

# 慢性阻塞性肺疾病炎症反应机制及中医药治疗研究进展

郭思佳<sup>1</sup> 刘伟<sup>1</sup> 刘恩顺<sup>1</sup> 封继宏<sup>1</sup> 郝正华<sup>2</sup> 吴健广<sup>2</sup> 孙增涛<sup>1</sup>

(1 天津中医药大学第二附属医院,天津,300150; 2 天津中医药大学,天津,300193)

**摘要** 慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是呼吸系统常见的慢性气道炎症反应疾病。中医药在 COPD 的防治过程中作用显著,而调控炎症反应是其重要疗效机制之一。文章将就 COPD 炎症反应中发挥重要作用的炎症反应细胞和炎症反应因子,以及中医药对其干预作用作一简要综述。

**关键词** 慢性阻塞性肺疾病;炎症反应;中医药

## Review of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Inflammation Mechanism and Effect of Traditional Chinese Medicine Treatment

Guo Sijia<sup>1</sup>, Liu Wei<sup>1</sup>, Liu Enshun<sup>1</sup>, Feng Jihong<sup>1</sup>, Hao Zhenghua<sup>2</sup>, Wu Jianguang<sup>2</sup>, Sun Zengtao<sup>1</sup>

(1 Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China;

2 Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

**Abstract** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common chronic respiratory system inflammatory disease. Traditional Chinese medicine (TCM) has significant effect on the prevention and treatment of COPD, and regulating the inflammatory response is one of its important therapeutic mechanisms. This paper reviewed the inflammatory cells and inflammatory factors that involved in the inflammatory response of COPD and the intervention effects of TCM on COPD inflammation.

**Key Words** Chronic obstructive pulmonary disease; Inflammatory disease; Traditional Chinese medicine

中图分类号:R563.1;R2-03 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.10.047

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是以不完全可逆、呈进行性发展的气流受限为特征的慢性呼吸系统疾病<sup>[1]</sup>。其病程长,患病率、致残率及死亡率逐年攀升<sup>[2-3]</sup>,目前在全球死亡原因中排名第 4<sup>[4]</sup>。同时, COPD 严重危害人类的身体健康,影响患者生活质量,给家庭以及社会带来了沉重的经济负担。目前有关 COPD 的发病机制尚未达成共识,但多数专家普遍认为炎症反应是其发病的关键环节,且其以广泛累及气道、肺实质和肺血管的慢性炎症反应为特征<sup>[5-6]</sup>。香烟烟雾暴露等诱因可激活气道壁及肺泡中的炎症反应细胞,使其大量聚集,从而释放多种炎症反应递质及细胞因子等,破坏肺的结构并“瀑布式”的进一步促进炎症反应,最终造成气流受限等病理改变<sup>[7]</sup>。COPD 进入稳定期,即便去除危险因素(如香烟烟雾暴露、呼吸道感染等),这种慢性肺损伤仍然持续发生、发展<sup>[2]</sup>。因此,明确参与 COPD 炎症反应机制的各种

炎症反应细胞及其分泌和释放的多种炎症反应递质和细胞因子对 COPD 的防治具有十分重要的意义。

慢阻肺归属属于中医“咳嗽”“喘”“肺胀”等范畴,主要特点是胸部胀满,喘息上气,咳嗽痰多,烦躁,心悸,面色晦暗,或唇甲紫绀,脘腹胀满,肢体浮肿等。其病程缠绵,时轻时重,经久难愈,严重者可出现神昏、痉厥,出血,喘脱等危重症候。其病因病机多因久病肺虚,痰浊潴留,而致肺不敛降,气还肺间,肺气胀满,每因复感外邪,诱使病情发作或加剧。病变首先在肺,继则影响脾、肾、后期病及于心。病理因素主要为痰浊、水饮、血瘀互为影响,兼见同病。治疗原则抓住治标、治本两个方面,驱邪与扶正共施,依其标本缓急,有所侧重。我们就慢阻肺炎症反应机制及中医药干预治疗作简要综述。

