

## ·综述·

本文引用: 陈乙琨, 贾新华, 邵雨萌. 线粒体功能障碍在呼吸系统疾病中的作用及其与中医肺阳虚证的相关性探讨[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(1): 200-207.

## 线粒体功能障碍在呼吸系统疾病中的作用及其与 中医肺阳虚证的相关性探讨

陈乙琨<sup>1</sup>, 贾新华<sup>2</sup>, 邵雨萌<sup>1\*</sup>

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250061; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014

**〔摘要〕** 线粒体作为极其重要的细胞器, 在人体生理活动中发挥着核心作用。线粒体功能障碍被认为是多种慢性呼吸系统疾病发生发展的根源, 其参与慢性炎症、免疫应答、细胞衰老等多种生理病理过程。在中医理论体系中, 肺阳虚是慢性呼吸系统疾病重要的证型之一。相关研究表明, 线粒体功能障碍与肺阳虚在微观病理变化以及临床表现中展现出了高度相似性, 肺阳虚可能与线粒体功能障碍密切相关。现通过梳理近年来相关文献, 分析环境污染对线粒体功能的影响、线粒体功能障碍在慢性阻塞性肺疾病、哮喘、间质性肺病等常见呼吸系统疾病中的发病机制及其与肺阳虚的相关性, 并总结中药活性成分与中药复方靶向线粒体功能障碍对肺阳虚证慢性呼吸系统疾病的调节作用, 以期对肺阳虚与线粒体功能障碍相关性研究和中医药治疗呼吸系统疾病提供新思路。

**〔关键词〕** 线粒体功能障碍; 呼吸系统疾病; 肺阳虚; 温阳益气; 中医药治疗

**〔中图分类号〕** R256.1

**〔文献标志码〕** A

**〔文章编号〕** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.01.029

## Role of mitochondrial dysfunction in respiratory diseases and its correlation with lung yang deficiency pattern in Chinese medicine

CHEN Yikun<sup>1</sup>, JIA Xinhua<sup>2</sup>, SHAO Yumeng<sup>1\*</sup>

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250061, China; 2. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China

**〔Abstract〕** Mitochondria, as an extremely important organelle, play a central role in human physiological activities. Mitochondrial dysfunction is considered to be the root cause of the occurrence and development of various chronic respiratory diseases, and it is involved in multiple physiological and pathological processes such as chronic inflammation, immune response, and cell senescence. In the theoretical system of Chinese medicine, lung yang deficiency is one of the important patterns of chronic respiratory diseases. Relevant studies have shown that a high degree of similarity between mitochondrial dysfunction and lung yang deficiency in terms of microscopic pathological changes and clinical manifestations, suggesting a close correlation between lung yang deficiency and mitochondrial dysfunction. By reviewing the relevant literature in recent years, this paper analyzes the influence of environmental pollution on mitochondrial function, the pathogenic mechanisms of mitochondrial dysfunction in common respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease, asthma, pulmonary fibrosis and its correlation with lung yang deficiency. Furthermore, it summarizes the regulatory effects of active components of Chinese medicine and Chinese medicine compound targeting mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases with lung yang deficiency pattern, in order to provide new ideas for research on the correlation between lung yang deficiency and mitochondrial dysfunction, as well as the treatment of

**〔收稿日期〕** 2025-07-21

**〔基金项目〕** 国家自然科学基金项目(81503547); 山东省自然科学基金项目(ZR2020MH353); 山东省中医药科技项目(M20241707)。

**〔通信作者〕** \* 邵雨萌, 女, 博士, 硕士研究生导师, 副教授, E-mail: sym\_81@163.com。

respiratory diseases with Chinese medicine.

[**Keywords**] mitochondrial dysfunction; respiratory disease; lung yang deficiency; tonifying yang and supplementing qi; Chinese medicine treatment

慢性呼吸系统疾病(chronic respiratory disease, CRD)包括慢性阻塞性肺疾病、哮喘、间质性肺病等,兼具高发病率与死亡率的流行病学特征,已成为全球范围内严重的健康和社会问题,吸烟、环境污染、职业暴露是发病的重要危险因素<sup>[1-2]</sup>。其中,长期持续性的炎症在许多 CRD 进展中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。越来越多的研究表明,线粒体功能障碍引发的氧化应激、细胞衰老与死亡、代谢重编程等细胞过程,与多种慢性肺部疾病的病理机制直接相关,是呼吸系统疾病早期诊断的依据及潜在治疗靶点<sup>[4-5]</sup>。

在中医学理论中,“肺阳”理论虽论述较少、常被忽视,但其理论根基与诊疗体系的确立早于经典医籍<sup>[6]</sup>。《黄帝内经》作为中医理论的基石,明确提出“五脏皆分阴阳”的核心思想,直指肺属五脏范畴,必然蕴含“肺阳”这一功能维度,为肺阳理论的存在奠定纲领性基础。张仲景在《金匱要略·肺痿肺癰咳嗽上气病脉证治第七》记载:“肺痿吐涎沫而不咳者……此为肺中冷……甘草干姜汤以温之。”文中“肺中冷”即为肺阳亏虚,治以温肺祛寒、助阳化饮,方用甘草干姜汤,完整构建了肺阳虚证“理、法、方、药”的诊疗体系,为后世临床诊治提供了重要参考。现代医学研究亦佐证,肺阳虚是慢性肺部疾病发生发展的重要病机,在多种 CRD 的病程演进中发挥主导作用,尤其多见于疾病中晚期或反复发作阶段。

