·综述·

中药通过调控细胞自噬治疗支气管哮喘的研究进展Δ

李梦茵[1*]，宋桂华[2#]，王婷婷[1]，任明月[1]（1.河南中医药大学儿科医学院，郑州 450046；2.河南中医药大学第一附属医院儿科医院儿科二区，郑州 450000）

中图分类号 R965；R285.5；R714.253　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2024）17-2158-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.17.18

摘　要　支气管哮喘（以下简称“哮喘”）是一种以慢性气道炎症和气道重塑为主要特征的异质性气道疾病，其发病机制复杂，发病率高且病情易反复。自噬在改善哮喘症状中发挥了重要的调控作用。中药活性成分（如黄酮类化合物、蒽醌类化合物、萜类化合物等）以及中药复方（如五虎汤、平喘颗粒、三子养亲汤等）可以通过调控自噬相关蛋白及信号通路，抑制气道炎性反应、减轻气道高反应、缓解气道重塑，从而起到治疗哮喘的目的。但目前研究多为基础研究，且证据质量不高，今后应深入开展高质量的临床与基础研究，以充分论证中药通过调控自噬治疗哮喘的科学性。

关键词　支气管哮喘；自噬；中药活性成分；中药复方；研究进展

Progress on traditional Chinese medicine in the treatment of bronchial asthma by regulating autophagy

LI Mengyin[1], SONG Guihua[2], WANG Tingting[1], REN Mingyue[1] (1. College of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Dept. 2 of Pediatrics, Pediatrics Hospital, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT　Bronchial asthma (referred to as “asthma”) is a heterogeneous airway disease characterized by chronic airway inflammation and airway remodeling. Its pathogenesis is complex, the incidence is high and the disease is easy to repeat. Autophagy plays an important regulatory role in improving asthma symptoms. By regulating autophagy-related proteins and signaling pathways, the active components of traditional Chinese medicine (such as flavonoids, anthraquinones, terpenoids) and traditional Chinese medicine compounds (such as Wuhu decoction, Pingchuan granule, Sanzi yangqin decoction) can inhibit airway inflammatory response, reduce airway hyperresponsiveness, and alleviate airway remodeling, thus playing a role in the treatment of asthma. However, most of the current studies are basic studies, and the quality of evidence is not high. In the future, high-quality clinical and basic studies should be further carried out to fully demonstrate the scientific nature of traditional Chinese medicine in the treatment of asthma by regulating autophagy.

KEYWORDS　bronchial asthma; autophagy; active components of traditional Chinese medicine; traditional Chinese medicine compound; research progress

支气管哮喘（以下简称“哮喘”）是一种以气道慢性炎症、气道高反应性、可逆性气流受限和气道重塑为主要特征的慢性肺系疾病，其发病机制与环境因素和遗传因素有关，主要表现为喘息、气促、胸闷和（或）咳嗽等症状[1]。2022年发表的相关研究显示，全球约有2.62亿人患哮喘，其中成人哮喘患病率为4.4%[2]。哮喘的高发病率和高复发率给社会医疗资源、患者心理和家庭经济均带来沉重负担[3]。

哮喘的发病机制复杂，可概括为气道免疫炎症、气道重塑、气道高反应性、神经调节及其他因素影响等。目前，哮喘治疗以激素和β受体激动剂为主，但长期激素治疗存在一定的副作用[4]。自噬是细胞内的一种自我清除机制，是指细胞通过清除多余的代谢产物维持细胞内稳态的过程。研究表明，自噬在抑制气道炎症、缓解气道重塑及改善气道黏液高分泌等方面发挥着重要的调控作用[5]。中药治疗哮喘的历史悠久且疗效显著，具有多成分、多靶点、多通路等特点，但目前缺乏对该领域研究进展的系统性整理与归纳。基于此，本文梳理国内外相关文献，总结细胞自噬与哮喘的关系，并对中药活性成分及复方通过调控细胞自噬改善哮喘的最新研究

Δ **基金项目** 国家自然科学基金项目（No.82274578）；河南省中医药学科领军人才培养项目（No.豫卫中医函〔2021〕8号）；河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项（No.HSRP-DFCTCM-2023-3-05）

＊ **第一作者** 硕士研究生。研究方向：中西医结合防治小儿呼吸系统疾病。E-mail：li159377@163.com

通信作者 主任医师，博士生导师，博士。研究方向：中西医结合防治小儿呼吸系统疾病。E-mail：songgh123@126.com

进展作一简要综述，以期为临床应用中药治疗哮喘提供新方向与新策略。

1 自噬

自噬通常由营养物质不足、细胞器受损、蛋白质结构异常或聚集，以及微生物感染等因素所引起，包括自噬启动、自噬伸长、囊泡成熟、自噬体形成以及衰退循环5个步骤[6]。当机体处于营养缺乏或饥饿状态时，细胞内哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1（mammalian target of rapamycin 1，mTOR1）被抑制，UNC-51样激酶1（UNC-51-like kinase-1，ULK1）复合物被激活，从而启动自噬；自噬相关基因（autophagy-related gene，ATG）13蛋白、相对分子质量大小为200 000的黏着斑激酶家族相互作用蛋白、ATG101蛋白与ULK1结合后，形成复合体，促进自噬前体形成，并在Ⅲ型磷脂酰肌醇-3-激酶（class Ⅲ phosphatidylinositol 3-kinase，PI3KC3）的作用下形成自噬体；在ATG7、ATG10的作用下，自噬膜不断弯曲伸长包裹自噬底物，形成双层膜的囊泡，即自噬小体[7-8]；自噬小体与溶酶体融合，形成自噬溶酶体，进而降解底物，完成自噬过程，维持细胞内稳态[9]。

