

- [58] 秦 帅. 基于巨噬细胞极化研究青钱柳叶水提取物改善胰岛素抵抗的作用机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [59] 杨 庭. 基于 AhR 通路探讨玉液汤调控巨噬细胞极化改善炎症治疗 2 型糖尿病的机制[D]. 天津: 天津中医药大学, 2024.
- [60] 孙志东, 高佳炜, 杨柳欣, 等. 基于 miR-495/FTO 通路介

- 导的巨噬细胞极化探讨芪参汤改善胰岛素抵抗治疗 2 型糖尿病的分子机制[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(14): 1075-1081.
- [61] 任 渊. 基于脂肪组织 M1 型巨噬细胞外泌体介导的细胞间通讯探讨大黄黄连泻心汤改善肥胖型 T2DM 小鼠肝脏胰岛素抵抗的分子机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.

中药干预慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌作用机制研究进展

许晓燕^{1,2,3}, 李 芳¹, 刘若阳⁴, 倪子寒¹, 罗 霞^{1,2,3}, 余德海⁴, 余梦瑶^{1,2,3*}

[1. 四川省中医药科学院, 四川 成都 610041; 2. 中药新药创制川渝共建重点实验室, 四川 成都 610041; 3. 中药品质与新药创制四川省重点实验室, 四川 成都 610041; 4. 四川省中医药科学院中医研究所(四川省第二中医医院), 四川 成都 610031]

摘要: 气道黏液高分泌与慢性阻塞性肺疾病发生、发展、疗效、预后密切相关, 改善气道黏液高分泌对提升慢性阻塞性肺疾病治疗效果有重要意义。中药对改善气道黏液高分泌具有明显的优势与特色, 但其作用机制尚未完全阐明。本文检索了 PubMed、CNKI、万方数据库中有关中药干预慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌作用机制的研究文献, 分析总结发现, 中药在抑制杯状细胞增生、抑制黏蛋白表达、增强气道水化、促进黏液纤毛清除等方面具有明确作用, 以上作用与抑制炎症细胞因子、降低蛋白酶、调控离子通道蛋白表达、增强水通道蛋白表达、促进纤毛细胞分化等机制密切相关。本文可为中药治疗慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌的临床推广和药物开发提供参考。

关键词: 中药; 慢性阻塞性肺疾病; 气道黏液高分泌; 黏蛋白; 炎症

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)09-3006-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.027

慢性阻塞性肺疾病是一种异质性肺部状态, 以慢性呼吸症状(呼吸困难、咳嗽、咳痰)为特征, 是由气道异常(支气管炎, 细支气管炎)和/或肺泡异常(肺气肿)导致的持续性(常为进展性)气流阻塞^[1], 是人类面临的长期重大健康挑战^[2]。我国 40 岁及以上慢性阻塞性肺疾病患病率为 13.6%^[3], 直接人均年医疗费用约为 150~2 014 美元^[4], 预计 2020 年至 2050 年我国慢性阻塞性肺疾病总医疗负担将达到 1.363 万亿美元^[5]。

气道黏液高分泌与慢性阻塞性肺疾病发生、发展、疗效、预后密切相关, 改善气道黏液高分泌对提升治疗效果, 提高生活质量有重要意义。一般认为, 近端气道黏液高分泌可导致慢性咳嗽、咳痰, 而远端气道黏液高分泌与肺功能下降和死亡相关^[6]。具有气道黏液高分泌的患者肺功能下降速度更快, 急性发作及住院风险增加 2~4 倍以上, 死亡率增加 2.5~11 倍^[7]。

中医认为, 慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌可归于“痰饮”范畴, 病机与肺脾肾气血阴阳不足和痰、瘀、气、

水等病理因素壅滞于内有关^[8]。临床多以清热化痰法、燥湿化痰法、益气活血化痰法^[9-10]等予以治疗, 取得了良好的效果, 但作用机制尚未完全清楚。本文总结分析了现有中药干预慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌的作用机制研究, 以期临床推广和药物开发提供参考。

1 气道黏液高分泌及其形成机制

正常气道黏膜表面有少量黏液, 有维持湿润气道、促进黏膜纤毛运输、阻挡病原及毒素、参与黏膜免疫等生理功能。黏液由气道杯状细胞、黏膜腺体、Clara 细胞等分泌, 分为凝胶层和溶胶层, 溶胶层主要由水构成, 靠近上皮细胞表面, 凝胶层位于表层, 由水、黏蛋白、溶菌酶、各种多肽及其他成分等组成^[11]。黏蛋白是黏液最重要的组成成分。目前已鉴定得到 21 个人类黏蛋白基因, 其中 14 个在呼吸系统表达。Mucin (MUC) 5AC 和 MUC5B 是呼吸道中最为丰富和重要的黏蛋白, 约占所有黏蛋白表达的 75%, 其中又以 MUC5AC 占主导地位^[12]。气道黏液高分泌的形成涉及黏液生成、分泌、清除等环节^[13]。