近年来,研究发现线粒体与中医理论中的“阳气”存在一定关联性,阳气不足引起的疾病可以从线粒体功能障碍这一微观角度进行深入解释<sup>[7]</sup>。肺阳气是人体阳气的组成部分,而线粒体作为细胞的能量工厂,肺阳气不足可能导致线粒体功能障碍,进而诱发呼吸系统疾病<sup>[7]</sup>。在此背景下,探讨线粒体功能障碍在呼吸系统疾病中的作用机制,并分析其与中医学“肺阳虚”的相关性,将为中医药通过调节线粒体功能治疗呼吸系统疾病提供新的理论依据。

## 1 线粒体功能障碍的病理特征

线粒体的核心功能是通过氧化磷酸化产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),满足细胞生理活动的能量需求,同时在细胞信号传导、代谢协调等生理过程中发挥作用,且在调控活性氧(reactive oxygen species, ROS)释放、细胞凋亡、氧化还原状

态、Ca<sup>2+</sup>平衡等多个细胞参数中占据主导地位<sup>[8]</sup>。线粒体功能障碍与多种疾病的病理机制相关,包括ROS生成异常、线粒体自噬异常、Ca<sup>2+</sup>失衡、线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)异质性、线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)降低等。近年来,大量证据表明,线粒体功能障碍不仅会抑制氧化磷酸化,还会导致线粒体自噬异常,具体表现为细胞清除受损或衰老细胞器的功能受损,从而导致细胞稳态调节机制失衡;过量 ROS 产生会引发氧化应激,同时导致 mtDNA 累积氧化损伤,造成能量代谢障碍、细胞凋亡和机体衰老等严重后果;伴随ROS大量产生,Ca<sup>2+</sup>会渗漏至胞质并大量积累,激活线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)通路,破坏 Ca<sup>2+</sup>稳态与信号传导,最终形成“ROS 过量生成-细胞凋亡-线粒体自噬失调”的恶性循环<sup>[9-13]</sup>。

## 2 线粒体功能障碍在 CRD 中的作用

### 2.1 环境污染诱导线粒体功能障碍与 CRD 关联

空气污染物,如 PM<sub>2.5</sub>(直径≤2.5 μm 的细颗粒物)、二氧化硫、臭氧及香烟烟雾提取物(cigarette smoke extract, CSE)是诱发 CRD 的重要环境因素<sup>[14]</sup>。近年流行病学与分子毒理学研究共同揭示,线粒体是这些污染物的共同核心靶点,这些空气污染物诱导的线粒体功能障碍,已被证实为 CRD 发生发展的关键病理环节<sup>[15-16]</sup>。

在各类污染物中,PM<sub>2.5</sub>对线粒体的损伤机制较为明确,一方面通过抑制核转录因子红系2相关因子2的核转位,直接削弱细胞启动抗氧化反应的能力,导致 ROS 大量蓄积,使细胞抗污染能力显著下降<sup>[17]</sup>;另一方面可激活气道上皮细胞的瞬时受体电位香草素1通道,诱导核因子-κB 信号通路开放,促使 IL-6、TNF-α 等气道促炎因子释放<sup>[18]</sup>。ROS 蓄积与炎症反应形成的恶性循环,最终引发细胞钙稳态失衡、MMP 降低、mtDNA 损伤等严重线粒体功能障碍<sup>[18]</sup>,进而导致肺泡上皮细胞损伤,为 CRD 发生奠定病理基础<sup>[17]</sup>。二氧化硫、臭氧、氮氧化物等气态污染物,虽作用路径与 PM<sub>2.5</sub> 不同,但同样以线粒体为核心靶点;这类污染物可直接穿透呼吸道屏障到达肺泡细胞膜,通过活化巨噬细胞、中性粒细胞等免

疫细胞,促使其释放大量的细胞因子,进而导致大量 ROS 产生与氧化应激反应<sup>[19]</sup>。过量 ROS 会直接攻击线粒体呼吸链复合体,导致线粒体结构破坏与功能损伤,进一步加剧炎症反应,形成有利于肺组织病变甚至癌变的炎症微环境<sup>[19]</sup>;此外,CSE 作为复合毒性污染物载体,对线粒体的损伤更具协同性;其含有的尼古丁、焦油、甲醛等有毒成分,可精准靶向肺部巨噬细胞的线粒体;通过增加 ROS 表达、降低 MMP,引发氧化应激,同时推动巨噬细胞向 M1 型促炎表型转化<sup>[20-21]</sup>。巨噬细胞线粒体功能障碍不仅会削弱肺组织的免疫防御能力,其持续分泌的促炎因子还会导致气道慢性炎症反复发作,显著增加肺部感染风险,加速 CRD 的发生发展<sup>[22]</sup>。PM<sub>2.5</sub>、气态污染物及 CSE 等作用靶点与路径虽存在差异,但均通过破坏线粒体结构与功能,引发氧化应激与炎症反应的恶性循环,最终导致肺组织细胞损伤、免疫紊乱,推动 CRD 发生与进展。

