

本文引用: 杨忠徐, 冯晓婷, 李庆龙, 周宗涛, 盛欣瑶, 林丽萍, 黄璐琦, 周融融, 张水寒. 基于“痰浊-血瘀”证候视角的单细胞测序技术在中医药治疗 COPD 研究中的应用[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(5): 1080-1088.

基于“痰浊-血瘀”证候视角的单细胞测序技术在中医药治疗 COPD 研究中的应用

杨忠徐^{1,5}, 冯晓婷², 李庆龙¹, 周宗涛³, 盛欣瑶^{1,5}, 林丽萍^{1,5}, 黄璐琦⁴, 周融融^{2,4*}, 张水寒^{1,5*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南省中医药研究院附属医院, 湖南 长沙 410006; 3. 南华大学, 湖南 衡阳 421001;

4. 中国中医科学院中药资源中心道地药材品质保障与资源持续利用全国重点实验室, 北京 100700;

5. 湖南省中医药研究院中药资源研究所, 湖南 长沙 410017

〔摘要〕 慢性阻塞性肺疾病(COPD)归属于中医学“肺胀”“喘证”范畴,“痰浊”与“血瘀”贯穿疾病发生发展全过程。中医药凭借多成分、多靶点协同调控优势,在改善 COPD 患者生活质量、减少急性发作频次等方面具有独特优势,但其作用机制仍缺乏系统性的微观阐释。单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)技术的发展,为深入解析 COPD 肺组织细胞异质性及病理微环境动态变化提供了新视角。本文在梳理中医“痰浊-血瘀”理论的基础上,系统总结 COPD 中关键细胞亚群在黏液高分泌、慢性炎症和血管重塑中的作用,重点归纳 scRNA-seq 在细胞通讯网络及信号通路研究中的应用进展,并综述中医药通过调控关键细胞亚群及信号通路重塑肺部微环境的分子机制。旨在为中医传统病机理论提供现代细胞生物学佐证,为中医药防治 COPD 的精准干预及机制研究提供新思路。

〔关键词〕 慢性阻塞性肺疾病; 中医药; scRNA-seq 技术; 细胞异质性; 辨证论治

〔中图分类号〕 R256.1

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.05.030

Application of single-cell sequencing technology in the study of TCM treatment of COPD from the perspective of "phlegm turbidity-blood stasis" pattern

YANG Zhongxu^{1,5}, FENG Xiaoting², LI Qinglong¹, ZHOU Zongtao³, SHENG Xinyao^{1,5}, LIN Liping^{1,5},

HUANG Luqi⁴, ZHOU Rongrong^{2,4*}, ZHANG Shuihan^{1,5*}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of

Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China; 3. University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 4. State

Key Laboratory for Quality Ensurance and Sustainable Use of Dao-di Herbs, National Resource Center for Chinese Materia

Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 5. Institute of Chinese Medicine Resources,

Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410017, China

〔Abstract〕 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) falls under the categories of "lung distension" and "dyspnoea pattern" in Chinese medicine, with "phlegm turbidity" and "blood stasis" running through the entire course of disease onset and

〔收稿日期〕 2026-01-27

〔基金项目〕 国家自然科学基金项目(82405386); 名贵中药资源可持续利用能力建设项目(2060302-2304-02)。

〔通信作者〕 * 张水寒, 女, 博士, 研究员, 博士研究生导师, E-mail: zhangshuihan0220@126.com; 周融融, 女, 博士, 副研究员, E-mail: rrzhou0823@163.com。

progression. Owing to its multi component and multi target synergistic regulatory advantages, TCM has unique strengths in improving the quality of life and reducing the frequency of acute exacerbations in COPD patients. However, its mechanism of action still lack systematic microscopic elucidation. The development of single cell RNA sequencing (scRNA-seq) technology provides a new perspective for in depth analysis of lung tissue cellular heterogeneity and dynamic changes in the pathological microenvironment in COPD. Based on the TCM theory of "phlegm turbidity-blood stasis", this paper systematically summarizes the roles of key cell subpopulations in mucus hypersecretion, chronic inflammation, and vascular remodeling in COPD. It highlights recent advances in scRNA-seq applications for studying cell-cell communication networks and signaling pathways. Furthermore, it reviews the molecular mechanisms by which TCM interventions regulate key cell subpopulations and signaling pathways to remodel the pulmonary microenvironment. The aim is to provide modern cytobiological evidence for the traditional TCM pathogenesis theories and to offer new insights for precise intervention and mechanistic research of TCM in the prevention and treatment of COPD.

[**Keywords**] chronic obstructive pulmonary disease; Chinese medicine; scRNA-seq technology; cellular heterogeneity; pattern differentiation and treatment

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续性气流受限为特征的常见慢性呼吸系统疾病,位列全球第三大死亡原因^[1]。其发生与发展主要与长期暴露于烟草烟雾等有害环境因素相关,患者常表现为咳嗽、咳痰、活动后呼吸困难等呼吸道症状,且病程中易出现急性加重,严重影响患者生活质量和预后^[1-2]。随着人口老龄化进程的加剧,COPD的患病率、致残率及死亡率呈显著攀升趋势,已成为我国医疗卫生系统面临的严峻挑战^[3]。

