

· 综述 ·

中医药干预慢性阻塞性肺疾病 Th1/Th2 平衡的研究进展[※]林达淮¹ 叶向丽^{2▲} 陈思仪¹ 王河山¹ 李 煌¹

摘 要 慢性阻塞性肺疾病(COPD)系以持续的呼吸道症状与气流受限为特征的疾病,是全球发病率与死亡率均较高的疾病。辅助性T细胞1(Th1)与辅助性T细胞2(Th2)细胞是CD4⁺T细胞在受到外界刺激特异性分化产生的细胞,二者在正常情况下的比例Th1/Th2处于稳定状态。COPD发病机制尚未完全阐明,已知免疫失衡是其中的重要部分,并且在疾病的不同阶段存在着不同程度的免疫失衡,Th1细胞在COPD稳定期优势表达,Th2细胞在COPD急性加重期(AECOPD)优势表达。众多研究表明众多中药单体成分、单味中药、中药复方都对COPD不同阶段的Th1/Th2免疫失衡具有一定调节作用,本文通过对Th1/Th2免疫失衡的机制分析及该平衡在COPD中的机制以及不同成分,不同中药及复方对免疫失衡的调节作用,为中医药防治COPD及进一步深入研究提供依据。

关键词 中医药;慢性阻塞性肺病(COPD);Th1/Th2;研究进展

慢性阻塞性肺病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种在全世界范围内都广泛发生并引起死亡的病症,其重要特征为持续性的呼吸道症状、呼气气流受限且非完全可逆^[1]。普通患者常出现咳嗽、咳痰、呼吸困难的症状,有些特定患者若持续暴露在高危环境下(如烟草燃烧产生的烟雾、化学品,生物燃料及各种职业粉尘环境),易出现症状的急性恶化^[2],而此类患者在治疗过程中的成本也随之增高,因此在未来几年COPD都将成为造成医疗负担逐步上升的一大重要问题。据统计,全世界在2011年始便有约6亿的COPD患者^[3],因此COPD的预防与治疗非常重要。有众多分子靶向药物与细胞因子靶向药物也有望在COPD的治疗中产生积极作用^[4]。目前,中医药领域对COPD的干预治疗取得了一定的进展,有研究通过中医药联合常规西药^[5]、穴位治疗^[6]、内服外用^[7]等多种方法完成对COPD稳定期及不同合并症患者的治疗。因此,中医药在COPD的治疗中有相当

的潜力与前景。

肺的外周慢性炎症常常影响小气道的重建与狭窄以及肺实质的破坏,从而导致肺泡附着物因肺气肿而失去附着、丧失作用,最终影响COPD患者的进行性通气受限,并随着患者病情恶化而逐渐加重^[8]。COPD存在的炎症相关刺激会引导CD4⁺T细胞分化成为Th1细胞或Th2细胞,两类效应细胞各自发挥不同的功能。Th1细胞通过增强细胞毒性T细胞的杀伤能力参与细胞免疫应答;而Th2细胞通过刺激B细胞产生的抗体与抗原相结合而发挥作用,即体液免疫^[9]。二者在COPD的不同阶段会有不同表现(偏倚反应)。Th1细胞在COPD病发时会出现高度的活跃^[10],并在稳定期都具有相当的优势;而Th2细胞多在AE-COPD(急性加重期)产生偏倚^[11]。但Th1/Th2细胞的偏倚会导致COPD患者呼吸困难、呼吸衰竭恶化与炎症反应愈加剧烈。

近年来,有众多中医药领域的学者开展了有关中医药干预COPD中Th1/Th2免疫平衡的研究,且主要停留在复方与单体药物对COPD免疫失衡或抗炎的机制研究,但总结、归纳较少。本文旨在通过对中药单体或复方调控Th1/Th2免疫平衡进而影响COPD炎症效应进行总结,为未来中医药预防COPD提供理论依据。

※基金项目 2023年福建省自然科学基金面上项目(No.2023J01670);2022年福建省科技厅引导性项目(No.2022Y0036);2022年福建省卫生健康委面向农村和城市社区推广适宜技术资助项目(No.2022TG008)

▲通信作者 叶向丽,女,副主任医师。研究方向:呼吸系统疾病的临床与科研。E-mail: yxl452000@163.com

• 作者单位 1. 福建中医药大学药学院(福建 福州 350122); 2. 福建医科大学附属协和医院(福建 福州 350001)

1 Th1/Th2 平衡特性

COPD 的炎症反应会刺激 CD4⁺T 细胞特异性分化,在白细胞介素(IL)-12、 γ 干扰素(IFN- γ)的刺激下分化成为 Th1 细胞;在 IL-4 的刺激下分化与 Th2 细胞^[12]。其中 IL-12 与 γ 干扰素通过使 CD4⁺T 细胞激活信号传导及转录激活因子(STAT)4 和 T-bet 进而分化为 Th1;IL-4 则刺激 CD4⁺T 细胞激活表达 STAT6 和 GATA3 而分化为 Th2。其中 Th1 细胞作为抵御细胞内病原体(包括原生动、细菌、病毒)的关键参与者^[13],同时还能自分泌 IFN- γ 与 IFN- γ 受体结合并激活 STAT1 进而诱导 T-bet 激活 Th1,从而高效参与免疫反应。Th2 则通过分泌 IL-4 快速激活 STAT6,从而快速