## 2.2 线粒体功能障碍干预 COPD 病理机制

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者肺部可有不同程度的慢性气道炎症、异常黏液产生、血管功能障碍等特异性病理变化<sup>[23]</sup>。COPD 疾病过程中,氧化应激与炎症进展互为因果,线粒体与持续性肺部炎症是 COPD 患者体内大量 ROS 产生的主要来源,ROS 过量会诱发肺部氧化应激,进而导致线粒体功能障碍<sup>[24]</sup>。反过来,氧化应激会灭活  $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶,增强炎症蛋白酶活性,同时诱导 IL-8、TNF- $\alpha$  等炎症因子表达,共同推动 COPD 患者肺部炎症持续进展及气道高反应<sup>[25-27]</sup>。研究表明,氧化应激会通过降低线粒体自噬能力,导致受损线粒体积累增多,这一过程在产生额外氧化应激的同时,会加速 COPD 患者肺部细胞的衰老<sup>[28]</sup>。CSE 是引起 COPD 尤为重要的因素,研究发现,瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 4 介导 COPD 患者和长期暴露于 CSE 的小鼠肺泡上皮细胞焦亡时,会上调线粒体 ROS 浓度,下调抗氧化基因表达;同时,在 CSE 刺激后的人支气管上皮细胞中,可观察到线粒体嵴肿胀变形等超微结构损伤、线粒体融合蛋白抑制受限及线粒体裂变蛋白异常上调<sup>[29]</sup>。因此,气道和肺上皮细胞出现以氧化应激、线粒体自噬异常、细胞衰老和死亡等线粒体功能障碍及线粒体形态、含量改变为特征的病理机制,在 COPD 相关进展中发挥重要的驱动作用。

## 2.3 线粒体功能障碍调控哮喘炎症与重塑

与 COPD 相似,哮喘也存在慢性炎症和气道重

塑,其发病机制与线粒体功能障碍的相关性也被证实。当 PM、臭氧等外源性氧化剂或花粉等过敏原进入气道后,会间接激活嗜酸性粒细胞等免疫细胞,促使其释放促炎介质,导致肺部 ROS 水平升高;这些促炎介质还会抑制上皮细胞蛋白质的抗氧化活性,形成炎症反应、大量 ROS 产生、氧化应激及气道重塑等多病理环节的恶性循环;同时,作为细胞 ROS 源头主体的线粒体也出现氧化受损,在哮喘的恶化过程中推波助澜<sup>[30]</sup>。线粒体自噬异常在哮喘中十分常见,重度哮喘患者的支气管成纤维细胞还会通过信号通路代偿性激活诱导线粒体自噬应对哮喘细胞线粒体功能障碍<sup>[31]</sup>。研究表明,Ca<sup>2+</sup>信号异常上调会影响哮喘代谢过程,最终导致哮喘患者气道平滑肌收缩,引起气道高反应<sup>[32-33]</sup>。此外,mtDNA 母系遗传变异与哮喘遗传易感性存在高度关联,并可能影响免疫系统反应<sup>[34]</sup>。氧化应激、线粒体自噬异常、Ca<sup>2+</sup>稳态失调、mtDNA 突变及遗传缺陷、细胞凋亡等过程,与哮喘病理机制高度重叠,共同参与气道重塑及免疫源性炎症反应,可以线粒体为治疗靶点,助力哮喘患者修复并逆转气道重塑等提供了重要依据。

## 2.4 线粒体功能障碍驱动 IPF 细胞衰老

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)最常见的形式<sup>[35]</sup>,肺纤维化被认为是 COPD 与哮喘进行性不可逆发展的最终结局<sup>[36]</sup>。细胞衰老是 IPF 的特征性标志,线粒体功能障碍则是细胞衰老的重要驱动因素,其通过 ROS 产生、氧化应激、自噬失调、端粒缩短、mtDNA 损伤、表观遗传修饰及蛋白质稳态异常等重要环节促进肺部细胞衰老的进展<sup>[37-38]</sup>。肺部激活的免疫细胞、环境污染物等内外源性氧化剂,会刺激线粒体大量生成 ROS;当抗氧化防御系统失衡时,氧化应激随之产生,同时促纤维化基因高表达,诱导 IPF 患者肺上皮细胞损伤与凋亡,进一步加剧疾病进展<sup>[39]</sup>。

端粒缩短作为肺纤维化细胞病理性衰老的潜在标志<sup>[40-41]</sup>,可能与线粒体功能障碍在 IPF 进展中产生联系。线粒体功能障碍在细胞衰老过程中会不断产生 ROS,容易受到氧化损伤的端粒也会因此加速长度缩短;受损的端粒则会通过激活肿瘤抑制蛋白 p53-过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$  通路损伤线粒体功能<sup>[42]</sup>。因此,线粒体功能障碍无论是从直接还是间接的角度,都加速着肺纤维化的进展,它也可作为 IPF 细胞衰老和死亡的重要标志。目前,关于 mtDNA 表观遗传修饰机制的研究较少,但鉴于 DNA 甲基化在 IPF 中的重要作用,且

mtDNA 作为基因组的一部分受 DNA 甲基化调控, mtDNA 在 IPF 发病机制中的作用仍不能排除。

### 3 线粒体功能障碍与肺阳虚的对应关系

肺阳是肺气中具有温煦、推动、升发、兴奋等运动功能属性的部分;肺阳虚是肺气虚至极点所导致的一类肺功能衰退的病证,以“推动无力、温煦不济、防御不及、气化乏源”为核心病理表现。而线粒体作为机体能量代谢中枢、免疫调控枢纽及代谢稳态维持者,其能量生成不足、免疫调控失衡、稳态破坏与肺阳虚证的核心病理存在关联性,详见表 1。