2 自噬与哮喘

研究表明，细胞自噬与哮喘关系密切，且自噬对于哮喘的发展具有双重作用。自噬具有动态属性，并在哮喘中处于失衡状态。生理状态下，当机体受到缺氧、氧化应激及炎症等刺激时，自噬途径将被激活，其通过分解细胞质内受损的细胞器，帮助机体提供能量，并调节正常呼吸道稳态[10]。病理条件下，细胞自噬过表达会诱导炎症反应，触发哮喘气道病理性改变[11]；而自噬低表达同样会引起哮喘气道免疫炎症反应、气道重塑以及气道高反应[12]。

2.1 自噬调控气道免疫炎症反应

气道慢性炎症是哮喘的基本特征，其特点为炎症细胞的增多与浸润。在哮喘的发展过程中，自噬可以通过调节相关免疫细胞的抗原呈递功能来调控炎症反应[13]。研究显示，白细胞介素4（interleukin 4，IL-4）可以在体外诱导哮喘模型小鼠肺组织中的B细胞发生自噬，促进B细胞的抗原呈递；而与未敲除自噬相关基因的哮喘模型小鼠相比，敲除该基因的哮喘模型小鼠肺组织中，IL-4介导的B细胞抗原呈递功能显著下降，活化的T细胞数量显著减少，哮喘小鼠的病理生理特征得到显著改善[14]。

抑制自噬可以调控炎症小体，减轻炎症反应。研究表明，抑制自噬可以下调核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）炎症小体和半胱氨酸蛋白酶1的表达，降低促炎细胞因子IL-1β的表达水平，进而减轻炎症反应[15]。然而也有研究显示，促进自噬可以调控炎症细胞，减轻炎症反应。有学者通过观察屋尘螨诱导的哮喘小鼠模型发现，与正常对照组小鼠相比，哮喘小鼠脾细胞中泛素结合蛋白p62表达显著升高，而支气管肺泡液中的中性粒细胞显著降低；经P140肽干预后，哮喘小鼠脾细胞和中性粒细胞的自噬水平有所恢复，过敏性气道炎症有所减轻[16]。同样，也有学者在*ATG5*基因缺陷哮喘模型小鼠中发现，肺组织自噬途径被破坏，导致中性粒细胞在气道内大量聚集，诱导了炎症反应的发生[17]。

由此可见，在哮喘模型中，自噬可以通过改善气道免疫炎症反应来缓解哮喘症状，其机制可能与发生自噬的细胞类型有关。

2.2 自噬影响气道重塑

气道重塑是哮喘的主要病理改变之一，与上皮细胞-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）和气道纤维化有关。EMT表现为上皮细胞标志物（如E-钙黏蛋白）的表达降低和间充质细胞标志物（如波形蛋白）的表达增加，最终导致上皮细胞逐渐转化为间充质细胞而失去上皮功能和特征[18]。研究发现，在给予磷脂酰肌醇-3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）抑制剂处理后，哮喘模型小鼠可通过抑制自噬来抑制支气管上皮细胞中卵泡抑素样蛋白1诱导的EMT和气道重塑[19]。抑制转化生长因子β_1（transforming growth factor-β_1，TGF-β_1）蛋白表达可以减轻哮喘发生进程中的炎症反应和纤维化重构，进而延缓哮喘气道重塑[20]。当哮喘模型大鼠血清中TGF-β_1蛋白的表达显著下调时，支气管平滑肌细胞的自噬表达水平降低，气道重塑得到显著改善[21]。然而，也有研究提出，慢性哮喘模型小鼠肺组织的低水平自噬，会加重哮喘的症状和气道重塑[22]。

2.3 自噬调节气道高反应性

气道高反应性是指由各种刺激因子引起的气道平滑肌收缩，从而导致气道变窄和气流受限，是哮喘重要的发病机制之一[23]。研究表明，抑制哮喘模型小鼠肺组织的*ATG5*基因表达，诱导自噬途径受损，小鼠的气道高反应性和肺部炎症都会得到改善[24]。还有研究发现，哮喘模型小鼠使用自噬抑制剂氯喹后，其气道高反应性和炎症反应明显减轻[25]。但也有研究表明，慢性哮喘小鼠模型中，自噬水平降低，会进一步加重哮喘气道高反应性[12]。

