

中医药防治慢性阻塞性肺疾病免疫反应的研究进展

王肖艳, 宋倩红, 牛贺, 谢文英*, 包永生*
(河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)作为一种常见的以进行性发展为特征的呼吸系统疾病,不仅发病率逐年增高,且致残率和致死率居高不下,为患者带来严重的经济负担。而免疫反应在 COPD 发病的过程中有举足轻重的地位,研究显示,COPD 与自身免疫功能的紊乱息息相关,且中医药通过介导免疫应答来干预 COPD 的疾病进程也被实验研究频频证实。本文主要包含中医药对 COPD 免疫反应有干预作用的四大类研究内容,即免疫球蛋白计数,CD4⁺/CD8⁺ 细胞平衡,调节性 T 细胞(Treg),辅助性 T 细胞 17(Th17)细胞平衡,Th1/Th2 细胞平衡及相关信号通路,为实验研究提供新的参考和思路。

[关键词] 中医药;慢性阻塞性肺疾病;免疫反应

[中图分类号] R2-0;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)03-0205-08

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.20200238

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191012.0926.001.html>

[网络出版时间] 2019-10-12 13:27

Advances in Study of Chinese Medicine on Prevention and Treatment of Immune Response to Chronic Obstructive Pulmonary Disease

WANG Xiao-yan, SONG Qian-hong, NIU He, XIE Wen-ying*, BAO Yong-sheng*
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), as a common respiratory disease characterized by progressive development, not only has the incidence increased year by year, but also has a high disability and mortality rate, which brings serious economic burden to patients. Immune response plays an important role in the pathogenesis of COPD. Studies have shown that COPD is closely related to the disorder of autoimmune function, and traditional Chinese medicine (TCM) interferes with the disease process of COPD by mediating immune response. This paper mainly contains four kinds of research contents of TCM intervention on COPD immune response, namely T lymphocyte subsets count, immunoglobulin count, Th17/Treg dynamic balance, Th1/Th2 dynamic balance and related signaling pathways. In order to provide new reference and ideas for experimental research, a brief review is made at the end of this paper.

[Key words] traditional Chinese medicine; chronic obstructive pulmonary disease; immune response

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以不完全可逆气流受限为特征的呼吸系统慢性疾病,近年来其发病率在我国逐年上升,已成为排列第3位的疾病负担和死因^[1]。不仅发病率逐年递增,研究发现

COPD的并发症丛生,有诸如肺动脉高压,肺栓塞,右心衰等严重并发症,同样对患者的生活质量产生了严重的负面影响。目前COPD的发病机制尚不明确,最新研究显示,气管,肺实质与肺血管的炎症

[收稿日期] 20190905(005)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81573881);河南省科技攻关项目(182102311163)

[第一作者] 王肖艳,在读硕士,从事中医药治疗老年病的临床研究,E-mail:2315702797@qq.com

[通信作者] *谢文英,教授,从事中医药治疗肺系疾病的临床研究,E-mail:xiewenying1963@163.com;

*包永生,硕士,从事中医药治疗肺系疾病的临床研究,E-mail:85651402@qq.com

反应及结构重塑是 COPD 的典型病理变化^[2]。西医在治疗 COPD 时,所常使用的糖皮质激素以及支气管扩张剂等,短期虽可暂缓症状,但远期疗效尚需进一步确认,且耐药性和不良反应的加重都使得 COPD 的治疗举步维艰^[3]。中医药对 COPD 的治疗作用已经为大量的药理学研究和临床研究证实,多靶点的干预作用正是中医药治疗的一大特色^[4-15],长期以来,有关炎症反应和气道重塑的研究日渐完善,然而虽有研究发现 COPD 患者有自身免疫功能紊乱的特征^[16-17],但研究成果仍显贫瘠。因此本课题组查阅近年来的研究成果,发现具体的研究方向均以 T 淋巴细胞亚群计数为主,而随着研究的逐渐深入,转变为对具体 T 淋巴细胞及相关信号通路的研究,而常不涉及除 T 淋巴细胞外的其他免疫途径,因此尚需进一步的探讨。

1 免疫球蛋白

COPD 患者的体液免疫和细胞免疫均有程度不同的损害,致使病原体可轻易入侵并诱发疾病,因此迁延难愈,呈现出进行性发展^[18]。血清免疫球蛋白(Ig)的含量作为评估体液免疫的最重要指标,主要包含免疫球蛋白 A(IgA),免疫球蛋白 G(IgG)和免疫球蛋白 M(IgM),其中 IgA 按其存在部位分为分泌型 IgA 和血清型 IgA,其中前者存在于分泌液和黏膜的表面,属于呼吸道分泌的主要免疫球蛋白。而 IgG 是血清中最主要且含量最高的免疫球蛋白,其抗感染作用是体液免疫的重中之重。IgM 属感染后体内产生最早的抗体,其调理作用和激活作用较强,因此三者均在 COPD 的发生发展中占有举足轻重的地位,常作为评估病情,判断预后的重要指标,也是研究 COPD 与免疫反应相关性的重要指标。

