

综述

纳米中药对支气管哮喘的调控作用

杨正富^{1,2}, 段凌志^{1,2}, 王燕^{1,2}, 张爱华², 胡金³, 张俊图²,
景海卿², 左成扩⁴, 付义², 魏丹霞^{5*}

(¹云南中医药大学, 昆明 650500; ²云南中医药大学第三附属医院肺病科, 昆明 650500;

³云南医药健康职业学院基础与药学院, 昆明 650033; ⁴东川区中医医院内科, 昆明 654100;

⁵云南中医药大学第三附属医院肾病科, 昆明 650500)

摘要: 支气管哮喘(简称哮喘)的发病率逐年升高, 对社会及患者的家庭经济造成严重负担, 但也促进了哮喘相关领域研究的发展。以中西医结合思想为指导的纳米中药开发与研究是哮喘防治中的热点问题之一。研究显示, 纳米中药可有效减轻哮喘的气道炎症及氧化应激反应, 并降低气道高反应性, 实现体内控释及靶向治疗作用, 可能成为治疗或控制哮喘发作的潜在手段。因此, 本文阐述了调控哮喘的纳米中药开发现状及其干预哮喘的作用机制, 旨在为中医药防治哮喘及新药开发提供思路和依据。

关键词: 支气管哮喘; 中药分子; 分子配伍; 纳米技术; 中药药理学

The regulation of nano-traditional Chinese medicine in bronchial asthma

YANG Zhengfu^{1,2}, DUAN Lingzhi^{1,2}, WANG Yan^{1,2}, ZHANG Aihua², HU Jin³,
ZHANG Juntao², JING Haiqing², ZUO Chengkuo⁴, FU Yi², WEI Danxia^{5*}

(¹Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China; ²Department of Pulmonary Disease, The Third Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

³College of Fundamental and Pharmacy, Yunnan College of Medicine and Health, Kunming 650033, China;

⁴Department of Internal Medicine, Dongchuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 654100, China;

⁵Department of Nephrology, The Third Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

Abstract: The incidence of bronchial asthma (asthma for short) has been increasing year by year, which has caused a serious burden on the society and the family economy of the patients, but has also promoted the development of asthma-related research fields. The development and research of nano-herbal medicine guided by the idea of integrating Chinese and Western medicine is one of the hot issues in asthma prevention and treatment. Studies have shown that nanoherbal medicines can effectively reduce airway inflammation and oxidative stress in asthma and decrease airway hyperresponsiveness, which can realize *in vivo* controlled release and targeted therapeutic effects, or potential means for the treatment or control of asthma attacks.

收稿日期: 2024-04-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(82260921); 云南省科技厅科技计划项目(202101AZ070001-100); 昆明市卫生健康委员会科研课题项目(2022-03-06-020)

第一作者: E-mail: 1492002702@qq.com

*通信作者: E-mail: 1216508769@qq.com

Therefore, the aim of this paper is to describe the current status of the development of nano-Chinese medicines for the regulation of asthma and their mechanism of action in interfering with asthma, which is intended to provide a basis for the idea of Chinese medicine for the prevention and treatment of asthma and the development of new drugs.

Key Words: bronchial asthma; Chinese medicine molecule; molecular compatibility; nanotechnology; pharmacology of Chinese medicine

支气管哮喘(简称哮喘)是以反复发作的喘息、气急, 伴或不伴胸闷或咳嗽为主症, 气流受限可逆的异质性疾病^[1]。迄今为止, 哮喘仍为我国患病率较高的慢性呼吸系统疾病之一。流行病学数据显示, 我国约有4 570万哮喘患者^[1,2]。相比之下, 儿童患病率明显高于成年人, 总体患病率呈逐年上升趋势。目前, 哮喘的控制现状不容乐观。数据显示, 哮喘患者中未达哮喘控制状态的比例高达55%^[3], 严重影响患者的生活质量, 医疗负担较大, 是目前亟需关注的重大社会问题。

近年来, 中医药在防治哮喘方面获效可观, 同时也取得了诸多成果。其中, 基于单味中药或中药复方提取物“多靶点、多通路”调节哮喘的作用机制研究方兴未艾。然而, 中药提取物多存在溶解度低、生物活性及稳定性差的缺点, 这使得中药分子干预疾病的相关研究受到了一定限制^[4]。应时而生的中药“分子配伍”理论及纳米技术不仅能弥补中药提取物的不足, 有望突破中药分子药物研发的瓶颈, 并简化药物组成, 使成分更明确、作用更具体^[5], 还具有提高疗效、减少药物使用剂量、体内控释的作用, 疗效显著^[6]。因此, 本文主要介绍中药“分子配伍”理论及纳米中药调控哮喘的研究现状和作用机制, 以为中医药靶向治疗哮喘及现代中药的开发等提供借鉴思路。

1 中药“分子配伍”理论内涵

有学者认为, 中药的性味归经是中药发挥疗效的关键, 而中药的化学成分则决定了中药的性味归经。因此, 解析中药发挥作用的奥秘, 或许需要进一步了解中药的微观分子群构成^[7]。从微观分子层面认识中药, 提取中药中发挥关键治疗作用的活性成分, 并验证其治疗疾病的药理机制, 是“分子中药”理论的重要组成部分。在“分子中药”理论被提出后的十余年里, 王淑玲等^[5]认为,

中药的药效成分不能仅以“有效成分”来笼统解释, 应当是被证实了的、成分明确的特定分子组合, 并提出了中药“分子配伍”理论。类比中药配伍规则, 合理的药味配比可发挥最佳药效效力, 并降低药物毒性^[8]。同时, 王淑玲等^[5,9]认为, 中药“分子配伍”理论是应现代中药的开发需求而生, 要求研究者进一步明确中药成分的结构及发挥药效的确切成分, 再对这些成分进行分离提纯, 并验证治疗疾病的主要成分及具体作用机制, 最后对治疗疾病的主要成分进行组分配伍, 开发出了“中药分子-纳米分子”或“中药分子-西药分子-纳米分子”等“分子复方”组合理论体系, 克服了传统中药“黑、大、粗”及中药成分不明确、机制阐述不明的缺点, 为纳米中药的开发及中西医结合提供了理论支撑。

