

• 专 论 •

基于“肺主宣发”与“肺主治节”的中药药效物质基础及其生物学机制研究

白 钢^{1,2}, 侯媛媛^{1,2}, 姜 氏^{1,2}, 高 洁^{1,2}, 张铁军³

1. 南开大学药学院, 分子药物天津市重点实验室, 天津 300353
2. 药物化学生物学国家重点实验室, 天津 300353
3. 天津药物研究院, 天津 300193

摘 要: 虽然“肺主宣发肃降”理论已被中医普遍接受, 但将传统理论与现代生物学相结合, 用现代科学诠释其科学内涵一直存在着争议。对相关经典理论、方药以及所涉及的药效物质基础与生物学机制进行梳理, 并提出了“肺为藏之长”的效应与功能可能取决于不同效应器官上所表达的肾上腺素能受体的亚型以及量的差异; 苯乙胺类生物碱及其衍生物是其主要的药效物质基础, 中医巧妙地选择了不同的天然药效分子实现了相关信号通路的调控, 适应了临床治疗的不同需求; β -AR/cAMP/PKA 信号通路是“肺主宣发”发挥效应的关键通路之一; “肺主治节”所体现的核心内容与肌球蛋白轻链的磷酸化水平的调控密切相关; 方剂配伍能有效地增强肾上腺素能受体相关的多条信号通路之间的串扰, 体现了中医针对复杂疾病采用多通路、多靶点综合治疗的优势。

关键词: 肺主宣发; 肺主治节; 肾上腺素受体; 药效物质基础; 分子机制

中图分类号: R283.3

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)19-3901-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.19.001

Exploration and review on substance basis responsible for “Xuanfa” and its biological mechanisms about “Zhijie”

BAI Gang^{1,2}, HOU Yuan-yuan^{1,2}, JIANG Min^{1,2}, GAO Jie^{1,2}, ZHANG Tie-jun³

1. College of Pharmacy, Nankai University; Tianjin Key Laboratory of Molecular Drug Research, Tianjin 300353, China
2. State Key Laboratory of Medicinal Chemical Biology, Tianjin 300353, China
3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Although the basic theory of “Xuanfa Sujiang” has been generally accepted by Chinese medicine practitioners, it is still controversial that traditional Chinese medicine (TCM) theory is combined with modern biology and interpreted by modern science. Based on relevant classical theories, prescriptions, pharmacological substance basis and biological mechanism, we put forward the following points in this paper: The effect and function of “Feiqi” governing organ movement depends on the difference about subtype or expression of adrenergic receptors on the post ganglionic fibers dominated autonomic effector. Coincidentally, TCM theory selected different types of natural effective molecules, such as phenylethylamine and its derivatived alkaloid, to achieve a good sympathetic regulation, and just meet the different needs of clinical treatment; The β -AR/cAMP/PKA signaling pathway is the core pathways for positive regulation; The concept of the “Zhijie” is closely related to the balance of myosin light chain phosphorylation and dephosphorylation levels; Prescription compatibility can effectively enhance the crosstalk between adrenergic receptor-related multiple signal pathways, and reflect the advantages of TCM for complex diseases treatment by multi-ingredients and multi-targets.

Key words: dispersing function of Fei (Xuanfa); Fei regulating visceral activities (Zhijie); adrenergic receptor; effective substance basis; molecular mechanism

收稿日期: 2017-07-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81373506, 81430095, 81374046)

作者简介: 白 钢 (1967—), 教授, 博士生导师, 研究方向为中药系统生物学与化学生物学。Tel/Fax: (022)23506792 E-mail: gangbai@nankai.edu.cn

1 “肺主宣发”与“肺主治节”的概念

中医藏象理论认为“肺主气司呼吸，主宣发肃降”。这里的“宣发”是指肺气向上升宣和向外布散，包括排出体内的浊气和升散水谷精气，将由脾运化的水谷精微和津液布散到全身，以滋养脏腑经络，充实肌肤皮毛。而“肃降”则是指将吸入自然界的清气和脾运化的精微向下散布，以养先天。“宣发者升而散之，肃降者沉而敛之”，是肺气运行升降出入的基本形式。这里的“肺气”包括了呼吸之气和主宰全身运行之气 2 个方面的内容。气的升降出入是中医理论中的一个重要内容，如《素问·六微旨大论》记载：“出入废，则神机化灭；升降息，则气立孤危。故非出入，则无以生长壮老已；非升降，则无以生长化收藏”，故“升已必降，降已必升；无升则不降，无降则不升”，这是保障“肺气”正常运行的必然条件，是生命活动的基本规律。

溯本求源，“肺主治节”出自《素问·灵兰秘典论》：“心者，君主之官，神明出焉；肺者，相傅之”。肺气之所以能主治节、能宣能降在于肺气运行具有阴阳两性，“阴平阳秘”为肺气生生不息之动力，升降出入之“神府”。因此“肺主治节”是对肺气运行规律的高度概括，其内涵主要涉及：1)“司呼吸”通过调节呼吸，控制气机的升降出入，保持全身呼吸的通畅；2)“朝百脉”通过调整心脏跳动，血管收缩舒张来调节血液循环；3)“主行水”通调水道，调理体液的输布与排泄。并通过“气、血、水”的运行进一步延伸到全身机能的调节，因此“肺气”的“宣发肃降”直接关系全身各脏腑气机的调节^[1-2]。

2 “肺失肃降”与疾病的关系

据《太平圣惠方》收录：“夫肺为四脏之上盖，通行诸脏之精气，……宣发腠理，而气者皆肺之所主也”，认为“肺气”的“宣发肃降”是气机升降出入的具体形式，二者相互依存，若肺失宣肃则水湿内停，日久聚而成痰饮。另外“肺主气属卫”，肺气与卫气互为关联。《素问》记载：卫气“循皮肤之中，分肉之间，熏于膏膜，散于胸腹”，这里卫气的功能是温养、排汗以及抵御外邪的入侵。因此“肺气宣，则一身气机通达，三焦通畅，营卫皆和，津液敷布，气化得行则湿邪自去矣”。反之若肺失宣肃则易导致疾病，外邪犯肺通常导致肺气不宣为主，肺气不降为辅；而内伤则常以肺失肃降为主，肺气不宣为辅。例如，“肺失宣发”通常表现为肺气郁闭，体内浊气排出不畅，以及气道内的水津失于布散，产生的水

