

论支气管哮喘“发时治肺兼顾肾,平时治肾兼顾肺”

董竞成 张红英 段晓虹 刘宝君 吴金峰 曹玉雪 吕玉宝 孙 婧

杜懿杰 魏 颖 厉 蓓 弓唯一

(复旦大学附属华山医院中西医结合研究所,上海,200040)

摘要 哮喘是临床常见的气道炎症性疾病,中医称为“哮病”。中医认为哮病“在肺为实,在肾为虚”,强调“急则治其标,缓则治其本”“发时治肺”“平时治肾”。但研究发现,哮喘发作期不仅存在气管炎症过度、气道痉挛和痰液高分分泌等肺实的表现,还存在以 HPA 轴和免疫功能紊乱等为代表的机体内在抗炎能力低下之类肾虚的表现;缓解期不仅存在机体内在抗炎能力低下等肾虚的表现,还存在气道慢性炎症、气道高反应、气道重塑等肺实的表现。结合上述关于“肺气实”和“肾气虚”内涵的研究,我们认为肾虚为哮喘患者的基本体质,哮喘患者无论临床上有无肾虚见症,皆存在“隐匿性肾虚”证。哮喘发作期不仅存在“肺实”,还伴有一定程度的“肾虚”;哮喘缓解期不仅存在“肾虚”,还伴有一定程度的“肺实”。在哮喘发作期采用清肺平喘结合补肾益气法治疗,疗效优于单纯的清肺平喘法;而在哮喘缓解期采用补肾益气法结合清肺平喘等治法,可使气道反应性进一步降低,气道重塑等得以减轻。哮喘的治则不能单纯地“发时治肺”“平时治肾”,而应推行“发时治肺兼顾肾”、“平时治肾兼顾肺”的治则治法。

关键词 支气管哮喘;肺实;肾虚;发时治肺;平时治肾;治则治法

Discussion Therapeutic Thought of “Focus Lung while consider Kidney at asthma onset, focus Kidney while consider Lung at stable times”

Dong Jingcheng, Zhang Hongying, Duan Xiaohong, Liu Baojun, WuJingfeng, Cao Yuxue, Lv Yubao, Sun Jing, Du Yijie, Wei Ying, Li Bei, Gong Weiyi

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

Abstract Asthma is a common chronic inflammatory disorder of the airways, which is called “Xiao bing” in Traditional Chinese Medicine (TCM). According to the theory of TCM, the pathogenesis of asthma is “Lung excess” and “Kidney deficiency”. Per the principle of “Treating symptoms under emergency and treating causes when disease stabilizes”, the principle of treating asthma is “treating Lung at an asthma attack and treating Kidney at the asthma remission”. But research finds that during an asthma attack, there are not only the presence of Lung excess symptoms shown as excessive airway inflammation, airway spasm and mucus secretion, but also Kidney deficiency symptoms shown as dysfunction of hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPAA) and immunity system which represents the decreased inherent anti-inflammatory capacity in the body. On the other hand, during the remission phase, besides Kidney deficiency symptoms like decreased inherent anti-inflammatory capacity, patients also show Lung excess symptoms such as chronic airway inflammation and airway remodeling. Therefore, asthma is associated with Kidney deficiency or potential Kidney deficiency no matter whether patients manifest Kidney deficiency symptoms or not. In other words, there are both the presence of Lung excess and Kidney deficiency during an asthma attack and remission phase. Therefore, at asthma attack, “clearing Lung and relieving breathing” with “tonifying Kidney and benefiting Qi” is more effective than simply “clearing Lung and relieving breathing”, during stable period, the multiple treatments can further decrease airway hyper-responsiveness and relieve airway remodelin. In conclusion, principle of asthma treatment should be focusing on Lung while taking Kidney into account at asthma onset, focusing on Kidney while taking Lung into account during stable period.

Key Words Bronchial asthma; Lung excess; Kidney deficiency; Treatment focusing on Lung at attack; Treatment focusing on Kidney at remission; Therapeutic principle

