

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.23.002

2011—2022 年慢性阻塞性肺疾病 急性加重期证候学研究述评

谢永霞^{1,2}, 王佳佳^{1,2}, 冯贞贞^{1,2}, 李建生^{1,2}✉

1. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心/河南省中医药防治呼吸病重点实验室, 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] 系统梳理 2011—2022 年慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 证候分布、演变规律、诊断标准、疗效评价与组学研究的现状, 发现目前存在证候命名不统一、可量化的证候诊断工具缺乏、证候疗效评价工具有待完善、组学技术应用较为单一等问题。基于此提出应重视证候命名规范化, 加强证候量化诊断方法研究, 建立规范、量化的诊断工具, 进一步完善现有证候疗效测评工具, 集成现有组学技术开展研究, 从而为后续 AECOPD 证候研究提供参考。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 证候; 述评

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种严重危害人类健康的常见病、多发病, 患病率、致残率、死亡率高^[1]。COPD 急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是 COPD 患者就诊和死亡的重要原因, 减轻急性加重的病情, 预防再次急性加重是 AECOPD 治疗目标^[2-3]。中医药防治 AECOPD 具有较好的临床疗效和明显优势^[4-5]。辨证准确是中医药发挥最大疗效的关键, 证候学研究是辨证论治的核心, 也是中医药疗效评价的基石。本文系统回顾了 2011 年 1 月至 2022 年 12 月收录于中国知网数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库以及维普中文科技期刊数据库中 AECOPD 证候学研究的相关文献, 对其证候分布、演变规律、诊断标准、疗效评价与组学研究五方面研究现状及存在问题进行梳理, 以期后续 AECOPD 证候研究提供参考。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82004500); 中医药传承与创新“百千万”人才工程—岐黄工程首席科学家项目 (国中医药人教函 [2021]7 号); 河南省特色骨干学科中医学学科建设项目 (STG-ZYXKY-2020006); 河南省中医药科学研究专项课题 (2023ZY2039, 2022JDZX102)

✉ 通讯作者: li_js8@163.com, (0371)65676568

1 证候分布规律研究

证候是疾病发生和演变过程中某阶段本质的反映, 研究证候分布规律对指导临床辨证与遣方用药具有重要的理论意义。横断面调查或回顾性研究是探讨 AECOPD 证候分布规律的常用方法, 回顾性分析昆明地区 369 例 AECOPD 患者证候信息发现, 痰瘀痹肺证、痰浊阻肺证、痰热壅肺证在 AECOPD 证候分布中占据前三位, 病机属本虚标实、虚实夹杂, 痰、瘀、虚三大病理要素贯穿疾病始终^[6]。岭南地区 AECOPD 患者证候大多虚实夹杂 (占 96.06%), 病位涉及肺、脾、肾、肝, 病性证素以痰为主, 伴正气亏虚^[7]。横断面调查发现, 乌鲁木齐地区 AECOPD 患者多为本虚标实、虚实夹杂, 以复合证候多见, 痰、热、瘀、虚为其主要病性证素^[8]。总结以上证候分布规律可看出 AECOPD 病属本虚标实、虚实夹杂, 痰、热、瘀、虚贯穿始终, 是 AECOPD 共性存在的基本特征, 可为后续制定规范化诊疗方案提供参考。

2 证候演变规律研究

证候具有“动态时空”特征, 从疾病发生发展全程探究证候演变规律, 能更全面地把握证候病机转化, 对中医药在疾病发生前“未病先防”、发展中“既病防变”、康复期“瘥后防复”具有重要意义。

