

桔梗汤治疗急性肺损伤的活性成分研究进展

李 芸, 柳成刚*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年4月23日; 录用日期: 2024年5月17日; 发布日期: 2024年5月24日

摘 要

桔梗汤最早见于张仲景的《伤寒论》中治疗咽痛以及《金匱要略》治疗肺痈所导致的咳嗽, 有清热解毒祛痰, 利咽止咳排脓之效, 而现代药理研究表明其有加号的抗炎、止咳化痰、抗菌、抗病毒的作用, 常用于治疗咽喉部、肺部疾患。急性肺损伤是在临床上常见且死亡率较高的疾病, 且目前缺乏特效的治疗药物和方案, 而通过中医学进行辨证论治选取中药复方来进行防治ALI具有一定的疗效。研究表明, 桔梗汤中的活性成分对肺部炎症损伤具有保护作用。本文从桔梗汤的中医源流、活性成分等角度对桔梗汤治疗ALI进行整理分析, 为其对更多肺部疾病的治疗提供依据。

关键词

桔梗汤, 急性肺损伤, 作用机制

Research Progress on Active Components of *Platycodon grandiflorum* Decoction in the Treatment of Acute Lung Injury

Yun Li, Chenggang Liu*

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 23rd, 2024; accepted: May 17th, 2024; published: May 24th, 2024

Abstract

The *Platycodon grandiflorum* decoction was firstly seen in treating sore throat in *Treatise on Febrile Diseases* by Zhang Zhongjing and in treating cough caused by lung abscess in *The Essentials of the Golden Chamber*. It has the effect of clearing heat, detoxifying and removing phlegm, relieving

*通讯作者。

pharynx and relieving cough and removing pus. Modern pharmacological researches show that it has the effect of anti-inflammation, relieving cough and reducing phlegm, antibacterial and antiviral. Acute lung injury is a clinically common disease with high mortality, and there is currently a lack of specific therapeutic drugs and programs. However, selecting traditional Chinese medicine compounds for prevention and treatment of ALI through syndrome differentiation and treatment in traditional Chinese medicine has certain curative effects. Studies have shown that the active ingredients in *Platycodon grandiflorum* soup have a protective effect on lung inflammatory damage. This article analyzes the treatment of ALI with *Platycodon grandiflorum* soup from the perspectives of its traditional Chinese medicine origin and active ingredients, providing a basis for the treatment of more lung diseases.

Keywords

Platycodon Decoction, Acute Lung Injury, Mechanism of Action

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是一种以肺水肿、微循环阻碍、血管通透性增加、急性缺氧为特征的非心源性肺水肿,从而导致低氧性呼吸功能不全的肺部炎症综合征。可由脓毒症、肺炎、烧伤等多种因素诱发[1] [2]。ALI因其各种原因所导致的一系列弥漫性肺损伤,由于ALI发病机制暂不明确,所以西医主要以支持治疗为主,因此常常引发高发病率和病死率,通过对来自不同国家的近3万名患者进行研究,在ALI/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的患者中,中度和重度的死亡率可达90% [3],而急性呼吸窘迫综合征是ALI进展的最终结局,根据其肺泡-毛细血管膜通透性增高、肺水肿及透明膜形成、炎症细胞浸润及炎症因子的释放、以及全身多种重叠和相互作用的损伤、炎症和凝血途径的激活和失调的病理特征在临床上已具有相应治疗作用的药物,如抗炎药、抗氧化药等等[4]。但总体上还是缺乏特效的药物及方法,而中药复方在治疗ALI时则体现巨大优势,如桔梗汤。桔梗汤只有桔梗和甘草2味药,甘草作为一味中药,是在中医临床上常用的具有抗炎效果的药物;桔梗在中医学上入肺经,能使肺气得到宣发、能够化痰浊、排脓;桔梗和甘草两则相配伍,能充分发挥桔梗汤的疗效以及扩大其应用范围,本文从桔梗汤的中医源流、活性成分、作用机制等角度,系统地论述了桔梗汤治疗ALI中的作用[1]。

