

中医药调控 Notch/Jagged 信号通路在过敏性哮喘中的研究现状

毛琪玥¹ 魏 华² (通讯作者) 李谦惠¹ 王 言¹ 王一博¹

1.成都中医药大学 四川 成都 610000

2.成都中医药大学附属第三医院 四川 成都 610000

【摘 要】：过敏性哮喘（AA）是由多种炎症细胞共同参与的慢性气道炎症性疾病。临床主要表现为喘息、呼吸困难、咳嗽，易受外界环境影响诱发。流行病学表明，AA 发病率逐年上升，且影响患者的生产生活。西医通过使用糖皮质激素、白三烯受体拮抗、 β -2 受体激动剂对治疗 AA 有一定效果，但是容易产生耐药性且容易发生并发症。Notch/Jagged 信号通路是一种高度保守的信号通路，调节许多细胞发育和成熟过程，因此 Notch 信号的失调参与许多炎症疾病的病理过程，近年来已有不少学者集中于该通路的研究并且证实中医药治疗 AA 疗效显著。文章概述了 Notch/Jagged 信号通路的结构和功能，对近 5 年来中医药基于 Notch/Jagged 信号通路治疗 AA 的作用机制进行总结和分析，以期对中医药治疗 AA 提供新的治疗靶点。

【关键词】：Notch/Jagged 信号通路；过敏性哮喘；中医药

DOI:10.12417/2811-051X.25.12.043

过敏性哮喘是由环境、遗传等多种因素引起的呼吸系统疾病，其主要特征是局部气道炎症反应及气道高反应性；临床表现以反复发作的咳嗽、咳痰、喘息、气短、胸闷等症状。主要分为过敏性哮喘和非过敏性哮喘。2019 年中国肺健康研究小组调查发现，目前中国哮喘的总体发病率 4.2%，约为 45700 万人，其中 13100 万有气流限制，占比 1.1%。现代研究认为，AA 的发病机制主要是与气道炎症有关，而 Notch/Jagged 信号通路参与气道炎症反应，对改善气道炎症、抑制气道重塑具有一定作用。针对过敏哮喘，现代医学治疗上首先是避免接触过敏原，绝大多数 AA 患者是过敏体质，远离花粉、动物皮毛、螨虫等能够减少疾病发作次数。此外吸入 β -2 受体激动剂、糖皮质激素及二者的联合制剂以缓解平滑肌痉挛，控制气道炎症反应；口服抗组胺药物、白三烯受体拮抗剂等抗变态反应药，虽能减少发作期症状；但不能完全根治过敏性鼻炎和哮喘，且耐药性与不良反应发生率高，只能控制临床症状。中医药文化历史悠久，近年来，许多研究表明单位中药、中药复方及中医外治法对治疗 AA 均有不错的疗效，本文总结了近 5 年来，中医药通过调控 Notch/Jagged 信号通路治疗 AA 的研究情况，以期对治疗 AA 提供新的治疗靶点。

1 Notch/Jagged 信号通路 & AA 的关系

1.1 Notch/Jagged 信号通路

Notch 信号是一种高度保守的信号通路，通过相邻细胞之间配受体的相互作用介导信号传导，参与细胞的增殖、代谢、分化和存活，调节许多细胞发育和成熟过程^[5]。完整的 Notch 信号通路由 Notch 受体及其配体、DNA 结合蛋白、其他的效

应物和 Notch 的调节分子等组成。哺乳动物包含 4 种跨膜受体的同工型（Notch1、Notch2、Notch3、Notch4）及 5 种配体（Jagged1、Jagged2、Delta-like1、Delta-like3 和 Delta-like4）。

1.2 Notch/Jagged 信号通路 & AA

Notch 信号的失调参与许多炎症疾病的病理过程。而 Notch1-Jagged1 信号通路能够促进辅助性 T 细胞 17（Thelpercell17, Th17）的增殖，产生的调节性 T 细胞（Treg）可诱导血管生成，加重过敏性气道炎症反应，当对其细胞内的 Notch1-Jagged1 信号通路进行阻断，可抑制血管生成，改善炎症反应。此外 Th17 细胞可诱导机体发生炎症反应，而其分泌的 IL-17 是影响气道炎症反应的重要因子。Treg 细胞可能通过分泌 IL-10 及 TGF- β 来抑制 Th2 细胞产生 IL-4、IL-5 和 IL-13，阻碍 IgE 的生成，抑制肥大细胞、嗜酸性粒细胞的炎症浸润，进而阻止变态反应性疾病的发生。激活 Notch1/Jagged1 信号通路可以调节 Th17/Treg 失衡，抑制炎症反应及气道重塑。研究显示，Notch 信号通路在支气管哮喘的发病与进展过程中发挥着广泛作用，能够有效促进辅助性 T 细胞的增殖。同时，Th1 与 Th2 细胞的功能对于抑制气道炎症反应、气道高反应性特征以及气道重构过程具有重要意义。目前通过 Notch1 通路来控制气道炎症、气道高反应性及改善气道重塑治疗喘息性疾病取得了不错的效果。