综上，自噬在哮喘发展的各环节中发挥着重要作用，调控自噬将会成为一种新的治疗哮喘的研究方向。

3 中药干预细胞自噬治疗哮喘的作用机制

3.1 中药活性成分

3.1.1 黄酮类化合物

木犀草素具有抗炎、保护神经等作用。Wang等[26]研究发现，木犀草素可以抑制卵清蛋白（ovalbumin，OVA）

诱导的哮喘模型小鼠肺组织中重组人自噬效应蛋白Beclin-1-PI3KC3复合物的产生，提高肺组织中PI3K、磷酸化蛋白激酶B（phosphorylation protein kinase B，p-Akt）、mTOR的表达水平，从而减轻肺组织炎症，表明木犀草素可通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路而抑制细胞自噬，进而减轻哮喘模型小鼠的炎症反应。

虎杖苷为虎杖根茎的主要活性成分，具有抗氧化、抗炎等作用。研究发现，虎杖苷能下调哮喘模型小鼠肺组织中微管相关蛋白质轻链3-Ⅰ（light chain 3-Ⅰ，LC3-Ⅰ）、LC3-Ⅱ和Beclin-1蛋白表达水平，降低NLRP3炎症小体以及嘌呤能离子通道型7受体（purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor，P2X7R）的蛋白表达水平，从而减轻哮喘小鼠气道炎性反应及气道阻力[27]。

牡荆素是一种天然黄酮类化合物，具有抗炎、抗氧化等作用。研究显示，牡荆素可以降低哮喘模型小鼠肺组织中Beclin-1和LC3A/B蛋白表达水平，抑制促炎因子γ干扰素（interferon-γ，IFN-γ）等表达。这提示，牡荆素可通过抑制自噬而有效改善哮喘小鼠的炎症反应[28]。

山柰酚是一种黄酮类活性单体，具有抗炎、抗氧化应激、抗过敏等作用。山柰酚能够明显下调OVA诱导的哮喘小鼠肺组织中还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4（reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4，Nox4）、LC3B、ATG5和Beclin-1蛋白的表达水平，抑制炎性细胞因子分泌，减轻气道炎症[29]。

淫羊藿苷来源于中药淫羊藿，可以促进免疫调节。Yang等[30]研究发现，淫羊藿苷能够增加哮喘模型大鼠气道平滑肌细胞（airway smooth muscle cell，ASMC）中*ATG3*、*ATG5*基因和Beclin-1蛋白的表达水平，激活自噬标志物LC3-Ⅰ和LC3-Ⅱ，并抑制ASMC的过度增殖，改善哮喘的气道重塑。这提示，淫羊藿苷可通过促进自噬改善哮喘。

3.1.2　蒽醌类化合物

大黄酚主要来源于中药大黄，是一种蒽醌类化合物。Song等[31]研究发现，大黄酚能够下调哮喘模型大鼠肺细胞中LC3B、ATG5和Beclin-1的蛋白表达水平，减少IL-4等炎症因子的分泌，抑制杯状细胞过度增殖和细胞外基质沉积。这提示，大黄酚可通过抑制自噬，减轻哮喘炎症反应和气道重塑。

3.1.3　萜类化合物

环黄芪醇主要来自中药黄芪，具有抗炎、抗氧化、抗肺纤维化、抗缺血和缺氧损伤等药理作用。研究发现，环黄芪醇能有效降低OVA诱导的哮喘模型小鼠肺组织中LC3B、Beclin-1蛋白的表达水平，提高p62蛋白的表达水平，降低IL-5、IL-13及免疫球蛋白E的表达水平[32]。这提示，环黄芪醇可通过抑制细胞自噬，发挥抑制哮喘模型小鼠炎症反应的作用。

芍药苷是从天然药物白芍中提取的单体化合物，具有抗炎、保护神经细胞、免疫调节等多种作用。研究表明，芍药苷能够下调哮喘模型小鼠中Beclin-1蛋白表达，上调p62蛋白表达，抑制炎症因子释放，明显改善炎症细胞浸润，避免哮喘加重[33]。

3.1.4　生物碱

钩藤碱是钩藤的主要活性成分，具有抗炎、平喘、保护中枢神经系统等药理作用。研究显示，钩藤碱干预哮喘模型小鼠后，小鼠平滑肌细胞中LC3-Ⅱ、Beclin-1、ATG5蛋白表达水平及IL-6和IL-13表达水平均显著降低，p62蛋白表达水平显著升高，同时Janus激酶2（Janus kinase 2，JAK2）和信号转导与转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）水平也显著降低[34]。这提示，钩藤碱可通过抑制JAK2/STAT3信号通路抑制细胞自噬而缓解气道炎症，起到治疗哮喘的效果。

综上，中药活性成分（如黄酮类化合物、蒽醌类化合物、萜类化合物、生物碱等）可以通过LC3、Beclin-1、p62等多个靶点，调节细胞自噬，抑制炎症反应，减轻气道重塑和气道高反应，缓解哮喘症状，为临床治疗哮喘提供潜在可行的新策略。其作用机制总结见表1。

