

中药治疗支气管哮喘的实验研究进展※

□ 王晓红¹ 杨牧祥^{2*} 于文涛² 王少贤² 段旭东¹

(1. 河北医科大学第二医院 河北 石家庄 050000

2. 河北医科大学中医学院 河北 石家庄 050091)

摘要 根据中药作用机制的不同,对近年来中药治疗支气管哮喘的实验研究进行综述,以期了解中药多环节、多靶点、多途径治疗支气管哮喘的作用机制。

关键词 中药 支气管哮喘 实验研究 作用机制 综述

支气管哮喘是由嗜酸细胞(EOS)、肥大细胞和淋巴细胞等多种炎性细胞参与的慢性气道炎症。近年来随着环境污染的加重,支气管哮喘的发病率呈上升趋势,中医药在治疗本病方面显示了较好的疗效。本文根据中药治疗支气管哮喘的作用机制的不同,对近5年来中药治疗支气管哮喘实验研究综述如下。

1 中药对支气管哮喘嗜酸细胞凋亡的影响

支气管哮喘是多种炎性细胞浸润的气道慢性炎症,其关键的效应

细胞是EOS,其激活后释放胞浆内毒性物质和炎性介质,造成炎症反应和组织损伤。减少肺内EOS浸润有助于促进哮喘气道炎症的消退^[1]。细胞死亡被认为是哮喘气道黏膜组织中大量积聚的EOS等炎性细胞被清除的主要途径^[2]。凋亡不造成炎症反应,故凋亡的增多能促进气道炎症的减轻、消退。

高宝安等^[3]报道,哮喘致敏豚鼠吸入芩萸合剂(黄芩、麻黄、薤白、银杏、川芎、地龙等),采用密度分离法及流式细胞术,证实芩萸合剂吸入组同模型组相比,肺

泡灌洗液(BALF)中EOS显著减少($P < 0.01$),EOS凋亡率显著上升($P < 0.01$),且BALF中EOS数量与EOS凋亡率呈显著负相关($P < 0.01$),认为EOS凋亡异常是支气管哮喘的一个重要的发病机制,芩萸合剂吸入可促进气道内EOS凋亡,减少EOS聚集,从而减轻哮喘气道炎症。刘建秋等^[4]研究喘康宁冲剂(麻黄、杏仁、炙杷叶、炙米壳、前胡、地龙等)对哮喘大鼠BALF中EOS凋亡及白介素-5(IL-5)含量的影响,结果表明喘康宁冲剂通过降低BALF中IL-5的含量,促进BALF中嗜酸粒细胞凋亡。

2 中药对哮喘核转录因子kB(NF-kB)表达的影响

* 基金项目 河北省科技攻关计划项目(06276102D-37)

* 作者简介 杨牧祥,男,教授,主任医师博士生导师。主要从事肺系疾病研究,已获省部级科技进步奖及教学成果奖11项,主编或参编出版医学著作50部,发表学术论文151篇。

EOS 和淋巴细胞等炎细胞产生的炎症蛋白参与了哮喘的发病过程, NF- κ B 作为一种转录因子可调节多种炎症蛋白基因的表达, 从而参与哮喘的发病机制^[5]。

莫碧文等^[6,7]观察黄芪、雷公藤素对致敏哮喘豚鼠肺组织 NF- κ B 的表达变化及嗜酸性粒细胞浸润情况发现: (1) 哮喘组豚鼠的气道壁 EOS 计数较正常组明显增加 ($P < 0.01$), 黄芪治疗组豚鼠的气道壁 EOS 计数较哮喘组明显降低 ($P < 0.01$), 但与正常组相比仍较高 ($P < 0.01$)。 (2) 哮喘组 NF- κ B 胞核阳性的细胞比例显著高于正常组 ($P < 0.01$), 黄芪、雷公藤素治疗组 NF- κ B 胞核阳性的细胞比例显著低于哮喘组 ($P < 0.01$)。说明黄芪、雷公藤素能显著抑制过敏性哮喘豚鼠气道壁内细胞 NF- κ B 的表达, 减轻嗜酸性粒细胞浸润。

