

中医药防治慢性阻塞性肺疾病研究现状述评

吴 蕾¹ 林思其¹ 陈远彬¹ 林 琳¹ 张洪春² 晁恩祥²

(1. 广州中医药大学第二临床医学院 广东省中医院呼吸科 中医证候全国重点实验室, 广州 510120;

2. 中日友好医院, 北京 100029)

【摘要】慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 严重危害人类健康, 中医药在 COPD 的早期预防、减缓进展、改善预后等方面有一定优势。本文围绕中医药防治 COPD 的病机特点、证候研究、临床研究和基础研究的现状进行述评, 为 COPD 临床诊治提供参考, 并为未来的研究方向提出建议, 包括提高中医证候客观化水平, 聚焦高质量临床研究, 关注结局指标的选择, 开展中医药防治 COPD 前期的原始研究, 提升基础研究的中医内涵以及中药创新研发。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病; 中医; 中药; 述评

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2024.04.001

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 具有高患病率、高致残率、高病死率的特点, 已成为全球第三大死亡原因^[1]。随着人口老龄化和吸烟人群的增加, COPD 的患病率将继续上升^[2], 目前全球 COPD 患病率为 10.3%^[3], 亚洲为 13.5%^[4], 我国有近 1 亿 COPD 患者^[5], 占全球 COPD 总经济负担的 32%。COPD 属于中医学“咳嗽”“喘病”“肺胀”等范畴, 中医药在 COPD 的早期预防、减缓进展、改善预后等方面有一定优势。本文围绕中医药防治 COPD 的临床与基础研究进行总结和述评, 为临床诊治提供更多参考, 并为未来的研究方向提出建议。

1 病因病机

1.1 本虚标实

COPD 以本虚为主, 复感外邪则虚中夹实, 发病内因为脏腑功能失调, 主要与肺、脾、肾相关, 因咳喘反复发作, 致肺脏虚损, 肺虚则气失所主, 致喘促加重; 子盗母气, 脾脏受累, 运化失职, 致痰饮内生, 病久及肾而致肾不纳气; 外因为六淫邪气侵袭肺卫, 导致宣降失和, 肺气不利, 引动伏痰, 则发生咳喘等症。晁恩祥^[6-7]认为 COPD 的病机特点是本虚标实, 本虚源于肺、脾、肾三脏虚损, 标实为外邪、痰浊和血瘀。急性加重期以标实为主, 风邪犯肺是导致急性发作的重要因素, 稳定期以肺肾不足为主, 属肺肾两虚之虚喘。

早期以肺病为主, 随病情进展累及脾肾心等多脏受累, 终致气血阴阳亏虚, 痰湿瘀热阻滞, 变证多端。

1.2 正虚积损

武维屏^[8-9]认为, 肺气亏虚、痰瘀互结、闭郁肺络是 COPD 难以治愈的关键因素, 气虚是其病理基础, 痰浊、瘀血是其主要病理因素, 虚、痰、瘀血贯穿疾病始终。同时, 肝肺共司气血津液之调畅, 气郁气逆、痰浊瘀血的产生均与肝肺密切相关。李建生^[10]提出“正虚积损”是 COPD 的核心病机, 正气亏虚, 禀赋不足, 久病体虚是发病的主因; 外感六淫、香烟烟雾、粉尘颗粒诱发本病发作; 正虚不运, 酿生痰瘀, 痰瘀常互结成积, 复愈损伤正气, 痰瘀互结是本病进展的主要因素。

1.3 肺络癥瘕

韩明向^[11]提出“肺络阻滞”是 COPD 的病机特点, 肺气虚无力贯心脉、布津液, 继而累及脾肾, 加之久病气血亏乏, 肺络气血津液运化失常, 致痰瘀形成, 内生邪气入络, 加重肺之络脉阻滞, 产生新的气滞、血瘀、痰郁、津聚等病理变化, 痰瘀阻络更甚。王琦^[12]认为“毒损肺络”是 COPD 的主要病机, “肺络癥瘕”形成是 COPD 难治的关键环节。毒邪是肺络受损的直接致病因素, 而肺虚络损是发病内因, 毒损肺络是早期 COPD 的始动因素, 癥瘕形成、痹阻肺络则是 COPD 后期气

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82074343, 82074370); 广州市重点实验室建设项目(2023A03J0226); 广东省中医院中医药科学技术研究专项(YN2023MS02)

作者简介: 吴蕾, 女, 46 岁, 博士, 主任中医师。研究方向: 中医药防治慢性气道疾病的临床与基础研究。

引用格式: 吴蕾, 林思其, 陈远彬, 等. 中医药防治慢性阻塞性肺疾病研究现状述评[J]. 北京中医药, 2024, 43(4): 340-346.

