

· 中西医结合研究 ·

穴位疗法治疗支气管哮喘急性发作期的神经分子机制



扫二维码
查看原文

秦子雯¹, 王璐², 彭召云², 师瑞卿², 张琪², 陈玉娟²

【摘要】 支气管哮喘（以下简称哮喘）作为临床发病率较高的慢性呼吸道疾病之一，常通过急性发作的形式对患者的正常生活造成影响。哮喘的发病机制大致可分为气道免疫-炎症机制与神经调节机制，而炎症进展与神经调节亦可相互影响，进而共同参与疾病发展过程。近年来，随着呼吸道神经肽网相关研究的不断丰富，哮喘发病机制的研究重点逐渐由免疫-炎症机制转向神经调节机制。而穴位疗法作为以中医理论为指导的外治法之一，可有效缓解哮喘急性发作期的症状。本文以新兴的神经受体失衡学说为基础，探索穴位疗法治疗支气管哮喘急性发作期的神经分子机制，认为穴位疗法可精准作用于气道相关神经，双向调节相关神经分子的释放与表达，从而控制哮喘发作，在缓解患者病痛的同时提升其生活质量。

【关键词】 哮喘；急性发作期；穴位疗法；神经分子机制

【中图分类号】 R 562.25 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.302

Neuromolecular Mechanism of Acupoint Therapy in the Treatment of Acute Exacerbation of Bronchial Asthma QIN Ziwen¹, WANG Jun², PENG Zhaoyun², SHI Ruiqing², ZHANG Qi², CHEN Yujuan²

1. The First Clinical School of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China

Corresponding author: CHEN Yujuan, E-mail: chenyujuan66@126.com

【Abstract】 Bronchial asthma (hereinafter referred to as asthma), as one of the chronic respiratory diseases with high clinical incidence, often affects the normal life of patients in the form of acute attacks. The pathogenesis of asthma can be roughly divided into airway immune-inflammatory mechanism and neuromodulation mechanism, and inflammation progression and neuromodulation can also interact with each other, and then jointly participate in the development of the disease. In recent years, with the continuous enrichment of researches related to the respiratory neuropeptide network, the research focus of asthma pathogenesis has gradually shifted from immune-inflammatory mechanisms to neuromodulation mechanisms. As one of the external treatment methods guided by the theory of traditional Chinese medicine, acupoint therapy can effectively relieve the symptoms of acute asthma attack. Based on the emerging theory of neural receptor imbalance, this paper explores the neuromolecular mechanism of acupoint therapy in the treatment of acute exacerbation of bronchial asthma. It is believed that acupoint therapy can precisely act on the airway-related nerves and regulate the release and expression of related nerve molecules in both directions, thereby controlling the asthma attacks and improving the quality of life of patients while relieving their pain.

【Key words】 Asthma; Acute exacerbation; Acupoint therapy; Neuromolecular mechanism

“中国成人肺部健康研究”项目研究结果显示，我国20岁及以上成年人支气管哮喘（以下简称哮喘）患病率高达4.2%，患病人数约为4 570万；而城区哮喘总体控制率仅为28.5%，有21.0%的患者因未实现对哮喘症状的有效控制而导致病情反复^[1]。哮喘的治疗惯以控制炎症反应作为中心环节，但控制炎症反应的首选药物——糖皮质激素常因患者

用药方法不当而导致患者治疗依从性较低^[2]。哮喘在中医理论中可对应为“哮病”或“喘证”，因痰壅于肺，遇感而诱发所致，治疗除中药内治法外，还可配合应用以穴位治疗为核心的中医外治法。穴位疗法可通过多样化的临床操作形式，如针灸、穴位贴敷、埋线、艾灸等，对特定穴位施以不同形式及程度的刺激，其中以针灸为代表的穴位疗法多以宣肺平喘为治疗原则，以膻中、肺俞、天突穴为主穴，亦可配伍尺泽、丰隆、期门施行针刺，以求随证施治。长期临床观察发现，以穴位疗法为中心的中医综合外治法不仅安全、操作简便，且治疗哮喘的疗效显著^[3]。然而穴位疗法治疗哮喘的作用机制及作用原理尚未被完全阐明，而哮喘发病机制中的神经分子机制是现阶段的研究热点。与哮喘发病相关的

