

## 临床研究

大柴胡汤治疗痰瘀互结型支气管哮喘的临床疗效及其对外周血清白细胞介素-8 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  的影响

孙雪松 王吉元 李树斌 陈冬梅

(中国中医科学院广安门医院南区,北京,102600)

**摘要** 目的:观察大柴胡汤治疗痰瘀互结型支气管哮喘的临床疗效。方法:选取2016年1月至2017年3月中国中医科学院广安门医院南区收治的痰瘀互结型支气管哮喘患者80例,采用随机数表法分为2组,每组40例,对照组脱落1例,完成39例,中药组完成40例。其中中药组给予大柴胡汤加味治疗;对照组根据病情分级给予常规西药吸入治疗。观察2组中医症状积分、ACT评分、肺功能变化并观察临床疗效。同时测定2组治疗前后血清TNF- $\alpha$ 及IL-8水平。结果:2组经治疗后中医证候积分、哮喘控制测试评分表(ACT)评分、肺功能均得到明显改善。中药组在中医症状积分方面改善更明显。经治疗后患者血清中TNF- $\alpha$ 及IL-8水平均有明显下降。结论:应用大柴胡汤加味治疗痰瘀互结型支气管哮喘疗效确切,考虑其作用机制可能与抑制炎症反应有关。

**关键词** 支气管哮喘;大柴胡汤;中医药治疗;痰瘀互结;白细胞介素-8;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;临床观察;气道重塑

**Clinical Observation of Dachaihu Decoction in Treating Intermin-Gled Phlegm and Blood Stasis Type of Bronchial Asthma and Effects on TNF- $\alpha$  and IL-8 of Peripheral Serum**

Sun Xuesong, Wang Jiyuan, Li Shubin, Chen Dongmei

(The South Branch of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medicine, Beijing 102600, China)

**Abstract Objective:** To observe clinical effects of Dachaihu Decoction on bronchial asthma with intermin-gled phlegm and blood stasis syndrome. **Methods:** A total of 80 cases of patients with bronchial asthma with intermin-gled phlegm and blood stasis syndrome in the outpatient and ward department of respiration in our hospital were randomly divided into 2 groups, with 40 cases in each group. 1 patient fell off from control group, so 39 cases were finished in control group, and 40 cases in treatment group. The treatment group was treated with Dachaihu Decoction. The control group was given the conventional Western medical treatment according to conditions. The changes of symptom score, ACT score, pulmonary function, and clinical efficacy were observed. Serum TNF- $\alpha$  and IL-8 concentrations were measured before and after treatment in 2 groups. **Results:** After treatment, both groups had marked improvements on symptom scores, ACT scores and pulmonary function. Treatment group had more pronounced effects on symptom scores. After treatment, the serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-8 in patients were significantly decreased. **Conclusion:** It is confirmed that Dachaihu Decoction on the treatment asthma is efficacious. The mechanism may be related to the inhibition of inflammatory reaction.

**Key Words** Bronchial asthma; Dachaihu Decoction; Traditional Chinese medicine treatment; Intermin-gled phlegm and blood stasis; IL-8; TNF- $\alpha$ ; Clinical observation; Airway remodeling

中图分类号:R289.5;R562 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.11.012

支气管哮喘是临床上十分常见的呼吸系统疾病,目前认为本病是一种慢性气道炎性反应疾病,这种气道慢性炎性反应由多种细胞和细胞因子参与作用,并导致气道高反应性。而气道高反应性可引起气急、喘息、咳嗽等症状反复发作,尤其在夜间和清晨加剧。病情常反复发作,迁延难愈。西医治疗本病主要以吸入激素及支气管扩张药物为主,但哮喘

复发率仍居高不下,给患者及其家庭带来较重精神负担和经济负担。中医对于哮喘的认识属于“哮喘”“喘证”“咳嗽”等范畴,采用辨证论治方法治疗本病有较多成功经验<sup>[1]</sup>。我们应用大柴胡汤治疗痰瘀互结型哮喘取得较好疗效。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2017年3月

基金项目:中国中医科学院广安门医院南区院级课题(Y2015-03)

