

## 中药治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制研究进展

张桐茂, 刘 炜, 孔德颖

天津医科大学第二医院 中医科, 天津 300210

**摘要:** 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种气流不完全受限的常见慢性呼吸系统疾病, 发病率高、致死率高, 已成为全球范围内威胁人类健康的主要慢性病之一, 目前尚无有效的治疗药物, 近年来 COPD 的防治已成为广大医药工作者的研究热点, 尤其是中药对于 COPD 作用机制的研究较多。中药能够控制气道和肺部炎症、改善气道重塑、降低气道反应、调控氧化-抗氧化过程, 并对蛋白酶-抗蛋白酶失衡、免疫失衡及肺功能、血液流变学、血清标记物的病理改变起到一定的调整作用。归纳总结中药治疗 COPD 作用机制的研究, 为中药 COPD 作用机制的研究及 COPD 的治疗提供新的思路和途径。

**关键词:** 中药; 慢性阻塞性肺病; 作用机制

**中图分类号:** R974      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-5515(2019)05-1599-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.071

## Research progress on action mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of chronic obstructive pulmonary disease

ZHANG Tong-mao, LIU Wei, KONG De-ying

Department of Traditional Chinese Medicine, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300210, China

**Abstract:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common chronic respiratory disease with incomplete airflow restriction with high incidence and mortality. It has become one of the major chronic diseases threatening human health worldwide without no effective treatment drugs. In recent years, the prevention and treatment of COPD has become a hot topic for the majority of medical workers, especially the research on action mechanism of traditional Chinese medicine on COPD. Traditional Chinese medicine can control airway and lung inflammation, improve airway remodeling, reduce airway responsiveness, regulate oxidation-antioxidant processes, and play a certain role in the adjustment of protease-antiprotease imbalance, immune imbalance, and pathologic change of lung function, hemorheology, and serum markers. The action mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of COPD is reviewed in this paper, providing new ideas and approaches for the research on the action mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of COPD and the treatment of COPD.

**Key words:** traditional Chinese medicine; chronic obstructive pulmonary disease; action mechanism

慢性阻塞性肺病 (COPD) 是一种具有气流受限特征的可以预防和治疗的疾病, 气流受限不完全可逆、呈进行性发展, 与气道和肺脏对有毒颗粒或气体的慢性炎性反应增强有关<sup>[1]</sup>。目前慢阻肺为世界第 4 大致死病因<sup>[2]</sup>, 在中国疾病负担排名居于第 3 位<sup>[3]</sup>, 随着环境质量下降, 预计 2020 年 COPD 可能上升为世界第 3 大致死病因。COPD 的发病机制尚未完全阐明, 现代研究表明其主要特征表现为肺实质和肺血管的慢性炎症, 伴随肺不同部位肺泡巨噬细胞、T 淋巴细胞和中性粒细胞增加。激活的炎

症细胞释放多种炎症因子, 进一步破坏肺的结构和促进中性粒细胞的炎症反应<sup>[4]</sup>。除炎症外, 肺部的蛋白酶和抗蛋白酶失衡、氧化与抗氧化失衡以及自主神经系统紊乱等也在 COPD 发病中起重要作用。

COPD 属于中医“咳嗽”“喘证”“肺胀”等范畴, 是在吸烟、反复呼吸道感染、大气污染及遗传等因素影响下, 肺系受损, 反复发生咳、痰、喘, 经久不愈而导致的一种疾病。其病因可主要归纳为外邪侵袭、情志所伤、饮食不当以及劳欲久病、正气不固<sup>[5]</sup>。目前该疾病尚无特效治疗药物, 其防治

收稿日期: 2019-01-29

基金项目: 天津市卫生和计划生育委员会中医中西医结合科研课题 (2017160)

