

过敏煎及其单味药抗过敏作用的实验研究进展

郑伟灏, 覃骊兰*

(广西中医药大学, 南宁 530001)

〔摘要〕 过敏煎是中国著名老中医祝湛予所创的方剂,组方为银柴胡、防风、乌梅、五味子各 10 g,在临床上常用于过敏性皮肤病,如荨麻疹、特应性皮炎、湿疹等,药味虽简,但疗效显著,在临床上其治疗总有效率高达 90%。过敏煎具有祛风解表,扶正祛邪之功,通过拮抗组胺,降低血清中免疫球蛋白(Ig)E,抑制肥大细胞脱颗粒及改变 CD4⁺T 细胞亚群的分化等,发挥止痒、降低毛细血管通透性、抗炎等作用,从多靶点、多路径、多层次体现其抗过敏功效。亦有国内外学者对过敏煎中的各单味药的化学成分进行活性筛选,均发现了抗过敏活性成分如 α -cubebenoate,升麻苷,五味子醇甲,防风多糖等,且机制各异。然而中药复方功效的体现绝不是各单味药简单加合,更不能以单味药中某一活性成分衡量其功效优劣,应全面地探析过敏煎中的抗过敏化学成分群,从整体观的角度把握过敏煎的抗过敏功效。但目前对于过敏煎的探究仅局限于其药效学的研究,而对过敏煎中抗过敏活性成分群依旧缺乏系统性、全面性、整体性的认识,限制了过敏煎的二次开发及质量标准的建立。因此,笔者通过检索国内外文献,对过敏煎及其各单味药的抗过敏现代研究成果进行系统性的梳理和汇总,为深入阐明过敏煎的抗过敏化学成分群、作用机制的研究及新型抗过敏新药的开发提供参考依据。

〔关键词〕 过敏煎; 抗过敏; 实验研究; 中药复方; 综述

〔中图分类号〕 R2-0;R22;R285. 5;R284. 1 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2019)17-0194-08

〔doi〕 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20191707

〔网络出版地址〕 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190515.1646.004.html>

〔网络出版时间〕 2019-05-16 15:16

Anti-allergy Effect of Gouminjian and Its Components

ZHENG Wei-hao, QIN Li-lan*

(Guangxi University of Chinese Medicine, Naning 530001, China)

〔Abstract〕 Guominjian is a prescription created by famous traditional Chinese medicine (TCM) doctor ZHU Zhan-yu. The prescription is composed of four TCM: Saposhnikovia Radix, Mume Fructus, Schisandrae Chinensis Fructus and Stellariae Radix, which are commonly used in clinical practice for allergic skin diseases, such as urticaria, atopic dermatitis and eczema. Although the medicinal composition is simple, the curative effect is remarkable, and the total effective rate of treatment in clinic is as high as 90%. Guominjian has the effects on phlegm and blood stasis, and can relieve itching and reduce capillary permeability by antagonizing histamine, reducing serum immune globulin (Ig) E, inhibiting mast cell degranulation and changing the differentiation of CD4⁺T cell subsets, with anti-allergy effect at multi-target, multi-path, multi-levels. Domestic and foreign scholars have screened out the chemical constituents of single herbs in Guominjian, and found anti-allergic active ingredients, such as α -cubebenoate, cimicin, schisandrin, and saposhnikovia divaricata polysaccharide, and the mechanisms are different. However, the effects of TCM compounds are not equal to the simple combination of single herbs, and it is not possible to measure the efficacy of an active ingredient in a single herb. The anti-allergic

〔收稿日期〕 20190224(007)

〔基金项目〕 国家自然科学基金项目(81560755)

〔第一作者〕 郑伟灏,在读硕士,从事中药验方药效实验及临床应用研究,E-mail:505057748@qq.com

〔通信作者〕 *覃骊兰,博士,教授,从事中药验方药效实验及临床应用研究,E-mail:879211905@qq.com

chemical composition in Guominjian should be comprehensively analyzed to study the anti-allergy effect of Guominjian in an all-round way. However, the current research on Guominjian is only limited to the pharmacodynamics, but there is still lack systematic, comprehensive and holistic understanding of anti-allergic active components in Guominjian, which limits the secondary development and the establishment of standards of Guominjian. Therefore, the authors systematically collect and summarize the anti-allergic modern research results of Guominjian and its components by searching domestic and foreign literatures, in order to further define the research and new mechanism of anti-allergic chemical components and mechanism of Guominjian, and provide reference for the development of anti-allergic new drugs.

[**Key words**] Gouminjian; anti-allergy; experimental investigation; Chinese herbal compound; review

随着社会的发展和生活环境的改变,人们患上过敏性疾病概率也在逐年上升,据相关报道^[1],全球约有 30% 的人为过敏性疾病所困扰。而过敏性疾病常伴随皮肤黏膜的变态反应,即过敏性皮肤病。其常指由过敏原所引起的变态反应^[2],由于过敏原的不同,从而引起不同的过敏反应类型,如荨麻疹、特应性皮炎、湿疹等,但其共同的临床表现常为瘙痒不止,缠绵难愈,反复发作,极大影响了患者的正常生活,甚至会影响患者的心理健康^[3]。目前对过敏性皮肤的常规治疗为内服抗组胺药,外用糖皮质激素^[4],但治疗效果往往不尽人意,只能缓解病情而不能从根本上解决病灶,绵延的治疗周期更是增加了患者的经济及生活负担。因此,抗过敏药物的研究是目前社会所急迫、所必须的。

