

# 慢性阻塞性肺疾病的发病机制及中医药治疗进展

谢文英, 尚立芝\*, 胡文豪, 刘坦  
(河南中医学院, 郑州 450046)

**[摘要]** 慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)属呼吸系统的常见病,其发病率、死亡率均高。本文对有关 COPD 发病机制及中医药研究文献进行分析,结合自身科研结果,总结 COPD 发病机制主要与肺部炎症、气道黏液过度分泌、氧化/抗氧化失衡、蛋白酶/抗蛋白酶失衡、细胞凋亡/组织重构等有关;基于发病机制,探寻防治 COPD 新的药物作用靶点,中医药因多途径、多靶点作用,治疗 COPD 凸显优势,与此相关的 COPD 基础和临床研究在不断深入。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病; 发病机制; 炎症; 气道重构

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)09-0227-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015090227

**Research Progress of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Mechanism and Treatment of Traditional Chinese Medicine** XIE Wen-ying, SHANG Li-zhi\*, HU Wen-hao, LIU Tan (Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**[Abstract]** The chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common disease of respiratory system, its morbidity and mortality are higher. The lung function decreases gradually, the labor force and the quality of life of patients was affected seriously. It is gradually understood with knowledge of COPD in recent years, the relevant pathogenesis of COPD and research literature of traditional Chinese medicine on COPD are analyzed in this paper. Based on the results of our scientific research, pathogenesis of COPD relevant with inflammation, airway mucus secretion of excessive, oxidation/antioxidant imbalance, reconstruction were viewed. From the point of pathogenesis, the therapeutic methods are important in finding action targets for COPD, and it was of traditional Chinese medicine has certain advantages in treatment of COPD.

**[Key words]** chronic obstructive pulmonary disease; pathogenetic mechanism; inflammation; airway remodeling

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以气流受限不完全可逆为特征的炎性疾病。COPD 急性加重期主要累及呼吸系统,同时可伴全身炎症反应,后期合并心肺功能进行性减退,患者劳动能力和生活质量显著下降<sup>[1]</sup>。随着空气污染加重、人口老龄化加速,以及吸烟人群增多,COPD 发病率呈逐年上升趋势,引起全球广泛重视<sup>[2]</sup>。因此,探索有效的治疗药物及方案日益成为研究的焦点。

COPD 的病因及发病机制目前仍不完全清楚,其发病与多种因素有关。引起 COPD 最主要的危险因素包括吸烟、环境污染、职业性粉尘和化学物质接触、感染、遗传因素等<sup>[3]</sup>。

对 COPD 病因及发病机制的深入揭示,是 COPD 防治研究的基础。COPD 发病机制与肺部炎症、气道黏液过度分泌、氧化/抗氧化失衡、蛋白酶/抗蛋白酶失衡、细胞凋亡/组织重构等有关<sup>[4]</sup>。从发病机制出发,寻找治疗 COPD 新的药物作用靶点有重要意义,大量的临床和实验研究显示中医药在治疗 COPD 方面具有一定优势。

## 1 COPD 的现代研究

**1.1 COPD 与炎症** COPD 以气道、肺和肺内血管的慢性炎症为特征。参与此反应的炎症细胞释放的多种炎症介质,通过有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen activatein kinase, MAPK)等信号转导途径,趋化并激活更多的炎症细胞,构成

**[收稿日期]** 20140913(004)

**[基金项目]** 郑州市科技领军人才项目(121PLJRC535),河南省自然科学研究计划项目(2010A360024),河南省科技攻关项目(112102310314);河南省高等学校重点科研项目(15A36003)

**[第一作者]** 谢文英,教授,从事内科杂病防治研究,E-mail:xiewenying1963@163.com

**[通讯作者]** \*尚立芝,硕士,副教授,从事经方配伍基础研究,E-mail:1357865736@qq.com

炎症细胞和炎症介质网络,共同发挥作用<sup>[3-5]</sup>。

**1.1.1 COPD 与炎症细胞** (1)中性粒细胞 中性粒细胞是 COPD 最重要的炎症细胞。在 COPD 急性加重时中性粒细胞主要浸润气道壁黏膜、黏膜下组织、黏液腺体,渗入气道腔,也浸及肺组织。浸润的中性粒细胞释放炎症因子及蛋白酶类,导致组织结构损伤<sup>[6]</sup>。(2)巨噬细胞 在炎症反应过程中,激活的肺巨噬细胞释放多种炎症因子,如白细胞介素 8 (interleukin-8, IL-8),肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、巨噬细胞炎症蛋白-2 (MIP-2)等<sup>[3]</sup>。巨噬细胞释放的基质蛋白酶类,参与 COPD 小气道重塑及肺组织慢性炎症反应的过程,降低 COPD 的肺功能<sup>[7]</sup>。