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.07.004

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

1 引言

现代医学认为支气管哮喘是由嗜酸粒细胞(Eos)、肥大细胞和T淋巴细胞等多种炎症细胞参与的气道慢性炎症性疾病,这种气道炎症使易感者对多种激发因子具有高反应性。其表现为发作性喘息、咳嗽、呼吸困难、胸闷等症状,可自行或治疗后缓解。基于哮喘发病机制研究之进展,目前现代医学哮喘的治疗重心已由缓解气道平滑肌痉挛转向预防和治疗气道炎症等。根据最新的全球哮喘防治倡议(GINA),治疗哮喘的目的在于减少发作,改善呼吸功能,防止气道重塑,抗炎、对症、免疫治疗被认为是支气管哮喘最基本的治疗方法。现代医学的支气管哮喘相当于中医的哮病,中医认为哮病是由于宿痰伏肺,遇诱因或感邪引触,痰阻气逆、肺失肃降、气道挛急所致发作性痰鸣气喘的疾患;发作时喉中哮鸣有声,呼吸气促困难,甚则喘息不能平卧为主要表现。中医学对于哮病的重要认识还有“在肺为实,在肾为虚”,强调“急则治其标,缓则治其本”“发时治肺,平时治肾”等理论,但研究发现哮喘患者大都存在肾虚或潜隐性的肾虚,通过补肾法治疗哮喘疗效显著;哮喘发作期不仅存在“肺实”,还伴有一定程度的“肾虚”;哮喘缓解期不仅存在“肾虚”,还伴有一定程度的“肺实”。研究还表明,哮喘的“肺实”与气道炎症反应、痰液分泌增加、支气管痉挛与气道重构等有关;而哮喘的“肾虚”则与以下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA轴)等为代表的机体内在抗炎能力不足等有关。鉴于哮喘发作期除气道炎症、气道痉挛和痰液增多等突出外,还存在HPA轴等功能的紊乱;哮喘缓解期除HPA功能等低下外,还存在气道慢性炎症、高反应和气道重塑,我们提出哮喘“发时治肺兼顾肾,平时治肾兼顾肺”的新治则,主张将局部气道炎症等的控制与整体抗炎能力的增强相结合,并贯彻于哮喘治疗的全过程,包括发作期、慢性持续期和缓解期,实践证明此新治则行之有效,便于推广。

2 支气管哮喘现代医学的认识与干预

哮喘是由多种细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、上皮细胞)和细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病。根据临床表现(喘息、气急、胸闷、咳嗽等)频度和程度的不同,哮喘可分为急性发作期、慢性持续期、临床缓解期。哮喘不同分期在本质上表现为气道炎症及气道反应性程度的差异,研究表明急性期较缓解期机体内嗜酸细胞等炎症细胞及细胞因子水平显著升高,气道反应性也明显升高。哮喘气道炎症一方面是区域性的免疫调节机制紊乱,即Th1/Th2失衡,Th2细胞优势分化,与此同时,发挥负向调节

作用的调节T细胞功能下降,多种炎症细胞因子(IL-4, IL-5, IL-13等)表达升高,各种炎症细胞的聚集和激活;另一方面,机体固有的整体性炎症调节机制(包括HPA轴、交感、迷走神经系统)发生紊乱,HPA轴是神经-内分泌-免疫(NEI)网络系统调节炎症反应的主要途径,控制着内源性糖皮质激素的释放,对哮喘气道炎症具有重要的调节作用,交感和迷走神经系统对哮喘气道炎症也有调控作用。哮喘患者往往存在HPA轴功能紊乱,一方面下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)分泌下降,内源性糖皮质激素分泌不足;另一方面激素分泌的昼夜节律发生紊乱,从而加重气道炎症。焦虑、抑郁等社交应激也可加重气道炎症,持久的社交应激导致HPA轴、交感神经-肾上腺髓质轴长时间处于激活状态,导致淋巴细胞等糖皮质激素受体表达下降,从而产生糖皮质激素抵抗,加重气道炎症。气道炎症持续存在可使气道发生不可逆性的狭窄,即气道重塑,表现为细胞外基质增多,平滑肌肥厚增生,血管增生。气道炎症和重塑均与气道高反应性密切相关,气道壁增厚可降低气道开始收缩的阈值,平滑肌增生可增强支气管收缩反应,血管容量的增加可使气道阻力增高。近来研究发现社会心理应激可引起副交感神经活动相对亢进,也可增加气道阻力。目前现代医学治疗哮喘的药物主要有抗炎剂和支气管扩张剂两大类,抗炎剂主要基于哮喘发病的气道炎症理论而开发,需要长期使用,以维持临床控制,预防急性发作,主要有吸入糖皮质激素(ICS)、长效 β_2 肾上腺素能受体激动剂(LABA)、ICS+LABA联合制剂、白三烯受体拮抗剂、缓释茶碱、色甘酸钠等;而支气管扩张剂主要基于哮喘发病气道痉挛的病理生理特点而设计,用以迅速缓解哮喘症状,主要有吸入速效肾上腺素 β_2 受体激动剂(SABA)、全身用糖皮质激素、吸入性抗胆碱能制剂、短效茶碱及短效口服SABA等,这些药物通过迅速解除支气管痉挛而缓解哮喘症状。但就整体而言,现代医学对哮喘的认识和干预能力方面仍显得薄弱,致哮喘发病率、病死率仍在上升;激素依赖性患者药物副作用十分明显,撤减口服激素的成功率很低,控制不理想;有些患者对激素治疗不敏感,致长期吸入激素并不能很好控制症状,而激素敏感者大多停药后便告反弹;个性化认识与措施均不足,从根本上治愈哮喘的可能性依然十分渺茫。

