

## 中药治疗哮喘作用机制的研究进展

张雄飞, 黄娟萍, 李碧云, 彭亮, 钟晓雨, 朱盛山\*

(广东药学院中药开发研究所, 广州 510006)

**[摘要]** 归纳总结中药治疗哮喘作用机制的研究, 为中药哮喘作用机制的研究及哮喘的治疗提供参考。在查阅近年来有关中药治疗哮喘作用机制研究文献的基础上, 将中药治疗哮喘作用机制研究从抑制气道炎症、调节免疫功能、改善气道重塑、降低气道反应、调节神经失衡五方面进行综合分析。结果显示虽然中药对哮喘作用机制的研究很多, 但研究方法单一、西化, 动物模型与中医理论证型不相符, 未能体现中医证型的变化。因此中药对哮喘的作用机制研究应当结合中医药理论基础, 注重证型变化, 选择符合中医辨证的动物模型, 建立系统的、多水平的研究, 为进一步揭示哮喘复杂的作用机制提供参考。

**[关键词]** 哮喘; 作用机制; 研究进展

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)15-0344-04

**[doi]** 10.11653/syfy2013150344

## Review of Mechanism of Traditional Chinese Medicine to Treat Asthma

ZHANG Xiong-fei, HUANG Juan-ping, LI Bi-yun, PENG Liang,  
ZHONG Xiao-yu, ZHU Sheng-shan\*

(Research and Development Institute of Chinese Materia Medica of Guangdong  
Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** The purpose is to summary the research of the mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) to treat asthma and provide a reference for the study of the mechanism of asthma and the treatment of asthma. The asthma mechanism of traditional Chinese medicine was reviewed. A lot of research of traditional Chinese medicine on the mechanism of asthma has a single, westernized research method. Animal models and TCM syndromes do not match, and failed to reflect the changes in the TCM syndromes. The research of the mechanism of traditional Chinese medicine to treat asthma should be in conjunction with the theoretical basis of Chinese medicine, focusing on changes in the TCM syndromes, selecting TCM animal models to establish a systematic, multi-level method.

**[Key words]** asthma; mechanism; review

哮喘是当今世界最常见的慢性呼吸道疾病之一。《景岳全书·喘促》曰:“喘有夙根,遇寒即发,或遇劳即发,亦名哮喘”。中医认为,哮喘的主要发病

机制是:痰阻气道、肺失宣降、风盛痰阻、气道挛急是哮喘发病的主要病理机制。而西医认为,哮喘的发病机制有气道炎症、变态反应、气道高反应性和神经因素等。针对哮喘发病机制多元化的特点,治疗哮喘药物的作用机制比较复杂,存在多环节、多靶点、多途径等特点。近年来,关于中药治疗哮喘的作用机制研究报道很多,报道多以西医的哮喘实验动物模型,从动物整体水平研究中药治疗哮喘的作用机制,未能结合中医药理论研究中中药治疗哮喘的作用机制。本文在充分查阅近年来有关中药治疗哮喘作用机制研究文献的基础上,将中药治疗哮喘作用机制研究从抑制气道炎症、调节免疫功能、改善气道重

**[收稿日期]** 20130130(011)

**[基金项目]** 国家“十二五”重大新药创制科技重大专项(2011ZX09102-011-01); 广东省科技厅(2011A030100009)

**[第一作者]** 张雄飞, 硕士, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel: 020-39352540, E-mail: 781290287@qq.com

**[通讯作者]** \*朱盛山, 教授, 博士生导师, 从事传统中药制剂技术现代化研究, Tel: 020-39352539, E-mail: zhush3@126.com

塑、降低气道反应、调节神经失衡五方面进行综述分析。

### 1 控制气道炎症

支气管哮喘是多种炎性细胞、炎性介质和细胞因子参与的气道慢性炎症<sup>[1-3]</sup>。这种气道炎症是引起支气管哮喘反复发作的主要原因。因此,控制气道炎症可以有效地治疗支气管哮喘。杨敏茹等<sup>[4]</sup>研究射干麻黄药对发现可以显著减轻哮喘小鼠的哮喘症状,降低外周血中白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-13水平、升高干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )水平,并能降低支气管肺泡灌洗液(BALF)中白细胞总数及嗜酸粒细胞水平,提示射干麻黄药对可以显著减轻哮喘小鼠气道炎症,抑制炎症介质的释放,纠正Th1/Th2失衡,从而达到治疗哮喘的作用。