章秀等^[19]为研究百令胶囊对肺肾两虚型 COPD 免疫功能和肺功能的影响,选取 82 例患者为研究对象,并随机分为 2 组,对照组采用常规疗法,观察组则加用百令胶囊,并分别在治疗前后做中医证候评分,免疫球蛋白检查和肺功能测定,结果显示,治疗后两组血清中 IgA, IgG, IgM 的水平均升高,且观察组显著高于对照组,因此百令胶囊针对肺肾两虚型 COPD 的治疗效果显著,可有效地减轻症状,恢复机体的免疫功能。曾时杰等^[20]以 60 例 COPD 肺肾气虚证患者为研究对象,并分为 2 组,对照组采用西医常规治疗,观察组则在此基础上加用六味补气颗粒,并检测治疗前后两组患者 IgA, IgG, IgM 的血清含量,及 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 数量水平,结果显示,观察组的免疫球蛋白含量显著提升,CD3⁺, CD4⁺,

CD8⁺ 数量均显著提升,提示六味补气颗粒可对 COPD 患者的免疫功能有较强的调节作用。彭丹等^[21]为研究金水宝胶囊对 COPD 患者免疫功能的干预作用,选取 106 例 COPD 患者为研究对象,对照组采用常规治疗,中药组则加用金水宝胶囊,治疗 8 周后,检测患者 IgM, IgG, IgA, CD4⁺, CD8⁺ 的水平,结果显示,两组血清中 IgM, IgG, IgA, CD4⁺ 的水平均显著上升,CD8⁺ 则显著下降,中药组的改善情况显著好于对照组,因此金水宝胶囊治疗 COPD 疗效确切,可缓解临床症状,提高免疫功能,并改善肺功能。温敏勇等^[22]为研究健脾益胃化痰法对 COPD 急性加重期患者免疫功能的影响,选取 96 例患者为研究对象,并随机分为 2 组,两组患者均进行西医常规治疗,治疗组则在此基础上加用健脾益胃化痰法中医对症治疗,分别检测治疗前后患者血清中 IgM, IgG, IgA, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 的含量,结果显示,两组患者血清中 IgM, IgG, IgA, CD3⁺, CD4⁺ 的含量均较治疗前升高,CD8⁺ 的含量降低,且治疗组的指标改善程度明显优于对照组,因此健脾益胃化痰法可有效提升 COPD 患者的免疫功能。王靓雅等^[23]以 136 例 COPD 患者为研究对象,探讨补肺健脾益肾方对 COPD 患者营养状态,免疫功能以及炎症因子的影响,具体为将患者随机分为两组,对照组采用西医常规治疗,观察组则在此基础上加用补肺健脾益肾方治疗,并对患者治疗前后的症状进行评价,测定肺功能和血清中 IgM, IgG, IgA, CD4⁺, CD8⁺ 的含量,以及白细胞介素-8(IL-8), IL-4, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 血清总蛋白(TB), 白蛋白(ALB), 前白蛋白(PAB), 血红蛋白(HB)的水平,结果显示,治疗后观察组总有效率为 93.85%, 显著高于对照组,且 TB, ALB, PAB, IgM, IgG, IgA, CD4⁺ 的水平显著高于对照组,IL-8, IL-4, TNF- α , CD8⁺ 的水平显著低于对照组,因此补肺健脾益肾方可改善 COPD 患者的营养状态,提升机体的免疫功能,减轻炎症反应,并改善肺功能。

近年来,中医药防治 COPD 免疫反应的研究方向以 T 淋巴细胞亚群的计数为多,而作为 B 淋巴细胞产物的免疫球蛋白却依然有较高的关注度,究其原因是因为免疫球蛋白作为经典的免疫学指标能够从宏观角度反映出机体的免疫状态,但往往难以精确的证实中医药对 COPD 患者免疫状态影响的具体途径,因此尚需更为深入的研究。

2 CD4⁺/CD8⁺ 细胞平衡

COPD 疾病的产生机制并非单一,其中炎症

反应,氧化失衡,蛋白酶失衡以及免疫紊乱都占有举足轻重的地位,免疫失衡也是其中重要的一环^[24]。作为机体免疫系统重要的组成部分,细胞免疫是以 T 淋巴细胞为主导的,其中 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 以及 CD4⁺/CD8⁺ 的动态平衡是机体免疫功能是否稳定的重要指标,因此,通过对血清和支气管肺泡灌洗液中 T 淋巴细胞亚群的计数,可判断机体免疫功能的健康与否,对疾病的诊断,预后和治疗具有重大意义^[25-26]。

