益气活血化痰方对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺功能及炎症因子的影响*

李蘩漪，金晶✉，范彩虹，吴玉，何春辉

新疆医科大学第一附属医院中医综合科，新疆 乌鲁木齐 830054

摘要：目的：探讨益气活血化痰方（Yiqi Huoxue Huatan Formula，YHHF）对慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）大鼠肺功能及炎症因子的改善作用。方法：将 46 只 SD 大鼠随机分为对照组 11 只和造模组 35 只，后者采用香烟烟雾熏吸联合气管内滴注脂多糖法制备 COPD 模型。造模成功后，大鼠随机分为模型组、YHHF 低剂量组（YHHF－L 组，14.94 g·kg^{-1}）、YHHF 中剂量组（YHHF－M 组，29.88 g·kg^{-1}）及 YHHF 高剂量组（YHHF－H 组，59.76 g·kg^{-1}），每组 8 只。灌胃 30 d 后，检测大鼠肺功能指标，包括呼吸频率（respiratory frequency，RF）、潮气量（tidal volume，TV）、每分钟气量（minute volume，MV）、吸气峰值（peak inspiratory flow，PIF）、呼气峰值（peak expiratory flow，PEF）及呼气中段流速（expiratory flow at 50%，EF50）。采用 ELISA 法检测大鼠血清白细胞介素－1β（interleukin－1β，IL－1β）、白细胞介素－6（interleukin－6，IL－6）及肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）含量。采集大鼠支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）并进行细胞分类计数；采用 HE 染色和 Masson 染色检测大鼠肺组织病理形态。结果：与对照组比较，模型组大鼠肺功能指标 TV、PIF、PEF、MV、EF50 均降低，RF 升高（$P<0.05$），血清 IL－1β、IL－6、TNF－α 含量及 BALF 中细胞总数、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞计数均升高（$P<0.05$），肺组织呈明显炎症病理改变。与模型组比较，YHHF－H 组大鼠 TV、PIF、PEF、MV、EF50 均升高，RF 降低（$P<0.05$），血清 IL－1β、IL－6 含量及 BALF 中细胞总数、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞计数均降低（$P<0.05$），肺组织病理损伤减轻，纤维化程度改善。结论：YHHF 可改善 COPD 大鼠肺功能，降低炎症因子水平，减轻肺组织病理损伤。

关键词：慢性阻塞性肺疾病；益气活血化痰方；肺功能；炎症因子；大鼠

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.07.228

中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)07－1548－08

Effects of Yiqi Huoxue Huatan Formula on Lung Function and Inflammatory Factors in Rats with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

LI Fanyi，JIN Jing，FAN Caihong，WU Yu，HE Chunhui

Comprehensive Department of Traditional Chinese Medicine，The First Affiliated Hospital to Xinjiang Medical University，Urumqi Xinjiang China 830054

Abstract：Objective：To investigate the effects of Yiqi Huoxue Huatan Formula（YHHF）on lung function and inflammatory factors in rats with chronic obstructive pulmonary disease（COPD）. Methods：Forty－six SD rats were randomly divided into a control group（11 rats）and a modeling group（35 rats），the latter of which was used to establish a COPD model through cigarette smoke exposure combined with intratracheal instillation of lipopolysaccharide. After model establishment，the rats were randomly divided into a model group，a low－dose YHHF group（YHHF－L，14.94 g·kg^{-1}），a medium－dose YHHF group（YHHF－M，29.88 g·kg^{-1}），and a high－

* **基金项目**：新疆维吾尔自治区自然科学基金青年科学基金项目（2022D01C780）

作者简介：李蘩漪（1993－），女，河南周口人，医学硕士，研究方向：中医药防治呼吸系统疾病。

✉ **通信作者**：金晶，医学博士，主任医师，研究方向：中医药防治呼吸系统疾病。E－mail：470096332@qq.com

dose YHHF group (YHHF - H, 59.76 g · kg^{-1}), with 8 rats in each group. After 30 days of gavage, lung function indicators of the rats were measured, including respiratory frequency (RF), tidal volume (TV), minute volume (MV), peak inspiratory flow (PIF), peak expiratory flow (PEF), and expiratory flow at 50% (EF50). ELISA was used to detect the levels of serum interleukin - 1β (IL - 1β), interleukin - 6 (IL - 6), and tumor necrosis factor - α (TNF - α) in rats. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was collected for cell classification and counting. Hematoxylin and eosin (HE) staining and Masson staining were used to observe the pathological morphology of rat lung tissue. Results: Compared with the control group, the model group rats showed decreased lung function parameters including TV, PIF, PEF, MV, and EF50, and increased RF ($P < 0.05$). Serum IL - 1β, IL - 6, TNF - α levels, as well as total cell count, eosinophils, neutrophils, lymphocytes, and macrophage counts in BALF were all elevated ($P < 0.05$), and lung tissue showed obvious inflammatory pathological changes. Compared with the model group, rats in the YHHF - H group showed increased TV, PIF, PEF, MV, EF50, and decreased RF ($P < 0.05$); serum IL - 1β and IL - 6 levels, and total cell count, eosinophils, neutrophils, lymphocytes, and macrophage counts in BALF were decreased ($P < 0.05$); lung tissue pathological damage was alleviated, and fibrosis was improved. Conclusion: YHHF can improve lung function in COPD rats, reduce levels of inflammatory factors, and alleviate pathological damage in lung tissue.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; Yiqi Huoxue Huatan Formula; lung function; inflammation factor; rat

