

基于益气固表功效探讨玉屏风散抗过敏复发的作用及机制

郑劼^{1,2}, 包凯帆¹, 李伟¹, 袁为远¹, 许一凡¹, 余雪瑞¹, 张雨恒¹, 周祎靖¹, 陈艳燕¹, 洪敏¹

(1.南京中医药大学药学院,江苏省中药药效与安全性评价重点实验室,江苏 南京 210023;2.南京中医药大学医学与生命科学学院,江苏 南京 210023)



洪 敏

1972年生,女,黑龙江哈尔滨人,研究员,博士研究生导师。国家中医药管理局中药药理重点学科后备学术带头人;省“青蓝工程”中青年学术带头人;省333高层次人才第三层次培养对象;省“六大人才高峰”高层次人才选拔培养对象。中国药理学学会抗炎免疫专业委员会理事,中华中医药学会中药实验药理分会委员,世界中医药学会联合会中医药免疫专业委员会理事,中国中西医结合学会中药专业委员会委员,江苏省药理学学会中药药理专业委员会副主任委员。

摘要: 过敏性疾病反复发作是临床亟待解决的难题,玉屏风散在防治过敏性疾病中具有独特优势,但其作用机制尚未完全阐释。该文基于中医药益气固表重要治法,探讨玉屏风散治疗过敏性疾病及抗过敏复发的作用及机制;明确该方在过敏性疾病治疗中尤其是抗过敏复发中的独特优势;通过细胞萃取色谱法及血清药理学筛选该方中主要的活性成分;通过网络药理学对该方活性成分及作用靶点进行预测分析;并分别从调控、维持免疫稳态和修复上皮屏障功能的角度,深入探讨和理解益气固表的科学内涵。

关键词: 玉屏风散;益气固表;过敏性疾病;抗过敏复发

中图分类号:R285 文献标志码:A 文章编号:1672-0482(2019)05-0606-07

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2019.0606

引文格式: 郑劼,包凯帆,李伟,等.基于益气固表功效探讨玉屏风散抗过敏复发的作用及机制[J].南京中医药大学学报,2019,35(5):606-612.

Effects and Mechanisms of Yupingfeng San on Anti-Allergic Recurrence Based on "Yiqi Gubiao" Efficacy

ZHENG Jie^{1,2}, BAO Kai-fan¹, LI Wei¹, YUAN Wei-yuan¹, XU Yi-fan¹, YU Xue-rui¹, ZHANG Yu-heng¹, ZHOU Yi-jing¹, CHEN Yan-yan¹, HONG Min¹

(1. Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia Medica, School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; 2. School of Medicine and Life Sciences, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: Recurrent allergic disease is an inevitable clinical challenge. Yupingfeng San (YPFS) clinically shows unique advantages in the prevention and treatment of allergic diseases, however its mechanism has not been fully elucidated. Based on the traditional Chinese medicine treatment strategy "Yiqi Gubiao", our research group explored the effects and mechanisms of

收稿日期: 2019-06-21

基金项目: 国家自然科学基金(81473395,81703733,81073121);江苏省优势学科建设项目(PAPD);江苏省自然科学基金(BK20141466);江苏省中药药效与安全性评价重点实验室课题(JKLPE201603)

第一作者: 郑劼,女,助理研究员,E-mail:jessiezheng@njucm.edu.cn

通信作者: 洪敏,女,研究员,博士生导师,主要从事中药免疫药理研究,E-mail:minhong@njucm.edu.cn

YPFS in the treatment of allergic diseases and anti-allergic recurrence. We confirmed its unique advantages in treating of allergic diseases, especially anti-allergic relapse. The main active components of YPFS were screened by cell binding combined with HPLC-MS and serum pharmacology. The active components and their potential targets were predicted and analyzed by network pharmacology. From the perspective of regulating and maintaining immune homeostasis as well as repairing epithelial barrier function, the scientific connotation of "Yiqi Gubiao" was further explored and understood.

KEY WORDS: Yupingfeng San; Yiqi Gubiao; allergic disease; anti-allergic recurrence

过敏性疾病(Allergic disease)反复发作且难以根治已成为全球最受关注的公共卫生问题之一。中药经典名方玉屏风散(YPFS)在防治过敏性疾病中具有独特优势,尤其在疾病缓解期应用,能减轻发作症状和频率,改善疾病进程,减少复发^[1],但其作用机制尚未完全阐释。本课题组近十余年基于益气固表治法,探讨 YPFS 抗过敏性疾病及复发的作用机制,明确该方在疾病缓解期给药可有效抑制过敏性皮炎和哮喘的复发,且其效应明显区别于临床常用西药;并分别从调控、维持免疫稳态和修复上皮屏障功能的角度,深入探讨和理解益气固表的科学内涵。

