

引用:余欢,帅云飞,郭文媛,蔡萌,王孟清.基于“虚气留滞”探讨巨噬细胞糖代谢重编程在哮喘中的调控机制[J].中医导报,2025,31(10):125-130.

基于“虚气留滞”探讨巨噬细胞糖代谢重编程在哮喘中的调控机制*

余欢¹,帅云飞¹,郭文媛²,蔡萌³,王孟清¹

(1.湖南中医药大学第一中医临床医院,湖南长沙 410007;

2.湖北中医药大学针灸骨伤学院,湖北武汉 430061;

3.南方医科大学珠江医院,广东广州 510280)

[摘要] 哮喘发病以肺脾肾三脏阳气虚损为先,浊邪积滞、痰瘀伏藏为助,内外合邪导致本病反复发作,与“虚气留滞”理论不谋而合。巨噬细胞是先天免疫系统的一部分,可根据微环境变化极化为不同表型,从而调控机体免疫平衡影响哮喘的发生发展。糖代谢重编程是影响其极化的重要因素,阳气亏虚是糖代谢重编程的重要前提。痰瘀伏藏是糖代谢重编程的推动要素,体内微环境的变化亦可导致机体能量代谢模式的转变。

[关键词] 支气管哮喘;虚气留滞;巨噬细胞极化;糖代谢重编程

[中图分类号] R256.12 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)10-0125-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.10.022

Exploring the Regulatory Mechanism of Macrophage Glucose Metabolism Reprogramming in Asthma Based on the Theory of "Qi Deficiency and Pathogen Retention"

YU Huan¹, SHUAI Yunfei¹, GUO Wenyuan², CAI Meng³, WANG Mengqing¹

(1.The First Clinical College of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410007, China;

2.College of Acupuncture and Orthopedics, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei 430061, China;

3.Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou Guangdong 510280, China)

[Abstract] The onset of asthma is primarily rooted in Yang Qi deficiency of the Lung, Spleen, and Kidney, accompanied by the accumulation of turbid pathogens and the latent presence of phlegm and blood stasis. The combination of internal and external pathogens leads to the recurrent nature of this disease, which aligns with the theory of "Qi Deficiency and Pathogen Retention". Macrophages, part of the innate immune system, can polarize into different phenotypes in response to microenvironmental changes, thereby regulating the body's immune balance and influencing the occurrence and development of asthma. Glucose metabolism reprogramming is a crucial factor affecting macrophage polarization. Yang Qi deficiency is a key prerequisite for glucose metabolism reprogramming, while latent phlegm and blood stasis are driving factors. Changes in the internal microenvironment can also lead to shifts in the body's energy metabolism mode.

[Keywords] bronchial asthma; qi deficiency and pathogen retention; macrophage polarization; glucose metabolism reprogramming

支气管哮喘(bronchial asthma)是儿童及成人常见的慢性气道炎症疾病,以咳嗽、气促、喘息及胸闷为主要临床表

现,具有发作性、反复性和病情迁延的特点^[1]。一项关于中国成人哮喘患病率的横断面研究显示,2016—2019年哮喘患病

*基金项目:国家自然科学基金项目(82174437);湖南省自然科学基金项目(2025JJ80971);湖南省卫生健康委科研计划项目(20200289);湖南中医药大学中医儿科学湖南省“双一流”学科建设项目(4912-0005001010)

通信作者:帅云飞,男,副主任医师,研究方向为中医药诊治小儿肺系、肝系疾病的转化医学

率为2.62%,有逐年升高的趋势,且该病患率因年龄、性别、地区、学历和职业的影响因而存在差异^[2]。现代医学诊疗多以糖皮质激素、 β_2 受体激动剂、茶碱等为临床常用药物,但长期疗效欠稳定,易形成药物依赖^[3],甚至伴随不同程度的焦虑、抑郁情绪,逐步可发展为难治性哮喘^[4]。现代中医学者主张本病以肺脾肾等脏腑亏虚为本,致伏风、痰饮、瘀血等邪内生,或与外邪相合,或随气机升降,流伏肺络,壅塞气道而致发病^[5]。而素体脏腑虚损则可致线粒体受损及功能障碍,导致乏氧代谢剧增,使病理之“痰、瘀”积聚体内,形成炎症微环境。肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage, AM)在哮喘气道炎症及气道重塑中发挥重要作用,可分化为免疫激活的M1型(促炎、清除致病菌)和免疫抑制的M2型(抗炎、组织重塑)^[6]。因此,巨噬细胞代谢方式和功能与疾病的发展转归密切相关。M1型巨噬细胞的糖代谢重编程与肿瘤细胞类似,以有氧糖酵解为主、氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)为辅,而M2型则恰好相反。因此,调控机体糖代谢可干预巨噬细胞极化,从而在哮喘早期过度炎症反应和晚期肺组织纤维化中均发挥重要作用^[7]。本文基于“虚气留滞”理论,探讨巨噬细胞糖代谢重编程与哮喘发病及疾病进展中的内在联系,以期为本病的病理机制与治疗提供新的参考依据。