目前,支气管扩张剂、糖皮质激素等主流西医治疗方案虽广泛应用,但仍存在耐药性明显、不良反应较多等局限,难以有效遏制肺功能的进行性衰退,导致患者预后改善不理想^[2]。相比之下,中医药以整体观念和辨证论治为核心,在缓解COPD患者呼吸道症状、减少急性加重发作次数、提高生活质量等方面展现出独特的临床价值。然而,中药复方及其活性成分通常具有多组分、多靶点的复杂作用特征^[4],其具体分子调控机制尚不完全明确,亟须借助现代生物学技术进行系统而深入的研究。

近年来,单细胞RNA测序(single-cell RNA-seq)技术在解析中医药治疗COPD的作用机制中展现出巨大应用潜力。该技术通过对单个细胞内微量RNA进行逆转录、扩增及高通量测序,获取细胞特定状态下的全转录组表达谱,进而揭示传统转录组学无法分辨的细胞类型与状态差异,其高分辨率动态分析特征与中医药“系统调节”和

“个体化治疗”的核心理念高度契合^[5]。中医药对COPD的干预并非直接作用于单一分子靶点,而是通过整体调控炎症反应、重建肺内免疫微环境稳态以及调控细胞间通讯网络来发挥治疗作用。传统整体转录组学难以解析肺组织细胞异质性与细胞间通讯^[6-7],无法系统揭示复方多靶点协同机制;scRNA-seq则能精确鉴定应答细胞亚群,并动态解构细胞间信号网络^[8]。因此,scRNA-seq技术为阐明COPD中医证候与细胞异质性的内在关联、解析中医药调控治疗的分子机制提供了全新视角,推动该领域研究向更精准、系统化方向迈进。

1 中医药治疗COPD的理论基础

1.1 理论基础与施治策略

基于《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南》(T/CACM 1319—2019),COPD属“喘病”“肺胀”范畴,核心病机为“本虚标实”,病理变化为“正虚积损”^[9]。其根本在于肺、脾、肾三脏之气虚损(尤以肺气虚为始),导致正气亏虚,积损难复,终致肺之形气俱损(本虚)。在此基础上,脏腑功能失调,津液不化而生痰,气虚推动无力致血瘀,痰瘀互结并互为因果,推动疾病进行性发展^[4,10]。疾病分期不同,病机侧重各异。急性加重期以痰(热、浊)、瘀等邪实壅盛为主,治以祛邪宣肺、化痰祛瘀,若症见咳嗽痰白、恶寒,辨为风寒袭肺证,方用三拗汤合止嗽散加减;若症见痰黄黏稠、舌红苔黄,辨为痰热壅肺证,方用清气化痰丸合贝母瓜蒌散加减。稳定期以肺、脾、肾气虚或气阴两虚等

正虚为主,常兼夹痰瘀,治以补益肺脾肾、扶正固本,兼顾化痰祛瘀。如辨为肺脾气虚证,予六君子汤合黄芪补中汤加减。急性加重危险窗期属虚实夹杂并重,需扶正与祛邪并重,常在补益肺脾肾的同时,佐以化痰活血之品^[11-12]。上述分期论治策略与病机演变规律可归纳为图 1。

痰饮与瘀血作为 COPD 核心病理产物,贯穿疾病全过程^[13]。分期论治策略与不同分期 COPD 病程中细胞异质性的动态演变密切相关。急性加重期主要表现为肺内中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞的异常活化及浸润,并伴随支气管上皮细胞屏障功能急性减弱,从而诱发炎症风暴^[14-15];稳定期更多表现为慢性低水平炎症持续存在与组织修复障碍,主要涉及杯状细胞化生、纤毛细胞功能失衡,以及成纤维细胞异常活化等过程;同时,气道上皮祖细胞“正虚”再生修复能力下降,导致受损上皮难以恢复正常稳态,并持续推动气道重塑^[16-18]。因此,深入解析不同分期、不同证候背后的细胞异质性基础,是揭示中医药“辨证论治”科学内涵的关键切入点。

1.2 作用机制

中医药治疗 COPD 强调“多成分-多靶点-多通路”的系统性调节,结合辨证论治的个体化精准干预策略,形成了应对 COPD 复杂病理网络的独特综合方案^[19]。COPD 的病理过程涉及持续性气道炎症、氧化/抗氧化失衡、气道及肺血管重塑以及黏液高分泌等多个相互交织的病理环节^[20-21]。而中药及复方凭借其多组分特性,可通过调控核因子 κ B (nuclear

factor- κ B, NF- κ B)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Janus 激酶/信号转导及转录激活因子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)、转化生长因子- β /Smad (transforming growth factor- β /Smad, TGF- β /Smad)、Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 等关键信号通路对这些环节进行多维度同步干预^[22](如图 1 所示)。

不同类别的中药及复方可通过特异性信号通路精准干预 COPD: 宣肺散寒类方药(如宣肺平喘胶囊)通过抑制 p38 MAPK 及磷酸化下游通路^[23], 下调自噬相关基因与蛋白表达,进而抑制过度自噬、减轻炎症与氧化应激^[24];清热类中药及方药(如黄芩苷^[25-26]、清肺化痰汤^[27])通过调节 Toll 样受体 2/髓样分化因子 88/NF- κ B p65 (Toll-like receptor 2/myeloid differentiation factor 88/NF- κ B p65, TLR2/MYD88/NF- κ B p65)、NF- κ B/核因子 E2 相关因子 2 及 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR) 等通路,发挥抗炎、抗氧化及缓解组织损伤的作用;化痰止咳类方药(如利金方^[28]、加味二陈汤^[29-30])通过调控 Janus 激酶 2/信号转导及转录激活因子 3/视黄酸相关孤儿受体 γ t (Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3/retinoic acid-related orphan receptor gamma t, JAK2/STAT3/ROR- γ t)、中期因子/Notch 受体 2/发状分裂相关增强子 1 (Midkine/Notch receptor

