

· 思路与方法学 ·

支气管哮喘的新概念与中西医结合研究的思路

山东青岛中西医结合医院(青岛 266002) 李明华 解泽玲

根据许多国家的调查证实,虽然治疗哮喘的药物和设备不断问世,但近几十年支气管哮喘的病死率却在逐年增加⁽¹⁾,由此考虑可能与哮喘的发病机制研究有误导致治疗偏差有关。最近许多学者提出了哮喘发病机制中的一些新概念。由于这些新概念的出现,将对哮喘的中西医结合治疗和研究工作产生重要影响。

支气管哮喘的新概念

一、在影响哮喘的气道通气方面,气道变应性炎症可能比气道平滑肌收缩更为重要⁽²⁾;哮喘病患者的主要功能障碍是气道通气受阻,过去认为这主要与气道平滑肌收缩有关,但近几年许多学者提出,气道变应性炎症(Airway allergic inflammation, AAI)是引起气道通气障碍的主要原因⁽³⁾,其对哮喘患者的危害大于气道平滑肌收缩,其主要依据是:

1. 哮喘病患者的气道对致痉物的收缩反应与哮喘症状的发生有时并不一致,提示平滑肌痉挛不是哮喘发生的重要因素。

2. 代表哮喘特征的气道高反应性(Bronchial hyper-responsiveness, BHR)与AAI关系密切,而与气道平滑肌痉挛关系不大。

3. 与哮喘关系密切的由变应原诱发的迟发性哮喘反应(Late asthmatic responses, LAR)就是以AAI为基础。

4. 具有抗炎作用而无支气管解痉作用的类固醇制剂可以有效地改善哮喘的症状⁽⁴⁾。AAI可以引起气道通气障碍,主要是由于AAI可以引起气道粘膜的明显水肿,渗出增多和气道内大量粘液栓形成,上皮脱落、损伤而致气道明显阻塞,严重影响了气道的通气功能。

AAI不同于一般气道炎症,它是由吸入变应原而诱发的以嗜酸性细胞浸润为主的气道炎症反应,除具有炎症所通有的局部血管扩张,血管通透性增加和气道内的炎性细胞浸润外,还可诱发气道粘液的高度分泌和气道上皮细胞的炎性损伤,从而导致气道上皮的严重损害。无论在重症哮喘,还是轻度哮喘,无论是急性发作期还是缓解期,哮喘患者的气道均存在着程度不同的AAI⁽⁵⁾。因此近年来有关哮喘的研究重点已从气道平滑肌痉挛而转向AAI。

二、气道变应性炎症是气道高反应性和迟发性哮喘反应的主要发生机制:众所周知,BHR是哮喘的主要特征,同时还是诊断哮喘的主要依据,其与哮喘的严重程度密切相关。近年来越来越多的证据表明BHR与AAI关系密切,许多学者证实AAI是BHR发生的基础,实际上AAI本身就可能是BHR发生的机理⁽⁶⁾。参与AAI调节的许多炎性细胞(如嗜酸细胞)和炎性介质(如血小板激活因子)均可诱发BHR⁽⁷⁾。AAI可导致气道上皮不同层次的损伤,使之破坏脱落,从而暴露气道上皮的感觉神经末梢,使之受损引起胆碱能性超敏感性,这是AAI诱发BHR的主要机制。研究表明⁽⁸⁾,在哮喘病患者BHR发生的同时,其支气管肺泡灌洗液中的炎性细胞均有不同程度的增加,其中以嗜酸性细胞和巨噬细胞增加最为明显,提示BHR的发生与这些炎性细胞有关。

