

· 专题:双清论坛“用现代科学解读中医学原理” ·

创新慢性呼吸疾病中医疗效评价方法, 阐释中医治疗作用机制与物质基础^{*}

李建生^{1,2,*} 谢洋^{1,2} 赵鹏¹

1. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心/
河南省中医药防治呼吸病重点实验室,郑州 450046
2. 河南中医药大学第一附属医院,郑州 450000

[摘要] 中医药防治重大慢性呼吸疾病优势明显,如何科学彰显其疗效优势、阐释其作用机制与物质基础,是目前亟需解决的重要科学问题。本文分析了中医疗效评价的现状和问题,结合中医学特点,建议采用国际公认的循证医学方法,完善高级别证据体系,科学诠释中医药疗效;重视病证结合模式下的证候疗效评价,创新临床疗效评价方法技术,使中医疗效评价体系更加客观、标准、规范;基于中医药理论,采用现代科学方法技术,阐释中医药疗效物质与机制的科学内涵,为科学评价中医药疗效提供可靠依据。

[关键词] 呼吸疾病;疗效评价;机制

慢性呼吸疾病为世界卫生组织(World Health Organization, WHO)所列“四大慢病”之一,居我国慢性病死因第三位。慢性呼吸疾病防治是《健康中国行动(2019—2030年)》计划中的重要内容,发挥中医药防治慢性病作用为《中医药振兴发展重大工程实施方案》的主要任务之一。中医药防治慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)、间质性肺疾病等重大慢性呼吸疾病优势明显,但提高疗效、完善评价方法、阐释作用机制等始终是研究的重点。按照国际有关原则和方法,结合中医药特点,科学诠释中医药疗效;创新中医药临床疗效评价方法技术,完善疗效评价规范;采用现代科学方法技术阐释中医药在呼吸疾病中的作用原理与机制,是目前亟需解决的重要科学问题。

1 遵循公认的循证医学方法结合中医学特点,科学诠释中医药疗效

在长期历史进程中,中医药为维护人民健康发



李建生 博士,河南中医药大学教授。国家万人计划领军人才,长江学者,岐黄工程首席科学家。主要从事中医药防治呼吸疾病临床与基础研究,牵头研制12项证候标准、14项诊疗方案/技术、13项诊疗指南/共识并转化。发表论文498篇(SCI 120篇),主持获国家科技进步奖二等奖2项、省级一等奖6项,中药新药临床研究批件3项。

挥了重要作用。中药^[1]、中成药^[2]、中医康复^[3]等多种方式治疗慢性呼吸疾病,具有减缓病情加重、改善症状、延缓肺功能下降、提高生存质量等优势。充分利用中、西医诊治的长处,优势互补,创建中国特色的慢性呼吸疾病防治模式具有重大的社会效益和经济效益。临床疗效是中医学发展的基础,是评价中医药优势的金标准,但疗效证据仍待加强。中医传统临床疗效的评价方法多侧重于个体症状的改善,以病人不适症状的改善或消除来判断治疗疾病的有效性^[4]。疗效判定方法多为痊愈、好转、有效、无效等模糊判断,缺乏量化或客观标准,缺少多中心、大

收稿日期:2024-01-29;修回日期:2024-03-11

* 本文根据国家自然科学基金委员会第331期“双清论坛”讨论的内容整理。

** 通信作者,Email: li_js8@163.com

本文受到国家重点研发计划项目(2023YFC3502600)、国家自然科学基金重点项目(81830116)、呼吸疾病中医药防治国家中医药传承创新团队项目(ZYYCXTD-C-202206)的资助。

样本的随机对照研究,结果的可重复性和可信性尚待提升。症状半量化一定程度上提高了临床疗效评价的客观性,但易受观察者主观因素的影响,也缺乏信度、效度、反应度等科学性考评,降低了结果的可信度与客观性^[5]。部分疗效结局指标存在选择复杂且不规范、主次不分、评价标准不一致及缺乏中医药特色等问题^[6]。

