

益肺健脾方对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠 气道炎症和气道黏液高分泌的影响

王 胜 熊玲玲 任 薇 朱春冬 李春颖 周 群

摘要 **目的** 观察益肺健脾方对慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)模型大鼠的防治作用,从气道炎症和气道黏液高分泌角度探讨其作用机制。**方法** 采用烟熏和大鼠气管内注入脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的方法建立 COPD 模型。将雄性 SD 大鼠随机分为空白对照组(对照组)、模型组、益肺健脾方组(中药组),每组 6 只。采用肺功能仪检测大鼠用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、0.1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 0.1 second, FEV_{0.1})、FEV_{0.1}/FVC、呼气峰值流速(peak expiratory flow, PEF),HE 染色观察大鼠支气管、肺组织病理变化。采用阿尔辛蓝-过碘酸雪夫(AB-PAS)染色观察气道杯状细胞。采用 ELISA 法检测各组大鼠支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中 IL-8、IL-17 及 TNF- α 的含量。采用免疫组织化学法检测大鼠气道中黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、黏蛋白 5AC(mucin 5AC, Muc5AC)和 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)蛋白的表达。采用实时荧光定量 PCR(real-time quantitative PCR, real-time qPCR)检测支气管肺组织中 Muc5AC 和 TLR4 mRNA 的表达。**结果** 模型组大鼠支气管、肺组织改变符合 COPD 病理表现。与模型组比较,中药组肺损伤程度减轻。与对照组比较,模型组 FVC、FEV_{0.1}、FEV_{0.1}/FVC、PEF 降低($P < 0.01$),BALF 中 IL-8、IL-17 和 TNF- α 含量升高($P < 0.01$),支气管肺组织中 ICAM-1、NF- κ B、Muc5AC 蛋白、TLR4 蛋白、Muc5AC mRNA 及 TLR4 mRNA 表达水平升高($P < 0.01$)。与模型组比较,中药组 FVC、FEV_{0.1}、FEV_{0.1}/FVC、PEF 升高($P < 0.01$, $P < 0.05$),其余各指标均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。**结论** 益肺健脾方可降低 COPD 模型大鼠 BALF 中 IL-8、IL-17、TNF- α 水平,抑制气道和肺组织内 ICAM-1、NF- κ B、Muc5AC 和 TLR4 蛋白的表达,通过减轻气道炎症和气道黏液高分泌作用达到防治 COPD 目的。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;益肺健脾方;气道炎症;气道黏液高分泌

Effect of Yifei Jianpi Recipe on Airway Inflammation and Airway Mucus Hypersecretion of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Model Rats WANG Sheng, XIONG Ling-ling, REN Wei, ZHU Chun-dong, LI Chun-ying, and ZHOU Qun Department of Carders Respiratory Disease, First Affiliated Hospital, Anhui University of TCM, Hefei (230031)

ABSTRACT **Objective** To observe preventive and therapeutic effect of Yifei Jianpi Recipe (YJR) on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) model rats and to explore its mechanism from the way of airway inflammation and airway mucus hypersecretion. **Methods** The COPD rat model was established by using cigarette smoking combined with intratracheal injection of lipopolysaccharide (LPS). Male SD rats were randomly divided into the blank control group (control group), the model group, the YJR group, 6 in each group. Forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 0.1 second (FEV_{0.1}), FEV_{0.1}/FVC, peak expiratory flow (PEF) was tested by lung function device. Pathological changes of bronchi and lung tissues were observed by HE staining. Airway Goblet cells were observed using AB-PAS staining. Contents of IL-8, IL-17, and TNF- α in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were measured by

基金项目:安徽省高等学校省级自然科学基金项目(No. KJ2013Z182);安徽中医学院临床科学研究基金项目(No. 2009LC-005A)

作者单位:安徽中医药大学第一附属医院干部呼吸内科(合肥 230031)