1 “虚气留滞”是哮喘发生的核心病机

中医学将本病归属于“哮喘”“喘证”范畴,病因复杂多样。朱震亨首创“哮喘”之名,归纳“哮喘专于痰”,则“伏邪”为哮喘病发之关键。然秉“邪之所凑,其气必虚”思想,邪伏于内,必见正气先损,故哮喘为本虚标实之证。《证治汇补·哮喘》载“哮即痰喘之久而常发者,因内有壅塞之气,外有非时之感,膈有胶固之痰……发为哮喘”。《沈氏尊生书》补充道“喘因虽多,而其源未有不虚者”。可见“正虚”实为本病之主要因素,与外感六淫、伏痰瘀浊相合,留伏肺络,壅塞气道。联合王永炎院士提出的“虚气留滞”理念,哮喘病因可进一步整合为元气虚损,津液运行不畅、留滞不行,进而导致气滞、痰阻、血瘀等阻滞肺络^[8]。国医大师洪广祥亦主张哮喘发作以阳气虚弱为内因,以痰瘀伏肺为宿根,以外感六淫为诱因,且以温阳之法为治疗总纲,贯穿全程^[9]。

1.1 阳气亏虚、脏腑失和是发病的内在基础 哮喘患者阳虚多究于肺脾肾三脏,化气不足,致阴凝成形,酿痰成瘀,充当病理因素。切合序贯疗法,哮喘病程当分三期:首先,肺阳虚为哮喘之始。肺为华盖,久居阳位。风温之邪,首犯肺金,一从肺窍口鼻而入,另从肺所主肌腠、玄府而入,诱发疾病。肺主诸气,卫气可护周身,营气可养脏腑,肺阳是肺气中具有推动、激发等作用的部分。若肺阳亏虚,则气失宣降,水道不调。其次,脾阳虚为病进之渐。太阴有二,脾与肺,二者母子同气。脾属土,居中焦,作枢纽,主运化,散精微。哮喘以肺阳虚为始,若经久不愈,反复发作,势必子盗母气,致脾阳亏虚,水谷失运,精微堆积,酿成痰湿。最后,肾阳虚为哮喘之根。特禀质是哮喘发病之源,病邪从化之根,伏邪与过敏体质机制相通,即“宿根积久,随感辄发”(《类证治裁》)。过敏体质禀受于先天,所主于肾。“先天之毒,藏于肾脏”(《温病条辨》),若肾阳亏虚,封藏失司,先天禀赋类似伏痰深潜于里,疏之不散,息

之难平,实为哮喘之根。

1.2 浊邪积滞、痰瘀伏藏是哮喘发病的病理关键 《医原》曰:“内湿起于肺、脾、肾,脾为重,肾为尤重;盖肺为通调水津之源,脾为散输水津之本,肾又为通调散输之枢纽。”痰湿为哮喘病程中首要病理产物,其生成究于脏腑失调(肺脾肾)、津液运化障碍。小儿肺脏尤娇,突遇寒风骤冷,寒邪直折,肺阳亏耗,宣肃不利,则水精不布、停而生湿生痰;小儿饮食失节,嗜饮冷伤胃,脾阳耗损,运化失司,聚湿生痰;肾为先天之本,肺阳根于肾阳,肾阳不充,气化不利,水泛为痰。痰湿伏藏,随气升降,阻于肺道,则见哮喘反复。

《血证论》云:“盖人身气道,不可有塞滞,内有瘀血,则阻碍气道,是以壅为咳不得升降而喘。”表明瘀血留滞肺络,碍于气机升降,为哮喘的另一夙根。《灵枢·刺节真邪》中载述“宗气不下,脉中之血,凝而留止”。宗气于营卫之气同源同流,根于先天元气(肾阳所主),源于后天谷气(脾阳所主),调于五脏精气^[10],再合于自然清气(肺阳所主)。若肺脾肾所主之阳气衰弱,一方面宗气化源不足,气机失调,气不行血,致瘀血暗伏;另一方面阳虚失于温煦,推动,气血运行迟缓,易引起寒凝于脉内,营血滞涩成瘀。津液同为流动之液态,易聚易滞。痰由津聚而成,瘀由血滞而生,同属阴邪,均由阳虚发展而来。且随病理产物蓄积进一步加重气机失衡,不单使痰瘀进行性堆积、胶结,更加重肺阳损伤,终致病理产物停滞于“最虚之处”,所谓“痰瘀伏藏”是也,二者相互影响。

