

宣白承气汤“承顺胃气”以“宣肺”的生物学机制

钟相根 李宇航

(北京中医药大学基础医学院, 北京, 100029)

摘要 承气汤出自仲景《伤寒论》,是治疗阳明腑实证的主方。吴鞠通化裁承气汤,创制了“肺肠同治”的代表方剂宣白承气汤,被广泛用于治疗痰热壅肺、腑气不通等肺系疾病。作者的研究团队开展了多中心随机对照的临床研究,为宣白承气汤治疗慢性阻塞性肺疾病痰热壅肺证提供循证医学证据。在此基础上,系统探讨了宣白承气汤“承顺胃气”以“宣肺”的生物学机制。历经多年的 RCT 研究证实了宣白承气汤可有效治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重痰热壅肺证,创新了 COPD 中医新治法,提高了临床疗效。宣白承气汤“承顺胃气”以“宣肺”的生物学机制与调节肺组织氧化/抗氧化失衡、黏液高分泌、黏膜免疫、气道重构、炎症反应、神经肽分泌等密切相关。尤其是对神经肽通路的研究,为揭示宣白承气汤“承顺胃气”以“宣肺”的机制及本方临床应用治疗肺系疾病提供了实验依据。

关键词 宣白承气汤;肺病治肠;肺与大肠相表里

Biological Mechanism of Xuanbai Chengqi Decoction which Smooth Stoma Qi to Disperse Lung Qi

Zhong Xianggen, Li Yuhang

(School of Preclinical medical, Beijing University of Chinese Medicine Beijing 100029, China)

Abstract Chengqi Decoction from Treatise on Febrile Diseases by Zhang Zhongjing, is the representative formula of yang brightness fu-organ syndrome. Wu Jutong developed Chengqi Decoction by creating Xuanbai Chengqi Decoction, which embodied the idea of “simultaneous treatment of lung and intestine”, and widely used to treat phlegm heat obstructing lung, fu qi being obstructed, etc. We had carried out multi-centered randomized controlled study, in order to provide laboratory proof of Xuanbai Chengqi Decoction curing chronic obstructive pulmonary disease of phlegm heat obstructing, and brought to light biological mechanism of Xuanbai Chengqi Decoction which smooth stoma qi to disperse lung qi. RCT research had confirmed that Xuanbai Chengqi Decoction is effective for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with phlegm heat syndrome; supplement novel TCM treatment for COPD. The mechanism of dispersing lung qi is associated with regaining oxidant / antioxidant balance, improve mucus hypersecretion, airway remodeling, mucosal immune, inflammatory reaction, neuropeptides etc. The finding of neuropeptide pathways in particular has provided laboratory proof of the Chinese formula.

Key Words Xuanbai Chengqi Decoction; Lung diseases treated intestine; Lung and the large intestines being interior-exteriorly related

中图分类号:R222;R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.01.008

承气汤出自仲景《伤寒论》,是治疗阳明腑实证的主方,因主治功效之异而有大承气汤、小承气汤、调胃承气汤之分。吴鞠通《温病条辨》在《伤寒论》基础上,结合温病特点及其对承气汤的独到见解,加减化裁三承气汤,创制了八个承气新方。

宣白承气汤即是吴鞠通所创八个承气新方之一,该方由大黄、生石膏、杏仁、瓜蒌皮组成,是中医“肺与大肠相表里”脏腑相关理论指导下“肺肠同治”的代表方剂。《温病条辨·卷二》云:“喘促不

宁,痰涎壅盛,右寸实大,肺气不降者,宣白承气汤主之”,“其因肺气不降,而里证又实者,必喘促寸实,则以杏仁、石膏宣肺气之痹,以大黄逐肠胃之结,此脏腑合治法也。”本方中生石膏清泄肺热、杏仁宣肺止咳、瓜蒌皮润肺化痰,三者“宣白”,乃宣通肺气。生大黄“利大小肠”(《药性论》)、“荡涤肠胃”(《神农本草经》),大黄“承气”,谓承顺腑气。诸药同用,故名宣白承气汤,可使肺气宣降、腑气畅通、痰热得清、咳喘可止。因此,宣白承气汤广泛用于治疗痰热

