

若干同证疾病或状态异病同治的科学基础初探

董竞成 吴金峰 曹玉雪 段晓虹 刘宝君 吕玉宝

魏颖 弓唯一 厉蓓 王稼

(复旦大学附属华山医院中西医结合研究所, 上海, 200040)

摘要 证、异病同治等是中医学的重要概念, 底蕴深厚、临床运用广泛。哮喘、COPD、特应性皮炎等炎症性疾病或状态临床十分常见, 其发病机理及现代医学治疗等方面的共性明显, 而现代医学干预能力有限。前述疾病或状态中医辨证往往同属肾虚、气虚证型, 异病同证同治采用补肾益气理法方药干预, 疗效较为明显, 其初步机理可能是补肾益气药能够作用于这些炎症性疾病或状态的共性病理环节, 主要是 HPA 轴和炎症反应网络中心疗效靶位群, 其中补肾药主要作用于 HPA 轴靶位群, 而益气药主要作用于炎症反应靶位群, 并能调节 HPA 轴功能和炎症反应之间的异常关系, 且补肾药与益气药相互之间有协同作用。

关键词 证、炎症、HPA 轴、补肾益气、异病同治

Scientific Basis of Using Similar Treatment Method for Treating Different Diseases as Identical Syndrome

Dong Jingcheng, Wu Jingfeng, Cao Yuxue, Duan Xiaohong, Liu Baojun, Lv Yubao, Wei Ying, Gong Weiyi, Li Bei, Wang Jia

(Institute of Integrative Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract “Syndrome” and “Treating different diseases with same method”, which are important concepts in Traditional Chinese Medicine (TCM), have profound meanings and are widely used in clinical practice. Chronic inflammatory diseases such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease and atopic dermatitis have some similarities in terms of pathogenesis and intervention methods. However, current treatments for these diseases have limitations. According to the theory of TCM, these diseases are usually identified as syndrome “Kidney deficiency” or “Qi deficiency”, therefore, treated with the method “strengthening Kidney and replenishing Qi”. This is in line with the thought of “Use similar method to treat different diseases as identical syndrome”. Strengthening Kidney and replenishing Qi is proved to be effective treatment, based on our preliminary work, this is because strengthening kidney have an impact on HPAA and replenishing Qi on immunity system, and correct abnormal relations. The research proved a synergistic effect between strengthening Shen and replenishing Qi herbs.

Key Words Syndrome; Inflammation; Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis; Strengthening Kidney and Replenishing Qi; Treating different diseases with same method

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.07.002

1 引言

随着时代的发展, 中医药在世界范围内的影响日趋扩大, 国际间的交流也逐渐增多, 但诸多因素影响了中医药走向世界的脚步, 诸如理论的载体是传统医学的语言与思维; 既往中医药的疗效评价大多集中在一方治一病, 相关的疗效评价方法欠严谨, 且机理研究不够深入, 并不能完全反映出中医药的特色; 有效方剂的成分纷繁复杂且作用机制特别是成分间的协同机制不明等, 这些都是中医药现代化所必须逐渐解决的问题。鉴于此, 通过建立以异病同治为特色的中医药干预及

疗效评价体系并阐释其疗效背后的作用机理和物质基础将对中医药的现代化研究产生重大影响, 同时也将推进现代医学相关领域的发展, 而针对若干伴有肾虚气虚证型的炎症性疾病的临床和实验研究将是一个重要而又合适的切入点。人类大多数疾病均与炎症有关, 比如哮喘、慢性阻塞性肺疾病和变应性皮炎等, 尽管分属于现代医学不同疾病, 但均与炎症有关, 均具有明显的共性与个性, 这些疾病严重威胁人类健康, 而现代医学干预能力有限, 给世界各国造成极大负担。此类疾病中医辨证肾虚气虚证型常见, 补肾益气理法方

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(编号:2009CB523000), 国家自然科学基金项目(编号:81173390), 上海市中医药发展办公室(恽氏中西医汇通流派传承研究基地)

通信作者: 董竞成, 上海市静安区乌鲁木齐中路 12 号复旦大学附属华山医院中西医结合科、复旦大学中西医结合研究所, Tel: 021-52888301, E-mail: jcdong2004@126.com