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续气流受限为特征,以慢性咳嗽咳痰、气短、呼吸困难为主要表现的慢性气道炎症性疾病[1]。患者因长期反复肺部炎症缓解与发作交替出现,导致呼吸衰竭及肺源性心脏病等严重后果,危及其生命安全,给患者及其家庭以及社会带来沉重的经济负担[2-5]。如何提高稳定期 COPD 患者生活质量,减少发作次数,维持甚至提高患者肺功能,是亟须解决的关键临床问题。COPD 属于中医“肺胀”范畴。本病以气虚、瘀血及痰浊为病理基础[6-7],以气逆则降、痰湿则化、肺燥则润为治则[8],由此创制的益气活血化痰方能够有效改善患者的临床症状。本研究探讨益气活血化痰方对 COPD 大鼠肺功能及炎症因子的影响,为临床研究提供基础依据。

1　材料

1.1　实验动物　6 ~ 8 周龄 SPF 级健康 SD 雄性大鼠 46 只,体质量 180 ~ 220 g,由杭州医学院实验动物中心提供,动物质量合格证号:20221026Aazz0100018922,生产许可证号:SCXK(浙)2019 - 0002。本实验于杭州医学院实验动物中心 SPF 级动物实验室进行[SYXK(浙)2019 - 0011)],室温(22 ± 2)℃,相对湿度 60% ~ 80%,昼夜节律光照,自由进食、饮水。本研究获得杭州医学院动物伦理委员会审核批准,审批号:202101401,所有处理尽量减轻动物的痛苦。

1.2　药物与试剂　益气活血化痰方组成:黄芪 15 g,丹参 15 g,川芎 15 g,当归 15 g,法半夏 12 g,石菖蒲 12 g,胆南星 12 g,牛膝 18 g,红花 12 g,地龙 12 g,水蛭 9 g,由华润三九医药公司提供免煎颗粒,批号:2102002S。脂多糖购自 Sigma 公司;哈德门香烟(焦油量 10 mg,烟气烟碱量 0.9 mg,烟气一氧化碳量 12 mg)由山东中烟工业有限责任公司生产;舒泰 50(注射用盐酸替来他明盐酸唑拉西泮)购自法国维克公司;盐酸赛拉嗪注射液购自圣达动物药品有限公司;肿瘤坏死因子 - α(tumor necrosis factor - α, TNF - α)、白细胞介素 - 1β(interleukin - 1β, IL - 1β)、白细胞介素 - 6(interleukin - 6, IL - 6)检测试剂盒购自美国 ThermoFisher Scientific 公司。

1.3　主要实验仪器　HX - 300 型熏烟设备(成都泰盟科技有限公司);台式低速离心机(上海菲恰尔分析仪器有限公司);无创动物呼吸功能检测系统(EMMS 公司);BSA124S 型电子分析天平(德国 Sartorius 公司);JJ2000 型小动物电子秤(美国 G&G 公司);KQ3200B 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);YC - 2 型层析冷柜(康博医疗器械有限公司);TSX 型超低温冰箱(美国 ThermoFisher Scientific 公司)。

2　方法

2.1　COPD 模型制备　46 只 SD 大鼠适应性饲养后采用随机数字表法分为对照组 11 只和造模组 35 只。对照组大鼠于第 1 天和第 14 天经气管内滴注生理盐水 100 μL,其余时间正常饲养。造模组大鼠采用香烟烟雾熏吸联合气管内滴注脂多糖的方法建立 COPD 模型[9],具体方法为:第 1 天和第 14 天,将 250 mg 舒泰 50 与 2.5 mL 盐酸赛拉嗪混合后使用 22.5 mL 无菌生理盐水稀释,采用静脉注射的方式麻醉,将大鼠呈仰卧位进行固定,暴露声门,气管内

滴注质量浓度为 2 g·L^{-1}的脂多糖 100 μL；除第 1 天、第 14 天不给予烟雾熏吸外，第 2—45 天将大鼠放入洁净烟熏箱内加以烟熏，每日 2 次，每次 1 h。

造模第 46 天，对照组和造模组各随机选取 3 只大鼠，使用无创动物呼吸功能检测系统进行肺功能检测，测定大鼠呼吸频率（respiratory frequency，RF）、潮气量（tidal volume，TV）、每分钟气量（minute volume，MV）、吸气峰值（peak inspiratory flow，PIF）、呼气峰值（peak expiratory flow，PEF）及呼气中段流速（expiratory flow at 50%，EF50）；取右肺组织，固定、包埋、切片、染色后，观察组织病理变化；采集支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）并进行细胞分类计数。

2.2　动物分组及干预　造模第 46 天，将造模成功的大鼠随机分为模型组、益气活血化痰方低剂量组（14.94 g·kg^{-1}）、益气活血化痰方中剂量组（29.88 g·kg^{-1}）及益气活血化痰方高剂量组（59.76 g·kg^{-1}），每组 8 只。3 个药物组大鼠以相应剂量灌胃，对照组与模型组大鼠以等体积生理盐水灌胃，持续 30 d。

