

· 综述 ·

慢性阻塞性肺疾病膈肌功能障碍机制及中医药治疗的研究进展

应圆圆^{1,2}, 周晓青^{1,2}, 倪锴文¹, 王真^{1*}

(1. 浙江中医药大学附属第一医院/浙江省中医院, 杭州 310000;

2. 浙江中医药大学第一临床医学院, 杭州 310000)

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的慢性呼吸系统疾病,其病程中常伴有膈肌功能障碍,会显著加重呼吸负担并影响生活质量。膈肌作为最主要的吸气肌,易在COPD长期发展过程中出现疲劳、萎缩、炎症及纤维化等功能损害,其病理机制涉及炎症反应、氧化应激、线粒体功能障碍、细胞凋亡、离子通道异常、表观遗传调控、自噬紊乱与蛋白质代谢失衡等多个环节。近年来,中医药在改善COPD膈肌功能方面展现出多靶点、系统性干预优势,但相关研究仍较零散,机制整合不足。该研究以机制-靶点-中医药干预为主线,系统梳理了膈肌功能障碍的分子机制,并结合中医宗气理论,总结了中药复方、单味药、中药成分在抗炎抗氧化、调节线粒体功能、离子通道、表观遗传、自噬与蛋白质平衡方面的干预作用;同时分析了当前研究中存在的问题,包括数量有限、方药类型失衡、机制深度不足、造模及实验方案不统一、膈肌功能评价标准缺失、临床验证薄弱等。未来需加强中医与现代医学的融合,挖掘更多潜在的治疗靶点,深入机制研究,并建立统一规范的实验体系,推动中医药在COPD膈肌功能障碍防治中的理论深化与实践应用。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病(COPD); 膈肌功能障碍; 中医药; 抗氧化应激; 细胞凋亡; 线粒体功能; 表观遗传调控; 离子通道; 自噬

[中图分类号] R242;R563;R256.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)08-0285-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251961

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250811.1753.002>

[网络出版日期] 2025-08-12 08:45:35 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Mechanism of Diaphragmatic Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Treatment with Traditional Chinese Medicine: A Review

YING Yuanyuan^{1,2}, ZHOU Xiaoqing^{1,2}, NI Kaiwen¹, WANG Zhen^{1*}

(1. *The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University/*

Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine, Hangzhou 310000, China;

2. *The First Clinical Medical School of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, China*)

[Abstract] Chronic obstructive pulmonary disease(COPD) is a common chronic respiratory disorder frequently accompanied by diaphragmatic dysfunction during its course, which significantly increases respiratory burden and impairs quality of life. As the primary inspiratory muscle, the diaphragm is prone to fatigue, atrophy, inflammation, and fibrosis during the long-term progression of COPD. Its pathological mechanisms involve multiple pathways such as inflammatory responses, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, apoptosis, ion channel abnormalities, epigenetic regulation, autophagy disorder, and protein metabolism imbalance. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has demonstrated multi-targeted and systemic regulatory advantages in improving diaphragmatic function in COPD. However, related studies remain fragmented, and integrated mechanistic understanding is lacking. This paper focuses on the mechanism-target-TCM intervention framework, systematically summarizing the molecular mechanisms of diaphragmatic dysfunction, while incorporating the TCM theory of Zongqi (ancestral Qi). It highlights the therapeutic effects of Chinese herbal formulas, single herbs, and active components in modulating inflammation, oxidative stress,

[收稿日期] 2025-06-29

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC2002505);国家自然科学基金项目(82174302)

[第一作者] 应圆圆,在读硕士,从事中医药防治呼吸系统疾病研究,E-mail:yingyuanyuan0117@163.com

[通信作者] *王真,主任医师,博士生导师,从事中医药防治呼吸系统疾病研究,E-mail:wangzhen610@sina.cn

mitochondrial function, ion channels, epigenetic processes, autophagy, and protein homeostasis. Additionally, the review outlines existing challenges, including insufficient study volume, unbalanced selection of herbal prescriptions, limited mechanistic depth, inconsistent disease models and experimental designs, lack of standardized diaphragmatic function assessment, and weak clinical validation. Future research should strengthen the integration of TCM and modern medicine, identify additional therapeutic targets, deepen mechanistic research, and establish unified and standardized experimental systems to advance the theoretical foundation and clinical application of TCM in the prevention and treatment of COPD-related diaphragmatic dysfunction.

[Keywords] chronic obstructive pulmonary disease (COPD); diaphragmatic dysfunction; traditional Chinese medicine; antioxidant stress; cell apoptosis; mitochondrial function; epigenetic regulation; ion channel; autophagy

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的慢性气道疾病,具有高发病率、高复发率及高死亡率的特点^[1]。COPD的肺外表现中,膈肌功能障碍尤为突出,是导致患者呼吸衰竭及生活质量下降的核心病理环节,膈肌作为主要吸气肌,常因长期呼吸困难致使疲劳、萎缩、炎症及纤维化等功能障碍^[2],广泛受到临床关注。

近年来关于COPD膈肌功能障碍机制及干预策略的研究日益增多,中西医领域均取得了进展,但仍存在一定局限性:①机制研究碎片化:现有研究多聚焦于气道和肺组织,对骨骼肌尤其是膈肌的关注相对不足^[3];且膈肌功能障碍的发病机制复杂,涉及多种分子通路,但相关研究多孤立探讨单一通路(如氧化应激、炎症反应、线粒体功能障碍、肌纤维类型转化等),缺乏对通路间交互作用、时序性变化及其在COPD不同阶段特异性贡献的系统整合与剖析^[4]。②治疗手段的瓶颈:现代医学手段如抗氧化剂、茶碱、 β 受体激动剂、光生物调节疗法等虽能部分缓解症状,但疗效证据有限,且针对膈肌的多靶点整合治疗仍显不足^[4]。③中医药研究深度不足:中医药凭借其“整体调节”和“多靶点干预”优势,在改善COPD膈肌功能方面展现出独特潜力,但现有研究多停留在“益气”“健脾”等宏观理论层面,缺乏基于中医理论视角对信号通路及分子机制的系统阐述及解析^[5]。

基于此,本文系统梳理了COPD膈肌功能障碍的主要机制,包括炎症反应、氧化应激、能量代谢、自噬、蛋白质代谢失衡、细胞凋亡、离子通道及表观遗传调控等,同时引入中医“宗气”理论,阐释中医药通过抗炎抗氧化、改善线粒体功能、调节细胞凋亡、离子通道及表观遗传修饰等途径防治COPD膈肌功能障碍的现代科学机制,并挖掘其在调节膈肌自噬和蛋白质平衡中的潜力。旨在通过系统综述当前研究现状,以期为临床治疗和基础研究提供新的思路。

1 COPD膈肌功能障碍机制

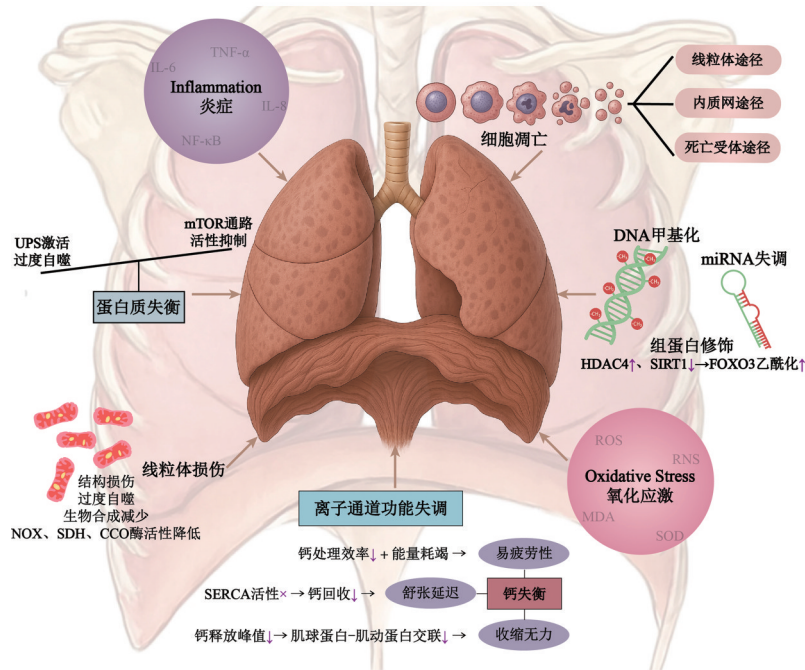
COPD患者因长期呼吸负荷过重,膈肌的结构与功能均发生了显著改变。结构方面,膈肌出现异常肌纤维,肌纤维横截面积减少、肌块减小,表现为损伤纤维胶原蛋白沉积增多、肌节断裂、Z线消失、肌丝错位、连接蛋白丢失及肌球蛋白重链(MyHC)表达降低;功能方面,膈肌面积、幅度、张力和疲劳指数均下降,膈神经放电时间和间期显著延长,收缩力与收缩速度减弱^[6]。这些变化与气道阻塞程度往往呈正相关,涉及复杂的分子机制。见图1。