药用于治疗伴有肾虚的炎症性疾病,疗效明显,且在有些方面较现代医学具有优势,但其深层次的作用与作用机理、物质基础等则需逐步认识与阐释,特别是这种病证结合表征的科学基础及相关组方疗效的分子机制和有效组分间的协同作用。因此,借助于从补肾益气方药治疗若干伴肾虚证型的多种炎症相关性疾病与状态入手的研究,能够进一步揭示相关的疗效和疗效机理,特别是对机体固有抗炎机制等的调节,阐释异病同治的科学内涵,实现中西医在理论和实践上的互动与融合并推动中医现代化的进程。

2 “症”“病”“证”与异病同证

清代学者徐大椿认为:“凡病说者,谓之病,而一病必有数症。……如疟,病也;往来寒热、呕吐、畏风、口苦,是症也,合之而为疟。”这段话表明了“症”、“病”、“证”这些古老而又现代的医学概念内涵和相应外延的发展与变迁。“症”在现代一般是指疾病过程中机体的一系列机能、代谢和形态结构异常变化所引起的患者主观上的异常感觉,也称为症状(symptom),如疼痛、不适、畏寒等。异常变化所引起的现象如能用体格检查的方法检出,就称为体征(sign),例如心脏杂音、肺部哮鸣音、血压升高、神经反射异常等,现今一般说的症状是广义之症状,包含症状和体征两个方面。中医“症”这个概念和现代医学“症状”之概念比较,无论就其内涵还是外延应该是大同小异。“病”之概念在中医和现代医学中应该说差别较大,其在现代医学中是指在一定病因作用下,机体自稳调节发生紊乱,从而产生异常生命活动过程,并引发一系列代谢、功能、结构的变化,表现为症状、体征和行为的异常,这种异常的结局可以是康复(恢复正常)或长期残存,甚至导致死亡;而在古老中医理论中,“病”字里面是一个“丙”字,“丙”则是火的意思,在五脏里面,丙又代表心,所以,“丙火”又可以称为“心火”,心里有火,人就患病。当然,随着时代的发展和现代医学的影响,“病”这个概念在两种医学体系中的内涵和外延变得越来越相似。“证”是指中医证候,是中医特有的,证候是疾病发生和演变过程中某阶段以及患者当时所处特定内、外环境本质的反映,它以相应的症、舌、脉、形、色、神等表现出来,能够不同程度地揭示病因、病位、病性、邪正盛衰、病势等病机内容,由诊察和思辨所得,为辨证论治提供依据。简而言之,“证”是对疾病所处一定阶段的病因、病性和病位等所作的高度概括,“症”是辨“证”的依据,“病”的全过程可有不同的“证”,而“证”又可见于多种“病”中,辨“证”主要是辨病位(脏腑辨证)、找病因(病因辨证)和审病性(八纲辨证)。

因此,中医不同的疾病可以辨证为相同的证候,即所谓异病同证,尽管病不同,但只要证同,就可以用相同的理法方药进行干预,即所谓异病同证同治。另外,不同疾病的个性使其成为“病”,而不同疾病的共性则有可能成为“证”的部分基础,成为同法同方同药干预有效的科学基础。