2.3　ELISA 法检测大鼠血清 IL－6、IL－1β、TNF－α 含量　大鼠麻醉后，使用促凝采血管采集腹主动脉全血，离心后收集上清 2～3 mL，分装至冻存管中，于－80 ℃冻存。采用 ELISA 法检测各组大鼠血清中 IL－6、IL－1β、TNF－α 含量。

2.4　大鼠 BALF 中细胞分类计数　暴露大鼠气管，用穿刺针插入气管上端，1 mL 1×PBS 缓冲液冲洗 3 次，共收集约 3 mL BALF，700×*g* 离心 10 min，下层细胞使用 PBS 重悬，于当天进行吉姆萨染色，上清液保存于－80 ℃待测。总细胞计数：在细胞计数板上计数细胞总数。细胞分类计数：取已调整细胞数的 BALF 100 μL，制备细胞涂片，使一定量细胞均匀平铺于载玻片上，冷风吹干，甲醛固定细胞 2 min，经瑞士－吉姆萨染色法染色，对嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞进行分类和计数。

2.5　HE 染色观察大鼠肺组织病理形态　大鼠麻醉后，取其右肺，去除结缔组织和脂肪组织后切成 0.5 cm^3 的样本，置于 4% 甲醛溶液中固定，常规脱水、石蜡包埋、切片，行 HE 染色，中性树胶封片，在光学显微镜下观察病理形态。

2.6　Masson 染色观察大鼠肺组织纤维化情况　取大鼠右肺石蜡切片脱蜡至水洗，铬化处理或去汞盐沉淀，依次自来水和蒸馏水洗 2～3 次，用 Regaud 苏木精染液或 Weigert 苏木精液染核 5～10 min，充分水洗，如过染可盐酸酒精分化。蒸馏水洗 2～3 次，用 Masson 丽春红酸性复红液染色 5～10 min，以 2% 冰醋酸水溶液浸洗片刻，用 1% 磷钼酸水溶液分化 3～5 min，不经水洗，直接用苯胺蓝或光绿液染 5 min，以 0.2% 冰醋酸水溶液浸洗片刻。最后用 95% 酒精、无水酒精、二甲苯透明，中性树胶封固，在光学显微镜下观察肺组织纤维化情况。

2.7　统计学方法　采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析，计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。若数据服从正态分布，两组间比较采用独立样本 *t* 检验，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较若满足方差齐性采用 *LSD* 法，若方差不齐采用 *Games－Howell* 法；若数据不服从正态分布，采用非参数检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3　结果

3.1　COPD 模型评估　肺功能：与对照组比较，造模组大鼠 TV、PIF、PEF、MV、EF50 均降低，RF 升高（$P<0.05$），见表 1。

BALF 细胞计数：与对照组比较，造模组大鼠 BALF 中细胞总数、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞计数均升高（$P<0.05$），见表 2。

HE 染色：对照组大鼠支气管结构良好，黏膜纤毛柱状上皮排列整齐，周围肺泡结构正常，肺泡壁完整，无明显扩张，伴行血管无增厚，支气管周围及肺间质少量炎症细胞浸润。造模组大鼠支气管结构紊乱、扭曲，黏膜上皮部分脱落，部分增生，排列不规则，气管壁纤维组织增生伴周围大量浆细胞、淋巴细胞浸润，部分呈慢性肉芽肿性炎症，伴行血管管壁增厚，部分肺泡腔扩张、断裂，融合呈囊腔，部分肺泡间隔增厚，较多慢性炎症细胞浸润，见图 1。根据上述结果判断 COPD 模型构建成功。

表 1　造模后各组大鼠肺功能指标比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	*n*	TV（*V*/mL）	PIF/mL·s^{-1}	PEF/mL·s^{-1}	RF/次·min^{-1}	MV（*V*/mL）	EF50/mL·s^{-1}
对照组	3	3.37±0.29	22.94±3.06	30.05±7.57	76.40±3.30	531.79±41.30	30.29±6.67
造模组	3	2.53±0.12$^{\triangle}$	13.19±1.95$^{\triangle}$	9.63±2.20$^{\triangle}$	143.00±12.20$^{\triangle}$	207.67±40.49$^{\triangle}$	4.48±0.57$^{\triangle}$

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

表 2　造模后各组大鼠 BALF 细胞分类计数比较　　($\bar{x} \pm s$, $\times 10^8$ L^{-1})

组别	n	细胞总数	嗜酸性粒细胞	中性粒细胞	淋巴细胞	巨噬细胞
对照组	3	0.733 ±0.153	0.012 ±0.003	0.087 ±0.028	0.070 ±0.018	0.565 ±0.189
造模组	3	4.467 ±0.723△	0.428 ±0.087△	0.845 ±0.066△	0.371 ±0.049△	2.823 ±0.703△

