

· 学术探讨 ·

卫气营血传变规律与重症流感机体免疫功能的相关性及中药防治流感的策略

朱海燕¹ 力 弘² 史训龙¹ 陈道峰³

摘要 重症流感属中医学温病范畴,辨证以卫气营血辨证为纲。本文针对卫分证、气分证、营分血分证的病机与机体抗病毒的免疫调控的相关性进行了阐释,认为卫分、气分证候阶段,是免疫调控药物能有效发挥治疗流感作用的阶段。若将温病辨证与中药药理有机结合起来应用,既辨证,又辨明其免疫调节药理,对临床上中药的选择大有裨益,是中医药与现代医学结合的一种方式。

关键词 卫气营血辨证;温病;重症流感;免疫调节

Correlation between Wei-Qi-Ying-Xue Syndrome Differentiation Transmission Principles and Immunologic Function in Severe Influenza and Prevention and Treatment Strategies with Chinese Herbs
ZHU Hai-yan¹, LI Hong², SHI Xun-long¹, and CHEN Dao-feng³ 1 Department of Microbiological and Biochemical Pharmacy, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai (201203); 2 Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai (201203); 3 Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai (201203)

ABSTRACT Severe influenza is categorized in febrile diseases of traditional Chinese medicine (TCM). In clinic, the treatment based on syndrome differentiation for influenza followed the principles of Wei-Qi-Ying-Xue syndrome differentiation. The correlation between the pathogenesis of Wei-Qi-Ying-Xue different phase syndrome and antiviral immunity regulation were elucidated in detail in the present article. It was demonstrated that wei and qi phase syndrome were the most important intervention stage by TCM medicines exerting immune-modulating activities in severe influenza disease. The organically combination of Wei-Qi-Ying-Xue syndrome differentiation and immune pharmacological activity of Chinese herbs would be helpful for the choice of Chinese herbs in clinic, which may serve as a good method for combination of TCM and modern Western medicine.

KEYWORDS Wei-Qi-Ying-Xue syndrome differentiation; febrile diseases; severe influenza; immunoregulation

流感病毒作为外因“毒邪”,因宿主的体质寒热不同,可表现为或寒或热,既可发展为伤寒,又可演变为温病,之所以二者泾渭分明,实取决于病邪和正气斗争的结果。而现代免疫学认为,病毒为同一病原,在人体内的归宿结局不同,则取决于感染毒株的毒力的高低

以及人体的免疫系统应答的强弱。因此笔者通过中医学温病卫气营血理论与现代免疫防御、免疫应答在流感疾病中发挥的作用的相关性来诠释重症流感在人体内传变规律及免疫网络调控特点,来预测疾病发展的结局,从而为中药防治重症流感提供策略。流感发病,古代医家称其为“温疫”或“外感热病”。总体而言,流感为病应当属于中医外感热病或者说属于广义伤寒范畴。叶天士针对温病提出了卫气营血辨证,吴鞠通倡导温病按上中下三焦辨证。至此,温病学说就与仲景的伤寒六经辨证学便独立开来,成为外感热病辨证的一套新体系。

流感病毒的基因组是由分节段的 8 个基因片段组成的负股 RNA 病毒,属于正粘病毒科。由于不同亚

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81173173, 81330089)

作者单位:1. 复旦大学药学院微生物与生化药学教研室(上海 201203); 2. 复旦大学药学院药理学与生物化学教研室(上海 201203); 3. 复旦大学药学院生药学教研室(上海 201203)

