

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2021.22.014

文献研究

## 针刺治疗慢性阻塞性肺疾病作用机制的文献分析

吉紫乐<sup>1</sup>, 谢洋<sup>2</sup>✉, 王艳<sup>1</sup>, 徐百川<sup>1</sup>

1. 河南中医药大学, 河南省郑州市郑东新区金水东路156号, 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院



**[摘要]** **目的** 分析目前针刺治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)机制研究的现状,为今后的研究提供思路和参考。**方法** 检索以针刺为主要干预措施,以COPD患者或模型动物为干预对象,且结局指标中包含了与COPD发病机制相关的生物标志物的临床研究或实验研究。检索中国知网、万方数据、维普中文期刊服务平台、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Web of Science共7个数据库,时间为各个数据库建库到2020年11月1日。对纳入文献的研究类型、干预方式、腧穴选择、腧穴归经、针刺方式、观察指标、高频腧穴治疗COPD针刺机制研究中涉及生物标志物的分布进行总结与分析,并对文献质量进行评价。**结果** 共纳入45篇文献,其中临床试验18篇,动物实验27篇。文献中涉及腧穴共有47个,其中使用频次>5的高频腧穴共12个,排名前4位的分别为足三里24篇(53.3%)、肺俞20篇(44.4%)、膻中12篇(26.7%)、中脘10篇(22.2%)。观察指标以炎症机制为主,共涉及18个生物标志物,研究频次最高的为肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )22篇、白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )10篇、白细胞介素6(IL-6)与白细胞介素8(IL-8)各8篇;其次是免疫机制,涉及12个生物标志物,研究频次最高的为CD4<sup>+</sup>4篇;氧化应激机制研究频次最高的为丙二醛(MDA)5篇;蛋白酶抗蛋白酶失衡机制涉及基质金属蛋白酶9(MMP-9)4篇、基质金属蛋白酶抑制剂1(TIMP-1)3篇。得出的高频腧穴大部分用于研究炎症机制生物标志物TNF- $\alpha$ 。共有17项研究采用随机数字表法产生随机序列,为低偏倚风险,但纳入文献总体质量较低。**结论** 目前针刺治疗COPD机制研究以炎症机制、免疫机制为主,其次是氧化应激机制和蛋白酶抗蛋白酶失衡机制,足三里和肺俞为研究较多的针刺穴位,但仍需要深入开展规范、高质量的研究以验证。

**[关键词]** 针刺;慢性阻塞性肺疾病;腧穴;作用机制;文献研究

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种进展缓慢、无法治愈的肺部疾病,其特征是持续的气流受限,并进一步发展发展为肺源性心脏病和呼吸衰竭等严重疾病<sup>[1]</sup>。据统计,2014~2015年中国40岁以上成年人COPD总体患病率约为13.6%<sup>[2]</sup>。预计到2030年,COPD将成为全球第三大疾病死亡原因,仅次于缺血性心脏病和脑血管疾病<sup>[3]</sup>。COPD疾病负担的系统评价<sup>[4]</sup>显示,我国人均年直接医疗费用为72~3565美元,占人均年收入的33.33%~118.09%。针刺疗法是通过刺激人体腧穴达到通经活络、调节脏腑功能、调和气血来防病治病的一种治疗方法,由于其效果显

著,操作简单且成本低廉,目前已逐渐应用于COPD的防治<sup>[5]</sup>。Meta分析<sup>[6]</sup>显示,针刺治疗可提高COPD患者的肺通气功能,增加其运动耐量,并能有效改善其生活质量。但对于针刺治疗COPD的机制,目前尚缺乏深入的探讨。本研究通过收集针刺治疗COPD机制研究的文献,对文献的研究类型、干预方式、腧穴选择、腧穴归经、针刺方式、观察指标、高频腧穴治疗COPD针刺机制涉及生物标志物的分布等进行整理分析,为针刺治疗COPD作用机制研究提供思路和参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据(Wanfang Data)、维普中文期刊服务平台(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Em-

**基金项目:**国家重点研发计划(2018YFC1704806);2018年度中原青年拔尖人才支持计划(ZYQR201810159);河南省高校科技创新人才支持计划(19HASTIT008)

✉ 通讯作者:xieyanghn@163.com

bas、Web of Science 共 7 个数据库。检索时间范围为各数据库建库到 2020 年 11 月 1 日。中文检索词包括慢性阻塞性肺病、慢性阻塞性肺疾病、慢阻肺、COPD、针刺。英文检索词有 chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic obstructive airway disease (COAD), chronic obstructive lung disease, acupuncture。

## 1.2 文献纳入标准

1) 研究对象: 诊断明确的 COPD 患者或 COPD 动物模型。2) 干预措施: 以针刺为主要干预措施, 也可以联合使用中药、西药及其他治疗。3) 结局指标: 与 COPD 发病机制相关的生物标志物。