作者简介:孙雪松(1980.02—),女,硕士,主治医师,研究方向:呼吸系统疾病中医药防治,E-mail:34898714@qq.com

通信作者:王吉元(1981.02—),男,博士,主治医师,研究方向:内科疾病中医药防治,E-mail:wjymingy@126.com

在我院就诊的患者 80 例作为观察对象,按照随机数表法随机分为观察组和对照组,每组 40 例。结果失访 1 例,最终完成观察者中药组 40 例,男 20 例,女 20 例;平均年龄( $51.98 \pm 11.11$ )岁;对照组 39 例,男 17 例,女 22 例;平均年龄( $51.50 \pm 12.28$ )岁。2 组一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参考由中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制定的《支气管哮喘防治指南》(2008 年)为依据<sup>[2]</sup>。1)反复发作喘息、气急、胸闷或咳嗽,多与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激以及病毒性上呼吸道感染、运动等有关。2)发作时在双肺可闻及散在或弥漫性,以呼气相为主的哮鸣音,呼气相延长。3)上述症状和体征可经治疗缓解或自行缓解。4)除外其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷和咳嗽。5)临床表现不典型者(如无明显喘息或体征),应至少具备以下 1 项试验阳性:支气管激发试验或运动激发试验阳性;支气管舒张试验阳性第一秒钟呼气容量( $FEV_1$ )增加 $\geq 12\%$ ,且  $FEV_1$  增加绝对值 $\geq 200$  mL;呼气流量峰值(Pulsed Electric Fields, PEF)日内(或 2 周)变异率 $\geq 20\%$ 。符合 1)~4)条或 4)、5)条者,可以诊断为哮喘。

1.2.2 中医辨病辨证标准 参照《支气管哮喘中医诊疗专家共识》<sup>[3]</sup>及《中药新药临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>共同制定。辨病要点:1)多与先天禀赋有关,家族中可有哮喘病史。常由气候突变、饮食不当、情志失调、劳累等因素诱发。2)呈反复发作性。多突然发作,可见鼻痒、喷嚏、咳嗽、胸闷等先兆。喉中哮鸣有声、呼吸困难、不能平卧,甚至面色苍白、唇甲发绀,约数分钟、数小时后缓解。甚至在大发作时持续难平,出现喘脱。3)平时可如常人,或稍感疲劳、纳差。但病程日久,反复发作,导致正气亏虚,可出现动则气喘等。辨证要点:参考《中药新药临床研究指导原则》痰浊兼夹血瘀证。痰浊:1)喘促或咳嗽或胸闷、气短;2)喉中痰鸣;3)痰多、白黏或轻稀;4)胃脘痞满;5)纳呆或食少;6)肢体困倦;7)舌苔白腻,或脉滑或弦滑。符合 1)~3)中 2 项,加 4)~5)中 2 项。血瘀:1)面色紫暗;2)唇甲发绀;3)舌质紫暗或有瘀斑、瘀点;4)舌下静脉迂曲粗大。符合以上 4 项中的 1 项。

1.3 纳入标准 1)符合西医诊断标准。2)符合中医辨病辨证要点。3)患者同意加入临床研究,并签

署知情同意书。

1.4 排除标准 排除不符合上述诊断标准或合并其他严重疾病如脊柱畸形,严重鼻部疾病,严重心肺功能不全,支气管哮喘重度发作需入住 ICU 者;精神疾患不能配合者。

1.5 治疗方法 2 组均给予沙丁胺醇气雾剂(葛兰素史克,生产批号:SP2F)按需使用。中药组给予大柴胡汤加味口服治疗(我院药剂科统一煎煮,松兰饮片厂及本草方源):柴胡 15 g、黄芩 9 g、半夏 9 g、枳实 12 g、白芍 12 g、大枣 10 g、大黄 6 g、生姜 9 g、细辛 3 g、麻黄 6 g、牡丹皮 9 g、桃仁 9 g。1 剂/d,水煎服,分 2~3 次温服。对照组根据哮喘分级治疗标准给予布地奈德气雾剂(鲁南贝特制药有限公司生产,生产批号:53160709)或沙美特罗氟替卡松粉(葛兰素史克,生产批号:U84X,WA2L)吸入治疗。2 组治疗 8 周,合并感染者,按需应用抗生素,其中中药组有 15 例,对照组有 16 例应用抗生素治疗,疗程均不超过 7 d。