湿、痰浊通常会引起咳吐痰涎、腠理闭塞、皮毛失于充养、憔悴枯槁、无汗等症状。而“肺失肃降”通常表现为不耐寒热，外感六淫、温热邪气或痰瘀均可犯肺，肺气失降通常会引发咳嗽、呼吸急促作喘；同时“肺失肃降”则泛水，表现为水潴留或水肿^[3]。因此中医通过调节气机的升降出入来干预和治疗相应的各种疾病^[4]。

3 基于“宣发肃降”功能的主要生物学机制

3.1 植物神经与脏腑自主机能的调节

植物神经是支配内脏运动的自主神经，长期的精神紧张、心理压力以及亚健康状态可引起植物神经紊乱，并诱发心、肺及胃肠功能的紊乱并导致疾病。交感神经受其神经递质去甲肾上腺素(NA)调控，而副交感神经受乙酰胆碱(Ach)调控，肾上腺素能受体和毒蕈碱受体均为 G 蛋白偶联受体。目前研究认为平滑肌的收缩和舒张主要受 Ca^{2+} 依赖的肌球蛋白轻链(MLC)磷酸化水平的调控。而 MLC 磷酸化的程度又由肌球蛋白轻链激酶(MLCK)和肌球蛋白轻链磷酸酯酶(MLCP)二者的平衡来决定^[5]。MLCP 能降低 MLC 的磷酸化水平，导致平滑肌舒张；而 MLCK 则能增加 MLC 的磷酸化水平，从而导致平滑肌的收缩。肾上腺素能受体的 β 亚型与 Gs 亚基偶联，激活后可活化腺苷酸环化酶(AC)，升高胞内第二信使环磷酸腺苷(cAMP)的水平，并通过蛋白激酶 A(PKA)来调控下游 MLCK 的磷酸化使之失活，产生舒张效应^[6]。毒蕈碱受体中 M_1 、 M_3 和 M_5 能与 Gq 偶联，激活蛋白激酶 C(PKC)，打开 Ca^{2+} 通道并释放胞内钙库 Ca^{2+} ，促使 Ca^{2+} 与钙调蛋白复合物的形成($\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$)，并激活 MLCK 进一步磷酸化 MLC，使平滑肌收缩^[7]。 M_2 和 M_4 能与 Gi/o 偶联，可抑制 β_2 受体介导的 AC 的活化，并减缓支气管扩张，而 M_2 受体拮抗剂可以去除其不利影响^[8](图 1)。

此外，Rho/ROCK 作为胞内的一条非 Ca^{2+} 依赖通路也参与了 MLC 的磷酸化和去磷酸化的过程^[9]。一方面，Rho 相关的卷曲螺旋蛋白激酶(ROCK)通过对 MLCP 中的肌球蛋白结合亚单位(MBS)特定氨基酸的磷酸化，可减弱 MLC 的去磷酸化作用；另一方面，ROCK 能提高 MLCK 的活性，促进胞内 MLC 的磷酸化，并引起细胞收缩。正是由于 MLC 磷酸化动态平衡的调控，反映了“肺气”运行的阴阳两性，体现了“肺主治节”为“藏之长”的思想。

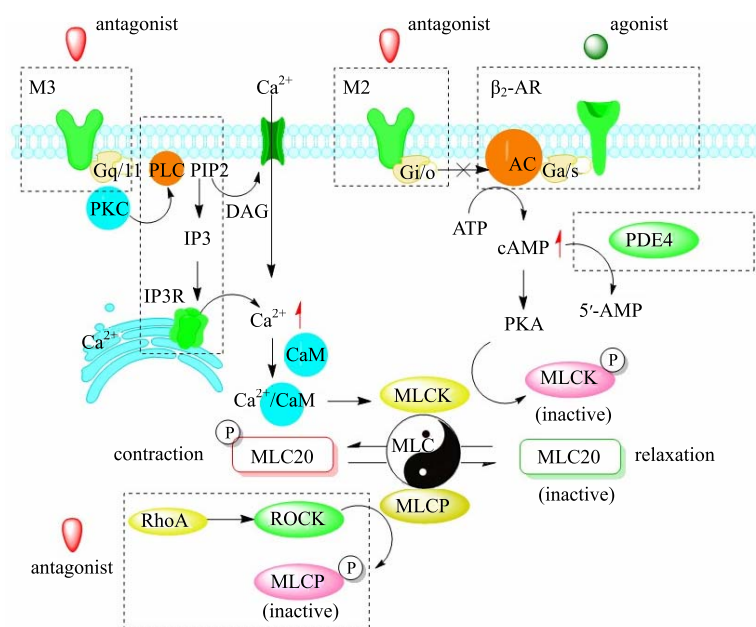


图 1 肾上腺素能受体调控脏腑机能的生物学机制

Fig. 1 Biological mechanism of adrenergic receptor regulating function

3.2 “宣发肃降”与肾上腺素能受体功能的相关性

“肺主气、司呼吸”是肺的主要功能，而呼吸运动依赖于肺部交感和副交感神经的相互调控。气道平滑肌上主要分布的是 β_2 受体， β_2 受体激动剂可通过兴奋 β_2 受体舒张气道平滑肌，是临床常用的平喘药物。而 M_2 受体拮抗剂可消除 M_2 受体对 β_2 受体激活的负面作用，可以很好地协同支气管的扩张效果^[8,10]。

“脉气流经，经气归于肺，肺朝百脉”，即“肺气”具有调理心脏以及血液循环的作用。内源性的 NA 通过心肌中的 β_1 和 β_2 受体激活 PKA，并最终促使心肌的收缩^[11]。而 β 受体阻滞剂可消除其负面影响，目前已被广泛地用于高血压、心绞痛、心肌梗死、心脏衰竭等疾病的治疗^[12]。