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(编号:2009CB522704);北京中医药大学“经方现代应用关键科学问题的基础研究”创新团队(编号:2011-CXTD-04)

作者简介:钟相根,教授,北京市北三环东路 11 号北京中医药大学,邮编:100029,电话:(010)64287658, E-mail:zhongxg@bucm.edu.cn

通信作者:李宇航,男,教授,博士生导师,地址:北京市北三环东路 11 号北京中医药大学,邮编:100029,电话:(010)64287503, E-mail:liyuhang@bucm.edu.cn

壅肺、腑气不通等肺系感染性疾病,但其效应机制尚未阐明。如是否“承气”有助于“宣白”?其临床依据为何?“承气”以“宣白”的现代生物学机制是什么?等等。

本团队开展了多中心随机对照的临床研究,为宣白承气汤治疗慢性阻塞性肺疾病痰热壅肺证提供循证医学证据。在此基础上,系统探讨了宣白承气汤“承顺胃气”以“宣肺”的生物学机制。

1 临床研究

1.1 宣白承气汤可有效治疗痰热壅肺型慢性阻塞性肺疾病急性加重 慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)以气道不完全可逆性气流受限为特征,气流受限呈进行性发展,与肺对有害气体或有毒颗粒的异常炎症反应有关,可伴有气道高反应性^[1],COPD 具有较高的发病率和病死率,2002 年世界卫生组织将 COPD 列为世界疾病经济负担的第五位,其患病率和致死率有逐年上升之势,预计到 2020 年将成为全球第三大致死病因^[2]。COPD 具有进展缓慢、反复发作和进行性加重的特点,我国 COPD 患病率占 40 岁以上人群的 8.2%,对患者健康、生存质量造成严重威胁,已成为重要社会经济负担。

本研究团队采用多中心、随机双盲对照(Randomized Controlled Trial, RCT)研究方案,将 528 例痰热壅肺型慢性阻塞性肺疾病急性加重(Acute Exacerbation Chronic Obstructive Pulmonary Disease, AE-COPD)患者随机分为对照组、治肠组、治肺组、肺肠同治组,在西医基础治疗基础上,以宣白承气汤拆方作为治肠组、治肺组、肺肠同治组的中医治疗方案(对照组给予安慰剂),中西医结合治疗,评价宣白承气汤“承顺胃气”以“宣肺”治疗 AECOPD 痰热壅肺证的临床疗效。

结果表明,西医基础治疗基础上,治肠可明显改善 AECOPD 患者肠道症状(腹胀、大便干)、肺部症状(咳嗽、咯痰、喘息、胸闷)积分和痰热壅肺证证候积分、改善肺功能、增加血氧含量^[3],在治肺基础上增加治肠可增加对临证症状、肺功能等的改善程度。

可见,宣白承气汤中大黄通利大肠“承顺胃气”可明显减轻 AECOPD 痰热壅肺证患者临床表现、改善通气功能障碍、提高生活质量,且治肺基础上加上大黄通利大肠“承顺胃气”可增加对临床症状、肺功能、动脉血气的改善程度。

1.2 创新 COPD 中医新治法,提高了临床疗效 吸入短效或长效支气管扩张药、糖皮质激素、小剂量缓

释茶碱类等药物,虽已被确定为防治 COPD 的干预手段,但如何在尽量避免副作用和不良反应的前提下,有效防止急性加重发作和肺功能恶化,控制并减轻临床症状,提高生活质量仍然十分困难。本课题组通过 RCT 研究,提出在 AECOPD 防治中应重视改善患者肠道功能,创新性提出“肺肠同治”辨治慢性阻塞性肺疾病急性加重,有助于减轻症状,改善生活质量,提高临床疗效,降低难治性肺疾病的医疗成本。

2 实验研究

根据慢性阻塞性肺疾病全球倡议(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)有关 COPD 发病新进展,本团队从氧化/抗氧化、黏液分泌、黏膜免疫、气道重构、炎症反应、神经肽调控等角度,开展了宣白承气汤“从肠论治”COPD 的效应机制,即宣白承气汤“承顺胃气”以“宣肺”的生物学机制研究。采用气管注脂多糖加熏香烟联合造模方法建立 COPD 大鼠模型,随机分为正常组、模型组、治肺组、治肠组及肺肠同治组。正常组、模型组灌胃纯净水,各给药组灌胃相应中药,连续 14 d,检测药效及药理机制相关指标。

