

· 学术探讨 ·

哮喘病中药治疗与组织相容性复合体

张 伟¹ 赵 燕² 扈新刚²

哮喘是一种以气道高反应性(BHR)和慢性气道炎症为特征的变态反应性疾病,其患病率和病死率在很多国家都呈上升趋势,已成为严重的公共卫生问题而引起世界各国的极大关注。

1 哮喘病现代基因研究

1.1 气道高反应性的基因调控^[1] 气道高反应性(BHR)是哮喘发生和发展的一个重要因素。动物模型及人群调查研究均强烈提示其具有遗传特性。

1.2 特应性的基因调控 特应性指家族中具有变态反应的遗传倾向,包括湿疹、花粉病、哮喘和过敏性鼻炎等疾病。另外还包括组织相容性复合体基因与特应性的相关性研究。

1.3 IgE 的基因调控 血清总 IgE 水平受多种因素影响,在哮喘的发病机理中起重要作用,其遗传模式目前尚未确定。

1.4 与哮喘相关的细胞因子的基因调控 细胞因子是各种炎症细胞间重要的信息传递者,相互作用可促使气道炎症和 BHR 的发生与加重,引起血清总 IgE 水平升高。

1.5 其他与哮喘相关的基因调控 其中包括:T 细胞受体(TCR)的基因调控和 β_2 肾上腺素能受体的基因调控两个主要方面。

1.6 哮喘易感性相关基因的研究 主要包括有(1)组织相容性复合体与哮喘(2)BHR 的基因调控(3)IgE 的基因调控(4)炎症介质的基因调控(5)转录水平的调控等几个方面^[2]。

2 组织相容性复合体

主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)是编码主要组织相容性抗原的基因复合体,呈高度多态性,其编码的产物表达于多种细胞表面,称之为 MHC 分子或 MHC 抗原,参与细胞间的相互识别及诱导免疫应答,是移植排斥应用的主要靶分子。

组织相容性复合体 II 类分子,在启动免疫反应中的作用主要是向 T 细胞递呈预处理的抗原多肽,而 T 细胞则对 MHC-peptide 复合物进行识别,然后在一系列 T 细胞激活和淋巴因子的相互作用下分别启动了细胞免疫和体液免疫。MHC 分子和抗原肽的结合和递呈是免疫反应始发的关键一步,在抗原递呈过程中起关键作用,因而影响免疫反应的特异性。有关主要组织相容性复合体基因与特应性的相关性研究表明,在人类第 6 号染色体上 HLA 区域的 DR 位点(HLA-DR)存在着决定针对丢失异性抗原的免疫反应基因,其遗传方式为常染色体

显性遗传。有学者研究发现 HLA-DQ、HLA-DPB 位点的特异结合使出现特应性的相对危险度(RR)增加。Aron 等在调查法国一个大家族时发现特应性与 HLA-类分子密切相关。他们对一般人群的研究结果提示 DR4 和(或)DR1 等位基因与特应性的易感性密切相关,尤其是 DR4 等位基因,两者可能与抗原免疫反应的发生和发展有关^[3]。

其次,人们对 II 类抗原等位基因与某些特殊抗原的 IgE 高反应性之间的关系进行了研究。从大量的 HLA 与过敏性状的遗传相关性研究表明,人类第 6 号染色体上 HLA 区域的 DR 位点(HLA-DR)存在着决定对某种特异性抗原起反应的免疫反应基因,其遗传方式为常染色体显性遗传。Caraballo 等采用 PCR 技术和寡核苷酸 DNA 显示 HLA-DPB 0401 主要存在于非过敏性哮喘,而过敏性哮喘中无一例阳性,他们认为在 HLA 区存在免疫抑制基因参与调控 IgE 对抗原的免疫反应。另有研究表明,HLA 等位基因 DQB1 0503 与由异硫氰酸盐引起的哮喘密切相关,是该类哮喘的易感因素。