1.1 慢性炎症 系统性炎症是COPD的核心病理特征,其膈肌也常伴炎症细胞浸润,TNF- α 、IL-6、IL-8等炎症因子水

平显著升高^[7]。炎症因子会通过调控吡啶胺2,3-双加氧酶1促进蛋白降解,致使膈肌纤维萎缩,并大量募集炎症介质和蛋白酶,破坏膈肌纤维结构完整性,导致膈肌肌纤维类型转变、收缩力和耐力下降^[8]。慢性炎症还会改变膈肌细胞微环境,与氧化应激等协同激活UPS,上调E3泛素连接酶肌肉环指蛋白1(MuRF1)和肌肉萎缩素-1(Atrogin-1),加速肌肉蛋白分解,并同时启动胱天蛋白酶(Caspase)级联反应诱导细胞凋亡^[9]。其中,NF- κ B信号通路在该过程发挥关键作用,不仅促进膈肌细胞内促炎基因的表达,还诱导氧化应激增加蛋白质降解,抑制肌肉再生通路,下调肌源性分化因子表达,阻碍肌纤维再生^[10]。此外,炎症通过识别膈肌细胞膜上的特异性受体模式,促进蛋白水解酶和溶酶体释放,激活自噬,降低膈肌对钙离子(Ca^{2+})的敏感性,进一步削弱强直收缩力,形成恶性循环^[11]。因此,控制炎症是改善COPD膈肌功能障碍的关键靶点。

1.2 氧化应激 长期烟雾暴露、低氧和炎症使COPD患者膈肌处于持续氧化应激状态,研究表明COPD患者膈肌氧化应激水平显著升高,加剧了膈肌能量消耗并引发功能障碍^[12]。在COPD中,ROS和活性氮(RNS)自由基水平超出抗氧化系统的清除能力,SOD等关键抗氧化酶活性降低,氧化/抗氧化动态平衡被打破。过量的氧化产物则会攻击膈肌内的关键组分,其中脂质过氧化产物MDA会破坏肌纤维膜完整性^[13];蛋白质羰基化修饰则使MyHC、SERCA及兰尼碱受体1(RyR1)功能失活;脱氧核糖核酸(DNA)氧化损伤则影响线粒体基因表达,加剧能量代谢障碍^[14]。氧化应激还可激活多条信号通路,加速膈肌功能恶化:激活NF- κ B信号通路形成炎症-氧化应激的恶性环路;激活p38丝裂原活化蛋白激酶和c-Jun氨基末端激酶(JNK)信号通路及活化Caspase-3促进细胞凋亡;激活与肌肉萎缩相关的基因和信号通路,增加蛋白降解^[15];并干扰哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,削弱蛋白合成、诱导过度自噬^[16-17]。同时,氧化应激会改变氧化还原敏感基因的表达,增加膈肌疲劳易感性。由此可见,氧化应激不仅直接损伤膈肌结构,更通过调控凋亡、降解及代谢相关通路协同促发膈肌功能障碍。

1.3 线粒体功能障碍与能量代谢异常 线粒体是细胞能量代谢的核心场所,膈肌作为主要的呼吸肌,需要消耗大量的能量进行伸缩活动,线粒体的功能状态对膈肌的功能至关重要。在COPD早期或稳定期,膈肌代偿性增强线粒体生物合成以适应负荷^[13],提升琥珀酸脱氢酶(SDH)活性,提高功能效率;但尽管SDH活性增加,膈肌中腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)总产



注: TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; IL-6. 白细胞介素-6; NF- κ B. 核转录因子- κ B; mTOR. 雷帕霉素靶蛋白; UPS. 泛素-蛋白酶体系统; ROS. 活性氧; SOD. 超氧化物歧化酶; MDA. 丙二醛; RNS. 活性氮; NOX. 还原型酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶; SDH. 琥珀酸脱氢酶; CCO. 细胞色素氧化酶; SIRT1. 沉默信息调节因子1; FoxO3. 叉头框蛋白 O3; HDAC4. 组蛋白去乙酰化酶4; SERCA. 肌浆网/内质网钙泵; miRNA. 微小核糖核酸

图1 COPD膈肌功能障碍的分子机制

Fig. 1 Molecular mechanisms of diaphragmatic dysfunction in COPD

量仍可能因线粒体损伤而降低,ATP酶在II型肌纤维中活性降低就提示了能量转化效率受损^[18]。随疾病进展至晚期或急性加重期,膈肌线粒体结构破坏加重,表现为肿胀变性,膜模糊不清、嵴破坏甚至消失,空泡化及体积缩小等超微结构损伤;同时,由于氧化应激和线粒体功能下降,还原型酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶(NOX)、SDH、细胞色素氧化酶(CCO)等关键酶活性显著下降^[19],直接削弱其氧化磷酸化效率。在线粒体生物合成与自噬的稳态调节方面,COPD膈肌线粒体过度自噬、生物合成能力减弱,炎症与氧化应激等抑制了过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子-1(PGC-1),导致线粒体数量明显减少,这种失衡最终导致膈肌收缩蛋白降解加速和肌纤维萎缩^[20]。由此可见,线粒体结构与功能异常是COPD膈肌能量代谢障碍与功能衰退的重要机制。

1.4 蛋白质失衡 在COPD膈肌功能障碍中,蛋白质合成与降解的失衡是导致肌肉萎缩的核心机制。膈肌的蛋白降解主要有两条途径:一是UPS途径,UPS由泛素活化酶E1、结合酶E2、连接酶E3及26S蛋白酶体组成。在缺氧、炎症及氧化应激激活下,NF- κ B通路和叉头框蛋白O(FoxO)转录因子的核易位,促使E3泛素连接酶MuRF1和Atrogin-1的表达显著升高,通过泛素化标记MyHC等结构蛋白,加速了肌肉蛋白降解^[21]。二是自噬-溶酶体途径,作为维持膈肌能量代谢稳态的重要机制,自噬在COPD中表现出“双刃剑”效应:适度激活自噬可清除损伤成分保护膈肌^[22]。但在失代偿期自噬常病理性过度激活:磷酸酶及张力蛋白同源物诱导假定激酶1/帕金森蛋白(PINK1/Parkin)信号通路增强导致了线粒

体过度自噬^[20];腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的活化抑制了mTOR活性并激活UNC-51样激酶1(ULK1),诱发过度自噬^[23];下调的SIRT1,抑制了SIRT1-AMPK-FoxO3轴,削弱了其诱导自噬基因表达的能力,进一步导致自噬功能紊乱^[24]。膈肌的蛋白合成则主要依赖磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/mTOR(PI3K/Akt/mTOR)信号通路,其中mTOR能激活相关靶点促进翻译起始复合物形成,增强蛋白合成^[17],但在COPD患者中,调控该通路的胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平下降^[25-26],使PI3K/Akt/mTOR信号通路活性受限,造成蛋白合成减少和自噬增强的双重打击。综上,UPS激活、自噬紊乱和mTOR通路抑制共同构成了COPD膈肌萎缩的蛋白代谢失衡网络,为干预COPD膈肌功能障碍提供了重要靶点。

1.5 肌肉萎缩与细胞凋亡 在COPD中,膈肌细胞存在增殖与凋亡的失衡,增殖/凋亡比值的降低导致了肌纤维的丧失,尤其是与呼吸相关的II型快缩纤维,严重影响了膈肌质量和功能^[27]。膈肌细胞凋亡主要经三条途径介导:①线粒体途径(核心机制):细胞内在损伤(如氧化应激、DNA损伤等)会引起B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)/Bcl-2相关X蛋白(Bax)值的降低,导致线粒体膜的通透性改变,释放细胞色素C(Cyt C)等分子激活Caspase级联反应,导致细胞凋亡^[28];②内质网途径:也被称为应激诱导的凋亡途径,在吸烟、感染、缺氧等病理因素刺激下,内质网应激会导致蛋白质折叠错误或未折叠蛋白积聚^[29],激活肌醇需要激酶1 α 、激酶R样内质网激酶(PERK)、激活转录因子6三大通路进行信号转导,活化调

亡调控因子 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)和 Caspase-12, 导致细胞凋亡^[30]; ③外源性途径: 外源性信号通过激活细胞表面的死亡受体如 TNF 受体超族成员 6(Fas)/Fas 配体(FasL)来引发一系列信号转导过程, 最终激活 Caspase-8, 导致细胞凋亡^[31]。在 COPD 膈肌中这 3 种途径的细胞凋亡均被过度激活, 进一步推动膈肌萎缩。

1.6 离子通道 膈肌的收缩和舒张依赖于肌肉细胞膜上的多种离子通道, 尤其是 Ca²⁺通道, 骨骼肌的收缩和舒张由肌浆网释放 Ca²⁺并由 SERCA 泵回收来调控, 血中 Ca²⁺浓度影响着肌肉收缩的速度和力度^[32]。在 COPD 中, 一方面, 慢性缺氧和炎症等会引发膈肌 RyR1 通道过度磷酸化或氧化修饰, 导致通道功能异常, 造成 Ca²⁺的持续渗漏, 当需要强收缩时, 肌浆网储存钙不足, 收缩期 Ca²⁺释放峰值下降。另一方面, SERCA 活性下降, 胞浆内 Ca²⁺在收缩后无法快速被回收, 舒张期胞浆钙浓度持续偏高, 导致肌肉舒张延迟、僵硬增加^[33]。此外, 肌醇 1, 4, 5-三磷酸受体(IP3R)是肌浆网/内质网上表达最为广泛的 Ca²⁺释放通道, 但在 COPD 患者中, 其表达显著降低, 进一步干扰了 Ca²⁺稳态^[34]。这种病理性 Ca²⁺超载还会激活钙蛋白酶, 直接降解肌原纤维骨架蛋白, 启动 UPS^[35], 进一步损害膈肌功能。除 Ca²⁺通道外, 烟碱型乙酰胆碱受体通道是膈肌收缩最关键的起始通道, 触发动作电位, 其中钠离子(Na⁺)通道参与动作电位的产生和传播, 钾离子(K⁺)通道参与复极化恢复静息电位, 氯离子(Cl⁻)通道协同调节兴奋性与收缩力^[36], 都与膈肌功能的维持有关。