通讯作者:王 胜, Tel:0551-62850162, E-mail:ahzyws@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.08.0993

enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Protein expressions of intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1), nuclear factor κ B (NF- κ B), mucin 5AC (Muc5AC), and Toll-like receptor 4 (TLR4) in rat airway were detected by immunohistochemical assay. mRNA expressions of TLR4 and Muc5AC in bronchi and lung tissues were detected by real-time quantitative PCR (RT qPCR). Results Changes of bronchi and lung tissues in the model group rats were consistent with typical pathological manifestations of COPD. Compared with the model group, the degree of lung injury was significantly alleviated in the YJR group. Compared with the control group, FVC, FEV0.1, FEV0.1/FVC, and PEF were decreased ($P < 0.01$), contents of IL-8, IL-17, and TNF- α in BALF were significantly increased ($P < 0.01$), protein expressions of ICAM-1, NF- κ B, Muc5AC, and TLR4, mRNA expression levels of Muc5AC and TLR4 in bronchi and lung tissues were also significantly increased in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, FVC, FEV0.1, FEV0.1/FVC, and PEF were significantly increased in the YJR group ($P < 0.01$, $P < 0.05$), but the rest indices were significantly lowered ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Conclusion YJR could decrease contents of IL-8, IL-17, and TNF- α in BALF of COPD model rats, inhibit protein expression levels of ICAM-1, NF- κ B, Muc5AC, and TLR4 in airway and lung tissues, thus playing preventive and therapeutic roles by reducing airway inflammation and airway mucus hypersecretion.

KEYWORDS chronic obstructive pulmonary disease; Yifei Jianpi Recipe; airway inflammation; airway mucus hypersecretion

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种慢性炎症性疾病, 气道炎症是其主要病变特征。近年来, 气道黏液高分泌机制在其发病中的作用越来越受到重视。本课题组既往研究发现, 益肺健脾方能显著减轻 COPD 气道炎症反应, 改善呼吸功能^[1-3]。为此, 本研究拟从气道炎症和气道黏液高分泌角度, 进一步探讨益肺健脾方防治 COPD 的作用机制。

材料与方法

1 实验动物 清洁级雄性 SD 大鼠 18 只, 6~8 周龄, 体质量 (200±20) g, 由安徽医科大学实验动物管理中心提供, 许可证号: SCXK(苏)2009-0002, 均饲养在温度 16~24℃ 12 h 光照清洁的饲养室内, 自由饮水, 进食标准大鼠饲料, 适应性饲养 7 天。

2 主要药物、试剂及仪器 益肺健脾方药物组成: 黄芪 30 g 党参 15 g 茯苓 15 g 白术 15 g 防风 10 g 陈皮 10 g 半夏 15 g 地龙 8 g 甘草 10 g 款冬花 10 g, 由安徽中医药大学第一附属医院中药房提供。以上生药加 10 倍水, 煎煮 1 h 后将药液倒出, 将剩余药渣再加入 8 倍水, 煎煮 40 min 后倒出药液, 将两次药液混合熬制并浓缩至含生药量 2.3 g/mL。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 及焦碳酸二乙酯 (diethylpyrocarbonate, DEPC) 由美国 Sigma 公司提供; ELISA 检测试剂盒购自上海源叶生物技术有限公司, 批号: E-30581, E-30479, E-30633; 大鼠核因子- κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)

单克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司, 批号: E0912; 大鼠黏蛋白 5AC (mucin 5AC, Muc5AC) 单克隆抗体购自北京高信泰格贸易有限公司, 批号: 332128; 兔抗大鼠细胞间黏附分子 1 (adhesion molecules 1, ICAM-1)、Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 多克隆抗体购自博奥森生物技术有限公司, 批号: YSLY26W, 130517W; 免疫组化检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司, 批号: 133308A; TRIzol 试剂购自美国 Invitrogen 公司; 逆转录试剂盒购自美国 Thermo 公司。RSE3020 动物肺功能仪器购自北京贝兰博科技有限公司, ABI2720 型普通 PCR 仪购自美国 ABI 公司, DYY-6B 型稳压稳流电泳仪购自北京六一仪器厂, 荧光定量 PCR 仪购自美国 Thermo 公司, JW3021HR 型高速冷冻离心机购自安徽嘉文科技有限公司。

3 动物分组、模型制备及干预方法 将大鼠按随机数字表分为空白对照组 (对照组)、模型组、益肺健脾方组 (中药组), 每组 6 只。参照熊玲玲等^[4]方法建立大鼠 COPD 模型, 造模及干预共 56 天, 整个实验期间对照组和模型组大鼠用生理盐水每日 1 次 1 mL/100 g 灌胃; 中药组用所配中药溶液每日 1 次 1 mL/100 g 灌胃, 剂量相当于临床用量 10 倍。分别于实验开始第 29 天和第 42 天用 6% 水合氯醛 0.5 mL/100 g 腹腔注射麻醉大鼠, 将静脉套管针快速插入大鼠气管注入 LPS 200 μ g/200 μ L, 第 30 天至第 56 天 (第 42 天除外) 每日上午将大鼠置于密封的 1 m³ 烟室中, 持续吸入香烟烟雾 (滁州烟卷厂生产的