收稿日期: 2025-02-10

基金项目: 四川省区域创新合作项目(2024YFHZ0084); 四川省中医药管理局科学技术研究专项项目(2023ZD006); 四川省“天府万人计划”资助资金项目(川万人第 407 号); 成都市技术创新研发项目(2024-YF05-02627-SN)

作者简介: 许晓燕(1980—), 女, 硕士, 副研究员, 从事中药新药开发研究。E-mail: 4086014@qq.com

*通信作者: 余梦瑶(1981—), 男, 博士, 研究员, 从事中药药理研究。E-mail: yumengyao39@qq.com

在微小颗粒、化学物质、微生物、炎性介质等刺激下,黏液生成增加,这既与杯状细胞的增生有关,又与分泌细胞中 MUC5AC、MUC5B 黏蛋白表达升高有关,且后者被认为在黏液生成增加中发挥更主要的作用^[14]。Notch 信号通路参与了杯状细胞的分化增生,而核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 等信号通路在黏蛋白调控中扮演重要角色^[13]。

黏蛋白在胞内形成后,需进一步通过分泌作用到达气道。黏液分泌受到黏蛋白的胞内转运和黏液的水化作用影响。十四烷基化丙氨酸丰富蛋白激酶 C 底物 (myristoylated alanine-rich C kinase substrate protein, MARCKS) 和可溶性 N-乙基马来酰胺敏感因子附着蛋白受体 (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNAER) 及其调控的信号通路对黏蛋白颗粒的形成、胞内运输和膜融合起到关键调控作用^[6]。上皮钠通道 (epithelial sodium channel, ENaC)、囊性纤维化跨膜转运调节因子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) 等离子通道通过调节 Na^+ 、 Cl^- 等跨膜运动,控制水分子外排,从而影响气道水化而控制黏液黏度^[15]。

气道纤毛细胞通过有节律的摆动而清除黏液,纤毛细胞数量、结构、功能的异常,均可导致黏液清除障碍^[16]。

2 中药干预慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌的作用机制

2.1 抑制杯状细胞增生

气道杯状细胞能够快速分泌黏蛋白,并暂时性增生,分泌大量黏液以应对感染、香烟烟雾、空气污染等情况^[17]。但在慢性阻塞性肺疾病患者中,杯状细胞持续大量增生。研究表明,鼻病毒^[17]、香烟烟雾^[18]均能够通过调控 Notch3 信号通路刺激慢性阻塞性肺疾病气道上皮细胞分化为杯状细胞。研究表明,宣肺健脾方能够抑制慢性阻塞性肺疾病大鼠杯状细胞增生,减少 MUC5AC 的生成^[19]。连花清咳片能够抑制慢性阻塞性肺疾病大鼠 Clara 细胞向杯状细胞分化^[20]。固本平喘方^[21]、补肺益肾方^[22]均能降低肺组织 Notch3、发状分裂相关增强子 1 (hairy and enhancer of split homolog 1, Hes 1) 表达,提示两者可能通过抑制杯状细胞增生,减少黏液的生成。

2.2 抑制黏蛋白表达

MUC5AC、MUC5B 与慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌关系最为密切。已有研究发现, MUC5AC 基因 5' 启动子调节区存在 NF- κ B、激活蛋白-1 (activator protein, AP-1)、环磷酸腺苷反应元件 (cAMP response element, CRE)、母抗 DPP 同源物 4 (mothers against decapentaplegic homolog 4, Smad4)、特异性蛋白 1 (specificity protein 1, SP1) 等转录因子结合区域中,而目前对 MUC5B 基因研究较少^[23]。病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和香烟烟雾、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 等诱导产生的损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs), 可激活气道免疫反应,生成细胞因子、蛋白酶

等介质。这些介质进一步激活上皮细胞 NF- κ B、MAPK、EGFR 等信号通路,通过对上述转录因子的调控,从而促进黏蛋白的表达。中药能够针对这一过程进行干预,从而抑制黏蛋白表达,改善气道黏液高分泌症状。

2.2.1 细胞因子 白介素 (interleukin, IL) -1 β 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α

