

补肺益肾法防治慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床应用及作用机制研究概述

杨勤军¹, 朱虹宇¹, 徐淑钰¹, 黄万秋¹, 杨程¹, 童佳兵¹, 韩明向², 李泽庚^{2*}
(1. 安徽中医药大学, 合肥 230038; 2. 安徽中医药大学第一附属医院, 合肥 230031)

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期是延缓病情进展的关键阶段,肺肾气虚是COPD稳定期的核心病机,补肺益肾法辨治COPD稳定期疗效显著,特色鲜明,能有效缓解患者临床症状、减少急性加重次数和严重程度、改善肺功能和免疫功能、提高运动耐量和生活质量。作用机制方面,大量研究表明补肺益肾方药主要通过调节免疫炎症失衡、拮抗氧化应激、改善代谢紊乱、纠正蛋白酶/抗蛋白酶失衡和调控肺泡上皮细胞程序性死亡等多种途径作用发挥治疗作用。该文在溯源“肺胀”古籍论述及现代医家学术经验的基础上,系统梳理总结补肺益肾法在COPD稳定期临床中应用的现状及其通过多途径、多靶点所发挥的生物学作用机制。但现有研究多存在疗程短、随访不足及机制阐释碎片化等问题,未来需开展大样本、长周期的高质量循证研究,并整合多组学、人工智能与微生理系统等现代科学技术手段,通过“成分-靶点-通路”网络解析补肺益肾方药干预COPD的核心成分和作用机制,为精准医学时代中医药防治COPD提供高质量的循证依据与创新策略,推动中医药在该领域的传承创新与发展。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 补肺益肾法; 临床应用; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R242;R256.1;R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)16-0253-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260293

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251029.1142.004>

[网络出版日期] 2025-10-29 13:45:45



Clinical Application and Mechanism of Action of Lung-tonifying and Kidney-replenishing Therapy in Prevention and Treatment of Stable COPD: A Review

YANG Qinjun¹, ZHU Hongyu¹, XU Shuyu¹, HUANG Wanqiu¹, YANG Cheng¹, TONG Jiabing¹,
HAN Mingxiang², LI Zegeng^{2*}

(1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China;

2. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

[Abstract] Stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a crucial stage for delaying the progression of the disease. Lung and kidney Qi deficiency is the core pathogenesis of stable COPD. The lung-tonifying and kidney-replenishing therapy has remarkable efficacy in treating stable COPD, with distinct characteristics. It can effectively alleviate the clinical symptoms of patients, reduce the frequency and severity of acute exacerbations, improve lung function and immune function, and enhance exercise tolerance and quality of life. In terms of the mechanism of action, numerous studies have shown that the lung-tonifying and kidney-replenishing formulas mainly exert therapeutic effects through regulating immune-inflammatory imbalance, antagonizing oxidative stress, correcting metabolic disorders, restoring protease/antiprotease imbalance, and regulating programmed cell death of alveolar epithelial cells, among other pathways. This paper reviews the ancient medical texts on lung distension and the academic experience of modern physicians to systematically summarize the current application status of the lung-tonifying and kidney-replenishing therapy in the clinical treatment of stable COPD and the biological mechanism it exerts through multiple pathways and multiple targets. However, existing studies often have problems such as short treatment courses, insufficient

[收稿日期] 2025-06-30

[基金项目] 国家自然科学基金区域联合重点项目(U20A20398);国家自然科学基金面上项目(82374399);安徽省高校科研重点项目(2024AH051047);国家中医药管理局中医基础理论学科开放课题(ZYJCLLYB-10);新安医学与中医药现代化研究所“揭榜挂帅”重大突破项目(2023CXMMTCM005);中医药传承创新科研项目(2024CCCX077)

[第一作者] 杨勤军,博士,副教授,硕士生导师,从事中医药防治呼吸系统疾病工作,E-mail:yangqjahtcm@163.com

[通信作者] *李泽庚,硕士,二级教授,博士生导师,从事中医药防治呼吸系统疾病工作,Tel:0551-62850171,E-mail:li6609@126.com

follow-up, and fragmented mechanism explanations. In the future, large-sample, long-term high-quality evidence-based studies should be conducted, and modern research technologies such as multi-omics, artificial intelligence, and microphysiological systems should be integrated to analyze the core components and action mechanisms of the lung-tonifying and kidney-replenishing formulas in the treatment of COPD through the "component-target-pathway" network. This will provide a high-quality evidence-based basis and innovative strategies for the prevention and treatment of COPD in the era of precision medicine, promoting the inheritance, innovation, and development of traditional Chinese medicine in this field.

[Keywords] chronic obstructive pulmonary disease; lung-tonifying and kidney-replenishing therapy; clinical application; mechanism of action; research progress

慢性阻塞性肺疾病(COPD),是一种以持续性、进行性气流受限为特征的常见肺系疾病,气道炎症和/或肺气肿是其核心病理表现^[1]。流行病学资料显示,COPD为全球第三大死因,预计到2040年死亡人数将达440万人^[2]。我国是全球COPD发病率较高的国家之一,60岁以上人群患病率超过27%,患病总人数近1亿人,已成为我国致死率第四的疾病,致残率和病死率高,经济负担巨大,且呈上升趋势,COPD的科学防治已成为我国重要的卫生、经济和社会问题^[3-4]。临床上COPD分为急性发作期和稳定期,稳定期的科学防治减少急性加重次数是延缓COPD病情进展的关键环节。现行COPD稳定期管理以支气管扩张剂、吸入性糖皮质激素为核心,辅以氧疗、祛痰止咳及营养干预,虽可短期缓解症状并降低急性加重风险,但长期应用存在药物耐受、远期疗效欠佳等问题,甚至常诱发骨质疏松、免疫抑制和代谢紊乱等潜在不良反应^[5]。中医学整体观念与辨证理论体系在治疗COPD上具有鲜明的特色与优势,可有效弥补单纯现代医学治疗的局限性。

COPD归属于中医“肺胀”范畴,属本虚标实,虚实夹杂之证。肺肾气虚证是COPD稳定期临床最常见的证型,“气虚-痰浊-瘀血”互为因果,相互交织是其核心病机^[6],临床以补肺益肾立法辨证治疗,临床特色鲜明,疗效突出,能有效改善临床症状、肺功能、减少急性加重次数、增强免疫功能、减轻慢性炎症、提高运动耐量和生活质量等核心指标^[7-8]。同时,亦有众多学者从多层面解析了补肺益肾方药及相关中药单改善COPD的体内外效应机制,发现补肺益肾方药主要通过调节免疫炎症失衡、拮抗氧化应激、改善代谢紊乱、纠正蛋白酶/抗蛋白酶失衡和调控肺泡上皮细胞程序性死亡(PCD)等病理机制发挥治疗作用^[9-10]。本文通过系统整理COPD稳定期病因病机及补肺益肾法在治疗COPD临床应用的研究情况,并深入挖掘其通过多途径、多靶点所发挥的生物学作用机制,旨在为优化临床实践及深化机制探索提供理论支撑。

1 COPD中医病因病机认识

1.1 肺胀及补肺益肾法认识经典理论溯源 “肺胀”一词最早记载于《黄帝内经》。“肺胀者,虚满而喘咳”(《灵枢·胀论》),明确指出了气壅于肺,胸膈胀满,呼吸不利,以咳嗽、胸闷是肺胀主要证候,正虚是其核心病机。此外,“少阴脉贯肾络肺”(《素问·病能》)和“少阴者,冬脉也,故其本在肾,其末在肺”(《素问·水热穴论》)等论述明确指出肺肾经脉相连,生理相关,为补肺益肾辨治COPD提供了核心理论支撑。东汉·张仲景明确将“肺胀”作为病证名称,并对其病因病机、证候表现和临床辨治进行了较为详细的论述。“肺胀,咳而上