“过敏”一词虽未曾在古籍中出现,但其发病特点与古籍中的“瘾疹”“湿疮”“四弯风”等疾病名称类似,古籍中亦记载了疗效显著的治疗措施,如火针、针灸、中药辨证治疗^[5]。近年来不少医家加减运用过敏煎治疗过敏性皮肤病,药味虽简,但疗效显著,临床治疗总有效率高达 90%^[6]。但目前对于过敏煎的探究仅局限于其药效学的研究,而对过敏煎中抗过敏活性成分群依旧缺乏系统性、全面性、整体性的认识,限制了过敏煎的二次开发及质量标准的建立。因此,笔者通过检索国内外文献,对过敏煎及其各单味药的抗过敏现代研究成果进行系统性的梳理和汇总,为深入阐明过敏煎的抗过敏化学成分群、作用机制的研究及新型抗过敏新药的开发提供参考依据。

1 过敏煎抗过敏的实验研究

过敏煎始载于《祝谌予经验集》,原方为防风、乌梅、五味子、银柴胡各 10 g,乃经验方,以治病为主而非以治症为主的现代中医方剂^[7]。过敏性皮肤病病因多为外感风邪,郁于肌肤不得发。过敏煎中,药性有散有收,寒热并济,共奏祛风解表,扶正祛邪

之功,使邪去而病愈。

1.1 抗过敏实验基础 董凤龙等^[8]观察过敏煎对 SD 大鼠被动皮肤过敏反应(PCA)的影响,以蓝斑直径和积分吸光度值分别作为过敏反应强弱及血管通透性高低的指标,发现过敏煎高剂量组能够明显降低蓝斑直径和光密度值。刘岩松等^[9]采用二硝基氯苯(DNCB)建立皮肤迟发型超敏反应模型小鼠,探究过敏煎对模型小鼠的影响,结果表明过敏煎高剂量和低剂量组均能够明显降低模型小鼠的耳肿胀度程度。上述 2 个模型是常用于筛选抗过敏药物的经典模型^[10],从而奠定过敏煎水煎液具有抗过敏作用的实验基础。

1.2 拮抗右旋糖酐引起的瘙痒 由于大分子右旋糖酐的排泄较为缓慢,易于蓄积在体内,其可诱导机体释放内源性组胺从而引起瘙痒,同时组胺又可诱导其他瘙痒介质的释放^[11-12]。因此,可通过右旋糖酐建立瘙痒动物模型,评价药物的止痒效果。郭玉成等^[13]采用右旋糖酐建立瘙痒模型小鼠,观察过敏煎水煎液的止痒作用与扑尔敏相比较。结果表明过敏煎低剂量组和过敏煎高剂量组均有较好的止痒效果,而高剂量组接近扑尔敏的止痒效果。

1.3 降低血管通透性 郭玉成等^[14]观察过敏煎水煎液对组胺所引起毛细血管通透性增加的模型大鼠的影响,并与扑尔敏相比较,结果发现过敏煎高低剂量组均能显著降低组胺所引起毛细血管通透性增加,但抑制率仅为扑尔敏的 37%。

1.4 拮抗 IgE 滕源^[15]观察过敏煎对卵清蛋白(OVA)建造的过敏性哮喘模型小鼠血中免疫球蛋白 E(IgE)的影响,发现过敏煎可降低模型小鼠血清中 IgE 水平,其中过敏煎中剂量和高剂量组对模型小鼠血清中 IgE 的抑制作用最为明显。其机制可能与改变 CD4⁺ T 细胞亚群的分化并改善其功能有关^[16]。

1.5 抑制肥大细胞脱颗粒 现代药理研究发现蛋

白酶活化受体-2(PAR-2)是肥大细胞参与过敏性炎症反应中重要分子,其中肥大细胞所分泌类胰蛋白酶可活化 PAR-2,从而动员相邻的肥大细胞,共同发生脱颗粒反应,引起瀑布效应^[17-18]。龙声志等^[19]基于 PAR-2 探究过敏煎治疗荨麻疹可能的作用机制,观察到过敏煎水煎液能够抑制小鼠皮肤肥大细胞的脱颗粒反应,其作用强度与氯雷他定相近,并揭示的其作用机制可能与抑制 PAR-2 mRNA 的表达,从而稳定肥大细胞膜有关。

在过敏反应中,变应原可诱导特异性 B 细胞产生 IgE,通过一系列生化反应激活肥大细胞和嗜碱性粒细胞,释放多种生物活性介质如组胺、白三烯等,引起过敏性炎症,表现为皮肤泛红,瘙痒,甚者伴有组织液渗出。虽然过敏煎在临床上疗效显著,但目前实验研究多偏于药理学研究,而对于过敏煎药效物质的研究尚未报道。

2 防风抗过敏作用研究

防风为伞形科植物防风的根,其功效为祛风解表、胜湿止痛、止痉^[20]。过敏性皮肤病的临床特征通常为瘙痒,皮肤泛红,古代医家通常称其为“瘾疹”“风疹块”等。中医学认为过敏性皮肤病与“风邪”密切相关,《黄帝内经·素问》言:“风邪客于肌中则肌虚,真气发散,又被寒搏皮肤,外发腠理,开毫毛,淫气妄行之则为痒也。”防风亦被称为“祛风圣药”,因其能较强疏散客于肌表的风邪。因而,医家们常用防风治疗伴有皮肤瘙痒症状的疾病。随着对防风的深入研究,发现防风其主要化学成分为色原酮及香豆素类化合物^[21]并且具有解热镇痛、抗炎、抗过敏、调节机体免疫功能等多种药理作用^[22]。