1.7 基因表达与表观遗传调控 表观遗传调控机制如 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码核糖核酸(RNA)等在 COPD 膈肌功能障碍中发挥关键作用。其中, DNA 甲基化指的是 DNA 分子中某些特定碱基上的甲基化修饰; 组蛋白修饰则是通过乙酰化、去乙酰化、泛素化等对组蛋白进行修饰, 以调控染色质的结构影响基因表达; 微小 RNA(miRNA)作为非编码 RNA, 则通过与目标 mRNA 结合抑制其翻译或促进其降解, 参与基因表达调控。研究表明, miRNA 作为表观遗传调控中的重要调节分子, 对 COPD 膈肌功能的影响不可忽视, 尤其是肌肉特异性的 miRNA-1, 在 COPD 膈肌中常过度表达, 抑制肌细胞增强因子-2(MEF-2)等与肌肉发育相关基因的表达, 导致膈肌功能下降^[37]。COPD 膈肌中 NF- κ B 和 FoxO 等转录因子的异常激活同样发挥着重要作用, 分别促进炎症与萎缩基因表达。与此同时, 组蛋白去乙酰化酶(HDACs)通过去乙酰化抑制 PGC-1 α 等代谢关键分子表达, 生肌调节因子等肌肉特异性基因的甲基化抑制肌纤维再生, 都在 COPD 膈肌功能障碍中发挥重要作用。以上表观遗传变化通过调控肌肉代谢、增殖、分化及修复相关基因的表达, 损害了膈肌结构与功能, 成为潜在的干预靶点。

2 中医药防治 COPD 膈肌功能障碍

COPD 属中医“肺胀”“喘证”“咳嗽”等范畴, 病位在肺, 病性“本虚标实”, 本虚乃肺、脾、肾三脏虚损, 标实则主指痰浊与血瘀。COPD 膈肌功能障碍在古籍中尚无专有定义, 然结合其临床表现, 医家多认为宗气在其中发挥关键作用^[38], 膈肌居胸腹之交, 为宗气升降出入之枢纽, 宗气者, 走息道、

司呼吸、行气血, 是膈肌升降有序的能量基础。

宗气生成有赖肺脾肾三脏协同调摄, 脾肺合化水谷精气与自然清气, 肾藏精生气以充养宗气并助运行; 是以三脏亏虚则宗气不足, 膈肌失养而痿弱不用, 反之宗气亏虚运行不畅亦致三脏虚损, 痰瘀内生, 形成虚实夹杂、因果互动的病理循环, 蕴生痰瘀等病理产物。《丹溪心法·痰病》指出:“痰之为物, 随气升降, 无处不到。”COPD 患者痰瘀蕴结, 更会阻滞膈肌升降, 使肺气宣发肃降失司而胸闷气急, 脾失运化则痰浊更甚, 乏力纳差, 肾失固纳蒸腾则气短劳累, 终致气血运行不畅, 久之化火生毒, 终致氧化炎损等加重膈肌损伤。是以调摄宗气、扶正补虚兼化痰瘀实邪, 乃中医防治 COPD 膈肌功能障碍之法。临床研究证实, 加味升陷汤、麻杏苈、固本安肺化痰汤均可有效增加 COPD 患者膈肌的收缩力^[39-41]。

基于此, 现进一步探讨中医药多靶点协同治疗 COPD 膈肌功能障碍的作用机制。鉴于膈肌作为 COPD 患者病程中的关键受损骨骼肌, 其功能障碍与其他骨骼肌的分子机制变化具有相似性^[42], 本文还将结合骨骼肌的相关研究, 分析其对膈肌功能恢复的借鉴价值, 并展望未来的研究方向和潜在应用。

2.1 抗炎抗氧化 在 COPD 膈肌中, 炎症反应通过释放促炎因子激活氧化应激, 而自由基的过量生成又进一步放大炎症信号, 形成自我强化的病理环路, 致使膈肌气血不畅, 痰生瘀成, 宗气运行受损。中医善从肺脾入手, 强膈肌之力以生宗气, 并以化痰活血清理病理产物以行宗气、调气机, 从而抗炎抗氧化。

2.1.1 抗炎 在中药复方方面, 健脾益肺 II 号方、培土生金方、六君子汤与补中益气汤, 均能减少膈肌的炎症渗出及肌纤维间炎症细胞的浸润, 减轻肌丝和肌细胞的损伤, 显著降低跨膈压^[43-46]; 其中六君子汤和补中益气汤还可显著降低膈肌 NF- κ B p65 蛋白水平, 抑制 NF- κ B 介导的炎症因子释放^[45-46]; 另外, 补肺健脾方则通过调控 TNF- α /肿瘤坏死因子受体(TNFR)/NF- κ B 信号通路抑制 COPD 模型大鼠四种骨骼肌(股四头肌、肋间肌、肱二头肌及比目鱼肌)的 TNF- α 表达^[47-48]。在中药单体方面, 红景天苷可降低 COPD 大鼠骨骼肌、肺泡灌洗液、肺组织及血清中 IL-6 和 TNF- α 的表达^[49-51]; 白藜芦醇也能降低 COPD 大鼠骨骼肌与血清中的 TNF- α 水平^[52]。总体而言, 当前中医药抗 COPD 膈肌炎症的研究主要集中于培土生金类复方, 且使用的大多是大鼠模型; 针对中药单体的研究相对较少, 多借鉴骨骼肌研究成果间接推测。且许多研究尚未深入阐明中医药抑制膈肌炎症的具体分子通路, 此领域仍潜力巨大。

2.1.2 抗氧化 在中药复方方面, 补肺健脾方可呈剂量依赖性降低 COPD 大鼠膈肌 ROS 水平, 显著改善膈肌收缩功能、张力及运动耐力^[18, 53]; 加味四君子汤通过提高 SOD、SDH 活性, 降低 COPD 小鼠膈肌的 MDA 含量, 减轻氧化损伤^[13]; 参苓白术散则能调节 COPD 骨骼肌损伤状态下细胞内的氧化/抗氧化平衡, 降低 ROS 含量^[54-55]。在中药单体方面, 黄芪甲苷可通过激活磷酸化(p)-Akt 抑制 COPD 小鼠膈肌 ROS 生成^[28]; 红景天苷、槲皮素则对 COPD 骨骼肌具有明显抗氧化

作用^[49-51,56]。在中药组分方面,绞股蓝总皂苷可改善SOD活性,减少MDA产生,减轻自由基介导的细胞膜脂质过氧化,保护细胞膜、线粒体膜和肌浆网,减轻膈肌损伤^[57];当归多糖则可提高C2C12细胞SOD、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等抗氧化酶的活性,增强骨骼肌抗氧化能力^[25]。在中药制剂中,参麦注射液可降低膈肌MDA和一氧化氮(NO)水平,恢复SOD活性,保护慢性缺氧诱导的损伤膈肌^[14]。总体而言,中医药在减少氧化产物、改善抗氧化酶活性及抑制氧化应激引发的蛋白降解方面效果突出;但其具体分子机制和作用通路仍不够明确,剂量-效应关系亦有待深入阐明。且目前研究集中于中药复方和单体,其中针对膈肌的中药单体研究种类局限在皂苷类^[28,57],仍有进一步探索的潜力。

2.2 改善线粒体功能 线粒体是细胞的能量工厂,宗气可调节气血、维持生命活动,能为线粒体提供必需的能量支持。在COPD中,宗气不足、气虚痰阻等因素会导致气血运行受阻,引发细胞能量代谢紊乱及线粒体功能障碍。中医通过脾-线粒体-肌肉的功能轴,从脾入手,恢复运化功能,从而促进细胞和线粒体功能恢复,使宗气充盈、气血调和,改善膈肌功能。

在中药复方方面,加味四君子汤、黄芪建中汤、培土生金方及红景天复方均可改善COPD大鼠膈肌的线粒体结构,使线粒体膜、嵴清晰,提高其电子密度,减少空泡变性及髓样体形成,减轻肌组织损伤,改善膈肌收缩力、最大强直收缩、强直收缩时间和疲劳指数等功能指标^[13,19,44,58];其中,黄芪建中汤还可剂量依赖性提高膈肌线粒体NOX、SDH、CCO活性,并调控PGC-1 α 信号轴增强线粒体生物发生^[19];参芪补中方则通过激活AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路改善COPD大鼠骨骼肌的线粒体功能^[59];值得关注的是,补肺健脾方同样可提高COPD膈肌ATP酶活性,但同时会降低SDH活性以调节代谢平衡^[53]。在中药单体方面,白藜芦醇可提高COPD大鼠骨骼肌PGC-1 α 、核呼吸因子1及线粒体转录因子A的表达,促进线粒体生物合成^[52];红景天苷、槲皮素则通过上调PGC-1 α /SIRT3信号通路改善骨骼肌线粒体生物合成^[56,60]。总体而言,中医药改善COPD膈肌线粒体功能方面的实验研究已取得初步成果,但研究主要集中于补脾活血的中药复方,针对中药单体的研究较为稀缺;且其中关于SDH活性的研究结果存在差异^[19,53],这可能与实验对象、条件及研究落脚点差异有关,提示中药复方可能对线粒体酶活性具有双向调节作用,值得深入探讨。

2.3 调节细胞凋亡 《黄帝内经·素问·六微旨大论》言:“升降出入,无器不有。”COPD患者常伴气虚气滞及血瘀,不仅会破坏膈肌作为气机枢纽的功能,阻碍宗气正常升降,更使膈肌细胞凋亡失序,加剧肺与膈肌的疲劳。中医药可通过补脾固肾、益气滋阴,多靶点干预凋亡通路,重塑细胞稳态,改善膈肌功能。

