

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.10.007

从调控 T 淋巴细胞亚群失衡探讨健脾益气法改善支气管哮喘缓解期气道炎症的免疫学机制

金华良^{1✉}, 周燕², 王利民¹, 叶健¹, 厉蓓¹, 蔡萃³

1. 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院, 浙江省杭州市浣纱路 261 号, 310006; 2. 南京医科大学附属杭州医院; 3. 浙江省杭州市红十字会医院

摘要 支气管哮喘(简称“哮喘”)是临床常见的气道炎症性疾病, T 淋巴细胞亚群在哮喘气道炎症机制中发挥重要作用, 其中效应性 T 细胞与调节性 T 细胞免疫失衡是主要机制。中医学认为, “伏痰”是哮喘缠绵难愈的宿根, 正气亏虚是伏痰产生的根本原因, 脾虚失运是伏痰产生的关键所在, 因此健脾益气、扶正祛痰应是哮喘重要治法。伏痰与现代医学所谓的哮喘气道炎症有相通之处, 因此可从调控 T 淋巴细胞亚群失衡来探讨健脾益气法改善哮喘气道炎症的免疫学机制, 其中通过改善调节性 T 细胞功能来恢复其与效应性 T 细胞之间的平衡, 可能是健脾益气法的作用机制之一。

关键词 支气管哮喘; 健脾益气法; 伏痰; 气道炎症; T 淋巴细胞

支气管哮喘(简称“哮喘”)是由嗜酸性粒细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞等多种炎症细胞及炎症介质参与的气道慢性炎症性疾病, 主要特征为可逆性气流受限和气道高反应性。近年来我国哮喘发病率与死亡率均呈升高趋势, 已造成巨大的社会负担和经济损失, 成为备受关注的公共卫生问题^[1]。吸入激素治疗是目前控制哮喘发作的主要手段, 重度哮喘患者必须长期较大剂量吸入激素治疗。然而较大剂量吸入激素治疗(如氟替卡松吸入, > 500 μg/天)可抑制肾上腺皮质功能^[2], 并与白内障和青光眼的发生相关^[3-4]。现代医学在哮喘的发作期和慢性持续期提倡吸入激素和 β₂ 受体激动剂的应用, 但在缓解期缺乏相应的治疗手段, 因此在哮喘完全缓解期气道炎症依然存在^[5]。研究^[6-7]证实, 中医药可有效改善哮喘患者第一秒用力呼气量(FEV₁), 缓解哮喘临床症状, 同时可减少急性发作频率。故在哮喘缓解期可进行中医药干预, 控制气道炎症, 从而减少急性发作。本课题组既往研究^[8]证实健脾益气法可通过调控 T 淋巴细胞亚群改善哮喘气道炎症。本文以此为切入点结合国内外最新进展, 对健脾益气法调控哮喘气道炎症的免疫

学机制进行系统阐述。

1 T 淋巴细胞亚群失衡与哮喘的免疫学机制

持续性气道慢性炎症是哮喘重要的发病机制^[9]。辅助 T 细胞 1/辅助 T 细胞 2 (Th1/Th2) 失衡是哮喘气道炎症发生的经典机制, 但该模式过于简单, 并不能完全阐明哮喘复杂的发病机制^[10]。近来发现, 调节性 T 细胞 (Treg)、辅助 T 细胞 17 (Th17)、辅助 T 细胞 9 (Th9)、辅助 T 细胞 22 (Th22) 等 T 淋巴细胞亚群也参与了哮喘的发病机制^[11]。Treg 细胞通过细胞间相互接触方式, 分泌细胞因子白细胞介素 10 (IL-10) 及转化生长因子 β (TGF-β), 抑制 Th2 等效应性 T 细胞的增殖与活化, 从而维持气道免疫平衡^[12]。研究^[13]发现, 儿童哮喘患者 Treg 细胞数量显著下降, 且其抑制功能下降。在成人哮喘临床缓解期阶段, Treg 细胞数量水平与正常人群无显著差别, 但抑制炎症功能显著低下, 并与哮喘再次发作密切相关^[14]。Th17 是近来发现的 T 细胞亚群, 其分泌的白细胞介素 17 (IL-17) 可促进哮喘气道炎症及气道高反应性^[15]。由此说明, Treg/Th17 失衡机制是哮喘 Th1/Th2 失衡学说的重要补充。而新近研究认为, Th9 也可促进气道炎症的发展^[16], 与 Th17 类似, Th9 与 Treg 免疫失衡也是哮喘气道炎症重要的发病机制^[17]。Th22 是新近发现的一类不同于 Th1、