2.1 材料与方法

2.1.1 用药 将宣白承气汤(生石膏五钱、大黄三钱、杏仁粉二钱、瓜蒌皮一钱五分)按文献进行药量折算后,根据药物功效与归经拆分为 3 组:治肺组(生石膏 15 g、苦杏仁 9 g、瓜蒌皮 4.5 g)、治肠组(生大黄 9 g)、肺肠同治组(生石膏 15 g、苦杏仁 9 g、瓜蒌皮 4.5 g、生大黄 9 g)。

中药全部购自北京同仁堂药店,经北京中医药大学中医药基础理论与关键技术研究中心鉴定,均为正品。生药剂量比例按原著换算,依照人单位体重生药量求得大鼠单位体重生药量,并扩大 10 倍,即治肺组、治肠组、肺肠同治组的药量分别为 4.25、1.5、5.75 g/kg。各组药物分别以蒸馏水煎煮 30 min,提取 2 次,再合并煎液,并将所得药液用双层纱布过滤,水浴加热蒸发浓缩,贮于冰箱中备用。

2.1.2 动物与分组 清洁级健康 wistar 大鼠,雄性,200 只,鼠龄 10~12 周,体重(230±20)g,购于北京维通利华实验动物公司,合格证号:SCXD(京)2009-0011,动物适应性饲养 7 d 后,采用随机数字表法进行随机分组,分为正常组、模型组、治肺组、治肠组及肺肠同治组。每组 40 只。

各给药组动物,第 15~28 天每天 1 次灌胃给予相应药液,正常组及模型组给予等量生理盐水;连续

14 d。各组于末次给药后,禁食 12 h 检测相关指标。

2.1.3 COPD 大鼠模型的制作 参考文献^[4]采用气管注射脂多糖加熏香烟方法:在第 1 天和第 14 天,用 1% 的戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉,仰卧位固定于大鼠固定板,暴露声门,将 18 号静脉套管针快速插入气管,拔出针芯,用 1 mL 注射器注入溶于生理盐水的 LPS 200 μ L(1 g/L),然后将大鼠固定板直立旋转,使 LPS 能够均匀分布于两肺。正常组注入生理盐水。第 2~28 天(第 14 天除外)将大鼠置入 60cm $\times$ 50cm $\times$ 40cm 熏吸箱内,注入大前门牌过滤嘴香烟烟雾,浓度约 5%,每天上午、下午各 1 h。

2.2 检测指标 检测肺功能、血气分析、组织病理及氧化/抗氧化、黏液分泌、黏膜免疫、气道重构、炎症反应、神经肽等各项指标。

2.3 结果

2.3.1 通利大肠“承顺胃气”可有效改善 COPD 模型大鼠肺功能和通气功能障碍 肺功能进行性下降是 COPD 气流受限的主要临床特征。由于肺功能检查具有重复性好和标准化的特点,是目前 COPD 诊断、严重程度、疾病进展、预后及疗效评价的金标准。在中华医学会呼吸分会《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中把肺功能测定作为诊断 COPD 的一项金标准^[5]。目前,临床上 COPD 的诊断是以 FEV1 和 FEV1/FVC 降低来确定的。MMF、PEF、FEF25-75 可较好反映小气道阻力的变化,理论上较 FEV1、FEV1% 等指标敏感性高,是气流受限的重要参考指标^[6]。动物肺功能仪所测得大鼠上述指标,其意义与人肺功能指标接近。

研究表明,通利大肠可明显升高 COPD 模型大鼠 FVC、FEV0.3、FEV0.3/FVC、FEF25-75、MMF、PEF 和动脉血气 pH、PaO₂、SaO₂,降低 PaCO₂。可见,宣白承气汤中大黄通利大肠“承顺胃气”能改善 COPD 大鼠肺功能和动脉血气,且治肺基础上加上大黄通利大肠“承顺胃气”可增加对肺功能和动脉血气的改善程度^[7-8]。

