

补肺活血胶囊对慢性阻塞性肺疾病相关性肾损伤小鼠的治疗作用

杨雨欣¹, 胡尔康¹, 王琦苑^{2,3}, 郭光辉^{3,4*}

1. 湖北中医药大学 中医学学院, 湖北 武汉 430061

2. 湖北省中医院 (湖北中医药大学附属医院) 肿瘤科, 湖北 武汉 430061

3. 湖北时珍实验室, 湖北 武汉 430061

4. 湖北省中医院 (湖北中医药大学附属医院) 肺病科, 湖北 武汉 430061

摘要: 目的 基于“金水相生”探讨补肺活血胶囊对慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 相关性肾损伤的小鼠模型的治疗作用。

方法 32 只 C57BL/6 小鼠随机分为对照组、模型组和补肺活血胶囊低、高剂量 (0.32、0.64 g·kg⁻¹) 组, 除对照组外, 通过香烟烟熏联合气管内滴注脂多糖诱导 COPD, 同时用腺嘌呤 ig 诱导肾损伤来建立 COPD 相关性肾损伤模型, 造模成功后,

ig 给予补肺活血胶囊 4 周; 评估小鼠一般行为学变化、抓力、体质量; 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 法检测血清中白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂-C (Cys-C) 水平; 苏木精-伊红 (HE) 染色观察肺、肾组织病理变化; Western blotting 法检测肾组织中肾损伤分子-1 (Kim-1)、中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白 (NGAL) 的蛋白表达。

结果 与模型组相比, 补肺活血胶囊组小鼠的精神状况、咳喘好转, 体质量、抓力均显著增加 ($P < 0.05$); 血清中炎症因子 IL-6、TNF- α 和 Cys-C 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 肺组织炎症细胞浸润减少、肺泡结构恢复, 肾组织表现为肾小球和肾小管结构的改善; 小鼠肾组织中 Kim-1、NGAL 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$)。结论 补肺活血胶囊能改善 COPD 相关性肾损伤模型小鼠肺、肾组织病理损伤, 其机制与 Kim-1/NGAL 相关信号通路表达降低及炎症因子的减少有关。

关键词: 补肺活血胶囊; 慢性阻塞性肺疾病; 肾损伤; Kim-1/NGAL 通路; 炎症因子

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)04-1199-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.04.010

Therapeutic effects of Bufei Huoxue Capsule on chronic obstructive pulmonary disease-associated kidney injury in mice

YANG Yuxin¹, HU Erkang¹, WANG Qiyuan^{2,3}, GUO Guanghui^{3,4}

1. School of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China

2. Department of Oncology, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine), Wuhan 430061, China

3. Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430061, China

4. Department of Pulmonary Diseases, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine), Wuhan 430061, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effects of Bufei Huoxue Capsule on chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-associated kidney injury in mice based on the "Metal-Water Mutual Generation" theory in traditional Chinese medicine.

Methods Thirty-two C57BL/6 mice were randomly divided into four groups: control, model, low-dose Bufei Huoxue Capsule (0.32 g·kg⁻¹), and high-dose Bufei Huoxue Capsule (0.64 g·kg⁻¹). The COPD-associated kidney injury model was established by cigarette smoke exposure combined with intratracheal lipopolysaccharide (LPS) instillation to induce COPD, along with adenine by gavage to induce kidney injury. Treatments were administered for four weeks. General behavior, grip strength, and body weight were assessed. Serum levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and cystatin C (Cys-C) were measured using ELISA. Pathological changes in lung and kidney tissues were observed via hematoxylin-eosin (HE) staining. Protein expression of kidney

收稿日期: 2025-08-17

基金项目: 湖北省自然科学基金-中医药创新发展联合基金项目 (2024AFD280)

作者简介: 杨雨欣, 女, 汉族, 硕士在读, 主要从事中西医结合防治肺系疾病研究。E-mail: 1365242091@qq.com

*通信作者: 郭光辉, 男, 汉族, 主要从事中西医结合防治肺系疾病。E-mail: 13476003318@163.com

injury molecule-1 (Kim-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in renal tissues was detected by Western blotting. **Results** Compared with the model group, mice treated with Bufei Huoxue Capsule showed improved mental status, reduced coughing/wheezing, and significantly increased body weight and grip strength ($P < 0.05$). Serum levels of IL-6, TNF- α , and Cys-C were significantly decreased ($P < 0.05$). Lung tissues exhibited reduced inflammatory cell infiltration and restored alveolar structure, while kidney tissues showed improved glomerular and tubular structures. Expression levels of Kim-1 and NGAL in renal tissues were significantly downregulated ($P < 0.05$). **Conclusion** Bufei Huoxue Capsule ameliorates pathological damage in lung and kidney tissues in COPD-associated kidney injury mice, potentially mediated by suppressing the Kim-1/NGAL signaling pathway and reducing inflammatory factors.

