

针刺改善慢性阻塞性肺疾病作用机制的研究进展

姜林鸿¹, 李培君¹, 王颖祺¹, 包弋蝶¹, 邓信辽¹, 吴卫兵², 刘晓丹^{1,3,4}

(¹上海中医药大学康复医学院, 上海 201203; ²上海体育大学, 上海 200438; ³中医智能康复教育部工程研究中心, 上海 201203; ⁴上海市中医药研究院康复医学研究所, 上海 201203)

【摘要】 针刺治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)临床疗效确切,本文检索和整理近年来针刺治疗 COPD 基础实验研究方面的国内外文献并进行梳理和总结,结果显示针刺改善 COPD 的作用机制主要包括抑制炎症反应、抑制氧化应激和调节蛋白酶/抗蛋白酶失衡等方面,为临床应用针刺治疗 COPD 提供理论依据和新思路。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;针刺;作用机制;综述

Progress of experimental research on the underlying mechanisms of acupuncture in improving chronic obstructive pulmonary disease

JIANG Lin-hong¹, LI Pei-jun¹, WANG Ying-qi¹, BAO Yi-die¹, DENG XIN-liao¹, WU Wei-bing², LIU Xiao-dan^{1,3,4} (¹School of Rehabilitation Science, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; ²Shanghai University of Sport, Shanghai 200438; ³Engineering Research Center of Traditional Chinese Medicine Intelligent Rehabilitation, Ministry of Education, Shanghai 201203; ⁴Institute of Rehabilitation Medicine, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203)

【ABSTRACT】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common disease that seriously jeopardizes human health and affects patients' quality of life. The clinical efficacy of acupuncture in treating COPD is definite, and it can exert positive effects such as improving skeletal muscle degradation, airway mucus hypersecretion and pulmonary vascular remodeling in COPD rats. In recent years, the research on the underlying mechanisms of acupuncture in improving COPD has become more and more in-depth. In this review, we searched and organized the domestic and international literatures on the basic experimental aspects of acupuncture in COPD treatment, and found that the underlying mechanisms of acupuncture mainly include (1) reducing the number of inflammatory cells in the lung tissue, regulating inflammasome, epigenetic modification and inflammation-related signaling pathways to inhibit the synthesis and release of cytokines, inhibiting the level of autophagy and inhibiting the release and expression of neurotransmitters; (2) improving antioxidant capacity and reducing oxidative damage, suppressing oxidative stress in the lung tissue; (3) regulating protease/antiprotease imbalance to maintain pulmonary homeostasis. These results provide a theoretical basis and a new way of thinking for the clinical application of acupuncture in the treatment of COPD.

【KEYWORDS】 Chronic obstructive pulmonary disease; Acupuncture; Mechanism; Review

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种异质性肺部疾病,以慢性呼吸道症状为特征,是由于气道和/或肺泡(肺气肿)的异常所导致持续性气流阻塞,已成为全球第3大死亡原因^[1]。目前,临床常用支气管舒张剂、吸入糖皮质激素、抗胆碱能药物等治疗 COPD,具有较强的抗炎和免疫抑制作用,但仍无法完全有效缓解 COPD 症状或控制并延缓疾病进展,

甚至可诱发诸多不良反应^[2],迫切需要其他干预方式加入。

针刺治疗 COPD 临床疗效确切。一项关于针刺治疗 COPD 的荟萃分析^[3]表明,在常规西医药物治疗基础上加用针刺可更有效地改善 COPD 患者肺功能、运动耐力、呼吸困难和生活质量。此外,动物实验研究结果显示针刺对 COPD 具有较好的干

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20230537

引用格式:姜林鸿,李培君,王颖祺,等.针刺改善慢性阻塞性肺疾病作用机制的研究进展[J].针刺研究,2024,49(11):1213-1219.

项目来源:国家自然科学基金面上项目(No.82072551);上海市卫生健康委员会卫生健康学科带头人项目(No.2022XD044);上海市“超级博士后”资助项目(No.2022510)

通信作者:刘晓丹,Email: hzhp403@126.com

预效应,如抑制 COPD 肌营养不良大鼠骨骼肌降解^[4]、改善 COPD 大鼠气道黏液高分泌^[5]及肺血管重构^[6]等,有效延缓疾病进展。关于 COPD 发病机制,目前较公认的是气道炎性反应、氧化应激及蛋白酶/抗蛋白酶失衡等多种途径参与了 COPD 发生发展^[7]。近年来,针刺治疗 COPD 作用机制研究日益深入,本文检索和归纳针刺干预 COPD 实验研究方面的国内外文献,旨在阐明针刺改善 COPD 的潜在作用机制,以期为临床应用针刺治疗 COPD 提供实验依据。