变应原吸入激发试验可以诱发即刻性和迟发性两种哮喘反应。过去一直把即刻性哮喘反应作为研究哮喘的实验模型。但近年来发现在即刻性哮喘反应中,影响气道通气功能的主要是气道平滑肌痉挛,并无BHR和AAI,由此而制定的以支气管解痉为主的哮喘治疗原则也不能降低哮喘的病死率。而在LAR中则可以同时出现AAI和BHR,并且发现经特异性免疫治疗哮喘病患者后,其症状的改善与LAR的改善有密切关系,因此提出LAR是研究哮喘的更好实验模型⁽⁹⁾。研究已证实AAI是LAR时的主要病理改变,LAR发生时所出现的气道通气障碍和BHR均与AAI有关,因此许多作者认为AAI是LAR和BHR发生的主要机制⁽¹⁰⁾。给类固醇制剂在改善哮喘病患者症状的同时,既抑制了AAI,又抑制了LAR和BHR,从药物疗效的一致性证实了AAI、LAR和BHR三者之间的密切关系。

三、嗜酸细胞和巨噬细胞成为哮喘发病中的重要效应细胞:有人认为⁽¹¹⁾肥大细胞是诱发哮喘的主要效应细胞,但近年来发现嗜酸细胞和巨噬细胞也在哮喘的发病中起了重要作用。

哮喘病患者的气道中存在着大量嗜酸细胞,因此有人称哮喘为慢性嗜酸细胞增多性支气管炎⁽¹²⁾。在发生BHR的哮喘病患者支气管肺泡灌洗液中,嗜酸性细胞数目明显增加⁽¹³⁾,嗜酸细胞与BHR也有密切关系。

嗜酸细胞激活后可释放多种炎性介质包括主要碱性蛋白、阳离子蛋白、神经毒素、氧自由基和血小板激活因子,这些介质均具有强烈的气道上皮毒性,由此可以导致典型的哮喘病患者不同层次的气道上皮损伤,破坏,使气道上皮的神经末梢暴露并损伤,导致BHR⁽¹⁴⁾。因此嗜酸性细胞被认为是哮喘发生机制中的主要效应细胞。

气道中的巨噬细胞数目明显多于肥大细胞,在气道的粘液掩盖处和浆膜层均有大量巨噬细胞存在。已知气道和肺泡中的巨噬细胞是哮喘发病中的重要效应细胞⁽¹⁵⁾,在AAI、LAR和BHR中均具有重要作用,其激活后可以释放多种炎性介质参与AAI的调节,是肺、气道中血小板激活因子、白细胞介素-1和白细胞三烯B₄的主要释放细胞,这些介质均有较强的气道粘膜致炎效应和强烈的嗜酸细胞趋化活性。在LAR发生时,气道中巨噬细胞数目明显增加,电镜下显示巨噬细胞被高度激活,并有吞噬活性和颗粒释放现象⁽¹⁶⁾,提示巨噬细胞在LAR中起重要作用。

四、血小板激活因子是哮喘中已知作用最强、效应最广泛的炎性介质:许多炎性介质参与了哮喘发病的调节,如白细胞三烯、前列腺素、组胺等,它们虽有较强的生物活性,但却不能诱发哮喘的主要特征——BHR。近年的研究证实血小板激活因子可以诱发哮喘的所有特征,是目前发现的唯一可以诱发BHR的作用强烈的介质,其致炎作用大约是组胺的1000倍以上⁽¹⁷⁾。给正常人吸入血小板激活因子可诱发BHR,在吸入72小时后BHR达最高峰,并可以持续达4周之久⁽¹⁸⁾。该因子还是目前已知作用最强的嗜酸细胞趋化因子,可能是引起AAI和BHR的主要机制之一。

五、抗AAI应是治疗哮喘的首要措施:近40年来,临床上一一直将支气管解痉剂作为哮喘治疗的首要措施,但发现哮喘的病死率却在逐年增加,现已知长年应用支气管解痉剂可使BHR加剧,使AAI潜隐发展,从而加重哮喘的病情。根据哮喘发生的主要原因是AAI这一新概念,抗AAI已被列为哮喘治疗的首位⁽¹⁹⁾。具有抗AAI性质的西药主要包括类固醇制剂、色甘酸钠和酮替酚类药物,某些新型抗组胺药如Terfenadin⁽²⁰⁾和特异性免疫治疗等,这些药物虽然在治疗哮喘时取得较好疗效,但由于某些副作用也限制了其使用范围。因此,开发具有抗AAI的中药,对于哮喘的中西医结合治疗无疑具有重要意义。

