

述 评

中药抗慢性咽炎作用机制研究进展分析^{*}

王思佳 陈世华 黄佩蓓^{**}

(江西中医药大学,江西 南昌 330004)

摘 要:慢性咽炎是耳鼻咽喉科常见疾病,属中医学“喉痹”范畴。近年来中药抗慢性咽炎作用机制的研究进展主要体现于改善咽部血液流变学,增强免疫作用,调节相关细胞因子的表达,调节炎症信号通路,调节神经代谢等方面,通过对中药抗慢性咽炎作用机制研究进展的回顾与展望,以期深入探索研究中药作用机制以及研究开发防治慢性咽炎的有效方法提供理论指导。

关键词:中药;慢性咽炎;作用机制;血液流变学;免疫;细胞因子;信号通路;神经代谢

中图分类号:R276.1 **文献标识码:**A **文章编号:**2096-1340(2021)06-0127-05

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2021.06.026

慢性咽炎为咽部粘膜、粘膜下及淋巴组织的弥漫性炎症。据不完全统计,有 60% 以上的人患有不同程度的慢性咽炎,在教师、歌手等用嗓过度人群尤为常见。患者多有各种咽部的不适,如咽部堵塞感、吞咽不利、干燥、咽痒和轻微疼痛等,甚者声音改变,给日常生活和工作带来极大不便。本病病程长,症状易反复发作,治愈难度大,如不及时治疗,还会累积到邻近的其他器官,引发其他疾病^[1-3]。相对于西药毒副作用强,易产生耐药性的特点,中药多途径多靶点协同作用,扶正祛邪,疗效持久且毒副作用小,在治疗慢性咽炎中具有独特的优势^[4-5]。本文就近 5 年中中药抗慢性咽炎的作用机制研究进展作一综述,以期深入地探索研究中药作用机制以及研究开发防治慢性咽炎的有效方法提供理论指导。

1 改善咽部血液流变学

慢性咽炎患者多有血液流变学异常的表现,即血液的粘度和凝聚性较高,流动性减慢,血中红细胞多变形且呈聚集性,机体血液循环存在障碍。李凯等^[6]通过测定大鼠全血黏度、全血还原黏度、红细胞刚性、红细胞聚集指数等指标,发现慢性咽

炎大鼠的这些指标与正常组相比均明显升高,而黄连阿胶汤干预后均有效下降。杨铭等^[7]研究发现由天冬、桔梗、山豆根、板蓝根等中药组成的利咽灵颗粒能降低慢性咽炎大鼠全血黏度和血浆黏度,有效改善了动物咽部组织充血、瘀血等症状。杨茂森^[8]发现保安散中药复方能有效改善慢性咽炎大鼠血液流变学指标,其中一方面是因为组方中的大黄善活血散瘀、黄芩能直接扩张外周血管,而黄连、牛黄能抑制血小板聚集,这些中药相辅相成,增加血液的流动性,改善咽部血液循环。

2 增强免疫作用

免疫功能水平的高低直接影响到慢性咽炎的发生发展^[9]。免疫功能低下则机体对炎性介质的清除能力较弱,这也是造成慢性咽炎反复发作且根治难度大的根本原因^[10-11]。

粘膜免疫系统主要是通过调节产生分泌型 IgA (SIgA) 和 IgM 发挥作用,SIgA 是咽部粘膜抵抗微生物感染的重要因素,对细菌和病毒在咽部粘膜处的侵入和粘附有抑制和清除能力,起到保护咽部的作用。慢性咽炎患者 SIgA 水平明显低于正常水平,而 IgE 则与之相反,它能启动炎症反应,促

^{*} 基金项目:江西省教育厅科技项目(170740);江西省卫计委中医药科研项目(2017A294)

^{**} 通讯作者:黄佩蓓,教授。E-mail:2072746792@qq.com

进炎症细胞在咽部的浸润,造成局部组织细胞的慢性损害^[12]。温雯等^[13]通过研究中药射干的提取物对慢性咽炎的作用,发现射干提取物是通过下调慢性咽炎血清及肺组织中 IgE 的表达水平来抑制炎症的发展。张亮^[14]发现由黄连、黄芩、大黄等组成的一清胶囊能通过抑制 IgE 的表达和提高 SIgA 的含量来增强机体免疫力,从而抑制咽部炎症的表达,实现对慢性咽炎的临床治疗。