道重塑的基本病机。

1.4 宗元亏虚

洪广祥^[13]提出, COPD 以宗气虚为本, 是发病的关键因素, 可致反复感邪, COPD 反复发作; 宗气虚又是导致痰瘀的主要原因, 痰瘀是标; 后期由肺及心, 出现呼吸衰竭、心力衰竭和呼吸肌疲劳等并发症, 既是宗气虚衰的结果, 又进一步加重宗气虚衰。林琳^[14]认为宗元气虚在 COPD 的发生发展和变化中发挥着重要作用, COPD 的主要病机为肺脾气虚, 致宗气虚衰, 久病咳喘, 日久累及于肾, 耗损元气; 同时因肺脾肾失司, 津液输布失常, 酿生痰、湿、瘀, 阻碍元气的敷布和充养, 元气不足且布散无力可加重肺虚, 进而咳喘加重, 如此恶性循环, 缠绵难愈。

2 中医证候研究

2.1 证候分布规律

证候是疾病发展某一阶段病因、病理、病位、病势的综合表现, 对证候分布规律的研究有利于总体把握 COPD 证候特点以指导临床治疗。有研究^[15]对住院系统中 3 096 例 COPD 急性加重期(AECOPD) 患者信息进行调查, 发现证候多表现为虚实夹杂, 虚证前 3 位依次为肺脾肾虚证、肺脾两虚证和肺气亏虚证, 实证前 3 位依次为痰湿阻肺证、湿热瘀阻证和痰热壅肺证。另有研究^[16]纳入 890 例 COPD 稳定期患者, 轻中度 COPD 的证候分布依次为肺气虚证、肺脾气虚证、肺肾气虚证、血瘀证、痰湿阻肺等, 重度 COPD 患者的证候依次为肺肾气虚证、肺脾气虚证、肺肾气阴两虚证、血瘀证、痰湿阻肺证等; 随着肺功能下降, 肺气虚证频率渐低, 而肺脾气虚证、肺肾气虚证、肺肾气阴两虚证、血瘀证、痰湿阻肺证的频率渐高。

2.2 证候诊断标准

中医证候诊断标准是实现中医证候规范化、诊疗标准化的前提, 是中医诊疗水平与科研质量的保障。有研究^[17]基于肺气虚分度理论对 COPD 中医证候演变规律及其兼夹证进行总结, 形成 COPD 的肺气虚、肺脾气虚、肺肾气虚、肺虚痰浊、肺虚痰热和肺虚痰瘀的证候诊断标准。还有研究在文献分析的基础上, 综合临床调研及专家咨询问卷分析结果, 采用医学统计方法、自适应模糊推理系统技术及德尔菲法建立 COPD 急性加重期和稳定期的证候诊断标准^[18-19]。中华中医药学会肺系病专业委员会通过文献研究、临床调研, 采用统计分析、模糊神经网络技术分析的结果并

结合专家意见, 制定并发布了《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011 版)》^[20], 将 COPD 的证候分为虚证类、实证类和兼证类(血瘀证), 急性加重期以实证为主, 常兼见虚证; 稳定期以虚证为主, 常兼见血瘀、痰浊。

2.3 证候实质研究

许多研究探讨了不同证候的生理、生化指标差异, 但单一物质或指标无法真正阐明证候的实质^[21]。为揭示中医证候代表的非线性复杂巨系统, 近年开始将系统生物学引入中医证候实质研究^[22]。如有研究^[23]通过超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱对 COPD 肺气虚证以及健康人群组的代谢轮廓进行分析, 发现 COPD 肺气虚证组西酞普兰醛、11 β , 17 β -二羟基-4-雄烯-3-酮、N1-甲基-2-吡啶酮-5-羟基胺的含量显著上调, L-胱硫醚、原卟啉原 IX、双氢睾酮、D-尿素胆原的含量则明显下降, 提示 COPD 肺气虚可能与半胱氨酸和蛋氨酸代谢、卟啉与叶绿素代谢等代谢相关。还有研究^[24]运用代谢组学对比 AECOPD 痰热壅肺证患者与健康人的尿液, 发现半胱氨酸、甲酰蛋氨酸、色氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、泛酸、咖啡因及可可碱可能是 AECOPD 痰热壅肺证尿液代谢标志物, 涉及半胱氨酸和蛋氨酸代谢等通路, 通过能量代谢、氧化与抗氧化应激平衡及炎症反应等机制影响人体。另一项研究^[25]通过收集 AECOPD 血样, 检测 RhoA 基因在 AECOPD 不同证型患者血液中的表达量, 发现 Wnt/PCP 信号通路中 RhoA mRNA 的相对表达量在 5 组中医证型中存在差异, 其中痰浊壅肺组<痰热郁肺组/痰蒙神窍组<肺肾气虚组<阳虚水泛组, 且存在直线线性相关关系。