“肺主行水，为水道的上源”，当肺气闭阻，肃降失司，可出现小便不利、浮肿等症状。现代研究发现选择性地阻断尿道和膀胱颈上的 α_1 受体可解除其对括约肌的兴奋作用，可松弛膀胱颈并促进逼尿肌收缩，增加尿量^[13-14]。而选择性地激动尿道平滑肌上的 β_3 受体可松弛膀胱平滑肌，提高膀胱的充盈，延长排尿间隔时间^[15]。此外，“宣发卫气”调节体温主要是通过皮肤的发汗散热来实现的。拮抗 α 受体可以降低交感神经的紧张度，舒张皮肤小动脉，增加血流量，促进发汗；而激动 β_2 受体同样导致皮肤小动脉舒张，可促进发汗^[16]。

中医将“宣发肃降”的变化定位在其效应和结果上，抽象地概括了肺气运行的状态。而现代医学认为人体的内脏、平滑肌、血管、腺体等的自主功能是由交感和副交感神经的相互平衡和制约来共同实现的。而这种调节机制恰恰与中医的“肺主治节”阴阳平衡的内涵相吻合^[17]。因此，本文提出“肺主宣发与肾上腺素能受体及其调控的生理功能相关”的学术假说^[18]，希望通过“肺主宣发”与“肺主治节”现代生物学理论上的演绎，药效物质的发现与构效关系的探究，配伍规律以及靶点与通路的验证，来揭示其内在的生命现象的本质。

4 “肺主宣发”的药效物质基础

回顾肾上腺素能受体相关药物的发展历程，不难得出结论：具有相似结构的受体也需要结构相似的小分子配体与之相对应。那么在“宣肺”中药中也必然存在与交感神经递质结构相似的激动剂或拮抗剂。因此基于 β -AR/cAMP/PKA 信号通路，本课题组开发了 β_2 受体激动剂的双荧光报告基因高通量筛选与 UPLC-Q/TOF 鉴定相结合的筛选与评价体系^[19-20]。利用该平台系统地完成了对《中国药典》2015 年版收载的中药材的筛选，发现了一批与肾上腺素能受体激动作用相关的药效成分。例如，从宣肺药中发现了麻黄碱（麻黄）、苦杏仁苷（杏仁）、去甲乌药碱（细辛）、升麻酰胺（升麻）^[21]；从陈皮、青皮、枳实等理气药中发现了辛弗林、N-甲基

酪胺^[22]以及酪胺^[23]等系列具有儿茶酚胺类结构母核的 β 受体激动剂；以及从清热解毒药中发现了莲心碱、荷叶碱（莲子心）^[24]，蝙蝠葛碱（北豆根）^[25]、青藤碱（青风藤）^[26]等具有受体激动作用的生物碱类成分。总结其构效关系及作用规律，大体可以分为以下 3 种情况。

4.1 基于苯乙胺类生物碱的 β -AR/cAMP/PKA 通路的调控

β 受体激动剂是由肾上腺素发展而来的，通常 β 受体激动剂均具有 1-苯基-2-氨基乙醇的基本结构。麻黄作为发汗解表的代表性药材，其源于麻黄属植物地上部分麻黄草，而其地下部分麻黄根却在临床应用上与麻黄草具有完全相反的止汗作用。中医早就确立麻黄在“宣肺”中的关键地位，其中的麻黄碱已被公认为是 β 受体非选择性激动剂^[27]。近期研究发现，麻黄根中的麻黄宁是其主要的药效成分。其中麻黄宁 B 可通过抑制 AC 的活性，降低 cAMP 的产生，可抑制麻黄碱的药理作用^[28]。因此苯乙胺类生物碱如麻黄碱、升麻酰胺等是“肺主宣发”调控 β -AR/cAMP/PKA 通路的关键药效成分。为了提高选择性，延长这类苯乙胺类生物碱的作用时间，早在 20 世纪 50 年代就开始基于 β_2 受体进行结构优化，并相继开发了可口服、不易被儿茶酚-O-甲基转移酶（COMT）和单胺氧化酶（MAO）代谢，且选择性好的系列药物，如沙丁胺醇、特布他林、克仑特罗等^[29]。

4.2 基于体内生物转化的代谢调控机制

机体对植物神经递质的代谢集中在神经、激素和酶 3 个不同的水平，而最基础的就是酶水平的调节^[30]。而这些酶蛋白的表达往往具有特异性，通常集中在特定的组织器官或细胞器及亚结构区域，而控制这些级联反应的早期关键步骤则是最有效的调控方式。

本课题组的研究结果发现酪胺可在体内逐渐转化为去甲肾上腺素，通过激动 α 受体收缩血管。而添加上述过程的转化酶抑制剂（ α -methyl-L-tyrosine 或 carbidopa），可以有效地减弱其作用效果^[23]。枳壳、枳实等理气药中除了含有辛弗林外还含有 N-甲基酪胺^[31]，而 N-甲基酪胺在体内可以逐渐转化为肾上腺素，其对 β 受体的作用效果要远远好于辛弗林，而且起效缓慢，持续时间长久。此外，苦杏仁中的主要成分苦杏仁苷（amygdalin）已被证明在肠道内可以水解为野樱苷（prunasin）和扁桃腈

（mandelonitrile），并在体内可发生氰基转氨基以及苯环的羟基化的代谢反应^[32]，推测其代谢产物可能是苦杏仁平喘的主要药效物质。由此可见代谢调控是苯乙胺类成分体内发挥作用的一种重要方式（图 2），而这种现象却一直都没有引起人们的关注。