针对线粒体途径:在中药复方方面,健脾益肺II号方、六君子汤加减及中成药定喘胶囊,均通过上调COPD大鼠膈肌的Bcl-2及下调Bax的表达来抑制凋亡^[43,45,61];补肺健脾方则

可降低COPD大鼠肋间肌、股四头肌、肱二头肌及比目鱼肌组织中p53、Bcl-2基因相关启动子(Bad)和Cyt C的水平,提高Akt表达,抑制骨骼肌细胞凋亡^[62-63]。在中药单体方面,黄芪甲苷、白术内酯1和紫檀芪同样可激活Akt通路,抑制凋亡信号调节激酶1(ASK1)活性与JNK/p38的磷酸化,阻断Bad与Bcl-2/Bcl-x1的促凋亡复合体形成,抑制细胞凋亡^[64-66]。针对死亡受体途径:中药制剂参麦注射液通过提高慢性缺氧诱导的COPD大鼠膈肌的抗氧化水平,抑制死亡受体途径,显著降低膈肌细胞凋亡百分率^[31,67]。在中药复方方面,六君子汤加减可降低COPD膈肌Fas、FasL、Bax和NF- κ B p65的表达,调控Fas/FasL死亡受体途径^[45];补肺健脾方则可剂量依赖性抑制Fas、FasL、Caspase-8、Caspase-3的表达,阻断Fas/FasL配体结合及下游Caspase级联,降低COPD大鼠骨骼肌的凋亡率^[62,68]。针对内质网应激途径:中成药六味补气胶囊可显著降低COPD大鼠膈肌78 kDa葡萄糖调节蛋白(GRP78)、钙网蛋白(CRT)、PERK、真核起始因子2 α (eIF2 α)、活化转录因子4(ATF4)、CHOP的表达,通过调控PERK信号通路减轻细胞凋亡^[29]。总体而言,目前针对COPD膈肌细胞凋亡相关分子机制的研究较为有限,内质网应激途径的研究尤为匮乏,且中药单体研究在此领域存在较大空白,亟待进一步探索。

2.4 离子通道的调节 中医学认为气的流动是生命活动基础,离子通道的功能可类比为调节气流的门户,其在细胞层面出现障碍可致细胞内外离子浓度失衡,阻碍宗气流通,影响气血运行及膈肌功能。中医药善以补气理气之法,调畅宗气,调控离子通道以改善COPD膈肌功能障碍。

有关调节Ca²⁺通道的研究中,在中药复方方面,全真一气汤能降低COPD大鼠膈肌血浆中过高的Ca²⁺浓度^[33],补肺健脾方则能提高膈肌细胞内降低的Ca²⁺浓度^[18];临床研究也表明,射干麻黄汤可显著提高COPD-哮喘重叠综合征患者的Ca²⁺通道蛋白1表达,促进Ca²⁺内流^[69]。在中药组分方面,绞股蓝总皂苷可调节膈肌肌浆网Ca²⁺摄取效率,改善Ca²⁺通道功能,提高COPD大鼠膈肌的收缩力和耐力^[57];枇杷叶总黄酮可通过调控肺部的钙透性通道一瞬时受体电位香草酸亚型1,有效减轻氧化与炎症^[70]。另外,中药制剂参麦注射液可激活大鼠膈肌细胞膜的L型钙通道,增加Ca²⁺内流以增强收缩力^[71];中药药对浙贝母-瓜蒌可调节被动跨膜转运活性,影响钙信使通路以优化COPD的细胞离子稳态^[72]。另外,中医药也可调节Cl⁻通道,调补肺肾三方可提高COPD大鼠肺组织中环磷酸腺苷(cAMP)依赖的Cl⁻通道囊性纤维化跨膜转运调节因子(CFTR)的表达,促进Cl⁻和碳酸氢根离子分泌,增强黏液纤毛清除功能^[73];健脾益肺化痰方可有效抑制Ca²⁺激活的Cl⁻通道表达,改善COPD气道黏液高分泌^[74]。此外,调补肺肾三方同样能提高COPD大鼠肺组织Na⁺/K⁺-ATP酶的表达,改善细胞能量代谢和功能^[73]。总体而言,目前研究主要集中在Ca²⁺通道,关于Ca²⁺通道的具体类型、相关信号通路及针对Cl⁻通道、Na⁺/K⁺通道的研究还有待挖掘与深入。且部分研究仅在体外实验条件下对膈肌细胞进行了研究,虽然可观察到对通道电流的影响,但其在体内的实际

疗效与机制仍需验证。

2.5 表观遗传调控 《难经·论脉·八难》言：“气者，人之根本也，根绝则茎叶枯矣。”宗气作为生命活动的根本推力，调控气血运行与气机流畅，其状态与调控基因表达的表观遗传机制存在内在关联。是以宗气虚弱与不畅可导致表观遗传变化而引起膈肌功能障碍。中医药善用补肾益气之法资行宗气，固护先天之本，通过调节表观遗传机制改善 COPD 膈肌功能。

在中药复方方面，全真一气汤能显著降低 COPD 大鼠膈肌 miRNA-1 的表达，促进肌细胞增强因子 MEF-2 (尤其 MEF-2A/C/D 亚型) 表达，上调 HDAC4、PGC-1 α 基因及 PGC-1 α 蛋白表达^[75-76]；补肺益肾方可通过上调 SIRT1，降低 FoxO3 的乙酰化水平，增强自噬相关基因表达^[24]，并激活蛋白激酶 A (PKA)/环磷腺苷效应元件结合蛋白 (CREB) 信号通路，通过组蛋白修饰调控下游 FoxO1、Atrogin-1 和 MuRF1 等基因的表达，以此延缓膈肌细胞衰老，增加蛋白合成，促进膈肌功能恢复^[77]。中成药益气固表丸则能使 COPD 患者外周血中降低的 miRNA-145-5p 及 miRNA-133b 表达升高，以此抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路活性，从而抑制蛋白降解，促进蛋白合成^[78]。在中药单体方面，姜黄素通过激活 SIRT1，上调自噬基因微管自噬相关蛋白 1 轻链 3 (LC3)、自噬效应蛋白-1 (Beclin-1)，抑制内质网应激基因如 CHOP 等，改善 COPD 大鼠膈肌功能^[79]。综上，中医药可以通过 miRNA 调控、组蛋白修饰、转录因子活化等表观遗传机制改善 COPD 膈肌功能障碍。但相关研究较少，未来可结合多组学技术、临床转化研究和精准递送策略深入探索，为 COPD 的个体化治疗开辟新方向。

2.6 调节自噬与蛋白质平衡之潜力 宗气推动气化过程，去陈补新，化生精血以濡筋肉，维持机体自我修复和动态平衡，与细胞自噬及蛋白质平衡密切相关。是以宗气实可维护自噬平衡并盈丰膈肌肌肉；宗气失调则自噬及蛋白合成降解失衡，或停而积累损伤成分于肺与膈肌，或过而耗竭肺与膈肌之能。中医药可多通路协同维护此动态平衡，但现有研究多聚焦以股四头肌为代表的骨骼肌，缺乏针对膈肌的研究，故接下来将基于相关研究，挖掘中医药双向调节自噬、恢复蛋白质动态平衡以改善 COPD 膈肌功能的潜力。

2.6.1 自噬 中医药在自噬调节方面表现出双向作用。关于促进自噬的研究中，在中药复方方面，补肺益肾方通过激活 SIRT1 通路，抑制气道上皮细胞衰老^[17]；参苓白术散通过 PINK1/Parkin 信号通路提升 L6 大鼠成肌细胞自噬活性，下调 p62 表达^[54-55]；肛滴平喘汤通过 AMPK 通路增强 COPD 大鼠肺组织内 ULK1、Beclin-1 和 LC3 II 的表达，抑制 mTOR 和 p62，促进自噬^[80]。中成药补肺颗粒则通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路提高自噬^[26]。在中药组分方面，银杏叶提取物也可抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路增加骨骼肌自噬^[81]。在中药单体方面，川陈皮素通过激活 AMPK/FoxO3 信号通路^[24]，姜黄素通过激活 SIRT1 信号通路^[79]，均增加了 COPD 骨骼肌自噬。关于抑制过度自噬的研究中，在中药复方方面，四君子汤和健脾益肺 II 号方通过抑制 AMPK/ULK1 信号

传导抑制 COPD 骨骼肌过度自噬^[82-83]。在中药单体方面，葛根素则通过抑制 PINK1/Parkin 信号通路，抑制 Beclin-1、LC3 II 的表达^[20]；金丝桃苷则通过抑制 AMPK/mTOR 信号通路，降低 COPD 骨骼肌自噬水平^[84]。综上，中医药对 COPD 自噬具有双向调控能力，既可通过促进自噬清除损伤成分，亦可通过抑制过度自噬避免损伤骨骼肌，展现出了中医药调节 COPD 膈肌自噬的潜力。