2 巨噬细胞糖代谢重编程是哮喘的病理基础

2.1 巨噬细胞极化失衡诱导哮喘发作 肺巨噬细胞主要由肺泡巨噬细胞(AM)与肺间质巨噬细胞(IM)2个细胞群组成,尤以前者为主,占比90%以上^[11]。AM是肺系免疫系统中重要的一类效应细胞,具有高度异质性和可塑性,可极化为以促炎反应为主的经典激活型(M1型)巨噬细胞和以抗炎反应为主的选择性激活型(M2型)巨噬细胞^[12],故M1/M2型肺泡巨噬细胞平衡在维持肺部微环境稳定中至关重要。当巨噬细胞极化失衡, M1型巨噬细胞被过度激活,可诱导Th1淋巴细胞发挥促炎特性,释放大量的炎症因子和趋化因子,诱发气道炎症因子风暴,造成肺组织损伤,形成哮喘发生的炎症环境;此时,机体则会反馈调控巨噬细胞向M2型极化,促进Th2免疫反应,抑制气道炎症、修复受损组织;若M2型巨噬细胞过度激活将增加炎症细胞的招募和黏液的分泌进而导致气道高反应性,引起气道上皮基底膜纤维化、平滑肌细胞肥大与增生,导致气道重塑,形成哮喘病程中的特定病理状态^[13]。动物实验显示,哮喘小鼠肺组织中M1型巨噬细胞可高表达TNF- α 、IL-17,导致气道炎症及气道高反应^[13]。亦有研究证实, M2型巨噬细胞过度活化会增加炎症细胞募集、增加黏液分泌以及气道高反应性,并且通过高表达FIZZ1及Arg-1从而参与哮喘气道重塑^[14]。因此,巨噬细胞极化的动态变化与哮喘的病理症状显著相关,故通过调控巨噬细胞极化可以改善炎症损伤、抑制肺纤维化进程等,进而达到减轻肺部病变的目的^[15]。

2.2 糖代谢重编程干预巨噬细胞极化 研究表明,巨噬细胞糖代谢重编程是影响其表型极化,引发炎症反应,导致功能异常和促进哮喘病程进展的重要因素^[16-18]。与静息态相比, M1

型巨噬细胞三羧酸循环完整性被破坏,氧化磷酸化代谢减弱,依赖有氧糖酵解和磷酸戊糖途径(PPP)代谢产生ATP;而M2型巨噬细胞三羧酸循环完整,PPP途径表达降低,则依赖OXPHOS获取能量。哮喘病程中,长期吸入过敏原可导致气道上皮细胞线粒体功能障碍,伴随着氧合酶的减少和糖酵解的激活,从而支持细胞因子的产生和炎症细胞的募集^[19]。在剥夺葡萄糖的条件下,LPS刺激后的促炎性单核细胞的糖酵解过程受到显著抑制,但能够通过谷氨酰胺途径代偿TCA循环通量,促进M1型巨噬细胞极化^[20]。研究证实,LPS可通过上调巨噬细胞葡萄糖转运体-1(Glut1)表达,增加葡萄糖摄取,激活糖酵解途径,最终促进乳酸合成和炎症介质分泌^[21]。M1型巨噬细胞内TCA循环被阻断,导致琥珀酸蓄积,抑制脯氨酸羟化酶(PHD)的表达,可维持缺氧诱导因子-1 α (HIF)稳定性,促进炎症介质的产生^[22],调控慢性气道炎症的微环境。另有研究显示,IL-4能诱导巨噬细胞表面分子CD36高表达,增加脂肪酸摄取,并通过STAT6信号通路上调过氧化物酶体增殖激活受体- γ 共激活因子-1 β (PGC-1 β)和肉碱棕榈酰基转移酶1(CPT1)表达,促进FAO反应,为OXPHOS提供原料^[23]。因此,在IL-4诱导的M2型巨噬细胞中,TCA循环和OXPHOS水平升高,胞内线粒体耗氧量(OCR)和备用呼吸能力增强^[24-25]。截至目前,大多数研究均从LPS/IL-4介导的巨噬细胞而展开^[26],巨噬细胞由静息状态转为活化状态亦与代谢方式的转变相关,即糖酵解反应可促进巨噬细胞向M1表型极化,而OXPHOS反应可促进巨噬细胞向M2表型极化^[27],故干预巨噬细胞代谢重编程而调整其表型极化对改善哮喘病理状态具有重要意义。(见图1)