钱俊峰等^[27]以 102 例老年 COPD 患者为研究对象,将其随机分为对照组和观察组,观察组使用喘可治注射液联合舒利迭治疗,对照组只使用舒利迭治疗,并在治疗前后检测 TNF- α , IL-6, IL-8, 并对 T 淋巴细胞亚群进行计数,包含 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, 结果显示,观察组在治疗后 CD3⁺, CD4⁺ 相比于治疗前以及对照组的治疗后均明显升高, CD8⁺ 则显著降低,且炎症因子均受到了不同程度的抑制,提示中医药治疗可改善老年 COPD 患者的免疫功能,并减轻炎症。星海霞等^[28]选取 127 例 COPD 稳定期患者为研究对象,并分为试验组和对照组,对照组单独使用布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗,试验组加用参蛤河车胶囊,结果显示,治疗后的两组患者 CD4⁺ 水平高于治疗前,而 CD8⁺ 则显著降低,且试验组的升高和降低水平更加明显,因此参蛤河车胶囊可对 COPD 患者的 T 淋巴细胞水平有明显的调节作用并增强免疫应答。郑石洲等^[29]为探讨百令胶囊对 COPD 患者免疫功能的影响,以 60 例 COPD 患者为研究对象,并随机分为观察组和对照组,对照组单独使用孟鲁司特钠治疗,观察组则加用百令胶囊,治疗结束后检查患者治疗前后的肺功能,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测患者血清中血清转化生长因子- β_1 (TGF- β_1), TNF- α , 基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的变化情况,并对 T 淋巴细胞亚群进行计数,包括 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, 结果显示,观察组总有效率达 93.33%, 显著高于对照组,且 CD3⁺, CD4⁺ 的数量相比于治疗前明显增高,且显著高于对照组,而 CD8⁺ 则明显降低,且显著低于对照组,而观察组 TGF- β_1 , TNF- α , MMP-9 的水平相较于治疗前和对照组都有不同程度的下降,因此百令胶囊可对呼吸功能的恢复和免疫功能的改善有较高的临床疗效。于维霞^[30]为研究苓桂咳喘宁胶囊对 COPD 患者炎症因子和免疫功能的影响选取 115 例加重期 COPD 患者为研究对象,对照组采用西医常规治疗,观察组则加用苓桂咳喘宁胶囊,分别治疗 14 d 后,采用酶联

免疫吸附测定(ELISA)检测 C 反应蛋白(CRP), IL-6, TNF- α 的含量,并测定 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 数量,结果显示,治疗后 CRP, IL-6, TNF- α 均显著下降,且观察组下降的水平显著高于对照组,且观察组 CD3⁺, CD4⁺ 相比于治疗前和对照组均显著升高, CD8⁺ 则显著降低,因此苓桂咳喘宁胶囊治疗 COPD 的疗效确切,其途径可能与降低炎症因子,并改善免疫功能有关。杨益宝等^[31]为研究银杏叶提取物对 COPD 大鼠 T 淋巴细胞亚群的影响,将 90 只雄性大鼠随机分为 6 组,造模成功后,检测血清和支气管肺泡灌洗(BALF)中 CD4⁺, CD8⁺ 的计数,结果显示,使用银杏叶提取物的大鼠 CD4⁺ 显著高于其他各组,而 CD8⁺ 则显著低于其他各组,提示银杏叶提取物可通过增加 COPD 大鼠 BALF 和血清中的 CD4⁺ 的含量,降低 CD8⁺ 的含量,来实现免疫调节,并治疗 COPD 的。WANG 等^[32]为研究六味补气胶囊对 COPD 稳定期肺气虚患者 T 淋巴细胞亚群的影响,选取 458 例 COPD 患者为研究对象,采用流式细胞仪检测 CD4⁺, CD25⁺, foxp3⁺, 调节性 T 细胞(Treg), 辅助性 T 细胞 17 (Th17) 的含量,并采用 ELISA 检测 IL-4, IL-17 的表达,结果显示六味补气胶囊能够显著提升 CD4⁺, CD25⁺, foxp3⁺, Treg 的细胞水平,抑制 IL-17 的表达和 Th17 的水平,因此六味补气胶囊能通过促进 CD4⁺, CD25⁺, foxp3⁺, Treg 的细胞增殖,降低 Th17 的增殖,来影响免疫,改善肺功能。

CD4⁺, CD8⁺ 细胞各自的计数及两者之间的动态平衡已成为研究中医药防治 COPD 免疫反应相关的重要指标,呈现出集中性的交叉研究趋势,文献之多甚至占据一半以上,但单一的计数而不讨论与其他信号通路或亚群的相关性就不能更好的证实中医药治疗疾病的多靶点特性。