## 1.3 文献排除标准

1) 综述、理论探讨、新闻资讯类文献; 2) 研究对象或干预措施、结局指标信息不全的文献; 3) 无法获取全文的文献; 4) 重复发表的文献。

## 1.4 文献分析方法

将检索文献导入文献管理软件 NoteExpress 3.2.0 查重, 删除重复文献。由 2 位研究者独立筛选合格文献, 从文献中提取研究类型、干预方式、腧穴选择、针刺方式、观察指标等信息, 并交叉核对, 如出现分歧经讨论解决或由第 3 位研究者判定。

## 1.5 文献偏倚风险评价

动物实验采用 SYRCLE 动物实验偏倚风险评价工具<sup>[7]</sup>, 临床试验采用 Cochrane 风险偏倚评价工具<sup>[8]</sup>, 评价结果为“高偏倚风险”“低偏倚风险”和“不确定偏倚风险”。

## 1.6 统计学方法

在 Excel 2019 软件中建立文献数据库, 统计 COPD 机制研究相关文献特征 (包括研究类型、干预方式、腧穴选择、针刺方式、观察指标) 所涉及的篇数及百分比, 并用旭日图和气泡图等方式进行客观展示。

# 2 结果

初步检索到文献 1125 篇, 通过文献管理软件和手动查重后, 剩余 652 篇。阅读标题和摘要删除无关文献 329 篇、观察指标不符合纳入标准者 215 篇、综述 45 篇、理论探讨类论文 15 篇, 阅读全文删除无法获得数据文献 3 篇, 最终纳入文献 45 篇<sup>[9-53]</sup>, 其中临床试验 18 篇<sup>[10-14, 16, 21-28, 36-37, 46-47]</sup>, 占 40%; 动物实验 27 篇<sup>[9, 15, 17-20, 29-35, 38-45, 48-53]</sup>, 占 60%。

## 2.1 干预方式和针刺方式

表 1 示, 纳入的 45 篇文献中, 动物实验和临床

试验干预方式均以单用针刺为主, 动物实验干预方式均为单纯针刺, 临床试验多为二种或三种干预措施联合。针刺方式上, 动物实验以电针最多, 为 22 篇, 占 48.9%; 临床试验以毫针刺最多, 为 12 篇, 占 26.7%。详见表 2。

表 1 45 篇针刺治疗慢性阻塞性肺疾病相关机制

| 研究中的干预方式   |           | [篇 (%)]  |           |
|------------|-----------|----------|-----------|
| 干预方式       | 动物实验      | 临床试验     | 合计        |
| 单用         |           |          | 33 (73.3) |
| 针刺         | 27 (60.0) | 6 (13.3) | 33 (73.3) |
| 二种联合       |           |          | 10 (22.2) |
| 针刺+中药      | 0         | 4 (8.9)  | 4 (8.9)   |
| 针刺+西药治疗    | 0         | 2 (4.4)  | 2 (4.4)   |
| 针刺+艾灸      | 0         | 2 (4.4)  | 2 (4.4)   |
| 针刺+穴位埋线    | 0         | 1 (2.2)  | 1 (2.2)   |
| 针刺+穴位贴敷    | 0         | 1 (2.2)  | 1 (2.2)   |
| 三种联合       |           |          | 2 (4.4)   |
| 针刺+艾灸+穴位贴敷 | 0         | 1 (2.2)  | 1 (2.2)   |
| 针刺+艾灸+中药   | 0         | 1 (2.2)  | 1 (2.2)   |

注: 西医治疗包括吸氧、祛痰平喘、扩张支气管、抗感染等对症治理。

表 2 45 篇针刺治疗慢性阻塞性肺疾病机制

| 研究中的针刺方式 |           | [篇 (%)]   |           |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| 针刺方式     | 动物实验      | 临床试验      | 合计        |
| 电针       | 22 (48.9) | 5 (11.1)  | 27 (60.0) |
| 毫针刺      | 5 (11.1)  | 12 (26.7) | 17 (37.8) |
| 温针灸      | 0         | 1 (2.2)   | 1 (2.2)   |

## 2.2 腧穴选择和腧穴归经

纳入文献中的腧穴共 47 个。表 3 示, 使用频次 >5 的高频腧穴有 12 个。足三里和肺俞使用频率最高, 各占 53.3% 和 44.4%。使用旭日图展示所有腧穴的归经, 足太阴膀胱经、足阳明胃经和任脉使用频次最高, 如图 1 所示 (请扫描本文二维码获取彩图)。

## 2.3 观察指标

纳入文献的观察指标中以炎症机制生物标志物为主, 共涉及 18 个, 其次是免疫机制生物标志物, 涉及 12 个, 氧化应激机制和蛋白酶抗蛋白酶失衡机制生物标志物分别涉及 5 个和 3 个。另外还有其 他机制生物标志物的相关研究, 共涉及 20 个。频次 >2 的生物标志物见表 4。