循证医学的发展为中医药疗效评价提供了新的理念和方法学借鉴,中医药临床研究的设计、实施与质量控制等技术体系不断发展,研究数量和质量不断提升,一批高质量研究成果在国际高影响力期刊发表,产生了较高的学术影响^[7]。循证医学运用最佳的研究证据,考虑患者价值观、意愿及临床环境后作出最佳决策,注重研究结果向实践转化、后效评估和持续改进。目前,循证中医药学的研究主要分为随机对照试验、系统评价与 Meta 分析、循证证据的转化等,中医临床疗效评价应该加快评价指标体系的构建^[8]。

鉴于当前中医临床实践,采用国际公认的循证医学方法结合中医学特点,建立病证结合模式下的中医药疗效评价指标体系显得尤为重要。在构建中医药临床疗效评价的指标及其标准时,应尽可能采用合理的国际及国内统一标准;注意提高整体中医药的研究水平,从研究设计、实施、总结和报告等阶段严格质量控制,加强监督和管理;加强体现中医特色和优势指标的研究,重视患者报告结局指标在疗效评价中的作用;采用科学的量表研制方法,形成具有中医特色的疗效评价工具或量表,开展多中心随机对照试验,以便更好地服务于中医临床科学研究^[9]。如患者报告结局(Patients-Reported Outcome, PRO)量表作为对软指标量化、客观化评价工具,通过评估患者的健康状况、功能状态及治疗感受,为评价中医药临床疗效提供了新方法。目前,病证结合模式下量表的研究日益增多,研制的 PRO 量表涉及呼吸系统、消化系统、神经系统等。如刘凤斌等^[10]研制了具有中医特色的脾胃系量表;常静玲等^[11]构建了基于中医整体观的卒中后失语 PRO 量表;李建生等^[12-14]基于病证结合的诊疗理念和模式,参照国际量表研制规范,借鉴国内研究重要成果,在概念框架建立时综合考虑现代医学的“病”及中医学的“证”,条目池建立时考虑不同证型患者的临床症状和体征,研制并修订了慢阻肺、特发性肺纤维化、支气管扩张症等呼吸疾病 PRO 量表,为中医药的临床疗效评价提供了有效工具。

不同类型研究的设计方案不同,辨证论治的单

证候、多证候的方案研究,围绕某一特定结局指标或新药或中医适宜技术的研究,仍是当前中医药临床疗效评价研究的难点及热点。基于临床问题开展循证评价并创新方法,设计及实施上既遵循国际临床研究通行的原则和方法,又能体现中医药特点的高质量疗效评价研究值得进一步探索,以完善高级别证据体系,科学诠释中医药疗效。

2 围绕证候评价相关问题,创新中医药临床疗效评价方法技术

2.1 证候疗效评价是中医疗效评价体系中的重要部分,但评价方法尚需完善

中医药防治重大慢性呼吸疾病的疗效评价多基于疾病方面领域和辨证论治内容,证候评价客观性与可重复性需要进一步提升,评价方法及技术有待进一步完善。《中医药发展战略规划纲要(2016—2020年)》(国发〔2016〕15号)提到的“开展中医临床疗效评价研究,建立符合中医药特点的疗效评价技术及体系”和“中医药临床疗效评价创新方法与技术”是中国科学技术协会发布 2019 重大科学问题和工程技术难题^[15]。辨证论治疗效评价体系应具有针对疾病和证候的疗效评价指标及其方法,证候变化应是疗效评价的主要内容,亦为疗效评价指标体系的主要组成部分^[16]。因此,创新中医药临床疗效评价方法、建立证候疗效评价方法技术仍是中医药行业亟待解决的关键问题。

证候是中医疗效评价的核心指标,具有多样性、动态性、模糊性、复杂性等特点^[17],证候的疗效评价与疾病、症状、生存质量等评价领域密切关联。随着统计学的发展、疗效评价方法的进步,证候疗效评价方法经历了从对单一证候评价,到一组证候评价,再发展为对辨证论治的效果评价。因受患者主观表达及医生自我评价标准的制约,证候疗效评价的客观性与标准性受到一定程度的影响,且可重复性不高,对于疗效能否客观化评价制约着中医学的发展与推广^[18]。因此,应重视病证结合模式下的证候疗效评价,构建体现中医特色的证候疗效评价测评工具及方法,为中医诊疗提供疗效判定工具,使中医疗效评价体系更加客观、标准、规范^[19, 20]。