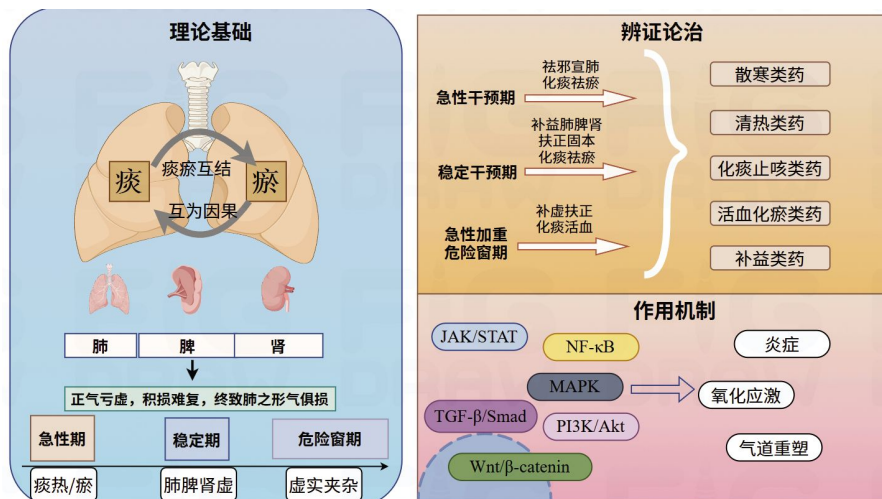


图 1 中医药治疗 COPD 的理论基础与现代机制研究

Fig.1 Theoretical basis and modern mechanism research of TCM in treating COPD

2/hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif protein 1, Midkine/Notch2/Hes1)等免疫炎症通路,抑制气道黏液高分泌及炎症反应;活血化痰类方药(如血府逐瘀汤^[31-32])通过TLR4/MyD88/NF- κ B抗炎通路抑制炎症因子释放,进而发挥改善血管微循环、延缓气道重塑的作用;补益类方药(如补肺益肾方^[33-35]、参芪补中方^[36-37])通过激活AMP活化蛋白激酶-沉默信息调节因子1-叉头框蛋白O3a(AMP-activated protein kinase-sirtuin 1-forkhead box O3a, AMPK-Sirt1-FoxO3a)、PI3K/Akt/mTOR及Nrf2/溶质载体家族7成员11/谷胱甘肽过氧化物酶4(Nrf2/solute carrier family 7 member 11/glutathione peroxidase 4, Nrf2/SLC7A11/GPX4)等通路,促进自噬、抑制细胞衰老与铁死亡,改善能量代谢。

2 COPD“痰浊-血瘀”证候的病理机制与细胞异质性基础

在COPD中医证候体系中,“痰”多由肺、脾、肾三脏功能失常所致,其现代医学基础主要涉及气道黏液高分泌与慢性炎症等病理改变^[38],痰浊阻滞气机,进一步影响血行而致“瘀”,临床可表现为血液高凝、微循环障碍及肺血管重塑^[39]。“痰”与“瘀”在病理过程中相互转化、互为因果,逐渐形成“痰瘀互结”的病理状态^[39],这与COPD患者持续性气道炎症、黏液

滞留及肺组织结构重构等特征高度契合。

目前研究已在COPD肺组织中鉴定出上皮细胞、内皮细胞、间质细胞和免疫细胞等主要细胞群^[40]。其中,与“痰浊”相关的病理改变主要涉及气道上皮细胞亚群功能紊乱及免疫炎症反应增强^[41-42]。MELDRUM等^[43]通过单细胞测序及免疫荧光研究发现,COPD患者肺组织中黏蛋白5AC(mucin 5AC, MUC5AC)高表达的杯状细胞显著增多,而部分纤毛细胞因纤毛结构受损导致黏液清除能力减弱,从而加重黏液滞留^[44]。同时,巨噬细胞M1型极化及髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO⁺)阳性中性粒细胞浸润增强,通过释放炎症介质并激活中性粒细胞弹性蛋白酶-表皮生长因子受体-MUC5AC轴,共同参与COPD气道炎症与黏液高分泌过程^[45]。与“血瘀”相关的病理变化则主要表现为肺血管重塑^[46]及间质细胞(如平滑肌细胞、成纤维细胞)的异常活化^[47-48]。研究发现,COPD肺组织中内皮细胞存在激活与凋亡并存现象,且血管生成相关因子信号紊乱^[49]。此外,肺动脉平滑肌细胞异常增殖,其收缩表型的重要标志物肌动蛋白 $\alpha 2$ (actin $\alpha 2$, ACTA2)表达上调,参与肺血管重构过程^[50];成纤维细胞/肌成纤维细胞过度活化后可分泌大量细胞外基质,进一步导致肺血管壁增厚及气道纤维化与狭窄^[51-52]。