**1.1.2 COPD 与细胞因子** COPD 浸润的炎性细胞释放细胞因子<sup>[8-9]</sup>。COPD 局部的炎细胞释放多种炎症介质,如 IL-8, IL-17, 可溶性黏附分子-1 (soluble intercellular adhesion molecular-1, sICAM-1), 白三烯 B4 (leukotriene, LTB4), 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )等<sup>[3,10]</sup>。

**1.1.2.1 IL-8** 巨噬细胞、中性粒细胞和气管上皮细胞均可分泌 IL-8。IL-8 主要是通过许多细胞(如中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、红细胞)表面的特异性受体结合发挥作用,IL-8 可作为评价气道炎症严重程度的一个重要指标<sup>[3,11]</sup>。

**1.1.2.2 TNF- $\alpha$**  TNF- $\alpha$  主要由激活的单核巨噬细胞系统分泌。患者痰中 TNF- $\alpha$  与 IL-8 浓度及中性粒细胞数增显著增高,且与痰中白细胞数量存在正相关,检测 TNF- $\alpha$  可作为判断 COPD 严重程度和预后的一项指标<sup>[3,12]</sup>。

**1.1.2.3 IL-6** 由气道黏膜上皮细胞和巨噬细胞分泌,TNF- $\alpha$  和 IL-6 共同介导 COPD 急性发作。血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 可作为判断炎症是否有效控制的指标<sup>[11]</sup>。

**1.1.2.4 可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)** sICAM-1 能够调节中性粒细胞迁移、滞留和活化。黏附分子促进中性粒细胞黏附和迁移至血管外,参与炎症反应<sup>[3,13]</sup>。

**1.1.2.5 CRP 与 COPD** C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) COPD 患者在治疗前血清 hs-CRP 水平显著高于正常人,CRP 参与 COPD 炎症反应,CRP 是炎症标志物<sup>[14-15]</sup>。

**1.1.2.6 IL-17 在 COPD 中的作用** IL-17 可介导中性粒细胞在呼吸道的募集和激活,COPD 稳定期患者血清 IL-17 水平可以反映患者的病情严重程度<sup>[16]</sup>。细胞因子如 IL-8, TNF- $\alpha$  及细胞间黏附分子 (ICAM)-1 等能诱导、激活、招募中性粒细胞,可使其经过黏附、趋化到炎症部位<sup>[17]</sup>。

**1.1.3 细胞因子-信号转导-炎症细胞** 多种细胞外刺激可使有丝分裂原激活的蛋白激酶 (mitogen activatein kinase, p38MAPK) 活化,细胞因子如 IL-1, IL-2, IL-17, 病原微生物成分如 LPS, 内毒素, 低氧, 紫外线照射和氧自由基等均可使 p38MAPK 活化。研究表明 p38MAPK 通路 & COPD 有着密切的关系:①p38MAPK 在其炎症反应及细胞凋亡中发挥了重要作用<sup>[18]</sup>;②中性粒细胞的渗出、趋化,细胞因子和超氧阴离子的释放均依赖于 p38MAPK 的激活;③p38MAPK 信号通路可调控 TNF- $\alpha$ , IL-8 等炎症介质而介导炎症反应<sup>[19]</sup>。

**1.2 COPD 与氧化损伤** 氧化/抗氧化失衡是造成慢性损伤

的重要原因。丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 是脂质过氧化产物,其增加可能与活性氧自由基增多有关。无论 COPD 是急性发作期,还是缓解期,血清 MDA 浓度均升高,而超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 活性均降低;治疗后,血清 MDA 浓度下降,而 SOD 和 GSH-Px 活性显著增高,提示 COPD 存在氧化/抗氧化失衡,氧化应激会对气道和肺组织造成直接损伤<sup>[20-21]</sup>。因此,寻找自由基清除剂,已成为 COPD 药物研究的重要方面。

