



中医药对慢性阻塞性肺疾病的氧化应激的研究进展

朱怡静¹, 李钰²

(1. 成都中医药大学, 四川 成都 620075; 2. 成都市郫都区中医医院, 四川 成都 611730)

摘要:慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD), 以下简称慢阻肺, 是呼吸系统疾病常见的慢性疾病, 该病发病、致残率高。氧化应激反应是它的发生机制之一。近年来, 研究发现脑和肌肉组织芳香烃受体核转运蛋白的类似蛋白1(brain and muscle Ah receptor nuclear translocator protein-like-1, BMAL1 基因)是生物节律产生的重要钟基因, 且生物节律对氧化应激反应的发生有影响。核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)是真核细胞中常见的氧化应激通路之一。以上两者对慢阻肺的氧化应激反应具有重要作用。中医药对慢阻肺性肺病的作用机制已有许多深入的研究。因此从中医药角度, 探讨中医药对慢阻肺氧化应激反应的影响, 以及 BMAL1 基因、Nrf2/ARE 通路对慢阻肺的氧化应激作用。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 氧化应激; BMAL1 基因; Nrf2/ARE 通路

中图分类号: R256.1

文献标志码: A

文章编号: 1671-7813(2023)06-0099-04

Progress of Traditional Chinese Medicine for Chronic Obstructive Pulmonary Disease of Oxidative Stress

ZHU Yijing¹, LI Yu²

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 620075, Sichuan, China;

2. Chengdu Pidu District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611730, Sichuan, China)

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common chronic respiratory disease with a high morbidity and disability rate. Oxidative stress is one of its mechanisms. In recent years, it has been found that brain and muscle Ah receptor nuclear translocator protein-like-1 (BMAL1) is an important clock gene of biological rhythm. It has an effect on oxidative stress. Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/Antioxidant response element ARE (ARE) is one of the common oxidative stress pathways in eukaryotic cells. BMAL1 and Nrf2/ARE play an important role in the oxidative stress of COPD. There are many in-depth studies about the mechanism of Traditional Chinese medicine (TCM) on COPD. Therefore, from this, this paper will explore the effects of TCM on oxidative stress of COPD, as well as the effects of BMAL1 and Nrf2/ARE on oxidative stress of COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; Oxidative stress; BMAL1; Nrf2/ARE

慢性阻塞性肺疾病是一种以持续性气流受限为特征, 呈进行性发展的呼吸系统疾病^[1]。近年来因大气污染等因素的加重, 致使该病发病率高, 致残率高, 社会经济负担逐年上升。氧化应激反应是 COPD 的重要发生机制之一^[2]。生物节律指生物活动的内在节奏性与生物周围环境的变化相对应^[3]。生物节律的发现者于 2017 年获得诺贝尔生理学或医学奖, 近年来, 由生物节律衍生出来的时间生物学已成国际研究的热点。BMAL1 基因是控制生物节律重要的钟基因之一, 而氧化应激反应发生程度的强弱与生物节律存在一定的联系^[4]。另

氧化应激反应的发生与 Nrf2/ARE 通路存在一定的联系^[5]。中药、方剂、针灸等中医药治疗与氧化应激反应相关的疾病常有良好的疗效。因此, 本研究旨在探讨基于 BMAL1 基因、Nrf2/ARE 通路与 COPD 氧化应激之间的关系, 并综述中医药通过 BMAL1 基因、Nrf2/ARE 通路来改善 COPD 氧化应激方面的研究进展。

1 BMAL1 基因、Nrf2/ARE 通路、氧化应激与 COPD 之间的关系

1.1 氧化应激与 COPD

氧化应激(Oxidative Stress, OS)反应指的是体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态, 该反应生成氧化物(Reactive Oxygen Species, ROS)和活性氮簇(Reactive Nitrogen Species, RNS)等病理产物对 DNA、蛋白质及脂质的造成损伤, 造成炎症发生和气道重组, 是 COPD 发生发展的重要机制之一。8-羟化脱氧鸟苷(8-Hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG)、蛋白质羰基、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)分别是 DNA、蛋白质、脂质的氧化

基金项目:四川省科技计划项目(2021YFS0039)