Key words: Bufei Huoxue Capsule; chronic obstructive pulmonary disease; kidney injury; Kim-1/NGAL signaling pathway; inflammatory factors

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种常见的慢性呼吸系统疾病, 其主要特征是持续的气流受限, 通常与肺部对有害颗粒或气体的异常炎症反应有关^[1-2], 其不仅影响呼吸系统, 还可能引发多种肺外并发症, 其中肾损伤是 COPD 常见的肺外并发症之一, 研究表明, COPD 患者的肾损伤发病率较高, 且起病隐匿, 如果不及时干预, 可能会进展为慢性肾病, 从而显著增加患者的死亡风险和经济负担^[3]。“金水相生”是中医五行学说中的一个重要概念, 指的是肺 (金) 与肾 (水) 之间的相互关系, 肺主气, 司呼吸, 肾主纳气, 两脏共同维持正常呼吸功能; 其次肺为水之上源, 肾为水之下源, 二者相互配合, 共同调节人体水液代谢^[4]。COPD 初期以肺气壅滞、痰瘀阻肺为主, 久则耗伤肺气, 母病及子, 累及肾气, 肺气虚则呼吸表浅, 肾不纳气则气逆喘息, 形成恶性循环。多项临床研究表明, 补肾益气法在缓解 COPD 患者症状、改善生活质量方面具有显著疗效, 因此在慢性呼吸系统疾病的治疗中提倡“肺肾同治”^[5-7]。补肺活血胶囊是临床常用的中成药, 由黄芪、赤芍、补骨脂 3 味药组成, 具有益气活血、补肺固肾的功效^[8]。补肺活血胶囊能够改善 COPD 患者的肺功能、降低炎症反应、提高免疫功能, 并且对患者的生活质量有显著提升作用^[9-14]。然而补肺活血胶囊能否改善 COPD 相关性的肾损伤暂不清楚, 因此本研究通过香烟烟熏联合气管内滴注脂多糖诱导 COPD, 同时 ig 给予腺嘌呤诱导肾损伤来建立 COPD 相关性肾损伤模型, 探讨补肺活血胶囊是否对 COPD 相关性肾损伤有改善, 并初步研究其可能机制, 为其临床应用于治疗 COPD 引起的相关肾损伤提供参考。

1 材料

1.1 实验动物

32 只 8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠, 体质量 (23 ±

4) g, 购买自湖北贝恩特生物科技有限公司, 实验动物生产许可证号 SCXK (鄂) 2021-0027, 饲养于湖北省中医院动物实验中心, 室温 (22 ± 2) °C, 相对湿度 60%, 光照/黑暗循环 12 h, 噪音水平低于 60 db。本实验由湖北省中医院动物伦理委员会审核并批准 [批准号: 鄂中医院动 (福) 第 202410 号]。

1.2 药物及主要试剂

补肺活血胶囊 (规格 0.35 g × 40 粒, 批号 512403, 广东雷允上药业有限公司); 腺嘌呤 (上海麦克林生化科技股份有限公司, 批号 C16154740); 普通市售香烟 (焦油量 9 mg、烟气烟碱量 0.8 mg、烟气一氧化碳量 11 mg); 白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂-C (Cys-C) 酶联免疫吸附分析 (ELISA) 试剂盒 (江苏酶免实业有限公司, 批号 A003-1、A015-1、A001-1); 苏木精-伊红 (HE) 染色液 (Sigma 公司, 批号 H9627); RIPA 裂解液 (P0013B)、BCA 蛋白定量检测试剂盒 (P0012), 碧云天生物技术股份有限公司; 鼠源 β -actin 一抗 (66009-1-Ig, 1 : 1 000)、兔源 Kim-1 一抗 (83221-2-RR, 1 : 1 000)、兔源 NGAL 一抗 (26991-1-AP, 1 : 1 000), 三鹰生物技术有限公司; HRP 标记山羊抗兔 (bs-0295G)、HRP 标记山羊抗小鼠 (bs-0296G), 博奥森生物技术有限公司。

1.3 主要仪器

熏烟箱 (自制有机烟熏箱, 82 cm × 44 cm × 55 cm, 盖子左右各有 2 个直径为 1.5 cm 的通气孔); SA415 小鼠抓力测定仪 (江苏赛昂斯生物科技有限公司); 诺德玛 RS485 电子天平 (杭州欧昆电子商务有限公司); RM2016 轮转式病理切片机 (德国 Leica 公司); BX53 显微镜 (奥林巴斯); 752-P 紫外分光光度计 (上海现科仪器有限公司); heal force neofuge 15R 冷冻离心机 (力康生物医疗科技

