

中医药调控支气管哮喘相关信号通路研究进展

史梦迪¹, 王 超¹, 王钊杰¹, 刘璐佳², 景伟超², 王有鹏^{2*}

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 支气管哮喘作为最常见的气道炎症性疾病之一, 困扰着全球超过 3 亿的人口。西医主要采用药物治疗, 虽然对哮喘的症状有一定的控制作用, 但是也存在着不同程度的不良反应。近年来, 中医药防治哮喘的研究日渐增多, 其治疗哮喘安全有效, 可以缓解患者的症状, 减少不良反应, 显示出独特优势。同时, 中医药具有通路广、靶点多的特点, 意味着单味中药、中药提取物、中药复方及中药外治法可以通过多条信号通路对支气管哮喘进行调控。目前, 多以中医药调控某通路或某分子治疗支气管哮喘为主题进行探讨, 缺乏中医药调控支气管哮喘相关信号通路的总结与研究, 故本文通过查阅近几年国内外文献进行总结分析, 从与哮喘有密切关系的 NF- κ B、MAPK、JAK/STAT、TGF- β /Smad、PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin 等信号通路入手进行论述, 对明确将中医药治疗支气管哮喘的相关作用机制进行总结分析, 以期对相关治疗提供新的视角与思路。

关键词: 中医药; 支气管哮喘; 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)10-3352-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.10.027

支气管哮喘, 简称哮喘, 是一种常见的慢性气道炎症性疾病, 临床表现为反复发作的喘息、气急, 伴或不伴胸闷或咳嗽等症状, 同时伴有气道高反应性和可变的气流受限^[1-2]。目前, 其治疗目标是实现总体上控制, 既要达到症状的控制又要降低未来的风险^[3]。西医主要使用糖皮质激素、白三烯受体拮抗药、 β_2 受体激动剂等药物, 能迅速控制住气道炎症, 效果良好, 但是长期使用存在一定的不良反应^[4]。因此寻求其他更有效的治疗措施是目前针对支气管哮喘研究的当务之急。

中医将哮喘归为“喘证”“哮病”范畴, 基本病机为素体亏虚、肺脏尤弱、痰阻气道、肺失宣降, 病理因素常以伏痰为主^[5-6], 治疗上常以消积化痰、宣肺平喘、健脾益气、补肾固肺为主。中医药治疗支气管哮喘具有悠久的历史, 疗效确切且安全性高, 有利于提高患者的依从性, 减少并发症, 同时中医治病求本, 从根本上解决患者的病因病机改善体质, 提高机体内在的抗病与应变能力, 降低复发率, 对于支气管哮喘的预后作用良好。近年来, 研究人员发现中医药治疗支气管哮喘的作用机制与多种信号通路传导密切相关, 其可通过降低炎症因子水平、改善气道纤维化、抑制相关蛋白磷酸化、减少黏液分泌等作用来达到改善气道重塑、炎症反应、免疫失衡的效果, 从而改善哮喘相关症状。故本文对中医药治疗支气管哮喘相关通路研

究进行综述, 以期为后期相关研究提供更多参考。

1 NF- κ B 信号通路

1.1 NF- κ B 信号通路与支气管哮喘的关系 核转录因子- κ B (NF- κ B) 是一种经典的多效性转录因子, 几乎存在于所有细胞中, 参与生长抑制、免疫反应、细胞内信号传递等多个过程。NF- κ B 在支气管哮喘的发生与发展中具有诱导作用^[7]。Berkman 等^[8]研究表明, NF- κ B 可通过调控 Th2 型细胞因子 IL-1 β 、IL-4、IL-5 等参与支气管哮喘的发病, 进而升高 NF- κ B 在肺部的表达, 加剧气道炎症的发生、发展。另外, 激活的 NF- κ B 也密切参与气道组织的重塑, 如气道周围组织纤维化、平滑肌细胞增生及肥大、黏液生成等^[9]。由此可知, NF- κ B 在支气管哮喘的发生与治疗中扮演着重要的角色。

1.2 中医药调控 NF- κ B 信号通路治疗支气管哮喘 紫菀酮是从紫菀中提取的主要活性化合物, 具有止咳、化痰、抗炎的功效。艾奎等^[10]研究发现, 使用紫菀酮干预支气管哮喘幼鼠后, 超氧化物歧化酶 (SOD) 活性升高, 丙二醛 (MDA)、一氧化氮 (NO) 水平降低, 肺组织中活性氧 (ROS) 水平降低, p-NF- κ B 蛋白表达降低。表明紫菀酮可以通过降低支气管哮喘幼鼠的氧化应激水平, 抑制 NF- κ B 信号通路缓解支气管哮喘症状, 发挥抗氧化和抑制炎症信号通路的作用, 这一特点与支气管哮喘常用对照剂地塞米

收稿日期: 2024-03-29

基金项目: 国家自然科学基金 (81874485); 黑龙江省自然科学基金 (LH2020H088)

作者简介: 史梦迪 (1995—), 女, 博士生, 研究方向为中医药治疗儿童呼吸系统疾病。Tel: 18845099984, E-mail: 791915271@qq.com

*通信作者: 王有鹏 (1964—), 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中医药治疗儿童常见疾病。E-mail: w8130239@163.com

松相同。

牛蒡子苷元是牛蒡子的主要活性成分，具有抗炎、抗应激、清除自由基的作用。雷俊^[11]采用牛蒡子苷元干预支气管哮喘大鼠，发现其可使大鼠肺组织 TLR4、TRAF6 表达降低，并降低 p-NF-κB p65/NF-κB p65 比值，表明牛蒡子苷元可通过降低 TLR4 而抑制 TRAF6 表达并抑制 NF-κB 磷酸化，即通过 TLR4/TRAF6/NF-κB 通路改善大鼠 Th1/Th2 免疫失衡和气道重塑，提示 TLR4/TRAF6/NF-κB 是改善支气管哮喘模型大鼠气道重塑和 Th1/Th2 免疫平衡的潜在作用靶点。