#### 3.1 线粒体产能不足关联肺阳温煦及推动无力

肺阳“温煦”与“推动”的双重作用以能量为核心支撑,而线粒体作为能量工厂,其产热与供能协同异常,正是肺阳推动无力、温煦不济的共同病理基础。

《素问·逆调论篇》言“阳气少,阴气多,故身寒如从水中出”,明确了肺阳“温煦”的本质为产热驱寒。肺阳温煦贯穿多环节,温暖肺心胸膈、鼻窍皮毛及吸入的清气以适配生理需求;肺阳辅心行血,使经肺气体交换后的血液畅流全身,维持体温稳定;同时为卫阳“温分肉、充皮毛、肥腠理”的温养功能提供宣发动力,共同构成机体御寒保温防线<sup>[43]</sup>。而肺阳温煦所需的热量,恰恰源于线粒体能量代谢过程:线粒体在氧化磷酸化生成 ATP 时会伴随热量释放,寒冷环境下棕色脂肪组织的线粒体可通过解偶联蛋白 1 介导,将氧化磷酸化的能量优先转化为热量,强化产热效应<sup>[44]</sup>。若线粒体功能障碍,ATP 合成与能量-热量转化双重受损,易致产热不足,引发畏寒、四肢不温等“温煦不济”症状,与肺阳虚体温调节异常高度契合;“少火生气”指明肺阳是肺脏及全身脏腑经络生理活动的原动力,“肺朝百脉,主治节”更凸显肺阳对气血运行、津液代谢的推动作用;机体需依赖肺阳激发宣降功能以维持呼吸运动、助心行血以保障全身血液灌注、调控水液输布以避免痰饮瘀滞<sup>[45]</sup>。这一系列过程均需 ATP 直接功能,而线粒体通过氧化磷酸化产

生的 ATP 正是核心能量来源。线粒体功能障碍致产能不足时,连锁反应随之发生:肺呼吸肌因能量匮乏致收缩乏力,直接削弱肺呼吸功能;肺行水功能因能量支撑不足受损,不仅导致全身水液代谢失常,还会因线粒体内膜对水的渗透性及渗透压敏感性异常<sup>[46]</sup>,无法支撑汗腺排泄而出现“自汗”;气血运行因能量不足减慢,表现为微循环血流指数降低<sup>[47]</sup>,间接影响肺阳推动的血液循环,最终导致痰饮、瘀血等病理产物淤积,与肺阳虚“推动无力”的表现完全一致。研究发现,肺气虚证哮喘患者线粒体 ATP 生成量会随着虚损加重而锐减,且与哮喘病情严重程度分级高度相关,肺气虚日久可发展为肺阳虚,肺气虚中线粒体功能障碍的存在,为肺阳虚证中线粒体功能异常提供了合理的病理演进依据<sup>[48]</sup>。

#### 3.2 线粒体免疫失控关联肺阳防御不及

《圣济总录·肺虚》记载“夫肺为华盖,覆于诸脏”,说明肺位居脏腑之上,是人体与外界相通的第一道生理屏障。肺阳通过宣发作用将卫阳输布至皮肤肌腠,形成人体防御外邪的第一道防线;若肺阳虚损,则卫表不固、防御无力,会导致邪气侵袭呼吸系统而引发疾病<sup>[49]</sup>。现代临床研究证实,肺阳虚证患者普遍存在固有免疫功能缺陷,表现为补体 C3 及免疫球蛋白水平显著降低,而采用温阳益气类中药可明显使上述免疫指标回升<sup>[50]</sup>,直接佐证肺阳对固有免疫功能的调控作用。

从微观机制分析,肺阳的免疫防御功能与线粒体的固有免疫调控作用存在高度契合性。线粒体作为人体固有免疫反应的关键驱动因素,病毒侵袭人体后会刺激线粒体释放 mtDNA 至胞质,并被环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白通路识别,进而诱导 I 型干扰素和其他效应基因表达,最终启动宿主对病原体的防御反应<sup>[51]</sup>。这一过程与肺阳“宣发卫阳、抵御外邪”的生理逻辑完全一致。孙思邈在《千金翼方·养老大例第三》提出“阳气日衰,损与日至”,认为阳气虚衰是功能减退的核心原因,在早衰模型小鼠的肺组织中,线粒体氧化磷酸化蛋白表达降低,不仅导致能量代谢障碍,还会诱导免疫蛋白酶

表 1 线粒体功能障碍与肺阳虚在“能量、免疫、稳态”维度的对应关系

Table 1 The correspondence between mitochondrial dysfunction and lung yang deficiency in the dimensions of "energy, immunity and homeostasis"

关联维度	肺阳虚宏观核心特征	线粒体功能障碍微观核心特征	临床表现
产能不足	温煦不济,推动无力	解偶联蛋白功能异常,ATP 下降,产热及供能下降	畏寒肢冷,气血津液运行不畅
免疫失控	防御不及,卫表不固	免疫信号通路异常,ROS 浓度上升,致氧化应激	易感外邪,反复感染,自汗
稳态失衡	气化乏源,痰瘀壅滞	线粒体自噬与生物发生失衡,产物异常蓄积	代谢迟缓,病理产物堆积

体异常激活、主要组织相容性复合体 I 类分子介导的免疫反应紊乱,最终引发肺部免疫功能衰退<sup>[52]</sup>,间接为线粒体功能与肺阳在肺部免疫调控中的关联性提供实验参考。但目前尚未建立“线粒体-免疫”与“肺阳虚”证候直接的联系。此外,结合线粒体功能障碍导致 ROS 病理性升高、引发氧化应激<sup>[53]</sup>,推断线粒体功能障碍可能类似于肺阳气(正气)亏虚,大量 ROS 则与中医学“邪气”相似,正虚不胜邪,ROS(邪气)过量生成会进一步加重线粒体功能障碍(肺阳虚),最终导致疾病恶性循环。

### 3.3 线粒体稳态失衡关联肺阳化乏源

《素问·阴阳应象大论篇》言:“阳化气,阴成形”。“阳化气”即阳气可将机体精、血、津液等有形之物气化成维持机体正常生理活动的无形之气。“天运当以日光明”,凸显阳气在人体阴阳平衡中始终处于主导地位,直接决定“阴成形”的正常转化节律<sup>[54]</sup>。若肺阳不足,肺中阴精化气乏源而凝滞为痰瘀,进而壅遏肺阳,导致阴阳失衡,诱发疾病。