## 2.4 高频腧穴治疗 COPD 机制研究涉及生物标志物的分布

使用 Excel 2019 对使用频次 >5 的腧穴和研究频次 >2 的生物标志物进行统计分析, 使用气泡图

表3 45篇针刺治疗慢性阻塞性肺病机制研究中

| 使用频次>5的腧穴 |           |           | [篇(%)]    |
|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 腧穴        | 动物实验      | 临床试验      | 合计        |
| 足三里       | 14 (31.1) | 10 (22.2) | 24 (53.3) |
| 肺俞        | 12 (26.7) | 8 (17.8)  | 20 (44.4) |
| 膻中        | 4 (8.9)   | 8 (17.8)  | 12 (26.7) |
| 中脘        | 7 (15.6)  | 3 (6.7)   | 10 (22.2) |
| 关元        | 5 (11.1)  | 4 (8.9)   | 9 (20.0)  |
| 气海        | 7 (15.6)  | 2 (4.4)   | 9 (20.0)  |
| 丰隆        | 4 (8.9)   | 4 (8.9)   | 8 (17.8)  |
| 曲池        | 6 (13.3)  | 1 (2.2)   | 7 (15.6)  |
| 太溪        | 2 (4.4)   | 5 (11.1)  | 7 (15.6)  |
| 大椎        | 0         | 7 (15.6)  | 7 (15.6)  |
| 肾俞        | 1 (2.2)   | 6 (13.3)  | 7 (15.6)  |
| 定喘        | 1 (2.2)   | 5 (11.1)  | 6 (13.3)  |



注：数字和扇形面积大小代表使用频次，内环为腧穴归经，外环为经络相应的腧穴，将频次 $\leq 3$ 的腧穴和归经合并为其他，其中内环的其他腧穴归经包括三焦经2次（外关、支沟各1）、胆经2次（风池）、心经1次（神门）和无归经2次（神安、壮医脐内环穴各1）。

图1 45篇针刺治疗慢性阻塞性肺疾病机制研究  
腧穴归经旭日图

展示高频腧穴治疗 COPD 机制研究涉及生物标志物的分布。丰隆穴和太溪穴的研究分布较分散, 其余腧穴用于研究炎症机制中涉及的生物标志物 TNF- $\alpha$  的频次最高, 如图 2 所示 (请扫描本文二维码获取彩图)。

## 2.5 偏倚风险评价结果

如图3所示(请扫描本文二维码获取彩图),动物实验中有9项研究<sup>[29-31,33-35,38,42,44]</sup>采用随机数字表法,其余文献未明确说明分配序列产生方法。有18项研究<sup>[9,15,20,29-31,33-35,38,40-42,48-50,52-53]</sup>说明所有动物安置环境相同,符合动物安置随机化原则。有22项研

表4 45篇针刺治疗慢性阻塞性肺疾病机制研究中

| 生物标志物            | 动物实验      | 临床试验     | 合计        |
|------------------|-----------|----------|-----------|
| 炎症机制             |           |          |           |
| TNF-α            | 14 (31.1) | 8 (17.8) | 22 (48.9) |
| IL-1β            | 8 (17.8)  | 2 (4.4)  | 10 (22.2) |
| IL-6             | 5 (11.1)  | 3 (6.7)  | 8 (17.8)  |
| IL-8             | 4 (8.9)   | 4 (8.9)  | 8 (17.8)  |
| 免疫机制             |           |          |           |
| CD4 <sup>+</sup> | 0         | 4 (8.9)  | 4 (8.9)   |
| IFN-γ            | 3 (6.7)   | 0        | 3 (6.7)   |
| CD8 <sup>+</sup> | 0         | 3 (6.7)  | 3 (6.7)   |
| IgA              | 0         | 3 (6.7)  | 3 (6.7)   |
| IgM              | 0         | 3 (6.7)  | 3 (6.7)   |
| 氧化应激机制           |           |          |           |
| MDA              | 4 (8.9)   | 1 (2.2)  | 5 (11.1)  |
| 蛋白酶抗蛋白酶失衡机制      |           |          |           |
| MMP-9            | 2 (4.4)   | 2 (4.4)  | 4 (8.9)   |
| TIMP-1           | 2 (4.4)   | 1 (2.2)  | 3 (6.7)   |
| 其他机制             |           |          |           |
| SDH              | 3 (6.7)   | 0        | 3 (6.7)   |
| OX2R             | 3 (6.7)   | 0        | 3 (6.7)   |
| Ach              | 3 (6.7)   | 0        | 3 (6.7)   |