义^[9]。AECOPD 的发生并非随机、偶然的,在一次急性加重后存在一段急性加重高危时期,在此时期内极易复发急性加重,称之为 AECOPD 危险窗^[10]。AECOPD 危险窗的提出,丰富了 AECOPD 证候演变规律相关内容。前期研究^[11-12]发现,AECOPD 危险窗常见证候以虚实夹杂为主,病性证素以气虚、痰、湿为主;总结 COPD 各阶段证候演变规律发现,急性加重期-危险窗期-稳定期病性由实转虚,病位逐渐由肺累及脾肾,展示了 AECOPD 发展转归的演变规律^[13]。探索符合中医药特点的证候演变规律研究方法是完善此类研究亟需解决的问题^[9],目前 AECOPD 证候演变规律研究方法主要包括临床研究与现代数据挖掘技术等。横断面调查及病情变化跟踪调查提示 AECOPD 病位证素以肾为主,急性加重期到稳定期证素演变规律主要表现为肾与肺之间病位的转化,病性证素变化以痰、血虚为主^[14]。复杂网络建模结果显示 COPD 急性加重期到稳定期病性证素由实到虚,由痰热向痰湿转变并逐渐减弱或消失;气虚贯穿始终,进而转变为气阴两虚,兼夹血瘀^[15]。

以上研究提示,AECOPD 证候演变过程主要以病位与病性证素改变为主,各阶段涉及病位以肺、脾、肾为主,但病位具体演变规律与病性证素间转化等具体研究结论存在一定差异。考虑可能与被调查患者所处环境具有差异和采用的研究方法不同有关,提示在进行证候研究时应充分考虑外部环境(如气候、地域)对患者证候的影响,尽量进行跨地域、多中心、大样本量且贯穿疾病发生发展全程的流行病学调查,同时对现代数据挖掘技术所获得的研究结果应有批判性思维,可采用多种数据挖掘技术有机结合互为补充的形式,以获得较为可靠的研究结论,形成具有可重复性与可操作性的、系统的证候研究方法。

3 证候诊断标准研究

证候诊断标准研究是中医证候规范化研究的核心问题,也是制约中医药走向世界的关键问题之一^[16]。国内曾根据专家临床经验或专家共识制定并发布了一系列涉及 COPD 的证候诊断标准^[17-18]与诊疗指南^[19],对提高中医临床诊疗水平具有一定指导意义,但尚无针对 AECOPD 的证候诊断标准。团队前期在病证结合模式下,基于文献研究、临床调查研究与专家咨询,采用医学统计方法、运用基于动态 kehonon 网络的神经模糊系统模型与德尔菲法建立了 COPD 急性加重期常见证候诊断标准^[20]

并通过中华中医药学会发布,该标准^[21]采用主次症结合对证候进行诊断,具有较好的可操作性,容易被临床医生所接受且易于推广。但主次症结合诊断具有一定的主观判定属性,缺乏相应的量化数值,有必要在病证结合模式下,基于现有诊断标准,结合多元统计方法与数据挖掘技术开展 AECOPD 证候量化诊断研究。如何将症状对证候的贡献度以定量的形式表示出来,是开展量化诊断亟需解决的关键问题之一。团队前期应用关联规则的支持度与置信度构建了 AECOPD 常见证候的症状间关联模式,并基于贝叶斯网络探讨了 AECOPD 症状对证候的贡献度,对 AECOPD 证候与症状间定量关系进行了有益探索^[22-24],但目前相关研究处于起步阶段,多元统计方法与数据挖掘技术在 AECOPD 证候研究中的应用还有待探究。

4 证候疗效评价研究

证候疗效评价研究目的是提高中医证候诊疗水平,疗效客观指标的构建和测评工具的研发可为中医药临床疗效评价提供客观的、量化的证据,是目前中医药疗效评价创新方法与技术的探索方向,也是提高中医药核心竞争力的关键突破点^[25]。中医疗效评价指标体系的构建既应考虑针对西医相关病的评价指标,也要考虑能够体现中医治疗优势和特点的评价指标^[26-27]。团队在病证结合模式下基于专家咨询构建了 AECOPD 证候疗效评价指标体系,包括医护人员注重的指标、患者注重的指标、实验室指标和中医证候相关指标,为中医药临床研究的结局指标选择提供了一定依据^[28]。AECOPD 证候疗效评价指标具有多维属性,证候疗效评价量表可从证候层面评价中医药临床疗效,在病证结合模式下基于文献研究与专家咨询初步筛选出 AECOPD 证候疗效评价要素,并构建的 AECOPD 证候疗效评价量表(AECOPD-STES),为 AECOPD 临床疗效评价提供了有效工具^[29-30]。值得注意的是,研制证候疗效评价量表时应注意区分条目的诊断与疗效评价属性,选择适宜的条目赋权方法。此外,临床判断测评工具评分改变是否具有临床意义时常采用最小临床重要差值,如采用 COPD 评估测试评分对患者生存质量进行评价时,将评分下降 2 分看作具有临床意义^[31]。作为 AECOPD 中医证候疗效评价的工具,AECOPD-STES 最小临床重要差值有待研究。