红三环牌香烟,焦油量 19 mg,尼古丁 1.2 mg) 30 min, 15 支/次,1 次/天,对照组除外。除烟熏时间外,所有大鼠均在相同环境下饲养。

4 检测指标及方法 实验第 57 天行肺功能测试、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)及肺组织标本的留取。

4.1 大鼠肺功能测试 将大鼠分组麻醉后固定在老鼠板上,切开其颈部皮肤,钝性分离皮下组织及胸骨舌骨肌,暴露气管,在气管软骨间环形剪开一小切口,从切口插入连接有三通开关的气管插管,在切口下方用缝合线将气管和插管结扎紧密,插管另一端与动物呼吸机相连。测定用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、0.1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 0.1 second, FEV0.1)、FEV0.1/FVC、呼气峰值流速(peak expiratory flow, PEF)。

4.2 大鼠肺组织病理学检查 大鼠测定肺功能后,将其胸腔打开,先用血管钳结扎左肺门处,之后切下两叶左肺,立即装入冻存管中备用[实时荧光定量 PCR (real-time quantitative PCR, real-time qPCR)所用标本]。将灌胃针头从切口处插入气管,用一次性注射针管抽吸 4 mL 生理盐水,连接灌胃针头,将生理盐水注入气管,抽吸注入 5 次后回收 BALF,反复进行 3 次,共回收 BALF 约 7 mL, 1 500 r/min 离心 15 min,取上清液 -20 ℃ 保存备用。用干棉球蘸干肺部血迹,取出右肺用 10% 甲醛固定,常规石蜡包埋、切片(5 μm)、HE 染色、糖原染色,采用免疫组织化学法观察肺组织病理改变。

4.3 大鼠 BALF 中细胞因子含量测定 用 ELISA 法检测各组大鼠 BALF 上清液细胞因子(IL-8、IL-17、TNF-α)含量,操作步骤严格按试剂说明书进行。

4.4 大鼠肺组织中 ICAM-1、NF-κB、Muc5AC 和 TLR4 蛋白表达水平检测 采用免疫组化方法检测各组大鼠肺组织中 ICAM-1、NF-κB、Muc5AC 和 TLR4 蛋白表达水平。取大鼠右下肺组织切片,按照免疫组化试剂盒说明,一抗浓度均为 1:100,4 ℃ 冰箱过夜后,滴加二抗,37 ℃ 孵育 15 min。DAB 显色,磷酸盐缓冲液反复冲洗,苏木精复染,常规脱水、透明、封片镜检,阳染细胞可呈淡黄色、黄色、棕黄色,用 JD801D 捷达科技形态学图像分析软件测定各组阳性细胞平均光密度值。

4.5 Real-Time qPCR 检测 Muc5AC mRNA 和 TLR4 mRNA 表达 取肺组织约 100 mg,用 TRIzol 提取组织总 RNA,按照逆转录试剂盒说明书进行逆转录合成 cDNA。在 10 μL 反应体系中,加入 2 ×

SYBR Green mixture 5 μL、10 μmol/L 的上下游引物各 1 μL、模板 DNA 1 μL、双蒸水 2 μL。反应条件如下:95 ℃ 5 min、95 ℃ 10 s、60 ℃ 30 s,40 个循环。Muc5AC 上游引物:5'-AATGGCTACCTGAAGGTG-GTGG-3',下游引物:5'-AAACTCGCTGGAT TCTG-GACTG-3'; TLR4 上游引物:5'-AACATGAGTCA-CAACAACCTAC-3',下游引物:5'-TATTACATAT-ACAAGCAACAG-3'; GAPDH 上游引物:5'-CAACGGGAACCC ATCACCA-3',下游引物:5'-ACGCCAGTAGACTCCACGACAT-3'。实验结果包括扩增曲线、溶解曲线以及相对表达量。采用 2^{-ΔΔCt} 法由计算机自动计算并读出定量结果,进行相对定量分析。

5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 LSD-*t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

