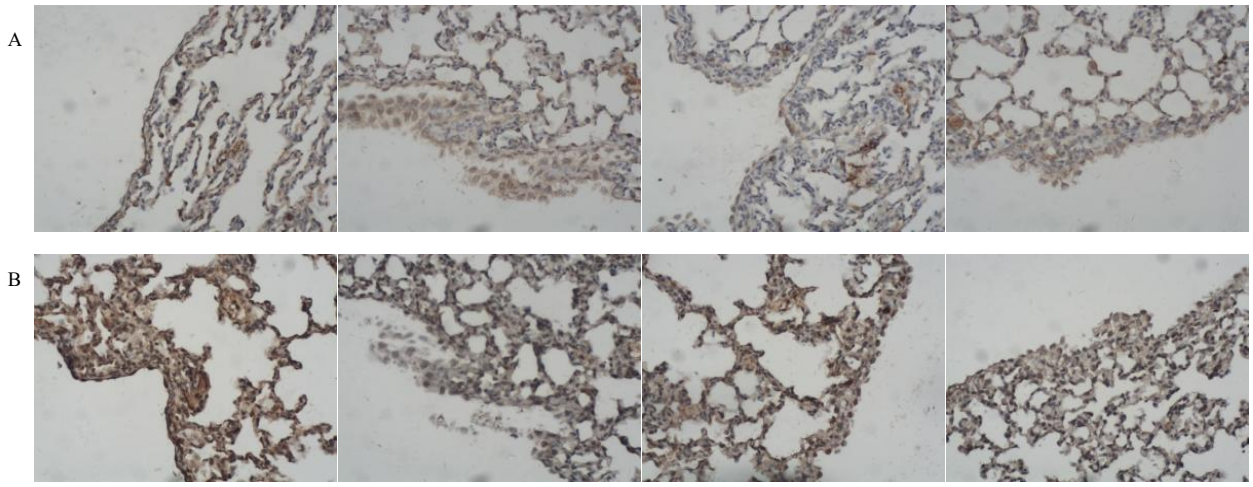


图 2　各组大鼠脏层胸膜 Smad2 (A) 和 Smad7 (B) 表达的免疫组化染色结果 (×400)

Fig. 2　Immunohistochemical staining results of Smad2 (A) and Smad7 (B) expressions in visceral pleura of rats in each group (× 400)

表 5　血府逐瘀胶囊对急性胸膜炎大鼠脏层胸膜 Smad2 和 Smad7 表达的影响

Table 5　Effect of Xuefu Zhuyu Capsule on expressions of Smad2 and Smad7 in visceral pleura of rats with acute pleurisy

组别	剂量	Smad2表达		Smad7表达	
		阳性例数	阳性比例/%	阳性例数	阳性比例/%
对照	—	4	12.50	28	87.50
模型	—	31	96.88$^{\#}$	7	21.88$^{\#}$
尿激酶	9 kU·kg^{-1}	25	78.13*	14	43.75
血府逐瘀胶囊	0.48 g·kg^{-1}	15	46.88$^{*▲}$	22	68.75$^{*▲}$

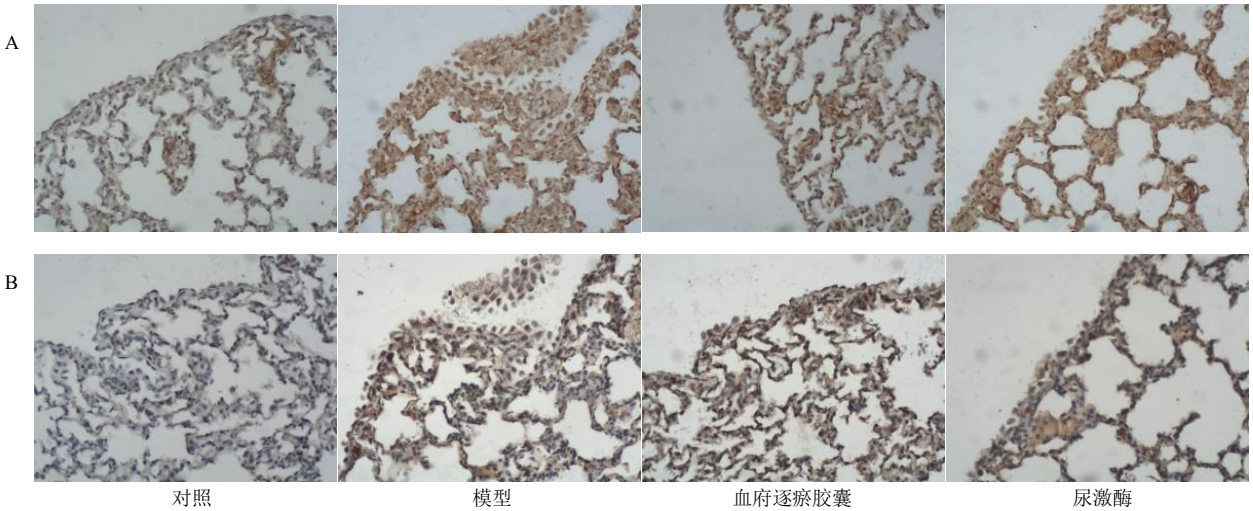


图 3　各组大鼠脏层胸膜 TGF-β1 (A) 和 bFGF (B) 表达的免疫组化染色结果 (×400)

