

宗气理论指导下慢性阻塞性肺疾病合并认知功能障碍的辨证论治研究进展^Δ

李馨仪^{1*},何 燕^{2#},麻文菁²,陶孟瑶³,桑小雅⁴,张 婷³(1.成都中医药大学临床医学院,成都 610072;2.成都中医药大学附属医院呼吸内科,成都 610072;3.成都中医药大学附属医院药品不良反应监测办公室,成都 610072;4.成都中医药大学附属医院药物临床试验办公室,成都 610072)

中图分类号 R256;R242 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)09-1142-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.09.19

摘要 目的:探讨宗气理论指导下慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并认知功能障碍的中医辨证论治方法,为其临床防治提供参考。方法:分析COPD及认知功能障碍的相关研究,探究两者与中医宗气理论的关系,总结COPD合并认知功能障碍的中医治疗研究进展。结果与结论:COPD患者认知功能障碍的发病率高、发生机制复杂,低氧血症是连接二者的关键因素。中医理论认为宗气是人体一身之气的动力所在,是维持全身脏腑之气正常循行的根本,而“宗气不足”是COPD与认知功能障碍共同的病因病机,并且涵盖了关键因素——低氧血症的发生机制。中医治疗宜采用“调畅气机、补益宗气”之法,临方选用芳香化湿中药(如石菖蒲)豁痰宣窍、辛温行气种药(如川芎)活血祛瘀,以拔除“痰瘀”之类阻碍宗气传导的病理因素,同时选用温补之品(如人参、黄芪)以补益三焦、滋养宗气。目前,多种中药方剂(如归脾汤、参苓白术散、补中益气汤等)均秉承宗气理论,在COPD合并认知功能障碍的临床治疗中发挥积极作用。今后应进一步结合现代医学明确COPD与认知功能障碍的具体相互作用机制,以更好地发挥中医药防治此病的优势。

关键词 宗气;慢性阻塞性肺病;认知功能障碍;中医

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)是一种慢性肺部疾病,其特征是由于气道或肺泡异常导致持续的呼吸症状和慢性不可逆的气流受限;神经元损伤是COPD不可逆的气流受限造成脑部供氧降低后不可避免的结果,可进一步影响大脑功能和结构^[1]。认知功能障碍是指患者的语言、信息处理、注意力、记忆力、计算及执行能力等一项或多项功能受损,并影响其正常生活和社会功能^[2]。趋同证据表明,COPD是患者认知功能障碍的独立危险因素,在整体和单一认知领域都有显著影响^[3]。而轻度认知功能障碍(MCI)是各类型痴呆的前驱期表现,其不仅影响患者生活质量,还会进一步演变为痴呆,给患者及其家属带来沉重的经济负担和护理压力^[2,4]。低氧血症作为严重COPD的标志之一,同时也是认知功能障碍发生的关键因素^[5]。COPD患者认知功能障碍的发病率高、发生机制复杂、影响恶劣,目前关于该病的中医病因病机及其治疗多从“痰、瘀、虚”等角度立论探讨。证素分析发现,寒、热、风、气虚、痰饮是COPD患者合并认知功能障碍的先位致病要素,主要病位在肺、肾两脏^[6],其中虚证病机与“宗气不足”的概念存在一致性。故本文基于宗气理论,探讨COPD患者认知功能障碍的病因病机,并总结其中医