基金项目: 国家自然科学基金(81403247); 浙江省自然科学基金(LY19H290011); 中国博士后科学基金资助项目(2016M601982)

✉ 通讯作者: jinhualiang2008@126.com, (0571) 56006818

Th2、Th17 等细胞的 T 淋巴细胞亚群, 其功能存在争议, 但认为其分泌的白细胞介素 22 (IL-22) 可显著促进哮喘气道炎症, 增加气道高反应性^[8]。随着研究进一步深入, 对参与哮喘的 T 淋巴细胞亚群的认识将更为全面。

2 从“伏痰”论哮喘的中医病机

伏痰即宿痰内伏, 属于中医学“痰证”理论范畴, 而痰证理论源于《黄帝内经》。《素问·六元正纪大论篇》指出“太阴所至, 为积饮痞膈。”张仲景在《金匱要略》中指出痰证按饮留部位主要分为“痰饮、溢饮、悬饮、支饮”四类, 按是否显露分为“留饮”“伏饮”, 为痰证理论奠定了基础。而后世所谓的哮喘伏痰即属于伏饮的一种, 但伏痰的概念至清代由吴澄在《不居集·痰证扼要》中明确提出, 曰“伏痰, 略有感冒, 便发哮喘, 呀呷有声”^[9]。历代医家多认为宿痰内伏是导致哮喘缠绵难愈的关键所在。元代朱震亨首次在《丹溪心法·喘论》提出哮喘病名, 并认为“哮喘专主于痰”。明代秦景明《症因脉治·哮喘》曰: “哮喘之因, 痰饮留伏, 结成窠臼, 潜伏于内, 偶有七情之犯, 饮食之伤, 或外有时令之风寒束其肌表, 则哮喘之症作矣”, 明确指出哮喘的致病因素在于伏痰。《景岳全书·喘促》亦曰“喘有夙根, 遇寒即发, 或遇劳即发者, 亦名哮喘”, 指出哮喘的发病机制是外因诱发, 触动伏痰所致。

中医学认为, 痰可分为有形之痰和无形之痰, 有形之痰与现代医学所说的痰基本一致, 而伏痰应属于无形之痰, 其由水液代谢异常所致。伏痰由外邪诱发后, 又可促进有形之痰的产生, 使之壅塞气道, 肺失宣肃而发哮喘。正常的水液代谢由脾、肺、肾三脏所司, 如《素问·经脉别论篇》云: “饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精, 上归于肺, 通调水道, 下输膀胱。水精四布, 五经并行”。故伏痰的形成与脾、肺、肾三脏功能亏虚有关, 肺不能布散津液, 脾不能运化精微, 肾不能蒸化水液导致津液凝聚, 继而痰饮留伏, 隐伏于肺窍, 成为哮喘之宿根。简而言之, 正气亏虚 (主要指肺、脾、肾功能之气) 应是哮喘伏痰产生的根本原因, 因此, 扶助正气是哮喘重要的治疗原则。《丹溪心法》中亦主张“凡久喘之症, 未发时宜扶正气为主, 已发用攻邪为主”, 提出哮喘缓解期采用扶正治法为主, 而急性发作时则急则治其标, 采用攻邪治疗为主, 而扶正为辅。《景岳全书·

喘促》进一步指出“未发时以扶正气为主, 既发时以攻邪气为主, 然久发者, 气无不虚, ……若攻之太过, 未有不致日甚而危者”, 明确强调哮喘发与未发, 慢性哮喘患者大多存在正虚, 均需扶正, 但哮喘未发时尤需如此。总之, 根据哮喘“宿痰内伏”“正气亏虚”及“未发时以扶正为主”的特点, “扶正祛伏痰”应是哮喘缓解期重要治则。