2.1 抗组胺 实验研究表明,防风水煎液能够显著拮抗组胺所引起的毛细血管通透性增加、瘙痒症状,还能够抑制由二甲基亚砷所致的荨麻疹模型豚鼠的耳肿胀,并且也能够对由抗组胺所引起的支气管平滑肌收缩、哮喘等过敏性症状,存在一定的量效关系^[23-24]。

2.2 抑制肥大细胞脱颗粒 陈子珺等^[25]通过观察防风水煎液对大鼠颅骨骨膜肥大细胞脱颗粒的影响,发现其对肥大细胞脱颗粒反应抑制率高达 46.7%。为探讨防风抑制肥大细胞脱颗粒的机制,吴贤波等^[26]观察防风醇提物对肥大细胞脱颗粒模型 PAR-2 蛋白表达的影响,结果发现中剂量组和高剂量组具有明显的 PAR-2 抑制作用,并且可通过选择性减少相关细胞因子分泌,拮抗大量肥大细胞脱颗粒所引发的“瀑布效应”,从而达到抗过敏作用。

2.3 升麻苷 色原酮类化合物是防风的特征性化合物^[27],其中升麻苷是防风色原酮主要成分,同时也是检测防风质量标准之一。现代研究显示过敏性疾病的病理症状与辅助性 T 细胞-1/辅助性 T 细胞-2(Th1/Th2)所分泌的细胞因子失衡,而偏向于 Th2 型有关,从而产生了以 Th2 型为主的免疫反应,其特征主要表现为皮肤易于被感染,且患者有明显的瘙痒症状^[28-29]。

阙昌田等^[30]通过药理实验对荆芥-防风药对不同萃取物的筛选,发现正丁醇萃取物和乙酸乙酯萃取物均具有抗炎抗过敏的作用,并对两种萃取物进行化学成分对比分析,发现萃取物抗炎抗过敏的药效物质主要为黄酮类和香豆素,其中升麻苷为两种萃取物中的主要成分。而周洪莉等^[31]通过过敏性模型大鼠揭示了荆芥-防风药对乙酸乙酯部位的抗过敏机制可能与纠正 Th1/Th2 免疫失衡以及抑制 IgE 生产密切相关。

2.3.1 升麻苷可能通过升麻素发挥作用 赵晓莉等^[32]将升麻苷对 SD 大鼠灌胃给药,探究升麻苷在体内的药动学参数,结果发现升麻苷极易吸收且入血后易于脱糖基转化为升麻素。而姜华等^[33]通过升麻素、升麻苷对二甲苯致敏的模型小鼠,发现升麻素的作用强度约为升麻苷的 2 倍。因此,在机体内升麻苷可能是主要通过升麻素而发挥作用的。

2.3.2 升麻素的作用机制 为了进一步明确升麻素的作用机制,江小燕等^[34]观察升麻素对异硫氰酸荧光素所致的 Th2 型接触性皮炎模型小鼠的影响,结果表明升麻素可能是通过抑制 Th1/Th2 免疫应答偏向 Th2 方向,从而维持 Th1/Th2 的平衡,发挥抗过敏作用。亦有研究表明 Th1/Th2 细胞因子的平衡有助于改善皮损、瘙痒等因皮肤屏障受损而引起的病理性反应^[35]。

近年来,随着过敏性疾病的深入研究,发现上皮屏障受损可能是过敏性疾病易于复发原因之一^[36]。此外,Finotto 等^[37]还发现 miRNAs 与 Th1/Th2 细胞因子失衡密切相关。王晓钰^[38]通过建立 Th2 型变应性接触性皮炎模型小鼠和细胞水平探究 miRNAs 对上皮连接蛋白以及升麻素对二者的影响,揭示了在过敏性疾病的复发阶段,miRNAs 有上调的趋势,会使得上皮连接蛋白的表达下降,影响上皮屏障功能。同时揭示升麻素抗过敏性炎症复发的机制可能是能通过抑制 miRNAs,从而促进上皮连接蛋白的表达,恢复上皮屏障的完整性,并且平衡 Th1/Th2 细胞因子而实现的。

2.4 防风多糖 防风多糖 (SPS) 是由不同比例的鼠李糖、阿拉伯糖、甘露糖等单糖组成,其中阿拉伯糖比例最高^[39]。现代药理研究发现 SPS 具有调节免疫功能、抗氧化等药理作用^[40-41],亦有较强的抗过敏活性。

2.4.1 调节 Th1/Th2 平衡 干扰素- α (IFN- α) 和白细胞介素-12 (IL-12) 是 Th1 细胞所分泌的重要细胞因子,其中 IFN- α 不仅能够抑制由 IL-4 诱导所产生的 IgE,还能抑制 Th1 细胞分泌 IL-4^[42]。而 IL-12 能够抑制嗜酸性粒细胞得到浸润以及肥大细胞的脱颗粒反应^[43]。耿玉梅等^[44]发现 SPS 能够加强过敏性鼻炎模型小鼠中 IFN- α 和 IL-12 在血清中的表达,并抑制过敏性炎症因子的释放,如组胺、白三烯等,从而调节 Th1/Th2 平衡,减轻过敏性炎症。