王馥恩等<sup>[5]</sup>观察健儿乐颗粒对咳嗽变异性哮喘(CVA)小鼠气道变应性炎症的改善作用,发现健儿乐颗粒能改善CVA小鼠肺病理学改变;健儿乐组肺泡灌洗液中的细胞计数与模型组相比, $P < 0.05$ ;健儿乐组肺泡灌洗液及血清中IL-4和IFN- $\gamma$ 含量的变化与模型组相比, $P < 0.05$ ,表明健儿乐颗粒能通过抑制CVA小鼠的气道炎症,调节IFN- $\gamma$ ,IL-4等细胞因子等多个途径发挥预防作用。李德华等<sup>[6]</sup>探讨平喘固本合剂对昆系小鼠急性哮喘模型气道炎症作用影响及相关机制,结果表明平喘固本合剂对哮喘昆系小鼠气道炎症有明显的抑制作用,其作用机制可能与抑制IL-4的表达、炎性细胞聚积及促进IFN- $\gamma$ 的表达有关,并且可能与糖皮质激素有一定协同作用。徐婧等<sup>[7]</sup>观察平喘颗粒对哮喘豚鼠气道炎症和重塑的影响时,发现平喘颗粒组和阳性对照药组神经核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B), $\alpha$ -SMA的表达较模型组明显降低( $P < 0.05$ ),而平喘颗粒各剂量组有不同程度的降低,以高剂量组最为明显,平喘颗粒各剂量组较阳性药对照组有所降低( $P < 0.05$ ),揭示平喘颗粒可以有效地抑制实验性哮喘豚鼠气道炎症和重塑。以上的研究表明,控制气道炎症可以有效治疗支气管哮喘,并且不仅仅是通过单一的控制气道炎症来缓解或治疗哮喘,而是双重或是多重机制从而对哮喘起作用。

### 2 调节免疫功能

随着对哮喘气道慢性炎症机制的深入研究,免疫学机制在哮喘的发生、发展中起了重要作用<sup>[8]</sup>。其中Th1/Th2免疫失衡(Th1功能相对抑制,Th2功能相对亢进)是哮喘发病主要免疫学机制<sup>[9]</sup>。Th1主要分泌IFN- $\gamma$ ,IL-2,IL-12等,介导细胞免疫

并辅助B细胞产生有吞噬作用的IgM,IgA,抑制IgE生成,Th2主要分泌IL-4,IL-5,IL-6,IL-10,IL-13,介导体液免疫,辅助B细胞合成IgE。正常情况下,Th0细胞按一定比例分化成Th1和Th2细胞,维持机体正常的细胞免疫和体液免疫;若Th2细胞功能相对亢进,将导致哮喘和其他过敏性疾病发生。

孟俊峰<sup>[10]</sup>在研究喘平方防治120例小儿支气管哮喘中,总有效率为96.7%,并且有明显改善CD3、CD4以及CD8的水平( $P < 0.05$ ),与对照组相比,CD3,CD4以及CD4/CD8均有显著差异( $P < 0.05$ ),说明喘平方有调节免疫功能的作用。张琴珍<sup>[11]</sup>观察槐杞黄对大鼠哮喘模型BALF中IL-5及INF- $\gamma$ 的发现槐杞黄辅助治疗可以抑制哮喘大鼠OVA-IgE和IL-5合成,促进INF- $\gamma$ 合成,调节Th1/Th2平衡,从而发挥其抗EOS性气道炎症的作用。李红梅<sup>[12]</sup>还发现联合应用槐杞黄辅佐吸入性糖皮质激素治疗哮喘,不仅能够显著提高吸入性糖皮质激素纠正哮喘大鼠Th1/Th2/Th17失衡、以及减轻气道炎症的作用,而且还具有显著增强肺泡巨噬细胞吞噬能力的功效。加味小柴胡汤可通过降低肺组织IL-4含量,提高IFN- $\gamma$ 含量,从而调节免疫功能<sup>[13]</sup>。止哮平喘汤<sup>[14]</sup>、小青龙汤<sup>[15]</sup>、三拗汤<sup>[16]</sup>等皆能够调节机体免疫学机制,治疗大鼠的支气管哮喘。总之,调节免疫功能,是治疗哮喘的一重要作用机制。