2 中药“分子配伍”理论特点

中药“分子配伍”理论蕴含中医学“辨证论治”及“七情和合”学术思想, 将中医基础理论与现代医学技术有机融合, 突显中西医结合特色。

2.1 以中医学“辨证论治”及“七情和合”学术思想为基础

王四旺^[10]提出, 利用现代中药化学组学及中药药理学研究技术, 将所获得的单味中药或中药复方的有效成分, 按照黄酮、挥发油、皂苷等化合物的化学性质进行分类, 然后再进行分离和提取, 并对中药分子在治疗疾病中的效果强弱进行比较研究, 从而揭示中药多靶点、多通路治疗疾病的作用机制。而在中药分子分离、提取及疗效评价等过程中, 需要借助中医学“辨证论治”理论, 以“证”及病机为依据, 从而确定治疗“主证”的中药分子为“君药”, 起协同或增强君药治疗作用的中药分子为“臣药”, 具有治疗次证作用

的中药分子为“佐药”，可减毒或调和诸药的中药分子为“使药”，以区分出主要药效组合和辅助药效组合^[10-12]。最后，基于中药分子治疗疾病疗效的优劣，对中药活性成分进行“君臣佐使”分离提纯，建立以中医学“君臣佐使”及“七情和合”组方原则的配伍理论体系，指导中药分子和其他分子进行组合，使研发的中药分子复合药具备“君臣佐使”“君臣”或“君使”等特点，从而加强中药分子的靶向治疗作用，针对性地治疗疾病^[5]。同时，经临床量效关系及疗效验证后的中药分子复合药，有利于简化药物组合，确定最佳量效组合，减少药物不良反应发生，具备较好安全性的同时临床疗效显著^[5,13]。

2.2 以现代分子研究技术为指引，突破传统中药分子的应用限制

通常来说，中药化学成分常存在水溶性差、生物利用度低、稳定性差的缺陷，这使中药分子的临床应用受到了极大限制^[14]。引入现代中药分子研究技术，为中药分子创造具有“佐使药”效应且低毒性、生物利用度高的载体平台，可有效解决这一关键问题^[14,15]。目前，这些“载体平台”多以脂质体、纳米颗粒、聚合物、胶束及纳米乳等为主。通过表观修饰、分子粒径控制以及结构改变等方法，使这些“载体平台”包封或负载中药分子，改变中药分子的作用形式，从而提高了中药分子的水溶性及稳定性，并可将特定药物输送至“特定场所”，使之与疾病靶点结合，发挥治疗作用，具有“精准打击”的效果。并且，在输送过程中还能减少药物的损耗，沿途缓释，使中药分子的生物利用度大幅度提高，突破了传统中药分子使用的局限性^[14,16]。

2.3 以中西医结合思想为指导

中药“分子配伍”理论基于中医学“辨证论治”及“七情和合”学术思想，按照“君臣佐使”的组方原则，以中药提取技术、现代药物研制技术等先进中药分子研究技术为指引，将中医学学术思想与现代关键分子技术融合，展现了中西医结合新形式。以中药网络药理学研究为例，验证并阐述中药复方治疗疾病时基因-蛋白-靶点的作用机制及结合过程，再结合实验研究验证复方的具体作用机制，比较、分析理论验证与实验验

证的差异，还原、解释中药关键组分治疗疾病的过程，为中医药治疗疾病提供了强有力的循证医学证据^[17]。综上，基于“分子配伍”理论下的现代中药不仅具有中药的综合治疗作用，同时兼具西药治疗疾病针对性强的特点，在发挥良好临床疗效的同时不产生耐药性，有效解决了中药和西药在治疗疾病上的不足，是中西医结合的新型产物。

以谢恬教授团队研发的榄香烯脂质体为例，该团队遵循中药“分子配伍”理论，从郁金、莪术等中药中提取具备抑杀多种癌细胞的高效低毒物质——榄香烯，并将榄香烯与小分子脂质体结合形成生物利用度高、溶解度良好的榄香烯脂质体，将榄香烯脂质体联合放化疗还能协同增效，降低不良反应，是国内较早运用中药“分子配伍”理论开发新型现代中药治疗肿瘤疾病的团队之一^[6]。此外，在治疗哮喘方面，国内外的诸多学者发现，“中药分子-纳米载体”“中药分子-西药分子-纳米载体”等纳米复合药在治疗哮喘时几乎表现出了与糖皮质激素相同的效果，且不良反应极小。这些现代中药分子复合药在哮喘的治疗中潜力巨大，不论是在疗效方面还是在不良反应发生率方面，均优于传统哮喘治疗药物，为中药“分子配伍”治疗哮喘的可行性提供了强有力证据(图1和图2)。

3 中药分子复合药治疗哮喘的研究现状

目前，治疗哮喘的中药分子复合药多以类黄酮化合物、黄酮类化合物、三萜皂苷类化合物、多酚类化合物以及其他类化合物为主。不同载体在运输上述化合物时，可发挥不同的药理作用。现对上述中药分子-纳米复合药在治疗哮喘方面的作用机制进行分别阐述。

3.1 类黄酮化合物复合药

类黄酮化合物属于植物次生代谢物质，具有抗氧化应激、抗炎、调节细胞凋亡等药理作用，多用于治疗心脑血管疾病^[18]。随着药理学的深入研究，有学者发现，类黄酮化合物还可用于治疗哮喘，如巴瓦钦素、黄芩素等中药提取物，可通过抗氧化应激、抗炎、抗过敏、解除气道痉挛等发挥调控哮喘的作用。现对不同中药提取物-纳米复合药在调控哮喘方面的药理作用予以分述。