3 中药对支气管哮喘 Th1 / Th2 亚群的调节作用

近年来研究揭示, 哮喘的本质是细胞因子参与的慢性气道炎症。正常情况下, Th 细胞中的 Th1 亚群分泌一定量干扰素 (IFN- γ)、IL-2、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 等细胞因子, Th2 亚群分泌 IL-4、IL-5、IL-6 等细胞因子。这两类细胞因子表达失常与 Th1 / Th2 细胞功能的失衡有关。即 Th2 亚群细胞数目增多或功能亢进, Th1 亚群细胞数目减少或功能低下, 是导致哮喘发生的重要机制之一, 因此调节 Th1 类细胞因子和 Th2 类细胞因子之间的平衡已成为哮喘免疫治疗的研究热点之一。

张在其等^[8]研究发现: 哮喘小鼠肺组织内 Th1 / Th2 细胞因子比值明显降低, 小青龙汤可逆转失衡的 Th1 / Th2 比值, 且与糖皮质激素合用有药效相加作用。杨莉等^[9]研究川芎嗪对哮喘大鼠 Th1 / Th2 细胞亚群的影响发现: 与正常对照组相比, 哮喘模型组 BALF 中 IL-4 水平明显增高, IFN- γ 水平明显降低, IL-4/IFN- γ 比值显著升高, 川芎嗪具有抑制 Th2 细胞亚群优势反应和调节免疫失衡的作用。薛汉荣等^[10]研究发现益气温阳护卫汤 (防风、黄芪、白术、桂枝、芍药、甘草、生姜、大枣、仙茅、仙灵脾) 能促进 Th1 细胞分泌 IFN- γ , 抑制 Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5, 调节 Th1 / Th2 细胞因子的平衡, 减轻 EOS 对气道浸润, 降低气道反应。黄建明等^[11]研究发现麻黄汤、麻黄汤减桂枝均能增加哮喘小鼠肺组织 IFN- γ 、降低其 IL-4 的表达, 调整 Th1 / Th2 亚群的失衡。张惠勇等^[12]研究表明, 喘可治注射液能降低哮喘大鼠局部肺组织的 IL-4 含量, 提高 IFN- γ 的含量, 具有调节 Th1 / Th2 细胞亚群功能的作用, 该药大、中剂量组疗效与必可酮对照组相当, 并且明显优于地塞米松对照组。

4 中药对支气管哮喘一氧化氮 (NO) 的调节作用

内源性 NO 在哮喘发病中具有双重作用, 原发型一氧化氮合成酶 (cNOS) 产生的小量 NO 有利于松弛平滑肌, 而诱导型一氧化氮合成酶 (iNOS) 产生的大量 NO 可引起气道炎症水肿、加重肺损伤。研

究发现, 哮喘患者呼出气中 NO 浓度明显升高, 免疫组化染色显示其气道 iNOS 活性明显高于对照组, 气道组织 iNOS 的持续高水平 and 局部 NO 的大量生成, 会增加气道毛细血管后静脉的血浆渗漏, 使气道充血、水肿; NO 还会产生细胞毒性, 引起气道炎症和组织损害。

王琳等^[13]研究发现小青龙汤能有效降低哮喘豚鼠 BALF 中内皮素 (ET) 及血清 NO 的水平, 减轻黏膜水肿和管腔阻塞程度, 抑制基层细胞增生和平滑肌增厚, 改善气道高反应和气道重塑。薛汉荣等^[10]研究发现益气温阳护卫汤各剂量组都可不同程度降低 NO 水平, 且随着 NO 水平的下降, 气道反应性降低。说明益气温阳护卫汤可能是通过调节 NO 水平, 以减轻气道炎症, 降低气道反应。