2.4.2 抑制透明质酸酶 透明质酸酶是透明质酸的专一性水解酶,相关文献表明^[45-46],透明质酸酶与 IgE 所介导的过敏反应密切相关,并且目前已发现大部分抗过敏药物均具有较强抑制透明质酸酶的作用。李杨等^[47]通过体外实验观察了 SPS 对透明质酸酶以及溶血率的影响,结果发现 SPS 能够显著抑制透明质酸酶并且溶血率低,安全性高,具有良好的抗过敏前景。

2.4.3 防风多糖与升麻素的相互作用 杨景明等^[48]在 Caco-2 细胞模型中发现 SPS 还可与升麻素发生相互作用,使升麻素向结构更为稳定的升麻苷转化,从而延长升麻素在体内作用时间,但目前文献尚未由进一步揭示防 SPS 与升麻素相互作用的机制。

3 乌梅抗过敏作用研究

乌梅是蔷薇科植物梅的干燥近成熟果实,属于收敛药。当风邪袭表,使腠理开泄,卫气浮而抗邪,故《黄帝内经·素问》云:“是故百病之始生也,必先于皮毛,邪中之则腠理开。”若卫气耗散过度,伤及营血,血虚生风,内风与外风相合,使得病情愈发严重,疹快遍及全身。人之一身卫气靠肺宣发,乌梅能够收敛肺金,使浮表之卫气归于表,敛其耗散。在治疗过敏性皮肤病时,常与风药配伍,以解在表之风邪,敛耗散之卫气,使表邪得解,卫外固密,则无“闭门留寇”之患。

3.1 能抑制蛋白激酶 B (Akt), 细胞外信号调节激酶 (ERK), PAR-2 蛋白的表达 近年来,乌梅在临床上被广泛应用于荨麻疹、湿疹、过敏性肠炎等变态反应性疾病。通过体外研究实验发现^[49],乌梅提取液能够明显下调体外肥大细胞脱颗粒模型中

PAR-2 mRNA 和蛋白的表达,从而抑制肥大细胞的脱颗粒反应。为深入了解乌梅抑制肥大细胞脱颗粒作用机理,朱海燕等^[50]观察乌梅提取液对胰蛋白酶所致的肥大细胞脱颗粒模型的影响,结果表明乌梅提取液能够降低组胺水平,抑制 IL-4, IL-13 分泌以及 Akt, ERK 蛋白的表达。而磷脂酰肌醇-3-脱氢酶 (PI3K)/Akt 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路普遍存在于细胞内,其被阻断后,可缓解炎症症状,是与过敏性炎症反应密切相关的信号通路^[51-52]。因此乌梅提取液可能是通过抑制 Akt, ERK, PAR-2 蛋白的表达而发挥抗过敏作用。

3.2 药效物质可能为齐墩果酸 为了确定乌梅的入血成分及代谢产物,吴贤波等^[53]基于 HPLC-MS 和主成分分析的方法,对乌梅入血成分及代谢产物进行分析鉴别,发现乌梅水煎入血的原型成分主要为齐墩果酸 (OA),熊果酸 (UA) 以及苜蓿酸,其中 OA 与 UA 为差向异构体。据相关文献表明^[54-55],OA 能够抑制组胺释放、抑制白三烯 B₄ 的合成以及肥大细胞的脱颗粒反应,可能与 OA 具有膜稳定作用^[56]有关。此外, Cordova 等^[57]发现 OA 能除了能够减轻自身免疫性疾病的严重程度和后期病变,对多发性硬化疾病可能有较好疗效。而苜蓿酸和熊果酸目前尚未有相关研究报道,其是否具有抗过敏活性及在体内的代谢情况如何,有待研究者进一步的探索。

4 五味子抗过敏作用研究

五味子为木兰科植物五味子或华中五味子的干燥成熟果实,亦属于收敛药,其与乌梅功效相似,但其还具有益气生津之功。风邪袭表,卫气浮而抗邪,必有耗损。而风性开泄,使人腠理开而汗液出,日久必伤津。五味子既能收敛肺金,又可滋补津液,故《用药法象》云:“生津止渴,治泄痢,补元气不足,收耗散之气。”

4.1 抑制 IgE 受体和组胺受体表达 五味子在临床上广泛应用于治疗心脏病、肺病以及抗肿瘤等^[58],但较少用于过敏性疾病中。但经现代药理学研究,发现五味子提取液亦有较好的抗过敏作用。KANG 等^[59]通过观察五味子提取液对二硝基氯苯 (DNCB) 所致的特异性皮炎模型小鼠的影响,发现五味子醇提液能够显著抑制 DNCB 诱导的皮炎,减少了皮肤组织中 DNCB 诱导的组胺受体 mRNA 表达和 IL-4, IL-5 和高亲和力 IgE 受体的表达,从而发挥抗过敏作用。

4.2 五味子醇甲 现代研究表明五味子的生物活性成分群主要为五味子木质素,其中以五味子醇甲的含量为最高,因此 2015 年版《中国药典》将其含量高低作为衡量五味子质量好坏的指标^[19]。同时,五味子醇甲具有抗炎^[60]、增强学习记忆及保护受损神经^[61]等多种药理作用。