五味子乙素是五味子的有效活性成分，具有抗炎、抗氧化等作用。Chen 等^[12]研究显示，五味子乙素可以降低气道炎症因子 Eotaxin、IL-13、IL-5、IL-4 水平，减轻肺组织炎性细胞的浸润，同时降低 NF-κB、IKKα 水平，升高 IkBα 表达，表明五味子乙素通过抑制 NF-κB 信号通路来改善气道炎症细胞的浸润，对 OVA 诱导的支气管哮喘小鼠具有潜在的治疗作用。

阳和平喘颗粒是安徽中医药大学附属第一医院的自制制剂，由《椿田医话》的阳和饮加减化裁而来。曹晓梅等^[13]研究发现，阳和平喘颗粒可降低支气管哮喘大鼠肺组织 TLR4、NF-κB 转录水平，抑制炎性因子 TNF-α、IL-6、IL-1β 的释放，提示阳和平喘颗粒能够抑制 TLR4/NF-κB 信号通路，使细胞因子水平随 TLR4/NF-κB 信号通路被抑制而降低，从而减弱 Th2 细胞反应，减缓肺纤维化速度和炎症反应与气道重塑的进一步发展。Pan 等^[14]从细胞焦亡的角度验证了阳和平喘颗粒可改善支气管哮喘大鼠支气管的炎症和纤维化，抑制 NF-κB 信号通路中上下游相关因子 TLR4、NF-κB、NLRP3、GSDMD、GSDME 等关键基因和蛋白表达，减少焦亡小体的数量，可能是通过抑制 NF-κB 信号通路和减少细胞焦亡来治疗支气管哮喘的有效药物。

平喘方是海派中医徐氏儿科虞坚尔所创立的。吴淑艳等^[15]发现，平喘方组小鼠气道炎症细胞数量减少，上皮细胞紊乱及管腔狭窄减轻，气道壁厚度减少，HMGB1、TLR4、NF-κB 表达降低，IKKs、TGF-β1 分泌减少，推测平喘方可通过抑制 NF-κB 相关信号通路，改善肺组织病理改变，减轻支气管哮喘模型小鼠肺部炎症。沈世平等^[16]研究发现，经平喘方干预后，SM-MHC、钙调蛋白表达升高，α-SMA、TLR2、NF-κBp65 mRNA 和蛋白表达降低，IkBα mRNA 表达升高，表明平喘方可能通过干预 TLR2/NF-κB 信号通路，逆转气道平滑肌细胞表型转化，从而抑制哮喘气道炎症，延缓气道重塑进展。杨艳等^[17]发现，平喘方干预后，小鼠 p65 蛋白表达及 mRNA 转录水平降低，且随着 NF-κB 活性降低，IL-6、TNF-α 水平也随之降低，提示平喘方可通过抑制 NF-κB 信号通路，降低细胞因子的释放从而对支气管哮喘发挥治疗作用。综上所述，降低气道炎性细胞浸润、减少胶原纤维面积、抑制气道重塑可能是平喘方治疗支气管哮喘的关键。

电针是中医临床上常用的治疗方法，具有不良反应小、

成本低的特点。Gong 等^[18]通过电针针刺支气管哮喘模型小鼠的肺俞穴及天突穴，发现电针治疗组小鼠 GABA 的释放和 GABAAR 的表达增加，炎症浸润、气道阻力、炎症细胞和细胞因子水平降低，TLR4、MyD88、NF-κB 表达降低，表明电针通过激活 GABA 能系统，抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 通路，从而减少支气管哮喘的气道炎症。

2 MAPK 信号通路

2.1 MAPK 信号通路与支气管哮喘的关系 丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）是高度保守的真核生物信号转导酶，在免疫应答和细胞生理中起着重要的调节作用^[19]。MAPK 的 3 个亚家族为 ERK、JNK、p38，其中 JNK 通路和 p38 MAPK 通路是介导炎症反应的重要途径，而 ERK 通路是调控细胞生长、分裂及分化的重要途径，3 条通路之间可以在多种因素刺激下被激活，形成不同的转导通路，激活不同的转录因子，介导不同的生物学效应，同时通路间亦可产生相互协同或抑制作用^[20]。大量证据表明，ERK、JNK、p38MAPK 与哮喘的发病密切相关，如气道重塑与 ERK 长期反复磷酸化有关^[21]，被激活的 p38MAPK 可加重支气管哮喘慢性气道炎症^[22]等。

2.2 中医药调控 MAPK 信号通路治疗支气管哮喘 银杏内酯 A 是一种从银杏叶中分离而来的成分，具有抗炎、抗氧化、减轻冠状动脉内皮功能失调、神经元毒性保护作用。王蓓蓓等^[23]根据中性粒细胞在重度支气管哮喘中的作用，使用银杏内酯 A 进行对照实验，结果显示银杏内酯 A 干预后 SOD 活性升高，中性粒细胞计数减少，气道黏液分泌及气道周围炎症细胞聚集减轻，p-p38 表达降低，表明银杏内酯 A 可通过 p38MAPK 途径调节支气管哮喘气道炎症及氧化应激，银杏内酯 A 对中性粒细胞性哮喘可能具有治疗作用。

