

DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2023.09.19

·综述·

中药治疗慢性阻塞性肺疾病机制的研究进展*

贾蓓^{1,2}, 何家琛^{1,2}, 李佳玮^{1,2}, 刘志东^{1,2}

(1.天津中医药大学, 现代中药发现与制剂技术教育部工程中心, 天津 301617; 2.天津中医药大学, 组分中药国家重点实验室, 天津 301617)

摘要:慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的以持续气流受限为临床特征的疾病, 表现为慢性支气管炎、肺实质病变、肺气肿、大气道炎症和重塑等病理特征, 其患病率高、致残率高、病死率高, 是全球死亡主要原因之一。治疗 COPD 常采用药物治疗的方式, 如糖皮质激素类或支气管扩张剂等, 其易出现耐药性, 不良反应(皮疹、心动过速、头晕、代谢紊乱、精神障碍等)较多。中药可改善 COPD 患者肺功能与临床症状, 减少 COPD 疾病的加重或复发, 在治疗 COPD 方面具有一定前景。文章通过阐述 COPD 的发病机制、中药治疗 COPD 药理作用与治疗机制为研究, 对进一步探索中药资源成为活性明确、安全性好的 COPD 治疗药物具有重要意义。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 发病机制; 中药

中图分类号: R563

文献标志码: A

文章编号: 1672-1519(2023)09-1208-10

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的以持续气流受限为临床特征的疾病, 表现为慢性支气管炎、肺实质病变、肺气肿、大气道炎症和重塑等病理特征^[1]。COPD 患病率高、致残率高、病死率高, 全球患病人数 3.84 亿人, 每年死亡人数 350 万人, 是世界死亡主要原因之一^[2]。COPD 的发病诱因与肺部对有害颗粒或气体的异常炎症反应相关, 吸烟是最主要的危险因素, COPD 与肺部对香烟烟雾等有害气体的异常炎症反应有关^[3]。目前, 治疗 COPD 常采用药物治疗的方式, 如糖皮质激素类或支气管扩张剂等, 但其易出现耐药性, 不良反应(皮疹、心动过速、头晕、代谢紊乱、精神障碍等)较多, 仅缓解疾病症状, 而不可预防疾病发展^[4-5]。中药在临床治疗 COPD 中发挥着越来越重要的作用^[6]。研究发现, 中药在改善 COPD 患者肺功能、临床症状及生活质量方面均优于西药, 可显著减少 COPD 疾病的加重或复发, 降低药物对机体所造成的毒副作用^[7-8]。本文从 COPD

的发病机制、中药治疗 COPD 的药理作用与治疗机制进行归纳总结, 对中药资源开发成为活性明确、安全性好的 COPD 药物具有重要意义。

1 COPD 的发病机制

COPD 的发病主要由两种因素影响: 外界因素(吸烟、空气污染、粉尘等刺激)与内部因素(遗传因素等), 其通过影响炎症反应、氧化应激反应、细胞凋亡、蛋白酶/抗蛋白酶失衡、气道重塑等多种调节机制影响机体反应。见图 1。

1.1 炎症反应

COPD 是由气道的重塑和肺实质性破坏所引起, 气管内存在大量的炎症因子与炎性细胞浸润, 中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、树突细胞等炎症细胞参与炎症反应释放炎性介质, 刺激肺细胞发生炎症反应, 破坏肺结构。巨噬细胞常出现于肺泡损伤部位, 其数量与肺损伤严重程度呈相关性存在。香烟烟雾(CS)可激活巨噬细胞, 释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)趋化因子(CXCL)、活性氧(ROS)等炎性介质^[9]。TNF- α 、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)等炎性因子的增加可促进核因子- κ B(NF- κ B)的有效激活, 常释放 ROS, 诱导炎症因子向受损部分聚集, 促进内皮细胞的过度增生并破坏其结构, 引起严重的气道炎症与重塑^[10]。同时, 中性粒细胞可分泌多种丝氨酸蛋白酶, 如中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)、基质金属蛋白酶(MMPs)以及髓过氧化物酶(MPO)等将

* 基金项目: 中央引导地方科技发展专项(21ZYJDC00020); 现代中医药海河实验室科技项目(22HHZYSS00005); 国家中医药管理局青年岐黄学者项目。

作者简介: 贾蓓(1997-), 女, 硕士研究生在读, 主要研究方向为中药创新制剂。

通讯作者: 刘志东, E-mail: liuzhidong@tjutc.edu.cn。

引用格式: 贾蓓, 何家琛, 李佳玮, 等. 中药治疗慢性阻塞性肺疾病机制的研究进展[J]. 天津中医药, 2023, 40(9): 1208-1217.

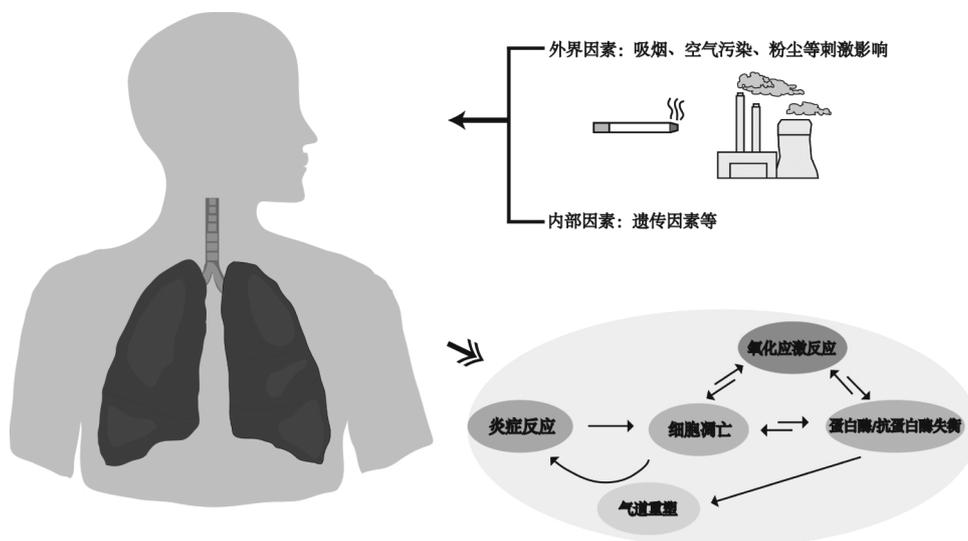


图1 COPD的发病机制

Fig.1 Pathogenesis of COPD

影响肺泡组织结构变化^[11]。NE是黏膜下腺体与杯状细胞黏液分泌的一种刺激性较强的物质,刺激气道内黏液的高度分泌,促进成纤维细胞的增殖,造成支气管小气道阻塞出现^[12]。此外,T淋巴细胞的增加促使CD4⁺与CD8⁺细胞数量的上调,且发现CD8⁺细胞是吸烟和气道阻塞之间的连接纽带^[13]。