2.3.2 通利大肠“承顺胃气”可改善 COPD 模型大鼠肺组织氧化/抗氧化失衡 氧化/抗氧化失衡是 COPD 的重要发生机制。氧化应激可直接损伤气道上皮,加重气道的炎症反应,并导致蛋白酶/抗蛋白酶失衡,最终导致气流受限,发生 COPD^[9]。

通利大肠可降低 COPD 大鼠肺组织丙二醛(malondialdehyde,MDA)含量,升高谷胱甘肽(glutathione,GSH)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,

SOD)含量(表 36),抑制肺组织 γ -谷氨酰半胱氨酸合酶(γ -GCS)、核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid2-related factor 2,Nrf2)mRNA 的表达(表 37);且在治肺基础上增加通利大肠,可增强对上述指标的调节作用。提示通利大肠“承顺胃气”,或在治肺的基础上增加通利大肠“承顺胃气”,可增加对 COPD 模型大鼠肺组织氧化/抗氧化失衡的改善程度^[10-12]。

2.3.3 通利大肠“承顺胃气”可抑制 COPD 模型大鼠气道黏液高分泌 气道黏液高分泌是气道阻塞主要因素之一,是目前 COPD 防治研究的热点。黏液的过度分泌会引起黏液纤毛清除功能障碍和局部防御功能的损害,导致细菌感染难以控制和加重气道阻塞。而高度硫酸化的黏液造成气道微环境酸化,使常用抗生素的杀菌效能明显降低,导致下呼吸道感染的致病菌难以清除,病菌定植,使感染持续存在,进一步刺激黏液高分泌的加重^[13-14]。这种感染和黏液高分泌相互促进的恶性循环机制,使黏液高分泌成为影响 COPD 死亡率和病情进展的独立危险因素。

气管、支气管树杯状细胞化生是黏蛋白的主要来源,也是黏液过度分泌的结构基础。杯状细胞主要分泌黏蛋白 5AC。目前认为,杯状细胞化生及其 MUC5AC 基因表达的关键介导环节涉及白介素-13(IL-13)和表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor,EGFR)信号转导通路^[15-16]。

研究表明,通利大肠可明显降低 COPD 大鼠肺组织表皮生长因子受体(EGF-R)、白介素 13(IL-13)、黏蛋白/粘液素 5(MUC5AC)mRNA 表达,增加水通道蛋白 1(AQP1)、水通道蛋白 5(AQP5)mRNA 表达,且在治肺基础上增加通利大肠,可增强对上述指标的调节作用。提示通利大肠“承顺胃气”,或在治肺的基础上增加通利大肠“承顺胃气”,均能抑制气道黏液高分泌及其调控信号。

此外,通利大肠“承顺胃气”,或在治肺的基础上增加通利大肠“承顺胃气”,均能增强 COPD 大鼠水通道蛋白基因表达,减少 NF- κ B 基因表达,改善气道湿化作用,减轻气道炎症,从而改善气道通气及肺功能^[17-22]。

2.3.4 通利大肠“承顺胃气”可增强 COPD 模型大鼠气道黏膜免疫 IgA 是构成人体呼吸道黏膜屏障的重要组成部分,分泌型 IgA(secretory IgA,SIgA)能特异和非特异性地防御病毒和细菌对呼吸道的侵袭,有效防止细菌在呼吸道上皮黏附和定植,在

COPD 的发病中起重要作用^[23]。

通利大肠可明显增加 COPD 大鼠肠黏膜和肺支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中免疫球蛋白 A (SIgA) 含量;治肺基础上增加通利大肠,可增强对 SIgA 的调节作用。提示通利大肠“承顺胃气”,或在治肺的基础上增加通利大肠“承顺胃气”,可增强 COPD 模型大鼠黏膜免疫能力^[24]。

2.3.5 通利大肠“承顺胃气”可抑制 COPD 模型大鼠气道重构 气道重构是 COPD 气流受限的主要原因,呼吸道及其周围组织的慢性炎症可引起呼吸道的慢性损伤,继而导致呼吸道修复和重构,主要病理表现有,细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解破坏的肺气肿和 ECM 过度沉积、平滑肌增生、管腔狭窄的肺纤维化。COPD 气道重构机制中,基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 是引起 COPD 肺气肿的相关蛋白水解酶,转化生长因子- β (TGF- β) 是对肺纤维化起关键作用的生长调节细胞因子,而 TGF- β 信号转导通路中的主要信号蛋白 Smad3 的 mRNA 和其抑制性信号蛋白 Smad7 的 mRNA 的水平变化决定着 TGF- β 的生物效用。