### 3 改善气道重塑

气道重塑是指发育过程或由于损伤和(或)炎症导致的组织结构成分的大小、总体或数量的改变<sup>[17]</sup>。气道重塑的病理改变主要有:上皮细胞脱落,炎性细胞浸润,细胞外基质沉积,网状基底膜增厚,黏膜下层杯状细胞增生,成纤维细胞增生,平滑肌增生和肥大,血管新生,气道壁增厚等。在治疗哮喘的作用机制中,气道重塑是支气管哮喘的重要特征<sup>[18]</sup>,同时在慢性哮喘的病理生理中也非常重要。因此,改善气道重塑也是治疗哮喘的有效途径。

余建玮等<sup>[19]</sup>研究小青龙汤对哮喘大鼠气道平滑肌形态学变化,采用SYBR Green Real Time PCR测定哮喘大鼠肺组织中ERK1,ERK2和Cyclin D1的mRNA表达变化,发现哮喘模型组肺组织中ERK1,ERK2和Cyclin D1的mRNA表达显著高于正常对照组( $P < 0.01$ ),小青龙汤组和地塞米松组肺组织中ERK1,ERK2和Cyclin D1的mRNA表达显著低于哮喘模型组( $P < 0.01$ ),提示小青龙汤抑制哮喘大鼠气道平滑肌细胞的增殖可能是通过抑制

ERK1, ERK2 的磷酸化和降低 Cyclin D1 的表达实现。田金娜<sup>[20-21]</sup>通过动物实验,发现丹龙定喘汤通过降低哮喘小鼠血清 TGF- $\beta_1$  含量,抑制哮喘小鼠血清 MMP-9, TIMP-1 的分泌,改善哮喘小鼠气道重塑状态。莫万勇等<sup>[22]</sup>观察血管内皮生长因子(VEGF)在慢性哮喘大鼠中的表达水平及柴朴汤的干预作用,发现 VEGF 参与了慢性哮喘大鼠的气道重塑,提示柴朴汤能够抑制气道重塑。刘鑫等<sup>[23]</sup>通过观察哮喘大鼠肺组织  $\alpha$ -SMA 呈动态过量表达,发现柴朴汤可通过下调  $\alpha$ -SMA 表达,抑制气道平滑肌收缩及增生抑制气道重构。射干麻黄汤<sup>[24]</sup>可能通过下调 HIF-1 $\alpha$  及 VEGF 的表达,抑制哮喘大鼠气道重塑的发生,且其抑制哮喘气道重塑的程度与射干麻黄汤的剂量呈正相关。

#### 4 降低气道反应

气道高反应性(BHR)是指气道对各种刺激(物理、化学或药物等)所表现的非特异性过高反应,是哮喘病主要的病理生理学特征。气道炎症、其他神经、遗传、气道重建等均可引起气道反应性的改变<sup>[25]</sup>。

支艳<sup>[26]</sup>运用日本 Chest 公司的 Astograph TCK-6100H 型气道反应性测定仪进行非特异性气道反应性测定,发现反映气道敏感性的最低反应阈值(Dmin)很低、而反映气道反应性的传导率下降斜度(SGRs)明显下降。表明滋阴清热法治疗 CVA 具有良好的临床疗效,其作用机制可能是通过降低气道高反应性有关。张建军等<sup>[27]</sup>通过动物实验,发现双龙胶囊可明显降低哮喘大鼠 PEF, Fev0.2, Fev0.2/FVC, 降低哮喘大鼠 BALF 中嗜酸性粒细胞含量,和脾脏中 CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> 含量,说明双龙胶囊可明显抑制哮喘大鼠气道高反应。林光常<sup>[28]</sup>研究发现冷哮丸能明显降低哮喘模型气道高反应性,其作用机制与冷哮丸松弛气道平滑肌,控制气道炎症,抑制气道重塑等功能有关。唐小乐<sup>[29]</sup>研究补脾益气方发现,能显著减轻脾虚哮喘大鼠气道高反应性及气道黏膜增厚。

#### 5 调节神经失衡

神经内分泌免疫网络系统(neuroendocrine-immune network, NEI)是机体重要的炎症调节系统,在哮喘的发病机制中发挥重要作用。近年来研究表明,气道炎症反应与神经和神经肽调节机制是相互作用的<sup>[30]</sup>。