1.6 观察指标 观察并记录 2 组治疗前后中医证候积分、生命质量评分、肺功能如第一秒用力呼气容积( $FEV_1$ )、用力肺活量(FVC)、呼气峰流速(PEF)等。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法对 2 组治疗前后血清学白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )进行测定。试剂购于依科赛生物科技(太仓)有限公司。生产批号:IL-8(21E358),TNF- $\alpha$ (21E357)。

1.7 疗效判定标准 临床控制:哮喘症状完全缓解,偶有轻度发作不需用药, $FEV_1$  或 PEF 增加量 $> 35\%$ 或治疗后  $FEV_1$  或 PEF 达到 80% 预计值 PEF 昼夜波动率 $< 20\%$ ;显效:哮喘发作较治疗前明显减轻, $FEV_1$  或 PEF 增加量 25%~35%或治疗后  $FEV_1$ 、PEF 达到预计值的 60%~79%,PEF 昼夜波动率 $< 20\%$  仍需药物治疗;好转:哮喘症状减轻  $FEV_1$  或 PEF 增加量 15%~24% 仍需药物治疗;无效:临床症状和  $FEV_1$  或 PEF 测定值无改善或反而加重。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

经治疗 2 组在中医症状积分、ACT 评分、肺功能方面均有明显改善,治疗后 IL-8、TNF- $\alpha$  较前均有降低。

表 1 2 组患者中医症状积分及 ACT 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	症状积分	治疗前后差	ACT 评分	治疗前后差
对照组 (n = 39)				
治疗前	30.46 ± 6.20	15.59 ± 4.57	8.25 ± 2.57	9.74 ± 2.54
治疗后	14.87 ± 5.18*		18.00 ± 2.12*	
中药组 (n = 40)				
治疗前	30.45 ± 5.56	22.55 ± 4.85 <sup>△</sup>	8.97 ± 2.61	10.20 ± 2.76
治疗后	7.90 ± 3.72* <sup>△</sup>		19.18 ± 2.71*	

注:与本组治疗前比较,\*P<0.05;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup>P<0.05

2.1 2 组中医症状积分及 ACT 评分比较 2 组患者中医症状积分及 ACT 评分治疗前差异无统计学意义(P>0.05),与治疗前比较,治疗后 2 组患者中医症状积分及 ACT 评分均有不同程度改善(P<0.05),中药组中医症状积分改善比对照组更明显(P<0.05)。见表 1。

2.2 2 组肺功能比较 2 组肺通气功能治疗前差异无统计学意义(P>0.05),与治疗前比较,治疗后 2 组肺通气功能均有不同程度改善(P<0.05),中药组肺通气功能改善比对照组更明显(P<0.05)。见表 2。

表 2 2 组肺通气功能比较( $\bar{x} \pm s$ ,%)

组别	FVC	FEV <sub>1</sub>	PEF
对照组 (n = 39)			
治疗前	55.98 ± 11.08	46.58 ± 12.68	43.37 ± 10.43
治疗后	76.44 ± 16.34*	76.48 ± 15.11*	68.45 ± 12.74*
中药组 (n = 40)			
治疗前	53.27 ± 11.92	44.37 ± 14.89	42.84 ± 10.53
治疗后	74.49 ± 16.00* <sup>△</sup>	73.80 ± 16.53* <sup>△</sup>	72.91 ± 8.49* <sup>△</sup>

注:与本组治疗前比较,\*P<0.05;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup>P<0.05

2.3 2 组临床疗效比较 治疗后 2 组临床疗效差异有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

表 3 2 组临床疗效比较

组别	临床控制 (例)	显效 (例)	好转 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
对照组 (n = 39)	25	4	4	6	84.61
中药组 (n = 40)	32	5	1	2	95.00*