4.3 基于异喹啉和吲哚生物碱等的多靶点药效分子

通常在复杂疾病的发生发展过程中，多种组织、器官或多靶点参与整个病理过程，形成了复杂的网络调控机制，因此开发多靶点药物目前已经成为治疗复杂疾病的重要选择之一^[33]。抗炎、平喘是西医治疗肺系统疾病的重要手段， β_2 受体激动剂联合糖皮质激素的治疗方案已被列入慢性阻塞性肺病（COPD）和哮喘治疗的最佳方案组合^[34]。本课题组从具有清热解毒作用的药材中发现了多种异喹啉类和吲哚类生物碱，其具有抗炎、平喘^[20,26]及钙离子拮抗的多重功效（图 3）。例如，青藤碱能抑制血管平滑肌细胞电压依赖性 Ca^{2+} 通道和受体操纵性 Ca^{2+} 通道，调节 PKC 的活性，降低胞内游离钙水平^[35]。虽然这些类生物碱对 β 受体的激动作用较弱，但其通常具有的多效性也为以这些先导化合物为基础，深入探讨构效关系开发治疗呼吸系统疾病的多靶点药物提供良好的借鉴和参考。

5 “肺主宣发”复方配伍的协同机制

中药方剂是在辨证立法的基础上依据药性理论及“君、臣、佐、使”减毒增效的组方原则，由不同药材配伍而成的临床用药的载体^[36]。“宣肺降气”作为中医治疗肺系统疾病的基本方法应用已久^[37]，那么围绕“宣肺降气”的指导原则，在治肺病中药的配伍中也必然存在着针对 β -AR/cAMP/PKA 通路协同增效的药物组合。

5.1 宣肺平喘（司呼吸）

三拗汤（麻黄、杏仁、甘草）源于《金匱要略》，方中麻黄发汗散寒、宣肺平喘；杏仁宣降肺气、止咳化痰；甘草取其清热解毒，协同麻黄、杏仁利气祛痰。三药相配，共奏疏风宣肺、止咳平喘之功。利用甘草次酸的分子探针，本课题组曾对甘草次酸进行细胞定位研究，结果发现甘草次酸可以结合在细胞膜的脂筏区，通过降低脂筏区胆固醇的密度改变细胞膜的流动性，促使 $\text{G}_{\alpha\text{s}}$ 亚基从脂筏区中游离，致使 G 蛋白偶联受体处于活化状态，可以大幅提高 β 激动剂介导的胞内 cAMP 水平^[38]，体现了甘草协同麻黄和杏仁利气增效的作用，这也恰恰印证了甘草“调和诸药”的特性。

