

# 基于气道慢性炎症性疾病之肺肾气虚证型 内涵的现代认识与实践

董竞成 张红英 魏颖 段晓虹 刘宝君 孙婧 吕玉宝 陈美霞  
罗清莉 杜懿杰 曹玉雪 乐晶晶 徐一喆

中医学中的“证”指证候,为中医特有,证候是疾病发生和演变过程中某阶段以及患者当时所处特定内、外环境本质及状态的反映,它以相应的症、舌、脉、形、色、神等表现出来,能够不同程度地揭示病因及病位、病性、邪正盛衰、病势等病机内容,由诊察和思辨所得,为辨证论治提供依据。近半个多世纪的研究与实践表明,证有其现代生命科学的内涵,特别是证候与疾病结合时,其内涵就更加丰富。哮喘、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)等是临床常见的呼吸系统慢性疾病,现代医学认为,哮喘是由多种细胞和细胞组分网络关系紊乱所造成的气道慢性炎症性疾病<sup>[1]</sup>;COPD 是一种具有气流受限特征的疾病,气流受限不完全可逆、呈进行性发展,本质也是一种由多种细胞、细胞组分网络关系紊乱所造成的气道慢性炎症性疾病<sup>[2,3]</sup>,此两种各具特点的疾病,除下丘脑—垂体—肾上腺皮质(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴均可能出现多环节、多水平紊乱以外,在更广义上的机体致炎/抑炎平衡调控机制也均出现紊乱<sup>[4-10]</sup>。中医学认为肺肾两虚证是哮喘、COPD 等疾病的基础证型,其中以肺为标,以肾为本,以气、阳为要。肾阳是人一身阳气之根本,哮喘体质特点之一是肾气不足,肾虚为其基本体质,哮喘者无论临床有无肾虚见证,皆有“隐匿性肾虚证”,而肺虚特别是肺气虚则是其基本证型,故肺肾两虚特别是肺肾气虚自然成为其基础证型。复旦大学中西医结合研究所经过 60 年研究发现哮喘临床证型往往以肺气虚、肺肾气虚、肺肾阳虚等多见,又以肺肾气虚最

常见,不论发作期与缓解期,均有肺肾气虚,则是发时肺虚明显,平时肾虚为要<sup>[7, 11-15]</sup>。同样,COPD 病机为本虚标实,本虚为肺脾肾虚,标实乃风痰瘀阻,稳定期以本虚为主,多见肺肾两虚,发作期以标实为要,但肺肾两虚仍是其本。而在所谓兼具哮喘和 COPD 特征的哮喘-COPD 重叠综合征(asthma-COPD overlap syndrome, ACOS)时,临床辨证为肺肾气虚证的可能性更大,病证也往往更重。故对肺肾两虚特别是肺肾气虚证型内涵的研究十分必要,特别在呼吸系统常见慢性炎症性疾病领域。

## 1 气道慢性炎症性疾病时机体致炎/抑炎平衡调控机制的基本认识

炎症是指具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御反应,炎症产生的同时,机体即启动其固有抗炎机制,使炎症反应维持在恰当水平,如炎症反应过强或持续时间过长则可形成炎症性疾病。哮喘和 COPD 都是常见的气道慢性炎症性疾病,目前其病因和发病机制尚未完全明确,一般认为哮喘是遗传与环境因素相互作用引起的异质性疾病。哮喘气道炎症形成的机制十分复杂,经典理论认为辅助性 T 细胞 1 型(Th1)/辅助性 T 细胞 2 型(Th2)细胞失衡是哮喘发病的关键机制,哮喘患者出现以 IFN- $\gamma$  为标志的 Th1 型免疫反应减弱和以 IL-4 为标志的 Th2 型免疫反应异常增强,导致 IgE 增加和气道嗜酸性粒细胞(Eosinophil, Eos)浸润,从而形成气道慢性炎症和气道高反应性。近年来又证实 Th17 细胞和调节性 T 细胞(Treg)及其代表性细胞因子 IL-17、IL-10 等与哮喘密切相关,提出 Th17/Treg 免疫失衡也是哮喘发病机制之一<sup>[16]</sup>。除了 Th1/Th2、Th17/Treg 等失衡以外,哮喘患者往往存在 HPA 轴功能紊乱,一方面内源性糖皮质激素(glucocorticoid, GC)分泌相对或绝对不足,另一方面激素分泌的昼夜节律紊乱和作用减弱<sup>[10, 17]</sup>,而所谓机体致炎/抑炎平衡调控机制在哮喘发病中的作用也逐渐得到关注。COPD 与肺部对香烟烟雾等有害气体或颗粒的异常炎症反应有关。COPD 与 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞密切相关,CD8<sup>+</sup> T 细

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(No. 2009CB523000);国家自然科学基金项目(No.81173390);国家自然科学基金项目(No.81302931)

作者单位:复旦大学附属华山医院中西医结合科(复旦大学中西医结合研究所)(上海 200040)

通讯作者:董竞成, Tel: 021-52888301, E-mail: jcdong2004@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.05.0521

胞发挥效应及其所受调节的机制是 COPD 炎症持续放大且戒烟后也不能缓解的关键<sup>[2]</sup>, 对其在 COPD 炎症中作用及机制的研究有助于突破 COPD 治疗的难点。Th1/Th2 失衡在 COPD 发病中也有关键作用, 目前多数学者认为 COPD 属 Th1 优势型, 这似乎与哮喘截然相反, 但也有研究认为 COPD 为 Th2 优势型。近年来还发现和哮喘一样, Th17/Treg 失衡也是 COPD 发病的重要机制之一<sup>[18-21]</sup>。同样, COPD 长期的慢性炎症状态及抑郁等, 也可致 HPA 轴功能紊乱, 从而加重机体致炎/抑炎平衡调控机制失衡。而在 ACOS 患者, 由于兼具哮喘和 COPD 几乎所有特征, 因此, 此时机体的致炎/抑炎平衡调控机制的紊乱也就更加明显, 故现代医学强调 ACOS 可以按照哮喘的治疗原则治疗。