表1　中药活性成分通过调节自噬调控哮喘的作用机制

中药活性成分	来源	作用机制	自噬	参考文献
淫羊藿苷	淫羊藿	*ATG3*、*ATG5*、Beclin-1、LC3-Ⅰ、LC3-Ⅱ↑	促进	[30]
木犀草素	木犀草	Beclin-1-PI3KC3蛋白复合物↓，激活PI3K/Akt/mTOR信号通路	抑制	[26]
虎杖苷	虎杖	Beclin-1、LC3-Ⅰ、LC3-Ⅱ↓，抑制P2X7R-NLRP3信号轴	抑制	[27]
牡荆素	牡荆	Beclin-1、LC3A/B↓	抑制	[28]
山柰酚	山柰	Nox4、ATG5、LC3B、Beclin-1↓	抑制	[29]
大黄酚	大黄	LC3B、ATG5、Beclin-1↓	抑制	[31]
环黄芪醇	黄芪	LC3B、Beclin-1↓，p62↑	抑制	[32]
芍药苷	芍药	Beclin-1↓，p62↑	抑制	[33]
钩藤碱	钩藤	LC3-Ⅱ、Beclin-1、ATG5↓，p62↑，抑制JAK2/STAT3信号通路	抑制	[34]

↑：上调；↓：下调。

3.2　中药复方

3.2.1　清肺止咳类

五虎汤是出自《幼科发挥》的治疗哮喘的经典名方，该方由麻黄、杏仁、石膏、甘草、细茶叶等组成，具有清肺涤痰、平喘止咳的功效。研究发现，五虎汤可以通过下调哮喘小鼠肺组织中磷酸化腺苷一磷酸活化的蛋白质激酶（phosphorylated adenosine monophosphate-activated protein kinase，p-AMPK）/AMPK比值和磷酸化ULK1（p-ULK1）/ULK1比值，上调哮喘小鼠肺组织中LC3-Ⅱ、Beclin-1蛋白的表达水平和LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比值，减少气道炎症细胞浸润，降低气道高反应性，减少小鼠气道上皮细胞中胶原和气道黏液分泌的积累[35]。此外，还有研究发现，五虎汤能通过抑制STAT3及PI3K/Akt信号通路，提高呼吸道合胞病毒诱发哮喘小鼠肺组织中ATG5、LC3-Ⅰ和LC3-Ⅱ蛋白的表达水平，降低p62蛋白的表达

水平，从而达到治疗哮喘的目的[36－37]。

平喘颗粒是黑龙江中医药大学开发的治疗哮喘的经典成方制剂，临床实践证明，其具有养阴清肺、润肺止咳的功效，对于慢性持续期哮喘具有显著的疗效[38]。张潇予等[39]研究显示，平喘颗粒干预可降低哮喘模型小鼠肺组织中Beclin-1、IL-4、IL-5、IL-13的表达水平及LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比值，提高p62蛋白的表达水平，并使气道杯状细胞化生、黏液分泌以及气道周围胶原沉积得到缓解。这提示，平喘颗粒可通过抑制细胞自噬来改善气道重塑，缓解气道炎症反应。

3.2.2　降气化痰类

三子养亲汤始载于《韩氏医通》，由莱菔子、白芥子和紫苏子组成，具有降气化痰、止咳平喘的功效。张博达等[40]研究发现，该方能通过下调哮喘模型大鼠肺组织中Beclin-1、*UVRAG* mRNA表达水平，减轻肺组织杯状细胞化生以及气道基膜增厚。这提示，三子养亲汤能通过抑制自噬，缓解气道重塑。

3.2.3　温肺化痰类

麻芍平喘汤是国医大师韩明向教授创制的治疗寒哮证的经验方，由麻黄、细辛、芍药、钩藤、五味子组成，具有散寒宣肺、化痰平喘的功效。任燕群等[41]发现，麻芍平喘汤可以激活脂多糖诱导的人气道上皮细胞炎症模型大鼠中p-PI3K、p-Akt、p-mTOR蛋白表达，降低LC3B蛋白表达水平和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、IL-5、IL-6的表达，促进IL-10表达。这提示，该方可能通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路，抑制自噬，减轻气道炎症等哮喘症状。

平喘宁由《韩氏医通》三子养亲汤和《金匮要略》射干麻黄汤两方化裁而成，由麻黄、杏仁、陈皮、浙贝、细辛、苏子等11味中药组成，功效为温肺化痰、止咳平喘。王心恒[42]研究显示，该方能有效降低哮喘模型大鼠活性氧（reactive oxygen species，ROS）含量，同时降低肺组织高迁移率族蛋白B1（high-mobility group protein 1，HMGB1）、Beclin-1、ATG5蛋白表达水平以及LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比值，抑制IL-6、IL-8、TNF-α表达。这提示，该方能够通过抑制ROS/HMGB1/Beclin-1信号通路抑制细胞自噬，降低氧化应激水平，减轻炎症反应，从而有效治疗哮喘。