### 1 炎症反应细胞

大量研究者明确 COPD 气道炎症反应的细胞学改变,遂对患者痰液、支气管肺泡灌洗液和支气管

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:2011DFA32750); 国家自然科学基金项目(编号:81403222)

作者简介: 郭思佳(1985—),男,医学博士,主治医师,研究方向:主要从事中西医结合防治呼吸系统疾病的临床及科研工作

通信作者: 孙增涛(1963—),医学博士,教授,主任医师,研究方向:主要从事中西医结合防治呼吸系统疾病的临床、科研及教学工作, E-mail: sz20042@eyou.com

黏膜组织进行检测,发现与 COPD 炎性反应机制密切相关的炎性反应细胞以中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞为主,另外嗜酸性粒细胞、肥大细胞等也参与其中<sup>[8]</sup>。

**1.1 中性粒细胞** 中性粒细胞是免疫系统中起防御作用的细胞,可以吞噬和降解细菌,从而形成炎性反应的重要防御机制,但不利的是当中性粒细胞相对过多时,其可释放毒性氧自由基,使肺组织局部损伤加重,延长并加重炎性反应。因此,中性粒细胞的趋化和活化被认为是 COPD 气道炎性反应发生的核心环节。有研究针对不同分期 COPD 患者进行支气管活检,结果显示 COPD 稳定期患者较健康志愿者腺体、黏膜下层等部位的中性粒细胞数量明显增多;在急性加重期,黏膜下层和上皮下膜组织的中性粒细胞数量又较稳定期进一步增加。研究证实,COPD 患者痰液及支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞数量明显升高,且其与疾病严重程度呈正相关<sup>[9]</sup>,而且这种增加不因戒烟而停止<sup>[10]</sup>。COPD 患者气道中趋化因子如白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8) 和白三烯-B4 (leukotriene-B4, LTB4) 等常常显著增多,而 IL-8 和 LTB4 被认为是中性粒细胞最强的化学诱导剂,可进一步刺激中性粒细胞向肺组织聚集<sup>[11-12]</sup>。当烟雾中有害颗粒、粉尘和细菌等进入气道后,可刺激呼吸道上皮细胞产生多种炎性反应递质,刺激中性粒细胞释放基质金属蛋白酶、中性粒细胞弹性蛋白酶和组织蛋白酶,引起组织损伤和黏液高分泌状态<sup>[13]</sup>,最终导致支气管和肺实质的多种病理变化,促进 COPD 的发生与发展。

**1.2 淋巴细胞** COPD 患者支气管黏膜活检或手术肺切除标本均提示 COPD 患者的气道内确实存在黏膜充血水肿,黏液腺体增生,气道重塑及炎性反应细胞浸润等病理改变,其中包含大量 T 淋巴细胞,且其炎性反应细胞浸润随 COPD 病情加重而越发明显。因 T 淋巴细胞可释放多种淋巴因子参与炎性反应,因此其在 COPD 气道炎性反应及阻塞等病理过程中发挥重要作用。有研究证实 COPD 患者的气道和肺实质中 T 淋巴细胞总数,尤其是 CD8<sup>+</sup>T 细胞数量明显增加,并与气流受限的严重程度相关;而 COPD 患者气道上皮内 CD4<sup>+</sup>T 细胞的增加可分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 等细胞因子,激活基质金属蛋白酶-9 (Matrix Metalloproteinase-9, MMP-9),从而参与细胞外基质破坏,导致肺气肿发生<sup>[14]</sup>。对吸烟和从不吸烟的 COPD 患者气道炎性

反应特征进行研究的结果表明,2 组 COPD 患者的气道壁中炎性反应细胞 (CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T 细胞) 数量均明显增加,从不吸烟者 CD4<sup>+</sup>T 细胞数量较高,而吸烟者的 CD8<sup>+</sup>T 细胞数量较高<sup>[15]</sup>。另有研究表明,支气管管壁中 B 淋巴细胞数量也有所增加,这提示 B 细胞可能通过产生抗烟草或细胞外基质成分的抗体参与炎性反应和肺气肿的发展过程<sup>[16]</sup>。