3 中医对哮喘病机的认识

哮喘之名首见于《丹溪心法》,但最早可追溯至《内经》“上气”、“喘息”等哮喘样的证候描述。中医理论认为,肺为五脏之华盖,其气贯百脉而通他脏,不耐寒热,称为“娇脏”,既有痰饮内伏,加上各种诱因,致哮喘反复发作。痰浊阻滞经络,血行不畅,形成瘀血,反之又使津液不行,聚为痰浊。《证治汇补·哮喘》说:“哮即痰饮之久而常发者,因内有壅塞之气,外有非时之感,膈有胶固之痰,三者相合,闭拒气道,搏击有声,发为哮喘”。其基本病理是“伏痰”遇感触动,痰随气升,气因痰阻,相互搏结,壅塞气道,肺管狭窄,通畅不利,肺气宣降失常引动停积之痰,致痰鸣如吼,气息喘促^[4]。

4 哮喘中医预防治疗与组织相容性复合体

4.1 中医预防治疗的理论 中医学拥有较为丰富的疾病预防理论和手段。《内经》中奠定的未病先防,已病防变的“治未病”理论,是中医学理论体系的主导思想之一。近年来有关中药预防哮喘的研究很多,例如:运用中医学“运气学说”理论的研究,探讨了四时气候变化、环境甚至人文背景等因素与哮喘发生的可能的内在规律性;通过对《内经》的深入研究,探讨了“五态之人”的生理病理特点并结合哮喘的遗传及免疫学发病机理,可望从中发现中医学意义上的“哮喘之人”,从而为互相预防提供更为可靠的研究对象等^[5]。很多医家主张从免疫调节预防哮喘病的发作,在临床上也取得了较好的疗效^[6]。

中医的预防理论强调“治未病”、“正气存内,邪不可干”。即在患者感受邪气尚未发病之时用药,辅助人体正气以抵抗邪气的侵袭,减少邪气对人体的影响,最终减缓哮喘的发病程度,预防哮喘病的发生。这一理论如果从现代分子生物学的角度

作者单位:1. 山东中医药大学附属医院(济南 250011);2. 山东中医药大学

通讯作者 张 伟, Tel 0531-2950414 转 6204, E-mail zhangwei_jinan@hotmail.com

看,既可认为是在人体初次接触抗原时给药,抑制组织相容性复合体的表达,减少抗原的递呈,使抗原对机体的影响减到最低,从而控制哮喘病的发作。因此,如何将组织相容性复合体的现代研究与中医预防理论相结合,将成为中西医结合预防哮喘研究新的切入点。

4.2 中药防治哮喘的机理研究 在中医预防理论的指导下,众多医家临床应用中药进行哮喘的预防治疗取得了显著的疗效,在此基础上,有关中药预防机理和免疫药理学研究取得了一定的进展,特别是近年来,在分子生物学、遗传学水平上的实验探讨亦广泛开展起来。目前研究已经证实中药对于哮喘的细胞因子,炎性介质以及细胞因子的基因转录均有明显的抑制作用。

李惠萍^[7]等研究证实,知母宁(一种从百合科植物知母中提取的天然多酚类化合物)确有类似肾上腺皮质激素样抗炎作用。其通过减少 NO 和 ET₁ 生成或许还经其他途径对哮喘发作起一定的预防作用。尤其将知母宁与地塞米松联合使用不失为一种控制哮喘发作的有效方法。上海中医药大学附属医院王宏长等^[8]对中药咳喘落进行实验研究发现本方可以使哮喘患者和哮喘豚鼠外周血和支气管肺泡灌洗液中反映气道变应性炎症的白细胞介素-4、白细胞介素-5、嗜酸性粒细胞等指标均降低。另外,能够同时降低哮喘大鼠肺组织中白细胞介素-4、白细胞介素-5 基因转录,减少其生物合成,进而抑制嗜酸性粒细胞的聚集、活化,发挥其气道炎症的作用。

兰京华^[9]运用玉屏风散化裁防治小儿虚喘 30 例,收效满意。治愈 21 例,其中用药 1 个疗程 15 例,2 个疗程 6 例,随访 3 年内未复发,显效 9 例,服药 1~2 个疗程,明显缩短复发时间约在半年以上。魏庆宇等^[10]采用卵蛋白等致敏大鼠哮喘模型,观察正常组、哮喘组和加味玉屏风散组大鼠支气管肺泡上皮细胞细胞间粘附分子(ICAM₁)的表达情况及支气管肺泡灌洗液(BALF)中 IL-5 含量的变化,以及二者之间的关系。结果显示加味玉屏风散可以显著下调 ICAM₁ 的表达,显著降低 BALF 中 IL-5 的含量。

