

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.19.016

综 述

中医药多靶点干预慢性阻塞性肺疾病机制研究概述

吕明圣, 张沂, 张迪, 金译涵, 王雅惠, 李金桐, 张亚楠, 贾海女, 宋洁, 晏军*

(北京中医药大学第一临床医学院, 北京市东城区海运仓 5 号, 100700)

摘要 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的发病机制包括慢性气道炎症、氧化应激、黏液高分泌、蛋白酶/抗蛋白酶失衡、气道重塑等。归属于“肺胀”“喘证”等中医肺系疾病范畴, 其发病多与痰、瘀、虚有关。在辨证论治思想指导下, 中医药体现出多途径、多靶点作用的治疗特点, 在干预 COPD 时具有独特的优势, 但也存在中医药临床研究缺乏随机对照试验或大样本真实世界研究、基础研究难以形成临床转化等问题。

关键词 慢性阻塞性肺疾病; 发病机制; 多靶点

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 是严重危害人类生命的常见病、多发病, 主要表现为慢性进行性加重的咳嗽、咯痰和 (或) 呼吸困难, 以持续气流受限为特征。现代医家多将其归属于中医学“肺胀”“喘证”等中医肺系疾病范畴。近年来中医药 COPD 防治方面研究较多, 通过复习文献做简要综述。

1 中医药干预 COPD 的机制

1.1 减轻气道炎症

气道、肺血管及肺实质的慢性炎症是 COPD 的典型特征, 当外界吸入的微粒、微生物等激活刺激肺脏不同部位的中性粒细胞、肺泡巨噬细胞、淋巴细胞等多种炎性细胞后, 白三烯 B₄ (LTB₄)、白细胞介素 6/白细胞介素 8 (IL-6/IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、细胞间黏附分子 1 (ICAM-1)、转化生长因子 β (TGF- β) 等多种炎性介质被释放, 造成气道、肺实质、肺血管的持续炎症状态, 引起肺组织黏液分泌增多, 破坏肺间质, 从而使肺泡腔扩大, 引起气道重塑^[1]。当发生呼吸道感染时, 多种炎症因子释放, 诱发疾病加重。

中医药在抑制气道炎症上疗效肯定。在应用支气管扩张剂、氧疗、化痰、抗感染等治疗的基础上加用苓桂咳喘宁胶囊 (苓桂术甘汤与二陈汤加

减化裁) 治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 痰湿阻肺证, 发现较单纯西药治疗, 联合中药治疗时患者 C 反应蛋白 (CRP)、TNF- α 、IL-6 等炎症因子改善更为明显, 且 CD3⁺、CD4⁺ 升高, CD8⁺T 淋巴细胞降低, 提示在西药治疗基础上加用具有温肺祛痰、健脾理气等功效的中药, 可起到抑制炎症、调节免疫的功效^[2]。临床试验证实^[3], 细胞因子 TNF- α 、ICAM-1、IL-8、内皮素 1 (ET-1) 参与介导 COPD 气道炎症, 清热化痰方能明显降低 AECOPD 痰热壅肺证患者的上述指标, 提示此方可抑制炎症细胞趋化、浸润, 减轻炎症后果, 减轻肺血管收缩, 缓解支气管平滑肌痉挛。采用中医穴位埋线、中药代茶饮的方式, 在西医治疗的基础上对 COPD 稳定期患者进行治疗, 能更好地改善 TNF- α 、IL-6 等炎症指标, 减少 COPD 急性发作次数, 降低患者中医证候积分、过氧化物酶 (CAT) 水平^[4]。

1.2 缓解氧化应激

随着 COPD 患者病情恶化, 其炎症反应程度也会随之加重, 导致机体氧化应激反应状态增强, 活性氧、过氧化氢等氧化物产生过多, 通过破坏生物活性大分子、参与炎症反应等途径, 持续作用于气道上皮细胞, 使上皮细胞膜的脂质出现过氧化, 提高了细胞通透性^[5], 从而引起组织损伤、气道高反应和炎症, 加速了患者肺功能损害。吸烟等行为可诱发氧化物增加, 人体自身抗氧化能力降低, 超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽 (GPX)、

基金项目: 北京中医药大学基本科研业务费项目 (2018-JYBZZ-XS163)

* 通讯作者: dzmyyyj@126.com

过氧化氢酶 (CAT) 等抗氧化物减少^[6], 细胞发生氧化损伤, 最终氧化-抗氧化功能失衡。而中药可通过抑制 COPD 患者氧化应激遏制病情进展, 从而有效改善机体肺功能。

吴成明等^[7]在常规西医治疗基础上以桑白皮汤治疗 AECOPD 痰热郁肺证, 发现 CAT、SOD1 及 GPX1 等抗氧化酶水平明显升高, 优于单纯西药治疗, 且患者症状及肺功能均有明显改善, 提示中医药在 COPD 抗氧化损伤治疗中可发挥协同保护作用。基础实验研究证实^[8], 二陈汤加味可增加 COPD 大鼠血清血清谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、SOD 等抗氧化酶的活性, 减少过氧化物丙二醛 (MDA) 的生成, 其作用机制可能与增强沉默信息调节因子 1 (Sirt1) 表达、提高 Sirt1 活性有关。田燕歌等^[9]通过对 COPD 模型大鼠的研究发现, 过氧化体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 能通过调控 SOD 和 CAT 的表达而发挥抗氧化应激作用, 与肺功能潮气量 (VT)、呼气峰流速 (PEF) 和 50% 潮气量呼气流量 (EF50) 等指标呈正相关, COPD 大鼠肺组织中 PPAR γ 磷酸化水平明显降低, 证明 PPAR γ 在 COPD 发病中的保护作用, 予补肺健脾、补肺益肾、益气滋肾中药制剂均可提高此受体的磷酸化水平, 抑制氧化应激, 并在治疗后第 32 周时仍具有明显的远期效应, 其中补肺益肾制剂效果最突出。

1.3 减少气道黏液高分泌

正常情况下少量气道黏液的存在不影响人体正常生理功能, 在中性粒细胞弹性蛋白酶 (NE)、表皮生长因子受体 (EGFR)、有丝分裂原激活蛋白激酶 (MAPK)、TNF- α 、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、环氧合酶 2 (COX-2) 等多条信号通路介导下, COPD 患者黏蛋白 (MUC) 大量合成^[10], 刺激气道产生过多黏液, 加之气道纤毛摆动清除能力减弱, 黏液排出障碍, 咳嗽感受器受刺激而频繁诱发咳嗽。黏液阻塞于远端小气道, 可造成肺气肿, 使肺功能进一步下降。

冯淬灵等^[11]对 COPD 模型大鼠肺组织 NE、EGFR、黏蛋白 5AC (MUC5AC) 基因表达进行研究, 发现清金化痰汤可更好地降低 NE、MUC5AC mRNA, 且效果优于克拉霉素, 提示清金化痰汤可通过调节 NE/EGFR/MUC5AC 信号转导通路, 抑制气道黏液高分泌。以清热化痰的萎芩止嗽煎干预 AECOPD 痰热证模型大鼠, 实验结果显示, 此方可明显降低杯状细胞分泌的 MUC5AC 及气道杯状上皮细胞计数, 且优于单纯的氨溴索西药组及二陈汤中

药化痰治疗组, 提示准确中医辨证论治的重要性^[12]。杨晓敏等^[13]认为, IL13-STAT6-MUC5AC 信号通路参与 COPD 的发病, 用香烟熏法进行 COPD 大鼠模型制作, 造模后取材证实, COPD 模型大鼠肺泡内白细胞介素 13 (IL-13) 增加, 肺组织 STAT6 磷酸化增强, MUC5AC mRNA 表达增加, 提示存在气道黏液高分泌, 予健脾益肺方进一步研究发现, 该方可收到抗杯状细胞化生及抗黏液高分泌的效果, 优于单纯的化痰方。中医学认为脾虚生痰, 此研究也提示, 健脾益肺这样“治本”的方法优于单纯化痰“治标”的方法。