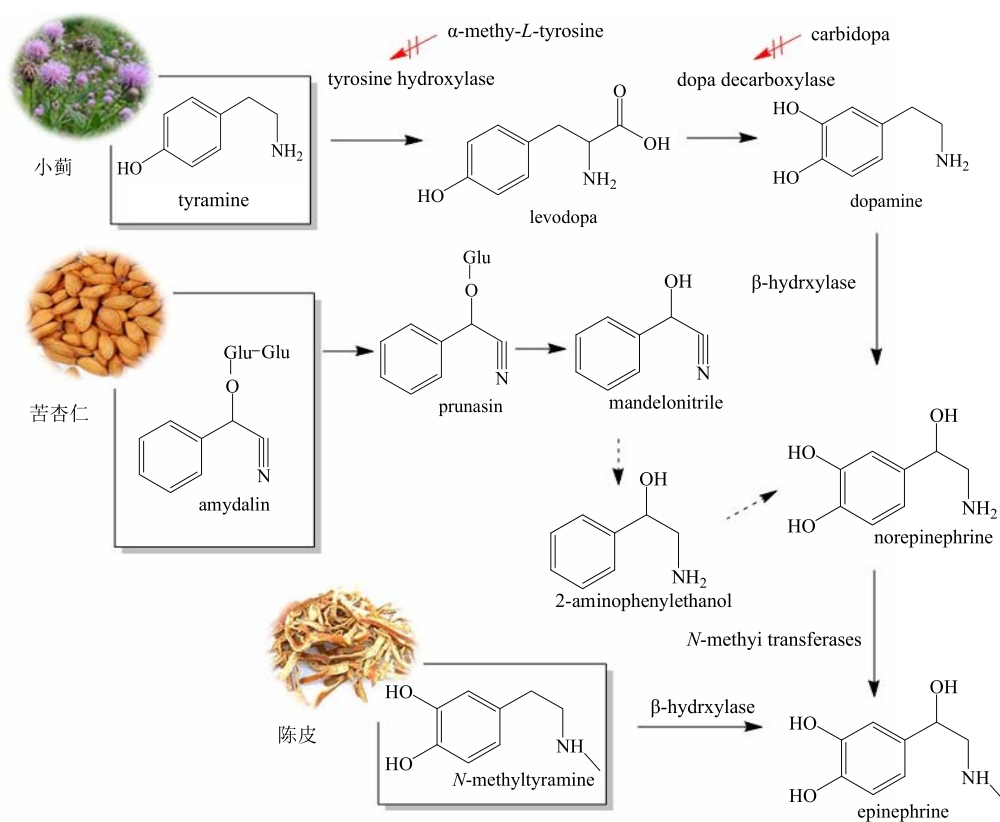


图 2 苯乙胺类生物碱的体内转化

Fig. 2 Transformation of phenylethyl alkaloids *in vivo*

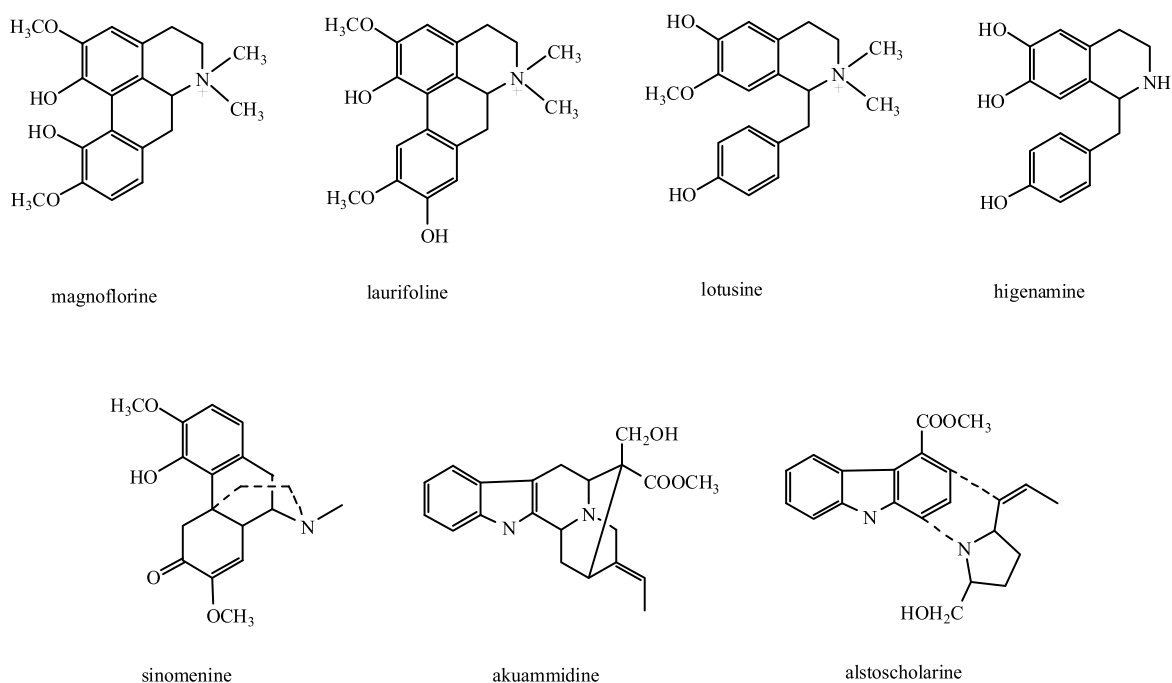


图 3 “肺主宣发”相关的多靶点药效分子

Fig. 3 Multiple target molecules responsible for "Xuanfa"

5.2 回阳救逆（朝百脉）

参附汤（人参、附子）出自《妇人大全良方》，主治正气大亏，阳气暴脱之四肢逆冷、呼吸微弱、汗出肢冷、脉微欲绝等症。人参甘平，大补元气，补脾益肺，补气强心；附子辛热，回阳救逆，温肾助阳，祛寒止痛，助阳强心。可谓：“附子得人参则回阳而无燥热伤阴之弊，人参得附子则补气而兼温养之功，二者共奏大温大补，回阳救逆之功效”。本课题组近期的研究发现，附子中的单酯型乌头碱对 β_2 受体有良好的激动作用^[39]，而恰恰在参附注射液中苯甲酰乌头碱、苯甲酰新乌头碱、苯甲酰次乌头碱和苯甲酰脱氧乌头碱等单酯型乌头碱的量较高^[40]。此外，人参皂苷 Rg_3 可以浓度依赖性地抑制磷酸二酯酶（PDE）的活性，增加胞内 cAMP 和 cGMP 的量^[41]。而基于 β -AR/cAMP/PKA 通路，人参与附子配伍具有良好的协同作用，能更好地发挥抗心衰和心肌保护的作用^[42-43]。而附子的这种“回阳救逆”的作用恰恰与急救用药盐酸肾上腺素激动 β 受体，用于心脏骤停、过敏性休克等的临床主治具有异曲同工之妙。

5.3 “提壶揭盖”（主行水）

金元时期的著名医家朱丹溪曾在医案中记载：“肺为上焦，膀胱为下焦，上焦闭则下焦塞。如滴水之器必上窍通而后下窍之水出焉”，并在《丹溪心法》中具体阐述了这种“提壶揭盖”法的要点。具体采用人参、黄芪补益中气，升麻提升气机，通畅气机，以下小便。黄芪和人参均属补气良药，现代研究发现黄芪中的黄芪甲苷也可以通过抑制 PDE 的活性，提升心肌细胞中 cAMP 的浓度，促进 Ca^{2+} /ATP 酶的活性，加快肌浆网内 Ca^{2+} 的释放，从而增强心肌细胞的收缩活动，达到抗心率衰竭的作用^[44]。非选择性 β 受体激动剂多巴酚丁胺可直接激动 β 受体，增强心肌收缩和增加搏出量，使心排血量增加，并导致肾血流量及尿量增加^[45]。本课题组发现，升麻中的升麻酰胺与多巴酚丁胺具有相似的结构，同样具有激动 β 受体的作用^[21]，与人参皂苷和黄芪甲苷配伍，可进一步提升胞内 cAMP 的浓度，起到协同增效治疗癃闭的作用。

6 “肺主宣发”相关的多条通路的串扰

6.1 β -AR/cAMP/PKA 轴

肾上腺素能受体在心肌细胞上主要表达为 β_1 亚型，气道平滑肌上主要为 β_2 亚型，而尿道平滑肌上则以 β_3 亚型为主，其主要通过 β -AR/cAMP/PKA

轴发挥作用，而 β 受体激动剂则被认为是“宣肺”的主要药效成分。当肾上腺素受体激动剂与细胞上的受体结合形成复合物，激活细胞膜上的 G_{as} 蛋白，并促使 AC 催化 ATP 脱去 1 个焦磷酸而生成 cAMP。cAMP 作为胞内的第二信使通过激活 cAMP 依赖的 PKA，使靶蛋白磷酸化，从而调节细胞反应。但 cAMP 可以被 PDE 水解成 5'-AMP 而失活。胞内的 PDE4 对 cAMP 具有高度特异性，对调节胞内的 cAMP 具有重要的作用。因此，胞内 AC 与 PDE 的平衡，调控了“肺主宣发”功能的强弱。补气类中药中的许多药效成分，如人参皂苷、黄芪甲苷、薯蓣皂苷等均为 PDE4 的抑制剂，可以通过抑制 PDE4 的活性提高胞内的 cAMP 的量，为 β -AR/cAMP/PKA 轴提供“正能量”的补肺作用^[41,44]。此外，本课题组发现贝母中含有的茄啶碱等生物碱为 M_2 受体的选择性抑制剂，可以通过提升胞内的 cAMP 水平，发挥“润肺”的效果^[46]。