3 哮喘“伏痰”与现代医学的气道炎症

现代医学认为, 哮喘本质上属于一种慢性变应性气道炎症, 由多种炎症细胞与炎症介质参与。而伏痰是哮喘的宿根, 它的一大特点即是难以尽除, 故而称之为宿根。这一特点与现代医学所谓的气道炎症基本类似, 研究表明, 哮喘处于临床缓解期, 气道炎症依然存在^[6], 现代医学推荐的包括糖皮质激素在内的药物并不能将气道炎症完全根除。伏痰的致病特点是潜伏于内, 遇邪诱发。而哮喘缓解期无明显临床症状, 气道炎症也类似潜伏于内, 也可遇各种过敏原或呼吸道致病菌等外邪而显露。有学者认为在哮喘发病机制上, 中医学“宿痰内伏”与现代医学的气道炎症有相通之处^[20-21]。然而, 中医学的“伏痰”与现代医学的气道炎症在形成机制上是否有相通之处, 目前相关阐释还很少。

目前哮喘的气道炎症普遍认为是先天的遗传因素与后天因素包括特定环境暴露共同作用导致^[22]。中医学则认为, “伏痰”是由于肺、脾、肾功能不足, 导致水液代谢异常形成的病理产物。《医宗必读》云“肾为先天之本”, 是指肾的功能体现人体先天禀赋强弱, 是决定生长发育迟速, 脏腑功能盛衰的根本。现代医学所讲的气道炎症的遗传因素, 可相通于中医学的先天禀赋不足, 即哮喘患者存在先天肾的亏虚。沈自尹院士经过对肾本质的研究认为, 哮喘患者即使临床无肾虚症状, 也存在隐匿性肾虚^[23]。这也支持将哮喘气道炎症基于遗传的现代医学机制, 归属于中医肾作为先天之本亏虚的理论范畴, 故而表现为肾虚或隐匿性肾虚。但肾的先天之本不足是否一定发为哮喘? 答案是否定的。《医宗必读》又云“脾为后天之本”, 先天之本受后天之本所养, 故而后天的调养得当可以弥补先天不足, 减少哮喘发作。这与现代医学认识也是一致的, 即哮喘患者的子女并不一定发为哮喘。清代李用粹《证治汇补·痰证》曰“脾为生痰之源, 肺为贮痰之器”, 强调了脾在痰形成机制中的重要作用。现代医学研究已初步认识到代谢紊乱是

哮喘气道炎症发生的重要机制, 并有大量证据支持肥胖可诱发和加重哮喘气道炎症^[24-25]。这与中医学脾运化失常、水饮代谢异常导致痰证的理论内涵也有相通之处。现代医学认为, 哮喘的发作尚需特定环境的暴露, 包括各种致敏原, 而各种呼吸道病毒、细菌也可诱发或加重哮喘^[26]。中医学则认为, 肺为娇脏, 外邪自口鼻皮毛而入, 多先犯肺。哮喘是经反复的外邪暴露所致, 故肺气必然受损。

综上, 中医学认为伏痰形成的机制是由于肺、脾、肾功能不足导致, 与现代医学气道炎症形成机制有相通之处。但是我们需要客观地认识到两者不能完全等同, 通常认为伏痰是由肺、脾、肾功能亏虚导致水液代谢异常的产物, 即脏腑功能亏虚导致水液代谢紊乱是伏痰形成的先决条件。中医学的水液代谢理论源于《素问·经脉别论篇》, 与现代医学对水液代谢理论的阐述, 即“水被胃肠道吸收后, 进入体循环, 再到肺循环, 由肾脏生成尿液, 储存于膀胱, 最后由尿道排出体外”基本一致。然而根据现代医学理论, 机体水液代谢异常导致哮喘气道炎症似乎很难找到依据, 抑或哮喘的“伏痰”是由肺、脾、肾功能亏虚导致在肺内形成的病理状态, 而并非需要水液代谢紊乱为前提, 这需进一步探讨。