基金项目：山东省中医药科技发展计划项目（2019-0231）

1.250000山东省济南市，山东中医药大学第一临床医学院

2.250000山东省济南市，山东中医药大学第二附属医院呼吸与危重症医学科

通信作者：陈玉娟，E-mail: chenyujuan66@126.com

周围自主神经有非肾上腺素能非胆碱能 (non-adrenergic non-cholinergic, NANC) 神经、胆碱能神经、肾上腺素能神经, 其神经功能的病理性亢进或低下均可诱发病道高反应与可逆性气流受限; 另外, 第二信使环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、对cAMP有强依赖性的蛋白激酶A (protein kinase A, PKA)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 均可间接或直接地干预神经分子功能, 参与哮喘发作的病理过程^[4-5]。目前, 中医药减轻哮喘患者炎症反应的相关研究内容较为丰富, 而穴位疗法治疗哮喘的神经分子机制相关研究较为分散, 故本文基于近年来开展的相关动物实验及临床试验, 综述了穴位疗法治疗哮喘急性发作期的神经分子机制, 以期对穴位疗法治疗哮喘作用机制的研究提供参考。

1 哮喘发病的神经分子机制

NANC神经可分为抑制性非肾上腺素能非胆碱能 (inhibitive non-adrenergic non-cholinergic, i-NANC) 神经和兴奋性非肾上腺素能非胆碱能 (excitatory non-adrenergic non-cholinergic, e-NANC) 神经^[6]。i-NANC神经所释放的神经递质包括血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO)。VIP靶向受体在参与气道炎症反应的巨噬细胞、嗜酸粒细胞、中性粒细胞中广泛存在, 故VIP可通过调节细胞功能控制炎症递质的释放; 另一方面, VIP可抑制小凹蛋白1的表达及细胞外信号调节激酶1/2 (extracellular-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 信号通路的激活, 其通过激活cAMP-PKA信号转导通路而抑制气道平滑肌细胞增殖, 从而减缓或抑制气道重构^[7]。NO亦为i-NANC释放的重要神经分子, 目前大部分研究者认为, 正常水平的NO具有一定的扩张血管以及舒张气道平滑肌的作用, 可在一定范围内维持气道环境的稳定性; 而病理状态下, NO是一把“双刃剑”, 一方面, 诱导型一氧化氮合酶会产生过量的NO, 诱导活性氮的产生, 进而加剧气道炎症反应; 另一方面, NO本身具有抗病毒功能, 其可有效抑制引发哮喘急性发作的主要病毒——鼻病毒的复制及病毒相关细胞因子的释放, 从而制约哮喘症状的进一步发展^[8]。e-NANC神经可通过刺激因子作用于气道感觉神经末梢, 其局部可经轴反射逆行至感觉神经侧支, 继而释放P物质 (substance P, SP)、神经激肽A (neurokinin A, NKA)、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 等神经递质。其中SP、NKA的主要受体分别为神经激肽1受体 (neurokinin-1 receptor, NK-1R)、神经激肽2受体 (neurokinin-2 receptor, NK-2R), 其被激活的过程中可诱发或加重气道免疫反应; 此外, SP及NKA可激活作为化学感受型传入神经纤维的C神经纤维, 而被激活的C神经纤维亦可造成支气管痉挛, 诱发剧烈咳嗽^[9]。CGRP是参与哮喘病理过程的重要神经分子之一, 但在不同类型哮喘中的作用机制尚不明确, 目前认为CGRP水平升高与典型哮喘的发病密切相关^[10]。

胆碱能神经起始于迷走神经, 在支气管收缩过程中主要作为副交感神经起效, 其受外界刺激后可释放乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach), 促使神经节细胞去极化, 从而收缩