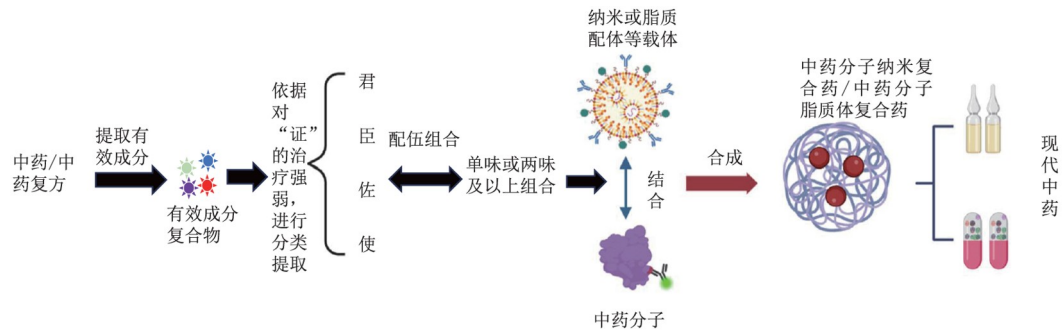


图1 中药“分子配伍”理论释义

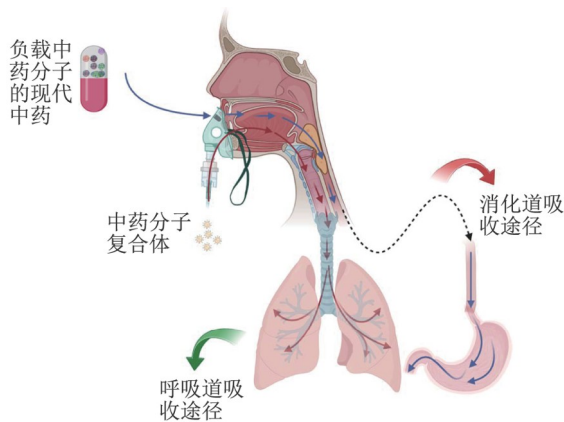


图2 常见中药分子复合药治疗哮喘的吸收途径

3.1.1 巴瓦钦素纳米复合药

巴瓦钦素属于类黄酮化合物，源自中药补骨脂的提取物。研究显示，巴瓦钦素具有抗氧化应激、抗过敏、抑制炎症反应等功效，临床运用广泛^[19]。然而，巴瓦钦素具有难溶于水、体内清除率快的药物属性，在人体胃肠道的吸收度有限。因此，开发一种能提高生物利用度、稳定性良好的供药载体，是目前亟需解决的问题。基于中药“分子配伍”理论下的巴瓦钦素-纳米复合药有效解决了这一难题。并且，巴瓦钦素-纳米复合药在干预哮喘小鼠模型时可有效减轻气道炎症、降低气道高反应性，具有不良反应小、生物利用度高、体内控释等优点。

Zhang等^[20]以纳米微球封包巴瓦钦素，制备巴瓦钦素纳米复合药物。结果显示，纳米微球包封状态下的巴瓦钦素的稳定性及体内释放的利用度显著提高。同时，小剂量巴瓦钦素-纳米复合药经口服给药后，在哮喘小鼠模型体内可实现爆裂释放，能有效降低哮喘小鼠血清中白介素-4(interleukin-4,

IL-4)及免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)的表达水平，发挥抗过敏、抑制气道炎症的作用。并且，巴瓦钦素纳米复合药在剂量增加的同时不显现细胞毒性，随着治疗时间的推移，哮喘小鼠模型组的肺组织炎症损伤减轻。此外，Wang等^[21]以聚乙二醇-纳米颗粒共聚物为载药系统，将巴瓦钦素负载于该载药系统研制巴瓦钦素-纳米复合药。结果显示，经口服给药28 d后的哮喘小鼠模型的肺组织损伤程度较对照组明显减轻，且该复合药在肺组织中的含量明显高于其他器官，说明巴瓦钦素-纳米复合药对肺部炎症具有良好的靶向治疗作用。同时，巴瓦钦素纳米复合药还能抑制辅助型T细胞2(T helper 2 cell, Th2)细胞因子的产生，下调哮喘小鼠血清中IL-4、IL-5及IL-13的表达水平，且无明显不良反应，说明该复合药可调节Th1/Th2细胞因子的信使核糖核酸水平，具有较好的安全性。综上，巴瓦钦素纳米复合药在哮喘小鼠模型中显现出了较好的生物利用度及稳定性，具有靶向治疗作用，可有效减轻哮喘的气道炎症，且高效低毒，未来或许能成为靶向调控哮喘的现代中药之一。然而，这些纳米复合药在人体中的安全性尚未得到验证，仍需进一步探索。

3.1.2 黄芩素纳米复合药

黄芩素属于类黄酮物质，提取自中药黄芩根部。研究显示，黄芩素在机体内会被降解为黄芩苷，具有抗炎、抗过敏、解除气道痉挛、广谱抗菌等药理作用，被广泛运用于心血管及呼吸系统疾病的治疗中^[22]。目前，黄芩素存在水溶性低、膜通透性差等不足，使其生物利用度大幅度降低，临床运用受限。如何提高黄芩素的生物利用度及溶解度，是当下的难点所在。纳米载药系统、硫

酸镁盐等化学物质的运用或许是解决这一问题的关键技术。

Wang等^[23]将黄芩素负载于壳聚糖纳米颗粒中,制备成黄芩素壳聚糖纳米复合药,并将其通过雾化形式在哮喘小鼠模型组中治疗30 d。结果显示,黄芩苷壳聚糖纳米复合药可有效降低哮喘小鼠支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中IL-5的表达水平并增强呼气间歇值,说明黄芩苷壳聚糖纳米复合药可有效降低哮喘的气道炎症水平及气道高反应性。同时,与未经治疗的哮喘小鼠相比,经黄芩素壳聚糖纳米复合药治疗的哮喘小鼠肺组织中杯状细胞增生减少,黏液分泌降低。最后,在药物释放速度方面,黄芩苷壳聚糖纳米复合药在最初的5 h内以较快速度释放,随后的10 h内以较为缓慢的速度体内释放,说明该复合药在治疗哮喘时可兼备速效和控释的功能。不足的是,该研究并未设置单独使用黄芩素的对照组,在药物释放速度、生物利用度及疗效方面的支撑证据不足,未来需进一步研究说明。另外,镁离子可拮抗钙离子通道,从而缓解气道痉挛。基于此,将黄芩素降解产物黄芩苷与硫酸镁盐结合可形成黄芩苷镁盐,可兼得黄芩苷及硫酸镁盐的药理作用,在治疗哮喘时具有协同解痉平喘的药理效果^[24]。然而,该技术目前仍停留在理论概念阶段,相关药物的开发亟待深入探研。

3.2 黄酮类化合物复合药

黄酮类化合物是广泛分布于天然植物中的次级代谢产物,具有抗炎抑菌、抗病毒、抗氧化、增强免疫、抗肿瘤等药理作用,常用于防治心血管系统及呼吸系统疾病^[25]。目前,治疗哮喘的黄酮类纳米复合药,主要以槲皮素、异甘草素等中药提取物制备的纳米复合药为主。

3.2.1 槲皮素纳米复合药及槲皮素微乳胶复合药

槲皮素是存在于多种中药中的黄酮醇类化合物,具有抗炎、抗过敏的药理作用,在治疗哮喘时可发挥止咳平喘、抗过敏的调节作用,应用前景广泛^[26]。然而,同大多数中药提取物的特性相似,槲皮素具有水溶性差、胃肠道吸收差及生物利用度低的特点。槲皮素纳米复合药及槲皮素微乳胶复合药是解决这一问题的有效方案。