控股有限公司); DYY-6C 电泳仪 (北京六一仪器厂)。

2 方法

2.1 动物分组与 COPD 相关性肾损伤模型建立

32 只小鼠购置后在实验室适应性饲养 1 周, 饲养环境完全相同, 小鼠按体质量随机分为对照组、模型组和补肺活血胶囊低、高剂量 (0.32、0.64 g·kg⁻¹) 组, 每组 8 只, 除对照组, 其余小鼠采用香烟烟熏联合气管内滴注脂多糖诱导 COPD, 同时 ig 腺嘌呤诱导肾损伤构建 COPD 相关性肾损伤小鼠模型, 具体方法按照文献报道^[15-16]并略有修改: 除对照组外, 将小鼠全身置于自制熏烟箱中, 被动吸烟每次 6 支, 每次 1 h, 每天 4 次, 每周 5 d。于第 1、14、29、43 天气管内滴注脂多糖 (用量 1 mg·kg⁻¹), 滴注脂多糖当天不予烟熏, 每次烟熏结束后, 将熏烟组及对照组共同置于正常的环境中饲养, 温度 21~26 °C, 湿度 30%~70%, 12 h 明暗交替, 自由摄食、饮水; 诱导肾损伤: 在构建 COPD 模型基础上, 从第 31 天起, 将腺嘌呤以每只小鼠每天 300 mg·kg⁻¹ 的剂量进行 ig 处理, 将腺嘌呤粉末研磨均匀与纯净水配制成质量浓度为 30 mg·mL⁻¹ (0.75%) 的混悬液, 按 10 mL·kg⁻¹ 的剂量 ig 给药, 每天 1 次, 直到造模结束, 造模共持续 8 周, 第 54 天停止吸烟。造模 8 周后, 眼眶取血, 检测血清中 IL-6、TNF- α 、Cys-C 水平, 造模成功后进行药物干预, 将补肺活血胶囊内容物溶于 0.9% 氯化钠溶液制成混悬液, 补肺活血胶囊低、高剂量组分别 ig 给予 0.3 mL 相应浓度的混悬液, 对照组和模型组 ig 给予等体积的 0.9% 氯化钠溶液, 每天给药 1 次, 连续给药 4 周。

2.2 一般行为学观察

实验过程中, 观察记录各组小鼠精神状态、毛发、活动、摄食与饮水行为、咳嗽与喘息等情况。

2.3 小鼠抓力检测

在正式测试前, 让小鼠在实验环境中适应一段时间 (5~10 min), 实验者轻轻向后拉小鼠的尾部, 使小鼠尽力抓住抓力板, 直至其松开为止, 平行测定 3 次, 计算平均值, 每周测定 1 次。

2.4 记录小鼠体质量

在恒温、恒湿的环境下, 每周记录 1 次小鼠的体质量, 动态观察药物对小鼠体质量的影响。

2.5 小鼠血液标本采集与检测

给药 4 周后, 眼眶静脉丛取血, 每次取 250 μ L, 装入促凝管内, 需立即轻柔颠倒混匀, 避免剧烈震荡导

致溶血, 在 4 °C 静置后放入离心机内以 3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min (血浆分离), 溶血样本 (血红蛋白 > 500 mg·L⁻¹) 需弃用 (因血红蛋白干扰 Cys-C 检测), 回收上层血清, 严格按照相应 ELISA 试剂盒操作说明书的操作步骤检测血清 TNF- α 、IL-6、Cys-C 含量。

2.6 HE 染色法观察肺、肾组织形态学变化

取小鼠肺、肾组织, 用 4% 多聚甲醛固定 24 h, 不同浓度乙醇梯度脱水, 使用二甲苯透明后进行石蜡包埋与切片 (厚度约为 5 μ m 的薄片), 切片使用二甲苯与不同浓度乙醇脱蜡水化, HE 染色液染色后使用中性树脂封片, 在显微镜下观察切片。每张切片任取 5 个视野观察组织病理损伤情况。

2.7 Western blotting 法检测肾组织 Kim-1、NGAL 和 β -actin 蛋白表达

取小鼠肾组织, 提取总蛋白。将预制胶固定到电泳槽上, 用微量加样器将制备好的蛋白样品和 Marker 加入上样孔, 上样量为 30 μ g。加样后设置初始电压为 80 V, 当样品进入分离胶后, 将电压调整至 120 V。电泳过程持续至溴酚蓝迁移至凝胶底部, 共 60 min, 后用湿法转膜, 恒流 400 mA, 15 min。用含 5% 脱脂奶粉的 TBST (封闭液) 浸泡 PVDF 膜, 室温摇床封闭 2 h。用封闭液稀释一抗, 使 PVDF 膜浸泡于一抗孵育液中, 4 °C 孵育过夜。TBST 充分洗涤 PVDF 膜 4 次, 每次 5 min。用 TBST 按 1:5 000 的稀释比稀释相应的 HRP 标记二抗 (HRP-Goat anti Rabbit、HRP-Goat anti mouse), 使 PVDF 膜浸泡于二抗孵育液中, 室温摇床孵育 2 h, 洗去多余二抗后进行 ECL 发光, 采用 Image J 软件进行灰度分析。

