

☆ 综述 ☆

针灸多靶点协同调控慢性阻塞性肺疾病免疫炎性稳态的研究进展

王嘉轩¹, 尚小龙², 夏红燕³, 易正珩⁴, 郭俊成⁵

(¹深圳市罗湖区中医院(上海中医药大学深圳医院)针灸科, 广东深圳 518000; ²深圳市罗湖区中医院(上海中医药大学深圳医院)脑病科, 广东深圳 518000; ³赣南医科大学, 江西赣州 341000; ⁴深圳市宝安区福永人民医院康复科, 广东深圳 518103; ⁵广州中医药大学第二附属医院针灸科, 广州 510120)

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病(COPD)的病理发展与免疫炎性稳态失衡紧密相关,主要涉及辅助性T细胞(Th)亚群稳态失调、炎性细胞网络失衡、细胞因子风暴、炎性信号通路调控、胆碱能抗炎通路激活、自噬细胞介导的炎性反应及其他炎性通路调控。针灸通过“经穴-神经-免疫”多维调控网络,能够同时作用于胆碱能抗炎通路、激酶炎性反应通路、重塑Th17/调节性T淋巴细胞(Treg)平衡及调节巨噬细胞经典活化(M1型)/替代活化(M2型)极化等多个关键节点,显示出更优的稳态调节特性。本文系统梳理了针灸通过多靶点协同调控COPD免疫炎性稳态的最新研究进展,旨在为COPD的整合治疗提供依据。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;针灸;多靶点;免疫调节;炎性反应;研究进展

Research progress on acupuncture in multi-target synergistic regulation of immune-inflammatory homeostasis in chronic obstructive pulmonary disease

WANG Jia-xuan¹, SHANG Xiao-long², XIA Hong-yan³, YI Zheng-heng⁴, GUO Jun-cheng⁵ (¹Department of Acupuncture and Moxibustion, ² Department of Encephalopathy, Shenzhen Hospital of Traditional Chinese Medicine [Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Shenzhen Hospital], Shenzhen 518000, Guangdong Province, China; ²Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province; ³Department of Acupuncture and Moxibustion, Fuyong People's Hospital, Shenzhen 518103, Guangdong Province; ⁴Department of Acupuncture and Moxibustion, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120)

【ABSTRACT】 The pathological development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is closely related to the imbalance of immune-inflammatory homeostasis, mainly involving the dysregulation of T helper (Th) cell subset homeostasis, imbalance of inflammatory cell networks, cytokine storm, regulation of inflammatory signaling pathways, activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway, autophagy-mediated inflammatory response, and regulation of other inflammatory pathways. Through the multidimensional regulatory network of “acupoint – nerve – immunity,” acupuncture can simultaneously act on multiple key nodes such as the cholinergic anti-inflammatory pathway, kinase-mediated inflammatory response pathways, remodeling of Th17/regulatory T lymphocyte (Treg) balance, and regulation of macrophage classical activation (M1)/alternative activation (M2) polarization, demonstrating superior homeostasis-regulating characteristics. This article systematically reviews the latest research progress on acupuncture in the multi-target synergistic regulation of immune-inflammatory homeostasis in COPD, aiming to provide evidence for the integrated treatment of COPD.

【KEYWORDS】 Chronic obstructive pulmonary disease; Acupuncture; Multi-target; Immunoregulation; Inflammatory response; Research progress

项目来源:广东省中医药局科研项目(No.20231234)

通信作者:尚小龙, E-mail: 18749826775@163.com

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以持续性气流受限和进行性呼吸困难为特征的慢性气道炎症反应疾病,目前已成为全球第3大死因^[1]。其病理本质是慢性气道炎症反应与肺组织结构破坏的恶性循环,由环境因素和遗传易感性共同触发,最终导致气道重塑、黏液高分泌和肺气肿^[2]。研究表明,COPD并非局限于肺部的疾病,核心病理机制在于免疫炎症稳态失衡,表现为辅助性T淋巴细胞(Th)1/Th2、Th17/调节性T淋巴细胞(Treg)等淋巴细胞亚群失调,Toll样受体4(TLR4)/核转录因子- κ B(NF- κ B)等炎症通路过度活化,以及巨噬细胞极化异常等^[3]。当前COPD的主流药物治疗包括支气管扩张剂和吸入性糖皮质激素,虽能缓解症状和减少急性加重,但对免疫细胞稳态重建及神经-免疫-炎症轴调控不足;新兴生物制剂虽靶向特定炎症因子[如白细胞介素(IL)-5、IL-17],却难以协同修复多层级免疫网络,且存在成本高昂和耐药风险^[4-5]。这些困境凸显了多靶点协同干预的必要性。

在此背景下,针灸作为中医整体调节的代表,在调控COPD免疫炎症稳态中展现独特价值。中医理论将COPD归为“肺胀”“喘证”,病机核心是肺气失宣、痰浊阻肺,久病累及脾肾^[6]。针灸通过刺激穴位可达到宣肺化痰、益气温阳的效果,恢复气血阴阳平衡。研究证实,针灸通过激活胆碱能抗炎通路、重塑Th17/Treg平衡、调节巨噬细胞经典活化(M1型)/替代活化(M2型)极化,形成多靶点协同效应,实现免疫炎症稳态重建^[7],见图1。尽管针灸在COPD免疫调节领域的研究取得进展,但现有证据仍存在碎片化问题:基础研究缺乏对“多靶点协同效应”的整合分析,临床研究对深层免疫指标监测不足。因此,本研究系统梳理了针灸多靶点网络协同调控COPD免疫炎症稳态的最新进展,整合基础机制与临床证据,旨在为其深层次机制提供理论支撑,推动针灸在呼吸系统疾病管理中的应用。