1.2 氧化应激反应 CS中的大量氧化刺激物会直接影响到上皮细胞、巨噬细胞和水肿的基底膜等产生高水平的内源性ROS,促使气道平滑肌显著增加,激活巨噬细胞释放多种趋化因子,诱导I型肺细胞凋亡,从而导致肺气肿^[14]。产生过多的ROS促使机体会启动内源性的抗氧化机制抑制氧化应激反应,这也是COPD的发病和进展中起着关键的驱动作用。核因子红系2相关因子(Nrf2)是细胞保护蛋白的关键调控因子,可通过调控Nrf2,促进血红素加氧酶-1(HO-1)、超氧化物歧化酶(SOD)和髓过氧化物酶(MPO)等抗氧化剂提供一种内源性的生物防御,防止由ROS引起的细胞或器官损伤^[15]。ROS同样可导致促炎性转录因子NF- κ B的激活、促进释放TNF- α 、TGF- β 1、IL-1 β 和IL-6等炎性因子分泌增加,炎性因子的产生ROS进一步激活NF- κ B,形成恶性循环^[16]。此外,氧化应激可激活磷脂酰肌醇3激酶(PI3K),导致组蛋白脱乙酰基酶2(HDAC2)的磷酸化和失活,导致COPD患者出现皮质类固醇耐药性^[17]。

1.3 蛋白酶与抗蛋白酶失衡 COPD是一种具有气流阻塞特征的慢性支气管炎和(或)肺气肿。简单

来说,肺气肿是由蛋白酶和抗蛋白酶的不平衡引起的,从而导致肺实质的破坏。蛋白酶可消化肺泡或弹性蛋白上的其他蛋白结构,如NE和MMPs。抗蛋白酶主要是对抗蛋白酶的作用,如 α 1抗胰蛋白酶(α 1AT)、分泌型白细胞蛋白酶抑制剂(SLPI)和基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)^[18]。ROS的过度暴露引起内源性抗蛋白酶失活,引发急性肺部反应激活巨噬细胞,促进中性粒细胞流入肺部。NE是通过降解细胞外基质(ECM)对肺组织造成破坏,其同时诱导内皮细胞释放IL-6、IL-8、TGF- β 等多种炎性介质,反向促进中性粒细胞的释放^[19]。此外,MMPs可清除ECM中所有结构。其中,MMP-2、MMP-8和MMP-9均可破坏肺泡结构并激活机体免疫反应。同时,研究发现MMP-12基因敲除小鼠可以免受CS引起的肺气肿^[20]。

1.4 细胞凋亡 细胞凋亡是指细胞对环境发出的生理或病理刺激信号,常见的凋亡基因包括肿瘤坏死因子(如Fas配体、TNF- α)、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(Caspase)和肿瘤抑制基因P53。在COPD模型中常发现肺泡上皮细胞与内皮细胞均发生增殖,血管内皮生长因子(VEGF)是内皮细胞存活的主要调控因子之一,VEGF表达的增加可减少肺血管内皮细胞凋亡^[21]。研究发现,Smad3基因敲除小鼠暴露于CS后,VEGF的表达降低,从而加速肺气肿和COPD的发展^[22]。口服N-乙酰半胱氨酸可通过部分增加VEGF分泌和蛋白表达来减少肺气肿和CS诱导的

肺泡间隔细胞凋亡^[23]。研究表明,对小鼠气管进行给药 Caspase3 后,增多的促凋亡蛋白表达,肺泡上皮细胞发生凋亡,肺泡灌洗液中弹性蛋白酶活性增高,小鼠最终发生肺气肿,而 Caspase 抑制剂可以阻止肺间隔细胞的凋亡和肺气肿的进展^[24]。

1.5 气道重塑 气流阻塞是 COPD 疾病的主要特征,其主要是受到炎症反应、ECM 沉积和上皮间质转化(EMT)所造成的支气管小气道重塑。当有害物质刺激气管时,气管释放 TNF- α 、IL-8、CXC 等趋化因子发生炎性细胞浸润,同时上调 MMP-2、MMP-9、MMP-12 等蛋白酶表达,参与气道的炎症反应与重塑^[10]。同时,ECM 的合成与降解的失衡将会引起气道结构的异常、肺实质等生理变化,是气流阻塞的主要原因之一。MMPs/TIMPs 的失衡致使 ECM 的降解增加,肺组织与弹性纤维遭到破坏从而参与气管的重塑^[25]。此外,TGF- β 是构建 EMT 主要诱导细胞因子,可通过激活 Smad 信号通路,上调上皮间质转化(EMT)相关转录因子。其引起连接蛋白和上皮细胞标志物表达的降低,增加 N-钙黏蛋白(N-CAM)、 α -平滑肌蛋白(α -SMA)、MMP-9 等间质细胞标志物的表达,促进 EMT 的形成与发展^[26]。

2 中药化学成分治疗 COPD 的研究

2.1 黄酮类化合物 黄酮类化合物多以苷类形式广泛的存在于植物中,具有较好的抗炎、抗氧化、抗病毒、抗衰老等药理作用,在治疗 COPD、肺纤维、急性肺炎等肺部疾病具有较好的应用^[27]。研究发现,黄芩苷在 CS 诱导的大鼠模型中可以通过 HDAC2/NF- κ B/PAI-1 信号通路抑制炎症的表达,HBE 细胞模型也可抑制 CSE 暴露所释放的 TNF- α 和 IL-1 β 表达^[28]。HU 等^[29]研究发现淫羊藿苷显著增加抗炎性因子 IL-10 的蛋白量,同时降低促炎性因子 IL-8、TNF- α ,减少细胞基质构建所需要的 MMP-9/TIMP1 水平,从而缓解 ROS 的释放。同时,发现淫羊藿苷可调节糖皮质激素耐药性相关因子 HADC2、Nrf2 和 NF- κ B 的表达,其可能通过改善糖皮质激素耐药性及氧化作用,从而提高 COPD 的治疗疗效。Yang 等^[30]研究发现,持续暴露于 CS 可以显著增加氧化应激、促炎因子释放、杯状细胞增生、黏蛋白 5ac(Muc5ac) mRNA 和蛋白表达、表皮生长因子(EGFR)磷酸化和 NF- κ B 通路激活,其大鼠肺组织通常伴有支气管周围炎性细胞浸润、杯状细胞增生及抗氧化应激标记物的减少。此外,在 NCIH292 细胞和大鼠模型中,槲皮素可能通过抑制 EGFR 的酪氨酸磷酸化和

NF- κ B 通路的激活来减少 Muc5ac 表达,从而阻断氧化应激、炎症反应对气道的影响。

Yu 等^[31]研究发现异甘草素可减少炎症细胞的浸润和炎性细胞的产生,逆转 CS 诱导的肺病理性损伤,降低肺组织中总细胞、中性粒细胞和巨噬细胞的数量,通过剂量依赖性的上调 Nrf2 和减少 NF- κ B 信号通路的表达抑制 CS 诱导的 COPD。Li 等^[32]研究发现紫花牡荆素可调节 NF- κ B 和 iNOS 通路,减少 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎性因子表达,通过抑制氧化应激和炎症来保护 COPD 模型损伤。Zhang 等^[33]在治疗 LPS/CS 诱导的水通道蛋白 1(AQP1)缺陷小鼠时发现,柚皮苷可减少血液中淋巴细胞、中性粒细胞、血小板计数和 MDA 的数量,上调肺组织中的 AQP1,减轻 LPS/CS 诱导的气道炎症和肺高通透性。