作者简介:朱怡静(1995-), 女, 四川广元人, 硕士在读, 研究方向: 中西医结合临床医学呼吸疾病方向。

通讯作者:李钰(1963-), 男, 四川成都人, 主任医师, 硕士, 研究方向: 中西医结合临床医学呼吸疾病方向。E-mail: Liyu @ cduetm.edu.cn。



应激反应标志物。以超氧化物歧化酶 (Superoxide Dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (Catalase, CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (Glutathione Peroxidase, GSH - Px) 等常见的抗氧化酶抑制 ROS 诱导的氧化应激反应^[6]。因此,通过上述标志物和抗氧化酶来判断氧化应激反应的发生。

1.1.1 气道炎症 慢阻肺本质上是一种慢性系统性炎症疾病,且氧化应激反应可导致气道炎症反复发作^[7]。氧化剂是氧化应激反应发生的必要条件,其分为内源性氧化剂和外源性氧化剂。以烟草 (Cigarette Smoking, CS)、PM_{2.5} 为代表的外源性氧化剂中含有大量的自由基、活性氧类等物质,如 CS 中的自由基、活性氧等成分,穿过气道上皮、呼吸道内衬液组成的首道防线,刺激病原相关模式分子 (Pathogen - associated Molecule Patterns, PAMP) 激活气道上皮细胞、巨噬细胞和树突状细胞上的模式识别受体 (Pattern Recognition Receptors, PRRs),同时 PRRs 通过损伤相关分子模式 (Damage - associated Molecular Patterns, DAMPs) 发生炎症反应^[8];PM_{2.5} 表面富含铁、铜等重金属及环芳烃等氧化物^[9],PM_{2.5} 中的重金属能够诱发细胞的氧化应激反应,大气颗粒物中多环芳烃 (Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs) 通过芳烃受体 (Aryl hydrocarbon Receptor, AhR) 解耦联诱导细胞色素 P4501A1 的催化循环也可诱导氧化应激^[10]。内源性氧化剂主要是巨噬细胞和中性粒细胞等炎症细胞释放的氧自由基,同时外源性氧化剂刺激炎症细胞释放氧自由基,导致大量的氧自由基堆积于肺中,并激活以 NF - κ B、激活蛋白 - 1 为代表的体内的促炎因子及蛋白酶,产生炎症反应,而炎症反应会进一步促进氧化应激反应的发生^[11]。上述研究证明,氧化应激和炎症反应相互作用,氧化应激可导致炎症反应的发生,反之若炎症不能控制,会反向导致氧化应激的进一步加重。因此抗氧化治疗是打破氧化应激和炎症反应恶性循环的重要方式。

1.1.2 气道重塑 气道重塑指炎症反复发作,导致气道壁和肺实质等组织反复发生损伤修复,从而引发气道壁增厚和管腔狭窄,弹性减弱以及进行性气流阻塞等结构或功能改变。因肺脏具有血供丰富和呼吸膜面积大等特点,极易受到 ROS 和 RNS 等氧化剂的损伤^[12]。氧化应激可直接或间接对肺组织造成损伤。空气污染、烟草烟雾等外界物质中含有大量的 ROS,直接作用于肺内基质蛋白,造成肺组织合成和修复能力降低,出现肺气肿^[13]。间接作用指因氧化应激反映在肺内聚集的中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞能产生对肺泡具有破坏作用的金属蛋白酶 - 8 (Matrix Metalloproteinase - 8, MMP - 8)、金属蛋白酶 - 9 (Matrix Metalloproteinase - 9, MMP - 9)、弹性蛋白酶 (Neutrophil Elastase, NE)、巨噬细胞弹性酶 (Matrix Metalloproteinase - 12, MMP - 12) 等,通过降解纤粘连蛋白、弹性蛋白等结构蛋白质,引起肺组织结构破、气道内黏蛋白分泌增多,同时降解片段促进炎症反应,致使气道功能受损,痰液增多,阻塞气道^[14]。此外,细胞外基质 (Extracellular Matrix, ECM) 与肺上皮 - 间质转化 (Epithelial - mesenchymal Transition, EMT) 的变化也是气道重塑的原因之一。N - 乙酰半胱氨酸可促进谷胱甘肽的再合成,使 SOD、CAT、GSH - Px 增多,发挥抗氧化作用^[15],负向调节转化生长因子 - β 1 (Transforming Growth Factor - β 1, TGF - β 1) 信号传导,且 TGF - β 1 可诱导间质细胞中 ECM 的表达^[16],从而减少支气管组织 ECM 的降解和破坏,抑制气道壁 ECM 的重塑。有研究者^[17]通过动物实验发现氧化