6.2 PDK1/Akt/PDE4 轴

经典的 PI3K/Akt 通路与细胞的增殖分化以及炎症有密切的关系，3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1（PDK1）可以借助细胞膜上的磷脂酰肌醇三磷酸（PIP3）对蛋白激酶 B（PKB/Akt）进行磷酸化，被激活的 Akt 再去磷酸化 PDE4，来负调控 cAMP 的活性。研究发现一些常见的清热药，连翘（连翘苷）、黄芩（黄芩苷）、牛蒡子（牛蒡苷）等均可作用于 PDK1/PI3K/Akt 轴上，间接地起到抑制 PDE4 的效果。清肺消炎丸是临床上主要用于痰热阻肺、咳嗽气喘的现代中药制剂，借助从系统生物学到化学生物学的研究思路，本课题组开展了清肺消炎丸的系统研究^[47]，发现了牛蒡子苷、牛蒡子苷元、南葶苈子苷和南葶苈子内酯 B 4 种木脂素成分可以协同麻黄碱增强胞内 cAMP 的量^[48-49]。引入化学蛋白组学研究手段，通过牛蒡子苷元的分子探针可以实现对牛蒡子苷元的活体示踪^[50]，蛋白靶点的捕获富集，揭示其通过结合 PDK1 降低 PKB/Akt 诱导的 PDE 的磷酸化，减缓了 PDE4 对 cAMP 的降解能力，从而增强了肾上腺素激动剂的平喘作用^[51]。借助中医临床经验整合现代生物学机制，本课题组提出了 PDK1/Akt/PDE4D 轴为“清肺泻热”治疗哮喘的新靶点，为中西医结合开展肺系统疾病研究提供了新的思路。

6.3 Ca^{2+} 依赖与非依赖的调控机制

在哺乳动物中 Ca^{2+} /CaMKII 被认为是最重要

的 Ca^{2+} 依赖的信号通路。当外来的刺激使细胞内 Ca^{2+} 浓度升高并与钙调蛋白结合，改变了钙调蛋白的构象使之活性增强，并与钙调蛋白激酶 (CaMKII) 结合，磷酸化 MLC 导致平滑肌收缩^[52]。例如，乌头中的双酯型生物碱会导致心肌细胞自发性钙释放而产生毒副作用^[53]。此外，L 型 Ca^{2+} 通道存在于心肌、血管、平滑肌和其他组织中，是细胞兴奋时 Ca^{2+} 内流的主要途径。因此， Ca^{2+} 通阻滞剂已被广泛地用于心血管系统疾病的治疗，而中药中存在着许多天然的 Ca^{2+} 拮抗剂^[54-55]。同时， M_3 受体拮抗剂和 PKC 抑制剂等可以通过控制胞内钙库的释放降低胞内 Ca^{2+} 浓度，起到舒张平滑肌的作用。因此，莨菪碱类胆碱能受体拮抗剂早就被应用于治疗平滑肌的痉挛^[56]。

Rho/ROCK 通路是组织中普遍存在的一条 Ca^{2+} 非依赖的通路，其可被多种炎症介质和细胞因子激活，并介导病理生理过程。当 ROCK 被 GTP 结合的 Rho 活化后，会对 MLCP 的肌球蛋白结合亚基进行磷酸化，导致 MLCP 失活，降低了 MLC 脱磷酸化的程度，进而促进了 MLC 的收缩与聚合^[9]。而 ROCK 抑制剂能有效抑制气道炎症和气道重塑作用，在哮喘的发生发展中起到关键的作用^[57]，因此从中药中发现 Rho/ROCK 通路抑制剂具有非常好的前景^[58]。

7 基于现代生物学的“肺主宣发”学术假说

从现代系统论的观点来看结构与功能是统一的，“没有无功能的结构，也没有无结构的功能”。梳理上述“肺主宣发”的理论、方药以及相关的药效物质发现，“司呼吸，朝百脉，主行水”的效应与功能最终取决于这些肾上腺素能受体亚型在不同效应器官的分布以及表达量。针对这些肾上腺素能受体亚型的微小差别，中医巧妙地选择了不同类型的苯乙胺类天然药效分子及其衍生的生物碱巧妙地适应了临床治疗的不同需求^[59]。综上所述，本文提出基于现代生物学的“肺主宣发”学术假说（图 4）：1）“肺主宣发”的内涵与交感神经节后纤维上的肾上腺素能受体亚型以及所控制的效应器的生理功能相吻合，“肺主治节”体现的核心内容与 MLC 磷酸化水平的调控水平密切相关；2） β -AR/cAMP/PKA 信号通路是“肺主宣发”发挥“正能量”效应的关键通路之一，中医巧妙地选择了不同的天然激动剂/拮抗剂实现了这一过程的调控；3）中药方剂配伍能有效地增强肾上腺素能受体相关的多条信号通路的

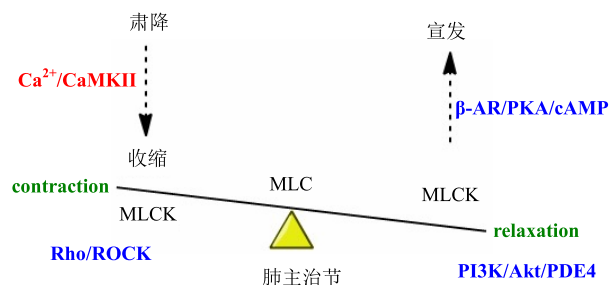


图 4 “肺主宣发”的现代生物学假说

Fig. 4 Modern biology hypothesis of “Xuanfa”

串扰，体现了中医针对复杂疾病采用多通路多靶点综合治疗的优势。

本文是笔者对相关中医理论浅薄的理解和感悟。一方面是对“肺主宣发”与“肺主治节”开展的理论研究和实践的总结归纳，希望能更好地传承中医药理论；另一方面尝试将传统理论与现代生物学相关联，进行推理和演绎，希望能在现代科学的基础上更好地理解和阐释其药效物质基础与作用机制，并能更好地发挥中医理论对现代临床用药以及药物研发的指导作用。对此，刘昌孝院士^[60]曾评论指出：中西医有着各自不同的治疗理念，对于单一靶标的化学药越来越不适应非感染性复杂疾病的治疗，而“肺主宣发”的现代生物学理论的阐释，对开展以中医理论为基础的转化医学研究，丰富现代医学内容，克服化学药物在疾病治疗中的一些缺陷有着积极的作用。