姜黄素是一种从姜黄中提取的小分子量的酸性多酚类成分，在抗炎作用中有着独特的药理特性。尹正海^[24]发现，姜黄素组大鼠 EOS、中性粒细胞、淋巴细胞数量减少，炎症细胞因子 IL-5、IL-13 水平降低，肺组织 p65、p-p38MAPK 表达降低，表明姜黄素可通过抑制 p38MAPK 通路阻断炎症因子发挥抗炎作用。

搜风愈喘方是由河南中医药大学闫永彬教授所创制，该方体现了祛风、化痰、活血法三法并行的治疗方法。李牧遥等^[25]研究发现，搜风愈喘方组大鼠 IL-13、TNF-α 水平降低，肺组织 ERK、p38MAPK 基因表达降低，提示搜风愈喘方减轻支气管哮喘大鼠肺组织的炎症病变及炎症因子水平，是通过抑制 ERK/p38MAPK 信号通路实现的。

大承气汤为中医经典方剂，是体现“从肠治肺”理论的代表方剂。刘蕊蕊等^[26]研究发现，使用大承气汤干预后，支气管哮喘模型小鼠肺组织 p38MAPK、ERK1/2 的磷酸化水平受到抑制，肺组织炎性病理损伤改善，肺泡灌洗液炎性细胞渗出减少，表明大承气汤参与支气管哮喘气道慢性炎症、气道高反应性的效应机制与磷酸化的 p38MAPK、ERK1/2 表达有关，可作为治疗支气管哮喘的

有效方剂进行推广。

穴位埋线是在传统针灸留针的基础上发展而来的，通过对脏腑产生一种持久的刺激作用，发挥线体在腧穴内的生物化学变化与生理物理作用，从而达到治疗疾病的目的^[27]。唐徐韵等^[28-30]发现，使用穴位埋线法，选取肺腧、肾俞、脾俞、定喘、膻中等穴位，发现穴位埋线组可能通过抑制 p38MAPK 信号通路来升高 IFN- γ 表达，降低 IL-4、ICAM-1 表达，减轻Ⅱ型肺泡上皮细胞的应激受损，纠正 Th1/Th2 的免疫失衡，从而缓解支气管哮喘的气道炎症反应。

3 JAK/STAT 信号通路

3.1 JAK/STAT 信号通路与支气管哮喘的关系 Janus 酪氨酸蛋白激酶（JAK）/信号转导及转录激活因子（STAT）通路是目前公认的一条进化保守的信号通路，在细胞增殖、分化、凋亡、炎症等过程中都发挥着重要的作用^[31]。支气管哮喘中细胞因子介导的信号主要是通过 JAK/STAT 信号级联传递的^[32]。Calbet 等^[33]研究发现，使用 JAK 抑制剂可以缓解支气管哮喘模型大鼠由变应原诱导的气道炎症，并改善肺功能。另外，作为 STAT 蛋白家族的成员，STAT1、STAT3、STAT6 也可通过多条途径影响支气管哮喘的发生发展，如 STAT3 可以激活参与 Th2 与 Th17 细胞因子的产生^[34]，STAT6 可以促进 Th2 分泌 IL-4、IL-5、IL-13 等细胞因子^[35]，从而引起哮喘。

3.2 中医药调控 JAK/STAT 信号通路治疗支气管哮喘 川贝母属于百合科草本植物，具有清热化痰、润肺止咳、散结消肿的功效。侯从岭等^[36]研究发现，川贝母干预后可降低 JAK3、STAT6、p-JAK3、p-STAT6、IgE、IL-4、IL-13、TNF- α 表达，减少肺泡灌洗液中的炎性细胞，表明川贝母可通过抑制 JAK3/STAT6 信号通路的激活来缓解支气管哮喘小鼠的哮喘症状，该作用机制与 Th1/Th2 平衡相关。

黄芩素是黄芩的主要活性成分，可从其干燥根中分离得到，具有修复肺组织、抗炎、抗氧化、抗病毒等作用。余保等^[37]对黄芩素对于哮喘的防治价值进行研究，结果表明，经黄芩素干预后细胞 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 表达降低，而将 JAK/STAT 通路激活剂与黄芩素联合干预后，细胞增殖率、迁移率及相关因子水平升高，表明黄芩素可能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路来缓解气道平滑肌细胞的迁移和增殖。

当归具有补血活血、和血降气的功效，《神农本草经》中记载其“主咳逆上气”。王志旺等^[38]研究发现，当归能够减少支气管哮喘小鼠气道杯状细胞的增生，增加肺液清除功能，降低肺组织 Muc5ac、IL-13、IL-4 水平，缓解肺组织 JAK1、STAT6 蛋白的异常高表达，表明当归可通过抑制 JAK1/STAT6 信号通路所激活的相关细胞因子缓解气道杯状细胞增生与黏液分泌，具有平喘和改善改善气道黏液分泌失衡的作用。

五虎汤作为中医传统名方，具有清泻肺热、止咳平喘的功效。丁伊等^[39]观察五虎汤通过 STAT3 信号通路对支气管哮喘小鼠 Th2/Th17 的免疫调节作用及干预作用，发现该

方能降低炎症细胞因子 IL-4、IL-5、IL-17A、IL-23 水平及肺组织 STAT3、p-STAT3 蛋白表达，表明五虎汤可能通过干预 STAT3 通路减轻呼吸道合胞病毒诱发的支气管哮喘症状，纠正 Th2/Th17 失衡，减轻免疫炎症。