作者简介: 张桐茂 (1978—), 男, 主治医师, 博士, 研究方向为中医呼吸。E-mail: 13602116692@163.com

的重点在于：减轻症状，阻止病情发展；缓解或阻止肺功能下降；改善活动能力，提高生活质量；降低病死率。因此，针对 COPD 的不同发病机制，临床上常用的药物主要有抗胆碱能药物、 $\beta_2$  受体阻断剂、茶碱类、祛痰药、糖皮质激素、抗氧化剂以及中药复方等，中药治疗 COPD 的最大优势是从整体观念出发，从多个角度及作用途径进行综合治疗。近年中药治疗 COPD 相关研究显示：中药能够控制气道和肺部炎症、改善气道重塑、降低气道反应、调控氧化 - 抗氧化过程，并对蛋白酶 - 抗蛋白酶失衡、免疫失衡及肺功能、血液流变学、血清标记物的病理改变起到一定的调整作用，从而证明中药对于 COPD 的治疗是多角度、多靶点治疗。本文主要根据作用机制的不同对中药在治疗 COPD 中的运用进行综述。

## 1 控制气道和肺部炎症

COPD 的主要特征表现为气道和肺的炎性反应，以淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞增多、浸润为主<sup>[6]</sup>。中性粒细胞和巨噬细胞在气道内激活、脱颗粒，释放中性弹力酶并产生活性氧化物，导致蛋白酶 - 抗蛋白酶系统和氧化 - 抗氧化系统失衡是发生肺气肿的重要机制。而长期的慢性非特异性炎症又可导致气道壁反复损伤和修复，平滑肌细胞增殖，胶原含量增加，瘢痕组织形成，气道壁结构重建，管壁增厚，管腔狭窄甚至闭塞，最终引起气流阻力的增加。当今医学界已形成共识，认为肺与气道的持续炎症病变是引起 COPD 的基础与关键。

### 1.1 对炎症细胞的作用

淫羊藿苷可通过抑制 COPD 模型大鼠体内血清诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达，降低 iNOS 活性，减少 NO 的产生，增强超氧化物歧化酶的活性，降低  $CD8^+$  淋巴细胞的比率，升高  $CD4^+/CD8^+$  水平，从而减少模型大鼠肺部炎症细胞的浸润<sup>[7]</sup>。汤森等<sup>[8]</sup>观察山腊梅提取物（灌胃给药，低、中、高剂量组 0.5、1、2 mL/次）对反复烟熏加内毒素气管内滴入造模 COPD 大鼠炎症细胞和 C-反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 (IL) - 8 的影响，测定给药前后大鼠支气管肺泡灌洗液白细胞计数、中性粒细胞比率及各组血清和肺组织中 CRP、IL-8 水平。结果显示山腊梅组大鼠肺组织和血清 CRP、IL-8 均明显较模型组减少，对 COPD 大鼠的炎症有抑制作用。

### 1.2 对炎症因子的作用

王相梅等<sup>[9]</sup>发现 40~80 mg 盐酸川芎嗪注射液

静脉滴注能够显著提高 COPD 急性加重期患者的临床疗效，其作用机制可能与降低炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-10 和 CRP 的水平有关。张林等<sup>[10]</sup>选取 136 例稳定期中重度 COPD 患者作为研究对象，考察扶正化痰胶囊对患者肺功能的影响。结果显示治疗组患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平均低于对照组，治疗组 MMP-9、TIMP-11 低于对照组，且治疗组 MMP-9/TIMP-1 比值较对照组的更趋于平衡，扶正化痰胶囊对稳定期中重度 COPD 的治疗作用与降低炎症反应及胞外基质沉积相关。李永兴等<sup>[11]</sup>分析探讨河车大造胶囊对 COPD 稳定期患者血清炎症因子和纤维化指标的影响。结果显示基础治疗联合河车大造胶囊治疗，连续治疗 6 个月，联合治疗组的治疗总有效率 (93.62%) 高于对照组 (78.72%)；两组患者 CRP、IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平均较治疗前显著降低，治疗后联合治疗组的 CRP、IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平低于对照组；治疗后，两组患者 MMP-9、TIMP-1 和 MMP-9/TIMP-1 水平较治疗前明显降低，治疗后联合治疗组的 MMP-9、TIMP-1 和 MMP-9/TIMP-1 水平低于对照组，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。杨容芳等<sup>[12]</sup>使用香烟烟雾暴露复合气道滴入脂多糖 (LPS) 的方法建立 COPD 大鼠模型，考察芪蛭益肺颗粒对 COPD 大鼠的治疗作用及其作用机制，连续灌胃给药，芪蛭益肺颗粒高、中、低剂量组剂量分别为 2.912、1.456、0.728 g/kg，给药 40 d，结果显示与模型组相比较，芪蛭益肺颗粒高、中、低剂量组 FEV<sub>0.3</sub>、FEV<sub>0.3</sub>/FVC%、MVV 均显著升高，芪蛭益肺颗粒高、中剂量组血清中 IL-8 水平显著降低 ( $P < 0.05$ )，中、低剂量组血清中 IL-13 水平显著降低 ( $P < 0.05$ )，中剂量组肺组织匀浆中 IL-8、IL-13 水平显著降低 ( $P < 0.05$ )。高、低剂量组血清中羟脯氨酸 (Hyp) 水平显著降低，芪蛭益肺颗粒可能是通过调控 IL-8、IL-13 等炎症因子的表达来减轻 COPD 模型大鼠肺组织炎性细胞浸润，降低肺组织胶原纤维沉积，缓解 COPD 模型大鼠肺组织气道重构，进而改善 COPD 模型大鼠的肺功能。