哮喘、COPD 均属炎症性疾病, 多种炎症细胞、细胞因子和信号通道等的异常与其发生、发展相关, 另外和神经、内分泌与免疫系统也有关联(图 1)。慢性炎症持续存在, 内因之一是机体固有抗炎机制紊乱, HPA 轴是机体应激和固有抗炎机制的主要环节, 也是机体致炎/抑炎平衡调控机制的关键组分之一, GC 为其终末产物, 通过与细胞浆中的糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)结合, 发挥其调节机体代谢、免疫、炎症等重要作用。临床研究发现, 近半数哮喘、COPD 患者可能出现基础皮质醇水平下降, 并且这一下降趋势随着病情急性加重而愈加明显, 同时肾上腺皮质对促肾上腺皮质激素(ACTH)的反应性降低, 即 HPA 轴出现抑制现象, 经过治疗, 患者 HPA 轴功能可以恢复正常, 同时炎症时多种细胞因子如 IL-6 和 TNF- $\alpha$ , 可通过上调 HPA 轴, 刺激 GC 合成增加, 后者使炎症性细胞因子分泌量下降, 此负反馈导致 GC 合成减少, 解除对免疫细胞的抑制, 然后炎症性细胞因子分泌又会增加, 再促进 GC 的合成<sup>[10]</sup>。由此可见, 炎症状态下机体致炎和抑炎机制之间存在交叉对话, 但其具体的炎症细胞、细胞因子、HPA 轴功能变化及相应信号转导通路仍不十分明确, 不同病之间炎症状态的差异性也不十分明确。研究表明, 哮喘、COPD 等疾病或炎症相关性疾病多是炎症过度与 HPA 轴功能等紊乱并存, 甚至形成恶性循环, 从而使机体致炎/抑炎平衡机制严重失衡, 造成疾病迁延难愈<sup>[22-26]</sup>。

## 2 中医肺肾气虚证型之源流

在经脉连属上, 肾脉连肺最为独特, 心、肝、脾、肾四脏, 惟有肾经主脉上入肺中。如《灵枢·经脉》中“肾足少阴之脉, 其直者, 从肾上贯肝膈, 入肺中”, 《灵枢·本输》“少阴属肾, 肾上连肺, 故将两脏”, 《素问·

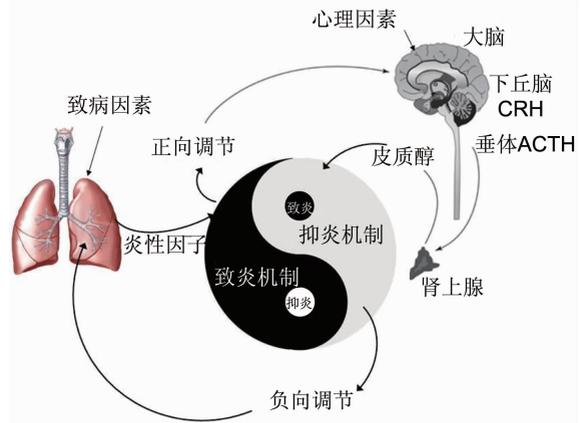


图 1 致炎与抑炎机制之间交叉对话图

病能”“少阴脉贯肾络肺”, 《素问·水热穴论》“少阴者, 冬脉也, 故其本在肾, 其末在肺”。肾关乎喘咳, 自《内经》即有记载: 如《灵枢·经脉》中“肾足少阴之脉, 是动则病, 面如漆柴, 咳唾则有血, 喝喝而喘。”《素问·逆调论》中“肾者, 水脏, 主津液, 主卧与喘也。”宋·杨士瀛《仁斋直指方论》首次提出: “肺出气也, 肾内(内, 古通纳,) 气也, 肺为气之主, 肾为气之本。凡咳嗽暴重, 引动百骸, 自觉气从脐下逆奔而上者, 此肾虚不能收气归元”。其“肾内气”之说, 为哮喘久病补肾疗法提供了一个新的理论。《素问·五藏生成》曰: “诸气者, 皆属于肺。”《素问·六节藏象论》曰: “肺者, 气之本。”肺主气司呼吸, 肺的呼吸调匀是气的生成和气机调畅的根本条件, 如肺的呼吸功能失常, 势必影响一身之气的生成和运行, 导致“肺气虚”, 出现少气乏力, 稍有劳作则气喘吁吁, 呼吸气促等。肾虚即指肾的阴阳精气亏虚, 症状可见腰膝酸软、神疲乏力、头晕耳鸣、失眠健忘、心悸气短、耳聋耳鸣、面浮肢肿等。肺肾两虚指肺肾两脏并见虚证, 肺肾为母子关系, 二脏生理相互协同、病理相互影响, 一脏虚弱可导致另一脏不足, 致肺肾两虚, 常有肺肾阴虚和肺肾气虚之别。肺肾阴虚以咳嗽, 潮热盗汗, 五心烦热, 腰膝酸软, 遗精为主症; 肺肾气虚以咳嗽气短, 畏寒肢冷, 自汗, 阳痿, 或见浮肿为主症。