1 针刺抑制 COPD 炎性反应相关机制

炎性反应是机体常见的病理过程,适度的炎性反应有助于机体消除内外源致病因素,维持内环境稳态,但长期无序、失控的炎性反应可持续损伤组织和细胞,致使组织器官重构,最后导致器官功能衰竭^[2]。慢性气道炎性反应是 COPD 发展的关键病理机制^[8],被激活的炎性细胞可释放多种细胞因子、趋化因子、生长因子等炎性介质促成气道黏液高分泌、气道重塑等病理改变,破坏肺泡间质及肺实质,导致肺组织出现肺气肿性改变^[9]。针刺可通过调节炎性细胞、细胞因子和神经递质,抑制细胞自噬,有效减轻 COPD 炎性反应。

1.1 调节炎性细胞

COPD 气道炎性反应的特点是巨噬细胞、中性粒细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞增加,其炎性机制涉及固有免疫和适应性免疫^[9]。在针刺调节固有免疫细胞方面,针刺可降低 COPD 大鼠肺组织中的中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞和淋巴细胞计数,减少 COPD 大鼠肺组织中中性粒细胞、巨噬细胞等炎性细胞的浸润^[10-13]。此外,电针“足三里”“肺俞”可抑制 COPD 大鼠肺泡巨噬细胞 M1 极化,减少促炎细胞因子释放^[14]。

免疫细胞 CD4⁺ T 细胞被激活并分化为功能不同的辅助性 T 细胞(Th),主要包括 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞^[15],而 Th1/Th2 失衡在 COPD 炎性反应中起关键作用^[16]。电针干预可改善 COPD 大鼠的肺通气功能和病理变化,与电针下调干扰素- γ 和白细胞介素(IL)-4 使 Th1/Th2 恢复平衡有关^[17]。

1.2 调节细胞因子

细胞因子是由各种细胞分泌的可溶性低分子量蛋白质,是通过复杂网络监督和调节免疫及炎性反应的关键介质^[16],在 COPD 慢性气道炎性反应中发挥关键作用^[18]。针刺可通过对炎性小体、表观遗传修饰及炎性相关信号通路的调控而影响细胞因子合成和释放,有效减轻炎性反应,延缓 COPD 病理进程。

1.3 抑制炎性小体释放

炎性小体是由胞质内模式识别受体参与组装的多蛋白复合物,识别病原体相关分子模式或危险相关分子模式,可分泌炎性小体相关细胞因子来介导炎性反应激活^[19]。NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体是一种多聚体蛋白复合物,激活后能活化半胱氨酸天冬蛋白酶,将无活性 IL-1 β 和 IL-18 前体剪接成为有活性 IL-1 β 和 IL-18,参与启动炎性反应^[20]。电针可下调 COPD 小鼠肺组织中 NLRP3、半胱氨酸天冬蛋白酶-1 和含有半胱氨酸天冬蛋白酶-1 募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白表达水平,降低 IL-1 β 水平^[21]。电针减轻 COPD 小鼠肺部炎性反应可能与抑制 NLRP3 炎性小体释放有关,是针刺改善 COPD 炎性反应的有效靶点之一。

1.4 调控表观遗传修饰

表观遗传修饰是指在不改变脱氧核糖核酸(DNA)序列情况下而调控基因表达,通过组蛋白修饰、DNA 甲基化和非编码核糖核酸(RNA)调控基因表达,发挥促炎或抗炎作用^[22]。研究^[23-24]表明,微小 RNA 调控异常、组蛋白乙酰化和去乙酰化、DNA 甲基化异常和炎性基因活性异常等表观遗传修饰参与了 COPD 发生与发展。其中,组蛋白乙酰化和去乙酰化的修饰过程分别受组蛋白乙酰化酶和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)控制,可破坏组蛋白与 DNA 结合,而影响 DNA 的转录与表达^[25]。HDAC2 的激活可抑制 COPD 中促炎细胞因子的产生^[26]。电针可改善 COPD 大鼠肺通气功能,提高外周血 HDAC2 酶活性,降低血清 IL-10、IL-8 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[27]水平。Li 等^[28]研究显示电针可上调 COPD 大鼠肺组织 HDAC2 蛋白和信使核糖核酸(mRNA)表达水平,降低大鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中 TNF- α 和 IL-8 含量,减轻肺部炎性反应。

1.5 调控炎性信号通路

吸入烟草烟雾等有害颗粒或气体可通过触发模式识别受体传递“危险信号”,从而激活信号转导通路,产生炎性介质而诱发炎性反应^[29]。针刺可调控核因子- κ B(NF- κ B)通路、丝氨酸活化蛋白激酶(MAPK)通路、胆碱能抗炎通路(CAP)和多巴胺(DA)-D2 受体通路,抑制细胞因子释放,减轻 COPD 炎性反应。