注：与对照组比较，△P <0.05。

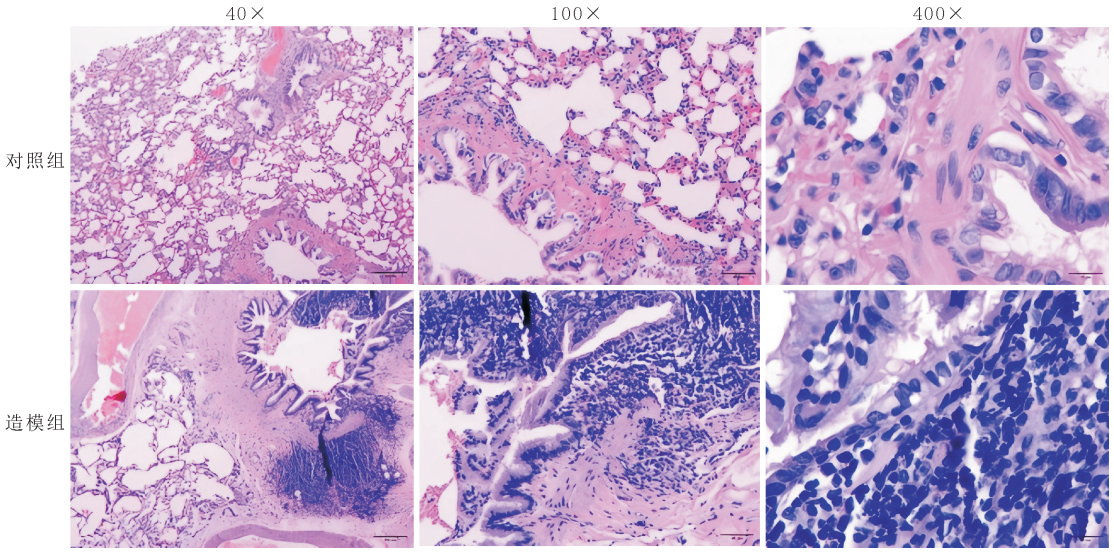

图 1　造模后各组大鼠肺组织 HE 病理染色图

3.2　益气活血化痰方对大鼠肺组织病理形态的影响　HE 染色显示，对照组大鼠支气管结构良好，黏膜纤毛柱状上皮排列整齐，周围肺泡结构正常，肺泡壁完整，无明显扩张，伴行血管无增厚，支气管周围及肺间质少量炎症细胞浸润。模型组大鼠支气管结构紊乱、扭曲，黏膜上皮部分脱落，部分增生，排列不规则，气管壁纤维组织增生伴周围大量浆细胞、淋巴细胞浸润，部分呈慢性肉芽肿性炎症，伴行血管管壁增厚，部分肺泡腔扩张、断裂，融合呈囊腔，部分肺泡间隔增厚，较多慢性炎症细胞浸润。益气活血化痰方干预组大鼠气管病理形态改善，支气管黏膜破坏及纤维组织增生程度减轻，周围炎症细胞浸润数量减少，支气管伴行血管管壁变薄，肺泡腔扩张、断裂及肺间隔增厚程度减轻，范围变小，肺间质炎症细胞浸润数量减少，见图 2。

3.3　益气活血化痰方对大鼠肺组织纤维化情况的影响　Masson 染色显示，对照组大鼠支气管周围及肺间质纤维化程度较轻；与对照组比较，模型组大鼠支气管周围纤维化程度显著增加，间质纤维组织轻度增生；与模型组比较，益气活血化痰方低、中、高剂量组大鼠支气管周围纤维化程度均减轻，间质纤维组织增生未见明显减轻；益气活血化痰方中、高剂量组大鼠支气管周围纤维化程度较低剂量组减轻，见图 3。

与对照组比较，模型组大鼠支气管胶原纤维比例升高（P <0.05）；与模型组比较，益气活血化痰方高、中、低剂量组大鼠支气管胶原纤维比例降低（P <0.05）；与低剂量组比较，益气活血化痰方中、高剂量组大鼠支气管胶原纤维比例降低（P <0.05），见表 3。

表 3　干预后各组大鼠支气管胶原纤维比例比较　　($\bar{x} \pm s$,%)

组别	n	胶原纤维比例
对照组	8	15.50 ±2.93
模型组	8	42.75 ±5.87▲
益气活血化痰方低剂量组	8	28.88 ±5.59▼
益气活血化痰方中剂量组	8	23.75 ±5.42▼△
益气活血化痰方高剂量组	8	23.13 ±4.73▼△

注：与对照组比较，▲P <0.05；与模型组比较，▼ P <0.05；与益气活血化瘀方低剂量组比较，△P <0.05。

3.4　益气活血化痰方对大鼠肺功能指标的影响　与对照组比较，模型组大鼠肺功能指标 TV、PIF、PEF、MV、EF50 均降低，RF 升高（P <0.05）。与模型组比较，益气活血化痰方高、中、低剂量组大鼠 TV、PIF、PEF（低剂量组除外）、MV（低剂量组除外）、EF50 均升高，RF 降低（P <0.05）；与低剂量组