诱导 GATA3 激活 Th2 细胞,与 Th1 不同,Th2 主要参与机体寄生虫感染方面的免疫。COPD 的炎症反应包括自然免疫(中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞等)以及适应性免疫应答(T 淋巴细胞、B 淋巴细胞)^[14]。以 Th1/Th2 细胞主导的适应性免疫应答中, Th1 细胞主要通过分泌白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和干扰素- γ (IFN- γ)介导细胞免疫。Th2 细胞产生 IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-13 介导体液免疫^[15]。在正常机体中的 CD4⁺T 细胞、Th1/Th2 细胞、TH17 细胞、Treg 细胞共同控制着促炎细胞因子与抗炎细胞因子的平衡,并以此为基础维持着呼吸道免疫系统的稳态,而 COPD 的发生会引起各亚群不稳定增殖,从而引起免疫失衡,加重炎症。见图 1。

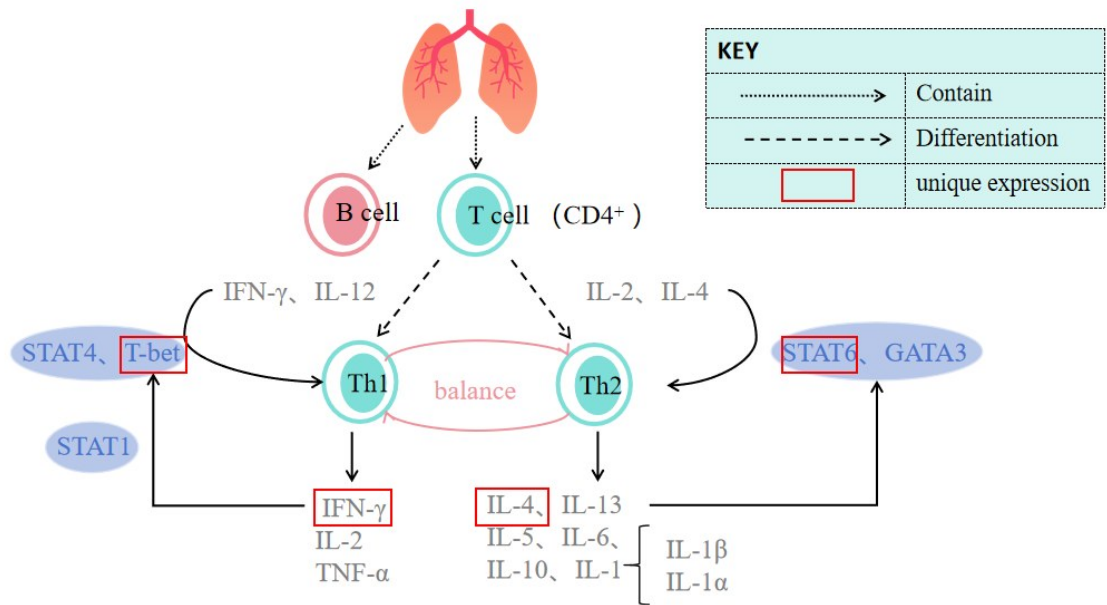


图 1 肺实质中 Th1、Th2 细胞分化机制图

2 Th1/Th2 免疫平衡在 COPD 中的作用

体内的 Th1/Th2 细胞与促炎细胞因子和抗炎细胞因子的免疫失衡与 COPD 的发病机制有一定关联。有学者^[16]在 CSE(香烟烟雾提取物)对 COPD 中细胞因子对 Th1/Th2 平衡影响的研究中表明,COPD 患者体内外周血单核细胞(PBMC)的 IFN- γ 较高,IL-4 较低,即 COPD 患者外周血中 Th1 细胞比例升高而 Th2 细胞比例降低,血浆环境偏向 Th1 细胞的免疫失衡。同时,有研究^[17]发现 COPD 急性加重期(AECOPD)患者 IL-4 水平高于稳定期患者,说明 AECOPD 的体内 Th2 水平出现偏向 Th2 细胞的免疫失衡。Th1/Th2 免疫失

衡与其引起的细胞因子的分泌也被证实会导致免疫损伤。Th2 细胞因子分泌升高,系免疫功能下降的表现^[18],COPD 患者的 TNF- α 、IFN- γ 、IL-4 和 IL-6 水平均高于健康人群,其中 TNF- α 、IL-6 为 Th2 细胞分泌的促炎细胞因子,IL-4 为 Th2 细胞分泌的抗炎细胞因子,并且 IFN- γ 会抑制 Th2 细胞的功能,刺激免疫细胞参与气道炎症,同时还有研究^[19]表明其可促进干扰素的表达,从而促进肺巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶-12(MMP-12),进一步引起肺组织破坏并推进肺气肿的形成。