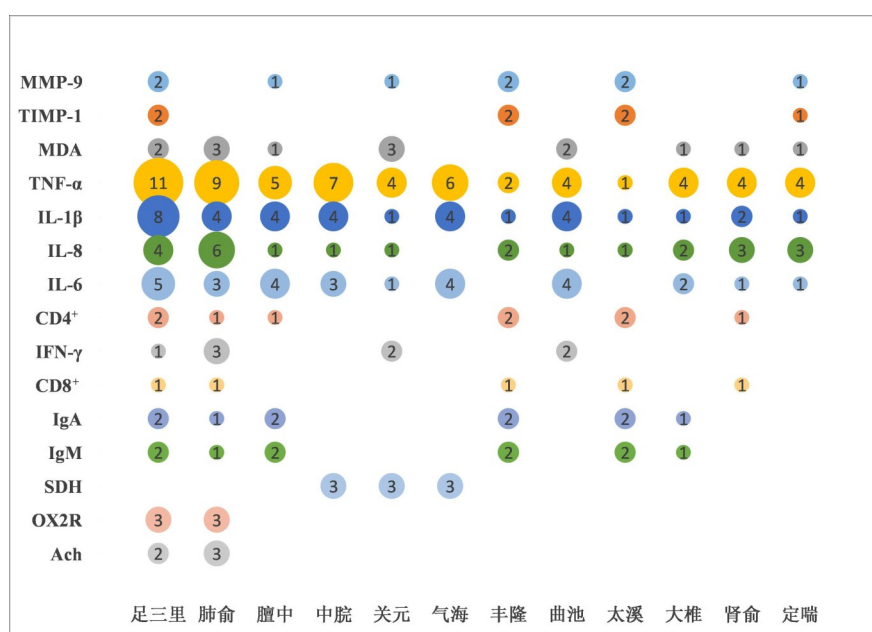
注: TNF- $\alpha$ , 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; IL-1 $\beta$ , 白细胞介素 1 $\beta$ ; IL-6, 白细胞介素 6; IL-8, 白细胞介素 8; CD4 $^{+}$ , CD4 $^{+}$ 淋巴细胞; IFN- $\gamma$ , 干扰素  $\gamma$ ; CD8 $^{+}$ , CD8 $^{+}$ 淋巴细胞; IgA, 免疫球蛋白 A; IgM, 免疫球蛋白 M; MDA, 丙二醛; MMP-9, 基质金属蛋白酶 9; TIMP-1, 基质金属蛋白酶抑制剂 1; SDH, 琥珀酸脱氢酶; OX2R, 食欲素 2 型受体; Ach, 乙酰胆碱。

究<sup>[9,15,17,30-35,38-45,49-53]</sup>未用随机方式选取实验动物用于结果评价。有9项研究<sup>[9,15,17,19-20,32,38,40,52]</sup>存在不完整数据报告,且未对缺失数据是否影响最终结果进行说明,其余研究数据报告均完整,未发现选择性报告结果。由于提供信息不充分,所有研究基线特征、分配隐藏、盲法和其他偏倚来源为不确定偏倚风险。

如图4所示(请扫描本文二维码获取彩图), 临床试验有8项<sup>[11,21-22,24-27,36]</sup>采用随机数字表法, 有2项<sup>[12-13]</sup>采用错误的随机方法。仅有1项<sup>[21]</sup>采用双盲, 1项<sup>[21]</sup>报告了有患者失访, 未发现有选择性报告结果。所有研究无充足信息判断分配隐藏、对结局测量者施盲和其他偏倚来源。

### 3 讨论

COPD多属于中医学“咳嗽”“喘证”“肺胀”范畴,病性多属标实本虚<sup>[54]</sup>。本研究中的临床试验纳入者多为COPD稳定期患者,可能与稳定期患



注：横坐标为高频腧穴，纵坐标为高频生物标志物，圆圈大小和数字表示该腧穴生物标志物的研究频次。MMP-9，基质金属蛋白酶9；TIMP-1，基质金属蛋白酶抑制剂1；MDA，丙二醛；TNF- $\alpha$ ，肿瘤坏死因子- $\alpha$ ；IL-1 $\beta$ ，白细胞介素1 $\beta$ ；IL-8，白细胞介素8；IL-6，白细胞介素6；CD4<sup>+</sup>，CD4<sup>+</sup>淋巴细胞；IFN- $\gamma$ ，干扰素 $\gamma$ ；CD8<sup>+</sup>，CD8<sup>+</sup>淋巴细胞；IgA，免疫球蛋白A；IgM，免疫球蛋白M；SDH，琥珀酸脱氢酶；OX2R，食欲素2型受体；Ach，乙酰胆碱。