比较，益气活血化痰方高剂量组大鼠 TV、EF50 均升　　高（$P<0.05$），见表 4。

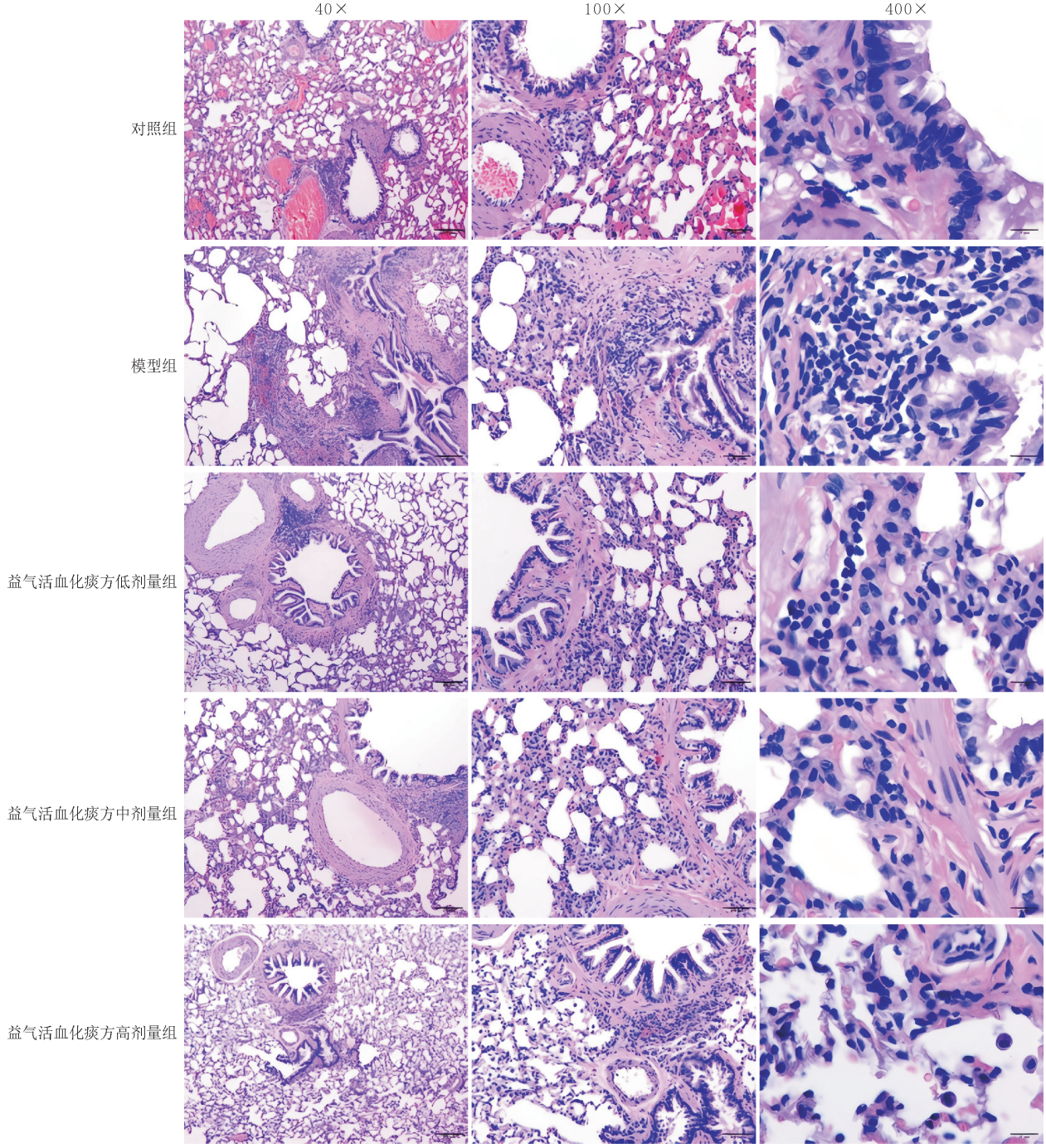

图 2　干预后各组大鼠肺组织 HE 病理染色图

表 4　干预后各组大鼠肺功能指标比较　　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	TV（V/mL）	PIF/mL·s^{-1}	PEF/mL·s^{-1}	RF/次·min^{-1}	MV（V/mL）	EF50/mL·s^{-1}
对照组	8	3.60±0.55	21.97±3.40	29.15±5.10	72.25±5.99	495.22±58.33	28.37±6.09
模型组	8	2.44±0.54△	12.93±5.23△	14.56±3.22△	138.84±11.24△	232.71±36.83△	8.24±2.15△
益气活血化痰方低剂量组	8	2.94±0.42▲	16.49±3.57▲	19.23±3.85	109.09±12.66▲	344.67±93.24	18.15±2.96▲
益气活血化痰方中剂量组	8	3.37±0.52▲	18.13±3.49▲	22.89±5.51▲	103.89±10.85▲	394.15±50.53▲	22.43±4.30▲
益气活血化痰方高剂量组	8	3.43±0.34▲▽	19.19±5.05▲	26.80±5.68▲	98.75±15.56▲	370.46±31.20▲	22.97±5.40▲▽