**1.3 巨噬细胞** 巨噬细胞是一种可吞噬细菌的重要效应细胞,在宿主防御中起重要作用,其被认为在启动 COPD 气道炎性反应中起决定性作用。研究表明,吸烟者、COPD 患者及 COPD 动物模型的气道、肺实质、痰液和支气管肺泡灌洗液中的巨噬细胞数量均显著增加<sup>[17-19]</sup>。香烟烟雾中的有害颗粒物等可刺激巨噬细胞在气道壁和管腔内聚集,并使其激活,从而释放产生 IL-8、TNF- $\alpha$  和 LTB4 等炎性递质<sup>[20]</sup>,引起组织损伤,使终末气道发生慢性炎性反应。另外,巨噬细胞还可促进组织蛋白酶及基质金属蛋白酶的释放,导致蛋白酶/抗蛋白酶失衡,引起肺气肿<sup>[21]</sup>。

**1.4 嗜酸性粒细胞** 嗜酸性粒细胞是哮喘患者气道炎性反应的主要作用细胞,其在 COPD 发生发展中的作用尚存争议。有研究显示,COPD 患者痰液和支气管肺泡灌洗液中的嗜酸粒细胞数量较健康对照组显著增高<sup>[22]</sup>,这提示其可能参与 COPD 患者气道炎性反应的病理过程。嗜酸性粒细胞数量在 COPD 急性加重时会进一步增加,部分原因可能与病毒和细菌感染有关<sup>[23-24]</sup>。同时 COPD 急性加重期,嗜酸性粒细胞产物如嗜酸性粒细胞阳离子蛋白的增加可导致肺组织损伤和重塑<sup>[25]</sup>,使疾病严重恶化,导致肺功能下降<sup>[12]</sup>。

**1.5 肥大细胞** COPD 气道壁中同时可见肥大细胞的数量增加<sup>[25]</sup>,肥大细胞可能通过释放多种炎性反应因子,如 IL-6 和 TNF- $\alpha$  等,促进炎性反应发生,造成血管新生和组织纤维化,从而参与 COPD 患者的气道结构重塑。

## 2 炎性反应递质

**2.1 白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1)** IL-1 是一种具有广泛生物学活性的炎性反应因子,主要由巨噬细胞产生,可作用于机体的多个系统,在免疫调节、炎性反应等过程中发挥重要作用。大量研究证明 IL-1 与 COPD 的发病有关<sup>[26-27]</sup>,其中贺丽雅等<sup>[28]</sup>研究发现,血清 IL-1 $\beta$  在 COPD 急性发作期及缓解期均明显高于健康对照组。

**2.2 白细胞介素-5 (Interleukin-5, IL-5)** 研究发

现, COPD 患者在急性加重期外周血中 IL-5 明显升高<sup>[29]</sup>, 而 COPD 缓解期虽然炎症反应症状明显减轻, 但 IL-5 水平仍然持续升高, 并引起组织持续损伤, 这提示 IL-5 参与了 COPD 的发生、发展过程, 是导致 COPD 病情进行性发展的重要原因。

**2.3 白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)** COPD 稳定期患者血清中 IL-6 等炎症反应递质处于高表达水平, 明显高于健康人群<sup>[30-32]</sup>, 同时, COPD 急性加重期患者 IL-6 水平与患者的症状、肺功能水平密切相关<sup>[33]</sup>。Charles 等<sup>[34]</sup>采用 IL-6 转基因小鼠进行研究发现, 过度表达的 IL-6 可导致肺泡壁破坏, 肺泡腔扩大, 气道上皮纤维化, 进而导致气道壁增厚、气管周围单核细胞浸润等气道重塑现象。