图2 45篇针刺治疗慢性阻塞性肺疾病机制研究中高频腧穴涉及生物标志物分布气泡图

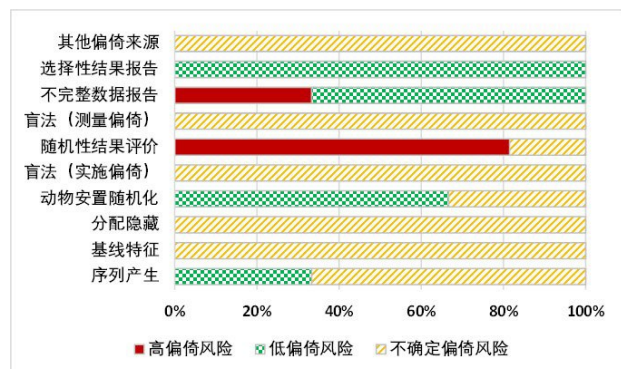


图3 27篇针刺治疗慢性阻塞性肺疾病机制研究中动物实验偏倚风险总结图

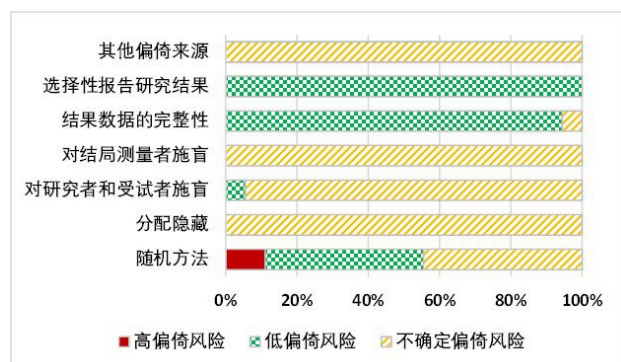


图4 18篇针刺治疗慢性阻塞性肺疾病机制研究中临床试验偏倚风险总结图

者病情稳定，易于实施临床观察有关。本研究共纳入45篇文献，其中临床试验仅有18篇，且单纯针刺干预较少，多与其他疗法联合。分析可能的原因有：1) 临床中患者病情复杂，单纯进行针刺治疗，患者依从性较差。2) 动物实验能更好地观察针刺对机体分子、细胞、组织、神经系统等的影响。3) 动物实验容易控制干扰因素，能客观地反映针刺的真实效应。

观察指标方面，纳入文献中研究炎症机制和免疫机制居多。TNF- $\alpha$ 是一种促进炎症反应的细胞因子，TNF- $\alpha$ 水平升高是COPD的一个重要特征，且与COPD患者病情严重程度相关<sup>[55]</sup>。IL-6可以激活并诱导中性粒细胞释放弹性蛋白酶和各种氧自由基，破坏肺泡表面活性剂，增加肺血管通透性并诱发肺水肿<sup>[56]</sup>。IL-8也具有类似的作用，可以诱导中性粒细胞迁移至气道并促进多种类型细胞脱颗粒<sup>[57]</sup>。IL-1 $\beta$ 则可以介导全身炎症反应，引起COPD患者病情反复加重<sup>[58]</sup>。各种炎症介质多属中医学的“火热之邪”，同时慢性炎症反复发作缠绵难愈的特点与痰饮致病重浊黏滞特征相类似，故COPD的炎症反应可与痰热壅肺证相联系。采用清热祛痰方药治疗COPD痰热壅肺证，结果显示清肺

化痰汤可降低患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平<sup>[59]</sup>，反证了火热之邪和痰饮之邪是 COPD 炎症反应的重要因素。IFN- $\gamma$  是一种调节细胞免疫功能的小分子多肽，能激活血管内皮细胞，促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞和内皮细胞的黏附，从而使炎性细胞渗出<sup>[60]</sup>。中药干预 COPD 大鼠模型的免疫机制研究<sup>[61-62]</sup> 涉及 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、免疫球蛋白 A (IgA) 和免疫球蛋白 M (IgM) 的较多，但目前针刺机制研究尚无动物实验涉及这 4 个生物标志物，考虑可能与针刺治疗 COPD 免疫机制研究尚不成熟有关。中医学认为，气有防御作用，可以护卫肌表，驱邪外出。《灵枢·口问》云：“邪之所生，皆为不足”，若气的防御功能低下，可导致机体免疫功能减弱，进而易于发生疾病。采用补肺健脾益肾方口服，可改善 COPD 稳定期包括肺气虚、肺脾气虚、肺肾气虚、肺肾气阴两虚证型患者 IgM、IgA、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 水平<sup>[63]</sup>，提示气虚是 COPD 患者免疫功能低下的重要表现。另外，邪气是 COPD 发生的重要条件，有害气体和物质属于中医学“毒邪”，邪气亢盛，日久不解则为毒，有顽固性和广泛内损性的致病特点。《素问·上古天真论篇》有言：“虚邪贼风，避之有时”，应避免病邪侵害。

本次纳入的涉及氧化应激机制和蛋白酶抗蛋白酶失衡机制的研究较少。研究显示，针刺干预可使 COPD 模型大鼠肺泡灌洗液氧化因子丙二醛 (MDA) 水平明显改善，说明针刺具有抗氧化作用<sup>[20]</sup>。针刺还可以通过下调 MMP-9、TIMP-1 的表达，减缓组织结构破坏，延长 COPD 的疾病进程<sup>[39]</sup>。目前仅有动物实验用于研究琥珀酸脱氢酶 (SDH)、食欲素 2 型受体 (OX2R)、乙酰胆碱 (Ach)。研究者通过观察针刺对 COPD 呼吸肌疲劳大鼠 SDH 的影响，来反映针刺可以改善 COPD 引起的膈肌疲劳<sup>[31]</sup>。本研究纳入的文献中仅有尚芳团队用于观察呼吸肌疲劳 3 篇<sup>[29-31]</sup> 涉及相关机制，可能与研究正处于初期有关。在外周血浆中发现的食欲素 (OXs) 是调节呼吸作用的神经肽，由于发现食欲素时间较近，仅有 3 个研究<sup>[48,50-51]</sup> 反映针刺可以影响食欲素系统对 COPD 大鼠模型呼吸活动的调节。