通讯作者:陈道峰, Tel: 021 - 51980135, E-mail: dfchen@shmu.edu.cn

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20170330. 056

型流感病毒感染同一宿主可以包装出重组病毒以及流感病毒具有很高的 RNA 聚合酶的错配率,所以致使流感极容易出现变异^[1]。以 2009 年墨西哥爆发的甲型 H1N1 为例,该毒株由禽源、人源及猪源流感病毒基因重排而成,与 1918 年大流行流感病毒在许多方面有很高的相似性,人群对其普遍易感,其临床表现与季节性流感相似:发热、咳嗽、咳痰、咯血、呼吸困难、乏力、肌肉酸痛、腹泻、呕吐。预后因人而异,由轻至重,可以亚临床感染自愈,也可以发展至呼吸衰竭,甚至死亡。重症甲流患者与轻症患者临床特点不同,主要在于全身炎症反应重,均有肺炎、呼吸衰竭,常继发细菌感染,多器官功能损害多见。这种疾病预后结局的不同都取决于机体对病毒免疫应答的结果。

1 卫气营血证与机体免疫功能的相关性

人体的免疫系统在防御流感病毒入侵所表现的免疫防御、固有免疫应答、固有免疫应答过度激活、获得性免疫、免疫紊乱与叶天士的卫气营血 4 个层次的疾病传变规律有一定的相关性。现将重症流感发病过程的卫气营血的 4 个不同病理阶段与免疫应答状态之间的关系做一阐述。

1.1 卫分证与固有免疫防御功能关系 卫分证是病邪初袭人体肌表,引起卫外功能失调的一种证候。对于呼吸系统疾病,“温邪上受,首先犯肺”,肺卫功能失调首先表现为发热、恶寒、口微渴等症。这一阶段体现在流感感染机体初期,病毒感染 0~4 h 内,即可发生瞬时固有免疫应答,皮肤黏膜屏障及分泌液中的防御素可阻挡病毒入侵。当病毒成功突破机体屏障后,4~96 h 内早期的固有免疫应答发挥作用。单核/巨噬细胞、中性粒细胞、NK 细胞、补体系统、宿主及免疫细胞上的模式识别受体活化,造成 I 型干扰素(IFN)、促炎症细胞因子的释放,发挥了第一道防御功能^[2]。若病毒感染数量少,或固有免疫应答能够完全发挥有效的抗病毒感染作用,完全阻断病毒入侵、抑制病毒增殖、清除被感染的细胞,则感染者仅仅表现轻微症状而自行痊愈。此阶段病情轻浅,同季节性感冒表现相似,若能得到及时的抗病毒治疗,预后良好^[3]。因此卫分证与固有免疫防御相关。

1.2 气分证与固有免疫过度激活及获得性免疫启动的病理相关性 当肺卫不敌温邪时,卫分不解,当传气分;也有毒邪热甚直接传入气分证者,是温病顺传的第二个阶段。是温邪内入脏腑,为正盛邪实,正邪剧争,阳热内盛的一类证候。临床上以但发热,不恶寒,口渴,苔黄为辨证要点。这一阶段多发生在病毒感染后 96 h 内,固有免疫发挥积极的免疫防御作用。但是

当免疫细胞及效应分子都还不能足够控制病毒的增殖和传播时,足量的病毒会迫使机体免疫细胞因子的释放形成正向反馈效应,即过度的固有免疫激活,导致产生、分泌大量过高水平的前炎症细胞因子,称为高细胞因子血症,可造成较严重的肺部的免疫损伤。同时机体感染病毒 96 h 后,活化的巨噬细胞和 DC 细胞作为专职抗原提呈细胞,可将摄入的外源性抗原加工处理为小分子多肽,以 MHC 分子复合物的形式表达细胞表面,同时表面共同刺激分子表达上调,启动特异性免疫应答,以帮助机体更有效的清除病毒。气分证阶段是“正邪”剧烈相争的阶段,也是病情转归的重要转折点,与免疫功能防御的两面性相对应。在此阶段西药进行抗病毒、抗炎治疗,中药以清解气分法进行施治,若能有效控制炎症造成的病理免疫损伤,则疾病有向愈倾向。若治疗不当或治疗无效,则可演变为病势凶险的细胞因子风暴,使固有免疫过度激活而失控。这个现象是重症流感患者最重要的特征,被认为与致死性临床症状的出现有关,如弥漫性肺水肿,肺泡出血,急性呼吸窘迫综合征^[4]。因此,气分证是疾病转归的重要阶段。

