

疏利气机、涤痰行瘀方(蠲哮汤)对哮喘炎症 白三烯通道干预作用初探[※]

● 喻强强¹ 薛汉荣^{1▲} 余建玮¹ 程光宇¹ 曹邦卿¹ 赵英杰²

摘要 支气管哮喘是具有慢性气道炎症特点的一种异质性疾病。半胱氨酸白三烯(CysLTs)通道是支气管哮喘炎症两个重要通道之一。我们研究认为“痰瘀伏肺”为哮喘发病的宿根,哮喘痰瘀气阻的病理特征与现代医学哮喘气道炎症、气道重塑存在必然的相关性,蠲哮汤是治疗哮喘的有效方剂。本文就疏利气机、涤痰行瘀方(蠲哮汤)对哮喘炎症白三烯通道干预作用进行初探。

关键词 支气管哮喘 白三烯通道 蠲哮汤

支气管哮喘(简称哮喘)是一种具有慢性气道炎症特点的异质性疾病。由多种细胞及细胞组分共同参与,发病机制复杂,涉及多机制多通路。半胱氨酸白三烯(CysLTs)通道是支气管哮喘炎症两个重要通道之一,半胱氨酸白三烯受体1(CysLTR1)及其调节因子5-脂氧合酶(5-LOX)、脂氧合酶激活蛋白(FLAP)在哮喘CysLTs通道的整个炎症过程中起重要作用。我们研究认为“痰瘀伏肺”为哮喘宿根,哮喘痰瘀气阻的病理特征与现代医学哮喘气道炎症、气道重塑存在必然的相关性^[1],蠲哮汤是治疗哮喘的有效方剂^[2]。本文就白三烯通道与哮喘气道炎症、气道重塑相关,哮喘气道炎症、气道重塑与“痰瘀伏肺”相关,疏利气机、涤痰行瘀方(蠲哮汤)干预哮喘

气道炎症及气道重塑等方面进行初步探讨。

1 白三烯通道与哮喘气道炎症和气道重塑相关

1.1 半胱氨酸白三烯(CysLTs)、半胱氨酸白三烯受体(CysLTR)及其调节因子 哮喘是由多种细胞及细胞组分共同参与的慢性气道炎症性疾病。哮喘炎症的两个重要通道分别为激素敏感型介导通道和白三烯通道,其中研究已证实半胱氨酸白三烯(CysLTs)在哮喘整个病理生理过程中起重要作用,是花生四烯酸(AA)经5-脂氧合酶(5-LOX)途径代谢产生的一组炎性介质。其参与哮喘多由存在于大部分哮喘炎性细胞和结构细胞表面的特异性受体半胱氨酸白三烯受体(CysLTR)介导表达,该

受体分子和蛋白质水平的表达改变与呼吸道炎症情况密切相关。此外,哮喘易患性与基因多态性及对治疗药物敏感存在一定的相关性。

5-LO、FLAP在哮喘CysLTs通道的整个炎症过程中起重要作用。细胞膜磷脂被磷脂酶A2(PLA2)裂解为AA,AA结合到FLAP,再递呈核膜上的5-LOX,被化为5-羟过氧化二十碳四烯酸(5-HPETE),后经5-LO作用氧化为不稳定的环氧化物白三烯A4(LTA4)。LTA4再转化为LTC4等白三烯类物质而发挥生物学效应。研究OVA致敏小鼠,发现在肺泡巨噬细胞中FLAP表达增加,5-LO阻滞剂能显著降低肺炎症细胞及内皮细胞FLAP mRNA的表达。可见哮喘的发病与FLAP基因表达的上调密切相关^[3]。

CysLTR大致分为两类:能够被抑制剂拮抗的CysLTR1和不被拮抗的CysLTR2^[4]。研究表明与哮喘更加密切是CysLTR1。目前CysLTR1在肺内及外周血表达情

※基金项目 国家自然科学基金项目(No. 81460681);江西省自然科学基金项目(No. 20142BAB205076)