是最主要的炎性细胞因子,可从多个途径促进黏蛋白表达。两者均可通过细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 和 p38 信号通路活化有丝分裂及应激活化蛋白激酶 1 (mitogen-and stress-activated protein kinase-1, MSK1) 活性,增强环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 磷酸化,并与 MUC5AC 基因 CRE 区域结合,诱导 MUC5AC mRNA 转录^[24]。IL-1 β 与其受体 IL-1R 结合后,依赖于 ERK 和 p38 MAPK 级联反应促进环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的合成,并催化形成前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)。PGE2 受体被激活后可催化生成环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP), 并进一步激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA), 使 CREB 磷酸化,促进 MUC5AC mRNA 转录^[25]。IL-1 β 还能通过增强 NF- κ B p50/p65 转位和启动子结合,升高 MUC5AC、MUC5B 表达^[26-27]。TNF- α 与其受体肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor, TNFR1) 结合,促进 TNF 受体相关死亡结构域蛋白 (TNF receptor-associated death domain, TRADD)、TNF 受体相关因子 2 (TNF receptor associated factor 2, TRAF2)、受体相互作用蛋白 1 (receptor interacting protein 1, RIP1) 募集组装,并活化 κ B 抑制因子激酶 (inhibitor of κ B kinase, IKK), IKK 磷酸化 κ B 抑制因子 (inhibitor of κ B, I κ B) 而促进其降解,从而使 NF- κ B 能够进入细胞核,启动黏蛋白 mRNA 转录^[28]。骆彩虹^[29]发现,吉祥草能降低慢性阻塞性肺疾病大鼠血清 IL-1 β 、COX-2、PGE2 水平,从而抑制肺组织 MUC5AC 表达。益肺健脾方能降低香烟提取物处理 16HBE 细胞的 IL-1 β 、TNF- α 水平和 NF- κ B p65 蛋白表达,从而降低黏蛋白表达^[30-31]。詹少锋^[32]研究发现,益气化痰方可降低肺组织、血浆、支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中 TNF- α 水平,并能抑制 I κ B 降解,升高 p65 表达,从而抑制 TNF- α 激活 NF- κ B 信号通路而导致的 MUC5AC 高表达。清金化痰汤能降低慢性阻塞性肺疾病大鼠血清及 BALF 中 TNF- α 、IL-1 β 水平和 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 4、髓分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、NF- κ B mRNA 表达,从而抑制肺组织 MUC5AC 表达^[33]。黄芩苷能降低 IL-1 β 诱导的 NCI-H292 细胞培养上清液中 TNF- α 水平和 p65 蛋白表达,升高 I κ B 蛋白表达,从而减少 MUC5AC 生成^[34]。

IL-13 主要由活化的 Th2 细胞分泌,与其受体 IL-4R α 结合后,可磷酸化信号传导转录激活因子 6 (signal transducer and activator of transcription 6, STAT6) 并进一步

降低叉头框蛋白 (forkhead box protein, Fox) A2 表达, 从而解除 FoxA2 对 MUC5AC 的转录抑制作用, 促进杯状细胞增生。转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) β 2 也参与到 IL-13 的调控过程中^[35]。张迪等^[36]发现, 小青龙汤能降低肺组织 IL-13 水平, 升高 FOXA2 蛋白表达。李雅兰等^[37]发现, 四君子汤合三子养亲汤能降低小鼠血清 IL-13、IL-4 水平和肺组织 STAT6、含 SAM 尖端结构域的 Ets 转化特异性因子 (SAM pointed domain containing Ets transcription factor, SPDEF) 表达, 升高 FOXA2 蛋白表达, 提示其通过调控 IL-13/STAT6/SPDEF/MUC5AC 信号通路发挥抑制黏液生成作用。索洛西汤能降低 BALF 中 IL-13 水平和 STAT6 磷酸化水平, 从而抑制肺组织 MUC5AC 表达^[38]。

IL-6 能够依赖于 ERK 信号通路而促进人 TBE 细胞 MUC5AC、MUC5B 表达^[39], 而 IL-6 中和抗体能通过诱导核因子红细胞来源 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 核转位而降低 MUC5AC 表达^[40]。Li 等^[41]研究发现, 丹参酮 II_A 能降低慢性阻塞性肺疾病小鼠 BALF 和细胞培养上清液中 IL-6 水平和肺组织 ERK1/2 磷酸化水平, 同时降低 p65、MUC5AC、MUC5B 表达。