## 2 改善气道重塑

气道重塑是导致慢阻肺患者持续气流受限的主要原因之一。随着病程进展，损伤和炎症导致气道粘膜上皮细胞脱落、增生，炎性细胞浸润，鳞状细胞化生，气道壁血管增生，成纤维细胞增生，细胞外基质沉淀，最后平滑肌增厚纤维化等病理改变。

因此,改善气道重塑也是治疗 COPD 的有效途径。

彭静等<sup>[13]</sup>构造 COPD 模型大鼠,考察黄芪白术配伍[灌胃给药,低、中、高剂量组剂量分别为 3.6、7.2、14.4 g/(kg d)]干预模型大鼠 COPD 气道重塑的影响,实验结果显示黄芪白术配伍可显著降低模型大鼠肺组织匀浆中分泌型免疫球蛋白 A (SIgA)、分泌片(SC)、转化生长因子  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) 和血管内皮生长因子(VEGF)的水平,对减缓气道重塑进展有积极作用。杨能力等<sup>[14]</sup>对哮喘大鼠模型给予姜黄素干预后,观察发现姜黄组与哮喘组相比,支气管壁厚度(Wat)和平滑肌厚度(Wam)明显减少,提示姜黄素能通过作用于 TGF- $\beta 1$ /Smad 信号通路,抑制哮喘大鼠 ASMC 增殖,从而减少气道重塑。韩超等<sup>[15]</sup>使用黄芩干干预哮喘模型大鼠研究发现,肺中  $\alpha$ -SMA 及气道中 TGF- $\beta 1$  的表达量明显降低,证明其能通过降低 TGF- $\beta 1$  蛋白的表达,影响  $\alpha$ -SMA 合成,从而减轻或抑制气道重塑。杜飞等<sup>[16]</sup>考察了灯盏花素[灌胃给药,剂量 10 mg/(kg d)]对 COPD 模型大鼠气道重塑的影响,得出灯盏花素可抑制 COPD 模型大鼠支气管壁厚度及胶原纤维厚度的增加,降低肺组织中的 MMP-9、TGF- $\beta$  及 Smad3 mRNA 水平,升高 Smad7 mRNA 水平,从而可以延缓或改善 COPD 气道重塑的疾病进程。

### 3 降低气道反应

气道高反应是 COPD 的病理生理学特征之一,临床表现为气道对各种刺激(物理、化学或药物等)所表现的非特异性过高反应<sup>[17]</sup>。在 COPD 的疾病进程中,炎症反应,气道重塑,神经、遗传等因素均为气道高反应的诱因。降低气道反应是改善 COPD 症状,发挥治疗作用的有效途径。

在最近一项由臭氧攻击建立的气道高反应动物模型中发现臭牡丹提取液能够明显降低气道高反应性模型的气道阻力,疗效达到激素治疗组水平。研究还证实提取液臭牡丹可以降低模型的支气管肺灌洗液中性粒细胞、淋巴细胞的数目和乳酸脱氢酶(LDH)水平,以及外周血的白细胞数目<sup>[18]</sup>。