Rogério等^[27]制备槲皮素微乳液复合药,并将

之与单纯的槲皮素混悬液进行药物特性比较,发现槲皮素微乳液经哮喘小鼠模型口服后显现出较好的吸收度,可减少核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路活化,抑制黏附因子及炎症因子的募集,显著降低哮喘小鼠BALF中IL-4、IL-5的表达水平,达到降低哮喘小鼠模型的气道炎症及气道分泌物的作用,且高剂量下不显现毒性,可安全、有效地治疗或控制哮喘发作。Gupta等^[28]将槲皮素置于超纯水系统中,经高能超声后制成槲皮素纳米晶体复合药。同单纯槲皮素相比,槲皮素纳米晶体的稳定性更好,可溶性更高,即便在低剂量情况下依然能显著下调IL-4、IL-5等Th2细胞因子的表达,可有效降低哮喘小鼠模型的血清IgE水平,发挥抗炎、抗过敏作用,有效调控过敏性哮喘。另一项将槲皮素负载于液晶纳米颗粒及表面修饰液晶纳米颗粒的研究显示,槲皮素封包于液晶纳米颗粒及表面修饰液晶纳米颗粒中时均具有缓释作用,且水溶性及吸收度显著提升,抗炎活性更强,显现出与氟替卡松相当的抗炎效能,可显著降低肥大细胞中IL-6、IL-8及IL-1 β 等促炎细胞因子的表达水平,对哮喘具有较好的调控作用,且不具有糖皮质激素的不良反应^[29]。可见,槲皮素纳米复合药表现出了抗炎、抗过敏及调节Th2型哮喘的作用,且低剂量情况下依然显效,不良反应小,可能成为靶向调节哮喘的潜在药物之一。然而,负载于液晶纳米颗粒和表面修饰液晶纳米颗粒中的药物疗效是否存在差异,现有研究并未予以比较,未来需更多地关注不同载体下槲皮素的疗效差异。

3.2.2 异甘草素纳米复合药

异甘草素是甘草、肉豆蔻、红血藤等中药根茎中提取的异黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗过敏等药理作用^[30]。其同样存在溶解度低、生物利用度差的缺点。为解决这一问题,Cao等^[31]开发了一种异甘草素纳米乳化给药系统。该纳米复合药与单纯异甘草素混悬液相比,具有体积更小、药物含量更高、稳定性更强及生物利用度更高的药效属性,可显著下调哮喘小鼠BALF中IL-4、IL-5及干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的表达水平,抑制Th2细胞活化。并且,异甘草素纳米复合药表面的负电荷还能降低细胞对其的吸收速率,在一定

程度上提高半抑制率, 从而降低异甘草素使用剂量, 提高生物利用度及安全性, 发挥良好的抗哮喘作用。目前, 异甘草素运用广泛, 在抗肿瘤、抗肺纤维化等方面均有涉及, 但在抗哮喘方面的相关研究较少, 其确切的抗哮喘机制仍需深入研究。

3.3 三萜皂苷类化合物复合药

三萜皂苷由三萜皂苷元和糖、糖醛酸、其他有机酸组成, 是天然产物研究中的热点, 同时也具有抗炎、抗过敏、抗病毒、防治心脑血管疾病等多重药理作用^[32]。在三萜皂苷类化合物中, 甘草酸及其分子配伍体目前是用于治疗哮喘的主要复合药, 如甘草酸-西药分子的配伍体更是现代中药治疗哮喘中中西医结合的典型代表。

3.3.1 甘草酸纳米复合药

甘草酸是提取自中药甘草的三萜皂苷类化合物。中药药理学研究显示, 甘草酸具有抗炎、抗过敏作用^[33], 该化合物或许是干预哮喘的潜在药物之一。临床中, 单纯雾化吸入甘草酸可能损伤呼吸道, 且溶解度及生物利用度差。为弥补甘草酸的不足, Chen等^[34]通过纳米颗粒负载甘草酸, 制备甘草酸纳米复合药, 其在哮喘小鼠体内具有控释作用, 可提高生物利用度, 有效抑制Th2细胞因子激活, 减少哮喘小鼠BALF中IL-4、IL-5、IL-13和IL-25的表达水平, 发挥抗炎、免疫调节、抑制黏液分泌的作用, 达到控制哮喘发作的目的。同时, 甘草酸纳米复合药与使用布地奈德的哮喘小鼠模型相比, IL-4下降得更明显, 然而该研究并未进一步阐述甘草酸纳米复合药对慢性气道炎症的改善作用。

3.3.2 甘草酸-沙丁胺醇复合药

甘草酸-沙丁胺醇组合是“中药分子-西药分子”组合模式下的产物, 是中药分子配伍理论的典型代表, 体现了中西医结合。沙丁胺醇是短效 β_2 肾上腺素能受体激动剂, 常用于支气管哮喘急性发作期的治疗。甘草酸与沙丁胺醇的结合打破了传统中药“起效慢”的认知, 二者发挥协同治疗效果, 或能针对性治疗急性发作期哮喘并控制哮喘发作。Yang等^[35]认为, 甘草酸具有抗过敏、抗病毒及抗肺损伤的药理作用, 并开发了甘草酸-沙丁胺醇复合药。同时, 在实验研究中发现, 甘

草酸-沙丁胺醇复合药作用于哮喘小鼠模型及体外支气管平滑肌细胞时, 与对照组相比, 能更有效地缓解支气管痉挛, 显著降低平滑肌细胞培养基中IL-8的表达水平, 抑制NF- κ B信号通路活化, 发挥协同抗炎作用, 增强疗效, 降低药物使用剂量, 为中西医结合“分子配伍”治疗哮喘提供了理论支撑。

3.4 多酚类化合物复合药

目前, 多酚类化合物在抗炎、免疫调节、抗氧化、抗肿瘤等药理作用方面的报道居多^[36,37]。鉴于其抗炎及免疫调节作用, 有学者将其用于治疗哮喘、慢性阻塞性肺疾病等长期存在气道炎症的呼吸系统疾病, 获效良好且不良反应小, 为呼吸疾病领域新药的开发提供了新方向。以调控哮喘为例, 目前主要以姜黄素-脂质体载药系统、姜黄素-西药分子-纳米配伍体的复合药为主, 可有效改善哮喘的气道炎症, 并降低气道高反应性。

3.4.1 姜黄素脂质体复合药及姜黄素-二丙酸倍氯米松纳米复合药

姜黄素是姜黄、郁金、莪术等中草药根茎的提取物, 属多酚类化合物, 具有良好的抗炎、抗氧化、免疫调节作用, 被广泛应用于哮喘、肿瘤、肺间质纤维化等疾病的治疗中^[38]。然而, 由于姜黄素水溶性差、生物利用度低, 其临床应用受限。将其负载于磷脂和胆固醇组成的脂质体中, 可有效解决这一不足。