4 TGF- β /Smad 信号通路

4.1 TGF- β /Smad 信号通路与支气管哮喘的关系 转化生长因子- β （TGF- β ）是一种多功能生物活性细胞因子，具有调节细胞增殖、识别、分化、凋亡的功能^[40]。TGF- β 在参与气道上皮炎症损伤的同时也诱发了气道重塑，故其与支气管哮喘的发生发展密切相关^[41]。作为 TGF- β 受体复合物的下游信号调节蛋白的 Smad 蛋白家族，广泛参与调控细胞，直接介导 TGF- β 胞内信号传导。彭光耀^[42]研究发现，Smad2、Smad3、Smad4 对 TGF- β 1 生物学活性的正调节能促进气道重塑发生发展，相反 Smad6、Smad7 通过对 TGF- β 1 生物学活性的负调节抑制气道重塑发生、发展。

4.2 中医药调控 TGF- β /Smad 信号通路治疗支气管哮喘 紫草醌是从紫草根中提取的一种有效萘醌类化合物，具有抗炎、抗肿瘤、抗病毒、降血糖等作用。林星等^[43]研究发现，紫草醌能抑制 α -SMA、TGF- β 1、Smad3 蛋白表达，并抑制 Smad3 的磷酸化水平，减少胶原纤维的生成，可能通过抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路，减少胶原沉积，抑制气道平滑肌细胞增生，进而改善支气管哮喘小鼠的气道重塑。

隐丹参酮是丹参中主要的脂溶性成分，具有抗炎、抗氧化等作用。王重阳等^[44]研究发现，隐丹参酮可以抑制 TWEAK、Fn14、TGF- β 1、Smad2/3、Smad4 蛋白表达，降低支气管哮喘小鼠肺组织中 TWEAK、TGF- β 1 水平，表明隐丹参酮可通过抑制 TWEAK/Fn14 和 TGF- β 1/Smads 双通路来改善过敏性哮喘气道炎症，可能是支气管哮喘疾病潜在的治疗药物。

搜风愈喘方是河南中医药大学闫永彬教授根据多年临床经验提出的“伏风暗瘀宿痰”哮喘病机新说而创立的。郭旭冉等^[45]探讨搜风愈喘方通过调控 TGF- β 1/Smad 信号通路对支气管哮喘大鼠的干预作用，发现该方能使大鼠肺组织 α -SMA 表达降低，TGF- β 1、Smad2、Smad3 mRNA 和蛋白表达降低，表明搜风愈喘方可通过抑制 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路，调控 α -SMA 蛋白，缓解气道重塑，同时也验证了“伏风暗瘀宿痰”病机新说的合理性，丰富了中医药对支气管哮喘的病因病机认识。

平喘颗粒是国家级名老中医刘建秋教授结合多年临床实践经验所创立。李星等^[46]研究发现，平喘颗粒组支气管哮喘大鼠肺组织 TGF- β 1、Smad2、Smad3 表达降低，大鼠气道病理结构改变和胶原沉积均减轻，表明平喘颗粒可以通过抑制 TGF- β 1/Smads 信号通路减轻气道重塑的病理改变。

针灸作为中医传统外治法之一，广泛用于各系统疾病的治疗中。张倩等^[47]通过针刺支气管哮喘大鼠的肺俞、定喘、孔最、鱼际等穴位，发现它可降低 TGF- β 1、Smad3 mRNA 和蛋白表达，抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路的异常

激活，减轻支气管周围胶原纤维增生、平滑肌增厚和肺组织形态学的改变，改善肺功能，表明针刺能有效减轻支气管哮喘大鼠气道重塑，降低气道阻力，增加肺顺应性，其作用机制可能与抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路有关。

5 PI3K/Akt 信号通路

5.1 PI3K/Akt 信号通路与支气管哮喘的关系 磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）/蛋白激酶 B（Akt）信号通路在细胞中普遍存在，且作用广泛，可调节细胞的分化、生长、增殖。研究显示，抑制 PI3K/Akt 通路可减少炎症因子分泌，减轻气道高反应性，对支气管哮喘具有预防和治疗作用^[48]；分别给予 PI3K 抑制剂以及 Akt 抑制剂后，高倍镜下可见炎性细胞浸润程度明显减轻^[49]，提示 PI3K/Akt 信号通路在支气管哮喘气道重塑发病过程中发挥了重要作用，为哮喘的治疗提供了一个新的思路。

5.2 中医药调控 PI3K/Akt 信号通路治疗支气管哮喘 穿山龙总皂苷是中药穿山龙的主要活性化合物，具有抗炎、抗转移潜能和抗氧化活性的药理作用。江立斌等^[50]研究发现，穿山龙总皂苷能降低 BRP-39、PI3K、Akt 表达，表明穿山龙总皂苷能抑制 BRP-39 的表达、抑制 PI3K/Akt 信号通路，从而缓解支气管哮喘小鼠气道重塑，另外证明了 PI3K/Akt 极有可能是 BRP-39 下游的一条极其重要的信号通路，可用于支气管哮喘的深入研究。

和厚朴酚是厚朴的主要有效成分，具有抗炎、抗氧化的药理作用。刘楠等^[51]研究发现，和厚朴酚能抑制 PI3K 蛋白表达及 Akt 蛋白的磷酸化，同时降低 TLR2、TLR4 mRNA 和蛋白表达，提示和厚朴酚可能通过 TLR2、TLR4 受体，抑制 PI3K/Akt 通路，降低炎症因子的生成，减轻支气管哮喘小鼠炎性反应。

益气温阳护卫汤为国医大师洪广祥所创，由桂枝汤、玉屏风散加减组成。向双娣等^[52]通过观察益气温阳护卫汤对支气管哮喘大鼠及支气管上皮细胞自噬和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的调控，发现该方可降低气道上皮细胞 16HBE 自噬通量及自噬蛋白 LC3B、Beclin1 表达，升高 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 蛋白表达，减少 LC3 II/LC3 I 值，表明益气温阳护卫汤可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号传导途径抑制支气管哮喘大鼠肺组织的自噬水平。