1 过敏性疾病反复发作是临床亟待解决的难题

过敏性疾病是由机体受到抗原刺激引起组织损伤或功能紊乱的病理性免疫反应,临床常见包括过敏性哮喘、特应性皮炎(过敏性皮炎)、过敏性鼻炎和过敏性肠炎等^[2]。因其反复发作和难以根治的特点,过敏性疾病已成为世界性健康问题^[3]。以过敏性皮炎为例,发达国家约有 10%~20%的人口受其困扰,发展中国家整体发病率也在逐年升高^[4]。目前临床主要防治方式包括润肤、避免接触过敏原、外用激素或钙调神经磷酸酶抑制剂进行抗炎等,严重者可采用射线疗法或系统免疫抑制剂^[5],但这些治疗方式无法根治疾病,且长期使用会引发毛细血管扩张、皮肤变薄萎缩等不良反应^[5]。此外,过敏性疾病中最具代表性的过敏性哮喘,已影响全球共逾 3 亿人口的健康^[6]。新近发表在 *The Lancet* 杂志上的一份流行病学研究报道显示,我国 20 岁及以上罹患过敏性哮喘的患者已达 4 570 万人^[7]。目前临床治疗过敏性哮喘的药物主要包括 β_2 受体激动剂、吸入性糖皮质激素、胆碱受体阻断剂、白三烯受体拮抗剂、IgE、IL-5 单抗等^[6,8]。这些药物常作用于哮喘发作期,通过抗炎、舒张支气管、抗过敏等途径控制哮喘症状,但长期使用易产生耐药性,且伴有诸多副作用如青光眼、局部出血乃至高血压、糖尿病、心律失常等^[9-14]。因此,西医治疗过敏性疾病的药物主要是控制疾病症状,无法有效缓解反复发作,且副作

用明显,如何真正控制过敏性疾病进程从而实现有效治疗、改善过敏体质、减少疾病复发成为令人关注的问题。

2 玉屏风散在治疗过敏性疾病中具有独特优势

中医药在防治过敏性疾病中具有独特优势,以经典名方玉屏风散为代表,针对正气亏虚,卫表不固,采用益气固表为治法,在中医药临床防治过敏性疾病中被广泛应用。玉屏风散出自元代《丹溪心法》,由黄芪、白术、防风三味药组成,主治表虚自汗,汗出恶风,面色㿔白,舌淡苔薄白,脉浮虚;亦治虚人腠理不固,易感风邪^[15-16]。方中黄芪甘温,内补脾肺之气,外可固表止汗,为君药;白术健脾益气,助黄芪以加强益气固表之功,为臣药;佐以防风走表而祛风邪,合黄芪、白术则扶正为主,兼以祛邪。本方配伍特点在于:以补气固表药为主,配伍小量祛风解表之品,使补中有疏,散中寓补。且黄芪得防风,固表而不留邪;防风得黄芪,祛邪而不伤正。三药相配,具有益气固表,止汗御风之功,犹如屏障,珍贵如玉,故名之玉屏风散。

玉屏风散作为益气固表经典名方,现代临床常用于治疗小儿反复性呼吸道感染^[17-18]、顽固性慢性支气管炎^[19-20]、慢性肾小球肾炎^[21-22]等反复发作性疾病,以及过敏性鼻炎^[23]、荨麻疹^[24]、支气管哮喘^[25-26]等过敏性疾病。本课题组对玉屏风散及其加减方的临床应用进行了文献整理,通过中国知网检索 2009 至 2019 年关于该方的临床报道,筛选核心期刊,首次临床报道且资料齐全的文献 299 篇,涉及 16 579 病例。统计结果显示,玉屏风散及其加减方用于变态反应性疾病的使用频率约为 37%,其中以过敏性鼻炎、过敏性皮炎、过敏性哮喘的防治为主(图 1)。

中医学认为过敏性疾病如过敏性哮喘,属本虚标实之证,发作时以邪实为主,未发时则以正虚为主;过敏性鼻炎(鼻鼽)的病因病机内为肺、脾、肾三脏虚损,外由风寒、异气之邪侵袭;慢性荨麻疹(瘾疹),病因为脾肺虚弱,肺气虚则卫表不固,易受外邪

侵袭,脾虚则气血生化乏源,无以充养肺气,故此病易反复。可见过敏性疾病虽然证候复杂,发病机理各异,但多数病机包括“正气亏虚,卫表不固”,尤其是缓解期关键“不在邪多,而在正虚”。因此益气固表是中医药防治过敏性疾病的重要治法。临床上玉屏风散多用于缓解期减少复发^[27-29]。为进一步验证其抗复发作用,课题组通过建立异硫氰酸荧光素(FITC)诱导的过敏性皮炎复发模型及屋尘螨(HDM)诱导的过敏性哮喘复发模型,明确玉屏风散缓解期给药可有效抑制两种模型的复发炎症状态,并维持长效的抗复发作用,其效应特点明显区别于临床常用西药(包括地塞米松、沙丁胺醇、孟鲁司特和氯雷他定等)^[30],体现出该方在抗过敏复发的独特优势。