治疗现状,为该病的临床防治提供参考。

1 COPD患者合并认知功能障碍的发病机制

目前,COPD患者合并认知功能障碍的发病机制尚未完全阐明。有证据显示,低外周氧饱和度($\leq 88\%$)与COPD患者的认知功能障碍风险密切相关^[7]。Orta-pamuk等^[8]研究发现,稳定型低氧性COPD患者的大脑灌注和认知功能的损伤较稳定型非低氧性COPD患者更严重,纠正COPD患者机体低氧状态可能会减缓其认知功能障碍的进展。Karamanli等^[9]研究发现,与长期接受持续氧疗(每天24h)的COPD患者比较,未使用长期氧疗的患者的蒙特利尔认知评估量表得分降低更为显著。进一步研究发现,低氧血症导致认知功能障碍的可能机制如下:(1)缺氧介导的神经损伤,低氧血症改变了神经元周围的微环境,引起自发性和功能刺激性的神经元活动受损^[10];(2)缺氧时大脑中参与神经递质组成的氧依赖性酶受到影响,使突触间的信息传递减弱^[2];(3)持续的缺血缺氧会损伤与认知功能相关的大脑区域,同时伴有的高碳酸血症会降低脑叶功能的连通性^[11];(4)低水平的一氧化氮(NO)损伤血管内皮细胞,进一步发展为动脉硬化及狭窄;(5)过多的氧自由基破坏神经元,损害神经结构及功能^[12]。

2 宗气理论与COPD及认知功能障碍的关系

2.1 宗气的定义及生理功能

“宗气”的概念于《黄帝内经》最早提出,于《大气论》充实,又于张锡纯的《医学衷中参西录》进一步得到完

^Δ 基金项目:国家重点研发计划项目(No.2019YFC1712502)

* 硕士研究生。研究方向:中西医结合防治呼吸内科疾病。

E-mail:lixinyisoda@163.com

通信作者:主任医师,教授,硕士生导师。研究方向:中西医结合防治呼吸内科疾病。E-mail:gcphy@126.com

善^[13]。张锡纯结合历代医家观点,将宗气定义归纳如下:(1)宗气来源于先天的元气;(2)宗气后天在胸中产生,由脾胃运化产生的水谷精微之气和肺吸入的清气相合而来,是以源源不断;(3)宗气的实质是心肺阳气,在胸中独称为大气,是维持生命的本元,是机体活动之宗主。《黄帝内经》将宗气的生理功能阐述为“贯心脉”和“行呼吸”,后世医家也普遍认可宗气是“呼吸之枢机”,是激发与调节机体呼吸功能的根本,并且贯入心脉,推动浑身血气的运转和灌输^[13]。这两大功能是宗气维系机体功能的根本,也使得其成为心肺之间联系的枢纽。张锡纯将“胸中之气”称为“诸气之纲领”,认为宗气是一身之气的动力所在,是维持全身脏腑之气正常循行的根本。《医门法律》言:“人身亦然,五脏六腑,大经小络,昼夜循环不息,必赖胸中大气斡旋其间;大气一衰,则出入废,升降息,神机化灭,气立孤危矣”,说明宗气还有提携神明、维持脑力旺盛的作用^[14-15]。形体依靠气化得以充实成立,宗气不足阻碍气化导致神机受损,甚至危及形体。因此,宗气的基本理论和生理功能包涵了主宰气机升降与调控机体神明活动的机制。

2.2 宗气不足与 COPD

COPD 在中医学中被称为“肺胀”,其发病根柢是本虚标实。本虚即肺、脾、肾诸脏亏虚,而宗气统领诸气,是一身脏腑之气的根本,宗气亏虚是肺胀发生的宿根^[16]。肺气亏虚,司呼吸的能力下降,表现为咳;脾胃运化无力,肾不敛气,发生为喘;宗气虚衰,全身诸气无力运行,表现为气急短促、不足以续,并且胸部胀满、言少低微。标实即痰、饮、瘀,系慢性肺系病长期迁延生成的阻滞气道的病理产物。《丹溪心法·咳嗽篇》言:“肺胀而咳……此痰挟瘀血碍气而病”^[17]。患者素体宗气不敷致肺脾两脏亏虚,体内气机不畅,水道通调失常,水停为饮,饮聚为痰;又因宗气充实不足,推动血液无力,血行欠畅、碍于脉络,致瘀血内存。如《灵枢·刺节真邪》记载,“宗气不下,脉中之血,凝而留止”,提示痰瘀伏肺为 COPD 反复发作的关键因素^[18]。痰能挟瘀,痰瘀互结,相互连系,二者产生皆与宗气亏虚有关。《素问·评热论》言,“邪之所凑,其气必虚”,宗气虚衰使 COPD 患者更易遭受外感内伤邪气的侵袭,导致疾病的急性加重期反复出现^[19]。而 COPD 患者的病程普遍较长,久咳、久喘等久不愈的症状严重影响生活质量,使机体气虚更甚,造成“气虚-加重-虚衰”的恶性演化^[20]。