3 Th1/Th2 细胞平衡及相关信号通路

T 淋巴细胞源于骨髓淋巴样干细胞,发育成熟后转移到外周淋巴组织。可根据 CD 分子得不同将 T 细胞分为 CD4⁺ 细胞和 CD8⁺ 细胞两大亚群,两种细胞亚群得计数和动态平衡均是研究 COPD 与免疫反应相关性得重要指标。其中活化的 CD4⁺ 淋巴细胞能够分化为 Th1 细胞和 Th2 细胞,在免疫反应中发挥重要作用^[33-34]。Th1 细胞和 Th2 细胞通过分泌相关的细胞因子,引发机体一系列促,抗炎反应^[35]。Th1 细胞主要分泌 IL-12, TNF- β 和 γ -干扰素(IFN- γ)等促炎性细胞因子, T-bet 的是其特征性转录因子。Th2 细胞可分泌 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 及

IL-13 等抗炎细胞因子,主要参与体液免疫和过敏反应^[36],GATA 结合蛋白 3(GATA3)是其特征性转录因子。Th1 细胞和 Th2 细胞既相互调节,又相互制约。Th2 细胞分泌的 IL-4 对 Th0 细胞分化为 Th1 细胞和 Th2 细胞起关键性调控作用。当 IL-4 水平较高时,可促使 Th0 向 Th2 细胞方向分化;当 IL-4 缺乏时,则使 Th0 分化为 Th1 细胞。Th1 细胞分泌的 IFN- γ 和 Th2 细胞分泌的 IL-4,IL-10 相互作用,既可促进自身的增殖与分化,也可抑制对方的分化与成熟^[37]。Th1/Th2 细胞的动态平衡对维持机体的免疫稳态至关重要,因此,Th1 和 Th2 细胞的异常分化及平衡失调均可引起许多免疫系统疾病的发生发展,COPD 也是其中之一^[38]。STAT 是一种新型的转录因子家族,主要负责连接胞外细胞因子与 Th 分化转录因子之间的胞内信号传递^[39]。在 Th0 细胞分化为 Th1 细胞和 Th2 细胞的过程中,一种细胞因子在信号转导中对 STAT 分子的选择具有一定特异性,IL-4 激活 STAT6 诱导 Th2 分化,IL-12 激活 STAT4 诱导 Th1 分化^[40]。STAT4 是决定 Th1 细胞因子作用的关键信号因子,其信号途径由 IL-12 激活,可以诱导 Th1 效应因子 IFN- γ 的转录和表达。STAT6 信号途径依赖 IL-4 诱导,其在 Th2 细胞基因表达及发育上发挥重大作用。因此可见,通过 IL-12/STAT4,IL-4/STAT6 信号通路活化和诱导的 Th1,Th2 细胞分化,可直接影响 COPD 气道炎症及病理改变的发生发展^[41-42]。

包永生等^[6]为研究二陈汤加味对 COPD 大鼠的作用机制以及对免疫功能的影响,以 70 只大鼠为研究对象,造模成功后,采用 ELISA 测定 IL-10,IL-12 的浓度,并采用实时荧光定量 PCR(Real-time PCR)检测 GATA3,T-bet 的 mRNA 表达,免疫组织化学(IHC)检测其肺组织 GATA3,T-bet 的蛋白表达,结果显示二陈汤加味中剂量组 IL-10 的表达上升,IL-12 的表达下降,且 T-bet 的 mRNA 和蛋白表达受到了抑制,而 GATA3 则有不同程度的回升,因 GATA3,T-bet 分属于 Th2 细胞,Th1 细胞的特征性转录因子,故可以以此代指 Th1/Th2 的极化情况,因此二陈汤加味通过升高 IL-10,降低 IL-12 的含量,并兴奋 GATA3,抑制 T-bet 的蛋白和 mRNA 表达,减轻 COPD 大鼠的肺组织炎症,并改善肺功能,阻止 COPD 免疫紊乱。肖祖克等^[43]为研究炎琥宁对 IL-4/STAT6,IL-12/STAT4 信号通路的影响,建立 COPD 的大鼠模型,造模成功后,采用 ELISA 检测大鼠血清及 BALF 中 IL-4,IL-4R,IL-12,IL-12R,IFN- γ

的表达,结果显示炎琥宁注射液组 IFN- γ ,IL-12,IL-12R 的表达明显降低,而 IL-4,IL-4R 的表达显著升高,因此炎琥宁的抗炎作用,可能是通过对 IL-4/STAT6,IL-12/STAT4 信号通路的调控,来调节 Th1/Th2 细胞的平衡来实现的。李代深^[44]为探索利金方对 Th1/Th2 细胞的极化影响,将 60 只大鼠分为 6 组,建立 COPD 的大鼠模型,采用 ELISA 测定血液及 BALF 中 IFN- γ ,IL-4 的含量以计算 Th1/Th2 的水平,结果显示,利金方的各剂量组血清及 BALF 中 IFN- γ 均降低,IL-4 均升高,Th1/Th2 下降,因此利金方可有效降低肺气虚大鼠模型 IFN- γ 的表达,提升 IL-4 的表达,以下调 Th1/Th2,达到调节免疫,治疗 COPD 的作用。张娟等^[45]为研究中医辨证治疗对 COPD 合并呼吸衰竭患者 Th1/Th2 细胞极化的影响,选取 44 例 COPD 合并呼吸衰竭患者为研究对象,两组均进行西医常规治疗,试验组则在此基础上加用中医辨证治疗,结果显示治疗之前的患者存在 Th1/Th2 细胞的失衡,表现为 Th2 细胞增多而 Th1 细胞下降,经过治疗后 Th1 细胞得到回升,而 Th2 细胞受到抑制,且试验组的治疗效果明显优于对照组,因此中医辨证治疗可改善 Th1/Th2 的细胞极化,调节免疫功能。