2.8 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组数据间比较采用单因素方差分析, 两组比较采用 LSD-*t* 检验。

3 结果

3.1 补肺活血胶囊对小鼠一般行为学的影响

给药 4 周后, 对照组小鼠精神状态良好, 皮毛光亮柔顺, 活动正常, 反应敏捷, 饮食正常, 食欲旺盛; 模型组小鼠神情倦怠, 皮毛灰暗发黄, 容易脱落, 活动减弱, 食欲减退, 食量减少, 并出现呼吸困难、喘息、流涎、口鼻分泌物增多等症状; 补肺活血胶囊低剂量组较模型组相比稍好转, 小鼠毛发逐渐恢复顺滑, 咳嗽频率降低, 呼吸节律趋于平

稳, 抓力提升, 活动量增加、反应灵敏性提高, 喘息减少, 摄食量和饮水量增多, 但仍较对照组差; 补肺活血胶囊高剂量组小鼠精神状态接近对照组, 皮毛状态显著改善, 毛发光泽度增加, 脱落减少, 活动能力显著恢复, 食欲、饮水量恢复良好, 呼吸困难和喘息症状基本消失, 呼吸平稳, 口鼻分泌物明显减少, 接近对照组。

3.2 补肺活血胶囊对小鼠抓力的影响

与对照组相比, 模型组小鼠的抓力显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 补肺活血胶囊低、高剂量组小鼠的抓力均显著回升 ($P < 0.01$)。结果提示补肺活血胶囊具有改善小鼠抓力的作用, 见表 1。

3.3 补肺活血胶囊对小鼠体质量的影响

如表 2 所示, 造模 8 周后, 与对照组比较, 模型组小鼠体质量显著降低 ($P < 0.01$); 给药 4 周后, 表 1 补肺活血胶囊对模型小鼠抓力的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 1 Effect of Bufei Huoxue Capsules on grip strength in model mice ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	抓力/N
对照	—	2.13 ± 0.17
模型	—	1.79 ± 0.13 ^{##}
补肺活血胶囊	0.32	2.01 ± 0.15 ^{**}
	0.64	2.08 ± 0.17 ^{**}

与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{**} $P < 0.01$ 。

^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{**} $P < 0.01$ vs model group.

表 2 补肺活血胶囊对模型小鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 2 Effect of Bufei Huoxue Capsules on body weight of model mice ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量/g		
		第0周	第8周	第12周
对照	—	25.79 ± 0.44	28.99 ± 0.46	29.78 ± 0.41
模型	—	25.47 ± 0.56	27.25 ± 0.63 ^{##}	27.16 ± 0.37 ^{##}
补肺活血胶囊	0.32	25.83 ± 0.58	27.37 ± 0.59 ^{##}	29.25 ± 0.39 [*]
	0.64	25.80 ± 0.48	27.28 ± 0.39 ^{##}	29.70 ± 0.27 ^{**}

与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ 。

^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group.

与模型组相比, 补肺活血胶囊低、高剂量组小鼠的体质量均显著增加 ($P < 0.05, 0.01$), 且作用呈剂量相关性。

3.4 补肺活血胶囊对模型小鼠血清 TNF- α 、IL-6、Cys-C 水平的影响

给药 4 周后, 与对照组相比, 模型组小鼠血清

TNF- α 、IL-6、Cys-C 含量显著增加 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 补肺活血胶囊高剂量组的小鼠血清 TNF- α 、IL-6、Cys-C 含量显著降低 ($P < 0.05, 0.01$), 低剂量组 TNF- α 、Cys-C 含量显著降低 ($P < 0.05$), 且作用呈剂量相关性。见表 3。

表 3 补肺活血胶囊对模型小鼠血清 TNF- α 、IL-6、Cys-C 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 3 Effects of Bufei Huoxue Capsules on serum levels of TNF- α , IL-6, and Cys-C in model mice ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	Cys-C/(mg·L ⁻¹)
对照	—	415.57 ± 29.24	42.58 ± 5.56	0.88 ± 0.18
模型	—	554.68 ± 27.05 ^{##}	64.52 ± 4.36 ^{##}	3.71 ± 0.41 ^{##}
补肺活血胶囊	0.32	490.03 ± 20.61 [*]	58.44 ± 4.57	2.91 ± 0.54 [*]
	0.64	434.16 ± 34.35 [*]	53.35 ± 3.24 [*]	1.26 ± 0.19 ^{**}

与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ 。

^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group.