运脾泻肺化痰汤是由国家级名老中医黄建业教授根据《医方考》中清气化痰丸化裁而成。陈娜等^[53]研究发现，运脾泻肺化痰汤能使支气管哮喘大鼠酪氨酸激酶（Lyn）高表达，肺组织 MUC5AC、IL-13、PI3K、Akt 的活化均受到抑制，肺组织的炎性细胞浸润减轻，证明运脾泻肺化痰汤可以介导 Lyn 抑制 PI3K/Akt 信号通路，从而减轻气道黏液高分泌。

6 Wnt/ β -catenin 信号通路

6.1 Wnt/ β -catenin 信号通路与支气管哮喘的关系 Wnt/ β -连环蛋白（ β -catenin）信号通路是细胞内重要的信号转导通路之一，在细胞增殖、迁移、干细胞自我更新、器官发生、组织内稳态以及修复受损组织中发挥重要作用^[54]。

此外，Wnt/ β -catenin 信号通路与支气管哮喘也有着密切的联系，支气管哮喘患者体内的 Wnt7a mRNA 转录水平显著表达，而使用 β -catenin 特异性阻断剂干预慢性支气管哮喘小鼠模型后，改善了肺组织的形态学变化，减轻了炎症因子的分泌，证明特异性阻断剂可减轻气道炎症，改善气道平滑肌增生及上皮纤维化^[55]。

6.2 中医药调控 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗支气管哮喘 白茅根多糖是从白茅根中提取的有效成分，具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、免疫调节、止血等药理作用。杜宁等^[56]研究发现，白茅根多糖组肺组织 Wnt5a、Wnt7a、 β -catenin、GSK-3 β 、 α -SMA 表达降低，验证了白茅根多糖可有效抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路在支气管哮喘中的活化，进而改善气道炎症和气道重塑，可能是哮喘气道重塑系统治疗的一个有前途的候选药物。

泡桐花是玄参科植物白花泡桐或毛泡桐的花，泡桐花总黄酮是其有效成分，对支气管哮喘有一定的控制作用。王凯等^[57]研究发现，使用泡桐花总黄酮后支气管哮喘小鼠肺组织 Wnt5a、Wnt7a、 β -catenin、GSK-3 β 、TGF- β 1、 α -SMA 表达均降低，表明泡桐花总黄酮可能通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路，从而改善哮喘的相关病理特征，发挥治疗支气管哮喘的潜在作用。

7 其他信号通路

韩超等^[58]研究发现，黄芩苷能降低支气管哮喘大鼠血浆中 HMGB1 水平与肺组织中 HMGB1 mRNA 表达，表明黄芩苷的抗支气管哮喘作用可能与其影响 HMGB1 通路的信号传导相关。蹇强等^[59]探究吴茱萸碱能否通过调节 Notch/Skp2 机制改善支气管哮喘，发现它能使支气管哮喘小鼠 Hes1、Skp2 表达降低，而 Hes1 作为 Notch 的标志分子，证明了吴茱萸碱可通过抑制 Notch 通路降低 Skp2 的表达来缓解气道重塑与炎症反应。王博寒等^[60]研究发现，祛风宣痹方能降低支气管哮喘模型血清、肺泡灌洗液、细胞中炎症因子分泌，抑制 MEK1/2、ERK1/2 蛋白磷酸化，表明祛风宣痹方可能通过抑制 MEK/ERK 信号通路改善大鼠气道炎症。肖湘等^[61]以黄龙舒喘汤干预支气管哮喘模型大鼠，发现黄龙舒喘汤能降低大鼠肺组织 SphK1、SphK2 水平，其机制可能与抑制 S1P/S1PR 通路有关。上述发现都为深入发掘中医药在支气管哮喘中的作用提供了重要的分子机制依据，提示 HMGB1、Notch、MEK/ERK、S1P/S1PR 等都可能作为潜在治疗靶点，为未来的药物研发提供了新的方向。

8 结语与展望

中医药调控支气管哮喘的关键在于改善气道重塑、降低气道炎症、减少气道黏液分泌等。NF- κ B 信号通路、MAPK 信号通路、JAK/STAT 信号通路、TGF- β /Smad 信号通路、PI3K/Akt 信号通路、Wnt/ β -catenin 信号通路等均是中医药治疗支气管哮喘的作用途径，中医药通过干扰信号传导，激活或抑制相关信号通路来发挥抗炎、抗纤维化、抗气道重塑、改善平滑肌等作用，最终影响相关蛋白表达，

抑制细胞增殖，促进炎性细胞凋亡，从而改善支气管哮喘的症状。纵观现代研究中所使用单味中药、中药提取物、中药复方与中药外治可以发现，针对中药提取物与中药复方的研究较多，对于前者的研究，研究人员主要针对具有止咳平喘理气功效的中药，如银杏叶、牛蒡子、川贝等；在后者的研究中主要根据支气管哮喘的病因病机进行，在治疗上体现了祛风、化痰、运脾、理气、温阳、助运、活血等多种治法，不仅与支气管哮喘的病因病机相契合，而且体现了中医药灵活辨证的特点。