将 T 淋巴细胞亚群与相关信号通路建立联系,并进行研究逐渐成为中医药防治 COPD 免疫反应的热门,即通过探索中医药影响的与免疫相关的细胞因子,证实中医药在治疗 COPD 时机体有一系列的免疫应答。这将之前孤立的细胞亚群与可成通路的细胞因子串联起来,对于研究各种疾病的免疫反应都有很强的借鉴意义。

4 Th17/Treg 细胞平衡

Treg 和 Th17 与多种有自身免疫紊乱特征的疾病相关^[46-47],研究显示 Treg 细胞,Th17 细胞 Th17 可以抑制由 Treg 介导的信号通路,并助长 COPD 患者的气道重塑^[48],这也是导致 COPD 患者过度免疫应答或免疫抑制的重要原因^[49-50],其中 Treg 通过对免疫抑制的介导,释放 TGF- β ,IL-10 来发挥抗原呈递和抑制 T 细胞的功能,并降低抗体分泌和炎症细胞因子产生而发挥作用^[51],而 Th17 可作用在气道,以使中性粒细胞的活化和聚合,并以 IL-17 为途径,介导机体的免疫应答,并分泌多种炎症因子,来引发气道的高反应性和气道重塑^[52]。因此针对 Th17/Treg 细胞平衡的调节已成为研究 COPD 的热门靶点。

张莉莉等^[53]为研究黄芪注射液对 COPD 患者 Th17/Treg 细胞平衡的影响,以 60 例 COPD 患者为

研究对象,在治疗前后采用流式细胞仪检测 CD4⁺ 细胞中 Th17, Treg 所占有的比例,并用 ELISA 检测 IL-10 的表达,结果显示黄芪注射液组 Th17/Treg 的比值降低幅度明显高于其他各组,因此黄芪注射液可通过调节 Th17/Treg 的细胞平衡,来发挥对机体免疫应答的干预作用和对 COPD 的治疗效果。黄慧婷^[54]为探索培土生金法对 COPD 患者免疫反应的干预,建立 COPD 的大鼠模型,治疗完成后,采用流式细胞仪检测 BALF,外周血及肺组织中 Th17/Treg 的变化,采用 ELISA 测定 IL-17, IL-23,结果显示中药组对 COPD 大鼠的气道高反应有明显的抑制作用,且抑制 IL-17, IL-23 的表达,而 Th17 明显下降, Treg 显著提升,提示培土生金法可通过抑制 IL-17, IL-23 的表达,降低 Th17/Treg 的细胞平衡来影响 COPD 大鼠的免疫应答,改善肺功能和病理损伤。

金晶等^[55]以 125 例 COPD 稳定期属于脾肺气虚证的患者为研究对象,来探讨益气固表丸对 COPD 患者免疫失衡的影响,将患者分为中药组和安慰剂组进行治疗,结束后检测患者的肺功能,并采用 ELISA 测定外周血中 IL-17, IL-10 的变化,采用流式细胞仪检测 Th17, Treg 的数量变化,结果显示,中药组 T 淋巴细胞亚群中 Th17 降低,而 Treg 升高,因此益气固表丸对 COPD 患者的免疫功能有调节作用,并通过该途径达成对 COPD 的治疗作用。

Th17/Treg 细胞平衡与 Th1/Th2 细胞平衡有很多相似之处,都可通过将亚群技术与相关信号通路建立联系,更好的证实中医药对 COPD 免疫反应的影响,但时至今日,与 Th17/Treg 细胞平衡相关的研究内容仍然较少。中医药防治 COPD 免疫反应的治疗方法和检测指标总结见表 1。

表 1 中医药防治慢性阻塞性肺疾病免疫反应的治疗方法和检测指标

Table 1 Therapeutic methods and detection indexes of traditional Chinese medicine in preventing and treating immune response to chronic obstructive pulmonary disease