总体来看,“痰浊-血瘀”证候的细胞学基础主

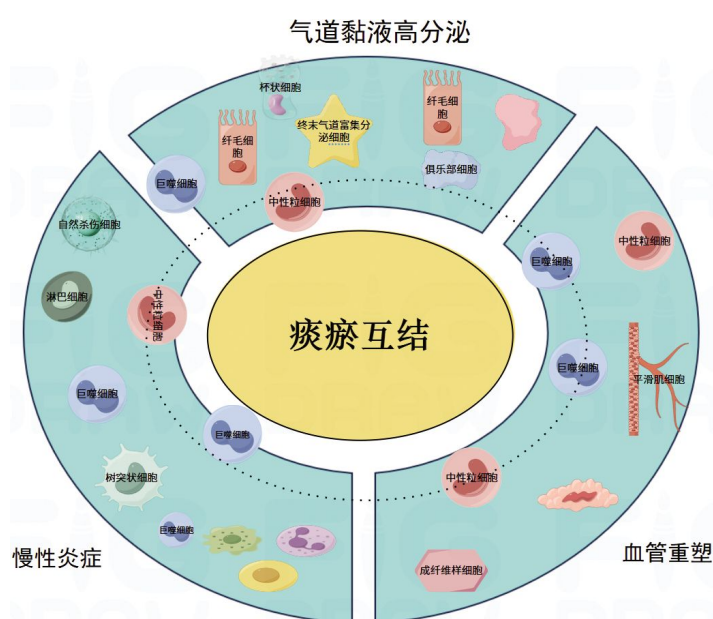


图2 COPD“痰浊-血瘀”证候的病理机制与细胞异质性基础

Fig.2 Pathological mechanism and cellular heterogeneity basis of the "phlegm turbidity-blood stasis" pattern in COPD

要涉及 3 个方面的病理过程:以杯状细胞与纤毛细胞功能失衡为主的气道黏液高分泌;以平滑肌细胞及成纤维细胞异常增殖为主的血管重塑;以及由巨噬细胞与中性粒细胞持续活化介导的慢性炎症反应(图 2)。其中,炎症相关细胞贯穿 COPD 疾病发生发展的全过程,并通过复杂的信号网络相互作用,共同参与“痰瘀互结”病理状态的形成与维持。

3 scRNA-seq 技术在 COPD 研究中的应用原理与技术优势

scRNA-seq 可在单个细胞水平上解析转录组信息,与空间转录组等多模态数据整合分析后,可用于系统解析细胞异质性、状态转换及细胞间通讯网络^[53]。在 COPD 研究中,scRNA-seq 能够精准鉴定肺组织中上皮细胞、免疫细胞、间质细胞等细胞亚群,揭示疾病特异的细胞状态变化与免疫微环境特征^[40],突破了传统组学“平均化”分析的局限^[6]。该技术可从细胞亚群层面表征中医宏观证候(如“痰浊壅肺证”“气虚血瘀证”),为证候生物学基础提供微观视角。

通过拟时序分析重建细胞状态转换轨迹,动态评估中医药干预下特定细胞群体的功能恢复、增殖抑制或表型重编程^[53],从而构建可视化的“细胞命运动态调控图谱”。此外,基于配体-受体的细胞通讯分析,系统描绘 COPD 肺组织中的细胞间信号网络,识别中药复方作用的关键效应细胞,解析信号传递通路,筛选潜在调控基因与分子靶点,揭示中医药多靶点调控病理微环境的分子基础。

综上,scRNA-seq 技术为从单细胞层面解析 COPD 复杂的细胞异质性及其细胞通讯网络提供了重要工具,也为解析中医证候的微观生物学基础及中医药多靶点、系统性调控机制提供了新的研究路径。

4 scRNA-seq 揭示中医药调控 COPD 的分子机制与实证研究

4.1 中药复方的调控机制研究

scRNA-seq 技术已在多个中药复方治疗 COPD 的机制研究中展现出核心价值(如表 1)。HAN 等^[54]通过单细胞与空间转录组测序发现,COPD 模型小鼠早期即出现免疫细胞广泛浸润、内皮细胞(尤其是再生性 gCap 细胞)减少及分布紊乱,gCap 功能受损

致气血屏障破坏,与“痰瘀互结”中血瘀阻络、气血运行失常的病机高度契合。通心络胶囊可逆转免疫-内皮细胞比例失衡,维持肺脏特异性毛细血管细胞的正常增殖分化,其机制在于激活 apelin/apelin 受体/p38 丝裂原活化蛋白激酶(apelin/apelin receptor/p38 mitogen-activated protein kinase, Apelin/APJ/p38MAPK)通路,促进内皮-上皮通讯并修复气血屏障,为“活血化痰”治则提供了直接的细胞分子证据。王小乐等^[55]基于 COPD 患者肺组织的 scRNA-seq 数据,联合网络药理学构建了“成分-免疫细胞-靶基因”调控网络,发现芪白平肺胶囊可靶向作用于巨噬细胞、T 细胞等细胞亚群,并作用于过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)、转录因子 Jun(Jun proto-oncogene, JUN)、血红素加氧酶(heme oxygenase 1, HMOX1)等共同靶点,这些靶点显著富集于白细胞介素(interleukin, IL)-17、NF- κ B 及 MAPK 等免疫炎症相关通路,提示该复方可通过多靶点干预免疫炎症过程发挥治疗作用。六味补气胶囊可靶向作用于 COPD 患者异常的免疫细胞亚群,通过调控 C-X-C 基序趋化因子配体 8(C-X-C motif chemokine ligand 8, CXCL8)、IL-1 β 、JUN 等关键基因,影响 IL-17、Toll 样受体及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等免疫炎症相关信号通路^[56]。LIU 等^[57]利用 GEO 数据库中 5 例 COPD 患者与 5 例对照肺组织样本的 scRNA-seq 数据,鉴定出 9 种细胞亚型,发现 COPD 患者内皮细胞比例显著降低,部分亚群缺失且分化异常。体内外实验证实,补肺益肾方可逆转内皮细胞中白细胞分化抗原 74(cluster of differentiation 74, CD74)、SRY-box 转录因子 4(SRY-box transcription factor 4, SOX4)、水通道蛋白 1(aquaporin 1, AQP1)、膜联蛋白 A1(annexin A1, ANXA1)等核心基因的异常表达。进一步细胞通讯分析显示,内皮细胞通过 β -淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)-CD74 信号轴与 B 细胞、巨噬细胞、单核细胞发生活跃的信号交流。提示该方可能通过调节内皮细胞功能及细胞间通讯发挥作用,从而为“补肺益肾、活血化瘀”治则提供科学依据。