**1.3 COPD 的结构重塑** 气流受限主要是由于气道纤维化致气道狭窄、气道阻力增加所致。COPD 患者肺组织小气道区与肺泡区的基因表达模式不同,在气道区以修复基因表达为主,而在肺泡区以降解基因表达为主<sup>[22]</sup>,致使 COPD 病理变化存在小气道壁胶原沉积和肺泡壁基质破坏的合成与降解共存<sup>[23]</sup>。由于气道损伤、慢性炎症和刺激因素使小气道上皮细胞产生和释放生长因子,气道上皮化生,黏液腺增生以及气道周围 I, III 型胶原沉积,继而影响到气道平滑肌和间质细胞介导纤维组织增生<sup>[24-26]</sup>。TGF- $\beta$  是一种促纤维化细胞因子,能诱导成纤维细胞释放胶原,促使基质生成和细胞外基质的收缩,使成纤维细胞转化为纤维细胞<sup>[27]</sup>。细胞外基质的降解和沉积失衡,导致气道壁结构构建<sup>[28]</sup>。然而 COPD 另一重要的病理改变为远端肺泡壁基质降解导致肺气肿<sup>[29]</sup>,由于肺泡区弹性纤维蛋白降解后,不能启动有效的修复机制,肺泡腔扩大,肺泡壁破坏,最终形成肺气肿。

## 2 COPD 的中医药治疗

**2.1 COPD 病因病机** 中医认为,长期慢性肺系疾病反复咳嗽、咳痰,迁延不愈,久病肺虚,宿痰着肺。一旦外邪袭肺,肺失宣降,肺不布津,水液停聚而为痰湿;脾虚失运,水湿凝聚为痰,上贮于肺而见久咳久喘,肺输布水液功能减弱,聚湿成痰;导致痰湿阻肺,肺气上逆,故咳嗽痰多,痰质黏、色白易于咯出,痰湿阻滞气道,肺气不利,故胸闷,甚则气喘痰鸣,舌淡暗苔白腻,脉滑。该病正气亏虚主要指肺、脾、肾三脏的虚弱,表在肺,而本在脾肾。肺气亏虚直接影响肺的呼吸、防御及代谢功能。肺气虚证为慢性阻塞性肺疾病稳定期的主要证型<sup>[30-31]</sup>。在 COPD 发展的不同阶段,本虚涉及肺、脾、肾、心脑等脏腑,COPD 的发病过程为肺气虚→肺脾虚→肺脾肾俱虚→虚瘀互结。补肺健脾、补肺益肾、益气滋肾可以减轻 COPD 稳定期患者临床症状,减少急性加重次数,提高机体免疫能力<sup>[32]</sup>。

**2.2 COPD 中医药治疗** 研究发现,患者痰中 TNF- $\alpha$  与中性粒细胞、与白细胞数量显著增高存在正相关,它可刺激中性粒细胞黏附于血管内皮、渗出并释放中性粒细胞酶如蛋白酶、弹性酶等溶解细胞外基质进而炎细胞浸润,诱发炎症反应和肺组织损伤,TNF- $\alpha$  介导了 COPD 的病理过程<sup>[33]</sup>。安肺益肾方具有安肺益肾、益气活血、化痰通络的作用,在临床治疗 COPD 中有较好疗效,因其既可宣肺,敛肺,又可补益肺气,以复肺之宣肃,该方药可能通过调节 TNF- $\alpha$  含量变化,对 COPD 有治疗作用<sup>[34]</sup>。利金方可通过提高 COPD 稳定期肺气虚证患者的

体液免疫和细胞免疫功能,提高患者抵抗力;降低血中 TNF- $\alpha$  和 IL-8 的表达,抑制气道炎症<sup>[35]</sup>。百合固金汤显著改善 COPD 缓解期患者的肺通气功能,提高患者生活质量<sup>[36]</sup>。参芪补肺汤可抑制 COPD 肺气虚证大鼠肺细胞外基质的过度沉积,阻止 COPD 大鼠气道重构<sup>[37]</sup>。补肺活血法联合西药治疗 COPD,可显著抑制炎症,改善肺功能<sup>[38-39]</sup>。活血化瘀中药能延缓或者改善 COPD 大鼠模型的血管重塑,从而控制或预防肺心病的形成和发展<sup>[40-41]</sup>。谢文英等基于 COPD 病因病机及中医方证相关理论,拟定爱罗咳喘宁方兼顾宣肺化痰、益气活血、止咳平喘、健脾固肾。经临床和实验研究证实,爱罗咳喘宁能有效减少患者、大鼠血液中炎细胞及炎症因子(sICAM-1, TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-17, IL-6 和 CRP)发挥对 COPD 的抗炎作用<sup>[42]</sup>,通过增强 SOD 和 GSH-Px 活性,抗氧化损伤,保护肺组织,改善功能<sup>[43]</sup>;爱罗咳喘宁通过调节水通道蛋白 5 和黏蛋白 5AC 基因表达,调整气道黏液成分,发挥祛痰止咳功效<sup>[44]</sup>。