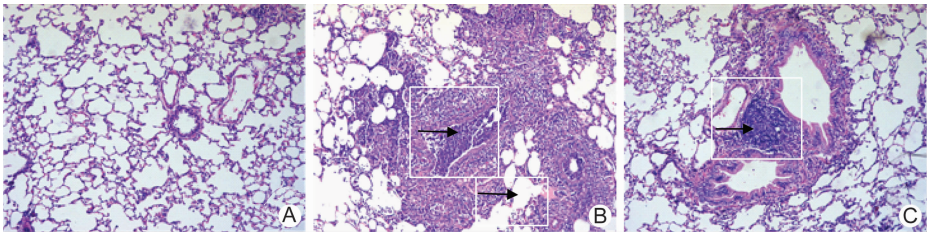
1 各组大鼠 FVC、FEV0.1、FEV0.1/FVC 及 PEF 比较(表 1) 与对照组比较,模型组 FVC、FEV0.1、FEV0.1/FVC、PEF 降低(*P* < 0.01)。与模型组比较,中药组各指标升高(*P* < 0.01, *P* < 0.05)。

表 1 各组大鼠 FVC、FEV0.1、FEV0.1/FVC 及 PEF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FVC (mL)	FEV0.1 (mL)	FEV0.1/FVC (%)	PEF (L/min)
对照	6	7.53 ± 0.88 **	4.46 ± 0.12 **	63.0 ± 1.7 **	31.4 ± 1.5 **
模型	6	2.13 ± 0.25	0.51 ± 0.30	22.1 ± 2.8	18.5 ± 0.8
中药	6	5.23 ± 0.26 **	1.53 ± 0.30 **	29.5 ± 0.9 *	25.3 ± 2.4 **

注:与模型组比较, **P* < 0.05, ***P* < 0.01

2 各组大鼠支气管组织病理学比较(图 1、2) HE 染色结果:对照组大鼠支气管壁未见增厚,黏膜下未见炎性细胞浸润,肺泡结构完整,纤毛未见脱落;模型组大鼠支气管腔、管壁及血管周围均有多种炎性细胞浸润,以中性粒细胞为主,上皮细胞大量脱落,纤毛倒伏、脱落明显,气管壁增厚明显,管腔狭窄,肺泡壁变薄,大量融合形成大疱;中药组大鼠气管腔可见局部轻度变形,管壁轻度增厚,上皮细胞少量脱落,部分纤毛倒伏,脱落不明显,部分肺泡融合,可见少量以淋巴细胞为主的炎性细胞浸润。AB-PAS 染色结果:对照组大鼠支气管未见杯状细胞;模型组大鼠支气管可见杯状细胞增生,并分泌较多黏液;中药组杯状细胞增生不明显,与模型组比较,杯状



注:A 为对照组;B 为模型组;C 为中药组;箭头所指为阳性区域;下图同
图 1 各组大鼠支气管组织 HE 染色结果 (×100)

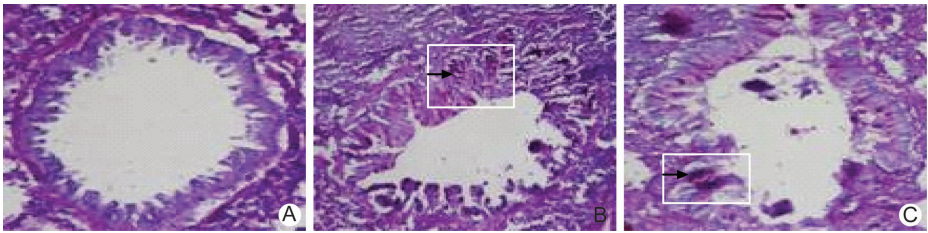


图 2 各组大鼠支气管组织 AB-PAS 染色结果 (×200)

细胞数量明显减少。

3 各组大鼠 BALF 中 IL-8、IL-17、TNF-α 含量比较(表 2) 与对照组比较,模型组大鼠 BALF 中 IL-8、IL-17、TNF-α 含量升高($P < 0.01$)。与模型组比较,中药组各指标降低($P < 0.01$)。

表 2 各组大鼠 BALF 中 IL-8、IL-17、TNF-α 含量比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	IL-8	IL-17	TNF-α
对照	6	341 ± 21 *	56.0 ± 2.9 *	128 ± 9 *
模型	6	605 ± 49	89.9 ± 6.9	213 ± 11
中药	6	540 ± 16 *	75.9 ± 2.7 *	165 ± 3 *