2.3 宗气不足与认知功能障碍

认知功能障碍在中医学中被称为“呆证”,病位属脑,基本病机是“脑髓消减、神机失用”^[21]。脑与肾关系密切,如《医学正传》中提到,人的智慧和脑力皆由肾精化生成脑髓充养大脑而来^[22]。人体的正常活动依赖于脑,肾气为宗气之根,宗气不足则肾精亏虚导致髓海亦

乏,损及正常脑功能。《医学衷中参西录》里记载,“此气且能撑持全身,振作精神,以及心思脑力、官骸动作,莫不赖乎此气”^[23],也说明宗气充盛对于精神清明的必要性。宗气亏虚对于脑的影响可表现为善忘、迟钝、疲乏等症状,或伴感觉和行为的异常^[13]。诸气亏虚,机体生化无力,津液不能正常输布,聚而生痰;痰湿雍遏气机,清阳不提,浊阴难降,上扰头部使神窍蒙蔽、神机受损,导致认知功能障碍。

2.4 宗气不足与低氧血症

《素问·五脏生成篇》记载“诸气者,皆属于肺”^[24],肺为宗气之主,宗气生于肺而统领诸气,肺气为宗气中具有呼浊吸清作用的重要部分,在肺中进行交换,保证血液中氧气含量充足,随血循行供给大脑及全身各器官^[25]。宗气不足、气化失司,气体交换功能出现障碍,清浊之气交换不及时,清气补充与浊气排出平衡失调,导致血液中清气消耗而浊气滞留。这种“清浊失调”的状况随血脉灌注全身,影响全身各器官,尤其以脑部症状明显^[21]。肺中肺泡不能实现气体交换,直接影响肺的氧合功能,造成血液中氧含量下降,进一步出现低氧血症。

综上,中医宗气理论可同时阐释 COPD 与认知功能障碍的病因病机及临床表现,并且涵盖了 COPD 合并认知功能障碍的关键因素——低氧血症的发生机制。宗气不足是 COPD 与认知功能障碍共同的病因病机。

3 COPD 患者合并认知功能障碍的中医治疗

COPD 病程较长,治病必求于本,对其稳定期的有效干预尤为必要。COPD 患者合并认知功能障碍的病机特点以虚实夹杂为主,兼有单纯虚证,单纯实证较少见^[6]。宗气不足和体质原因等导致的素体亏虚是其发病基础,外邪侵袭导致肺卫功能失调、宣发肃降不利是其发病的必要条件,二者又相互为因,使病机更为复杂。结合症状表象及发病根源,笔者认为,COPD 患者合并认知功能障碍是以宗气亏虚为本、痰瘀阻塞为标的本虚标实之证,宗气不足易使机体反复遭受外邪侵袭,而持续的痰瘀阻塞是导致神识损伤的病理因素。“宗气亏虚”作为其发病根柢,兼有肺脾气虚、肺肾亏虚、营血不足等虚证或痰瘀互结、痰阻脑络等实证,共同导致机体“神机失用”。受相关医家补益宗气治法的启发,中医对于 COPD 合并认知功能障碍的辨证治疗宜“调畅气机、补益宗气”^[19]。按照以上思路,多种中医方剂可在 COPD 合并认知功能障碍的临床治疗上发挥价值。

3.1 调畅气机

“调补”法以调为先。“调”法既调畅气机,需首先拔除“痰瘀”和其他阻碍宗气传导的病理因素。中药石菖蒲气味芳香、行散力强,能化湿邪、辟秽浊,既能豁痰宣窍、宁心安神,又有平喘之功。清代医家王秉衡认为石菖蒲是“舒心气、畅心神、怡心情、益心志”的妙药^[26]。石