2.6.2 蛋白质平衡 中医药通过“促合成、抑降解”的双重作用，显著改善 COPD 患者蛋白质代谢失衡。关于促进蛋白合成的研究中，在中药复方方面，补肺健脾方显著上调 COPD 大鼠骨骼肌 IGF-1 和 mTOR 的表达，激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路^[85]；全真一气汤则上调结构蛋白肌动蛋白 α 1 (ACTA1) 的表达，直接促进肌纤维成分合成^[86]；补肺益肾方通过上调 COPD 大鼠骨骼肌 PKA 和 CREB 的表达，激活成肌相关基因^[77]。中药组分当归多糖与中药单体红景天苷同样可以激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，促进蛋白合成^[16,25]。关于抑制蛋白质过度降解的研究中，在中药复方方面，补肺健脾方下调 COPD 大鼠骨骼肌 NF- κ B p65 及 E3 泛素连接酶的表达，抑制 UPS 激活^[21,47]，同时降低缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 表达，减少糖酵解酶基因表达，抑制蛋白降解^[85]；金水六君煎则通过调控蛋白质精氨酸甲基转移酶 6 (PRMT6)-FoxO3 轴，抑制蛋白降解^[87]；补肺益肾方降低 FoxO1 的表达，减少 Atrogin-1 和 MuRF1 的表达，抑制 FoxO 通路介导的降解^[77]；加味参白散则显著降低 COPD 大鼠骨骼肌的肌肉蛋白降解标志物水平，抑制整体蛋白降解^[88]；补元汤通过下调骨骼肌肌生长抑制素 (MSTN) 和 MuRF1 的表达，调节 MSTN/激活素通路以维持蛋白质平衡^[89]。在中药组分方面，当归多糖下调 FoxO3a、Atrogin-1 及 MuRF-1 的表达，同样抑制蛋白降解^[25]。在中药单体方面，红景天苷也抑制骨骼肌 FoxO1、MuRF-1 和 Atrogin-1 的表达^[90]，并调节 MSTN/激活素通路影响肌肉质量^[50-51]。综上，中医药通过激活 PI3K/Akt/mTOR、PKA/CREB 等合成信号通路，同时多靶点抑制 UPS、FoxO 及 MSTN 介导的降解通路，双向调节 COPD 肌肉的蛋白质代谢平衡，改善肌肉萎缩，这凸显了中医药干预 COPD 膈肌蛋白质失衡的巨大潜力。

3 总结与展望

膈肌功能障碍是 COPD 患者常见且关键的并发症，直接影响呼吸功能与生活质量。中医认为膈为宗气之所主，维持宗气的充盈与畅达是膈肌功能稳态的基础。中医药在调和宗气、调节气血脏腑方面具有独特优势，在 COPD 膈肌功能障碍的治疗中呈现出整体调节、标本兼顾与多靶点干预等特点。本文综述了中医药通过抗炎抗氧化、改善线粒体功能、调节细胞凋亡及离子通道与表观遗传调控等机制防治 COPD 膈肌功能障碍的研究进展，并探讨了其在调控自噬和蛋白质代谢方面的潜力，为 COPD 系统性防治提供了新思路。但目前的相关研究仍存在以下问题：

研究内容方面：①研究数量不足，尽管现有研究涉及抗炎、抗氧化等多个领域，但专门针对 COPD 膈肌的研究仍有限，尤其是在线粒体功能、内质网应激途径、细胞凋亡、离子

通道、表观遗传机制、自噬与蛋白质平衡方面。例如,中医药对膈肌线粒体功能的研究大多集中在骨骼肌领域;调节Ca²⁺通道的研究虽取得一定进展,但对其他离子通道(如Cl⁻通道、Na⁺/K⁺通道)的探讨仍相对匮乏;调节膈肌自噬与蛋白质平衡的探讨存在空白。②中医药研究类型失衡,现有研究大多集中在复方的应用,而单味药材、中药单体及中药组分的研究相对较少,存在一定空白。且中药复方的选择存在偏向性,多集中在培土生金类方剂,补肾、化痰活血类方剂的研究相对较少。③分子机制解析粗浅,现有研究通常侧重于宏观作用,未进行深入解析,例如,抗炎抗氧化研究多停留在效应观察(如降低TNF- α 、提高SOD),缺乏关键信号通路(如NF- κ B信号通路)的时序性调控及通路交互作用解析;自噬在COPD不同阶段的“双刃剑”效应及中医药的时相性调节策略也未有阐明。④关键分子靶点的临床验证不足,如MSTN、FoxO、NF- κ B、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)等分子靶点的发现主要依赖动物模型或离体实验,缺乏大规模临床验证;表观遗传调控等新机制的研究尚未衔接临床转化。

实验内容方面,①造模方法不统一,现有研究采用的COPD造模方法不尽相同,如烟雾暴露、脂多糖(LPS)诱导、慢性缺氧诱导等,不同的造模方法可能导致膈肌受到不同类型的损伤;且中医证候模型缺如(如未区分肺脾气虚、痰瘀阻肺等证型),目前大多数研究未考虑中医证型的分类造模,也未针对不同证型进行详细探讨。②基础设计缺陷,多数研究的动物样本量较小,可能导致研究结果的统计学效力不足,难以推广至更大的样本群体;且大多数研究集中在短期的药物干预效果,缺乏对长期疗效和安全性的评估。同时,部分研究未设置匹配对照组,影响了对药物效果的全面评估。③实验方案不一致,给药途径的选择存在差异,例如多数研究采用灌胃给药,而有些则采用直肠给药,不同的给药途径可能对研究结果产生影响。此外,各实验的对象和结局指标不统一,导致结果的可比性差(如SDH活性在不同模型中呈现矛盾结果)。④膈肌功能评估失准,目前未设立统一的膈肌功能评估指标,如跨膈压、肌纤维收缩力、电生理参数等,无法精确评估大鼠或小鼠模型的肺功能及药物干预效果。部分研究仅依赖组织学或单一酶活性检测,难以全面反映膈肌的病理变化。

中医药在COPD膈肌功能障碍干预中展现出显著潜力,但仍面临若干挑战,尤其是在模型标准化、机制深度解析和临床转化方面。为进一步的研究提供规范化的指导,研究方向的技术路线图详见增强出版附加材料,未来需加强中医与现代医学的融合,挖掘更多潜在的治疗靶点,深入机制研究,加强临床研究;同时建立统一的实验评价体系,优化实验设计。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 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.

Chinese Medical Association Respiratory Disease Society Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group, Chinese Physician Association Respiratory Physician Branch Chronic Obstructive Pulmonary Disease Work Committee. Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis and treatment guidelines (2021 revised version) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2021, 44(3): 170-205.

[2] VILARÓ J, RAMIREZ-SARMIENTO A, MARTÍNEZ-LLORENS J M, et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations [J]. Respir Med, 2010, 104(12): 1896-1902.

[3] 杨洋,李竹英,田春燕,等. 中医药干预慢性阻塞性肺疾病相关信号通路的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(15): 244-255.

YANG Y, LI Z Y, TIAN C Y, et al. Traditional Chinese medicine intervention of signaling pathways in chronic obstructive pulmonary disease: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(15): 244-255.

[4] 邹吉宇,王天娇,臧凝子,等. 慢性阻塞性肺疾病发病机制及中药调节作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(1): 287-298.

ZOU J Y, WANG T J, ZANG N Z, et al. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and modulating effect of traditional Chinese medicine: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(1): 287-298.

[5] 王靖宇,崔钰伟,李品,等. 基于缺氧诱导线粒体自噬探讨补肺健脾通络法治疗慢性阻塞性肺疾病合并骨骼肌功能障碍机制[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(7): 87-90, 279.

WANG J Y, CUI Y W, LI P, et al. Exploration on mechanism of tonifying lung, invigorating spleen and clearing collaterals in treatment of COPD combined with skeletal muscle dysfunction based on hypoxia-induced mitochondrial autophagy [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(7): 87-90, 279.

[6] YETKIN N A, AKIN S, KOCASLAN D, et al. The role of diaphragmatic ultrasound in identifying sarcopenia in COPD patients: A cross-sectional study [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2025, 20(1): 1-9.

[7] SPIESSHOEFER J, HENKE C, KABITZ H J, et al. Respiratory muscle and lung function in lung allograft recipients: Association with exercise intolerance [J]. Respiration, 2020, 99(5): 398-408.

[8] 史梦迪,王超,由亚非,等. 中医药调控线粒体氧化应激治疗肺部炎症性疾病研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(14): 249-258.

SHI M D, WANG C, YOU Y F, et al. Treatment of pulmonary inflammatory diseases by traditional Chinese medicine through regulating mitochondrial oxidative stress: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(14): 249-258.

[9] 毛静,王丽丽,李亚,等. 补肺健脾方对COPD大鼠骨骼肌TNF- α 、Caspase-8及Caspase-3的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2373-2377.