3 中医药临床研究

近年来, 中医药治疗 COPD 的临床研究质量有所提升, 在稳定期可减少急性加重频率、改善生存质量和提高运动耐力, 在急性加重期可改善症状、减少抗生素使用时间和降低病死率。

3.1 COPD 稳定期

COPD 稳定期的治疗目标是减少症状(缓解症状, 提高运动耐力和健康状态)和降低风险(预防进展, 防治急性加重, 降低病死率)^[26]。

(1) 减少急性加重频率: COPD 急性加重是加速病情恶化并导致早期死亡的关键因素, 因此减少急性加重频率是治疗的重要目标。由于急性加重受季节、气候影响较大, 故以急性加重为主要结局指标的研究至少需观察 1 年。1 项多中心随机

对照试验^[27]纳入 280 例 GOLD3~4 级的肺脾气虚、肺肾气虚或肺肾气阴两虚的 COPD 患者,服用补肺益肾颗粒或安慰剂 52 周,结果提示与安慰剂相比,补肺益肾颗粒组的急性加重发生率减少 35%,因急性加重导致的住院率减少 18%。另 1 项多中心随机对照试验^[28]纳入 276 例气虚痰瘀证 COPD 患者,随机服用健脾益肺 II 号或安慰剂,治疗 52 周,结果提示健脾益肺 II 号与安慰剂相比,可减少患者急性加重频次 0.47 次/年。还有研究^[29]纳入 240 例轻至重度 COPD 稳定期患者,服用玉屏风颗粒或安慰剂,治疗 52 周,结果提示与安慰剂比较,玉屏风颗粒可以有效减少患者急性加重频次 0.40 次/年,且可延长首次及二次急性加重的时间。

(2) 改善生存质量:改善生存质量是中医治疗的优势,也是患者关注的结局指标。疾病特异性量表有圣乔治呼吸问卷 (SGRQ)、COPD 评估测试 (CAT)、COPD 生存质量测评表 (COPD-QOL) 和 COPD 患者报告的临床结局量表 (COPD-PRO) 等^[30],普适性量表有 SF-36 等。1 项关于人参标准提取物治疗 COPD 的临床研究^[31],是中医药治疗 COPD 领域的国际多中心临床研究,患者随机分为人参组和安慰剂组,治疗和随访各 24 周,亚组分析显示,人参可改善中国人群的 CAT 评分、SF-36 评分。另 1 项研究^[32]纳入 4 家三甲医院的 192 例 COPD 稳定期患者,随机分为常规治疗+益肺炎组和常规治疗组,治疗 3 个月,随访 12 个月,结果显示,常规治疗+益肺炎组的 CAT 评分、PRO 临床症状领域评分、健康满意度领域评分、疗效满意度领域评分及总积分均较常规治疗更优。还有研究^[33]纳入 120 例 COPD 患者,在茛达特罗吸入的基础上,随机分为肺康复组或太极拳组,持续 12 周,结果发现,干预结束后,2 组间 SGRQ 差值为 0.48 分,第 24 周差值为 4.5 分,提示太极拳与肺康复比较,在改善生存质量方面更具优势。

(3) 改善肺功能:第一秒用力呼气容积 (FEV₁) 年下降速率常用于评估 COPD 严重程度和生存情况^[34],FEV₁ 下降速率快提示患者存在预后不良。目前西医证实能延缓肺功能下降速率的措施只有戒烟^[35]。药物治疗对延缓肺功能下降有潜在益处,但尚缺乏充分的证据^[26]。较多临床研究对中医药干预肺功能进行评价,但多为治疗前后差值比较,针对 FEV₁ 年下降速率的研究较少。1 项研究^[36]纳入稳定期 COPD 患者 (GOLD 1~3 级) 352 例,随机分为中医辨证治疗+西药治疗组和西