通利大肠可抑制 COPD 大鼠肺组织基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、转化生长因子 β (TGF- β) 和 Smad3 mRNA 表达,增加 Smad7 mRNA 表达,且在治肺基础上增加通利大肠,可加强对上述指标的调节作用。提示通利大肠“承顺胃气”,或在治肺的基础上增加通利大肠“承顺胃气”,可抑制气道重构^[25-26]。

2.3.6 通利大肠“承顺胃气”可抑制 COPD 模型大鼠气道炎症 COPD 以气道、肺实质和肺血管的慢性炎症为特征,是多种细胞因子及炎症递质参与且相互作用的一种疾病。

通利大肠可降低 COPD 大鼠外周血和 BALF 中白介素 8 (IL-8)、白介素 1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白介素 10 (IL-10) 含量,升高 CD4⁺CD8⁺ 比例,且在治肺基础上增加通利大肠,可增加对 IL-8、IL-1 β 和 CD4⁺CD8⁺ 百分比的调节作用。提示通利大肠“承顺胃气”,或在治肺的基础上增加通利大肠“承顺胃气”,可抑制肺气道组织炎症^[27-29]。

2.3.7 通利大肠“承顺胃气”可调控 COPD 模型大鼠肺组织神经肽 临床和实验研究均发现,慢性阻塞性肺疾病和哮喘急性发作时患者血液、诱导痰中 P 物质、血管活性肠肽等神经肽的含量、肺组织中其免疫阳性纤维的表达均存在明显异常^[30-31],应用神经肽受体拮抗剂可有效降低气道反应,提高肺功能,改善肺通气功能障碍^[32-33]。

通利大肠可降低 COPD 大鼠肺组织速激肽 A (NKA) 含量,升高血管活性肠肽 (VIP) 含量,抑制肺支气管中肠三叶因子 (TFF3) mRNA 表达,且肺肠同治可增强对 TFF3 mRNA 表达的抑制作用。提示通利大肠“承顺胃气”,或在治肺的基础上增加通利大肠“承顺胃气”可调节肺组织神经肽 TFF3、VIP 和 NKA 的分泌。

在此基础上,进一步提出并初步证实了通利大肠“承顺胃气”以“宣肺”的神经肽调节通路假说。研究表明,通利大肠“承顺胃气”可特异性调节肺组织神经肽 SP、VIP 及其受体的分泌^[34]。

综上所述,本团队历经多年的 RCT 研究证实了宣白承气汤能有效治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重痰热壅肺证。宣白承气汤“承顺胃气”以“宣肺”的生物学机制与调节肺组织氧化/抗氧化失衡、黏液高分泌、黏膜免疫、气道重构、炎症反应、神经肽分泌等密切相关。尤其是针对神经肽通路的研究,为揭示宣白承气汤“承顺胃气”以“宣肺”的机制,及本方临床广泛用于治疗痰热壅肺、腑气不通等肺系疾病提供了实验依据。

参考文献

- [1] WILLIAM MACNEE. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 2: 258 - 266.
- [2] VIEGI G, PISTELLI F, SHERRILL DL, et al. Definition, epidemiology and natural history of COPD[J]. Eur Respir J, 2007, 30 (5): 993 - 1013.
- [3] Liu M, Zhong X, Li Y, et al. Xuan Bai Cheng Qi formula as an adjuvant treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease of the syndrome type phlegm-heat obstructing the lungs: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 239.
- [4] 李宇航, 黄颖, 郭明章, 等. 清热解毒药物配伍桔梗对 COPD 大鼠模型病理形态的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31 (12): 819 - 822.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30 (1): 8 - 17.
- [6] 蔡柏蔷, 李龙芸. 协和呼吸病学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005.
- [7] 李宇航, 钟相根, 贾旭, 等. “通利大肠”对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠肺功能及血气的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33 (7): 452 - 455.
- [8] 贾旭, 钟相根, 李宇航, 等. “从肠论治”对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠肺组织病理学影响[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38 (7): 1439 - 1440.