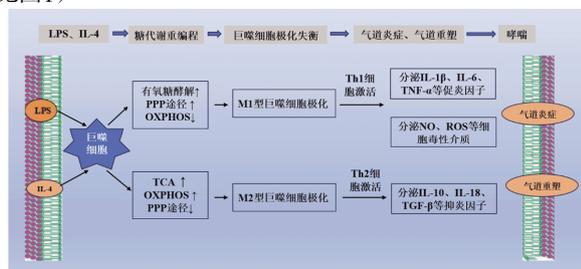


图1 糖代谢重编程介导巨噬细胞极化诱导哮喘发作

3 巨噬细胞糖代谢重编程是“虚气留滞”的重要体现

3.1 阳气亏虚是糖代谢重编程的重要前提 线粒体作为能量代谢的终端位点,主持体内糖、脂质、蛋白质等三大能源物质的吸收、分布及组织内转化和利用。糖代谢是细胞能量合成的主要方式,尤以葡萄糖经过OXPHOS途径代谢产能为主;而在缺氧条件下,葡萄糖经糖酵解代谢生成丙酮酸无法进入三羧酸循环,而是转换为乳酸。M1型巨噬细胞主要依赖糖酵解代谢,而M2型巨噬细胞多以线粒体代谢为主要方式。糖代谢途径的转变可导致M1/M2极化失衡^[27]。在哮喘病程中,肺脾肾三脏阳气虚衰,脏腑失和,精微不布,蒸腾腐化乏力,与现代医学广泛性线粒体损伤相似,出于能量补偿的需求,乏氧代谢剧增,因此“糖代谢重编程”的产生与线粒体功能状态密切相关。线粒体在正常的机体通过三羧酸循环(运化腐熟),使糖类、脂肪、蛋白质(水谷精微)转化成ATP(阳气),使体内不同能量不同状态之间相互转化以维系正常生命活动。现分

别就肺阳、脾阳、肾阳与线粒体功能的关系叙述于下,以验证阳气虚损可反向导致线粒体功能失调,引起糖代谢异常及代谢模式的改变,为进一步形成“痰瘀互结”的炎症微环境作铺垫。

《高注金匱要略》曰“肺中阴阳自和,则下降清华以应甘露”,“肺中之阳主提携运行之用”。肺阳是肺气升腾、化生而来,具有温煦肺系、蒸化肺阴、温化肺津、发散营卫之功,是肺主气、主行水、主宣发的动力^[28]。切合肺脏生理特性,一方面,“肺为水上之源”,肺阳温化肺津、蒸化肺阴、通调水道。肺阳亏虚,温煦、宣散失职,水道不畅,则导致痰湿等病理产物阻于肺络。对应肺脏微观环境,研究显示线粒体的功能障碍及ROS释放与哮喘发病相关^[29],过量的ROS会破坏体内的氧化还原平衡,增加线粒体膜通透性,导致线粒体表面孔洞形成及膜电位下降,促进氧化损伤^[30]。另一方面,“肺主气”,司卫外之职。肺阳温煦肺系,发散营卫,调补宗气。宗气包举肺外,上走于息道,司呼吸之枢机。宗气盛,营卫之气和諧,构筑机体牢固的卫外系统。现代医学认为线粒体通过生成ATP为机体提供能量,与宗气推动精微布散于脏腑不谋而合。线粒体功能障碍,可引起内质网内Ca²⁺被释放,膜电位下降,线粒体通透性转换孔开放,Ca²⁺大量涌入,损伤线粒体^[31],释放ROS,可见线粒体调节Ca²⁺的功能与卫气防御功能类似。哮喘老年患者,一旦发病,无力祛邪,故病情缠绵难愈,此与老年肺脾阳气虚衰,宗气不固相连,同样与细胞衰老后线粒体功能和形态的改变密不可分。

《素问·经脉别论篇》云:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精。”饮食水谷,运化腐熟,内养五脏六腑,外濡四肢百骸,均与脾之转运、布散功能相关。而线粒体为细胞内主要供能区,通过TCA将营养物质加工转化为ATP,为机体提供能量,与脾胃所化之“气”相似;并且在线粒体内,琥珀酸单酰辅酶A(Co-A)与甘氨酸在酶的催化下生成原卟啉IX,原卟啉IX与Fe²⁺在线粒体中合成血红素^[32],与脾所生之“血”类似。故中医学之“脾”与线粒体在生理上同为能量之枢,可化生气血。哮喘多以肺阳虚为始,如若病久不愈,反复发作,势必子盗母气,导致脾阳不振,水湿停聚,而多以不欲饮食、脘腹胀满、大便溏薄为主要兼症。脾为阴土,主运化水湿;同气相求,湿邪易困于脾,内外合邪为患,郁遏脾阳,损害枢纽,造成“湿胜则濡泻”之病机,与现代线粒体TCA障碍,ATP生成不足,K⁺-Na⁺泵无法运转相类似,脾胃阳虚患者壁细胞线粒体肿胀,内部结构改变,且线粒体损伤程度与脾虚程度成正比^[33]。庄楷等^[34]从“湿胜则濡泻”的病机内涵入手,就脾阳虚衰与线粒体功能障碍进行探讨,主张温运脾阳可改善线粒体能量代谢障碍、炎症状态下的线粒体损伤,以及减轻线粒体氧化损伤。