### 3 问题与展望

综上所述,从发病机制出发,寻找治疗 COPD 新的药物作用靶点有重要意义。西医在控制 COPD 急性发作及感染方面,目前优势突出,但治疗上仍局限对症处理。结合中医治疗,可达到整体调节,根据患者个体情况辨证治疗,增强疗效,改善症状、缩短疗程、减少 COPD 加重与复发,降低西药的毒副作用,提高救治成功率的效果,中医药治疗 COPD 具有一定的优势。但目前对中药的成分,作用的分子机制,药效、药代、毒理学的临床和实验研究相对不足,缺乏大样本、多中心、随机、双盲等循证医学研究,部分临床实验设计欠妥,缺少扎实深入的基础研究,限制其临床应用。为进一步提高中西医结合治疗 COPD 的疗效,发挥中医和西医相互补充的治疗优势。通过现代医学和药理学研究方法,深化中西医结合治疗 COPD 的作用及机制研究,提高对 COPD 的临床效果,势在必行。

### 【参考文献】

[1] 柳涛,蔡柏蔷.慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011年修订版)介绍[J].中国呼吸与危重监护杂志,2012,11(1):1-12.

[2] 吕佳康.慢性阻塞性肺疾病中药新药临床研究指导原则制定的可行性探讨[J].中国临床药理学杂志,2013,29(6):477-480.

[3] 肖建,杜春玲.慢性阻塞性肺疾病病因及发病机制研究进展[J].中国老年学杂志,2014,34(11):3191-3194.

[4] 钟南山.慢性阻塞性肺疾病在中国[J].中国实用内科杂志,2011,31(5):321-322.

[5] 杜晓华,李为民.炎症因子在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的作用研究[J].临床肺科杂志,2008,13(11):1399-1402.

[6] 李倩,粟毅.中性粒细胞在慢性阻塞性肺疾病发病中

的作用[J].新医学,2010,41(5):348-350.

[7] 罗曼,陈平,蔡珊,等.E-选择素和巨噬细胞炎症蛋白-2在慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症中的作用[J].中国呼吸与危重监护杂志,2008,7(2):97-101.

[9] Ross Vlahos, Steven Bozinovski. Recent advances in pre-clinical mouse models of COPD[J]. Clin Sci, 2014, 126(4):253-265.

[10] 姚坚,陈金亮,陶一江. COPD 患者血清中 LTB4 和 TNF- $\alpha$  的检测及其临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(3):459-460.

[11] 赵华,关键,许西琳. IL-8 在 AE 慢性支气管炎的表达及糖皮质激素对其影响的研究[J]. 临床肺科杂志, 2012, 15(12):1793-1794.

[12] 李现东,韩纪昌,李磊,等. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  和可溶性肿瘤坏死因子受体在慢性阻塞性肺病患者肺功能变化中的表达及意义[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(2):357-358.

[13] 刘经义,李德光,李素萍. COPD 急性发作期和缓解期血清细胞因子水平的变化[J]. 山东医药, 2010, 50(33):87-88.

[14] 赵庆琪,姚加平. COPD 患者血清 IL-6, IL-8, hs-CRP 和 IL-18 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(4):404-406.

[15] 宋毅,李婵,徐莉琼,等. COPD 急性发作期超敏 C-反应蛋白与降钙素原水平变化及相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(9):1601-1602.

[16] 崔家栋,张劲夫. COPD 稳定期患者血清 IL-17, IL-8 水平与 BODE 指数的关系[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(3):227-230.

[17] 孙世民,张珠,王云雀. COPD 急性加重期和稳定期血清炎症因子水平及其与肺功能的关系[J]. 中国全科医学, 2014, 17(24):2790-2793.

[18] 丁丽,江涛. p38MAPK 信号通路与慢性阻塞性肺疾病[J]. 重庆医学, 2014, 43(23):3090-3092.