- [9] Mac Nee W. Oxidants/ antioxidants and chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis to therapy [J]. Novartis Found Symp, 2001, 234:169 – 185.
- [10] 李宇航, 钟相根, 贾旭, 等. “通利大肠”对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠氧化应激的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(8): 1196 – 1198.
- [11] 李宇航, 钟相根, 贾旭, 等. 通利大肠对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织 γ -GCS 及 Nr2 mRNA 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(11): 1785 – 1788.
- [12] 王蔚. COPD 从肠论治的氧化应激机制探讨 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [13] Chung KF. Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2005, 4(6): 619 – 625.
- [14] Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respir Care, 2003, 48(12): 1204 – 1213.
- [15] Williams OW, Sharafkhaneh A, Kim V, et al. Airway mucus: from production to secretion [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2006, 34: 527 – 536.
- [16] Zhen G, Park SW, Nguyen LT, et al. IL-13 and epidermal growth factor receptor have critical but distinct roles in epithelial cell mucin production [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2007, 36(2): 244 – 253.
- [17] 钟相根, 李宇航, 祝小惠. 慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌机制及中药干预作用 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 28(8): 1686 – 1689.
- [18] 钟相根, 李宇航, 贾旭, 等. “通利大肠”对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道黏液高分泌的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(12): 809 – 812.
- [19] 钟相根, 李宇航, 张前, 等. COPD 大鼠气道黏液分泌调控机制及“从肠论治”干预作用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(12): 1123 – 1125.
- [20] 祝小惠, 钟相根, 李宇航, 等. “通利大肠”对 COPD 大鼠 AQP5 mRNA 表达的影响及与气道炎症相关性研究 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 2246 – 2249.
- [21] 祝小惠, 钟相根, 李宇航, 等. COPD 大鼠 AQP5 mRNA 表达及“从肠论治”干预作用 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(1): 39 – 41.
- [22] 祝小惠. COPD 从肠论治的黏液分泌机制探讨 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [23] 曹照龙, 何权瀛. 分泌型 SIgA 与慢性呼吸道疾病 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2004, 12(3): 140 – 143.
- [24] 钟相根, 李宇航, 祝小惠, 等. “通利大肠”对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠 SIgA 含量的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(8): 1670 – 1671.
- [25] 全贞雪, 钟相根, 李宇航, 等. “通利大肠”对 COPD 大鼠气道重度的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(19): 157 – 161.
- [26] 周晓卫. 从肠论治对 COPD 大鼠金属蛋白酶的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [27] 全贞雪, 钟相根, 彭桂英, 等. 通利大肠对慢性阻塞性肺疾病大鼠外周血 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(04): 992 – 994.
- [28] 王坦, 张前, 李宇航, 等. “通利大肠”对 COPD 大鼠细胞因子含量的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(2): 104 – 107.
- [29] 全贞雪. 慢性阻塞性肺疾病从肠论治的抗炎机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [30] Vatrella A, Montagnani S, Calabrese C, et al. Neuropeptide expression in the airways of COPD patients and smokers with normal lung function [J]. Journal of biological regulators and homeostatic agents, 2009, 24(4): 425 – 432.
- [31] Lee S Y, Kim M K, Shin C, et al. Substance P – immunoreactive nerves in endobronchial biopsies in cough – variant asthma and classic asthma [J]. Respiration, 2003, 70(1): 49 – 53.
- [32] Groneberg D A, Rabe K F, Fischer A. Novel concepts of neuropeptide-based drug therapy: vasoactive intestinal polypeptide and its receptors [J]. European journal of pharmacology, 2006, 533(1): 182 – 194.
- [33] Ramalho R, Soares R, Couto N, et al. Tachykinin receptors antagonism for asthma: a systematic review [J]. BMC pulmonary medicine, 2011, 11(1): 41.
- [34] Zhong XG, Zheng FJ, Li YH, et al. Specific Link between Lung and Large Intestine: A New Perspective on Neuropeptide Secretion in Lung with Herbal Laxative Stimulation [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013: 547837.

(2014 – 12 – 05 收稿 责任编辑: 洪志强)