气,烦躁而喘……小青龙加石膏汤主之”“咳而上气,此为肺胀,其人喘……越婢加半夏汤主之”(《金匮要略·肺痿肺病咳嗽上气病脉证并治》)等条文提出肺胀以肺气胀满,咳而上气、喘为主要证候表现,并认为肺胀多由水饮内蓄,感邪而触发,临证强调根据寒热虚实变化使用小青龙加石膏汤、越婢加半夏汤、苓桂术甘汤、厚朴麻黄汤等方药进行辨治,为后世肺胀的病因病机和证治认识奠定了坚实的基础。隋·巢元方《诸病源候论·咳逆上气候》曰:“肺虚感微寒而成咳……邪伏则气静,邪动则气奔上,烦闷欲绝”。指出肺胀由肺虚感寒而发,并首创肺胀“邪伏”与“邪动”分期理念,这与现代医学COPD“稳定期”与“急性加重期”的分期高度契合;“邪伏则气静”反映的是稳定期患者以正虚为主,痰湿、瘀血伏邪夙根潜藏于内,临床咳嗽、咳痰、气短等症状稳定或症状轻微;“邪动则气奔上,烦闷欲绝”则反映的是急性加重期外邪引动痰瘀伏邪夙根,痰瘀加重、肺气壅滞,宣肃失常,喘息气急、胸闷加重、烦闷欲绝的病机和临床特点。迄宋开始,“肺胀”始以独立病名正式见于官方医书《政和圣济总录》,其病因、证候及治法均得到系统梳理和拓展。元·朱丹溪认为“肺胀而咳……此痰夹瘀血,碍气而病”,首次凝练出了肺胀痰瘀互结,肺气壅遏的重要病机,并提出“宜养血以流动乎气,降火疏肝以清痰”(《丹溪心法·咳嗽》)的治则,与COPD“正虚-痰饮-血瘀”病机演变规律的认识基本一致,后世补肺益肾常配伍化痰祛瘀药,其理论根源在此。明·李中梓《医宗必读》曰:“肺胀而喘……肾虚火不归经……肾虚水邪泛滥”,指出肾阳(气)虚,蒸化失司,津液输布失常,上迫于肺是肺胀气喘、咳痰的重要病机,为补肺益肾法中重视温补肾阳(气)以化气行水、纳气平喘提供了理论支持。清·林佩琴《类证治裁·喘证》指出“肺为气之主,肾为气之根”,肺肾两脏虚衰,肺失节、肾失摄纳,则患者表现为喘息气急,动则尤甚。清·方仁渊《哮喘论治》曰:“古人谓实喘治肺,虚喘治肾……实喘治肺须兼治胃,虚喘治肾兼宜治肺”,指出肺肾两虚是肺胀的核心病机,且总结了肺胀的治疗以虚实为遵循,强调肺肾同治对虚喘论治的重要性,相关论述标志着肺胀以虚实辨证为纲治疗原则的确立,及肺肾同治在虚喘中的关键作用。

1.2 现代名家对COPD稳定期病因病机的认识 基于肺胀经典理论认识,现代医家结合现代研究认识对COPD稳定期的病因病机有更为全面深刻的阐释与理论创新。国医大师晁恩祥认为COPD稳定期病机核心在于肺肾两虚;肺气久虚,常累及于肾,一方面可形成肾失摄纳,肺肾气虚之候;亦可耗伤肾阴而成肺肾气阴两虚之候,且多临床兼夹痰湿之

邪^[11]。国医大师洪广祥则强调肺肾气阳虚弱不运、痰瘀伏肺是COPD稳定期的关键病机,肺虚气阳虚弱,卫外不固,则易受外邪侵袭而致反复急性加重;肺肾气阳虚弱,津血运行失常,津聚为痰,血滞为瘀,深伏肺络是COPD迁延不愈之夙根,治疗上主张益气温阳,倡导“治肺不远温”学说^[12]。国医大师韩明向临证总结了肺气虚的演变规律,并创新性提出COPD肺气虚四级分度理论,对COPD的病机演变规律进行了系统归纳;其认为肺气虚是COPD的基础病机,贯穿疾病始终,呈渐进性发展,继而累及脾肾,脾肾阳气(阳)亏虚和功能失司,酿生痰瘀夙根,伏藏于肺,肺失治节,功能失调而产生咳嗽、咳痰、气喘等临床表现^[13]。痰瘀既是病理产物,亦是影响气血的运行和化生的重要夙根致病因素,三者交织于病程中陷入恶性循环;日久肺肾气虚愈甚,抵御外邪能力减弱,是COPD稳定期急性加重、病情进展和迁延难愈的重要因素^[14-15]。全国名中医张之文认为COPD稳定期病位主要在肺肾,多为虚证,有气(阳)虚、阴虚的不同,且兼有气滞、血瘀、情志不畅等,临床遣方用药需兼顾^[16]。李建生等^[6]研究发现肺肾气虚是COPD稳定期的常见证型,其认为正虚积损是COPD的主要病机,即肺虚日久,治节失司,终及于肾形成肺肾气虚之候。黄牧华等^[17]研究发现气虚、痰、阳虚是COPD稳定期的主要病性证素,气虚贯穿COPD始终,肺肾气虚是COPD稳定期的基础证型。综上所述,现代医家较为统一地认为COPD稳定期病机以气虚为主,肺肾气虚或气阴两虚是COPD稳定期的核心病机,常兼夹痰瘀夙根,补肺益肾或少佐化痰行瘀是临床治疗的关键。

2 补肺益肾法治疗 COPD 稳定期的临床应用

补肺益肾法临床辨治COPD稳定期应用广泛,且疗效确切^[18],其关键在于高度契合COPD稳定期肺肾气虚,“气虚-痰阻-血瘀”互结;亦或是久病耗伤,肺肾气阴两虚的核心病机。张辉等^[19]研究发现益肺胶囊能有效改善中重度COPD患者中医证候积分、6 min步行距离(6MWD)、COPD评估测试评分(CAT)、肺功能、急性加重次数及严重程度。梁桂林等^[20]研究表明固本宣肺汤能有效改善COPD稳定期患者中医证候积分、急性加重次数、6MWD、肺功能、外周血免疫球蛋白(Ig)A、IgG、IgM和血清白介素(IL)-8、 $\alpha 1$ -AT的含量。以上研究表明补肺益肾法能通过增强机体免疫功能,减轻全身慢性炎症和肺组织损伤、改善患者肺功能和运动耐力、提升患者生活质量、延缓COPD病情进展的目标。耿佩华等^[21]研究发现补肾纳气方能有效改善肺功能3级COPD稳定期患者最大呼气压(MEP)、最大呼气压(MIP)、气道阻断压($P_{0.1}$)、残气量(RV)、深吸气量(IC)等呼吸肌肌力、气道阻力和通气功能等肺功能指标及改良版呼吸困难量表评分(mMRC)。张雁等^[22]研究发现金水宝胶囊能有效提高COPD稳定期患者动脉血氧分压(P_{aO_2}),降低二氧化碳分压(P_{aCO_2}),并改善患者肺功能和免疫功能。上述研究表明补肺益肾法能通过提高呼吸肌收缩力,增加有效通气容积,改善机体“纳气”功能,缓解患者呼多吸少、喘息气短等肾不纳气表现和缺氧状态。李皎^[23]临床研究发现补肺固肾汤能有效提高患者外周血 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 水平,降低焦虑自