Ng等^[39]制备了一种姜黄素-脂质体复合药, 使姜黄素在脂质体的保护作用下水溶性大幅度提高, 并在哮喘体外细胞模型中表现出了缓释作用, 可抑制NF- κ B及信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路的激活, 显著降低哮喘体外细胞模型中IL-6、IL-8、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子的表达水平, 发挥调控哮喘的作用。不足的是, 该研究并未对姜黄素-脂质体治疗哮喘的疗效进行评估。Wang等^[40]将姜黄素与固体脂质纳米颗粒结合, 将其运用于哮喘小鼠模型中, 结果显示, 使用姜黄素-脂质体纳米复合药组与使用姜黄素混悬液组相比, 姜黄素-脂质体纳米复合药组的血药浓度及肝、肺等脏器组织中的药物浓度显著提高, 且能显著降低哮喘小

鼠BALF中IL-4、IL-13的表达水平。同时,使用姜黄素-脂质体纳米复合药组的哮喘小鼠的气道高反应性及气道炎症改善更为明显,且具有抑制气道重构的作用。综上,姜黄素在脂质体纳米颗粒的作用下,生物利用度显著提高,作用更为具体,具有较好的抗哮喘作用,但在安全性方面仍需进一步验证。此外,Casula等^[41]基于姜黄素纳米乳液进行优化,再将优化后的姜黄素与二丙酸倍氯米松结合,制备姜黄素-二丙酸倍氯米松纳米复合药,发现该复合药的稳定性更好,且溶解度更高,或为姜黄素纳米药的最佳结合形式。该药为中药“分子配伍”理论下的中西医结合提供了可能,用于治疗哮喘等肺部疾病具有较大的开发潜力。不足的是,该研究仅对姜黄素-二丙酸倍氯米松纳米复合药的制备过程及结合度、稳定性等方面进行了论述,并未对姜黄素-二丙酸倍氯米松纳米复合药在调节哮喘方面的作用机制进行深入探研。

3.4.2 姜黄素碘小体复合药及姜黄素聚乳酸-乙醇酸复合药

碘小体与聚乳酸-乙醇酸作为姜黄素的不同载药系统,二者用于包封姜黄素的优势各有所长。Wong等^[42]发现,碘小体可增加低溶解度化合物的吸收,当姜黄素与碘小体结合产生姜黄素-碘小体复合药时,该复合药物具有长效的控释作用,1 μg 姜黄素-碘小体作用下的永生化支气管上皮细胞系BCi-NS1.1的炎症因子转录标志物均呈下降趋势。当姜黄素-碘小体的剂量增加至5 μg 时,仿生细胞中TNF- α 及IL-6、IL-8、IL-1 β 等多种炎症因子的表达水平均显著下降。可见,姜黄素碘小体以剂量依赖的形式对仿生细胞发挥免疫调节及抗炎作用,且24 h内的药性释放平缓,或为控制哮喘发作的潜在药物。此外,Park等^[43]以聚乳酸-乙醇酸作为姜黄素的载药系统,聚乳酸-乙醇酸载药系统中聚乳酸的疏水性可使姜黄素与聚乳酸-乙醇酸系统相结合。同时,合成后的姜黄素-聚乳酸-乙醇酸复合药在乙醇酸的亲水性作用下又可在小鼠体内得以加强释放,可大幅度提高姜黄素的生物利用度,减少哮喘小鼠模型的炎症细胞数量并抑制杯状细胞增生,改善气道重构,可从减轻气道炎症、抑制气道重构等方面调控哮喘。然而,聚乳酸、乙醇

酸不同配比下的载体对姜黄素的释放是否存在差异,需进一步探讨验证。

3.5 其他类化合物复合药

除上述类黄酮、黄酮类、三萜皂苷类及多酚类化合物外,二萜内酯类化合物、二聚苯丙素类化合物的纳米复合药在调控哮喘方面也有报道,笔者按类分而述之。

3.5.1 穿心莲内酯纳米复合药

穿心莲内酯提取自中药穿心莲,因其对细菌或病毒引起的上呼吸道感染具有特殊治疗作用,素有“天然抗生素”之美称^[44]。穿心莲内酯属于二萜内酯类化合物,一般情况下难溶于水,常以口服用药为主。然而,经口服给药的穿心莲内酯在胃内酸性条件下半衰期很短,吸收度有限。因此,Chakraborty等^[45]将穿心莲内酯封包于聚乳酸-共糖内酯纳米颗粒内,制备穿心莲内酯纳米复合药。将其运用于哮喘小鼠模型组时,穿心莲内酯的生物利用度得以大幅度提升。并且,不论经呼吸道还是经消化道给药,哮喘小鼠血清及肺组织中的穿心莲内酯药物浓度均比单纯使用穿心莲内酯组高3~6倍。此外,经穿心莲内酯纳米复合药治疗后的哮喘小鼠模型组的BALF中IL-4、IL-5、IL-13及血清IgE的表达水平均显著下降,且能抑制NF- κ B通路激活,说明穿心莲内酯纳米复合药在治疗哮喘时具有抗炎、抗过敏之效。最后,穿心莲内酯纳米复合药还可针对性治疗或控制哮喘发作,不论轻度还是重度哮喘均有较好调控效果,且经呼吸道给药的疗效优于口服给药。