3 支气管哮喘中医的认识及相关治则、治法的演变

中医历代医书对哮喘的论述和记载甚多,《内经》有喘鸣、喘喝之称;汉代张仲景《金匮要略》又名“上气”,并有“咳而上气,喉中水鸡声”的记载;元代朱丹

溪《症因脉治》首创哮喘之名;后世医家又将哮和喘分而为二,明代虞抟《医学正传》中指出:“喘以气息言,哮以声响名”,认为呼吸急促,张口抬肩为喘证,而喘气出入,喉间有声为哮证,哮证必兼喘,而喘证不必兼哮。此种区别对辨证论治有一定意义,但临床上喘和哮常不易区分开,即使同一患者也可发作轻时似喘,发作加重时成哮。哮喘的病因病机是宿疾内伏,亦因感受外邪或其它因素而诱发,朱震亨在其《症因脉治》中指出:“哮病之因,痰饮留伏,结成窠臼,潜伏于内,偶有七情之犯,饮食之伤,或外有时令之风寒,束其肌表,则哮喘之证作矣”。导致宿疾内伏的原因大凡有以下几种:有寒邪伤肺痰饮内停气道;或饮食不当,酸甘肥太过,酿痰蒸热,上干于肺;也有脾肾阳虚,气不化津,痰浊壅肺等原因。但造成哮喘发病必定兼有各种诱因,如风寒、饮食、情感、劳倦等引发其痰,以致痰气交阻,气因痰阻,相互搏结,阻塞气道,肺管因而狭窄,肺气升降不利,而致呼吸困难,气息喘促;同时气体的出入,又复引触停积之痰,产生哮鸣之声。清代李用粹在《证治汇补》中指出:“哮为痰喘之久而常发,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。”扼要地说明了壅塞之气、非时之感、胶固之痰为哮喘发作的三大主要环节。历代医家认为,本病病理变化的主要脏腑以肺为主,涉及脾、肾,后期累及于心。因此,哮喘一病,大多病在肺,以邪实为主,久病及肾,正气不足。但本病由于反复发作,病程较长,临床上常常出现肺、脾、肾三脏俱虚的现象,患者再感受诱因,新邪引动伏饮,痰气交阻,上壅于肺,以致哮喘发作时表现为邪实正虚的错杂现象。哮喘的治则治法千百年来虽有变化,但其演变仍有规律可循,“实喘宜祛邪,虚喘宜培补;冷哮宜温化或宣散,热哮宜除痰肃肺。”此为治标之大法,但不能杜其根本。哮喘患者往往并非单一的虚实寒热,而大多表现为本虚标实,虚实夹杂,因此邪正虚实的辨别、标本先后的不同是治疗哮喘的关键。汉代张仲景根据不同致喘因素,把咳喘分为宿疾复感致喘、无汗而喘、汗出而喘、水饮为患而喘、膈上痰病致喘、胸痹致喘等,并辨证设方,如麻黄汤、麻杏石甘汤、小青龙汤、射干麻黄汤、葶苈大枣泻肺汤等众多方药均成为后世治喘的经典名方。滋阴大师朱丹溪的《丹溪心法》中主张:“凡久喘之症,未发时宜扶正气为主,已发用攻邪为主。”为后世医家指出了哮病治疗的基本原则。临床上一概宜先祛邪后扶正,但不能只顾标而不顾本,或者只扶正而不及标,由于本病多为本虚标实,因此治疗必须标本兼顾,至于祛邪与扶正孰多孰少则须因人而异。明代万全提