1.5.1 抑制 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 信号通路是诱导 COPD 发病的重要促炎通路之一,可诱导炎性细胞因子、趋化因子和蛋白酶等分泌,扩增炎性转录反应,促进 COPD 发病^[30]。电针可下调 COPD 大鼠肺泡巨噬细胞内 M1 型巨噬细胞标志物、髓样分化因子 88(MyD88)、NF- κ B p65 蛋白及 mRNA 表达水平,提示电针可通过调控 MyD88/NF- κ B p65 信号通路抑制 M1 型巨噬细胞极化,降低大鼠 BALF 中 TNF- α 含量,减轻肺部炎症反应^[14]。电针还可下调 COPD 大鼠肺组织 Toll 受体-4(TLR-4)、NF- κ B 蛋白及 mRNA 表达水平,抑制 TLR-4/NF- κ B 信号通路,降低血清、BALF 和肺组织中的 IL-1 β 和 IL-6 水平^[31]。电针 COPD 大鼠可上调肺组织中沉默信息调节因子-1(SIRT-1)蛋白及 mRNA 表达水平,下调 NF- κ B 和乙酰化 NF- κ B p65 水平,激活 SIRT-1/NF- κ B 信号通路,降低肺组织中 IL-6 和 TNF- α 水平,提高 IL-10 水平,改善 COPD 大鼠肺部炎症反应^[32]。

1.5.2 抑制 MAPK 信号通路

MAPK 信号通路与炎性调节密切相关,激活可导致炎性细胞因子表达过度生成和分泌,从而促发炎症反应^[24]。MAPK 家族包括细胞外信号调节激酶(ERK)、p38 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)^[26]。电针 COPD 大鼠“肺俞”和“肾俞”可抑制肺组织中 IL-17 受体(IL-17R)蛋白和 mRNA 表达,下调磷酸化 JNK、ERK1/2 和 p38 表达水平,提示电针抑制 IL-17/IL-17R/MAPK 信号通路参与调节 COPD 炎症反应^[12]。电针 COPD 大鼠“足三里”和“肺俞”可显著降低血清、BALF 和肺组织中巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)、TNF- α 、IL-1 β 及 IL-8 含量,下调 MIF、白细胞分化抗原(CD)74、CD44、p38 蛋白和 mRNA 表达水平,提示电针可通过抑制 MIF/CD74-CD44/p38 MAPK 信号通路活性,下调炎性细胞因子水平,减轻炎症反应^[33]。

1.5.3 抑制胆碱能抗炎通路(CAP)

由迷走神经介导的 CAP 可有效调节机体炎症反应^[34],主要由迷走神经、乙酰胆碱(ACh)和 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR)及其受体介导的炎症信号通路组成^[35]。CAP 主要通过 NF- κ B 和 Janus 蛋白酪氨酸激酶(JAK)/转录激活因子(STAT)信号通路抑制炎症反应,从而阻止促炎细胞因子产生和释放^[36-37]。电针 COPD 大鼠“足三里”和“肺俞”可增强迷走神经放电,降低 BALF 和肺组织 ACh、ACh 酶、IL-6 和 TNF- α 含量,下调肺组织 $\alpha 7$ nAChR、

JAK2、STAT3 和 NF- κ B 蛋白和 mRNA 表达水平,提示电针可通过抑制 CAP 减轻 COPD 大鼠肺部炎症反应,提高肺功能^[35]。

1.5.4 激活多巴胺(DA)-D2 受体通路

DA 是重要的儿茶酚胺类神经递质,可参与机体炎症反应的调节,发挥抗炎效应^[38]。研究^[39]显示,DA 是 NLRP3 炎性小体激活的内源性调节因子,可抑制 NLRP3 炎性小体依赖的炎症反应。电针 COPD 小鼠“足三里”可增加血浆中 DA 水平,下调小鼠血清、BALF 和肺组织中 IL-8、TNF- α 、IL-1 β 水平及肺组织 NLRP3 和 IL-18 蛋白和 mRNA 水平。采用 DA 的 D1 和 D2 受体拮抗剂干预 COPD 大鼠,只有 D2 受体拮抗剂可抑制电针抗炎作用,提示电针可通过激活 DA-D2 受体通路,抑制肺组织中 NLRP3 炎性小体释放,降低促炎性因子水平,改善 COPD 小鼠肺部炎症反应^[13]。