1 针灸多靶点协同调控COPD免疫的相关机制

1.1 Th细胞亚群稳态重建

1.1.1 调控Th1/Th2比值的动态平衡

T细胞在激活后会分化成具有不同功能的Th,主要包括Th1、Th2、Th17和Treg,这类细胞可通过释放促炎因子或抗炎因子,参与到机体免疫稳态的调控进程中^[8]。其中,Th1/Th2、Th17/Treg免疫细胞的失衡状态,在COPD的免疫反应中占据着关键

地位。相关研究表明,穴位贴敷能够对COPD患者体内的CD4⁺/CD8⁺比值和CD8T细胞平衡进行调控,进而改善患者的肺功能^[9]。Zhao等^[10]的研究成果显示,通过针刺“大椎”“肺俞”和“足三里”可纠正哮喘小鼠体内Th1/Th2和Th17/Treg的平衡状态,达到减少哮喘小鼠气道炎症反应及降低其气道高反应性的效果。研究^[11]显示,针刺天突、中府、膻中、列缺并联合使用盐酸氨溴索,可借助提升慢性支气管炎患者体内自然杀伤细胞(NKT)的功能,对Th1/Th2的平衡起到调节作用。由此可见,针灸疗法能够通过动态重建Th1/Th2的比值平衡,实现对Th细胞亚群的稳态重建,从而起到对COPD的治疗作用。

1.1.2 Treg/Th17功能的重塑

COPD患者的外周血及支气管肺泡灌洗液中,Th17细胞比例呈现显著升高趋势,而Treg细胞比例则表现为降低。这两类细胞的失衡状态可促使多种促炎因子释放,进而加剧气道中性粒细胞浸润程度,加速肺组织的破坏进程^[12]。临床研究显示,针刺中府、肺俞、足三里等穴位可有效改善COPD患者Treg/Th17免疫失衡,进而改善患者肺功能,缓解呼吸困难等症状^[13]。相关研究通过小鼠模型证实,香烟烟雾暴露后Th17细胞比例的增加与肺气肿严重程度呈正相关关系^[14]。研究^[15]显示,针刺哮喘大鼠“大椎”、双侧“风门”及“肺俞”,可显著抑制哮喘大鼠肺组织中信号转导和转录激活因子3(STAT3)蛋白的表达水平,同时促进叉头框蛋白P3(FOXP3)蛋白的表达,通过调节Treg/Th17免疫失衡状态实现治疗效果。因此,针刺可能通过调控相关蛋白表达来改善Treg/Th17免疫平衡,进而实现对COPD的治疗作用。

1.2 调控先天免疫功能

机体细胞先天免疫功能的核心包括中性粒细胞的吞噬作用、通过中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)识别杀灭病原体,以及巨噬细胞维持“M1-M2平衡”、借助TLR/NOD样受体(NLR)识别病原体及凋亡细胞等过程。当中性粒细胞处于免疫激活状态时,NETs暴露的瓜氨酸化组蛋白可激活自身免疫反应;同时NETs中的人源抗菌肽LL-37(LL-37)抗菌肽会持续激活肺成纤维细胞的TLR9通路,进而促进肺纤维化^[16]。对呼吸机相关肺炎大鼠进行针刺,可抑制大鼠支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞归巢进而减少NETs的形成^[17]。而在COPD中,巨噬细胞呈现的“M1-M2失衡”表现为:①M1型

极化亢进,脂多糖(LPS)/TLR4信号的持续激活会导致NLRP3炎性小体过度组装,虽增强了对病原体的识别能力,但也加剧了炎性反应;②M2型功能缺陷,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)甲基化会抑制其转录活性,使转化生长因子 β 1(TGF- β 1)/Smad3修复信号受阻^[18]。电针“足三里”“肺俞”可通过多个信号通路抑制大鼠肺泡巨噬细胞M1极化来减轻COPD肺部炎性反应^[19]。电针治疗可增强M2极化而抑制M1极化,降低肺泡巨噬细胞吞噬能力,达到调节COPD大鼠肺泡巨噬细胞的M1/M2极化平衡,改善肺部炎性反应^[20]。先天免疫功能的核心调控体现在中性粒细胞和巨噬细胞的协同作用,针灸干预通过靶向NETs形成和巨噬细胞极化,直接调控先天免疫稳态以缓解COPD临床症状。