应激反映在可通过某种机制发挥对 EMT 的作用,形成气道重塑。因此抗氧化应激反应具有抗气道重塑,保护气道,维持残余肺功能,延缓疾病进展的作用。

2 BMAL1 基因、Nrf2/ARE 通路与 COPD 氧化应激反应

2.1 Nrf2/ARE 通路与 COPD 氧化应激

Nrf2 是一种广泛存在于组织中,具有调控细胞氧化损伤作用的重要因子,ARE 是一个特异的 DNA - 启动子结合序列,这一序列能启动抗氧化酶基因的表达。Nrf2/ARE 通路又称抗氧化通路,Nrf2 相当于总开关,ARE 类于电路上的元件,即当发生氧化应激反应时,Nrf2 从 kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (kelch - like ECH - associated protein, keap1) 中分离,进入细胞核,以 Nrf2 - Maf 的形式与 ARE 结合,激活相关程序,转录下游基因,常见的下游基因产物包括醌氧化还原酶 (NAD(P)H: Quinone Oxidoreductase 1, NQO1)、谷胱甘肽硫基转移酶 (Glutathione - S - Transferses, GSTs)、谷氨酰半胱氨酸连接酶 (Glutamate Cysteine Ligase Catalytic, GCLC) 以及血红素加氧酶 1 (Haem Oxygenase - 1, HMOX1)^[18],发挥抗氧化作用,使 COPD 患者体内氧化/抗氧化保持平衡的作用,保护肺组织免受氧化应激的损伤^[19]。KOVAC S 等^[20]研究表明当敲除 Nrf2 或降低其表达后,细胞 ROS 水平明显升高;有研究发现^[21]持续的氧化应激反应。可增加已戒烟的轻/中度慢阻肺患者外周血中 Nrf2 的表达,提示阻止 Nrf2 减少,有助于防止经 Nrf2/ARE 通路发生的氧化应激反应;陈启宪通过动物实验发现 Nrf2/ARE 通路的激活降低因 CS 的肺巨噬细胞的吞噬能力下降,并产生抗氧化应激的保护作用^[22]。故通过干预 Nrf2/ARE 通路,发挥抗氧化作用,是治疗 COPD 的一个良好的入手点。

2.2 BMAL1 基因与 COPD 氧化应激

慢阻肺好发于秋冬寒冷季节,其症状多于夜间与晨起这两个时间段加重。研究发现依据 COPD 患者症状的时间节律分布趋势,在早上和夜间给予合适的支气管扩张剂治疗,可获得更好的疗效^[23],且同时 COPD 患者肺组织、痰细胞和外周血单核细胞中,生物钟核心蛋白 BMAL1 基因表达降低^[24]。BMAL1 基因作为钟基因核心之一,在生物节律中发挥主要的作用,其位于一个称之为“视交叉上核”的位置,可通过调节细胞中氧化还原基因的表达,进而调控氧化应激^[25]。ROMAN 等^[26]发现 40 周龄的 BMAL1 - / - 小鼠心、脾、肾的 ROS 积聚水平高于野生型对照组小鼠。ROHINI 等^[27]对 BMAL1 - / - 小鼠细胞进行体外培养发现,BMAL1 - / - 细胞对 H₂O₂ 的反应较正常对照组敏感,相同时间相同浓度 H₂O₂ 作用后的 BMAL1 - / - 细胞较对照组存活率更低,上述两个实验均具有统计学意义,以上实验证明缺乏 BMAL1 基因可导致体内 ROS 水平增高。同时还能够激活氧化还原敏感的促炎转录因子的表达,维持慢性促炎状态,从而增加细胞源性 ROS 的产生^[28]。此外多种节律因子都存在 ARE 并且伴随 Nrf2 波动^[29]。BMAL1 基因能够和 Nrf2 协同作用,发挥抗氧化应激作用^[30],易娜等^[31]发现经 H₂O₂ 处理过的大鼠与对照组相比,Nrf2 与 HO - 1 蛋白受到抑制,BMAL1 基因表达减弱。有研究发现由昼夜节律性振荡的 H₂O₂ 介导的 BMAL1 蛋白可产生节律性氧化修饰,将氧化还原振荡与昼夜节律转录时钟机制联系在一起^[32]。BMAL1 基因与氧化应激关系密切,提示在临床治疗 COPD 过程中,可依据该基因特点,择时治疗,发挥治疗抗氧化应激反应的最大作用。