测量表评分(SAS)和抑郁自测量表评分(SDS),提高生活质量,提示补肺益肾法能改善COPD患者免疫功能和焦虑抑郁状态。方翔宇等^[24]研究发现补肺益肾定喘方能有效改善COPD稳定期患者中医证候积分、CAT评分、肺功能及miR-145和血清转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、 $\alpha 1$ -AT、IL-33、IL-6、水平,表明补肺益肾法能有效减轻气道炎症,预防气道重构,提高患者肺功能,改善临床症状。葛彦等^[25]研究表明补肺活血胶囊能有效改善COPD肾气虚兼血瘀证稳定期患者喘息气短、易感冒等证候积分、肺功能、生活质量和睡眠质量,其机制可能与下调外周血C反应蛋白(CRP)与降钙素原(PCT)水平有关。还有众多补肺益肾方药的临床实践从不同维度证实了该策略在COPD稳定期管理中的临床价值^[26-27]。综上所述,补肺益肾法能够有效改善COPD稳定期患者的临床症状、减少急性加重次数与程度、改善肺功能下降和通气功能、提高运动耐量和免疫功能、减轻全身慢性炎症反应及提升生活质量(见表1),临床疗效明确,值得在临床进一步推广,但循证证据质量较低,仍需要高质量的随机对照试验(RCT)研究以强化循证基础。此外其深层次的效应机制与分子通路亦有待进一步阐明。

3 补肺益肾法治疗 COPD 的作用机制

COPD的发病与基因-环境调控密切相关,发病机制尚未完全明确,涉及氧化应激、蛋白酶-抗蛋白酶失衡、炎症反应、免疫失衡等诸多方面,且不同机制之间存在相互作用^[28-29](见图1)。补肺益肾法辨治COPD稳定期临床疗效确切,众多体内外实验研究表明补肺益肾方药及相关单体化合物主要通过拮抗氧化应激、调节免疫炎症、改善代谢功能紊乱、调控细胞PCD等途径发挥COPD治疗作用^[30]。全面系统梳理补肺益肾法干预COPD稳定期的相关作用机制,以期阐明其科学内涵,并为相关机制研究提供思路和参考。

3.1 调节免疫炎症 免疫炎症是COPD进展的核心驱动因素,主要累及肺实质与周围气道,引发持续性呼吸道症状及不可逆性气流受限^[31],其机制涉及细胞免疫和体液免疫,主要表现为巨噬细胞、淋巴细胞和中性粒细胞等炎症细胞的活化和辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)、 CD_4^+/CD_8^+ T淋巴细胞和Th1/Th2细胞失衡,导致炎症因子与趋化因子异常释放^[30]。汪皓宇等^[32]研究表明芪藿益肺方能调节COPD稳定期肺肾气虚证患者外周血 CD_4^+/CD_8^+ T淋巴细胞平衡,缓解临床症状,减少急性加重次数,临床疗效显著。胡罗燕等^[33]有研究发现补虚汤合参蛤散不仅能调节 CD_4^+/CD_8^+ T淋巴细胞平衡,还能提高IgA、IgG、IgM提高体液免疫,降低感染风险。上述研究表明补肺益肾方药能通过调节机体T淋巴细胞稳态和体液免疫,改善免疫炎症,发挥COPD治疗作用。Th17/Treg是 CD_4^+ T淋巴细胞的关键亚群,Th17/Treg平衡稳态对COPD免疫炎症调控具有重要意义,Th17细胞通过分泌IL-17介导炎症级联放大,而Treg细胞则依赖分泌IL-10发挥反向抑炎作用^[34]。王菁等^[35]研究表明固本咳喘颗粒能通过调节老年COPD患者外周血Th17/Treg表达平衡,有效改善患者的肺功能、运动耐量和生活质量。肖勇等^[36]临床研究发现固肾补肺汤能通过降低Treg/

表1 补肺益肾法治疗COPD稳定期临床应用研究情况
Table 1 Clinical application research of "tonifying lungs and nourishing kidneys" method in treating stable phase of COPD

研究者	研究类型	干预方式	药物组成	功效	疗程	改善指标
张辉等 ^[19]	RCT	对照组:噻托溴铵吸入剂+益肺胶囊模拟剂;治疗组:噻托溴铵吸入剂+益肺胶囊	生晒参、黄精、益智仁、玉竹、黄芪、肉桂、陈皮	补肺益肾,扶正固本	6月	中医证候积分↓、6MWD↑、CAT评分↓、肺功能[第1s用力呼气容积占预计值百分比(FEV ₁ %pred)↑、FEV ₁ /FVC(↑)]、急性加重次数及严重程度↓
梁桂林等 ^[20]	RCT	对照组:沙美特罗替卡松粉吸入剂;治疗组:沙美特罗替卡松粉吸入剂+固本宣肺汤	黄芪、补骨脂、无柄灵芝、柯子、云苓、山药、款冬花、麦冬、沙苑子、枸杞子、炒白术	补肺健脾,益肾,化痰止咳平喘	6月	中医证候积分↓、急性加重次数↓、肺功能(FEV ₁ /FVC↑、FVC↑)、6MWD↑、免疫功能(IgA↑、IgG↑、IgM↑)和血清IL-8↓、α1-AT↑
耿佩华等 ^[21]	RCT	对照组:予常规西医治疗;治疗组:西医基础治疗+加减补肾纳气方	补骨脂、熟地黄、淫羊藿、五味子、覆盆子、党参、黄芪、紫菀、桑白皮	补肺益肾,补肾纳气,敛肺止咳	6月	中医证候积分↓、呼吸肌肌力(MIP↑、MEP↑)、气道阻力(P _{0.1} ↓)、肺通气功能(IC↑、RV↓、FEV ₁ /FVC)↑、mMRC↓
张雁等 ^[22]	Meta分析	对照组:常规西医治疗;治疗组:西医基础治疗+金水宝胶囊	中成药	补肺益肾,秘精益气	-	肺功能(FEV ₁ /FVC、FEV ₁ /FVC、FVC)、免疫功能(CD4 ⁺ ↑、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ↑)、PaO ₂ ↑、PaCO ₂ ↓
李皎 ^[23]	RCT研究	对照组:抗感染、祛痰、平喘等西医常规治疗;治疗组:西医常规治疗+补肺固肾汤	巴戟天、补骨脂、山茱萸、熟地黄、麦冬、紫苏、炒葶苈子、浙贝母、太子参、白术、茯苓、干姜、制川芎、桃仁、红花、炙甘草	补肺固肾,化痰平喘	2月	肺功能(FEV ₁ /FVC↑、FEV ₁ ↑、FVC↑)、免疫功能(CD3 ⁺ ↑、CD4 ⁺ ↑、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ↑)、WHOQOL-100评分(生理情况↑、心理情况↑、独立活动情况↑、社会关系↑)、SDS↓、SAS↓
方翔宇等 ^[24]	RCT	对照组:噻托溴铵吸入剂;治疗组:噻托溴铵吸入剂+补肺益肾定喘方口服治疗	炙黄芪、熟地黄、淮山药、山茱萸、人参、蜜麻黄、桑白皮、炒白术、紫苏子、姜半夏、赤芍、地龙、蛤蚧、炙甘草	补肺益肾,化痰止咳,宣肺平喘	3月	中医证候积分↓、CAT评分↓、肺功能(FEV ₁ /FVC↑、FVC↑)及miR-145和血清IL-6↓、IL-33↓、TGF-β ₁ ↓、α1-AT↓
葛彦等 ^[25]	RCT	对照组:丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液等常规治疗;治疗组:丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液+补肺活血胶囊治疗	黄芪、赤芍、补骨脂	补肺益肾,活血化痰	12周	中医证候积分↓、肺功能(FVC%pred↑、FEV ₁ /FVC↑、FVC↑)、6MWD↑、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分↓、血清CRP↓、PCT↓
柴树人等 ^[26]	RCT	对照组:噻托溴铵吸入粉雾剂等常规疗法;治疗组:噻托溴铵吸入粉雾剂等常规疗法+肺康喘宁丸	黄芪、山药、党参、熟地黄、枸杞子、五味子、陈皮、浙贝母、麦冬、苦杏仁、炙麻黄、白芥子、甘草	益肺肾气,化痰平喘	3月	中医证候积分↓、肺功能[FVC↑、FEV ₁ ↑、呼气峰值流速(PEF)↑]、血清蛋白激酶B(Akt)↓、磷酸化(p)-Akt↓、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)↓、p-mTOR↓
张美萃等 ^[27]	RCT	对照组:噻托溴铵粉吸入剂;治疗组:噻托溴铵粉吸入剂+补肺益肾平喘汤	熟地黄、炙黄芪、炒白术、党参、茯苓、山茱萸、淮山药、法半夏、陈皮、肉桂、蛤蚧、鹿角胶、炙甘草	肺肾同补,化痰平喘	12周	肺功能(FEV ₁ ↑、FEV ₁ /FVC↑)、中医证候积分↓、CAT评分↓、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)↓、分泌型卷曲相关蛋白1(SFRP1)↓、IL-33↓、TGF-β ₁ ↓、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)↓