香烟烟雾导致气道上皮细胞来源的 IL-17A 水平升高, IL-17A 通过自分泌的形式增加 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎性细胞因子和 MUC5AC 的生成, 而这一过程依赖于 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路的激活^[42]。与 IL-1 β 类似, IL-17A 能够通过激活 NF- κ B 信号通路, 增加 p65 与 MUC5AC 启动子区域的结合, 促进 MUC5AC mRNA 转录。益气化痰方^[32]、益肺健脾方^[43] 等能降低肺组织中 IL-17 水平, 抑制 NF- κ B 信号通路, 从而减少 MUC5AC 的生成。

IL-8 虽不能增加呼吸道细胞 MUC5AC mRNA 转录, 但能通过促进 RNA 结合蛋白与 3'-UTR 的顺式序列的结合, 增强 MUC5AC mRNA 的稳定性, 从而增加 MUC5AC 生成^[44]。清肺化痰汤^[45]、痰热清注射液^[46] 等均能够通过降低肺组织 IL-8 水平, 而降低 MUC5AC 的生成。

2.2.2 蛋白酶 香烟烟雾、炎性反应可促进 TNF- α 转化酶 (TNF- α converting enzyme, TACE)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE) 的释放。香烟烟雾能够活化 TACE^[47], 促进 MMP-9 的释放和成熟^[48]。NE 可通过增加 ROS 生成而促进 TACE 的表达^[49]。这些蛋白酶参与 TGF- α 等 EGFR 配体的成熟加工, 从而促进配体与 EGFR 结合, 激活下游 Ras-Raf-MEK-ERK1/2、PI3K-AKT-mTOR 等信号通路, 调控 SP1、FoxA2 等转录因子, 最终促进 MUC5AC 的表达^[47]。麻射安金丸^[50]、玉屏风散^[51] 能降低血清和肺组织 NE、MUC5AC 表达。金水六君煎则能降低肺组织 MMP9 水平和 EGFR 表达, 从而减少 MUC5AC 的生成^[52]。

2.3 减少黏蛋白分泌 MUC5AC 等黏蛋白在胞内转录、翻译后, 经进一步组装, 以分泌颗粒的形式储存于胞内。细胞感受分泌信号后, MARCKS 被蛋白激酶 C (protein kinase

C, PKC) 磷酸化, 而从细胞膜胞质面脱落, 在 HSP70 的协助下与分泌颗粒结合。随后, MARCKS 去磷酸化, 与肌动蛋白/肌球蛋白收缩系统结合, 从而将分泌颗粒转运至细胞膜。SNARE 蛋白与支架蛋白结合, 使分泌颗粒膜与细胞膜的融合, 释放黏蛋白至胞外^[53]。研究表明, 麻苧舒喘汤能降低哮喘小鼠 MARCKS 表达, 减少 MUC5AC 的分泌^[54]。但在慢性阻塞性肺疾病中, 尚无相关中药的研究。

2.4 增强气道水化 黏蛋白通过胞吐作用分泌到细胞外, 为了保持黏弹性, 必须通过水合作用吸收大于其质量 100 倍的水分。气道的水化状态是影响黏液清除的关键因素。异常的水化作用, 可导致纤毛清除效率降低、黏液阻塞和继发感染。ENaC 通过控制 Na⁺ 吸收, CFTR 和钙激活的氯离子通道 1 (calcium ion activated chloride channel 1, CLCA1) 通过控制 Cl⁻、HCO₃⁻ 分泌, 两者受黏液浓度和纤毛跳动之间的反馈相互作用协调维持气道水化^[15]。香烟烟雾、慢性炎症可降低 CFTR 表达, 内化失活, 而导致气道水化障碍^[55]。水通道蛋白 (aquaporin, AQP) 是介导水跨细胞膜转运的膜整合蛋白, 可高选择性地通透水并且对体内水的转运发挥调控作用, 对气道水化也有重要作用。慢性阻塞性肺疾病患者和动物模型中, AQP5 表达降低^[56]。李高峰等^[57]发现, 调补肺肾三法能降低慢性阻塞性肺疾病大鼠 ENaC mRNA 表达, 升高 CFTR、AQP5 mRNA 表达, 增加气道水化作用, 从而改善气道黏液高分泌。黄芩苷能升高 NCI-H292 细胞 CFTR mRNA 和蛋白表达^[34]。参七化痰方能增加慢性阻塞性肺疾病大鼠气道 AQP2、AQP5、AQP6 蛋白表达, 从而改善黏液高分泌^[58]。