### 4 调控氧化-抗氧化

氧化-抗氧化失衡亦是 COPD 的重要发病机制之一<sup>[19]</sup>。吸烟是 COPD 的重要危险因素,香烟烟雾中含有多种氧化剂,并刺激机体产生过多的应激氧化产物,大量的氧化剂在体内聚集使肺内抗氧化剂被消耗,从而出现氧化和抗氧化失衡。过多的氧化物对肺部可造成以下损伤<sup>[20]</sup>:(1)对气道和肺部的

直接损伤:烟雾中氧化剂和其他毒性物质可穿过呼吸道防护层,直接损伤气道上皮细胞;(2)氧化应激与肺部炎症有明确的关系;(3)吸烟和氧化剂还能使抗胰蛋白酶和其他一些蛋白酶抑制剂失活,加剧蛋白酶-抗蛋白酶失衡。

朱渊红等<sup>[21]</sup>研究提示,黄芪注射液可减轻脂质过氧化损害,提高抗氧化酶水平,从而起到纠正 COPD 患者存在的氧化/抗氧化失衡的作用。另有临床研究报告<sup>[22]</sup>蛹虫草胶囊均能够调节 COPD 患者氧化/抗氧化失衡状态,效果显著。李娟等<sup>[23]</sup>观察芪蛭皱肺颗粒对 COPD 大鼠氧自由基代谢及肺组织形态学的影响,结果显示,芪蛭皱肺颗粒对 COPD 大鼠肺组织具有保护作用,与空白组比较,模型组大鼠肺组织与血清中 SOD、NO 水平均降低 ( $P < 0.05$ ),MDA 水平明显升高 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较,芪蛭皱肺颗粒大、中剂量组肺组织与血清中 SOD 水平均显著升高 ( $P < 0.05$ ),芪蛭皱肺颗粒高、中剂量组肺组织中 MDA 水平均显著降低 ( $P < 0.05$ ),高、低剂量组血清中 MDA 水平均显著降低 ( $P < 0.05$ ),高、低剂量组肺组织中 NO 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ),高、中剂量组血清中 NO 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ),COPD 模型大鼠血清、肺组织中 SOD、NO 水平均显著低于正常组,MDA 水平均显著高于空白组,提示脂质过氧化损伤、NO 代谢紊乱等促进了 COPD 的发生、发展,芪蛭皱肺颗粒调节 NO 代谢,提高抗氧化能力,可能是其干预 COPD 发生、发展的机制之一。

### 5 对肺功能及血液流变学的影响

长时间的气道阻塞、反复感染以及低血氧症、蛋白酶失衡均对 COPD 患者的肺功能造成损伤,表现为肺泡表面活性物质分泌减少、再生修复能力减弱,肺血管的阻力增加,肺动脉血管的结构重构,产生肺动脉高压等<sup>[24]</sup>。

刘洪颜等<sup>[25]</sup>报道了丹参多酚酸盐对 COPD 急性发作机械通气患者血液流变学指标的影响,发现给药后患者血流动力学指标得到改善,且降低下肢静脉血栓发生率。王洪阁<sup>[26]</sup>采用血栓通注射液联合氨溴索治疗 COPD 伴高凝状态患者,结果显示改善 COPD 伴高凝状态患者肺功能和凝血功能,降低炎症介质的表达,改善患者血液动力学平衡,且安全性较高。周翠华等<sup>[27]</sup>采用补肺活血胶囊配合艾灸治疗慢阻肺并肺动脉高压患者,临床结果显示该法可有效降低 COPD 稳定期患者的血黏度,改善缺氧

及临床证候,提高患者生存质量。张艳等<sup>[28]</sup>采用血塞通注射液治疗 COPD,研究表明血塞通注射液能明显改善 COPD 患者的血液流变学各项指标,纠正患者的高凝状态。