药治疗组,治疗 6 个月,随访 12 个月,结果提示中西医结合治疗的患者 FEV₁ 增加 4.16 mL/年,而对照组下降 52.54 mL/年。

(4) 提高运动耐力:6 分钟步行试验 (Six-minute walk test, 6MWT) 是一种用于评估人体运动耐力的测试,与 COPD 患者病死率及急性加重风险有关。研究^[37]提示每周 4 次六字诀训练+步行 30 min/d,坚持 6 个月,与仅步行 30 min/d 的 COPD 患者相比,6MWT 的改善幅度更大 (10.6 m)。1 项系统评价^[38]纳入 16 项补中益气汤治疗 COPD 稳定期的临床研究,结果提示,与常规治疗相比,补中益气汤联合常规治疗的患者临床改善更明显,6MWT 平均增加 51.22 m。

3.2 AECOPD

AECOPD 的治疗应关注减少后续不良事件的发展,并强调减少抗生素和糖皮质激素的使用^[39],其治疗目标是使本次急性加重的影响最小化,并预防急性加重事件的再发生^[26]。

(1) 改善临床症状:急性加重表现为呼吸道症状的恶化,是 AECOPD 首要关注目标。有研究纳入 330 例 AECOPD 痰热腑实证患者,在常规治疗基础上,随机接受新加宣白承气颗粒+布地奈德和布地奈德+安慰剂治疗,结果提示中西医结合治疗在改善中医证候积分、痰湿评分、便秘评分以及呼吸困难严重度方面优于西药组^[40]。

(2) 减少抗生素使用时间:AECOPD 常伴有呼吸道感染,许多中药有抗炎作用,故使用中药减少抗生素用量成为临床关注的方向。1 项针对 AECOPD 痰热蕴肺证的患者,比较常规治疗与常规治疗+清金化浊方的疗效,结果提示清金化浊方可减少抗生素使用 1.75 d^[41]。另 1 项临床研究^[42]在常规治疗基础上,联合加味大承气汤治疗 AECOPD 肺热腑实证患者,可缩短抗生素使用 3.17 d。

(3) 降低病死率:病死率作为 COPD 的终点指标,可直接反映临床结局,但相关研究较少。1 项回顾性队列研究^[43]提取了 2011—2019 年住院 COPD 患者的电子病历,通过倾向性评分进行匹配,最终纳入 4 325 例患者,结果提示西医常规治疗联合中医辨证治疗后,病死率的绝对风险与西医常规治疗比较降低 5.2%,调整后的病死率 HR 为 0.13。另 1 项研究^[44]纳入 160 例脾肾阳虚证和痰湿内蕴证的 AECOPD 合并呼吸衰竭患者,随机分为试验组和安慰剂对照组,2 组均予常规西医治疗,试验组同时联合肺衰合剂,治疗 2 周,结果提

示,与对照组比较,试验组治疗后 28 d 全因病死亡率差异无统计学意义,而呼吸衰竭病死率则明显降低。

3.3 COPD 前期

COPD 前期 (Pre-COPD) 是指有慢性咳嗽咯痰等呼吸道症状,和/或肺气肿等影像学改变、肺功能轻度异常,但尚未出现气流受限,即舒张后 $FEV_1/FVC \geq 0.70$,是目前防控 COPD 的研究热点^[45]。“治未病”是中医的特色与优势,根据中医体质的不同,通过养生调理,对 COPD 高危人群进行重点预防和早期诊治;通过饮食、运动锻炼和情志调摄等方式进行调理,还可通过中药复方内服、穴位贴敷、针灸、耳穴、拔罐、气功等措施改善肺功能,延缓疾病进展^[46]。但目前针对 COPD 前期的中医药干预仅限于理论探讨,尚缺乏临床研究证据。

4 中医药基础研究

4.1 病证结合动物模型

病证结合动物模型是中医药基础研究的重要工具。病证结合动物模型可概括为 2 大类:一是病理病因复合因素造模,将导致“病”形成的病理因素与“证”形成的病因因素先后或同步施加于实验动物;二是疾病模型辨证造模,即不施加与“证”相关的致病因素,通过正向思维评价或逆向思维反证,从疾病模型中探寻中医证候属性^[47]。1 项研究^[48]通过烟熏和慢性感染相结合的方法构建 COPD 疾病大鼠模型,再将动物暴露于风速 0.6 m/s 的 -8℃、湿度为 75% 的湿冷环境中进行刺激,建立了 COPD 痰湿证大鼠模型。另有研究^[49]通过熏烟联合脂多糖气管滴注的方法构建 COPD 肺气虚病证结合大鼠模型,再通过苦寒泻下药物如番泻叶浸液灌胃,构建 COPD 肺脾气虚病证结合模型。在疾病模型辨证造模方面,有研究采用脂多糖联合熏烟法建立 COPD 大鼠模型,发现大鼠出现平静及游泳后呼吸频率加快、喘息气促、动则尤甚,体重减轻、增幅小的消瘦表征,毛色亮度值偏低等毛发干枯表征;力竭游泳时间和距离缩短、活动能力不足、四肢抓力下降等气虚表征;随着时间增长,上述表征逐渐加重,且舌质、舌色及舌下络脉评分出现明显血瘀征象。可见, COPD 大鼠模型的证候演变早期以气虚为主,晚期出现气虚血瘀的证候表征^[50]。