3 不同疾病特征中的共性与个性

如前所述,现代医学的“病”是其认识人类病理生理变化并进行相关干预的基础概念和目标,但是,现代医学各种疾病定义的精确性是有限而又相对的,彼此之间设定的围墙随时有倒塌或者被渗透的可能,因为机械而又孤立地构建各种疾病的定义显然和人类机体整体性、动态性、平衡性和相对性的特点难以完全吻合。因此,正确区分不同疾病特征中的共性与个性将会更符合实际,因为个性使其成为特定的病,而共性则使其处于同类疾病中的一员,并有可能成为中医所谓“证”的构成要素及部分科学基础,成为所谓中西医结合干预的基础。炎症相关性疾病与状态一直是困扰人类的大问题,所谓炎症是指具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御反应,炎症产生的同时,机体启动了固有抗炎机制,使炎症反应维持在恰当的水平,如炎症反应过强或持续时间过长可形成炎症性疾病,如哮喘、慢性阻塞性肺疾病属气道炎症性疾病;变应性皮炎则属皮肤炎症性疾病;肺癌、抑郁、衰老也与炎症状态密切相关,而致炎/抗炎机制的紊乱则是此类疾病的共性之一。慢性炎症的持续存在,机体固有抗炎机制紊乱是其重要内因,HPA轴是机体应激反应和固有抗炎机制的主要组分,也是机体神经内分泌免疫(NEI)网络调节的关键环节,糖皮质激素(GC)为其终末产物,通过与细胞浆中的糖皮质激素受体(GR)结合,使后者活化并发生核转位,一方面通过与激素反应元件(GRE)结合启动相关靶基因的转录,另一方面可以抑制其他核转录因子如NF- κ B的活性,影响其下游靶基因的转录,最终发挥其调节机体代谢、免疫、炎症等重要作用。大量研究表明,慢性炎症性疾病往往是炎症过度与HPA轴功能紊乱并存,甚至形成恶性循环,造成了疾病迁延难愈。下面就简述一下上述疾病基于现代医学的共性与个性,特别是在免疫性炎症和HPA轴的变化等方面。(一)哮喘的炎症和HPA轴变化特点。哮喘是一种由炎症细胞、细胞因子和炎性介质共同参与的慢性气道非特异性炎症,其中嗜酸细胞(EOS)、淋巴细胞、肥大细胞是最重要的效应细胞,并表现为Th1/Th2失衡,Th2亚群亢进,Treg功能减弱;参与的细胞因子主要是IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-13、

表 1 五种炎症相关性疾病与状态的若干基本共性与个性

疾病与状态	主要炎症细胞	主要细胞因子	HPA 轴功能	常见中医证型
哮喘	T 淋巴细胞、EOS、肥大细胞	IL-4、IL-5、IL-6	紊乱、低落	肺肾两虚、肺脾气虚、寒饮射肺、痰热壅肺
COPD	NEU、T 淋巴细胞、巨噬细胞	IL-6、IL-8、TNF- α	紊乱、低落	肺肾两虚、肺脾气虚、寒饮射肺、痰热壅肺
特应性皮炎	EOS、T 淋巴细胞、肥大细胞	IL-4、IL-5、IL-13	紊乱、低落	心脾积热、脾虚湿蕴、湿热蕴结、血虚风燥
肺癌伴抑郁	T 淋巴细胞、巨噬细胞	IL-1、IL-6、TNF- α	紊乱、低落	肝气郁结、肾虚肝郁、肝郁脾虚、心脾两虚
衰老	T 淋巴细胞、巨噬细胞	IL-1、IL-6、TNF- α	紊乱、低落	以肾虚为主,可兼有脾虚、肝郁等

GM-CSF 等^[1],其中 IL-4 是哮喘发病的关键因子,它使 Th0 向 Th2 分化,并诱导 B 细胞产生特异性 IgE,IL-5 则能促进嗜酸性粒细胞增殖,目前已知参与哮喘发病的细胞因子多达 50 余种。哮喘的 HPA 轴功能状态与哮喘的病情、病程密切相关,一般认为,初发哮喘患者接受变应原刺激后 HPA 轴活动增强,是对机体的保护性反应,但长期应激状态下哮喘 HPA 轴的功能状态和机体的炎性环境则呈现不同的面貌,近来的研究表明哮喘长期发作 HPA 轴呈现不同程度的功能减弱或紊乱,且于炎性因子呈现一种异常的相关性^[2]。

(二)慢性阻塞性肺疾病的炎症及 HPA 轴变化特点。慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种具有气流受限特征的疾病,气流受限不完全可逆、呈进行性发展,与肺部对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关。COPD 以气道、肺实质和肺血管的慢性炎症为特征,在肺的不同部位有肺泡巨噬细胞、T 淋巴细胞(尤其是 CD8⁺)和中性粒细胞增加,部分患者有嗜酸性粒细胞增多,从而导致气道反应性增高。激活的炎症细胞释放多种介质,包括白介素-8(IL-8)、白三烯 B4(LTB4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等,这些介质能破坏肺的结构和(或)促进中性粒细胞炎症反应^[3]。研究表明,COPD 患者由于长期缺氧,使下丘脑分泌功能紊乱,血清皮质醇水平降低。COPD 多发生在老年人,老年人的性腺及肾上腺皮质功能衰退,HPA 轴及免疫调节功能下降,呼吸道防御功能减退,单核-吞噬细胞系统功能退化^[4]。