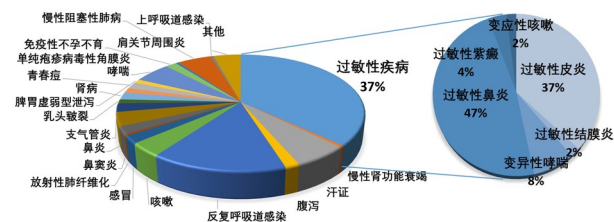


图 1 2009—2019 年玉屏风散临床应用分析

3 玉屏风散的活性成分及效应靶点预测

为深入探究玉屏风散中的活性成分,本课题组通过使用不同溶剂提取玉屏风散,分别得到醇提部位、乙酸乙酯部位和石油醚部位,并发现该方醇提部位和乙酸乙酯部位均能显著抑制过敏接触性皮炎(Allergic contact dermatitis, ACD)模型小鼠耳肿胀度,增加 ConA 刺激脾淋巴细胞的 IFN- γ /IL-4 比值,且醇提部位效果最佳^[31]。此外,袁明勇等发现玉屏风散正丁醇部位比乙酸乙酯部位、石油醚部位有更强的抗氧化作用^[32]。为进一步明确玉屏风散中的活性成分,本课题组:①建立玉屏风散全方指纹图谱^[33];②建立细胞萃取色谱筛选中药活性成分的方法(图 2);③通过脾淋巴细胞萃取结合高效液相色谱法(SE-HPLC),发现该方水提醇沉液和醇提物中的亚油酸和人参炔醇可与脾淋巴细胞结合,且人参炔醇可呈剂量依赖性抑制 ConA 刺激的脾淋巴细胞增殖,减轻二硝基氯苯诱导的 ACD 小鼠的耳肿胀程度^[34];④通过建立支气管上皮细胞(16HBE)萃取结合液相色谱质谱(HBE-HPLC-MS),筛选玉屏风散治疗过敏性哮喘的 5 种活性成分,分别为毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮苷、芒柄花苷、芒柄花素和亥茅酚苷^[33];⑤通过 HPLC-MS 检测鉴定出玉屏风散含

药血清中含有升麻素、毛蕊异黄酮和芒柄花素 3 种主要成分,且这 3 种成分在诱导初期给药能显著抑制 FITC 诱导的小鼠 Th2 型 ACD 皮炎模型^[35]。此外,张磊等报道玉屏风散中多糖成分为参与免疫调节的主要成分^[36]。杨洁将玉屏风散中黄芪甲苷、白术内酯 I、升麻素苷按一定比例组合后,能显著减轻二硝基氯苯诱导的变应性接触性皮炎小鼠耳肿胀程度^[37]。

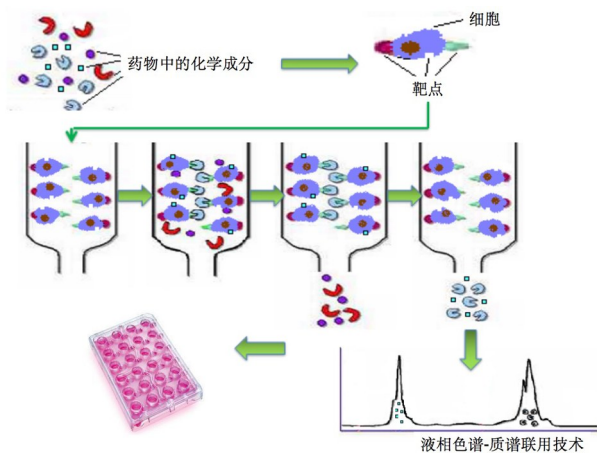


图 2 细胞萃取色谱筛选中药活性成分示意图

此外,课题组也通过利用中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology, TCMSP),对玉屏风散中的活性成分及作用靶点进行预测。分别检索黄芪、防风、白术三味药的化合物组成,结合单体成分的生物利用度、类药性、亲脂性、渗透率等筛选出 32 个活性成分,并使用 CGPI 和 WES 预测 32 个成分的潜在作用靶点,通过 Cystoscape 软件绘制玉屏风散成分-靶点互作网络图。GO 差异基因富集和 KEGG 通路富集分析提示玉屏风散中活性成分可能通过 TLRs、NLRs、趋化因子等相关通路参与调控机体的天然免疫和获得性免疫,包括过敏性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病等的发生与发展^[38-41]。

4 玉屏风散通过调控和维持免疫稳态发挥益气作用

《黄帝内经》云“正气存内,邪不可干”“邪之所凑,其气必虚”“至虚之地便是留邪之处”。机体正气不足,卫表不固正是过敏性疾病反复发作的主要因素。玉屏风散可扶正固本,调理气虚,改善过敏体质,与其参与调控和维持机体免疫稳态发挥益气功效密切相关。