目前，针对中医药治疗支气管哮喘的相关通路研究已具有一定的成效，但是在研究道路上仍有一些不足需要改进，①在动物实验造模阶段，没有具体的根据中医证型造模的标准，且只有少量研究根据中医证型进行相似的无法评价其准确性的造模，故在使用中药复方时无法体现出中医辨证论治的思想，因此，在后续的研究中应根据支气管哮喘有关证型的病理特点，规范动物模型的建立，以提高研究的准确性；②在本病的研究中，大多数研究围绕实验动物进行，临床研究相对不充分，今后应当加强临床应用研究，深入探究中医药在人体各通路之间的作用机制；③在现有的研究中，大多以中药提取物与中药复方为主，有关单味中药与中药外治法的研究较少，故未来可继续开发单味中药的潜力，发挥单味中药在药剂中的独特作用，探索多种中医外治疗法，如拔罐、推拿、针灸、刮痧、艾灸、贴敷等，为支气管哮喘的治疗增加可选择性；④中医药干预支气管哮喘的通路机制较为复杂，多呈现出上下游多通路共同作用的机制，而非单一通路作用的结果，但目前的研究相对来说较为局限，需要更深入的进行多条信号通路间的串联研究，更加透彻的理解其发生发展机制；⑤中药虽然具有多成分、多靶点的特点，但其药动学研究相对不足，后期应精确探索药物功效。总之，在今后的研究中应积极克服中医药研究的难点，发挥中医药的独特潜力，使其可以更好地应用在支气管哮喘的治疗上，得以造福患者。

参考文献：

[1] 中华医学会呼吸病学会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2020 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.

[2] Huang K W, Yang T, Xu J Y, *et al.* Prevalence, risk factors and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 407-418.

[3] Levy M L, Bacharier L B, Bateman E, *et al.* Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update[J]. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2023, 33(1): 7.

[4] 于身存, 边安政, 张桂菊. 中医药治疗哮喘发作期实验研究概述 [J]. 山东中医药大学学报, 2023, 47 (4): 525-532.

[5] 中国中西医结合学会呼吸病专业委员会. 支气管哮喘中西医结合诊疗中国专家共识[J]. 中国中西医结合杂志,

2023, 43(1): 12-20.

[6] 王秋铭, 张雯静, 刘世刚, 等. 支气管哮喘慢性持续期虚寒证候理论内涵 [J]. 世界中医药, 2023, 18 (10): 1415-1419.

[7] Song G H, Zhang Y, Yu S P, *et al.* Chrysophanol attenuates airway inflammation and remodeling through nuclear factor-kappa B signaling pathway in asthma[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(10): 2702-2713.

[8] Berkman N, Krishnan V L, Gilbey T, *et al.* Expression of RANTES mRNA and protein in airways of patients with mild asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154 (6): 1804-1811.

[9] John A E, Zhu Y M, Brightling C E, *et al.* Human airway smooth muscle cells from asthmatic individuals have CXCL8 hypersecretion due to increased NF-kappa B p65, C/EBP beta, and RNA polymerase II binding to the CXCL8 promoter[J]. *J Immunol*, 2009, 183(7): 4682-4692.

[10] 艾 奎, 李 桢. 紫菀酮对卵清蛋白诱导哮喘幼鼠的 NF-κB 通路及氧化应激水平的影响 [J]. 现代免疫学, 2023, 43(3): 226-232.

[11] 雷 俊. 牛蒡子苷元抑制 TLR4/TRAF6/NF-κB 信号通路对哮喘模型大鼠气道重塑和 Th1/Th2 免疫平衡的影响 [J]. 免疫学杂志, 2023, 39(1): 12-20.

[12] Chen Y Q, Kong Y, Wang Q L, *et al.* Schisandrin B attenuates airway inflammation by regulating the NF-κB/Nrf2 signaling pathway in mouse models of asthma[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 8029963.

[13] 曹晓梅, 朱慧志, 杨 磊, 等. 基于 TLR4/NF-κB 通路探讨阳和平喘颗粒对哮喘大鼠气道炎症和气道重塑的实验研究 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(6): 2-8.

[14] Pan L Y, Chen Y, Jiang Y K, *et al.* Yanghe Pingchuan Granules alleviate airway inflammation in bronchial asthma and inhibit pyroptosis by blocking the TLR4/NF-κB/NRLP3 signaling pathway[J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 6561048.

[15] 吴淑艳, 刘亚尊, 宋辰斐, 等. 平喘方对哮喘小鼠 HMGB1/TLR4/NF-κB 通路及 IKKs、TGF-β1 的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(11): 78-83.

[16] 沈世平, 杨 艳, 薛 征, 等. 基于 TLR2/NF-κB 信号通路探讨平喘方及拆方改善哮喘小鼠气道重塑作用机制 [J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(12): 129-134.

[17] 杨 艳, 薛 征, 虞坚尔, 等. 平喘方对哮喘小鼠 NF-κB 信号通路的调控及对 TLR4 mRNA 和蛋白表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(3): 356-363.

[18] Gong R S, Liu X W, Zhao J. Electroacupuncture-induced activation of GABAergic system alleviates airway inflammation in asthma model by suppressing TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(4): 451-460.

[19] Ronkina N, Gaestel M. MAPK-activated protein kinases: servant or partner? [J]. *Annu Rev Biochem*, 2022, 91: 505-540.

[20] Yan G H, Choi Y H. *Phellinus linteus* extract exerts antiasth-

matic effects by suppressing NF- κ B and p38 MAPK activity in an OVA-induced mouse model of asthma[J]. *Immune Netw*, 2014, 14: 107-115.

[21] 管小俊, 张维溪, 苏苗赏, 等. ERK 信号转导途径在哮喘大鼠气道重塑中作用的初步探讨[J]. 中国免疫学杂志, 2007, 23(11): 1026-1030.

[22] Svensson C I, Schfers M, Jones T L, *et al.* Spinal blockade of TNF blocks spinal nerve ligation-induced increases in spinal P-p38[J]. *Neurosci Lett*, 2005, 379(3): 209-213.

[23] 王蓓蓓, 徐 芳, 王爱利. 银杏内酯 A 通过 p38MAPK 通路减轻中性粒细胞性哮喘小鼠气道炎症[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(1): 45-50.