2. 中医源流

甘草汤加桔梗而成桔梗汤,历史上对桔梗汤的记载,首见于张仲景所撰写的《伤寒论·辨少阴病脉证并治》:“少阴病,二三日,咽痛者,可与甘草汤;不差者,与桔梗汤”,以及《金匱要略》中“咳而胸满,振寒脉数,咽干不渴,时出浊唾腥臭,久久吐脓如米粥者,为肺痈,桔梗汤主之”。在《伤寒论》中的桔梗汤主要用于治疗少阴邪热循经上攻所致咽痛,在《金匱要略》中治疗肺痿肺痈所导致的咳嗽上气。桔梗有利咽止痛之功,张元素认为“桔梗清肺气,利咽喉,其色白,故为肺部引经。与甘草同行,为舟楫之剂。”李杲在《珍珠囊补遗药性赋》中提到:“桔梗其用有四,止咽痛,兼除鼻塞;利膈气,仍治肺痈”,生甘草清热解毒之功,两者相伍排脓解毒[1] [5] [6]。《医门法律》认为“痈结肺中,乘其新造未固,提而出之。所提之败血,或从唾出,或从便出可愈……此因胸满,振寒不渴,病不在里

而在表。用此开提其肺气，适为恰当。”

《笔花医镜》中提到“肺痈者，隐隐而痛，吐痰腥臭也，桔梗汤主之”。《长沙药解》认为桔梗入肺经，消肿散结，化郁排脓，“疗咽痛如神，治肺痈至妙，善下冲逆，最开壅塞”；认为《伤寒论》中的咽痛是“癸水上冲，丁火不降，郁热抟结”，所以用“桔梗开冲塞而利咽喉，生甘草泻郁热而缓迫急也”；而《金匱》中的肺痈则是因为肺气壅塞不通，加之湿热浸淫，熏蒸于肺，致浊瘀腐败，酿化为脓，故用“桔梗破壅塞而行腐败，生甘草泻郁热而清肺金”。除此之外，《金匱要略》还提到桔梗汤治血痹[7]。《名医别录》中认为桔梗能治疗咽喉痛；《日华子本草辑注》：“下一切气，养血排脓，补内漏及喉痹”；《肘后备急方》用桔梗和甘草治疗上焦有热，口舌、咽喉生疮，咳嗽有脓血；钱乙在《小儿药证直诀》提出：“有嗽而咯脓血者，乃肺热，食后服甘桔汤”[8]。

历代医家在使用桔梗汤时，也常进行加味，《御药院方》中提到用桔梗汤加味杏仁以治疗胸中气机郁结，咽喉不利。《万氏家抄方》则是加入防风、牛蒡子、玄参、升麻、射干，主治咽喉肿痛。《幼科类萃》中加人参治疗小儿风热感冒，火气熏蒸，蕴毒上攻，所致咽喉肿胀，痰气不顺，咳嗽暗哑。桔梗汤以桔梗为主药进行加味后，主治或有不同，但都可治疗咽喉疾患；如《内台方议》桔梗作为君药，能治上焦而利肺痿，为舟楫之作用；甘草为臣，两药相伍，使“其气自下”。《伤寒大白》中桔梗开肺气，同甘草有泻肺中之伏火之功效。在“银翘散”、“桑菊饮”等解表方剂的配伍中选用桔梗、甘草二味颇多，不同的配伍又会产生不同功效[7]。

李旭成教授用桔梗汤加减治疗鼾证，取其祛痰化瘀之功；他认为，鼾证是因为主痰浊日久，凝聚不化，阻于经脉，可致血行不畅，进一步导致瘀血内生，痰瘀互结，阻塞喉间气道[9]。汪聪聪等进行药理学试验得出桔梗-甘草最优比为1:2，这一结果与《伤寒论》中所用配比相同[10]。林淑琴教授在治疗慢性咽炎的时中常用桔梗、甘草，正如《肘后备急方》所言：“桔梗，甘草各一两，谓之喉痹专用神效方”[11]。