支气管平滑肌。胆碱能神经受体包括烟碱样受体 (N受体) 与毒蕈碱样受体 (M受体)。烟碱样乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ (alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor, nAChR $\alpha 7$) 作为功能稳定、表达丰富的N受体之一, 与多种神经功能有关, 可参与哮喘的发病。研究发现, 哮喘急性发作时机体胆碱能系统处于兴奋状态, 外周血CD₄⁺ T淋巴细胞中nAChR $\alpha 7$ 水平升高, 且与IL-4水平呈正相关, 与IFN- γ 水平呈负相关, 表明在烟碱的刺激下, N受体中的nAChR $\alpha 7$ 可参与免疫炎症过程, 与哮喘的急性发作关系密切^[11]。M受体为气管效应细胞受体, 研究证实, M1、M3亚型受体功能亢进、数量增多及M2亚型受体功能低下、数量减少均可能引发哮喘^[12]。肾上腺素能神经中的 α -肾上腺素受体功能亢进可导致气道炎症反应, 从而使血管通透性增加、气道炎症递质产生增多、平滑肌痉挛, 进而诱发哮喘; 而 β -肾上腺素受体的作用机制与之相反, 其被激活后可扩张血管及支气管, 从而缓解哮喘症状。长期气道炎症可导致 β -肾上腺素受体功能低下, 而长期应用 β -受体激动剂也会引发耐药性以及促使 β -肾上腺素受体自身抗体的产生, 在一定程度上限制 β -肾上腺素受体发挥功能^[12]。除此之外, cAMP/环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 信号通路、神经递质的表达亦对哮喘发作有较大影响, 其中cAMP可舒张支气管平滑肌并维持其功能, 亦可有效抑制肥大细胞脱颗粒及相关生物活性物质的释放; 而cGMP的作用机制与之相反, 可导致哮喘的发生。故cAMP与cGMP的平衡与拮抗状态、细胞膜受体功能亦是影响平滑肌细胞张力的重要因素^[13]。由此可见, 胆碱能神经及肾上腺素能神经产生的神经因子对哮喘发病有较大影响, 但因其作用机制多且冗杂, 仍需进行长期深入的探究, 以充分明确其具体作用靶点。

NGF作为一种在肺组织中广泛表达的多肽, 可通过调控多种蛋白质表达、调节细胞功能等特殊机制对气道的生理病理过程产生影响, 从而导致哮喘发作^[5]。NGF在哮喘病理过程中的主要功能是调控神经肽的表达和释放, 一方面, 其被传送到脊髓背根节细胞后可促进SP等物质的合成, SP神经突触分泌后可引起气道神经源性炎症, 反之炎症反应又可促进NGF的合成与分泌; 另一方面, 敏感性递质作为沟通免疫细胞与致敏神经元 (如组胺、细胞因子等炎症递质)、NGF之间的桥梁, 可辅助建立NGF与致敏神经元之间的联系, 故异常水平的NGF可间接诱发炎症反应, 而炎症反应同样能够促进肥大细胞的生成, 促使肥大细胞分泌NGF。刘晓湘等^[14]利用豚鼠构建哮喘模型, 经反复实验后发现NGF可增加内脏感觉传入部位 (下呼吸道和感觉神经节等) CGRP表达水平, 可在多种神经分子的共同作用下导致哮喘的急性发作。与此同时, 一些动物实验通过构建哮喘小鼠模型, 并与对照组小鼠进行对比, 发现过量NGF可导致小鼠产生过量的神经激肽类物质, 致使神经兴奋性增高、神经递质生成加快、气道内神经纤维水平增高, 造成气道平滑肌痉挛及气道高反应, 最终导致气道重构^[15-18]。李秋根等^[19]通过干预实验发现, NGF及脑源性神经营养因子可能诱发大鼠哮喘病症或加重其病情; 也有实验表明, 予以豚鼠外源性NGF后可引发支气管对组胺的高反应性^[20-21]。