人体有着丰富的淋巴组织,具有体液免疫和细胞免疫作用,T 淋巴细胞是经过胸腺发育成熟的淋巴细胞,在发挥细胞免疫作用的同时可刺激 B 细胞分泌,激活机体体液免疫,二者协同维持机体免疫功能的生理平衡。T 淋巴细胞亚群中 CD4 增多表示机体免疫功能增强,清除病毒和细菌的能力增强,而 CD8 增多则往往提示免疫功能受到抑制^[15-16]。宁惠明等^[17]通过观察由甘草、虎杖、芦根、连翘、马鞭草、板蓝根、败酱草、柴胡等组成的疏风解毒胶囊对慢性咽炎患者治疗前后外周血中 T 淋巴细胞亚群的影响,发现该药能通过上调慢性咽炎患者 CD4 水平,下调 CD8 水平增强患者的免疫功能。

巨噬细胞是一种多功能性的细胞,常分为 M1 和 M2 型。M1 型巨噬细胞活化后具有分泌促炎性细胞因子的作用,参与正向免疫应答,发挥免疫监视的功能;M2 型巨噬细胞活化则通过分泌抑制性细胞因子下调免疫应答,在免疫调节中发挥抑制炎症发生发展的重要作用^[18-19]。陈秀梅等^[20]发现木犀草素能通过抑制巨噬细胞向 M1 表型极化,促进巨噬细胞向 M2 表型极化,增强机体免疫减少炎症反应,从而发挥抗慢性咽炎的作用。孙依依等^[21]研究发现由黄芩、桔梗、胖大海、枳壳等组成的利咽止咳颗粒可以通过改善慢性咽炎大鼠单核巨噬细胞的吞噬功能,从而增强其免疫调节发挥抗炎作用。

3 调节相关细胞因子的表达

多种炎症因子与慢性咽炎的发生有着密切的关系,例如白细胞介素、肿瘤坏死因子、细胞间粘附因子、C 反应蛋白等。

在机体正常的生理状态下,细胞分泌的细胞因子如白细胞介素、肿瘤坏死因子等参与调节机

体免疫应答,能直接杀伤有害细胞,对损伤组织进行修复,在一种平衡的状态下参与细胞间的调控从而保护机体。然而机体在受到不良刺激时可导致包括 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等多种炎性细胞因子在短时间内大量分泌,损伤各种组织和器官^[22]。TNF- α 是由 T 淋巴细胞分泌的细胞因子,既是导致炎性介质级联反应的始发因子,又是协同诱发其它炎性因子一起作用损伤机体组织细胞的效应因子,生物活性较为广泛;IL-1 β 属于 IL-1 家族,由单核巨噬细胞产生,人体内 IL-1 的活性主要由 IL-1 β 介导,是一种典型的促炎因子;IL-6 是由成纤维细胞、活化 T 细胞分泌,诱导炎症反应相关反应蛋白的合成与分泌,是一种具有多效性的促炎因子,持续产生会导致各种自身免疫性疾病^[23-24]。TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 作为一个重要的早期炎症因子,彼此之间呈正向调节,对组织造成延续性的损伤,加重炎症反应。中药在调节炎症细胞及其相关炎性介质方面有着良好效果。刘雨娟等^[25]用沙尘刺激大鼠咽部建立慢性咽炎大鼠模型研究射干水煎液抗慢性咽炎的作用,结果显示:模型组 TNF- α 、IL-1、IL-6 含量均明显上升,射干水煎液组大鼠血清中 TNF- α 、IL-1、IL-6 含量均明显降低,说明射干能通过抑制 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症因子的表达来改善沙尘对咽部组织的慢性咽炎损伤。孔庆新等^[26]通过氨水刺激建立慢性咽炎大鼠模型,研究荔枝草提取物对慢性咽炎的治疗作用,结果同样表明:模型组大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的浓度均显著上升,荔枝草提取物组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的浓度均明显下降,说明荔枝草提取物能有效抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的表达,从而抑制咽部炎症病理改变。