2 中医药治疗过敏性哮喘的研究

祖国医学认为 AA 与哮喘有关，《证治汇补》提出“内有壅塞之气，外有非时之感，膈有胶固之痰”为哮喘发病的总病机。《诸病源候论》：“呷嗽者，犹是咳嗽也。其胸膈痰饮多

作者简介：一作：毛琪玥，性别：女，民族：土家族，出生年月：2000.02.19，籍贯：湖北省恩施土家族苗族自治州，单位：成都中医药大学，专业：中医内科，研究方向：中医药防治呼吸病与老年病的临床研究，学历：硕士在读，单位所在省市：四川省成都市。

通讯作者：魏华，女，主任中医师，单位：四川省成都市成都中医药大学附属第三医院。

者，嗽则气动于痰，上搏喉咽之间，痰气相击，随嗽动息，呼呬有声，谓之呬嗽。”《时方妙用》：“哮喘之病。寒邪伏于肺俞。痰窠结于肺膜。内外相应。一遇风寒暑湿燥火六气之伤即发。伤酒伤食亦发。动怒动气亦发。劳役房劳亦发。”在此过程中，痰饮内伏是总的病机，正气不足，肺脾肾三脏之气虚弱，运化水液失司，久而酿生痰湿内停于机体，受外邪、情志等诱发，邪盛交争而发为哮喘。治疗上常或温散肺寒、或疏利膈热、或发汗祛邪、或探吐痰涎；治疗方式上主要有中药内服、中医外治以及中药内服与中医外治相结合，现代研究表明，AA与遗传、免疫、内分泌因素、神经信号通路传导等相关，而尤以气道慢性炎症作为支气管哮喘病理生理学的核心。主要涉及NLRP3炎症小体、TGF- β /Smad2/3、cAMP、NLRP3/NF- κ B、Notch/Jagged等信号通路。如中药可以通过调控miRNA改善气道重塑的作用机制从而治疗支气管哮喘，针刺孔最、内关治疗AA的作用机制与抑制NLRP3/NF- κ B信号通路相关，中医药能够通过调控NLRP3炎症小体的激活改善哮喘的气道炎症、气道重塑和黏液高分泌，中成药茴香胶囊可通过增强体内免疫功能，止咳祛痰，从而下调TGF- β 1、Smad2/3 mRNA及蛋白的表达，达到治疗AA的目的，小青龙汤可以通过cAMP通路提高CFTR离子通道，进而改善黏液纤毛清除功能。Notch/Jagged信号通路作为当前炎症研究领域的热点，受到了广泛关注。众多单味中药、中药复方以及中医外治法均展现出对Notch/Jagged信号传导途径的靶向调节作用，能够有效调控体内炎症过程，减轻气道炎症及其高反应性症状，诸如喘息、咳嗽等AA表现，并降低其发作频次，这一研究领域具有深远的科学价值与临床意义。

2.1 单味中药的研究

吴茱萸中提取的咪唑类喹啉生物碱——吴茱萸碱（evodiamine，EV），展现出显著的抗炎、抗氧化应激及抗细胞凋亡活性。研究揭示EV能介入AA小鼠的气道炎症及重塑过程，通过阻断Notch信号通路，减少支气管肺泡灌洗液（BALF）中炎性细胞数量及TNF- α 、IL-1 β 、IL-4等炎性因子水平，进而改善AA小鼠的炎症反应及气道重构状况。另一方面，川贝母富含生物碱、有机酸酯、核苷、甾醇苷等多种化学成分，具备镇咳、祛痰、平喘、镇静镇痛、抗炎抗菌、抗氧化及抗肿瘤等多重药理作用。研究表明，川贝母能降低哮喘小鼠血清中IL-8、TNF- α 等炎性因子水平，减少炎性细胞浸润，并下调Notch蛋白表达，从而减轻哮喘模型小鼠气道及肺组织的炎症反应，降低气道阻力。