5 中药对支气管哮喘内皮素-1 (ET-1) 的调节作用

ET-1 是已知最强的收缩血管和支气管样物质, 哮喘气道的慢性炎症可诱导气道平滑肌细胞发生重塑, ET-1 自分泌的结果大大促进了气道高反应性和气道重塑的过程。ET-1 能增加肺血管的通透性, 激活炎细胞, 诱导血小板活化因子、白三烯、组胺等炎性介质产生, 加重气道炎症, 并能促进气道平滑肌及成纤维细胞的增殖。因此它在哮喘的发病和气道重塑中起重要作用。

王琳等^[13]研究发现小青龙汤能有效降低哮喘豚鼠 BALF 中 ET, 及血清 NO 的水平, 减轻黏膜水肿和管腔阻塞程度, 其抑制基层细胞

增生和平滑肌增厚,改善气道高反应和气道重塑。高素军^[14]等研究发现海石合剂(海蛤粉、石韦、麻黄、杏仁、五味子)能有效地降低实验性豚鼠哮喘时 BALF 中 ET-1 水平,与地塞米松疗效相当($P < 0.05$)。

6 中药对支气管哮喘糖皮质激素受体 (GR) 的影响

GR 是一种细胞内的可溶性糖蛋白,糖皮质激素通过与 GR 高亲和力的结合而作用于各种靶细胞,如 T 淋巴细胞、肥大细胞等,它可以抑制活化的 T 淋巴细胞释放 IL-2、IFN- α 、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 等,直接抑制炎症介质的产生,影响花生四烯酸的代谢,抑制其炎症过程。哮喘时 GR 可出现数量或者功能异常改变及基因转录改变等。

薛汉荣等^[15]研究发现,哮喘组豚鼠外周血白细胞 GR 特异性结合位点明显减少,地塞米松治疗对 GR 特异性结合位点有下调作用,而益气温阳护卫汤各剂量组都能不同程度提高 GR 特异性结合位点。许建华等^[16]采用放射性配基竞争结合分析法及放射免疫分析法测定补肾定喘汤对哮喘大鼠肺组织 GR、血浆促肾上腺皮质激素 (ACTH) 和皮质酮的影响。结果表明,补肾定喘汤能使哮喘大鼠肺组织过高的 GR 水平下降,可升高 ACTH 和皮质酮水平。结论认为,补肾定喘汤具有兴奋垂体-肾上腺皮质系统,调节过高的肺组织 GR 水平的作用。

7 中药对支气管哮喘血红素氧合酶-1 (HO-1) 的影响

有研究发现 CO 参与气道平滑肌张力调节及炎症反应,与哮喘发病密切相关^[17]。HO 系统是产生内源性 CO 的最主要途径,而气道上皮细胞是 HO 表达的主要场所,HO 有 HO-1、HO-2 和 HO-3 三种形式。

曾银荣等^[18]通过测定碳氧血红蛋白的百分比含量和观察气道壁嗜酸性粒细胞浸润情况,研究银杏叶提取物对豚鼠哮喘模型血红素氧合酶-1 (HO-1) 表达的影响,结果显示:哮喘组豚鼠肺组织 HO-1 的表达显著高于正常组 ($P < 0.01$)。治疗组豚鼠肺组织 HO-1 的表达水平显著低于哮喘组 ($P < 0.01$)。说明银杏叶提取物能显著抑制哮喘豚鼠气道壁内上皮细胞 HO-1 的表达,减轻哮喘发作。

8 中药对支气管哮喘黏附分子水平的影响

随着对哮喘气道炎症分子水平研究的深入,证实了许多黏附分子参与了气道炎症,在介导炎症细胞向气道炎症区的跨内膜转移和浸润中具有重要作用,是支气管哮喘发病机制中的重要活性物质^[19]。可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1) 是一种细胞表面单链跨膜糖蛋白的分子,通常识别中性粒细胞 (PMN)、EOS、单核细胞、淋巴细胞表面的淋巴细胞功能相关抗原 1 (LFA-1),参与这些细胞与内皮细胞或上皮细胞黏附。sICAM-1 在 EOS 黏附和跨内皮细胞移行中起重要作用,诱导 EOS 黏附并向支气