MAO J, WANG L L, LI Y, et al. Effects of Bufei Jianpi

- formula on TNF- α , Caspase-8 and Caspase-3 in skeletal muscles in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2018, 33(6):2373-2377.
- [10] PLANT P J, BROOKS D, FAUGHNAN M, et al. Cellular markers of muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 42(4):461-471.
- [11] REID M B, LÄNNERGREN J, WESTERBLAD H. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor- α : Involvement of muscle myofilaments [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(4):479-484.
- [12] 曹媛媛. 香烟烟雾对小鼠膈肌炎症及 chemerin-RhoA/ROCK 的影响 [D]. 上海:上海体育学院, 2023.
- CAO Y Y. Effects of cigarette smoke on diaphragm inflammation and chemerin-RhoA/ROCK in mice [D]. Shanghai: Shanghai University of Sport, 2023.
- [13] 胡涛, 周晓芸, 薛丹, 等. 加味四君子汤对慢性阻塞性肺疾病小鼠膈肌线粒体损伤的修复作用 [J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(3):523-527.
- HU T, ZHOU X Y, XUE D, et al. Protective effect of modified Sijunzi decoction against diaphragmatic mitochondria injury of mice with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2020, 37(3):523-527.
- [14] 蒋东霞, 赵丽敏, 马利军. 参麦注射液对慢性缺氧大鼠膈肌细胞凋亡的影响 [J]. *医药导报*, 2009, 28(2):150-152.
- JIANG D X, ZHAO L M, MA L J. Effects of Shenmai injection on rat diaphragmatic muscle cell apoptosis, SOD, MDA and NO after chronic hypoxia [J]. *Herald Med*, 2009, 28(2):150-152.
- [15] POMIÈS P, BLAQUIÈRE M, MAURY J, et al. Involvement of the FoxO1/MuRF1/Atrogin-1 signaling pathway in the oxidative stress-induced atrophy of cultured chronic obstructive pulmonary disease myotubes [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):1-21.
- [16] 黄惠芝. 红景天苷对 COPD 大鼠骨骼肌的保护作用及与 PI3K/Akt/mTOR 的关系 [D]. 衡阳: 南华大学, 2017.
- HUANG H Z. The effect of salidrosidein protecting skeletal muscle in rats with chronic obstructive pulmonary disease and the relationship with PI3K/Akt/mTOR [D]. Hengyang: University of South China, 2017.
- [17] 谢凯, 梁瀛今, 卞晴晴, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 通路调控 A549 细胞自噬探讨补肺益肾方治疗 COPD 的机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(4):2294-2298.
- XIE K, LIANG Y J, BIAN Q Q, et al. Mechanism of Bufeì Yìshèn formula in treating COPD on autophagy of A549 cells by PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 36(4):2294-2298.
- [18] 李亚. 慢性阻塞性肺疾病大鼠模型的优化与评价及补肺健脾方对膈肌功能的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- LI Y. Optimization and Evaluation of the chronic obstructive pulmonary disease rat model and the effect of Bufeì Jianpi recipe on diaphragm function [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2011.
- [19] 徐升, 魏姗姗, 张念志, 等. 黄芪建中汤对慢性阻塞性肺疾病稳定期大鼠呼吸肌疲劳影响的实验研究 [J]. *安徽中医学院学报*, 2013, 32(5):65-69.
- XU S, WEI S S, ZHANG N Z, et al. Experimental study on effects of Huangqi Jianzhong decoction on respiratory muscle fatigue in rats with stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Anhui Univ Chin Med*, 2013, 32(5):65-69.
- [20] 潘晓杰, 范嘉铨, 夏光琴. 葛根素通过调节 PINK1-Parkin 信号通路介导的线粒体自噬抑制慢性阻塞性肺疾病大鼠肺泡上皮细胞凋亡 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(10):1833-1839.
- PAN X J, FAN J Q, XIA G Q. Puerarin inhibits alveolar epithelial cell apoptosis in rats with chronic obstructive pulmonary disease by regulating PINK1-Parkin signaling pathway-mediated mitophagy [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2022, 38(10):1833-1839.
- [21] 孙亚飞. 补肺健脾方调控 NF- κ B-泛素-蛋白酶体信号通路改善 COPD 骨骼肌功能障碍作用机制 [D]. 郑州: 河南中医学院, 2014.
- SUN Y F. Bufeì Jianpi granules improve skeletal muscle dysfunction in COPD rats via regulating NF- κ B-ubiquitin-proteasomes signaling [D]. Zhengzhou: Henan University of Chinese Medicine, 2014.
- [22] 彭鑫, 李云辉, 梁磊, 等. 程序性细胞死亡在慢性阻塞性肺疾病中的分子机制及中医药干预研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(3):304-313.
- PENG X, LI Y H, LIANG L, et al. Molecular mechanism of programmed cell death in chronic obstructive pulmonary disease and research progress in traditional Chinese medicine intervention [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2026, 32(3):304-313.
- [23] JIA L, LIU X, LIU X, et al. Bufeì Yìshèn formula protects the airway epithelial barrier and ameliorates COPD by enhancing autophagy through the SIRT1/AMPK/FoxO3 signaling pathway [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1):32.
- [24] 杨苗. 补肺益肾方激活 SIRT1 信号抑制气道上皮细胞衰老改善 COPD 机制 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2025.
- YANG M. Bufeì Yìshèn formula activates SIRT1 signaling to inhibit airway epithelial cell senescence and improve COPD mechanisms [D]. Zhengzhou: Henan University of Chinese Medicine, 2025.
- [25] 伍晓辉. 当归多糖改善 TNF- α 诱导的 C2C12 骨骼肌细胞损伤的作用及机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- WU X H. Study on protective effect and mechanism of Angelica polysaccharides on TNF- α -induced C2C12 skeletal muscle cell injury [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2020.
- [26] 李晓丹, 王强. 补肺颗粒通过调控 Akt 通路对慢阻肺大鼠肺组织自噬和凋亡的影响 [J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2020, 41(6):904-910, 916.
- LI X D, WANG Q. Effects of Bufeì granules on lung tissue autophagy and apoptosis in COPD rats by regulating the Akt pathway [J]. *Med J Wuhan Univ: Med Edit*, 2020, 41(6):904-910, 916.
- [27] 宋璟, 孙志佳. 培土生金法对慢性阻塞性肺疾病大鼠膈肌细胞增殖与凋亡的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2016, 33(3):342-346.
- SONG J, SUN Z J. Effects of Peitu Shengjin method on

- diaphragm cell proliferation and apoptosis in rats with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2016, 33(3): 342-346.
- [28] 王丽. 黄芪甲苷IV对慢阻肺膈肌细胞凋亡与形态学影响及其机制研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2020.
WANG L. Effect of astragaloside IV on apoptosis and morphology of diaphragm cell in chronic obstructive pulmonary disease[D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2020.
- [29] 郭丽青. 六味补气胶囊对COPD模型大鼠膈肌疲劳的干预作用及PERK信号通路的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.
GUO L Q. Effect of six flavour tonifying capsules on diaphragmatic muscle fatigue in rats with copd and the effect of PERK signaling pathway [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2018.
- [30] 楚琪, 李昭, 汲坤, 等. 黄芪甲苷对阻塞性肺疾病大鼠Caspase-12表达影响[J]. *中国公共卫生*, 2015, 31(11): 1406-1409.
CHU Q, LI Z, JI K, et al. Effect of *Astragalus* saponins on Caspase-12 expression in rats with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chin J Public Health*, 2015, 31(11): 1406-1409.
- [31] 赵丽敏, 熊盛道, 牛汝楫, 等. 参麦注射液和氨茶碱对慢性缺氧大鼠膈肌细胞凋亡及相关基因表达的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2003, 26(10): 33-36.
ZHAO L M, XIONG S D, NIU R J, et al. Effect of Shen-Mai injection and aminophylline on diaphragmatic muscle cell apoptosis and related gene expression in rats with chronic hypoxia[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2003, 26(10): 33-36.
- [32] SHIN S, GOMBEDZA F C, AWUAH B E, et al. Reduction of TRPC1/TRPC3 mediated Ca-signaling protects oxidative stress-induced COPD[J]. *Cell Signal*, 2023, 107(7): 110681.
- [33] 李大治, 阮诗玮, 陈家卫, 等. 全真一气汤对肾不纳气证慢性阻塞性肺疾病大鼠膈肌细胞形态和肌张力的影响[J]. *中医临床研究*, 2023, 15(35): 84-90.
LI D Z, RUAN S W, CHEN J W, et al. Efficacy of the Quanzhen Yiqi decoction on the cellular morphology and muscle tension of diaphragm muscle in rats with chronic obstructive pulmonary disease of the kidney dysfunction in Qi holding syndrome[J]. *Clin J Chin Med*, 2023, 15(35): 84-90.
- [34] ZHANG Q, LI W, AYIDAERHAN N, et al. IP3R attenuates oxidative stress and inflammation damage in smoking-induced COPD by promoting autophagy[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(13): 6174-6187.
- [35] 刘待见, 韩校鹏, 宋园园, 等. 慢性阻塞性肺疾病模型大鼠膈肌中钙蛋白酶/钙蛋白酶抑制剂的表达[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(11): 1754-1756.
LIU D J, HAN X P, SONG Y Y, et al. Expression of calpains and calpastatin in diaphragm of a rat model of COPD[J]. *J Pract Med*, 2017, 33(11): 1754-1756.
- [36] ROUTHIER J, PONS S, FREIDJA M L, et al. An innate contribution of human nicotinic receptor polymorphisms to COPD-like lesions[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6384.
- [37] BHATIA A, UPADHYAY A K, GARG K, et al. Analyzing the role of genetic variants in microRNAs and its role as a modulator towards chronic obstructive pulmonary disease (COPD) susceptibility in North Indian population[J]. *Gene*, 2025, 952(21): 149413.
- [38] 吴蕾, 郑俐慈, 陈远彬, 等. 基于宗气、元气理论探讨慢性阻塞性肺疾病的病机与辨治[J]. *中医杂志*, 2023, 64(14): 1440-1443.
WU L, ZHENG L C, CHEN Y B, et al. Discussion on the pathogenesis, differentiation and treatment of chronic obstructive pulmonary disease based on the pectoral Qi and original Qi theory [J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 64(14): 1440-1443.
- [39] 奚那斌. 基于脾主肌肉探讨加味升陷汤对COPD稳定期膈肌功能影响[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2023.
XI N B. Exploring the effect of Jiawei Shengxian Tang on diaphragm function in stable COPD based on the spleen dominating the muscles[D]. Kunming: Yunnan University of Chinese Medicine, 2023.
- [40] 王倩飞, 王晨曦, 何莉莉, 等. 麻杏饮治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期呼吸肌疲劳的疗效及对肺功能、血气分析指标、炎症因子的影响[J]. *河北中医*, 2021, 43(9): 1444-1448.
WANG Q F, WANG C X, HE L L, et al. Effect of Maxing drinking on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with respiratory muscle fatigue and its influence on pulmonary function and blood gas analysis index and inflammatory factors[J]. *Hebei J Tradit Chin Med*, 2021, 43(9): 1444-1448.
- [41] 焦海禄, 刘鑫, 向毅. 固本安肺化痰汤治疗稳定期II~III级慢性阻塞性肺疾病伴呼吸肌疲劳患者疗效及对膈肌功能和慢性炎症的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(32): 3573-3577, 3619.
JIAO H L, LIU X, XIANG Y. Effect of Guben Anfei Huatan decoction on II - III chronic obstructive pulmonary disease at stable stage with respiratory muscle fatigue and its effect on diaphragm function and chronic inflammation[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2020, 29(32): 3573-3577, 3619.
- [42] CARON M A, DEBIGARÉ R, DEKHUIJZEN P N R, et al. Diaphragm and skeletal muscle dysfunction in COPD[J]. *Rev Mal Respir*, 2011, 28(10): 1250-1264.
- [43] 于旭华, 胡涛, 陈远彬, 等. 健脾益肺II号方对烟草烟雾暴露联合脂多糖气道滴注诱导大鼠膈肌损伤的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(7): 829-835.
YU X H, HU T, CHEN Y B, et al. Effect of Jianpi Yifei formula II on diaphragm injury induced by cigarette smoke exposure combined with lipopolysaccharide intratracheal instillation[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2020, 40(7): 829-835.
- [44] 冯立志, 詹少锋. 培土生金法对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺泡、膈肌及其线粒体病理形态的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(9): 2123-2128.
FENG L Z, ZHAN S F. Effects of therapy of reinforcing earth to strengthen metal on the pathomorphology of pulmonary alveoli, diaphragm and its mitochondria in rats with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2022, 39(9): 2123-2128.