肾阳,又称“元阳”“真阳”“命门之火”等,为诸阳之本。“五脏之阳气,非此不能发”,亦表明肾阳具有推动、温煦和激发脏腑形体官窍的功能。而线粒体作为细胞赖以生存的能量核心,有细胞“动力工厂”之称,可见肾阳与线粒体功能之间存在一定的相关性^[35]。哮病日久,其发作多在半夜至凌晨,喘促气短甚至不能平卧,则为肾阳亏虚,封藏失司,以至于纳气无权,肺吸入之清气浮于浅表,临证兼见呼吸表浅或呼多吸少、

疲乏无力、畏寒怕冷等症,与全身ATP生成减少,并发机体功能状态下降低相类似。卢德赵等^[36]研究表明,温补肾阳药可有效改善肾阳虚证动物模型的鲜见症状(畏寒肢冷、拱背丛毛、疲乏无力等),结合本证临床表现以及药反证实验结果,提示线粒体能量代谢障碍是肾阳虚的特征之一。唐利华等^[37]认为温补肾阳药主要通过增加ATP合酶、醛脱氢酶含量,提高二氢硫辛酰胺脱氢酶活性,从而改善糖代谢功能,促进三羧酸循环,使机体能量代谢水平增强。肖雪等^[38]从线粒体氧化应激、生物合成、动力学、自噬等方面阐述其与肾阳虚之间的关系,指出线粒体质量控制失调可能是肾阳虚证的重要发病机制之一。

3.2 痰瘀伏藏是糖代谢重编程的推动要素 《丹溪心法》中记载“哮喘专主于痰,治哮不治痰,非其治也”,亦有“痰血乘肺,咳逆喘促”(《血证论》)之述。可见痰饮、瘀血均为哮喘病程中代谢失常的病理产物,同时又可充当病因参与到哮喘后续的疾病进展中。津停为痰,血停为瘀,津血同源,痰瘀互结,阻碍气机,故痰瘀之邪,结成窠白,伏藏于肺络,是导致哮喘反复发作,迁延难愈的关键因素^[39]。肺脾肾三脏,阳气虚衰,是造成痰瘀互结之象的主要原因,线粒体代谢产物与阳虚不煦、失摄而产生的痰瘀相关联,痰瘀是机体物质代谢失调生成并积累的各种病理性生化物质,而气道上皮细胞线粒体功能障碍则是痰瘀形成的病理特征。故痰瘀伏藏是糖代谢重编程的推动要素,相反,糖代谢模式的改变同样会促进功能受损的细胞器或错误折叠蛋白等病理性产物的大量堆积,为痰瘀的形成创造微环境。如研究发现,LPS诱导的巨噬细胞重编程引发的炎症反应可能是痰瘀互结病理因素的关键环节^[40]。现代研究认为慢性炎症是痰证形成的生物学基础之一,并且糖脂代谢紊乱在痰证形成中发挥重要作用^[41],肺部巨噬细胞广泛存在于呼吸系统微循环之中,局部环境的改变会引起巨噬细胞糖代谢重编程,进而干预巨噬细胞极化。

4 基于“虚气留滞”立法遣药调控巨噬细胞极化

哮喘以“虚气留滞”为病机之本。国医大师周仲瑛提出哮喘“发时未必皆实,故不尽攻邪,当治标顾本;平时未必皆虚,亦非全恃扶正,当治本顾标”的辨治思想,且以“补虚行滞”为基本原则^[42]。补肺、脾、肾三脏之虚,行痰瘀阻塞之滞,搜刮肺

络,涤荡伏邪,方可邪去病安,本固源清。黄芪微温,能补气升阳、益气固表。研究显示,黄芪注射液可调控巨噬细胞极化及炎症相关的多种细胞因子,从而抑制LPS所致的巨噬细胞炎症及免疫应答^[43]。黄芪注射液可在哮喘的诊疗中起调节免疫失衡、抗氧化、减轻炎症、改善气道重塑等作用^[44]。《玉楸药解》言枸杞“补阴壮水,滋木清风,寒泻脾胃”,为补虚行滞之佳品。白敏等^[45]发现枸杞叶多糖可减少过敏性哮喘模型小鼠的气道炎性细胞浸润,降低其体内的Th1细胞及M1型巨噬细胞极化,从而改善哮喘症状。灵芝性甘平,除补气安神之外,亦为止咳平喘之佳品。阮正英等^[46]发现灵芝多糖能下调哮喘大鼠肺泡巨噬细胞GITR/GITRL信号系统的表达,减轻肺组织炎症病理改变,进而干预巨噬细胞极化以缓解哮喘发作。《神农本草经》载大黄“主下瘀血……涤荡肠胃,推陈致新,通利水谷,调中化食,安和五脏”,以通为用,逐痰瘀之痹。研究证实,大黄素可减轻哮喘小鼠气道炎症,抑制巨噬细胞M2极化,减轻气道重塑及气道高反应性^[47]。茜草活血化瘀,清肺络,理肺气。李秀茹^[48]发现大叶茜草素可通过抑制p38/MAPK信号的激活减少M2巨噬细胞极化,并下调PARP1表达抑制Th2细胞反应,进而减轻哮喘小鼠的气道炎症。《得配本草》谓姜黄“入足太阳兼足厥阴经血分,破血下气”,兼理气血,通滞泻浊。刘靖雷等^[49]研究发现姜黄素可以激活哮喘小鼠肺组织及小鼠巨噬细胞RAW264.7的Nrf2/HO-1通路而抑制哮喘中巨噬细胞M1极化,发挥治疗哮喘的作用。除中药单体外,亦有中药复方可干预巨噬细胞代谢,进而纠正其极化失衡,达到补虚益气平喘、行滞逐瘀涤痰之功。如平喘颗粒^[50-51]、培元定喘汤^[52]、复方丹参注射液^[53]、过敏煎^[54]、三拗汤合小承气汤^[55]、加味芎蝎散^[56]等。(见表1)