2.2 萜类化合物 萜类化合物是指具有(C₅H₈)_n 通式以及其含氧衍生物(如醇、醛、酮、羧酸、酯等),具有抗炎、抗过敏、抗病毒、祛痰止咳、祛风发汗等多种药理作用。Zhou 等^[34]研究发现,黄芪甲苷可通过抑制 JAK3/STAT3/NF- κ B 通路的相关蛋白表达,降低促炎性因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的水平,提高 SOD 和减少 MDA 活性,改善肺组织的病理性损伤。Zhang 等^[35]在研究中发现穿心莲内酯可以通过调节 SIRT1/ERK 信号通路来影响巨噬细胞,增加 SIRT1 的转录,减少 p-ERK 磷酸化水平,从而降低促炎性因子(即 TNF- α 和 IL-1 β)、SOD、GSH/GSSG、HO-1、MMP-9 和 MMP-12 的等表达,从而改善线粒体功能和线粒体膜障碍、炎症反应和氧化应激反应作用于 COPD 的治疗。研究发现,熊果酸可通过抑制 UPR 信号通路,上调磷酸化需肌醇酶 1(p-IRE1)与 X-框结合蛋白 1(XBP1)分子表达,降低磷酸化胰腺内质网激酶(P-PERK)、转录激活因子 4(ATF4)和人内质网应激相关蛋白(CHOP)含量,控制下游凋亡通路,显著改变 CS 所导致的肺气肿及气道重塑病理特征^[36]。Pan 等^[37]研究发现青蒿琥酯治疗以剂量依赖的方式抑制 CS 诱导的气道炎症和氧化应激,上调氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR- γ)表达,通过 siRNA 转染下调 PPAR- γ ,激活 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路,抑制 α -SMA 和细胞周期蛋白 D1 的表达来减少气道重构。

Dianat 等^[38]研究发现藏花素对 CS 介导的氧化应激、炎症过程、Nrf2 修饰和大鼠心功能损伤的保护作用,可显著降低炎症参数,调节 Nrf2 介导的 HO-1、

PKC、PI3K 和 MAPK 基因表达的激活,改善肺损伤导致的心电图和血流动力学参数心脏异常。研究发现,雷公藤红素可抑制 Ednrb/Kng1 信号通路,降低炎症细胞因子 IL-8、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)含量,增加氧化应激因子 SOD 和 CAT 活性,减少小鼠肺损伤和 Beas-2B 细胞的凋亡^[39]。近年来,肺部吸入制剂在治疗肺部疾病中的应用广泛^[40]。另有研究发现桉树醇经肺部吸入后,可通过降低 NF- κ B 炎症表达和氧化还原标志物(MDA)水平,增加 SOD 活性,提高弹性蛋白和 TIMP-1 蛋白表达,减少 NE 水平,调节蛋白酶/抗蛋白酶比率,从而促进细支气管周围区域的胶原沉积恢复和肺泡形成,改善 CS 对肺组织的刺激^[41]。

2.3 酚类化合物 酚类化合物常指含有酚的化合物,其羟基具有高反应性和吞噬自由基的能力,自身具有较好的抗氧化活性^[42]。Yuan 等^[43]研究发现,姜黄素可通过抑制 NF- κ B 激活,减少 BLAF 中的中性粒细胞、淋巴细胞及炎症的浸润,抑制 I κ B α 和 COX-2 蛋白表达,减轻气道炎症和气道重塑,对支气管上皮细胞介导的进行性气道重塑和炎症反应有预防作用。研究发现,白藜芦醇可通过激活 SIRT1 和 PPAR γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)对调节氧化应激和炎症的影响,其可减少 MDA 活性,增加 SOD 活性,降低血清中 IL-6 和 IL-8 的水平,实现炎症减轻和肺小气道重建的治疗作用^[44]。同时,在猪胰腺弹性蛋白酶(PPE)诱导的 COPD 大鼠模型中,没食子酸可通过调控 NF- κ B 与 Nrf2 信号通路,减少 MDA 表达,增加 SOD、HO-1、GSH、CAT 等氧化应激指标,保护肺免受弹性蛋白酶诱导的肺气肿的影响^[45]。此外,颜贵明等^[46]研究发现丹皮酚可降低 MDA、IL-8、TNF- α 、层黏连蛋白(LN)、IV型胶原、羟脯氨酸(Hyp)的表达,上调 GSH、SOD 的含量,通过抑制炎症反应和氧化应激反应,改善气道上皮细胞重塑。

2.4 醌类 醌类化合物是中药中一类具有醌式结构的化学成分,具有抗癌、抗病毒、解痉平喘等药理作用^[47]。Wu 等^[48]在实验中发现大黄酚可减少凋亡标志物、Caspase3 的表达,抑制 CYP1A1 表达,降低磷酸化腺苷内质网激酶(pPERK)、转录激活因子 4(ATF4)和转录激活因子 6(ATF6)表达,通过抑制细胞凋亡、氧化应激及内质网应激等达到治疗 COPD 的效果。研究发现,乙酰紫草素^[49]具有较好的抗氧化和抗炎作用,其可减轻烟雾诱导的肺病理改变、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 MCP-1 的产生,促进 Nur77介

导的 COX-2 在巨噬细胞中的表达发挥抗炎作用。同时,其可通过提高巨噬细胞的细胞核内 Nrf2 积累,降低 GSH 和增加 SOD、CAT 等部分抗氧化分子的表达来抑郁氧化应激反应,发挥抗氧化作用。此外,研究发现丹参在治疗肺部疾病时具有改善微循环、抗氧化、抗炎、抑制胶原蛋白(COL)的产生等作用^[50]。在体内外 COPD 模型中,实验发现丹参酮 II A 可通过降低 ERK1/2 和 NF- κ B 的激活,减少总细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞总数、IL-6 和 IL-8 的释放,改善小鼠的肺部炎症反应、黏液分泌过多和肺功能下降^[51]。

2.5 生物碱 生物碱是含氮有机化合物,有显著的生物学活性,是中草药中的有效成分。Yu 等^[52]研究发现苦参碱可引起中性粒细胞凋亡,显著抑制 CS 诱导小鼠 BALF 的中性粒细胞增多和中性粒细胞弹性蛋白酶的活性。同时,增加巨噬细胞的标记物 MMP-12 mRNA 表达,减少炎症介质释放。同时,研究发现黄连素可抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 基因的表达,降低细胞总 ROS 和相关基因(Gpx2、Nqo1)的激活,减少 p213 基因/蛋白的表达^[53]。提示从抗炎、抗氧化和抗衰老活性方面治疗慢性肺部疾病可能具有一定前景。