从微观病理角度分析,线粒体功能障碍与肺阳化乏源的中医病机高度契合:线粒体功能障碍时,促炎因子、微血栓等产物蓄积,这正是中医“阴成形”太过的微观体现,此类物质与肺阳虚证中“痰瘀、水饮”的病理属性一致,均为“气化失能”导致的有形病理产物堆积<sup>[55]</sup>。另一方面,线粒体自噬与生物发生的平衡是维持线粒体稳态的核心:正常情况下,线粒体自噬通过吞噬受损线粒体清除过量 ROS,避免异常物质堆积<sup>[10,56]</sup>;但异常状态下,线粒体自噬启动因子过表达会诱导过度自噬:既通过减少线粒体铁蛋白促进 ROS 产生,又将蛋白质分解为小分子物质,加速细胞衰老相关表型分泌,抑制线粒体代谢<sup>[57]</sup>。这与中医学中“肺阳虚致精血津液等滋养肺脏的精微物质气化乏源、过度耗损、无以化生”的理论不谋而合。

综上所述,当前肺阳虚与线粒体供能障碍的关联研究已取得初步成果,现仍面临细胞模型缺失、临床样本局限、核心机制不明等直接实验证据稀缺的问题。未来需构建肺阳虚特异性细胞模型以模拟匹配证候的线粒体供能、免疫、稳态异常,针对肺阳虚证呼吸疾病患者开展专项样本研究以建立线粒体供能、免疫、稳态指标与证候评分的量化关联,同时结合温阳中药干预,明确肺阳不足影响线粒体供能的具体作用环节,为中西医结合阐释肺阳虚本质提供针对性实验与临床证据支撑。

## 4 中医药调控线粒体功能改善肺阳虚的实验证据

根据中医学“阴病治阳”“治肺不远温”的原则,肺阳虚证的治疗当以温热中药益火之源、温阳益气为核心策略。鉴于线粒体功能障碍与肺阳虚在病理机制及临床表现的高度关联性,治疗肺阳虚的中医药可通过调整线粒体功能障碍,进而缓解 CRD 的炎症反应与肺组织损伤,其作用可按“单味药活性成分精准靶向-中药复方整体调节”展开阐述。

### 4.1 单味药活性成分的精准靶向作用

具有温肺益气功效的单味中药,其核心活性成分可直接作用于线粒体功能相关通路或分子,针对肺阳虚证 CRD 的线粒体损伤发挥精准调控作用。姜黄“味苦辛,性热”,虽古籍未明确其治肺的功效,但其提取物姜黄素可激活核转录因子红系 2 相关因子 2-Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 抗氧化通路,抑制氧化应激反应,同时促进线粒体自噬,减少二氧化硅诱导的受损线粒体在肺组织中沉积,从而发挥肺部保护作用<sup>[58]</sup>;生姜“味辛,温,主胸满咳逆上气”,其主要有效成分 6-姜辣素能通过活化过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  信号通路、抑制核因子- $\kappa$ B 炎症通路的双重机制,减弱肺部炎症因子释放,降低线粒体氧化应激损伤,同步改善肺部组织学变化与肺水肿<sup>[59]</sup>。肉桂“气大热,味甘辛,利肝肺气、治咳嗽”(《本草经解》),兼具抗炎、抗病毒、抗氧化等药理活性<sup>[60]</sup>,其活性成分肉桂醛可通过提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性、恢复 MMP 及 ATP 水平,减少 ROS 生成与细胞凋亡,同时诱导 PINK1-Parkin 信号通路表达以促进线粒体自噬,调控肺间充质干细胞(lung mesenchymal stem cells, LMSCs)的线粒体质量<sup>[61]</sup>,这可能是其治疗 IPF 的关键机制。此外,人参“熟用气温,味甘补阳”(《本草纲目》),其主要活性成分人参皂苷具有抗炎、抗氧化、抗凋亡及保护线粒体等功效<sup>[62]</sup>,其中参皂苷 Rg3 可逆转 COPD 小鼠细胞衰老相关蛋白 1 的表达降低趋势,抑制线粒体自噬异常与线粒体依赖性细胞凋亡,最终改善肺功能<sup>[63]</sup>;黄芪“甘,温,无毒”(《本经逢源》),其活性成分黄芪甲苷可通过抗炎、抗氧化、免疫调节机制,抑制变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)模型中线粒体过度裂变,改善线粒体形态紊乱,调控线粒体动力学相关蛋白活性,推动线粒体恢复动态平衡<sup>[64-65]</sup>;紫苏叶“气味辛、温、无毒”(《本草纲目》),传统用于治疗哮喘、发热等呼吸系统疾病,其

提取的酚酸化合物迷迭香酸可通过上调PINK1-Parkin 通路介导线粒体自噬,在维持线粒体稳态的同时,增强免疫细胞的抗菌抗炎活性<sup>[66]</sup>。需注意的是,当前单味药研究仍存在局限:一方面入肺经的温(热)性中药样本代表性不足,干姜、附子等核心温阳药的线粒体调控机制尚未深入挖掘;另一方面实验样本量较小,部分结论缺乏多中心验证,未来需进一步聚焦肺经温阳药,明确其活性成分与线粒体靶点的精准作用关系。