注:与模型组比较, * $P < 0.01$

4 各组大鼠支气管肺组织 ICAM-1、NF-κB、Muc5AC、TLR4 蛋白表达水平比较(表 3,图 3 - 6) 与对照组比较,模型组大鼠支气管肺组织中 ICAM-1、NF-κB、Muc5AC 和 TLR4 蛋白表达水平升高($P < 0.01$)。与模型组比较,中药组各指标降低($P < 0.01$)。

表 3 各组大鼠支气管肺组织 ICAM-1、NF-κB、Muc5AC、TLR4 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	ICAM-1	NF-κB	Muc5AC	TLR4
对照	6	0.30 ± 0.72 *	0.29 ± 0.20 *	0.24 ± 0.52 *	0.30 ± 0.47 *
模型	6	0.77 ± 0.20	0.79 ± 0.13	0.80 ± 0.48	0.83 ± 0.67
中药	6	0.46 ± 0.16 *	0.50 ± 0.13 *	0.53 ± 0.02 *	0.52 ± 0.09 *

注:与模型组比较, * $P < 0.01$

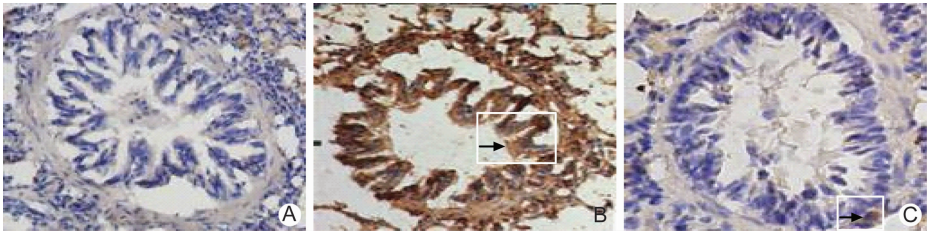


图 3 大鼠支气管肺组织 ICAM-1 蛋白表达 (HE, ×200)

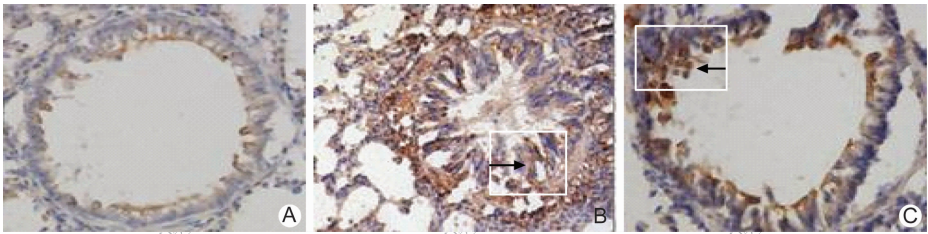


图 4 大鼠支气管肺组织 NF-κB 蛋白表达 (HE, ×200)

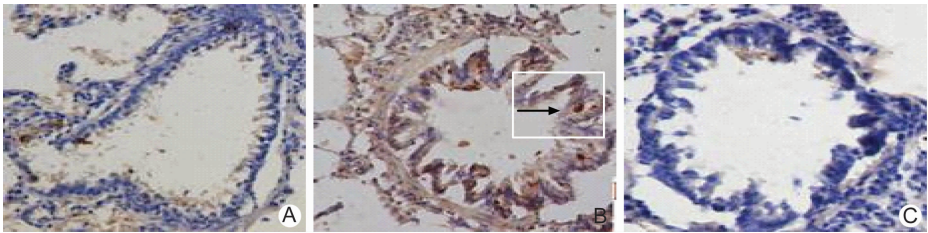


图5 大鼠支气管肺组织 Muc5AC 蛋白表达 (HE, ×200)

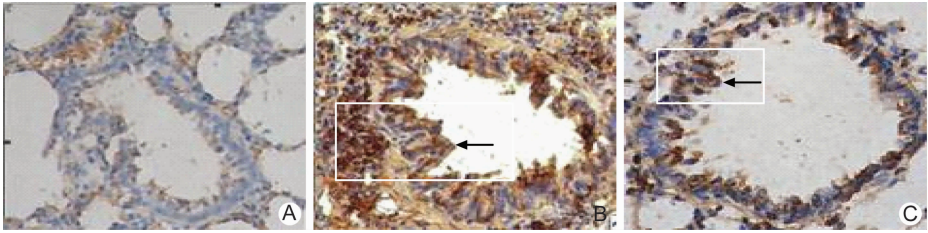


图6 大鼠支气管肺组织 TLR4 蛋白表达 (HE, ×200)