白介素 IL-2 能活化巨噬细胞,促进淋巴细胞生长、增殖和分化,对机体的免疫调节和抗感染等具有重要作用,慢性咽炎患者血清中 IL-2 水平往往比正常水平要低^[27]。李娜等^[28]研究由黄芩、黄柏、栀子、板蓝根、胖大海组成的蓝芩口服液对慢性咽炎的治疗作用时,发现蓝芩口服液能显著提高慢性咽炎患者 IL-2 水平并降低 TNF- α 水平。

ICAM-1 是细胞间粘附因子 1,受多种细胞因子的调节,内皮细胞和白细胞受损害时 ICAM-1 细

胞的表达会增高。C 反应蛋白(CRP),在正常情况下血清中含量极其微少,当机体受到炎性刺激时会大量表达,是具有抗炎特性的一种急性相蛋白。梁璐发现复方利咽口服液对慢性咽炎具有显著的疗效,是因为其组成中的山豆根、大青叶、紫花地丁、穿心莲等都是清热解毒、凉血散结的中药,能有效减少 ICAM-1 的生成,降低 CRP 的应急生成,增加了免疫抗炎活性^[29]。

4 调节炎症信号通路

NF- κ B(核转录因子- κ B)和 MAPK(丝裂原活化蛋白激酶)是与炎症反应密切相关的 2 条重要信号通路。

NF- κ B 是调节许多基因转录的重要转录因子,是炎症产生的主要的开关物质^[30],通常由 p50 和 p65 亚基构成。NF- κ B 存在于正常细胞浆内,静息状态下,与其抑制蛋白(I κ B)相结合并以一种无活性复合物的形式存在。目前发现的 I κ B 蛋白家族成员包括 I κ B α 、I κ B β 、I κ B γ /p105、I κ B δ /p100、I κ B ϵ 和 BCL-3 等,其中 I κ B α 是最重要的调控成员,它们的主要功能是阻止 NF- κ B 进入核内,并促进 NF- κ B 与 DNA 序列解离。I κ B 的磷酸化和降解是 NF- κ B 活化的关键步骤,当机体受到细菌、病毒或化学因子等不良刺激后激活通路,相关蛋白酶诱导 I κ B α 磷酸化降解,释放出的 NF- κ B 转运至核内与其相关的 DNA 序列结合并调控转录,诱导炎症因子的表达,从而引起炎症反应^[31]。中药能通过抑制 NF- κ B 信号通路活化来减轻炎症反应。王莉等^[32]研究山豆根抗慢性咽炎作用,发现山豆根能使慢性咽炎模型鼠中 NF- κ B 水平下调,山豆根抗慢性咽炎作用是其含有的生物碱或黄酮成分降低了 NF- κ B 上游分子的表达,减少对 NF- κ B 信号通路的刺激活化,下调炎症介质表达水平有关。陈秀梅等^[20]从细胞角度出发,发现被脂多糖刺激的巨噬细胞中的 NF- κ B 活化程度高,在柑橘多糖和木犀草素作用下 IKK(I κ B α 激酶)的磷酸化明显降低,抑制了巨噬细胞中的 NF- κ B 活化。

MAPK 是真核细胞中的一系列非常保守的丝氨酸/苏氨酸激酶^[33],该信号转导通路至少包括 3 个 MAPK 家族:细胞外信号调节蛋白激酶(ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、p38。此通路被激

活后,促进相关炎症因子的表达,诱导炎症反应的同时其相关蛋白酶可催化激活 NF- κ B 核转录因子。王雪等^[34]在通过观测 TNF- α 、IL-6、趋化因子 MCP1 等指标的变化研究蒿属植物总黄酮抗慢性咽炎作用时,发现其潜在抗炎机制可能是与抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路有关。陈丽燕等^[35]研究柚多糖抗慢性咽炎的作用,发现无论是体外细胞实验,还是体内实验,柚多糖都能抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路的活化程度,从而降低炎症对机体的损害。

5 调节神经代谢

研究表明慢性咽炎的发生与神经代谢也有关,特别是复发率高的患者。这种患者多情志不畅,时常忧愁思虑,精神状态很不稳定。赵春蓉等^[36]通过对更年期女性慢性咽炎的不同治疗方案比较发现:改善患者的神经功能,慢性咽炎的治愈率明显提高。王艺等^[37]在实验研究中也发现慢性咽炎与中枢神经递质 5-HT 的代谢异常具有相关性,由浙贝母、僵蚕、法半夏、柴胡、厚朴、桔梗、白术、茯苓等组成的咽炎消合剂能通过提高 5-HT 水平,有效调节中枢神经代谢,从而改善咽部炎症症状。