4.2 中医药作用机制

(1) 抗炎抗氧化:研究^[51]发现补肾益气方可

通过减少炎症细胞浸润以减轻 COPD 大鼠模型的肺部炎症,其机制可能是通过下调 CXCL1/CXCL5/CXCL8-CXCR2 轴,抑制 IL-17A、IL-17F 及其下游细胞因子 IL-6、TNF α 、IL-1 β 和 COX2,从而抑制中性粒细胞趋化性。还有研究^[52]发现,常规治疗联合泻肺定喘汤治疗 AECOPD,与常规治疗的对照组比较,中西医结合组 SOD 明显高于对照组,而 PCT,CRP 和 TGF β 1 水平低于对照组,提示泻肺定喘汤既可减轻气道炎症,又能提高抗氧化能力,促进肺功能改善,从而提高临床疗效。

(2) 抑制蛋白酶-抗蛋白酶失衡:有研究^[53]发现,益气排毒通络方可通过降低 TGF β 1 蛋白的表达,调节中性粒细胞弹性蛋白酶 (NE)、 α 1 抗胰蛋白酶 (α 1AT)、NE/ α 1AT 水平,提示益气排毒通络方可从多靶点、多通路作用,减少肺组织损伤,发挥防治 COPD 的作用。

(3) 减轻气道黏液高分泌:有研究^[54]发现,清金化痰汤通过调节 NE/EGFR/MUC5AC 信号转导通路,可有效降低 COPD 模型大鼠肺组织 NE、表皮生长因子、黏蛋白 5AC,抑制气道黏液高分泌。

(4) 抑制细胞衰老:通塞颗粒主要通过调节 MAPK-SIRT1-NF- κ B 信号通路,降低 AECOPD 大鼠模型促炎细胞因子 (IL-6、IL-1 β 和 TNF- α)、基质金属蛋白酶 (MMP-2、MMP-9)、衰老关键调节因子 (p21、p53) 以及凋亡标志物 γ H2AX 的表达水平,抑制细胞衰老来改善 AECOPD^[55]。

(5) 调节免疫:六味补气胶囊可降低 AECOPD 患者血清 Th 细胞含量,增加 Treg 细胞含量,减轻急性加重症状^[56]。麻杏石甘汤通过抑制 IL-12/STAT4 通路并促进 IL-4/STAT6 通路表达,对 Th1 的分化起抑制作用^[57]。小青龙汤可在升高血清 IFN-含量的同时降低 IL-4 含量,调节 AECOPD 患者 Th1/Th2 型细胞因子水平,提高机体免疫力^[58]。

此外,网络药理学为中药复方多靶点、多成分、整体性、系统性作用机制研究提供了强有力的技术支撑^[59]。1 项网络药理学研究针对健脾益肺 II 号筛选出 88 种生物活性成分,342 个靶点,富集分析结果提示健脾益肺 II 号可能通过 IL-17 通路,以 Hsp90、MAPKs、ERK、AP-1、TNF- α 、IL-6、COX-2、CXCL8 和 MMP-9 作为治疗 COPD 的关键靶点;根据分子对接结果,观察到前 10 个生物活性成分对 24 个核心靶蛋白表现出强大的结合力;最后在体外和体内实验中对以上结果进行验证,揭示了健脾益肺 II 号通过调控 IL-17 通路的 IL-17/

MAPK/AP-1 信号轴以改善 COPD^[60]。

5 总结与展望

5.1 提高中医证候客观化水平

COPD 的中医证候研究尚缺乏全国性大规模的多中心研究, 中医证候缺乏客观、量化的评估标准。以组学为代表的系统生物学研究为中医证候研究带来契机, 但将证候实质总结为单一的组学紊乱有一定的局限性。未来应立足于整体观, 综合考虑组学特点与证候的关系, 集合组学技术开展大规模研究, 为 COPD 中医证候的客观化提供生物学基础。