2.2 规范证候疗效评价量表研制,为中医诊疗提供疗效判定工具

量表等测评工具具有客观、标准等特点,借鉴量表的研究思路、原则与方法,结合证候及其相关的评价关键要素特征,研制证候疗效评价测评工具和方

法, 为评价中医药疗效提供方法技术支撑。根据疾病与证候的关系, 可将证候疗效评价量表分为普适性证候疗效评价量表及疾病特异性证候疗效评价量表, 如基于患者报告结局的气滞血瘀证评价量表^[21]具有较好的信度、效度和区分度, 可用于气滞血瘀证患者的疗效评价使用; 痰瘀互结及忧郁气结证疗效评价量表^[22]将舌脉要素纳入冠脉血运重建后双心疾病的疗效评价体系, 为量表制作领域的中医工作提供了参考。上述量表的应用为证候疗效评价量表的研制提供借鉴, 但存在以下问题: 普适性量表多针对单个证候, 临床实际中患者常出现兼证或发生证候转变, 且缺乏疾病特异性条目; 疾病特异性的证候疗效评价量表更符合临床实际, 现存量表多针对某种疾病的单一证候, 难以准确地进行临床评价, 且尚乏统一、规范的证候疗效评价量表研制流程^[23]。因此, 基于病证结合模式, 以基础证候为切入点研制疾病证候疗效评价量表具有重要意义。

李建生等在证候诊断与疗效评价量表研究方面取得一定进展。提出了证候诊断标准建立的思路与方法及关键技术环节, 采用医学统计、数据挖掘及德尔菲法等方法, 建立并发布慢阻肺、肺纤维化等呼吸系统疾病中医证候诊断标准^[24, 26]并研制系列患者报告结局量表^[13, 14, 27]。参照国际量表研制规范及中医证候量表研究思路, 以文献研究为基础、专家意见为指导、临床调查为依据, 以数据挖掘技术、机器学习算法、多元统计分析等为技术支撑, 基于病证结合模式, 以基础证候为切入点, 通过成立研究小组、预设量表基本特征、构建量表理论框架及条目池、筛选条目、初步形成量表、确定条目权重及量表的考核 7 个主要环节, 研制的慢阻肺证候疗效评价量表^[28-30]既适用于基础证候, 也适用于基础证候组合的临床复合证候, 为丰富慢阻肺疗效评价提供方法; 首次提出证候疗效评价量表研制与考核的一般流程与关键技术^[31], 为相关研究提供参考依据。

病证结合模式下证候疗效评价是中医药临床疗效评价体系的重要组成部分, 当前证候评价客观性、疗效评价方法等仍需进一步探索及完善, 未来应围绕多模态病证特征、表型、内型等方面开展证候诊断、证候及其相关因素的疗效评价研究, 为构建符合中医药特点的临床疗效综合评价体系提供依据。