[24] 尹正海. 姜黄素通过 p38MAPK/NF- κ B 信号通路抑制哮喘大鼠气道炎症的实验研究[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(5): 831-835.

[25] 李牧瑶, 陈 晨, 郭旭冉, 等. 搜风愈喘方基于 ERK/p38MAPK 信号通路对支气管哮喘模型大鼠气道炎症的作用机制探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(4): 487-493.

[26] 刘蕊蕊, 王永安, 钟大玲, 等. 大承气汤对过敏性哮喘小鼠肺部炎症及 MAPK 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9): 1-5.

[27] 霍 金, 赵阿琪, 袁 永, 等. 穴位埋线疗法作用机制的研究现状[J]. 中国针灸, 2017, 37(11): 1251-1254.

[28] 唐徐韵, 陈盼碧, 杜狄佳, 等. 穴位埋线调节 II 型肺泡上皮细胞在哮喘模型大鼠气道炎症中的作用[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(35): 5688-5694.

[29] 唐徐韵, 陈盼碧, 杜狄佳, 等. 基于 p38MAPK 信号通路探讨穴位埋线对哮喘大鼠肺组织 Th1/Th2 失衡及 EOS 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(1): 86-90.

[30] 唐徐韵, 陈盼碧, 杜狄佳, 等. 穴位埋线对哮喘大鼠肺组织中 p38MAPK 信号通路及细胞间黏附分子-1、白细胞介素-4 和嗜酸性粒细胞的影响[J]. 针刺研究, 2022, 47(2): 129-134.

[31] Yoshikawa T, Miyamoto M, Aoyama T, *et al.* JAK2/STAT3 pathway as a therapeutic target in ovarian cancers[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5772-5780.

[32] Chen X, Yue R C, Li X M, *et al.* Surfactant protein A modulates the activities of the JAK/STAT pathway in suppressing Th1 and Th17 polarization in murine OVA-induced allergic asthma[J]. *Lab Invest*, 2021, 101(9): 1176-1185.

[33] Calbet M, Ramis I, Calama E, *et al.* Novel inhaled Pan-JAK inhibitor, LAS194046, reduces allergen-induced airway inflammation, late asthmatic response, and pSTAT activation in brown norway rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 370(2): 137-147.

[34] Lim H Y, Cho M Y, Choi G, *et al.* Dynamic control of Th2 cell responses by STAT3 during allergic lung inflammation in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(2): 846-853.

[35] Ghoniem M A, Wang J, Ibba S V, *et al.* Sulfated non-anticoagulant heparin blocks Th2-induced asthma by modulating the IL-4/signal transducer and activator of transcription 6/Janus kinase 1 pathway[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 243.

[36] 侯从岭, 芦晓帆, 雷小婷, 等. 川贝母对卵清蛋白致敏哮喘小鼠的作用及其机制[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(8): 789-794.

[37] 余 保, 申 严, 卓宋明. 黄芩素对哮喘小鼠气道平滑肌细胞增殖、迁移及 JAK/STAT 通路的影响[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(9): 1692-1697.

[38] 王志旺, 姚 楠, 丁茂鹏, 等. 当归对阴虚哮喘小鼠气道杯状细胞及 JAK1/STAT6 信号通路的影响[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(24): 3009-3013.

[39] 丁 伊, 王孟清, 罗银河, 等. 五虎汤抑制 STAT3 通路并调节哮喘小鼠 Th2/Th17 免疫平衡[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(5): 857-863.

[40] Hao Y, Baker D, Ten Dijke P. TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2767.

[41] Al-Alawi M, Hassan T, Chotirmall S H. Transforming growth factor β and severe asthma: a perfect storm[J]. *Respir Med*, 2014, 108(10): 1409-1423.

[42] 彭光耀. TGF- β 1/Smad 通路在哮喘大鼠气道重塑模型中的动态[J]. 广东医学, 2010, 31(5): 557.

[43] 林 星, 高 歌, 李俊峰, 等. 紫草酮通过 TGF- β 1/Smad3 信号通路改善哮喘小鼠气道重塑[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(6): 521-525.

[44] 王重阳, 姜京植, 李俊峰, 等. 隐丹参酮通过 TWEAK/Fn14 和 TGF- β 1/Smads 信号通路缓解 OVA 诱导哮喘小鼠气道炎症[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(8): 1149-1154.

[45] 郭旭冉, 郑海涛, 陈 晨, 等. 搜风愈喘方调控 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路干预哮喘大鼠气道重塑的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(7): 14-20.

[46] 李 星, 李竹英, 王丽洁. 平喘颗粒对哮喘大鼠气道重塑及 TGF- β 1/Smads 信号通路的影响[J]. 中国中医急症, 2021, 30(7): 1139-1142.

[47] 张 倩, 乔 赞, 时宜蓉, 等. 基于 TGF- β 1/Smad3 信号通路探讨针刺抗哮喘气道重塑的作用机制[J]. 中国针灸, 2023, 43(6): 684-690.

[48] Li X, Zhou L, Zhang Z W, *et al.* IL-27 alleviates airway remodeling in a mouse model of asthma *via* PI3K/Akt pathway[J]. *Exp Lung Res*, 2020, 46(3-4): 98-108.

[49] 李 飞. FIZZI 通过 PI3K/Akt 信号途径促进哮喘气道重塑[D]. 济南: 山东大学, 2015.

[50] 江立斌, 戴金峰. 穿山龙总皂苷对哮喘小鼠 BRP-39 表达及 PI3K/AKT 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(1): 75-79.

[51] 刘 楠, 李 纳, 朱 琳, 等. 和厚朴酚通过 PI3K/Akt 信号通路对哮喘小鼠的作用及其对 TLR2、TLR4 表达的影响[J]. 中草药, 2019, 50(6): 1407-1412.