5 证候组学研究

中医证候反映的是一个多维度、多层级的非线性系统,单一物质或指标的简单叠加无法揭示证候

全貌。系统生物学以系统理论的整体研究为指导,具有整合性、复杂性和信息化特点^[32]。将系统生物学引入中医证候研究,有助于阐明证候实质,使证候得到客观、定量的描述,从而促进证候客观化研究进程。目前在 AECOPD 中医证候组学研究中,研究者主要采集患者或健康成年人血液作为生物学样本,应用¹H 核磁共振^[33]、气相色谱-飞行时间质谱联用^[34]、实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)^[35-38]、免疫印迹法^[35]、酶联免疫吸附试验^[39]等技术手段从代谢组学、基因组学等层面探讨证候与生物标志物之间的联系。

5.1 代谢组学研究

代谢组学可在特定时间,对机体各个层面的生命活动物质进行定性、定量分析,发现其中的特性与规律,为疾病预防、实时诊断、个性化治疗及预后判断等提供参考依据,其即时性、整体性、动态性的特点与中医学的“整体观念、辨证论治”相对吻合,常用于探索证候实质,寻找证候生物学物质基础^[40-41]。通过¹H 核磁共振代谢组学技术分析显示,痰热壅肺证 COPD 患者急性加重期较稳定期血清丙酮酸、3-羟基丁酸、赖氨酸等水平明显上调,而缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸等水平明显下调,提示 AECOPD 痰热壅肺证与能量和蛋白质代谢紊乱有关^[33]。应用气相色谱-飞行时间质谱联用技术分析 AECOPD 痰浊壅肺证患者血浆样本,发现乳酸、琥珀酸、硫辛酸等 15 种物质表达较健康成年人明显上调,而苏氨酸、牛磺酸表达则明显下调^[34],证明了 AECOPD 痰浊壅肺证患者随着体内炎症变化,其血清代谢谱发生特异性变化,可为深入探讨中医证候实质提供一定参考依据。

5.2 基因组学研究

基因组学是一门能从整个基因组层面阐释基因多样性、基因表达及功能、蛋白质产物功能,从而揭示生物体内基因之间的关系及基因在染色体上的结构、位置与功能的学科。将基因组学引入中医证候研究,旨在从整体基因表达的水平阐明证候实质^[42]。RT-PCR 是常用的基因组学技术,通过 RT-PCR 检测发现血清细胞增殖抑制基因(HSG)在 AECOPD 患者中低表达,且气虚证患者血液中 HSG 表达低于痰浊、痰热证患者^[35]; Wnt5a 基因表达量在 AECOPD 痰浊壅肺证、痰热郁肺证、肺肾气虚证患者中逐步升高^[36-37]; RhoA 基因和蛋白表达量与 AECOPD 中医证候之间存在线性正相关,表现为阳虚水泛证>肺肾气虚证>痰蒙神窍证/痰热郁

肺证>痰浊壅肺证^[38-39]。相关研究结果可能为 AECOPD 中医证候诊断提供一定的客观标准,但研究结论尚需临床进一步验证。

6 思考及建议

2011—2022 年 AECOPD 证候学研究在证候分布及演变规律、诊断标准、疗效评价以及组学研究等方面均取得一定进展,有助于证候的规范化与客观化,但也存在证候命名不统一、可量化的证候诊断工具缺乏、证候疗效评价工具有待完善、组学技术应用较为单一等问题,有待进一步解决。针对存在问题提出如下建议。

