

· 学术探讨 ·

镇咳祛痰中药复方作用的机理探讨

宫田 健¹ 义滨洋一郎¹ 甲斐 广文¹ 高滨 和夫¹ 久光正太郎² 邵墅生^{3*}

中药复方是直接从临床经验中总结出来并经多年的临床验证不断完善的,所以具有疗效稳定,副作用小及质量可靠等特点。笔者从药理学角度对麦门冬汤等中药复方的镇咳祛痰作用及其作用机理进行了探讨,并将其作用特点与同类作用的西药进行了相应的比较,以求能客观地评价此类中药复方的镇咳祛痰作用。

1 中药复方与西药镇咳作用比较

可待因或其他的合成镇咳药对正常动物镇咳作用比较强,对由呼吸道受机械性或化学性刺激引起的咳嗽以及上喉头神经受电刺激引起的咳嗽也有一定的抑制作用,另外,还有抑制延髓咳嗽中枢的作用;而中药复方如越婢加半夏汤,桂枝二越婢一汤,小青龙汤加麻杏石甘汤,由于其组方及成分上的差异对正常动物镇咳作用也不一样,麦门冬汤等对正常动物镇咳作用是较弱的,特别是对由呼吸道受机械性刺激引起的咳嗽,除小青龙汤加麻杏石甘汤外,其余中药复方作用都非常弱。

可待因或合成镇咳西药对呼吸道炎症时由递质引起的咳嗽作用较弱,此外可待因可使呼吸道炎症反应加重,并使反映呼吸道粘膜被刺激程度的上喉头神经自发放电的振幅增大;而上述中药复方对患呼吸道炎症动物的镇咳作用较强,此点通过其抑制呼吸道炎症时上喉头神经自发放电的振幅增大而得到证实^(1,2)。

2 中药复方与西药对顽固性咳嗽的作用比较

血管紧张素转换酶阻断药是一种有效的降压药,连续服用引起干咳。可待因等中枢性镇咳药对此类咳嗽无效,而麦门冬汤则可完全抑制由血管紧张素转换酶阻断药乙丙脯氨酸所引起的咳嗽加重。

血管紧张素转换酶阻断药引起的咳嗽是由于肺内缓激肽和速激肽(如 P 物质)等增加引起的。P 物质可引起支气管收缩,血管通透性增加,气管和支气管分泌功能亢进,咳反射阈值下降等,从而导致咳嗽的产生。麦门冬汤对由乙丙脯氨酸引起的咳嗽加重的抑制作用,提示麦门冬汤对向心性 C——神经纤维受体部分的缓激肽,速激肽有直接或间接的抑制作用。可待因

不能抑制由乙丙脯氨酸引起的咳嗽加重现象,对缓激肽和神经激肽 A 所引起的咳嗽的抑制作用也很弱。另外,可待因不仅不具备对炎症性递质的拮抗作用,而且可使呼吸道过敏加重^(6~8)。

3 麦门冬汤对速激肽的拮抗作用

P 物质和神经激肽 A 等速激肽可被呼吸道内中性肽链内切酶分解而失活。因而中性肽链内切酶阻断药可使速激肽引起的咳嗽作用增强。这种增强作用由正常动物和支气管炎动物模型得到了证实,可以推定中性肽链内切酶的活性强弱对咳嗽有调节作用。中性肽链内切酶阻断药本身也可诱发咳嗽,而速激肽作为内源性咳嗽诱导剂则对咳嗽起着更重要的作用。

麦门冬汤的作用机理可能与其抑制和拮抗炎症性咳嗽诱发递质的产生及游离相关。麦门冬汤及其主要成分 Ophiopogonin 可抑制由 P 物质引起的呼吸道炎症所致咳嗽增加及 Phosphoramidone 引起的咳嗽,而可待因则无此作用。此外麦门冬汤还可抑制呼吸道平滑肌的过敏性收缩及血管的通透性增加。支气管炎动物模型的气管和支气管上中性肽链内切酶的活性是正常值的 1/8~1/9,经麦门冬汤治疗 7 天后气管和支气管上中性肽链内切酶的活性又基本上回升到原来的水平。

由此可见,麦门冬汤的镇咳作用主要是由于其对速激肽受体(NK₁ 和 NK₂)的拮抗作用以及对速激肽的生成,游离和分解影响的综合作用的结果。另外,这些结果还提示,顽固性咳嗽的发病机制可能与速激肽受体特别是 NK₂ 受体有关^(3,4)。

4 清肺汤对支气管炎动物模型痰分泌以及肺表面活性物质的影响

我们让兔长期吸入二氧化硫以造成兔的支气管炎动物模型,病理组给蒸馏水为对照,治疗组用清肺汤治疗。通过解剖发现病理组兔的气管和肺的重量比正常组有显著增加,而清肺汤治疗组则增加不明显。此外,病理组兔肺可以见到白色和泡沫状粘痰贮留,治疗组兔肺粘痰贮留明显减少。从组织学方面看,病理组兔肺可观察到粘液分泌细胞明显增加,纤毛明显脱落减少,上皮细胞扁平化增多,基底膜增厚,多核白细胞特别是嗜酸性白细胞浸润等现象,而治疗组损害程度比较轻。通过对痰及其流变学和成分分析发现清肺汤治