注:↑,升高;↓,下降

CD4⁺、Th17/Treg 和 IL-8、IL-17 等炎性因子及丙二醛(MDA)的表达,有效提升患者肺功能、运动耐量和降低 COPD 急性发作次数。Th1/Th2 免疫失衡同样参与 COPD 病理进程, Th1 细胞通过释放 γ 干扰素 (IFN-γ)、IL-2 介导细胞免疫应答, Th2 细胞则依赖 IL-4、IL-10 启动体液免疫,该失衡可触发持续性气道炎症级联反应,最终导致肺气肿与气道重塑等不可逆损伤^[37]。毛鑫^[38]研究表明平喘固本膏能调节 COPD 患者外周血 IL-4/INF-γ 平衡,改善 COPD 稳定期肺肾阴虚证患者临床症状,减少急性发作次数,提高患者运动耐量和生活质量。李强等^[39]研究同样发现养肺益肾颗粒能有效调节 COPD 肺肾气阴两虚证患者血清单核细胞趋化蛋白 (MCP-1)、IFN-γ、IL-10、IL-4 平衡,改善气道炎症和呼吸功能。众多研究表明补肺益肾中药能通过调节人体的免疫炎症,达到

对 COPD 稳定期治疗作用,有效延缓 COPD 病情发展。
3.2 拮抗肺部氧化应激状态 氧化应激是驱动 COPD 发生发展的重要病理机制,其本质为机体氧化/抗氧化失衡导致的自由基蓄积,进而导致胞膜磷脂过氧化、DNA 和蛋白质功能改变等系列病理变化,进而造成肺组织结构破坏与功能进行性减退,驱动 COPD 疾病进程^[40]。长期暴露于香烟烟雾、细颗粒物 (PM_{2.5}) 等氧化剂会降低肺组织酶促/非酶促抗氧化水平进而促进 COPD 气道炎症^[41]。由此可知增强抗氧化能力可能是 COPD 的潜在治疗策略。中医“正气内存,邪不可干”的科学内涵与抗氧化机制相契合,若病邪耗损正气,则机体清除活性氧 (ROS) 的能力下降,祛邪和抗病能力减弱。中医扶正固本理论通过恢复抗氧化防御及修复代偿能力,实现祛邪外出的治疗目标。研究表明补肺益肾方能够提高

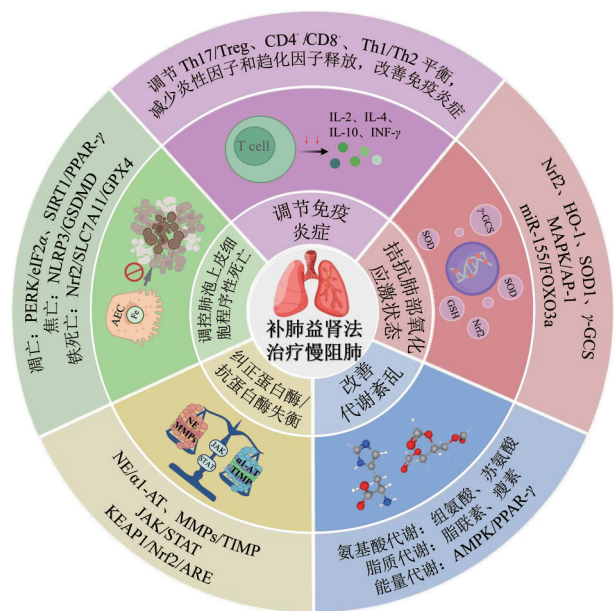


图1 补肺益肾法治疗COPD相关作用机制

Fig. 1 Mechanism of "tonifying lungs and nourishing kidneys" therapy in treating COPD

COPD模型大鼠肺组织核因子E₂相关因子2(Nrf2)、血红素加强酶-1(HO-1)、超氧化物歧化酶(SOD)1和γ-谷氨酰半胱氨酸合成酶(γ-GCS)等内源性抗氧化防御系统核心组分的表达发挥抗氧化应激作用,改善COPD肺部炎症^[42]。LI等^[43]研究发现理肺汤通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/活化蛋白1(AP-1)/γ-GCS途径,提高肺组织还原型谷胱甘肽(GSH)发挥抗氧化能力,从而改善COPD氧化应激状态。刘杨等^[44]研究表明补肺益肾方能通过激活丙酮酸激酶2(PKM2)/Nrf2信号通路,保护线粒体功能减轻COPD模型大鼠肺组织氧化应激和炎症损伤。王晶等^[45]研究发现补肺益肾系列方药能改善PM_{2.5}诱导的COPD模型大鼠的肺功能,提高肺组织前列腺素E₂(PGE₂)、SOD3及磷酸化过氧化物酶体增殖物激活受体γ(p-PPARγ)的表达,证明补肺益肾方药能够通过拮抗氧化应激减轻肺组织炎症损伤;并进一步研究发现补肺益肾方药有效物质成分ECC-BYFⅢ主要通过miR-155/叉头框蛋白O3a(FoxO3a)发挥抗氧化应激作用^[46]。以上结果充分说明补肺益肾方药能通过抗氧化应激损伤有效缓解COPD。

3.3 改善代谢紊乱 氨基酸代谢、脂质代谢和能量代谢的失调与COPD的病理进展密切相关^[47]。氨基酸代谢紊乱是导致体营养失衡、炎症反应和氧化应激等病理反应的重要环节。有研究表明氨基酸代谢紊乱与肺实质破坏和炎症反应过程中异常代谢物累积有关,这些异常代谢物进一步加剧COPD的病理损伤^[48]。DIAO等^[49]研究发现COPD患者血清组氨酸、甘氨酸、苏氨酸和肌酸浓度明显降低,且与外周血嗜碱性粒细胞(EOS)、IL-6和组胺表达呈负相关。此外,氨基酸代谢紊乱还可能通过影响肌肉合成和分解的平衡,导致COPD患者肌肉萎缩和营养不良^[50]。刘志刚等^[51]通过血浆代谢组学研究发现COPD稳定期患者存在必需/非必需氨基酸代谢稳态失调,并进一步研究发现六味补气胶囊能够通过