类别	方药及疗法	检测指标	作用	
免疫球蛋白	百令胶囊 ^[19]	IgA, IgG, IgM	减轻症状,恢复肺功能,增强免疫功能	
	六味补气颗粒 ^[20]	IgA, IgG, IgM, CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD4 ⁺ /CD8 ⁺	增强免疫功能,降低复发率	
	金水宝胶囊 ^[21]	IgA, IgG, IgM, CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD4 ⁺ /CD8 ⁺	缓解临床症状,改善肺功能,提高免疫力	
	健脾益胃化痰法 ^[22]	IgA, IgG, IgM, CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD4 ⁺ /CD8 ⁺	提高患者的免疫功能和脱机成功率	
	补肺健脾益肾方 ^[23]	IL-4, IL-8, TB, ALB, PAB, HB, IgA, IgG, IgM, CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD4 ⁺ /CD8 ⁺	改善营养状况,提高免疫功能,减轻炎症反应,缓解临床症状,改善肺功能	
	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 的细胞平衡	喘可治注射液 ^[27]	TNF- α , IL-6, IL-8, CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD4 ⁺ /CD8 ⁺	提高免疫功能,改善凝血功能,减轻炎症
	参蛤河车胶囊 ^[28]	TGF- β_1 , TNF- α , MMP-9, CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD4 ⁺ /CD8 ⁺	调节 T 淋巴细胞水平,增强免疫功能,缓解临床症状,提高临床疗效	
	百令胶囊 ^[29]	CRP, IL-6, TNF- α , CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD4 ⁺ /CD8 ⁺	提高临床疗效,改善免疫功能和呼吸功能	
	苓桂咳喘宁胶囊 ^[30]	CRP, IL-6, TNF- α , CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD4 ⁺ /CD8 ⁺	降低血清炎症因子及改善免疫功能	
	银杏叶提取物 ^[31]	CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD4 ⁺ /CD8 ⁺	调节免疫功能,增强机体免疫力	
Th1/Th2 细胞平衡及相关信号通路	六味补气胶囊 ^[32]	IL-4, IL-17, CD4 ⁺ , CD25 ⁺ , foxp3 ⁺ , Treg, Th17	改善肺功能,增强免疫力	
	二陈汤加味 ^[6]	IL-10, IL-12, GATA3, T-bet	减轻炎症,改善肺功能的,阻止免疫紊乱	
	炎琥宁 ^[43]	IL-4, IL-4R, IL-12, IL-12R, IFN- γ	减轻炎症,阻止免疫失衡	
	利金方 ^[44]	IFN- γ , IL-4	调节免疫反应	
Th17/Treg 细胞平衡	中医药辨证治疗 ^[45]	IFN- γ , IL-4	调节免疫失衡	
	黄芪注射液 ^[53]	IL-10, Th17, Treg	调节免疫失衡	
	培土生金法 ^[54]	IL-17a, IL-10, Th17, Treg	改善肺功能,调节免疫失衡	
	益气固表丸 ^[55]	IL-18a, Th17, Treg	调节 T 细胞亚群,改善免疫状态	

5 总结

中医药防治 COPD 的研究正逐渐充实和细化,已不单单局限于炎症反应和气道重塑领域,如免疫反应紊乱,肠道微生态的变化等都已成为近些年研究的热点。这些研究成果都彰显着中医药治疗疾病的多靶点,多通路特点,而并非只针对一种细胞因子或信号通路,机体是复杂的,而中医药的治疗作用正可以针对如此复杂的系统,最终殊途同归,达成对疾病的治疗作用,这在对慢性疾病的治疗中尤为关键。本课题组整合了近五年来关于中医药防治 COPD 免疫反应方面的研究进展,发现影响 COPD 的免疫调节以 T 淋巴细胞的改变及相关的信号通路有关,众所周知,皮肤和黏膜构成的防线以及非特异性免疫和特异性免疫构成了机体免疫的三道防线,但通过对文献的整理,笔者发现与 COPD 息息相关的免疫反应以非特异性免疫下的免疫球蛋白含量和特异性免疫下的 T 淋巴细胞亚群计数有关,且研究方向以 T 淋巴细胞亚群计数为多,为了更好的分类,将 T 淋巴细胞亚群计数分为 CD4⁺/CD8⁺ 的细胞平衡, Th1/Th2 细胞平衡及相关信号通路研究以及 Th17/Treg 的细胞平衡。其次同样发现对 T 淋巴细胞亚群的研究已经逐步细化,从亚群转向某种淋巴细胞本身,以及由其介导的信号通路,且研究方向以辅助性 T 细胞为多。同样正因为对 T 淋巴细胞研究的深入,而忽视了其他可能与 COPD 相关的免疫调节,假如能够证实中医药对免疫反应有全方位的调节作用,想必中医药多靶点的治疗作用会更加深入人心。

[参考文献]

[1] Vestbo J, Mathioudakis A G. The emerging Chinese COPD epidemic [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10131): 1642-1643.

[2] Jolobe O M P. Pulmonary thromboembolism, blood gas status and left ventricular function in COPD [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 292: 211-211.