3. 活性成分及其作用

相对于其他中药复方，如清瘟败毒饮[3]、黄连解毒汤[12]等方剂，桔梗汤用药较为简单，且对治疗ALI有较好的治疗效果[13]，因此近年来，不少学者对桔梗汤治疗ALI的有效成分及其作用原理进行研究[14]。

吴红燕研究桔梗汤化学成分采用UPLC-Q-TOF-MS/MS技术，共指认了70个化合物，主要包括黄酮类、萜类、酚酸类、氨基酸类、糖苷类、皂苷类，苯丙素类，生物碱类等成分，同时通过网络药理学研究发现桔梗汤ALI活性成分排名前十为光甘草定，白杨素，3,3'-二甲基槲皮素，华良姜素，异鼠李素，羟基茺花素，槲皮素，金合欢素，芹菜素和山奈酚，并通过分子对接实验和小鼠模型试验发现这十种成分与与核心靶点有较好的结合活性[13]。

黄盛洁等人通过对桔梗汤的化学成分使用Phenomenex Kine-tex® C18 100A (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)色谱柱进行分离进行定性分析，发现桔梗皂苷D、桔梗皂苷D2、甘草素、异甘草素、甘草苷、甘草酸、甘草次酸均是治疗ALI的活性成分，共同发挥着桔梗汤抗ALI的药理作用；桔梗汤同时通过干预L-5-羟脯氨酸、PA的水平调节氧化应激；在ALI模型小鼠中可能通过调节胆汁酸代谢、调节三羧酸循环改善代谢异常和代谢紊乱；调节氨基酸代谢和能量代谢可能是桔梗汤对ALI模型小鼠起到保护作用的原理[2]。有研究发现桔梗汤能有效改善肺组织的病理学变化，使肺泡灌洗液中白细胞总数和总蛋白浓度降低，并使肺泡灌洗液、肺组织和血清中炎症因子的水平下降[13]。

3.1. 抗炎作用

桔梗汤能够通过降低炎症因子水平，调节机体的氧化应激反应从而减轻对脂多糖诱导的肺组织损伤

[2], 有研究组开展了桔梗汤的抗炎药效试验, 发现桔梗汤的抗炎作用, 主要是能降低炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-2 的释放。甘草中的化合物发挥抗炎活性方式主要是通过抑制 COX、PGE2、细胞因子及其受体、核转录因子的表达以及清除氧自由基的方式[4]。甘草中的甘草酸、甘草次酸等均是桔梗汤中的抗炎成分, 甘草酸能降低花生四烯酸的代谢水平、抑制磷脂酶 A2 (PLA2)的活性, 甘草次酸具有糖皮质激素样的抗炎作用, 同时桔梗皂苷类物质能使甘草次酸的生物利用度得到有效的提高[15] [16]。桔梗总皂苷能通过抑制体内的炎症反应, 防止脂质过氧化以及降低肺组织中 NF- κ B 蛋白表达从而达到治疗 ALI 的作用; 甘草黄酮组分有抑制 I κ B 的降解与 NF- κ B 的核内转移的作用, 从而改善被炎性细胞浸润的 ALI 小鼠肺组织[4]。

3.2. 祛痰止咳作用

基于网络药理学研究, 我们发现桔梗汤中的皂苷、黄酮类成分和多个靶点通过降低咳嗽中枢对刺激反应、改善肺功能、调控呼吸道炎症反应的方式, 从而达到桔梗汤止咳化痰的目的[9]。

桔梗汤中的桔梗皂苷 D 和(异)芹糖甘草苷是桔梗汤止咳的活性成分, 其主要作用于 β 2-肾上腺素能受体[17]。存在于甘草中的甘草苷、甘草素、18 β -甘草次酸等成分是甘草起止咳作用的有效成分。有研究显示, 甘草水提物对氨水诱导的小鼠咳嗽有明显的抑制作用, 同时还可以促进气管酚红的排出, 发挥着抗炎、镇咳和化痰的作用[1]。桔梗皂苷 D 和桔梗皂苷 D3 发挥祛痰的作用是通过改善大鼠气管上皮细胞的释放, 且桔梗皂苷 D3 相较于粘蛋白促进 ATP 的产生具有更好的作用[13]。同时桔梗汤中的桔梗皂苷和甘草皂苷能够促进增加呼吸道的分泌量从而使脓液或痰液被稀释而更容易被人体排出体外[17]。