李秋根等<sup>[31]</sup>通过动物实验研究表明大鼠神经生长因子(NGF)和脑源性神经营养因子(BDNF)可

能参与了支气管哮喘大鼠气道神经可塑性改变的调节过程,从而导致气道高反应性的发生。张焱<sup>[32]</sup>研究表明哮喘及脾虚哮喘大鼠均存在着肺组织内神经肽 SP 及其 NK1 受体 mRNA 表达水平失衡,并用培土生金中药减轻肺、回肠组织内神经肽 VIP、SP 及 NK1 受体表达水平的失衡状态,下调肺组织中 SP 及其 NK1 受体 mRNA 表达水平,下调肺、回肠组织中 SP 含量表达水平,上调肺、回肠组织中 VIP 含量表达水平,有效治疗支气管哮喘。王伟等<sup>[33]</sup>通过动物实验研究表明小青龙汤可通过降低非肾上腺素能非胆碱能神经(NANC)神经递质 NO 分泌量,恢复 NANC 神经对支气管平滑肌的正常调节功能,缓解气道平滑肌痉挛,改善哮喘急性发作时的肺通气功能,降低气道高反应性。李杰等<sup>[34]</sup>通过动物实验表明喘汤能抑制哮喘大鼠肺组织及胸腺神经生长因子(NGF),提示定喘汤抑制哮喘大鼠 NGF 的表达可能是其治疗哮喘的机制之一。

#### 6 讨论

综上所述,从中医的角度来看,支气管哮喘的证型是复杂多样的,但是在支气管哮喘实验动物模型方面,就显得单一、西化。中药对哮喘作用机制的研究用的是西医学上哮喘的动物模型,未能体现中医药理论,研究中药对哮喘的某一作用机制不能根据中医的具体证候来选择相应的实验动物模型,这就使得中药治疗哮喘的作用机制研究方面不注重证型的变化与用药变化的规律。例如哮喘发作有几个不同的阶段,在急性发作期和慢性缓解期所表现的症状不同,但是实验动物研究方面就忽略了这一点,从而与中医药理论不相符。

从西医的角度看,中药在治疗支气管哮喘的作用机制复杂,目前在中药治疗哮喘作用机制研究方面的报导越来越多,方法也越来越丰富,但还是多集中在个体水平的研究,细胞、分子和基因水平方面的研究虽然有所涉及,但研究不够深入,具体的作用机制依然不明确。如陈芝喜探讨了加味麻黄汤对豚鼠血浆 CGMP 和 CAMP 影响,为治疗哮喘提供分子药理依据,但是该方作用于环核苷酸的具体哪个环节还有待探讨。

中药对哮喘的作用机制研究虽然研究报道很多,但还是存在很多的不足,这也与中药特别是中药复方的成分复杂,加上中药对哮喘作用机制又存在复杂、多靶点的特点,研究难度加大。因此,在今后对中药哮喘作用机制的研究中,应该:①注重与中医药理论结合;②注重支气管哮喘实验动物不同证型

用药变化规律;③注重哮喘不同发作期的不同影响;④系统地、更加深入地、从细胞分子水平去研究哮喘的具体的作用机制。在结合中医药理论的基础上,充分运用现代科技的发展,在微观中把握宏观,建立系统的、多水平的哮喘作用机制研究,进一步的揭示哮喘复杂的作用机制。