**2.4 白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8)** COPD 患者痰液及支气管肺泡灌洗液中 IL-8 的表达水平明显高于正常人群, 且其与第 1 秒用力肺活量 (FEV<sub>1</sub>), 第 1 秒用力肺活量/用力肺活量 (FEV<sub>1</sub>/FVC) 均呈负相关<sup>[35]</sup>。徐少华等<sup>[36]</sup>研究表明, COPD 患者急性加重时痰液中 IL-8 表达水平显著升高, 局部气道炎症反应明显增强, 这与气道阻塞情况密切相关。吴晓昇等<sup>[37]</sup>研究认为 IL-8 是一种内源性细胞因子和炎症反应递质, 参与了 COPD 发生和发展的全过程, 在一定程度上反映了 COPD 炎症反应的严重程度。

**2.5 白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17)** IL-17 主要通过诱导基质细胞产生和释放中性粒细胞活化因子, 从而间接发挥中性粒细胞活化作用, 其还可以增加细胞间黏附分子-1 表达, 刺激上皮细胞、内皮细胞或成纤维细胞等产生 IL-8、粒——巨噬细胞集落刺激因子 (Granulocyte-macrophage colony Stimulating Factor, GM-CSF) 和前列腺素-E<sub>2</sub> (Prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>), 参与气道炎症反应过程<sup>[38]</sup>。IL-17 的浓度增高可导致血管内皮损伤, 促进免疫黏附及微血栓形成, 同时抑制内皮修复机制, 加剧血管受损, 导致肺损伤, 加剧肺功能下降<sup>[39]</sup>。

**2.6 TNF- $\alpha$**  COPD 急性加重时外周血清和诱导痰上清液中 TNF- $\alpha$  均明显高于缓解期水平, 并与 FEV<sub>1</sub>.0% 预测值呈负相关, 提示 TNF- $\alpha$  在 COPD 气道炎症反应的持续中起重要作用, 促进 COPD 的发生和发展<sup>[40]</sup>。另有研究提示 COPD 患者血清 TNF- $\alpha$  水平升高, 可能还受其他全身因素影响, 如: 1) COPD 患者可能存在低氧血症等情况, 而体外缺氧又可引起人巨噬细胞系产生 TNF- $\alpha$  增多; 2) 部分 COPD 患者存在的慢性右心衰竭同样可能造成血清 TNF- $\alpha$  增多<sup>[41]</sup>。

**2.7 C 反应蛋白 (C-reaction protein)** 靳娜等<sup>[42]</sup>研究显示 COPD 稳定期患者血清 CRP 水平明显高于健康人。易辉等<sup>[43]</sup>研究发现 COPD 患者急性发作期时血清 CRP 和 IL-6 水平明显高于对照组, 经抗炎治疗后, 上述炎症反应因子水平明显降低, 但仍高于对照组, 提示 CRP 和 IL-6 与 COPD 炎症反应急性加重以及病情的发生和发展密切相关, 同样证明 COPD 患者在缓解期仍有持续存在的气道慢性炎症反应。

### 3 COPD 中医证候特点

林琳等<sup>[44]</sup>研究 COPD 急性加重期中医证候分布规律结果显示各证型主要波及肺脾肾三脏亏虚与痰浊淤血水饮阻滞, 所得证型分布结果与气虚痰浊互结这一基本病机密不可分, 在 COPD 急性加重期证候构成中, 独立证型少见, 多为兼夹证, 单纯实证或虚证少见, 多为虚实夹杂证。徐丹等<sup>[45]</sup>对 2241 例慢阻肺患者中医证型分布及用药规律研究显示 COPD 急性发作期患者证型以痰浊、痰瘀、痰热为主, 同时兼有肺肾气虚, 阴虚肺燥。中医治疗以止咳化痰平喘为主, 兼考虑滋阴润燥。王至婉等<sup>[46]</sup>研究发现慢阻肺常见证候 14 个 (痰热郁肺、外寒内饮、肺气虚、肾气虚、肺肾气虚、肺阴虚、肺肾气阴两虚、血瘀证、痰瘀阻肺、肾阴虚、肺肾阴虚、脾气虚、肺脾气虚和痰湿阻肺)。