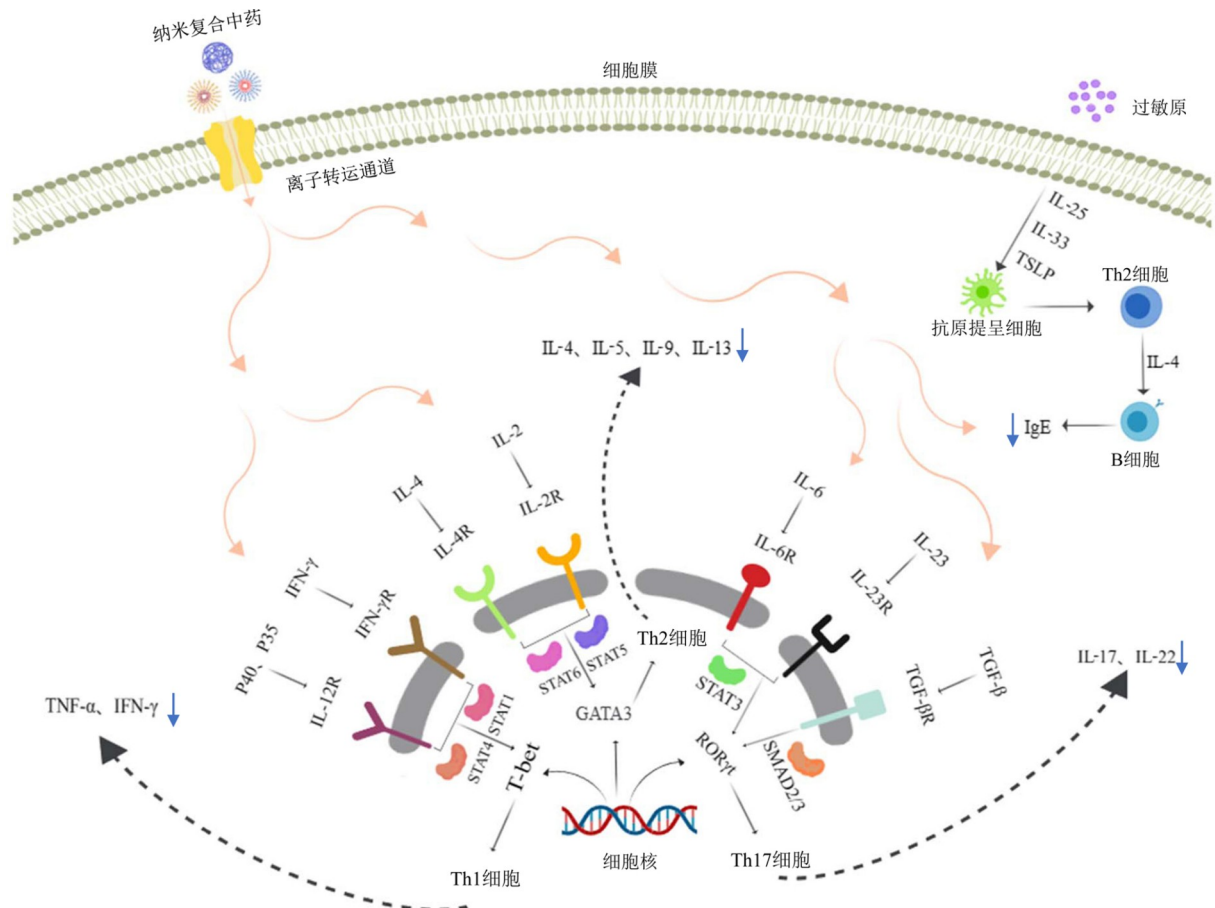
3.5.2 厚朴酚聚乙二醇-纳米复合药

中药厚朴具有降气平喘、燥湿化痰之效。早在《伤寒论》便有“喘家作桂枝汤,加厚朴杏子佳”的论述,说明厚朴是一味具有良好平喘效果的中药,古今医家多将之用于哮喘或喘病的治疗中。中药药理学显示,厚朴提取物——厚朴酚具有抗过敏、降低气道高反应性的药理作用,可能成为未来治疗或控制哮喘的靶向药物之一^[46]。然而,厚朴酚溶解度低、半衰期短、生物利用度较低的缺陷限制了厚朴酚的临床运用。为解决厚朴酚的上述缺陷,Wang等^[47]以聚乙二醇-纳米粒子作为厚朴酚的载药系统,利用聚乙二醇的亲水性和对有机溶剂的亲水性,可有效解决厚朴酚水溶性差、生

物利用度低、半衰期短等不足。同时, 与聚乳酸-乙醇酸等传统载药系统相比, 聚乙二醇-纳米载药系统具有更好的药物封包率及血清缓释作用。在该项研究中, 经腹腔注射厚朴酚-聚乙二醇纳米复合药后的哮喘小鼠模型血清中IL-4、IL-13、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-17A等炎症细胞因子水平显著下降。并且, 经厚朴酚-聚乙二醇纳米复合药治疗后, 哮喘小鼠模型组的气道分泌物减少, 肺组织中嗜酸性粒细胞的浸润程度及杯状细胞增生减轻, 说明该药物可有效抑制气道重构、降低气道敏感性, 对过敏性哮喘及气道分泌物较多的哮喘有较好的治疗及控制作用(图3、表1)。

4 总结与展望

哮喘的治疗或控制一直是该病防治的难点, 基于中药“分子配伍”理论的中药纳米复合药或许是未来解决这一问题的新思路、新方法。纳米载药系统不仅有效解决了中药提取物溶解度低、生物利用度差及半衰期短的不足, 还提高了药物疗效, 降低了药物毒性及使用剂量, 实现体内控释作用, 解决了传统中药提取物的短板。目前, 治疗哮喘的中药纳米复合药多以补骨脂、甘草、姜黄、厚朴、穿心莲等中药提取物为主, 多具有抗炎、抗过敏、改善气道高敏状态甚至抑制气道重构、减轻气道分泌物等药理作用。不足的是, 这些研究结果多以调节Th2型哮喘为主, 且存在作用



P35、P40为组成IL-12的两条异源二聚体; IL: 白介素; IL-12R: 白介素-12受体; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IFN- γ : 干扰素- γ ; IFN- γ R: 干扰素- γ 受体; IL-4R: 白介素-4受体; IL-2R: 白介素-2受体; IL-6R: 白介素-6受体; IL-23R: 白介素-23受体; TGF- β R: 转化生长因子- β 受体; TSLP: 胸腺基质淋巴细胞生成素; IgE: 免疫球蛋白E; Th1: 辅助型T细胞1; Th2: 辅助型T细胞2; Th17: 辅助型T细胞17; STAT: 信号传导及转录激活蛋白; SMAD: 细胞信号传导分子; T-bet: T细胞介导的调节转录因子; GATA: GATA结合蛋白; ROR γ t: 视黄酸相关孤儿受体 γ t