1.6 抑制细胞自噬水平

自噬是细胞结构在溶酶体中降解的过程,对维持细胞内环境稳态起着重要作用^[40]。正常生理情况下,自噬受体捕获细胞内的促炎物质,清除内源性和外源性炎症源而保护细胞免受破坏,但过度自噬或自噬过程受到干扰时,可诱发炎症疾病发生^[41]。电针 COPD 大鼠“足三里”和“肺俞”可减少肺组织中自噬小体的数量,降低肺组织自噬相关蛋白腺苷酸活化蛋白激酶、Unc-51 样自噬激活激酶 1、酵母自噬相关基因 6 的哺乳动物同源体蛋白及 mRNA 表达水平,提高雷帕霉素靶蛋白激酶蛋白及 mRNA 表达,降低 BALF 中 TNF- α 和 IL-6 含量,表明电针可有效下调 COPD 大鼠肺组织自噬水平,降低肺部炎症反应,改善肺功能。抑制自噬是针刺改善 COPD 炎症反应的有效靶点之一^[42]。

1.7 调节神经递质

针刺可通过对神经免疫的调节而发挥抗炎效应。电针干预 COPD 大鼠可下调下丘脑、髓质和肺内的食欲素及其受体的表达,减弱呼吸反射,调节呼吸,间接减轻大鼠肺部炎症反应^[43];还可降低 COPD 大鼠 BALF 和肺组织中降钙素基因相关肽(CGRP)、5-羟色胺(5-HT)、TNF- α 、IL-1 β 和转化生长因子- $\beta 1$ 含量,降低肺组织中肺神经内分泌细胞(PNECs)阳性表达,下调肺组织中 CGRP 蛋白和 mRNA 表达水平,推测电针改善 COPD 大鼠炎症反应和改善肺功能,可能与抑制 PNECs 的激活及其神经活性物质(CGRP 和 5-HT)的释放有关^[44]。

2 针刺抑制 COPD 氧化应激相关机制

氧化应激是指在内外环境因素的作用下导致机体组织或细胞内活性氧(ROS)增多,超过自身的抗氧化系统清除能力时,引起体内的氧化与抗氧化失衡,诱导组织损伤^[45]。针刺可通过提高抗氧化能力和减轻氧化损伤而抑制氧化应激的发生,减轻肺组织损伤,延缓 COPD 进展。

ROS 是需氧细胞在代谢过程中产生的一类活性氧簇,是介导机体氧化应激发生的主要原因^[46]。抗氧化物及其酶类物质可通过还原反应而清除机体中 ROS,维持氧化还原系统平衡^[47]。超氧化物歧化酶(SOD)是一种内源性的抗氧化物酶类物质,可将细胞内的超氧化物离子转化为过氧化氢,保护细胞免受超氧化物的损害^[48]。电针 COPD 大鼠“大椎”“肺俞”和“肾俞”可提高大鼠肺组织中总 SOD 水平和总抗氧化能力,降低脂质过氧化物含量,抑制肺部氧化应激,减轻肺实质破坏^[49]。采用“肺俞”穴位贴敷干预 COPD 大鼠后, BALF 和血清中 SOD 显著升高,肺组织中过氧化物酶体增生而激活受体 γ (PPAR γ) 蛋白和 mRNA 及磷酸化 PPAR γ 水平上调,推测“肺俞”穴位贴敷改善 COPD 大鼠氧化应激可能与激活 PPAR γ 信号通路相关^[50]。

氧化损伤是机体中 ROS 氧化性改变蛋白质、脂质和 DNA 等细胞化合物,引发细胞损伤和病变的病理过程^[51]。丙二醛(MDA)是脂质过氧化的最终产物,可作为自由基介导氧化损伤的显著标志物。电针可显著降低 COPD 大鼠肺组织中 MDA 含量,减轻肺组织氧化损伤,改善 COPD 大鼠的肺功能^[52-53]。揸针 COPD 大鼠“肺俞”可降低血清中 MDA 含量,增加肺组织 SOD 含量,减轻肺组织氧化损伤^[54]。

3 针刺调节 COPD 蛋白酶/抗蛋白酶失衡机制

正常生理情况下,蛋白酶是宿主防御和维持肺内组织稳态的关键组成部分^[55],但在 COPD 病理条件下,蛋白酶和抗蛋白酶之间的平衡被打破,导致过度度和有害的蛋白质水解,损伤肺组织,破坏肺部稳态^[56]。COPD 慢性炎症反应与气道成纤维细胞数量及炎症细胞数量增加有关,而这些细胞可分泌基质金属蛋白酶(MMPs)降解细胞外基质(ECM)分子,导致小气道和肺实质中 ECM 破坏和重构,影响气道壁厚度、阻力和弹性,导致气道重塑^[57]。