2 针灸多靶点协同调控 COPD 炎性反应的相关机制

2.1 调控炎性细胞网络

在COPD的炎性细胞网络调控中,中性粒细胞的快速募集、促炎因子激活及巨噬细胞通过M1/M2极化分泌促炎因子协调炎性反应具有重要作用。中性粒细胞通过多级网络级联启动COPD炎性进程:当患者气道上皮细胞受烟雾/病原体等刺激后,中性粒细胞可通过释放NETs、弹性蛋白酶及IL-1 α/β 、白三烯B4(LTB4)等促炎因子启动炎性反应,进而激活血管内皮细胞并促进更多炎性因子聚集。研究^[21-22]显示,电针能够抑制IL-8的高表达,并减少中性粒细胞弹性蛋白酶释放,改善COPD大鼠呼吸道炎性反应及气道阻塞情况。巨噬细胞在COPD中通过TLR4通路调控极化方向:M1型极化分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-6维持炎性状态,M2型则通过转化生长因子(TGF- β)/IL-10介导修复过程。此外,中性粒细胞可通过S100钙结合蛋白(S100)A8/A9-TLR4轴促使巨噬细胞释放钙卫蛋白,激活TLR4信号并分泌IL-6以放大炎性反应,参与介导对哮喘的治疗作用。Zhang等^[23]研究显示,电针预处理可通过下调TLR4信号通路,抑制肺泡巨噬细胞向M1型极化,从而减轻急性肺损伤大鼠的炎性反应及肺组织损伤。因此,中性粒细胞与巨噬细胞通过多个信号通路形成正反馈循环网络,协同放大炎性级联反应,而针灸可通过抑制下级信号通路起到对炎性细胞网络的调控。

2.2 调控关键细胞因子

COPD中细胞因子网络失衡的核心机制主要与促炎因子的级联放大效应及抗炎因子的代偿不足紧密相关,见图2。促炎因子IL-1 β 通过NLRP3/炎性小体信号通路诱导气道上皮细胞发生焦亡,促进基质金属蛋白酶9(MMP-9)分泌进而导致肺泡壁破坏。TNF- α 一方面激活I κ B激酶 β (IKK β)/NF- κ B信号级联以放大炎性反应,另一方面通过抑制PPAR γ 活性加重氧化应激,从而增加COPD患者的气道高反应性。IL-6则通过STAT3促进Th17细胞分化,使IL-17水平显著升高,同时诱导B细胞异常活化,导致免疫球蛋白G1(IgG1)/免疫球蛋白G2(IgG2)比例失衡^[24-25]。此外,COPD患者CD4⁺T细胞的组蛋白去乙酰化会导致抗炎因子IL-10的启动子沉默,且患者血清中IL-1受体拮抗剂(IL-1RA)/IL-1 β 的比值与其急性加重频率呈负相关^[26]。电针可通过调节NLRP3通路减轻小鼠因细胞因子风暴引发的继发性肺损伤^[27],并能降低血清TNF- α 含量,缓解咳嗽变异性哮喘患者的支气管平滑肌痉挛,改善气道高反应性^[28]。另一项研究^[29]显示,电针可能通过抑制STAT3信号的过度激活,减少肺部炎性反应,进而改善COPD小鼠的肺功能。因此,针灸通过抑制促炎因子过度释放与弥补抗炎因子不足,是调控COPD患者细胞因子失衡的关键干预靶点。

2.3 调控炎性信号通路

2.3.1 调控激酶相关通路

激酶调控网络在炎性信号级联中占据枢纽地位,其核心病理涉及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路、Janus激酶/信号转导与转录激活子(JAK-STAT)通路及磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B(PI3K/AKT)通路关键通路的激活。①MAPK通路失调:该通路主要通过3个核心级联驱动炎性反应恶化:p38 MAPK经MK2激酶稳定TNF- α /IL-6 mRNA促炎转录;细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)介导MMP-9分泌加剧肺组织破坏;c-Jun氨基末端激酶(JNK)则通过c-Jun/AP-1通路超活化肺泡巨噬细胞^[30]。Yu等^[31]研究显示,通过针刺大鼠“大椎”“风门”及“肺俞”,可降低其气道平滑肌中p38 MAPK的表达,从而发挥治疗作用。Zhang等^[32]的研究表明,针灸能通过抑制MAPK通路,对COPD大鼠的肺部起到保护效果。秦中银等^[33]研究则证实,针灸可通过抑制p38 MAPK信号通路、下调细胞间黏附因子表达等机制,减少活性氧聚集,进而

缓解气道炎性反应。②JAK-STAT 通路失控: JAK2 过度活化引发 STAT3 异常磷酸化, 介导 Th17/Treg 失衡及 IL-17 暴发; 同时 JAK1/STAT1 轴促进 γ -干扰素 (IFN- γ) 分泌加重气道高反应性^[34]。谢璨灿等^[35] 研究显示, 针刺可通过抑制 JAK1-STAT3 通路有效缓解脓毒症大鼠急性肺损伤。③PI3K/AKT 通路异常: PI3K 催化生成的磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (PIP3) 激活 AKT 后, 通过下游靶分子调控炎性细胞存活与增殖, 并协同 NF- κ B 通路驱动慢性气道病变^[36-37]。电针可经 PI3K/AKT 轴改善 COPD 肺血管重塑^[38], 抑制哮喘上皮间质转化^[39], 抑制 NF- κ B p65 信号有效减轻通气性肺损伤及 COPD 炎性极化^[40]。上述研究表明, 针灸通过抑制 p38 MAPK 急性炎性信号传导、阻断 JAK2-STAT3 与 PI3K/AKT 的交互作用、同步下调促炎通路并激活 AMPK 等保护性通路, 实现对 COPD“多通路协同激活”炎性信号的调控。