6.1 重视证候命名规范化

证候规范化是建立中医疗效评价体系的基石,也是探索和建立现代中医方法学的前提。证候名称不规范,证候规范化将无从谈起。AECOPD 证候名称多见一义多形,如“痰瘀阻肺证”与“痰瘀痹肺证”,证候特征一致但表述不同,给 AECOPD 证候规范化研究造成了一定阻碍。因此,如何在体现中医特色、反映证候本质特征的前提下进行证候规范化命名是目前证候规范化研究亟需解决的问题之一。分析 AECOPD 常见证候名称可知,证候名称主要由病位、病性与关联词组成。证候要素的提出为证候规范化命名提供了思路。证候要素是组成证候的最小辨证单元,其诊断依据是症状的临床特征,根据症状的部位、功能与性质等特征可分为病位证素与病性证素^[43-44]。在证候规范化研究中,首先将某一疾病可能出现的所有证候分解为病位证素与病性证素,辨证时再对证素实行组合,这一辨证过程有学者将其称为证候的“降维升阶”。中风病证候学与临床诊断的研究即利用了“降维升阶”,为证候规范研究提供了可参考的范例^[45]。AECOPD 证候规范化命名可借鉴证候“降维升阶”法,将 AECOPD 常见证候分解为最小辨证单元证候要素,通过重新组合形成基础证并结合临床实际通过关联词连接最终完成证候命名。值得注意的是,证候命名中有的关联词仅起连接作用、无特定内涵,而有的关联词则对证候内涵的表述有重要意义,故在能明确表达证候内涵的情况下,应尽量减少关联词使用或保持用词统一。

6.2 加强证候量化诊断方法研究,建立规范、量化的证候诊断工具

证候诊断标准的建立和实施有助于规范中医临床诊疗工作,是促进中医证候规范化和客观化的前提与基础。统一、规范、可量化的证候诊断标准是

探索证候规律的可靠工具。目前 AECOPD 证候诊断标准已初步形成统一,且诊断形式主要为主次症结合,具有较强的临床可操作性,但这种诊断模式随着疾病症状的改变,往往无法概括疾病中证候的发展演变情况。随着学科不断发展,从定性诊断、定量诊断到定性定量诊断相结合是证候诊断研究的必然趋势。病证结合是目前中医和中西医结合临床采用的主要诊疗模式,从病证结合入手,联合应用多元统计方法和数据挖掘技术,在把握 AECOPD 证候演变过程中证的本质的前提下,制定与 AECOPD 疾病整个发展过程中相适应的分级量化诊断标准,将会使 AECOPD 证候研究的内容更加丰富与完善,也能为临床应用、教学科研等提供可靠的量化诊断工具。

聚类分析、因子分析等多元统计方法与结构方程、关联规则、贝叶斯网络等数据挖掘技术是目前证候诊断研究关键技术^[46],但由于证候信息的模糊性、复杂性和不确定性,这些技术在实际应用中存在一定局限,如单一应用贝叶斯网络无法处理繁杂的证候关系,复杂网络与中医证候多维界面、动态时空特征的契合度有待进一步探索,以及一些方法在证候研究中的合理性值得商榷等,因此,有必要加强证候量化诊断方法学研究。

证候要素可在不同时间点进行组合一定程度上反映了证候演变的时序性,是证候演变规律研究的新方向。将证候的无序性简化,采用证素与基础证的动态组合来反映证候的演变规律是证候演变规律研究的新思路^[47]。证素即证候要素,是证候降维升阶的载体。基础证即单元证,指内涵最小的、有特异性临床表现的独立证候^[48]。通过对证素或基础证的动态组合能够反映证候的动态演变规律。统一、规范的证候诊断标准是研究证候演变规律的前提,目前证候诊断标准研究大多基于复合证候开展,尚未见基于 AECOPD 基础证的证候诊断标准相关研究,故未来可在制定 AECOPD 量化诊断标准的同时积极开展 AECOPD 基础证的相关量化诊断研究,为 AECOPD 证候分布与演变规律提供辨证依据。