小青龙汤是《伤寒杂病论》中的经典名方，由麻黄、芍药、细辛、炙甘草、干姜、桂枝、五味子、半夏组成，具有温肺止咳、解表散寒的功效。研究显示，小青龙汤能上调哮喘模型大鼠肺组织中*ATG5*基因、LC3和Beclin-1蛋白表达水平，下调p62蛋白表达水平，降低mTOR表达水平，从而减轻肺部炎症。这提示，小青龙汤可以通过促进肺组织细胞自噬，改善气道炎症反应，缓解哮喘症状[43]。

3.2.4　补肺化痰类

鹿茸大补汤源于《东医寿世保元》，由鹿茸、麦冬、薏苡仁、麻黄、山药、杏仁、天冬、五味子组成，具有化痰平喘、补肺泻肝等功效，对哮喘缓解期患者有良好的治疗效果。金丽娜等[44]研究证实，鹿茸大补汤可明显降低哮喘模型豚鼠肺组织中ULK1、Beclin-1的蛋白表达水平，降低LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比值，减少炎症细胞的数量。这提示，鹿茸大补汤可以通过抑制ULK1信号通路，有效下调肺组织细胞的过度自噬，从而改善气道炎症反应。

阳和平喘颗粒是在《外科全生集》阳和汤的基础上制成的颗粒剂，由麻黄、桔梗、当归、白芥子、五味子、葶苈子、巴戟天、旋覆花、熟地黄组成，具有补肺化痰、止咳平喘的功效。研究表明，阳和平喘颗粒能够抑制支气管上皮细胞中ATG5、Beclin-1、LC3B蛋白和IL-4、IL-13的表达，促进p62蛋白和IFN-γ表达，降低HMGB1的表达水平，减少上皮细胞纤维化的产生，对治疗哮喘具有潜在的价值[45]。

温阳化饮方由小青龙汤化裁而成，具有温补肺阳、益气化痰之功效。研究显示，温阳化饮方干预哮喘模型大鼠后，大鼠肺组织中*ATG3*、*ATG7*基因的表达水平显著升高，而IL-18、IFN-γ的表达水平显著降低[46]。这提示，温阳化饮方能通过促进细胞自噬从而起到治疗哮喘的作用。

3.2.5　益气温阳类

益气温阳护卫汤由国医大师洪广祥所创，由桂枝汤、玉屏风散加仙茅、淫羊藿组成，具有温阳益气、补肺健脾的作用，可有效治疗支气管哮喘。研究发现，哮喘模型大鼠经益气温阳护卫汤干预后，其气道上皮细胞中PI3K、Akt、mTOR蛋白的表达水平显著升高，LC3B、Beclin-1蛋白的表达水平和LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比值显著降低，气道上皮杯状细胞化生和上皮下胶原沉积显著改善[47]。这提示，益气温阳护卫汤可能通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路，抑制细胞自噬，改善气道炎症反应及气道重塑，从而治疗哮喘。

3.2.6　活血祛风类

加味芎蝎散由《小儿病源方论》中的芎蝎散化裁而来，由川芎、全蝎、芦根、荜茇、半夏、细辛、五味子、白前组成，具有活血祛风、降气止咳之功。杨斌等[48]研究发现，加味芎蝎散能够提高哮喘模型大鼠气道平滑肌组织Beclin-1和LC3蛋白的表达水平，减少气道壁平滑肌增生和胶原沉积。这提示，该方可以通过维持ASMC的正常自噬来缓解气道重塑。

综上，中药复方可以通过调节多种信号通路（如AMPK/ULK1、PI3K/Akt/mTOR、ROS/HMGB1/Beclin-1、mTOR等）来调控自噬，进而抑制气道炎性反应、气道杯状细胞化生、气道黏液分泌、气道周围胶原沉积及气道

平滑肌增生，起到治疗哮喘的作用。其具体作用机制总结见表2。

表2　中药复方通过自噬调控哮喘的作用机制

中药复方	功效	作用机制	自噬	参考文献
五虎汤	清肺涤痰、平喘止咳	LC3-Ⅱ、Beclin-1、ATG5、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ↑，激活AMPK/ULK1信号通路，或抑制STAT3、PI3K/Akt信号通路	促进	[35－37]
小青龙汤	温肺止咳、解表散寒	*ATG5*、LC3、Beclin-1↑，p62、mTOR↓	促进	[43]
温阳化饮方	温补肺阳、益气化痰	*ATG3*、*ATG7*↑	促进	[46]
加味芎蝎散	活血祛风、降气止咳	Beclin-1、LC3↑	促进	[48]
平喘颗粒	养阴清肺、润肺止咳	Beclin-1、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ↓，p62↑	抑制	[39]
三子养亲汤	降气化痰、止咳平喘	Beclin-1、*UVRAG* mRNA↓	抑制	[40]
麻芍平喘汤	散寒宣肺、化痰平喘	LC3B↓，激活PI3K/Akt/mTOR信号通路	抑制	[41]
平喘宁	温肺化痰、止咳平喘	Beclin-1、ATG5、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ↓，抑制ROS/HMGB1/Beclin-1信号通路	抑制	[42]
鹿茸大补汤	化痰平喘、补肺泻肝	LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ、Beclin-1↓，抑制ULK1信号通路	抑制	[44]
阳和平喘颗粒	补肺化痰、止咳平喘	ATG5、Beclin-1、HMGB1、LC3B↓，p62↑	抑制	[45]
益气温阳护卫汤	温阳益气、补肺健脾	LC3B、Beclin-1、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ↓，激活PI3K/Akt/mTOR信号通路	抑制	[47]