2.6 其他 皂苷类、三萜类等其他多种类型化合物,具有祛痰止咳、祛风湿、抗炎、抗菌等广泛功效。Chen 等^[54]研究发现柴胡皂苷 a 可通过调节 NF- κ B/Nrf2/HO-1 信号通路,抑制 NF- κ B 的激活,并上调 Nrf2 和 HO-1 的表达,减少炎症细胞浸润、NO、TNF- α 和 IL-1 β 的产生,缓解 MPO 和 MDA 的释放,从而治疗 CS 诱导的肺部炎症。Gao 等^[55]研究时同样发现桔梗皂苷 D 也可通过调节 NF- κ B/Nrf2/HO-1 信号通路,减少 MDA 和 NO 的产生,显著减弱 CS 诱导的肺病理改变、炎症细胞浸润以及 TNF- α 和 IL-1 β 的产生。小气道纤维化是伴随慢性阻塞性肺疾病 COPD 的一个关键病理过程。Guan 等^[56]在研究中发现人参皂苷 Rg1 可能通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路,显著降低 TGF- β 1、p-Smad2 和 p-Smad3 的上调,减少 α -SMA、I 型胶原和 MMP-9 的表达,调节 MMP-9 与 TIMP-1 比率抑制 CS 诱导的肺成纤维细胞和 COPD 大鼠气道纤维化。此外,研究发现红景天苷可能通过调节 MAPK/NF- κ B 通路,抑制 NF- κ B 和 I κ B α 、p-ERK、p-JNK 和 p-p38 的表达,增加 SOD 表达,抑制血清和肺中促炎细胞因子的产生,从而有效改善 COPD 的进展^[57]。中药化学成分治疗

COPD 总结表见 OSID 标识码。

3 中药提取物治疗 COPD 的研究

中药提取物是将中药材进行加工与处理,利用不同提取技术提取其中有效成分,主要有效成分由糖类、蛋白质、油脂、有机酸、挥发油、生物碱、苷类等组成。中药成分的多样性决定其作用靶点、功效的多样性。王玲玲等^[58]在研究发现泽漆水提取物可通过改善大鼠肺功能与肺组织病理变化,调节 IL-12/STAT4、IL-4/STAT6 信号通路对 COPD 模型大鼠发挥保护作用。李慧等^[59]发现鱼腥草提取物可有效改善 COPD 急性加重期大鼠肺功能,可能通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路发挥作用。研究表明,仙鹤草乙醇提取物可通过降低 STAT3 信号通路的表达,上调 Foxp3 水平,减少 ROR- γ t 的释放,缓解 Th17/Treg 的失衡^[60]。叶向丽等^[61]在对鼠曲草治疗 COPD 大鼠气道炎症研究中发现,鼠曲草乙醇提取物可显著降低大鼠肺组织中炎症因子与低 p-I κ B、IKK 蛋白、NF- κ B mRNA,以及相关蛋白相对表达量。唐艳芬等^[62]在实验中发现金荞麦的不同提取物均可降低

COPD 大鼠模型肺组织炎症反应,改善肺组织的病理损伤。此外,陈剑波等^[63]研究发现吉祥草水提取物可通过改善小鼠肺功能,降低血清中 IL-1 β 、IL-6、COX-2、PGE2 及 MMP-9 的表达,有效治疗 COPD 小鼠模型症状。见表 1。

4 中成药治疗 COPD 的研究

中成药是在中医药理论的指导下,以中药材为原料,按照规定处方与制剂工艺将其加工成一定剂型的中药制品,如中药颗粒剂、中药胶囊剂、中药注射剂等。实验发现,六味补气胶囊可抑制 JNK、c-JUN、c-FOS 的表达,降低 IL-1 β 、TNF- α 、NF- κ B 的释放,增加 I κ B α 蛋白表达,其可能通过靶向多种免疫细胞亚群发挥免疫调节作用^[64]。董克州等^[65]研究发现河车虫草胶囊可改善 COPD 模型所出现的纤毛紊乱、肺泡上皮细胞变形、肺泡腔内碎片以及内质网线粒体肿胀等病理特征。施静等^[66]在研究中发现疏风解毒胶囊可提高 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺的水平及 SOD、GSH-Px 的活性,降低 CD8⁺、TNF- α 、hs-CRP、MDA 的表达,达到缓解 COPD 模型中所出现

表 1 中药提取物治疗 COPD 的作用机制

Tab.1 Mechanism of action of traditional Chinese medicine herbal extracts in COPD treatment

名称	提取方式	给药剂量	模型方法	周期	作用机制	参考文献
泽漆水提取物	取干燥泽漆全草,按照 1:8 料液比加热提取 2 次,每次 2 h,纱布过滤,合并滤液,浓缩,得稠浸膏(得率为 20%),真空低温干燥,即得	1.25、2.5、5 g/kg	LPS+CS	5 周	改善大鼠肺功能与肺组织病理变化,调节 IL-12/STAT4、IL-4/STAT6 信号通路有关	[58]
鱼腥草水提取物	取 100 g 鱼腥草加入 3 倍体积蒸馏水煎煮两次,合并浓缩至 100 mL,有效含量为 1 000 g/L,使用前用蒸馏水稀释至相应浓度	1.25、2.5、5 g/kg	LPS+CS	4 周	改善 COPD 急性加重期大鼠肺功能,减轻肺病理损伤,抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路有关	[59]
仙鹤草醇提取物	取 100 g 仙鹤草粉,加入 30%乙醇 1 500 mL,在 100 °C 恒温回流提取 100 min,趁热过滤,提取 2 次,合并滤液,浓缩至 1 g/mL,等量蒸馏水洗涤,清洗至无乙醇,真空干燥	4、8、16 g/kg	肺炎克雷伯杆菌+CS	8 周	降低 STAT3 信号通路的表达,增加 Foxp3 水平,减 ROR- γ t 的释放,缓解 Th17/Treg 的失衡	[60]
鼠曲草醇提取物	取 100 g 鼠曲草,10 倍量 80%乙醇回流提取 2 次,每次 1 h,合并 2 次提取液,浓缩至 100 mL,有效含量为 1g/mL,使用前用纯化水稀释至相应浓度	0.75、1.5、3 g/kg	LPS+CS	4 周	降低大鼠肺组织中炎症因子(IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17、TNF- α 、TGF- β)与低 p-I κ B、IKK 蛋白、NF- κ B mRNA 以及相关蛋白相对表达量	[61]
金荞麦提取物	金荞麦饮片粉碎,加 70%乙醇 100 升浸泡 12h,热回流提取 2 h,过滤;重复提取 2 次,合并回收至无醇味;加三氯甲烷提取,水液继续用水饱和正丁醇提取,得到三氯甲烷提取液,水饱和正丁醇提取液和水提取液,回收溶剂,真空干燥至浸膏,得到水提取物和醇提取物	5、10 g/kg	LPS+CS	4 周	不同提取物均抑制 COPD 大鼠炎症反应(TNF- α 、IL-6、IL-8、P III 、TGF- β 1),改善肺组织病理损伤	[62]
吉祥草水提取物	取吉祥草 100 g,粉碎,以 15 倍量蒸馏水煎煮提取 3 次,每次 2 h,滤过合并,减压浓缩地浸膏,干燥,称质量。得浸膏 21.27 g,得率为 21.27%	9.45 mg/g	CS	8 周	改善小鼠肺功能,降低血清中 IL-1 β 、IL-6、COX-2、PGE2 及 MMP9 的表达	[63]