#### 4.2 中药复方的整体调节作用

相较于单味药活性成分的精准靶向,温阳益气中药复方遵循“君臣佐使”配伍原则,通过多成分、多通路的协同作用,从整体层面改善线粒体功能障碍,兼顾扶正与祛邪,适配肺阳虚证 CRD 的复杂病理环境。甘草干姜汤由炙甘草、干姜组成,为《金匱要略》中治疗“肺中冷”的经典方剂,具有温肺益气之效,该方可靶向 COPD 小鼠唾液酸结合 Ig 样凝集素 1,减少 ROS 生成并减轻线粒体功能障碍,从而缓解 COPD 进展<sup>[67]</sup>。温肺化痰汤是由阳和汤加桃仁、红花、川芎等活血化痰药组成,功专温阳散寒、化痰行瘀,可通过腺苷酸活化蛋白激酶/沉默信息调节因子 3 通路,增强 LMSCs 线粒体糖酵解能力,下调 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的细胞内 ROS 水平,减轻氧化应激损伤,改善 LM-SCs 线粒体功能障碍,实现扶正祛邪的治疗目的<sup>[68]</sup>。麻黄细辛附子汤由麻黄、细辛和附子组成,具温阳扶正、助阳解表之功,在肺阳虚证 AR 模型中,该方可直接修复线粒体受损超微结构,提高呼吸链复合物 IV 活性与 ATP 含量,同时上调腺苷酸活化蛋白激酶  $\alpha 2$  亚型和磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶表达,提升 SOD 活性以缓解线粒体氧化损伤<sup>[69]</sup>。益气温阳方以黄芪、党参、干姜、桂枝配伍地龙、乌梅,共奏补肺益脾、温阳散寒之效,在 AR 小鼠治疗中,不仅能发挥抗炎、抗过敏作用以缓解症状,还可改善线粒体扭曲形态与结构紊乱,抑制 ROS 过量释放<sup>[70]</sup>;射干麻黄汤由射干、麻黄、细辛、紫菀、款冬花等组成,功在温肺化饮、止咳平喘,方中大量温热性成分以瞬时受体电位香草素 1 蛋白为靶点,抑制哮喘大鼠肺组织线粒体生物合成蛋白(NRF-1、mtTFA)的异常活性,减少细胞增殖,缓解气道炎症与重塑<sup>[71]</sup>。但复方研究仍面临挑战,复方有效成分复杂,各成分间的协同或拮抗作用机制尚不明确;且中医复方注重五脏整体调理,现有动物模型难以完全模拟人体肺阳虚证的复杂病理环境,未来需结合代谢组学、网络药理学等

技术,解析复方调控机制,推动研究成果向临床转化。

## 5 结论

综上所述,线粒体通过维持细胞能量代谢与体温恒定,肺阳通过调节气机和气血运行,二者共同维系机体生理平衡,且线粒体功能障碍可能是肺阳虚证的重要病理机制,有望成为温阳益气类中药活性成分及复方治疗肺阳虚证 CRD 的关键靶点。当前研究虽初步揭示了二者的相关性及中医药的调控潜力,但仍存在“肺阳虚”理论研究与现代分子机制结合的壁垒、临床证据不足等问题。未来可从以下方面深入探索:一是构建“肺阳虚证”CRD 复合病理模型,结合中医证候评分与线粒体功能分子指标建立标准化验证体系,为机制研究提供可靠载体;二是开展多中心随机对照临床研究,通过检测患者线粒体功能指标、肺功能及中医证候评分,明确中药干预的临床疗效并建立证据链;三是借助肺类器官与单细胞测序技术,解析不同细胞亚群中线粒体功能相关基因的表达特征,构建“肺阳虚-线粒体”调控网络、挖掘精准靶点,最终推动中医药理论与现代微观研究融合,为 CRD 的中西医结合治疗提供新策略。

## 参考文献

- [1] GBD 2019 CHRONIC RESPIRATORY DISEASES COLLABORATORS. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: An update from the global burden of disease study 2019[J]. *EclinicalMedicine*, 2023, 59: 101936.
- [2] LABAKI W W, HAN M K. Chronic respiratory diseases: A global view[J]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020, 8(6): 531–533.
- [3] RACANELLI A C, KIKKERS S A, CHOI A M K, et al. Autophagy and inflammation in chronic respiratory disease[J]. *Autophagy*, 2018, 14(2): 221–232.
- [4] ZHOU W C, QU J, XIE S Y, et al. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: Implications for the pathogenesis and potential therapeutics[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 5188306.
- [5] KARIM L, KOSMIDER B, BAHMED K. Mitochondrial ribosomal stress in lung diseases[J]. *American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2022, 322(4): L507–L517.
- [6] 沈承玲, 孙塑伦, 高颖, 等. 肺阳的概念及其与肺气的关系[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2005, 11(2): 103–104.
- [7] LUO J, SHEN S, XIA J, et al. Mitochondria as the essence of yang qi in the human body[J]. *Phenomics*, 2022, 2(5): 336–348.
- [8] ABATE M, FESTA A, FALCO M, et al. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2020, 98: 139–153.
- [9] JADEJA R N, MARTIN P M, CHEN W. Mitochondrial oxidative