4.2 单味药提取物的调控机制研究

LIANG 等^[58]利用 scRNA-seq 技术发现,香烟烟

雾(cigarette smoke, CS)诱导的 COPD 小鼠肺组织中肺泡巨噬细胞比例显著升高,铁皮石斛花提取物(DOFE)干预可有效逆转这一变化。DOFE 可下调中性粒细胞和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(nod-like receptor pyrin protein domain associated protein 3, NLRP3)、信号转导与转录激活因子 1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)、IL-1 β 等基因表达,抑制 NF- κ B 及 Nlrp3,进而减少 IL-1 β 、IL-5 及巨噬细胞炎性蛋白(macrophage inflammatory protein-1 α/β , MIP-1 α/β)的分泌,减轻肺组织炎症与氧化损伤。该研究从单细胞水平为“滋阴清热、活血解毒”治法提供了科学依据。WAN 等^[59]结合 GEO 数据库中 COPD 患者的单细胞测序

数据与网络药理学预测发现,浙贝母及其所含small-RNA 可能通过调控前列腺素内过氧化物合成酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、诱导型一氧化氮合酶(nitric oxide synthase 2, NOS2)、着色性干皮病 C 组互补基因(xeroderma pigmentosum complementation group C, XPC)、ATP 结合盒亚家族 C 成员 1(ATP binding cassette subfamily C member 1, ABCC1)等关键基因,发挥抗炎与抗氧化作用,为中医药“清热化痰”治法的分子机制提供了科学依据。

综上,基于 scRNA-seq 与网络药理学的整合研究发现,COPD 的病理特征集中表现为内皮-免疫细胞的比例失衡与功能紊乱。不同中药复方及单体虽作用靶点各异,但在细胞与分子层面则主要通过调

表 1 scRNA-seq 揭示中医药调控 COPD 的分子机制与实证研究

Table 1 Molecular mechanisms and empirical studies of TCM modulating COPD revealed by scRNA-seq

中药复方及单体	涉及通路/靶点	相关细胞类型(scRNA-seq)及变化	主要验证方法	参考文献
通心络胶囊	Apelin/APJ/p38MAPK 信号通路	内皮细胞亚群(gCap 细胞):CS 暴露后gCap 细胞比例显著减少,增殖/分化能力受损, Apelin-APJ 信号缺失。免疫细胞:巨噬细胞、中性粒细胞等比例显著增加。肺泡上皮细胞:AT1 细胞呈现铁死亡,相关基因下调。	scRNA-seq+空间转录组+动物实验+体外细胞实验	[54]
芪白平肺胶囊	IL-17、NF- κ B、MAPK 等信号通路; PPARG、JUN、HMOX1、HIF1A、FOS 等靶点	巨噬细胞/肺泡巨噬细胞;PPARG、HMOX1、JUN/FOS、HIF1A 等基因差异表达。T 细胞: JUN/FOS 参与 T 细胞活化与分化调控。(共涉及 18 种免疫相关细胞群)	网络药理学+scRNA-seq (GSE136831)	[55]
六味补气胶囊	脂质和动脉粥样硬化、IL-17、TLR、TNF 等信号通路;CXCL8、IL-1 β 、JUN、MAPK8 等靶点	巨噬细胞/肺泡巨噬细胞;IL-1B、JUN、MAPK8、NFKBIA 等炎症相关基因差异表达。T 细胞:JUN/FOS 参与 T 细胞活化。树突状细胞亚群(cDC1/pDC)及肥大细胞的比例发生改变。	网络药理学+scRNA-seq (GSE136831)	[56]
补肺益肾方有效成分组合 III	内皮细胞迁移、TGF- β 受体、NF- κ B、cGMP-PKG、PI3K-Akt 等信号通路;CD74、SOX4、AQP1、ANXA1、IL-32、NR3C1 等靶点	内皮细胞;CD74、SOX4、AQP1、ANXA1 表达异常,内皮细胞与多类免疫细胞(B 细胞、巨噬细胞、单核细胞等)存在较强通讯。在浸润免疫细胞中,T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、B 细胞的比例发生改变。	机器学习+scRNA-seq (GSE173896)+动物实验	[57]
铁皮石斛花提取物	NF- κ B、NLRP3 炎症小体、MAPK、TLR、NOD 样受体、TNF 等信号通路; TLR、TNFR、NOD、AP-1、STAT1、HSP90、MKP、IL-1 β 、IL-5、MIP-1 α 、MIP-1 β 等靶点	肺泡巨噬细胞:CS 暴露后比例显著增加。中性粒细胞:CS 暴露后炎症相关基因(Ccl3、Ccl4、IL-1 β)表达显著上调。记忆 T 细胞与 B 细胞的相对比例发生了显著改变。	转录组测序+scRNA-seq+体外活性验证+动物实验	[58]
浙贝母	PTGS2-NOS2-XPC-ABCC1 轴;NF- κ B、IL-17、Hippo 等信号通路;HSP90AA1、AGRN 等靶点	内皮细胞:HSP90AA1、PTGS2 等应激相关基因表达上调。在 COPD 中,上皮细胞,单核细胞和巨噬细胞相对比例增加。	转录组测序(GSE12472)+scRNA-seq(GSE173896)+网络药理学+体外实验验证	[59]