4 健脾益气法治疗哮喘“伏痰”的中医理论基础

如上所述, 伏痰形成机制涉及肺、脾、肾功能亏虚, 治疗宜扶正祛伏痰。而扶正防治哮喘“伏痰”理论内涵相当丰富, 主要包括补肺固卫、健脾益气、补肾纳气等。由于脾主运化, 且脾居中焦, 为全身气机升降、水液代谢的枢纽, 故脾在水液代谢过程中作用尤为重要。脾虚不能运化水液, 则水湿内停, 聚水成痰, 上渍于肺, 壅遏肺气, 影响肺气宣发肃降。《景岳全书·杂证谟》云“五脏之病, 虽俱能生痰, 然无不由乎脾肾, 盖脾主湿, 湿动则为痰; ……故痰之化, 无不在脾”, 强调了脾虚失运是伏痰产生的关键所在。“脾为后天之本”, 负责将水谷精微、津液上荣于肺, 布散于全身, 荣润五脏六腑, 四肢百骸, 以供给全身各器官的功能活动。伏痰与“肾为先天之本”的不足存在密切关系。哮喘患者先天禀赋不足, 存在先天的肾气亏虚, 但脾作为后天之本可以资助先天之本。后天调护得当, 脾气充实, 可以降低伏痰形成的几率。肺气功能亏虚, 则不能布散津液也可致伏痰内生。脾为肺母, 痰由脾生而肺藏。在临床上肺

病久治不愈时, 往往可求之于脾, 正如陈士铎《石室秘录》中所云“治肺之法, 正治甚难, 当转以治脾, 脾气有养, 则土自生金。”伏痰虽是与肺、脾、肾三脏功能不足密切相关, 但脾主运化, 在痰饮代谢中起关键作用, 且与其他脏腑功能密切相关, 故健脾益气是伏痰的关键治法。《素问·玉机真藏论篇》云“脾为孤脏, 中央土以灌四傍”, 故临床可采用治脾来使肺、肾脏腑功能恢复正常。

针对哮喘的发病机制, 尽管伏痰不能与气道炎症完全等同, 但是伏痰与现代医学所指的慢性气道炎症有明显相通之处。正因如此, “扶正祛伏痰”的疗效往往通过对气道炎症的影响来评价。如研究发现健脾益气法可显著降低哮喘患儿急性发作次数, 并改善气道阻力^[27], 一定程度上证实健脾益气可祛伏痰。但健脾益气法“扶正祛伏痰”的免疫学机制需进一步探讨。

5 健脾益气法的免疫学机制

除了传统的糖皮质激素及支气管扩张剂外, 控制哮喘尚可采用免疫治疗, 主要包括变应原特异性免疫治疗(尘螨疫苗、DNA疫苗及介苗等), 针对哮喘细胞因子的免疫治疗(增强Th1或拮抗Th2细胞因子), 针对树突细胞免疫治疗, 以及抗IgE单克隆抗体^[28]。免疫治疗的机制包括调节Th1/Th2平衡等, 但此类治疗如变应原特异性免疫治疗因哮喘患者过敏原不明确, 存在着诸如远期疗效不明、治疗周期长及药物对全身免疫功能的影响等诸多不足和问题。

哮喘发病机制主要包括经典的Th1/Th2失衡, 以及新近发现的Treg/Th17失衡。研究^[29]证实, 健脾益气代表中药黄芪可通过抑制Th2, 调节Th1/Th2平衡, 从而抑制哮喘气道炎症。本课题组前期体外研究^[30]亦证实, 健脾益气组分黄芪甲苷可抑制Th2型淋巴细胞(D10.G4.1)增殖。同时体内研究证实, 健脾益气经典方加减四君子汤可通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路, 抑制效应性T细胞, 从而缓解哮喘模型气道炎症^[31]。另有研究发现益气方剂玉屏风散(黄芪为君药)可上调肺泡灌洗液中CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg细胞比例, 抑制Th17数量, 从而改善Treg/Th17平衡, 进而抑制哮喘气道炎症^[32]。Treg功能的下降是哮喘缓解期诱发急性发作的重要机制, 而健脾益气组分黄芪甲苷可增强Treg细胞对效应性T细胞的免疫抑制功能, 并上调Treg细胞关键转录

因子 Foxp3 蛋白表达水平,而后者与 Treg 细胞功能也密切相关^[3]。除对 T 细胞亚群的作用外,健脾益气法尚具有其他免疫调节作用,如补脾益气方药加味玉屏风散(黄芪、大枣、白术、防风等)可降低哮喘大鼠 IgE 水平^[4],健脾益气方药可降低哮喘模型嗜酸性粒细胞趋化因子表达水平,减轻炎症细胞在肺组织局部浸润,抑制气道炎症^[5]。