- [45] 宋璟. 培土生金法对 COPD 大鼠膈肌细胞增殖与凋亡的影响及临床应用[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
SONG J. The effect of reinforcing earth to strengthen metal on the diaphragmatic cell proliferation and apoptosis in rats with chronic obstructive pulmonary disease [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2016.
- [46] 范方馨. 脾虚模型大鼠肌肉损伤的分子机制及补中益气汤的干预作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
FAN F X. Molecular mechanisms of muscle injury in spleen-deficient rat model and the intervention of Buzhong Yiqi decoction [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2020.
- [47] 李亚, 李素云, 毛静, 等. 补肺健脾方调控 NF- κ B 信号通路对 COPD 大鼠骨骼肌瘦素的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3663-3666.
LI Y, LI S Y, MAO J, et al. Effects of Bufeijianpi formula on skeletal muscular leptin via NF- κ B signaling in rats with COPD [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(8): 3663-3666.
- [48] 毛静, 李亚, 李素云, 等. 补肺健脾方调控 TNF- α /TNFR/NF- κ B 通路对 COPD 大鼠骨骼肌炎性反应的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 1863-1867.
MAO J, LI Y, LI S Y, et al. Effects of Bufeijianpi formula on skeletal muscular inflammation via TNF- α /TNFR/NF- κ B pathway in rats with COPD [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33(5): 1863-1867.
- [49] 张丹. 红景天苷对香烟烟雾诱导的慢性阻塞性肺疾病大鼠骨骼肌功能障碍的作用及机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
ZHANG D. Effect and mechanism of salidroside on skeletal muscle dysfunction in rats with chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke [D]. Shenyang: China Medical University, 2020.
- [50] 张美娟. 红景天苷通过 MSTN/激活素通路改善 COPD 大鼠的骨骼肌萎缩[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2021.
ZHANG M J. Salidroside improves skeletal muscle atrophy in COPD rats through the MSTN/activin pathway [D]. Changsha: Hunan Normal University, 2021.
- [51] 贺佳林. 红景天苷对 COPD 大鼠模型骨骼肌萎缩的保护作用[D]. 衡阳: 南华大学, 2015.
HE J L. Protective effect of salidroside on skeletal muscle atrophy in COPD rats caused by smoked cigarettes [D]. Hengyang: University of South China, 2015.
- [52] 齐咏, 吴纪珍, 司宜, 等. 白藜芦醇对慢性阻塞性肺疾病大鼠骨骼肌过氧化物酶增殖物激活受体因子 γ 辅激活因子-1 α 表达的影响[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(6): 451-454.
QI Y, WU J Z, SI D, et al. Effect of resveratrol on the expression of peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 α in skeletal muscle of rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Xinxiang Med Univ, 2018, 35(6): 451-454.
- [53] 李素云, 李亚, 李建生, 等. 补肺健脾方对慢性阻塞性肺疾病大鼠膈神经放电和膈肌功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 812-816.
LI S Y, LI Y, LI J S, et al. Effects of Bufeijianpi recipe on the diaphragmatic neural discharge and the diaphragmatic muscle function in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2012, 32(6): 812-816.
- [54] 周晓芸, 宋雨鸿, 薛丹, 等. 基于线粒体自噬探讨参苓白术散对 COPD 骨骼肌损伤细胞的保护作用机制[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(3): 369-374.
ZHOU X Y, SONG Y H, XUE D, et al. Protective mechanism of Shenling Baizhu powder on the injured cells of COPD skeletal muscle based on mitochondrial autophagy [J]. Guangdong Pharm Univ J, 2020, 36(3): 369-374.
- [55] 周晓芸. 基于 PINK1/Parkin 通路探讨参苓白术散保护 COPD 骨骼肌功能的作用机制研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2020.
ZHOU X Y. Study on the protective mechanism of Shenling Baizhu powder on the skeletal muscle function of COPD rats based on the PINK1/Parkin pathway [D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University, 2020.
- [56] 王丽, 刘佳育. 槲皮素对慢性阻塞性肺疾病大鼠骨骼肌损伤的保护作用及其作用机制[J]. 重庆医学, 2021, 50(8): 1289-1295.
WANG L, LIU J Y. Protective effect and mechanism of quercetin on skeletal muscle injury in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chongqing Med, 2021, 50(8): 1289-1295.
- [57] 方迎艳, 马丽, 关宿东. 绞股蓝总皂甙对阿霉素致大鼠膈肌收缩功能及线粒体超微结构损伤的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2010, 35(2): 117-120.
FANG Y Y, MA L, GUAN S D. The effect of gypenosides on adriamycin-induced diaphragmatic contractile function and mitochondrial ultrastructure [J]. J Bengbu Med Coll, 2010, 35(2): 117-120.
- [58] 杨生岳, 冯恩志, 祁玉曙, 等. 复方红景天对大鼠慢性缺氧性膈肌损害保护作用的实验研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(10): 52.
YANG S Y, FENG E Z, QI Y S, et al. Experimental study on the protective effect of compound *Rhodiola rosea* on diaphragmatic injury in rats with chronic hypoxia [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2000, 23(10): 52.
- [59] 张璐, 丁焕章, 许浩然, 等. 参芪补中方通过激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 改善 COPD 肺脾气虚证大鼠线粒体功能障碍[J]. 南方医科大学学报, 2025, 45(5): 969-976.
ZHANG L, DING H Z, XU H R, et al. Shenqi Buzhong formula ameliorates mitochondrial dysfunction in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease by activating the AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway [J]. J South Med Univ, 2025, 45(5): 969-976.
- [60] 张丹, 曹丽华, 王镇山, 等. 红景天苷对香烟烟雾诱导的慢性阻塞性肺疾病大鼠骨骼肌功能影响的研究[J]. 大连医科大学学报, 2019, 41(3): 199-204, 209.
ZHANG D, CAO L H, WANG Z S, et al. Effect of salidroside on skeletal muscle function in rats with chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke [J]. J Dalian Med Univ, 2019, 41(3): 199-204, 209.
- [61] 朱少华, 韩建新, 王少锋. 定喘胶囊对脾虚 COPD 模型大鼠