2 中医药治疗 COPD

中医药在治疗 COPD 上具有良好的疗效,且通过干预氧化应激反应,缓解由气道炎症、气道重塑带来的以咳嗽、咳痰、呼吸困难等临床症状。因为影响中医药发挥抗氧化反应的因素较多,下文将探讨中医药在氧化应激反应的基础上缓解气道炎症与重塑的作用,以及中医药通过影响 BMAL1 基因、Nrf2/ARE 通路发挥抗氧化应激作用,治疗 COPD。

2.1 中医药与氧化应激

2.1.1 中医药与气道炎症 当氧自由基过量时,可以刺激炎症因子的表达,造成气道炎症。研究发现高剂量的参芪注射液显著使 COPD 小鼠肺组织中 SOD、GSH - Px 含量增多,同时伴有白介素 - 6 (Interleukin - 6, IL - 6)、白介素 1 β (Interleukin - 1 β , IL - 1 β)、肿瘤坏死因子 (Tumor Necrosis Factor, TNF - α) 等炎症因子下降^[33];喘可注射液^[34]、化痰理肺汤^[35]、疏风解毒剂胶囊^[36]等方剂均在临床治疗 AECOPD 能显著改善患者外周血中 SOD、GSH - Px 等抗氧化指标上升,而 IL - 6、TNF - α 等炎症相关指标下降,使氧分压上升,改善患者缺氧状态,缓解氧化应激状态与炎症反应,改善肺功能。中药提取物,如黄芩提取物黄芩总黄酮^[37]使小鼠肺中 SOD 上升,MDA 下降,同时使 IL - 6、白介素 - 8 (Interleukin - 8, IL - 8) 下降;刘彩虹等^[38]发现高剂量山柰酚中小鼠肺组织中 SOD 和 GSH 水平显著升高,MDA 下降,IL - 1 β 和 TNF - α 水平均显著下降。穴位贴敷联合常规西药治疗,治疗组 SOD 上升、MDA 下降,IL - 8 下降,肺功能指标改善^[39]。

2.1.2 中医药与气道重塑 气道重塑地符合“肺胀”的病因病机,久病肺虚,痰瘀滞留,其治法以扶正祛邪为主,佐以行气化痰,活血化瘀。研究发现,采用揞针^[40]、穴位注射^[41]等方式治疗 COPD 大鼠,发现实验组的老鼠的肺部病理在不同程度上的改善,如气管黏膜上皮增厚减缓,降低炎症细胞浸润等方面。此外有研究发现二陈汤和三子养亲汤联合盐酸溴己新在临床上的使用能有效抑制气道重塑,同时伴有 MDA、8 - OHdG 等氧化应激指标的下降^[42],薛经纬等^[43]通过动物实验发现宽胸理肺汤合三子养亲汤在治疗 COPD 的过程中能够发挥抗氧化应激作用,抑制支气管及肺泡上皮细胞凋亡,此外也有大量报道中药提取物对慢阻肺小鼠的气道重塑具有不同程度的缓解作用,如白头翁提取物白头翁皂苷 B4^[44]、发酵虫草菌粉^[45]等。