纳入文献的腧穴选择以足三里和肺俞使用频率最高，腧穴的归经以足太阴脾经、足阳明胃经和任脉为主。针灸治疗 COPD 的经穴使用规律统计得出频率最高的腧穴为肺俞、足三里、定喘、肾俞等<sup>[64]</sup>，与本研究结果大体一致。足三里可以理脾

胃、补气血，与肺俞相配伍有补脾益肺、止咳平喘之效。足太阳膀胱经起于目内眦，循行人体后部，止于足小趾外侧端，分布范围在十二经中最广，故有主一身之表之说。肺为娇脏，外合皮毛，易受外邪侵袭，且 COPD 常见基础证候为肺气虚证<sup>[65]</sup>，在此经取穴有助于固护卫表、振奋阳气。十二经脉气血源于中焦，取足阳明胃经腧穴可化生气血、调节气机。任脉在临床中以主气为用，任脉的腧穴具有调理局部和全身气机的双重功效。本研究得出的高频腧穴大部分用于研究炎症机制中的生物标志物 TNF- $\alpha$ ，提示针刺治疗 COPD 的机制可能与 TNF- $\alpha$  水平密切相关。丰隆穴和太溪穴用于机制研究分布较分散，说明目前针刺治疗 COPD 机制研究尚缺乏规范化的腧穴选择。

本研究初步总结了目前针刺治疗 COPD 机制研究的方法和热点，需关注的是：1) 目前针刺治疗 COPD 机制研究的干预方式、针刺方式、腧穴选择存在较大差异，建议进一步统一实验设计，提高针刺研究的规范化、标准化。2) 针刺治疗 COPD 机制研究数量较少、生物标志物较局限，主要以炎症机制、免疫机制为主，其次是氧化应激机制和蛋白酶抗蛋白酶失衡机制，针刺是否通过其他机制治疗 COPD 还需要进一步研究。3) 文献质量总体较低，针刺机制研究需高质量的实验加以验证。

**所有作者均声明不存在利益冲突。**

## 参考文献

- [1] WANG C, ZHOU J, WANG J, et al. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 248.
- [2] FANG L, GAO P, BAO H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study [J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(6): 421-430.
- [3] FANG X, WANG X, BAI C. COPD in China: the burden and importance of proper management [J]. Chest, 2011, 4(139): 920-929.
- [4] ZHU B, WANG Y, MING J, et al. Disease burden of COPD in China: a systematic review [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 1353-1364. doi: 10.2147/COPD.S161555.
- [5] 谢洋, 王佳佳, 李高阳, 等. 针刺治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期临床研究文献分析 [J]. 中医杂志, 2017, 58(11): 971-975.
- [6] 曹爱玲, 何海浪, 周贤梅. 针刺治疗慢性阻塞性肺疾病疗效的 Meta 分析 [J]. 环球中医药, 2017, 10(7): 899-904.
- [7] 陶功财, 张楠, 尚志忠, 等. 评估动物实验偏倚风险的