## 6 蛋白酶 - 抗蛋白酶失衡

目前认为肺气肿的发病机制主要是由于蛋白酶 - 抗蛋白酶系统失衡所致,蛋白酶 - 抗蛋白酶失衡是 COPD 发病机制的经典学说<sup>[29-31]</sup>。引起肺组织破坏的蛋白酶主要有:(1)中性粒细胞产生的中性粒细胞弹性蛋白酶,参与肺弹性纤维的溶解,并且能刺激黏蛋白的分泌以及促使上皮细胞释放 IL-8,参与炎症过程;蛋白酶-3 和组织蛋白酶 G 具有弹性蛋白溶解作用;(2)肺泡巨噬细胞分泌的基质金属蛋白酶(MMP)可降解所有肺实质中细胞外基质成分,包括弹性蛋白、胶原、蛋白多糖,层黏连蛋白和纤维结合素。抗蛋白酶主要有  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶( $\alpha 1$ -AT):由肝脏合成,是肺实质中的主要抗蛋白酶,对抗中性粒细胞弹性蛋白酶;分泌性白细胞蛋白酶抑制物(SLPI):由气道上皮细胞衍生而来,是气道中最重要的保护物质; $\alpha 1$ -糜蛋白酶( $\alpha 1$ -ACT);组织基质金属蛋白酶抑制物(TIMP):主要包括 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3。弹性蛋白酶特异性抑制剂(ESI/elafin)。吸烟、空气污染、职业性粉尘接触以及呼吸道炎症、先天性遗传基因缺陷等多种因素均可引起蛋白酶 - 抗蛋白酶失衡。

徐飞等<sup>[32]</sup>研究赤芍对 COPD 的治疗作用,选用 48 只大鼠并分为 6 组,造模成功后,使用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清中白细胞介素 8(IL-8),白细胞介素 10(IL-10)和肺泡灌洗液(BALF)中的基质金属蛋白酶 2(MMP-2)、MMP-9、TIMP-1 和转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )的水平,结果显示 IL-8、IL-10、MMP-2、MMP-9、TIMP-1 和 TGF- $\beta 1$  的表达都明显升高,IL-10 明显降低。提示赤芍对 COPD 气道重塑的抑制作用,其机制可能与兴奋 IL-10,抑制 IL-8、MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TGF- $\beta 1$  的表达有关。石亚莉等<sup>[33]</sup>为探讨虎杖对 COPD 大鼠的治疗作用,通过 RT-PCR 检测肺组织中 MMP-9 和 TIMP-1 的基因表达,结果显示虎杖组的 MMP-9 与 TIMP-1 的基因表达水平显著降低,证实虎杖对其表达的抑制作用,并以此达成控制气道重塑的目的。

## 7 对血清标记物的影响

目前 COPD 的诊疗完全依赖于临床表现,缺乏量化指标,为此,国内外学者<sup>[34-37]</sup>从 COPD 患者的

血液、痰中以及尿液中等多个角度进行生物标记物的研究,以期 COPD 的辅助量化诊断、严重程度评估及发病原因和发病机制的阐释等方面寻找新的突破,结果显示 COPD 患者与健康人群相比,其生物标志物水平明显变化,表明生物标志物的变化与 COPD 的发病情况的进展密切相关。

研究表明主要的生物标记物,血清肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、脂联素(adiponectin)、核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)、IL-6、IL-8、肺泡表面活性物质相关蛋白 D(SP-D)、CRP、脑钠肽(BNP)、红细胞沉降率(ESR)、纤维蛋白原和单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、MMP-9 的表达与 COPD 发展及预后关系密切<sup>[38-40]</sup>。

卞瑶等<sup>[41]</sup>采用四物汤(灌胃给药,以临床等效剂量为低剂量,低、中、高剂量的比例为 1:2:5)考察其对 COPD 气道重塑大鼠血清 TGF- $\beta 1$ 、VEGF、MMP-9/TIMP-1 水平的影响,结果显示与正常组相比,模型组血清 TGF- $\beta 1$ 、VEGF 水平明显增高( $P < 0.01$ ),MMP-9/TIMP-1 比值有升高趋势,四物汤可降低 COPD 气道重塑大鼠血清中 TGF- $\beta 1$ 、VEGF 的水平,调节 MMP-9/TIMP-1 失衡状态,抑制成纤维细胞和内皮细胞的生长,降解胶原的合成以及支气管壁和血管壁的基质沉积,减缓 COPD 气道重塑病变。Wang 等<sup>[42]</sup>研究六味补气胶囊[灌胃给药,剂量为 0.35 g/(kg d)]对 COPD 大鼠模型中的 JAK1/STAT3 通路和 MMP9/TIMP1 的干预作用,结果显示,与正常组相比,模型组 IL-1 $\beta$ 、 $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ )和 IL-6 升高,而 IL-4 和 IL-10 降低。肺组织中 JAK1、STAT3、P-STAT3 和 MMP-9 的 mRNA 和蛋白质水平均升高,TIMP1 的 mRNA 和蛋白质表达降低;给药后,与模型组相比,炎性细胞因子水平、JAK/STAT 通路和 MMPs 水平显著降低,优于阳性对照药金水宝胶囊组。六味补气组能够显著降低 JAK1、STAT3 和 P-STAT3 蛋白表达,升高 TIMP1 水平。