参考文献

- [1] 于 峥, 莫婷婷, 邢晓彤, 等. 肺之生理特性与功能探析 [J]. 河北中医药学报, 2010, 25(3): 9-11.
- [2] 李如辉. 肺气宣发肃降的发生学诠释 [J]. 上海中医药大学学报, 2000, 14(3): 10-12.
- [3] 王 辉, 周德奇. 宣肺降气法治疗肺系疾病的机理探讨 [J]. 河北中医, 2004, 26(3): 227-228.
- [4] 孙彦琴, 衡百川, 朱翠玲. 论中医气机升降出入 [J]. 中医研究, 2014, 27(5): 2-4.
- [5] Somlyo A P, Somlyo A V. Ca^{2+} sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: Modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase [J]. *Physiol Rev*, 2003, 83(4): 1325-1358.
- [6] Katritch V, Cherezov V, Stevens R C. Structure-function of the G protein-coupled receptor superfamily [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2013, 53: 531-556.
- [7] Sarria B, Naline E, Zhang Y, et al. Muscarinic M_2 receptors in acetylcholine-isoproterenol functional antagonism in human isolated bronchus [J]. *Am J Physiol*

- Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 283(5): 1125-1132.
- [8] Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β_2 -agonists and muscarinic antagonists in COPD [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23(4): 257-267.
- [9] Cole W C, Welsh D G. Role of myosin light chain kinase and myosin light chain phosphatase in the resistance arterial myogenic response to intravascular pressure [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2011, 510(2): 160-173.
- [10] Mathew J, Aronow W S, Chandy D. Therapeutic options for severe asthma [J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(4): 589-597.
- [11] Taskén K, Aandahl E M. Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A [J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(1): 137-167.
- [12] Poirier L, Lacourcière Y. The evolving role of β -adrenergic receptor blockers in managing hypertension [J]. *Can J Cardiol*, 2012, 28(3): 334-340.
- [13] Lokshin K, Davidov M, Gorbunova I. Acute urinary retention risk in BPH patients treated with tamsulosin vs watchful waiting: A 5 year prospective community based study [J]. *Eur Urol Suppl*, 2013, 12(1): e1086.
- [14] Roehrborn C G, Schwinn D A. Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia [J]. *J Urol*, 2004, 171(3): 1029-1035.
- [15] Andersson K E, Martin N, Nitti V. Selective β_3 -adrenoceptor agonists for the treatment of the overactive bladder [J]. *J Urol*, 2013, 190(4): 1173-1180.
- [16] Lindsay S L, Holmes S, Corbett A D, et al. Innervation and receptor profiles of the human apocrine (epitrichial) sweat gland: Routes for intervention in bromhidrosis [J]. *Br J Dermatol*, 2008, 159(3): 653-660.
- [17] 白 钢, 姜 民, 侯媛媛, 等. 试论“肺主治节”与植物神经功能的相关性 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(7): 1451-1457.
- [18] 白 钢. 基于肾上腺素受体相关肺主宣发的藏象理论及药效物质基础的现代生物学思考 [J]. 中草药, 2013, 44(9): 1069-1077.
- [19] Hou Y, Cao X, Dong L, et al. Bioactivity-based liquid chromatography coupled electrospray ionization tandem ion trap/time of flight mass spectrometry for β_2 AR agonist identification in alkaloidal extract of *Alstoniascholaris* [J]. *J Chromatogr A*, 2012, 1227(5): 203-209.
- [20] Hou Y, Cao X, Wang L, et al. Microfractionation bioactivity-based ultra-performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry for the identification of nuclear factor- κ B inhibitors and β_2 adrenergic receptor agonists in an alkaloidal extract of the folk herb *Alstoniascholaris* [J]. *J Chromatogr B*, 2012, 908: 98-104.
- [21] Wang Z, Wang Q, Ding G, et al. Cimicifugamide from *Cimicifuga Rhizomes* functions as a nonselective β -AR agonist for cardiac and sudorific effects [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 122-130.
- [22] Shi Q, Liu Z, Yang Y, et al. Identification of anti-asthmatic compounds in *Pericarpium citri reticulatae* and evaluation of their synergistic effects [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(5): 567-575.
- [23] Chang N, Li Y, Zhou M, et al. The hemostatic effect study of *Cirsium setosum* on regulating α 1-ARs via mediating norepinephrine synthesis by enzyme catalysis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 87: 698-704.
- [24] Zhou M, Jiang M, Ying X, et al. Identification and comparison of anti-inflammatory ingredients from different organs of *Lotus nelumbo* by UPLC/Q-TOF and PCA coupled with a NF- κ B reporter gene assay [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81971.
- [25] Sun D, Zhou M, Ying X, et al. Identification of nuclear factor- κ B inhibitors in the folk herb *Rhizoma Menispermis* via bioactivity-based ultra-performance liquid chromatography/quadrupole time of flight mass spectrometry analysis [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 356.
- [26] Sun D, Han Y, Wang W, et al. Screening and identification of caulis sinomenii bioactive ingredients with dual-target NF- κ B inhibition and β_2 -AR agonizing activities [J]. *Biomed Chromatogr*, 2016, 30(11): 1843-1853.
- [27] Vansal S S, Feller D R. Direct effects of ephedrine isomers on human beta-adrenergic receptor subtypes [J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58(5): 807-810.
- [28] Wang Z, Cui Y, Ding G, et al. Mahuannin B an adenylate cyclase inhibitor attenuates hyperhidrosis via suppressing β_2 -adrenoceptor/cAMP signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2017, 30: 18-27.
- [29] Malerba M, Radaeli A, Morjaria J B. Therapeutic potential for novel ultra long-acting β_2 -agonists in the management of COPD: Biological and pharmacological aspects [J]. *Drug Discov Today*, 2012, 17(9/10): 496-504.
- [30] Esler M, Jennings G, Lambert G, et al. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: Source, fate, and functions [J]. *Physiol Rev*, 1990, 70(4): 963-985.
- [31] 曾宪仪, 陈小红, 肖 鸣, 等. HPLC 法测定枳壳、枳实中辛弗林和 *N*-甲基酪胺的含量 [J]. 中国中药杂志, 1997, 22(6): 362-363.
- [32] Ge B, Chen H, Han F, et al. Identification of amygdalin and its major metabolites in rat urine by LC-MS/MS [J]. *J Chromatogr B*, 2007, 857(2): 281-286.
- [33] Petrelli A, Giordano S. From single-to multi-target drugs in cancer therapy: When a specificity becomes an advantage [J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15(5): 422-432.