目前该领域内众多研究表明,COPD 发展过程各阶段均引发了 Th1/Th2 细胞平衡的变化。二者在

COPD 的不同阶段会有不同表现(偏向反应), Th1 细胞在 COPD 病发时及稳定期都具有相当的优势, 而 Th2 细胞多在 AECOPD(急性加重期)出现优势。有研究^[20]发现, 组蛋白甲基转移酶 SUV39H1 控制 Th1 细胞的静默状态, 并通过此状态调节 Th1/Th2 细胞的免疫平衡。同时, 有学者^[21]提出肺部染色体段落 miR-29b 对 Th1/Th2 细胞分化平衡有影响, 并且此段落介导了 Nrf2(一种氧化应激调节剂)广泛参与 COPD。

3 中医药干预 COPD 中 Th1/Th2 免疫平衡

3.1 单味中药干预 COPD 中 Th1/Th2 免疫平衡实例

厚朴具有燥湿消痰、下气除满的功效^[22]。和厚朴酚是从厚朴和凹叶厚朴中提取出的成分, 具有一定的抗炎及抑制炎症细胞因子产生的作用。有学者^[23]研究发现, 和厚朴酚能够通过抑制 T 细胞 North 通路中多种蛋白的表达从而显著降低 Th1 细胞的水平与 Th1/Th2 细胞的比值, 并调节多种细胞因子(如 IFN- γ 、IL-17、IL-4 和 IL-10), 进而减轻了 Th1/Th2 细胞失衡引起的过度炎症反应。

法半夏为天南星科植物半夏的炮制加工品, 具有燥湿化痰的作用。有研究^[24]表明生半夏与法半夏的水提液都可以调节 Th1、Th2 细胞的比例, 通过影响免疫平衡, 减轻炎症反应而治疗 COPD。

阿胶性平, 味甘, 具有补血滋阴、润燥止血的作用。有学者^[25]发现阿胶可从转录水平和蛋白表达水平上抑制异常活化的免疫应答, 即下调 IL-12、IFN- γ 蛋白、T-bet mRNA 的过度表达, 使 Th1 亚群比例降低, 减少促炎因子的分泌, 并恢复 Th1/Th2 免疫平衡。

冬虫夏草系麦角菌科真菌冬虫夏草菌寄生在蝙蝠蛾科幼虫上的子座和幼虫尸体的干燥复合体, 具有补肾益肺、止血化痰的作用。中医认为 COPD 的主要原因是肺肾两虚, 而冬虫夏草为滋补壮阳药。有研究^[26]发现冬虫夏草可以有效抑制炎症及促炎因子在肺部的聚集激活, 同时有学者^[27]认为冬虫夏草可以促使大鼠树突状细胞产生 Th1 细胞因子, 与调节 Th1/Th2 平衡有关。同时也有部分文献^[28]表明发酵虫草菌粉能够促进 IFN- γ 分泌, 降低 IL-4 分泌来调节 Th1/Th2 平衡防治 COPD, 并提示 S100A11 蛋白、组织蛋白酶 B、D、补体 C3、谷胱甘肽氧还蛋白可能是其作用靶点。

黄芩系唇形科植物黄芩的干燥根, 性寒, 味苦。

具有清热燥湿、泻火解毒、止血、安胎的作用。有学者发现^[29]汉黄芩素为天然有效的治疗 COPD 药物, 其通过降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平改善 COPD, 并表明该物质对 COPD 的影响具有一定的剂量依赖性, 即高剂量者较低剂量者效果更为显著。

化橘红为芸香科植物化州柚或柚未成熟或近成熟的外果皮加工而成, 具有理气宽中、燥湿化痰的作用。临床多用于治疗咳嗽、痰多等肺部疾病。有研究^[30]表明, 柚皮素可调节 EGFR-PI3K-Akt 信号通路和 ERK/MAPK 信号通路, 通过抑制 ROS 产生与 NF- κ B 的活化, 降低炎症细胞与促炎因子的水平从而治疗 COPD。

白头翁是毛茛科植物白头翁的干燥根, 性寒, 味苦, 具有清热解毒、凉血止痢的作用。现代研究表明白头翁具有抗炎、抗病毒的作用。有研究^[31]发现白头翁中的一种五环三萜类化合物白头翁皂苷 B4 对 COPD 有一定治疗作用。其通过抑制 Th1 细胞中的 IL-12/STAT4 信号通路以及促进 Th2 细胞中的 IL-4/STAT6 信号通路来调节 Th1/Th2 免疫平衡从而治疗 COPD。

泽漆是大戟科植物, 有化痰止咳、利水消肿的作用。有学者^[32]研究发现, 泽漆水提物能够降低 IL-12、T-bet、STAT4 的 mRNA 表达, 抑制 Th1 细胞的免疫亢进, 同时升高 IL-4、STAT6、GATA3 的 mRNA 表达, 增强 Th2 细胞的免疫功能, 对二者的调节是泽漆控制 Th1/Th2 平衡的基础, 并以此控制 COPD 炎症。