▲通讯作者 薛汉荣,男,教授,博士研究生导师。研究方向:肺系疾病的临床与实验研究。E-mail: xuehanrong99@163.com

• 作者单位 1. 江西中医药大学(330006); 2. 广东江门市五邑中医院(529000)

况已有较清楚的认识。CysLTR1除T淋巴细胞外,在以下细胞中均表达:人支气管黏膜中嗜酸性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞等炎性细胞^[5]。正常人气道肺平滑肌细胞表达,气道上皮细胞中少量表达或不表达,肺成纤维细胞亦有表达^[6]。外周血嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和CD34+前粒细胞均检测到CysLTR1 mRNA和蛋白质表达^[7-8]。

半胱氨酸白三烯(CysLTs)通道是支气管哮喘炎症两个重要通道之一,气道炎症的发生发展、气道重塑等形成方面均起到不可替代的作用,研究其与气道炎症及气道重塑的关系对哮喘防治具有重大意义。

1.2 白三烯通道与哮喘气道炎症相关 CysLTs在哮喘中炎症作用多由CysLTR1介导,如促进气道的炎症细胞聚集,其中以嗜酸性粒细胞及T细胞为主要特征的慢性气道炎症。LTs能促进炎症细胞特别是嗜酸性粒细胞向气道迁徙、聚集,而LTs的重要来源是嗜酸粒细胞,这可能是更多炎症细胞进入气道的的原因所在,亦是气道炎症进一步扩大形成恶性循环的基础;此外,研究表明,LTs促进哮喘发病过程中的多种细胞因子的合成和释放,且自我合成也受多种细胞因子调控。如LTB₄可使外周血的T细胞和单核细胞合成IL-1、IL-5、TNF- α ,而IL-3、TGF- β 可上调5-LO、FLAP mRNA的表达^[9-12];LTs可促使气道粘液分泌增加、气道粘膜水肿,加重气道梗阻,参与气道炎症形成;再者,临床试验哮喘患者吸入LTC₄、LTD₄后可引起气道高反应性(BHR),BHR是哮喘气道炎症的客观依据,为

LTs参与气道炎症提供有力证据^[13-15]。

1.3 白三烯通道与哮喘气道重塑相关 CysLTs参与的气道重塑也是哮喘的一个重要特征,病理表现为气道上皮细胞损伤和增生。CysLTs主要作用于气道嗜酸性粒细胞、平滑肌细胞和上皮细胞。在鼠卵白蛋白敏感的哮喘模型中,白三烯拮抗剂孟鲁司特能有效逆转所有的气道形态改变^[16]。有研究表明气管平滑肌增厚与LTD₄有关,LTD₄可促进气道表皮生长因子诱导的气管平滑肌细胞增生,加速合成凝血酶诱导的细胞DNA^[17]。LTE₄本身对气管平滑肌细胞无任何趋化作用,但可增加平滑肌对PDGF的反应性,并且这种作用能被CysLT1拮抗剂孟鲁司特所抑制。

综上所述,作为控制哮喘的靶点之一,通过研究CysLTs、CysLTR1表达情况及其调节因素,使我们对哮喘的发病机制有更深入的了解。

2 哮喘气道炎症及气道重塑与“痰瘀伏肺”相关

哮喘的发生发展与气道炎症和气道重塑密切相关。哮喘气道炎症主要是多种细胞特别是肥大细胞、嗜酸性粒细胞和T淋巴细胞参与,支气管哮喘气道重塑主要表现为炎症细胞浸润和腺体增生肥大,细胞外基质沉积、基底膜增厚及气道平滑肌增厚,同时伴有特异性的气道高反应性。

哮喘属中医学“哮病”范畴。中医认为,哮喘的宿根是宿痰伏肺。我们临床和实验研究认为“痰瘀伏肺”为哮喘发病的宿根^[18-19]。从痰与瘀因果关系来说,痰瘀同源互根,痰为瘀产生的基础,瘀血阻