健脾益气存在多种免疫学调节作用,但何种作用是其主要作用机制尚不明确,其对免疫的调节作用是否存在微观的“扶正”作用?哮喘缓解期患者往往存在 Treg 细胞功能下降^[6],故对哮喘等炎症性疾病而言,改善 Treg 细胞功能应属中医学“扶正”范畴。我们前期研究提示,健脾益气代表药黄芪可通过上调 Treg 细胞水平,改善哮喘模型气道炎症^[7],同时健脾益气药物黄芪等也被证实可增强 Treg 细胞功能^[8]。Treg 细胞具有抑制效应性 T 细胞,维持气道炎症稳态的功能。因此,健脾益气法的其他作用如抑制效应性 T 细胞介导的 Th2 型炎症是否基于改善 Treg 细胞的功能?相对于健脾益气的扶正作用,清热化痰法、温化寒饮法等攻邪治疗伏痰的作用机制是否主要基于抑制效应性 T 细胞等作用?这些都是中西医结合研究哮喘非常有意义的几个方面,值得进一步探讨。

健脾益气法治疗伏痰的可能机制除对 Treg/Th2 失衡、Treg/Th17 适应性免疫的调节作用外,对固有免疫系统如树突细胞、巨噬细胞、固有淋巴样细胞等的正向调节作用亦可能是其内涵,均需进一步的研究验证。

6 小结

扶正法多用于哮喘未发阶段,即现代医学所谓的哮喘缓解期。健脾益气法具有扶正祛伏痰的功效,应作为哮喘缓解期研究的立足点。目前研究的困境在于无统一认可的哮喘缓解期模型,导致以哮喘缓解期为模型探讨中医药治法的研究较为缺乏。此外,辨证论治是中医治疗的基本原则,因此,在哮喘缓解期模型的基础上,结合脾虚证型相关模型是未来探讨健脾益气法改善哮喘缓解期机制的一个方向。

总之,尽管健脾益气法是哮喘缓解期的传统治法,但只有深刻认识其作为扶正祛伏痰具体治法的理论内涵,并阐明其治疗哮喘相关的免疫学机制,才可为中西医结合治疗哮喘缓解期阐明机制并提供新的思路。

参考文献

- [1] 刘传合,洪建国,尚云晓,等. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 729-735.
- [2] PATON J, JARDINE E, MCNEILL E, et al. Adrenal responses to low dose synthetic ACTH (Synacthen) in children receiving high dose inhaled fluticasone [J]. Arch Dis Child, 2006, 91(10): 808-813.
- [3] GONZALEZ AV, LI G, SUISSA S, et al. Risk of glaucoma in elderly patients treated with inhaled corticosteroids for chronic airflow obstruction [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2010, 23(2): 65-70.
- [4] WEATHERALL M, CLAY J, JAMES K, et al. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis [J]. Respiriology, 2009, 14(7): 983-990.
- [5] UPHAM JW, JAMES AL. Remission of asthma: The next therapeutic frontier? [J]. Pharmacol Ther, 2011, 130(1): 38-45.
- [6] WEN MC, WEI CH, HU ZQ, et al. Efficacy and tolerability of anti-asthma herbal medicine intervention in adult patients with moderate-severe allergic asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 116(3): 517-524.
- [7] KONG L, ZHANG H, CAO Y, et al. The anti-inflammatory effects of invigorating kidney and supplementing Qi Chinese herbal formulae in asthma patients [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 3754145. doi: 10.1155/2017/3754145.
- [8] JIN H, CAI C, LI B, et al. Modified Si-Jun-Zi-Tang attenuates airway inflammation in a murine model of chronic asthma by inhibiting Teff cells via the mTORC1 pathway [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 161. doi: 10.3389/fphar.2019.00161.
- [9] FOSTER PS, MALTBY S, ROSENBERG HF, et al. Modeling TH 2 responses and airway inflammation to understand fundamental mechanisms regulating the pathogenesis of asthma [J]. Immunol Rev, 2017, 278(1): 20-40.
- [10] KUMAR RK, YANG M, HERBERT C, et al. Interferon- γ , pulmonary macrophages and airway responsiveness in asthma [J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2012, 11(4): 292-297.
- [11] BERKER M, FRANK LJ, GEßNER AL, et al. Allergies—A T cells perspective in the era beyond the TH1/TH2 paradigm [J]. Clin Immunol, 2017, 174: 73-83. doi: 10.1016/j.clim.2016.11.001.
- [12] KARWOT R, UBEL C, BOPP T, et al. Increased immu-