2.3.2 NLRP3 炎性小体及相关通路调控

COPD 患者可因外界刺激诱导使患者气道上皮细胞线粒体活性氧 (mtROS) 过量生成, 进而引发 NLRP3 炎性小体的过度激活, 这一过程促使 IL-1 β /IL-18 等促炎因子持续释放, 通过招募并激活中性粒细胞、巨噬细胞等炎性细胞加剧炎性反应, 最终形成“炎性-组织损伤-结构重塑”的恶性循环; 同时, NLRP3 介导的气道上皮细胞焦亡过程会直接破坏气道屏障完整性, 不仅加速肺泡结构破坏, 还会通过促进炎性介质渗透进一步加剧肺功能损害^[41-42]。电针可降低 NLRP3 炎性小体相关蛋白表达, 减少炎性小体激活, 进而减轻机械通气所致的肺组织损伤^[43]。Zou 等^[44] 的研究表明, 电针“肺俞”“足三里”等穴位, 可减弱肺气肿小鼠的 NLRP3 炎性小体激活及外泌体释放, 从而减少肺部炎性反应。Luo 等^[45] 的研究显示, 电针可通过激活多信号通路, 抑制 NLR 炎性小体家族的人类天然免疫分子结构, 以减轻呼吸机诱发的肺损伤。因此, 针灸可通过抑制 NLRP3 炎性小体激活, 实现对炎性通路的有效调节。

2.3.3 抑制自噬细胞介导的炎性反应

自噬-炎性交互网络的调控机制主要涵盖微管相关蛋白轻链 B (LC3B) 轴、线粒体自噬功能异常及内质网应激关联机制。其核心调控靶点包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC1) 的过度激活与转录因子 EB (TFEB) 核转位障碍。具体来讲, mTORC1 的过度激活会抑制 ULK1 复合体的形成,

导致 COPD 患者肺组织中磷酸化雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 水平显著上升; 而 TFEB 核转位受阻则会减少溶酶体生物合成, 进而降低自噬溶酶体的融合效率, 加剧肺泡壁破坏与肺气肿进展^[46]。电针可抑制 COPD 大鼠肺组织自噬体水平, 进而减轻肺部炎性反应并改善肺功能^[47]。进一步研究^[48] 表明, 电针对香烟烟雾提取物诱导的 COPD 大鼠肺组织自噬功能损伤具有治疗作用, 其机制与抑制 TFEB 介导的自噬异常相关, 从而减轻肺部炎性反应并改善肺功能有关。由此可见, 针灸对自噬-炎性交互网络的调控表现出多层次修复特性: 一方面通过对 TFEB 至细胞器功能的系统性调节; 另一方面抑制 mTOR 的过度激活, 从而实现对 COPD 中自噬-炎性交互网络的调控效应。

2.3.4 表观遗传-炎性基因表达调控

COPD 患者存在表观遗传调控紊乱, 进而引发炎性基因调控失衡。从表观遗传修饰角度来看, 一方面体现在 DNA 甲基化异常, 外周血 CD8⁺T 细胞存在更多差异甲基化区域; 细胞因子信号传导抑制因子 3 基因发生超甲基化会致使多种炎性信号通路失控^[49]。同时, 组蛋白修饰失衡也较为显著, 可导致肺泡巨噬细胞中组蛋白第 3 亚基 9 号赖氨酸的二甲基化与组蛋白第 3 亚基 4 号赖氨酸的三甲基化的比值升高; 组蛋白脱乙酰酶 3 核质转位异常则会加剧 IL-17 的表达。另一方面是非编码 RNA 的调控作用, 微小 RNA-146a 出现表观沉默时, 会使肿瘤坏死因子受体相关因子 6/IL-1 受体相关激酶 1 信号持续激活, 进而启动 NF- κ B 通路, 促使 IL-6、IL-8 等炎性因子释放, 最终推动中性粒细胞浸润及黏液高分泌^[50]。研究表明, 通过对肺俞、足三里等穴位进行针灸与药物双重调节, 能显著降低哮喘-COPD 综合征患者气道炎性相关基因的启动子区异常甲基化水平, 实现对炎性反应的调控^[51]。

2.4 针灸调控 COPD 免疫炎性稳态的系统性整合机制

神经-免疫-炎性轴调控的核心病理机制涉及多系统交互, 其中胆碱能抗炎通路 (CAP)、下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA 轴) 及多巴胺-炎性通路构成关键调控网络。①CAP 通路激活: CAP 通路的生物学基础以神经-免疫调节枢纽为核心, 其关键机制是通过激活 α 7 烟碱乙酰胆碱受体 (α 7nAChR), 介导巨噬细胞抑制促炎因子释放。电针可通过激活 α 7nAChR, 抑制脂多糖诱导的肺上皮细胞铁死亡, 从而缓解呼吸窘迫综合征^[52]。②HPA 轴的调节:

COPD患者长期低氧状态与炎性刺激可促使促肾上腺皮质激素释放激素持续激活,进而引发糖皮质激素过度分泌。高浓度糖皮质激素可通过抑制促炎因子释放、减少嗜酸粒细胞浸润及中性粒细胞活化等途径发挥抗炎效应。电针刺刺激“足三里”可通过HPA轴介导,有效预防围产期尼古丁暴露所致的肺部损伤^[53]。③多巴胺-炎性通路调控:多巴胺-炎性通路的调控机制主要涉及多巴胺受体的表达异常、神经免疫交互对话的功能失调以及氧化应激反应的放大效应。在肺部病变进程中,多巴胺D1受体(D1R)/多巴胺D2受体(D2R)的失衡状态可导致肺组织中D2受体表达水平显著下调,使抑制性信号传导减弱,进而形成“D1R功能亢进-D2R活性抑制”的失衡调控轴^[54]。这一病理机制会驱动免疫炎性反应失控、气道黏液高分泌阻塞等病理过程,最终促使肺功能加速衰退。采用电针刺刺激“足三里”能够通过激活多巴胺D2受体信号传导通路,有效抑制COPD小鼠模型的炎性因子释放,减轻气道炎性反应程度^[55]。以上研究表明针灸可通过协同调控CAP通路(激活 $\alpha 7nAChR$ 抑制炎性反应)、HPA轴(调节糖皮质激素抗炎)及多巴胺通路(纠正D1R/D2R失衡),形成神经-免疫-炎性轴系统整合干预,从而系统恢复COPD免疫炎性稳态。

3 小结与展望

针灸在调控COPD免疫炎性稳态中展现出多靶点、多层次协同优势。Th细胞平衡重建:在免疫调控层面,通过重建Th1/Th2比值平衡与Treg/Th17功能重塑获得性免疫稳态,同时调节中性粒细胞NETs形成及巨噬细胞M1/M2极化维持先天免疫功能;在炎性调控层面,通过干预炎性细胞网络(如肺泡巨噬细胞)、关键细胞因子(TNF- α /IL-10等)及炎性信号通路(NLRP3/自噬/表观遗传等)实现抗炎效应;在系统整合层面,激活CAP通路、HPA轴及多巴胺-炎性通路,形成“神经-免疫-炎性”跨系统调控轴。这种“点-线-面”的立体干预模式,为COPD的整合治疗提供了新思路。且临床证据支持其改善肺功能、减少急性加重等疗效。未来研究方向包括:机制深化:借助单细胞测序、空间转录组技术,解析针灸对肺组织免疫微环境的重塑机制;技术创新:利用可穿戴心率变异性设备,实时监测针灸对自主神经-免疫通路的调控效应;中西医协同:纳入多学科综合治疗协作模式,整合针灸与呼吸康复、营养支持等策略;制定动态治疗策略:急性

期侧重足三里抗炎,稳定期强化肺俞免疫调节;基于生物标志物制定分层治疗策略,建立个体化治疗标准。此外,未来还亟需完善“核心穴位-参数阈值-动态调整”的精准治疗优化,通过规范肺俞、足三里等核心穴位配伍、优化电针参数、制定生物标志物指导的个体化方案,提升研究可重复性与临床转化价值。上述研究方向将为COPD免疫炎性稳态调控提供创新解决方案。

利益冲突

参考文献

- [1] CHRISTENSON S A, SMITH B M, BAFADHEL M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2022, 399(10342): 2227-2242.
- [2] GARCÍA CASTILLO E, VARGAS G, GARCÍA GUERRA J A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Open Respir Arch*, 2022, 4(2): 100171.
- [3] MA R, SU H L, JIAO K P, et al. Role of Th17 cells, Treg cells, and Th17/Treg imbalance in immune homeostasis disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(2): e784.
- [4] 李雪, 苗丰. 特布他林联合糖皮质激素与谷胱甘肽治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效及对患者炎症因子水平的影响研究 [J]. *贵州医药*, 2022, 46(5): 745-746.
LI X, MIAO F. Study on the curative effect of terbutaline combined with glucocorticoid and glutathione in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and its influence on the level of inflammatory factors in patients (in Chinese) [J]. *Guizhou Medical Journal*, 2022, 46(5): 745-746.
- [5] REID F, SINGH D, ALBAYATY M, et al. A randomized phase I study of the anti-interleukin-33 antibody tozorakimab in healthy adults and patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 115(3): 565-575.
- [6] ZHU H Z, LI C Y, LIU L J, et al. Efficacy and safety of Qingfei Huatan formula in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Integr Med*, 2024, 22(5): 561-569.
- [7] LIU F, WANG Y, LYU K, et al. Acupuncture and its ability to restore and maintain immune homeostasis [J]. *QJM*, 2024, 117(3): 167-176.
- [8] 邝向东, 刘畅, 王成存, 等. Th1/Th2和Th17/Treg平衡与COPD合并下呼吸道感染的关系 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(3): 394-398.
KUANG X D, LIU C, WANG C C, et al. The relationship between Th1/Th2, Th17/Treg balance and COPD combined with lower respiratory tract infection (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2022, 32(3): 394-398.
- [9] WU J J, ZHANG Y X, XU H R, et al. Effect of acupoint