出了补肾治喘,万氏从五脏相生及津液归属角度论治,从肾入手证治哮喘,获良效。五脏之中,肾与哮喘发病的关系最为密切,古代医者对此有较深认识,《类证治裁·喘证》云:“肺为气之主,肾为气之根,肺主出气,肾主纳气,阴阳相交,呼吸乃和”。明代张介宾《景岳全书·虚损》云:“肾水亏,则盗伤肺气而喘嗽频”,对于反复发作的哮喘患者,补肾法是哮喘治疗的关键步骤,它体现了中医学中扶正祛邪、补益固本的理念。《景岳全书》还言“未发时以扶正气为主,既发时以攻邪气为主,扶正者须辨阴阳,阴虚者补其阴,阳虚者补其阳,攻邪者须分微甚,或散其风,或温其寒,或清其痰火,然发久者,气无不虚,故于消散中宜温补,或于温补中宜量加消散”,张氏根据发作期和缓解期的阴阳虚实不同而辨证施治,其中虚喘证,“肺脾气虚,上焦微热,微咳而作喘者,宜生脉散主之”;“若火烁肺金,上焦热甚,烦渴多汗,气虚作喘者,宜人参白虎汤主之”;“水病为喘者,以肾邪干肺也……若水因气虚者,必当以加减小肾气汤之类主之”。并提出“弱人久病气虚发喘者,但当以养肺为主,凡阴盛者宜温养之……阳盛者宜滋养之”。而实喘证,邪实在肺,“治风寒之实喘,宜以温散,治火热之实喘,治以寒凉”。由此可见,清代以前古人始终坚持治喘需“未发时扶正气为主,既发时以攻邪气为主……”,“治喘咳不离于肺,不只于肺”,“发时治肺,平时治肾”。时至清代哮病的治则治法有了进一步的发展,当时的名医方仁渊哮喘论治中说:“古人谓实喘治肺,虚喘治肾,确有见地,然不可执一,实喘治肺需兼顾胃,虚喘治肾宜兼顾肺”。

4 支气管哮喘“发时治肺”的运用与现代研究

中医学认为,支气管哮喘属哮病范畴,其发病多因肺、脾、肾三脏功能失调,水湿内聚为痰,伏藏于肺,成为哮喘发病的潜在“夙根”,遇外邪诱发,痰阻气道发为哮病。说明哮喘与肺密切相关,病位责之于肺,亦与脾胃有关,以邪实为主。其病机主要在于肺失宣肃,痰阻气道,或脾失健运,痰浊内生,上干于肺,壅遏肺气,气道不畅,发为哮喘。故中医学认为,对哮喘发作期的治疗应以祛邪利肺为主,目前认为哮喘发作期(现代医学病期诊断中属急性发作期和部分慢性持续期的患者)应主要按以下分型方法加以干预:具体可分为风、寒、热、虚哮。其中:(一)风哮治法:祛风解痉,宣肺平喘。推荐方药:黄龙舒喘汤加减。炙麻黄,地龙,蝉蜕,紫苏子,石菖蒲,白芍,五味子,白果,甘草,防风等。(二)寒哮治法:宣肺散寒,化痰平喘。推荐方药:射干麻黄汤或小青龙汤加减。射干,麻黄,细辛,半夏,杏仁,生姜,紫菀,款冬花,甘草等。(三)热哮治法:清热

宣肺,化痰定喘。推荐方药:定喘汤加减。麻黄,黄芩,桑白皮,苏子,半夏,银杏,杏仁,款冬花,甘草等。

(四)虚哮治法:调补肺肾。推荐方药:调补肺肾方和补肾益气颗粒方加减。五味子,党参,丹参,茯苓,山茱萸,淫羊藿,黄芪,生地黄等。此外,根据中医哮喘“在肺为实”,主张“发时治肺”,董竞成等采用宣肺法治疗轻中度哮喘,取得了较佳的疗效,能显著改善气道炎症。研究发现^[1],气道稳定剂(古方小青龙汤和定喘汤化裁)治疗轻中度哮喘有效率为93.4%,明显高于现代医药组的63.4%,同样,在改善肺功能和降低气道高反应性方面也优于现代医药组。传统中药多为口服,生物利用度差,起效慢。鉴于此,复旦大学中西医结合研究所还研制了宣肺中药气雾剂(银杏内酯),直接作用于肺部,观察其对哮喘的疗效。结果显示^[2],大部分患者在治疗1~2周后可明显减少或停止使用支气管扩张剂,6周后使症状评分从 (5.1 ± 2.3) 分降至 (1.6 ± 1.7) 分,同时改善了患者FEV1、PEF等肺功能指标,更重要的是,银杏内酯治疗还可降低哮喘患者的气道反应性。尽管中医对哮喘急性发作期治疗特别是重度发作治疗并非其长处,收效不如现代医药之迅捷,但诸如小青龙汤、定喘汤、柴胡厚朴汤等均具有良好的辅助作用,加载后哮喘发作明显减轻。另外,现代研究表明,有许多中药及其组分均有较好的减轻哮喘发作的作用且作用机理较明确,比如麻黄(含麻黄素)、热参和洋金花(均含胆碱能受体阻滞剂)、芸香草(含胡椒酮)、牡荆(含 β -丁香烯)、艾叶、苦参、川椒等。