- nosuppressive function of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ GITR⁺ T regulatory cells from NFATc2^{-/-} mice controls allergen-induced experimental asthma [J]. Immunobiology, 2012, 217(9): 905-911.
- [3] HARTL D, KOLLER B, MEHLHORN AT, et al. Quantitative and functional impairment of pulmonary CD4⁺ CD25hi regulatory T cells in pediatric asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 119(5): 1258-1266.
- [4] BOULET LP, TURCOTT H, PLANTE S, et al. Airway function, inflammation and regulatory T cell function in subjects in asthma remission [J]. Can Respir J, 2012, 19(1): 19-25.
- [5] HART KM, CHOY DF, BRADDING P, et al. Accurately measuring and modeling Th2 and Th17 endotypes in severe asthma [J]. Ann Transl Med, 2017, 5(4): 91.
- [6] FINOTTO S. B lymphocyte-induced maturation protein 1 (Blimp-1), a negative regulator of TH9 development, orchestrates the resolution of airway inflammation in patients with allergic asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(3): 937-939.
- [7] YUN C, CHANG M, HOU G, et al. Mangiferin suppresses allergic asthma symptoms by decreased Th9 and Th17 responses and increased Treg response [J]. Mol Immunol, 2019, 114: 233-242. doi: 10.1016/j.molimm.2019.07.025.
- [8] LEYVA-CASTILLO JM, YOON J, GEHA RS. IL-22 promotes allergic airway inflammation in epicutaneously sensitized mice [J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(2): 619-630. e7.
- [9] 吴澄. 不居集 [M]. 何传毅, 祝新年, 陈加玉, 点校. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 439.
- [10] 王雪峰, 高艳慧, 王雪平, 等. 哮喘病机的中西医结合探析 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(3): 469-470.
- [11] 梁芳芳, 乔世举, 于雪峰, 等. 哮喘缓解期“宿痰伏肺”与慢性气道炎症相关性讨论 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(7): 38-39.
- [12] MURRISON LB, BRANDT EB, MYERS JB, et al. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development [J]. J Clin Invest, 2019, 129(4): 1504-1515.
- [13] 沈自尹. 从肾本质研究到证本质研究的思考与实践: 中西医结合研究推动了更高层次的中医与西医互补 [J]. 上海中医药杂志, 2000(4): 4-7.
- [14] NGUYEN DV, LINDERHOLM A, HACZKU A, et al. Glucagon-like peptide 1: a potential anti-inflammatory pathway in obesity-related asthma [J]. Pharmacol Ther, 2017, 180: 139-143. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.06.012.
- [15] PETERS U, DIXON AE, FORNO E. Obesity and asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(4): 1169-1179.
- [16] RESTORI KH, SRINIVASA BT, WARD BJ, et al. Neonatal immunity, respiratory virus infections, and the development of asthma [J]. Front Immunol, 2018, 9: 1249. doi: 10.3389/fimmu.2018.01249.
- [17] GENG Y, WANG W, ZHANG J, et al. Effects of Traditional Chinese Medicine herbs for tonifying Qi and kidney, and replenishing spleen on intermittent asthma in children aged 2 to 5 years old [J]. J Tradit Chin Med, 2016, 36(1): 32-38.
- [18] BACHMANN MF, KUNDIG TM. Allergen-specific immunotherapy: is it vaccination against toxins after all? [J]. Allergy, 2017, 72(1): 13-23.
- [19] CHEN SM, TSAI YS, LEE SW, et al. Astragalus membranaceus modulates Th1/2 immune balance and activates PPARgamma in a murine asthma model [J]. Biochem Cell Biol, 2014, 92(5): 397-405.
- [20] 金华良, 王利民, 罗清莉, 等. 黄芪甲苷对 Th2 型淋巴细胞 D10. G4. 1 体外作用的研究 [J]. 中国药理学通报, 2014, 30(11): 1508-1513.
- [21] JIN H, CAI C, LI B, et al. Modified si-jun-zi-tang attenuates airway inflammation in a murine model of chronic asthma by inhibiting teff cells via the mTORC1 pathway [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 161. doi: 10.3389/fphar.2019.00161.
- [22] WANG Z, CAI X, PANG Z, et al. Yupingfeng pulvis regulates the balance of t cell subsets in asthma mice [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 6916353. doi: 10.1155/2016/6916353.
- [23] LI J, HUANG L, WANG S, et al. Astragaloside IV attenuates inflammatory reaction via activating immune function of regulatory T-cells inhibited by HMGB1 in mice [J]. Pharm Biol, 2016, 54(12): 3217-3225.
- [24] 朴仁范, 杨春山, 朱晓明, 等. 加味玉屏风散对哮喘大鼠血清总 IgE IL-4 和 IFN-γ 含量的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(9): 1914-1915.
- [25] 许珂玉, 王艳杰, 赵丹玉, 等. 补脾益气方药对哮喘大鼠嗜酸性粒细胞趋化因子表达的影响 [J]. 山东医药, 2012, 52(24): 4-6, 103.