Fig. 3　Immunohistochemical staining results of TGF-β1 (A) and bFGF (B) expressions in visceral pleura of rats in each group (× 400)

表 6　血府逐瘀胶囊对急性胸膜炎大鼠脏层胸膜 TGF-β1 和 bFGF 表达的影响

Table 6　Effect of Xuefu Zhuyu Capsule on expressions of TGF-β1 and bFGF in visceral pleura of rats with acute pleurisy

组别	剂量	TGF-β表达		bFGF表达	
		阳性例数	阳性比例/%	阳性例数	阳性比例/%
对照	—	3	9.37	6	18.75
模型	—	28	87.50$^{\#}$	30	93.75$^{\#}$
尿激酶	9 kU·kg^{-1}	19	59.38*	26	81.25
血府逐瘀胶囊	0.48 g·kg^{-1}	12	37.50*	17	53.13$^{*▲}$

囊组大鼠脏层胸膜中 TGF-β1 阳性表达明显减少（$P<0.05$），血府逐瘀胶囊组大鼠脏层胸膜中 bFGF 阳性表达明显减少（$P<0.05$）；与尿激酶组比较，血府逐瘀胶囊组大鼠脏层胸膜中 bFGF 阳性表达明显减少（$P<0.05$）。

4 讨论

本研究采用角叉菜胶胸腔注射建立大鼠急性胸膜炎模型，结果显示，与对照组比较，模型组大鼠胸腔积液明显增加，脏层胸膜增厚，胶原纤维比例升高，同时胸膜组织 TGF-β1、Smad2 及 bFGF 阳性表达增加，Smad7 阳性表达降低。既往研究表明，角叉菜胶胸腔注射可在较短时间内诱导胸膜渗出、炎性细胞募集及胸腔积液形成，并在 24 h 内维持较明显的局部炎症反应[10-11]；持续的胸膜损伤则可通过间皮细胞表型改变、成纤维细胞活化及细胞外基质积聚等过程参与胸膜组织机化和纤维化[12-13]。本研究观察到的胸腔积液增加、胸膜增厚及胶原沉积升高，表明角叉菜胶刺激后已出现明显的急性胸膜炎症并伴有早期组织重塑。考虑到本研究观察时间为致炎后 24 h 且观察到胸腔积液、胸膜厚度和胶原比例同步升高，此时的胸膜增厚和胶原增加为急性炎症背景下的早期胸膜结构改变。血府逐瘀胶囊干预后，胸膜厚度和胶原纤维比例显著降低，胸腔积液体积亦明显减少，提示其在减轻胸腔渗出的同时，对急性炎症后的早期胸膜增厚和胶原沉积亦具有一定改善作用。既往临床研究显示，应用血府逐瘀胶囊或采用活血化瘀法，可减轻结核性胸膜炎患者胸膜增厚，并改善部分胸水炎症相关指标[6-9]，本研究结果与临床试验结果一致。

TGF-β1/Smad 通路是介导组织纤维化、调控细胞外基质重构的核心信号轴。配体 TGF-β1 结合受体后可激活 Smad2/3 并使其磷酸化，并参与下游基因转录；而 Smad7 作为通路内的负调控因子，限制 TGF-β/Smad 信号过度激活[14-18]。本研究结果显示，与对照组比较，模型组大鼠胸膜 TGF-β1 和 Smad2 阳性表达增加，Smad7 阳性表达降低，并伴随胸膜增厚和胶原沉积增加；血府逐瘀胶囊干预后，胸膜 TGF-β1 和 Smad2 阳性表达降低，Smad7 阳性表达升高，同时胸膜厚度及胶原纤维比例下降，这与既往关于 TGF-β/Smad 通路的研究基本一致[14-18]，此外在血府逐瘀干预自发性高血压大鼠心肌纤维化的研究中也观察到 TGF-β 及 Smad 相关分子的改变[19]。提示血府逐瘀胶囊改善急性胸膜炎的作用伴随 TGF-β1/Smad 相关分子变化。本研究发现，Smad2 和 Smad7 在胸膜局部与外周血中的变化并不完全一致。与模型组相比，血府逐瘀胶囊组和尿激酶组大鼠胸腔积液中 Smad2 水平降低，Smad7 水平升高；而各组大鼠血清中 Smad2 和 Smad7 水平无明显差异。角叉菜胶经胸腔局部注射后首先引起胸膜及胸腔局部炎症和渗出[6-7]，因此，在 24 h 这一较早观察时间点，胸膜组织和胸腔积液可能较外周循环更直接地反映局部病理变化。