菖蒲临床常用于神昏、谵语、健忘、痴呆等病。现代药理研究证明,石菖蒲中的有效成分 β -细辛醚可恢复胆碱能系统并促进神经细胞增殖,从而改善认知能力^[27]。马宇昕等^[28]发现 β -细辛醚能纠正神经元损伤早期异常的线粒体膜电位,保证线粒体效力,延缓神经元凋亡进程,并且促进大鼠海马CA1区突触可塑性相关蛋白的表达水平,改善阿尔茨海默病模型大鼠的认知功能障碍。 β -细辛醚还可通过舒张离体气管平滑肌延长哮喘发作间的稳定期时长,达到平喘作用^[29]。朱梅菊等^[30]证明石菖蒲另一活性成分 α -细辛醚可以稳定疲劳运动大鼠海马组织中自由基代谢的失衡,提高NO合酶活性,进而改善其学习记忆能力。川芎辛温香燥,有活血化瘀的功能,被称作“血中气药”,行气力亦彰;其有效成分川芎嗪被证实具有扩张血管、抑制血小板聚集、改善微循环、抗脂质氧化、保护神经元等功效^[31]。叶小军等^[32]研究发现,川芎嗪能有效改进慢性低氧、高二氧化碳状态下导致的大鼠多向认知功能障碍。鲍庆等^[33]研究发现,缺氧状态下神经小胶质细胞的乳酸脱氢酶(LDH)会大量释放,导致细胞有丝分裂能力下降;而川芎提取液能抵抗缺氧细胞释放LDH,提高神经小胶质细胞的增殖分裂,进而起到保护神经缺氧损伤的作用。李喆等^[34]通过建立人体内皮细胞体外缺氧模型证明,高浓度的川芎水提取物能阻滞内皮细胞膜氧化损伤,减缓LDH外漏,提高氧自由基清除率和NO含量,显著提高细胞活力。

3.2 补益宗气

“补”法即补益宗气。中药黄芪为补气圣药,温煦分肉、肥实腠理,能充足元气而补益三焦,其有效成分包括多糖类、黄酮类及氨基酸类等^[35]。现代药理研究证明,黄芪多糖能显著减少缺血性脑损伤再灌注模型大鼠的神经功能缺损评分,降低大鼠海马神经细胞凋亡数量,改善其神经功能^[36]。同时,黄芪多糖还能通过改善COPD模型大鼠肺小叶、肺间质、肺表面细胞的病理性改变和炎性细胞浸润状况,降低肺组织中白细胞介素8(IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平,提高IL-10、干扰素淋巴细胞型水平等途径,改善大鼠的精神状态、饮食、体质量及呼吸功能^[37];还能有效抑制哮喘模型大鼠的呼吸系统炎症,缓解其呼吸肌疲劳症状,提高其肺功能^[38]。黄芪总酮能通过抑制促凋亡蛋白Bax和抑制凋亡蛋白Bcl-2的表达水平,减缓神经细胞凋亡,以延缓脑衰老进程^[39]。肖晨汐等^[40]采用足三里穴位注射黄芪注射液联合常规西医方案治疗COPD急性加重期患者的临床对照试验,结果发现,治疗后试验组患者的免疫细胞比例上升更显著、住院时间减少,表明黄芪注射液能够增强COPD患者的免疫调节能力,并改善其呼吸功能。人参为大补元气药材的首选,能补益诸脏亏虚,尤善补脾胃阳气、兼固卫气,可治疗肺气促、气短、少气等症,并

且缓中补中、通调全身;其主要成分人参皂苷被证实有神经营养和神经保护作用,如人参皂苷Rg₁能增强脑缺血后海马区干细胞的增殖和分化,促进脑损伤的修护^[41]。行为学和电生理试验表明,人参皂苷Rg₁还能改善学习记忆的全过程,即记忆的获取、巩固和再现,以延缓认知功能障碍的发展^[42]。叶劲涛等^[43]通过构建大鼠脊髓缺血再灌注损伤模型证明,人参皂苷Rg₁能保护线粒体外膜完整性,对抗线粒体损伤,抑制IL-6及核因子 κ B引起的炎症反应,通过抗炎、抗氧化等机制起到保护神经元的作用。