注:“AT1.肺泡 I 型上皮细胞;Gpx4.谷胱甘肽过氧化物酶 4;cDC1.1 型经典树突状细胞;pDC.浆细胞样树突状细胞;NK 细胞.自然杀伤细胞。

控巨噬细胞、中性粒细胞等炎症相关细胞及内皮、上皮细胞的功能状态,干预 NF- κ B、IL-17、NLRP3 等关键信号通路,从而抑制炎症反应、改善病理微环境失衡状态,体现了中医药“化痰祛浊、活血化瘀”的协同作用机制。

4.3 多技术整合的靶点挖掘

除 scRNA-seq 与网络药理学相结合的模式外,目前已有大量研究通过整合单细胞转录组测序与其他组学技术,从多维度系统解析 COPD 的分子机制。FAN 等^[60]通过联合 scRNA-seq 与转录组测序技术分析 COPD 肺组织中巨噬细胞的基因表达特征,鉴定出热休克蛋白 β 1(heat shock protein β 1, HSP β 1)、细胞因子信号转导抑制因子 1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)等与铁死亡相关的关键基因。RAN 等^[61]整合非靶向代谢组学、转录组学与 scRNA-seq,揭示胆固醇代谢重编程通过诱导线粒体功能障碍及活性氧生成,上调肽基脯氨酰异构酶 A 的表达并激活 NF- κ B 信号通路,驱动巨噬细胞介导的肺部炎症。该研究将整体代谢改变与细胞分子机制相结合,为 COPD 的机制研究提供了系统性的多组学证据。

5 总结与展望

本文围绕 COPD“痰浊-血瘀”证候,重点归纳了肺泡巨噬细胞、杯状细胞、成纤维细胞等核心细胞亚群在黏液高分泌、慢性炎症及血管重塑中的作用,并梳理了 NF- κ B、PI3K/Akt、IL-17 等信号通路在中医药干预中的调控机制。同时,结合近年来 scRNA-seq 相关研究进展,阐述了中医药通过调控细胞亚群功能状态及细胞通讯网络,实现肺部免疫微环境重塑的科学内涵。

尽管 scRNA-seq 技术在解析 COPD 细胞异质性及病理微环境方面展现出独特优势,但其在中医药治疗 COPD 机制研究中的应用仍存在一定局限。(1)临床研究样本量普遍偏小。未来应开展大样本、多中心、基于证候分型的临床研究,提高研究结果的可靠性。(2)现有研究多基于静态单时间点分析,难以动态反映 COPD 进展及中药干预过程中细胞状态变化。未来可结合时序采样、空间转录组及活细胞成像等技术,动态解析细胞互作及中药作用轨迹。

(3)“痰浊”“血瘀”等中医证候的现代生物学基础仍缺乏系统阐释。未来应加强单细胞数据与证候表型整合,挖掘证候特异性分子标志物,构建“证候-细胞-分子”关联体系。

参考文献

- [1] LEI J, HUANG K, WU S, et al. Heterogeneities and impact profiles of early chronic obstructive pulmonary disease status: findings from the China pulmonary health study[J]. The Lancet Regional Health-Western Pacific, 2024, 45: 101021.
- [2] CHRISTENSON S A, SMITH B M, BAFADHEL M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2022, 399(10342): 2227-2242.
- [3] BHATT S P, ABADI E, ANZUETO A, et al. A multidimensional diagnostic approach for chronic obstructive pulmonary disease[J]. JAMA, 2025, 333(24): 2164-2175.
- [4] 史艳丽,王云超,杨震,等.经典中药复方和单体治疗慢性阻塞性肺疾病研究进展[J].世界中医药,2024,19(11):1693-1700.
- [5] LIANG Z W, LUO H, ZHANG Y J, et al. Transcriptomic and single-cell transcriptomic sequencing analysis of prevention of Dendrobium officinale flower extract on chronic obstructive pulmonary disease in mice induced by cigarette smoke[J]. Journal of Functional Foods, 2025, 127: 106785.
- [6] TZEC-INTERIAN J A, GONZALEZ-PADILLA D, GONGORA-CASTILLO E B. Bioinformatics perspectives on transcriptomics: A comprehensive review of bulk and single-cell RNA sequencing analyses[J]. Quantitative Biology, 2025, 13(2): e78.
- [7] JOVIC D, LIANG X, ZENG H, et al. Single-cell RNA sequencing technologies and applications: A brief overview[J]. Clinical and Translational Medicine, 2022, 12(3): e694.
- [8] CAO X, WANG Y, CHEN Y, et al. Advances in traditional Chinese medicine for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2023, 307: 116229.
- [9] 中华中医药学会.慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南: T/CACM 1319—2019[S].北京:中华中医药学会,2019.
- [10] 李静静,王奎玲,花代平,等.“培土生金”法治疗慢性阻塞性肺疾病的现代医学研究[J].浙江中医药大学学报,2020,44(5):490-494.
- [11] 邹吉宇,庞立健,王天娇,等.慢性阻塞性肺疾病动物模型及中药干预作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2026,32(3):294-303.
- [12] 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.