6.3 进一步完善现有证候疗效测评工具

中医证候疗效评价客观化、规范化与标准化是推进中医药现代化进程的必由之路。在中医药临床研究和疗效评价的过程中创新疗效评价工具来构建疗效评价方法是中医药临床研究和疗效评价客观化过程的重要环节^[25]。团队前期基于病证结合模式构建的 AECOPD 临床疗效评价指标体系与

AECOPD-STES 为 AECOPD 中医临床疗效评价提供了科学指导和临床依据,并针对现有疗效评价量表的研制现状,指出病证结合模式下中医证候疗效评价量表的研制应以基础证为切入点对证候进行“降维升阶”处理、界定条目的疗效评价属性与诊断属性、重视证候疗效评价指标的权重问题等,并提出了中医证候疗效评价量表研制策略,包含 7 个主要环节与 3 项关键技术^[49]。

证候疗效评价量表的研制有利于实现疗效评价的量化、客观化与规范化,但目前在 AECOPD-STES 研制与应用方面仍有一些问题有待解决,如量表条目筛选界值的确定尚无统一标准,条目赋权方法有待进一步研究,量表信度、效度有待进一步考评以及临床应用是否需要联合其他结局指标等。由于条目筛选界值尚无统一标准,研究者常根据具体研究内容采用主客观结合的方法对筛选界值进行界定,一定程度可避免重要条目被删除或一些不必要条目的保留。不同的症状在证候疗效评价中的权重不同,同一症状在不同证候中的权重也不同,简单对量表条目赋予相同权重显然不符合临床实际^[50],随机森林法、因子分析法及百分权重法的联合应用可从多角度对量表条目进行赋权、明确计分规则,为量表构建提供技术支撑^[49]。证候研究中常用的决策树、人工神经网络、贝叶斯网络等机器学习算法能够挖掘证候内部规律,今后可尝试将其引入为量表赋权提供更多选择。至于量表信度、效度、临床可行性以及是否需要联合其他结局指标应用则需借助多中心、大样本量的临床调查对其进行考评及验证。此外, AECOPD-STES 的研制是以基础证为切入点,缺乏对 AECOPD 复合证候的疗效评价,未来可考虑在现有研究方法学基础上研制 AECOPD 复合证候疗效评价量表,探讨量表的临床实用性,或可实现基础证候与复合证候疗效评价有机结合,优势互补,丰富中医疗效评价方法。

6.4 集成现有组学技术开展研究

系统生物学的技术平台主要为各种组学研究,包括基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等,为探索 and 发现证候生物学物质基础提供了保障。随着测序技术的不断革新和改进,组学分析技术发展日趋成熟与完善,为医学研究带来了许多新的机会和挑战。AECOPD 中医证候组学研究从代谢角度与基因、蛋白表达角度揭示了证候部分实质。但目前相关组学研究尚处于探索阶段,如代谢组学研究常为单一证候与血清代谢物的相关性研究,缺

乏不同证候间同一血清代谢物之间差异性表达的研究、缺乏多组学联合、多中心、大样本量的研究,且研究技术与生物学样本单一,将证候简单归结为单一层面的紊乱,结论具有一定局限性,难以深入探讨证候本质,尚不能用于指导临床实践,提示 AECOPD 证候组学研究还有待加强。未来研究可参考心血管系统疾病的中医证候组学研究思路^[51],从整体观念出发,综合考虑各组学特点,集成不同组学技术、开展多中心、大样本量的证候组学研究,构建相应的生物标志物组谱,并利用各组学研究成果,在分子水平描绘 AECOPD 中医证候实质的全貌,为 AECOPD 中医证候客观化研究提供生物学基础。

