

黄芪防治肺纤维化的研究现状

栾增强,曹文富*

(重庆医科大学附属第一医院中西医结合科,重庆 400016)

[摘要] 肺纤维化是临床的疑难重症,也是目前研究的热点课题之一。益气化痰法法法法是中医临床治疗肺纤维化的重要方法,而益气则是诸法的根本和关键。作者介绍了补气药黄芪防治肺纤维化作用的研究现状,对进一步研究黄芪的抗纤维化机制及指导临床应用有一定意义。

[关键词] 黄芪;肺纤维化;研究现状

[中图分类号] R285 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)07-0275-03

Research Development of Astragalus in Treating Pulmonary Fibrosis

LUAN Zeng-qiang, CAO Wen-fu*

(Department of Traditional Chinese Medicine Integrated with Western Medicine, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Pulmonary fibrosis (PF) is a severe disease, and is one of the hot research subjects. Supplementing qi to remove stasis and phlegm is an important clinical method for treating PF in traditional Chinese medicine. Supplementing qi plays an essential role in this method. This paper reviews the research status of treating PF with astragalus, which is helpful for further exploring the anti-fibrotic mechanism of astragalus and directing its clinical application.

[Key words] astragalus; pulmonary fibrosis; study status

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是多种肺部疾病的共同病理结局,最终导致呼吸衰竭,死亡率高。近来 PF 发病率有上升趋势,目前西医对 PF 尚无安全有效的治疗方法。黄芪为豆科植物膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus*(Fisch.) Bge. 和蒙古黄芪 *A. membranaceus*(Fish) Bge. var. *mongholicus*(Bge.) Hsiao. 的干燥根,主要含黄芪多糖、多种黄酮类化合物和三萜类(黄芪皂苷 I ~ IV),另外有生物碱、葡萄糖醛酸及多种微量元素等。黄芪味甘、性微温,有补气固表、利尿消肿、托毒排脓、敛疮生肌等功效,是补气类中药的代表,在防治器官纤维化中显示出良好的疗效,现将黄芪防治肺纤维化的研究现状进行介绍。

1 实验研究

PF 的基本机制包括炎症反应、免疫紊乱、自由基损伤等

引起纤维细胞过度增殖及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积,最终导致肺纤维化。目前研究主要集中在对促纤维化及抗纤维化的各类细胞因子和炎症介质的调节方面。

1.1 抑制肺成纤维细胞增殖及其细胞因子表达 PF 主要病理变化之一是肺成纤维细胞(lung fibroblast, LF)增殖活化成为肌成纤维细胞(myofibroblast, MF)并产生多种促纤维化细胞因子。黄芪及其提取物含药血清均能抑制体外培养大鼠 LF 的增殖,同时能降低该细胞中促纤维化因子转化生长因子β(TGF-β)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的表达,增加抗纤维化因子肝细胞生长因子(HGF)及角化生长因子(KGF)的表达^[1-2]。郭军^[3]采用体外培养方法亦发现黄芪可明显抑制 LF 的增殖及其分泌胶原。王要军等^[4]体外培养证实黄芪能抑制人胚肺成纤维细胞(human fetal lung fibroblast, HLF)表达细胞间黏附分子 ICAM-1(CD54)和白细胞介素(IL-6)受体(CD126)。

1.2 抑制 TGF-β 表达 已知 TGF-β 是与 ECM 沉积关系最密切的细胞因子,转化生长因子-β₁(TGF-β₁)是诱导 LF 表达 MF 的标志性蛋白α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)的最重要的细胞因子。在人肺纤维化及肺纤

[收稿日期] 20101106(001)

[第一作者] 栾增强,在读硕士,E-mail:haidijinlong@126.com

[通讯作者] *曹文富,教授,博士,硕导,从事中西医结合肾病及内分泌代谢病研究与中药新药研发,E-mail:caowenfu9316@163.com

维化动物模型中, $\text{TGF-}\beta_1$ mRNA 及其表达的 $\text{TGF-}\beta_1$ 蛋白均明显增高。黄芪浸膏可明显抑制 $\text{TGF-}\beta_1$ 的表达^[5]。中药黄芪莪术合剂(黄芪 30 g, 莪术 15 g)具有显著抑制博来霉素致大鼠肺纤维化的作用, 抑制 $\text{TGF-}\beta_1$ 及 $\text{TGF-}\beta_1$ mRNA 的表达是其可能的机制之一^[6]。红芪总多糖对 $\text{TGF-}\beta_1$ 有明显抑制作用^[7]。