注：与对照组比较，△$P<0.05$；与模型组比较，▲$P<0.05$；与益气活血化痰方低剂量组比较，▽ $P<0.05$。

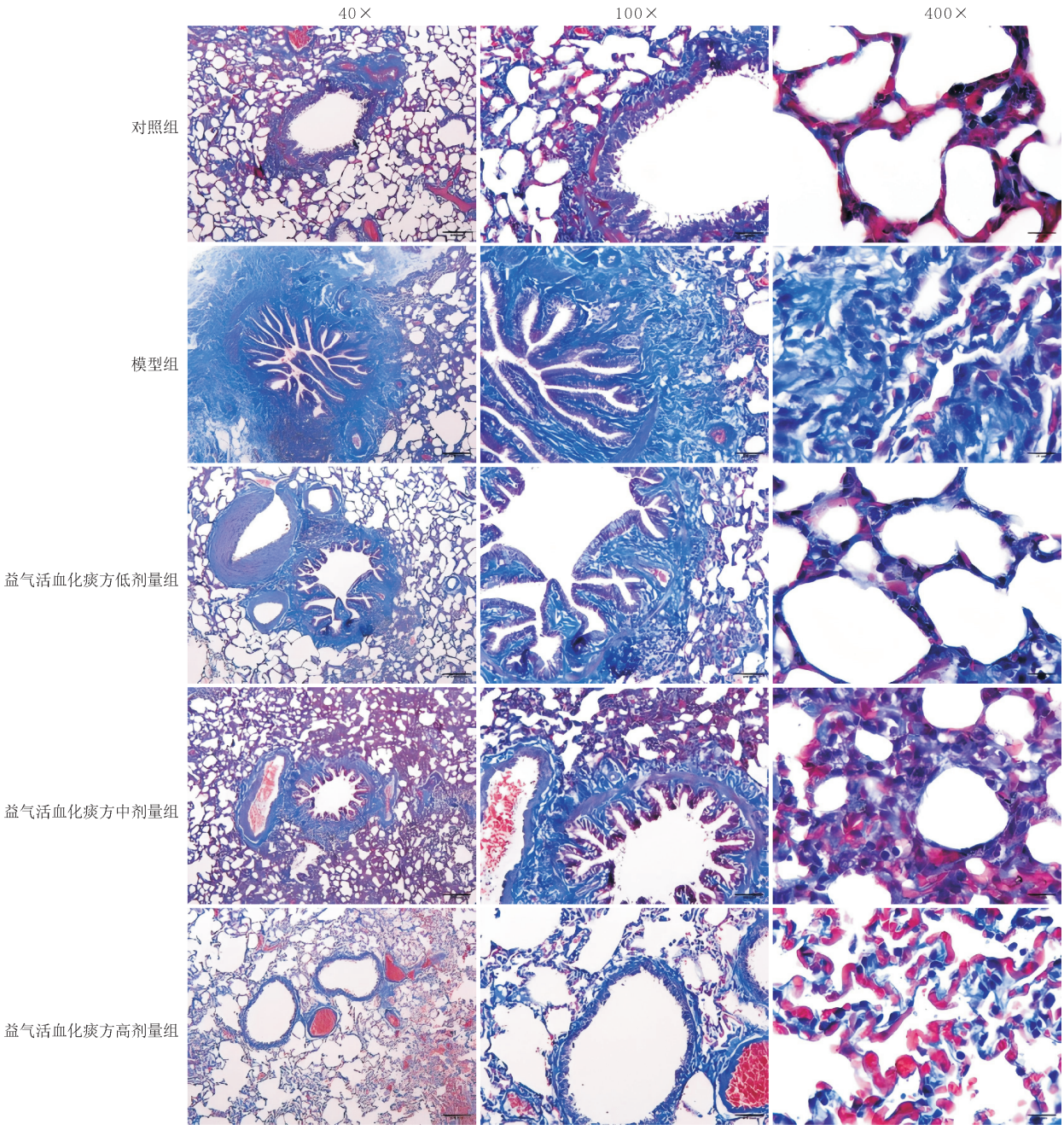

图 3　干预后各组大鼠肺组织 Masson 病理染色图

3.5　益气活血化痰方对大鼠 BALF 细胞分类计数的影响　与对照组比较，模型组大鼠 BALF 中细胞总数、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞计数均升高（$P<0.05$）；与模型组比较，益气活血化痰方高、中剂量组大鼠 BALF 中细胞总数、嗜酸性粒细胞（中剂量组除外）、中性粒细胞、淋巴细胞（中剂量组除外）、巨噬细胞计数均降低（$P<0.05$）；与低剂量组比较，益气活血化痰方高剂量组大鼠 BALF 中细胞总数、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞计数均降低（$P<0.05$）；与中剂量组比较，益气活血化痰方高剂量组大鼠 BALF 中细胞总数、巨噬细胞计数均降低（$P<0.05$），见表 5。

3.6　益气活血化痰方对大鼠血清炎症因子的影响　ELISA 显示，与对照组比较，模型组大鼠血清 IL－1β、IL－6、TNF－α 含量均升高（$P<0.05$）；与模型组比较，益气活血化痰方低、中、高剂量组大鼠血清 IL－1β、IL－6 含量均降低（$P<0.05$）；与低剂量组比较，益气活血化痰方高剂量组大鼠血清 IL－1β、IL－6 含量均降低（$P<0.05$）；与中剂量组比较，益气活血化痰方高剂量组大鼠血清 IL－1β 含量降低（$P<0.05$），见表 6。

表 5　干预后各组大鼠 BALF 细胞分类计数比较　($\bar{x} \pm s$, $\times 10^8$ L^{-1})

组别	n	细胞总数	嗜酸性粒细胞	中性粒细胞	淋巴细胞	巨噬细胞
对照组	8	0.875 ± 0.212	0.016 ± 0.006	0.091 ± 0.018	0.099 ± 0.029	0.669 ± 0.178
模型组	8	5.425 ± 0.680△	0.454 ± 0.126△	1.106 ± 0.244△	0.484 ± 0.121△	3.382 ± 0.373△
益气活血化痰方低剂量组	8	3.825 ± 0.630▲	0.403 ± 0.121	0.759 ± 0.188	0.334 ± 0.081	2.329 ± 0.343▲
益气活血化痰方中剂量组	8	3.700 ± 0.609▲	0.380 ± 0.082	0.728 ± 0.135▲	0.335 ± 0.050	2.257 ± 0.413▲
益气活血化痰方高剂量组	8	2.988 ± 0.569▲▽▼	0.310 ± 0.066▲▽	0.588 ± 0.134▲	0.266 ± 0.086▲	1.824 ± 0.347▲▽▼