↑：上调；↓：下调。

4　总结与展望

近年来研究显示，自噬在哮喘的进展中具有双重作用：一方面，自噬可清除有害分子，联合溶酶体降解受损蛋白质、脂质或细胞器等，维持细胞稳态；另一方面，高度活化的自噬，可触发炎症反应，诱导细胞程序性死亡。中药可以通过调控自噬相关蛋白及信号通路，抑制气道炎性反应、减轻气道高反应、缓解气道重塑，从而起到治疗哮喘的目的。目前，中药调节自噬治疗哮喘作用机制的研究仍有一些不足：(1)目前的研究多为基础研究，临床研究少见，导致中药通过调节自噬治疗哮喘的临床数据支持不足，未来需要大量规范、科学的临床研究，以实现中药调节自噬治疗哮喘从理论到临床的转变。(2)中药的药效成分复杂，治疗靶点众多，哮喘发病又涉及多条信号通路，而目前对于中药治疗哮喘的作用机制和靶点仍缺乏高质量证据支持。因此，今后相关学者应深入开展高质量的临床与基础研究，充分论证中药通过调控自噬治疗哮喘的科学性，从而为其更好地应用于临床奠定基础。

参考文献

[1] BRASIER A R. Innate immunity, epithelial plasticity, and remodeling in asthma[J]. Adv Exp Med Biol, 2023, 1426: 265-285.

[2] MORTIMER K, LESOSKY M, GARCÍA-MARCOS L, et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN phase Ⅰ study[J]. Eur Respir J, 2022, 60(3): 2102865.

[3] 黄丽丽，汪俊. 外泌体在支气管哮喘发病机制中的研究进展[J]. 中国医学科学院学报，2023，45(5)：827-832.
HUANG L L, WANG J. Research progress in exosomes in the pathogenesis of bronchial asthma[J]. Acta Acad Med Sin, 2023, 45(5): 827-832.

[4] HEFFLER E, MADEIRA L N G, FERRANDO M, et al. Inhaled corticosteroids safety and adverse effects in patients with asthma[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(3): 776-781.

[5] LI B B, CHEN Y L, PANG F Z. MicroRNA-30a targets ATG5 and attenuates airway fibrosis in asthma by suppressing autophagy[J]. Inflammation, 2020, 43(1): 44-53.

[6] 黄苏苏，王雪茹，袁久术，等. 中医药基于自噬防治糖尿病周围神经病变的实验研究进展[J]. 中国中药杂志，2023，48(23)：6315-6323.
HUANG S S, WANG X R, YUAN J S, et al. Experimental research progress in traditional Chinese medicine prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy based on autophagy[J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(23): 6315-6323.

[7] DOWDELL A S, COLGAN S P. Metabolic host-microbiota interactions in autophagy and the pathogenesis of inflammatory bowel disease(IBD)[J]. Pharmaceuticals, 2021, 14(8): 708.

[8] ZHOU Y H, MANGHWAR H, HU W M, et al. Degradation mechanism of autophagy-related proteins and research progress[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 7301.

[9] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(6): 349-364.

[10] WEN X, YANG Y, KLIONSKY D J. Moments in autophagy and disease: past and present[J]. Mol Aspects Med, 2021, 82: 100966.

[11] SACHDEVA K, DO D C, ZHANG Y, et al. Environmental exposures and asthma development: autophagy, mitophagy, and cellular senescence[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2787.

[12] MCALINDEN K D, DESHPANDE D A, GHAVAMI S, et al. Autophagy activation in asthma airways remodeling [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2019, 60(5): 541-553.

[13] DEBEUF N, LAMBRECHT B N. Eicosanoid control over antigen presenting cells in asthma[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2006.

[14] XIA F C, DENG C W, JIANG Y Y, et al. IL4(interleukin 4) induces autophagy in B cells leading to exacerbated asthma[J]. Autophagy, 2018, 14(3): 450-464.

[15] BIASIZZO M, KOPITAR-JERALA N. Interplay between NLRP3 inflammasome and autophagy[J]. Front Immunol,

2020,11:591803.

[16] DAUBEUF F, SCHALL N, PETIT-DEMOULIÈRE N, et al. An autophagy modulator peptide prevents lung function decrease and corrects established inflammation in murine models of airway allergy[J]. Cells,2021,10(9):2468.

[17] WANG L J,YUAN X X,LI Z Y,et al. The role of macrophage autophagy in asthma:a novel therapeutic strategy [J]. Mediators Inflamm,2023,2023:7529685.