2.2 中医药与 Nrf2/ARE 通路

Nrf2/ARE 通路在氧化应激反应中伴有重要角色,因此中医药干预该条通路,可有效治疗 COPD。研究发现,平喘固本汤治疗的稳定期 COPD 患者诱导痰中 Nrf2、ARE 蛋白表达量均高于对照组^[46]。张甲翠^[47]发现黄芪可以通过增强 Nrf2/ARE 通路信号通路的表达来抑制 COPD 的氧化应激反应。GUAN 等^[48]研究表明穿心莲内酯可经 Nrf2 通路促进 GSH 的生成,降低 8 - OHdG 的含量,减轻烟草提取物刺激支气管上皮细胞导致的氧化损伤;标准桃金娘油 (Myrtol Standardized, MS) 具有抗氧化的作用^[49]。林琦等^[50]通过实验发现,MS 可通过激活 Nrf2 通路,发挥肺组织细胞的抗氧化应激反应,降低炎症反应带来的肺泡结构与形态异常。黄培伟^[51]发现在大鼠尺泽处行穴位注射,在四周后可提高 COPD 大鼠抗氧化能力,减轻肺部的氧化损伤,进一步研究发现,大鼠 Nrf2 的 mRNA 水平上升,HO - 1 蛋白水平降低,据此可知调节 Nrf2/ARE 通路中的 Nrf2

基因及 HO - 1 蛋白有关。以上实验研究证明中医药可以通过 Nrf2/ARE 通路,以达到干预氧化应激反应的作用,起到对肺部的组织和结构的保护作用,达到防止气道重塑的作用,延缓肺功能下降的作用。

2.3 中医药与 BMAL1 基因

时间医学作为近年来被提倡的一种新的治疗理念,其观念与中医治疗理论中的“三因制宜”理念中的“因时制宜”观念不谋而合。谢雯芳^[52]通过试验发现,BMAL1 基因在呼吸道上皮细胞发挥抗病毒感染作用时变化最高,AECOPD 患者呼吸道病毒检测阳性率较高^[51],除此之外,该研究者发现由各种原因导致的小鼠的 BMAL1 基因缺陷,影响“因时起居”的正常发挥,当以呼吸道病毒为代表的外邪感染小鼠时,导致小鼠体内炎症因子 INF - α 、IL - 6 等发生变化,因此 BMAL1 基因对呼吸道病毒感染所引起的慢性炎症上具有重要影响。邓丽金等^[53]按照子午流注理论,于每日辰时、亥时行足三里穴位按摩,将时间因素融合于穴位埋线治疗 COPD 稳定期患者,其效果明显优于常规治疗。上述研究表明依据 BMAL1 基因的特点,按照中医治疗的“因时制宜”理念,发挥抗氧化应激反应具有事半功倍作用。

3 讨论与展望

目前,慢阻肺的发病机制尚不明确,但氧化应激反应是慢阻肺发病的重要机制之一。因此减轻慢阻肺患者因氧化应激反应所致损伤,维持慢阻肺氧化/抗氧化失衡具有重要的治疗指导意义。此外,BMAL1 基因对生物节律有一定的影响,而氧化应激发生的强弱与生物节律存在联系。Nrf2/ARE 通路也可控制氧化应激的发生发展,发挥抗氧化作用,而氧化应激反应也可对 BMAL1 基因、Nrf2/ARE 通路发挥作用,但是具体通路不详,仍在研究中。

中医药通过发挥抗氧化反应,控制慢阻肺的氧化应激反应发生,减轻炎症反应和预防气道重塑,达到缓解咳嗽、咳痰、呼吸困难等临床症状的作用。且中医药可通过多靶点、多途径发挥作用。可根据 BMAL1 基因的特点对治疗慢阻肺的时间进行中医药干预,如择时针刺,也可通过中医药控制 Nrf2/ARE 通路,发挥中医药的抗氧化作用。

目前关于中医药治疗 COPD 氧化应激的研究不断深入。但仍存在以下几个问题:①缺少大样本、多中心的临床数据;②缺少中医证型的动物模型进行探究;③缺少中医药与时间生物医学相关的临床研究,继续探讨时间生物医学在慢阻肺的意义,如中医的择时针刺,择时肺康复等方式治疗 COPD 患者的研究。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205.
- [2] 郭巍星,陈斯宁,李波,等.慢性阻塞性肺疾病氧化应激机制及中医药治疗研究进展[J].山西中医,2022,38(3):68-70.
- [3] 董毅.生物节律与运动[J].中国体育科技,2019,55(4):22-30.
- [4] 王晨宇.择时运动对运动员组织损伤和氧化应激的影响[J].河南师范大学学报(自然科学版),2015,43(6):169-174.
- [5] 刘继红,邵思远,赵振荣,等.Nrf2-ARE信号通路在帕金森病中的作用[J].中国比较医学杂志,2022,32(4):145-150.
- [6] 陈贝贝,李振华,胡红玲,等.慢性阻塞性肺病氧化应激状态和脂