近年来亦发现五味子醇甲具有较好的抗过敏活性, Lee 等^[62]通过观察五味子醇甲对 PCA 模型小鼠以及小鼠瘙痒行为的影响,发现其能够抑制 IgE 抗原复合物所诱导的 PCA 反应并且降低小鼠瘙痒行为的频率。此外,还揭示了五味子醇甲的抗过敏机制可能与抑制肥大细胞脱颗粒反应有关。

4.3 α -Cubebenoate KANG 等^[63]在筛选五味子抗炎成分中首次发现了 α -Cubebenoate,并观察到其能够抑制巨噬细胞中促炎症基因,抑制了诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧化酶-2(COX-2)表达,继而减少了 NO 和前列腺素 G₂ 的产生,发挥抗炎作用。在过敏反应中,肥大细胞被激活后可产生分泌大量血管活性介质和促炎性介质,如白三烯、前列腺素等,引起过敏性炎症^[64]。亦有研究表明^[65],急慢性炎症的发生均与 NO 有关系。

4.3.1 抑制胞内 Ca²⁺ 浓度的增加 Lee 等^[66]通过体内外实验观察 α -cubebenoate 对 RBL-2H3 肥大细胞及由 OVA 所致的过敏性哮喘模型小鼠的影响,结果表明在体外实验中 α -cubebenoate 能够抑制抗原所诱导的肥大细胞脱颗粒和胞内 Ca²⁺ 浓度的增加。Ca²⁺ 是人体细胞内重要的第二信使,而细胞内 Ca²⁺ 浓度增加是肥大细胞脱颗粒及释放过敏介质的必要因素之一,而抑制细胞内 Ca²⁺ 浓度的增加可能是 α -cubebenoate 抑制肥大细胞脱颗粒的机制之一^[67]。

4.3.2 抑制 IL-4/IL-13 的分泌 在体内实验, Lee 等^[66]还发现模型小鼠的肺泡灌洗中 IL-4/IL-13 等细胞因子的分泌减少,而 IL-4/IL-13 与 IgE 的产生^[68],促进 Th2 型细胞因子分泌^[69]、嗜酸性粒细胞的募集^[70]等密切相关。总而言之, α -Cubebenoate 不仅能抑制 IgE 的产生以及肥大细胞脱颗粒反应,还能减轻过敏性炎症反应,即治本兼治症。

4.4 五味子多糖 五味子多糖(SCP)主要由葡萄糖、甘露糖、鼠李糖和阿拉伯糖按一定比例所构成^[71]。目前,SCP 已发现有抗肿瘤、降血压、免疫调节等多种药理作用^[72]。随着五味子药效研究的深入,还发现 SCP 具有良好的抗变态反应活性。刘森

等^[73]通过 PCA 模型小鼠和肥大细胞脱颗粒试验,发现 SCP 能够稳定肥大细胞膜,并且在未脱蛋白部位的抑制肥大细胞脱颗粒反应活性较脱蛋白部位强。五味子和乌梅稳定肥大细胞膜,抑制肥大细胞脱颗粒的作用,为该 2 味药的收敛之功提供了现代理论依据。

5 银柴胡抗过敏作用研究

过敏性皮炎常见局部皮肤发红发热,甚至肉腐,皆因有热。热邪可入血分,蕴结于局部,轻则发红发热,热胜则肉腐而痛。故《诸病源候论》言:“热多则色赤,风多则色白,甚者痒痛,搔之则成疮。”热胜还可生风,亦可应和外风,加重病情。银柴胡性味甘寒,有益阴凉血清热之功,使热去风消,即“治风先治血,血行风自灭”。

β -己糖胺酶、组胺和类胰蛋白酶是过敏反应常用的生物标志物,用于衡量肥大细胞脱颗粒反应的强弱^[74]。与组胺比较, β -己糖胺酶和类胰蛋白酶更能精确的反映肥大细胞的脱颗粒程度^[75]。SUN 等^[76-77]通过体外培养 RBL-2H3 细胞,以其 β -己糖胺酶的释放率作为抗过敏活性的检验标准,发现银柴胡 β -咔啉类生物碱中的银柴胡胺 D(dichotomide D)和银柴胡新木质素- β -D-葡萄糖苷(dichotomide A)具有较强的抗过敏活性,并且揭示了其抗过敏机制可能是能够抑制体外培养的 RBL-2H3 细胞中 β -己糖胺酶的释放,并且还能抑制由 IgE 所介导的 TNF- α 和 IL-4 的释放。后采用了噻唑蓝(MTT)比色法测试了 dichotomide D 和 ichotomide A 的细胞毒性,发现其细胞毒性低,具有较好的抗过敏前景,有待进一步研究。综上所述,中药复方过敏煎及其单味药的抗过敏作用总结见表 1。

6 小结

过敏煎是一首组方简单,疗效确切的经验方,医家通常根据病人的情况对过敏煎加减化裁使用,临床上应用广泛且治疗率高达 90%,但其在实验药理方面的研究进展较为缓慢。虽然方中各单味药经现代技术分析发现具有抗过敏活性的药效物质,但中药复方是通过多成分,多靶点发挥其作用,而这些药效物质在体内的代谢情况及相互作用鲜少研究。毫无疑问的是过敏煎及其单味药在开发抗过敏新药中具有光明的前景,值得深入研究。从靶点、药效物质及其相互作用等分子层面上阐明其抗过敏的作用机制,为开发新型抗过敏药物提供实验依据。