Antony 等[4]在胸膜固定相关研究中发现，滑石粉刺激可促进胸膜间皮细胞释放 bFGF，较高的胸水 bFGF 水平与胸膜固定形成有关，中和 bFGF 可抑制胸膜成纤维细胞增殖，提示 bFGF 在特定胸膜损伤环境中可能参与胸膜纤维化过程；然而，Koo 等[20]在博来霉素诱导的肺纤维化模型中发现，FGF2 能够减轻肺纤维化并抑制成纤维细胞胶原产生及肌成纤维细胞分化，提示 FGF2 的生物学作用具有明显的组织和病理环境依赖性。本研究提示血府逐瘀胶囊干预后 bFGF 表达变化与胸膜炎症及早期组织重塑改善同步出现。

综上，血府逐瘀胶囊可减少角叉菜胶致急性胸膜炎大鼠胸腔积液，减轻早期胸膜增厚及胶原沉积，并伴随胸膜 TGF-β1、Smad2 和 bFGF 表达降低及 Smad7 表达升高。且血府逐瘀胶囊对大鼠胸膜厚度、胶原纤维比例和胸膜 Smad2、Smad7、bFGF 表达的改善作用优于阳性对照药尿激酶，提示血府逐瘀胶囊对急性胸膜炎模型大鼠胸膜局部纤维化相关分子环境的影响较为明显。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Komissarov A A, Rahman N, Lee Y C G, *et al*. Fibrin turnover and pleural organization: Bench to bedside [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 319(4): L631-L646.

[2] Decologne N, Kolb M, Margetts P J, *et al*. TGF-β1 induces progressive pleural scarring and subpleural fibrosis [J]. *J Immunol*, 2007, 179(9): 6043-6051.

[3] Nakao A, Afrakhte M, Morén A, *et al*. Identification of Smad7, a TGF-β-inducible antagonist of TGF-β signaling [J]. *Nature*, 1997, 389(6651): 631-635.

[4] Antony V B, Nasreen N, Mohammed K A, *et al*. Talc pleurodesis: basic fibroblast growth factor mediates pleural fibrosis [J]. *Chest*, 2004, 126(5): 1522-1528.

[5] 贺木兰, 王玺, 何成峙, 等. 基于化学成分、药理作用

及网络药理学的血府逐瘀胶囊质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. 中草药, 2024, 55(11): 3886-3897.

[6] 周静敏, 马淑萍, 史东生. 常规疗法加血府逐瘀胶囊治疗结核性胸膜炎肥厚 43 例 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(2): 168-169.

[7] 史东升. 尿激酶加服血府逐瘀胶囊治疗结核性胸膜肥厚的临床观察 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 613-614.

[8] 王玉洁. 血府逐瘀汤活血化瘀法对结核性胸膜炎患者胸膜厚度及胸水炎症反应的影响 [J]. 航空航天医学杂志, 2021, 32(3): 324-325.

[9] 王荣华, 廖泽飞, 张乐, 等. 活血化瘀法治疗结核性胸膜炎对患者胸膜厚度及胸水 TNF-α、TGF-β1 水平的影响 [J]. 世界中医药, 2018, 13(12): 3081-3084.

[10] Vinegar R, Truax J F, Selph J L, *et al*. Pathway of onset, development, and decay of carrageenan pleurisy in the rat [J]. *Fed Proc*, 1982, 41(9): 2588-2595.

[11] Uchida Y, Tanaka K, Harada Y, *et al*. Activation of plasma kallikrein-kinin system and its significant role in pleural fluid accumulation of rat carrageenin-induced pleurisy [J]. *Inflammation*, 1983, 7(2): 121-131.

[12] Tucker T A, Idell S. Update on novel targeted therapy for pleural organization and fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1587.

[13] Qian G Q, Adeyanju O, Roy S, *et al*. DOCK2 promotes pleural fibrosis by modulating mesothelial to mesenchymal transition [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2022, 66(2): 171-182.

[14] Tang F, Gong H Y, Ke T T, *et al*. USP7 promotes TGF-β1 signaling by de-ubiquitinating Smad2/Smad3 in pulmonary fibrosis [J]. *Discov Med*, 2024, 36(187): 1616-1626.

[15] Chen F L, Lyu L, Xing C Y, *et al*. The pivotal role of TGF-β/Smad pathway in fibrosis pathogenesis and treatment [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1649179.

[16] Andugulapati S B, Kambhampati V, Kumar B H. Hydronidone mitigates pulmonary fibrosis by regulating the TGF-β/Smad2/3 axis in *in vitro* and *in vivo* models [J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2025, 8(11): 3984-4000.

[17] Massagué J. TGF-β signal transduction [J]. *Annu Rev Biochem*, 1998, 67: 753-791.

[18] Yan X H, Liao H W, Cheng M Z, *et al*. Smad7 protein interacts with receptor-regulated Smads (R-Smads) to inhibit transforming growth factor-β (TGF-β)/Smad signaling [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(1): 382-392.

[19] 杨光. 血府逐瘀汤逆转自发性高血压大鼠心肌纤维化的作用机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2015.

[20] Koo H Y, El-Baz L M, House S, *et al*. Fibroblast growth factor 2 decreases bleomycin-induced pulmonary fibrosis and inhibits fibroblast collagen production and myofibroblast differentiation [J]. *J Pathol*, 2018, 246(1): 54-66.

[责任编辑 李亚楠]