中西医结合治疗哮喘的研究

根据以上新概念,中西医结合治疗哮喘的研究重点应放在抗AAI方面,笔者认为研究应分二阶段进

行。

一、临床评价中药的抗AAI效应:根据中医长期治疗哮喘的丰富经验,选择某些经典方剂或单味中药,结合现代医学诊断和检测手段检查哮喘病患者中药治疗期间的AAI改变,来评价中药的抗AAI效应,可以通过以下检查方法来评价患者的AAI改变情况。

1. 支气管肺泡灌洗液检查⁽²¹⁾:通过纤维支气管镜作支气管肺泡灌洗术,特别是支气管内气囊分段灌洗术,可以直接提取气道或肺泡中的灌洗标本,通过检测其中的炎性细胞种类、数目、特征和激活状态,并进行各种炎性介质的定性定量分析,可以了解气道内炎症状态和病理生理学改变。通过服中药前后对这些指标的观察,既可判断中药的抗AAI效应,又可帮助阐明中药的药理学机制,具有较高的研究价值,但由于操作较复杂等原因,使推广受到一定限制。

2. 纤维支气管镜活检组织检查:根据服中药前后对气道活组织病理改变的直接观察,可以取得中药抗AAI效应的直接证据,特别是结合电镜检查有助于阐明中药对炎性细胞的作用方式,对搞清药理学机制也有帮助。

3. 气道反应性测定:由于BHR与AAI关系密切,因此通过中药治疗前后哮喘病患者气道反应性的改变,可以间接评价中药的抗AAI效应,并可以帮助判断中药对哮喘病情的改善情况。由于该方法无痛苦,很易被患者接受,而且结果也较可靠,因此是目前临床评价中药抗AAI效应的主要方法之一。

4. 迟发性哮喘反应的观察:通过对变应原吸入激发试验所诱发的LAR的观察也可以帮助评价中药的抗AAI效应。由于LAR与AAI密切相关,当中药可以抑制LAR时,即可判定其具有抗AAI效应,因此该试验可作为临床评价中药抗AAI的主要指标之一,该方法操作简便,需用设备少,适于临床应用。

二、中药药理研究:在取得临床疗效的基础上,再利用现代药理研究技术和方法进行中药的药理学探索,在动物活体和离体肺、气道观察中药抗AAI的机制和途径,结合理论分析以求得理论上的印证。虽然这方面研究有一定的难度,但有着重要的理论指导作用,并有助于中药有效成份的提取和为在细胞水平、分子生物水平的药理学打下良好的基础。目前有关抗AAI中药的作用机制的研究已走到了临床评价的前面,认为具有抗AAI性质的中药依作用途径不同可分为三类:

1. 抑制炎性细胞脱颗粒:已知可以抑制肥大细胞脱颗粒的单味中药有黄芩(主要与黄芩甙和黄芩素有

关)⁽²¹⁾、麻黄、桂枝、辛夷、细辛、牛膝等，成方有麻杏石甘汤⁽²²⁾、辛芩冲剂、生脉注射液⁽²³⁾。虽然上述中药可以抑制肥大细胞脱颗粒，但是否可抑制嗜酸性细胞和巨噬细胞脱颗粒尚不清楚，应进一步观察中药对这些炎性细胞的胞内酶系列、钙流入、表面受体和释放能力的影响，搞清其药理作用，同时应结合临床评价这些中药的抗AAI效应。