3 采用现代科学方法技术, 阐释中医药物质基础与作用机制

中药复方药效物质基础与作用机制研究旨在揭

示中药组方内涵、优化配伍及机制, 为提高疗效和新药研发提供依据。中药复方药效物质是复方中发挥疗效的化学成分群等, 具有成分多样性、作用整体性特点, 为复方作用机制的阐释和疗效提升的方药优化工作带来挑战。因此, 探索适宜中药复方复杂体系的药效物质基础及作用机制的研究方法, 始终是中药研究的关键问题之一。李梢等^[32-34]提出中医药网络药理学以“网络靶标”为核心, 采用多种计算与实验相结合的方法分析中药化学成分、靶标及其机制, 从复杂生物网络的角度揭示中药复方药效物质与作用机制, 较好阐释了中药复方多成分、多靶点的“整体”作用特征。例如, 基于中医药网络药理学阐释了桂枝茯苓丸 51 个代表化学成分的靶蛋白, 系统揭示了其抑制环氧化酶 2 和下调 MAPK 信号通路可能部分缓解原发性痛经机制。李萍等^[35-37]基于中药多成分、弱效应、协调整合作用特点, 提出了“在整体中解析部分, 由部分回归整体, 系统与还原并重”的思路, 建立了“等效成分群迭代反馈筛选策略”, 从复方丹参方中发现了由 18 个成分组成、比例明确的等效成分群, 并揭示其等效成分激活 Nrf2 减轻细胞损伤等机制, 以“等效成分群”形式, 遵循中药成分含量原始比例, 反映中药复方中效应成分群的真实状态, 揭示了中药复方药效物质基础。王喜军等^[38, 39]基于方证对应疗效的专属性提出中药药效物质基础研究应按照“证候诊断—方剂效应评价—体内直接作用物质分析”路径进行, 建立了中医方证代谢组学, 将中药血清药物化学和代谢组学结合, 发现证候生物标记物的基础上, 建立方剂药效评价体系, 发现中药药效物质基础。利用该方法鉴定了知柏地黄丸治疗肾阴虚证的 19 个血液代谢标记物及 11 个血中移行成分, 以证候为起点, 从方剂入手, “方证对应”揭示了知柏地黄丸的药效物质。上述研究从中药复方复杂体系出发, 提出了中药复方药效物质基础及作用机制研究新思路, 并取得了可喜的进展, 揭示了中药复方发挥优势临床疗效的物质基础及其作用机制, 为优化方药以提升疗效提供了有力支撑。但目前的研究多侧重于药效物质及其机制的系统阐释, 缺少对其中关键药效物质的发现及配伍优化, 对于中药创新药物发现及临床疗效提升的助力有待加强。

基于临床疗效发现, 开展了中药复方药效物质基础与作用机制研究, 本团队提出了“特征—物质—配伍—机制”的研究策略。“特征”是指能够反映中药复方临床疗效的药效作用特征。通过建立适宜的

动物模型,评价复方药效作用特征,遴选优化反映临床疗效特点的药效指标;基于药效特征及有关指标,建立相关细胞模型,评价细胞水平药效作用,结合动物模型的疗效指标构建药效评价指标体系,为中药复方药效物质的发现及优化提供工具。“物质”是指中药复方发挥疗效的化学成分等。基于药效评价指标体系,采用活性追踪的中药复方化学成分分离、成分敲出等方法发现活性成分,通过生物转化分析、中药复方血清药物化学分析发现体内药效物质,综合体内外研究构建中药复方药效物质库,为组分配伍揭示关键药效物质提供候选物质。“配伍”是根据中药复方药效物质以其针对疾病病理生理的药效特征(抑制炎症反应、抗氧化应激等)或蕴含的不同治法(补气、补肾、化痰、活血等)而划分不同组别,开展组内、组间配伍优化,获得药效明显的组分方药。组分配伍有效揭示中药复方的关键药效物质,将复方化繁为简,为阐释作用机制提供了代表组分。“机制”是中药复方关键药效物质的作用靶点及其调控的生物网络等。以组分配伍发现的关键药效物质为代表,以药效评价体系为标准,借助靶点发现、组学等方法技术,从整体、细胞和分子水平探讨多成分、多靶点、多途径的协同互作机制。李建生等以慢阻肺为例,构建了稳定的、符合临床疾病特征的动物模型^[40, 41],从肺病理、肺功能、炎症反应、氧化应激、免疫功能等方面阐释了调补肺肾系列方药的作用特征,如补肺健脾方侧重改善右心室重塑、提高免疫功能、减轻炎症损伤等,补肺益肾方侧重减轻炎症损伤、调节蛋白酶失衡、改善氧化应激等,益气滋肾方侧重改善氧化应激等^[42-44]。围绕作用特征构建了气道上皮细胞、巨噬细胞及血管内皮细胞氧化应激和炎症反应模型、T细胞分化模型等,以补肺益肾方为例揭示了中药复方激活 Nrf2 以抑制氧化应激,抑制 NF- κ B 以抑制炎症反应,抑制花生四烯酸代谢以降低炎症介质,激活腺苷 2a 受体以调节 Th17/Treg 细胞等作用特征^[44-48],明确了补肺益肾方的药效评价指标体系。基于活性追踪的成分分离、中药复方血清药物化学分析,采用细胞模型,筛选补肺益肾方活性成分,构建了潜在药效成分群;将药效成分群按不同治法划分为补气、补肾、化痰、活血功效组,通过组内、组间配伍优化,获得了与补肺益肾方作用相当的组分方,揭示了黄芪甲苷、淫羊藿苷、川陈皮素、丹皮酚等关键药效物质^[49, 50]。采用网络药理学、转录组学、代谢组学等多组学方法,阐释了组分方靶向调控雄激素受体、雌激素受体、血管细胞粘附分子、多