可见, 众多中药在 COPD 的治疗方面都具有相当显著的作用, 且大都通过调节抗炎细胞因子的分泌来实现的, 并与各信号通路有关。其部分药材为中药中具有解毒抗炎、化痰益肺的药材, 具体作用机制见图 2、表 1。

3.2 复方干预 COPD 中 Th1/Th2 免疫平衡实例

3.2.1 活血益气类 复方葶苈子汤, 系以葶苈大枣泻肺汤与苓桂术甘汤为基础创立的复方, 用于治疗 COPD-PH(PH, 肺动脉高压), 全方由葶苈子、黄芩、矮地茶、水蛭、川芎、桃仁、红花、茯苓、白术、桂枝、甘草组成, 具有泻肺逐饮、活血通络、温阳化气的作用。有研究^[33]表明, 复方葶苈子汤可以抑制 HMGB1(高迁移率族蛋白 B1)从而抑制 caspase-8(介导细胞凋亡的通路)介导的肺动脉平滑肌细胞凋亡, 并调节 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞平衡, 进一步抑制免疫炎症反应, 从而改善 COPD。

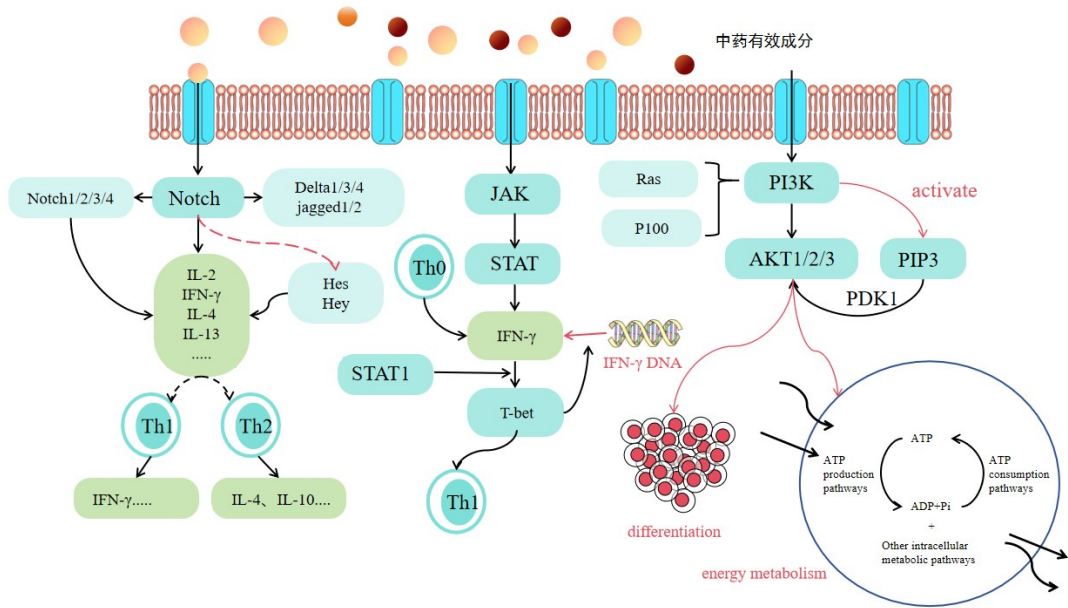


图2 单味中药及复方对COPD模型影响机制图

表1 单味药干预COPD中Th1/Th2免疫平衡机制

单味中药、中药单体成分、中药提取物	作用对象	作用机制	参考文献
和厚朴酚	香烟烟雾(CS)诱导的COPD小鼠	IFN-γ ↓ ; IL-4 ↑ ; IL-10 ↑ ,抑制T细胞中Notch信号通路	[23]
半夏提取物	CS联合LPS诱导的COPD小鼠	IL-4 ↓ ; IL-6 ↓ ; IL-8 ↓ ; IFN-γ ↓	[24]
阿胶	CS诱导的COPD小鼠	IL-6 ↓ ; TNF-α ↓ ; IL-1β ↓ ; IL-10 ↑	[25]
冬虫夏草	CS联合LPS诱导的COPD大鼠、DCs	IL-2 ↑ ; IL-2/IL-4 ↑ ; TNF-α ↑ ; IL-12 ↑ ; IFN-γ ↑	[26][27]
发酵虫草菌粉	CS联合LPS诱导的COPD大鼠	IFN-γ ↑ ; IL-4 ↓	[28]
汉黄芩素	CS联合LPS诱导的COPD大鼠	IL-1β ↓ 、IL-6 ↓ 、TNF-α ↓	[29]
白头翁皂苷B4	CS联合LPS诱导的COPD大鼠	IL-1β ↓ ; IL-12 ↓ ; IL-10 ↑ ; TNF-α ↓ ; IL-13 ↑ 、CXCL-1 根据剂量出现不同结果	[31]
泽漆提取物	CS联合LPS诱导的COPD大鼠	IL-1β ↓ 、IL-12 ↓ 、TNF-α ↓ ,降低程度与剂量有关	[32]