的肺损伤与肺功能障碍现象。郝英等^[67]在研究发现参蛤益肺胶囊可通过调节 TGF- β 1/Smads 信号通路达到减轻气道重塑、缓解 COPD 疾病发展的药效。Yang 等^[68]研究证实肺康颗粒可通过调控 TLR2/4 与 NF- κ B 信号通路,改善肺功能和预防肺部炎症问题。同时,陈晔等^[69]研究发现温肾益气颗粒可通过调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,抑制肺组织中增殖细胞核抗原(PCNA)的表达,改善模型大鼠气道重塑症状。Liu 等^[70]研究发现参附注射液可通过抑制高迁移率族蛋白 B1(HMGB1),增加 toll 样受体(TLR4)和 I κ B- α 的产生,减少 P65、P50 和 TNF- α 的表达,降低促炎细胞因子的分泌,从而防止细胞因子风暴的产生和肺组织的损伤。研究发现,痰热清注射液可通过调控 PI3K/AKT 通路,降低 TNF- α 、IL-8、IL-1 β 、中性粒细胞水平,上调 IL-4、淋巴细胞、单核

细胞水平,显著改善 COPD 模型肺组织中的纤毛结构、黏液分泌及炎症反应^[71]。此外,黄纯美等^[72]在研究中发现喘可治注射液可通过增加 STAT6 蛋白表达量和降低 STAT4 的表达量,影响其相应的 L-12/STAT4 和 IL-4/STAT 6 信号通路,降低 Th1 极化,改善 Th1/Th2 失衡。见表 2。

5 结论

COPD 是一种持续性、慢性且不可治愈的肺部疾病,其具有气流阻塞的病理特征,进而可发展为肺部心脏病或呼吸衰竭等严重疾病。传统中药的成分组成丰富,对于治疗 COPD 的研究具有重要意义。在中药治疗 COPD 的研究中,其通过调节 NF- κ B、PI3K/Akt、SIRT1/ERK、TGF- β 1/Smad、Nrf2/HO-1 等信号通路,抑制炎症反应、氧化应激反应、细胞凋亡,逆转糖皮质激素类药物的耐药性,改善蛋白酶/

表 2 中成药治疗 COPD 的作用机制

Tab.2 Mechanism of action of traditional Chinese medicine patent prescription in COPD treatment

复方名称	复方组成	给药剂量	模型方法	周期	作用机制	参考文献
六味补气胶囊	人参、黄芪、益智、玉竹、陈皮、肉桂	0.5 g/kg	CS+LPS	4 周	抑制 JNK、c-JUN、c-FOS 的表达、降低 IL-1 β 、TNF- α 、NF- κ B 的释放、增加 I κ B α 蛋白表达	[64]
河车虫草胶囊	紫河车、红参、参三七、蛤蚧、鹿角霜、川贝、虫草菌丝	0.25、0.5、1.0 g/kg	CS+LPS	4 周	降低 TNF- α 蛋白表达量、改善 COPD 模型所出现的纤毛紊乱、肺泡上皮细胞变形、肺泡腔内碎片以及内质网线粒体肿胀等病理特征	[65]
疏风解毒胶囊	虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草、马鞭草、芦根、甘草	0.1、0.2、0.5 g/kg	CS+LPS	4 周	提高 CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 的水平及 SOD、GSH-Px 的活性,降低 CD8 ⁺ 、TNF- α 、hs-CRP、MDA 的表达	[66]
参蛤益肺胶囊	蛤蚧、三七、川芎、川贝母、地龙、甘草、红参	0.42、0.62 g/kg	CS+雷白杆菌	6 周	调节 TGF- β 1/Smads 信号通路,降低 TGF- β 1、Smad2、Smad3 的表达,上调 Smad7 的表达	[67]
肺康颗粒	五指毛桃、太子参、茯苓、白术、苦杏仁、紫苏子	10.11、20.22、40.44 g/kg	CS+LPS	21 周	抑制 TLR2/4 与 NF- κ B 信号通路,下调 p-I κ B 和 NF- κ B p65 的水平,降低巨噬细胞的炎性因子释放	[68]
温肾益气颗粒	黄芪、菟丝子、紫石英、重楼、莪术	3.6 g/kg	CS+LPS	4 周	调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,降低 p-AKT、p-mTOR 的蛋白表达,抑制 PCNA 表达	[69]
参附注射液	红参、附子	5、10、15 mL/kg	LPS	3 d	抑制高迁移率族蛋白 B1、TLR4 和 I κ B- α 的产生,减少 P65、P50 和 TNF- α 的表达、降低促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 的分泌	[70]
痰热清注射液	黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘	2 mL/kg	CS+LPS	6 周	调控 PI3K/AKT 通路, MUC5AC、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-mTOR/mTOR 蛋白水平,降低 TNF- α 、IL-8、IL-1 β 、中性粒细胞水平,上调 IL-4、淋巴细胞、单核细胞水平	[71]
喘可治注射液	淫羊藿、巴戟天	7.5、3.75、1.875 mL/kg	CS+LPS	6 周	增加 STAT6 蛋白表达量,降低 STAT4 的表达量,影响 L-12/STAT4 和 IL-4/STAT 6 信号通路,抑制 Th1 极化,改善 Th1/Th2 失衡	[72]

抗蛋白酶失衡、气道重塑达到治疗 COPD 的效果。研究证实中药对 COPD 均具有较好的治疗作用,但对中药活性成分的提取与纯化是 1 项复杂的过程,且缺乏对中药活性成分或组分配伍中是否具有多通路、多靶点机制的探究。基于中医辨证论治理论,应用现代分子生物技术对中药活性成分或组分配伍的药理活性及作用机制进行探索,为开发活性明确、安全性好、成药率高的 COPD 药物具有重要意义。

参考文献:

- [1] CHRISTENSON S A, SMITH B M, BAFADHEL M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. *The Lancet*, 2022, 399(10342): 2227–2242.
- [2] FAZLEEN A, WILKINSON T. Early COPD: Current evidence for diagnosis and management[J]. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 2020, 14: 1753466620942128.
- [3] WILLER K, FINGERLE A A, NOICHL W, et al. X-ray dark-field chest imaging for detection and quantification of emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a diagnostic accuracy study[J]. *The Lancet Digital Health*, 2021, 3(11): e733–e744.
- [4] RAHMAN M M, BIBI S, RAHAMAN M S, et al. Natural therapeutics and nutraceuticals for lung diseases: traditional significance, phytochemistry, and pharmacology[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 150: 113041.
- [5] 陈一凡, 李雁, 蒋萍, 等. 基于“形神合一观”探讨“肺脑相关”理论在慢性阻塞性肺疾病合并神志变化诊疗中的应用[J]. *天津中医药大学学报*, 2021, 40(2): 176–182.
CHEN Y F, LI Y, JIANG P, et al. Discussion on the application of “correlation between lung and brain” theory in diagnosis and treatment of mental changes of COPD based on the perception of “integration of form and spirit”[J]. *Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 40(2): 176–182.
- [6] 刘嘉敏, 王露, 张树娟, 等. 中医辨证治疗慢性阻塞性肺疾病合并慢性呼吸衰竭有效性和安全性的 Meta 分析及证型分析[J]. *中草药*, 2021, 52(23): 7259–7271.
LIU J M, WANG L, ZHANG S J, et al. Meta-analysis and syndrome type analysis of efficacy and safety of syndrome differentiation in treatment of chronic obstructive pulmonary disease complicated with chronic respiratory failure[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2021, 52(23): 7259–7271.
- [7] 张星星, 高雅婷, 王小乐, 等. “主动健康”下的慢性阻塞性肺疾病中医特色疗法研究[J]. *天津中医药*, 2022, 39(1): 24–29.
ZHANG X X, GAO Y T, WANG X L, et al. Research on the traditional Chinese medicine characteristic therapy of chronic obstructive pulmonary disease under active health strategy[J]. *Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 39(1): 24–29.
- [8] 江文帅, 高源, 石林, 等. 通肺化痰汤加减对痰热郁肺型 COPD 急性加重期患者血清 LCN1 和 LCN2 水平的影响[J]. *天津中医药大学学报*, 2021, 40(5): 595–599.
JIANG W S, GAO Y, SHI L, et al. Effect of Tongfei Huatan Decoc-
- tion on serum LCN1 and LCN2 levels in patients with acute exacerbation of COPD of phlegm heat stagnation type[J]. *Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 40(5): 595–599.
- [9] LE Y Q, CAO W L, ZHOU L, et al. Infection of mycobacterium tuberculosis promotes both M1/M2 polarization and MMP production in cigarette smoke-exposed macrophages[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 1902.
- [10] LU Z, VAN EECKHOUTTE H P, LIU G, et al. Necroptosis signaling promotes inflammation, airway remodeling, and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2021, 204(6): 667–681.
- [11] BRIGHTLING C, GREENING N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine[J]. *The European Respiratory Journal*, 2019, 54(2): 1900651.
- [12] OVERBEEK S A, BRABER S, KOELINK P J, et al. Cigarette smoke-induced collagen destruction; key to chronic neutrophilic airway inflammation? [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55612.
- [13] SMYTH L J C, STARKEY C, VESTBO J, et al. CD4-regulatory cells in COPD patients[J]. *Chest*, 2007, 132(1): 156–163.
- [14] COSTA C, TRAVES S L, TUDHOPE S J, et al. Enhanced monocyte migration to CXCR3 and CCR5 chemokines in COPD[J]. *The European Respiratory Journal*, 2016, 47(4): 1093–1102.
- [15] LI J, BAKER J, HIGHAM A, et al. COPD lung studies of Nrf2 expression and the effects of Nrf2 activators[J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(4): 1431–1443.
- [16] WANG Y J, WANG L, WEN X, et al. NF- κ B signaling in skin aging[J]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2019, 184: 111160.
- [17] MALHOTRA D, THIMMULAPPA R K, MERCADO N, et al. Denitrosylation of HDAC2 by targeting Nrf2 restores glucocorticosteroid sensitivity in macrophages from COPD patients[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(11): 4289–4302.
- [18] VOYNOW J A, SHINBASHI M. Neutrophil elastase and chronic lung disease[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(8): 1065.
- [19] KIYOKAWA H, HOSHINO Y, SAKAGUCHI K, et al. Redox regulation in aging lungs and therapeutic implications of antioxidants in COPD[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(9): 1429.
- [20] HAUTAMAKI R D, KOBAYASHI D K, SENIOR R M, et al. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice[J]. *Science*, 1997, 277(5334): 2002–2004.
- [21] WESTERGREN-THORSSON G, BAGHER M, ANDERSSON-SJÖLAND A, et al. VEGF synthesis is induced by prostacyclin and TGF- β in distal lung fibroblasts from COPD patients and control subjects; Implications for pulmonary vascular remodelling[J]. *Respirology*, 2018, 23(1): 68–75.
- [22] FARKAS L, FARKAS D, WARBURTON D, et al. Cigarette smoke exposure aggravates air space enlargement and alveolar cell apoptosis in Smad3 knockout mice[J]. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2011, 301(4): L391–L401.
- [23] CAI S, CHEN P, ZHANG C, et al. Oral N-acetylcysteine attenuates pulmonary emphysema and alveolar septal cell apoptosis in smoking-induced COPD in rats[J]. *Respirology*, 2009, 14(3): 354–359.