1.3 营分证、血分证与获得性免疫、免疫系统严重失衡的相关性 “温邪上受,首先犯肺,逆传心包”,毒邪乖戾,若卫分、气分阶段失治误治,或直接逆传,则可能造成毒邪直接犯于营分、甚至传变至血分,引起毒邪劫灼阴分的重症证候,都属于人体脏器的实质损害阶段,病情危重。临床上营分证以身热夜甚,心烦谵语,舌质红绛为辨证要点;血分证以斑疹密布、出血及舌质深绛为辨证要点。若温邪深入血分,病变已属极期,亦多昏、痉、厥、脱之变,危在旦夕。这一阶段,多发生重症流感感染 7 天以后,是获得性免疫系统发挥功能的主要阶段。

流感病毒若能够在早期成功逃离固有免疫防御,随即便会被获得性免疫系统加以识别和清除。病毒蛋白分别被 CD8⁺ T、CD4⁺ T 细胞识别,则分别启动 CTL 应答和 Th 细胞应答,释放 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-2 等细胞因子,并辅助 B 细胞合成抗体。CD8⁺ CTL 细胞是抗流感病毒细胞免疫的主要效应细胞,主要通过 CD69(Fas)介导的或穿孔素和颗粒酶介导的细胞毒性来清除流感病毒感染的肺组织细胞,减少病毒的传播。同时抗体作为 B 细胞特异性抗原激活的效应物来捕获病毒。当病毒数量在可控范围内,获得性免疫可以发挥很好的防御和清除作用;但当病毒载量过高,体液免疫 B 细胞制备的抗体不足以中和病毒,过量的 CTL 反而加重了肺损伤的病理表现,造成免疫紊乱,

免疫无能。已有研究证实 CTL 抗流感病毒具有双重作用,当低剂量病毒攻击时,CTL 提供保护性免疫;但感染大量病毒时,CTL 则加重了病理表现。针对重症流感患者临床病理研究表明:终末期,患者不仅表现在单纯性病毒性肺炎和严重肺损伤,也侵犯多个器官,导致多脏器功能衰竭而致死亡。流感患者死因一般为:(1)强毒力,造成急性呼吸窘迫综合征;(2)病毒感染诱发的继发性细菌感染,乃至全身毒血症表现;(3)病毒感染导致的心肺慢性疾病或糖尿病等基础疾病加重,常见于老年人^[5]。

这些依据提示在重症流感的中后期,患者表现危急,获得性免疫能起到的病毒防御作用已经是杯水车薪,临床上针对呼吸衰竭,呼吸窘迫综合征,低氧血症,全身性炎症反应综合征(SIRS),伴有多器官功能衰竭等危象,采取全身综合救治,包括氧气支持、抗病毒、抗感染、糖皮质激素使用等手段,若能有效控制住过度免疫激活诱导的局部及全身的炎症反应,将能缓解病情。

2 中药防治重症流感的策略

重症流感发病急,传变迅速,病情瞬息万变,因此早发现,早诊断,早干预是重症流感的重要指导原则。中药治疗在重症流感临床治疗中是个被肯定的替代疗法,结合流感的致病机理及药理活性,我们认为中药防治重症流感的策略主要为以下几个方面。