注：与对照组比较，△$P<0.05$；与模型组比较，▲$P<0.05$；与益气活血化痰方低剂量组比较，▽ $P<0.05$；与益气活血化痰方中剂量组比较，▼ $P<0.05$。

表 6　干预后各组大鼠血清炎症因子含量比较　($\bar{x} \pm s$, ng · L^{-1})

组别	n	IL－1β	IL－6	TNF－α
对照组	8	22.779 ± 11.692	35.710 ± 15.546	7.529 ± 3.765
模型组	8	279.328 ± 95.886△	144.684 ± 32.865△	17.239 ± 9.545△
益气活血化痰方低剂量组	8	103.952 ± 34.157▲	82.057 ± 21.173▲	15.246 ± 10.551
益气活血化痰方中剂量组	8	77.261 ± 29.638▲	69.129 ± 49.002▲	14.772 ± 4.531
益气活血化痰方高剂量组	8	32.104 ± 22.727▲▽▼	46.677 ± 20.035▲▽	14.050 ± 5.358

注：与对照组比较，△$P<0.05$；与模型组比较，▲$P<0.05$；与益气活血化痰方低剂量组比较，▽ $P<0.05$；与益气活血化痰方中剂量组比较，▼ $P<0.05$。

4　讨论

COPD 病程缠绵，病势反复，患者多因宿痰伏肺，感邪而发，出现反复急性发作，病情加重而致肺功能不断下降。COPD 患者的慢性炎症状态不局限于呼吸系统。促炎因子过度表达，抗炎因子水平降低，导致促炎－抗炎反应失衡是引起全身多系统炎症反应的关键[10－12]。TNF－α 是主要由单核－巨噬细胞产生的单核因子，能够促进炎症反应发生[13]。IL－1β 和 IL－6 参与 COPD 病理过程中气道黏液高渗出和肺组织进行性损伤[14－15]。IL－1β、IL－6、TNF－α 的变化可作为间接反映 COPD 病情发展方向和疗效的有效指标。本研究中，COPD 模型大鼠肺功能明显下降，肺组织纤维化及炎症因子水平明显升高，TNF－α、IL－1β、IL－6 水平均明显升高（$P<0.05$）；而在使用高剂量益气活血化痰方治疗后，IL－1β、IL－6 水平均下降。在后续研究中，将通过代谢组学与蛋白质组学技术探讨益气活血化痰方对炎症通路和相关靶点的影响。

COPD 以“肺气虚为本，瘀血、痰浊为标”为基本病机[16－17]，以益气活血化痰为基本治则，由此创制的益气活血化痰方由黄芪、丹参、川芎、当归、法半夏、石菖蒲、胆南星、牛膝、红花、地龙、水蛭组成，取补肺益气、化痰祛瘀之意。研究发现，益气活血化痰方联合小剂量阿托伐他汀对调节高危型心血管病变患者的血液流变学状态、促进患者恢复等具有积极作用[18]。黄芪作为本方的君药，具有培本固元、升提正气的作用。现代药理学研究表明，黄芪可提高 COPD 患者急性加重期的免疫力、抑制炎症反应[19]。黄芪多糖的粉针剂型联用解痉平喘、祛痰等常规治疗，可改善患者的免疫功能[20]。当归、川芎、红花、牛膝共用取血府逐瘀汤之意，可祛肺络之瘀。从中药丹参中提取的脂溶性活性成分丹参酮ⅡA 的磺酸钠盐化合物具有拮抗血清内毒素、抗炎、调节免疫的作用[21]。佐以法半夏、胆南星、石菖蒲增强豁痰开窍、消痞散结之用。半夏中有机酸和生物碱对呼吸系统疾病有一定的改善作用，其中半夏正丁醇镇咳、祛痰作用较强，总有机酸也具有一定祛痰作用[22]。红花、牛膝、地龙、水蛭发挥活血、祛瘀、通经作用，川芎可行气祛风。现代药理学研究表明，红花包含红花素、红花黄色素、红花醌苷及新红花苷等多种有效成分，可有效降低患者的肺动脉压，改善其各项血液流变学指标和肺通气功能[23]。

COPD 是一种以持续气流受限为主要特征的炎症性疾病，肺功能指标 PEF、TV、MV、RF、EF50 是反映气流受限严重程度的重要参数[24]。肺组织病理可最直观反映肺的结构状态和损伤程度[25]。Masson 与 HE 染色结果均提示炎症状态下肺组织的纤维化改变及组织破坏。肺纤维化改变与血管生成之间关系密切，缺氧、应激损伤、细胞因子等多种因素刺激可导致促血管生成因子释放，毛细血管代偿性增生，导致无效通气增加，进一步加重炎症状态[26]。宋丽华等[27]通过临床试验证实，补肾益金汤能够调整稳定期 COPD 患者的免疫状态，改善肺功能。本研究结果提示，益气活血化痰方高剂量组大鼠的肺组织病理损伤改善程度最佳，肺功能指标均有改善。强音

等[28]认为,慢性气道疾病治疗所使用的吸入装置依赖于最佳吸气流速。因此,在临床雾化吸入剂联用益气活血化痰方可改善患者 PIF 并提高吸入剂疗效。

综上所述,益气活血化痰方可改善 COPD 大鼠肺功能,降低炎症因子水平,减轻肺组织病理损伤。在后续的研究中,将继续探讨益气活血化痰方发挥抗 COPD 作用的有效成分、作用靶点及相关通路。

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.