通过多年的研究,已经证实中药对于 I 型变态反应性疾病-哮喘,免疫应答的各个环节大多具有调节作用。现代医学对哮喘的认识是一个逐步深入的过程,从宏观观察到微观、从整体到局部、从细胞因子、炎性介质到抗原递呈、从抗原递呈到组织相容性复合体及基因转录。将现代医学与中医理论相结合,对于中药的研究也应遵循逐步深入的基本原则。目前我们已经能够从细胞因子、炎性介质等分子水平证实中药的预防调节作用,那么下一步研究目标就是探讨中药如何发挥这些的机理,也就是中药对抗原递呈的影响,对组织相容性复合体的影响。在既往研究的基础上,进一步研究中药对于组织相容性复合体递呈作用的影响,必然将成为新的攻关目标。

继人类基因组计划后,后基因组时代揭开了序幕,这是生命科学发展的新阶段。只有将传统中医药的优势与现代先进的基因科学研究技术有效地结合,从基因表达水平研究阐明中药的作用机理,才能更好的发挥中医药的治疗效果,中药制剂才能拓展国内市场,走向国际市场。

参 考 文 献

- 1 刘 皓, 韩连书, 戴家熊. 哮喘相关基因研究进展. 中华儿科杂志 1997; 35(12): 668—670.
Liu H, Han LS, Dai JX. Progress of study on the asthma-related gene. Chin J Pediatr 1997; 35(2): 668—670
- 2 秦建华, 王鸾升. 哮喘遗传与基因调控研究进展. 国外医学儿科学分册 1999; 26(1): 4—7.
Qin JH, Wang LS. Progress of study on heredity of asthma and its gene regulation. Foreign Med (Fascicle of Pediatr) 1999; 26(1): 4—7.
- 3 Aron Y, Desmases-Dufeu N, Matran R, et al. Evidence of a strong, positive association between atopy and the HLA class II alleles DR4 and DR7. Clin Exp Allergy 1996; 26: 821.
- 4 刘小玲. 哮喘的病因机理与治法. 广西中医药 1999; 22(2): 32—33.
Liu XL. The pathogenic mechanism and treatment of asthma. Guangxi TCM Pharm 1999; 22(2): 32—33.
- 5 张宏伟, 罗 侃. 哮喘的中医药防治研究之我见. 陕西中医学院学报 2001; 24(17): 17.
Zhang HW, Luo K. My opinion on study of prevention and treatment of asthma by traditional Chinese medicine and pharmacy. J Shannxi TCM 2001; 24(17): 17.
- 6 朱 杰. 哮喘治疗新说. 江苏中医 1999; 20(8): 8—10.
Zhu J. New concept on treatment of asthma. Jiangsu TCM 1999; 20(8): 8—10.
- 7 李惠萍, 丁劲松, 李 明, 等. 知母宁对豚鼠哮喘的预防作用及对体内一氧化氮和内皮素的影响. 中国药理学杂志 1999; 23(34): 14—17.
Li HP, Ding JS, Li M, et al. Asthma preventive function of Asphonin on guinea mice and its effect on NO and endothelin in vivo. Chin J Med 1999; 23(34): 14—17.
- 8 王宏长, 倪 伟, 于素霞. 中药咳喘落对哮喘大鼠肺组织白细胞介素-4 5mRNA 影响及相关性研究. 广东医学 2000; 21(2): 107—109.
Wang HC, Ni W, Yu SX. Study on effect of Kechuanluo, a TCM preparation, on interleukin-4, 5mRNA of pulmonary tissue and the relationship between them. Guangdong Med 2000; 21(2): 107—109.
- 9 兰京华. 玉屏风散化裁防治小儿虚喘. 时珍国药研究 1993; 15(5): 5.
Lan JH. Prevention and treatment of infantile asthma of asthenia type with modified Yupingfeng San. Shizhen Study on TCM 1993; 15(5): 5.
- 10 魏庆宇, 李 刚, 柳 春, 等. 加味玉屏风散对哮喘大鼠支气管上皮 ICAM₁ 的表达及 BALF 中 IL-5 含量的影响. 中国实验方剂学杂志 2001; 27(7): 40—42.
Wei QY, Li G, Liu C, et al. Effect of Jiawei Yupingfeng San on the expression of ICAM₁ of bronchial epithelium and IL-5 contents in BALF in asthmatic rats. Chin J Ex Tradit Chi Recipe 2001; 27(7): 40—42.