2.5 促进黏液纤毛清除 黏液的清除依赖于纤毛的正常结构和功能。功能-结构研究发现, 纤毛结构、数量、摆动频率、波形、方向都能影响黏液清除效率。而慢性阻塞性肺疾病患者的纤毛结构和功能都存在较大的损伤^[16]。痰热清注射液能够增加慢性阻塞性肺疾病大鼠纤毛数量, 改善排列结构, 缓解气道纤毛结构异常情况^[59]。莲花清咳片能升高慢性阻塞性肺疾病大鼠多分支分化和 DNA 合成相关细胞周期蛋白 (multiciliate differentiation and DNA synthesis associated cell cycle protein, MCIDAS)、Foxj1 mRNA 表达, 促进纤毛细胞分化, 增加纤毛细胞比例, 还能保护纤毛结构, 增加纤毛长度和密度, 减少纤毛随机振荡, 增强纤毛摆动频率, 从而促进黏液纤毛清除^[60]。

3 结语与展望

慢性阻塞性肺疾病作为一种典型的多病因、多靶点、多症状复杂疾病, 目前尚无完善的治疗手段。大量研究表明, 中医药在慢性阻塞性肺疾病治疗方面具有优势和特色, 取得了良好的临床效果^[61-62]。气道黏液高分泌是慢性阻塞性肺疾病的重要的病理机制、临床表现和疗效评价指标, 其有效控制越来越受到临床关注。气道黏液高分泌的形成包含黏液生成、黏液分泌、黏液清除等多个环节, 受病原感染、炎症、氧化损伤、外源毒素等多种因素调控, 涵盖细胞分化、凋亡、炎症、氧化应激等多个生理过程, 涉及

NF- κ B、MAPK、EGFR、Notch 等信号通路, 组成了一个十分复杂的调控网络。西医治疗尚不能达到满意效果。中医药具有多成分、多途径、多靶点的特色优势, 已在临床中展现了良好的效果和巨大的价值。本文对既往研究的总结表明, 中药在抑制杯状细胞增生、抑制黏蛋白表达、增强气道水化、促进黏液纤毛清除等方面具有明确作用, 与抑制炎症细胞因子、降低蛋白酶、增强水通道蛋白表达等机制密切相关。现有研究为中药在改善气道黏液高分泌的临床应用提供了有力的支撑。

但也应看到, 现有研究也存在以下不足。多数研究集中于调节细胞因子, 降低 *MUC5AC*、*MUC5B* mRNA 表达, 而在降低杯状细胞分化、抑制黏蛋白细胞分泌、促进黏液纤毛清除等方面研究较少, 难以反映中药多靶点、多途径的作用机制特色; 多数研究相对粗浅, 中药有效成分(部位)尚不明确, 一些较新的调控机制(如翻译后修饰、表观遗传学、miRNA、lncRNA 等)研究极少, 研究结果难以形成完善的因果证据链, 不能为临床应用提供更为有力的理论支撑。

针对上述不足, 未来可在综合应用多组学研究方法基础上, 进一步针对中药代表性方剂、成分开展深入机制研究, 明确其有效成分(部位)、作用机制网络及成分、药味协同起效机制, 阐明中药改善气道黏液高分泌的网络调控机制, 为中药临床应用和新药开发提供理论保障。

参考文献:

[1] Venkatesan P. GOLD COPD report: 2023 update[J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(1): 18.

[2] Rabe K F, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lancet*, 2017, 389(10082): 1931-1940.

[3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.

[4] Xu J X, Ji Z L, Zhang P, et al. Disease burden of COPD in the Chinese population: a systematic review[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2023, 17: 17534666231218899.

[5] Chen S M, Kuhn M, Prettner K, et al. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020-50: a health-augmented macroeconomic modelling study[J]. *Lancet Glob Health*, 2023, 11(8): e1183-e1193.

[6] Martin C, Frija-Masson J, Burgel P R. Targeting mucus hypersecretion: new therapeutic opportunities for COPD? [J]. *Drugs*, 2014, 74(10): 1073-1089.

[7] Tian P W, Wen F Q. Clinical significance of airway mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Transl Int Med*, 2015, 3(3): 89-92.

[8] 王冰, 樊茂蓉, 李广森, 等. 慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌状态的病机与治疗策略[J]. *北京中医药*, 2023, 42(8): 838-840.

[9] 周克琴, 刘炜. 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2021, 17(9): 201-204.

[10] 彭鑫, 刘健, 栾哲宇, 等. 慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌的发病机制及中医药干预的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(4): 228-239.

[11] Shah B K, Singh B, Wang Y K, et al. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease and its treatment[J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 8840594.

[12] Li J Y, Ye Z G. The Potential role and regulatory mechanisms of MUC5AC in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Molecules*, 2020, 25(19): 4437.