6 结论与展望

当前中药治疗慢性咽炎的药效机制研究取得了一定的进展,主要表现在改善咽部血液流变学,增强免疫作用,调节相关细胞因子的表达,调节炎症信号通路,调节神经代谢等方面。中药多途径多靶点协同作用,扶正祛邪,疗效持久且毒副作用小,在治疗慢性咽炎中具有独特的优势,应用前景广阔,但关于中药治疗慢性咽炎的药效机制研究仍缺少系统性的深入研究。更何况中药抗慢性咽炎成分复杂,各成分在抗炎过程中是如何发挥协同作用还是拮抗作用也不清楚,这都是今后有待深入研究的方面,而只有更加深入地揭示中药抗慢性咽炎作用的本质,才能积极推动中药抗慢性咽炎的临床发展。

参考文献

- [1] 蒋金. 中药治疗慢性咽炎的进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(24): 163, 166.
- [2] 王晓红. 中药治疗慢性咽炎[J]. 中国民间疗法, 2014,

- 22(10):47-48.
- [3] 黄艳清, 杨英, 张英. 慢性咽炎的治疗进展与展望[J]. 大家健康(学术版), 2014, 8(7): 329.
 - [4] 程媛媛, 王秋娟. 中医辨证论治慢性咽炎的治疗进展[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2015, 23(1): 79-80, 73.
 - [5] 陈利, 陆守昌. 慢性咽炎的中医治疗进展[J]. 贵阳中医学院学报, 2017, 39(5): 95-98.
 - [6] 李凯, 牛乐, 贾利利, 等. 黄连阿胶汤不同煎煮方法对慢性咽炎大鼠的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(3): 879-881.
 - [7] 杨铭, 赫慧, 于德伟, 等. 利咽灵对慢性咽炎大鼠治疗作用的实验研究[J]. 中国药师, 2017, 20(3): 442-446.
 - [8] 杨茂森. 保安散中药复方治疗慢性咽炎的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2012.
 - [9] Li JY, Zhang FC, Li JY. The immunoregulatory effects of traditional chinese medicine on treatment of asthma or asthmatic inflammation[J]. The American journal of Chinese medicine, 2015, (43): 1059-1081.
 - [10] 王江娇. 啄治法改善慢性咽炎患者免疫功能的探索性研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
 - [11] Du L, Ye XT, Li MM, et al. Mechanisms of traditional Chinese medicines in the treatment of allergic rhinitis using a network biology approach[J]. Journal of Traditional Chinese Medical Sciences, 2021, 8(1): 82-89.
 - [12] 梁俊薇, 宁云红, 丁爱华. 健脾利咽汤对慢性咽炎患者唾液 SIgA 水平的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(3): 14-15.
 - [13] 温雯, 马跃海, 朱竞赫, 等. 射干传统功效考证及其实验药理学验证[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(5): 846-850.
 - [14] 张亮. 一清胶囊联合美丰治疗慢性咽炎的疗效分析[J]. 临床研究, 2018, 26(8): 118-120.
 - [15] 甄志贤, 刘海宁, 王勇, 等. 清咽化结汤联合布地奈德雾化吸入对慢性咽炎患者 T 淋巴细胞亚群及血清 TNF- α 、IL-6 水平变化的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(11): 1600-1603, 1607.
 - [16] Guo H, Liu MP. Mechanism of traditional Chinese medicine in the treatment of allergic rhinitis[J]. Chinese medical journal, 2013, (126): 756-760.
 - [17] 宁惠明, 欧强. 疏风解毒胶囊对慢性咽炎患者血清炎症细胞因子及 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(3): 58-61.
 - [18] 金美玲, 赖奕宏, 敖英. 白藜芦醇对 M1/M2 巨噬细胞极化的作用及其机制[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(6): 1319-1322.
 - [19] 徐元, 陈龙, 蒋义鑫, 等. 清热解毒药对组分调控巨噬细胞 M1/M2 表型及其机制研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(18): 3722-3728.
 - [20] Chen XM, Lai YF, Song XC, et al. Polysaccharides from Citrus grandis associate with luteolin relieves chronic pharyngitis by anti-inflammatory via suppressing NF- κ B pathway and the polarization of M1 macrophages. [J]. International journal of immunopathology and pharmacology, 2018, (32): 1-7.
 - [21] Sun YY, Zang ZH, Xu XH, et al. Experimental investigation of the immunoregulatory and anti-inflammatory effects of the traditional Chinese medicine "Li-Yan Zhi-Ke Granule" for relieving chronic pharyngitis in rats[J]. Molecular Biology Reports, 2011, (38): 199-203.
 - [22] 吴嘉宝, 黄栋芳, 王烨, 等. 喉痹动物模型的研究现状及评价分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(18): 189-195.
 - [23] Apinun Limmongkon, Phatcharaporn Nopprong, Peneitcha Chaikandee, et al. LC-MS/MS profiles and interrelationships between the anti-inflammatory activity, total phenolic content and antioxidant potential of Kalasin 2 cultivar peanut sprout crude extract[J]. Food Chemistry, 2018, (239): 569-578.
 - [24] Zou YH, Zhao L, Xu YK. Anti-inflammatory sesquiterpenoids from the Traditional Chinese Medicine Salvia plebeia: Regulates pro-inflammatory mediators through inhibition of NF- κ B and Erk1/2 signaling pathways in LPS-induced Raw264. 7 cells[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2018, (210): 95-106.
 - [25] 刘雨娟, 王莉, 姚兰, 等. TNF- α 介导的 NF- κ B 通路在沙尘导致大鼠慢性咽炎中的作用及射干对其影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(17): 4254-4256.
 - [26] 孔庆新, 东方, 李思阳, 等. 荔枝草提取物治疗慢性咽炎的作用及机制研究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(1): 109-113.
 - [27] 崔英海, 李明飞, 李丁蕾, 等. 玄冬清爽颗粒加针刺利咽穴治疗阴虚肺燥型慢性咽炎疗效及对 VCAM-1、IL-2、TNF- α 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(33): 3702-3705.
 - [28] 李娜, 杨丰文, 陆中英, 等. 蓝芩口服液治疗慢性咽炎随机对照试验的系统评价和 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1489-1494.