淋巴细胞包括 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞,是参与机体免疫应答的重要细胞。沈朝斌等报道玉屏

风散可显著提高 CD4⁺ T 细胞的表达,对辅助性 T 淋巴细胞(Th)的分化具有调节作用^[42];且该方可通过抑制 Th17 细胞下调 IL-17 分泌,缓解哮喘的病理过程^[43]。本课题组前期研究显示玉屏风散对离体 T 淋巴细胞增殖和 Th1/Th2 细胞因子产生均有明显的调控作用^[44-45];通过降低肺组织局部 IL-4 的水平,提高 IFN- γ /IL-4 比值,抑制 Th 细胞向 Th2 分化,对 OVA 诱导的过敏性哮喘有明显的抑制作用^[25];并通过抑制 IL-5、IL-13 的分泌水平,有效缓解 FITC 诱导的过敏性皮炎复发模型^[30]。此外,也有报道指出该方有下调 TNF- α 、IL-10 和 IL-18 分泌水平的作用^[46-47]。玉屏风散组方药黄芪、防风、白术对 T 细胞及其亚群也有调节作用。本课题组研究显示,在过敏性皮炎模型中防风可以抑制 Th 细胞向 Th1 分化,调节 IFN- γ /IL-4 比例,降低 CD3⁺ CD4⁺ Th 细胞比例,缓解皮炎模型小鼠耳肿胀及炎症浸润^[48];黄芪-防风药对亦可通过抑制 Th2 型炎症因子分泌,缓解 Th2 型 ACD 小鼠炎症状态^[49]。有报道指出玉屏风散活性成分黄芪甲苷可通过调节转录因子如 GATA-3, ROR γ t, T-bet 和 Foxp3 的表达,促使 Th 细胞向 Th1 型转化抑制过敏性鼻炎^[50-51]。本课题组研究结果显示玉屏风散单体活性成分黄芪甲苷、升麻素、毛蕊异黄酮、芒柄花素均能够不同程度抑制过敏性哮喘或过敏性皮炎中 Th2 型细胞因子(IL-4、IL-5 和 IL-13)的表达^[33,52-56],并且体外研究也表明黄芪甲苷、升麻素、毛蕊异黄酮、芒柄花素能够抑制 ConA 诱导的 T 淋巴细胞增殖^[49]。此外,玉屏风散也能通过抑制 Bcl2L12 的表达,恢复过敏性鼻炎患者 Bregs 的免疫抑制功能^[49]。防风多糖能明显提高 NK 细胞的杀伤活性,促进 IL-2 对 NK 细胞的激活^[57-58]。

树突状细胞(DC)是机体免疫应答中最强的抗原递呈细胞,参与过敏反应发生的始动环节,与过敏性疾病的发生发展密切相关。本课题组研究发现,玉屏风散中黄芪提取物能够有效降低过敏性接触性皮炎小鼠 DC 细胞数量,并下调 DC 细胞表面 CD40⁺ CD86⁺ 表达^[48]。刘璟等报道在 OVA 诱导的大鼠变应性哮喘模型中,黄芪多糖可调节 DC 表型,缓解哮喘病情^[59]。白术多糖可剂量依赖性地促进 DC 表面分子 CD80、CD83、CD86 和 HLA-DR 表达,促进 DC 成熟,刺激 TLR4 表达及 IL-12、TNF- α 分泌增多^[60-61]。近期研究发现,2 型固有淋巴细胞(ILC2)同样参与过敏性疾病的始动环节^[62],此类细

胞可产生 Th2 型细胞因子 IL-13、IL-5 从而应答受损上皮细胞来源的促过敏因子 TSLP、IL-33 和 IL-25 的释放,在过敏性疾病中扮演重要角色。本课题组研究发现玉屏风散活性成分黄芪甲苷可抑制上皮细胞 TSLP 和 IL-33 的释放,并显著下调 ILC2 细胞的数量,从而缓解过敏性皮炎的症状^[52]。

由此可见,玉屏风散及其活性成分均可不同程度的参与调控 T 淋巴细胞及其亚群的数量及分化、调节 CD4⁺/CD8⁺、Th1/Th2 的平衡、恢复 Breg 免疫抑制功能、提高 NK 细胞的杀伤活性、调节 DC 的成熟与表型以及 ILC2 细胞的数量,从而调控和维持免疫稳态发挥益气的作用(图 3)。