(三)特应性皮炎的炎症和 HPA 轴变化特点。特应性皮炎是一种以 Th1/Th2 失衡为特点的免疫紊乱性疾病,在特应性皮炎患者皮损部位发现有大量的 IL-4、IL-5 和 IL-13,但没有 IFN- γ ,说明出现了 Th2 细胞因子优势应答的特点。IL-4 和 IL-13 促进 IgE 的合成,并诱导 B 细胞将其他形式的免疫球蛋白转变为 IgE,同时它们进一步促进了 VCAM-1 的表达,VCAM-1 是一种募集嗜酸性粒细胞的黏附因子^[5]。嗜酸性粒细胞是特应性皮炎时常见的炎性细胞,IL-5 加强嗜酸性粒细胞的产生并刺激其分泌毒

性蛋白,这些毒性蛋白与激活的嗜碱性粒细胞、肥大细胞的毒性蛋白共同对组织造成损伤^[6]。另外,Kanwar AJ^[7]等人的研究显示:半数的特应性皮炎患者出现基础皮质醇水平下降的现象,并且这一现象随着病情的加重而越来越明显,同时肾上腺皮质对促肾上腺皮质激素(ACTH)的反应性降低,即 HPA 轴出现抑制现象。研究表明患特应性皮炎的新生儿 HPA 轴有亢进的反应,但长期患有特应性皮炎的患者却有 HPA 轴抑制现象,其内在机制可能是在慢性的前炎性因子刺激下,皮质醇长期的升高产生的负反馈效应抑制了 HPA 轴的反应性。Vasiadi M^[8]等人的研究显示,特应性皮炎患者血清中促肾上腺皮质素释放激素(CRH)增高,皮肤部位的 CRHR-1 基因表达下调。

(四)肿瘤伴抑郁的炎症和 HPA 轴变化特点。最近英国爱丁堡大学的研究表明,大约 22% (674/3071 例)的肿瘤患者伴有抑郁症,患病率十分惊人^[9]。近年来,炎症在抑郁发病中的作用日益受到重视,抑郁症患者血液中前炎症细胞因子(TNF- α 、IL-1、IL-6、TGF- β)较正常人升高,与抑郁的严重程度呈正相关,且随着抑郁的改善而下降^[10]。抑郁患者一方面 HPA 轴亢进,另一方面炎症失控。其原因可能为内源性皮质醇长期升高,使炎症细胞糖皮质激素受体下调,发生内源性激素抵抗,导致炎症失控。大量的研究表明^[11-12],炎症与肿瘤关系密切,炎症的加重可促进肿瘤侵袭转移,影响预后,炎症可能是抑郁和肿瘤之间的纽带。

(五)衰老的炎症和 HPA 轴变化特点。衰老进程中的一个主要特征是慢性促炎症反应状态随增龄进行性升高,参与的细胞主要是淋巴细胞,也有 Th2 细胞功能增强和 Th1 细胞功能逐渐减弱的倾向;参与的炎性因子主要是 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等^[13],大量人群研究表明血清 IL-6 水平可作为老年人功能残疾的可靠标志,也可作为老年人炎性衰老的预测指标。研究还表明 HPA 轴在衰老过程中发生一些重要改变,参与介导、推动衰老进程^[14]。在海马、下丘脑、边缘系统,神经元在衰老进程中显著减少,而有胶质细胞的代偿性生成;ACTH 和可的松浓度随着年龄增加并不减少,夜间的

可的松浓度反而有升高趋势,老年个体对外源 ACTH 刺激出现延迟反应;HPA 受外源刺激后恢复的时间延长;下丘脑、海马的皮质类固醇激素受体数量显著减少或功能受损;另外,随着衰老的进展,HPA 轴和多种前炎性细胞因子之间的关系进一步趋向紊乱。

从表 1 可以看出,上述五种疾病和状态除了各自的特点以外,还有其明显的共性,主要是它们都有 Th 细胞比例失衡,多种细胞、细胞因子和炎性介质交织成了某种炎症状态;这五种疾病和状态均有自身抑炎能力的下降,特别是作为机体抗炎主要机制的 HPA 轴功能等表现出减弱或者紊乱;从中医证型而言,它们往往均有肺肾两虚的表现或“隐潜性肾虚”。