管腔内移行;并且可以明显增加 EOS 氧化代谢过程并促进其颗粒相关毒性蛋白的释放。研究表明,哮喘患者支气管黏膜和痰液中 sICAM-1 的表达明显增高,并与气道高反应 (AHR) 密切相关。

薛汉荣等^[20]观察益气温阳护卫汤对哮喘豚鼠血浆 sICAM-1 水平的影响。结果显示,哮喘组血浆 sICAM-1 明显高于其它组;益气温阳护卫汤各剂量组 sICAM-1 水平都有不同程度降低,且以高剂量组最为明显,与地塞米松组比较无明显差异。表明益气温阳护卫汤可能通过降低血浆 sICAM-1 水平而减轻气道炎症和降低 AHR。郑洁等^[21]研究罂粟片对哮喘豚鼠 sICAM-1 蛋白水平及基因表达的影响。采用 ELISA 方法检测正常组、模型组、罂粟片高、中、低各剂量组的 sICAM-1 蛋白水平;应用 RT-PCR 技术观察罂粟片对各组豚鼠肺组织 sICAM-1 基因表达的影响。结果显示:(1) 各治疗组可显著降低模型豚鼠血浆 sICAM-1 含量 ($P < 0.01$),且随着罂粟片剂量的增加,血浆 sICAM-1 的含量明显降低;正常对照组肺组织 sICAM-1 mRNA 表达量极低,模型组 sICAM-1 mRNA 表达量明显增高,应用罂粟片后其表达逐渐降低,呈剂量相关性,表明罂粟片可从转录水平减少 sICAM-1 蛋白合成,降低气道高反应。

9 中药对支气管哮喘 β 肾上腺素能受体 (β -AR) 的影响

Szentivanyi 1968 年发现哮喘时 β -AR 数量减少并且与气道阻塞程

度明显相关,提出 β -AR 阻滞学说^[22]。哮喘患者 β -AR 功能低下的原因在于细胞膜有缺陷,这种缺陷可涉及许多细胞,如肥大细胞、支气管平滑肌细胞等,哮喘患者肺组织 β -AR 数量减少和功能低下导致气道反应性增高。

许建华^[23]等研究补肾定喘汤对哮喘大鼠肺组织 β -AR、气道阻力、肺顺应性的影响。结果显示:哮喘模型组大鼠肺组织 β -AR 和 cAMP 均低于正常组,气道阻力增加,肺顺应性下降;补肾定喘汤可上调哮喘大鼠肺组织 β -AR 和 cAMP,降低气道阻力,改善肺顺应性,其作用与糖皮质激素作用相类似。

10 结束语

综上所述,支气管哮喘的发病机制极为复杂,中药治疗支气管哮喘的实验研究有单味药及其提取物的报道,更多的是复方实验研究报道,如采用温阳益气、补肾纳气、止咳平喘等方药的研究,验证中药多环节、多靶点、多途径的调节机制。在对支气管哮喘的研究中,中药确有较好的疗效,且有类激素样作用,或与激素联用,可减少激素用量,减轻激素的副作用。

近年来的中药对支气管哮喘作用机制的研究日渐深入,内容涉及到细胞因子和炎性介质释放、激素调节、细胞凋亡和调控基因的表达等方面,但复方对细胞凋亡、核转录因子的表达等方面的报道较少。今后对中药治疗支气管哮喘的实验研究,应从临床中提炼出有效方药,运用现代分子生物学手段进行全方位、广泛深入的研究,有望在