- SYRCLE 工具实例解读[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(3): 292-295.
- [8] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(2): 147-148.
- [9] 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.
- [10] 沈建英, 陶学芳, 冯春燕. 中医外治法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期疗效及对免疫功能的影响分析[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(12): 3166-3168.
- [11] 臧敏, 陈秀华, 林文波, 等. 中医外治法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期疗效及对免疫功能的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(11): 1006-1008.
- [12] 姚青平, 董克州. 针药并治法对肺肾两虚型慢性阻塞性肺疾病缓解期血清氧化指标及肺功能的影响[J]. 山西中医, 2017, 33(1): 29-31.
- [13] 黄莉, 朱启梦. 针灸联合化痰清肺方剂治疗 COPD 急性期的疗效观察及对 FEV1、PaCO<sub>2</sub> 的影响[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(11): 4864-4870.
- [14] 张玉梅, 何柳, 覃少佳, 等. 针灸对慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者肺功能的影响[J]. 新中医, 2016, 48(5): 66-68.
- [15] 官锦帅, 刘雪梅, 樊涛, 等. 针刺足三里对 COPD 大鼠血浆多巴胺和肺功能的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2019, 50(2): 203-209.
- [16] 张俭业, 刘夏. 针刺壮医脐内环穴对 COPD 稳定期患者肺功能及血清炎症因子水平的影响[J]. 医药前沿, 2019, 9(23): 220-221.
- [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.
- [18] 张凯彦. 针刺配合中药用于 COPD 模型大鼠疗效研究[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2014.
- [19] 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.
- [20] 耿文叶. 针刺对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠作用机制的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2011.
- [21] 童娟, 李桂元, 何颖, 等. 针刺对慢性阻塞性肺疾病患者肺康复效果及安全性研究[J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(8): 923-928.
- [22] 何琦, 史华, 丹阳, 等. 温针灸联合六君子汤治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期临床研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(1): 131-133.
- [23] 李国安, 李红, 邓林潘, 等. 祛痰化痰方、针刺结合西医治疗慢性阻塞性肺病对患者血清脂联素、IL-17、MMP-9 水平的影响分析[J]. 医疗装备, 2015(14): 106-107.
- [24] 郭艺渊, 杨小琼, 徐雅蓉. 平喘调中针刺结合穴位埋线对无创通气治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(7): 240-243.
- [25] 何帆, 吴江峰, 何兴伟, 等. 礞石滚痰丸加减联合毫针刺对 AECOPD 患者血清及呼出气冷凝液中 IL-6、IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  的影响[J]. 江西医药, 2019, 54(7): 739-743.
- [26] 吕志坚. 苓桂术甘汤联合温阳通络法针灸治疗慢性阻塞性肺疾病临床研究[J]. 光明中医, 2019, 34(14): 2115-2117.
- [27] 侯从岭. 活血祛痰方联合针灸治疗痰瘀阻肺型慢性阻塞性肺疾病急性加重临床研究[J]. 中医药信息, 2019, 36(6): 88-92.
- [28] 刘一帆, 梅凯, 郝建梅. 化痰养心汤联合针刺“安眠五穴”治疗慢性阻塞性肺疾病伴苯二氮草类药物依赖性失眠症疗效及对细胞免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(21): 2310-2315.
- [29] 尚芳. 腹针治疗慢性阻塞性肺病呼吸肌疲劳大鼠实验研究[D]. 太原: 山西省中医药研究院, 2017.
- [30] 尚芳, 王洋, 关炜. 腹针对慢阻肺呼吸肌疲劳型大鼠线粒体琥珀酸脱氢酶活性作用研究[J]. 国医论坛, 2016, 31(4): 58-60.
- [31] 关炜, 郭娜, 尚芳. 腹针对慢性阻塞性肺疾病呼吸肌疲劳模型大鼠作用研究[J]. 中国中医急症, 2016, 25(1): 68-71.
- [32] 张新芳, 赵蜀军, 蔡圣荣, 等. 电针足三里对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺功能及白细胞介素-1 $\beta$  和白细胞介素-6 的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2013, 32(4): 44-47.
- [33] 陈建雄, 刘昌盛, 何颖, 等. 电针疗法对慢性阻塞性肺疾病肌营养不良模型大鼠膈肌功能的调节机制[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(2): 265-271.
- [34] 孔祥翱. 电针疗法对 COPD 大鼠肌营养不良模型膈肌疲劳调节作用机制研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2017.
- [35] 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.
- [36] 石贵昌, 望开森, 邹龔, 等. 电针联合黄芪注射液对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的影响[J]. 重庆医学, 2018, 47(22): 2992-2994, 3004.
- [37] 杜燕燕, 彭学强, 杨扬, 等. 电针经穴对慢性阻塞性肺疾病患者单肺通气期间红细胞免疫的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(12): 2656-2658.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 丛文娟, 李静, 廖雨静, 等. 电针对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺中乙酰胆碱及黏蛋白 5AC 表达的影响[J]. 针灸推拿医学(英文版), 2018, 16(3): 133-139.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] 骆言. 电针对 COPD 大鼠 p38MAPK 信号通路的影响[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [44] 李志同, 杨伟宁, 李胜杰, 等. 电针不同穴位对 COPD 大鼠不同脏器 TNF- $\alpha$ 、GSH 的影响规律研究[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2012, 19(6): 20-23.
- [45] 刘小云, 李路, 李庚儒, 等. 电针“肺俞”穴对慢性阻塞性肺疾病大鼠迷走神经放电的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2016, 35(4): 52-55.
- [46] 陈建飞, 罗伟贤, 周鸿飞. 不同针刺频率对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者呼吸功能及免疫状态的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(11): 2839-2842.
- [47] 肖鹏云, 张伟. 补中益气汤合二陈汤联合针刺对 COPD 合并 OSAHS 患者高凝状态、免疫功能及心肺功能影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(5): 499-504.
- [48] 刘自兵. Orexin 对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠中枢的呼吸活动调节及针刺作用的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2009.
- [49] LI J, WU S, TANG H, 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.
- [50] ZHANG XF, XIANG SY, GENG WY, et al. Electroacupuncture regulates the cholinergic anti-inflammatory pathway in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Integr Med, 2018, 6(16): 418-426.
- [51] ZHANG XF, QIN Q, GENG WY, et al. Electroacupuncture reduces hypothalamic and medullary expression of orexins and their receptors in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Acupunct Med, 2018, 36(5): 312-318.
- [52] ZHANG XF, ZHU J, GENG WY, 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.
- [53] GENG WY, LIU ZB, SONG NN, 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.
- [54] 李建生, 余学庆. 慢性阻塞性肺疾病中医分期分级防治策略[J]. 中医杂志, 2019, 60(22): 1895-1899.
- [55] MOERMANS C, HEINEN V, NGUYEN M, et al. Local and systemic cellular inflammation and cytokine release in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Cytokine, 2011, 56(2): 298-304.
- [56] JOHNSON JL, MOORE EE, TAMURA DY, et al. Interleukin-6 augments neutrophil cytotoxic potential via selective enhancement of elastase release[J]. J Surg Res, 1998, 76(1): 91-94.
- [57] WANG B, CLEARY PP, XU H, et al. Up-regulation of interleukin-8 by novel small cytoplasmic molecules of non-typeable haemophilus influenzae via p38 and extracellular signal-regulated kinase pathways[J]. Infect Immun, 2003, 71(10): 5523-5530.
- [58] FU JJ, MCDONALD VM, BAINES KJ, et al. Airway IL-1 $\beta$  and systemic inflammation as predictors of future exacerbation risk in asthma and COPD[J]. Chest, 2015, 148(3): 618-629.
- [59] 王琳, 张利众, 王虹, 等. 清肺化痰汤治疗慢性阻塞性肺疾病有创机械通气患者的临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(8): 1001-1003.
- [60] 李冬云, 姚慧捷. 血清白介素-6、干扰素- $\gamma$ 在慢性阻塞性肺疾病中的表达及临床意义[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2015, 8(4): 440-442.
- [61] 李建生, 崔红新, 田燕歌, 等. 调补肺肾三法调节慢性阻塞性肺疾病稳定期大鼠 T 淋巴细胞亚群的 R 值综合评价[J]. 中医杂志, 2015, 56(12): 1054-1057.
- [62] 李笑, 贾新华, 韩晓春, 等. 补肺阳方对慢性阻塞性肺疾病肺阳虚证大鼠 T 淋巴细胞及血清免疫球蛋白亚型的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(5): 614-619.
- [63] 王靓雅, 刘冰, 祖权, 等. 补肺健脾益肾方治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病营养状况和对免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22): 182-187.
- [64] 刘艳琴, 梁繁荣, 任玉兰, 等. 基于数据挖掘技术探讨针灸治疗慢性阻塞性肺疾病的经穴使用特点和规律[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(12): 18-22, 25.
- [65] 王传博, 王婕琼, 李泽庚, 等. 基于肺气虚证分度的慢性阻塞性肺疾病分证诊治思路与方法[J]. 中医杂志, 2013, 54(18): 1550-1552.