综上，哮喘发病的神经机制见图1。

2 穴位疗法治疗哮喘急性发作期的神经分子机制

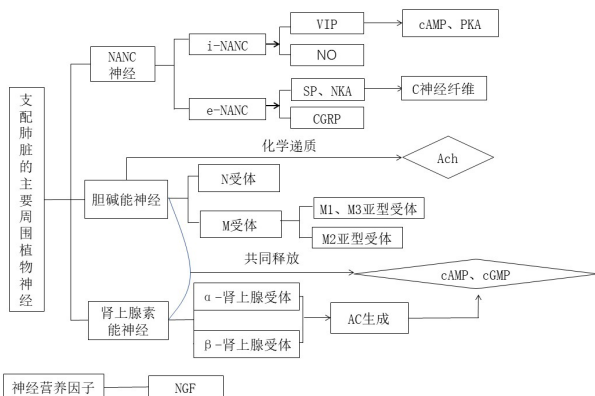
2.1 穴位疗法对NANC神经释放的神经激肽的调节 支气管神经纤维及其释放的神经递质可针对性地作用于黏膜下受体、支气管上皮细胞、支气管黏膜微血管、平滑肌细胞及炎症细胞，从而参与哮喘的发病。传出神经中的NANC神经对哮喘病情的影响格外明显，由i-NACA神经释放的VIP可缓解气道高反应性，而e-NANC神经释放的SP、NKA、CGRP等神经因子可导致支气管平滑肌收缩，继而诱发或加重哮喘症状^[22]。周玉林等^[23]应用辣椒过氧化酶逆行传递法进行动物实验，发现家兔的肺俞穴与交感干（交感神经颈下节、胸部第二至第四椎旁节）存在广泛联系，这为穴位疗法可调控周围自主神经功能提供了有力佐证。李博林等^[24]对哮喘患者进行以“冬病夏治”理念为指导的三伏贴治疗（即在双肺俞穴等穴位贴敷具有补肺益气功效的药物），结果发现患者血浆IgA、IgG、干扰素 γ （interferon- γ ，IFN- γ ）水平升高，SP水平降低，推测穴位疗法通过降低SP水平、抑制IgE的生成而维持气道环境的长期稳定，进而延长哮喘发作周期，减少哮喘发作。研究发现，哮喘患者在夏季选用辛温宣肺药物进行穴位施灸后，其体内VIP水平升高、SP水平下降，肺功能明显改善，推测穴位贴敷疗法具有抑制气道神经源性炎症的作用，将中药制剂融于穴位疗法可明显提高治疗效果^[25]。此外，研究表明，针刺哮喘大鼠喘敏点、定喘穴与肺俞穴可在不同程度上缓解其哮喘症状，这与针灸疗法在抑制血浆SP表达的同时，可有效升高VIP水平有关，推测穴位疗法的具体选穴可能对哮喘治疗效果产生影响^[26]。研究发现，对哮喘大鼠肺俞穴施以艾灸疗法后，大鼠局部皮肤VIP水平升高、SP水平降低^[27]，故笔者推测穴位疗法治疗哮喘的神经分子靶点可能与特定穴位所处的不同解剖位置有关。以人体肺俞穴为例，其位于第三胸椎两旁，直接刺激该穴位可能对NANC神经及小

部分传入神经的功能产生影响，从而可靶向调控其神经肽类物质的分泌，最终减轻气道炎症反应。还有研究发现，将甘遂、细辛、白芥子等药研末并贴敷于双肺俞穴，具有提高大鼠局部皮下组织及肺组织中VIP水平、抑制SP等神经肽类物质生成的作用，且单药应用效果明显差于三药同用，推测中药配伍及其用量对于穴位贴敷治疗效果具有一定影响^[28]。

综上，穴位疗法可减少哮喘急性发作期患者SP等神经激肽的分泌，促进VIP的表达，从而缓解咳嗽症状，达到治疗效果，这不失为一种新颖的治疗哮喘的思路。但其具体选穴、中药配伍及用量对治疗效果有一定影响，应综合考虑患者体质、耐受程度与时间条件，选择适宜的穴位疗法，选取手太阴肺经穴位、手阳明大肠经上的相应腧穴进行治疗，同时可采用辛温宣肺的中药进行合理配伍，以争取获得最好的治疗效果。