图3 纳米中药作用机制

表 1 中药分子复合体治疗支气管哮喘的作用机制

化合物类别	中药成分	成分来源	载体形式	实验对象	作用机制	调节通路	参考文献
类黄酮化合物	巴瓦钦素	补骨脂	纳米复合体	小鼠	抗过敏、减轻气道炎症	下调IL-4、IgE的表达	[20]
类黄酮化合物	巴瓦钦素	补骨脂	纳米复合体	小鼠	抗过敏、减轻气道炎症	抑制Th2细胞因子的产生， 下调IL-4、IL-5、IL-13的表达	[21]
类黄酮化合物	黄芩素	黄芩根部	纳米复合体	小鼠	抗炎、抗过敏、降低气道高反应性、抑制气道重构及黏液分泌	下调IL-5水平	[23]
黄酮类化合物	槲皮素	—	微乳胶体复合物	小鼠	抗炎	下调IL-4、IL-5的表达，抑制NF-κB通路表达	[27]
黄酮类化合物	槲皮素	—	纳米复合体	小鼠	抗过敏、抗炎	下调IL-2、IL-4表达，降低血清IgE水平	[28]
黄酮类化合物	槲皮素	—	液晶纳米复合体	永生化支气管上皮细胞系BCi-NS1.1	抗炎、抗菌、抗氧化	下调IL-6、IL-8、IL-1β的表达	[29]
黄酮类化合物	异甘草素	甘草根部	纳米复合体	小鼠	抗炎、抗过敏、抗氧化	下调IL-4、IL-5、IFN-γ表达，抑制Th2细胞活化	[31]
三萜皂苷类化合物	甘草酸	甘草	纳米复合体	小鼠	抗炎、免疫调节、抑制黏液分泌	下调IL-4、IL-5、IL-13和IL-25表达	[34]
三萜皂苷类化合物	甘草酸	甘草	甘草酸-沙丁胺醇复合体	小鼠、人工模拟细胞	抗炎、抗过敏	下调IL-8表达，抑制NF-κB信号通路	[35]
多酚类化合物	姜黄素	姜黄根茎	脂质体	永生化支气管上皮细胞系BCi-NS1.1	抗炎、免疫调节	下调IL-6、IL-8、IL-1β和TNF-α的表达，抑制NF-κB、STAT3通路	[39]
多酚类化合物	姜黄素	姜黄根茎	脂质体	小鼠	抗炎、降低气道高敏性	下调IL-4、IL-13表达	[40]
多酚类化合物	姜黄素	姜黄根茎	纳米乳液	—	—	—	[41]
多酚类化合物	姜黄素	姜黄根茎	碘小体复合物	永生化支气管上皮细胞系BCi-NS1.1	抗炎、降低促炎标志物mRNA转录表达	下调IL-6、IL-8、IL-1β和TNF-α的表达	[42]
多酚类化合物	姜黄素	姜黄根茎	聚乳酸-乙醇酸复合物	小鼠	抗炎	减少炎症细胞数量、抑制杯状细胞增生，抑制气管重构	[43]
二萜内酯类化合物	穿心莲内酯	—	纳米复合药	小鼠	抗炎、抑制气道重构	下调IL-4、IL-5、IL-13、IgE水平和NF-κB通路的表达	[45]
二聚苯丙素类化合物	厚朴酚	厚朴	聚乙二醇-纳米复合药	小鼠	抗过敏、降低气道高反应性	下调IL-4、IL-13、TGF-β、IL-17A水平	[47]

注：“—”表示未提及

机制研究不够深入、机理阐述不统一、不同致敏因素下治疗哮喘的疗效以及调节各型哮喘的作用及机制不明确、安全性验证较少等不足，未来需深入研究。

最后，基于中药“分子配伍”理论的中药纳米分子复合药可实现多靶点、多通路调控哮喘，疗效显著。并且，不同结合形式下的中药分子复合药，如甘草酸-沙丁胺醇、姜黄素-二丙酸倍氯米松等“中药分子-西药分子-纳米”复合药的结合模式将中医学及现代医学的优势融为一体，具有较强的创新性，为中西医结合开辟了新道路，是中医药

靶向治疗哮喘的新思路、新方法。然而，现有纳米中药复合药治疗哮喘的相关研究较为单一，多以“单味中药提取物+纳米颗粒”的动物实验或仿生细胞模型研究为主，存在研究不够深入、支撑证据不充分、缺乏说服力等不足。同时，这些现代中药作用于哮喘人群的不良反应尚未得以验证，现代中药的开发与研究仍路途漫长。