5.2 聚焦高质量临床研究

中医药防治 COPD 的临床研究已取得较大进展, 但中医外治法如针灸、穴位贴敷、运动疗法等干预 COPD 的临床研究, 干预措施标准化不足, 样本量有限, 证据质量还有待提高。未来应加强多个研究团队间的合作, 开展多中心、大样本、高质量的临床研究, 为中医药防治 COPD 提供更多高质量研究证据。在研究设计方面, 应有方法学和统计学专家参与, 项目启动前完成方案注册, 实施时做好质控和监查, 发表时遵照 CONSORT 声明, 均有利于提高研究质量。

5.3 关注结局指标的选择

中医药临床研究在延缓肺功能 FEV₁ 下降速率, 缩短急性加重病程, 降低病死率等方面仍缺乏充分证据支持。结局指标应充分考虑不同分期的核心指标集和中医指标, 制定适宜的疗效评价指标, 并探索中医药治疗 COPD 的核心指标集^[61]。结合中医药作用的优势环节, 急性加重期关注减少抗生素和糖皮质激素的使用, 降低病死率或治疗失败率; 稳定期适当开展长病程研究, 评价中医药对肺功能 FEV₁ 下降速率的干预效果。同时, 中医常在西医治疗的基础上叠加, 应开展卫生经济学评价, 从而为中医药提升临床价值, 降低疾病负担提供依据。

5.4 开展中医药防治 COPD 前期的原始研究

COPD 病死率高, 疾病负担沉重, 越早进行干预, 越有利于延缓进展和改善预后。但目前尚缺乏中医药防治 COPD 前期的原始临床研究证据。“治未病”是中医的优势, 将中医的诊断技术, 以及各种药物和非药物疗法, 融入到现代医学的早期筛查和预防工作中, 以期能早期识别并干预最有可能进展为 COPD 的前期人群, 对于疾病防控具有重要意义。

5.5 提升基础研究的中医内涵

中医药防治 COPD 的基础研究在阐释中医药作用机理方面取得一定进展, 中药可通过抗炎抗氧化、调节免疫等方面发挥作用, 网络药理学和组学等新技术、新方法则为中药复方的多靶点机制研究带来机遇, 有利于从整体角度将中医药作用机制说清楚、讲明白。病证结合动物模型种类繁多, 尚缺少公认的造模方法和评价指标; 多数研究针对单一信号通路或单一机制进行研究, 未关注对中医原创理论的探索, 以及研究对临床应用的指导意义, 未来应更注重提升基础研究的中医内涵。

5.6 中药创新研发亟待突破

市场上治疗 COPD 的中成药品种十分有限, 近十年暂无任何治疗 COPD 的中药品种获新药证书, 仅有少数中药获得临床批件, 部分正在进行临床试验。COPD 属于重大疑难病, 新药研发难度大, 多数研究的中药缺乏创新性, 低水平重复现象严重。未来应加强证候研究, 明确临床定位, 注重经方、验方的挖掘和研发, 明确中药有效组分, 运用多学科优势最大化发挥药效, 以临床价值为导向, 探索中药新药研发的新模式。

参考文献

- [1] CHEN S, KUHN M, PRETTNER K, et al. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020–50: a health-augmented macroeconomic modelling study[J]. Lancet Glob Health, 2023,11(8):e1183–e1193.
- [2] CHRISTENSON SA, SMITH BM, BAFADHEL M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2022, 399(10342):2227–2242.
- [3] ADELOYE D, SONG P, ZHU Y, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis[J]. Lancet Respir Med, 2022,10(5):447–458.
- [4] YANG IA, JENKINS CR, SALVI SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment[J]. Lancet Respir Med, 2022,10(5):497–511.
- [5] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2018,391(10131):1706–1717.
- [6] 郭永红, 王辛秋, 杨少琴, 等. 晁恩祥慢性阻塞性肺疾病