[13] Yang R N, Wu X J, Gounni A S, et al. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease: from molecular mechanisms to treatment[J]. *J Transl Int Med*, 2023, 11(4): 312-315.

[14] Fahy J V, Dickey B F. Airway mucus function and dysfunction[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(23): 2233-2247.

[15] Ghosh A, Boucher R C, Tarran R. Airway hydration and COPD[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(19): 3637-3652.

[16] Ancel J, Belgacemi R, Diabasana Z, et al. Impaired ciliary beat frequency and ciliogenesis alteration during airway epithelial cell differentiation in COPD[J]. *Diagnostics*, 2021, 11(9): 1579.

[17] Shaykhiev R. Emerging biology of persistent mucous cell hyperplasia in COPD[J]. *Thorax*, 2019, 74(1): 4-6.

[18] Bodas M, Moore A R, Subramaniyan B, et al. Cigarette smoke activates NOTCH3 to promote goblet cell differentiation in human airway epithelial cells[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64(4): 426-440.

[19] 李先莉, 史利卿, 马建岭, 等. 宣肺健脾方对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织病理、气道杯状细胞及黏蛋白 5AC 的影响[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(34): 8-12.

[20] 郝苑洁. 莲花清咳对 AECOPD “气道黏液高分泌”的作用研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023.

[21] 欧阳桂兰. 基于 Notch 通路探讨固本平喘方对慢性阻塞性肺疾病稳定期大鼠气道黏液高分泌的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.

[22] 梅晓峰, 吴婉柳, 肖振亚, 等. 补肺益肾方对 COPD 大鼠气道黏液高分泌及肺组织 Notch3, HES1 的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(3): 68-75.

[23] Thai P, Loukoianov A, Wachi S, et al. Regulation of airway mucin gene expression[J]. *Annu Rev Physiol*, 2008, 70: 405-429.

[24] Symmes B A, Stefanski A L, Magin C M, et al. Role of mucins in lung homeostasis: Regulated expression and biosynthesis in health and disease[J]. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46(3): 707-719.

[25] Gray T, Nettesheim P, Loftin C, et al. Interleukin-1 β -induced mucin production in human airway epithelium is mediated by cyclooxygenase-2, prostaglandin E2 receptors, and cyclic AMP-protein kinase A signaling[J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 66(2):