滞经络,日久津液输布不畅聚而为痰;痰可酿瘀,而瘀亦能发生痰水,痰阻经络,血脉不通,淤滞成瘀;或痰浊阻滞气机,血运不畅成瘀,形成因果循环。哮喘反复发作,极易损伤人体气津,使痰液更加黏稠难以排出,瘀积不散,壅塞肺络,出现顽痰胶固而致肺管狭窄,导致机体无形之气不能宣降,痰瘀互结,肺管狭窄,进一步导致津血输布运行受阻,这种痰瘀气阻的病理特征使病情迁延,缠绵难愈,与现代医学的以多种炎性细胞浸润为特点的哮喘气道炎症和以血管通透性增加,黏膜瘀血水肿,炎性分泌物增多,细胞外基质沉积,支气管平滑肌增生为特征的气道重塑,最后导致气道狭窄,组织缺血缺氧,严重影响气道通气功能的认识是不谋而合的。这些都符合哮病“痰瘀伏肺”的基本病机^[20]。

3 疏利气机、涤痰行瘀方(蠲哮汤)干预哮喘气道炎症及气道重塑

哮喘研究主要集中在阻断气道炎症和气道重塑机制。笔者研究团队认为哮病“痰瘀伏肺”的病理特征与现代医学哮喘气道炎症、气道重塑存在必然的相关性。在“痰瘀”治疗方面,主以气论治经验:“气顺痰易消”、“气行血自活”,且根据“内有壅塞之气”是哮喘发病的最根本原因,国医大师洪广祥提出了“治痰治瘀要以治气为先”的观点。常选择以“苦降”作用的治气药物为重点,如《内经》所云“肺苦气上逆,急食苦以泻之”。蠲哮汤作为治痰瘀型哮病的代表方药,由葶苈子、青皮、陈皮、槟榔、牡荆子、大黄等组成。全方以疏利气机、涤痰行瘀为目标,以泻肺气、调肝气、运脾气、通腑气为具体治

法,以化痰散瘀为目的。既然研究证实“痰瘀伏肺”与哮喘气道炎症、气道重塑存在必然的相关性,白三烯通道与哮喘气道炎症和气道重塑相关,蠲哮汤为治疗哮喘痰瘀伏肺的安全有效的方剂,那么设想以疏利气机、涤痰行瘀见长的蠲哮汤可能是通过影响哮喘炎症白三烯通道而达到防治哮喘目的。

但基于哮喘炎症白三烯通道,探讨疏利气机、涤痰行瘀方(蠲哮汤)防治哮喘作用机制是否通过影响 CysLTs、CysLTR1 肺内表达情况及其调节因素有待开展进一步研究。

参考文献

[1] 喻强强,薛汉荣,赵英杰,等.哮喘气道重塑与“痰瘀伏肺”相关性研究[J].中华中医药杂志,2014,29(7):910-913.
[2] 洪广祥,张燕萍,黄敬耀,等.蠲哮片治疗哮喘的临床及实验研究[J].中国中西医结合杂志,1999,(2):12-15.
[3] Chu SJ, Tang LO, Watney E, et al. In situ amplification of 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase-activating protein in allergic airway inflammation and inhibition by leukotriene blockade[J]. J Immunol, 2000, 165: 4640-4648.
[4] Singh RK, Gupta S, Dastidar S, et al. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: molecular and functional characteristics[J]. Pharmacology,

2010, 85: 336-349.