表 1 过敏煎及其单味药对过敏反应的调节作用

Table 1 Allergic decoction and its single-drugs regulate allergic reaction

复方提取物	药效物质	抗过敏作用	参考文献
过敏煎	水煎液	拮抗右旋糖酐引起的瘙痒	[13]
		拮抗组胺所致的血管通透性增加	[14]
		降低血中 IgE 水平其机制可能与改变 CD4 ⁺ T 细胞亚群的分化并改善其功能有关	[15-16]
		下调 PAR-2 mRNA 的表达,稳定肥大细胞膜,抑制肥大细胞脱颗粒	[19]
防风	防风水煎液	拮抗组胺所致的瘙痒、血管通透性性增加	[23]
		拮抗组胺所引起的气管平滑肌收缩、哮喘等过敏性症状	[24]
		抑制肥大细胞脱颗粒	[25]
	防风醇提物	下调肥大细胞 PAR-2 蛋白表达从而抑制其脱颗粒	[26]
	升麻苷/升麻素	抑制 Th2 型细胞因子,抑制 miRNAs 上调,从而促进上皮连接蛋白的表达,从而平衡 Th1/Th2 细胞因子	[34,38]
	防风多糖	IFN-α 和 IL-12 等 Th1 细胞相关因子的表达,抑制过敏性炎症因子的释放,进而调节调节 Th1/Th2 平衡	[44]
乌梅	乌梅提取物 齐墩果酸	抑制透明质酸酶	[47]
		抑制肥大细胞脱颗粒、降低组胺水平	[50]
		抑制组胺释放	[54]
		抑制白三烯 B ₄ 的合成	[55]
		稳定肥大细胞膜,抑制肥大细胞的脱颗粒	[56]
五味子	五味子醇提液	抑制 IgE 受体和组胺受体表达	[59]
	五味子醇甲	降低血中 IgE 水平、抑制肥大细胞脱颗粒	[61]
	α-Cubebenoate	减少了 NO 和 PEG ₂ 的产生	[63]
		抑制胞内 Ca ²⁺ 浓度的增加从而抑制肥大细胞脱颗粒并抑制 IL-4/IL-13 的分泌,降低 IgE 产生	[62]
		五味子多糖	稳定肥大细胞膜,抑制肥大细胞的脱颗粒
银柴胡	β-咪啉类生物碱	抑制肥大细胞的脱颗粒及 IgE 所介导的 TNF-α 和 IL-4 的释放	[76-77]

[参考文献]

[1] Palomares O, Akdis M, Martin-Fontecha M, et al. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells[J]. Immunol Rev, 2017,278(1): 219-236.

[2] 赵辨.中国临床皮肤病学[M].南京:江苏科学技术出版社,2010;734.

[3] 张洁.湿疹患者的心理状况及其对睡眠质量的影响[J].世界睡眠医学杂志,2018,5(12):1556-1558.

[4] 伙安祝.口服抗过敏药物在皮肤科的应用[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(30):108,111.

[5] 赵军.中医治疗过敏性皮肤病的临床观察与分析[J].中医临床研究,2014,6(13):111-112.

[6] 覃骊兰,蓝毓营,马淑然.过敏煎的现代研究进展[J].世界科学技术—中医药现代化,2015,17(11):2394-2397.

[7] 蒋健.过敏疾病过敏煎(一)[N].上海中医药报.2015-10-09(7).

[8] 董凤龙,梁娟,郭玉成.过敏煎对大鼠被动皮肤过敏反应(PCA)的影响[J].承德医学院学报,2008,25(1):98-99.

[9] 刘岩松,孙东健,郭玉成.过敏煎对 DNcB 所致皮肤迟发型超敏反应的影响[J].承德医学院学报,2010,27(1):99-100.

[10] 陈子珺,李庆生,淤泽博.抗过敏实验方法及过敏反应动物模型研究进展[J].云南中医学院学报,2000(3):11-18,22.

[11] 苗明三,温亚娟,曹利华.瘙痒动物模型制备规范(草案)[J].中华中医药杂志,2018,33(2):610-613.

[12] 李纬,张丰川,李元文.青石止痒软膏联合消风止痒汤加减治疗神经性皮炎的疗效评价[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(21):194-199.

[13] 郭玉成,赵玉堂,李秀芬.过敏煎抗过敏作用的药效学研究[J].承德医学院学报,2008,25(4):387-389.

[14] 郭玉成,赵玉堂,李秀芬.过敏煎对组胺致大鼠毛细血管通透性的影响[J].承德医学院学报,2007,24(2):155-156.

[15] 滕源.抗敏合剂对致敏小鼠的免疫调节作用[D].苏州:苏州大学,2004.

[16] QIN L,LAN Y,SUN J,et al. A Chinese herbal medicine (Modified Guomin Decoction) influences the differentiation of CD4⁺ T-cell subsets in OVA-induced asthmatic mice [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2017, 38(3):187-198.

[17] Moormann C, Artuc M, Pohl E, et al. Functional characterization and expression analysis of the

proteinase-activated receptor-2 in human cutaneous mast cells[J]. *J Invest Dermatol*, 2006, 126(4): 746-755.

[18] He S, Aslam A, Gaca M D, et al. Inhibitors of tryptase as mast cell-stabilizing agents in the human airways; effects of tryptase and other agonists of proteinase-activated receptor 2 on histamine release [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 309(1): 119-126.