- [34] Pauwels R A, Buist A S, Calverley P M, *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(5): 1256-1276.
- [35] 李 乐, 宋必卫. 青藤碱对家兔主动脉血管平滑肌细胞内游离钙浓度及蛋白激酶C的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2007, 23(2): 129-132.
- [36] 王 阶, 袁敬柏, 王永炎. 方剂配伍理论历史发展与研究思考 [J]. 中医杂志, 2001, 42(8): 497-500.
- [37] 曲妮妮, 张 杰. 从中医经典探讨肺系疾病的治法 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(6): 1036-1037.
- [38] Shi Q, Hou Y, Hou J, *et al.* Glycyrrhetic acid synergistically enhances β_2 -adrenergic receptor-Gs signaling by changing the location of Gas in lipid rafts [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44921.
- [39] Yang Z, Lu Z, Zhang Y, *et al.* Looking for agonists of β_2 adrenergic receptor from Fuzi and Chuanwu by virtual screening and dual-luciferase reporter assay [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2016, 18(6): 550-561.
- [40] 杨瑞杰, 李绪文, 张培旭, 等. 离子液体均匀提取-高效液相色谱法测定参附注射液 4 种单酯型乌头碱的含量 [J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(12): 2752-2756.
- [41] Kang Y J, Sohn J T, Chang K C. Relaxation of canine corporal smooth muscle relaxation by ginsenoside saponin Rg₃ is independent from eNOS activation [J]. *Life Sci*, 2005, 77(1): 74-84.
- [42] 李超英, 李玉梅, 张大方, 等. 附子与人参配伍对急性心衰大鼠血流动力学的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(6): 593-598.
- [43] 孙江波, 于彩娜, 徐 丹, 等. 中药人参、附子及其复方参附汤抑制阿霉素心脏毒性损伤大鼠细胞凋亡的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(4): 754-756.
- [44] Xu X, Ji H, Gu S, *et al.* Modification of alterations in cardiac function and sarcoplasmic reticulum by astragaloside IV in myocardial injury *in vivo* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 568(1/3): 203-212.
- [45] Mielgo V, Valli Soler A, Rey-Santano C. Dobutamine in paediatric population: A systematic review in juvenile animal models [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95644.
- [46] Zhou M, Ma X, Ding G, *et al.* Comparison and evaluation of antimuscarinic and anti-inflammatory effects of five *Bulbus fritillariae* species based on UPLC-Q/TOF integrated dual-luciferase reporter assay, PCA and ANN analysis [J]. *J Chromatogr B*, 2017, 1041/1042: 60-69.
- [47] 程彬峰, 侯媛媛, 姜 民, 等. 基于网络药理学的清肺消炎丸抗炎机制的初步研究 [J]. 药学报, 2013, 48(5): 686-693.
- [48] Cheng B, Hou Y, Wang L, *et al.* Dual-bioactivity-based liquid chromatography coupled quadrupole time-of-flight mass spectrometry for NF- κ B inhibitors and β_2 AR agonists identification in Chinese medicinal preparation Qingfei Xiaoyan Wan [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 404(8): 2445-2452.
- [49] Hou Y, Cheng F, Zhou M, *et al.* Searching for synergistic bronchodilators and novel therapeutic regimens for chronic lung diseases from a traditional Chinese medicine, Qingfei Xiaoyan Wan [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113104.
- [50] Cui Q, Hou Y, Wang Y, *et al.* Biodistribution of arctigenin-loaded nanoparticles designed for multimodal imaging [J]. *J Nanobiotechnol*, 2017, 15(1): 27.
- [51] Fang R, Cui Q, Sun J, *et al.* PDK1/Akt/PDE4D axis identified as a target for asthma remedy synergistic with β_2 AR agonists by a natural agent arctigenin [J]. *Allergy*, 2015, 70(12): 1622-1632.
- [52] Hirano K. Current topics in the regulatory mechanism underlying the Ca²⁺ sensitization of the contractile apparatus in vascular smooth muscle [J]. *J Pharmacol Sci*, 2007, 104(2): 109-115.
- [53] 余丞浩, 于友华, 孙明杰, 等. 乌头碱、新乌头碱及次乌头碱对心肌细胞钙释放的影响 [J]. 国际中医中药杂志, 2015, 37(6): 517-523.
- [54] 黄晓瑾, 刘伟芳, 夏淋霞. 中药钙拮抗剂的研究概况 [J]. 中医杂志, 2011, 52(20): 1789-1792.
- [55] Mata R, Figueroa M, González-Andrade M, *et al.* Calmodulin inhibitors from natural sources: An update [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(3): 576-586.
- [56] Zhou M, Ma X, Sun J, *et al.* Active fragments-guided drug discovery and design of selective tropane alkaloids using ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry coupled with virtual calculation and biological evaluation [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2017, 409(4): 1145-1157.
- [57] 朱妍艳, 罗运春. Rho/ROCK 信号转导通路与支气管哮喘气道重塑 [J]. 中华哮喘杂志, 2010, 4(3): 226-230.
- [58] 宫丽丽, 方莲花, 彭健豪, 等. Rho 激酶抑制剂的高通量筛选模型建立与应用 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(8): 580-584.
- [59] Bai G, Hou Y, Jiang M, *et al.* Correlation analysis between visceral manifestation theories on Xuanfa and effect of adrenergic receptors [J]. *Chin Herb Med*, 2014, 6(2): 85-92.
- [60] Liu C. A key model: Translational medicine in research of herbal medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2014, 6(2): 1-2.