- 骨骼肌细胞 Bcl-2 及 Bax 的影响[J]. 光明中医, 2012, 27(8):1531-1532.
- ZHU S H, HAN J X, WANG S F. Effects of Dingchuan capsules on the expression of Bcl-2 and Bax in skeletal muscle protein in rats with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Guangming J Chin Med*, 2012, 27(8):1531-1532.
- [62] 毛静, 王丽丽, 李亚, 等. 补肺健脾方对 COPD 大鼠骨骼肌 Fas、FasL、Bcl-2 及 Bax 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2):746-749.
- MAO J, WANG L L, LI Y, et al. Effects of Bufeijianpi formula on the expressions of Fas, FasL, Bcl-2 and Bax in skeletal muscle of rats with COPD [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 32(2):746-749.
- [63] 毛静, 李亚, 董玉琼, 等. 补肺健脾方调控 Akt 信号通路对 COPD 大鼠骨骼肌细胞凋亡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8):3514-3519.
- MAO J, LI Y, DONG Y Q, et al. Effects of Bufeijianpi formula on skeletal muscular apoptosis via Akt signaling in rats with COPD [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 32(8):3514-3519.
- [64] WANG L, TAN Y, GAO L, et al. Effect of astragaloside on diaphragm cell apoptosis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(12):6357-6366.
- [65] 刘阳阳. 白术内酯 I 对 TNF- α 诱导的 C2C12 骨骼肌细胞凋亡及自噬的抑制作用[D]. 广州:南方医科大学, 2017.
- LIU Y Y. Atractylenolide-I attenuates TNF- α -induced apoptosis and autophagy in mouse C2C12 myoblasts [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2017.
- [66] 曾海平, 吴东方, 胡云双. 紫檀芪通过 PI3K/Akt 通路对脓毒症大鼠膈肌的保护作用[J]. 温州医科大学学报, 2021, 51(9):746-750, 754.
- ZENG H P, WU D F, HU Y S. The protective effect of pterostilbene on rat diaphragm during sepsis via PI3K-Akt pathway [J]. *J Wenzhou Med Univ*, 2021, 51(9):746-750, 754.
- [67] 吴玲玲, 郭红云. 参麦注射液联合针刺干预 COPD 合并呼吸衰竭机械通气撤机困难的疗效及对膈肌功能、NT-proBNP 和 hs-CRP 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(29):3233-3238, 3268.
- WU L L, GUO H Y. Effect of Shenmai injection combined with acupuncture on the difficulty of mechanical ventilation weaning in COPD with respiratory failure and its effects on diaphragmatic function, NT-proBNP and hs-CRP [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2019, 28(29):3233-3238, 3268.
- [68] 李亚, 毛静, 董玉琼, 等. 补肺健脾方对慢性阻塞性肺疾病大鼠骨骼肌 Fas/FasL/Caspase-3 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3):1238-1241.
- LI Y, MAO J, DONG Y Q, et al. Effects of Bufeijianpi formula on the Fas/FasL/Caspase-3 signaling pathway in skeletal muscles in rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 32(3):1238-1241.
- [69] 王艳. 射干麻黄汤加减联合舒利迭治疗哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征急性发作期临床价值[J]. 中医临床研究, 2019, 11(14):119-120.
- WANG Y. Clinical effects of the Shegan Mahuang decoction plus Seretide on acute exacerbation of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome [J]. *Clin J Chin Med*, 2019, 11(14):119-120.
- [70] JIAN T, CHEN J, DING X, et al. Flavonoids isolated from loquat (*Eriobotrya japonica*) leaves inhibit oxidative stress and inflammation induced by cigarette smoke in COPD mice: The role of TRPV1 signaling pathways [J]. *Food Funct*, 2020, 11(4):3516-3526.
- [71] 赵丽敏, 熊盛道, 牛汝楫, 等. 参麦注射液对大鼠膈肌细胞 L 型钙通道的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(8):599-602.
- ZHAO L M, XIONG S D, NIU R J, et al. Effect of Shenmai Injection on L-type calcium channel of diaphragmatic muscle cells in rats [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2003, 23(8):599-602.
- [72] 曹铭晨, 徐龙, 辛兆洋, 等. 基于 BATMAN-TCM 在线分析平台的浙贝母-瓜蒌配伍治疗慢性阻塞性肺病的网络药理学研究[J]. 山东科学, 2021, 34(1):10-20.
- CAO M C, XU L, XIN Z Y, et al. Network pharmacology study of *Fritillariae Thunbergii* Bulbus-*Trichosanthis Fructus* compatibility for treating chronic obstructive pulmonary disease based on the BATMAN-TCM online analysis platform [J]. *Shandong Sci*, 2021, 34(1):10-20.
- [73] 刘淑娟. 调补肺肾三方对慢阻肺大鼠气道黏液高分泌的影响[D]. 郑州:河南中医药大学, 2023.
- LIU S J. Effect of the three therapies for regulating and reinforcing lung and kidney on airway mucus hypersecretion in COPD rats [D]. Zhengzhou: Henan University of Chinese Medicine, 2023.
- [74] 刘娟, 邓秀兰, 李配, 等. 健脾益肺化痰方对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道黏液高分泌的影响[J]. 吉林中医药, 2016, 36(6):608-612.
- LIU J, DENG X L, LI P, et al. Jianpiyifeihuatanfang on airway mucus hypersecretion in rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Jilin J Chin Med*, 2016, 36(6):608-612.
- [75] 李大治, 阮诗玮, 王春娥, 等. 补肾纳气中药对 COPD 大鼠膈肌细胞形态及相关肌细胞特异性 microRNA 下游指标的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(19):164-168.
- LI D Z, RUAN S W, WANG C E, et al. The morphologic changes of the diaphragm and the effects of reinforcing kidney Chinese medicine on microRNA-1 in COPD rats [J]. *Chin Med Mod Dist Educ China*, 2024, 22(19):164-168.
- [76] 黄俊杰, 李大治, 严桂珍, 等. 全真一气汤对肾不纳气证 COPD 大鼠膈肌微观形态及其相关指标的影响[J]. 光明中医, 2024, 39(11):2178-2182.
- HUANG J J, LI D Z, YAN G Z, et al. Effects of Quanzhen

- Yiqi decoction on the micro-morphology of diaphragm and its related indicators in COPD rats with kidney Qi deficiency syndrome[J]. *Guangming J Chin Med*, 2024, 39(11): 2178-2182.
- [77] 吴明明,田燕歌,张蓝熙,等. 补肺益肾方联合运动改善慢性阻塞性肺疾病大鼠骨骼肌功能及对PKA-CREB通路的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(12): 1495-1501.
WU M M, TIAN Y G, ZHANG L X, et al. Bufeiyishen recipe combined with exercise alleviate skeletal muscle function via regulation of PKA-CREB pathway in chronic obstructive pulmonary disease rats[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2020, 40(12): 1495-1501.
- [78] 金晶,李风森,李争,等. 益气固表丸对低去脂肪指数慢性阻塞性肺疾病患者微小RNA的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26(5): 16-22.
JIN J, LI F S, LI Z, et al. Effects of Yiqi Gubiao pills on expressions of miRNA of low FFMI COPD patients[J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2019, 26(5): 16-22.
- [79] TANG F, LING C. Curcumin ameliorates chronic obstructive pulmonary disease by modulating autophagy and endoplasmic reticulum stress through regulation of SIRT1 in a rat model[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(10): 4764-4774.
- [80] 乔文晓. 基于AMPK通路调节自噬探讨肺滴平喘汤治疗COPD大鼠的机制研究[D]. 太原:山西省中医药研究院, 2024.
QIAO W X. Exploring the mechanism of Gandi Pingchuan decoction in treating COPD Rats based on the regulation of autophagy via the AMPK pathway [D]. Taiyuan: Shanxi Traditional Chinese Medical Hospital, 2024.
- [81] 张鹏飞,潘玲,张华玲,等. 基于PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨银杏叶提取物防治慢性阻塞性肺疾病的机制[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(1): 1-9.
ZHANG P F, PAN L, ZHANG H L, et al. Mechanism of *Ginkgo biloba* extract in the prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease based on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2023, 32(1): 1-9.
- [82] LIU W J, XU X Z, DUAN Z Y, et al. Efficacy of Sijunzi decoction on limb weakness in spleen Qi deficiency model rats through adenosine monophosphate-activated protein kinase/unc-51 like autophagy activating kinase 1 signaling[J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 41(4): 617-623.
- [83] 毛峪泉. 健脾益肺II号对COPD大鼠骨骼肌萎缩作用机制研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2017.
MAO Y Q. The study of effect of Jianpi Yifei-II on COPD rat skeletal muscle atrophy [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2017.
- [84] 高云. 金丝桃苷对PM_{2.5}诱导的气道损伤及COPD急性加重的保护作用 and 机制研究[D]. 长春:吉林大学, 2021.
GAO Y. The Protective effects and mechanisms of hyperoside on PM_{2.5}-induced airway injury and acute exacerbation of COPD in mice[D]. Changchun: Jilin University, 2021.
- [85] 李君子,毛静,王丽丽,等. 补肺健脾方对COPD大鼠骨骼肌IGF-1, mTOR和HIF1- α 的影响[J]. *中医学报*, 2018, 33(2): 268-273.
LI J Z, MAO J, WANG L L, et al. Effects of Bufeiyishen formula on expressions of IGF-1, mTOR and HIF1- α in skeletal muscle of COPD rats[J]. *Acta Chin Med*, 2018, 33(2): 268-273.
- [86] 李大治,王春娥,陈可强. 全真一气汤通过骨骼肌肌动蛋白A1调节慢性阻塞性肺疾病大鼠呼吸肌功能[J]. *中医临床研究*, 2020, 12(22): 14-17.
LI D Z, WANG C E, CHEN K Q. Regulating respiratory muscle function in COPD rats by ACTA1 with the Quanzhen Yiqi decoction[J]. *Clin J Chin Med*, 2020, 12(22): 14-17.
- [87] 游进顺,张川林,陈可强,等. 金水六君煎通过上调PRMT1调控PRMT6-FoxO3轴减轻COPD小鼠骨骼肌萎缩实验研究[J]. *山西中医*, 2024, 40(6): 58-62.
YOU J S, ZHANG C L, CHEN K Q, et al. Approach to Jinshui Liuju decoction reducing skeletal muscle atrophy of COPD mice by up-regulating PRMT1 to regulate and control PRMT6-FoxO3 axis[J]. *Shanxi J Tradit Chin Med*, 2024, 40(6): 58-62.
- [88] 王少锋,朱少华,肖红胜. 加味参白散对脾虚COPD大鼠骨骼肌蛋白质代谢的影响[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(26): 157.
WANG S F, ZHU S H, XIAO H S. The effect of Jiawei Shenbai powder on skeletal muscle protein metabolism in spleen deficiency COPD rats[J]. *World Lat Med Inf*, 2018, 18(26): 157.
- [89] 黄春燕. 补元汤调节自噬改善COPD大鼠骨骼肌萎缩的作用机制研究[D]. 南昌:江西中医药大学, 2022.
HUANG C Y. The mechanism of Buyuan decoction regulating autophagy and improving skeletal muscle atrophy in COPD rats [D]. Nanchang: Jiangxi University of Chinese Medicine, 2022.
- [90] 邓佳音. 不同剂量红景天苷对COPD大鼠的骨骼肌功能及其FoxO1表达的影响[D]. 衡阳:南华大学, 2016.
DENG J Y. The impact of COPD rats skeletal muscle function and its' expression of FoxO1 indifferent doses salidroside intervention[D]. Hengyang: University of South China, 2016.

[责任编辑 吕冬梅]