[18] 朱晓华,李秋根. 哮喘气道重塑中上皮间质转化及其分子调控[J]. 中南大学学报(医学版),2018,43(5):566-570.
ZHU X H,LI Q G. Epithelial mesenchymal transition in airway remodeling of asthma and its molecular regulation [J]. J Cent South Univ Med Sci,2018,43(5):566-570.

[19] 孙鹏,张倩. 细胞自噬和支气管哮喘[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2021,7(5):779-784.
SUN P,ZHANG Q. Cell autophagy and bronchial asthma [J]. J Nanjing Med Univ Nat Sci,2021,7(5):779-784.

[20] YOSHIE S,MURONO S,HAZAMA A. Approach for elucidating the molecular mechanism of epithelial to mesenchymal transition in fibrosis of asthmatic airway remodeling focusing on Cl^- channels[J]. Int J Mol Sci,2023,25(1):289.

[21] 张晓敏,王丕敏,王步青,等. 温针灸调控mTOR自噬信号在气道重塑中的作用[J]. 山西中医药大学学报,2023,24(3):261-266,343.
ZHANG X M,WANG P M,WANG B Q,et al. Role of needle-warming moxibustion in regulating mTOR autophagy signal in airway remodeling[J]. J Shanxi Univ Tradit Chin Med,2023,24(3):261-266,343.

[22] YU H Y,CHENG Y,ZHANG G R,et al. p62-dependent autophagy in airway smooth muscle cells regulates metabolic reprogramming and promotes airway remodeling[J]. Life Sci,2021,266:118884.

[23] PIROGOV A B,GASSAN D A,ZINOV'EV S S,et al. Destruction of the bronchial epithelium in patients with severe asthma according to different patterns of inflammation and cold airway hyperresponsiveness[J]. Ter Arkh,2019,91(3):31-35.

[24] ZHAO H Y,DONG F,LI Y H,et al. Inhibiting ATG5 mediated autophagy to regulate endoplasmic reticulum stress and $CD4^+$ T lymphocyte differentiation:mechanisms of acupuncture's effects on asthma[J]. Biomed Pharmacother,2021,142:112045.

[25] LIU J,CHEN Y,CHEN H,et al. Macrophage migration inhibitory factor exacerbates asthmatic airway remodeling via dynamin-related protein 1-mediated autophagy activation[J]. Respir Res. 2023,24(1):216.

[26] WANG S Y,WUNIQIEMU T,TANG W F,et al. Luteolin inhibits autophagy in allergic asthma by activating PI3K/Akt/mTOR signaling and inhibiting Beclin-1-PI3KC3 complex[J]. Int Immunopharmacol,2021,94:107460.

[27] 王重阳. 虎杖苷通过抑制P2X7R-NLRP3介导的自噬缓解哮喘气道炎症以及气道重塑[D]. 延吉:延边大学,2020.
WANG C Y. Polydatin can alleviate airway inflammation and airway remodeling in asthma by inhibiting autophagy mediated by P2X7R-NLRP3[D]. Yanji: Yanbian University,2020.

[28] TIRPUDE N V,SHARMA A,KUMARI M,et al. Vitexin restores lung homeostasis by targeting vicious loop between inflammatory aggravation and autophagy mediated via multiple redox cascade and myeloid cells alteration in experimental allergic asthma[J]. Phytomedicine,2022,96:153902.

[29] XU J F,YU Z Y,LI W. Kaempferol inhibits airway inflammation induced by allergic asthma through Nox4-mediated autophagy[J]. Hum Exp Toxicol, 2023, 42:9603271231154227.

[30] YANG L H,XIAO B,HOU L X,et al. Bioactive molecule icariin inhibited proliferation while enhanced apoptosis and autophagy of rat airway smooth muscle cells *in vitro* [J]. Cytotechnology,2019,71(6):1109-1120.

[31] SONG G H,ZHANG Y,YU S P,et al. Chrysophanol attenuates airway inflammation and remodeling through nuclear factor-kappa B signaling pathway in asthma[J]. Phytother Res,2019,33(10):2702-2713.

[32] ZHU X Y,CAO Y X,SU M Y,et al. Cycloastragenol alleviates airway inflammation in asthmatic mice by inhibiting autophagy[J]. Mol Med Rep,2021,24(5):805.

[33] HAN X,HU S Q,YANG Q,et al. Paeoniflorin ameliorates airway inflammation and immune response in ovalbumin induced asthmatic mice:from oxidative stress to autophagy[J]. Phytomedicine,2022,96:153835.

[34] LI H,BI Q Y,CUI H X,et al. Suppression of autophagy through JAK2/STAT3 contributes to the therapeutic action of rhynchophylline on asthma[J]. BMC Complement Med Ther,2021,21(1):21.

[35] CHEN X Y,LUO Y H,WANG M Q,et al. Wuhu decoction regulates dendritic cell autophagy in the treatment of respiratory syncytial virus(RSV)-induced mouse asthma by AMPK/ULK1 signaling pathway[J]. Med Sci Monit,2019,25:5389-5400.