[2]Wang C,Xu J Y,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,2018,391(10131):1706 - 1717.

[3]Guo P,Li R,Piao T H,et al. Pathological mechanism and targeted drugs of COPD[J]. Int J Chronic Obstr Pulm Dis,2022,17:1565 - 1575.

[4]Yu S X,Wang X X,Zhang R X,et al. A review on the potential risks and mechanisms of heavy metal exposure to Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Biochem Biophys Res Commun,2023,684:149124.

[5]Anees U R,Ahmad H M A,Muhammad S A,et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the USA,Europe,and Asia:results from a systematic review of the literature[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res,2020,20(6):661 - 672.

[6]黄刚. 益气化痰活血法治疗慢阻肺稳定期研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(6):101 - 102.

[7]王雪晴,徐升. 浅析徐升主任从肺脾肾相干论治肺胀[J]. 中医临床研究,2022,14(34):135 - 137.

[8]莫霭儿,曾欢,邝碧瑶,等. 论《杂病证治准绳》治咳之法[J]. 中医学报,2020,35(1):54 - 58.

[9]彭冬冬,江芝,陈相池,等. 定量口鼻吸入法建立大鼠慢性阻塞性肺病模型[J]. 中国实验动物学报,2023,31(9):1114 - 1125.

[10]王艳梅,董浩然. 基于网络药理学和细胞实验探讨陈皮 - 紫苏子药对治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制[J]. 中医学报,2024,39(3):622 - 630.

[11]丛舒,王宁,樊静,等. 2014—2015 年中国 40 岁及以上慢性阻塞性肺疾病患者呼吸康复治疗情况[J]. 中华流行病学杂志,2020,41(7):1014 - 1020.

[12]Malujlo - Balcerska E,Sipowicz K,Pietras T. Comparing chronic obstructive pulmonary disease and depressive disorder in terms of inflammation - related biomarkers[J]. Arch Med Sci,2023,19(3):814 - 819.

[13]Long J,Xu P,Chen J,et al. Inflammation and comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease:The cytokines put on a mask! [J]. Cytokine,2023,172:156404.

[14]钱文君,房鹏,顾宗江. IL - 1β、IL - 6、IL - 8、TNF - α 在慢性阻塞性肺病中的表达[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(15):172 - 173,183.

[15]周海,郑琴. IL - 1、IL - 6、IL - 8、IL - 17 与慢性阻塞性肺病相关性研究新进展[J]. 中外医疗,2018,37(6):193 - 195.

[16]王丁超,周素贞. 浅析李建生对“虚损 - 痰瘀”病机理论的认识[J]. 中医学报,2019,34(11):2358 - 2361.

[17]李建生. 正虚积损为慢性阻塞性肺疾病的主要病机[J]. 中华中医药杂志,2011,26(8):1710 - 1713.

[18]金晶,秦慧娟. 益气活血化痰方联合小剂量阿托伐他汀对高危性 COPD 患者动脉僵硬度、血液黏度及预后的影响研究[J]. 重庆医学,2017,46(28):3943 - 3946.

[19]Fan W,Jiang Z Z,Wan S R. Based on network pharmacology and molecular docking to explore the molecular mechanism of Ginseng and Astragalus decoction against postmenopausal osteoporosis [J]. Medicine,2023,102(46):e35887.

[20]谷海媛,刘杰,马双成,等. 黄芪的研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中国药事,2023,37(10):1180 - 1192.

[21]沈魏. 丹参酮ⅡA 磺酸钠注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能的改善效果[J]. 中国医学创新,2022,19(12):149 - 153.

[22]张明发,沈雅琴. 半夏提取物对呼吸和消化系统药理作用的研究进展[J]. 抗感染药学,2017,14(8):1457 - 1462.

[23]陈仕弘. 红花注射液治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病的效果分析[J]. 当代医药论丛,2018,16(12):14 - 16.

[24]Rabe K F,Hurd S,Anzueto A,et al. Global strategy for the diagnosis,management,and prevention of chronic obstructive pulmonary disease:gold executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med,2007,176(6):532 - 555.

[25]Brandsma C A,van den Berge M,Hackett T L,et al. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis:from disease mechanisms to precision medicine[J]. J Pathol,2020,250(5):624 - 635.

[26]Piccari L,Aguilar - Colindres R,Rodríguez - Chiaradía D A. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease and in chronic obstructive pulmonary disease:different entities? [J]. Curr Opin Pulm Med,2023,29(5):370 - 379.

[27]宋丽华,祝建材,王枫. 补肾益金汤对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者免疫功能的影响[J]. 中医学报,2017,32(9):1613 - 1615.

[28]强音,蔡永桥,杭晶卿,等. 慢性气道疾病稳定期吸入药物能力与肺功能相关性[J]. 临床肺科杂志,2022,27(10):1505 - 1508.

收稿日期:2026 - 01 - 20
编辑:刘凯歌