3.3. 抗菌作用

当肠道菌群紊乱引起肠黏膜破坏时, 肠道微生物群会经过淋巴或血液循环到达肺部, 并在肺部富集, 引起肺部炎症反应和免疫反应, 也能通过促进炎症反应、影响免疫调节以及代谢物等方式会进一步影响肺部疾患; 有研究发现在呼吸机相关肺损伤患者和危重 ALI/ARDS 患者肺部微生物中发现丰富的肠道变形杆菌, 富集于肺部的肠道变形杆菌, 能够增高血清白介素-6 (interleukin-6, IF-6)的水平, 从而介导肺部炎症并影响 ALI/ARDS [18]。

目前暂时没有研究表明桔梗具有抗菌作用, 但甘草中的提取物对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等革兰阳性菌及革兰阴性菌均有较好的抑菌效果; 同时, 它的酮类成分对耐甲氧西林的金葡菌也表现出良好的抑制作用, 其中包括光甘草醇、甘草查尔酮 A、甘草查耳酮 C 和甘草查耳酮 E 等等。已经有研究表明, 甘草酸、18 β -甘草次酸具有抗菌活性, 其作用机理与活化 T 淋巴细胞增殖、抑制宿主细胞凋亡有关, 并能阻断 I κ B 蛋白的降解, 进而提高宿主细胞的免疫功能而发挥作用[1]。

3.4. 抗病毒作用

已有研究表明, 甘草酸和 18 β -GA 通过下调 HMGB1 与 DNA 的结合, 从而减弱病毒的活性, 此外, 甘草酸还可以通过降低病毒与宿主细胞的相互作用来抑制病毒的复制, 从而发挥抗病毒的作用[1]。宋艳玲等人认为甘草酸有直接发挥抗病毒作用和间接发挥抗病毒作用两种方式, 直接抗病毒作用是通过抑制病毒的附着和渗透、抑制病毒的复制、抑制病毒相关蛋白的表达等方式, 间接抗病毒方式是调节人体免疫系统的功能[19]。

H1N1 流感病毒的靶器官是肺, 肺被病毒侵袭后可以导致 ALI, 而衡量药效的指标之一是药物能否抑制 H1N1 流感病毒在靶器官中复制[20]。甘草酸对多种病毒均具有抗病毒活性的作用, 如流感病毒、肝炎病毒、卡波西肉瘤相关疱疹病毒等等[19], 甘草酸和甘草次酸为基本结构的多类衍生物均显示出较强的抑

制病毒作用; 甘草次酸通过使病毒周期蛋白表达的时间延长, 从而抑制与潜伏相关的核抗原活性, 并有选择性地诱导卡波西肉瘤相关疱疹病毒潜伏感染的细胞凋亡; 甘草酸能有效抑制病毒合成潜伏蛋白, 阻止潜伏期 KSHV 病毒的进行再次复制[21]。

4. 结语

近年来研究显示, 在 ALI 的病程中氧化应激扮有重要作用, 其作用机制与诱发 LPO、损伤 DNA、引发肺水肿等有关。目前, 对于 ALI 的治疗主要以肺保护性通气支持对症处理为主, 仍然缺乏特异性的药物和疗法, 单纯使用西医疗法存在一定毒副作用和局限性, 而中医药在治疗 ALI 方面具有其独到的优势, 其治疗效果显著, 并且在临床上的应用也较为广泛, 其不良反应相对西药较少, 因此, 将中西医结合起来, 可以更好地改善 ALI 的症状, 从而提高疗效降低不良反应[22]。本文从桔梗汤的活性成分对治疗 ALI 作用进行阐述, 而桔梗与甘草配伍在临床上有广泛的应用, 且疗效显著。近年来, 不断开展对桔梗汤的研究, 对桔梗汤有了更新的现代医学的认识, 为更好的应用桔梗汤提供依据。