- 辨治特色[J]. 北京中医药, 2018, 37(1): 54-56.
- [7] 李颖, 刘剑, 王辛秋, 等. 晁恩祥治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期经验[J]. 北京中医药, 2020, 39(11): 1174-1176.
- [8] 郑佳昆, 晏军, 孟玉凤, 等. 武维屏从肝论治慢性阻塞性肺疾病经验探析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2753-2755.
- [9] 武维屏. 武维屏学术思想及临床经验集[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2014.
- [10] 李建生. 正虚积损为慢性阻塞性肺疾病的主要病机[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(8): 1710-1713.
- [11] 朱慧志, 韩明向. 慢性阻塞性肺疾病络病病机演变探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(6): 456-459.
- [12] 吴海斌, 王琦, 张永生, 等. 基于“毒损肺络”理论对慢性阻塞性肺疾病的病机探讨[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4520-4522.
- [13] 王丽华. 洪广祥运用宗气理论治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的经验继承与临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [14] 吴蕾, 郑俐慈, 陈远彬, 等. 基于宗气、元气理论探讨慢性阻塞性肺疾病的病机与辨治[J]. 中医杂志, 2023, 64(14): 1440-1443.
- [15] 赵文翰, 褚美玲, 许坚, 等. 3096 例慢性阻塞性肺疾病住院患者的临床及中医证候特征分析[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(5): 806-812.
- [16] 王至婉, 李建生, 王明航, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期肺功能与证候分布规律的相关性[J]. 中医杂志, 2011, 52(16): 1376-1378.
- [17] 安徽省中医药学会中医肺病专业委员会 国家中医药管理局 COPD 肺气虚证重点研究室. 基于肺气虚分度理论的慢性阻塞性肺疾病中医证候演变及其兼夹证专家共识[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015(2): 113-114.
- [18] 李建生, 王至婉, 李素云, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期证候诊断标准的建立[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(7): 1199-1202.
- [19] 李建生, 王至婉, 余学庆, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候诊断标准的建立[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7): 971-975.
- [20] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011 版)[J]. 中医杂志, 2012, 53(2): 177-178.
- [21] 张海龙, 司一妹. 基于代谢组学的中医证候研究意义及实践探索[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 21-24.
- [22] 赵正阳, 王至婉. 以代谢组学技术为代表的系统生物学技术在慢性阻塞性肺疾病研究中的运用[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(12): 23-26.
- [23] 段飞, 李曼曼, 李伟霞, 等. 慢性阻塞性肺疾病肺气虚证的血清代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2251-2256.
- [24] 刘锐, 刘付昌盛, 卢梦月, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重痰热壅肺证尿液代谢组学研究[J]. 河北中医, 2023, 45(4): 583-588.
- [25] 张军, 葛正行, 周洵, 等. Wnt/PCP 信号通路中 RhoA mRNA 与 AECOPD 中医证型的相关性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 73-77.
- [26] Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 [EB/OL]. [2023-12-11]. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.
- [27] YU XQ, DI JQ, ZHANG W, et al. Bu-Fei Yi-Shen Granules Reduce Acute Exacerbations in Patients with GOLD 3-4 COPD: A Randomized Controlled Trial[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2023, 18: 2439-2456.
- [28] CHEN Y, GONG X, ZHOU M, et al. Treatment with JianPiYiFei II granules for patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: A 52-week randomised, double-blinded, placebo-controlled, multicentre trial[J]. Phytomedicine, 2022, 100: 154057.
- [29] MA J, ZHENG J, ZHONG N, et al. Effects of YuPingFeng granules on acute exacerbations of COPD: a randomized, placebo-controlled study[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 3107-3114.
- [30] 杨建雅, 李素云. 慢性阻塞性肺疾病不同测评工具比较[J]. 中医学报, 2014, 29(6): 790-792.
- [31] SHERGIS JL, THIEN F, WORSNOP CJ, et al. 12-month randomised controlled trial of ginseng extract for moderate COPD[J]. Thorax, 2019, 74(6): 539-545.
- [32] 王明航, 谢洋, 史阳琳, 等. 益肺炎对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者生存质量和疗效满意度的影响多中心随机对照研究[J]. 中医杂志, 2019, 60(14): 1202-1208.
- [33] POLKEY MI, QIU ZH, ZHOU L, et al. Tai Chi and pulmonary rehabilitation compared for treatment-naïve patients with COPD: A randomized controlled trial[J]. Chest, 2018, 153(5): 1116-1124.
- [34] LABAKI WW, GU T, MURRAY S, et al. Causes of and Clinical Features Associated with Death in Tobacco Cigarette Users by Lung Function Impairment[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 208(4): 451-460.
- [35] VAN EERD EA, VAN DER MEER RM, VAN SCHAYCK OC, et al. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016(8): D10744.
- [36] LI SY, LI JS, WANG MH, et al. Effects of comprehensive therapy based on traditional Chinese medicine patterns in stable chronic obstructive pulmonary disease: a four-center, open-label, randomized, controlled study[J]. BMC Complement Altern Med, 2012, 12: 197.
- [37] XIAO CM, ZHUANG YC. Efficacy of Liuzijue Qigong in individuals with chronic obstructive pulmonary disease in