## 8 对免疫平衡的影响

COPD 具有反复发作,呈进行性加重的发病特点,由于 COPD 患者病程长、营养状况差,常常导致机体免疫功能发生紊乱和低下,严重影响了患者生存质量。COPD 病程进展中患者免疫功能的紊乱已日益受到学者们的关注,而中医药具有扶正固本,尤其在调节免疫功能、增强机体抗病能力方面,减缓疾病进展等方面具有显著疗效,特别是在缓解期的治疗中具有明显的特色和优势,积累了大量的临

床应用经验,同时在动物实验中研究证实,许多中药治疗 COPD 取得明显的疗效。

艾宗耀等<sup>[43]</sup>用平喘固本颗粒剂配合常规治疗稳定期 COPD 患者,给药后 COPD 患者的 IgA、IgG、C3、C4 的水平得到提高, Lym 及 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>细胞数较治疗前改善,并调节 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>二者水平,共同维持免疫系统的平衡,改善中到重度 COPD 稳定期患者的免疫功能,减少复发次数。张涵等<sup>[44]</sup>用血必净注射液配合常规治疗治疗 COPD 急性加重期患者,治疗有效率明显高于常规治疗组,患者外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值升高, CD8<sup>+</sup>降低,表明联合血必净注射液对 COPD 急性加重期治疗可明显促进细胞免疫功能不同程度恢复,增强抗感染能力,改善预后。

## 9 结语

COPD 是一种临床常见的呼吸系统疾病,进行性发展的不完全可逆气流受限为主要特征,发病率高,严重影响患者的生活质量,且随着环境污染程度的加深, COPD 的死亡率以及所造成的经济负担应引起极大重视<sup>[45]</sup>。治疗上,急性期西医采用支气管扩张剂、全身糖皮质激素及抗生素等为主的药物进行强化治疗,以达到抗感染、化痰、解痉平喘的目的;稳定期以上述药物进行维持治疗。临床中患者在稳定期的依从性差,经常反复发作,自身防御和免疫功能降低,并产生各种心肺并发症,现代医学治疗效果不甚理想<sup>[46]</sup>。本文通过文献研究,分别从控制气道和肺部炎症、改善气道重塑、降低气道反应、调控氧化-抗氧化、对肺功能及血液流变学的影响、蛋白酶-抗蛋白酶失衡等诸多方面阐述了中医药对 COPD 的防治作用,通过总结分析,可以看出中医药在慢阻肺的急性期和稳定期均有临床疗效,结合临床实践,急性期治疗以西医为主,中医为辅;缓解期应大力发展中医药的优势作用,从而延缓疾病的进展,提高患者的生存质量,减少再住院治疗,减轻社会及经济负担。

然而中医治疗 COPD 仍存在一定的不足,其一目前主要以药理实验研究为主,且缺乏多角度多靶点的系统纵向和横向的对比研究;其二对在慢阻肺的辨证论治上不规范、不统一,难以形成完整的理论体系,从而导致推广滞后。因此,今后的研究及临床应进一步探讨 COPD 发病机制,在不断促进药理实验的基础上,进行多中心的临床试验,从而制定出统一的 COPD 特色辨证论治方案,更好的发挥