3.3 基于宗气理论的经验组方和治法

秉承中医宗气理论,不同医家对于肺胀及呆证的治疗有各自的经验组方和治法,但总以“调补宗气”为主,且诸多药方的临床疗效已得到验证。例如郑卫莉等^[44]选用补气脉通片治疗气虚血瘀型MCI患者,以黄芪为君,佐用调气活血药,共奏补气调畅、化痰通络之功。结果证明,该法能显著提高患者的简易智力状态检查量表(MMSE)评分和日常生活水平。王卓尔^[45]选用归脾汤加减治疗MCI患者,方中加重黄芪与人参用量,强调其补气之功和心肺同治之法,结果显示,患者的临床症状得到显著改善,疗效明确。张玉奇等^[46]研究证明,补阳还五汤对于MCI具有较好的疗效,选方中补气药与活血药相辅相成,活血而不伤血,能有效提高患者认知水平、改善其生活质量。高利民等^[47]研究发现,在基本知识及预防方法干预的基础上,使用益气温阳活血汤能提高MCI患者的定向力水平及MMSE评分,尤其体现在改善患者记忆力、注意力和空间构图能力上,并可显著降低患者后期的痴呆风险。国医大师洪广祥教授认为,补益宗气法应贯穿肺胀病的治疗始末,临证选用补中益气汤加山萸肉、锁阳等温阳纳气药拟为补元汤,对于COPD宗气亏虚患者具有整体疗效及“治未病”意义^[48]。COPD患者的认知功能障碍水平与其营养状态密切相关,刘青等^[49]选用洪广祥教授的经验方补元汤加味,以益气温阳法治疗COPD稳定期患者,证明该法能显著改善患者的肺功能、呼吸困难症状、运动耐力及营养状况。在应用相同方药的动物实验中,兰智慧等^[50]发现其能有效提高COPD模型大鼠的营养状况,作用机制可能与提升大鼠血清前白蛋白和降低血清中TNF- α 及肌生成抑制素水平相关。黄唤芝等^[51]选用加味参芪地黄丸联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗COPD稳定期患者,结果显示,患者的临床症状、肺功能和COPD各项评分均有显著改善,且1年内急性加重次数减少,说明该法有利于疾病的转归。此外,参苓白术散^[52]、升陷汤^[53]均被证实对于COPD稳定期患者有控制急性发作、改善临床症状和提高生活质量的疗效。临床治疗COPD患者合并认知功能障碍的中药方剂详见表1。

表1 临床治疗 COPD 患者合并认知功能障碍的中药方剂

方剂名称	药物组成	功效	主要作用
补气脉通片(成药)	黄芪、当归、水蛭、地龙、红花、川芎、牛膝、寄生、续断、茯苓、半夏、橘红等	补气调畅、化痰通络	抗凝、抗神经损伤,使气旺健运,血脉通畅 ^[4]
归脾汤	人参、茯苓、熟地各20g,白术、龙眼肉、酸枣仁、远志、山黄、首乌、菖蒲各15g,黄芪30g,木香9g,五味子10g	益气健脾、理气调心	保护神经、延缓衰老 ^[4]
补阳还五汤	黄芪40g,当归15g,赤芍15g,地龙10g,川芎10g,红花15g,桃仁10g	补气活血、通络醒神	抗缺血、抑制神经细胞凋亡 ^[4]
益气温阳活血汤(自拟)	益智仁50g,石菖蒲30g,绞股蓝50g,党参50g,黄芪30g,决明子90g,山楂90g,淮小麦150g,大枣90g,枸杞子50g,制茶包,每包10g	益气温阳、调和气血	抗氧化、抗衰老、保护脑组织、改善学习记忆能力 ^[7]
补元汤(补中益气汤加味)	生黄芪30g,党参15g,白术15g,炙甘草6g,陈皮10g,当归10g,升麻10g,北柴胡9g,山茱萸6g,锁阳6g	补益中气、培元固本	增强呼吸道免疫调节能力,改善营养不良 ^[8-9]
参芪地黄丸加味	太子参300g,黄芪300g,熟地黄300g,山茱萸300g,山药150g,茯苓120g,泽泻120g,牡丹皮120g,紫菀150g,紫苏子200g,补骨脂150g,五味子100g,地龙100g,制丸剂,每剂15g	补肺益肾、纳气平喘	改善气道重塑、抗组胺、松弛支气管平滑肌、镇咳祛痰 ^[1]
参苓白术散	党参20g,茯苓20g,白术10g,白扁豆30g,陈皮5g,山药30g,莲子肉15g,薏苡仁30g,砂仁6g,桔梗6g,甘草6g	补益中气、健脾健脾	延缓肺功能下降、减轻炎症反应、调节免疫,使得肺气复、卫气鼓 ^[2]
升陷汤	黄芪30g,知母15g,柴胡15g,桔梗12g,升麻10g	升补宗气	减缓呼吸肌疲劳,改善肺功能 ^[3]