- [24] SAKHATSKYY P, GABINO MIRANDA G A, NEWTON J, et al. Cigarette smoke-induced lung endothelial apoptosis and emphysema are associated with impairment of FAK and eIF2 α [J]. *Microvascular Research*, 2014, 94: 80–89.
- [25] BARNES P J. Oxidative stress-based therapeutics in COPD[J]. *Redox Biology*, 2020, 33: 101544.
- [26] GUAN R J, WANG J, CAI Z, et al. Hydrogen sulfide attenuates cigarette smoke-induced airway remodeling by upregulating SIRT1 signaling pathway[J]. *Redox Biology*, 2020, 28: 101356.
- [27] 俞文英, 张欢欢, 吴月国, 等. 黄酮类化合物的构效关系及其在肺部炎症疾病中的应用[J]. *中草药*, 2018, 49(20): 4912–4918.
YU W Y, ZHANG H H, WU Y G, et al. Structure-activity relationship of flavonoids and its application in pulmonary inflammatory diseases[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2018, 49(20): 4912–4918.
- [28] ZHANG H, LIU B J, JIANG S, et al. Baicalin ameliorates cigarette smoke-induced airway inflammation in rats by modulating HDAC2/NF- κ B/PAI-1 signalling[J]. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2021, 70: 102061.
- [29] HU L L, LIU F, LI L L, et al. Effects of icariin on cell injury and glucocorticoid resistance in BEAS-2B cells exposed to cigarette smoke extract[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020, 20(1): 283–292.
- [30] YANG T, LUO F, SHEN Y C, et al. Quercetin attenuates airway inflammation and mucus production induced by cigarette smoke in rats[J]. *International Immunopharmacology*, 2012, 13(1): 73–81.
- [31] YU D, LIU X, ZHANG G X, et al. Isoliquiritigenin inhibits cigarette smoke-induced COPD by attenuating inflammation and oxidative stress via the regulation of the Nrf2 and NF- κ B signaling pathways[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 1001.
- [32] LI J, QIU C, XU P, et al. Casticin improves respiratory dysfunction and attenuates oxidative stress and inflammation via inhibition of NF- κ B in a chronic obstructive pulmonary disease model of chronic cigarette smoke-exposed rats[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2020, 14: 5019–5027.
- [33] ZHANG H H, ZHOU X J, ZHONG Y S, et al. Naringin suppressed airway inflammation and ameliorated pulmonary endothelial hyperpermeability by upregulating Aquaporin1 in lipopolysaccharide/cigarette smoke-induced mice[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 150: 113035.
- [34] ZHOU M Q, ZHUO L Y, CAI C. Astragaloside IV inhibits cigarette smoke-induced pulmonary inflammation in mice[J]. *Inflammation*, 2018, 41(5): 1671–1680.
- [35] ZHANG X F, DING M J, CHENG C, et al. Andrographolide attenuates oxidative stress injury in cigarette smoke extract exposed macrophages through inhibiting SIRT1/ERK signaling[J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 81: 106230.
- [36] LIN L, HOU G, HAN D, et al. Ursolic acid protected lung of rats from damage induced by cigarette smoke extract[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10: 700.
- [37] PAN K M, LU J J, SONG Y. Artesunate ameliorates cigarette smoke-induced airway remodelling via PPAR- γ /TGF- β 1/Smad2/3 signalling pathway[J]. *Respiratory Research*, 2021, 22(1): 91.
- [38] DIANAT M, RADAN M, BADA VI M, et al. Crocin attenuates cigarette smoke-induced lung injury and cardiac dysfunction by anti-oxidative effects: the role of Nrf2 antioxidant system in preventing oxidative stress[J]. *Respiratory Research*, 2018, 19(1): 58.
- [39] SHI K, CHEN X, XIE B, et al. Celastrol alleviates chronic obstructive pulmonary disease by inhibiting cellular inflammation induced by cigarette smoke via the ednrb/Kng1 signaling pathway[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 1276.
- [40] LU P, LI J W, LIU C X, et al. Salvanolic acid B dry powder inhaler for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022, 17(3): 447–461.
- [41] KENNEDY-FEITOSA E, CATTANI-CAVALIERI I, BARROSO M V, et al. Eucalyptol promotes lung repair in mice following cigarette smoke-induced emphysema[J]. *Phytomedicine*, 2019, 55: 70–79.
- [42] 肖婧泓, 辛嘉英, 路雪纯, 等. 天然结合酚类化合物的研究进展[J]. *中国调味品*, 2022, 47(8): 210–215.
XIAO J H, XIN J Y, LU X C, et al. Research progress on naturally bound phenolic compounds[J]. *China Condiment*, 2022, 47(8): 210–215.
- [43] YUAN J, LIU R P, MA Y H, et al. Curcumin attenuates airway inflammation and airway remodeling by inhibiting NF- κ B signaling and COX-2 in cigarette smoke-induced COPD mice[J]. *Inflammation*, 2018, 41(5): 1804–1814.
- [44] WANG X L, LI T, LI J H, et al. The effects of resveratrol on inflammation and oxidative stress in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1529.
- [45] SOHRABI F, DIANAT M, BADA VI M, et al. Gallic acid suppresses inflammation and oxidative stress through modulating Nrf2-HO-1-NF- κ B signaling pathways in elastase-induced emphysema in rats[J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2021, 28(40): 56822–56834.
- [46] 颜贵明, 汪长中, 张传英, 等. 丹皮酚干预慢性阻塞性肺疾病大鼠气道重构作用的实验研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(5): 499–504.
YAN G M, WANG C Z, ZHANG C Y, et al. Experimental study on interventional effect of paeonol on airway remodeling in COPD rats[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2015, 20(5): 499–504.
- [47] PATEL O P S, BETECK R M, LEGOABE L J. Antimalarial application of quinones: a recent update[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 210: 113084.
- [48] WU G R, YUAN T, ZHU H, et al. Chrysophanol protects human bronchial epithelial cells from cigarette smoke extract(CSE)-induced apoptosis[J]. *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*, 2020, 11(3): 39–45.
- [49] ZHANG X Y, JIA Y P, ZHAO Q, et al. Ameliorative effect of acetylshikonin on cigarette smoke-induced lung inflammation in mice[J]. *Journal of Asian Natural Products Research*, 2020, 22(11): 1078–1094.
- [50] LI J W, JIA B, HE J C, et al. The anti-pulmonary fibrosis of Salvia