聚二磷酸腺苷核糖聚合酶等抑制巨噬细胞炎症反应,抑制芳香烃受体(Aryl Hydrocarbon Receptor, AHR)阻抑表皮生长因子受体介导的气道上皮细胞屏障损伤等分子机制^[51, 52]。“特征—物质—配伍—机制”研究策略从临床疗效出发,构建药效评价指标体系,发现主要药效物质,优化组分配伍,明确关键药效物质,系统揭示中药复方作用机制,形成药效明显、成分明确、机制相对清楚的组分方药,以讲清楚、说明白中医药疗效的物质基础与作用机制,助力中药创新药物研发及临床疗效提升。

鉴于上述,围绕中医药疗效优势明显的重大呼吸疾病,立足临床疗效及其评价,构建既遵循国际临床研究通则又兼顾中医药特点的疗效评价关键技术/方法,应用多学科交叉技术阐述中药复方药效物质基础及作用机制,以彰显疗效优势、推进传承创新发展。

参 考 文 献

- [1] 高天奇, 庞立健, 臧凝子, 等. 中药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期系统评价/Meta 分析的再评价. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(11): 127—131.
- [2] 丁梦瑶, 杨曙光, 于宁霞, 等. 口服中成药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的网状 Meta 分析. 中国中药杂志, 2023, 48(12): 3373—3385.
- [3] Zhang HL, Li JS, Yu XQ, et al. An evaluation of activity tolerance, patient-reported outcomes and satisfaction with the effectiveness of pulmonary Daoyin on patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2017, 12: 2333—2342.
- [4] 庄铭, 安佳丽, 钟梦媛, 等. 中医药临床疗效评价方法研究进展. 中国中药杂志, 2023, 48(12): 3263—3268.
- [5] 陈智慧, 张哲, 裴宇鹏, 等. 新时代背景下中医药临床诊断与疗效评价研究的思考. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1229—1232.
- [6] 代欣玥, 訾明杰, 杨巧宁, 等. 基于文献的中医药临床研究结局指标现状分析及思考. 中医杂志, 2022, 63(12): 1122—1127.
- [7] 张俊华. 构建符合中医药特点的临床疗效评价核心指标体系——天津中医药大学循证医学中心核心指标集研究团队学术发展历程. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(8): 2531—2536.
- [8] 雷黄伟, 吴清杰, 陈子文, 等. 中医药临床疗效循证评价的现状与对策研究. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1637—1641.
- [9] 王明航, 李建生. 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病临床疗效评价研究现状. 中医杂志, 2017, 58(3): 258—261.
- [10] 刘凤斌, 梁炳君, 陈卓群, 等. 肠易激综合征 PRO 量表的计量心理学考核. 广州中医药大学学报, 2019, 36(5): 607—610.
- [11] 舒鑫, 董兴鲁, 郝晓晖, 等. 中医整体观下中医卒中后失语患者报告结局量表研制. 中国康复理论与实践, 2021, 27(11): 1356—1364.