- 337-346.
- [26] Schuliga M. NF- κ B signaling in chronic inflammatory airway disease[J]. *Biomolecules*, 2015, 5(3): 1266-1283.
- [27] Fujisawa T, Velichko S, Thai P, et al. Regulation of airway MUC5AC expression by IL-1 β and IL-17A; the NF- κ B paradigm[J]. *J Immunol*, 2009, 183(10): 6236-6243.
- [28] Lora J M, Zhang D M, Liao S M, et al. Tumor necrosis factor- α triggers mucus production in airway epithelium through an I κ B kinase β -dependent mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(43): 36510-36517.
- [29] 骆彩虹. 基于 IL-1 β /COX-2 信号通路探讨苗药吉祥草抑制 COPD 气道黏液高分泌的分子机制研究[D]. 贵阳: 贵阳中医学院, 2018.
- [30] 徐晨, 李春颖, 王胜. 益肺健脾方降低香烟烟雾诱导的人支气管上皮细胞的炎症损伤和黏液高分泌: 基于抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(4): 507-515.
- [31] 徐晨. 益肺健脾方调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路抑制 16HBE 炎症损伤和黏液高分泌的机制研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- [32] 詹少锋. 益气化痰方对慢性阻塞性肺疾病小鼠气道炎症及黏液分泌的调节机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [33] 杜建超. 清金化痰汤对 AECOPD 气道黏液高分泌免疫调节机制的影响及临床疗效观察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [34] 张艳, 张彩丽, 刘燕, 等. 黄芩苷通过 NF- κ B 信号对气道上皮黏液调节因子 MUC5AC 和 CFTR 表达的影响[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(5): 441-447.
- [35] Lai H, Rogers D F. New pharmacotherapy for airway mucus hypersecretion in asthma and COPD: targeting intracellular signaling pathways[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010, 23(4): 219-231.
- [36] 张迪, 陆瑞敏, 盛春瑞, 等. 小青龙汤及其方元对寒饮蕴肺证大鼠气道黏液高分泌及炎症因子的干预作用[J]. 中医药学报, 2023, 51(7): 34-40.
- [37] 李雅兰, 马建岭, 李渊, 等. 基于肺脾同治法探讨四君子汤合三子养亲汤对 COPD 小鼠气道黏液高分泌的影响[J]. 中国中医急症, 2023, 32(5): 777-780; 800.
- [38] Jing L D, Su S S, Zhang D J, et al. Srolo Bzhtang, a traditional Tibetan medicine formula, inhibits cigarette smoke induced airway inflammation and muc5ac hypersecretion via suppressing IL-13/STAT6 signaling pathway in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 235: 424-434.
- [39] Chen Y, Thai P, Zhao Y H, et al. Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL) -17 through IL-6 paracrine/autocrine loop[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(19): 17036-17043.
- [40] Wei Y Y, Zhang D W, Ye J J, et al. Interleukin-6 neutralizing antibody attenuates the hypersecretion of airway mucus via inducing the nuclear translocation of Nrf2 in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 152: 113244.
- [41] Li D F, Sun D J, Yuan L, et al. Sodium tanshinone IIA sulfonate protects against acute exacerbation of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106261.
- [42] Wu M D, Lai T W, Jing D, et al. Epithelium-derived IL17A promotes cigarette smoke-induced inflammation and mucus hyperproduction[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 65(6): 581-592.
- [43] 王胜, 熊玲玲, 任薇, 等. 益肺健脾方对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道炎症和呼吸道黏液高分泌的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(8): 993-999.
- [44] Bautista M V, Chen Y, Ivanova V S, et al. IL-8 regulates mucin gene expression at the posttranscriptional level in lung epithelial cells[J]. *J Immunol*, 2009, 183(3): 2159-2166.
- [45] 曹世英. 清肺化痰汤对 COPD 模型大鼠 IL-8、IL-17 和 IL-10 的影响[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2022.
- [46] 林观康, 黄东晖, 蔡凌峰, 等. 痰热清注射液对 COPD 大鼠体内炎症因子及气道黏液高分泌的影响[J]. 新中医, 2016, 48(10): 224-227.
- [47] Shao M X G, Nakanaga T, Nadel J A. Cigarette smoke induces MUC5AC mucin overproduction via tumor necrosis factor- α converting enzyme in human airway epithelial (NCI-H292) cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 287(2): L420-L427.
- [48] Deshmukh H S, Case L M, Wesselkamper S C, et al. Metalloproteinases mediate mucin 5AC expression by epidermal growth factor receptor activation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(4): 305-314.
- [49] Luo Q, Zhang Z Y, Liu D, et al. Human neutrophil elastase induces MUC5AC overexpression in chronic rhinosinusitis through tumour necrosis factor- α converting enzyme[J]. *Acta Otolaryngol*, 2016, 136(6): 641-648.
- [50] 尚艳花, 邓敬华, 张晓阳, 等. 麻射安金丸对慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌大鼠模型气道炎症及黏蛋白 5AC 和 γ -氨基丁酸 A 受体 α 亚基表达水平的影响[J]. 中国医药导报, 2023, 20(36): 10-15.
- [51] 吴孝政, 陆丽青, 蒲水莉, 等. 玉屏风散对肺气虚证大鼠气道黏液高分泌因子 MUC5AC、NE 水平的影响[J]. 亚太传统医药, 2023, 19(9): 20-26.
- [52] 张钰, 李福星, 柳卓, 等. 金水六君煎含药血清对香烟烟雾及脂多糖诱导 BEAS-2B 细胞 COPD 黏液高分泌的影响[J]. 中国中医急症, 2022, 31(11): 1904-1908.
- [53] Green T D, Crews A L, Park J, et al. Regulation of mucin secretion and inflammation in asthma: a role for MARCKS protein? [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1810(11): 1110-1113.
- [54] 伍婷婷. 麻葶舒喘汤对哮喘小鼠 MARCKS、MUC5AC 表达的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [55] Rab A, Rowe S M, Raju S V, et al. Cigarette smoke and CFTR: implications in the pathogenesis of COPD[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 305(8): L530-L541.