4 异病同证与同治

“异病同治”和“同病异治”均为辨病与辨证相结合的治疗原则,体现了中医辨证论治的精神,是中医学的一大特色。在不同疾病发生发展过程中的不同阶段,经常会出现相同或相似的病理变化,即出现相同或相似的证,根据中医辨证论治的原则,证相同治疗也就相同,即“异病同治”。异病同治的基础是证同治亦同,证是决定异病同治的关键。“证”是辨证论治的起点和核心,证是指在疾病发生、发展过程中一组具有内在联系的、能够反映疾病过程在某一阶段的病理病机,是机体对致病因素做出反应的一种整体状态,它以一组相关的症状和体征,不同程度地揭示病因、病机、病位、病性、病势;也有认为证是人体生命活动状态的划分。因此,证既可体现疾病某阶段的状态,也可体现亚健康时的状态。传统的辨证过程,依赖于从宏观的层次上,通过对“四诊”获取的信息进行分析和辨别。如今,随着科技不断进步,人们有可能借助现代科学技术和手段,从人体的不同层次和水平(系统、器官、细胞、亚细胞、分子、基因等)去阐明证候在结构、代谢、功能诸方面的物质基础,寻找对证候具有诊断价值的微观指标,建立证候的现代诊断标准体系,并和组成证候的诸“症”一起,成为考核干预效果的评价指标。补肾益气是临床极为常用的异病同治之法,可用于多种疾病与状态,并都能奏效,其根源于“肾”和“气”的重要。众所周知,肾为五脏之一,是先天之本,内寓真阴、真阳,为一身阴阳的根本,是生命活动的原动力。气是人体活力很强的一种精微物质,通过气化运动,参与了机体的各种生命活动。中医学认为,肾为气之根,脾胃为气之源,肺为气之主,以“气”为桥梁,可以将肾与肺有机相联。气为阳,也根于阳,阳气是人体各种功能运动之基础,而阳则根于肾。古人云:“脾为五脏之母,肾为一身之根”,肺主气,司呼吸,位居上焦,为五脏之

阳,为气机升降之枢纽。肺肾虚,正气则虚,易于出现疾病,故扶养正气贵在温补肺肾,正如《内经》所言:“离照当空,阴霾自散”。同时从五脏之气病变的病机角度而言,元气是五脏之气的根本,为五脏生理功能活动的原动力,因此五脏之气病中,先天元气虚所致之病较后天之气不足之病重,其发病特点多是病情渐进性加重,不断治疗却依旧缠绵难愈。而元气正是源于肾中先天之精所化,赖后天肺宣发肃降疏布于全身各处,即传统医学中肺与肾均在“气”的生理性维持中发挥了关键性的作用,因此临床上由“气”的病理性改变而出现在肺或肾的各类病证,均可实施肺肾同治,或肺肾兼治,这也可体现为异病同治。所谓“肾气亏虚”标志着机体整体调节和抗病功能的衰退,这种衰退成为一种或多种疾病的共同基础,并和一病或多种疾病的致病有着间接和直接的关联,这也为补肾益气理法方药异病同治的疗效奠定了基础。沈自尹院士上世纪 50 年代注意到现代医学全然不同的六种疾病,在疾病的某个阶段都有肾虚的症状,异病同治,采用相同的补肾药可提高疗效,并认为上述疾病可能有其共同的物质基础。深入研究后发现,肾阳虚患者尿 17 羟皮质醇明显降低,从肾上腺皮质功能往上追溯,将肾阳虚解释为 HPA 轴功能的多环节、多层次紊乱。近年来,我们以卵蛋白致敏、激发、气管内滴注内毒素(LPS)及熏烟 BN 大鼠等方法制作了哮喘、COPD 和 COPD 伴 AHR 模型,观察相关的炎症因子 IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- γ 等,另外,也检测了 HPA 轴相关的靶腺激素 ACTH、CORT、CRH mRNA 的变化,发现哮喘、COPD 和 COPD + 哮喘均有炎性免疫的紊乱,HPA 轴也呈现多水平、多环节的功能障碍,其中炎性免疫的紊乱以哮喘最为复杂,HPA 轴功能低落以 COPD + 哮喘最为明显;用补肾益气方干预以后,哮喘、COPD 等的动物模型相应的表征明显改善,肺功能提高,炎性免疫得到了某种程度上的纠正,HPA 轴功能有所改善。这些研究在某种程度上为证本质的研究和异病同治科学基础的研究开拓了新的路径。我们近些年来的研究表明哮喘、COPD、特应性皮炎等炎症性疾病临床十分常见,发病机理及现代医学治疗等方面的共性明显,而现代医学干预能力有限,前述疾病中医辨证往往同属肾虚、气虚证型,异病同证同治,采用补肾益气理法方药干预,疗效较为明显,其初步机理可能是补肾益气药能够作用于这些炎症性疾病的共性化病理环节,即 HPA 轴和炎性反应网络中心疗效靶位群,其中补肾药主要作用于 HPA 轴靶位群,而益气药主要作用炎性反应靶位群,并能调节 HPA 轴功能和炎症反应之间的关