[36] 丁伊,王孟清,罗银河,等. 五虎汤抑制STAT3蛋白调控树突细胞自噬治疗RSV诱发哮喘小鼠[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,7(9):9-18.
DING Y,WANG M Q,LUO Y H,et al. Wuhutang alleviates respiratory syncytial virus-induced asthma in mice

by inhibiting STAT3 protein and regulating dendritic cell autophagy[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 7(9): 9-18.

[37] 张鑫. 五虎汤通过PI3K/Akt/mTOR信号通路调节RSV诱导哮喘小鼠DCs自噬对T细胞增殖活化的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
ZHANG X. Wuhu decoction regulates the effect of RSV-induced DCs autophagy on T cell proliferation and activation through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2021.

[38] 李竹英, 孙丽丽, 李寒梅. 平喘颗粒对哮喘慢性持续期患者免疫功能的影响[J]. 中医药学报, 2021, 49(3): 72-75.
LI Z Y, SUN L L, LI H M. Effect of Pingchuan granule on immune function of patients with chronic persistent asthma[J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2021, 49(3): 72-75.

[39] 张潇予, 田春燕, 孙丽丽, 等. 平喘颗粒通过PERK信号通路介导的内质网应激抑制细胞自噬改善哮喘小鼠气道重塑的机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(9): 5104-5108.
ZHANG X Y, TIAN C Y, SUN L L, et al. Mechanism research of Pingchuan granules ameliorate airway remodeling in asthmatic mice by inhibiting autophagy through endoplasmic reticulum stress mediated by PERK signal pathway[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(9): 5104-5108.

[40] 张博达, 谢芳, 全亚林, 等. 三子养亲汤调节哮喘大鼠气道线粒体自噬相关基因BECN1 UVRAG的实验研究[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(11): 149-153.
ZHANG B D, XIE F, QUAN Y L, et al. Experimental study on the regulation of airway mitophagy-related gene BECN1 by Sanziyangqin decoction in asthmatic rats[J]. J Med Res, 2022, 51(11): 149-153.

[41] 任燕群, 王小乐, 刘桐, 等. 麻芍平喘汤通过PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制气道上皮细胞自噬[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 9(3): 88-95.
REN Y Q, WANG X L, LIU T, et al. Mashao Pingchuan Decoction inhibits autophagy in airway epithelial cells through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2023, 9(3): 88-95.

[42] 王心恒. 基于ROS/HMGB1/Beclin-1介导的细胞自噬研究平喘宁方缓解支气管哮喘气道炎症的作用机制[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
WANG X H. Study on the mechanism of relieving inflammation of bronchial asthma by anti-asthmatic prescription PCN based on ROS/HMGB1/Beclin-1-mediated autophagy[D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2021.

[43] WANG B, FAN X X, SUN Q W, et al. Xiaoqinglong decoction enhances autophagy to antagonist airway inflammation induced by cold in asthmatic rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 3943343.

[44] 金丽娜, 姜京植, 宋艺兰, 等. 鹿茸大补汤对支气管哮喘豚鼠的作用机制[J]. 中成药, 2022, 44(9): 2984-2988.
JIN L N, JIANG J Z, SONG Y L, et al. Mechanism of Antler dabu decoction on guinea pigs with bronchial asthma[J]. Chin Tradit Pat Med, 2022, 44(9): 2984-2988.

[45] 曹晓梅. 基于miRNA328-3p调控HMGB1通路介导细胞自噬研究阳和平喘颗粒对哮喘的作用机制[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
CAO X M. The action mechanism of Yanghe pingchuan granules based on miRNA328-3p regulation of the HMGB1 pathway mediated autophagy[D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2023.

[46] 常兴, 张庆祥, 刘燕, 等. 基于“肺阳虚”理论探析温阳化饮方对哮喘寒饮蕴肺证细胞自噬的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2): 650-654.
CHANG X, ZHANG Q X, LIU Y, et al. Study on the mechanism of Wenyang huayin decoction on autophagy of asthma cells with cold yin accumulating lung syndrome based on the theory of “lung yang deficiency”[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(2): 650-654.

[47] 向双娣, 程林辉, 喻强强, 等. 益气温阳护卫汤调控PI3K/Akt/mTOR自噬途径治疗支气管哮喘大鼠机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(14): 38-46.
XIANG S D, CHENG L H, YU Q Q, et al. Yiqi wenyang huwei decoction regulates PI3K/Akt/mTOR pathway to treat bronchial asthma in rats[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2023, 29(14): 38-46.

[48] 杨斌, 徐荣谦, 杨冬妹, 等. 加味芎蝎散对咳嗽变异性哮喘大鼠气道平滑肌中自噬蛋白表达的干预作用[J]. 中国中医急症, 2018, 27(9): 1505-1507, 1513.
YANG B, XU R Q, YANG D M, et al. Intervention effect of Jiawei xiongxie decoction on autophagy protein expression in airway smooth muscle of rats with cough variant asthma[J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2018, 27(9): 1505-1507, 1513.

（收稿日期：2024-03-19　修回日期：2024-07-23）
（编辑：孙　冰）