## 3 气道慢性炎症性疾病肺肾气虚证型内涵的临床研究

杨春华等<sup>[27]</sup>对近 10 年来 7668 例哮喘患者的证候类型分布规律进行了研究, 发现哮喘缓解期肺肾气虚证者居多。张伟等<sup>[28]</sup>对 305 例 COPD 住院病人进行了证型分析, 发现临床常见证型以肺脾两虚、肺肾两虚及肺脾肾俱虚为主。可见肺肾两虚是哮喘、COPD 等疾病的临床基础证型, 究其原因, 一方面是先天禀赋不足, 另一方面是哮喘、COPD 均为慢性疾病, 长期

反复发作,久病及肾,肾气受损;而肺虚则是哮喘、COPD 等的基本证型。

结合机体致炎/抑炎平衡调控机制的认识,本团队的研究表明哮喘患者诱导痰中致炎细胞因子等水平升高,而伴肺肾气虚证型者,升高尤为明显,如肺肾气虚哮喘组血 IgE、痰嗜酸粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)升高;COPD 组表现为血和痰 TGF- $\beta$  升高,抑炎细胞因子水平下降。唾液分析研究表明,哮喘和 COPD 患者 HPA 轴功能存在多水平、多环节紊乱,伴肺肾气虚证型者,此种紊乱更加明显,出现 CRH、ACTH 和 GC 的分泌及昼夜节律异常,且患者血、唾液、尿皮质醇等指标相关性良好,诱导痰与血清炎性因子的相关性也非常紧密<sup>[29, 30]</sup>。本团队在临床实践中还发现,哮喘、COPD 患者抑郁障碍的发生率明显高于正常人<sup>[10, 25]</sup>。抑郁症的发病过程与炎症和 HPA 轴功能紊乱密切相关,研究发现,抑郁症患者 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  等炎性因子水平升高,这些炎性因子能刺激下丘脑,激活 HPA 轴,长期与反复的刺激可导致 HPA 轴过度激活与功能紊乱。哮喘、COPD 患者伴有抑郁时炎症因子升高尤为显著,HPA 轴功能紊乱趋势更为明显,机体致炎/抑炎平衡调控机制的失衡也更加突出。同时伴抑郁的哮喘、COPD 患者 IFN- $\gamma$  均明显降低,哮喘伴抑郁组血和痰 IgE、ECP 升高,COPD 伴抑郁组则表现为血和痰 IL-6、TGF- $\beta$  升高。肺肾气虚证与抑郁密切相关,哮喘、COPD 患者合并抑郁时,中医辨证为肺肾气虚的可能性更大,反之,哮喘、COPD 患者辨证为肺肾气虚,其伴抑郁的可能性也更大。以免疫因素为主导的气道慢性炎症学说还不能完全反映哮喘、COPD 发病机制的全貌,以 HPA 轴为代表的机体致炎/抑炎平衡调控机制的改变在此类疾病中的作用日益受到重视,特别是辨证为肺肾气虚证型者。HPA 轴功能低下或紊乱,多种致炎因子升高,抑炎因子降低,致炎的信号通路与转录因子等的功能增强,抑炎的信号通路与转录因子等的功能减弱,机体致炎/抑炎平衡调控机制失衡等变化,很可能是肺肾气虚证型的现代生命科学基础。总之,临床上,“异病同证”的“证”是有物质基础的,如肺肾气虚证型的哮喘、COPD 患者 HPA 轴功能明显降低或呈现紊乱趋势,主要表现为反映 HPA 轴功能的 CRH 和 GC 降低;反映 Th1/Th2 状态的 IFN- $\gamma$  与 IL-4 失衡和反映 Th17/Treg 状态的 IL-10 降低与 IL-17 升高,机体致炎/抑炎平衡调控机制失衡(图 2)。“异病同证”的“证”其物质基础并非完全相同,有共性也有个性,如肺肾气虚哮喘组血 IgE、痰 ECP 升高,肺肾气虚

COPD 组则表现为血和痰 TGF- $\beta$  升高,异病前提下的同证在病理生理改变上必有其相同和不同之处,从而表现出共性与个性。

#### 4 气道慢性炎症性疾病肺肾气虚证型内涵的实验研究

根据中医学肺肾相关理论,以卵白蛋白(OVA)致敏并激发制备大鼠慢性哮喘研究结果显示,哮喘反复发作时,除气道炎症外,大鼠 HPA 轴紊乱,CRH mRNA 和血浆 ACTH 和 CORT 表达下调;慢性哮喘大鼠 IL-4、IL-6 明显升高,IFN- $\gamma$  明显降低,呈 Th2 优势型免疫功能紊乱,出现所谓肺病及肾而致“肺肾两虚”的表现;除了炎症的表现以外,急性的哮喘模型(OVA 共激发 2 周,中间休息 1 周)血浆皮质酮水平和下丘脑 CRH mRNA 水平显著升高;慢性哮喘模型(OVA 连续激发 3 周)血浆皮质酮和下丘脑 CRH mRNA 水平显著下降<sup>[4]</sup>,说明哮喘 HPA 轴功能状况与造模时间长短相关,可能存在一个从增强到减弱的转变过程。鉴于肺肾两虚证型在哮喘疾病中的重要性,本团队试图建立病证结合动物模型,在建立肾虚证的基础上,结合 OVA 致敏激发建立了肾虚哮喘大鼠模型<sup>[31]</sup>,该动物模型有消瘦、精神萎靡、蜷缩弓背、自主活动减少、反应迟钝等虚证表现;旷场活动减少,对糖水偏爱程度下降,饮水量、饮水量减少;出现 HPA 轴、交感/副交感神经功能紊乱。补肾要药淫羊藿可改善哮喘大鼠转录因子 T-bet/GATA-3 比例,扭转 Th1/Th2 失衡,改善气道炎症。淫羊藿苷可下调 Eos 表面 CCR3 和 Eotaxin 表达,抑制 Eos 趋化,减轻 Eos 浸润及气道炎症。淫羊藿苷对哮喘性炎症具有显著的抑制作用,该作用可能与调节 Th1/Th2、Th17/Treg 失衡相关。淫羊藿苷对炎症正向调控通路 NF- $\kappa$ B 通路有明显抑制作用,对炎症负向调控通路(PI3K-Akt 通路)具有激活作用,可在细胞分子水平增加内源性抗炎物质-磷酸化 Akt 蛋白表达<sup>[32, 33]</sup>。本团队的研究结果发现淫羊藿苷和黄芩苷能减少肺组织中 TGF- $\beta$ 1、VEGF 两种蛋白的表达水平,有效的缓解哮喘小鼠模型的气道重塑。