- [13] 崔英海, 胡镜清, 李丁蕾, 等. 基于“痰瘀互结”理论论治慢性阻塞性肺疾病[J]. 世界中医药, 2021, 16(21): 3111-3115, 3121.
- [14] 李冠华, 李广生, 赵芳, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期支气管肺泡灌洗液的细胞分类特点分析[J]. 国际呼吸杂志, 2012, 32(16): 1226-1229.
- [15] LAN C C, YANG M C, SU W L, et al. Unraveling the immune landscape of chronic obstructive pulmonary disease: Insights into inflammatory cell subtypes, pathogenesis, and treatment strategies[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26(7): 3365.
- [16] RABY K L, MICHAELOUDES C, TONKIN J, et al. Mechanisms of airway epithelial injury and abnormal repair in asthma and COPD[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1201658.
- [17] 卢意, 熊简, 李雪寒. 慢性阻塞性肺疾病中小气道病变的研究进展[J]. 徐州医科大学学报, 2023, 43(5): 385-390.
- [18] 彭樱, 王红, 李志斌, 等. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者诱导痰基质金属蛋白酶-9/金属蛋白酶组织抑制物-1、黏蛋白5AC、中性粒细胞表达对急性发作风险的预测价值[J]. 临床急诊杂志, 2026, 27(2): 92-99.
- [19] 戴灵爱, 周亭君, 邝文健, 等. 基于网络药理学及分子对接技术分析越婢加半夏汤治疗慢性阻塞性肺疾病作用机制[J]. 新中医, 2025, 57(23): 227-235.
- [20] 苏苗, 洪涛, 李娟, 等. 慢性阻塞性肺疾病血管重塑的发病机制及中药提取物、活性成分及复方干预的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2026, 37(8): 1546-1552.
- [21] 张婷, 孙嵘, 杨涌, 等. 慢性阻塞性肺疾病的黏液高分泌机制及治疗[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(4): 383-391.
- [22] 杨洋, 李竹英, 田春燕, 等. 中医药干预慢性阻塞性肺疾病相关信号通路的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(15): 244-255.
- [23] 张晔, 薛晓明, 孟丽红, 等. 宣肺平喘胶囊基于 p38 磷酸化途径对 COPD 自噬影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(24): 3366-3371.
- [24] ZHANG Y, XUE X, MENG L, et al. Roles of autophagy-related genes in the therapeutic effects of Xuanfei Pingchuan capsules on chronic obstructive pulmonary disease based on transcriptome sequencing analysis[J]. Frontiers in Pharmacology, 2023, 14: 1123882.
- [25] 胡飞雪, 王根发, 董国良, 等. 基于 NF- κ B/Nrf2 信号通路探究黄芩苷对 COPD 大鼠抗炎、抗氧化作用及其分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(17): 117-126.
- [26] JU J, LI Z, SHI Q. Baicalin inhibits inflammation in rats with chronic obstructive pulmonary disease by the TLR2/MYD88/NF- κ B P65 signaling pathway[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2022, 2022: 1-11.
- [27] 刘文慧, 夏晓黎, 夏慧静. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨中医药治疗慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2025, 39(6): 87-90.
- [28] 陈斯宁, 李瑞祥, 黎展华, 等. 利金方对慢性阻塞性肺疾病大鼠模型 JAK2/STAT3/ROR γ t 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(1): 89-95.
- [29] 尚立芝, 季书, 李耀洋, 等. 二陈汤加味通过 Jagged1/Notch1/Hes1 信号通路对慢性阻塞性肺疾病的抗炎机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(9): 109-118.
- [30] 胡文豪, 尚立芝, 谢文英, 等. 基于 Midkine/Notch2/Hes1 信号通路探讨二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病大鼠的抗炎作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(16): 12-21.
- [31] 曾作梅, 王昕玥, 田雷瑜, 等. 血府逐瘀汤对肺动脉内皮细胞间质转化的影响及机制[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(1): 155-161.
- [32] 刘红英, 赵晨充, 王国军. 血府逐瘀汤治疗慢性阻塞性肺疾病的抗炎作用及对 TLR4/MYD88/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国现代应用药理学, 2024, 41(15): 2090-2094.
- [33] CHENG M, YANG M, TIAN Y, et al. Bufe Yishen formula alleviates airway epithelial cell senescence in COPD by activating AMPK-SIRT1-FOXO3A pathway and promoting autophagy[J]. Scientific Reports, 2025, 15(1): 16584.
- [34] 谢凯, 梁瀛今, 卞晴晴, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 通路调控 A549 细胞自噬探讨补肺益肾方治疗 COPD 的机制[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(4): 2294-2298.
- [35] 武颖烁, 尚艺婉, 孟丹华, 等. 补肺益肾方对慢性阻塞性肺疾病模型小鼠肺泡巨噬细胞胞葬功能及 PPAR γ 通路的影响[J]. 中医杂志, 2021, 62(23): 2084-2091.
- [36] 梁雪, 丁焕章, 薛倩, 等. 参芪补中方通过 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路调控铁死亡改善 COPD 大鼠炎症的研究[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(19): 3607-3614.
- [37] 张璐, 丁焕章, 许浩然, 等. 参芪补中方通过激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 改善 COPD 脾肺气虚证大鼠线粒体功能障碍[J]. 南方医科大学学报, 2025, 45(5): 969-976.
- [38] 刘智霖, 史利卿, 马建岭, 等. 慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌脏腑相关病机及证治探讨[J]. 世界中医药, 2022, 17(9): 1316-1321.
- [39] 董晓宁, 王雪梅, 杨彦斌. 郑进教授基于“痰瘀互结”理论辨治慢性阻塞性肺疾病经验[J]. 中医康复, 2025, 2(12): 42-45, 63.
- [40] SAULER M, MCDONOUGH J E, ADAMS T S, et al. Characterization of the COPD alveolar niche using single-cell RNA sequencing[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 494.
- [41] MA J, RUBIN B K, VOYNOW J A. Mucins, mucus, and goblet cells[J]. Chest, 2018, 154(1): 169-176.
- [42] QI Y, YAN Y, TANG D, et al. Inflammatory and immune mechanisms in COPD: Current status and therapeutic prospects[J].