[3] Masala S, Magrini A, Taglieri A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with osteoporotic vertebral compression fractures (OVCFs): improvement of pulmonary function after percutaneous vertebroplasty (VTP) [J]. *Eur Radiol*, 2014, 24 (7): 1577-1585.

[4] 谢文英,王俊月,包永生,等. 二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病大鼠 β_2 AR/ β -arrestin2 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(23): 34-40.

[5] 谢文英,王俊月,包永生,等. 二陈汤加味对慢性阻塞

性肺疾病大鼠 VEGF, VEGFR2, IL-1 β , NF- κ B 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(23): 48-55.

[6] 包永生,谢文英,王俊月,等. 二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织 GATA3, T-bet mRNA 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(23): 19-25.

[7] 谢文英,包永生,王俊月,等. 二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病大鼠模型肺组织 PPAR γ 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(23): 26-33.

[8] 陈四清,谢文英,尚立芝,等. 二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病氧化应激,沉默信息调节因子 1 表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(23): 5774-5777.

[9] 尚立芝,季书,王国强,等. 二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病大鼠 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(23): 65-72.

[10] 徐莉莉,尚立芝,王博宇,等. 二陈汤加味对慢性阻塞性肺病大鼠细支气管 IL-19, IL-20R₁, IL-20R₂ 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(23): 41-47.

[11] 谢文英,季书,尚立芝,等. 二陈汤加味对 COPD 患者缺氧诱导因子-1 α 及沉默信息调节因子 1 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(10): 155-162.

[12] 尚立芝,季书,谢文英,等. 二陈汤加味对 COPD 急性期患者 CC16, SP-D 及 HAT/HDAC 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(10): 163-170.

[13] 尚立芝,季书,刘坦,等. 二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病大鼠信号转导蛋白 Smad3, 4, 6, 7 基因表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(10): 139-146.

[14] 陈四清,谢文英,尚立芝,等. 二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病急性加重期老年患者免疫功能及 CCL18, CC16, IL-8 和 sICAM-1 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(10): 171-177.

[15] 包永生,谢文英,王俊月. 二陈汤研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(23): 9-18.

[16] Takahashi R, Nakatsukasa H, Shiozawa S, et al. SOCS1 is a key molecule that prevents regulatory T cell plasticity under inflammatory conditions [J]. *J Immunol*, 2017, 199(1): 149-158.

[17] Barnes P J. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD [J]. *Clin Sci*, 2017, 131 (13): 1541-1558.

[18] Rovina N, Koutsoukou A, Koulouris N G. Inflammation and immune response in COPD: where do we stand? [J]. *Mediat Inflamm*, 2013, 2013 (5): 413735.

[19] 章秀,刘丽华,张艳红. 百令胶囊对肺肾两虚型 COPD 的疗效观察 [J]. *现代医院*, 2019, 19(7): 1069-1071.

[20] 曾时杰,童佳兵,张至强,等. 六味补气颗粒剂联合舒利迭对 COPD 稳定期患者免疫功能的影响 [J]. *湖北中医杂志*, 2018, 40(11): 10-13.