5 小 结

支气管哮喘是一种慢性气道炎症疾病,其病因以肺脾肾三脏阳气虚损为先,浊邪积滞、痰瘀伏藏为助。内外合邪导致本病反复发作,病势缠绵,与王永炎院士主张的“虚气留滞”理论相应。现代医学认为巨噬细胞极化失衡是哮喘发生发展的关键因素,而糖代谢重编程则可干预巨噬细胞极化。汇通中西医治疗理念,巨噬细胞糖代谢重编程则是“虚气留滞”的

表 1 中药复方调控巨噬细胞极化一览表

分类	中药复方	药物组成	功效	作用机制
补虚平喘	平喘颗粒	淫羊藿、炙麻黄、太子参、黄芪、五味子、款冬花、地龙、罂粟壳、知母	温阳益气、化痰平喘	M2型极化↓ (1)抑制 ILC2 介导的巨噬细胞 M2 型极化;(2)抑制 CFD 的表达,减轻巨噬细胞的自噬,干预巨噬细胞的 M2 型极化
	培元定喘汤	仙茅、淫羊藿、蛤蚧、桔梗、鱼腥草、莪术、葶苈子	补益肺肾、化痰平喘	通过抑制IL-4/JAK1/STAT6信号通路而干预巨噬细胞M2极化
行滞泻浊	复方丹参注射液	丹参、降香	活血化痰	使巨噬细胞中 TLR2 mRNA 和 TLR4 mRNA 水平表达上调,促进巨噬细胞处于 M1 极化
	过敏煎	防风、银柴胡、乌梅、五味子	疏风抗敏、化痰下气、宣肺平喘	促使肺部巨噬细胞朝 M2a 巨噬细胞转化
	三拗汤合小承气汤	麻黄、杏仁、甘草、大黄、枳实、厚朴	除满消痞、宣肺解表、止咳平喘	促进内源性血管活性肠肽(VIP)的产生,抑制肺泡巨噬细胞 M1 极化
	加味芎蝎散	川芎、芫花、蝎梢、细辛、半夏	活血化痰、搜风通络	减弱巨噬细胞M2表型极化,调节Th1/Th2免疫平衡,抑制气道重塑蛋白表达

重要体现。阳气亏虚可导致线粒体功能障碍,是糖代谢重编程的重要前提;痰瘀伏藏则为机体创造炎症微环境。局部环境的改变亦会引起糖代谢模式的转换,是糖代谢重编程的推动要素。因此,临证主张以“补虚益气平喘、行滞逐瘀涤痰”为基本治法。中药单体及复方主要通过调控巨噬细胞极化,缓解气道炎症及气道高反应性,从而减轻哮喘症状及降低复发频率。但巨噬细胞糖代谢与哮喘发病之间实验基础略显单薄,并且中医药治疗手段并不丰富,缺乏通路信息的深化。未来研究可聚焦于中医药对于肺巨噬细胞糖代谢重编程的有效成分和作用靶点,以求为哮喘的治疗提供更多的循证医学依据。