调节苯丙氨酸、组氨酸代谢发挥COPD治疗作用。COPD患者常处于高代谢状态,这与系统性炎症增强、活动和饮食能量消耗增加有关^[52]。LIN等^[53]研究发现人参具有良好的调节免疫功能、能量代谢和抗氧化活性的能力。脂质代谢异常在COPD中也起着重要作用,COPD气道炎症的发展与促炎和抗炎相关的脂肪因子调节异常密切相关^[54],研究表明COPD患者存在内脂素、脂联素(ADPN)、瘦素(LP)、甘油三酯(TG)等脂肪因子的代谢异常,且与COPD病情进展密切相关^[55]。脂质代谢异常还能激活核转录因子-κB(NF-κB)信号传导途径并释放炎症细胞因子,进而导致COPD的发展和恶化^[56]。徐志波等^[57]研究发现保肺定喘汤能上调LP、TG和ADPN水平改善COPD患者全身炎症反应。COPD病程中氨基酸代谢、能量与脂质代谢三者存在持续交互作用,且与慢性炎症、氧化应激及血糖异常等病理机制存在紧密关联。因此,针对这些代谢途径的干预措施可能有助于改善COPD患者的代谢紊乱,从而减缓疾病进展并提高生活质量,而补肺益肾法有相关治疗潜力。

3.4 纠正蛋白酶/抗蛋白酶平衡 蛋白酶/抗蛋白酶系统失衡,通过过度降解胞外基质破坏气道屏障完整性,促进炎症细胞聚集及介质释放加重气道炎症,同时驱动气道重构进程是COPD发生发展带的核心病理机制之一^[58]。α-1抗胰蛋白酶强化治疗虽能一定程度纠正蛋白酶/抗蛋白酶平衡,减缓COPD患者肺功能恶化,但受限于循证证据薄弱及成本效益问题。中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)/α1-AT、MMP/组织金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)失衡是COPD蛋白酶/抗蛋白酶失衡气道重塑的重要因素。MMP/TIMP失衡可导致细胞外基质降解沉积失衡参与COPD气道损伤、修复、重塑与肺气肿,被认为是反映气道组织破坏和修复的标志,是目前研究的热点^[59]。WANG等^[60]研究发现六味补气胶囊能通过调控Janus激酶(JAK)/信号转导与转录激活因子(STAT)信号转导,纠正MMP-9/TIMP-1平衡状态,抑制气道炎症反应。QIN等^[61]研究发现补肺益肾方有效成分ECC-BYFⅢ能通过调节MMP-9/TIMP-1显著纠正COPD大鼠黏液高分泌状态。薛智文等^[62]研究发现百令胶囊能有效改善COPD患者BODE指数和临床症状,其机制可能与降低血清TGF-β、MMP-9和调节MMP-9/TIMP-1平衡有关。NE是一种能够破坏肺组织的酶,其活性在COPD患者中显著升高导致气道阻塞和炎症;而α1-AT是体内重要的NE抑制剂,在肺组织中发挥抗NE的作用^[63]。段春红^[64]研究表明平喘固本汤通过激活Kelch样环氧丙烷相关蛋白1(KEAP1)/Nrf2/抗氧化反应元件(ARE)调节NE/α1-AT平衡,增强抗氧化抗炎功能改善COPD。综上可知补肺益肾方药主要通过调节MMP/TIMP、NE/α1-AT失衡,抑制中性粒细胞(EOS)聚集及炎症介质释放,减轻肺组织炎症浸润损伤,从而保护气道结构和功能。

3.5 调控肺泡上皮细胞程序性死亡 II型肺泡上皮细胞(AECⅡ)是哺乳动物肺泡结构的核心功能单元,作为肺泡的一种多功能分泌细胞,其胞内板层体富含脂质与蛋白复合物等肺表面活性物质,在维持肺部微环境稳态及组织损伤修复中发挥重要作用,AECⅡ的功能和结构的稳定性直接影响肺泡完整性及肺通气功能。香烟烟雾等致病因素诱导的

缺氧/复氧应激导致AEC II程序性死亡,协同肺血管内皮损伤,进而导致肺组织进行性实质破坏是COPD的重要机制,抗AEC II损伤可能是COPD治疗的一种潜在策略^[65]。研究表明在香烟烟雾(CS)联合脂多糖(LPS)诱导的大鼠肺气肿模型中AEC II衰老明显增加,肺功能明显下降^[66]。补肺益肾方药通过多通路协同调控AEC稳态,实现肺结构保护与抗炎效果。刘玉等^[67]研究发现冬虫夏草可调控蛋白激酶样内质网激酶(PERK)/真核翻译起始因子2 α (eIF2 α)通路,减轻CSE诱导的AEC内质网应激(ERS),抑制AEC凋亡,发挥细胞保护作用。LI等^[68]研究表明黄芪皂苷IV通过miR-21-5p下调Toll样受体4(TLR4)/NF- κ B,从而抑制缺氧/复氧损伤所致的AEC II凋亡,减轻炎症反应。WANG等^[69]研究表明六味补气胶囊能通过促进STAT3表达抑制香烟烟雾提取物(CSE)联合LPS诱导的AEC凋亡和炎症因子IL-1 β 、IL-6的释放。陈晔^[70]研究表明温肾益气方通过激活沉默信息调节因子1(SIRT1)/PPAR γ 通路减轻CSE诱导的AEC II凋亡,以及抑制炎症小体激活和炎症反应。综上可知补肺益肾方药可以通过抑制AEC凋亡,改善COPD气道炎症。此外,近期还研究发现补肺益肾方药能通过调节NOD样受体蛋白3(NLRP3)/焦孔素(GSDMD)和Nrf2/溶质载体家族7A11成员(SLC7A11)/谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)分别调控气道上皮细胞焦亡和铁死亡等新型PCD改善COPD气道炎症^[71-72]。

4 总结与展望

综上所述,补肺益肾法在COPD稳定期的临床疗效确切,其作用机制涉及调节免疫炎症、拮抗氧化应激、改善代谢紊乱、纠正蛋白酶/抗蛋白酶平衡、调控PCD等多种途径。但目前临床RCT研究普遍存在方案设计欠严谨,干预周期较短且缺乏长周期随访及数据统计欠规范等问题,难以输出高质量循证证据。机制研究层面则多聚焦单一靶点和通路,缺乏中医整体观,且缺乏临床试验的有效验证。中医药防治COPD具有多靶点协同调控的特点优势,但当前研究仍难以系统阐明补肺益肾方药的组方策略与药效活性成分群及其效应机制的科学内涵。本文系统梳理了补肺益肾法在COPD稳定期中的临床应用情况及作用机制研究进展,旨在为中医药防治该病提供研究思路与理论支撑。

基于目前存在的局限性,提出以下展望:①重点关注补肺益肾法对COPD稳定期患者肺功能年下降率、急性加重频率与严重程度、全因死亡率、长期生活质量等临床核心指标开展高质量RCT循证研究,获得高级别循证证据,提高国际认可度;②基于方药配伍理论,运用高分辨质谱联用色谱技术、药物高通量筛选技术、生物活性导向分离等手段,聚焦临床疗效确切的补肺益肾方药,系统分离鉴定其活性成分群,明确核心成分的剂量效应关系、体内代谢过程及其相互作用规律,为新药开发和经典方剂的质量标准提升奠定坚实的物质基础;③根据“药物-成分-靶点”互作网络逻辑,利用生物信息学、分子对接、人工智能算法和大数据挖掘技术等现代生物技术深入挖掘补肺益肾方药中多成分、多靶点、多通路协同作用的内在规律。重点解析其如何系统调控COPD气道炎症、蛋白酶-抗蛋白酶失