2.2 穴位疗法对胆碱能神经、肾上腺素能神经释放的神经因子及其受体的调节 胆碱能神经释放的Ach可诱发炎症反应和气道重塑，从而参与哮喘的发病过程^[29]，胆碱能神经受体中的N受体在哮喘发病中的作用尚不明确，M型受体中的M1、M3亚型受体可诱发支气管平滑肌痉挛，而M2亚型受体可维持平滑肌功能稳定^[30]。肾上腺素能神经受体中过量的 α -肾上腺素受体可激发气道高反应性，而 β -肾上腺素受体可松弛支气管平滑肌，维持支气管内环境的稳定^[12]。此外，胆碱能神经及肾上腺素能神经释放的cAMP可稳定气道功能，而cGMP可诱导哮喘发生^[13]。研究发现，哮喘大鼠肺组织中M1、M3亚型受体表达亢进，而M2亚型受体表达减弱，这证实了M亚型受体表达情况与哮喘发作具有紧密联系；针刺大鼠肺俞穴后发现M1、M3亚型受体水平降低，而M2亚型受体水平升高，表明穴位刺激对调节M受体平衡具有重要意义^[31]。研究发现，针刺手法（提插、捻转等）对神经产生的牵拉刺激，可有效作用于 β_2 -肾上腺素受体（ β_2 -adrenoreceptor， β_2 -AR），缓解哮喘症状；若切断大鼠神经，则无法缓解哮喘症状；由此可推论穴位刺激疗法的作用靶点为机体神经系统，针刺刺激产生后机体将经历复杂的反应过程，最终达到治疗效果^[32]。还有研究发现，穴位敷贴对肾上腺素能神经受体的异常分泌具有调节作用，其可在兴奋功能低下的 β -肾上腺素受体的同时抑制亢进的 α -肾上腺素受体，促进腺苷酸环化酶（adenylate cyclase，AC）的生成，从而提高cAMP/cGMP比值^[33]。刘建平^[34]应用氨茶碱透皮制剂处理哮喘小鼠肺俞、膻中穴等穴位后发现，小鼠血浆cAMP水平与cGMP水平分别在处理穴位2、7 h后恢复正常，证实针灸疗法针对心环核苷酸水平确有调节作用。研究发现，应用穴位贴敷疗法后的哮喘患儿血浆cAMP升高、cGMP降低，cAMP/cGMP比值趋于正常^[35]，应用针刺疗法的哮喘患者血cAMP水平明显升高且cAMP/cGMP比值增高^[36]。以上临床研究进一步证明了穴位疗法可有效改善肾上腺皮质功能，通过调节机体神经分子的表达和功能而缓解支气管平滑肌痉挛，恢复黏膜腺体的生理功能，从而有效控制哮喘发作。

综上，穴位疗法可抑制哮喘急性发作期患者胆碱能神经、肾上腺素能神经受体的异常表达，对受体的抑制或亢进



注：NANC=非肾上腺素能非胆碱能，i-NANC=抑制性非肾上腺素能非胆碱能，e-NANC=兴奋性非肾上腺素能非胆碱能，VIP=血管活性肠肽，NO=一氧化氮，cAMP=第二信使环磷酸腺苷，PKA=蛋白激酶A，SP=P物质，NKA=神经激肽A，CGRP=降钙素基因相关肽，Ach=乙酰胆碱，cGMP=环磷酸鸟苷，AC=腺苷酸环化酶，NGF=神经生长因子