- [56] Yadav E, Yadav N, Hus A, *et al.* Aquaporins in lung health and disease; Emerging roles, regulation, and clinical implications[J]. *Respir Med*, 2020, 174: 106193.
- [57] 李高峰, 刘淑娟, 李亚, 等. 调补肺肾三法通过抑制 ERK1/2 信号通路改善 COPD 大鼠气道黏液高分泌[J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(4): 411-422.
- [58] 张一萌, 胡蝶, 张辉, 等. 参七化痰方对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道水通道蛋白 2、5、6 和黏蛋白 5AC 表达影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(6): 32-35.
- [59] 刘雪, 王鸿鹏, 苏毅, 等. 痰热清对烟熏加 LPS 致 COPD 大鼠模型气道纤毛结构、黏液高分泌及炎症的影响[J]. *四川中医*, 2020, 38(12): 50-54.
- [60] Wang X Q, Hao Y J, Yin Y J, *et al.* Lianhua Qingke preserves mucociliary clearance in rat with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease by maintaining ciliated cells proportion and protecting structural integrity and beat function of cilia[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2024, 19: 403-418.
- [61] Xiong C, Li Y, Zhuang G T, *et al.* Clinical efficacy and safety of Chinese herbal medicine versus placebo for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Complement Ther Med*, 2021, 59: 102691.
- [62] Wang H F, Zhang H L, Li J S, *et al.* Effectiveness and safety of traditional Chinese medicine on stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Complement Ther Med*, 2015, 23(4): 603-611.

香附抗肿瘤作用机制研究进展

王培辰¹, 陈飞翔¹, 马双双², 于志勇³, 毛近隆^{1*}, 王福凯^{3*}

(1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355; 2. 山东第一医科大学附属肿瘤医院放射免疫实验室, 山东 济南 250117; 3. 山东第一医科大学附属肿瘤医院乳腺外科, 山东 济南 250117)

摘要: 恶性肿瘤具有高度的侵袭性和转移性, 严重威胁着人类健康。中医理论认为, 肝郁气滞是肿瘤形成的重要病因之一。香附作为莎草科植物莎草的干燥根茎, 具有疏肝解郁、通畅气机的功效, 在抗肿瘤领域展现出独特的治疗潜力。研究发现, 香附多种有效成分可通过诱导肿瘤细胞凋亡和自噬, 抑制细胞增殖、血管生成及迁移侵袭等发挥抗肿瘤作用。香附与化疗药物联合使用, 还可起到增效减毒、逆转多药耐药的效果。此外, 含有香附的中药复方在临床辅助治疗中应用广泛, 能改善肿瘤患者生活质量, 提高机体免疫力, 展现出良好的临床应用前景。本文对近年来香附提取物和活性单体在抗肿瘤机制、联合用药及临床应用中的进展进行综述, 以期对香附抗肿瘤药物的开发和进一步研究提供方向。

关键词: 香附; 有效成分; 中药复方; 抗肿瘤; 联合用药; 临床应用

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)09-3011-10

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.028

恶性肿瘤的发病率和死亡率逐年上升, 严重威胁生命健康, 已成为全球重要的公共健康问题^[1]。放疗、化疗、手术是当前治疗肿瘤的常规手段, 但存在化疗药物毒性大、易耐药、价格昂贵等局限性^[2]。在此背景下, 中药凭借多成分、多途径、多靶点的效应, 以及不良反应少、疗效好、价格低廉等优势, 为肿瘤的治疗开辟了新的途径^[3]。

香附又名香头草、香附子, 是莎草科植物莎草 *Cyperus rotundus* L. 的干燥根茎^[4], 具有疏肝解郁、调经止痛、理气宽中等功效, 在抗炎、抗肿瘤、抗抑郁等方面广泛应用^[5-8]。香附含有挥发油、黄酮类、甾醇类、苷类

等多种活性成分, 可通过诱导细胞凋亡和自噬、抑制细胞增殖等不同途径对乳腺癌、肝癌、胃癌等多种肿瘤发挥抑制作用^[9]。此外, 香附有效成分与化疗药物的联用能够逆转多药耐药, 进一步提升疗效并减轻不良反应。因其疏肝理气的特点, 香附复方常作为辅助治疗药物, 缓解西医疗法引起的多种不良反应, 调节患者情志及免疫力, 进而提高患者生活质量。基于此, 本文系统综述了近年来香附抗肿瘤作用机制、联合用药策略及临床应用的研究进展, 以期为其在抗肿瘤领域的进一步开发和应用提供依据。

收稿日期: 2024-12-19

基金项目: 山东省自然科学基金 (ZR2021QH040, ZR2024QH055)

作者简介: 王培辰 (2000—), 女, 硕士生, 从事中药活性成分分离及抗肿瘤活性研究。E-mail: wwwpc1001@163.com

* **通信作者:** 毛近隆 (1974—), 男, 博士, 副教授, 从事天然药物成分筛选及结构修饰研究。E-mail: maojinlong@gmail.com

王福凯 (1991—), 男, 博士, 主治医师, 从事乳腺恶性肿瘤的中医药综合治疗研究。E-mail: wfk8664@126.com