2. 拮抗炎性介质：给动物吸入某种炎性介质诱发AAI，然后观测给中药前后AAI的改变来确定其拮抗炎性介质的效应。从银杏树叶提取的银杏苦内酯(Ginkgolides)A、B、C、M、J均有较强的拮抗血小板激活因子的效应⁽²⁴⁾，其中作用最强的是银杏苦内酯B(BN 52021)可以有效地抑制LAR，也可抑制血小板激活因子诱发的嗜酸细胞、中性粒细胞的趋化活性。目前已知具有拮抗组胺等介质的单味中药有莪术、苍术、细辛、生姜等，小青龙汤⁽²⁵⁾和哮喘宁(抗敏合剂)⁽²⁶⁾也有较强的抗组胺效应。

3. 降低血清免疫球蛋白E：AAI的发生与免疫球蛋白E密切相关，而免疫球蛋白E的合成和灭活与淋巴细胞的功能有关，因此观察中药对淋巴细胞，特别是OKT₄、OKT₈、OKT₃等淋巴细胞亚群细胞功能的改变具有重要意义，应加强这方面的研究。目前已知可以降低血清免疫球蛋白E的中药有甘草、柴胡、生地等，小青龙汤⁽²⁵⁾、哮喘宁、温阳片⁽²⁷⁾也可以降低血清免疫球蛋白E的水平，但其作用机制尚需进一步研究。

参 考 文 献

1. Sly RM. Increase in death from asthma. *Ann Allergy* 1984; 53:20.
2. Cerrina J, et al. Comparison of human bronchial muscle responses to histamine in vivo with histamine and isoproterenol agonists in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:57.
3. Barnes PJ. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyper-responsiveness and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:1013.
4. Toogood JH. High-dose inhaled steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:528.
5. Metzger WJ, et al. Local allergen challenge and bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic lungs. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:433.
6. Chung KF. Role of inflammation in the hyper-reactivity of the airways in asthma. *Thorax* 1986; 41: 657.
7. Wardlaw AJ, et al. Cellular changes in blood and bronchoalveolar lavage and bronchial responsive-

- ness after inhaled PAF in man. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137(suppl): 283.
8. Marsh WR, et al. Increase in airway reactivity to histamine and inflammatory cells in bronchoalveolar lavage after the LAR in an animal model. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:875.
9. 李明华. 迟发反应研究近况. 国外医学免疫学分册 1988; 11:137.
10. Hargreave FE, et al. Late-phase asthmatic responses and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:525.
11. Connell JT. Asthmatic deaths: role of the mast cell. *JAMA* 1971; 215:769.
12. Frigas E, et al. The eosinophil and the pathology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:527.
13. De Monchy J, et al. Bronchoalveolar eosinophils during allergen induced late asthmatic reactions. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:373.
14. Kroegel C, et al. PAF induces eosinophil peroxidase release from purified human eosinophils. *Immunology* 1988; 64:559.
15. Rankin JA. The contribution of alveolar macrophages to hyperreactive airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:722.
16. Godard P, et al. Functional assessment of alveolar macrophages. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 88.
17. Evans TW, et al. Effect of PAF on airway vascular permeability: possible mechanisms. *J Appl Physiol* 1987; 63:479.
18. Cuss FM, et al. Effects of inhaled PAF on pulmonary function and bronchial responsiveness in man. *Lancet* 1986; 2:189.
19. Holgate ST, et al. Antihistamines in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:537.
20. Rafferty P, et al. Histamine and its antagonists in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 1444.
21. 梁学谦. 国外对甘草、黄芩的免疫学研究. *天津医药* 1977; 5:44.
22. 李建春, 等. 麻杏石甘汤对I型变态反应影响的实验研究. *辽宁中医杂志* 1983; 7:43.
23. 周其善, 等. 中草药免疫药理学研究概况. *生理科学* 1987; 7:165.
24. Barnes PJ. Platelet-activating factor and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:152.
25. 王筠默, 等. 小青龙汤平喘作用的研究. *中成药研究* 1982; 3:22.
26. 陈珏, 等. 抗敏合剂的药理研究. *中药通报* 1982; 7: 34.
27. 沈自尹, 等. 温阳片预防支气管哮喘季节性发作及其原理研究. *中西医结合杂志* 1986; 6(1):17.