1.4 抑制蛋白酶/抗蛋白酶失衡

蛋白酶/抗蛋白酶维持平衡是保证肺组织正常结构免受损伤和破坏的主要因素, 蛋白酶的增加及抗蛋白酶的绝对或相对不足均可导致 COPD 的发生^[14]。研究证明, AECOPD 患者血清 NE 升高, α 1-抗胰蛋白酶 (α 1-AT) 减低, 考虑其机制是在炎症因子的作用下, 中性粒细胞释放更多 NE, 使肺组织弹性蛋白分解增加, 加之 NE 的拮抗剂 α 1-AT 水平下降, 无法保护肺组织免受蛋白溶酶的破坏, 蛋白酶/抗蛋白酶失衡, 最终使肺泡组织结构破坏, 从而造成肺气肿^[15]。

孟闫燕^[16]对 COPD 模型大鼠进行实验研究, 发现单用中药理肺汤能降低血清及肺组织匀浆中 NE 和 NE/ α 1-AT 水平, 同时升高 α 1-AT 水平, 疗效优于阳性对照药物地塞米松组, 提示补气健脾的理肺汤能更好地调解蛋白酶/抗蛋白酶系统使其恢复平衡。高振等^[17]使用止嗽散加减方干预 COPD 寒燥模型大鼠, 发现寒燥组血清和肺泡灌洗液 NE 含量较对照组升高, 提示寒燥在 COPD 发病中的重要意义, 予中药治疗后可降低大鼠肺泡灌洗液 NE 含量, 提示治疗有效。

1.5 气道重塑

在慢性气道炎症、氧化应激、蛋白酶/抗蛋白酶失衡等多种机制共同作用下, COPD 患者气道修复与损伤反复发生, 逐渐发生气道成纤维细胞增生、管壁增厚、管腔减小, 最终发生气道重塑, 引起气流受限、肺气肿形成。

徐飞等^[18]制备 COPD 模型大鼠, 病理提示, 大鼠气道和肺小动脉平滑肌增厚, 细胞因子 IL-8、转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 及金属蛋白酶组织抑制剂 1 (TIMP-1) 升高, 白细胞介素 10 (IL-10) 降低, 而中药赤芍可降低促炎因子 IL-8,

升高抑炎因子 IL-10, 抑制细胞因子表达, 从而改善气道炎性反应, 抑制气道重塑。研究^[19]发现, 补益宗气中药制剂能抑制 COPD 模型大鼠气道平滑肌的增生、肥厚, 减轻气道重塑, 证实此法可抑制气道重塑、延缓病程进展。郭媛等^[20]以 IL-8、TNF- α 及 MMP 为观察指标, 使用顺气化痰方干预 COPD 模型大鼠, 发现此方可减轻血清炎性指标, 抑制 MMP 分泌, 病理指标提示此方可减轻大鼠肺气肿, 考虑可能作用机制为抑制气道炎症、缓解气道重塑。研究^[21]证实, 玉屏风散加味方可使 COPD 模型大鼠肺组织病理形态及气道炎性细胞浸润程度有所改善, 且呈剂量依赖性, 同时能下调 MMP-9、TIMP-1、TGF- β 1 细胞因子过度表达, 从而抑制气道重塑。