组织金属抑制因子(TIMPs)是 MMPs 的内源性抑制因子,其中 TIMP-1 活性最强,可特异性抑制

MMP-9 活性^[58]。研究^[59]显示, MMP-9/TIMP-1 比值失衡与气道炎症反应和气流受限相关,在 COPD 的 ECM 重塑和气流受限发病机制中发挥重要作用。电针 COPD 大鼠“太渊”“足三里”“丰隆”和“太溪”可通过下调大鼠肺组织中 MMP-9、TIMP-1 表达水平,调节 MMP-9/TIMP-1 失衡,减轻气道重塑,改善 COPD 大鼠肺功能^[58]。针刺调节 COPD 蛋白酶/抗蛋白酶失衡的研究尚少,未来仍需更多研究提供证据支撑。此外,目前仅有针刺通过下调 MMP-9 和 TIMP-1 表达水平调节蛋白酶/抗蛋白酶失衡改善 COPD 的研究,通过其他蛋白酶途径及如何调节仍需进一步深入探究。

4 小结

目前尚无治疗方法可阻止 COPD 患者持续的疾病进展,针对 COPD 多种发病机制而发挥多效干预是防治 COPD 的关键。针刺干预 COPD 具有多靶点、多层面、多途径的作用特点,可有效调节影响 COPD 发生发展的诸多因素,延缓疾病进展。本文总结针刺干预 COPD 的干预机制如下:(1)通过减少肺组织炎症细胞数量,调控炎症小体、表观遗传修饰及炎症相关信号通路(NF- κ B 信号通路、MAPK 信号通路、CAP 及 DA-D2 受体通路)抑制细胞因子合成和释放,抑制细胞自噬水平和抑制神经递质释放和表达等途径减轻 COPD 炎症反应;(2)提高抗氧化能力和减轻氧化损伤,抑制肺部氧化应激;(3)调节蛋白酶/抗蛋白酶失衡状态,维持肺部稳态。

通过对现有针刺 COPD 基础实验研究的归纳整理分析,笔者认为:(1)目前大部分针刺实验研究主要集中在调节炎症反应方面,而在调节氧化应激和蛋白酶/抗蛋白酶失衡方面的文献报道尚少且缺乏更深层次的具体作用机制阐明,有待进一步探索;(2)针刺治疗 COPD 可发挥较好的抗炎效应,但当前一些抗炎机制的研究仍处于初始阶段,如当前仅发现针刺可调控炎症小体、细胞自噬及表观遗传修饰等抑制炎症反应,但其具体的调控途径尚不明晰,亟需更深入研究;(3)针刺干预 COPD 基础实验方面,采用的针刺方法主要是电针,对于不同针刺手段干预 COPD 的机制差异关注不足;(4)多数实验复制 COPD 模型开展研究,但缺乏中医理论“病证结合”思想,缺乏穴位选择辨证,实验结果的临床转化价值欠缺,未来研究应重视 COPD 中医症候模型的建立,更全面论证针刺干预 COPD 的有效性;

(5)现有研究尚无报道针刺治疗 COPD 刺激强度、刺激时间及穴位选择等因素与 COPD 各发病机制间的关系,未来研究需在作用机制研究的基础上,考虑不同针刺因素的影响;(6)针刺治疗 COPD 的基础研究模式应从证明临床有效,转变为寻找并发现针刺改善 COPD 的特异性生物学机制,未来亟需利用转化医学的思路和方法开展针刺治疗 COPD 研究,更好地指导临床应用。