1.3 抑制血小板衍生生长因子(PDGF)表达 PDGF 是 MF 前体细胞的强有丝分裂原, 能明显促进 MF 前体细胞的活化, 是 $\text{TGF-}\beta_1$ 的下游调节因子, 在肺纤维化早期和中期发挥了重要的作用。黄芪能抑制肺内 PDGF 受体的过度表达可能是其抗肺间质纤维化机制之一^[8]。

1.4 调节 MMPs / TIMPs 比例 基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteinases, MMPs)是最重要的降解 ECM 的蛋白水解酶, MMPs 和金属蛋白酶组织抑制(TIMPs)比例失衡, ECM 蛋白降解酶活性受到抑制是引起 ECM 成分在组织内过度沉积, 从而导致肺纤维化的重要机制之一。彭清^[9]用 RT-PCR 和免疫组化 ABC 法检测博来霉素所致的肺纤维化大鼠肺组织中基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)表达减少。认为黄芪对肺纤维化的干预作用是它能在各个时段对 MMP-2 和 TIMP-1 的表达量进行调整, 从而使 MMPs/TIMPs 趋于平衡, 延缓甚至抑制纤维化的进程。黄芪浸膏对急性高氧肺损伤时 MMP-2 和 MMP-9 的 mRNA 表达均有明显的抑制作用, 且抑制效应和药物质量浓度同样呈剂量依赖关系^[5]。

1.5 调节 Th1 / Th2 型细胞因子平衡 已知免疫性炎症是 PF 发生和进展的重要因素, 多数学者认为在特发性肺纤维化(IPF)中存在“Th2 优势”, 即 Th2 型细胞因子反应占优势, Th1 型细胞因子相对不足^[10]。黄芪对免疫功能具有双向调节作用, 既能显著增强非特异性免疫和特异性免疫功能, 但是同时也有很强的免疫抑制作用的成分。黄芪水提物、黄芪皂苷对肺纤维化大鼠肺泡 II 型上皮细胞超微结构具有保护作用, 肺纤维化大鼠经黄芪水提物、黄芪皂苷治疗后 IL-4、TNF- α 含量的异常升高明显被抑制, γ -干扰素(IFN- γ)含量明显升高, 调节 Th1 / Th2 型细胞因子的平衡及 TNF- α 含量可能是其阻抑肺纤维化发生的机制之一^[11]。

1.6 抑制组织蛋白酶 B(cathepsin B, CB) CB 是溶酶体中最重要的组织蛋白酶, 属木瓜蛋白酶家属中的半胱氨酸蛋白水解酶, 主要降解各种组织蛋白。张平^[12]用免疫组化和 RT-PCR 方法观察实验性肺纤维化大鼠肺组织 CB 蛋白及 mRNA 表达的水平, 显示黄芪甲苷可能通过抑制 CB 蛋白以及 mRNA 水平的过度表达, 减少肺组织上皮细胞和内皮细胞的凋亡, 从而减轻纤维化程度, 对实验性大鼠肺纤维化具有良好的治疗作用。

1.7 抗氧化性损伤 氧自由基(oxygen free radicals, OFRs)是 IPF 组织损伤的主要原因, 也是形成肺纤维化的重要因子。OFR 可直接促进肺纤维化, 也可通过诱导炎症细胞分泌

$\text{TGF-}\beta$, TNF- α , PDGF- β , 胰岛素样生长因子(IGF-1), IL-1, IL-8, IL-4 等细胞因子而促进肺纤维化^[13]。黄芪中的主要成分如黄芪总黄酮(TFA), 黄芪总皂苷(AST)、黄芪总多糖(APS), 均可升高超氧化物歧化酶(SOD)等抗氧化酶, 清除超氧阴离子($\cdot\text{O}_2^-$)和羟自由基($\cdot\text{OH}$)等, 减轻肺组织损伤和炎症反应。黄芪甲苷^[14]可使肺缺血再灌注损伤(I/R)模型大鼠肺组织丙二醛(MDA)含量和髓过氧化物酶(MPO)活性显著降低, 提示黄芪甲苷减轻 I/R 肺损伤可能与其抗脂质过氧化、清除自由基及抑制中性粒细胞(PMN)浸润作用有关。

2 临床研究

针对黄芪抗肺纤维化作用的临床研究主要在复方制剂中, 对黄芪单味药主要是对放射性肺炎及放射性肺纤维化的作用, 或采取中西药联合应用的方法, 观察黄芪在 PF 治疗过程的作用。