参考文献

- [1] 范文京, 任娟宁, 战秀俊, 李彤, 雷鹏, 任晓亮, 姜苗苗. 桔梗汤及其活性成分治疗急性肺损伤的作用机制研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(4): 1230-1239.
- [2] 黄盛洁, 范文京, 裴洁荣, 杜瑞姣, 刘成娟, 姜苗苗. 基于代谢组学探讨桔梗汤对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 药学报, 2023, 58(7): 1913-1921.
- [3] 杨菊, 张照, 王加伟, 谢淑莹, 李朋彦, 郎丽巍, 魏士长, 李浩田, 景漫毅, 赵艳玲. 清瘟败毒饮对脂多糖诱导急性肺损伤的改善作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(15): 1-13.
- [4] 代琴, 许天祥, 王晓霞, 岳阳, 吕红旭. ALI/ARDS 的药物治疗现状及再认识[J]. 内蒙古医学杂志, 2023, 55(11): 1314-1318, 1323.
- [5] 尹鹏娟, 曲夷. 经方中桔梗的配伍应用规律探析[J]. 山东中医药大学学报, 2018, 42(6): 484-487.
- [6] 谢湘兰, 吴煜. 桔梗崇原论舟楫之说[J]. 中医药导报, 2018, 24(8): 19-21.
- [7] 单进军, 邹霞, 徐建亚, 俞晶华, 狄留庆, 汪受传. 桔梗汤的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(19): 304-306.
- [8] 颜童旭, 王明炯, 肖长江. 《伤寒论》咽痛与喉痹辨析[J]. 光明中医, 2023, 38(9): 1655-1659.
- [9] 雷灿, 李旭成. 李旭成教授治疗鼾证经验[J]. 亚太传统医药, 2023, 19(5): 144-146.
- [10] 汪聪聪, 张玉玲, 耿文洁, 桂双英, 彭代银, 王举涛. 基于经典方桔梗汤的桔梗-甘草药对配伍研究[J]. 中国现代中药, 2021, 23(5): 826-831.
- [11] 黄扬周, 周枫, 王玫, 林淑琴. 林淑琴教授治疗慢性咽炎经验[J]. 福建中医药, 2024, 55(1): 51-52.
- [12] 李赋, 张志明, 宋忠阳, 雍文兴, 朱鹏, 吴亚娜, 冯周利, 赵海宏. 中医药防治急性肺损伤作用机制研究进展[J]. 中医药信息, 2022, 39(10): 80-84, 89.
- [13] 吴红燕. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 及网络药理学研究桔梗汤治疗急性肺损伤的作用机制[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.
- [14] 李名涵. 桔梗汤质量标志物预测及改善急性肺损伤机制探究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林农业大学, 2023.
- [15] 崔庆新, 马芳, 李宁, 张琦, 陶瑾. 桔梗对甘草中抗炎成分提取的影响[J]. 实验室研究与探索, 2016, 35(11): 35-38.
- [16] 黄健, 徐佳, 范婧婧, 苏惠飞, 张清云, 叶敏. 甘草酸靶向干预高迁移率族蛋白 1 抑制炎症相关疾病的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(4): 345-350.
- [17] 梁媛. 桔梗汤止咳平喘活性成分筛选及药靶识别动力学[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西北大学, 2020.
- [18] 范诗琴, 郑文莉, 马静. 肠道菌群与急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的关系[J]. 生命的化学, 2023, 43(11): 1767-1772.
- [19] 宋艳玲, 任萌, 周凌竹, 雍伟. 甘草酸及其衍生物抗病毒研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(12):

1703-1712.

- [20] 李国伟, 黎永琳, 奚小土. 中药对 H1N1 流感病毒致急性肺损伤影响机制的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(5): 1056-1060.
- [21] 韩维维, 钟晴, 张蓉, 徐驰. 甘草有效成分及其作用机制研究进展[J]. 生命的化学, 2023, 43(12): 1956-1962.
- [22] 聂绍燕. 喜炎平注射液对脂多糖诱导急性肺损伤的防治作用研究[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2023.