5 支气管哮喘“平时治肾”的运用与现代研究

目前认为哮喘缓解期(现代医学病期诊断中属缓解期和部分慢性持续期的患者)应主要按以下分型方法加以干预。(一)肺脾气虚证治法:健脾补肺益气。推荐方药:玉屏风散和六君子汤加减。黄芪,白术,防风,党参,茯苓,甘草,陈皮,半夏等。(二)肺肾气虚证治法:补益肺肾,纳气平喘。推荐方药:补肾益气颗粒方和生脉地黄汤。黄芪,淫羊藿,茯苓,葶苈子,白术,山药,山萸肉,枸杞子,甘草,熟地黄,川贝母等。也可单独使用补肾益气药方,偏肾阳虚者,金匱肾气丸等;偏肾阴虚者,六味地黄丸等。杨春华等^[3]对近10年来7668例哮喘患者的证候类型分布规律进行了研究,发现哮喘缓解期肺肾气虚证者居多。赵四林等^[8]认为,哮喘缓解期治疗当以温肾阳为主,并补肺气、补肾以助相火,温肺化气,纳气归之,金水相生,阴阳相抱,呼吸乃和则喘平。其将96例缓解期患者分为:观察组服用加味二仙丸(由仙茅、淫羊藿、巴戟天、五味子、蛤蚧粉组成);对照组口服固肾定喘丸,结果显示,观察组治疗

后年复发次数及病情轻重改善程度均优于对照组;观察组肺通气功能改善优于对照组;治疗后观察组体液免疫功能较对照组普遍提高;观察组治疗后最大呼气流量日变异率较对照组明显降低。复旦大学中西医结合研究所在支气管哮喘患者的研究中发现肾阳虚哮喘患者尿17羟值较正常人低,而肾阴虚哮喘患者尿17羟值虽在正常范围但波动较大,后又发现占哮喘病例数较多的无肾虚患者尿17羟值亦低下,该研究表明哮喘患者即使无肾阳虚证表现,也具有肾阳虚的微观基础,即属于潜隐性肾阳虚证。随后对哮喘肾虚患者进行了HPA轴功能测定,发现当哮喘发展至有肾阳虚表现时,其整个HPA轴功能已发生多环节多水平的紊乱。上述研究也为哮喘从补肾治疗提供了现代科学基础。根据哮喘“平时治肾”的理论,课题组曾对1万多例支气管哮喘患者做了预防季节性发作的治疗,并对其中1008例采用随机、双盲的方法进行了疗效观察,三年随访的结果表明,加用补肾药的中西结合组防治效果明显优于单用西药的对照组。对照组观察286例,显效率为5%~22.6%;补肾组观察722例,显效率为57.7%~86.9%,显示补肾药能预防支气管哮喘季节性发作。相关基础研究发现哮喘肾阳虚型患者经过补肾治疗后,在临床显效的同时,促肾上腺皮质激素(ACTH)兴奋试验也恢复了正常,即HPA轴功能得到了改善^[9]。课题也从免疫等多方面对补肾预防支气管哮喘发作进行了探索^[10],血清IgE是引起I型变态反应的主要抗体,而血清IgE受抑制性T细胞的调节,迄今国内外对此尚未见有效地免疫调控方法的报道,课题组对补肾药组和对照组在治疗前后做了血清IgE和Ts功能的检测,发现补肾药组治疗后的血清IgE和Ts功能呈负相关,血清IgE由高值降低,Ts由降低而升高,而对照组无此现象。因此认为补肾药通过提高Ts功能来抑制血清IgE的季节性升高,之后又进行组胺释放,组胺吸入实验、外周血淋巴细胞 β 受体功能检测,都发现了补肾药组的效果比对照组佳,并且差异显著。董竞成等^[11-13]根据中医肺肾相关理论以卵白蛋白(OVA)致敏并长期吸入激发制备大鼠反复哮喘模型后发现,哮喘反复发作时,大鼠HPA轴多水平紊乱,大鼠下丘脑CRH mRNA表达显著下调,血浆ACTH和CORT也出现了相似的改变;哮喘反复发作大鼠IL-4、IL-6明显升高,IFN- γ 明显降低,提示其T淋巴细胞亚群比例失衡,呈Th2优势型免疫功能紊乱,出现所谓肺病及肾而致“肾虚”的表现。采用补肾益肺中药(淫羊藿、黄芪)可纠正HPA轴和免疫功能紊乱,可使ACTH、下丘脑CRH mRNA、IFN- γ 水平明显升高,