COPD 动物实验研究结果显示,除了致炎和抑炎因子紊乱外,HPA 轴受损明显,且比哮喘动物更严重。研究发现组蛋白去乙酰化酶 2(histone deacetylases, HDAC2)与 COPD 炎症关系密切,随着 COPD 进展,HDAC2 活性与表达减少,且与炎症反应刺激后 TNF- $\alpha$ 、IL-8、NF- $\kappa$ B 等表达增加相关<sup>[34]</sup>。COPD 患者 HDAC2 下降,核因子 E<sub>2</sub> 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2-related factor, Nrf2)乙酰化活性随之减弱,抗氧化能力减低<sup>[35]</sup>。此外,GC

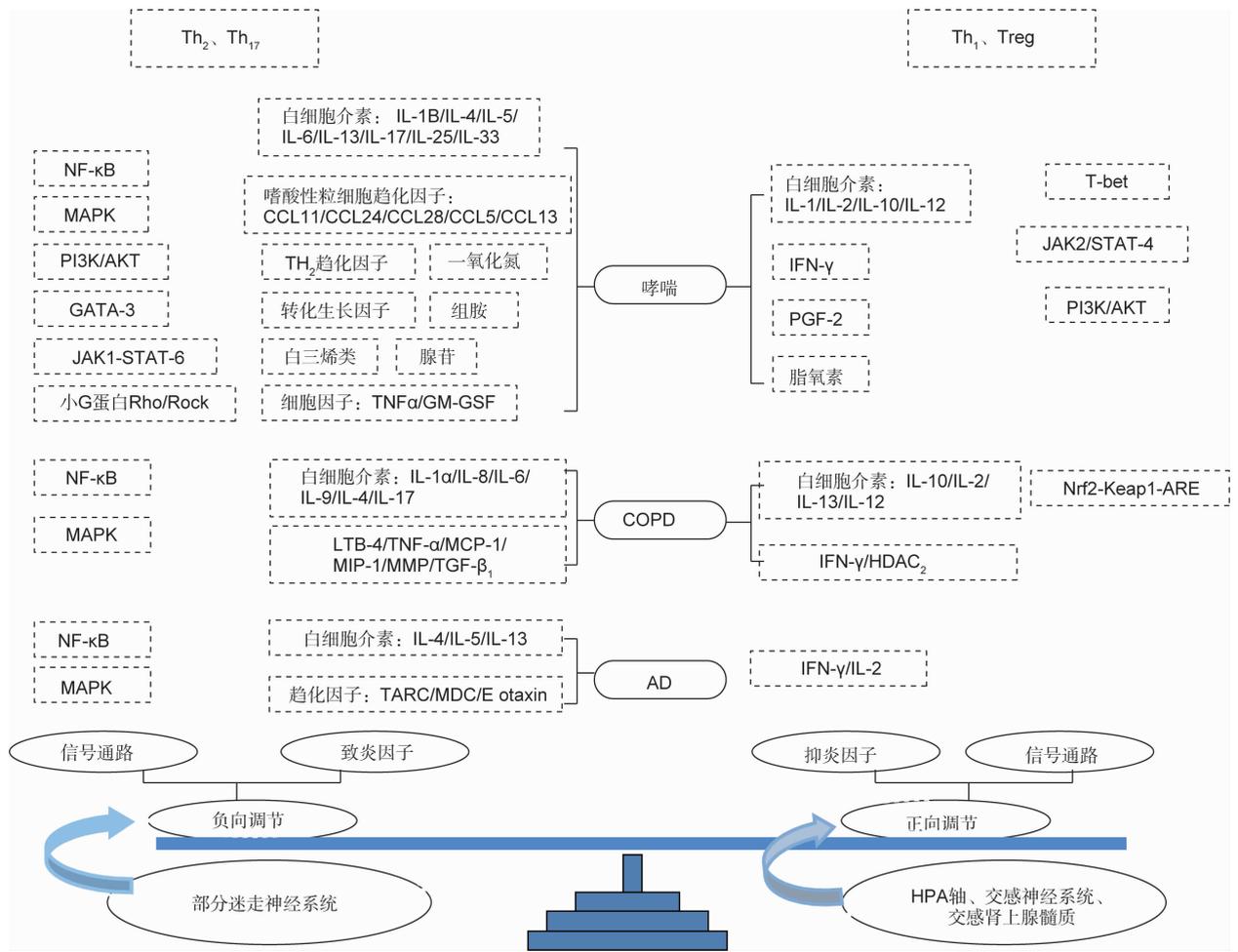


图2 若干慢性炎症性疾病时人类致炎/抑炎平衡调控机制简示图

对 COPD 抗炎效果减弱,可能与 COPD 患者 HDAC2 表达减弱、出现 GC 抵抗相关,如果提高 HDAC2 表达,促进 GR 去乙酰化,下调 NF- $\kappa$ B 表达,可恢复 GC 敏感性,提高其抗炎作用<sup>[36]</sup>。本团队进一步开展了相关研究,体内实验结果表明:黄芩苷、淫羊藿苷等均能改善肺功能,拮抗气道炎症,调节致炎/抑炎因子失衡,黄芩苷能够提高 HDAC2 活性,淫羊藿苷干预组 GR 蛋白表达水平增加。体外实验结果显示:黄芩苷能有效抑制 IL-8 水平,恢复 HDAC2 蛋白表达<sup>[5]</sup>。氧化应激是 COPD 的一个重要发病机制。本团队研究发现,COPD 模型组大鼠出现严重的氧化/抗氧化失衡,而淫羊藿苷、黄芪甲苷及其组分复方干预后,可重建氧化/抗氧化失衡,大鼠气道炎症与重塑、肺功能均得到改善并可能通过 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路减轻 COPD 大鼠的氧化应激和气道重塑。上述作用得到多次重复,有些研究结果显示相关中药及其组分抗炎、抗重塑作用与地塞米松、N-乙酰半胱氨酸作用相近。

控机制关系的研究涉及较少。因此,本团队随即设计了 COPD 伴哮喘大鼠模型,观察 COPD 合并哮喘大鼠模型气道炎症、致炎/抑炎平衡调控机制的变化及补肾益气中药(淫羊藿、黄芪)对其的干预作用。研究结果显示 COPD 伴哮喘和 COPD 大鼠模型均存在 HPA 轴功能低下与紊乱,以前者为甚。IL-8、TNF- $\alpha$  是参与 COPD 伴或不伴哮喘气道慢性炎症过程的重要细胞因子。IL-8 也可能参与了哮喘反复发作的炎症过程。在 COPD 伴哮喘气道慢性炎症过程中,IL-4 可能参与其中。由仙灵脾与黄芪组成的补肾益气方可以改善 HPA 轴功能,调节机体免疫,改善 COPD 伴哮喘大鼠模型的肺功能,并有抑制炎症因子的能力<sup>[4]</sup>。