- [12] 王佳佳, 谢洋, 李建生. 基于德尔菲法的慢性阻塞性肺疾病患者报告结局量表的修订. 中国老年学杂志, 2021, 41(20): 4397—4400.
- [13] Li JS, Wang JJ, Xie Y, et al. Development and validation of the modified patient-reported outcome scale for chronic obstructive pulmonary disease (mCOPD-PRO). International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020, 15: 661—669.
- [14] 谢洋, 王佳佳, 赵虎雷, 等. 基于病证结合特发性肺纤维化患者报告结局量表概念框架的初步构建. 中医学报, 2016, 31(7): 953—956.
- [15] 中国科协. 中国科协发布 2019 重大科学问题和工程技术难题. 科技传播, 2019, 11(14): 10.
- [16] 李建生, 余学庆, 李素云. 病证结合诊疗模式下实现证候疗效评价价值的可行途径. 中华中医药杂志, 2009, 24(3): 261—264.
- [17] 吕爱平, 赵静, 姜森. 中医证候分类和复杂干预措施是影响中医临床疗效评价的核心问题. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(4): 449—451.
- [18] 胡超越, 吴忆宁, 万颖, 等. 中医证候疗效评价的概念与研究方法的概括性评价. 中华中医药杂志, 2023, 38(10): 4968—4973.
- [19] 何浩强, 陈光, 高嘉良, 等. 中医证候疗效评价方法的理论研究与实践. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(7): 1187—1191.
- [20] 胡镜清. 证候疗效评价关键科学问题刍议. 世界科学技术(中医药现代化), 2012, 14(1): 1242—1245.
- [21] 王阶, 安宇, 何庆勇, 等. 基于患者报告结局的气滞血瘀证评价量表研制. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 21—28.
- [22] 李秋冶, 王帅, 陈维, 等. 冠状动脉血运重建后双心疾病痰瘀互结、忧郁气结证的诊断及疗效评价量表的研制. 中医杂志, 2022, 63(12): 1128—1134.
- [23] 冯贞贞, 李建生. 中医证候疗效评价量表研制现状. 中医学报, 2022, 37(12): 2628—2635.
- [24] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011 版). 中医杂志, 2012, 53(2): 177—178.
- [25] 李建生, 王至婉, 春柳, 等. 特发性肺纤维化中医证候诊断标准(2019 版). 中医杂志, 2020, 61(18): 1653—1656.
- [26] 李建生, 谢洋, 赵虎雷, 等. 尘肺病中医证候诊断标准. 中华中医药杂志, 2023, 38(4): 1671—1674.
- [27] 李建生, 谢洋, 王佳佳, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者疗效满意度问卷修订版研制与评价. 中国全科医学, 2022, 25(22): 2796—2803.
- [28] 冯贞贞, 何雯青, 谢洋, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候疗效评价量表初步研制. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(5): 564—571.
- [29] 冯贞贞, 谢洋, 李宣霖, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期证候疗效评价量表条目权重的确定. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(1): 341—350.
- [30] 李建生, 冯贞贞, 谢洋. 基于临床调查的慢性阻塞性肺疾病稳定期证候疗效评价量表的初步形成. 中医杂志, 2022, 63(13): 1235—1242.
- [31] 李建生, 冯贞贞, 谢洋, 等. 病证结合模式下中医证候疗效评价量表研制的实践与策略. 中国全科医学, 2022, 25(20): 2513—2519.
- [32] 王子怡, 王鑫, 张岱岩, 等. 中医药网络药理学:《指南》引领下的新时代发展. 中国中药杂志, 2022, 47(1): 7—17.
- [33] Zhang P, Zhang DF, Zhou WA, et al. Network pharmacology: towards the artificial intelligence-based precision traditional Chinese medicine. Briefings in Bioinformatics, 2023, 25(1): bbad518.
- [34] Zhang SQ, Lai XX, Wang X, et al. Deciphering the pharmacological mechanisms of Guizhi-fuling capsule on primary dysmenorrhea through network pharmacology. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 613104.
- [35] Liu P, Yang H, Long F, et al. Bioactive equivalence of combinatorial components identified in screening of an herbal medicine. Pharmaceutical Research, 2014, 31(7): 1788—1800.
- [36] 杨华, 齐炼文, 李会军, 等. 以“等效成分群”为标示量的中药质量控制体系的构建. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(3): 510—513.
- [37] Zhang H, Luo LP, Song HP, et al. A high-resolution peak fractionation approach for streamlined screening of nuclear-factor-E2-related factor-2 activators in *Salvia miltiorrhiza*. Journal of Chromatography A, 2014, 1326: 47—55.
- [38] 王喜军. 中药药效物质基础研究的系统方法学——中医方证代谢组学. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 13—17.
- [39] 刘绍博, 孙晖, 卢盛文, 等. 基于中医方证代谢组学策略研究知柏地黄丸质量标志物. 中医药学报, 2021, 49(10): 14—22.
- [40] Li Y, Li SY, Li JS, et al. A rat model for stable chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke inhalation and repetitive bacterial infection. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2012, 35(10): 1752—1760.
- [41] 梅晓峰, 赵鹏, 卢瑞龙, 等. 慢性阻塞性肺疾病小鼠模型制备方法的比较研究. 中国病理生理杂志, 2022, 38(1): 178—185.
- [42] Zhao P, Yang LP, Li JS, et al. Combining systems pharmacology, transcriptomics, proteomics, and metabolomics to dissect the therapeutic mechanism of Chinese herbal Bufeí Jianpi formula for application to COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2016, 11: 553—566.
- [43] Li JS, Zhao P, Li Y, et al. Systems pharmacology-based dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Bufeí Yishen as an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease. Scientific Reports, 2015, 5: 15290.
- [44] Li JS, Zhao P, Yang LP, et al. System biology analysis of long-term effect and mechanism of Bufeí Yishen on COPD revealed by system pharmacology and 3-omics profiling. Scientific Reports, 2016, 6: 25492.
- [45] Zhao P, Li JS, Tian YG, et al. Restoring Th17/Treg balance via modulation of STAT3 and STAT5 activation contributes to the amelioration of chronic obstructive pulmonary disease by Bufeí Yishen formula. Journal of Ethnopharmacology, 2018, 217: 152—162.