参考文献

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 REPORT)[EB/OL].[2022-11-14]. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
- [2] 徐枝芳,公一囡,窦报敏,等. 针灸改善慢性炎性反应的效应规律及机制研究现状与展望[J]. 针刺研究, 2023, 48(2): 111-117.
XU Z F, GONG Y N, DOU B M, et al. Current situation and prospect of researches on regularities and mechanisms of acupuncture-moxibustion in alleviating chronic inflammatory response (in Chinese)[J]. Acupuncture Research, 2023, 48(2): 111-117.
- [3] WANG J J, LI J S, YU X Q, et al. Acupuncture therapy for functional effects and quality of life in COPD patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 3026726.
- [4] 何颖,李桂元,刘昌盛,等. 电针联合运动对慢性阻塞性肺疾病肌营养不良大鼠骨骼肌萎缩的调节作用[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(3): 299-304.
HE Y, LI G Y, LIU C S, et al. Effect of electroacupuncture and exercise on skeletal muscle atrophy in rats with copd muscular dystrophy (in Chinese)[J]. The Journal of Practical Medicine, 2020, 36(3): 299-304.
- [5] 林先刚,李玮,项水英,等. 电针对慢性阻塞性肺病大鼠肺组织中 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路介导的黏蛋白 5AC 表达的影响[J]. 针刺研究, 2021, 46(3): 180-186.
LIN X G, LI W, XIANG S Y, et al. Electroacupuncture improves lung function by suppressing mucin-5AC mediated EGFR-p38MAPK signaling and inflammation reaction in chronic obstructive pulmonary disease rats (in Chinese)[J]. Acupuncture Research, 2021, 46(3): 180-186.
- [6] 苗玉芳,张蓝熙,金凡力,等. 补肺益肾组方联合针刺对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺小血管的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(8): 973-980.
MIAO Y F, ZHANG L X, JIN F L, et al. Effect of effective-component compatibility of Bufe Yishen formula combined with acupuncture on small pulmonary vessels in COPD rats (in Chinese)[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2021, 41(8): 973-980.
- [7] 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.
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Chinese Thoracic Society, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Committee of Chinese Association of Chest Physician. Guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (revised version 2021) (in Chinese)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2021, 44(3): 170-205.
- [8] WANG Y J, XU J Y, MENG Y Q, et al. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 3341-3348.
- [9] 李锋,周新. 慢性阻塞性肺疾病的发病机制研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2019, 18(1): 88-92.
LI F, ZHOU X. Progress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2019, 18(1): 88-92.
- [10] TIAN Y G, LI Y, LI J S, et al. Bufe yishen granules combined with acupoint sticking therapy suppress inflammation in chronic obstructive pulmonary disease rats: via JNK/p38 signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 1768243.
- [11] 童娟,陈福初,李桂元,等. 电针对慢性阻塞性肺病肌营养不良大鼠的抗炎免疫调节作用[J]. 针刺研究, 2018, 43(4): 236-241, 246.
TONG J, CHEN F C, LI G Y, et al. Electroacupuncture intervention improved pulmonary function via promoting immunoregulation in chronic obstructive pulmonary disease rats (in Chinese)[J]. Acupuncture Research, 2018, 43(4): 236-241, 246.
- [12] ZHANG X F, XIANG S Y, LU J, et al. Electroacupuncture inhibits IL-17/IL-17R and post-receptor MAPK signaling pathways in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Acupunct Med, 2021, 39(6): 663-672.
- [13] LIU X M, FAN T, GUAN J S, et al. Dopamine relieves inflammatory responses through the D2 receptor after electroacupuncture at ST36 in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Acupunct Med, 2023, 41(3): 163-174.
- [14] 李尹,张新芳,刘自兵,等. 电针对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺泡巨噬细胞 M1 极化的影响[J]. 针刺研究, 2020, 45(3): 173-179.
LI Y, ZHANG X F, LIU Z B, et al. Effect of electroacupuncture on pulmonary function and M1 polarization of alveolar macrophages in rats with chronic obstructive pulmonary disease (in Chinese)[J]. Acupuncture Research, 2020, 45(3): 173-179.
- [15] ZHU J F. T helper cell differentiation, heterogeneity, and plasticity[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(10): a030338.
- [16] SUN J, LIU T, YAN Y, et al. The role of Th1/Th2 cytokines played in regulation of specific CD4⁺ Th1 cell conversion and activation during inflammatory reaction of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Scand J Immunol, 2018, 88(1): e12674.