许多炎症性疾病都需要激素治疗,如哮喘、COPD 急性发作等,而激素的大剂量、长期使用有诸多不良反应,特别是 HPA 轴受损。补肾中药淫羊藿不仅可改善哮喘 Th1/Th2 细胞失衡,还可增加下丘脑 CRH mRNA,从而改善哮喘 HPA 轴功能<sup>[15]</sup>。补肾中药对 HPA 轴相关的炎症因子 IL-6 等作用较弱,故推测补肾中药主要是调节神经内分泌轴,其作用靶点可能是

本团队既往对 COPD 伴哮喘与致炎/抑炎平衡调

下丘脑及海马等。海马为 HPA 轴功能调节的重要组成部分,不仅参与调节 HPA 轴昼夜节律,而且参与了 HPA 轴应激反应的负反馈调节。Liu B, Zhang H 等<sup>[37, 38]</sup>研究发现淫羊藿苷对皮质酮诱导的海马神经元及下丘脑神经元损伤有保护作用,说明补肾中药不仅对 HPA 轴有改善作用,而且对其更高位调节系统海马也有调节作用。由于补肾药如淫羊藿及其主要活性成分对 HPA 轴的作用广泛,涉及到多水平,多环节,鉴此,依据生物学的规律,本团队认为下丘脑和海马作为 HPA 轴的高位调节中枢,有可能是补肾益气方特别是其中补肾药的作用所在。

### 5 基于转化医学的以药测证、以药验证

补肾是中医临床重要的治则,沈自尹院士 20 世纪 60 年代注意到现代医学全然不同的 6 种疾病,在疾病的某个阶段都有肾虚的症状,异病同治,采用相同的补肾药可提高疗效,特别是补肾法对哮喘防治有较好的效果,尤其是哮喘季节性发作的预防,提示上述疾病可能有其共同的物质基础<sup>[39]</sup>。深入研究发现,肾阳虚患者尿 17 羟皮质醇明显降低,从肾上腺皮质功能往上追溯,将肾阳虚解释为 HPA 轴功能的多环节、多层次紊乱。董竞成等<sup>[40]</sup>早期的临床研究发现,补肾益气中药(寿而康片)联合吸入型糖皮质激素既可增强中重度哮喘疗效(有效率 92.2% 高于对照组的 81.1%),又可提高激素依赖型哮喘患者口服激素撤除成功率(成功撤除率为 70%,高于对照组的 44%),其中改善肺通气功能和增加肾上腺皮质储备功能是其疗效机理。董竞成等<sup>[41]</sup>随后的研究表明,气虚证主要与免疫紊乱、炎症失控有关,肺肾气虚证可能还与机体整个致炎/抑炎平衡调控机制紊乱有关;补肾益气方药能够治疗炎症性疾病,如哮喘、COPD 等,其初步机理是补肾益气药作用于 HPA 轴和炎性反应网络中心等环节的疗效靶位群,重塑机体致炎/抑炎平衡调控机制的失衡,其中补肾药主要作用于 HPA 轴等疗效靶位群,而益气药主要作用炎症反应等疗效靶位群,并能调节 HPA 轴功能和炎症反应之间的关系,且补肾益气药可能有协同作用。为了验证基础研究的相关成果,董竞成等根据“异病同证同治”理论及“发时治肺兼顾肾”、“平时治肾兼顾肺”、“以肺治肾”、“以肾治肺”等治则,按照循证医学 I 级证据设计了系列的临床研究,其中关于 COPD 的 RCT 研究结果显示,补肾益气方(该方主要由补肾要药淫羊藿和益气要药黄芪组成)和补肾防喘片(该药主要由淫羊藿、补骨脂、熟地黄、菟丝子、山药、陈皮、附子组成)能改善中医相关证候,减少 COPD 患者急性加重次数,改善肺功能和 HPA