- Journal of Inflammation Research, 2024, 17: 6603–6618.
- [43] MELDRUM O W, DONALDSON G C, NARAYANA J K, et al. Accelerated lung function decline and mucus–microbe evolution in chronic obstructive pulmonary disease[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2024, 210(3): 298–310.
- [44] GARCIA –ARCOS I, GERAGHTY P, BAUMLIN N, et al. Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine–dependent manner[J]. Thorax, 2016, 71(12): 1119–1129.
- [45] BARNES P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2016, 138(1): 16–27.
- [46] 辛晶晶, 王同兴, 韩宁馨. 基于“肺络理论”探讨中医药保护肺微血管内皮细胞防治慢性阻塞性肺疾病的内涵[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(7): 221–229.
- [47] 陈 玲. 香烟提取物与转化生长因子- β 1 对慢阻肺气道平滑肌细胞的影响研究[D]. 重庆: 重庆大学, 2014.
- [48] 姚培学, 欧阳瑶. 白介素-17a 及成纤维细胞在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J]. 遵义医科大学学报, 2020, 43(4): 542–547.
- [49] ROGER I, MILARA J, MONTERO P, et al. The role of JAK/STAT molecular pathway in vascular remodeling associated with pulmonary hypertension[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(9): 4980.
- [50] 蔡志胜, 王春娥, 陈可强. 全真一气汤通过 ACTA2 调节 COPD 大鼠肺动脉平滑肌细胞收缩功能[J]. 亚太传统医药, 2022, 18(2): 10–15.
- [51] MCGOWAN S E, MCCOY D M. Platelet–derived growth factor receptor- α and Ras–related C3 botulinum toxin substrate-1 regulate mechano–responsiveness of lung fibroblasts[J]. American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology, 2017, 313(6): L1174–L1187.
- [52] DAGNACHEW Y M, LIM H Y, WUPENG L, et al. Collagen deposition in lung parenchyma driven by depletion of interstitial LYVE-1+ macrophages prevents cigarette smoke–induced emphysema and loss of airway function[J]. Frontiers in Immunology, 2024, 15: 1493395.
- [53] 李 倩, 韦 薇. 单细胞测序技术在药物开发过程中的应用[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(2): 154–158.
- [54] HAN N X, QI H, LI H X, et al. Endothelial cells as early therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease: Insights into Tongxinluo’s multiple protective mechanisms against cigarette smoke–induced lung injury[J]. Phytomedicine, 2025, 149: 157600.
- [55] 王小乐, 高雅婷, 朱 洁, 等. 芪白平肺胶囊调控慢性阻塞性肺疾病(COPD)相关免疫细胞群分子机制的生物信息学分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(11): 961–966.
- [56] 王小乐, 朱 洁, 高雅婷, 等. COPD 患者免疫细胞亚群特征及六味补气胶囊干预的分子机制[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(10): 1492–1500.
- [57] LIU C, TIAN Y, LU R, et al. Integrating single–cell analysis and machine learning to identify COPD hub genes and explore the intervention mechanism of effective component compatibility of Bufei Yishen Formula III[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2025, 351: 120126.
- [58] LIANG Z W, LUO H, ZHANG Y J, et al. Transcriptomic and single–cell transcriptomic sequencing analysis of prevention of Dendrobium officinale flower extract on chronic obstructive pulmonary disease in mice induced by cigarette smoke [J]. Journal of Functional Foods, 2025, 127: 106785.
- [59] WAN Y, HU S T, LIU K R, et al. The decoction and blood–entering sRNAs of *Fritillaria thunbergii* Miq. (Zhebeimu) relieve chronic obstructive pulmonary disease by PTGS2–NOS2–XPC–ABCC1 axis[J]. Traditional Medicine Research, 2025, 10(10): 63.
- [60] FAN P, ZHANG Y, DING S, et al. Integrating RNA–seq and scRNA–seq to explore the mechanism of macrophage ferroptosis associated with COPD[J]. Frontiers in Pharmacology, 2023, 14: 1139137.
- [61] RAN X, YANG Z, CHENG L, et al. Multi–omics reveals cholesterol–driven macrophage metabolic reprogramming and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Genome Medicine, 2026, 18(1): 17.

(本文编辑 苏 维)