- [17] 程森, 张新芳, 张洁, 等. 针刺治疗对COPD模型大鼠Th1/Th2细胞亚群格局的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(2): 399-402.
- CHENG M, ZHANG X F, ZHANG J, et al. Effect of acupuncture on Th1/Th2 balance in COPD model rats (in Chinese)[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2014, 34(2): 399-402.
- [18] BARNES P J. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(7): 454-466.
- [19] NOONIN C, THONGBOONKERD V. Exosome-inflammasome crosstalk and their roles in inflammatory responses[J]. Theranostics, 2021, 11(9): 4436-4451.
- [20] CONLEY S M, ABAIS J M, BOINI K M, et al. Inflammasome activation in chronic glomerular diseases[J]. Curr Drug Targets, 2017, 18(9): 1019-1029.
- [21] ZOU Y, BHAT O M, YUAN X X, et al. Release and actions of inflammatory exosomes in pulmonary emphysema: potential therapeutic target of acupuncture[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 3501-3521.
- [22] 刘业方, 陈旭归, 梁繁荣, 等. 针灸治疗慢性呼吸系统疾病抗炎机制的研究进展[J]. 针刺研究, 2023, 48(2): 147-152.
- LIU Y F, CHEN X G, LIANG F R, et al. Progress of researches on anti-inflammatory mechanism of acupuncture underlying amelioration of chronic respiratory diseases (in Chinese)[J]. Acupuncture Research, 2023, 48(2): 147-152.
- [23] ZHANG L Z, VALIZADEH H, ALIPOURFARD I, et al. Epigenetic modifications and therapy in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an update review[J]. COPD, 2020, 17(3): 333-342.
- [24] LI B X, YANG X, ZHANG P, et al. Engeletin alleviates the inflammation and apoptosis in intervertebral disc degeneration via inhibiting the NF- κ B and MAPK pathways[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 5767-5783.
- [25] 韩韦钰, 陈远兴, 黄悠阳, 等. 组蛋白去乙酰化修饰调控心血管疾病的发生与发展[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(35): 5707-5713.
- HAN W Y, CHEN Y X, HUANG Y Y, et al. Regulation of cardiovascular diseases by histone deacetylation modification (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2023, 27(35): 5707-5713.
- [26] KIM E K, CHOI E J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1802(4): 396-405.
- [27] 张洁, 曹亚红, 朱小波, 等. 中医针刺治疗对COPD模型大鼠外周血HDAC2活性的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(4): 861-864.
- ZHANG J, CAO Y H, ZHU X B, et al. Effect of acupuncture on HDAC2 activity in peripheral blood of COPD rats (in Chinese) [J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology, 2015, 17(4): 861-864.
- [28] LI J, WU S, TANG H T, et al. Long-term effects of acupuncture treatment on airway smooth muscle in a rat model of smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease [J]. Acupunct Med, 2016, 34(2): 107-113.
- [29] MCCOY K L. Interaction between cannabinoid system and toll-like receptors controls inflammation [J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 5831315.
- [30] 孙境孺, 李竹英. NF- κ B信号通路在肺部疾病中的作用研究进展及中医药干预现状[J]. 陕西中医, 2022, 43(7): 972-974, 978.
- SUN J R, LI Z Y. Research progress of role of NF- κ B signaling pathway in lung diseases and the current situation of traditional Chinese medicine intervention (in Chinese) [J]. Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2022, 43(7): 972-974, 978.
- [31] MA J D, TIAN Y G, LI J S, et al. Effect of Bufe Yishen granules combined with electroacupuncture in rats with chronic obstructive pulmonary disease via the regulation of TLR-4/NF- κ B signaling[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019: 6708645.
- [32] JIN F L, ZHANG L X, CHEN K, et al. Effective-component compatibility of Bufe yishen formula III combined with electroacupuncture suppresses inflammatory response in rats with chronic obstructive pulmonary disease via regulating SIRT1/NF- κ B signaling[J]. Biomed Res Int, 2022: 3360771.
- [33] 鲁静, 谢菁菁, 项水英, 等. 电针对慢性阻塞性肺疾病大鼠巨噬细胞迁移抑制因子及其受体复合物表达的影响[J]. 针刺研究, 2018, 43(12): 759-766.
- LU J, XIE J J, XIANG S Y, et al. Electroacupuncture improves pulmonary function of rats with chronic obstructive pulmonary disease by down-regulating inflammatory reaction and expression of macrophage migration inhibitory factor/CD 74-CD 44/p38 MAPK signaling in lung tissues (in Chinese) [J]. Acupuncture Research, 2018, 43(12): 759-766.
- [34] WEDN A M, EL-BASSOSSY H M, EID A H, et al. Modulation of preeclampsia by the cholinergic anti-inflammatory pathway: therapeutic perspectives[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 192: 114703.
- [35] ZHANG X F, XIANG S Y, GENG W Y, et al. Electroacupuncture regulates the cholinergic anti-inflammatory pathway in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Integr Med, 2018, 16(6): 418-426.
- [36] YOSHIKAWA H, KUROKAWA M, OZAKI N, et al. Nicotine inhibits the production of proinflammatory mediators in human monocytes by suppression of I- κ B phosphorylation and nuclear factor- κ B transcriptional activity through nicotinic acetylcholine receptor α 7 [J]. Clin Exp Immunol, 2006, 146(1): 116-123.
- [37] DE JONGE W J, VAN DER ZANDEN E P, THE F O, et al. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway [J]. Nat Immunol, 2005, 6(8): 844-851.
- [38] ZHAO B B, LI S W, GUO Z M, et al. Dopamine receptor D2 inhibition alleviates diabetic hepatic stellate cells fibrosis by regulating the TGF- β 1/Smads and NF- κ B pathways[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2021, 48(3): 370-380.