系,且补肾药与益气药相互之间有协同作用。

5 补肾益气理法方药异病同治的作用与作用机理

如前所述,五种疾病或状态除了各自的个性以外,还有若干共性,比如,均是炎症性疾病或与炎症有关、HPA 轴功能均有所减弱或紊乱、中医辨证往往多见肺肾气虚证型等。根据中医异病同证同治的思想,可用补肾益气理法方药干预上述疾病或状态,多项临床和相关基础研究表明,用补肾益气方药干预上述疾病或状态疗效明显,补肾益气方药能够改善免疫性炎症状态和 HPA 轴功能,其中补肾药侧重于调节 HPA 轴功能状态,益气药侧重于调节免疫紊乱,具体分述如下。

(一)哮喘、COPD。哮喘和 COPD 属中医“喘证”、“哮病”和“肺胀”等范畴。《素问·藏气法时论》曰“肺病者,喘咳逆气,肩背痛,汗出……虚则少气不能报息;……肾病者,腹大胫肿,喘咳身重”。清·叶天士《临证医案指南》上进一步把喘证的证治纲领总结为“在肺为实,在肾为虚”,肺肾亏虚是喘证的基本证候。复旦大学附属华山医院中西医结合科开展哮喘和 COPD 研究的历史已逾近半个世纪,自 1957 年开始,至 1992 年结束,历时 35 年的研究发现哮喘患者大部分属于肺肾两虚,采用补肾药在缓解期服用,观察患者第二年哮喘发作的情况,累计观察病例上万例,采用随机、双盲的方法总结 1008 例,总有效率 57.7%~86.9%,对照组仅 5%~22%。表明补肾方药在预防哮喘季节性发作方面效果显著,并证明补肾药的疗效主要通过提高肾上腺皮质功能而获得,从而使补肾治疗支气管哮喘的主要机理得以阐明。在上世纪 80 年代后期,论证了补肾益气中药可减少哮喘和 COPD 急性发作、保护和改善患者 HPA 轴功能等作用。从 1992 年开始,侧重于气道炎症性疾病发病机制的研究,通过数万人次的观察和大量动物实验发现哮喘反复发作大鼠神经-内分泌-免疫网络(NEI)紊乱,主要表现为反映 HPA 轴功能的 CRH mRNA 和皮质醇(CORT)降低;反映 Th1/Th2 状态的 IFN- γ 降低和 IL-4 升高。而补肾中药淫羊藿可以使 CRH mRNA 和 IFN- γ 升高,益气中药黄芪使 IL-4、IL-6、TNF- α 等炎症因子下降,表明淫羊藿能特异性地改善 HPA 轴功能,而黄芪则主要直接调节免疫。此外,还发现哮喘反复发作大鼠血液和肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞明显增多,淫羊藿可下调嗜酸性粒细胞表面 CCR3 和 eotaxin 表达,从而抑制嗜酸性粒细胞趋化,减轻嗜酸性粒细胞浸润及气道炎症。COPD 伴气道高反应性(AHR)大鼠模型 HPA 轴功能更显现低下与紊乱,IL-8、TNF- α 等是参与 COPD 气道炎症过程的重要的细胞因子,IL-6 可能也参与了