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]. (2023-01-15) [2023-03-20]. <http://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
- [2] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(2023年修订版) [J]. 国际呼吸杂志, 2023, 43(2): 132-149.
- [3] 国家卫生健康委员会急诊医学质控中心, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国慢性阻塞性肺疾病急性加重中西医结合诊治专家共识(2021) [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(11): 1281-1290.
- [4] 世界中医药学会联合会. 国际中医临床实践指南 慢性阻塞性肺疾病[J]. 世界中医药, 2020, 15(7): 1084-1092.
- [5] 张海龙, 王明航, 李风雷, 等. 中医药辨证治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病随机对照试验疗效评价指标的系统评价[J]. 中医学报, 2013, 28(6): 797-804.
- [6] 吴洪波, 张俊图, 董月秋. 369例慢性阻塞性肺病急性加重期中医证候分析[J]. 中国民族民间医药, 2014, 23(2): 21-22.
- [7] 赵文翰, 禰美玲, 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.
- [8] 徐卫方, 哈木拉提·吾甫尔, 李风森, 等. 乌鲁木齐地区 375例慢性阻塞性肺疾病急性加重期中医证候及证素特点临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(6): 1401-1404.
- [9] 崔雨婷, 江丽杰, 许伟明. 中医证候演变规律研究述评 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3): 1245-1250.
- [10] 李建生, 王海峰. 基于慢性阻塞性肺疾病急性加重危险窗的祛邪扶正序贯辨证治疗策略[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(9): 1276-1280.
- [11] 张海龙, 李建生, 王海峰, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重危险窗证候分布的临床调查研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(7): 1587-1592.
- [12] 张海龙, 李建生, 王海峰, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重危险窗证素分布规律[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(10): 3094-3097.
- [13] 李建生, 张海龙, 王海峰, 等. 慢性阻塞性肺疾病证候演变特点临床调查[J]. 中医杂志, 2017, 58(9): 772-776.
- [14] 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.
- [15] 李伟珂, 王至婉. 基于复杂网络方法的慢性阻塞性肺疾病不同分期证候要素演变规律临床调查[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22): 143-148.
- [16] 于东林, 胡镜清. 关于中医证候诊断标准研究的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 4110-4113.
- [17] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 2-3.
- [18] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 54-58.
- [19] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·西医疾病部分[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 71-73.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 王至婉, 闫蔷薇, 李建生, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期各证候症状间关联模式研究[J]. 中医杂志, 2018, 59(24): 2120-2125.
- [23] 王至婉, 李建生, 陈楚湘, 等. 基于贝叶斯网络构建慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热壅肺证症状与证候间关联模式[J]. 中医杂志, 2018, 59(3): 203-206.
- [24] 王至婉, 李羚, 李建生, 等. 基于贝叶斯网络的慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候与症状间的关联模式[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 3964-3969.
- [25] 中华中医药学会. 2023年度中医药重大科学问题、工程技术难题和产业技术问题[J]. 中医杂志, 2023, 64(14): 1405-1421.
- [26] 郭蕾, 韩俊莉, 刘宁. 论现代医学架构下中医证候临床疗效评价体系的瓶颈[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3357-3360.
- [27] 李建生, 余学庆, 李素云. 病证结合模式下COPD疗效指标体系的构建[J]. 中医学报, 2010, 25(6): 1070-1074.
- [28] 王明航, 李建生, 李素云, 等. 基于专家问卷调查的慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效评价指标体系的建立 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7): 2120-2124.
- [29] 何雯青, 冯贞贞, 春柳, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加