[19] 龙声志, 文昌晖, 朱海燕, 等. 加味过敏煎对荨麻疹小鼠皮肤肥大细胞脱颗粒的影响[J]. *中医杂志*, 2019, 60(4): 322-326.

[20] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.

[21] 李阳, 王旭, 李壮壮, 等. 防风化学成分分离鉴定[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(15): 60-64.

[22] 辛国, 李鑫, 黄晓巍. 防风化学成分及药理作用[J]. *吉林中医药*, 2018, 38(11): 1323-1325.

[23] 陈子珺, 李庆生, 李云森, 等. 防风与刺蒺藜的药理实验研究[J]. *中成药*, 2003, 25(9): 49-51.

[24] 陈子珺, 李庆生, 淤泽溥, 等. 防风与刺蒺藜抗过敏作用的实验研究[J]. *云南中医中药杂志*, 2003, 24(4): 30-32.

[25] 陈子珺, 李庆生, 李云森, 等. 防风与刺蒺藜抗 I 型变态反应的实验研究 [J]. *中成药*, 2007, 29(9): 1269-1271.

[26] 吴贤波, 金沈锐, 李世明, 等. 防风醇提物对肥大细胞 PAR-2 及相关细胞因子的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(5): 123-126.

[27] 邵怡, 杨玉佩, 李家宇, 等. HPLC-Q-TOF-MS/MS 分析防风药汤水煎液的化学成分[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(8): 54-59.

[28] Bershad S V. In the clinic. Atopic dermatitis (eczema) [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(9): 51-15.

[29] Larson R P, Zimmerli S C, Comeau M R, et al. Dibutyl phthalate-induced thymic stromal lymphopoietin is required for Th2 contact hypersensitivity responses[J]. *J Immunol*, 2010, 184(6): 2974-2984.

[30] 阙昌田, 于柳, 邹俊波, 等. 荆芥-防风药对的不同萃取物的化学成分对比分析研究[C]//中华中医药学会中药实验药理分会 2014 年学术年会论文摘要汇编. 太原, 2014: 54-55.

[31] 周洪莉, 阙昌田, 王学, 等. 荆防散乙酸乙酯萃取部位及分离物的抗过敏作用研究[J]. *中药材*, 2017, 40(9): 2182-2186.

[32] 赵晓莉, 刘玲, 狄留庆, 等. 毛蕊异黄酮葡萄糖苷对升麻素苷及其苷元大鼠体内药代动力学特征的影响研究[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(23): 4669-4674.

[33] 姜华, 胡立立, 王紫玮, 等. 静脉给药防风色原酮单体药理活性对比研究[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(7): 1575-1577.

[34] 江小燕, 王慧珠, 桂黎黎, 等. 升麻素通过调节 2 型细

胞因子抑制过敏性炎症[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(2): 28-30.

[35] 王丽芬, 叶建州, 杨雪松. 健脾养血祛风汤治疗血虚风燥型特应性皮炎患者临床疗效及对患者皮肤屏障功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(13): 178-182.

[36] De Benedetto A, Kubo A, Beck L A. Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization? [J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(3 Pt 2): 949-963.

[37] Finotto S, Neurath M F, Glickman J N, et al. Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet[J]. *Science*, 2002, 295(5553): 336-338.

[38] 王晓钰. 基于 microRNAs 对上皮连接蛋白的调控探讨升麻素抗过敏性炎症复发的机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.

[39] GAO Y Y, JIANG Y, CHEN G C, et al. A sensitive and rapid UPLC-MS/MS method for determination of monosaccharides and anti-allergic effect of the polysaccharides extracted from *Saposhnikovia Radix* [J]. *Molecules*, 2018, 23(8): 124-135.

[40] 张泽庆, 田应娟, 张静. 防风多糖的抗氧化活性研究[J]. *中药材*, 2008, 31(2): 268-272.

[41] 杨淳, 田维毅. 防风多糖对巨噬细胞分泌细胞因子的影响[J]. *贵阳医学院学报*, 2011, 33(4): 31-33.

[42] Alber R, Bol M, Bleumink R, et al. Effect of supplementation with vitamins A, C, and E, selenium, and zinc on immune function in a murine sensitization model[J]. *Nutrition*, 2003, 19(11/12): 940-946.

[43] Bryan S A, Connor B J, Matti S, et al. Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophi, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response [J]. *Lancet*, 2000, 356(9248): 2149-2153.

[44] 耿玉梅, 张振巍, 石磊. 防风多糖对过敏性鼻炎大鼠免疫因子的影响[J]. *中国药师*, 2017, 20(7): 1188-1191.

[45] Muñoz-Cano R, Picado C, Valero A, et al. Mechanisms of anaphylaxis beyond IgE[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2016, 26(2): 73-82.

[46] 王领, 李富恒, 程华, 等. 马齿苋提取物制备工艺、安全性及抗敏功效的研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2014, 26(4): 583-587.

[47] 李杨, 董银卯, 孟宏, 等. 7 种中草药提取物抗过敏功效及刺激性研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(4): 191-194.

[48] 杨景明, 姜华, 王紫玮, 等. 防风多糖对升麻素在 Caco-2 细胞模型中吸收、转化的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(6): 456-460.

[49] 吴贤波, 朱海燕, 李向, 等. 基于蛋白酶激活受体 2 表达研究药对防风-乌梅抗过敏的配伍机制[J]. 北京

中医药大学学报, 2015, 38(10): 682-685.