轴功能,提高机体内在抗炎能力,重塑致炎/抑炎调控机制的平衡<sup>[21]</sup>,全文于 2014 年发表在 PLoS One 杂志<sup>[16, 42]</sup>。对于此项临床研究,2014 年 9 月我国著名的呼吸病专家钟南山院士在第十五次全国呼吸病学学术会议上给予了高度的评价:此工作是相关领域中中医药迄今为止最规范的研究,是一项关于中医药防治 COPD 走向世界的中国研究,为中医药防治 COPD 提供了最充分的循证医学依据。另外,针对哮喘发作期和缓解期的两个 RCT 研究也获得了相似的结果。

### 6 补肾益气方药相关药效物质基础研究

根据相关临床和基础研究的结果,董竞成等开展了补肾益气方药药效物质基础研究(图 3),经单味药及复方颗粒剂成分分析,动物口服颗粒剂、提取物和药效部位体内代谢及组织分布等研究,结合药效筛选,初步确定补肾益气方药效物质主要为:黄芪甲苷、毛蕊异黄酮苷、芒柄花苷、淫羊藿苷、宝藿苷-I、朝藿定 C、朝藿定 B、益母草苷和毛蕊花糖苷。给予大鼠灌胃补肾益气颗粒剂后,在肺组织中共检测到 18 个化学成分,其中包括 4 个原形成分,分别为红车轴草素-7-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷(黄芪)、黄芪甲苷(黄芪)、宝藿苷-I(淫羊藿)和 8-表番木鳖酸(地黄),初步鉴别出毛蕊异黄酮苷葡萄糖醛酸结合物(黄芪)、大豆苷元葡萄糖醛酸结合物(黄芪)、大豆苷元硫酸结合物(黄芪)、毛蕊异黄酮葡萄糖醛酸结合物(黄芪)、芒柄花素葡萄糖醛酸结合物(黄芪)、脱水淫羊藿素葡萄糖醛酸结合物(淫羊藿)等 14 个代谢产物;在肾组织中检测到 9 个化学成分,其中原形成分为地黄苦苷元(地黄),初步鉴别出大豆苷元硫酸结合物(黄芪)、毛蕊异黄酮葡萄糖醛酸结合物(黄芪)、芒柄花素葡萄糖醛酸结合物(黄芪)、2'-羟基-7, 3', 4'-三甲氧基异黄烷葡萄糖醛酸结合物(黄芪)等 8 个代谢产物<sup>[43]</sup>。研究还表明复方有效成分可到达主要病变所在脏器,这些成分与药效的产生可能有一定的关联。健康受试者口服补肾益气颗粒剂后体内成分分析结果显示,与空白生物样品及补肾益气颗粒剂相比,在人血浆中检测到 3 个代谢产物,均来自于黄芪,分别为 10-羟基-3, 9-二甲氧基紫檀烷或 3 羟基, 9, 10-二甲氧基紫檀烷葡萄糖醛酸结合物、7, 2'-羟基-3', 4', -二甲氧基-异黄烷或 8, 2'-二羟基-7, 4'-二甲氧基异黄烷葡萄糖醛酸结合物和芒柄花素或 3'-羟基-4'-甲氧基异黄酮硫酸结合物。在人尿样中检测到 7 个原形成分和代谢产物,来自于黄芪和淫羊藿,分别为去甲四氢淫羊藿素葡萄糖醛酸结合物、淫羊藿苷 C/淫羊藿次苷 C、龙胆黄素、山奈素-4-甲醚-3-葡萄糖苷葡萄糖醛酸结合