[52] 向双娣, 程林辉, 喻强强, 等. 益气温阳护卫汤调控 PI3K/Akt/mTOR 自噬途径治疗支气管哮喘大鼠机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(14): 38-46.

[53] 陈 娜, 陈 竹, 郑 芝, 等. 运脾泻肺化痰汤减轻哮喘大鼠气道黏液高分泌作用机制研究[J]. 中国临床药理学

- 杂志, 2020, 36(19): 3049-3052.
- [54] Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities [J]. *Cell*, 2017, 169(6): 985-999.
- [55] Kwak H J, Park D W, Seo J Y, *et al.* The Wnt/ β -catenin signaling pathway regulates the development of airway remodeling in patients with asthma [J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47(12): e198.
- [56] 杜 宁, 刘爱华, 冯 艳, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探讨白茅根多糖对哮喘气道重塑的作用 [J]. *广东医学*, 2023, 44(4): 441-447.
- [57] 王 凯, 李 岚. 泡桐花总黄酮调节 Wnt/ β -catenin 信号通路对哮喘小鼠气道重塑的实验研究 [J]. *中药材*, 2020, 43(4): 968-973.
- [58] 韩 超, 杨 柳, 张秋玲, 等. 黄芩苷抗哮喘作用与 HMGB1/TLR4 传导通路的相关性研究 [J]. *世界中医药*, 2019, 14(6): 1402-1407.
- [59] 蹇 强, 李明月, 安建峰, 等. 吴茱萸碱通过调控 Notch 通路抑制 Skp2 的表达对哮喘小鼠气道重塑和炎症反应的影响 [J]. *吉林中医药*, 2023, 43(4): 445-450.
- [60] 王博寒, 杨 颖, 史锁芳, 等. 祛风宣痹方对哮喘大鼠气道炎症及 MEK/ERK 信号通路的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(3): 74-78.
- [61] 肖 湘, 魏 颖, 董 艳, 等. 黄龙舒喘汤调控 S1P/S1PR 通路干预大鼠气道高反应的效应机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(3): 525-529.

绞股蓝皂苷药理作用研究进展

刘剑波¹, 毕小玲^{2*}, 王世华², 张 磊³

(1. 荆州市中医医院制剂中心, 湖北 荆州 434000; 2. 荆州市中医医院药学部, 湖北 荆州 434000; 3. 湖北中医药大学药学院, 教育部中药资源和中药复方重点实验室, 湖北 武汉 430065)

摘要: 绞股蓝皂苷是存在于葫芦科植物绞股蓝的主要活性成分。现代药理研究表明, 绞股蓝皂苷可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、干扰肿瘤细胞自噬、阻滞肿瘤细胞周期、影响肿瘤细胞侵袭和转移等发挥抗肿瘤作用, 以及参与调控多种信号通路和多途径、调节细胞因子、增强自噬来发挥神经保护、抗动脉粥样硬化、肝脏保护、肾脏保护、心脏及肺保护、治疗骨病、治疗视网膜病等药理作用, 是一类具有重大开发价值的化合物。本文对近五年来有关绞股蓝皂苷的药理作用及相关机制进行综述, 以期为其进一步应用和开发提供理论依据。

关键词: 绞股蓝皂苷; 药理作用; 机制

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)10-3358-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.10.028

绞股蓝为葫芦科植物绞股蓝 *Gynostemma pentaphyllum* Thunb. Makino 的根状茎或全草, 又名五叶参、七叶胆, 具有清热解毒、补气健脾、化痰止咳的功效^[1], 含有皂苷、黄酮、多糖、氨基酸、微量元素等成分, 主要有效物质是绞股蓝皂苷, 其苷元部分基本都为达玛烷型四环三萜类^[2]。现代药理研究表明, 绞股蓝皂苷在抗肿瘤、神经保护、抗动脉粥样硬化、肝脏保护、肾脏以及心脏保护、治疗脓毒症、治疗骨代谢疾病、治疗视网膜病等方面药效显著^[3-5]。近年来, 有关绞股蓝皂苷的药效及其相关机制研究得到国内外学者的广泛关注。基于此, 本文综述了近五年来有关绞股蓝皂苷的药理作用及其机制的研究进展, 以期绞股蓝皂苷的新药开发和临床应用价值提供文献参考。

1 抗肿瘤

1.1 抑制肿瘤细胞增殖 无限增殖是肿瘤细胞的特性之一, 绞股蓝皂苷具有抑制肿瘤细胞增殖的活性, 在肿瘤治疗中具有潜在的应用价值。绞股蓝皂苷 LI (分子式 $C_{42}H_{72}O_{14}$, 分子量 801.01 Da, 属于达玛烷型四环三萜皂苷) 能够以 miR-128-3p 依赖的方式抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 进一步抑制黑色素瘤的增殖, 同时还可调控 DNA 解旋酶切除修复交叉互补组 6 样 (excision repair cross-complementation group 6 like, ERCC6L) 表达来抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 的增殖^[6]。研究表明, 绞股蓝皂苷 L (分子式 $C_{42}H_{72}O_{14}$, 分子量 801.02 Da, 属于达玛烷型四环三萜皂苷) 能够诱导衰老来抑制人肝癌细胞 HepG2 和食管癌细

收稿日期: 2023-07-13

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (32100299)

作者简介: 刘剑波 (1990—), 男, 主管中药师, 从事中药制剂、中药药理学研究。Tel: 18107165815, E-mail: liujianbo2024@126.com

* **通信作者:** 毕小玲 (1991—), 女, 主管中药师, 从事中药药理学、药事管理研究。Tel: 17786665858, E-mail: ys19960630@126.com