3.5 补肺活血胶囊对肺、肾脏组织病理损伤的影响

通过光镜观察小鼠肺组织学切片 HE 染色结果 (图 1) 发现, 给药 4 周后, 与对照组相比, 模型组小鼠肺组织黏膜上皮细胞排列紊乱、数量减少, 可见重度炎性细胞浸润, 肺泡水肿、充血, 肉芽肿性病变, 中度纤维化产生, 肺泡结构破坏; 经补肺活

血胶囊干预后, 低、高剂量组小鼠肺组织损伤均有显著改善, 且高剂量组改善更明显。

观察小鼠肾脏组织学切片 HE 染色结果发现, 与对照组相比, 模型组小鼠肾小球、间质大量炎性细胞浸润, 肾小管可见空泡化变性、坏死, 蛋白管型, 间质轻微纤维化产生, 肾小球充血; 经补肺活

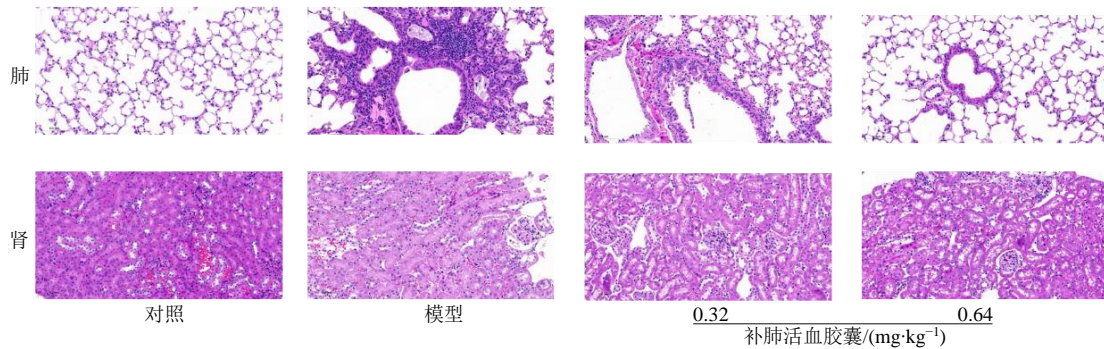


图 1 补肺活血胶囊对模型小鼠肺、肾组织病理学的影响 ($\times 200$)

Fig. 1 Effect of Bufei Huoxue Capsules on histopathology of lung and kidney tissues in model mice ($\times 200$)

血胶囊干预后,低、高剂量组肾组织损伤均有显著改善,且高剂量组改善更明显。结果表明补肺活血胶囊能够有效改善 COPD 相关性肾损伤模型小鼠肺与肾的病理损伤。

3.6 补肺活血胶囊对小鼠肾组织 Kim-1、NGAL 蛋白表达的影响

结果如图 2 所示,给药 4 周后,与对照组相比,模型组小鼠肾组织中 Kim-1、NGAL 蛋白表达显著

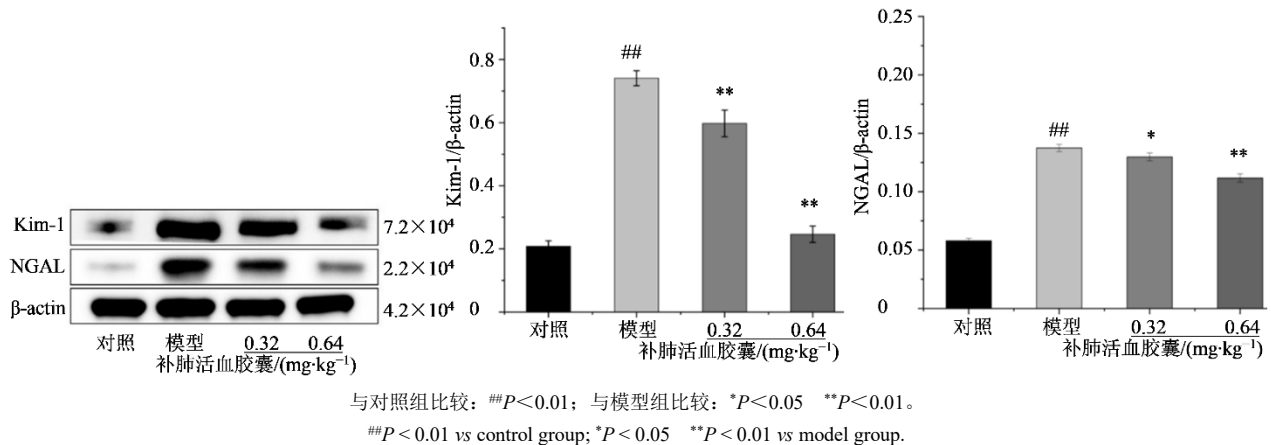


图 2 补肺活血胶囊对模型小鼠肾组织 Kim-1、NGAL 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 2 Effect of Bufei Huoxue Capsules on expression of Kim-1 and NGAL proteins in kidney tissue of model mice ($\bar{x} \pm s, n=3$)