4 结语

COPD 患者合并认知功能障碍的发病率高、发病机制复杂,低氧血症是连接二者的关键因素,与神经血管损伤和炎症反应等机制相关。中医理论中,宗气的生理功能包涵了主宰气机升降与调控神明活动,与 COPD 及认知功能障碍的发病基础存在相关性。结合宗气理论和现代医学的研究,笔者认为 COPD 患者合并认知功能障碍的病机关键为“宗气亏虚”,治宜“调畅气机、补益宗气”;调法宜选用芳香化湿之品(如石菖蒲)豁痰宣窍、辛温行气之药(如川芎)活血祛瘀,补法宜选用温补之品(如人参、黄芪)补益三焦以滋宗气。中医各家在临床上治疗 COPD 患者合并认知功能障碍的诸多药方(如归脾汤、参苓白术散、补中益气汤等)的疗效均已得到验证,包括控制 COPD 急性发作、改善肺功能、提高认知能力等。综上,基于宗气理论的中医辨证治疗能有效缓解 COPD 患者的认知功能障碍。在今后的研究中,应进一步明确 COPD 与认知功能障碍之间的具体相互作用机制,充分发挥中医药防治该病的优势。

参考文献

[1] WANG C, DING Y, SHEN B, et al. Altered gray matter volume in stable chronic obstructive pulmonary disease with subclinical cognitive impairment: an exploratory study[J]. Neurotox Res, 2017, 31(4): 453-463.

[2] 臧福才,姜秀秀,王威.伴低氧血症的慢性阻塞性肺疾病对认知功能障碍的影响[J].中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(19): 2114-2117.

[3] TORRES I, RODRIGUEZ E, CABRERA I, et al. Cognitive impairment in COPD: a systematic review[J]. J Bras Pneumol, 2015, 41(2): 182-190.

[4] VILLENEUVE S, PEPIN V, RAHAYEL S, et al. Mild cognitive impairment in moderate to severe COPD: a preliminary study[J]. Chest, 2012, 142(6): 1516-1523.

[5] BEERS M, JANSSEN D, GOSKER H, et al. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease: disease burden, determinants and possible future interventions[J]. Expert Rev Resp Med, 2018, 12(12): 1061-1074.

[6] 张艳霞,张允岭,史利卿,等.慢阻肺合并轻度认知障碍中医临床特点及证候要素分析[J].环球中医药, 2016, 9(10): 1243-1245.

[7] KLEIN M, GAUGGEL S, SACHS G, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on attention functions[J]. Resp Med, 2010, 104(1): 52-60.

[8] ORTAPAMUK H, NALDOKEN S. Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: comparison with cognitive impairment[J]. Ann Nucl Med, 2006, 20(2): 99-106.

[9] KARAMANLI H, ILIK F, KAYHAN F, et al. Assessment of cognitive impairment in long-term oxygen therapy-dependent COPD patients[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 10: 2087-2094.