2 讨论

现代社会随着空气污染、生物燃料使用等危险因素的增加, COPD 呈多发趋势。有研究^[22]报道, 40 岁以上人群中 COPD 患病率高达 13.7%, 已成为我国与高血压病、糖尿病“等量齐观”的慢性病。COPD 的发病机制目前尚不明确, 但普遍认为是一种遗传-环境相互影响而导致的疾病^[23], 与慢性气道炎症、氧化应激、气道黏液高分泌、蛋白酶/抗蛋白酶失衡等多种机制有关, 各机制相互作用、互为因果, 随病情进展而使气道慢性炎症加重、黏液分泌增多, 最终可形成气道重塑。患者常表现为慢性进行性加重的呼吸困难、咳嗽咯痰, 逐渐出现桶状胸、肺气肿等体征及影像学表现。

我国古代医家对肺胀的病因、临床症状及施治进行了详细论述, 如《灵枢·胀论》曰“肺胀者, 虚满而喘咳”; 张仲景曰“咳而上气、此为肺胀, 其人喘, 目如脱状”, 均描述了肺胀的主要表现为胸部胀满、咳嗽气喘。后世巢元方在《诸病源候论》中提出, 肺胀“邪伏则气静, 邪动则气奔上, 烦闷欲绝”, 提示古代肺胀与现代医学对于 COPD 稳定期与急性加重期的认识相似。稳定期病机为肺虚兼有邪气内伏, 病性属虚实夹杂, 加重期外感六淫之邪, 内外病邪相合, 邪气奔上, 而见诸证, 现代医家则认为, 此病发生多与痰、瘀、虚有关^[24-25]。

中医药对 COPD 发病机制的干预有别于西药的单靶点一对一治疗, 有多途径、多靶点作用的特点。中医治疗是建立在整体观与辨证论治基础上, 辨证所施方药可影响 COPD 各期病程, 同一阶段可

辨证采用不同治法, 如同样是 COPD 稳定期患者, 常采用补肺益肾、健脾化痰、补气活血、益气养阴等不同治法, 急性加重期常采用清热化痰、活血化瘀、理气宽胸等治法, 均可收到较好临床疗效。而同一治法又可影响诸多发病机制, 如清热化痰法^[5,7,11-12]可影响 COPD 慢性气道炎症、氧化应激、气道黏液高分泌等诸多机制, 通过多条通路介导而发挥作用。体现了中医“同病异治、异病同治”的特点。

目前中医药干预 COPD 发病机制的研究仍存在如下问题: 1) 多以基础实验研究为主, 仅通过现代理化手段阐释了其西医治疗机制, 证实了中医药的疗效, 但无法形成临床转化, 进一步推动临床进展。2) 临床研究以小样本单中心队列研究及专家经验的相关研究为主, 循证医学证据级别较低, 缺乏随机对照试验或大样本真实世界研究, 各临床试验观察指标相似, 缺乏创新性, 干预手段主要是内服中药汤剂, 难以做到一致性, 均有待于进一步提高。

综上, 中医药干预 COPD 的发病有多途径、多靶点作用的特点, 在辨证论治指导下, 从痰、瘀、虚三方面入手, 采用多种方式对 COPD 慢性气道炎症、氧化应激、气道黏液高分泌、蛋白酶/抗蛋白酶失衡等机制通路进行干预, 收到了较好临床疗效, 并同样在细胞学、分子生物学层面得到印证, 阐述了部分治疗机理。但中医药临床研究也存在缺乏随机对照试验或大样本真实世界研究、基础研究难以形成临床转化等问题。相信随着人工智能及大数据的发展, 中医药临床疗效的具体机制也会进一步被挖掘出来。

参考文献

- [1] 肖建, 杜春玲. 慢性阻塞性肺疾病病因及发病机制研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(11): 3191-3194.
- [2] 于维霞. 苓桂咳喘宁胶囊辅助治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰湿阻肺证疗效及对血清炎症因子和免疫功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(6): 1530-1533.
- [3] 李彬, 侯政昆, 李建生, 等. 清热化痰方药对慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热壅肺证细胞因子的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(3): 403-405.
- [4] 王世强, 张弘, 楼黎明, 等. 穴位埋线结合适时御邪方案对 COPD 稳定期患者疗效评价及炎症的影响 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(2): 328-330.
- [5] 高风英, 王星海, 伏春明, 等. 氧化/抗氧化失衡在 COPD 稳定期慢性肺损伤的机制研究 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(2): 238-240.