COPD 的气道炎症过程,其中,IL-8 在哮喘反复发作中也起作用。在 COPD 伴 AHR 模型组中,血清和灌洗液的 IL-4 值均有升高,而 IFN- γ 下降明显,推测 IL-4/IFN- γ 平衡可能在 COPD 伴 AHR 发病中起到一定作用。由淫羊藿和黄芪组成的补肾益气方可以改善 HPA 轴功能,调节炎症免疫,同时能够改善 COPD 伴 AHR 大鼠模型的肺功能。在利用皮质酮诱导的大鼠下丘脑神经元损伤实验中,发现淫羊藿苷可以通过阻断 P38MAPK 信号通路,抑制皮质酮诱导的神经元凋亡,从而有效的保护了神经元,而黄芪甲苷则无此作用,从而进一步证实了补肾药作用于 HPA 轴或更高水平中枢如海马等^[15]。(二)肺癌伴抑郁。最新的研究发现,肿瘤患者伴抑郁的比例很高,大约在 20%~50%,就肺癌而言,伴抑郁的比例在 35% 左右。另外,中医“肾”在抑郁中的作用日益受到重视,唐启盛等^[16]将抑郁症的中医症状归纳为 16 个因子,与汉密尔顿抑郁量表(HAMD)因子进行相关性研究,结果发现,对于代表抑郁症核心症状的 V 阻滞因子,各项中医证候因子仅肾精不足、肾阳虚与之有相关性。作者指出抑郁的病机为素体肾精不足者,长期紧张担忧,或经历惊吓恐惧,而致使肾精受损,脑神失养,而肝肾同源,肾精亏虚,则水不涵木,肝失所养,肝气郁结,最终形成肾虚肝郁。南京大学^[12]发现温阳代表药淫羊藿对多种经典抑郁模型均显示了抗抑郁作用,可抑制病理性亢进的 HPA 轴和过度的炎症。临床上,我们采用补肾益气方联合逍遥散等方治疗肺癌伴抑郁的患者,效果十分明显。相关实验研究表明补肾益气方主要药物淫羊藿、黄芪及其组分淫羊藿苷和黄芪甲苷能有效的促进荷瘤宿主的免疫应答,具有显著的体内抑制肺癌转移的效果,机理研究表明它们能改善免疫性炎症、调节 HPA 轴、抑制肿瘤血管新生,通过下调 AQP1、VEGF 及 MMP-2、MMP-9 的表达从而对肺癌细胞的增殖、迁移、侵袭发挥抑制作用。(三)特应性皮炎。特应性皮炎临床十分常见,根据其发病机理与支气管哮喘类似,我们也认为其本质上属肺肾气虚或“隐潜性肺肾气虚”,临床采用补肾益气方药为主进行干预效果也较明显。与此同时,我们开展了补肾益气方药干预特应性皮炎动物模型的研究,并从皮炎状态、免疫指标、HPA 轴等方面观察疗效,也获得了一些较好的结果。(四)炎性衰老 增龄性肾虚与自然衰老密不可分。《素问·上古天真论》曰:“丈夫八岁,肾气实,发长齿更,二八肾气盛,天癸至,精气溢泻,阴阳和,故能有子……五八肾气衰,发堕齿槁……七八肾脏衰,形体皆极”提出肾气盛衰主导着机体生、长、壮、老、已的自然

衰老规律。上海中医药大学统计历代 13 部有代表性的方书中,关于延年益寿的方剂有 124 首,经分析其中补肾为主的有 87 首,占 70.2%。复旦大学中西医结合研究所在系统的研究中^[17],发现补肾药能改善老年个体对 ACTH 的延迟反应;提高外周血淋巴细胞糖皮质激素受体的表达;提高血浆脱氢表雄酮(DHEA)的浓度和下丘脑双氢睾酮受体密度,研究揭示了补肾通过改善 HPA 轴延缓衰老的分子基础。课题组采用补肾方药延缓衰老,系列研究表明补肾可改善老年人多种神经内分泌功能减退或紊乱;补肾方和从淫羊藿中提取的有效组分淫羊藿总黄酮(EF)能调控衰老的 HPA 轴分子网络异常。总而言之,多项研究表明,补肾益气理法方药干预多种炎症性疾病取效的基础,往往和炎性免疫和 HPA 轴功能等的改善有关。