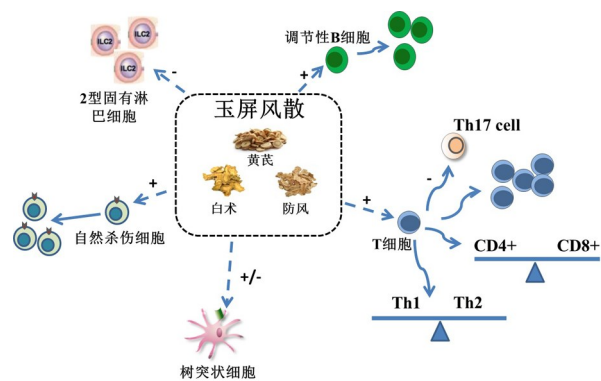


图 3 玉屏风散调控和维持免疫稳态发挥益气的作用

5 玉屏风散通过调控上皮细胞屏障功能发挥固表作用

近年来的研究表明在过敏性疾病中,作为天然物理屏障的上皮细胞(Epithelial cell, EC)功能受损,在过敏原刺激下可产生关键的促过敏细胞因子,主要包括 TSLP、IL-33 及 IL-25,形成促过敏微环境,诱导活化包括 Th2、ILC2 在内的 2 型免疫反应的效应细胞,导致过敏性疾病的启动、持续和复发^[63-64]。而影响上皮细胞屏障功能的因素主要包括模式识别受体(PRRs)相关通路激活介导的上皮细胞易感性及上皮细胞间连接的结构完整性。玉屏风散固表作用可能与其修复上皮细胞屏障功能,抑制促过敏微环境,降低易感性密切相关。

本课题组研究显示,在过敏疾病模型致敏初期,玉屏风散可通过抑制 TSLP 和 IL-33 的水平有效改善 FITC 诱导的 ACD 模型;通过调控上皮细胞 NLRP3 受体的表达有效缓解钙泊三醇诱导的 ACD 模型;通过调控呼吸道菌群紊乱影响上皮细胞 PRRs 相关信号通路的激活及屏障蛋白的表达改善 HDM 诱导的哮喘模型;通过修复上皮细胞间连接的结构完整性,抑制上皮细胞来源 TSLP/IL-33 的分泌,缓

解 FITC 诱导的 ACD 复发模型和 HDM 诱导的哮喘复发模型^[30]。林甦等也报道玉屏风散可通过调节 TLR4/NF- κ B 信号通路及相关炎症因子,有效治疗变应性鼻炎模型^[65]。何炜等发现玉屏风散可以调控血管内皮和上皮细胞中粘附分子 VCAM-1 的表达,参与机体的免疫调节,缓解哮喘发作^[66]。玉屏风散效应成分对上皮屏障功能也有调节及修复作用。本课题组实验结果显示黄芪甲苷、升麻素、毛蕊异黄酮、芒柄花素可分别通过抑制 TLR4-MyD88-TAK1 或 TLR8-MyD88-TIRAP 介导的 NF- κ B 信号通路的激活,增加上皮细胞连接蛋白(TJs) CLDN1、CLDN-1、Occludin 的表达,修复上皮细胞间粘附连接蛋白 E-Cadherin 和桥粒蛋白 DSG1 的表达与分布,对 FITC 诱导的 ACD 模型和 ACD 复发模型均有显著的抗过敏炎症效应^[30,52,54-56]。此外,玉屏风散效应成分毛蕊异黄酮和芒柄花素亦可

通过激动雌激素受体,改善呼吸道上皮细胞连接蛋白及粘附蛋白 Occludin 和 E-Cadherin 的表达与分布,抑制 TSLP 的分泌,进而控制小鼠过敏性哮喘炎症状态;通过上调上皮细胞 CLDN1 的表达,修复上皮屏障结构完整性有效缓解过敏性哮喘的复发。

在离体 EC(包括呼吸道上皮细胞 16HBE 和角质形成细胞 HaCaT)上,本课题组研究发现,玉屏风散全方可有效抑制由刺激剂诱导的 EC 分泌 TSLP 和 IL-33 的水平;活性成分毛蕊异黄酮可通过调控 TLR4-NF- κ B 信号通路、TJs 和 HIF-1 α 的表达影响 EC 释放 TSLP/IL-33 的水平^[53];升麻素通过调控 TJs 和 miR-155-5p 的表达干预 EC 分泌 TSLP/IL-33 的水平^[56,67];芒柄花素通过调控 TLR3/TLR4 相关蛋白信号通路、泛素蛋白介导的 JAK-STATs 信号通路相关蛋白的泛素化/去泛素化和 E-Cadherin 的表达,进而影响 EC 释放 TSLP/IL-33 的水平,抑制促过敏微环境的形成。

此外,作为玉屏风散组方重要成分的白术和防风,有报道指出白术-防风药对能提高 Caco-2 细胞的跨膜电阻并降低大分子细胞通透性,抑制 PAR-2 基因的表达,上调紧密连接蛋白 ZO-1 的表达^[68];白术-防风药对对大鼠肠机械屏障也具有不同程度的保护作用,且白术防风合用起协同增效作用,其对肠机械屏障的保护机制可能是通过降低相关炎症因子 IL-6、IL-8 的水平,上调黏液蛋白 Mucin-1 以及紧密连接蛋白 Occludin 和 CLDN1 的表达发挥作用^[69]。