- 张洋,李永霞. 炎症及氧化应激反应在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的研究进展 [J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(1): 162-164, 180.
- 吴成明,程玉峰,赵园园. 桑白皮汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰热郁肺证)患者氧化应激的影响 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(2): 331-333.
- 陈四清,谢文英,尚立芝,等. 二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病氧化应激、沉默信息调节因子 1 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(23): 5774-5777.
- 田燕歌,李亚,李建生,等. 调补肺肾三法对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织氧化应激的影响和远后效应 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2): 621-624.
- 陈英. 清金化痰汤通过中性粒细胞弹性蛋白酶干预 AECOPD 气道黏液高分泌的临床及实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016: 12-13.
- 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, 22(5): 76-79.
- 李杰,王琦,张立山,等. 清热化痰法对慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热证大鼠气道黏液高分泌的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(9): 601-605.
- 杨晓敏,刘娟,赵娜妹,等. 健脾益肺化痰方通过抑制 IL-13 信号通路改善 COPD 大鼠气道黏液高分泌 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(8): 1904-1907.
- 高振,李凤森,王晶,等. 寒燥对慢性阻塞性肺疾病模型肺部蛋白酶-抗蛋白酶失衡的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3773-3777.
- 王嘉,孙武装,王鹏羽,等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清蛋白酶与抗蛋白酶的表达及意义 [J]. 山东医药, 2012, 52(21): 54-56.
- 孟闫燕. 理肺汤干预慢性阻塞性肺疾病调控中性粒细胞弹性蛋白酶的机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016: 100-111.
- 高振,王晶,姜敏,等. 止嗽散加减方对慢性阻塞性肺疾病寒燥模型大鼠表皮生长因子受体及中性粒细胞弹性蛋白酶的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(10): 53-56.
- 徐飞,林锦培,李璐璐,等. 赤芍对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道重塑的影响及机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1755-1760.
- 兰智慧,钟凌云,陈章生,等. 补益宗气法对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道重塑的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(11): 2659-2661.
- 郭媛,耿立梅. 顺气化痰方对慢性阻塞性肺疾病大鼠炎症因子及基质金属蛋白酶的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(11): 1157-1160.
- 程羽,陈静,张晓梅,等. 玉屏风散加味方干预慢性阻塞性肺疾病气道重塑的探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 108-112.
- 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): 1707-1717.
- 陈荣昌. 慢性阻塞性肺疾病最新诊治和研究进展 [J]. 华西医学, 2018, 33(1): 15-18.
- 于丽丽,王天芳,徐雯洁,等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期证候及证候要素分布特点的临床研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(10): 699-702.
- 高凌云,李丽娜,洪敏俐. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期至缓解期证素变化研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(10): 107-109.

(收稿日期: 2018-11-07; 修回日期: 2019-01-10)

编辑: 黄 健

欢迎邮购 《中医杂志》 过刊

1988、1989、2000、2001 年合订本, 每本 100 元, 2002 年合订本 105 元, 2003 年合订本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007—2010 年合订本每年 140 元。2011(缺 5、6 期)—2013 年每册 9.80 元, 2014(缺 21 期)—2017 年(缺 3、5、15、18 期) 每册 15 元, 2018 年每册 20 元(缺 5、7、9 期)。2011—2013 年合订本(每年 4 本), 每年 280 元, 2014、2015、2016、2017 年合订本(每年 4 本), 每年 400 元。2018 年合订本, 600 元(共 4 本)。2019 年上半年合订本, 300 元(共 2 本)。《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号, 收款人: 中医杂志社

或关注《中医杂志》官方微信(zzyzgzh) 购买。邮编: 100700, 电话: (010) 64089195。