6 结论

证、异病同治等是中医学的重要概念,底蕴深厚、临床运用广泛。肾气虚证是所选炎症相关性疾病与状态的基本证候之一,肾阳(气)虚证可初步解释为 HPA 轴多层次、多环节的功能紊乱与低落,以及与炎性反应之间相互关系的紊乱。哮喘、COPD、特应性皮炎等炎症性疾病临床十分常见,其发病机理及现代医学治疗方法等方面的共性明显,而现代医学干预能力有限。前述疾病中医辨证往往同属肾虚、气虚证型,异病同证同治采用补肾益气理法方药干预,疗效较为明显,其初步机理可能是补肾益气药能够作用于这些炎症性疾病的共性化病理环节,主要是 HPA 轴和炎性反应网络中心疗效靶位群,其中补肾药主要作用于 HPA 轴靶位群,而益气药主要作用于炎症反应靶位群,并能调节 HPA 轴功能和炎症反应之间的异常关系,且补肾药与益气药相互之间有协同作用。随着研究的进一步深入,未来将在更深的层次上认识 HPA 轴与炎性反应之间的反馈机制和模式,其间主要的信息分子和作用环节与方式,认识疾病、证型与上述机制与环节的因果关系;随着包括系统生物学技术在内的新方法的运用,将对 HPA 轴和炎症相关性疾病与状态之间的复杂的、动态的、网络状的关系作出更清晰的描述;中医“久病及肾”、“恐伤肾”和“久病耗气”等概念的现代生命科学内涵将得到部分阐明,补肾益气方的作用将得到进一步的肯定,其作用的靶位群将更加清晰,而补肾药有效组分和益气药有效组分的作用靶点以及它们相互协作,纠正 HPA 轴功能紊乱和炎性反应过度的分子基础将得以部分阐明。

参考文献

- [1] Butler CA, Heaney LG. Neurogenic inflammation and asthma. *Inflamm Allergy* [J]. *Drug Targets*, 2007, 6(2): 127-32.
- [2] 宫兆华, 董竞成, 谢瑾玉. 补肾益气药调节哮喘 HPA 轴及 IL-6 功能紊乱的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(4): 351-354.
- [3] Fitzgerald MF, Fox JC. Emerging trends in the therapy of COPD: novel anti-inflammatory agents in clinical development[J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(11-12): 479-86.
- [4] 赵鸣武. 慢性阻塞性肺疾病认识的进展及问题[J]. *临床内科杂志*, 2004, 21(1): 21-23.
- [5] Hashizume H, Takigawa M. Anxiety in allergy and atopic dermatitis[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2006, 6(5): 335-339.
- [6] Martin L B, Kita H, Leiferman K M, et al. Eosinophils in allergy: role in disease, degranulation, and cytokines [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1996, 109(3): 207-215.
- [7] Kanwar A J, Bhansali A, Parsad D. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with atopic dermatitis[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2011, 77(3): 288-293.
- [8] Vasiadi M, Therianou A, Sideri K, et al. Increased serum CRH levels with decreased skin CRHR-1 gene expression in psoriasis and atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(5): 1410-1413.
- [9] Chapman DP, Perry GS. Depression as a major component of public health for older adults[J]. *Prev Chronic Dis*, 2008, 5(1): A22.
- [10] Miodek A, Szemraj P, Kocur J, Rys A. Masked depression—history and present days[J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 2007, 23(133): 78-80.
- [11] Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression[J]. *Trends Immunol*, 2006, 27(1): 24-31.
- [12] 钟海波, 潘颖, 孔令东. 淫羊藿提取物抗抑郁作用研究[J]. *中草药*, 2005, 36(10): 1506-1508.
- [13] 赵福东, 董竞成, 崔焱, 等. 淫羊藿对哮喘大鼠神经内分泌免疫网络若干指标的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2007, 13(9): 44-46.
- [14] Dinarello CA. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(2): 447S-455S.
- [15] Hongying Zhang, Baojun Liu, Jinfeng Wu, et al. Icaritin inhibits corticosterone-induced apoptosis in hypothalamic neurons via the PI3-K/Akt signaling pathway[J]. *Molecular medicine reports*, 2012 Nov, 6(5): 967-72.
- [16] 唐启盛, 曲淼, 徐向青, 等. 抑郁症中医证候的相关性研究[J]. *中医药学刊*, 2005, 23(12): 20-22.
- [17] 沈自尹. 淫羊藿总黄酮延缓衰老的研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2005, 7(1): 12-14.

(2013-06-24 收稿)