- [21] 彭丹,张宇祥,高建全,等. 金水宝胶囊联合 AVAPS 通气技术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]. 现代中西医结合杂志,2018,27(20):2178-2181.
- [22] 温敏勇,赵馥,徐运升,等. 健脾益胃化痰法对慢性阻塞性肺疾病急性加重期呼吸衰竭机械通气患者的免疫功能和脱机成功率的影响分析[J]. 中华中医药学刊,2018,36(4):920-922.
- [23] 王靓雅,刘冰,祖权,等. 补肺健脾益肾方治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病营养状况和对免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(22):182-187.
- [24] 杨华. 慢性阻塞性肺疾病的免疫治疗研究进展[J]. 山东医药,2014,54(45):104-106.
- [25] Jackutė J, Žemaitis M, Pranys D, et al. Distribution of CD4⁺ and CD8⁺ T cells in tumor islets and stroma from patients with non-small cell lung cancer in association with COPD and smoking[J]. *Medicina*, 2015, 51(5): 263-271.
- [26] Domagala-Kulawik J, Kwiecien I, Bielicki P, et al. Fas-positive lymphocytes are associated with systemic inflammation in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(2): 673-678.
- [27] 钱俊峰,王洪源,徐芳,等. 喘可治注射液联合舒利迭对老年 COPD 急性加重期患者 T 淋巴细胞亚群,炎症介质和凝血功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2018,38(20):4930-4932.
- [28] 星海霞,吕华,姚惠青,等. 参蛤河车胶囊辅助治疗对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者免疫功能及治疗效果的影响[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2019,11(5):26-29.
- [29] 郑石洲,何康,彭敏,等. 百令胶囊联合孟鲁司特钠对慢性阻塞性肺疾病患者呼吸功能和免疫功能的影响[J]. 广州中医药大学学报,2018,35(4):610-614.
- [30] 于维霞. 苓桂咳喘宁胶囊辅助治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰湿阻肺证疗效及对血清炎症因子和免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊,2018,36(6):1530-1533.
- [31] 杨益宝,冯玉清,梁爱武,等. 银杏叶提取物对慢性阻塞性肺疾病大鼠 T 细胞亚群的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(7):851-854.
- [32] WANG C Y, DING H Z, TANG X, et al. Effect of Liuweibuqi capsules on CD4⁺, CD25⁺, Foxp3⁺ regulatory T cells, helper T cells and lung function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease complicated with lung Qi deficiency [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(5): 2700-2711.
- [33] Sinhmita S, Boyden A W, Itani F R, et al. CD8⁺ T-cells as immune regulators of multiple sclerosis [J]. *Front Immunol*, 2015, 6:619.
- [34] Villarino A, Laurence A, Robinson G W, et al. Signal transducer and activator of transcription 5 (STAT5) paralogue dose governs T cell effector and regulatory functions [J]. *Elife*, 2016, doi:10.7554/eLife.08384.
- [35] Bettelli E, Carrier Y, GAO W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells [J]. *Nature*, 2006, 441(7090):235-238.
- [36] Bruchard M, Rebé C, Derangère V, et al. The receptor NLRP3 is a transcriptional regulator of TH2 differentiation [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(12):1292.
- [37] Connor L M, TANG S C, Cognard E, et al. Th2 responses are primed by skin dendritic cells with distinct transcriptional profiles [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(1): 125-142.
- [38] 杨莉平,欧阳瑶. DCs、Th1 及 Th2 细胞在 COPD 免疫机制中的作用研究 [J]. 医学综述, 2018, 24(22): 4427-4432.
- [39] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, COPD 诊断遵照慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版) [S]. 全科医学临床与教育, 2013, 9(11): 484-491.
- [40] 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, 1(11): 1-12.
- [41] 刘领,赵淑敏,杨霁,等. COPD 患者 Th1/Th2 平衡失调临床观察 [J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(9): 1335-1336.
- [42] 王成阳,刘向国,王传博,等. COPD 大鼠 T 细胞介导转录因子对 Th1/Th2 细胞调控的实验研究 [J]. 四川大学学报:医学版, 2014, 45(6): 941-945.
- [43] 肖祖克,孙慧,叶东,等. 炎琥宁对 COPD 大鼠肺组织 IL-12/STAT4, IL-4/STAT6 信号通路影响探讨 [J]. 江西医药, 2018, 53(1): 83-84.
- [44] 李代深. 利金方对慢性阻塞性肺疾病肺气虚证模型大鼠 Th1/Th2 的影响 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.
- [45] 张娟,左昔清,章建良,等. 慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者 Th1/Th2 变化趋势及中医辨证治疗对其影响的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(2): 451-455.
- [46] GU W, SONG L, LI X M, et al. Mesenchymal stem cells alleviate airway inflammation and emphysema in COPD through down-regulation of cyclooxygenase-2 via p38 and ERK MAPK pathways [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8733.
- [47] WANG H, PENG W, WENG Y, et al. Imbalance of

- Th17/Treg cells in mice with chronic cigarette smoke exposure [J]. *Int Immunopharmac*, 2012, 14 (4): 504-512.
- [48] Barcel B, Pons J, Ferrer J M, et al. Phenotypic characterization of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4⁺, CD25⁺ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking [J]. *Eur Respir J*, 2008, 31 (3): 555-562.
- [49] 陈博, 蒋永亮, 胡瑞成, 等. 调节性 T 细胞在 COPD 的免疫机制研究进展 [J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(9): 711-716.
- [50] Yanagisawa H, Hashimoto M, Minagawa S, et al. Role of IL-17a in murine models of COPD airway disease [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 312 (1): L122-L130.
- [51] 门翔, 尚喜雨. COPD 患者 Th17 细胞和 Treg 细胞介导的免疫应答变化及免疫失衡与肺功能的关系研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(12): 1826-1829.
- [52] 韩亚飞. Th17 细胞和 IL-17a 在慢性阻塞性肺疾病中的表达 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2017.
- [53] 张莉莉, 吴世满, 郭欢. 黄芪注射液对慢性阻塞性肺疾病患者外周血 Th17/Treg 细胞平衡的影响及意义 [J]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2017, 10 (3): 286-291.
- [54] 黄慧婷. 基于 Th17/Treg 通路探讨培土生金法对慢性阻塞性肺疾病的免疫调节及生存质量的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [55] 金晶, 王晶, 姚梓平, 等. 益气固表丸对 COPD 稳定期患者 Th17/Treg 平衡的影响 [J]. *新疆医科大学学报*, 2018, 41(9): 1182-1185, 1189.

[责任编辑 孙丛丛]