- application on T lymphocyte subsets in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(16): e19537.
- [10] ZHAO H Y, DONG F, LI Y H, et al. Inhibiting ATG5 mediated autophagy to regulate endoplasmic reticulum stress and CD4+ T lymphocyte differentiation: Mechanisms of acupuncture's effects on asthma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142: 112045.
- [11] 冯薇, 薛艳超. 针刺联合盐酸氨溴索治疗慢性支气管炎急性发作期的疗效观察及对血清 CXCR3、NKT 的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2022, 41(7): 650-655.
- FENG W, XUE Y C. Efficacy observation of acupuncture combined with ambroxol hydrochloride for acute exacerbation of chronic bronchitis and its effects on serum CXCR3 and NKT (in Chinese) [J]. *Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion*, 2022, 41(7): 650-655.
- [12] THOMAS R, QIAO S, YANG X. Th17/treg imbalance: implications in lung inflammatory diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4865.
- [13] LIU Y L, LUO Q, LI J Q, et al. Acupuncture improves the symptoms, gut microbiota, metabolomics, and inflammation of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, sham-controlled trial protocol [J]. *Front Med*, 2025, 12: 1511275.
- [14] MA T T, ZHANG H, WENG Y Q, et al. Blocking CD40 alleviates Th1 and Th17 cell responses in elastin peptide-induced murine emphysema[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023, 18: 2687-2698.
- [15] 赵沐永, 崔建美, 虞跃跃. “三穴五针法”针刺对支气管哮喘大鼠 Th17/Treg 免疫失衡的影响[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(9): 2303-2306.
- ZHAO S Y, CUI J M, YU Y Y. Effect of “three points and five needles” acupuncture on Th17/Treg immune imbalance in asthmatic rats (in Chinese) [J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2020, 31(9): 2303-2306.
- [16] 谢述, 杨芳英, 黄健, 等. 过表达 HMBOX1 介导 NF- κ B/CCL2 信号通路抑制 COPD 诱导的肺组织巨噬细胞浸润和活化[J]. *免疫学杂志*, 2024, 40(6): 496-502.
- XIE S, YANG F Y, HUANG J, et al. Overexpression of HMBOX1 mediates NF- κ B/CCL2 signaling pathway to inhibit the infiltration and activation of pulmonary macrophages induced by COPD (in Chinese) [J]. *Immunological Journal*, 2024, 40(6): 496-502.
- [17] 李冠胜, 张巧梅, 施恩明, 等. 针灸对呼吸机相关肺炎大鼠肺泡灌洗液中中性粒细胞归巢及胞外诱捕网的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(18): 2509-2513.
- LI G S, ZHANG Q M, SHI E M, et al. Effects of acupuncture on neutrophil recruitment and extracellular traps in BALF of rats with ventilator-associated pneumonia (in Chinese) [J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2023, 32(18): 2509-2513.
- [18] 盖林林, 孙维策, 褚锦锦, 等. 活动性肺结核相关巨噬细胞 M1/M2 极化的改变及 ESAT6 对巨噬细胞极化的影响[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(20): 2867-2873.
- GAI L L, SUN W C, CHU J J, et al. Changes of M1/M2 macrophages polarization associated with active pulmonary tuberculosis and the effect of ESAT6 on macrophage polarization (in Chinese) [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2024, 40(20): 2867-2873.
- [19] LI Y, ZHANG X F, LIU Z B, et al. Effect of electroacupuncture on pulmonary function and M1 polarization of alveolar macrophages in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2020, 45(3): 173-179.
- [20] 李尹. 电针调控 COPD 大鼠肺泡巨噬细胞 M1/M2 极化的作用研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.
- LI Y. Effect of electroacupuncture on M1/M2 polarization of alveolar macrophages in COPD rats(in Chinese) [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2020.
- [21] 李玮, 刘自兵, 潘娅玲, 等. 电针对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠肺功能及 TGF- β 、TNF- α 、IL-8 的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41(4): 541-545.
- LI W, LIU Z B, PAN Y L, et al. Effect of electroacupuncture on lung function and TGF- β , TNF- α , IL-8 in rats with chronic obstructive pulmonary disease (in Chinese) [J]. *Journal of Hunan University of Chinese Medicine*, 2021, 41(4): 541-545.
- [22] GONG R S, LIU X W, ZHAO J. Electroacupuncture-induced activation of GABAergic system alleviates airway inflammation in asthma model by suppressing TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. *Chin Med J*, 2023, 136(4): 451-460.
- [23] Zhang Y, Su J, Cheng C, et al. Effects of electroacupuncture pretreatment on M1 polarization of alveolar macrophages in rats with acute lung injury [J]. *Journal of Acupuncture and Tuina Science*, 2022, 20(1): 22-31.
- [24] XUE Q, XIE Y, HE Y K, et al. Lung microbiome and cytokine profiles in different disease states of COPD: a cohort study[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 5715.
- [25] BUDRONI S, TACCONI M, STELLA M, et al. Cytokine biomarkers of exacerbations in sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study[J]. *J Infect Dis*, 2024, 230(5): e1112-e1120.
- [26] UZELOTO J S, DE TOLEDO-ARRUDA A C, SILVA B S A, et al. Effect of physical training on cytokine expression in CD4+ T lymphocytes in subjects with stable COPD[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2022, 16: 17534666221091179.
- [27] WU J S, XIONG X, HU X M. Electroacupuncture alleviates lung injury in CpG1826-challenged mice via modulating CD39-NLRP3 pathway[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 3245-3258.
- [28] 王焜, 岳喜峰, 阳练. 降气平喘针法联合电针治疗咳嗽变异性哮喘的疗效及对血清 EOS、IgE 和 TNF- α 水平影响[J]. *针灸临床杂志*, 2021, 37(7): 40-43.
- WANG K, YUE X F, YANG L. Efficacy of Jiangqi Pingchuan needling therapy combined with electroacupuncture in treating cough-variant asthma and its influence