2.1 黄芪单味药 易高众^[15]用黄芪注射液联合糖皮质激素治疗 47 例特发性肺纤维化(IPF)患者, 观察到二者联合能更有效改善患者的肺功能和血气, 缓解症状, 改善胸部 CT 变化, 提高患者的生活质量和善预后。刘明伟等^[16]观察黄芪合并抗生素激素治疗放射性肺炎的疗效, 发现黄芪组临床症状与体症的改善状况、X 线、CT 的表现情况及形成纤维化的情况均明显好于仅用激素和抗生素组, 说明黄芪合并激素、抗生素是治疗放射性肺炎较好的方法。清燥救肺汤加黄芪口服液能抑制放射治疗后血浆 TNF- α 、内皮素(ET), $\text{TGF-}\beta_1$, IL-1 的过度表达, 降低放射治疗后弥散功能的恶化, 明显降低放射性肺炎和肺纤维化发生^[17-18]。

2.2 黄芪复方制剂 中医学认为 PF 的基本病机是气虚血瘀, 故临床治疗采用益气活血化痰法。黄芪能改善肺纤维化患者的临床表现, 延缓肺纤维化的进展。目前研究 PF 的复方制剂中大都以黄芪为主药。近来研究如钟勇^[19]观察芪参益气汤(黄芪 30 g, 丹参、三七各 20 g, 水蛭 8 g, 降香 12 g, 虫草、五味子各 15 g, 细辛 5 g, 甘草 8 g)联合雾化吸入布地奈德治疗 56 例 IPF 患者, 临床疗效肯定, 值得推广使用。芪参益气滴丸是以现代科技提取黄芪、丹参、三七、降香中的有效成分精制而成的滴丸制剂, 具有益气活血的功效。龙涛等^[20]采用芪参益气滴丸治疗 PF, 取得了较好的疗效。抗纤舒肺颗粒^[21-22](黄芩、葶苈子、鱼腥草、半夏、杏仁、丹参、全瓜蒌、沙参、黄芪、当归、白芍等)通过抑制血小板活化、胶原蛋白合成及 TNF- α 表达, 达到抗肺间质纤维化的作用; 同时可改善 PF 形成中的高凝状态而改善肺内微循环, 避免激素使用时引起的血液黏度增高, 具有明显的抗肺间质纤维化作用, 可不同程度改善 PF 患者的症状、体征及 HRCT 影像学变化, 使患者的肺功能相对稳定, 延缓 PF 的进展速度。吴之煌等^[23]观察补肺活血汤治疗 58 例 IPF 患者的临床疗效, 治疗组在口服泼尼松基础上配合自拟补肺活血汤(生黄芪 30 g, 党参 20 g, 红花 10 g, 浙贝 15 g, 丹参 30 g, 川芎 10 g, 当归 10 g, 百合 10 g, 白果 10 g, 炒枳壳 10 g, 苏子 10 g, 薤白 10 g), 3 月后在临床总疗效、症状积分、肺功能指标、动脉血气等方

面,补肺活血汤治疗组疗效均优于对照组,且安全、副作用小。董瑞等^[24]应用“通络益肺协定方”(西洋参 10 g、水蛭 3 g、全蝎 6 g、僵蚕 10 g、蝉蜕 10 g、蛤蚧 1 对、皂荚 3 g、黄芪 60 g、白术 10 g、冬虫夏草 2 g、蚤休 6 g、川贝母 10 g、防风 10 g、甘草 10 g)联合糖皮质激素及对症治疗 73 例 IPF 患者,观察到协定方可改善全身状况、减轻疾病痛苦、提高生活质量、延长生命时间等作用。其他以黄芪为主药的复方制剂如补肺汤加减方、益肺化纤方、通络化纤颗粒、通肺活血汤等也在临床观察有较好疗效。

3 结语

目前对于黄芪防治器官纤维化的研究主要集中在肝脏和肾脏。补气药黄芪的抗肺纤维化实验研究和临床研究也取得了一定的成果,无论是单体化合物、提取物、单味药及复方制剂均具有一定的抗肺纤维化作用。益气是临床治疗肺纤维化的基本治法之一,因气虚不能行血、行津液,导致血行瘀滞而为瘀、津液停聚而为痰,有形之瘀、痰阻滞气机,最终虚、瘀、痰互结,引起气血津液不行不化,严重影响了肺的主气司呼吸、通调水道等生理功能而出现各种临床表现,故黄芪作为补气药代表在 PF 治疗中起着至关重要的作用。今后需要解决的问题有:确定黄芪单体成分及黄芪注射液抗肺纤维化的合理剂量;确定在中医辨证论治指导下黄芪在复方制剂(如益气活血祛瘀类复方)中的必要性和重要性;采用大规模、多中心的临床研究及统一的临床疗效标准来明确黄芪的抗肺纤维化作用,提高临床疗效,制定规范的肺纤维化中西医结合治疗方案。