- stress and energy metabolism: Impact on aging and longevity[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021 (1): 9789086.
- [10] LI A, GAO M, LIU B, et al. Mitochondrial autophagy: Molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease[J]. *Cell Death & Disease*, 2022, 13(5): 1–15.
- [11] KUZNETSOV A V, MARGREITER R, AUSSERLECHNER M J, et al. The complex interplay between mitochondria, ROS and entire cellular metabolism[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(10): 1995.
- [12] MADREITER-SOKOLOWSKI C T, THOMAS C, RISTOW M. Interrelation between ROS and Ca<sup>2+</sup> in aging and age-related diseases[J]. *Redox Biology*, 2020, 36: 101678.
- [13] GARBINCUS J F, ELROD J W. Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease[J]. *Physiological Reviews*, 2022, 102 (2): 893–992.
- [14] BĂLĂ G P, RAJNOVEANU R M, TUDORACHE E, et al. Air pollution exposure—the (in) visible risk factor for respiratory diseases[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2021, 28 (16): 19615–19628.
- [15] AN Z, LIU G, SHEN L, et al. Mitochondrial dysfunction induced by ambient fine particulate matter and potential mechanisms[J]. *Environmental Research*, 2024, 262(Pt 2): 119930.
- [16] 赵滢, 亓秋琳, 胡梦佳, 等. 线粒体损伤在烟草诱导的慢性阻塞性肺疾病中的作用机制与治疗启示[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2025, 48(10): 970–978.
- [17] ZHAO C, PU W, WAZIR J, et al. Long-term exposure to PM<sub>2.5</sub> aggravates pulmonary fibrosis and acute lung injury by disrupting Nrf2-mediated antioxidant function[J]. *Environmental Pollution*, 2022, 313: 120017.
- [18] LIU M, JIA X, LIU H, et al. Role of TRPV1 in respiratory disease and association with traditional Chinese medicine: A literature review[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 155: 113676.
- [19] PORTUGAL J, BEDIA C, AMATO F, et al. Toxicity of airborne nanoparticles: Facts and challenges[J]. *Environment International*, 2024, 190: 108889.
- [20] 魏金淑, 田园, 于晓雅, 等. 香烟烟雾提取物对巨噬细胞线粒体功能的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2022, 38(6): 628–632.
- [21] LUGG S T, SCOTT A, PAREKH D, et al. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: Mechanisms for lung disease[J]. *Thorax*, 2022, 77(1): 94–101.
- [22] LAGOWALA D A, WALLY A, WILMSEN K, et al. Microphysiological models of lung epithelium–alveolar macrophage co-cultures to study chronic lung disease[J]. *Advanced Biology*, 2024, 8(8): 2300165.
- [23] CHRISTENSON S A, SMITH B M, BAFADHEL M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. *The Lancet*, 2022, 399 (10342): 2227–2242.
- [24] BARNES P J. Oxidative stress-based therapeutics in COPD[J]. *Redox Biology*, 2020, 33: 101544.
- [25] FORMAN H J, ZHANG H. Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2021, 20(9): 689–709.
- [26] CHECA J, ARAN J M. Airway redox homeostasis and inflammation gone awry: From molecular pathogenesis to emerging therapeutics in respiratory pathology[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(23): 9317.
- [27] VOYNOW J A, SHINBASHI M. Neutrophil elastase and chronic lung disease[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(8): 1065.
- [28] ORNATOWSKI W, LU Q, YEGAMBARAM M, et al. Complex interplay between autophagy and oxidative stress in the development of pulmonary disease[J]. *Redox Biology*, 2020, 36: 101679.
- [29] RAO Y, GAI X, XIONG J, et al. Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4 mediates pyroptosis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Frontiers in Physiology*, 2021, 12: 783891.
- [30] MICHAELOUDES C, ABUBAKAR-WAZIRI H, LAKHDAR R, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma[J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2022, 85: 101026.
- [31] BARNES P J, BAKER J, DONNELLY L E. Autophagy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clinical Science*, 2022, 136(10): 733–746.
- [32] DU X, ZHI J, YANG D, et al. Research progress in the mechanism of calcium ion on contraction and relaxation of airway smooth muscle cells[J]. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research*, 2021, 41(2): 117–122.
- [33] KHALFAOUI L, MUKHTASIMOVA N, KELLEY B, et al. Functional  $\alpha 7$  nicotinic receptors in human airway smooth muscle increase intracellular calcium concentration and contractility in asthmatics[J]. *American Journal of Physiology–Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2023, 325(1): L17–L29.
- [34] ZHANG W, ZHANG C, ZHANG Y, et al. Multifaceted roles of mitochondria in asthma[J]. *Cell Biology and Toxicology*, 2024, 40(1): 85.
- [35] MAHER T M. Interstitial lung disease: A review[J]. *JAMA*, 2024, 331(19): 1655–1665.
- [36] SAVIN I A, ZENKOVA M A, SENKOVA A V. Bronchial asthma, airway remodeling and lung fibrosis as successive steps of one process[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(22): 16042.
- [37] MOSS B J, RYTER S W, ROSAS I O. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2022, 17(1): 515–546.
- [38] BUENO M, CALYECA J, ROJAS M, et al. Mitochondria dysfunction and metabolic reprogramming as drivers of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Redox Biology*, 2020, 33: 101509.
- [39] ESTORNUT C, MILARA J, BAYARRI M A, et al. Targeting oxidative stress as a therapeutic approach for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 12: 794997.
- [40] ZHAO S, LI J, DUAN S, et al. UBQLN1 links proteostasis and mitochondria function to telomere maintenance in human embryonic stem cells[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2024, 15(1): 180.