- 重期证候疗效评价要素研究:基于文献研究结合专家咨询[J]. 中医杂志, 2022, 63(5): 481-487.
- [30] 冯贞贞, 何雯青, 谢洋, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候疗效评价量表初步研制[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(5): 564-571.
- [31] KON SS, CANAVAN JL, JONES SE, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(3): 195-203.
- [32] 孙安会, 袁肇凯, 夏世靖, 等. 中医证候系统生物学研究的现状和展望[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1): 200-204.
- [33] 杨秀云, 黄飞华, 王钦贤, 等. 基于¹HNMR法对痰热壅肺型COPD急性加重期患者血清代谢组学的研究[J]. 中医学报, 2018, 33(5): 719-724.
- [34] 张瑞, 张风云, 黄雪元. 基于GC-TOFMS技术对痰浊壅肺型COPD急性加重期血清代谢组学研究[J]. 中医药信息, 2020, 37(2): 59-63.
- [35] 赵克蝉, 葛正行, 李霄. 细胞增殖抑制基因HSG与COPD中医证型的相关性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(11): 152-155.
- [36] 杨思情, 周进. Wnt5a基因与AECOPD患者中医证型相关性研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(3): 895-900.
- [37] 吴闽付, 宋国林, 陶金艳. Wnt5a基因与COPD急性加重期患者中医证型相关性研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(7): 1674-1676.
- [38] 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.
- [39] 张军, 魏孟梅, 葛正行, 等. Wnt/PCP信号通路中RhoA蛋白与AECOPD患者中医证型的相关性研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7): 1682-1684.
- [40] 陶嘉磊, 袁斌, 汪受传. 中医证候学研究的技术方法及其运用现状[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 2982-2985.
- [41] 马素娜, 关亚奇, 张森, 等. 代谢组学技术在中医证候学研究中的应用优势[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(7): 1714-1716.
- [42] 齐真, 许家伦, 周昌乐. 基于基因组学的中医“证”本质的研究概况[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(8): 1953-1955.
- [43] 于东林, 丁宝刚, 孙喜灵, 等. 关于证素和证候要素研究的思考[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(6): 2051-2053.
- [44] 于东林, 张磊, 王义国, 等. 证候要素的诊断依据是症状的临床特征[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(12): 1624-1625.
- [45] 王永炎. 完善中医辨证方法体系的建议[J]. 中医杂志, 2004, 45(10): 729-731.
- [46] 春柳, 谢洋, 赵虎雷, 等. 基于文献的中医证候诊断规范研制现状分析[J]. 中医杂志, 2021, 62(2): 169-172.
- [47] 赵晨, 李戈, 思金华, 等. 基于文献探讨中医证候演变规律研究的设计形式和要素[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1914-1919.
- [48] 于东林, 张磊, 燕珊, 等. 内涵最小的独立证候: 单元证[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3): 1251-1253.
- [49] 李建生, 冯贞贞, 谢洋, 等. 病证结合模式下中医证候疗效评价量表研制的实践与策略[J]. 中国全科医学, 2022, 25(20): 2513-2519.
- [50] 王静, 吴萍, 曲丽娜, 等. 证候疗效评价中症状量化赋值权重确定方法初探[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(10): 10-13.
- [51] 方心怡, 苗润宇, 魏佳华, 等. 现代组学技术在中医证候研究的进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(9): 132-137.

Review of Syndrome Studies on Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease During 2011 to 2022

XIE Yongxia^{1,2}, WANG Jiajia^{1,2}, FENG Zhenzhen^{1,2}, LI Jiansheng^{1,2}

1. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-constructed by Henan Province & Education Ministry of P. R. China/Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Disease, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450046; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine

ABSTRACT After systematically reviewing the syndrome distribution, evolution, diagnostic criteria, effectiveness evaluation and genomics study on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) in the past decade, we found that there are problems such as inconsistency in the nomenclature of syndrome, lack of quantitative diagnostic tools for syndrome, less developed evaluation tools for syndrome efficacy, and singularity of genomics technique. Based on this, it was proposed that we should pay attention to the standardisation of syndrome naming, strengthen the research on quantitative diagnostic methods, establish standardised and quantitative diagnostic tools, further improve the existing assessment tools of syndrome effectiveness, and integrate the existing genomics techniques to conduct research, so as to support the further research on AECOPD syndromes.

Keywords chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation; syndrome; review

(收稿日期: 2023-03-26; 修回日期: 2023-09-04)

[编辑: 果 彤, 柴倩云]