### 4 中医药可通过干预 COPD 炎症反应相关机制以治疗该病

刘明伟等<sup>[47]</sup>研究中药雾化治疗对慢阻肺大鼠气道炎症反应影响显示: 麻黄、知母、远志、柴胡、桔梗、连翘、金银花、夏枯草、甘草、百部等中药雾化能减轻支气管肺组织炎症反应细胞在肺内聚集, 抑制炎症递质 IL-8、TNF- $\alpha$  的产生, 对 COPD 大鼠肺具有保护作用。郭思佳等<sup>[48-50]</sup>研究发现, 给予补肺颗粒干预后, 大鼠血清 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 均降低, 表明其可以降低炎症因子水平。应用补肺颗粒治疗后慢阻肺稳定期患者血清 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等炎症因子水平均有所降低, 其中 IL-8 和 TNF- $\alpha$  减少尤为明显 ( $P < 0.05$ )。补肺颗粒能减轻慢阻肺稳定期患者炎症反应, 改善患者生活质量, 改善肺功能, 延缓患者病情进展。田怡<sup>[51]</sup>研究发现消喘膏贴敷疗法可降低 COPD 稳定期患者气道 IL-8 水平, 从而起到减轻气道炎症反应的作用。熊玲玲<sup>[52]</sup>研究发现益肺健脾方可显著改善 COPD 模型大鼠肺功能和病理损伤, 降低 COPD 模型大鼠 BALF 中 IL-8、IL-17、TNF- $\alpha$  及 MMP-9 水平, 通过减轻气道炎症反应

来达到治疗目的。陈炜等<sup>[53]</sup>研究故芪益肺汤对慢阻肺大鼠模型细胞因子网络紊乱的干预作用,结果表明故芪益肺汤可降低 TNF- $\alpha$  的水平,上调白细胞介素-4 (Interleukin-4, IL-4) 及白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10) 的水平,可调节细胞因子的紊乱,纠正 Th1/Th2 失衡,对延缓 COPD 的发生、发展,具有较明显的干预作用。

## 5 结语

综上所述,炎症反应细胞和炎症反应递质在 COPD 发生发展过程中具有重要作用。由于 COPD 的发生和发展是多种因素、多个环节相互作用的结果,中医药在慢阻肺的预防与治疗中有重要作用,发挥中医药的特色优势,对于慢阻肺的认识、预防、治疗具有重要意义,且炎症反应细胞和炎症反应递质种类繁多,因此本文仅对此做了简要综述。随着研究的进一步深入,对于 COPD 炎症反应机制的认识必将不断发展,中医药对慢阻肺炎性反应机制的干预治疗认识必将不断发展,可为寻找新的药物作用靶点提供思路,可为中医药预防治疗慢阻肺阐明机制,有利于提高 COPD 的防治水平。