注:与对照组治疗后比较,\*P<0.05

表 4 2 组血清 TNF-α 及 IL-8 比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	IL-8	TNF-α
对照组 (n = 39)		
治疗前	97.76 ± 51.11	66.68 ± 29.02
治疗后	68.26 ± 44.00*	50.24 ± 23.97*
中药组 (n = 40)		
治疗前	101.31 ± 53.58	62.59 ± 30.14
治疗后	78.62 ± 47.18* <sup>△</sup>	47.32 ± 25.90* <sup>△</sup>

注:与本组治疗前比较,\*P<0.05;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup>P<0.05

2.4 2 组血清 TNF-α 及 IL-8 比较 2 组血清 TNF-α 及 IL-8 差异无统计学意义(P>0.05),与治疗前比较,治疗后 2 组血清 TNF-α 及 IL-8 均有不同程度改善(P<0.05),中药组肺血清 TNF-α 及 IL-8 改善比对照组更明显(P<0.05)。见表 4。

### 3 讨论

支气管哮喘属中医“哮病”“喘证”“咳嗽”等范畴。通常认为哮喘病因为宿痰伏肺,遇诱因引触,导致痰阻气道,肺气上逆所致的发作性痰鸣气喘疾患。《证治汇补》书言“哮即痰喘之久而常发者。因内有壅塞之气,外有非时之感,膈有胶固之痰,三者相合,闭拒气道,搏击有声,发为哮病”,提出哮病以“痰”为关键,十分强调“痰”的重要性,宿痰伏于肺是疾病的根本原因,痰的产生与水液代谢过程密切相关,脾肾功能失常影响水液代谢,所以认为脾肾气虚,痰浊内生,伏于肺脏为哮喘的主要病机。传统方法从痰论治哮喘应用十分广泛。但近年不少医家发现单从痰入手并不能完全解决哮喘的问题。于是开始寻找其他切入点。

哮喘的临床发作有明显的季节性,春季多发,与吸入花粉或异常物质引起的气道过敏有关。春季属少阳之气生发季节,五行属“木”,与风之性相通。哮喘发病有起病迅速,突发突止的特点,与风之“善行而数变”的特性也十分相符。哮喘的发病及病机特点与风邪关系密切。风性清扬开泄,属木,与春季相应。春季为少阳生发之气。在人体少阳则居于半表半里,为人身气机升降出入的重要枢纽。少阳病是邪犯少阳,导致枢机不利而致的一类疾病。“腠理开,邪气因入,与正气相搏,结于胁下,正邪分争,往来寒热,休作有时……小柴胡汤主之”。邪入少阳,正邪相争,“阴出而与邪争则寒,阳入而与邪争则热”,故而往来寒热,休作有时,推而广之,则可认为“休作有时”即为少阳病的特征,而哮喘的发作特点正是“休作有时”<sup>[5]</sup>。所以柴胡剂的和解少阳之功可作为哮喘的辨证治疗方法。人身之气机升降出入,依赖于一气周流。《素问·刺禁论》有云:“肝生

于左,肺藏于右”。而《类经附翼》中说“左主升而右主降”。左升右降和谐顺畅,则病无由生。反之左路肝气不能正常升发,则气机不畅,右路肺之肃降必然受到影响。生理上肝与肺相辅相成,治疗上也可肺肝共调。哮喘病机以痰浊内伏为根本,同时也应该重视“内有壅塞之气”的问题,所以调畅气机同样重要。而哮喘的治疗方面应重视调气的问题。

气机不畅,加之痰浊内阻,必然导致血行瘀滞,而痰浊与瘀血互结则进一步影响气机的运行。病久入络,病久必瘀,痰浊瘀血互结也成为哮喘难以治愈的根本原因。现代医学认为哮喘气道炎性反应进一步发展导致气道重塑。而气道重塑是哮喘难治的本质原因,气道重塑病理改变包括气道内容物增多,气道壁增厚,支气管黏膜新生血管形成、血管数量增加、血管腔扩张等改变。这些改变与中医概念中的痰浊、瘀血的病理机制相吻合。喻强强等<sup>[6]</sup>通过测定哮喘大鼠血浆细胞间粘附分子、全血黏度、肺组织病理学指标,证实哮喘气道重塑与痰瘀伏肺存在相关性。