【参考文献】

- [1] 郭哲阳. 黄芪及其提取物对体外培养大鼠肺成纤维细胞增殖及 TGF- β 、HGF 表达的影响[D]. 兰州:甘肃中医学院,2008.
- [2] 魏本君. 黄芪及其提取物对体外培养大鼠肺成纤维细胞增殖及 KGF、TNF- α 表达的影响[D]. 兰州:甘肃中医学院,2008.
- [3] 郭军,刘文超,孟华,等. 当归、川芎、丹参、黄芪提取液对肺成纤维细胞的影响[J]. 江苏中医药,2007,39(5):59.
- [4] 王要军,孙自勤,权启镇,等. 黄芪对人成纤维细胞 ICAM-1、CD126 表达及合成 ECM 的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学杂志,1999,4(3):209.
- [5] 方芳,党润,许峰,等. γ -干扰素和黄芪浸膏对高氧肺损伤大鼠转化生长因子- β_1 、基质金属蛋白水解酶-2、9 mRNA 表达的影响[J]. 实用儿科临床杂志,2007,22(18):138.
- [6] 孙增涛,廉富,李小娟,等. 肺纤维化模型大鼠肺组织中转化生长因子 β_1 及转化生长因子 β_1 mRNA 的表达及黄芪莪术合剂的干预效应[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2007,11(4):2645.
- [7] 雷丰一,赵健雄,王学习,等. 红芪总多糖对大鼠肺纤

维化及其转化生长因子- β_1 干预的实验观察[J]. 中药材,2008,31(6):873.

- [8] 蔡向阳. 黄芪和卡托普利减轻肺纤维化以及肺纤维化大鼠肺内血小板源生长因子受体的表达及黄芪对其表达的影响[D]. 武汉:同济医科大学,1999.
- [9] 彭清,辛建保,苏良平,等. 黄芪对肺纤维化大鼠 MMP-2 和 TIMP-1 表达的影响[J]. 华中科技大学学报:医学版,2007,36(1):35.
- [10] 尹红军,曹书颖,关继涛,等. 博来霉素致大鼠肺纤维化 Th1 / Th2 细胞因子变化及卡介菌多糖核酸的影响[J]. 国外医学·呼吸系统分册,2005,25(5):321.
- [11] 刘永琦,李金田,李娟,等. 黄芪对肺纤维化大鼠血清细胞因子及肺超微结构的影响[J]. 中国免疫学杂志,2008,2(11):980.
- [12] 张平李,杰平,于小华,等. 黄芪甲苷对实验性肺纤维化大鼠 Cathepsin B 表达的影响[J]. 现代生物医学进展,2007,7(6):860.
- [13] 管淑红. 特发性肺纤维化中氧化损伤及抗氧化治疗进展[J]. 中国医师进修杂志,2007,30(12):62.
- [14] 廖秀清,熊平,肖晓山,等. 黄芪甲苷对大鼠肺缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 广东医学,2009,3(12):1778.
- [15] 易高众,张怡,贺兼斌,等. 黄芪联合糖皮质激素治疗特发性肺纤维化的临床疗效[J]. 临床肺科杂志,2010,15(2):291.
- [16] 刘明伟,鲁靖,徐明燕,等. 黄芪合并抗生素、激素治疗放射性肺炎 16 例临床分析[J]. 中原医刊,2005,32(5):8.
- [17] 奚蕾,夏德洪,沈伟生,等. 清燥救肺汤加黄芪对放射性肺损伤干预作用及对肿瘤坏死因子- α 及内皮素表达影响的研究[J]. 时珍国医国药,2010,21(2):339.
- [18] 夏德洪,奚蕾,沈伟生,等. 清燥救肺汤加黄芪对放射性肺损伤干预作用及对 TGF- β_1 、IL-1 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(6):240.
- [19] 钟勇. 芪参益气汤联合雾化吸入布地奈德治疗特发性肺纤维化 56 例临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用,2010,4(10):134.
- [20] 龙涛,李莹. 芪参益气滴丸治疗特发性肺纤维化 32 例疗效分析[J]. 中国全科医学,2009,12(3A):430.
- [21] 董辉. 抗纤舒肺颗粒对博来霉素诱导大鼠肺纤维化的影响[J]. 现代中西医结合志,2009,18(36):4475.
- [22] 董辉. 抗纤舒肺颗粒治疗特发性肺间质纤维化临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(3):60.
- [23] 吴之煌,张晓霞. 补肺活血汤治疗特发性肺纤维化临床观察[J]. 北京中医药,2010,29(2):118.
- [24] 董瑞,秦洪义,刘苹,等. 通络益肺协定方特发性肺纤维化单元疗法临床研究[J]. 中国医药导报,2008,35(5):63.

[责任编辑 邹晓翠]