- [46] Zhao P, Liu XF, Dong HR, et al. Bufeiyishen formula restores Th17/treg balance and attenuates chronic obstructive pulmonary disease *via* activation of the adenosine 2a receptor. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 1212.
- [47] Li Y, Li JS, Li WW, et al. Long-term effects of three Tiaobu Fei-Shen therapies on NF- κ B/TGF- β 1/smad2 signaling in rats with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 14: 140.
- [48] Chen YL, Wu YS, Li JS, et al. Three Tiaobu Feishen therapies protect human alveolar epithelial cells against cigarette smoking and tumor necrosis factor-induced inflammation by nuclear factor-kappa B pathway. *Journal of Traditional Chinese Medicine=Chung i Tsa Chih Ying Wen Pan*, 2019, 39(1): 45–49.
- [49] Wu JY, Cai BR, Zhang A, et al. Chemical identification and antioxidant screening of Bufeiyishen formula using an offline DPPH Ultrahigh-Performance liquid chromatography Q-Extractive orbitrap MS/MS. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2022, 2022: 1423801.
- [50] Li JS, Liu XF, Dong HR, et al. Effective-constituent compatibility-based analysis of Bufeiyishen formula, a traditional herbal compound as an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Integrative Medicine*, 2020, 18(4): 351–362.
- [51] Li JS, Zhao P, Tian YG, et al. The anti-inflammatory effect of a combination of five compounds from five Chinese herbal medicines used in the treatment of COPD. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 709702.
- [52] Wei YX, Liu XF, Jiang YH, et al. Maintenance of airway epithelial barrier integrity via the inhibition of AHR/EGFR activation ameliorates chronic obstructive pulmonary disease using effective-component combination. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2023, 118: 154980.

Innovating the Effective Evaluation Method for Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Chronic Respiratory Diseases, and Explaining the Mechanism and Substance Basis

Jiansheng Li^{1,2*} Yang Xie^{1,2} Peng Zhao¹

1. Co-construction Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases by Henan & Education Ministry of P. R. China/Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Disease, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046
2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000

Abstract Traditional Chinese medicine (TCM) has obvious advantages in the prevention and treatment of major chronic respiratory diseases. How to scientifically and objectively demonstrate the advantages of TCM efficacy and explain the mechanism and material basis is an important scientific problem that needs to be solved urgently. This paper analyzes the present situation and problems of the evaluation of the curative effect of TCM, and proposes to adopt the internationally recognized method of evidence-based medicine to perfect the high-level evidence system and scientifically interpret the curative effect of TCM. Attach importance to the evaluation of TCM syndromes curative effect under the mode of combination of disease and syndrome, and innovate the methods and techniques of clinical curative effect evaluation of TCM, to make the evaluation system of TCM more objective, standard and standardized. Based on the theory of TCM, modern scientific methods and techniques are adopted to explain the scientific connotation of the therapeutic substance and mechanism of TCM, to provide a reliable basis for the scientific evaluation of the curative effect of TCM.

Keywords respiratory diseases; therapeutic effect; mechanism

(责任编辑 陈磊 张强)

* Corresponding Author, Email: li_js8@163.com