(下转第 880 页)

Chinese medicine (TCM) syndrome score before and after treatment were assessed and compared between groups, and the levels of urine microalbumin (mALB), urine β_2 microglobulin (β_2 -MG), estimated glomerular filtration rate (eGFR) and pro-fibrotic factors such as angiotensin II (Ang II), transforming growth factor β_1 (TGF- β_1) and connective tissue growth factor (CTGF) were also assessed and compared. The effect in decreasing blood pressure and improving TCM syndromes were evaluated. **Results** In terms of the antihypertensive effect, the total effective rate of treatment group was 96.67%, which was higher than 90.00% of the control group ($P < 0.05$); regarding the improvement of TCM syndromes, the total effective rate of the treatment group was 86.67%, significantly higher than 73.33% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the diastolic blood pressure of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$), while there was no statistically difference in systolic blood pressure between groups ($P > 0.05$). The results favored treatment group than control group in improving clinical symptoms including chills, weakness of knees, insomnia and profuse dreaming, as well as tongue and pulse conditions ($P < 0.05$). The total TCM syndrome score significantly decreased after treatment in both groups ($P < 0.05$), and more decrease was seen in treatment group than in control group ($P < 0.05$). The treatment group was better than the control group in reducing the levels of urine mALB and β_2 -MG, serum Ang II, TGF- β_1 , and CTGF ($P < 0.05$). **Conclusion** *Bushen Yixin Tablets* can significantly lower the blood pressure, improve the clinical symptoms and reduce the EHN-related sensitive indicators in EHN patients with kidney yang deficiency, and the inhibition of Ang II, TGF- β_1 , CTGF and other profibrotic factors may be related to the mechanism of action.

Keywords *Bushen Yixin Tablets* (补肾益心片); primary hypertension; early hypertensive nephrosclerosis; kidney yang deficiency; renal fibrosis

(收稿日期: 2020-10-11; 修回日期: 2021-02-04)

编辑: 邓媛

(上接第 860 页)

The Immune Mechanism of Spleen-fortifying and Qi-boosting Method in Treating Airway Inflammation of Remission Stage of Bronchial Asthma: from the Perspective of Regulating the Imbalance of T Lymphocyte Subsets

JIN Hualiang¹, ZHOU Yan², WANG Limin¹, YE Jian¹, LI Bei¹, CAI Cui³

1. Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, 310006; 2. The Affiliated Hangzhou Hospital of Nanjing Medical University; 3. Hangzhou Red Cross Hospital, Zhejiang Province

ABSTRACT Bronchial asthma (abbreviated as "asthma") is a common airway inflammatory disease. T lymphocyte subsets play an important role in the pathogenesis of airway inflammation, and the imbalance between effector T cells and regulatory T cells of immune system has been shown to be involved in the mechanism of asthma. In traditional Chinese medicine, "latent phlegm" is considered to be the perennial root of the lingering asthma, which is caused by depletion of healthy *qi* and the following spleen deficiency leading to the loss of transformation. Therefore, it is crucial to fortify the spleen, boost *qi*, reinforce healthy *qi* and dispel latent phlegm in treating asthma. As latent phlegm is similar to what is called asthma airway inflammation in modern medicine, the immune mechanism of spleen-fortifying and *qi*-boosting method in treating asthma can be explored from the perspective of regulating the imbalance of T lymphocyte subsets. The improvement of regulatory T cells function and its balance with effector T cells may explain the mechanism of action of spleen-fortifying and *qi*-boosting method.

Keywords bronchial asthma; spleen-fortifying and *qi*-boosting method; latent phlegm; airway inflammation; T lymphocytes

(收稿日期: 2020-10-29; 修回日期: 2021-01-07)

编辑: 王利芬