注: ↓表示降低; ↑表示升高

桃红四物汤又称加味四物汤,在《医宗金鉴》中首次提出。本方以当归、川芎、白芍、熟地加味桃仁、红花而得,其功效以祛瘀为主,活血行气为辅。邓虎等人^[34]研究发现,桃红四物汤可减轻COPD合并肺癌小鼠的肺组织损伤,且实验结果表明桃红四物汤抑制了IFN-γ、IL-17的分泌,并可促进IL-4、TGF-β的分泌,进而调节Th1/Th2细胞及Th17/Treg细胞免疫失衡,可抑制炎症反应,从而治疗COPD。

玉屏风颗粒出自《丹溪心法》,全方由黄芪、白术、防风三味药组成,具有补肺益气的作用。刘海叶等人^[35]研究发现,COPD大鼠与正常大鼠其肠道菌群有一定差异,并且此差异与IFN-γ、IFN-γ/IL-4有关,提示肠道菌群破坏后产物可激活TLRs/NF-κB通路,引起Th1/Th2改变。而玉屏风颗粒可以改善肠道菌群,

保护肠道黏膜屏障,维持免疫,最终改善COPD症状。

化痰活血降气方由丹参、赤芍、桃仁、杏仁、苏子、款冬花、瓜蒌皮、浙贝母、黄芩、鱼腥草、苦参、麻黄组成,具有化痰、活血、降气的作用。余宁等人^[36]研究发现,该方作用于CS联合LPS建立的大鼠模型后,可降低STAT4、提高STAT6蛋白表达,认为化痰活血降气方可降低肺泡组织中TNF-α、ET-1、IL-1β等因子水平,降低STAT4、提高STAT6蛋白表达,进而缓解Th1/Th2细胞失衡,抑制COPD炎症反应。

六味补气方由炙黄芪、生晒参、玉竹、益智仁、陈皮、肉桂组成,具有益气固表、行气活血、补脾益肺的作用。研究^[37]表明,六味补气方通过降低IL-4水平,升高IFN-γ水平,使Th1/Th2平衡朝着Th1移动,与COPD模型组Th2/Th1高比值作出显著区分,并以此

缓解气道炎症,减少反复感染。此外,WCY等人^[38]的研究表明,本方可刺激CD4⁺、CD25⁺、Fox3⁺与Treg细胞增殖,平衡Th1/Th2比值。

3.2.2 平喘化痰止咳类 肛滴平喘汤为山西省中医院的经验方,由麻黄、葶苈子、苦杏仁、厚朴、三七、川芎、怀牛膝、当归、大黄、地龙等药组成,具有宣肺平喘、化痰祛瘀的作用。研究^[39]发现,肛滴平喘汤可提高COPD大鼠肺组织IL-4表达,降低IL-12表达,而IL-4是由Th1细胞分泌,IL-12由Th2细胞分泌,二者的变化间接提示了Th1/Th2平衡受到肛滴平喘汤调节。

麦门冬汤主要由麦冬、党参、半夏、甘草组成,具有润肺、平喘、镇咳的功效。有研究^[40]表明,麦门冬汤能极大调节体液免疫,调节抗炎因子。该方可通过调节EMT(上皮间质转化)和Th1/Th2平衡治疗COPD,并且其主要活性成分麦冬皂苷D不仅可通过调控Wnt信号通路调节EMT,还可通过调节NTRK1、ITGA4调节Th1/Th2失衡。

二陈汤由茯苓、半夏、甘草、陈皮组成,有学者以其加味方(党参、白术、干姜、麻黄、杏仁、地龙、葶苈子、山药)加强原方燥湿健脾、化痰止咳的功效。该研

究^[41]发现加味二陈汤对COPD具有一定的治疗作用,其机制为调控Th1细胞与Th2细胞抗炎因子与促炎症因子的释放而控制免疫平衡。

补肺汤出自《永类铃方》,方由人参、黄芪、熟地黄、桑白皮、五味子、紫菀配伍而成,具有补脾益肾、纳气平喘、化痰止咳的作用。现代众多研究表明,补肺汤对COPD有一定的治疗作用。有研究^[42]发现,本方可上调Foxp3表达,增加IFN- γ 含量,减少IL-4含量,使得Th1/Th2平衡向Th1偏移,具有调节COPD免疫失衡的作用。

麻杏石甘汤出自《伤寒论》,主要由炙甘草、石膏、杏仁、麻黄等药组成,具有平喘、润肺、止咳的作用。左华等人^[43]发现,麻杏石甘汤能有效地抑制COPD大鼠的气道炎症,并抑制STAT4蛋白表达、促进STAT6蛋白表达,从而调节IL-12/STAT4、IL-4/STAT6信号通路,使Th1/Th2比值降低,最终减少损害。