升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比,补肺活血胶囊低、高剂量组的小鼠肾组织中 Kim-1、NGAL 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05, 0.01$),且高剂量组降低更明显。

4 讨论

《素问·五常政大论》曰:“太虚寥廓,五运迴薄,衰盛不同,损益相从……金曰审平,水曰静顺……其不及……金曰从革,水曰涸流”,肺(金)与肾(水)在生理上相互依存,病理上相互影响, COPD 患者因长期肺气壅滞,导致肾气不纳,水液代谢失调,进而累及肾脏,导致“金不生水”,形成肺肾两虚、痰瘀互结的复杂病机^[17]。造模期间,小鼠出现咳喘、精神萎靡、体质量下降、抓力减弱、肺及肾组织严重病理损伤等症状,正体现了肺肾同

病。补肺活血胶囊中黄芪益气固表、利水消肿;赤芍清热凉血、活血祛瘀;补骨脂温肾助阳、纳气平喘;全方共奏益气活血、补肺固肾之功^[8],能显著改善模型小鼠的全身症状和肺肾功能,其作用机制可能涉及以下两个方面:(1)抑制系统性炎症反应: COPD 的核心病理特征是慢性气道炎症,这种炎症反应可释放大量炎症介质(如 IL-6、TNF- α)进入循环系统,对包括肾脏在内的远端器官造成损伤。本研究发现补肺活血胶囊能显著降低血清 IL-6 和 TNF- α 水平,表明其具有抑制 COPD 相关系统性炎症的作用,这可能是其减轻肾损伤的重要基础,补肺活血胶囊中黄芪的免疫调节作用和赤芍的抗炎活性可能在此环节发挥关键作用;(2)减轻肾脏局

部损伤与修复肾小管：血清 Cys-C 是评估肾小球滤过功能的敏感指标，而 Kim-1 和 NGAL 是肾小管损伤的早期特异性生物标志物。模型组小鼠血清 Cys-C 显著升高，肾组织 Kim-1、NGAL 蛋白表达显著上调，结合 HE 染色观察到的肾小管空泡变性、坏死、蛋白管型及炎性浸润，证实了模型组有显著的肾损伤，而经补肺活血胶囊干预后，这些指标均显著降低，肾组织病理学也显示肾小球和肾小管结构明显改善，这提示补肺活血胶囊能有效保护肾小球滤过功能，并显著减轻肾小管上皮细胞损伤，促进其修复，这与既往研究报道的补肺活血胶囊抗炎、抗氧化作用一致^[18]。

在临床上，血清肌酐 (Scr) 和尿素氮 (BUN) 被常规应用于肾功能评估的生化检测体系，但其浓度水平不仅受到年龄、体成分等生理变量的显著干扰，更重要的是其浓度变化仅在肾功能显著恶化阶段才显现临床异常，因此，若临床诊疗仅依赖上述 2 项指标进行肾功能状态判断，对于处于肾功能代偿期或轻度损伤阶段的病例群体，可能造成早期肾功能减退的漏诊风险，从而影响疾病进程的及时干预。研究显示，Kim-1 和 NGAL 是检测早期肾损伤的重要生物标志物，前者反映肾小管上皮细胞损伤，后者与中性粒细胞介导的炎症反应相关，如刘立志等^[19]在急性肾损伤患者中，通过检测尿 NGAL 和 Kim-1，发现其水平显著高于非急性肾损伤组，且与病情严重程度呈正相关。Cys-C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族的重要成员，能够抑制内源性半胱氨酸蛋白酶的活性，参与细胞内肽类和蛋白质的代谢过程，其血清浓度主要受肾小球滤过率 (GFR) 的影响，与 GFR 呈负相关，当肾功能受损，GFR 下降时，Cys-C 在血液中的浓度会升高；与传统的肾功能标志物 (如 Scr、BUN) 相比，Cys-C 不受年龄、性别、肌肉量、饮食等因素的影响，能够更准确地反映肾小球滤过的功能，因此在早期诊断肾小球滤过功能受损方面具有重要价值^[20]。

本研究观察到补肺活血胶囊高剂量 ($0.64\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 在改善体质量、降低血清 Cys-C 水平、减轻肾组织病理损伤及下调 Kim-1/NGAL 蛋白表达方面，效果普遍优于低剂量组 ($0.32\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)，呈现一定的剂量相关性。这提示在治疗 COPD 相关的严重肾损伤时，适当增加剂量可能获得更佳临床效果，但在临床研究中，需要进一步验证其安全性和最佳剂量。