- [29] 梁璐. 复方利咽口服液对实验性急、慢性咽炎的疗效与作用机制研究[D]. 太原: 山西大学, 2012.
- [30] 肖安华, 李虹维, 颜春鲁, 等. 中药复方与有效成分调控 NF- κ B/MAPKs/JNK 信号通路介导炎症反应抗 AS 的研究进展[J]. 中医药学报, 2019, 47(6): 109-114.
- [31] Unsal Demet, Kacan Meltem, Temiz-Resitoglu Meryem et al. The role of Syk/I κ B- α /NF- κ B pathway activation in the reversal effect of BAY 61-3606, a selective Syk inhibitor, on hypotension and inflammation in a rat model of zymosan-induced non-septic shock[J]. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2018, (45): 155-165.
- [32] 王莉, 刘雨娟, 姚兰, 等. 山豆根对沙尘所致慢性咽炎 NF- κ B 信号传导通路的影响作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(4): 471-473.
- [33] Li JX, Xu L, Sang R, et al. Astragalus Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of total flavonoids of by regulating NF- κ B and MAPK signalling pathways in RAW 264.7 macrophages [J]. Pharmazie, 2018, (73): 589-593.
- [34] Wang X, Huang H, Ma XP, et al. Anti-inflammatory effects and mechanism of the total flavonoids from *Artemisia scoparia* Waldst. et kit. in vitro and in vivo [J]. Biomed. Pharmacother, 2018, (104): 390-403.
- [35] Chen LY, Lai YF, Dong L, et al. Polysaccharides from *Citrus grandis* L. Osbeck suppress inflammation and relieve chronic pharyngitis [J]. Microb Pathog, 2017, (113): 365-371.
- [36] 赵春蓉, 杨森, 余文兴, 等. 更年期女性慢性咽炎的治疗与病因分析[J]. 当代医学, 2018, 24(30): 113-114.
- [37] 王艺, 周家璇, 施志强, 等. 咽炎消合剂对慢性咽炎肝郁脾虚大鼠 5-HT 调控机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(6): 576-578, 582.

(收稿日期: 2019-12-05 编辑: 方亚利)