参考文献

- [1] 林苏杰,王芳,郝月琴,等.《支气管哮喘防治指南(2020年版)》解读.中国临床医生杂志, 2022, 50(12): 1406-

- 1408
- [2] Miller RL, Grayson MH, Strothman K. Advances in asthma: new understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(6): 1430-1441
- [3] Zhong N, Lin J, Zheng J, et al. Uncontrolled asthma and its risk factors in adult Chinese asthma patients. *Thor Adv Respir Dis*, 2016, 10(6): 507-517
- [4] Yang J, Song B, Wu J. Herbal nanoformulations for asthma treatment. *Curr Pharm Des*, 2022, 28(1): 46-57
- [5] 王淑玲, 谢恬, 李铖璐, 等. 分子配伍理论科学内涵及在现代中药研发中的应用. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(1): 338-341
- [6] 谢恬, 王淑玲, 曾昭武, 等. 中西医结合医药结合与转化医学的思考和实践—以分子配伍理论指导榄香烯脂质体系列抗癌天然药研发及产业化为例: 第一届《药学报》药学前沿论坛暨2015年中国药学会中药与天然药物专业委员会会议[C]. 天津: 中国药学会中药与天然药物专业委员会, 2015
- [7] 李石生, 邓京振, 赵守训, 等. 中药现代化研究的关键在于建立科学的现代中药理论体系—分子药性假说的提出. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(2): 83-84
- [8] Zhang J, Zhu Y, Fan X, et al. Efficacy-oriented compatibility for component-based Chinese medicine. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(6): 654-658
- [9] 王淑玲, 谢恬, 孙敏, 等. 分子配伍的理论与实践. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(15): 222-224
- [10] 王四旺. “中药分子”与“分子中药”. 第四军医大学学报, 2008, 29(18): 1633-1636
- [11] 王四旺, 王剑波, 谢艳华, 等. 综观中药研究新观点, 试论药物开发新思路. 医学研究杂志, 2008, 37(2): 95-99
- [12] 王四旺. “分子中药学”内涵与现代中医药. 亚太传统医药, 2008, 4(3): 9-12
- [13] 白亚军. 基于“君臣佐使”配伍理论的药物分子设计、合成与活性研究[D]. 西安: 西北大学, 2014
- [14] 董安迪, 纪奉奇, 张春鹏, 等. 口服纳米药物递送系统体外吸收模型的发展与内吞机制分析. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(7): 863-869
- [15] Guo X, Zuo X, Zhou Z, et al. PLGA-based micro/nanoparticles: an overview of their applications in respiratory diseases. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4333
- [16] Patra JK, Das G, Fraceto LF, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *J Nanobiotechnol*, 2018, 16(1): 71
- [17] 王永炎. 中医药研究中系统论与还原论的关联关系. 世界科学技术-中医药现代化, 2007, 9(1): 70-73
- [18] 张艺, 彭昕, 徐建中, 等. 基于代谢组学的麦冬和山麦冬类黄酮化合物的差异性研究. 中国现代应用药学, 2023, 40(9): 1170-1179
- [19] Liang Z, Luo Z, Chen J, et al. Bavachin inhibits IL-4 expression by downregulating STAT6 phosphorylation and GATA-3 expression and ameliorates asthma inflammation in an animal model. *Immunobiology*, 2022, 227(2): 152182
- [20] Zhang C, Qin Q, Li H. Targeted therapeutic effect of bavachinin nanospheres on pathological site of chronic asthmatic mice model. *J Nanosci Nanotechnol*, 2021, 21(2): 1085-1090
- [21] Wang K, Feng Y, Li S, et al. Oral delivery of bavachinin-loaded PEG-PLGA nanoparticles for asthma treatment in a murine model. *J Biomed Nanotechnol*, 2018, 14(10): 1806-1815
- [22] 高辉, 刘恭, 韩仙菊. 黄芩素上调miR-625-5p表达干预支气管哮喘小鼠的机制研究. 陕西中医, 2022, 43(7): 838-841
- [23] Wang D, Mehrabi Nasab E, Athari SS. Study effect of Baicalein encapsulated/loaded Chitosan-nanoparticle on allergic asthma pathology in mouse model. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(8): 4311-4317
- [24] 金鹏, 许海舰, 徐宝欣, 等. 黄芩苷研究现状及其镁盐研究前景. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 228-234
- [25] 杨朋三, 徐丹丹, 刘小兰, 等. 番红花不同部位代谢组及黄酮类成分分析[J/OL]. 南京农业大学学报: 1-12[2024-05-05]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/32.1148.S.20240417.0916.002.html>
- [26] 杨昊若, 杨斌. 槲皮素通过抑制支气管哮喘大鼠miR-155表达重塑Th17/Treg细胞平衡的机制研究. 中国中医急症, 2023, 32(9): 1514-1519
- [27] Rogerio AP, Dora CL, Andrade EL, et al. Anti-inflammatory effect of quercetin-loaded microemulsion in the airways allergic inflammatory model in mice. *Pharmacol Res*, 2010, 61(4): 288-297
- [28] Gupta K, Kumar S, Gupta RK, et al. Reversion of asthmatic complications and mast cell signalling pathways in BALB/c mice model using quercetin nanocrystals. *J Biomed Nanotechnol*, 2016, 12(4): 717-731
- [29] Cherk Yong DO, Saker SR, Wadhwa R, et al. Preparation, characterization and *in-vitro* efficacy of quercetin loaded liquid crystalline nanoparticles for the treatment of asthma. *J Drug Deliver Sci Tech*, 2019, 54: 101297
- [30] 刘勇华, 张留超, 郭晓娜. 异甘草素纳米混悬剂的制备及其体内药动学研究. 中成药, 2022, 44(5): 1379-1385
- [31] Cao M, Zhan M, Wang Z, et al. Development of an orally bioavailable isoliquiritigenin self-nanoemulsifying drug delivery system to effectively treat ovalbumin-induced asthma. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 8945-8961
- [32] 方心睿, 王贯, 乔成, 等. 岗梅中的三萜皂苷类化合物. 沈阳药科大学学报, 2018, 35(9): 733-738
- [33] 王敏, 龚慕辛, 刘正跃, 等. 芍药甘草滴丸的制备及其芍药苷、甘草苷和甘草酸的HPLC含量测定. 世界中医药,

- 2019, 14(2): 315-319
- [34] Chen L, Mehrabi NE, Athari SS. Effect of loaded glycyrrhizic acid on PLGA nano-particle on treatment of allergic asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2022, 21(1): 65-72
- [35] Yang Y, Shi Q, Liu Z, et al. The synergistic anti-asthmatic effects of glycyrrhizin and salbutamol. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(4): 443-449
- [36] 张洋洋, 张作法, 宋婷婷, 等. 瓦尼桑黄多酚类化合物纯化及抗氧化活性. *菌物学报*, 2023, 42(4): 973-983
- [37] 贾淑平, 曾睿, 但卫华, 等. 植物多酚药理作用的研究及应用. *中国药房*, 2009, 20(12): 953-955
- [38] 梁新丽, 鲁永锋, 汪新婵, 等. 姜黄素纳米晶混悬液制备、表征及体内药理学性质评价. *中国新药杂志*, 2023, 32(21): 2198-2209
- [39] Ng ZY, Wong JY, Panneerselvam J, et al. Assessing the potential of liposomes loaded with curcumin as a therapeutic intervention in asthma. *Colloids Surfs B-Biointerfaces*, 2018, 172: 51-59
- [40] Wang W, Zhu W, Xie W, et al. Enhanced bioavailability and efficiency of curcumin for the treatment of asthma by its formulation in solid lipid nanoparticles. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 3667-3677
- [41] Casula L, Lai F, Pini E, et al. Pulmonary delivery of curcumin and beclomethasone dipropionate in a multi-component nanosuspension for the treatment of bronchial asthma. *Pharmaceutics*, 2021, 13(8): 1300
- [42] Wong JY, Yin Ng Z, Mehta M, et al. Curcumin-loaded niosomes downregulate mRNA expression of pro-inflammatory markers involved in asthma: an *in vitro* study. *Nanomedicine*, 2020, 15(30): 2955-2970
- [43] Park JY, Chu GE, Park S, et al. Therapeutic efficacy of curcumin enhanced by microscale discoidal polymeric particles in a murine asthma model. *Pharmaceutics*, 2020, 12(8): 739
- [44] Che S, Xie X, Lin J, et al. Andrographolide attenuates RSV-induced inflammation by suppressing apoptosis and promoting pyroptosis after respiratory syncytial virus infection *in vitro*. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024, 27(12): 1776-1787
- [45] Chakraborty S, Ehsan I, Mukherjee B, et al. Therapeutic potential of andrographolide-loaded nanoparticles on a murine asthma model. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2019, 20: 102006
- [46] Huang Q, Han L, Lv R, et al. Magnolol exerts anti-asthmatic effects by regulating Janus kinase-signal transduction and activation of transcription and Notch signaling pathways and modulating Th1/Th2/Th17 cytokines in ovalbumin-sensitized asthmatic mice. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2019, 23(4): 251-261
- [47] Wang J, Xian M, Cao H, et al. Prophylactic and therapeutic potential of magnolol-loaded PLGA-PEG nanoparticles in a chronic murine model of allergic asthma. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1182080