中医的整体调节、宏观调控与现代医学的微观研究中架起一座桥梁,这将对支气管哮喘的治疗及深入探讨其作用机制有重要意义。

参考文献

- [1] Waslsh GM. Eosinophile apoptosis: Mechanisms and clinical relevance in asthmatic and allergic inflammation [J]. Br J Haematol, 2000, 106: 61-67.
- [2] Kankaanranta H, Linds MA, Giembycz MA, et al. Eosinophil apoptosis and the resolution of airway inflammation in asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 106: 77-83.
- [3] 高宝安,刘隆棣,江必武,等. 芩萆合剂吸入对哮喘豚鼠气道嗜酸粒细胞凋亡的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9 (5): 359.
- [4] 刘建秋,吴树亮,李竹英. 喘康宁冲剂对支气管哮喘嗜酸粒细胞凋亡的实验研究 [J]. 中医杂志, 2003, 20 (1): 35.
- [5] Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B: A pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. N Engl J Med, 1997; 336 (15): 1066-71.
- [6] 莫碧文,王昌明,刘晓晴,等. 黄芪对过敏性哮喘豚鼠核因子- κ B 表达的影响 [J]. 广西医科大学学报 2002; 19 (2): 181.
- [7] 莫碧文,王昌明,刘晓晴,等. 雷公藤对豚鼠哮喘模型核因子- κ B 表达的作用 [J]. 中国药理学通报, 2001, 17 (5): 525.
- [8] 张在其,梁仁,黄建明,等. 小青龙汤对哮喘小鼠肺组织 Th1 / Th2 作用的实验研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11 (6): 368.
- [9] 杨莉,陈径,王文建,等. 川芎嗪对哮喘大鼠 Th1 / Th2 型细胞因子水平的影响 [J]. 江苏医药杂志, 2004, 30 (11): 822.
- [10] 薛汉荣,洪广祥,郭德华,等. 益气温阳护卫汤对哮喘豚鼠 BALF Th1、Th2 细胞因子产生及调节的影响 [J]. 中国医药学报, 2002; 17 (3): 152.
- [11] 黄建明,田伟,陈东波,等. 麻黄汤

及其减桂芝对哮喘小鼠影响的比较研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11 (3): 148.

[12] 张惠勇,倪伟,张金福,等. 喘可治注射液雾化吸入对调节支气管哮喘大鼠免疫失衡的实验研究 [J]. 上海医学, 2003, 26 (12): 905.

[13] 王琳,刘方洲,高寒. 小青龙汤对哮喘大鼠 ET1 和 NO 的作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2002, 18 (5): 7.

[14] 高素军,余萍,陈陶后. 海石合剂对实验性哮喘豚鼠内皮素的影响 [J]. 中国中医急症, 2002, 11 (5): 381.

[15] 薛汉荣,洪广祥,付向春,等. 益气温阳护卫汤对哮喘豚鼠外周血白细胞糖皮质激素受体的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25 (2): 47.

[16] 许建华,范忠泽,吴敦序,等. 补肾定喘汤对哮喘大鼠肺组织糖皮质激素受体及血浆皮质酮 ACTH 的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9 (1): 27.

[17] Fukushima T, Okinaga S, Sekizawa K, et al. The role of carbon monoxide in lucigenin-dependent chemiluminescence of rat alveolar macrophages. Eur J Pharmacol, 1995, 189: 103-107.

[18] 曾银荣,王昌明,曾艳,等. 银杏叶提取物对豚鼠哮喘模型血红素氧合酶-1 表达的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2003, 19 (3): 303.

[19] Bloemen PG, Henricks PA, Nijkamp FP, et al. Cell adhesion molecules and asthma. Clin Exp Allergy, 1997, 27: 128-141.

[20] 薛汉荣,洪广祥,郭德华,等. 益气温阳护卫汤对哮喘豚鼠血浆 sICAM-1 水平的影响 [J]. 江西医学检索, 2001, 19 (2): 65.

[21] 郑洁,胡国信,邱忠民,等. 罂粟片对哮喘豚鼠 sICAM-1 蛋白水平及 ICAM-1 基因表达的影响 [J]. 江西中医学院学报, 2003, 15 (4): 42.

[22] 李明华,殷凯生,朱栓立. 哮喘病学 [M]. 第一版. 北京: 人民卫生出版社. 1998. 91.

[23] 许建华,吴敦序,方肇勤,等. 补肾定喘汤对哮喘大鼠肺组织 β 肾上腺素能受体、气道阻力、肺顺应性的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 6 (8): 34-37.