同时降低 IL-4、IL-6,从而使气道变应性炎症减轻,哮喘得到控制,其中补肾药淫羊藿侧重于调节 HPA 轴,益气药黄芪侧重于调节免疫。结合“以药测证”,认为哮喘“肺肾气虚”的部分内涵可能为以 HPA 轴和免疫功能紊乱为代表的机体内在抗炎能力低下。

6 发时治肺兼顾肾,平时治肾兼顾肺

综上所述,长期以来,中医对哮喘的治疗遵循“急则治其标,缓则治其本”的原则,强调“发时治肺,平时治肾”的治则,并提示了补肾是治疗哮喘之本的关键。但需注意的是,哮喘发作时,虽以邪实为主,亦有正虚;缓解期常以正虚为主,但其痰留伏饮等的病理因素仍然存在,故治疗哮喘时应注重标本兼顾。我们的研究发现,哮喘发作期(肺实)不仅存在气道炎症过度、气道痉挛和痰液高分泌等,还存在以 HPA 轴和免疫功能紊乱为代表的机体内在抗炎能力低下;缓解期(肾虚)不仅存在机体内在抗炎能力低下等,也存在气道慢性炎症和气道高反应。结合上述关于“肺气实”和“肾气虚”内涵的研究,我们认为肾虚为哮喘患者的基本体质,哮喘患者无论临床上有无肾虚见证,皆存在“隐匿性肾虚证”。哮喘发作期不仅存在“肺实”,还伴有一定程度的“肾虚”;哮喘缓解期不仅存在“肾虚”,还伴有一定程度的“肺实”。在哮喘发作期采用清肺平喘结合补肾益气法治疗,其疗效优于单纯的清肺平喘法;而在哮喘缓解期采用补肾益气结合清肺平喘法治疗,则疗效也更加显著。

“发时治肺兼顾肾,平时治肾兼顾肺”和“以肾治肺”、“以肺治肾”等观点是在总结前人经验基础上提出的治疗法则,根植于深厚的历史渊源和丰富的科学内涵。这些观点的提出部分源于肺肾相关理论,《灵枢·经脉篇》肾脉之“直者,从肾上贯肝膈,入肺中,循喉咙挟舌本。其支者,从肺出络心,注胸中”,揭示了肺肾同源。肺属金,肾属水,金生水,故将肺肾关系称之为“金水相生”,为母子关系,具体表现在呼吸运动、水液代谢和阴阳互相资生等三方面,故有“肺为气之主,肾为气之根,肺主出气,肾主纳气,阴阳相交,呼吸乃和”、“肾病必先求之于肺”、“治喘咳不离于肺,不只于肺”、“发时治肺,平时治肾”等学说。但这些学说都具有一定的局限性,在疾病的某一阶段只片面强调了“治肺”或者“治肾”的重要性,没有将“治肺”与“治肾”有机联系起来,割裂了两者的联系。“发时治肺兼顾肾,平时治肾兼顾肺”在抓住疾病主要矛盾的同时,适宜的兼顾了次要矛盾,将“治肺”与“治肾”有机结合起来,达到标本兼治。如在哮喘急性发作时,疾病的主要矛盾在肺,治以宣肺、肃肺、平喘等,投以麻黄、桔梗、杏仁、苏

子等,但哮喘夙根在于肾虚,不可拘泥于祛邪治标,当标本兼顾,辅以益肾扶正固本,恰当运用淫羊藿、枸杞子、黄芪等;在哮喘缓解期,疾病的主要矛盾为肾虚,治以补肾固本为主,但应同时兼顾肺之标实。