由此可见,玉屏风散及其活性成分均可不同程

度的作用于上皮屏障功能,通过影响 PRRs 相关通路的激活与表达降低上皮细胞易感性,修复上皮细胞间的结构完整性,抑制促过敏微环境的形成,发挥固表的作用(图 4)。

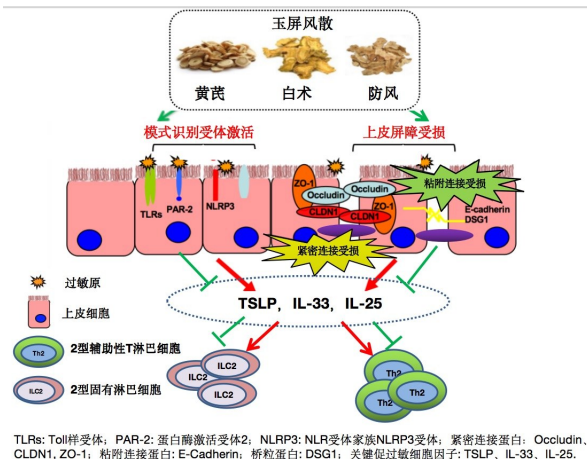


图 4 玉屏风散调控上皮细胞屏障功能发挥固表作用

6 讨论

结合中医药理论和现代医学对过敏性疾病的认识,本课题组近十余年基于中医药益气固表治疗过敏性疾病的重要治法,探讨玉屏风散治疗过敏性疾病及抗过敏复发的作用及机制;明确该方在过敏性疾病治疗中尤其是抗过敏复发中的独特优势;通过细胞萃取色谱及血清药理学筛选出该方中主要的活性成分;通过网络药理学对该方活性成分及作用靶点进行预测分析;并进一步就玉屏风散及其活性成分对调控、维持免疫稳态以及修复上皮屏障功能进行机制探讨,丰富了对益气固表科学内涵的认识。课题组对玉屏风散及其活性成分的效应与机制研究的积累,为探讨和理解中医药理论及经典方剂的功效机制提供可借鉴的研究思路与方法,也为寻找过敏性疾病治疗及预防药物提供新的有效作用靶点。

参考文献:

- [1] 王爱华,南丽娟,赵霞. 中医药治疗小儿哮喘缓解期的研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(9): 1196-1198.
- [2] PAWANKAR R, CANONICA GW, HOLGATE ST, et al. Allergic diseases and asthma[J]. Curr Opin Allerg Clin Immunol, 2012, 12(1): 39-41.
- [3] The Lancet. Health and wellbeing in adolescence and early adulthood[J]. Lancet, 2019, 393(10174): 847.
- [4] THACI D, SIMPSON EL, BECK LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: A randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial[J]. Lancet, 2016, 387(10013): 40-52.
- [5] AUBERT-WASTIAUX HL, MORET L, RHUNG L, et al. Top-