利金方由党参、黄芪、麦冬、五味子、紫菀、川贝、蛤蚧、白术、防风、茯苓、陈皮、甘草组成,具有补肺益气、化痰止咳的作用。有学者^[44]研究发现利金方可以降低COPD大鼠IFN- γ 含量,升高IL-4含量,从而使Th1/Th2平衡向Th2偏移。

表2 复方干预COPD中Th1/Th2免疫平衡机制

复方类别	中药复方	作用对象	作用机制	参考文献
活血益气类	复方葶苈子汤	CS联合LPS诱导的COPD大鼠	IFN- γ $\downarrow$; IL-4 $\uparrow$; IL-10 $\uparrow$	[33]
	桃红四物汤	CS联合LPS诱导的COPD小鼠	IFN- γ $\downarrow$; IL-4 $\uparrow$;	[34]
	玉屏风颗粒	CS联合LPS诱导的COPD大鼠	IFN- γ $\downarrow$; IL-4 $\downarrow$; IFN- γ /IL-4 $\downarrow$	[35]
	化痰活血降气方	CS联合LPS诱导的COPD大鼠	TNF- α $\downarrow$; IL-1 β $\downarrow$; STAT4 $\downarrow$; STAT6 $\uparrow$;	[36]
	六味补气方	CS联合LPS诱导的COPD大鼠	IFN- γ $\uparrow$; IL-4 $\downarrow$	[37][38]
平喘化痰止咳类	肛滴平喘汤	CS联合LPS诱导的COPD大鼠	IL-12 $\downarrow$; IL-4 $\uparrow$	[39]
	麦门冬汤	CS联合乌拉坦诱导的COPD小鼠	TNF- α $\downarrow$; IL-1 β $\downarrow$; IL-6 $\downarrow$	[40]
	二陈汤	CS联合LPS诱导的COPD大鼠	IL-12 $\uparrow$; IFN- γ $\uparrow$; IL-4 $\downarrow$;; IL-13 $\downarrow$	[41]
	补肺汤	CS联合LPS诱导的COPD大鼠	IFN- γ $\uparrow$; IL-4 $\downarrow$	[42]
	麻杏石甘汤	CS联合LPS诱导的COPD大鼠	IL-12 $\downarrow$; IL-4 $\uparrow$ STAT4 $\downarrow$; STAT6 $\uparrow$;	[43]
	利金方	CS联合LPS诱导的COPD大鼠	IFN- γ $\downarrow$; IL-4 $\uparrow$	[44]

注: $\downarrow$ 表示降低; $\uparrow$ 表示升高

综上,主要有活血益气类复方与平喘化痰止咳类复方参与调节COPD中Th1/Th2免疫平衡。其中IFN- γ 、IL-12、IL-4等关键细胞因子在各研究中多次出现,并且IFN- γ 与IL-12、IL-4分别为Th1、Th2细胞参与分化的关键细胞因子。因此可得知各复方的主要干预手段为调控IFN- γ 、IL-12、IL-4等关键细胞因子的

表达(图1)进而调控Th1/Th2平衡,具体机制见表2。

4 小结与展望

COPD其病理表现为进行性且不可逆的闭塞与持续性的气道感染,肺功能逐渐衰竭^[45]。目前对于COPD的病理机制尚不明确,一般认为是源于遗传与

环境多种因素相互作用的结果,但CS被认定为导致COPD及AECOPD的非常重要因素^[4]。其次还有各种职业暴露于蒸气、粉尘、烟雾等环境都会助长COPD发展,引发气道炎症^[46]。炎症反应会诱导CD4⁺T细胞分化成为Th1细胞或Th2细胞,Th1细胞主要参与细胞免疫,Th2细胞主要参与体液免疫。二者的分化相互拮抗,在正常状态下Th1/Th2处于动态平衡,即一个比较稳定的状态,但COPD引起的炎症反应使二者的增长失去平衡,常出现偏向Th1或Th2细胞的免疫失衡。研究^[17]表明,COPD稳定期为Th1优势期^[16],表现为IFN- γ 含量升高,IL-4含量降低;急性加重期为Th2优势期,表现为IFN- γ 含量降低,IL-4含量升高。并且这种失衡可进一步影响其他免疫因子的表达,甚至引起细胞破坏。