[19] 钟云青,王秀峰,刘春光. COPD 气道粘液高分泌分子机制研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(6):1094-1095.

[20] 李春雷,史琦,阎玥,等. 慢性阻塞性肺病模型大鼠血清对氧自由基清除率的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8):2608-2610.

[21] 刘涌,赵蜀军,蔡圣荣. 慢性支气管炎肺气虚证大鼠丙二醛、肿瘤坏死因子- $\alpha$  改变及意义[J]. 中医药临床杂志, 2007, 19(1):26-27.

[22] Gosselink J V, Hayashi S, Elliott W M, et al. Differential expression of tissue repair genes in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(12):1329-1335.

- [23] 杨孔军, 吴丹丹. COPD 气道重塑相关机制的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(3): 510-512.
- [24] Hogg J C, McDonough J E, Gosselink J V, et al. What drives the peripheral lung-remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Proc Am Thorac Soc, 2009, 6(8): 668-672.
- [25] Harju T, Kinnula V L, Paakko P, et al. Variability in the precursor proteins of collagen I and III in different stages of COPD[J]. Respir Res, 2010, 11(1): 165-167.
- [26] 王成阳, 刘向国, 彭青和, 等. MMPs 系统和细胞因子在慢性阻塞性肺疾病模型大鼠中的作用[J]. 免疫学杂志, 2013, 29(12): 1024-1028.
- [27] 全贞雪, 钟相根, 李宇航, 等. “通利大肠”对 COPD 大鼠气道重构的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(19): 157-161.
- [28] Qaseem A, Wilt T J, Weinberger S E, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American college of physicians, American college of chest physicians, American thoracic society and european respiratory society[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(3): 179-191.
- [29] Kim V, Rogers T J, Criner G J. New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5(4): 478-485.
- [30] 俞宁宁, 王真, 杨珺超. COPD 稳定期中医证治研究进展[J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(4): 467-470.
- [31] 周文涛, 李风森. 肺脾肾虚损理论与慢性阻塞性肺疾病[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(12): 1492-1495.
- [32] 田燕歌, 李亚, 李建生, 等. 调补肺肾法对 COPD 大鼠 JAK/STAT 信号转导的影响及远后效应[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(1): 75-80.
- [33] 高娴, 李素云, 王海峰. Toll 样受体与慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(9): 1978-1981.
- [34] 吴建军, 姜良铎, 张伟, 等. 安肺益肾方对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织匀浆 IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  及 SOD, MDA 的作用[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(10): 3092-3095.
- [35] 陈斯宁, 黄美杏, 龙学明. 利金方对慢性阻塞性肺疾病肺气虚证大鼠 IL-8 及 TNF- $\alpha$  表达的影响[J]. 中国中医急症, 2009, 18(6): 939-941.
- [36] 刘永萍, 蒋建纲. 百合固金汤治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期 50 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(10): 331-333.
- [37] 耿晓照, 谢达莎, 刘良丽. 参芪肺宝对慢性阻塞性肺疾病“肺气虚证”大鼠血清超氧化物歧化酶活性、丙二醛水平的影响[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(6): 1429-1430.
- [38] 韩桂玲, 韩春生, 孙爱华, 等. 补肺活血法对慢性阻塞性肺疾病稳定期痰细胞计数分类的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(3): 950-952.
- [39] 谌向忠, 柯佳, 刘泉, 等. 补肺活血汤联合沙美特罗替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(9): 220-223.
- [40] 张培琴, 张葵, 刘瑶, 等. 参芪补肺汤对慢性阻塞性肺疾病肺气虚证大鼠肺细胞外基质的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(11): 168-170.
- [41] 张伟, 谷明明, 孙璐璐, 等. 活血化瘀中药对 COPD 血管重塑的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 254-257.
- [42] 尚立芝, 谢文英, 张良芝, 等. 爱罗咳喘宁对 COPD 肺组织炎症因子及氧化应激的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(24): 118-122.
- [43] 谢文英, 尚立芝, 张良芝, 等. 爱罗咳喘宁对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺功能、血气指标及病理变化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(22): 105-110.
- [44] 尚立芝, 谢文英, 张良芝, 等. 爱罗咳喘宁对 COPD 大鼠气道水通道蛋白 5 和黏蛋白 5AC 基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(22): 111-117.

[责任编辑 聂淑琴]