## Literature Analysis on the Mechanism of Acupuncture in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

JI Zile<sup>1</sup>, XIE Yang<sup>2</sup>, WANG Yan<sup>1</sup>, XU Baichuan<sup>1</sup>

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450046; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine

**ABSTRACT Objective** To analyze the current researches on the mechanism of acupuncture in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), thereby providing ideas and references for future researches.

**Methods** Clinical or laboratory studies on acupuncture for COPD patients or animal models with assessment on COPD mechanism-related biomarkers were included. Seven electronic databases including CNKI, Wanfang, VIP, SinoMed, PubMed, Embase and Web of Science were searched from the inception dates to November 1st, 2020. The research types, interventions, acupoint selection, channel entry, needling methods, and indicators were summarized, and the characteristics of the mechanism-related biomarkers researches of high-frequency acupoints in treatment of COPD were analyzed; and the literature quality was evaluated. **Results** A total of 45 papers were included, of which 18 were clinical trials and 27 were animal studies. There were 47 acupoints involved in the literature, including 12 acupoints with frequency > 5. The top four acupoints with highest frequency were Zusanli (ST36, 24 papers, 53.3%), Feishu (BL13, 20 papers, 44.4%), Danzhong (RN17, 12 papers, 26.7%) and Zhongwan (RN12, 10 papers, 22.2%). The main indicators were inflammation-related, involving 18 biomarkers, and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , 22 papers), interleukin 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ , 10 papers), interleukin-6 (IL-6, 8 papers) and interleukin-8 (IL-8, 8 papers) were most frequently studied. The second focused indicators were immune mechanism-related, involving 12 biomarkers, and the most frequently studied were CD4<sup>+</sup> (4 papers). The highest frequent biomarker related to mechanism of oxidative stress was malondialdehyde (MDA) (5 papers). The biomarkers about the mechanism of protease anti protease imbalance included matrix metalloproteinase-9 (MMP-9, 4 papers) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1, 3 papers). Most of the high-frequency acupoints are used to study the inflammatory mechanism biomarker TNF- $\alpha$ . The high-frequency acupoints were mostly used to study the inflammatory mechanism biomarker tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ). A total of 17 studies used random number tables to generate random sequences, which had a low risk of bias, but the overall quality of the included literature was low. **Conclusion** Currently, the researches on the mechanism of acupuncture in the treatment of COPD is mainly focused on the inflammation and immunity, followed by oxidative stress and protease anti protease imbalance. Zusanli (ST36) and Feishu (BL13) are the most frequently studied acupoints, and standardized and high-quality studies are still needed.

**Keywords** acupuncture; chronic obstructive pulmonary disease; acupoint; mechanism; literature analysis

(收稿日期: 2021-06-29; 修回日期: 2021-09-02)

[编辑: 焦 爽]