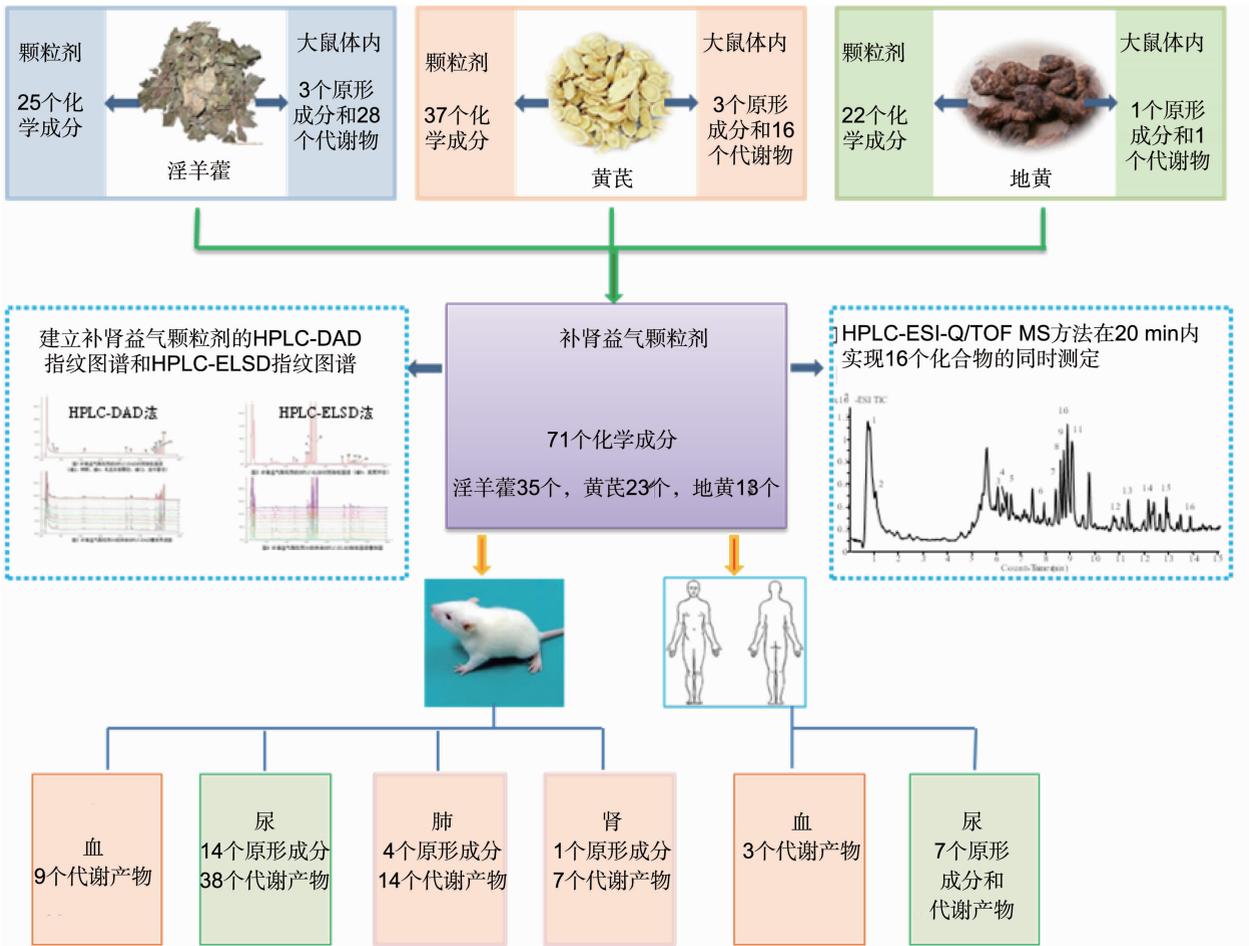


图3 补肾益气颗粒药效物质基础研究图

物、7-羟基-4',6-二甲氧基异黄酮葡萄糖醛酸结合物、红车轴草素葡萄糖醛酸结合物和7-甲氧基-3',4',5-三羟基二氢异黄酮葡萄糖醛酸结合物。

### 7 总结

哮喘、COPD等气道慢性炎症性疾病常伴肺肾气虚证型,机体致炎/抑炎平衡调控机制的失衡是此类病证的主要背景之一,系统的临床和动物实验研究均表明,伴肺肾气虚证型的哮喘及COPD等患者,往往炎症更加明显,HPA轴功能受损更加严重,机体致炎/抑炎平衡调控机制失衡更加复杂。中医补肾益气方药干预疗效确切,补肾益气方药可调节Th1/Th2与Th17/Treg失衡,纠正HPA轴和免疫功能紊乱,从而减轻气道慢性炎症,控制和改善哮喘、COPD症状,其中补肾药淫羊藿等侧重于调节HPA轴,益气药黄芪等侧重于调节免疫,而补肾益气方药则具有重塑机体致炎/抑炎平衡调控机制失衡的作用,且相关疗效的显现可能具有延迟性,这为中医异病同治理论科学内涵的诠释提供了科学依据。药效物质基础研究表明,补肾益气

方药干预哮喘等气道慢性炎症性疾病,其发挥药效的成分主要来自补肾药淫羊藿和益气药黄芪,且主要的药效成分可到达主要病变脏器,这些成分与药效的发挥可能存在一定的关联。

### 参 考 文 献

- [1] Global Strategy for Asthma Management and Prevention [OL]. <http://www.ginasthma.org/>. GINA Report 2014 update.
- [2] Holloway RA, Donnelly LE. Immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cur Opin Pulm Med*, 2013, 19(2): 95-102.
- [3] Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: insights from recent research [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2007, 4(7): 512-521.
- [4] Cai C, Zhang HY, Le JJ, et al. Inflammatory airway features and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in asthmatic rats combined with

- chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin Med J*, 2010, 123(13): 1720-1726.
- [5] Li L, Sun J, Xu C, et al. Icariin ameliorates cigarette smoke induced inflammatory responses via suppression of NF-kappaB and modulation of GR *in vivo* and *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e102345.
- [6] Du YJ, Li B, Zhang HY, et al. Airway inflammation and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in asthmatic adults with depression [J]. *J Asthma*, 2013, 50(3): 274-281.
- [7] 董竞成, 石志芸, 沈自尹, 等. 大剂量皮质类固醇吸入加补肾中药治疗激素依赖型哮喘的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 1994, 14(8): 458-461.
- [8] 沈自尹, 董竞成, 蔡定芳, 等. 改善肾上腺皮质功能在某些疾病恢复过程中的重要作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(4): 364-367.
- [9] 董竞成, 赵福东, 谢瑾玉, 等. 黄芪对哮喘大鼠神经内分泌免疫网络相关指标的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(7): 619-622.
- [10] 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): 524-527.
- [11] 董竞成, 李明, 管一晖. 不同剂量皮质类固醇吸入治疗支气管哮喘作用的对比观察[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 1998, 21(5): 58.
- [12] 董竞成, 石志芸, 崔玉林, 等. 大剂量皮质激素吸入治疗激素依赖型哮喘的临床观察[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 1995, 18(3): 152-154, 190.
- [13] 张红英, 董竞成, 弓唯一. 肺肾两虚证与若干呼吸系统常见病[J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 40(4): 656-660.
- [14] 吕玉宝, 莫淑明, 董竞成. 中医肺肾相关的现代研究进展[J]. *世界中医药*, 2013, 8(7): 734-737.
- [15] 宫兆华, 董竞成, 谢瑾玉, 等. 补肾益气药调节哮喘大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴及白细胞介素-6 功能紊乱的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(4): 348-351.
- [16] Wang J, Wu J, Kong L, et al. Bushen Yiqi Formula strengthens Th1 response and suppresses Th2-Th17 responses in RSV-induced asthma exacerbated mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(1): 131-147.
- [17] 董竞成, 赵福东, 谢瑾玉, 等. 黄芪对哮喘大鼠神经内分泌免疫网络相关指标的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(7): 619-622.
- [18] Tan DB, Fernandez S, Price P, et al. Impaired function of regulatory T cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Immunobiology*, 2014, 219(12): 975-979.
- [19] Kalathil SG, Lugade AA, Pradhan V, et al. T-regulatory cells and programmed death 1 + T cells contribute to effector T-cell dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(1): 40-50.
- [20] Limon-Camacho L, Solleiro-Villavicencio H, Pupko-Sissa I, et al. Regulatory T cells in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Arch Cardiol Med*, 2013, 83(1): 45-54.
- [21] Lane N, Robins RA, Corne J, et al. Regulation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of regulatory T cells and Th17 cells [J]. *Clin Sci*, 2010, 119(2): 75-86.
- [22] Price J, Lenney W, Duncan C, et al. HPA-axis effects of nebulised fluticasone propionate compared with oral prednisolone in childhood asthma [J]. *Respir Med*, 2002, 96(8): 625-631.
- [23] Nelson HS, Stricker W, Casale TB, et al. A comparison of methods for assessing hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in asthma patients treated with inhaled corticosteroids [J]. *J Clin Pharmacol*, 2002, 42(3): 319-326.
- [24] Rosenberg SL, Miller GE, Brehm JM, et al. Stress and asthma: novel insights on genetic, epigenetic, and immunologic mechanisms [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(5): 1009-1015.
- [25] Du YJ, Yang CJ, Li B, et al. Association of pro-inflammatory cytokines, cortisol and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 46: 141-152.
- [26] Newton R, Leigh R, Giembycz MA. Pharmacological strategies for improving the efficacy and therapeutic ratio of glucocorticoids in inflammatory lung diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 125(2): 286-327.
- [27] 杨春华, 高振, 李凤森, 等. 近 10 年哮喘患者证候分布规律及所用中药的文献研究 [J]. *江苏中医药*, 2010, 42(7): 52-54.
- [28] 张伟, 李刚, 涂晓龙. 从 305 例 COPD 虚证患者临床参数看母病及子 [J]. *辽宁中医杂志*, 2006, 33(10): 1223-1224.
- [29] 曹玉雪, 董竞成, 杜懿杰, 等. 支气管哮喘“寒痰”与“热痰”证型微观辨证指标及其炎症特点 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(8): 828-832.
- [30] Cao Y, Gong W, Zhang H, et al. A comparison of serum and sputum inflammatory mediator pro-

- files in patients with asthma and COPD [J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(6): 2231–2242.
- [31] Li B, Luo QL, Nerahmat M, et al. Establishment and comparison of combining disease and syndrome model of asthma with kidney yang deficiency and abnormal Savda [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013; 658364.
- [32] Xu CQ, Le JJ, Duan XH, et al. Molecular mechanism of icariin on rat asthmatic model [J]. *Chin Med J*, 2011, 124(18): 2899–2906.
- [33] Xu CQ, Liu BJ, Wu JF, et al. Icariin attenuates LPS-induced acute inflammatory responses: involvement of PI3K/Akt and NF-kappaB signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 642(1–3): 146–153.
- [34] Mroz RM, Noparlik J, Chyczewska E, et al. Molecular basis of chronic inflammation in lung diseases: new therapeutic approach [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2007, 58 (Pt 5): 453–460.
- [35] Mercadola N, Thimmulappab R, Thomasa CM, et al. Decreased histone deacetylase 2 impairs Nrf2 activation by oxidative stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(2): 292–298.
- [36] Ito K, Yamamura S, Essilfie-Quaye S, et al. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-κB suppression [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(1): 7–13.
- [37] Zhang H, Liu B, Wu J, et al. Icariin inhibits corticosterone-induced apoptosis in hypothalamic neurons via the PI3-K/Akt signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(5): 967–972.
- [38] Liu B, Zhang H, Xu C, et al. Neuroprotective effects of icariin on corticosterone-induced apoptosis in primary cultured rat hippocampal neurons [J]. *Brain Res*, 2011, 1375: 59–67.
- [39] 董竞成, 石志芸, 沈自尹, 等. 大剂量皮质类固醇吸入加补肾中药治疗激素依赖型哮喘的临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1994, 14(8): 458–461.
- [40] 董竞成, 沈自尹, 王文健, 等. 寿而康和大剂量二丙酸倍氯米松治疗慢性阻塞性肺病的临床研究 [J]. *中西医结合杂志*, 1991, 11(10): 585–588.
- [41] 赵福东, 董竞成, 谢瑾玉, 等. 补肾、益气中药对哮喘模型大鼠神经内分泌免疫网络若干指标的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(8): 715–719.
- [42] Wang G, Liu B, Cao Y, et al. Effects of two Chinese herbal formulae for the treatment of moderate to severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103168.
- [43] Nurahmat M, Chen M, Luo Q, et al. Rapid characterization and determination of multiple components in Bu-Shen-Yi-Qi-Fang by high-performance liquid chromatography coupled to electrospray ionization and quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2014, 37(23): 3509–3517.

(收稿: 2014-11-28 修回: 2015-03-03)

## 中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

近日, 中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号, 可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、《Chinese Journal of Integrative Medicine》的热点文章信息, 同时可查看两本期刊的全文信息, 欢迎广大读者订阅。