5 各组大鼠支气管肺组织 Muc5AC、TLR4mRNA 表达比较(表 4,图 7、8) 与对照组比较,模型组大鼠 Muc5AC、TLR4 mRNA 表达升高($P<0.01$)。与模型组比较,中药组各指标降低($P<0.05$)。

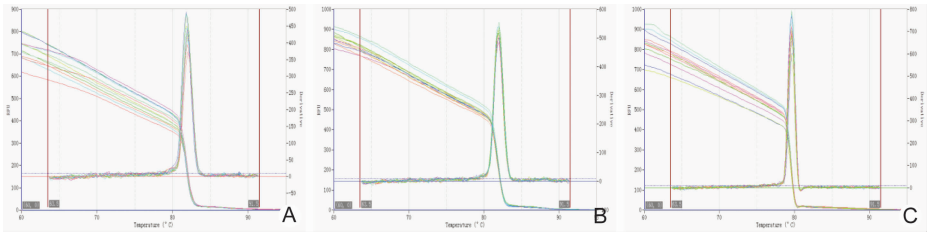
表 4 各组大鼠支气管肺组织 Muc5AC、TLR4 mRNA 表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Muc5AC mRNA	TLR4 mRNA
对照	6	1.00 ± 0.15 **	1.00 ± 0.15 **
模型	6	2.30 ± 0.95	2.27 ± 0.97
中药	6	1.58 ± 0.40 *	1.63 ± 0.29 *

注:与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

讨 论

COPD 属中医学“咳嗽、喘证、肺胀”等范畴。研究认为,COPD 的病程是肺气虚——脾气虚——肾气虚——阴阳两虚的过程,其中脾气虚是重要的转折点,肺脾气虚是其病程发展的关键阶段^[1]。临床研究表明,益肺健脾方治疗稳定期 COPD 患者,具有减轻临床症状,减少急性加重发作频率,改善呼吸功能,提高生活质量等作用^[5-7]。药理研究亦表明,益肺健脾方具有增强机体免疫功能、抗变态反应、抗菌抗病毒、抗纤维化、增强肾上腺皮质功能等功效^[8]。动物实验亦证实,益肺健脾方能减轻 COPD 模型大鼠气道炎症和



注:A 为 β -actin;B 为 Muc5AC;C 为 TLR4;下图同

图7 大鼠支气管肺组织 Muc5AC 及 TLR4 溶解曲线

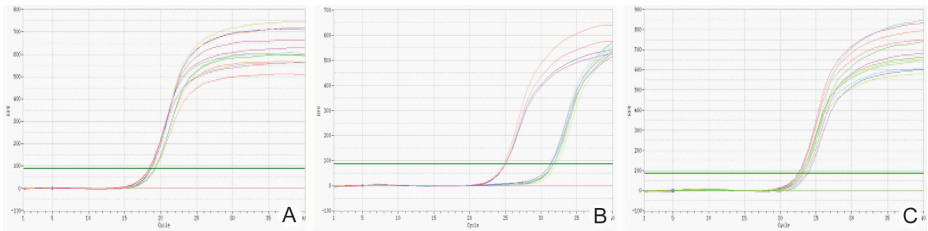


图8 大鼠支气管肺组织 Muc5AC 及 TLR4 扩增曲线

病理损伤,改善肺功能和营养状态,具有镇咳、祛痰和平喘的作用^[9,10]。为此,本研究以益肺健脾,兼顾止咳、化痰、祛瘀立法,采用玉屏风散合六君子汤化痰治疗 COPD。方中黄芪、白术、防风益肺固表,党参、茯苓健脾益气,陈皮、半夏、款冬花化痰止咳平喘,地龙宣肺涤痰、解痉活络,甘草调和诸药。既往的临床研究发现,该方能显著减轻 COPD 气道炎症反应,改善呼吸功能^[1-3]。本实验观察到模型组大鼠支气管壁及血管周围均有多种炎性细胞浸润,以中性粒细胞为主,上皮细胞大量脱落,纤毛倒伏、脱落明显,气管壁断裂、增厚明显,可见大量杯状细胞增生及黏液分泌,管腔狭窄,肺泡壁变薄,大量融合形成大疱,肺功能检测呈阻塞性通气功能障碍。中药组大鼠支气管和肺泡病理损害明显减轻,各项肺功能参数较模型组显著升高,肺功能得到明显改善。以上从病理形态和肺功能两方面证明 COPD 模型制备成功,并证实了益肺健脾方对 COPD 具有的防治作用。