近年来应用中药干预治疗气道重塑的形成也取得了一定的进展。张恒平等<sup>[7]</sup>研究发现经柴朴汤(小柴胡汤合半夏厚朴汤)干预哮喘大鼠肺组织神经生长因子(NGF)、c-fos mRNA以及p-ERK和c-fos蛋白表达明显低于哮喘组,且干预组气道重塑程度较哮喘组减轻。说明柴朴汤可能通过下调NGF,并通过p-ERK/c-fos通路减缓哮喘气道重塑进程。牟德英和刘小凡<sup>[8]</sup>发现丹龙定喘汤(丹参、地龙、当归、熟地黄、半夏、陈皮、茯苓等)对哮喘豚鼠气道重塑有明显的抑制作用,其机制可能是通过下调哮喘豚鼠肺组织中的TGF- $\beta_1$ 水平,抑制气道平滑肌细胞和细胞外基质的增殖从而阻断气道重塑的过程。周静和庞剑<sup>[9]</sup>应用大柴胡汤合桂枝茯苓丸联合西药治疗瘀血型支气管哮喘,其总有效率明显高于单用西药组,复发率明显低于单用西药组。赵克明等<sup>[10]</sup>发现加味小柴胡汤能够降低哮喘大鼠气道炎性反应细胞浸润,同时对哮喘大鼠气道重塑中Rho/Rock信号通路有良好的调控作用。动物实验研究及临床观察研究均表明调气活血治疗对于气道重塑具有积极的干预作用。

柴胡剂自古可称疏肝调气方剂之鼻祖。大柴胡汤作为柴胡剂主要成员之一,可谓调节枢机的重要名方。本方出自张仲景《伤寒杂病论》。方药由柴胡、黄芩、芍药、半夏、枳实、大黄、大枣、生姜组成,原方应用于少阳阳明合病,证见往来寒热,胸胁苦满,

呕不止,郁郁微烦,心下痞硬或满痛,大便秘结或协热下利,舌苔黄,脉弦有力者。临床多应用于胆道系统疾病、胰腺疾病、胃肠疾病<sup>[11]</sup>。然而,全国名老中医胡希恕教授临床擅长运用大柴胡汤联合桂枝茯苓丸治疗哮喘病<sup>[12]</sup>。桂枝茯苓丸为活血化瘀之重剂,可消有形之微痕。元代朱丹溪曰:“哮主于痰”,明代张景岳说:“喘有宿根,遇寒即发或遇劳即发,亦名哮喘”。都在说哮喘以实证多见。哮喘发作时有胸满、胁痛、汗出、咽干、便干等多属少阳阳明合病;哮喘多发于夜晚,夜半子丑时为胆肝经气当令,肝胆经气夜间充盛,肺经之气寅时方旺,而子丑之时正虚,邪正相争而致少阳经气逆乱,夜半之时一阳初升不畅,三焦受邪而上犯,肺不主气,失于肃降,进而导致气机不得升降出入,气机逆乱作喘。哮喘发作其体作有时的特点亦符合少阳病特点。故而选用大柴胡汤治疗哮喘。

本方中柴胡,黄芩和解少阳,为君药。柴胡气味轻,升阴中之阳,入少阳胆经,主寒热邪气,推陈出新。柴胡得天地春生之性,清气上行,则阴气下降,所以气机条畅。柴胡含有多种皂苷类、黄酮类、挥发油类及多糖类化合物,其中皂苷类物质有明显的抗炎功效。以柴胡为主要成分的复方研究也提示柴胡剂在炎症反应中起到调节免疫系统功能的作用。孙明瑜等<sup>[13]</sup>发现小柴胡汤治疗角叉胶诱导的大鼠胸膜炎,小柴胡汤及其药群配伍各组大鼠在胸腔渗出液的体积、渗出液中所含有的白细胞数、髓过氧化物酶含量、TNF- $\alpha$ 水平以及血清IL-8水平均显著降低。其作用机制可能是小柴胡汤和其药群配伍能够抑制IL-8、TNF- $\alpha$ 和IL- $\beta$ 等细胞因子的产生,从而抑制白细胞的活化、浸润和游走等环节。