COPD在中医学中当归属于“痰饮”“肺胀”“喘证”范畴,系以肺作为主要病变部位,并涉及脾、肝、肾三脏虚损,多为正虚卫外不固,外邪反复侵蚀。COPD稳定期以虚为主,其病机以气(阳)虚、气阴两虚为主,而急性加重期以实为主,多为痰浊阻塞或痰瘀互阻,常伴气虚或气阴两虚,但以痰瘀互阻为主^[47]。在国内外对于中药单体或复方对Th1/Th2平衡影响的研究方面,由于COPD稳定期多为偏向Th1细胞的平衡,因此在这一时期的治疗多以抑制Th1表达为主,如厚朴、阿胶、白头翁、泽漆等中药都可通过不同的途径抑制Th1细胞的免疫亢进,通过降低IFN- γ 因子的水平,升高IL-4的水平以调节平衡;利金方、麻杏石甘汤、桃红四物汤等方剂也通过此途径改善免疫平衡。同时,还有众多单体成分及复方可从其他途径干预COPD的进展,如黄芩、化橘红,二者可通过干预ROS在细胞内的后续反应抑制COPD炎症,有望在未来为实现多途径治疗COPD提供思路。AECOPD本病的急性加重期,偏向于Th2细胞的平衡,因此该时期的治疗为抑制Th2细胞的表达。六味补气方、补肺汤等复方以及冬虫夏草、发酵虫草菌粉等都可通过降低IL-4因子的水平,升高IFN- γ 的水平下调Th2的优势表达。

本文就近年文献研究发现,中药有效成分、单味中药、中药复方对COPD中Th1/Th2平衡影响主要有如下两个方面。一是在不同时期调节Th1、Th2细胞的优势表达。在稳定期(Th1优势期)抑制IFN- γ 等炎症因子的表达降低Th1细胞的比例;在AECOPD(Th2优势期)抑制IL-4等细胞因子的表达降低Th2细胞的比例。二是调节Th1细胞中的IL-12/STAT4信号通路

及Th2细胞中的IL-4/STAT6信号通路来调节Th1/Th2平衡。此外,众多研究都聚集在Th1细胞增长引起的失衡,关于AECOPD的Th1/Th2免疫失衡的研究较少,未来还需深入研究,以期为中医药防治COPD提供更多参考。

参考文献

- [1] BAGDONAS E, RAUDONIUTE J, BRUZAUSKAITE I, et al. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 995–1013.
- [2] VOGELMEIER CF, ROMÁN-RODRÍGUEZ M, SINGH D, et al. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations [J]. *Respir Med*, 2020, 166: 105938.
- [3] LÓPEZ-CAMPOS JL, TAN W, SORIANO JB. Global burden of COPD [J]. *Respirology*, 2016, 21(1): 14–23.
- [4] GUO P, LI R, PIAO TH, et al. Pathological Mechanism and Targeted Drugs of COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 1565–1575.
- [5] 傅望君, 黄炳辉. 中药组方联合常规西药治疗COPD稳定期患者33例[J]. *光明中医*, 2023, 38(15): 3023–3026.
- [6] 吴彩芳, 齐丽君, 石珊. 中药穴位贴敷联合肺康复在COPD稳定期老年患者中的应用[J]. *中国中医药科技*, 2022, 29(6): 1026–1028.
- [7] 刘兰婷. 中药外用联合内服六味补气颗粒治疗稳定期COPD的远期疗效临床研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [8] BATEMAN ED, REDDEL HK, VAN ZYL-SMIT RN, et al. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(9): 719–728.
- [9] LI T, XU X. Effect of high-flow nasal oxygen therapy combined with ipratropium bromide on Th1/Th2 balance and inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory failure [J]. *Pak J Med Sci*, 2024, 40(9): 1979–1984.
- [10] SINGH M, LEE SH, PORTER P, et al. Human rhinovirus proteinase 2A induces TH1 and TH2 immunity in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(6): 1369–1378.
- [11] SUN J, LIU T, YAN Y, et al. The role of Th1/Th2 cytokines played in regulation of specific CD4⁺ Th1 cell conversion and activation during inflammatory reaction of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Scand J Immunol*, 2018, 88(1): e12674.
- [12] ZHANG Y, ZHANG Y, GU W, et al. TH1/TH2 cell differentiation and molecular signals [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 841: 15–44.
- [13] BUTCHER MJ, ZHU J. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice [J]. *Fac Rev*, 2021, 15(10): 30.
- [14] BARNES PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138: 16–27.
- [15] QIN K, XU B, PANG M, et al. The functions of CD4 T-helper lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(2): 173–178.
- [16] CHEN G, MU Q, MENG ZJ. Cigarette Smoking Contributes to Th1/Th2 Cell Dysfunction via the Cytokine Milieu in Chronic Obstructive Pul-