[50] 朱海燕, 吴贤波, 金贤国, 等. 酸味中药乌梅对肥大细胞脱颗粒及相关信号传导通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(9): 2096-2098.

[51] ZHOU P, XIE W, LUO Y, et al. Protective effects of total saponins of *Aralia elata* (Miq.) on endothelial cell injury induced by TNF- α via modulation of the PI3K/Akt and NF- κ B signalling pathways[J]. Int J Mol Sci, 2018, 20(1): 128-135.

[52] SUN G, XING C, ZENG L, et al. Flemingia philippinensis flavonoids relieve bone erosion and inflammatory mediators in CIA mice by downregulating NF- κ B and MAPK pathways[J]. Mediat Inflamm, 2019; e5790291.

[53] 吴贤波, 董培智, 周海, 等. 基于 HPLC-MS 和主成分分析的乌梅血清药物化学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(24): 118-122.

[54] Santos Rosa C, García Gimenez M D, Saenz Rodriguez M T, et al. Antihistaminic and antieicosanoid effects of oleanolic and ursolic acid fraction from *Helichrysum picardii*[J]. Pharmazie, 2007, 62(6): 459-462.

[55] Giner-Larza E M, Múñez S, Recio M C, et al. Oleanonic acid, a 3-oxotriterpene from pistacia, inhibits leukotriene synthesis and has anti-inflammatory activity[J]. Eur J Pharmacol, 2001, 428(1): 137-143.

[56] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的抗炎及其抗变态反应[J]. 抗感染药学, 2011, 8(4): 235-240.

[57] Cordova C, Gutierrez B, Martinez-Garcia C, et al. Oleanolic acid controls allergic and inflammatory responses in experimental allergic conjunctivitis[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e91282.

[58] 代晓光, 宋琳. 五味子现代药理作用及临床应用研究进展[J]. 中医药信息, 2017, 34(5): 121-124.

[59] KANG Y H, Shin H M. Inhibitory effects of *Schizandra chinensis* extract on atopic dermatitis in NC/Nga mice[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2012, 34(2): 292-298.

[60] 吴伦, 陈晓宇, 于浩然, 等. 五味子醇甲的抗炎免疫作用研究[J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(5): 18-21.

[61] 姚辛敏, 王琪, 周妍妍, 等. 五味子醇甲对中枢神经系统药理作用的实验研究进展[J]. 中医药学报, 2018, 46(1): 125-127.

[62] Lee B, Bae E A, Trinh H T, et al. Inhibitory effect of schizandrin on passive cutaneous anaphylaxis reaction and scratching behaviors in mice[J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30(6): 1153-1156.

[63] KANG S, Lee K P, Park S, et al. Identification of a novel anti-inflammatory compound, α -cubebenoate from *Schisandra chinensis*[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153(1): 242-249.

[64] Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(7): 478-494.

[65] Mathé E, Nguyen G H, Funamizu N, et al. Inflammation regulates microRNA expression in cooperation with p53 and nitric oxide[J]. Int J Cancer, 2012, 131(3): 760-765.

[66] Lee K P, Kang S, Park S J, et al. Anti-allergic effect of α -cubebenoate isolated from *Schisandra chinensis* using *in vivo* and *in vitro* experiments[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 173: 361-369.

[67] Tsvilovskyy V, Solis-Lopez A, Öhlenschläger K, et al. Isolation of peritoneum-derived mast cells and their functional characterization with Ca²⁺-imaging and degranulation assays[J]. J Vis Exp, 2018, 137: 231-240.

[68] Amnah Y, David W, Lisa W, et al. The vascular endothelial specific IL-4 receptor α -ABL1 kinase signaling axis regulates the severity of IgE-mediated anaphylactic reactions[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(4): 1159-1172.

[69] Locksley R M. Asthma and allergic inflammation[J]. Cell, 2010, 140(6): 777-783.

[70] Pope S M, Brandt E B, Mishra A, et al. IL-13 induces eosinophil recruitment into the lung by an IL-5 and eotaxin-dependent mechanism[J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 108(4): 594-601.

[71] 汪艳群. 五味子多糖的分离、结构鉴定及免疫活性研究[D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2012.

[72] 于浩然, 田振坤, 高翔, 等. 五味子多糖药理作用研究进展[J]. 化学工程师, 2018, 32(7): 64-67.

[73] 刘森, 张朝晖, 潘俊芳, 等. 五味子多糖抗变态反应活性新发现[J]. 中成药, 2012, 34(4): 629-632.

[74] 程芳, 史艳秋, 秦慧迪, 等. 药物类过敏反应生物标志物探究[J]. 生命的化学, 2008, 28(6): 795-798.

[75] 郭永超, 李振兴, 林洪. 组胺, 类胰蛋白酶, β -己糖胺酶在肥大细胞体外释放过程中的相互关系[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(12): 1073-1075.

[76] SUN B, Matsuda H, WU L J, et al. Bioactive constituents from Chinese natural medicines *Stellaria dichotoma* L. Var. lanceolata and their antiallergic activities[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2006, 72(10): 1395-1399.

[77] SUN B, Morikawa T, Matsuda H, et al. Structures of new beta-carboline-type alkaloids with antiallergic effects from *Stellaria dichotoma*(1, 2)[J]. J Nat Prod, 2004, 67(9): 1464-1469.

[责任编辑 周冰冰]