近年来,有关细胞因子与黏附分子与 COPD 相关性研究颇多,NF- κ B、IL-8、IL-17、TNF- α 与 ICAM-1 在 COPD 发生发展中有一定作用^[11-14]。本实验观察到模型组大鼠 BALF 中 IL-8、IL-17、TNF- α 含量及支气管肺组织中 ICAM-1、NF- κ B 表达水平均高于对照组,与模型组比较,中药组上述指标均明显降低,说明益肺健脾方可能通过抑制 NF- κ B 活性使下游信号转导通路失活,导致 ICAM-1、IL-8、IL-17、TNF- α 等炎性介质减少。可见,益肺健脾方能显著改善 COPD 模型大鼠的气道炎症。

研究发现 COPD 患者 BALF 中 TLR4 和人防御素 2 的表达和中性粒细胞的数量均增加^[15]。Chen L 等^[16]研究显示 LPS 刺激兔子气道后,TLR4 和 Muc5AC 浓度增加,地塞米松能抑制其表达,说明 TLR4 参与气道黏液高分泌。Nie YC 等^[17]实验结果显示 Muc5AC 高分泌与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)-激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)/NF- κ B 和 TLR4-AP-1/NF- κ B 信号转导通路相关。本实验观察到模型组大鼠支气管肺组织中 Muc5AC、TLR4 表达水平及 Muc5AC mRNA 和 TLR4 mRNA 的表达含量均升高,中药组上述指标均降低,说明益肺健脾方对 COPD 模型大鼠气道黏液高分泌有治疗作用。

总之,本研究结果表明,益肺健脾方能减轻 COPD 模型大鼠病理损害,改善大鼠肺功能,降低 BALF 中炎性细胞因子 IL-8、IL-17、TNF- α 水平,减少 ICAM-1、

NF- κ B、TLR4 和 Muc5AC 的表达,益肺健脾方不仅能减轻气道炎症,还具有抑制气道黏液高分泌的作用,为临床使用益肺健脾方防治 COPD 提供了部分实验依据。鉴于在文献中未能检索出经典的 COPD 肺脾两虚证动物模型,并考虑到病证结合动物模型的复杂性和争议性,本研究未进行二次造模来研究益肺健脾方对 COPD 的防治作用。

参 考 文 献

- [1] 王胜,季红燕,张念志,等. 益肺健脾方对慢性阻塞性肺疾病患者痰液炎症细胞计数和 IL-8、TNF- α 水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(2): 111-113.
- [2] 王胜,张念志,季红燕,等. 益肺健脾中药对慢性阻塞性肺疾病气道炎症作用的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(6): 462.
- [3] 王胜,季红燕,张念志,等. 益肺健脾中药改善慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及营养状况[J]. 中国临床康复, 2005, 9(31): 141-143.
- [4] 熊玲玲,程正良,任薇,等. 氨茶碱对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道炎症和黏液高分泌的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(5): 370-372.
- [5] 吴蕾,林琳,许银姬,等. 健脾益肺 II 号治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期 178 例临床研究[J]. 中医杂志, 2011, 52(17): 1465-1468.
- [6] Li SY, Li JS, Wang MH, et al. Effects of comprehensive therapy based on traditional Chinese medicine patterns in stable chronic obstructive pulmonary disease: a four-center, open-label, randomized, controlled study[J]. BMC Complement Alternat Med, 2012, 12(10): 197.
- [7] 杨珺超,王真,楼雅芳,等. 益气健脾颗粒联合西药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期肺脾气虚型 60 例临床观察[J]. 中医杂志, 2013, 54(22): 1933-1936.
- [8] 王本祥主编. 现代中药药理学[M]. 天津:天津科学技术出版社,1997:1144-1147.
- [9] 李素云,李亚,李建生,等. 调补肺肾三法治疗慢性阻塞性肺疾病大鼠疗效及远后效应[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(12): 3116-3121.
- [10] 吴红娟,许银姬,吴蕾,等. 健脾益肺 II 号镇咳、祛痰和平喘作用的实验研究[J]. 新中医, 2013, 45(6): 151-153.
- [11] 王胜,徐凤珍,陈余清. 慢性阻塞性肺疾病患者痰液白介素 8、6 和肿瘤坏死因子测定及其意义[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(8): 465-467.
- [12] Halwani R, Al-Muhsen S, Hamid Q. T helper 17 cells in airway diseases: from laboratory bench to bedside[J]. Chest, 2013, 143(2): 494-501.