- [39] YAN Y Q, JIANG W, LIU L, et al. Dopamine controls systemic inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. *Cell*, 2015, 160(1/2): 62-73.
- [40] MIZUSHIMA N, LEVINE B. Autophagy in human diseases [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(16): 1564-1576.
- [41] DERETIC V. Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism[J]. *Immunity*, 2021, 54(3): 437-453.
- [42] 程晨, 张新芳, 苏景超, 等. 电针对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织自噬相关蛋白表达的影响[J]. *针刺研究*, 2021, 46(4): 266-271, 277.
- CHENG C, ZHANG X F, SU J C, et al. Effect of electroacupuncture on the expression of autophagy related protein in lung tissue of rats with chronic obstructive pulmonary disease (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2021, 46(4): 266-271, 277.
- [43] ZHANG X F, ZHU J, GENG W Y, et al. Electroacupuncture at Feishu (BL13) and Zusanli (ST36) down-regulates the expression of orexins and their receptors in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Integr Med*, 2014, 12(5): 417-424.
- [44] 王彩云, 苏景超, 张新芳, 等. 电针对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺神经内分泌细胞及神经活性物质分泌的影响[J]. *针刺研究*, 2022, 47(4): 305-313.
- WANG C Y, SU J C, ZHANG X F, et al. Effect of electroacupuncture on pulmonary neuroendocrine cells and secretion of neuroactive substances in lung of COPD rats (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2022, 47(4): 305-313.
- [45] ZHANG M, ZHANG Y L, ROTH M, et al. Sirtuin 3 inhibits airway epithelial mitochondrial oxidative stress in cigarette smoke-induced COPD [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020; 7582980.
- [46] 杨亚辉, 李健, 李培君, 等. 氧化应激在慢性阻塞性肺疾病骨骼肌功能障碍的作用及运动干预的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2021, 36(5): 620-625.
- YANG Y H, LI J, LI P J, et al. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease of skeletal muscle dysfunction and the effects of exercise intervention (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2021, 36(5): 620-625.
- [47] MCGUINNESS A J A, SAPEY E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(2): 21.
- [48] BALENDRA V, SINGH S K. Therapeutic potential of astaxanthin and superoxide dismutase in Alzheimer's disease [J]. *Open Biol*, 2021, 11(6): 210013.
- [49] 刘杨, 张蓝熙, 田燕歌, 等. 基于起效时间和远后效应观察补肺益肾组方联合针刺干预 COPD 大鼠的疗效特点[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(10): 5664-5670.
- LIU Y, ZHANG L X, TIAN Y G, et al. Effective characteristics of effective-component compatibility of Bufei Yishen Formula combined with acupuncture in COPD rats based on the onset time and long-term effects (in Chinese) [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2022, 37(10): 5664-5670.
- [50] LI Y, TIAN Y G, LI J S, et al. Bufei Yishen granules combined with acupoint sticking therapy suppress oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease rats: Via regulating peroxisome proliferator-activated receptor-gamma signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 193: 354-361.
- [51] ARAZI H, EGHBALI E, SUZUKI K. Creatine supplementation, physical exercise and oxidative stress markers: a review of the mechanisms and effectiveness [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 869.
- [52] GENG W Y, LIU Z B, SONG N N, et al. Effects of electroacupuncture at Zusanli (ST36) on inflammatory cytokines in a rat model of smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Integr Med*, 2013, 11(3): 213-219.
- [53] 张凯彦, 姜晓文, 周校国, 等. 针刺和中药配合应用对大鼠慢性阻塞性肺疾病的疗效研究[J]. *中国兽医杂志*, 2014, 50(2): 54-59.
- ZHANG K Y, JIANG X W, ZHOU X G, et al. Curative effect of acupuncture combined with Chinese medicine on chronic obstructive pulmonary disease in rats (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Veterinary Medicine*, 2014, 50(2): 54-59.
- [54] 贺建豪, 黄培炜, 许金森, 等. 揞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.
- HE J H, HUANG P W, XU J S, et al. Effects of pressing needling on trachea morphology and oxidation level in rats with chronic obstructive pulmonary disease (in Chinese) [J]. *Journal of Shanxi University of Chinese Medicine*, 2022, 23(1): 17-21.
- [55] MCKELVEY M C, WELDON S, MCAULEY D F, et al. Targeting proteases in cystic fibrosis lung disease. Paradigms, progress, and potential [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(2): 141-147.
- [56] KELLY-ROBINSON G A, REIHILL J A, LUNDY F T, et al. The serpin superfamily and their role in the regulation and dysfunction of serine protease activity in COPD and other chronic lung diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6351.
- [57] KARAKIOULAKI M, PAPAKONSTANTINO E, STOLZ D. Extracellular matrix remodelling in COPD [J]. *Eur Respir Rev*, 2020, 29(158): 190124.
- [58] 骆言, 黄学宽, 吴忠练, 等. 电针对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织基质金属蛋白酶 9 及组织金属蛋白酶抑制剂 1 表达的影响[J]. *针刺研究*, 2014, 39(5): 367-371.
- LUO Y, HUANG X K, WU Z L, et al. Effects of electroacupuncture intervention on expression of pulmonary metalloproteinase-9 and tissue inhibitor-1 proteins in rats with chronic obstructive pulmonary disease (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2014, 39(5): 367-371.
- [59] CHRISTOPOULOU M E, PAPAKONSTANTINO E, STOLZ D. Matrix metalloproteinases in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3786.