“发时治肺兼顾肾,平时治肾兼顾肺”和“以肾治肺”、“以肺治肾”等观点有着丰富的科学内涵,现代生命科学研究证实,肺肾相关联系的纽带和物质基础有心-肺-肾反射机制、HPA 轴和 NEI 网络等。肺组织细胞通过释放或灭活或转换生物活性物质如前列腺素 E(PGE)、血管紧张素 II、抗利尿激素(ADH)、醛固酮(ALD)、心房利尿素(ANP)等直接调控或者影响肾小管钠通道(ENaC)、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}$ 转运体(rBSCl)蛋白、水通道蛋白 1(AQP1)等,从而调节肾小管和集合管水盐的重吸收功能,肺肾两脏共同调节水液的理论得到诠释。研究证实,哮喘反复发作时,大鼠 HPA 轴多水平紊乱,大鼠下丘脑 CRH mRNA 表达显著下调,血浆 ACTH 和 CORT 也出现了相似的改变;哮喘反复发作大鼠 IL-4、IL-6 明显升高,IFN- γ 明显降低,提示其 T 淋巴细胞亚群比例失衡,呈 Th2 优势型免疫功能紊乱,出现所谓肺病及肾而致“肾虚”的表现。另外,炎症导致的细胞因子和炎性介质等的变化和 HPA 轴呈现一种相互影响的关系,短期的影响对机体而言可能是有益的,而长期反复的影响可能造成相互之间的关系紊乱,比如炎症导致的血中 IL-6、IL-1 等的升高可能兴奋 HPA 轴,以提高机体的抗炎能力,但长期反复的刺激只可能导致 HPA 轴多环节、多水平的耐受或功能紊乱,甚至于结构改变。采用补肾益肺中药(淫羊藿、黄芪)可纠正 HPA 轴和免疫功能紊乱,可使下丘脑 CRH mRNA、ACTH、IFN- γ 水平明显升高,同时降低 IL-4、IL-6,从而使气道变应性炎症减轻,哮喘得到控制。结合“以药测证”,哮喘“肺肾气虚”的部分内涵可能为以 HPA 轴和免疫功能紊乱为代表的机体内在抗炎能力低下。

董竞成^[14]根据中医肺肾相关理论,并结合“发时治肺兼顾肾,平时治肾兼顾肺”及“以肾治肺”等观念,采用补肾益气中药寿而康(附片、生地黄、黄芪、何首乌、黄精、淫羊藿、菟丝子和枸杞子等)和大剂量二丙酸倍氯米松吸入治疗哮喘,将中重度哮喘患者 106 例随机分为观察组和对照组。一年多的随访表明,虽然大剂量二丙酸倍氯米松(BDP)对控制哮喘急性发作和治疗慢性顽固性哮喘极为有效,但停药以后症状的复发率依然很高,单用 BDP 的对照组症状复发率为 40%,而加用补肾中药寿而康的观察组症状复发率是 26.9%,两组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。哮

喘和 COPD 是十分常见的气道炎症性疾病,它们的共同临床特征主要表现为呼出气流受限,造成这种肺功能受损的病理生理学基础是十分复杂的,但是气道和肺实质进行性的结构改变可能是主要原因之一。这种重塑的过程在上述两者气道炎症性疾病中存在差异,同样针对性的干预措施也应该是各有特点的。目前,现代医学对气道炎症性疾病重塑的主要干预措施是皮质激素,但关于这种干预措施的疗效仍存在争议。董竞成等的相关研究发现,补肾益气和清热活血中药能够干预哮喘和 COPD 等的气道重塑,淫羊藿、黄芪、生地黄、黄芩、赤芍等均有抗气道重塑作用,其中赤芍、淫羊藿作用较强,此外,清肺热药黄芩等也有较好的抗气道重塑作用,进一步研究表明其组分黄芩苷通过影响有关信号通道而抗重塑。根据这些研究成果,并结合中医治肺之标不忘补肾(扶正)之本,补肾之本不忘治肺(祛邪)之标的思想,董竞成等在干预哮喘和 COPD 急性发作期时重用黄芩等清热化痰以治标,同时给淫羊藿、黄芪等补肾益气以治本;而缓解期则重用淫羊藿、黄芪等治本,同时兼以黄芩等清热化痰药物治标,疗效显著。张小虎等^[15]采用卵蛋白致敏造成哮喘豚鼠模型(肺失宣降组),结果发现,与对照组相比,哮喘组豚鼠小便量显著减少($P < 0.05$)、血浆抗利尿激素(ADH)及尿液通道蛋白 2(AQP2)均显著升高($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$)。认为“肺为水之上源”的功能主要由肺气的宣降运动体现和完成,二者有密切相关性,其机制是哮喘(肺失宣降)状态下,ADH 和 AQP2 合成和释放量明显增多,抑制豚鼠体内水液代谢速度,并导致小便量减少。提示中医治疗哮喘、肺气肿等以肺失宣降为主要病理表现的疾病时,在使用常规宣发肺气、肃肺降气法的基础上,如患者伴有小便减少、浮肿等症状,在辨证论治基础上,可辅助使用行气、利水、通利小便法加强疗效,可选用五苓散、五皮饮、实脾散、越婢加术汤等方药。王志英等^[16]认为,哮喘缓解期不仅表现为肺脾肾三脏的亏虚,同时有痰饮内伏的发病机制特点,因此缓解期的治疗应在扶正固本的同时参入降气化痰之品,以扶正为主,兼以祛邪,标本兼顾,才能彻底根治,杜绝复发。故以补益肺肾,蠲饮涤痰为大法研制的哮宁颗粒(由生黄芪、紫河车、僵蚕、桑白皮、法半夏、广地龙组成)治疗哮喘缓解期患者 42 例并与用固本咳喘片治疗者 40 例作对照。结果显示,临床总有效率治疗组为 88.10%,对照组为 62.50%。表明哮宁颗粒能降低异常升高的嗜酸性粒细胞、调节免疫球蛋白、改善肺功能,其机制可能系通过调节机体免疫功能、抗炎、抗过敏、降低气道高反应性的综合效应,达到控制并预防