2.2 平喘颗粒、玉屏风散、过敏煎加味六安煎等复方研究

与单味药相比，中药复方在临床使用更广泛，临床疗效更好。平喘颗粒是黑龙江中医药大学呼吸科课题组根据多年临床经验的自拟方，李星等研究发现平喘颗粒能降低哮喘发病中

DCs Notch1、Jagged-1 mRNA表达，抑制气道重塑。此外常雪岩等发现，平喘颗粒可明显降低血清中IL-17、IL-23水平，降低气道炎症反应。张晓雅等认为玉屏风散和过敏煎能够通过拮抗组胺、降低血清IgE、抑制肥大细胞脱颗粒及改变CD4+T细胞亚群分化而发挥其抗炎、止痒、降低毛细血管通透性等作用，从而达到抗过敏、降低气道敏感性。任宇哲等人发现复方平喘颗粒能够抑制Notch1、Jagged1表达，降低嗜酸性粒细胞水平，抑制DC成熟，继而改善气道炎症反应、调节免疫功能。张宁宁、陈宇航等人发现加味六安煎可以通过调节IL-2、IL-13及IL-12的水平，调节Th1/Th2的平衡状态，减轻气道炎症，进而调节肺组织中TGF- β 和MMP-9表达，从而发挥改善气道炎症及气道高反应性的作用。

2.3 中医外治的研究

有学者用细辛、白芥子、甘遂、沉香等粉末做成膏药，分别阴历初伏、中伏、末伏第一天贴于患者双肺俞、脾俞、膈俞及肾俞穴位，观察其对AA稳定期的治疗效果，采用冬病夏治穴位贴敷疗法能有效减少哮喘患者外周血中的IL-4水平，同时提升IFN- γ 含量，进而下调Notch信号分子的表达，并抑制IgE的合成。这一系列作用机制有助于减轻气道炎症症状，并降低气道的高反应性。研究表明，艾灸疗法能够显著改善哮喘患者的临床症状，包括喘息、胸闷、咳嗽、咳痰及哮鸣音等，并能有效降低血清中炎症因子水平，如IL-6、IL-17、IL-33，以及血管内皮生长因子（VEGF）的浓度，进而促进肺功能的恢复。

3 问题与展望

本文探讨了Notch/Jagged信号通路在过敏性哮喘中的关键作用，并综述了单味中药、中药复方及制剂，以及中医外治法（如半导体激光穴位刺激）对该信号通路的调控效果，能够减轻气道炎症反应，证明了中医药治疗过敏性哮喘具有显著的优势，为中医药Notch/Jagged信号通路的治疗上提供了更充分的证据。

然而，中医药主要通过Notch/Jagged信号通路，减少辅助性T细胞的增值，减少生成IL-4、IL-5和IL-13，阻碍IgE的生成，抑制肥大细胞、嗜酸性粒细胞的炎症浸润，降低气道高反应性，进而阻止变态反应性疾病的发生。近来有研究发现，IFN- γ 可能对于炎症有促进作用，故而Th1细胞并不总是发挥有利的作用。Notch信号通路能否有效调整Treg细胞抑制IL-4、IL13等产生，减少INF- γ 的生成仍有待进一步探讨。此外，尽管中医药在过敏性哮喘治疗方面的研究已深入至分子信号通路层面，但当前多数研究仍主要聚焦于动物模型。至于中医药在临床上是否能有效抑制气道炎症反应、减轻气道高反应性，从而为过敏性哮喘患者带来实际益处，尚需进一步深入探索与研究。

参考文献:

- [1] 蹇强,李明月,安建峰,等.吴茱萸碱通过调控 Notch 通路抑制 Skp2 的表达对哮喘小鼠气道重塑和炎症反应的影响[J].吉林中医药,2023,43(04):445-450.
- [2] 崔治家,马艳珠,张小荣,等.川贝母化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J].中草药,2021,52(09):2768-2784.
- [3] 李星.平喘颗粒通过 NOTCH 信号通路调节哮喘大鼠树突细胞免疫功能的实验研究[D].黑龙江中医药大学,2017.
- [4] 常雪岩.平喘颗粒对哮喘慢性持续期(阳虚型)的临床疗效观察及对血清 IL-17、IL-23 的影响[D].黑龙江中医药大学,2017.
- [5] 张晓雅,冯淬灵,孟玉凤,等.玉屏风散及过敏煎合止嗽散对 PM2.5 致 Th17/Treg 失衡诱发肺损伤大鼠的影响[J].中国中医药信息杂志,2017,24(4):45-49.
- [6] 任宇哲.基于 Notch/STAT 信号通路研究平喘颗粒对哮喘 EOS 的调控作用及分子机制[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2018.
- [7] 张宁宁,吴力群,陈海鹏,等.加味六安煎对咳嗽变异性哮喘模型豚鼠白细胞介素-4、白细胞介素-13 水平及气道重塑相关基因表达的影响[J].环球中医药,2021,14(09):1573-1579.
- [8] 陈宇航,张宁宁,徐方蔚,等.加味六安煎对咳嗽变异性哮喘豚鼠气道重塑关键通路及因子的影响[J].世界中医药,2023,18(23):3342-3347+3352.
- [9] 李建红,马玉宝,周丽萍,等.冬病夏治穴位贴敷对哮喘稳定期患者 Th1/Th2 平衡的影响[J].中国中医药现代远程教育,2018,16(17):121-122.