中医药多角度多靶点的优势,提高 COPD 诊治水平。

## 参考文献

- [1] 孙世民,张 珠,王云雀. COPD 急性加重期和稳定期血清炎症因子水平及其与肺功能的关系 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(24): 2790-2793..
- [2] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380(9859), 2095-2128.
- [3] Global Initiative for Chronic Disease. *Global strategy for the diagnosis management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2013)* [S]. 2013.
- [4] Montes de Oca M, Lauchó-Contreras M E. Is it time to change the definition of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? What do we need to add? [J]. *Med Sci (Basel)*, 2018, 6(2): 50-68.
- [5] 全贞雪,刘玉超,李宇航. 慢性阻塞性肺疾病中医诊断及辨证论治规律探讨 [J]. 吉林中医药, 2012, 32(5): 433-436.
- [6] 张 敏,陈志鹏,王玉梅. COPD 患者不同时期气道炎症反应及细胞因子变化的研究 [J]. 当代医学, 2013, 19(23): 65-66.
- [7] 孙玉姣,李祎群,李 莉. 淫羊藿苷对慢性阻塞性肺疾病模型的抗炎和抗氧化作用 [J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(4): 4-7.
- [8] 汤 森,胡建军,刘 多,等. 山腊梅提取物对慢性阻塞性肺病大鼠炎症细胞、C 反应蛋白、白细胞介素-8 水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(1): 26-28.
- [9] 王相梅,唐共珂. 川芎嗪对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症因子和血清肌酐的影响 [J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(12): 1426-1428.
- [10] 张 林,白 俐. 扶正化痰胶囊对慢性阻塞性肺疾病患者炎症因子及 MMP-9、TIMP-1 的影响 [J]. 医学信息, 2018, 31(14): 152-155.
- [11] 李永兴,杨剑辉,陶学芳. 河车大造胶囊对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清炎症因子和纤维化指标的影响 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2019, 27(1): 55-57.
- [12] 杨容芳,余丰君,李嘉萌,等. 芪蛭益肺颗粒对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠的治疗作用及机制研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2018, 20(2): 253-259.
- [13] 彭 静,陈 静,田守征. 黄芪白术配伍干预慢性阻塞性肺疾病气道重塑的实验研究 [J]. 河北中医, 2018, 40(9): 1379-1383.
- [14] 杨能力,梁亚峰,李昌崇,等. 姜黄素抑制哮喘大鼠气道平滑肌细胞 TGFβ1 表达的研究 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(19): 34-37.
- [15] 韩 超,杨 柳,张秋玲,等. 黄芩苷对哮喘大鼠气道重塑作用的实验研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(7): 749-754.
- [16] 杜 飞,贺 刚,陈代刚,等. 灯盏花素对慢性阻塞性