- 质水平研究[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(13): 2205-2208.
- [7] LALITHA SHANMUGAM. Assessment of phagocytic activity of neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lung India, 2015, 32(5): 437-440.
- [8] OPITZ B, VAN LAAK V, EITEL J, et al. Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 15(12): 1294-309.
- [9] CHE C, LI J, DONG F, et al. Seasonal characteristic composition of inorganic elements and polycyclic aromatic hydrocarbons in atmospheric fine particulate matter and bronchoalveolar lavage fluid of COPD patients in Northeast China. Respir Med, 2020 (171): 106082.
- [10] COSTA C, CATANIA S, DE PASQUALE R, et al. Exposure of human skin to benzo[a]pyrene: role of CYP1A1 and aryl hydrocarbon receptor in oxidative stress generation[J]. Toxicology, 2010, 27(3): 83-86.
- [11] KIRKHAM PA, BARNES PJ. Oxidative stress in COPD[J]. Chest, 2013, 144(1): 266-273.
- [12] MOUSSA SB, SFAXI I, TABKA Z, SAAD HB, ROUATBI S. Oxidative stress and lung function profiles of male smokers free from COPD compared to those with COPD: a case-control study[J]. Libyan J Med, 2014, 9(1): 23873.
- [13] 胡进秀, 崔节达, 郭晓桐, 等. 氧化应激对慢性阻塞性肺疾病上皮-间质转化的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(11): 1135-1140.
- [14] 李勇, 焉春华, 邵玉霞. 慢性阻塞性肺疾病气道重塑的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(9): 1725-1727.
- [15] 沈敏, 唐安珏, 刘一鹏. N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及血清氧化应激指标的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(10): 11-13.
- [16] 陈玲. 香烟提取物与转化生长因子- β_1 对慢阻肺气道平滑肌细胞的影响研究[D]. 重庆: 重庆大学, 2014.
- [17] 胡进秀, 崔节达, 郭晓桐, 等. 氧化应激对慢性阻塞性肺疾病上皮-间质转化的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(11): 1135-1140.
- [18] ZHANG Z, FU C, LIU J, et al. Bian T. Hypermethylation of the Nrf2 Promoter Induces Ferroptosis by Inhibiting the Nrf2-GPX4 Axis in COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 14(16): 3347-3362.
- [19] MOI P, CHAN K, ASUNIS I, et al. Isolation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2), a NF-E2-like basic leucine zipper transcriptional activator that binds to the tandem NF-E2/AP1 repeat of the beta-globin locus control region[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994, 91(21): 9926-9930.
- [20] REY G, VALEKUNJA UK, FEENEY KA, et al. The Pentose Phosphate Pathway Regulates the Circadian Clock[J]. Cell Metab, 2016, 24(3): 462-473.
- [21] FRATTA PASINI AM, FERRARI M, STRANIERI C, et al. Nrf2 expression is increased in peripheral blood mononuclear cells derived from mild-moderate ex-smoker COPD patients with persistent oxidative stress[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 28(11): 1733-1743.