- remission[J]. J Am Geriatr Soc, 2015,63(7):1420-1425.
- [38] CHEN Y, SHERGIS JL, WU L, et al. A systematic review and meta-analysis of the herbal formula Buzhong Yiqi Tang for stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. Complement Ther Med, 2016,29:94-108.
- [39] 孔德昭, 王科雯, 罗文晔, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期诊疗指南评价与综合分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023,29(8):1307-1317.
- [40] QI R, ZHANG H, LI D, et al. The efficacy and safety of Xinjia Xuanbai Chengqi Granules in acute exacerbation of COPD: A multicentre, randomised, double-blind, controlled trial[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022:7366320.
- [41] 吴蔚, 王彬, 汪伟, 等. 清金化浊方对感染性慢性阻塞性肺疾病急性加重患者抗生素疗程的影响[J]. 中医杂志, 2017,58(20):1764-1767.
- [42] 邵娜. 加味大承气汤改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期肺热腑实证患者炎症反应的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2014,41(9):1923-1926.
- [43] XU N, ZHONG K, YU H, et al. Add-on Chinese medicine for hospitalized chronic obstructive pulmonary disease (CHOP): A cohort study of hospital registry[J]. Phytomedicine, 2023,109:154586.
- [44] 高培阳, 周平, 张川, 等. 中西医结合综合治疗脾肾阳虚和痰湿内蕴证慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭患者的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014(4):245-248.
- [45] HAN MK, AGUSTI A, CELLI BR, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021,203(4):414-423.
- [46] 侯伟青, 齐亚丽, 吴孟畔. 基于中医体质学说探析 COPD 的病机与防治[J]. 临床医学进展, 2022,12(10):9228-9233.
- [47] 钟森杰, 李静, 李琳, 等. 病证结合动物模型研究思路述评[J]. 中国中医药信息杂志, 2021,28(8):141-144.
- [48] 李素云, 乔翠霞, 李建生, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰湿证模型的建立与评价[J]. 中华中医药杂志, 2012,27(3):585-590.
- [49] 丁焕章, 吴迪, 杨勤军, 等. 慢性阻塞性肺疾病肺脾气虚证大鼠模型的建立及评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023,29(23):47-55.
- [50] 王智超, 吴雨潇, 王振兴, 等. LPS 联合烟熏致 COPD 大鼠模型的证候判定[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020,22(6):2035-2042.
- [51] KONG Q, WANG B, ZHONG Y, et al. Modified Bushen Yiqi Formula mitigates pulmonary inflammation and airway remodeling by inhibiting neutrophils chemotaxis and IL17 signaling pathway in rats with COPD[J]. J Ethnopharmacol, 2024,321:117497.
- [52] 冯超, 王秀兰, 李春盈. 泻肺定喘汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热阻肺型患者血清 MMP-2、TGF- β 1、SOD 及肺功能的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(5):757-761.
- [53] 童佳欢. 益气排毒通络方对 COPD 大鼠治疗效果及调控 NE/MT 作用机制的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2018.
- [54] 冯淬灵, 司娜, 王骏, 等. 清金化痰汤对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠肺组织中性粒细胞弹性蛋白酶及黏蛋白基因表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2015(5):76-79.
- [55] TAO L, LU X, FU Z, et al. Tong Sai Granule improves AECOPD via regulation of MAPK-SIRT1-NF- κ B pathway and cellular senescence alleviation[J]. J Ethnopharmacol, 2023,314:116622.
- [56] 王成阳, 刘向国, 彭青和, 等. 六味补气胶囊对 COPD 急性加重患者 Treg 及 Th1、Th2、Th17 型细胞的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014,29(6):1978-1981.
- [57] 左华, 钱卫东. 麻杏甘石汤对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织 STAT4、STAT6 蛋白表达的影响[J]. 海南医学院学报, 2019,25(12):892-895,900.
- [58] 姜国伟, 臧敏. 小青龙汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 Th1/Th2 型细胞因子水平的影响[J]. 浙江中医杂志, 2013,48(11):788-790.
- [59] 陈海彬, 周红光, 李文婷, 等. 网络药理学: 中药复方作用机制研究新视角[J]. 中华中医药杂志, 2019,34(7):2873-2876.
- [60] XIE D, QUAN J, YU X, et al. Molecular mechanism of Jianpiyifei II granules in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: Network pharmacology analysis, molecular docking, and experimental assessment [J]. Phytomedicine, 2024,126:155273.
- [61] 赵慧怡. 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病核心指标集研究[D]. 天津:天津中医药大学, 2022.

Review on research status of prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease with traditional Chinese medicine

WU Lei, LIN Siqi, CHEN Yuanbin, LIN Lin, ZHANG Hongchun, CHAO Enxiang

(收稿日期: 2024-04-01)