衡、氧化应激等关键病理环节,阐明其“多靶点整合调节”的分子网络机制,为精简优化复方配伍和开发特异性、高效的创新中药制剂提供理论基础;④基于中医藏象-整体观,结合3D肺类器官模型、单细胞转录组、微生物组等现代生物技术系统阐释补肺益肾法对“肺-肠轴”“肺-肾轴”等系统间通讯的影响,阐明其通过调节远端器官功能,间接改善肺功能和气道炎症的潜在机制,并将成果应用于临床。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2025 [EB/OL]. (2024-12-16) [2025-06-30]. <https://goldcopd.org/2025-goldreport/>.
- [2] CELLI B R, WEDZICHA J A. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2019, 381(13):1257-1266.
- [3] 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, 91(10131):1706-1717.
- [4] ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2019, 394(10204):1145-1158.
- [5] 李正欢, 张晓云, 陈杨, 等. 2020年慢性阻塞性肺疾病全球倡议《COPD诊断、治疗与预防全球策略》指南解读(一)——稳定期药物管理[J]. 中国全科医学, 2021, 24(8):923-929.
LI Z H, ZHANG X Y, CHEN Y, et al. Interpretation of the 2020 GOLD's Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD(I): Pharmacological treatment of stable COPD[J]. Chin Gen Pract, 2021, 24(8):923-929.
- [6] 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.
LI J S, YU X Q. Strategy of traditional Chinese medicine prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease based on classification of stages and grades[J]. J Tradit Chin Med, 2019, 60(22):1895-1899.
- [7] LI J, WANG M, XIE Y, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled study of the use of traditional Chinese medicine for treating patients with mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Evid Based Med, 2025, 18(2):e70023.
- [8] LI J, ZHAO P, TIAN Y, et al. The anti-inflammatory effect of a combination of five compounds from five Chinese herbal medicines used in the treatment of COPD[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:70970.
- [9] HUANG L, GUAN Q, LU R, et al. Mechanism underlying the therapeutic effects of effective component compatibility of Bufeiyishen formula III combined with exercise rehabilitation on chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Med, 2024, 56

- (1):2403729.
- [10] LI M Y, QIN Y Q, TIAN Y G, et al. Effective-component compatibility of Bufeī Yishen formula Ⅲ ameliorated COPD by improving airway epithelial cell senescence by promoting mitophagy via the Nrf2/PINK1 pathway[J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1):434.
- [11] 王辛秋, 韩春生, 陈燕, 等. 国医大师晁恩祥调补肺肾法临床运用探析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2):818-820.
WANG X Q, HAN C S, CHEN Y, et al. Analysis on the clinical application of TCM master CHAO Enxiang in regulating and tonifying lung and kidney[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(2):818-820.
- [12] 肖芳宝, 柯诗文, 刘良倚. 基于文献探讨国医大师洪广祥治疗慢性阻塞性肺病经验[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(7):3749-3752.
XIAO F B, KE S W, LIU L J. Discussion on TCM master HONG Guangxiang's experience in treatment of chronic obstructive pulmonary disease based on the literatures[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(7):3749-3752.
- [13] 杨勤军, 童佳兵, 王传博, 等. 新安“固本培元”理论发展及在慢性阻塞性肺疾病稳定期中应用的思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(6):736-742.
YANG Q J, TONG J B, WANG C B, et al. Development of Xin'an "consolidating basis and cultivating primordial Qi" theory and its application in the period of stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin J Integr Tradit Chin West Med, 2023, 43(6):736-742.
- [14] 徐淑钰, 杨勤军, 童佳兵, 等. 国医大师韩明向教授从“虚-痰-瘀”论治慢性阻塞性肺疾病临证经验[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(6):1488-1490.
XU S Y, YANG Q J, TONG J B, et al. Professor HAN Mingxiang, master of traditional Chinese medicine, has clinical experience in treating chronic obstructive pulmonary disease from "deficiency-phlegm-stasis"[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2024, 35(6):1488-1490.
- [15] 杨勤军, 童佳兵, 王传博, 等. 基于肺气虚证四级分度理论探讨“以证统病”的肺病管理模式[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(9):5467-5470.
YANG Q J, TONG J B, WANG C B, et al. Exploration on the "syndrome dominating disease" management model of lung diseases based on the four-level classification theory of lung-Qi deficiency syndrome[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(9):5467-5470.
- [16] 刘西洋, 吴文军, 刘文平, 等. 张之文运用温病三焦理论辨治慢性阻塞性肺疾病经验[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(1):212-215.
LIU X Y, WU W J, LIU W P, et al. Experience of ZHANG Zhiwen in treating chronic obstructive pulmonary disease based on the theory of three Jiao in warm diseases[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(1):212-215.
- [17] 黄牧华, 董竞成, 魏颖, 等. 慢性阻塞性肺疾病中医证候及证素分布规律与特征的文献分析研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(10):1373-1376.
HUANG M H, DONG J C, WEI Y, et al. Literature analysis on the distribution and characteristics of TCM syndromes and syndrome elements in chronic obstructive pulmonary disease[J]. China J Basic Med Tradit Chin Med, 2019, 25(10):1373-1376.
- [18] 徐梦娇, 高峰. 基于窠囊理论探讨慢性阻塞性肺疾病的病机与治疗[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(2):16-20.
XU M J, GAO F. Explore the pathogenesis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease based on the Kenang theory[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2024, 40(2):16-20.
- [19] 张辉, 卢家胜, 张念志, 等. 益肺胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期临床疗效观察[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(10):1113-1116.
ZHANG H, LU J S, ZHANG N Z, et al. Clinical efficiency of Yifei capsules in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease at its stable stage[J]. J Changchun Coll Tradit Chin Med, 2022, 38(10):1113-1116.
- [20] 梁桂林, 罗毅, 王彬, 等. 固本宣肺汤治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效及对免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(8):183-186.
LIANG G L, LUO Y, WANG B, et al. Clinical efficacy of Guben Xuanfei decoction in treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease and its effect on immune function[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(8):183-186.
- [21] 耿佩华, 张惠勇, 鹿振辉, 等. 加减补肾纳气方对肺肾气虚型稳定期COPD纳气功能影响的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(9):56-59.
GENG P H, ZHANG H Y, LU Z H, et al. Clinical observation on effects of modified Bushen Naqi formula on function of receiving Qi in stable chronic obstructive pulmonary disease of lung-kidney Qi deficiency type[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2019, 53(9):56-59.
- [22] 张雁, 周庆伟. 金水宝胶囊联合西药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的Meta分析及试验序贯分析[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(5):171-177.
ZHANG Y, ZHOU Q W. Meta analysis and trial sequential analysis of Jinshuibao capsule combined with western medicine for treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2021, 37(5):171-177.
- [23] 李皎. 补肺固肾汤治疗慢性阻塞性肺疾病临床研究[J]. 河北中医药学报, 2019, 34(4):15-18.
LI J. Clinical study on chronic obstructive pulmonary disease treated with Bufeī Gushen decoction[J]. J Hebei Tradit Chin Med Pharmacol, 2019, 34(4):15-18.
- [24] 方翔宇, 邱世光, 吉贞料, 等. 补肺益肾定喘方对慢性阻塞性肺疾病缓解期(肺肾亏虚型)患者miR-145、TGF- β_1 、IL-33及肺功能的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(5):1020-1026.
FANG X Y, QIU S G, JI Z L, et al. Effects of Bufeī Yishen Dingchuan prescription on miR-145, TGF- β_1 , IL-33 and lung function of patients with chronic obstructive pulmonary disease of lung-kidney deficiency type in remission stage [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2022, 39(5):1020-1026.
- [25] 葛彦, 朱华, 颜琰. 补肺活血胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病肺肾气虚兼血瘀证的临床疗效[J]. 中药材, 2024, 47(11):2890-2893.