黄芩苦寒,清上焦热气。实验研究表明黄芩也具有明显的抗炎作用。有学者应用黄芩提取物治疗角叉菜胶所致大鼠足肿胀发现黄芩提取物能抑制大鼠足肿胀组织中前列腺素E<sub>2</sub>的含量,减少大鼠足肿胀组织中NO的含量,提示黄芩提取物具有较好的抗炎活性,其作用可能是抑制脂质过氧化物的形成和影响炎症反应递质的释放<sup>[14]</sup>。韩超等<sup>[15]</sup>发现黄芩苷可降低哮喘大鼠血中TGF- $\beta_1$ 、 $\alpha$ -SMA的蛋白表达,并影响ERK信号传导通路,下调P-ERK1/2 mRNA含量,从而减轻气道炎症反应,延缓气道重塑。

柴胡和黄芩现代药理学研究均显示对于炎症反应有确切疗效。方中臣药大黄、枳实泻热导滞,破气除满,半夏降气化痰,白芍养阴补血,佐以大枣、生姜

补中益气。诸药合用共同起到调气,除满,推陈出新,使气机升降自如。哮喘通常病程日久迁延不愈,久病必瘀,久病入络,故而加牡丹皮、桃仁化痰通络共为佐使。全方攻补兼施,化痰行气,通里导滞,化痰通络,使肝胆之气得降,而肺气得宣,喘息自平。

支气管哮喘是一种十分常见的慢性呼吸系统疾病。近年来本病的发病率在世界范围内有呈现出逐渐增长的趋势,病情常反复迁延难愈。近30年来,随着支气管镜的广泛应用及分子生物学技术的长足进步,发现不同类型、不同程度和不同病期的哮喘患者均存在气道炎性反应<sup>[16]</sup>。哮喘的气道炎性反应机制学说的建立,使哮喘的治疗学发生了革命性的进步。把抗炎治疗提到前所未有的高度,所以规范吸入糖皮质激素成为哮喘治疗的主流。然而仍有些哮喘患者即使规范应用糖皮质激素吸入治疗,仍不能很好地控制哮喘。所以关于哮喘炎性反应机制的研究十分热烈。其中炎性反应递质在炎性反应过程中起到十分关键的作用。IL-8和TNF- $\alpha$ 是2种重要的炎性反应递质,在哮喘发作过程中起着十分重要的作用。研究发现,在哮喘急性发作期与治疗后期稳定期外周血IL-8和TNF- $\alpha$ 水平与FEV<sub>1</sub>%负相关,参与了哮喘气道炎性反应的形成,并与气道阻塞程度密切相关<sup>[17]</sup>。

IL-8是一种重要的趋化因子,对中性粒细胞和嗜酸性粒细胞均有趋化活性。它能够促进中性粒细胞的移行而到达炎性反应部位。Hoshino<sup>[18]</sup>研究发现,Th17细胞所分泌的IL-17能够刺激气道的上皮细胞产生和释放IL-8。同时发现IL-8在巨噬细胞、支气管上皮细胞和中性粒细胞中均有表达,而且支气管哮喘患者在血清以及肺组织中IL-8的水平显著高于常人。同时IL-8也对嗜酸性粒细胞具有趋化作用,它能够趋化嗜酸性细胞在支气管黏膜聚集、浸润,同时激活嗜酸性粒细胞释放多种蛋白,如毒性蛋白(ENP)和阳离子蛋白(ECP),后者可能引起支气管黏膜下的微血管通透性升高,导致平滑肌收缩,促进腺体分泌增加以及上皮细胞脱落,促进哮喘炎性反应的发生,上调哮喘气道炎性反应的程度。姜毅等<sup>[19]</sup>通过检测不同时期,不同程度的哮喘发作患儿,发现血液中IL-8水平能直接反映哮喘气道炎性反应程度,对治疗有参考价值。

近年来有学者研究中药对IL-8的影响,取得了很多的成就。泻白散是临床常用的清泄肺热的方剂, Lee等<sup>[20]</sup>选用地骨皮、桑白皮、粳米和甘草四味中药,提取其有效成分并制成泻白散方的汤剂,同时