参考文献

- [1] STERN J, PIER J, LITONJUA A A. Asthma epidemiology and risk factors[J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(1): 5–15.
- [2] 廖小刚,朱爱勇,王欣国,等.中国成人哮喘患病率的Meta分析[J].*中国循证医学杂志*, 2020, 20(10): 1164–1172.
- [3] 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.
- [4] 张静,魏军,龚玉蕾.支气管哮喘患者合并焦虑/抑郁情绪的风险因素[J].*国际精神病学杂志*, 2023, 50(5): 1125–1127, 1131.
- [5] 骆文斌.支气管哮喘病因病机研究[J].*辽宁中医药大学学报*, 2009, 11(8): 64.
- [6] 杨林,程胜.哮喘中肺泡巨噬细胞相关研究进展[J].*临床肺科杂志*, 2024, 29(2): 302–305, 313.
- [7] LIU Y, XU R Y, GU H Y, et al. Metabolic reprogramming in macrophage responses[J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 1.
- [8] 高维,郭蓉娟,王永炎.论七情致病“虚气留滞”病因病机新认识[J].*环球中医药*, 2019, 12(10): 1490–1494.
- [9] 孙朋,叶超,喻强强,等.国医大师洪广祥全程温法治哮喘经验探析[J].*中华中医药杂志*, 2019, 34(10): 4610–4613.
- [10] 孙晨耀,张其成.营气、卫气、宗气考辨[J].*中华中医药杂志*, 2023, 38(4): 1755–1758.
- [11] 杨霞,宁宗.巨噬细胞极化调控信号通路及M1/M2失衡在肺部炎症性疾病中作用的研究进展[J].*山东医药*, 2023, 63(26): 88–91.
- [12] KAUR M, BELL T, SALEK-ARDAKANI S, et al. Macrophage adaptation in airway inflammatory resolution[J]. *Eur Respir Rev*, 2015, 24(137): 510–515.
- [13] KIM J Y, SOHN J H, LEE J H, et al. Obesity increases airway hyperresponsiveness via the TNF- α pathway and treating obesity induces recovery[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0116540.
- [14] SARADNA A, DO D C, KUMAR S, et al. Macrophage polarization and allergic asthma[J]. *Transl Res*, 2018, 191: 1–14.
- [15] ABDOLLAHI E, JOHNSTON T P, GHANEIFAR Z, et al. Immunomodulatory therapeutic effects of curcumin on M1/M2 macrophage polarization in inflammatory diseases[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2023, 16(1): 2–14.
- [16] VIOLA A, MUNARI F, SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ R, et al. The metabolic signature of macrophage responses[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1462.
- [17] AL-KHAMI A A, RODRIGUEZ P C, OCHOA A C. Energy metabolic pathways control the fate and function of myeloid immune cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102(2): 369–380.
- [18] KUMAR V. Inflammation research sails through the sea of immunology to reach immunometabolism[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 128–145.
- [19] MICHAELOUDES C, BHAVSAR P K, MUMBY S, et al. Role of metabolic reprogramming in pulmonary innate immunity and its impact on lung diseases[J]. *J Innate Immun*, 2020, 12(1): 31–46.
- [20] JONES N, BLAGIH J, ZANI F, et al. Fructose reprogrammes glutamine-dependent oxidative metabolism to support LPS-induced inflammation[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1209.
- [21] FREEMERMAN A J, JOHNSON A R, SACKS G N, et al. Metabolic reprogramming of macrophages: Glucose transporter 1 (GLUT1)-mediated glucose metabolism drives a proinflammatory phenotype[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(11): 7884–7896.
- [22] TANNAHILL G M, CURTIS A M, ADAMIK J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. *Nature*, 2013, 496(7444): 238–242.
- [23] NAMGALADZE D, BRÜNE B. Fatty acid oxidation is dispensable for human macrophage IL-4-induced polarization[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(9): 1329–1335.
- [24] BATISTA-GONZALEZ A, VIDAL R, CRIOLLO A, et al. New insights on the role of lipid metabolism in the metabolic reprogramming of macrophages[J]. *Front Immunol*, 2020, 10: 2993.
- [25] MOON J S, LEE S, PARK M A, et al. UCP2-induced fatty acid synthase promotes NLRP3 inflammasome activation during sepsis[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(2): 665–680.
- [26] XUE J, SCHMIDT S V, SANDER J, et al. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation[J]. *Immunity*, 2014, 40(2): 274–288.
- [27] 陈娟,周永学,闫曙光,等.糖代谢重编程与巨噬细胞表型的研究进展[J].*中国免疫学杂志*, 2023, 39(10): 2098–2103.
- [28] 于兴娟,祝新亚,宫胜贤.肺阳相关问题的思考[J].*中华中*