- GE Y, ZHU H, YAN Y. Clinical efficacy of Bufei Huoxue capsules in treating chronic obstructive pulmonary disease with lung and kidney Qi deficiency and blood stasis syndrome[J]. J Chin Med Mater, 2024, 47(11): 2890-2893.
- [26] 柴树人, 杨征, 贾旭锦, 等. 肺康喘宁丸治疗慢性阻塞性肺疾病迁延期肺肾气虚证的疗效及对Akt/mTOR通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(6): 188-191.
- CHAI S R, YANG Z, JIA X J, et al. Effect of Feikang Chuanning pills on chronic COPD with prolonged lung-kidney Qi deficiency syndrome and its influence on Akt/mTOR pathway[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2025, 43(6): 188-191.
- [27] 张美萃, 杜世拔, 范良. 补肺益肾平喘汤对慢性阻塞性肺疾病缓解期(肺肾气虚型)患者SFRP1、TNF- α 、MMP-9、IL-33及肺功能的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(5): 1084-1090.
- ZHANG M C, DU S B, FAN L. Effects of Bufei Yishen Pingchuan decoction on SFRP1, TNF- α , MMP-9, IL-33 and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease in remission period differentiated as lung-kidney Qi deficiency type[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2023, 40(5): 1084-1090.
- [28] WU J, MA Y, CHEN Y. Extracellular vesicles and COPD: Foe or friend?[J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 147.
- [29] LI C L, LIU S F. Exploring molecular mechanisms and biomarkers in COPD: An overview of current advancements and perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(13): 7347.
- [30] XU J, ZENG Q, LI S, et al. Inflammation mechanism and research progress of COPD[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1404615.
- [31] DE LUCA G, NARDIN M, ALGOWHARY M, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on short-term outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction during COVID-19 pandemic: Insights from the international multicenter ISACS-STEMI registry[J]. Respir Res, 2022, 23(1): 207.
- [32] 汪皓宇, 曹亚坤, 苏克雷, 等. 芪藿益肺方治疗肺肾气虚型慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究[J]. 云南中医中药杂志, 2023, 44(9): 49-53.
- WANG H Y, CAO Y K, SU K L, et al. Clinical study of Qihuo Yifei decoction in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with Qi deficiency of lung and kidney in stable stage[J]. Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med, 2023, 44(9): 49-53.
- [33] 胡罗燕, 吴云萍. 补虚汤合参蛤散加味对COPD稳定期肺肾气虚证的疗效以及免疫功能的改善作用[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 198-201.
- HU L Y, WU Y P. Study of Buxu decoction combined with Shenha San in the treatment of stable stage of COPD with "Feishenqixu" syndrome and its immune function[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2020, 36(1): 198-201.
- [34] ITO J T, ALVES L H V, OLIVEIRA L M, et al. Effect of exercise training on modulating the TH17/TREG imbalance in individuals with severe COPD: A randomized controlled trial [J]. Pulmonology, 2025, 31(1): 2441069.
- [35] 王菁, 杨冰, 李丽, 等. 固本咳喘颗粒联合舒利迭对老年COPD稳定期患者疗效及对外周血Th17/Treg表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9): 2131-2134.
- WANG J, YANG B, LI L, et al. Effect of Guben Kechuan granules combined with Seretide on the efficacy of elderly patients with stable COPD and the expression of Th17/Treg in peripheral blood[J]. Chin J Gerontol, 2022, 42(9): 2131-2134.
- [36] 肖勇, 尤志新, 王天舒, 等. 固肾补肺汤治疗慢阻肺肾两虚证患者对抗氧化活性酶及Th17/Treg平衡的影响[J]. 中药材, 2024, 47(9): 2355-2358.
- XIAO Y, YOU Z X, WANG T S, et al. Effect of Gushen Bufei decoction on antioxidant enzymes and Th17/Treg balance in patients with chronic obstructive pulmonary disease with lung and kidney deficiency syndrome[J]. J Chin Med Mater, 2024, 47(9): 2355-2358.
- [37] TANG W, RONG Y, ZHANG H, et al. The correlation between a Th1/Th2 cytokines imbalance and vitamin D level in patients with early chronic obstructive pulmonary disease (COPD), based on screening results[J]. Front Physiol, 2023, 14: 1032786.
- [38] 毛鑫. 平喘固本膏治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期患者临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(6): 170-173.
- MAO C. Clinical study of Pingchuan Guben paste in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary diseases [J]. J Liaoning Coll of Tradit Chin Med, 2016, 18(6): 170-173.
- [39] 李强, 翟春苗, 周佳, 等. 养肺益肾颗粒联合常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(1): 73-77.
- LI Q, ZHAI C M, ZHOU J, et al. Clinical study on Yangfei Yishen granules combined with routine therapy for chronic obstructive pulmonary disease at stable stage[J]. J New Chin Med, 2022, 54(1): 73-77.
- [40] KUME H, YAMADA R, SATO Y, et al. Airway smooth muscle regulated by oxidative stress in COPD[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(1): 142.
- [41] MAGALLÓN M, NAVARRO-GARCÍA M M, DASÍ F. Oxidative stress in COPD[J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 1953.
- [42] 张蓝熙, 田燕歌, 朱丽华, 等. 补肺益肾方通过调控Nrf2通路抗氧化应激治疗慢性阻塞性肺疾病机制[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2374-2379.
- ZHANG L X, TIAN Y G, ZHU L H, et al. Mechanism of Bufei Yishen formula antioxidant stress in rats with chronic obstructive pulmonary disease via Nrf2 signaling pathway[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(5): 2374-2379.
- [43] LI C, SHI Q, YUE Y, et al. Recuperating lung decoction attenuates the oxidative stress state of chronic obstructive pulmonary disease by inhibiting the MAPK/AP-1 signal pathway and regulating γ -GCS[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 9264914.
- [44] 刘杨, 张蓝熙, 卢瑞龙, 等. 基于Pkm2/Nrf2通路探讨补肺益肾方改善线粒体氧化损伤治疗慢性阻塞性肺疾病的机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 1973-1981.
- LIU Y, ZHANG L X, LU R L, et al. Exploring the mechanism of the Bu Fei Yi Shen formula in improving mitochondrial oxidative damage via the Pkm2/Nrf2 pathway for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(5): 1973-1981.