在体外培养人肺上皮A549细胞,体外研究发现泻白散汤剂可以抑制IL-8等细胞因子的表达,进而抑制I $\kappa$ B信号转导通路,进一步减轻肺中的炎性反应。得出结论,泻白散对于哮喘的治疗疗效确切。刘小虹等<sup>[21]</sup>应用射麻止喘方治疗哮喘,临床选取急性发作期患者,同时中医辨证属寒哮。检测患者治疗前后外周血中IL-8水平,发现IL-8水平经治疗后明显下降。研究表明中药方剂可能通过降低IL-8的水平,进而抑制哮喘的发作。并且其疗效与舒氟美相近,提示本方具有抗炎治疗的价值。

TNF- $\alpha$ 是一种重要的炎性反应递质,它是由单核巨噬细胞所产生的一种多肽细胞因子,参与多种病理生理和免疫反应过程<sup>[22]</sup>。TNF- $\alpha$ 也能够激活巨噬细胞。巨噬细胞广泛分布在支气管黏膜组织,经过敏原刺激后巨噬细胞产生大量的TNF- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ 又再次激活巨噬细胞,如此循环形成正反馈,气道炎性反应呈现爆发,进而导致哮喘发作。同时TNF- $\alpha$ 还能激活间质细胞,启动炎性反应相关细胞因子基因编码,诱发多种细胞互相作用,而形成正反馈效应,促进炎性反应的迅速放大,并持续存在<sup>[23-24]</sup>。TNF- $\alpha$ 诱导的炎性反应造成了哮喘患者的气道高反应,气道高反应正是支气管哮喘发生发展的病理基础。很多学者研究表明中医药能够通过调节TNF- $\alpha$ 而达到治疗哮喘的目的。陈志兴等<sup>[25]</sup>应用加味射干麻黄汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘,并监测患者外周血中TNF- $\alpha$ 的水平,研究结果发现,加味射干麻黄汤可能通过调节患儿TNF- $\alpha$ 等细胞因子的释放,而达到治疗小儿咳嗽变异性哮喘的目的。

本研究显示大柴胡汤加味治疗支气管哮喘急性发作,取得满意疗效,治疗后肺功能及临床症状明显改善,与西医观察组疗效相当。并且对于中医证候学方面改善程度明显优于西医观察组。中药组在外周血IL-8和TNF- $\alpha$ 水平也有明显改善,与西医组疗效相当。结果表明中药治疗支气管哮喘不仅能够达到临床症状的改善,同时对于外周血炎性反应递质有一定的降低作用。推测大柴胡汤加味治疗支气管哮喘作用机制与改善气道炎性反应有关。中医中药在支气管哮喘的治疗上有着十分丰富的经验,疗效也非常确切,研究显示中医药在降低炎性反应递质、调节免疫方面均有作用。所以,发现和揭示中医药治疗哮喘的生物学基础和机制研究意义重大。

总之,2组经治疗后中医症状积分、ACT评分、肺功能均明显改善,有统计学意义。其中中药组在中医症状积分方面改善更为显著,ACT评分和肺功

能改善情况 2 组疗效相当。中药大柴胡汤治疗支气管哮喘痰瘀互结型疗效确切,并能降低患者血清 IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平。

### 参考文献

- [1]白震宇. 中医药治疗支气管哮喘研究进展[J]. 山西中医, 2012, 28(9):56-58.
- [2]中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(一)(2008年修订)[J]. 中华医学信息导报, 2009, 24(1):20-22.
- [3]中华中医药学会肺系病分会. 支气管哮喘中医诊疗专家共识(2012)[J]. 中医杂志, 2013, 54(7):627-629.
- [4]国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:223.
- [5]赵克明,徐洪浩.《伤寒论》和解少阳法对防治支气管哮喘的指导意义[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(5):532-534.
- [6]喻强强,薛汉荣,赵英杰,等. 支气管哮喘气道重塑与“痰瘀伏肺”的相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7):2148-2152.
- [7]张恒平. NGF 和 ERK 信号通路在哮喘大鼠气道重塑中的作用及柴朴汤的干预研究[D]. 衡阳:衡阳南华大学, 2012:28-29.
- [8]牟德英,刘小凡. 丹龙定喘汤对哮喘豚鼠气道重塑的作用及机制研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2011, 3(1):32-35.
- [9]周静,庞剑. 大柴胡汤合桂枝茯苓丸对瘀血型慢性支气管哮喘临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(6):146-147.
- [10]赵克明,鞠宝兆,曲妮妮,等. 加味小柴胡汤对哮喘大鼠 Rho/Reok 信号传导通路的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(4):500-503.
- [11]韦栋余,王光耀. 大柴胡汤的临床应用[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(13):1476-1478.
- [12]陈海英. 学习胡希恕运用经方治疗哮喘的经验[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(7):80-81.
- [13]孙明瑜,谢鸣,张娜,等. 小柴胡汤及其药群配伍对角叉菜胶诱导大鼠胸膜炎模型细胞因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(7):628-631.