#### [参考文献]

- [1] 李学良,许朝霞,王忆勤. 支气管哮喘发病机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2012,30(9):1960.
- [2] 尹静波,黄永富. 炎性细胞因子在支气管哮喘发病机制中的作用[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(10):1087.
- [3] 耿明. 细胞因子在支气管哮喘发病机制中作用的研究进展[J]. 包头医学院学报,2010,26(3):130.
- [4] 杨敏茹,杨万军,张伟东,等. 射干麻黄汤对支气管哮喘小鼠模型气道炎症及外周血 Th1/Th2 的影响[J]. 中国药师,2012,15(3):309.
- [5] 王酿恩,杨毅,吉博文,等. 健儿乐颗粒预防 CVA 小鼠气道变应性炎症的实验研究[J]. 陕西中医学院学报,2012,35(6):77.
- [6] 李德华,徐雷,杨召川,等. 平喘固本合剂对昆系小鼠急性哮喘模型气道炎症作用影响(英文)[J]. 现代生物医学进展,2012,12(15):2829.
- [7] 徐婧,韩迪,许宏连,等. 平喘颗粒剂对哮喘豚鼠气道炎症及重塑的影响[J]. 黑龙江中医药,2012,41(3):58.
- [8] 刘明伟,王忠平. 支气管哮喘的炎症免疫调节治疗现状[J]. 实用药物与临床,2010,13(6):454.
- [9] 成争艳,陈庄. Th1/Th2 平衡调节与哮喘的免疫治疗[J]. 现代预防医学,2008,35(19):3888.
- [10] 孟俊峰. 哮喘防治小儿支气管哮喘的临床疗效及对 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国实用医药,2012,7(13):119.
- [11] 张琴珍,尚云晓. 槐杞黄对哮喘大鼠 BALF 中 IL-5 及 INF- $\gamma$  的影响[J]. 实用药物与临床,2011,14(1):4.
- [12] 李红梅. 槐杞黄对哮喘大鼠 Th1、Th2、Th17 表达及肺泡巨噬细胞吞噬功能的影响[J]. 当代儿科杂志,2011,13(9):747.
- [13] 赵克明. 加味小柴胡汤干预大鼠哮喘模型的实验研究[D]. 大连:辽宁中医药大学,2010.
- [14] 潘丰满,杜亚明. 止哮平喘方对哮喘大鼠血清 IgE、IL-5、IL-13 的影响[J]. 时珍国医国药,2012,23(7):1711.
- [15] 鄧琳,胡久略. 小青龙汤对支气管哮喘小鼠肺泡灌洗液中炎性细胞及 IL-4/IFN- $\gamma$  水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(21):265.
- [16] 陈慧,马融. 三拗汤对支气管哮喘大鼠 Th1/Th2 转录调节机制的研究[J]. 中国中药杂志,2012,32(9):1324.
- [17] Hahn D L, Peeling R W. Airflow limitation, asthma, and Chlamydia pneumoniae-specific heat shock protein60[J]. Ann Allergy Asthma Immunol,2008,101(6):614.
- [18] 鹿强,杨卫,杨永. 支气管哮喘的气道重塑[J]. 河北医药,2010,32(10):1299.
- [19] 余建玮,薛汉荣,付向春. 小青龙汤干预哮喘大鼠气道平滑肌细胞增殖作用的研究[J]. 四川中医,2011,29(10):23.
- [20] 田金娜,李建保,刘小凡. 丹龙定喘汤对哮喘小鼠气道重塑 MMP-9、TIMP-1 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(5):164.
- [21] 田金娜,李建保,刘小凡. 丹龙定喘汤对哮喘小鼠气道重塑及血清 TGF- $\beta_1$  的影响研究[J]. 四川中医,2012,30(4):17.
- [22] 莫万勇,刘鑫,黄艳,等. 柴朴汤下调哮喘大鼠血管内皮生长因子表达抑制气道的重塑[J]. 社区医学杂志,2010,8(1):16.
- [23] 刘鑫,张恒平,彭光耀,等. 柴朴汤对支气管哮喘大鼠气道重塑及肺组织中  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(8):220.
- [24] 刘鑫,邹中兰,梅全慧,等. 射干麻黄汤对慢性哮喘大鼠缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 、血管内皮生长因子表达及气道重塑的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(8):190.
- [25] 美浓,健治. 气道高反应的发生机制[J]. 日本医学介绍,1998,19(12):2.
- [26] 支艳,赵宏,曹璐. 滋阴清热法治疗咳嗽变异性哮喘临床研究[J]. 中国中医急症,2009,18(12):1956.
- [27] 张建军,王莲芸,阳志晖,等. 双龙胶囊对哮喘大鼠肺功能的影响及其作用机制[J]. 中国中药杂志,2007,32(2):126.
- [28] 林光常. 冷哮丸对哮喘豚鼠模型作用机制的实验研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2010.
- [29] 唐小乐. 补脾益气方对脾虚哮喘大鼠 IKK $\alpha$  表达影响的实验研究[D]. 大连:辽宁中医药大学,2010.
- [30] 金华良,董竞成. 支气管哮喘与下丘脑-垂体-肾上腺轴[J]. 中华结核和呼吸杂志,2012,35(7):524.
- [31] 李秋根,王爱平,夏莺,等. 支气管哮喘大鼠肺内神经营养因子对气道高反应性影响的研究[J]. 中华神经医学杂志,2012,11(1):31.
- [32] 张焱. 培土生金中药对脾虚哮喘大鼠肺、回肠组织神经肽水平的影响[D]. 大连:辽宁中医药大学,2009.
- [33] 王伟,周大兴,刘瑶,等. 小青龙汤对气道高反应性的作用及其神经调节机制的探讨[J]. 浙江中医药大学学报,2011,35(4):565.
- [34] 李杰,伍参荣,陈伶利,等. 定喘汤对哮喘大鼠肺组织和胸腺神经生长因子表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2009,16(4):21.