- 肺疾病模型大鼠气道重塑的影响 [J]. 河北中医, 2017, 39(7): 1069-1073.
- [17] 美浓口健治. 气道高反应的发生机制 [J]. 日本医学介绍, 1998, 19(12): 535-536.
- [18] 马玲, 彭丽花. 中药臭牡丹与气道高反应 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(26): 3264-3266.
- [19] Lakhdar R, Denden S, Kassab A, *et al.* Update in chronic obstructive pulmonary disease: role of antioxidant and metabolizinggenepolymorphisms [J]. *Exp Lung Res*, 2011, 37(6): 364-375.
- [20] Malhotra D, Thimmulappa R, Vij N, *et al.* Heightened endoplasmicreticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(12): 1196-1207.
- [21] 朱渊红, 应可净, 蔡宛如, 等. 黄芪注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期氧化/抗氧化失衡的影响 [J]. 中国中医急症, 2004, 13(9): 597-598.
- [22] 陈康桂, 肖波, 朱康妹, 等. 蛹虫草胶囊对慢性阻塞性肺病患者急性加重期氧化/抗氧化失衡的干预作用 [J]. 江西中医药, 2016, 47(1): 43-45.
- [23] 李娟, 张毅, 李金田, 等. 芪蛭皱肺颗粒对慢性阻塞性肺疾病大鼠氧自由基代谢及肺组织形态学的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(6): 38-40.
- [24] 郭美珠, 杨志新, 肖燕倩. 中药治疗慢性阻塞性肺病机理研究进展 [J]. 中医学报, 2009, 37(5): 105-108.
- [25] 刘洪颜, 刘强, 张绍权, 等. 丹参多酚酸盐对AECOPD机械通气患者血液流变学的影响探讨 [J]. 基层医学论坛, 2018, 22(17): 2320-2322.
- [26] 王洪阁. 血栓通注射液联合氨溴索对 COPD 伴高凝状态患者血清炎症介质、TIMP-1 及 MMP-9 表达和血液流变学的影响 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(18): 2280-2282, 2286.
- [27] 周翠华, 周玉华, 代朋许. 补肺活血胶囊配合艾灸治疗对慢阻肺并肺动脉高压患者血液流变学的影响 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(12): 126-127.
- [28] 张艳, 李晓娟. 血塞通注射液对慢性阻塞性肺病血液流变学的影响 [J]. 甘肃中医, 2010, 23(6): 46-47.
- [29] 官秋玥, 向征. 慢性阻塞性肺疾病中蛋白酶与抗蛋白酶系统的研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(15): 1185-1188.
- [30] 朱咪咪, 孔梦影, 郭燕, 等. 慢性阻塞性肺疾病的研究现状 [J]. 牡丹江医学院学报, 2018, 39(1): 105-107.
- [31] Mucchegiani E, Giacconi R, Costarelli L. Metalloproteases/anti-metalloproteases imbalance in chronic obstructive pulmonary disease: genetic factors and treatment implications [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2011, 17(Suppl 1): S11-S19.
- [32] 徐飞, 林锦培, 李璐璐, 等. 赤芍对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道重塑的影响及机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1755-1760.
- [33] 石亚莉, 楼黎明, 陈素珍, 等. 虎杖对 COPD 模型大鼠肺组织 MMP-9、TIMP-1 表达的干预研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(4): 271-273, 281.
- [34] Jin J, Yu W, Li S, *et al.* Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Medicine*, 2016, 95(29): e4219.
- [35] Antus B. Assessment of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: biomarkers in exhaled breath condensate [J]. *Orv Hetil*, 2012, 153(22): 843-851.
- [36] Salimian J, Mirzaei H, Moridikia A, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease: MicroRNAs and exosomes as new diagnostic and therapeutic biomarkers [J]. *J Res Med Sci*, 2018, 23(1): 27.
- [37] Singh S, Verma S K, Kumar S, *et al.* Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers [J]. *Immunol Lett*, 2018, 196: 1-10.
- [38] Ban W H, Kang H H, Kim I K, *et al.* Clinical significance of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(4): 745-752.
- [39] Antonino Di S, Teresa C, Elisa R, *et al.* Blood MCP-1 levels are increased in chronic obstructive pulmonary disease patients with prevalent emphysema [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 1691-1700.
- [40] Chen Y W, Leung J M, Sin D D. A systematic review of diagnostic biomarkers of COPD exacerbation [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158843.
- [41] 卞瑶, 管翰粟, 韩妮萍, 等. 四物汤对 COPD 气道重塑大鼠血清 TGF- $\beta$ 1、VEGF、MMP-9/TIMP-1 水平的影响 [J]. 云南中医中药杂志, 2014, 35(6): 66-69.
- [42] Wang C Y, Li Z, Liu X G, *et al.* Effect of Liuweibuqi capsule, a Chinese patent medicine, on the JAK1/STAT3 pathway and MMP9/TIMP1 in a chronic obstructive pulmonary disease rat model [J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35(1): 54-62.
- [43] 艾宗耀, 嵇冰, 王楠, 等. 平喘固本颗粒对稳定期慢性阻塞性肺病患者免疫功能的影响 [J]. 江西中医药, 2012, 43(4): 30-32.
- [44] 张涵, 龚建化, 张家洪, 等. 血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的炎症标志物及细胞免疫功能影响 [J]. 中国中医急症, 2015, 24(4): 695-696.
- [45] Braz Júnior D S, Dornelas de Andrade A, Teixeira A S, *et al.* Whole-body vibration improves functional capacity and quality of life in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pilot study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10(1): 125-132.
- [46] Schmeck B, Jerrentrup L, Bals R. COPD update 2015: cell biology goes clinic-important research findings for clinicians [J]. *Pneumologie*, 2015, 69(12): 704-710.