- [22] 陈启宪, 梁志科, 刘朝晖, 等. Nrf2-ARE通路的激活改善香烟提取物作用下肺泡巨噬细胞的吞噬功能[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(7): 510-516.
- [23] BLASI F, CANONICA GW, MIRAVITLLES M. Is acledinium alone or combined with a LABA a rational choice for symptomatic COPD patients[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 19.
- [24] YAO H, SUNDAR IK, HUANG Y, et al. Disruption of Sirtuin 1-Mediated Control of Circadian Molecular Clock and Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 53(6): 782-792.
- [25] MAYWOOD ES, ELLIOTT TS, PATTON AP, et al. Translational switching of Cry1 protein expression confers reversible control of circadian behavior in arrhythmic Cry-deficient mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(52): 12388-12397.
- [26] KONDRATOV RV, KONDRATOVA AA, GORBACHEVA VY, et al. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock[J]. Genes Dev, 2006, 20(14): 1868-1873.
- [27] KHAPRE RV, KONDRATOVA AA, SUSOVA O, et al. Circadian clock protein BMAL1 regulates cellular senescence in vivo[J]. Cell Cycle, 2011, 10(23): 4162-4169.
- [28] HAN D, ANTUNES F, CANALI R, et al. Voltage-dependent anion channels control the release of the superoxide anion from mitochondria to cytosol[J]. J Biol Chem, 2003, 278(8): 5557-5563.
- [29] PEKOVIC-VAUGHAN V, GIBBS J, YOSHITANE H, et al. The circadian clock regulates rhythmic activation of the NRF2/glutathione-mediated antioxidant defense pathway to modulate pulmonary fibrosis[J]. Genes Dev, 2014, 28(6): 548-560.
- [30] CHHUNCHHA B, KUBO E, SINGH DP. Clock Protein Bmal1 and Nrf2 Cooperatively Control Aging or Oxidative Response and Redox Homeostasis by Regulating Rhythmic Expression of Prdx6[J]. Cells, 2020, 9(8): 1861.
- [31] 易娜, 袁李礼. BMAL1对H₂O₂诱导的H9C2心肌细胞损伤的影响及机制探讨[J]. 天津医药, 2021, 49(8): 791-795.
- [32] 李文琪. 昼夜节律性振荡的内源性过氧化氢对生物钟的调控作用[D]. 北京: 北京协和医学院, 2020.
- [33] 倪英, 赵建, 汪强涛. 参芪注射液对慢性阻塞性肺病大鼠氧化应激及免疫炎症反应的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(21): 2252-2257.
- [34] 钱旭胜, 连乐攀, 李碧芳, 等. 喘可治注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并呼吸衰竭的效果[J]. 中国当代药, 2021, 28(9): 58-61.
- [35] 曹鸿舜. 化痰理肺汤联合西药对COPD患者应激氧化、炎症状态及肺功能的影响[J]. 中国实用医药, 2020, 15(2): 156-158.
- [36] 葛须鑫, 曹杰, 常婷婷, 等. 疏风解毒胶囊辅助治疗COPD急性加重期的效果及对患者全身炎症反应、氧化应激反应的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(30): 115-118.
- [37] 杨江明, 王红芝, 石庆新, 等. 黄芩总黄酮对慢性阻塞性肺疾病大鼠炎症和氧化应激的影响及机制研究[J]. 中国药师, 2020, 23(6): 1069-1072, 1090.
- [38] 刘彩虹, 杨红辉, 卢俊娟. 山柰酚减轻慢性阻塞性肺疾病模型小鼠的炎症反应[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(9): 1655-1661.
- [39] 居来提·艾买提, 努尔买买提·艾则孜. 中药穴位贴敷联合西医常规治疗对老年慢性阻塞性肺疾病患者炎症因子及免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(30): 3393-3396.
- [40] 贺建豪, 黄培炜, 许金森, 等. 揸针疗法对慢阻肺模型大鼠气道形态学及氧化水平的影响[J]. 山西中医药大学学报, 2022, 23(1): 17-21.