[10] SUMIYOSHI A, SUZUKI H, SHIMOKAWA H, et al. Neurovascular uncoupling under mild hypoxic hypoxia: an EEG-fMRI study in rats[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32(10): 1853-1858.

[11] MARSHALL O, UH J, LURIE D, et al. The influence of mild carbon dioxide on brain functional homotopy using resting-state fMRI[J]. Hum Brain Mapp, 2015, 36(10): 3912-3921.

[12] PANDIT J, COLLYER J, BUCKLER K J. Hypoxic ventilatory decline' in the intracellular Ca²⁺ response to sustained isocapnic hypoxia in carotid body glomus cells[J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 669: 209-212.

[13] 杨燕,胡镜清,彭锦,等.宗气理论概述及现代研究进展[J].世界科学技术(中医药现代化), 2014, 16(11): 2435-2439.

[14] 温武兵,张珍玉.论宗气的生理功能[J].山东中医药大学学报, 2000, 24(4): 247-250.

[15] 黄莉华.“大气”概念浅析[J].湖北中医杂志, 2014, 36(8): 27-28.

[16] 施雨,李相良,万文蓉.补益宗气法治疗 COPD 稳定期临床研究进展[J].新中医, 2017, 49(3): 148-150.

[17] 朱震亨.丹溪心法[M].北京:人民卫生出版社, 2001: 100-101.

[18] 刘玉金,贾振华.慢性阻塞性肺疾病合并冠心病的心肺相关机制浅析[J].中国中医药信息杂志, 2017, 24(5): 112-115.