- to serum levels of EOS, IgE and TNF- α (in Chinese) [J]. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion*, 2021, 37(7): 40-43.
- [29] 吴慧慧, 潘祝, 刘海燕, 等. 电针调控 miR-19b-3p 表达介导 SOCS3/JAK1/STAT3 信号通路改善慢性阻塞性肺疾病小鼠肺部炎症反应[J]. *针刺研究*, 2024, 49(12): 1248-1256. WU H H, PAN Z, LIU H Y, et al. Electroacupuncture improves pulmonary function by reducing inflammatory reaction via inhibiting miR-19b-3p to regulate SOCS3/JAK1/STAT3 signaling pathway in mice with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Acupuncture Research*, 2024, 49(12): 1248-1256.
- [30] 廖健杉, 折哲, 石克华, 等. 复方佛耳草合剂抑制 p38MAPK 信号通路对 COPD 大鼠气道炎症的调控作用[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(6): 933-938. LIAO J S, ZHE Z, SHI K H, et al. Inhibition of p38MAPK signal pathway by compound Verbena mixture on airway inflammation in COPD rats [J]. *Journal of Basic Chinese Medicine*, 2023, 29(6): 933-938. (in Chinese)
- [31] YU Y Y, CUI J M, SUN N, et al. Serum from acupuncture-treated asthmatic rats regulates p38-MAPK activation in airway smooth muscle cells [J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(2): 1063-1071.
- [32] ZHANG X F, XIANG S Y, LU J, et al. Electroacupuncture inhibits IL-17/IL-17R and post-receptor MAPK signaling pathways in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Acupunct Med*, 2021, 39(6): 663-672.
- [33] 秦中银, 陈盼碧, 唐徐韵, 等. 针刺调节丝裂原活化蛋白激酶通路影响哮喘大鼠肺组织嗜酸性粒细胞凋亡的机制研究 [J]. *针刺研究*, 2022, 47(8): 690-695. QIN Z Y, CHEN P B, TANG X Y, et al. Acupuncture affects the apoptosis of eosinophilic granulocytes in lung tissue of asthmatic rats by regulating the P38MAPK signaling pathway [J]. *Acupuncture Research*, 2022, 47(8): 690-695.
- [34] 余仙娟, 沈亚青, 徐俭朴, 等. 基于 JAK-STAT 信号通路研究保肺定喘汤干预 COPD 肺血管重构的分子机制 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2020, 44(12): 1210-1214, 1221. YU X J, SHEN Y Q, XU J P, et al. Study on the molecular mechanism of Baofei Dingchuan decoction in intervention of COPD pulmonary vascular remodeling based on JAK-STAT signaling pathway (in Chinese) [J]. *Journal of Zhejiang Chinese Medical University*, 2020, 44(12): 1210-1214, 1221.
- [35] 谢璨灿, 吴双华, 李峥嵘, 等. 电针刺激通过 JAK1/STAT3 通路减轻脓毒症大鼠的急性肺损伤 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(11): 1662-1667. XIE C C, WU S H, LI Z R, et al. Electroacupuncture protects septic rats from acute lung injury through the JAK1/STAT3 pathway (in Chinese) [J]. *Journal of Southern Medical University*, 2020, 40(11): 1662-1667.
- [36] KORYTINA G F, AKHMADISHINA L Z, MARKELOV V A, et al. Role of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and sirtuin genes in chronic obstructive pulmonary disease development [J]. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektcii*, 2023, 27(5): 512-521.
- [37] 李晓丹, 刘伟, 高薇薇, 等. 基于 TLR4/NF- κ B 通路调补肺肾法干预细胞自噬对 COPD 肺血管重塑的影响和机制 [J]. *广东医学*, 2024, 45(5): 553-559. LI X D, LIU W, GAO W W, et al. The impact and mechanism of pulmonary and renal replenishing method intervention on cell autophagy in COPD-related pulmonary vascular remodeling via TLR4/NF- κ B pathway (in Chinese) [J]. *Guangdong Medical Journal*, 2024, 45(5): 553-559.
- [38] ZHANG L X, TIAN Y G, ZHAO P, et al. Electroacupuncture attenuates pulmonary vascular remodeling in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease via the VEGF/PI3K/Akt pathway [J]. *Acupunct Med*, 2022, 40(4): 389-400.
- [39] 苗镡允, 吕玉娥, 吉美奇, 等. 针刺"大椎-身柱"对穴通过 DEK 激活 PI3K/AKT 通路干预过敏性哮喘大鼠上皮间质转化的研究 [J]. *针刺研究*, 2025, 50(2): 174-182. MIAO X Y, LÜ Y, JI M Q, et al. Acupuncture inhibits epithelial mesenchymal transition in allergic asthma rats by activating the PI3K/AKT pathway through DEK activation [J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(2): 174-182.
- [40] ZHANG S, LI S J, LIU Q M, et al. Electroacupuncture alleviates ventilator-induced lung injury in mice by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *BMC Anesthesiol*, 2024, 24(1): 37.
- [41] 汤建华, 刘建华, 徐涛, 等. 微 RNA-203 通过 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路保护肺泡上皮细胞免受脂多糖诱导损伤 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2022, 21(6): 425-431. TANG J H, LIU J H, XU T, et al. miR-203 targets TLR4 to regulate NF- κ B/NLRP3 pathway to protect alveolar epithelial cells from LPS-induced injury (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2022, 21(6): 425-431.
- [42] 吴培, 冯琳, 姜维丹, 等. α 7 烟碱型乙酰胆碱受体在调控动物炎症反应中的作用 [J]. *动物营养学报*, 2021, 33(11): 6001-6008. WU P, FENG L, JIANG W D, et al. Role of α 7-nicotinic acetylcholine receptor in regulating anti-inflammatory response of animals (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2021, 33(11): 6001-6008.
- [43] 宁甲齐, 罗见生, 郭玉红, 等. 电针预处理对呼吸机相关性肺损伤小鼠核糖核酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎性小体的影响 [J]. *针刺研究*, 2023, 48(1): 71-76. NING J Q, LUO J S, GUO Y H, et al. Effects of electroacupuncture pretreatment on NLRP3 inflammasome in mice with ventilator-induced lung injury [J]. *Acupuncture Research*, 2023, 48(1): 71-76.
- [44] ZOU Y, BHAT O M, YUAN X X, et al. Release and actions of inflammatory exosomes in pulmonary emphysema: potential therapeutic target of acupuncture [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 3501-3521.
- [45] LUO J S, YAN R Y, DING L L, et al. Electroacupuncture