图1 哮喘发病的神经机制
Figure 1 Neurological mechanism of asthma

状态具有良好的调节作用,还可增高cAMP/cGMP比值,从而实现机体神经功能的整体调控。

2.3 穴位疗法对NGF的调节 NGF的表达水平与分子功能与肺炎炎症细胞、气道神经及平滑肌的作用状态关系密切,其是调节肺功能状态的重要物质。作为关联肺组织与神经系统的一种神经源性炎症递质,NGF与NANC释放的神经肽、炎症递质等相互影响,常以恶性循环的方式参与哮喘的发生发展过程,故NGF也是控制哮喘发作的重要靶点。近年来研究发现,穴位疗法可有效调节NGF等神经分子的释放与表达^[37-41]。临床试验证实,对哮喘急性发作期患者实施针刺(选取定喘、肺俞、鱼际、孔最等穴)并留针,可有效促使基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、辅助性T细胞(helper T cell, Th)1/Th2、NGF恢复至正常水平,且留针20 min时对肺功能的改善效果最佳,可与沙丁胺醇取得相同的治疗效果,该试验对针灸治疗哮喘急性发作期的临床疗效给予了充分肯定,且提示应用穴位疗法可避免长期应用 β -受体激动剂带来的不良反应及耐药性^[37]。蔡琪等^[38]对哮喘患者应用穴位敷贴疗法,发现这可有效降低患者NGF水平,升高VIP水平,推测该疗法可能通过调节Th1/Th2失衡状态,抑制非特异性抗原抗体反应及炎症细胞凝聚,从而减轻炎症反应。动物实验发现,悬灸哮喘大鼠大椎穴可有效降低其支气管肺泡灌洗液中NGF、SP、NKA、神经激肽B(neurokinins B, NKB)、CGRP等神经肽物质含量,说明穴位疗法可抑制由NGF介导的神经源性炎症反应,阻断炎症信号传导通路,从而调节细胞免疫,以此达到治疗哮喘的目的;而文中所提到的“个体化饱和灸量”概念亦对悬灸的临床操作具有指导意义^[39]。研究发现,接受穴位埋线的哮喘豚鼠血浆中NGF、促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)、嗜酸细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)水平明显降低^[40],而接受“药穴同用”的伏九贴膏治疗的哮喘小鼠NGF及其高亲和力受体——酪氨酸激酶受体A(tyrosine kinase receptor A, TrKA)的表达明显降低^[41],证实穴位疗法可通过调控NGF的表达,间接影响众多神经因子的释放,从而恢复Th1/Th2平衡,减轻哮喘炎症反应。

综上,NGF与受其调控的众多受体共同参与哮喘的气道炎症反应,穴位疗法可通过干预NGF的表达与功能,间接降低免疫相关细胞因子水平,从而减轻气道炎症反应,这对于存在糖皮质激素抵抗的哮喘患者的治疗具有重要意义。

3 小结及展望

综上所述,穴位疗法可针对性地作用于与哮喘发作有关的神经分子,其作用机制为激活肾上腺素能神经功能,表现为激动 β -肾上腺素受体或抑制 α -肾上腺素受体;抑制迷走神经功能,表现为降低M1、M3亚型受体水平,升高M2亚型受体水平;降低C₇~T₅段脊神经内NKA、SP、NGF水平,提高VIP水平、cAMP/cGMP比值,使异常的病理性指标恢复正常,从而缓解支气管痉挛,抑制炎症反应。穴位疗法的作用机制并非靶向单一的神经分子,且某些神经分子如NO在哮喘发病中的作用机制尚不明确,故推测穴位疗法对机体神经分

子的叠加影响及分子间的相互作用可能是其治疗疾病的根本原理。穴位疗法调节cAMP/cGMP比值的独特作用方式亦启发研究者在未来的临床与科研实践中,不仅可根据单一指标变动情况来推断中医疗法的效果,而应基于中医疗法特殊的良性、双向协调机制,积极运用现代科技手段阐明穴位疗法治疗哮喘的作用原理,为哮喘的预防与治疗提供多样化方案。