本研究也存在一定的局限性。首先，实验周期

较短 (4 周干预)，未能评估长期疗效；其次，仅检测了 Kim-1 和 NGAL 的表达，未深入探讨其上游信号通路 [如丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路]，对肾脏血流动力学、氧化应激指标 [如丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)] 的直接检测也有待补充；此外，样本量较小 ($n=8$) 可能影响结果的稳定性，未来需扩大样本量、延长干预时间，并结合转录组学或代谢组学技术，全面解析补肺活血胶囊的作用网络；同时，可开展临床试验以验证其对 COPD 患者肾功能的保护作用。

综上所述，本研究证实补肺活血胶囊能有效改善 COPD 相关性肾损伤模型小鼠的肺肾病理损伤和功能，改善 COPD 小鼠体内炎症，其作用机制与降低系统性炎症因子水平，抑制肾组织 Kim-1/NGAL 信号通路的表达有关，体现了其“益气活血、补肺固肾”的功效，为中医“金水相生”“肺肾同治”理论提供了科学依据。在未来的研究中应进一步探讨其作用机制，并开展严格的临床试验评价其在 COPD 患者中预防或治疗肾损伤的有效性和安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 中国慢性阻塞性肺疾病基层诊疗与管理指南 (2024 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2024, 23(6): 578-602.
Chinese Medical Association, Journal of Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Branch of General Practice, et al. Chinese guideline for management of chronic obstructive pulmonary disease in primary care (2024) [J]. Chin J Gen Pract, 2024, 23(6): 578-602.
- [2] 侯冠华, 李伟, 邢移楠, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并代谢综合征的炎症特征及对疾病进展的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2025, 39(3): 221-224.
Hou G H, Li W, Xing Y N, et al. Inflammatory characteristics of chronic obstructive pulmonary disease combined with metabolic syndrome and their impacts on disease progression [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2025, 39(3): 221-224.
- [3] 范正媛, 李亚, 李素云. 慢性阻塞性肺疾病相关性肾损伤发生机制研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2024, 41(10): 987-990.
Fan Z Y, Li Y, Li S Y. Advances in the mechanism of chronic obstructive pulmonary disease-associated kidney