- [41] OLDHAM J M. Interstitial lung abnormalities and aging biomarkers: A mediation[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2021, 203(9): 1058–1060.
- [42] WU W, LI C, ZHU X, et al. Genetic association of telomere length, obesity and tobacco smoking with idiopathic pulmonary fibrosis risk[J]. *BMC Public Health*, 2023, 23(1): 1–11.
- [43] 邵雨萌. 论肺阳[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [44] ROESLER A, KAZAK L. UCP1-independent thermogenesis[J]. *The Biochemical Journal*, 2020, 477(3): 709–725.
- [45] 常兴, 刘金凤, 汪艳丽, 等. 从“五脏一体观”角度探析肺阳与其他脏腑阳气联系[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(12): 168–171.
- [46] ZHUANG Y, JIANG W, ZHAO Z, et al. Ion channel-mediated mitochondrial volume regulation and its relationship with mitochondrial dynamics[J]. *Channels*, 2024, 18(1): 2335467.
- [47] GREENWOOD J C, TALEBI F M, JANG D H, et al. Anaerobic lactate production is associated with decreased microcirculatory blood flow and decreased mitochondrial respiration following cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *Critical Care Medicine*, 2024, 52(8): 1239–1250.
- [48] 刘慧芳, 罗建江. 线粒体功能障碍及其影响因素在不同脏腑虚损哮喘患者中的变化趋势分析[J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(8): 1937–1946.
- [49] 周彦浩, 梁爽, 周波. 肺阳虚的内涵与方证特点新议[J]. *北京中医药*, 2024, 43(8): 913–916.
- [50] 邵雨萌, 张成博, 景菲. 慢性阻塞性肺疾病及肺阳虚证与免疫失衡相关性研究进展[J]. *山东中医杂志*, 2017, 36(9): 822–824.
- [51] HU M M, SHU H B. Mitochondrial DNA-triggered innate immune response: Mechanisms and diseases[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2023, 20(12): 1403–1412.
- [52] MEUL T, WANG X, ANGELIDIS I, et al. Mitochondrial dysfunction induce immunoproteasome and MHC class I responses in lung aging[C]//*Molecular Pathology and Funct. Genomics: European Respiratory Society*, 2020,6(suppl 5)[2025–11–23].
- [53] SIERRA-VARGAS M P, MONTERO-VARGAS J M, DEBRAY-GARCIA Y, et al. Oxidative stress and air pollution: its impact on chronic respiratory diseases[J]. *International journal of molecular sciences*, 2023, 24(1): 853.
- [54] 阮博文, 冯丽娟, 磨奕玲, 等. 基于线粒体自噬探讨“阳化气、阴成形”理论治疗肝纤维化科学内涵[JOL]. *辽宁中医杂志*, 1–11 [2025–11–22]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.R.20241216.0917.062>.
- [55] 郭闫闫, 袁茜茜, 赵明芬. 基于“阳化气, 阴成形”理论探讨线粒体能量代谢障碍对心肌缺血损伤的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44(8): 1500–1504.
- [56] LIU B H, XU C Z, LIU Y, et al. Mitochondrial quality control in human health and disease[J]. *Military Medical Research*, 2024, 11(1): 32.
- [57] LIU S, YAO S, YANG H, et al. Autophagy: Regulator of cell death[J]. *Cell Death & Disease*, 2023, 14(10): 1–17.
- [58] KUMARI S, SINGH P, DASH D, et al. Understanding the molecular basis of anti-fibrotic potential of intranasal curcumin and its association with mitochondrial homeostasis in silica-exposed mice[J]. *Mitochondrion*, 2024, 78: 101943.
- [59] HONG W, ZHI F X, KUN T H, et al. 6-Gingerol attenuates ventilator-induced lung injury via anti-inflammation and antioxidative stress by modulating the PPAR $\gamma$ /NF- $\kappa$ B signalling pathway in rats[J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 92: 107367.
- [60] YAKHCHALI M, TAGHIPOUR Z, MIRABZADEH ARDAKANI M, et al. Cinnamon and its possible impact on COVID-19: The viewpoint of traditional and conventional medicine[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 143: 112221.
- [61] KE S, ZHU W, LAN Z, et al. Cinnamaldehyde regulates mitochondrial quality against hydrogen peroxide induced apoptosis in mouse lung mesenchymal stem cells via the PINK1/parkin signaling pathway[J]. *PeerJ*, 2022, 10: e14045.
- [62] CHEN Y Y, LIU Q P, AN P, et al. Ginsenoside rd: A promising natural neuroprotective agent[J]. *Phytomedicine*, 2022, 95: 153883.
- [63] WANG Y, ZHANG N, LIU F, et al. A new perspective for improving COPD: Ginsenoside Rg3 links SIRT1 to inhibit mitochondrial autophagy[J]. *Discovery Medicine*, 2024, 36(191): 2386–2398.
- [64] 陈旭青, 周龙云, 马华安, 等. 黄芪甲苷对变应性鼻炎小鼠线粒体动态平衡及nk细胞分化影响的研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(7): 801–807.
- [65] WANG H, ZHUANG Z, HUANG Y Y, et al. Protective effect and possible mechanisms of astragaloside IV in animal models of diabetic nephropathy: A preclinical systematic review and meta-analysis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11:988.
- [66] 程成, 沙舟, 陈想, 等. 迷迭香酸通过上调PINK1/Parkin介导的线粒体自噬增强巨噬细胞抗菌免疫的机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(23): 6450–6456.
- [67] LI S, CAO J, YANG Z, et al. Licorice and dried ginger decoction inhibits inflammation and alleviates mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease by targeting siglec-1[J]. *International Immunopharmacology*, 2025, 146: 113789.
- [68] 莫丽莎. 温肺化饮汤通过 AMPK/SIRT3 通路干预氧化应激模型下 LMSCs 线粒体功能障碍及代谢失衡的机制研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
- [69] 刘男男, 于雪, 张艺, 等. 麻黄细辛附子汤对变应性鼻炎小鼠线粒体氧化应激损伤 AMPK-PGC-1 $\alpha$  通路的影响[J]. *环球中医药*, 2021, 14(11): 1926–1931.
- [70] 陈旭青, 周龙云, 马华安, 等. 益气温阳方对变应性鼻炎小鼠鼻黏膜线粒体动态变化及活性氧的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(5): 87–91.
- [71] 李秋慧, 单晓晓, 叶卫东, 等. 射干麻黄汤的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(8): 2068–2076.