作者贡献:王璐、彭召云、陈玉娟进行文章的构思与设计;秦子雯、王璐、张琪进行文章的可行性分析;秦子雯、陈玉娟进行文献/资料收集;秦子雯、彭召云进行文献/资料整理;秦子雯撰写论文;秦子雯、王璐、彭召云、师瑞卿、陈玉娟进行论文的修订;王璐、陈玉娟负责文章的质量控制及审校;陈玉娟对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] WANG C, XU J Y, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
- [2] HENDERSON I, CAIAZZO E, MCSHARRY C, et al. Why do some asthma patients respond poorly to glucocorticoid therapy? [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105189. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105189.
- [3] 鲁宗民,艾炳蔚,刘成勇,等.近10年穴位贴敷治疗支气管哮喘作用机制研究概况[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(6): 242-244. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2021.06.067.
- [4] YIN L M, DUAN T T, ULLOA L, et al. Ezrin orchestrates signal transduction in airway cells [J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2018, 174: 1-23. DOI: 10.1007/112_2017_4.
- [5] LIU P Y, LI S, TANG L L. Nerve growth factor: a potential therapeutic target for lung diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9112. DOI: 10.3390/ijms22179112.
- [6] 刘龙群,徐丽华.穴位疗法治疗哮喘[J]. *吉林中医药*, 2010, 30(12): 1070-1071. DOI: 10.13463/j.cnki.jlzy.2010.12.025.
- [7] WANG J, SHANG Y X, CAI X X, et al. Vasoactive intestinal peptide inhibits airway smooth muscle cell proliferation in a mouse model of asthma via the ERK1/2 signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 364(2): 168-174. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.01.042.
- [8] YATERA K, MUKAE H. Possible pathogenic roles of nitric oxide in asthma [J]. *Respir Investig*, 2019, 57(4): 295-297. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.03.007.
- [9] LI M, ZHONG X, XU W T. Substance P promotes the progression of bronchial asthma through activating the PI3K/AKT/NF- κ B pathway mediated cellular inflammation and pyroptotic cell death in bronchial epithelial cells [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(20): 2179-2191. DOI: 10.1080/15384101.2022.2092166.
- [10] 俞茹云,王彤,殷凯生,等.支气管哮喘大鼠肺内非肾上腺素能非胆碱能神经分布及神经肽含量的相关性研究[J]. *中华哮喘杂志(电子版)*, 2009, 3(3): 185-188. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3911.2009.03.006.
- [11] 陈鲁媛,刘志刚,李玉红.烟碱样乙酰胆碱受体 α 7在支气