- injury [J]. J Xinxiang Med Univ, 2024, 41(10): 987-990.
- [4] 孔思琪, 李金田, 梁建庆, 等. “金水相生”视域下《金匱要略》中肺系疾病的辨治思路研究 [J]. 天津中医药, 2024, 41(10): 1251-1255.
Kong S Q, Li J T, Liang J Q, et al. Research on the identification and treatment ideas of lung diseases in the *Synopsis of the Golden Chamber* from the perspective of “mutual generation between metal and water” [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2024, 41(10): 1251-1255.
- [5] 李小娟, 窦钊. “金水相生法”治疗呼吸系统疾病的研究进展 [J]. 继续医学教育, 2014, 28(4): 73-75.
Li X J, Dou Z. The research progress of “Goldwater aoi law” in the treatment of respiratory disease [J]. Continuing Med Educ, 2014, 28(4): 73-75.
- [6] 陈阳, 潘伟强. 益气补肾活血汤治疗 COPD 稳定期肺肾两虚证 37 例总结 [J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(8): 43-44.
Chen Y, Pan W Q. Summary of Yiqi Bushen Huoxue Decoction in treating 37 cases of COPD with deficiency of both lung and kidney in stable stage [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2020, 36(8): 43-44.
- [7] 郭永红, 田秀文. 中医呼吸导引联合益气补肾活血汤对稳定期 II、III 级 COPD 患者肺功能、运动耐力及生活质量的影响 [J]. 四川中医, 2022, 40(7): 93-97.
Guo Y H, Tian X W. Effect of breathing guide of traditional Chinese medicine combined with Yiqi Bushen Huoxue decoction for stationary phase II, III grade COPD patients on pulmonary function, sports endurance and quality of life [J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2022, 40(7): 93-97.
- [8] 陈申达, 张立山, 弓雪峰, 等. 基于“异病同治”理论浅谈补肺活血胶囊的临床应用 [J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(3): 370-372.
Chen S D, Zhang L S, Gong X F, et al. Clinical application of Bufei Huoxue capsule based on the theory of “treating different diseases with same treatment” [J]. Chin J Clin, 2021, 49(3): 370-372.
- [9] 赵润杨, 孟泳, 王东, 等. 补肺活血胶囊联合布地奈德对 AECOPD 合并肺部感染的治疗效果 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9): 1345-1349.
Zhao R Y, Meng Y, Wang D, et al. Effect of Bufei Huoxue Capsules combined with budesonide on treatment of AECOPD patients complicated with pulmonary infection [J]. Chin J Nosocomiol, 2020, 30(9): 1345-1349.
- [10] 陆贞, 陈波. 补肺活血胶囊联合噻托溴铵对 COPD 稳定期患者肺功能、炎症因子及预后的影响 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(21): 3198-3200.
Lu Z, Chen B. Effects of Bufei Huoxue Capsule and tiotropium bromide on pulmonary function and inflammatory factors for chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. Lab Med Clin, 2017, 14(21): 3198-3200.
- [11] 洪炳, 李希玖, 曾群, 等. 补肺活血胶囊联合乌美溴铵维兰特罗治疗稳定期 COPD 的疗效观察 [J]. 中国当代医药, 2023, 30(20): 41-45.
Hong B, Li X J, Zeng Q, et al. Observation on the curative effect of Bufei Huoxue Capsule combined with Umeclidinium Bromide and Vilanterol Trifenatate in the treatment of stable COPD [J]. China Mod Med, 2023, 30(20): 41-45.
- [12] 廉桃梅, 陈瑛, 崔晓华, 等. 补肺活血胶囊联合 2HRZE/4HR 方案治疗初治老年肺结核的临床观察及对外周血细胞亚群的影响 [J]. 中草药, 2025, 56(17): 6272-6277.
Lian T M, Chen Y, Cui X H, et al. Clinical observation of Bufei Huoxue Capsule combined with 2HRZE/4HR regimen in treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis in elderly patients and its effect on peripheral blood cell subsets [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(17): 6272-6277.
- [13] 李伟珂, 杨菊, 陈瑞怡, 等. 补肺活血胶囊治疗新型冠状病毒感染恢复期气虚兼血瘀证的临床疗效研究 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 872-881.
Li W K, Yang J, Chen R Y, et al. Clinical efficacy study of Bufei Huoxue Capsules in treatment of SARS-CoV-2 infection recovery phase with *qi* deficiency and blood stasis syndrome [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(3): 872-881.
- [14] 陈秋伶, 吴明亚, 邹文萍, 等. 补肺活血胶囊联合孟鲁司特钠治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(7): 2054-2057.
Chen Q L, Wu M Y, Zou W P, et al. Clinical study on Bufei Huoxue Capsules combined with montelukast sodium in treatment of chronic obstructive pulmonary disease in stable period [J]. Drugs Clin, 2019, 34(7): 2054-2057.
- [15] 余常辉, 陈燕, 李婷, 等. 烟熏联合脂多糖气管内滴注建立原发性高血压大鼠慢性肺阻塞模型 [J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(9): 1341-1346.
Yu C H, Chen Y, Li T, et al. Establishment of a chronic obstructive pulmonary disease model by passive cigarette smoking and intratracheal LPS instillation in spontaneously hypertensive rats [J]. J South Med Univ, 2013, 33(9): 1341-1346.
- [16] 韩佳. 慢性阻塞性肺疾病肺与肾相关的实质研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
Han J. Substantive study on the correlation between the lungs and kidneys in chronic obstructive pulmonary

- disease [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2014.
- [17] 杨昆蓉, 俸一然, 张财云, 等. 国医大师张震基于金水相生理论诊治慢性阻塞性肺疾病稳定期 [J]. 新中医, 2025, 57(2): 188-191.
Yang K R, Feng Y R, Zhang C Y, et al. National Chinese medicine master ZHANG Zhen's diagnosis and treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease based on theory of mutual generation between metal and water [J]. J New Chin Med, 2025, 57(2): 188-191.
- [18] 饶鸿宇, 谌攀, 李沛波, 等. 基于网络药理学探讨补肺活血胶囊用于重症肺炎患者康复期治疗的关键成分和作用机制 [J]. 中山大学学报(自然科学版), 2021, 60(4): 42-49.
Rao H Y, Chen P, Li P B, et al. Discovery of the active ingredients and the mechanism of action for the effects of Bufe Huoxue Capsule on pneumonia recovery based on network pharmacology methods [J]. Acta Sci Nat Univ Sunyatseni, 2021, 60(4): 42-49.
- [19] 刘立志, 曾梦君, 蒋继贫. NGAL、KIM-1 和 PCT 在脓毒症 AKI 中的标志物作用 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(3): 1408-1413.
Liu L Z, Zeng M J, Jiang J P. Role of NGAL, KIM-1 and PCT markers in acute renal injury of sepsis [J]. Genom Appl Biol, 2020, 39(3): 1408-1413.
- [20] 张伟, 韩佳, 姚玉强, 等. COPD 大鼠不同分期炎症因子的差异与肾脏的相关性研究 [J]. 中医药导报, 2013(10): 13-16.
Zhang W, Han J, Yao Y Q, et al. A probe into differences of inflammatory factors and correlation with the kidney at different stages of COPD in rats [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2013(10): 13-16.

[责任编辑 兰新新]