[5] Zhu J, Qiu YS, Figueroa DJ, et al. Localization and upregulation of cysteinyl leukotrienes-1 receptor in asthmatic bronchial mucosa[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005, 33: 531-540.
[6] Tufvesson E, Nihlberg K, Westergren-Thorsson G, et al. Leukotriene receptors are differently expressed in fibroblast from peripheral versus central airways in asthmatics and healthy controls[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2011, 85: 67-73.
[7] Early SB, Barekzi E, Negri J, et al. Concordant modulation of cysteinyl leukotriene receptor expression by IL-4 and IFN-gamma on peripheral immune cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2007, 36: 715-720.
[8] Gauvreau GM, Plitt JR, Baatjes A, et al. Expression of functional cysteinyl leukotriene receptors by human basophils[J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 116: 80-87.
[9] Rola-Pleszczynski M, Lemaire I. Leukotrienes augment interleukin 1 production by human monocytes. [J]. J Immunol, 1985, 135: 3958-3961.
[10] Stankova J, Dupuis G, Gagnon N, Thivierge M, Turcotte S, et al. (1993) Priming of human monocytes with leukotriene B4 enhances their sensitivity in IL-2-driven tumor necrosis factor-alpha production. Transcriptional and post-transcriptional up-regulation of IL-2 receptors. [J]. J Immunol, 1993; 150: 4041-4051.
[11] Ring WL, et al. Inflammatory signaling through leukotriene receptors in atherosclerosis.

[J] J Clin Invest, 1996; 97: 1293-1301.

[12] Steinhilber D, et al. Interaction of 5-lipoxygenase with cellular proteins. [J] J Proc Natl Acad Sci USA, 1993; 90: 5984-5988.
[13] Kotani H, Kishi R, Mouri A, et al. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on clinical responses to montelukast in Japanese patients with asthma[J]. J Clin Pharm Ther, 2012, 37: 112-116.
[14] Haneda Y, Hasegawa S, Hirano R, et al. Leukotriene D4 enhance tumor necrosis factor-alpha induced vascular endothelial growth factor production in human monocytes/macrophages[J]. Cytokine, 2011, 55: 24-28.
[15] Bosse Y, Thompson C, McMathion S, et al. Leukotriene D4 induced, epithelial cell-derived transforming growth factor beta in human bronchial smooth muscle cell proliferation[J]. Clin Exp Allergy, 2008, 38: 113-121.
[16] 白建文,邓伟吾,吴华成.孟鲁司特对气道重塑及白介素类与转移因子 B2 mRNA 表达的影响[J].中华结核和呼吸杂志, 2004, 27(8): 24-28.
[17] Espinosa K, Bossé Y, Stankova J, et al. CysLT1 receptor upregulation by TGF-beta and IL-13 is associated with bronchial smooth muscle cell proliferation in response to LTD4[J]. J Allergy Clin Immunol. 2003, 111(5): 1032-40.
[18] 洪广祥.哮喘治疗之我见[J].中医杂志, 1988, (3): 7.
[19] 洪广祥.再论哮喘治疗之我见[J].中国医药学报, 2000, (4): 41-44.
[20] 洪广祥.痰瘀伏肺是哮喘发作的夙根[J].江苏中医药, 2007, 39(6): 1.

医论

论诸痛不可补气

《灵枢》云:病痛者,阴也。又云:无形而痛者,阴之类也。其阳完而阴伤之也,急治其阳,无攻其阴。夫阳者,气也,是痛病当先治气。顾气有虚有实。实者,邪气实。虚者,正气虚。邪实者,以手按之而痛,痛则宜通。正虚者,以手按之则止,止则宜补。丹溪云:诸痛不宜补气。夫实者,固不宜补,岂有虚者而亦不宜补乎?故凡痛而胀闭者多实,不胀不闭者多虚;痛而喜寒者多实热,喜热者多虚寒;饱而甚者多实,饥则甚者多虚;脉实气粗者多实,脉虚气少者多虚;新病壮年者多实,愈攻愈剧者多虚。痛在经者脉弦大,痛在脏者脉沉微,兼脉症以参之,而虚实自辨。是以治表虚痛者,阳不足也,非温经不可;里虚痛者,阴不足也,非养荣不可;上虚而痛者,心脾受伤也,非补中不可;下虚而痛者,脱泄亡阴也,非速救脾肾温补命门不可。凡属诸痛之虚者,不可以不补也。有曰“通则不痛”,又曰“痛随利减”。人皆以为不易之法,不知此为治实痛者言也。故王海藏解“痛利”二字,不可以“利”为“下”,宜作“通”字训。此说甚善。明哲如丹溪徒曰:“诸痛不可补气”,则失矣。

(明·张介宾《质疑录》)