- [19] 王丽华,张元兵,兰智慧.洪广祥补益宗气理论在慢性阻塞性肺疾病中的应用[J].中华中医药杂志,2011,26(2):302-304.
- [20] 付小芳,李渊.补益调畅宗气法论治慢性阻塞性肺疾病合并左心功能障碍[J].环球中医药,2019,12(12):1904-1906.
- [21] 关徐涛,胡翔燕,詹向红.“五脏致呆”相关理论[J].中国老年学杂志,2019,39(8):2015-2018.
- [22] 虞传.医学正传[M].北京:中国古籍出版社,2002:10.
- [23] 张锡纯.医学衷中参西录[M].石家庄:河北科学技术出版社,2002:574.
- [24] 傅景华,陈心智.黄帝内经:素问[M].北京:中医古籍出版社,1997:14.
- [25] 陈吉全.张锡纯大气理论基本问题及临床应用探讨[J].中华中医药杂志,2020,35(6):2858-2861.
- [26] 贾金平,万冬桂.石菖蒲在肿瘤治疗中的应用浅谈[J].中国医药科学,2018,8(20):27-29.
- [27] LIU S J, YANG C, ZHANG Y, et al. Neuroprotective effect of beta-asarone against Alzheimer's disease: regulation of synaptic plasticity by increased expression of SYP and GluR1[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 1461-1469.
- [28] 马宇昕,李国营,刘靖,等.β-细辛醚对阿尔茨海默病大鼠海马神经元突触可塑性的影响[J].广东医学,2017,38(10):1489-1492.
- [29] 李翎,邹衍衍,石琛,等.β-细辛醚灌胃和喷雾给药对哮喘模型豚鼠的平喘作用研究[J].中医药学刊,2006,24(12):2244-2245.
- [30] 朱梅菊,毛泽华,郭红英,等.石菖蒲及α-细辛醚对疲劳运动大鼠学习记忆的影响及其机制[J].中国应用生理学杂志,2020,36(4):306-311.
- [31] 钟平,杨任民.中药川芎嗪治疗急性脑缺血机理的实验研究[J].实用全科医学,2003,1(1):19-20.
- [32] 叶小军,陈松芳,王小同,等.川芎嗪对慢性低O₂高CO₂大鼠空间学习记忆的影响[J].温州医学院学报,2007,37(2):145-146.
- [33] 鲍欢,郝俊杰,杨玉梅,等.川芎提取物对神经小胶质细胞缺氧损伤的影响及机制[J].临床和实验医学杂志,2019,18(6):581-584.
- [34] 李喆,刘娜,王雪,等.川芎水提取物与川芎嗪对氯化钴诱导的缺氧内皮细胞的作用比较[J].河南中医,2017,37(3):423-424.
- [35] 刘傲雪,王晶娟,张贵君,等.基于大鼠体内多成分代谢的黄芪质控成分遴选[J].药物评价研究,2018,41(2):216-222.
- [36] 颜玲,周庆华.黄芪多糖对缺血性脑损伤大鼠的神经保护作用及其机制研究[J].中国应用生理学杂志,2012,28(4):373-377.
- [37] 靳娜,孟德维,杜晓.黄芪多糖对COPD大鼠炎症反应和肺功能的影响[J].中国中医急症,2018,27(8):1399-1402.
- [38] 姜辉,顾胜龙,张玉婷,等.黄芪化学成分和药理作用研究进展[J].安徽中医药大学学报,2020,39(5):93-96.
- [39] 李倩.黄芪总黄酮对自然衰老大鼠脑组织炎症反应的影响及相关机制[J].北华大学学报(自然科学版),2018,19(6):745-749.
- [40] 肖晨汐,罗小星.黄芪注射液穴位注射对慢性阻塞性肺疾病急性加重期序贯机械通气患者免疫及呼吸功能的影响[J].中国中医药信息杂志,2018,25(8):12-16.
- [41] 彭也,张钊,陈乃宏.人参中有效成分对脑缺血再灌注损伤保护作用的研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(10):867.
- [42] 王玉珠,张均田.认知功能和神经可塑性:调节神经可塑性是人参皂苷Rg₁改善认知功能的基本机制[J].医药导报,2007,26(7):702-708.
- [43] 叶劲涛,李锋涛,宋焕瑾,等.人参皂苷Rg₁通过改善氧化应激、线粒体损伤及炎症反应对大鼠脊髓缺血再灌注损伤的保护作用研究[J].中国康复医学杂志,2019,34(9):1021-1027.
- [44] 郑卫莉,张文.补气脉通片治疗轻度认知功能障碍的临床研究[J].临床医药文献电子杂志,2016,3(30):5927-5928.
- [45] 王卓尔.中西医结合治疗轻度认知障碍26例观察[J].浙江中医杂志,2012,47(4):288.
- [46] 张玉奇,矫健,穆军,等.补阳还五汤治疗轻度认知障碍气虚血瘀证的临床观察[J].中国中医药科技,2019,26(4):614-615.
- [47] 高利民,裴瑜,李瑞玲,等.益气温阳活血法对轻度认知功能障碍患者干预的疗效观察[J].山东中医杂志,2018,37(1):18-21.
- [48] 章程,李映霞,王丽华,等.基于病案挖掘的国医大师洪广祥辨治慢阻肺经验总结[J].中医药通报,2019,18(5):44-48.
- [49] 刘青,付义,李毅伟.补宗益气活血化痰法在慢性阻塞性肺疾病中的应用探讨[J].云南中医中药杂志,2019,40(9):18-20.
- [50] 兰智慧,陈章生,宋文龙,等.补益宗气方对慢性阻塞性肺疾病大鼠营养状态、血清TNF-α及MSTN水平的影响[J].中华中医药杂志,2018,33(12):5381-5385.
- [51] 黄唤芝,符启芬,杨德钱,等.加味参芪地黄丸辅治慢性阻塞性肺疾病稳定期肺肾气虚证疗效观察[J].实用中医药杂志,2020,36(11):1423-1424.
- [52] 吴佳楣.参苓白术散对慢性阻塞性肺疾病稳定期肺脾气虚型患者6分钟步行试验及其相关因素影响的研究[J].内蒙古中医药,2018,37(4):22-23.
- [53] 张建华.升陷汤加减联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病缓解期45例疗效观察[J].河北中医,2015,37(11):1672-1674.

(收稿日期:2020-12-09 修回日期:2021-03-14)

(编辑:罗 瑞)