- attenuates ventilator-induced lung injury by modulating the Nrf2/HO-1 pathway[J]. *J Surg Res*, 2024, 295: 811-819.
- [46] JIA Z G, LI L, ZHAO P, et al. microRNA-451 from human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell exosomes inhibits alveolar macrophage autophagy via tuberous sclerosis complex 1/mammalian target of rapamycin pathway to attenuate burn-induced acute lung injury in rats [J]. *Biomed Environ Sci*, 2024, 37(9): 1030-1043.
- [47] 程晨, 张新芳, 苏景超, 等. 电针对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织自噬相关蛋白表达的影响[J]. *针刺研究*, 2021, 46(4): 266-271, 277.
- CHENG C, ZHANG X F, SU J C, et al. Effect of electroacupuncture on the expression of autophagy related protein in lung tissue of rats with chronic obstructive pulmonary disease (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2021, 46(4): 266-271, 277.
- [48] 徐淑文. 电针促进 TFEB 穿梭入核改善 COPD 大鼠肺部炎症的机制研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- XU S W. Study on the mechanism of electroacupuncture promoting TFEB transport into the nucleus to improve pulmonary inflammation in COPD rats (in Chinese) [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2023.
- [49] 李华, 李洁, 丁琦, 等. 慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌表观遗传学机制[J]. *国际呼吸杂志*, 2022, 42(8): 607-612.
- LI H, LI J, DING Q, et al. Epigenetic mechanism of airway mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease (in Chinese) [J]. *International Journal of Respiration*, 2022, 42(8): 607-612.
- [50] RAGUSA R, BUFANO P, TOGNETTI A, et al. Recent evidences of epigenetic alterations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(6): 2571.
- [51] 张舒, 陆雪琴, 王海涛, 等. 喘可治穴位注射治疗哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者的临床疗效及其对表观遗传调控的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(12): 103-105.
- ZHANG S, LU X Q, WANG H T, et al. Clinical efficacy of acupoint injection of chuankezhi in treatment of asthma-chronic obstructive pulmonary overlap syndrome and its effect on apparent genetic regulation (in Chinese) [J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2020, 47(12): 103-105.
- [52] ZHANG Y G, ZHENG L, DENG H M, et al. Electroacupuncture alleviates LPS-induced ARDS through $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor-mediated inhibition of ferroptosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 832432.
- [53] LU Y W, JI B, ZHAO G Z, et al. Comparison of protective effects of electroacupuncture at ST 36 and LU 5 on pulmonary and hypothalamic pituitary adrenal axis changes in perinatal nicotine-exposed rats [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3901528.
- [54] 廖礼彬, 吴娜, 姚雪萍. 多巴胺及其受体在哮喘发病机制中的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(1): 5-8.
- LIAO L B, WU N, YAO X P. Research progress of dopamine and dopamine receptor in pathogenesis of asthma (in Chinese) [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2022, 38(1): 5-8.
- [55] LIU X M, FAN T, GUAN J S, et al. Dopamine relieves inflammatory responses through the D2 receptor after electroacupuncture at ST36 in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Acupunct Med*, 2023, 41(3): 163-174.