- ical corticosteroid phobia in atopic dermatitis; A study of its nature, origins and frequency[J]. *Br J Dermatol*, 2011, 165(4): 808-814.
- [6] PAPI A, BRIGHTLING C, PEDERSEN SE, et al. Asthma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10122): 783-800.
- [7] HUANG K, YANG T, XU J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10196):407-418.
- [8] PELAIA G, VATRELLA A, MASELLI R. The potential of biologics for the treatment of asthma[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(12): 958-972.
- [9] HE Y, SHI J, NGUYEN QT, et al. Development of highly potent glucocorticoids for steroid-resistant severe asthma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(14): 6932-6937.
- [10] PEDERSEN S, OBYRNE PM. Combination inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist use and severe asthma exacerbations[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(5): 1280-1281.
- [11] BATEMAN ED, GOEHRING UM, RICHARD F, et al. Roflumilast combined with montelukast versus montelukast alone as add-on treatment in patients with moderate-to-severe asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 142-149.
- [12] TSE SM, KELLY HW, LITONJUA AA, et al. Corticosteroid use and bone mineral accretion in children with asthma: effect modification by vitamin D[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(1): 53-60.
- [13] DEMPSEY OJ. Leukotriene receptor antagonist therapy[J]. *Postgrad Med J*, 2000,76(902): 767-773.
- [14] PATEL M, PILCHER J, REDDEL HK, et al. Predictors of severe exacerbations, poor asthma control, and beta-agonist overuse for patients with asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(6): 751-758.
- [15] 王东坡,李卫红,丁雷,等. 玉屏风散释名、类方及其出处考证[J]. *安徽中医药大学学报*, 2015, 34(3): 6-8.
- [16] 张蕙,倪诚,张荣春. 论玉屏风散制方调体本意与应用拓展方略[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(12): 3874-3877.
- [17] 连业顺. 加味玉屏风散预防儿童反复呼吸道感染[J]. *前卫医药杂志*, 1995,12(4):244.
- [18] 张飞钦. “加味玉屏风散”预防小儿反复呼吸道感染 32 例疗效观察[J]. *实用医技杂志*, 2003,10(10): 1141-1142.
- [19] 沈永浩,张敏,孔繁智. 加味玉屏风散对慢性支气管炎鼠气管黏膜表面细菌粘附的对抗作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 1992,12(11): 677-679,646.
- [20] 董瑞,秦洪义,徐婪,等. 伏天穴位贴敷加味玉屏风膏治疗小儿喘息型慢性支气管炎临床研究[J]. *中国医药导报*, 2007,22(4): 87-88.
- [21] 孟欢欢,杨倩,刘春莹,等. 加味玉屏风散治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿的临床观察[J]. *现代中医药*, 2015, 35(1): 8-10.
- [22] 陈梅芳,张庆怡,吴志英,等. 玉屏风散治疗实验性肾炎的研究[J]. *中西医结合杂志*, 1986,6(4): 229-230,197.
- [23] 闫锡联. 玉屏风散加味治疗变应性鼻炎 115 例临床观察[J]. *北京中医药大学学报*, 2011, 34(5): 358-360.
- [24] 陈红,郭渝南. 玉屏风散治疗慢性荨麻疹的临床观察及其对血清 IgE 水平的影响[J]. *中药材*, 2003,26(2): 151-152.
- [25] 王慧珠,洪敏,桂黎黎,等. 玉屏风散抗 OVA 致小鼠过敏性哮喘的作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(7): 1052-1055.
- [26] 高月娟,刘金丽,王景欣,等. 玉屏风颗粒对过敏性哮喘大鼠气道炎症因子的影响[J]. *中成药*, 2016, 38(11): 2466-2469.
- [27] 陈幸. 玉屏风散联合孟鲁司特钠对减少儿童支气管哮喘缓解期复发及其免疫调节作用[J]. *现代实用医学*, 2018, 30(6): 774-775.
- [28] 任冠桦,马为,张峻,等. 玉屏风散对慢性支气管炎复发患者免疫功能的影响及临床意义[J]. *中国医药指南*, 2010, 8(13): 5-6.
- [29] 徐俊明,兰志超,郭淑丽. 玉屏风散加减预防支气管哮喘复发[J]. *中国民康医学*, 2006,18(1): 28.
- [30] ZHENG J, WANG X, TAO Y, et al. Yu-Ping-Feng-San ameliorates recurrent allergic inflammation of atopic dermatitis by repairing tight junction defects of the epithelial barrier[J]. *Phytomedicine*, 2019, 54: 214-223.
- [31] WANG L, HONG M, BIAN HM, et al. Screening of immunoregulatory components in extract of Yu-ping-feng powder based on delayed type hypersensitivity and Th cytokines[J]. *Chin J Clin Pharmacol Therapeut*, 2009, 14: 126-130.
- [32] 袁明勇,张仲林,王丹. 玉屏风散中抗氧化成分的研究[J]. *河北医学*, 2014, 6: 901-904.
- [33] SHEN D, XIE X, ZHU Z, et al. Screening active components from Yu-ping-feng-san for regulating initiative key factors in allergic sensitization[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(9): e107279.
- [34] HONG M, WANG XZ, WANG L, et al. Screening of immunomodulatory components in Yu-ping-feng-san using splenocyte binding and HPLC[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 54(1): 87-93.
- [35] 沈丹丹,刘海亮,洪敏. 从血清成分分析探寻玉屏风散的抗过敏效应物质[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(12): 145-149.
- [36] 张磊,吴瑕,王岚. 玉屏风散多糖类成分对免疫功能的影响[J]. *中药药理与临床*, 2006,22(1): 2-4.
- [37] 杨洁. 一种玉屏风散有效成分组合物及其制备方法和应用: CN104473956A[P]. 2015-04-01.
- [38] 单佳铃,程虹毓,文乐,等. TLR/ MyD88/ NF- κ B 信号通路参与不同疾病作用机制研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(4): 451-455.
- [39] MOTTA V, SOARES F, SUN T, et al. NOD-like receptors: versatile cytosolic sentinels[J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(1): 149-178.
- [40] BARTON GM, KAGAN JC. A cell biological view of Toll-like receptor function: regulation through compartmentalization[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(8): 535-542.
- [41] HUGHES CE, NIBBS RJB. A guide to chemokines and their receptors[J]. *FEBS J*, 2018, 285(16): 2944-2971.
- [42] 沈朝斌,顾珺,林千里,等. 玉屏风散与 T 细胞亚型表达的