- 医药杂志,2023,38(10):4667-4669.
- [29] 徐万超,虞坚尔,薛征.NLRP3炎症小体与支气管哮喘关系研究进展[J].中国免疫学杂志,2021,37(13):1643-1647.
- [30] ITO H, KUROKAWA H, MATSUI H. Mitochondrial reactive oxygen species and heme, non-heme iron metabolism[J]. Arch Biochem Biophys,2021,700:108695.
- [31] BERTERO E, MAACK C. Calcium signaling and reactive oxygen species in mitochondria[J]. Circ Res,2018,122(10):1460-1478.
- [32] 刘羽茜,刘悦,孙宇衡,等.基于脾脏象理论探讨脾与线粒体相关性[J].中华中医药学刊,2019,37(6):1362-1364.
- [33] 刘友章,王昌俊,周俊亮,等.长期脾虚模型大鼠细胞线粒体的研究[J].中医药学刊,2006,24(3):391-394.
- [34] 庄楷,郑锋玲,骆欢欢.“湿胜则濡泻”的病机内涵及其温运脾阳治则之现代机制探讨[J].广州中医药大学学报,2024,41(6):1621-1627.
- [35] 齐敏瑞,陈娜,谭从娥.肾阳虚证与线粒体能量代谢功能失调的相关性研究[J].辽宁中医杂志,2018,45(12):2531-2533.
- [36] 卢德赵,沃兴德,李毅,等.温补肾阳药对丙基硫氧嘧啶引起肾阳虚大鼠肝线粒体蛋白质组的影响[J].中华中医药杂志,2007,22(2):102-107.
- [37] 唐利华,沃兴德,卢德赵,等.温补肾阳药对激素依赖性肾阳虚动物肝线粒体蛋白质组影响的研究[J].中国药理学杂志,2007,42(3):169-175.
- [38] 肖雪,谭从娥.线粒体质量控制与肾阳虚证的相关性[J].中医学报,2022,37(4):751-756.
- [39] 闫永彬,贾长虹,杨明江,等.从伏风暗瘀宿痰辨治小儿哮喘[J].中医杂志,2016,57(21):1877-1878,1881.
- [40] 贾连群,隋国媛,宋囡,等.肠道菌群驱动巨噬细胞糖代谢重编程与动脉粥样硬化“脾虚痰瘀”[J].中华中医药学刊,2021,39(2):1-3.
- [41] 李铎,李佳,刘悦,等.基于中医基础理论探讨痰证现代生物学基础[J].辽宁中医杂志,2020,47(2):93-95.
- [42] 王志英,周学平,郭立中,等.周仲瑛教授从风痰论治支气管哮喘的经验介绍[J].南京中医药大学学报,2010,26(1):67-69.
- [43] 蔡大可,李钰婷,胡子旋,等.黄芪注射液对LPS所致THP-1源性巨噬细胞炎症的干预作用[J].广东药科大学学报,2021,37(1):61-66.
- [44] 朱学懿,魏颖,董竞成.黄芪治疗支气管哮喘的药理作用研究述评[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(1):182-185.
- [45] 白敏,吴建文,张颖,等.枸杞叶多糖调节T细胞和巨噬细胞缓解过敏性哮喘小鼠气道炎症[J].宁夏医科大学学报,2023,45(5):456-461,474.
- [46] 阮正英,周华斐,童夏生,等.灵芝多糖对哮喘大鼠肺泡巨噬细胞GITR/GITRL信号系统表达的影响[J].中国现代应用药学,2014,31(11):1317-1321.
- [47] SONG Y D, LI X Z, WU Y X, et al. Emodin alleviates alternatively activated macrophage and asthmatic airway inflammation in a murine asthma model [J]. Acta Pharmacol Sin,2018,39(8):1317-1325.
- [48] 李秀茹.大叶茜草素抑制过敏性哮喘Th2反应和M2巨噬细胞极化的作用和机制研究[D].扬州:扬州大学,2023.
- [49] 刘靖雷,王孟清,罗银河,等.哮喘中巨噬细胞极化的相关通路及中医药干预研究进展[J/OL].辽宁中医杂志,1-16. [2024-11-23]https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.202410221505.008.html.
- [50] 张萌,李竹英,田春燕.平喘颗粒调控M2型巨噬细胞极化改善哮喘小鼠气道炎症及气道重塑的实验研究[J].中国中医急症,2023,32(7):1145-1149.
- [51] 王瑶.基于CFD介导的巨噬细胞自噬探讨平喘颗粒改善哮喘气道重塑的机制研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2023.
- [52] 王珏,刘琪,张潇予,等.基于IL-4/JAK1/STAT6信号通路影响巨噬细胞M2极化探讨培元定喘汤治疗哮喘气道炎症的作用机制[J].中华中医药杂志,2024,39(8):4312-4316.
- [53] 朱蓉,洪永清.复方丹参注射液对变应性哮喘小鼠脾巨噬细胞TLR2和TLR4 mRNA表达的研究[J].临床肺科杂志,2009,14(7):895-897.
- [54] 袁野.基于网络药理学研究过敏煎调控过敏性哮喘小鼠肺部巨噬细胞极化[D].成都:成都体育学院,2023.
- [55] 张新悦.基于肺泡巨噬细胞活化探讨肺肠合治法治疗支气管哮喘小鼠的作用机制[D].咸阳:陕西中医药大学,2020.
- [56] 孙洮玉,徐荣谦,任军华,等.加味芍药散含药血清对哮喘小鼠巨噬细胞表型及气道重塑蛋白表达的影响[J].中国中医急症,2023,32(6):958-962.

(收稿日期:2025-01-22 编辑:时格格)