1. 日本国立熊本大学药学系(日本 862);2. 日本熊本市久光医院;3. 中国南京中医药大学中药系

疗组和病理组两者痰的分泌量及痰的干燥重量方面都无显著差别,但治疗组痰的粘稠度明显下降。提示清肺汤具有清除呼吸道炎症,抑制粘液分泌细胞的增殖,改变痰的性质,从而达到降低痰的粘稠度的作用。肺表面活性物质的主要成分为磷脂质,对粘液纤毛的输送功能起着决定性的作用,而机理尚未阐明,本文对肺表面活性物质也进行了观察研究。发现在病理兔痰液中肺表面活性物质的主要成分磷脂酰胆碱明显减少,而鞘磷脂则明显增多。在清肺汤治疗兔的痰液中饱和的磷脂酰乙醇胺硫脂的含量明显增加,而鞘磷脂含量则明显降低。病理兔呼吸道痰液中的全磷脂质可抑制纤毛的输送功能而正常兔粘液中全磷脂质和清肺汤治疗组兔痰液中全磷脂质则可促进纤毛的输送功能。痰液中饱和的磷脂酰胆碱和饱和的磷脂酰乙醇胺硫脂具有很强的促进纤毛输送功能的作用而鞘磷脂则有很强的抑制纤毛输送功能的作用。

综上所述,清肺汤具有促进呼吸道分泌,溶解粘液,增加促进纤毛输送的饱和磷脂酰乙醇胺硫脂的产生和分泌,减少抑制纤毛输送的鞘磷脂的产生及其向呼吸道的排放,从而达到促进呼吸道粘膜修复的目的,显示了它对呼吸道的清洁和对呼吸道功能的改善的综合作用。鉴于清肺汤中含皂角甙,这些药理作用可能与皂角甙的糖皮质激素样作用及其对磷脂质合成酶的诱导作用有关⁽⁵⁾。

5 麦门冬汤对肺泡Ⅱ型上皮细胞表面活性物质分泌的作用

将服用麦门冬汤的大鼠血清和纯化培养的肺泡Ⅱ型细胞混合发生反应后,肺表面活性剂的主要成分(Dipalmitory phosphatidyl choline, PC)分泌明显增加。对照组血清的分泌作用较弱。为了排除血清酯的影响,我们将麦门冬汤冲剂直接作用于肺泡Ⅱ型细胞发现 10^{-6} g/ml的麦门冬汤冲剂即可引起肺泡Ⅱ型细胞分泌亢进, 10^{-5} g/ml的麦门冬汤冲剂则有类似 β_2 促效药特普他林的作用即支气管扩张作用。进一步提高浓度其作用并不增强,而出现封顶现象。这与中药调整内环境的稳定理论是一致的。这种封顶现象可能是由于麦门冬汤中亲脂性成分的促PC分泌作用和亲水性成分抑制PC分泌作用相互拮抗的结果,也可能与麦门冬汤对其他分泌促进剂的抑制作用有关。上述结果提示麦门冬汤对肺表面活性物质的分泌具有多方面的作用,对体内活性物质特别是病理状态下出现的介质的作用是相当复杂的。

对麦门冬汤亲脂性成分进一步研究发现,麦门冬

汤促进PC分泌作用较弱,但能明显升高细胞内CAMP的浓度。采用CAMP依赖性蛋白激酶选择性阻断药H-98进行前处理,麦门冬汤的促分泌作用则完全被抑制,这与 β_2 受体兴奋药特普他林的作用类似。使用 β 受体阻断药进行前处理,麦门冬汤的促分泌作用不受影响。由此可见,麦门冬汤促进肺表面活性物质分泌作用只是由于部分 β 受体参与的细胞内CAMP上升以及由此引起的A激酶活化所致。采用细胞内钙离子螯合剂BAPTA-AM进行前处理,发现麦门冬汤的促分泌作用也可被抑制。而BAPTA-AM虽可抑制PMA及 P_2 嘌呤受体兴奋剂ATP的作用,但对特普他林的作用没有影响。进一步采用Fura-2荧光法测定细胞内钙离子浓度,发现细胞内钙离子浓度轻度地持续上升。另外,麦门冬汤亲脂性成分对肺表面活性物质促分泌作用也受到选择性C激酶阻断药H-7和C激酶、G激酶及A激酶等阻断药HA-1004的抑制。综上所述,虽然麦门冬汤亲脂性成分促进肺表面活性物质分泌与细胞内CAMP的作用及钙离子的浓度上升有关,但也不能忽视C激酶、G激酶、A激酶等阻断药的抑制作用所产生的影响。

最近,发现麦门冬汤还可以轻微地促进大鼠肺泡Ⅱ型细胞分泌磷脂酰胆碱以及促进 β_1 肾上腺素受体的基因表达。该作用机理仍有待阐明,可能与麦门冬汤治疗慢性呼吸道疾病密切相关⁽⁶⁾。

通过对麦门冬汤等中药复方的药理研究,我们对以往不明确的呼吸道清洁的生理、病理及修复机制有了更深入的了解。随着对镇咳祛痰中药复方的进一步深入研究,人们认识呼吸道疾病的产生和发展及掌握呼吸道疾病的根治和预防方法是很有希望的。

参 考 文 献

1. 宫田 健. 末梢神经に作用する新しい視点からの镇咳药. Mebio 1992;9:113-120.
2. 奥田 拓道. 汉方药—その医药学的研究の最前线—. 东京: 中山书店, 1992:377.
3. 宫田 健. 麦门冬汤の镇咳作用—特にACE阻害药增强咳およびタキニン诱发咳に対する抑制作用について—. 现代东洋医学 1992;13:276.
4. 宫田 健. 气道炎症時の咳受容机构と麦门冬汤および麦门冬抽出ステロイドサポニンの作用——tachykinin およびneutrolendopeptidase 活性を中心に—. 炎症 1993;13:435.
5. 宫田 健. 气道分泌と药物、呼吸 1989;8:120.
6. 长野 准. 汉方と免疫、アレルギー. 东京: 株式会社医学科学出版社, 1995:122.

(收稿:1996-10-18)