2.1 早期抗病毒治疗 直接干预病毒的复制,限制母代病毒的扩增和传播。已上市的抗流感药物中,传统以病毒为靶点的抗病毒药物 M2 离子通道阻断剂、NA 抑制剂等被证实有较好的抗病毒活性。目前研究已证实很多中药单味药如板蓝根、金银花、柴胡、大青叶、贯众、黄芩、鱼腥草、连翘等粗提物或是中药单体成分主要包括多酚类、黄酮类成分很多都具有直接的体外抑制流感病毒复制、抑制唾液酸酶、神经氨酸酶活性及膜融合等活性^[6]。中药抗病毒活性通常不及利巴韦林、达菲等药物作用强烈,同时针对流感病毒抗原漂移以及临床患者错失抗病毒治疗的最佳时间等因素,使抗病毒药及疫苗在临床上的作用大打折扣,因此在重症流感住院患者中,直接抗病毒药物的使用没有发挥很好的作用,科研工作者对抗流感的治疗策略也在不断地探索和调整。

2.2 逆转重症流感气分证的转归 清热泻火宣肺法抑制过度的固有免疫激活,调节细胞因子网络目前已达成共识,治疗流感不应仅仅针对抑制病毒复制,同时也应针对宿主应答而激活的免疫炎症调控环节,来寻找治疗药物新靶点作为干预的新思路^[7,8]。中药在临床治疗重症肺感染行之有效,复方或中成药,如:

麻杏石甘汤、银翘散、连花清瘟胶囊、毒热平注射液实验证实对流感病毒感染动物都有较好的防治作用^[9]。但复方药味多,作用机制多途径,靶点不明确,难以得到推广和世界范围的认可。现代医学相关靶点研究不断涌现,如针对宿主信号通路的阻断:MEK、NF- κ B 等抑制剂^[10];针对免疫调节途径:COX-2 抑制剂、S1P1 拮抗剂、过氧化物酶体增殖激动受体激动剂等^[11]。药物界也在尝试不同的免疫干预治疗,如趋化因子的单抗(如:CXCL-10/IP-10 CCR2 单抗)^[12,13]、致炎因子的单克隆抗体(如:TNF- α 单抗)^[14]、细胞膜鞘氨醇-1 磷酸酯受体(S1P1)的配体等^[15],在流感诱导肺损伤的动物模型治疗中发挥了明确药效。

清热解毒中药,性属寒凉,是气分证的治疗中主要应用的一类药物,现代药理证实多具有抗病毒、杀菌,解热,抑炎,免疫调节等广泛的药理作用,生物碱、黄酮、内酯类、皂苷、挥发油、香豆精等多是其活性成分。清热解毒药在重症流感的研发和推广中,作用机制研究还有待深入^[16]。笔者推测在治疗流感的中药及复方中,抗炎、抗病毒、免疫抑制活性的成分相互联合,共同发挥抑制气分证固有免疫过度激活是其主要作用机制,但目前的研究仍需深入。借鉴现代研究结果,针对新靶点的化合物筛选,及研究有效中药复方的作用机制,是挖掘有效中药内涵现实可行的研究手段。

2.3 扶正祛邪、增强细胞免疫功能是重症流感恢复期的主要手段 获得性免疫反应是人体内彻底消灭病毒,并且使获得记忆的免疫细胞具有持久免疫力的主要手段。若患者机体能平稳度过急性期,即气分证阶段,则使机体能有效的获得了获得性免疫发挥作用的机会^[17]。中药在此阶段一方面要清余邪,一方面要扶助正气。共同达到增强机体的免疫功能,提供 T 细胞的杀伤效应,帮助肺损伤组织的修复,遏制残余病毒的增殖的治疗目的。疾病的恢复阶段,扶正祛邪是主要的中药治疗手段。

重症流感的发病过程属中医学温病范畴,辨证以卫气营血辨证为纲,发病急,进展快,善于传变。卫分、气分证候阶段,是中药发挥优势的治疗阶段,能使免疫系统的正面与负面效应之间达到最佳平衡。笔者把目光投向中药,是因为千百年来中医在防治不同时期的各种传染性疾病方面积累了大量宝贵的经验。相对于现代医学针对各种微生物的对因治疗,中医药的治疗作用更侧重于通过发汗解表、清热解毒等手段,调整或恢复人体的平衡状态。探讨免疫机制与中医学对外感病传变的相关性研究,将带来治疗策略的进步。全面评价流感患者免疫功能状态及预后,选择辨证对证中