- monary Disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023, 12(18): 2027–2038.
- [17] XIONG XF, ZHU M, WU HX, et al. Immunophenotype in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study [J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 137.
- [18] ZHANG T, WANG G, LI Q, et al. Relationship between serum Th1/Th2 imbalance and depression in elderly patients with COPD and its clinical implications [J]. *Technol Health Care*, 2023, 31(6): 2047–2058.
- [19] 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.
- [20] CHEN TT, WU SM, CHEN KY, et al. Suppressor of variegation 3–9 homologue 1 impairment and neutrophil-skewed systemic inflammation are associated with comorbidities in COPD [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 276.
- [21] CHI Y, DI Q, HAN G, et al. Mir-29b mediates the regulation of Nrf2 on airway epithelial remodeling and Th1/Th2 differentiation in COPD rats [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26(8): 1915–1921.
- [22] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版 一部 [S]. 北京: 中国科技医药出版社, 2020: 89.
- [23] 李彬, 甘德望, 王璐璐. 和厚朴酚通过 Notch 信号通路抑制慢性阻塞性肺疾病小鼠免疫失衡并提供肺保护作用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(4): 86–93.
- [24] 程砚秋. 法半夏对 COPD 小鼠的治疗作用及炮制工艺研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2023.
- [25] 张喆. 阿胶、黄明胶对 COPD 模型小鼠及肺纤维化模型小鼠的干预作用及作用机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [26] 管彩虹, 刘进. 冬虫夏草对 COPD 模型大鼠肺功能及 Th1/Th2 的影响 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2008, 18(6): 334–337.
- [27] 李洪涛, 张天托, 黄静, 等. 冬虫夏草对慢性阻塞性肺疾病大鼠树突状细胞功能的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27(12): 2372–2375.
- [28] 孙煜昕, 杨硕, 刘波, 等. 发酵虫草菌粉 (Cs-4) 对慢性阻塞性肺疾病大鼠及肺组织蛋白质组学的作用 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(12): 2833–2838.
- [29] 邹曲, 符丹丹, 范腾阳, 等. 汉黄芩素对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道炎症的影响及机制 [J]. *中国药房*, 2023, 34(9): 1060–1065.
- [30] ZHOU W, DONG M, WU H, et al. Common mechanism of Citrus Grandis Exocarpium in treatment of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer [J]. *Chin Herb Med*, 2021, 13(4): 525–533.
- [31] 王玲玲, 陈兰英, 马惠苗, 等. 白头翁皂苷 B4 通过调节 IL-12/STAT4 和 IL-4/STAT6 信号通路改善 COPD 大鼠的作用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(14): 3660–3671.
- [32] 王玲玲, 陈兰英, 马惠苗, 等. 泽漆水提取物对香烟联合 LPS 所致的 COPD 大鼠的改善作用 [J]. *中成药*, 2021, 43(10): 2644–2653.
- [33] WUXC, LIUY, BAI ZP. Compound Tinglizi Decoction intervenes COPD-associated pulmonary hypertension through regulation of HMGB1-mediated pyroptosis and immune imbalance [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2023, 48(11): 3055–3065.
- [34] 邓虎, 王国力, 徐艳玲, 等. 桃红四物汤对 COPD 合并肺癌模型小鼠抗炎作用的实验研究 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(4): 642–645, 662.
- [35] 刘海叶, 贾智玲, 董文军, 等. 基于 16S rDNA 测序技术探讨慢性阻塞性肺疾病大鼠肠道菌群变化及玉屏风颗粒的防治作用机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(12): 7328–7333.
- [36] 余宁, 周新燕, 张念, 等. 化痰活血降气方对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺功能和炎症因子的影响 [J]. *中成药*, 2022, 44(3): 927–931.
- [37] 于芳春, 刘向国, 方芳, 等. 六味补气方对 COPD 模型大鼠 Th1/Th2 类细胞平衡调节作用的实验研究 [J]. *陕西中医*, 2022, 43(2): 161–165.
- [38] WANG CY, DING HZ, 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.
- [39] 张罗丹, 薛晓明, 关炜, 等. 基于“肺肠同治”理论探讨肛滴平喘汤对慢性阻塞性肺病大鼠肺功能及白细胞介素-4、白细胞介素-12 的影响 [J]. *实用中医内科杂志*, 2022, 36(11): 47–50, 152–154.
- [40] 王梦琪. 麦门冬汤调节上皮间质转化和 Th1/Th2 细胞平衡防治慢阻肺合并肺癌的机制研究 [D]. 郑州: 河南大学, 2023.
- [41] 毛梦迪, 尚立芝, 徐莉莉, 等. 二陈汤加味对慢阻肺大鼠 Th1/2/9 细胞相关淋巴因子及 IL-4R1/IL-13RA1 的调节作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(20): 16–24.
- [42] 王珊珊. 补肺汤对慢性阻塞性肺疾病肺气肿大鼠 Foxp3、IFN- γ 、IL-4 的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [43] 左华, 钱卫东. 麻杏甘石汤对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织 STAT4、STAT6 蛋白表达的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(12): 892–895, 900.
- [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, 2018.
- [45] PANEK I, LICZEK M, GABRYELSKA A, et al. Inflammasome signaling pathway in the regulation of inflammation – its involvement in the development and exacerbation of asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2023, 40(4): 487–495.
- [46] MURGIA N, GAMBELUNGHE A. Occupational COPD–The most under-recognized occupational lung disease [J]? *Respirology*, 2022, 27(6): 399–410.
- [47] 李建生, 李素云, 余学庆. 慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南 (2011 版) [J]. *中医杂志*, 2012, 53(1): 80–84.

(收稿日期: 2024-03-01)

(本文编辑: 黄明愉)