- [45] 王晶,李亚,李建生,等. 调补肺肾系列方药对PM_{2.5}致肺损伤大鼠炎症和氧化应激的影响[J]. 中医杂志,2019,60(5):415-421.
WANG J, LI Y, LI J S, et al. Effects of formulae series for regulating and invigorating lung and kidney on inflammation and oxidative stress of rats with lung injury by PM_{2.5}[J]. J Tradit Chin Med, 2019, 60(5): 415-421.
- [46] LI J, WANG J, LI Y, et al. Effective-component compatibility of Bufei Yishen formula protects COPD rats against PM 2. 5-induced oxidative stress via miR-155/FoxO3a pathway[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 228: 112918.
- [47] GODBOLE S, BOWLER RP. Metabolome Features of COPD: A Scoping Review. Metabolites. 2022, 12(7):621.
- [48] WU W, LI Z, WANG Y, et al. Advances in metabolomics of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin Med J Pulm Crit Care Med, 2023, 1(4):223-230.
- [49] DIAO W Q, LABAKI W W, HAN M K, et al. Disruption of histidine and energy homeostasis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chronic Obstr Pulm Dis, 2019, 14: 2015-2025.
- [50] 李吉莲,华毛. 慢阻肺相关性营养不良发病机制、营养评估及营养干预的研究进展[J]. 临床医学进展,2022,12(6):5319-5326
LI J L, HUA M. Research progress in pathogenesis, nutritional evaluation and nutritional intervention of chronic obstructive pulmonary disease associated malnutrition[J]. Adv Clin Med, 2022, 12(6): 5319-5326.
- [51] 刘志刚,李泽庚,彭波,等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期肺气虚证及其中药干预的血浆代谢组学研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(12): 1619-1626.
LIU Z G, LI Z G, PENG B, et al. Plasma metabolomics studies on the stable phase chronic obstructive pulmonary disease patients of Fei-Qi deficiency syndrome and the Chinese materia medica intervention[J]. Chin J Integr Tradit Chin West Med, 2011, 31(12): 1619-1626.
- [52] ROEKHUIZEN R, WOUTERS E F, CREUTZBERG E C, et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD[J]. Thorax, 2006, 61(1): 17-22.
- [53] LIN H, PI Z, MEN L, et al. Urinary metabolomic study of *Panax ginseng* in deficiency of vital energy rat using ultra performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 26(184): 10-17.
- [54] OUCHI N, PARKER J L, LUGUS J J, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(2): 85-97.
- [55] 谢云,孙璐瑶,张连连,等. 慢性阻塞性肺疾病患者血脂水平与瘦素、脂联素的关系[J]. 中国老年学杂志,2015,35(1):30-31.
XIE Y, SUN L Y, ZHANG L L, et al. The relationship between serum lipid levels and leptin, adiponectin in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin J Gerontol, 2015, 35(1): 30-31.
- [56] RAN N, PANG Z, GU Y, et al. An updated overview of metabolomic profile changes in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Metabolites, 2019, 9(6): 111.
- [57] 徐志波,王璐,陈斌,等. 保肺定喘汤对COPD全身炎症反应及脂质代谢影响的实验研究[J]. 浙江医学,2014,36(11):921-923,927.
XU Z B, WANG L, CHEN B, et al. Protective effects of Chinese herbal medicine Baofeidingchuan decoction on systemic inflammation and lipid metabolism in COPD rats[J]. Zhejiang Med J, 2014, 36(11): 921-923, 927.
- [58] LIU T, ZHANG Z, SHEN W, et al. MicroRNA Let-7 induces M2 macrophage polarization in COPD emphysema through the IL-6/STAT3 pathway[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2023, 18: 575-591.
- [59] CABRAL-PACHECO G A, GARZA-VELOZ I, CASTRUITA-DE LA ROSA C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24):9739.
- [60] WANG C, LI Z, LIU X, et al. Effect of Liuweibuqi capsule, a Chinese patent medicine, on the JAK1/STAT3 pathway and MMP9/TIMP1 in a chronic obstructive pulmonary disease rat model[J]. J Tradit Chin Med, 2015, 35(1): 54-62.
- [61] QIN Y, LI M, TIAN Y, et al. Compatibility characteristics of Bufei Yishen formula Ⅲ in regulating chronic obstructive pulmonary disease mucus hypersecretion[J]. Chin Crit Care Med, 2021, 33(11): 1309-1314.
- [62] 薛智文,李英. 百令胶囊对肺肾两虚型慢性阻塞性肺疾病患者BODE指数、生活质量及对外周血TGF- β 、MMP-9/TIMP-1表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(25):2822-2825.
XUE Z W, LI Y. The effect of Bailing capsule on BODE index, quality of life and the expression of TGF- β , MMP-9/TIMP-1 in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease of lung and kidney deficiency type[J]. Mod J Integr Tradit Chin and West Med, 2018, 27(25): 2822-2825.
- [63] 徐梦娇,王海强,汪伟,等. 中医药干预慢性阻塞性肺疾病蛋白酶-抗蛋白酶失衡机制的研究进展[J]. 世界中医药,2024,19(10):1500-1504,1509.
XU M J, WANG H Q, WANG W, et al. Mechanism of TCM intervention in protease-antiprotease imbalance in chronic obstructive pulmonary disease: A review[J]. World Chin Med, 2024, 19(10): 1500-1504, 1509.
- [64] 段春红. 平喘固本汤对COPD稳定期患者炎症因子、蛋白酶分子合成以及Keap1-Nrf2-ARE通路功能的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(10):968-971,975.
DUAN C H. Effect of Pingchuan Guben decoction on inflammatory factor and protease molecule synthesis and Keap1-Nrf2-ARE pathway function in patients with stable COPD[J]. J Hainan Med Coll, 2016, 22(10): 968-971, 975.
- [65] ZHANG X, HU X, ZHANG Y, et al. Impaired autophagy-accelerated senescence of alveolar type II epithelial cells drives pulmonary fibrosis induced by single-walled carbon nanotubes[J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 69.
- [66] GU C, ZHANG Q, NI D, et al. Therapeutic effects of SRT2104 on lung injury in rats with emphysema via reduction of type II alveolar epithelial cell senescence[J]. COPD, 2020, 17(4):

- 444-451.
- [67] 刘玉,谢伟,祝庆华,等. 冬虫夏草调控 PERK-eIF2 α 信号通路抑制香烟烟雾提取物刺激下的人支气管上皮细胞凋亡研究[J]. 中国中医急症, 2021, 30(10): 1696-1700, 1728.
- LIU Y, XIE W, ZHU Q H, et al. *Cordyceps sinensis* regulates the PERK-eIF2 α signaling pathway to inhibit the apoptosis of human bronchial epithelial cells stimulated by cigarette smoke extract [J]. J Emerg Syndromes Tradit Chin Med, 2021, 30(10): 1696-1700, 1728.
- [68] LI H, YAO C, SHI K, et al. Astragaloside IV attenuates hypoxia/reoxygenation injury-induced apoptosis of type II alveolar epithelial cells through miR-21-5p[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 7747-7754.
- [69] WANG C, DING H, TANG X, et al. Effect of Liuweibuqi capsules in pulmonary alveolar epithelial cells and COPD through JAK/STAT pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(2): 743-756.
- [70] 陈晔. 温肾益气颗粒激活 SIRT1/PPAR γ 通路抑制 NLRP3 炎症小体活化治疗 COPD 的机制研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2022.
- CHEN Y. The possible mechanism of Wenshen Yiqi granules on the treatment of COPD: Activation of SIRT1/PPAR γ pathway and inhibition of NLRP3 inflammasome[D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2022.
- [71] 吴迪,王小乐,高雅婷,等. 参芪温肺方减轻慢性阻塞性肺疾病大鼠的肺气虚证: 基于调节 NLRP3/GSDMD 细胞焦亡通路[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(9): 1500-1508.
- WU D, WANG X L, GAO Y T, et al. Shenqi Wenfei formula alleviates chronic obstructive pulmonary disease in rats with pulmonary Qi deficiency syndrome by regulating NLRP3/GSDMD pyroptosis pathway[J]. J South Med Univ, 2023, 43(9): 1500-1508.
- [72] 杨勤军,王卉,徐淑钰,等. 参芪调肾方减轻慢阻肺肾气虚证大鼠气道炎症的机制: 基于铁死亡途径[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(10): 1937-1946.
- YANG Q J, WANG H, XU S Y, et al. Shenqi Tiaoshen formula alleviates airway inflammation in rats with chronic obstructive pulmonary disease and kidney Qi deficiency syndrome by inhibiting ferroptosis via regulating the Nrf2/SLC7A11/GPX4 signaling pathway[J]. J South Med Univ, 2024, 44(10): 1937-1946.

[责任编辑 王鑫]