药结合免疫调节治疗,或者选择有明确免疫功能中药,既符合中医辨证又符合免疫调控机制,针对性的选择抗流感的中药,将为临床医生治疗重症流感防治提供思路,也是中医药与现代医学结合的一种方式。

参 考 文 献

- [1] 李燕婷. 甲型 H1N1 流感的流行特征及防治进展[J]. 上海预防医学, 2012, 24(1): 1-3.
- [2] Cole SL, Ho LP. Contribution of innate immune cells to pathogenesis of severe influenza virus infection[J]. Clin Sci(Lond), 2017, 131(4): 269-283.
- [3] 陈超,池晓娟,白庆玲,等. 甲型流感病毒感染过程中干扰素介导的天然免疫应答机制[J]. 生物工程学报, 2015, 31(12): 1671-1681.
- [4] Oldstone MB, Rosen H. Cytokine storm plays a direct role in the morbidity and mortality from influenza virus infection and is chemically treatable with a single sphingosine-1-phosphate agonist molecule[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2014, 378:129-147.
- [5] 茹永新,杨敬平,李月川,等. 重症甲型 H1N1 流感病毒肺炎患者多脏器病理研究[J]. 天津医药, 2012, 40(2): 118-121.
- [6] 庞浩龙,李站立,贡联兵. 中西药抗流感病毒研究概况[J]. 中华临床医药杂志, 2004, 5(1): 84-86.
- [7] Ludwig S. Targeting cell signalling pathways to fight the flu: towards a paradigm change in anti-influenza therapy[J]. J Antimicrobial Chemother, 2009, 64(1): 1-4.
- [8] 邵敏明,张奉学. 流感病毒介导肺损伤的免疫病理机制的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(2): 236-240.
- [9] 王雪,杨巧丽,史玉柱,等. 中药抗流感病毒作用及机制的研究概况[J]. 中国医药导报, 2012, 9(33): 27-29.
- [10] Ludwig S, Planz O. Influenza viruses and the NF-kappaB signaling pathway-towards a novel concept of antiviral therapy[J]. Biol Chem, 2008, 389(10): 1307-1312.
- [11] Lee SM, Yen HL. Targeting the host or the virus: current and novel concepts for antiviral approaches against influenza virus infection[J]. Antiviral Res, 2012, 96(3): 391-404.
- [12] Wang W, Yang P, Zhong Y, et al. Monoclonal antibody against CXCL-10/IP-10 ameliorates influenza A (H1N1) virus induced acute lung injury[J]. Cell Res, 2013, 23(4): 577-580.
- [13] Lin KL, Sweeney S, Kang BD, et al. CCR2-antagonist prophylaxis reduces pulmonary immune pathology and markedly improves survival during influenza infection[J]. J Immunol, 2011, 186(1): 508-515.
- [14] Shi X, Zhou W, Huang H, et al. Inhibition of the inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha with etanercept provides protection against lethal H1N1 influenza infection in mice[J]. Crit Care, 2013, 17(6): R301.
- [15] Walsh KB, Teijaro JR, Rosen H, et al. Quelling the storm: utilization of sphingosine-1-phosphate receptor signaling to ameliorate influenza virus-induced cytokine storm[J]. Immunol Res, 2011, 51(1): 15-25.
- [16] 周红,陶兰亭,徐慧聪,等. 基于队列研究探讨中药复方治疗甲型 H1N1 流感用药规律[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2011, 13(5): 777-782.
- [17] Duan S, Thomas PG. Balancing immune protection and immune pathology by CD8(+) T-cell responses to influenza infection[J]. Front Immunol, 2016, 7(25): 1-16.

(收稿:2014-08-26 修回:2017-02-08)

责任编辑:白霞