## 参考文献

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [S]. 2007, Accessed March 28.
- [2] Rabe KF, Wedzicha JA. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2011, 378 (9795) : 1038-1047.
- [3] Martinez FJ, Donohue JF, Rennard SI. The future of chronic obstructive pulmonary disease treatment difficulties of and barriers to drug development [J]. *Lancet*, 2011, 378 (9795) : 1027-1037.
- [4] Rabe KF, 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.
- [5] Jeffery PK. Remodelling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Proceedings of the ATS*, 2004, 1 (3) : 176-183.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版) [S]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30 (1) : 8-17.
- [7] Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms [J]. *Eur Respir J*, 2003, 22 (4) : 672-688.
- [8] 范秀, 潘海燕. 炎症递质在慢性阻塞性肺疾病气道炎症反应中的作用 [J]. *中国医药*, 2012, 7 (11) : 1485-1486.
- [9] Rovina N, Dima E, Gerassimou C, et al. Interleukin-18 in induced sputum: association with lung function in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Med*, 2009, 103 (7) : 1056-1062.
- [10] Louhelainen N, Ryttilä P, Haahtela T, et al. Persistence of oxidant and protease burden in the airways after smoking cessation [J]. *BMC Pulm Med*, 2009, 5 (9) : 25.
- [11] Corhay JL, Henket M, Nguyen D, et al. Leukotriene B4 contributes to exhaled breath condensate and sputum neutrophil chemotaxis in COPD [J]. *Chest*, 2009, 136 (4) : 1047-1054.
- [12] Bathoorn E, Kerstjens H, Postma D, et al. Airways inflammation and treatment during acute exacerbations of COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008, 3 (2) : 217-229.
- [13] Bartoli ML, Di Franco A, Vagaggini B, et al. Biological markers in induced sputum of patients with different phenotypes of chronic airway obstruction [J]. *Respiration*, 2009, 77 (3) : 265-272.
- [14] Lofdahl MJ, Roos-Engstrand E, Pourazar J, et al. Increased intraepithelial T-cells in stable COPD [J]. *Respir Med*, 2008, 102 (12) : 1812-1818.
- [15] Tsuda Y, Noguchi T, Mochizuki H, et al. Patients with mild-to-moderate asthma may develop clinically significant chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respirology*, 2009, 14 (4) : 529-536.
- [16] Van der Strate BW, Postma DS, Brandsma CA, et al. Cigarette smoke-induced emphysema: A role for the B cell? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173 (7) : 751-758.
- [17] Gorska K, Krenke R, Domagala-Kulawik J, et al. Comparison of cellular and biochemical markers of airway inflammation in patients with mild-to-moderate asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an induced sputum and bronchoalveolar lavage fluid study [J]. *Physiol Pharmacol*, 2008, 59 (Suppl 6) : 271-283.
- [18] Tsumakidou M, Koutsopoulos AV, Tzanakis N, et al. Decreased small airway and alveolar CD83 + dendritic cells in COPD [J]. *Chest*, 2009, 136 (3) : 726-733.
- [19] Gordon LS. Understanding inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the process begins [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167 (8) : 1045-1046.
- [20] Sarir H, Mortaz E, Karimi K, et al. Cigarette smoke regulates the expression of TLR4 and IL-8 production by human macrophages [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2009, 5 (6) : 12.
- [21] Wallace AM, Sandford AJ, English JC, et al. Matrix metalloproteinase expression by human alveolar macrophages in relation to emphysema [J]. *COPD*, 2008, 5 (1) : 13-23.
- [22] Bafadhel M, Saha S, Siva R, et al. Sputum IL-5 concentration is associated with a sputum eosinophilia and attenuated by corticosteroid therapy in COPD [J]. *Respiration*, 2009, 78 (3) : 256-262.
- [23] Hewson CA, Jardine A, Edwards MR, et al. Toll-like receptor 3 is induced by and mediates antiviral activity against rhinovirus infection of human bronchial epithelial cells [J]. *Virology*, 2005, 79 (19) : 12273-12279.