- [14]高光武,李玲. 黄芩提取物的抗炎作用及其作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(6):550-552.
- [15]韩超,杨柳,张秋玲,等. 黄芩苷对哮喘大鼠气道重塑作用的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(7):749-754.
- [16]钟南山,王辰. 呼吸内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:79-86.
- [17]王海燕,贾少丹,赵明,等. 支气管哮喘患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8 水平变化研究[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(27):6564-6565.
- [18]Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma[J]. Allergol Int, 2010, 59(1):59-66.
- [19]姜毅,宋显相,朱凯,等. 血液白细胞介素-8 表达对哮喘儿童个体化治疗的参考价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(23):3392-3397.
- [20]Lee KH, Yeh MH, Kao ST, et al. Xia-bai-san inhibits lipopolysaccharide-induced activation of intercellular adhesion molecule-1 and nuclear factor-kappa B in human lung cells[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 124(3):530-538.
- [21]刘小虹,钟亮环,单丽囡,等. 射麻止喘方对哮喘急性发作期(寒哮)患者外周血 IL-5、IL-8 水平的影响[J]. 新中医, 2006, 38(8):46-47.
- [22]Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils[J]. J Allergy Clin Immunol. 2010, 125(2 Suppl 2):S73-80.
- [23]Nakae S, Lunderius C, Ho LH, et al. TNF can contribute to multiple features of ovalbumin-induced allergic inflammation of the airways in mice[J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 119(3):680-686.
- [24]Wilson SJ, Wallin A, Della-Cioppa G, et al. Effects of budesonide and formoterol on NF-kappaB, adhesion molecules, and cytokines in asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(6):1047-1052.
- [25]陈志兴,胡国华. 加味射干麻黄汤对小儿咳嗽变异性哮喘细胞因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(2):208-210.

(2017-12-11 收稿 责任编辑:杨觉雄)

## 热烈祝贺《世界中医药》杂志中文刊连续十年被评为中国科技核心期刊,核心影响因子逐年提升

热烈祝贺《世界中医药》杂志中文刊连续十年被评为中国科技核心期刊,核心影响因子逐年提升。据中国科技部信息所最新数据统计,中国学术期刊影响因子年报公布数据显示,2018年《世界中医药》杂志核心影响因子0.764,在中医药综合类期刊中排名第4名;中国知网期刊评价系统学术影响力连续三年保持在Q1区。

《世界中医药》杂志中文刊创刊于2006年,2013年改为月刊,是由国家中医药管理局主管、世界中医药学会联合会主办的国内外公开发行的中医药类综合性学术期刊,也是世界中联唯一一本中文版会刊。杂志编委会汇集了中医界的

众多德高望重的学术权威以及年富力强的中青年业务骨干,其中包括中科院院士和中国工程院院士、中医界的知名专家、各大院校、科研院所和医疗机构的领军人。杂志密切关注中医药学科的最新发展动态,跟踪学科热点、难点,开设了中医药领域重大专题栏目和专家访谈栏目,专题栏目近70个,涉及专题论文发表共700余篇。杂志充分反映当今世界各国(地区)的中医药发展水平,促进世界各国中医药科研、医疗、教学、医药流通与科学管理方面的交流合作,知名度和影响力不断提升,在推动中医药国内外学术交流中发挥着举足轻重的作用。