- 管哮喘患儿外周血CD₄⁺T淋巴细胞中的表达 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31 (11): 803-805. DOI: 10.3321/j.issn:1001-0939.2008.11.002.
- [12] MATERA M G, PAGE C P, CALZETTA L, et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators revisited [J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72 (1): 218-252. DOI: 10.1124/pr.119.018150.
- [13] BHAT A, RAY B, MAHALAKSHMI A M, et al. Phosphodiesterase-4 enzyme as a therapeutic target in neurological disorders [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105078. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105078.
- [14] 刘晓湘, 曹德寿, 齐金萍, 等. 神经生长因子对哮喘豚鼠内脏感觉传入部位MMP-2表达的影响 [J]. 解剖科学进展, 2006, 12 (1): 38-41, 101. DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2006.01.014.
- [15] 曹足, 潘频华, 谭洪毅, 等. 抗神经生长因子抗体对支气管哮喘小鼠肺组织自噬水平的影响 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37 (7): 507-511. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.07.006.
- [16] 张静, 刘剑波. 神经生长因子对哮喘小鼠肺组织γ-氨基丁酸A受体表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29 (3): 247-250. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2013.03.006.
- [17] 王巧玲, 陈金龙, 齐金萍, 等. 神经生长因子在实验性支气管哮喘小鼠发病中上调磷脂酶C-γ表达 [J]. 国际呼吸杂志, 2009, 29 (1): 9-12, 封3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2009.01.003.
- [18] 刘玉丽, 曹国龙, 简俊杰, 等. NGF对哮喘小鼠气道阻力和肺组织Akt/PKB表达的影响 [J]. 解剖科学进展, 2006, 12 (4): 304-306, 插2. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2947.2006.04.005.
- [19] 李秋根, 王爱平, 夏莺, 等. 支气管哮喘大鼠肺内神经营养因子对气道高反应性影响的研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11 (1): 31-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2012.01.008.
- [20] FROSSARD N, FREUND V, ADVENIER C. Nerve growth factor and its receptors in asthma and inflammation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 500 (1/2/3): 453-465. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.07.044.
- [21] CALZA L, GIARDINO L, GIULIANI A, et al. Nerve growth factor control of neuronal expression of angiogenetic and vasoactive factors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98 (7): 4160-4165. DOI: 10.1073/pnas.051626998.
- [22] 刘翱, 李平升, 张志基, 等. 非肾上腺素能非胆碱能神经在哮喘发病中的作用 [J]. 中华内科杂志, 1993, 32 (4): 223-225.
- [23] 周玉林, 吴泽民. 应用辣根过氧化物法研究家兔肺俞穴 [J]. 长春中医学院学报, 1990 (4): 59.
- [24] 李博林, 王亚利, 杨倩, 等. 冬病夏治穴位贴敷疗法对非急性发作期支气管哮喘患者神经-内分泌-免疫网络系统的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37 (1): 68-71. DOI: 10.7661/CJIM.2017.01.0068.
- [25] 戴文军, 赖新生. 天灸疗法对支气管哮喘患者血浆SP和VIP含量的影响 [J]. 针刺研究, 2001, 26 (2): 134-137. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0607.2001.02.013.
- [26] 刘智斌, 牛晓梅. 针推敏点对支气管哮喘大鼠血清IL-4、血浆Sp及VIP含量的影响 [J]. 陕西中医学院学报, 2008, 31 (1): 41-43.
- [27] 张国山, 邱冉冉, 潘江, 等. 艾灸对哮喘大鼠“肺俞”穴局部皮肤中组胺和神经肽的影响 [J]. 针刺研究, 2020, 45 (2): 117-121. DOI: 10.13702/j.1000-0607.190499.
- [28] 王艳宏, 樊建, 赵娟萍, 等. 白芥子散及其拆方对过敏性哮喘大鼠神经肽的影响 [J]. 中成药, 2019, 41 (9): 2223-2228. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.09.044.
- [29] CAZZOLA M, CALZETTA L, MATERA M G. Long-acting muscarinic antagonists and small airways in asthma: which link? [J]. *Allergy*, 2021, 76 (7): 1990-2001. DOI: 10.1111/all.14766.
- [30] CAZZOLA M, ROGLIANI P, MATERA M G. The latest on the role of LAMAs in asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146 (6): 1288-1291. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.06.014.
- [31] 刘玉丽, 张立德, 刘海涛, 等. “肺俞”穴对支气管哮喘大鼠血清促肾上腺皮质激素的影响 [J]. 解剖科学进展, 2017, 23 (6): 555-557. DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2017.06.001.
- [32] 宁德春, 梁才雄, 黄翠琼, 等. 穴位疗法治疗哮喘概况 [J]. 中国医学创新, 2013, 10 (22): 162-164. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2013.22.079.
- [33] 庞存生, 居海宇, 张子理. 中西医结合“冬病夏治”方法治疗支气管哮喘64例疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 1999, 6 (3): 114. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.1999.03.006.
- [34] 刘建平, 杨彬, 冯泽君. 氨茶碱透皮制剂的穴位效应研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27 (4): 37-41. DOI: 10.3321/j.issn:1006-2157.2004.04.013.
- [35] 王晓燕, 武琪琳, 刘玲, 等. 传统穴+神阙穴三伏贴敷防治小儿哮喘相关实验室指标的研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26 (1): 144-146. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2015.01.058.
- [36] 杨剑波, 徐清恒. 针药并用治疗支气管哮喘96例观察 [J]. 新疆中医药, 2006, 24 (3): 36-37. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3931.2006.03.024.
- [37] 韩健, 芦珊珊, 肖俊艳, 等. 针刺治疗支气管哮喘急性发作的多靶点效应研究 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33 (8): 3713-3715.
- [38] 蔡琪, 孙钢. “三伏贴”防治支气管哮喘及对神经免疫相关细胞因子的影响 [J]. 福建中医药, 2019, 50 (1): 8-10. DOI: 10.13260/j.cnki.jfjtem.011757.
- [39] 张伟, 焦琳, 熊俊. 悬灸“大椎”穴不同灸量对哮喘大鼠神经源性炎症反应的影响 [J]. 针刺研究, 2015, 40 (5): 388-391. DOI: 10.13702/j.1000-0607.2015.05.009.
- [40] 蒋诗超. 简易穴位埋线法对哮喘豚鼠神经-内分泌-免疫网络调节作用的实验研究 [D]. 贵州: 贵阳中医学院, 2010.
- [41] 白晓红, 盛小丹, 刘芳, 等. 伏九贴膏对哮喘小鼠NGF/TrKA及相关炎症因子表达的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29 (6): 51-56, 111. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.06.009.

(收稿日期: 2022-07-27; 修回日期: 2022-09-20)

(本文编辑: 崔丽红)