- [24] Zagai U, Skold CM, Trulsson A, et al. The effect of eosinophils on collagen gel contraction and implications for tissue remodeling[J]. Clin Exp Immunol, 2004, 135(3):427-433.
- [25] O'Donnell R, Breen D, Wilson S, et al. Inflammatory cells in the airways in COPD[J]. Thorax, 2006(61):448-454.
- [26] 文富强, 申永春. 慢性阻塞性肺疾病的抗炎治疗证据和重要性[J]. 中国医刊, 2011, 46(12):87.
- [27] 范春红, 李时悦. IL-32、INF- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$  与慢性阻塞性肺疾病的研究[J]. 中国医药导报, 2011, 8(3):17-19.
- [28] 贺丽雅, 杨爱民, 刘豹, 等. IL-8、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平在 COPD 发病中意义的探讨[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(5):392-394.
- [29] 金梅, 季志宇, 范丽芳, 等. 血清 IL-5、TNF- $\alpha$  检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床意义[J]. 临床军医杂志, 2013, 41(2):130-131.
- [30] Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis[J]. Thorax, 2004, 59(7):574-580.
- [31] 孟聪. COPD 稳定期患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平测定及分析[J]. 山东医药, 2011, 51(3):58-59.
- [32] 刘炜, 葛正行, 李波. 慢性阻塞性肺疾病患者中医体质分布特点及其与证候的关系研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(20):3587.
- [33] Chaouat A, Savale L, Chouaid C. Production by role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension[J]. Chest, 2009, 136(3):678-687.
- [34] Steiner MK, Syrkina OL, Kolliputi N, et al. Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension[J]. Circ Res, 2009, 104(2):236-244.
- [35] 吴荣华, 许健辉, 黄平, 等. COPD 患者血清 IL-8、hs-CRP 水平变化的临床研究[J]. 中国当代医药, 2011, 18(19):28-30.
- [36] 徐少华, 王伟, 张颖, 等. 慢性阻塞性肺疾病不同分期全身炎症反应与气道炎症反应的变化及相互关系[J]. 中国老年学杂志, 2004, 24(7):589-590.
- [37] 吴晓昇, 董必文, 魏静, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清白细胞介素-6、白细胞介素-8 与肺功能水平的相关性分析[J]. 中国现代医生, 2012, 50(31):36-37.
- [38] 周正, 王艳丽. 慢性阻塞性肺疾病患者血浆 IL-17 水平变化及其与 IL-6、LTB4 的相关性[J]. 江苏医药, 2010, 36(17):1997-1999.
- [39] 陈艺慧, 关键. 白细胞介素-17 与慢性阻塞性肺疾病[J]. 国际内科学杂志, 2008, 35(8):473-476.
- [40] 穆林, 刘绍坤, 向旭东. 慢性阻塞性肺疾病患者的全身炎症反应与气道炎症反应的变化及相互关系[J]. 中外医疗, 2011(30):4-7.
- [41] 袁凤云, 霍建民. IL-13 和 TNF- $\alpha$  在支气管哮喘及慢性阻塞性肺疾病(COPD)中的临床研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2007, 28(2):154-157.
- [42] 靳娜, 张陆齐, 刘天婵. COPD 稳定期患者血清 IL-1、IL-6、hsCRP 水平的测定及分析[J]. 临床荟萃, 2012, 27(20):1794-1795.
- [43] 易辉, 王树立, 崔江禹. COPD 患者 C 反应蛋白、TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-6 临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(3):534-537.
- [44] 林琳, 胡旭贞. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期中证候规律的初步探讨[J]. 广州中医药大学学报, 2008, 25(1):1-4.
- [45] 徐丹, 高振, 李凤森, 等. 2241 例慢阻肺患者中医证型分布及用药规律研究[J]. 中医药临床杂志, 2010, 22(4):300-301.
- [46] 王至婉, 李建生, 余学庆, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候诊断标准的建立[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7):971-975.
- [47] 刘明伟, 王忠平. 中药雾化治疗对慢阻肺大鼠气道炎症反应的研究[J]. 实用药物与临床, 2010, 13(5):327-329.
- [48] 郭思佳, 孙增涛, 刘恩顺, 等. 补肺颗粒对慢性阻塞性肺疾病稳定期模型大鼠血清炎症因子水平的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(11):2376-2378-2398.
- [49] 郭思佳, 孙增涛, 李月川, 等. 补肺颗粒对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  及 TGF- $\beta$ <sub>1</sub> 水平的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(12):2933-2934.
- [50] 郭思佳, 孙增涛, 李月川, 等. 补肺颗粒对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清炎症因子水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(2):235-238.
- [51] 田怡. 消喘膏贴敷疗法对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者气道炎症反应的影响[D]. 北京:北京中医药大学, 2011.
- [52] 熊玲玲. 益肺健脾方对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠的防治作用及机制探讨[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2014.
- [53] 陈炜, 张念志, 韩明向, 等. 故菴益肺汤对慢阻肺大鼠模型细胞因子网络紊乱的干预作用[J]. 临床肺科杂志, 2007, 12(5):471-472.

(2014-11-06 收稿 责任编辑:张文婷)