- miltiorrhiza Bunge; a systematic review[J]. *TMR Modern Herbal Medicine*, 2022, 5(2): 12.
- [51] LI D F, SUN D J, YUAN L, et al. Sodium tanshinone IIA sulfonate protects against acute exacerbation of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease in mice[J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 81: 106261.
- [52] YU X H, SEOW H J, WANG H, et al. Matrine reduces cigarette smoke-induced airway neutrophilic inflammation by enhancing neutrophil apoptosis[J]. *Clinical Science*, 2019, 133(4): 551–564.
- [53] PAUDEL K R, PANTH N, MANANDHAR B, et al. Attenuation of cigarette-smoke-induced oxidative stress, senescence, and inflammation by berberine-loaded liquid crystalline nanoparticles; in vitro study in 16HBE and RAW264.7 cells[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(5): 873.
- [54] CHEN R J, GUO X Y, CHENG B H, et al. Saikosaponin a inhibits cigarette smoke-induced oxidant stress and inflammatory responses by activation of Nrf2[J]. *Inflammation*, 2018, 41(4): 1297–1303.
- [55] GAO W, GUO Y, YANG H X. Platycodin D protects against cigarette smoke-induced lung inflammation in mice[J]. *International Immunopharmacology*, 2017, 47: 53–58.
- [56] GUAN S B, LIU Q, HAN F F, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates cigarette smoke-induced airway fibrosis by suppressing the TGF- β 1/Smad pathway in vivo and in vitro[J]. *BioMed Research International*, 2017, 2017: 6510198.
- [57] LUO F, LIU J Y, YAN T H, et al. Salidroside alleviates cigarette smoke-induced COPD in mice[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 86: 155–161.
- [58] 王玲玲, 陈兰英, 马惠苗, 等. 泽漆水提取物对香烟联合 LPS 所致的 COPD 大鼠的改善作用[J]. *中成药*, 2021, 43(10): 2644–2653.
WANG L L, CHEN L Y, MA H M, et al. Effect of Euphorbia helioscopia L. aqueous extract on rats with cigarette and LPS-induced COPD[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2021, 43(10): 2644–2653.
- [59] 李慧, 邢学勇, 王一新, 等. 鱼腥草提取物对慢性阻塞性肺疾病急性加重期大鼠肺功能的影响及对 TLR4/NF- κ B 信号通路的调控作用[J]. *中医学报*, 2021, 36(4): 807–812.
LI H, XING X Y, WANG Y X, et al. Effects of Houttuynia cordata extract on lung function of COPD acute exacerbation rats and regulation of TLR4/NF- κ B signal pathway[J]. *Acta Chinese Medicine*, 2021, 36(4): 807–812.
- [60] 李晶, 陈剑超, 段珊. 仙鹤草乙醇提取物通过抑制 STAT3 表达促进慢性阻塞性肺疾病大鼠 Th17/Treg 平衡恢复[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(1): 192–196.
LI J, CHEN J C, DUAN S. Ethanol extract of Agrimonia pilosa promotes the recovery of Th17/Treg balance in rats with chronic obstructive pulmonary disease by inhibiting STAT3 expression[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2022, 42(1): 192–196.
- [61] 叶向丽, 常小娜, 罗书萍, 等. 鼠曲草提取物对 COPD 模型大鼠气道炎症的抑制作用及对 NF- κ B 通路的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(1): 48–52.
YE X L, CHANG X N, LUO S P, et al. Inhibitory effect of gnaphali-
- um affine extract on inflammation and influence on NF- κ B signaling pathway in COPD rats[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2023, 43(1): 48–52.
- [62] 唐艳芬, 高想, 蒋凤荣, 等. 金荞麦提取物对 COPD 大鼠血清炎症因子和 NF- κ B 表达的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(15): 1600–1603.
TANG Y F, GAO X, JIANG F R, et al. Effect of the wild buckwheat rhizome extract on the serum inflammatory cytokines and the expression of NF- κ B in chronic obstructive pulmonary disease model of rats[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2016, 25(15): 1600–1603.
- [63] 陈剑波, 张丽娟, 邱念念, 等. 吉祥草水提取物对小鼠慢性阻塞性肺疾病的作用和机制[J]. *贵州医科大学学报*, 2020, 45(12): 1412–1416.
CHEN J B, ZHANG L J, QIU N N, et al. Study on fluid extract from herba euphorbiae in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its mechanism[J]. *Journal of Guizhou Medical University*, 2020, 45(12): 1412–1416.
- [64] 王小乐, 朱洁, 高雅婷, 等. COPD 患者免疫细胞亚群特征及六味补气胶囊干预的分子机制[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(10): 1492–1500.
WANG X L, ZHU J, GAO Y T, et al. Liuwei Buqi capsule modulates immune function by targeting multiple immune cell subsets in lung tissue of patients with COPD[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2021, 41(10): 1492–1500.
- [65] 董克州, 朱益敏. 河车虫草胶囊对慢性阻塞性肺疾病大鼠肿瘤坏死因子- α 蛋白表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(11): 1342–1346.
DONG K Z, ZHU Y M. Effect of heche Chongcao capsule on expression of TNF- α protein in rats with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2014, 34(11): 1342–1346.
- [66] 施静, 罗勇. 疏风解毒胶囊对 COPD 小鼠肺部氧化损伤组织修复作用及其免疫功能影响[J]. *解剖科学进展*, 2021, 27(5): 561–564, 569.
SHI J, LUO Y. Effect of Shufeng Jiedu Capsule on the repair mechanism and immunologic function of COPD mouse pulmonary oxidative damage[J]. *Progress of Anatomical Sciences*, 2021, 27(5): 561–564, 569.
- [67] 郝英, 钟红卫, 古远云, 等. 参蛤益肺胶囊调控慢性阻塞性肺疾病大鼠 TGF- β 1/Smad 信号通路的研究[J]. *河南中医*, 2019, 39(6): 863–867.
HAO Y, ZHONG H W, GU Y Y, et al. The research into regulation of TGF- β 1/Smad signaling pathway in rats with chronic obstructive pulmonary disease by Shenha Yifei Capsules for nourishing lung[J]. *Henan Traditional Chinese Medicine*, 2019, 39(6): 863–867.
- [68] YANG L L, WEN M Y, LIU X H, et al. Feikang Granules ameliorate pulmonary inflammation in the rat model of chronic obstructive pulmonary disease via TLR2/4-mediated NF- κ B pathway[J]. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2020, 20(1): 170.
- [69] 陈晔, 蔡宛如, 董雷, 等. 温肾益气颗粒对慢性阻塞性肺病大鼠增

殖细胞核抗原表达的影响及相关机制研究[J].中华中医药学刊, 2018,36(1):71-74.

CHEN Y, CAI W R, DONG L, et al. Effect and mechanism of Wenshen Yiqi Granule on expressions of PCNA in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2018, 36(1): 71-74.

[70] LIU X, AI F, LI H, et al. Anti-inflammatory effects of Shenfu Injection against acute lung injury through inhibiting HMGB1-NF-κB pathway in a rat model of endotoxin shock[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine; ECAM, 2019, 2019:9857683.

[71] 刘雪,王鸿鹏,苏毅,等.痰热清对烟熏加LPS致COPD大鼠模型气道纤毛结构、黏液高分泌及炎症的影响[J].四川中医, 2020, 38(12):50-54.

LIU X, WANG H P, SU Y, et al. Effect of tanreqing on airway cilia structure, mucus hypersecretion and inflammation for COPD rat models induced by fumes and LPS[J]. Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine, 2020, 38(12):50-54.

[72] 黄纯美,张蓓,许仕杰,等.喘可治注射液对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织STAT4、STAT6蛋白表达的影响[J].广州中医药大学学报, 2014, 31(4):587-591.

HUANG C M, ZHANG B, XU S J, et al. Effect of Chuankezhi Injection on STAT4 and STAT6 protein expression in rats with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2014, 31(4):587-591.

(收稿日期:2023-04-15)
(本文编辑:滕晓东,高杉)

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

JIA Bei^{1,2}, HE Jiachen^{1,2}, LI Jiawei^{1,2}, LIU Zhidong^{1,2}

(1. Engineering Research Center of Modern Chinese Medicine Discovery and Preparation Technique of Ministry of Education, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. State Key Laboratory of Component-Based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common disease with persistent airflow limitation as a clinical feature, manifested by chronic bronchitis, parenchymal lung lesions, emphysema, inflammation, airway remodeling, and other pathological features. Among its high prevalence, disability, and mortality rates, it is one of the leading causes of death worldwide. Medication is often used to treat COPD, such as glucocorticoids or bronchodilators, which are prone to drug resistance and have more adverse effects (rash, tachycardia, dizziness, metabolic disorders, mental disorders, etc.). Traditional Chinese medicine improves lung function with clinical symptoms in COPD patients and reduces exacerbation or recurrence of COPD disease. There is promising research on its use in the treatment of COPD. This paper investigates the pathogenesis of slow obstructive pulmonary disease and the mechanism of Chinese herbal medicine for the treatment of slow obstructive pulmonary disease. It is significant for the further exploration of the activity and safety of Chinese herbal resources as therapeutic drugs for chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; pathogenesis; traditional Chinese medicine

.....

·广告目次·

上海和黄药业有限公司 (封二)

津药达仁堂集团股份有限公司 (前插一)

天士力医药集团股份有限公司 (封三)

天津红日药业股份有限公司 (封四)