- [13] Binker MG, Binker-Cosen AA, Gaisano HY, et al. Inhibition of Rac1 decreases the severity of pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury in mice [J]. *Exp Physiol*, 2008, 93(10): 1091–1113.
- [14] Blidberg K, Palmberg L, James A, et al. Adhesion molecules in subjects with COPD and healthy non-smokers: a cross-sectional parallel group study [J]. *Respir Res*, 2013, 14(1): 47.
- [15] Pace E, Giarratano A, Ferraro M, et al. TLR4 up-regulation underpins airway neutrophilia in smokers with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure [J]. *Hum Immunol*, 2011, 72(1): 54–62.
- [16] Chen L, Wang T, Zhang JY, et al. Toll-like receptor 4 relates to lipopolysaccharide-induced mucus hypersecretion in rat airway [J]. *Arch Med Res*, 2009, 40(1): 10–17.
- [17] Nie YC, Wu H, Li PB, et al. Characteristic comparison of three rat models induced by cigarette smoke or combined with LPS: to establish a suitable model for study of airway mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25(5): 349–356.

(收稿:2014-12-11 修回:2015-05-19)

标准化引领中医药事业发展

中医药标准是衡量中医药学科成熟度、体现中医药学术发展和技术水平的重要标志,并且在促进学术进步、推动创新发展方面发挥了积极作用。中医药标准的研究制定、实施、修订、再实施、再修订的不断循环的过程,就是中医药继承创新不断进步的过程。为了能将中医药成果完整的保存,并发扬光大,能够使其得到系统、完整传承,科学发展和充分发挥,最行之有效的方式就是将中医药成果以标准的形式呈现并推广。

《中医药标准化发展规划(2006-2010年)》中着重提出,要围绕推进中医药依法行政,规范行业管理,重点开展中医医疗人员、机构、技术的准入和资格资质标准的制修订;围绕提升中医医疗机构建设和服务管理水平,促进基础条件和就医环境改善,加强中医医疗机构建设与质量管理标准制修订;加快中医医疗机构医疗质量监测系统管理标准制定,提高对中医医疗质量监测和统计分析水平。标准化是规范中医药行业管理的必要手段,是政府推进依法行政,促进内部管理制度完善,落实机构监管主体责任,建立规范的行业评价制度,提供优质有效的公共服务的必要手段。

通过系统总结安全有效的中医临床诊疗经验和方法,形成最佳诊疗方案,建立中医药技术标准体系,可以克服传统中医医疗服务的主观性和随意性,全面提高临床中医药工作者的整体医疗技术水平,促进中医诊疗活动更加规范,稳定和提升中医药诊疗效果,确保患者的安全,维护患者的利益。

通过医疗技术监督以及机构运行管理,提高中医药机构和人员的资质,强化质量管理,改善和提高服务设施水平;通过教学培训,设定标准相关的机构以及人员,有利于提高工作的质量和效率;通过科学研究,将中医药成果推广并应用到临床,使中医药为更多人群提供健康服务。只有用标准化来承载中医药的理论,规范医疗纪律,并将中医药的精华固定下来,中医药才能够拥有巨大的创新潜力和更加广阔的发展空间。将中医理论和技术特色形成一套适合于现代的理论诊疗体系,才能展现出新时代中医药所具有的独特优势。

中医药已经传播到 160 多个国家和地区。中医药在国际上的广泛传播与发展,也增强了对中医药市场监管、技术规范等的需求,中医药标准化的呼声日益高涨。标准作为现代国际贸易的基本规则,正成为推动中医药传播的强大力量。中医药目前在很多国家尚无专门的法律约束及管理,从业人员水平参差不齐,极大影响了中医药的国际声誉,限制了中医药国际化传播。中医药标准化在激烈的国际竞争中面临着新的机遇和挑战。

作为中医药创始国,我们应该依据中医药的特点和规律,主导制定中医药国际标准,并在此基础上形成一个完善的体系,让世界中医药与中国标准接轨。标准化是促进中医药国际传播的迫切需要,它不仅有利于规范国外中医药医疗、教育、科研、管理等各项工作,最大程度维护我国中医药产业利益,而且还有利于取得国际社会的广泛接受和认同,促进中医药进入世界主流医学体系,更好地为世界人民的健康服务。

(转载自《中国中医药报》2015 年 7 月 1 日第 3 版)