从肾论治男性更年期综合征

陈少康¹,路艺²

(1.宁夏医科大学,宁夏 银川 750004;2.宁夏医科大学附属银川市中医医院,宁夏 银川 750001)

摘要:男性更年期综合征发生于男性由中年步入老年的过渡阶段,现代研究认为中老年男子下丘脑-垂体-性腺功能的减退造成了雄激素水平下降,从而产生了一系列综合症状。中医认为先天之本在肾,肾精的充盈与否决定了整体生命活动的盛衰。通过探讨肾中精气对男性更年期综合征发病的影响,为补益肾气在临床中的应用提供一定思路。

关键词:男性更年期综合征;雄激素;肾精;先天之本

中图分类号:R277.5

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2023)06-0103-03

Discussion on the Treatment of Male Climacteric Syndrome from Kidney

CHEN Shaokang¹, LU Yi²

(1. Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China;

2. Yinchuan Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, Ningxia, China)

Abstract: Male climacteric syndrome occurs in the transition stage from middle age to old age. Modern studies believe that the hypothalamic-pituitary-gonadal function of middle and old age men leads to the decline of androgen level, resulting in a series of comprehensive symptoms. Traditional Chinese medicine believes that the origin of birth lies in the kidney, and whether the kidney essence is full or not determines the ebb and flow of the whole life activity. In this paper, the influence of kidney Qi on male climacteric syndrome was discussed to provide some ideas for the clinical application of tonifying kidney qi.

Keywords: male climacteric syndrome; androgens; kidney essence; congenital foundation

男性在步入老年后会出现各种不适症状和体征,临床上称之为男性更年期综合征(male climacteric syndrome, MCS)。其

主要临床表现为性腺功能减退,包括性欲降低和勃起功能障碍;精神心理症状,包括情绪变化,精神抑郁,悲观消极等心理

基金项目:宁夏回族自治区重点研发计划项目(2021BEG03113)

作者简介:陈少康(1995-),男,河北邯郸人,硕士在读,研究方向:中医药治疗肾病的理论、临床与实验。

通讯作者:路艺(1962-),男,宁夏银川人,主任医师,学士,研究方向:中西医结合泌尿外科。E-mail:ly6262@163.com。

[41] 黄培炜,林静瑜,周凡,等. 尺泽穴位注射对慢阻肺大鼠气道组织形态学和氧化水平的影响[J]. 临床肺科杂志,2020,25(11):1667-1671.

[42] 邢吴敏,陈与知. 二陈汤和三子养亲汤联合盐酸溴己新治疗慢性阻塞性肺疾病疗效及对气道重塑的影响[J]. 安徽医药,2021,25(6):1251-1255.

[43] 薛经纬,陶智会,李勇,等. 宽胸理肺汤合三子养亲汤对COPD大鼠炎症因子、氧化应激及凋亡相关蛋白的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(14):1487-1491,1520.

[44] 马惠苗,陈兰英,周子也. 白头翁皂苷 B4 抑制香烟烟雾诱导的慢性阻塞性肺病及癌前病变的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2021,35(10):793.

[45] 孙煜昕,杨硕,刘波,等. 发酵虫草菌粉(Cs-4)对慢性阻塞性肺疾病大鼠及肺组织蛋白质组学的作用[J]. 时珍国医国药,2021,32(12):2833-2838.

[46] 段春红. 平喘固本汤对COPD稳定期患者炎症因子、蛋白酶分子合成以及 Keap1-Nrf2-ARE 通路功能的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(10):968-971,975.

[47] 张甲翠,刘华,焦克平,等. Nrf2/ARE 在低氧时肺动脉内皮细的

表达及与黄芪多糖保护作用相关性研究. 甘肃省,甘肃省人民医院,2020-09-23.

[48] GUAN SP, TEE W, NG DS, et al. Andrographolide protects against cigarette smoke-induced oxidative lung injury via augmentation of Nrf2 activity[J]. Br J Pharmacol,2013,168(7):1707-1718.

[49] RANTZSCH U, VACCA G, DCK R, et al. Anti-inflammatory effects of Myrtol standardized and other essential oils on alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur J Med Res,2009,14(4):205-209.

[50] 林琦,李紫如,郭锦玲,等. 标准桃金娘油对慢性阻塞性肺疾病大鼠 Nrf2/HO-1 通路的影响[J]. 中国新药杂志,2021,30(22):2105-2110.

[51] 黄培炜. 基于氧化应激及炎症反应探讨尺泽穴位注射 NS 对 COPD 大鼠的作用机制[D]. 福州:福建中医药大学,2021.

[52] 谢雯芳. Bmal1 基因主导的"因时起居"行为在预防呼吸道病毒感染意义[D]. 广州:广州中医药大学,2018.

[53] 李竺,谈慧,陈丝. 穴位埋线融合中医时间医学在慢性阻塞性肺疾病稳定期的应用研究[J]. 中国实用医药,2016,11(21):267-268.