- Meta 分析[J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(11): 59-61.
- [43] 沈朝斌, 顾珺, 夏尤佳, 等. 玉屏风散对气道变态反应性小鼠 IL-17 和 IL-6 的影响[J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(10): 58-62.
- [44] 王亮, 洪敏, 卞慧敏, 等. 基于迟发型超敏反应及 Th 细胞因子分泌的玉屏风散不同分离部分筛选[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(2): 126-130.
- [45] 郑劼, 洪敏, 华永庆, 等. 玉屏风散对小鼠变应性接触性皮炎及脾淋巴细胞增殖的影响[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(4): 7-8.
- [46] 李莉, 梁刘萍. 加味玉屏风颗粒治疗慢性荨麻疹的临床研究及其对外周血 TNF- α 的影响[J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(20): 2212-2214.
- [47] 曾文军, 王柳均. 玉屏风散加味方治疗慢性荨麻疹及其对血清白介素-4、干扰素- γ 和 IgE 的影响[J]. 中国中西医结合皮肤病学杂志, 2008, 7(1): 16-18.
- [48] YU X, NIU Y, ZHENG J, et al. Radix Saposhnikovia extract suppresses mouse allergic contact dermatitis by regulating dendritic-cell-activated Th1 cells[J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(13): 1150-1158.
- [49] 季律. 黄芪-防风麻黄-甘草“药对”防治过敏性疾病机制探索[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [50] LI K, CHEN Y, JIANG R, et al. Protective effects of astragaloside IV against ovalbumin-induced allergic rhinitis are mediated by T-box protein expressed in T cells/GATA-3 and forkhead box protein 3/retinoic acid-related orphan nuclear receptor γ 1[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1207-1215.
- [51] HUANG X, TANG L, WANG F, et al. Astragaloside IV attenuates allergic inflammation by regulation Th1/Th2 cytokine and enhancement CD4(+)CD25(+)Foxp3 T cells in ovalbumin-induced asthma[J]. *Immunobiology*, 2014, 219(7): 565-571.
- [52] BAO KF, YU X, WEI X, et al. Astragaloside IV ameliorates allergic inflammation by inhibiting key initiating factors in the initial stage of sensitization[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 38241.
- [53] JIA Z, WANG X, WANG X, et al. Calycosin alleviates allergic contact dermatitis by repairing epithelial tight junctions via down-regulating HIF-1 α [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4507-4521.
- [54] LI L, WANG Y, WANG X, et al. Formononetin attenuated allergic diseases through inhibition of epithelial-derived cytokines by regulating E-cadherin[J]. *Clin Immunol*, 2018, 195: 67-76.
- [55] TAO Y, WANG Y, WANG X, et al. Calycosin suppresses epithelial derived initiative key factors and maintains epithelial barrier in allergic inflammation via TLR4 mediated NF- κ B pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(3): 1106-1119.
- [56] WANG X, JIANG X, YU X, et al. Cimifugin suppresses allergic inflammation by reducing epithelial derived initiative key factors via regulating tight junctions[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(11): 2926-2936.
- [57] 李莉, 周勇, 张丽, 等. 防风多糖和 IL-2 体外对小鼠 NK、LAK 细胞活性的影响及体内抗移植瘤生长的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 1997, 20(5): 39-40.
- [58] 刘双利, 姜程曦, 赵岩, 等. 防风化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(10): 2146-2152.
- [59] 刘璟, 游进. 黄芪多糖在变应性哮喘大鼠模型中对树突状细胞的免疫干预作用[J]. 中国生物制品学杂志, 2018, 31(2): 140-144.
- [60] 杨锦涛, 程希, 陈红伟, 等. 白术多糖免疫调节作用机制的研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2018, 52(6): 80-85.
- [61] 汲广全, 陈仁琼, 郑建仙. 白术多糖对树突状细胞表型及功能成熟的影响[J]. 食品科学, 2015, 36(3): 207-211.
- [62] BARTEMES KR, KEPHART GM, FOX SJ, et al. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(3): 671-678.
- [63] LAMBRECHT BN, HAMMAD H. The airway epithelium in asthma[J]. *Nat Med*, 2012, 18(5): 684-692.
- [64] BOGUNIEWICZ M, LEUNG DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation[J]. *Immunol Rev*, 2011, 242(1): 233-246.
- [65] 林甦, 黄敬之. 玉屏风散对变应性鼻炎模型大鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(12): 48-52.
- [66] 何炜, 冷蓓峥, 揭志军. 玉屏风散对支气管哮喘小鼠白细胞介素-10 和血管细胞粘附分子-1 表达的影响[J]. 中医药信息, 2018, 35(4): 55-58.
- [67] WANG X, BAO K, WU P, et al. Integrative analysis of lncRNAs, miRNAs, and mRNA-associated ceRNA network in an atopic dermatitis recurrence model[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3263.
- [68] 许露, 张曼, 钱凯, 等. 白术/防风药对对 Caco-2 细胞屏障功能的协同保护作用及机制研究[J]. 河南医学研究, 2018, 27(5): 769-772.
- [69] 田奥飞, 许露, 张曼, 等. 白术/防风药对对 PI-IBS 大鼠肠机械屏障的协同保护作用及其机制研究[J]. 河南医学研究, 2018, 27(16): 2881-2886.

(编辑: 杨巍敏)