哮喘复发的功效。

7 总结

哮喘是临床常见的气道炎症性疾病,中医称为“哮喘病”。中医认为哮喘“在肺为实,在肾为虚”,强调“急则治其标,缓则治其本”、“发时治肺”“平时治肾”。但研究发现,哮喘发作期不仅存在气道炎症过度、气道痉挛和痰液高分分泌等“肺实”的表现,还存在与 HPA 轴和免疫功能紊乱等为代表的机体内在抗炎能力低下之类“肾虚”的表现;缓解期不仅存在以机体内在抗炎能力低下等为代表的“肾虚”的表现,还存在气道慢性炎症、气道重塑等肺实的表现。结合上述关于“肺气实”和“肾气虚”内涵的研究,我们认为肾虚为哮喘患者的基本体质,哮喘患者无论临床上有无肾虚见症,皆存在“隐匿性肾虚”证。哮喘发作期不仅存在“肺实”,还伴有一定程度的“肾虚”;哮喘缓解期不仅存在“肾虚”,还伴有一定程度的“肺实”。哮喘的治疗不能单纯的“发时治肺,平时治肾”,而应当推行“发时治肺兼顾肾,平时治肾兼顾肺”的新治则。哮喘之所以反复发作,重要原因之一就是正气虚损,主要表现就是肺肾两虚,肺气虚则不能主气、司呼吸,失于宣降而出现咳、痰、喘等症状,肺虚表卫不固易致外邪侵袭,使肺失宣肃,引起哮喘反复发作。肾虚不能纳气,肺气上逆而喘咳。在哮喘发作期采用清肺平喘结合补肾益气法治疗,疗效优于单纯的清肺平喘法;而在哮喘缓解期采用补肾益气法结合清肺平喘等治法,可使气道反应性进一步降低,气道炎症、气道重塑等得以减轻。

参考文献

- [1]董竞成,石志芸,徐德斌,等.气道稳定剂治疗支气管哮喘的临床和实验研究[J].中国实验方剂学杂志,1997,3(5):33-36.
- [2]倪健,董竞成.银杏内酯雾化吸入治疗支气管哮喘的临床研究[J].中国中西医结合杂志,2005,25(8):696-699.
- [3]杨春华,高振,李凤森,等.近 10 年哮喘患者证候分布规律及所用中药的文献研究[J].江苏中医药,2010,42(7):52-54.
- [4]许得盛,沈自尹,王文健,等.补肾健脾法在防治重症哮喘中的作用探讨[J].中国中西医结合杂志,1997,17(10):584-586.
- [5]董竞成,石志芸,沈自尹,等.大剂量皮质类固醇吸入加补肾中药治疗激素依赖型哮喘的临床研究[J].中国中西医结合杂志,1994,14(8):458-461.
- [6]沈自尹,胡国让,施赛珠,等.温阳片预防支气管哮喘季节性发作及其原理研究[J].中西医结合杂志,1986,6(1):17-20.
- [7]许得盛,沈自尹,胡国让,等.温阳片对哮喘患者组胺释放、IgE 作用的同步观察[J].中西医结合杂志,1988,8(6):330-332.
- [8]赵四林,范伏元,贺选玲,等.加味二仙丸治疗支气管哮喘缓解期疗效观察[J].中国中医药信息杂志,2006,13(5):59-60.
- [9]张新民,沈自尹,王文健,等.补肾中药对老年神经-内分泌和免疫

- 系统作用机理的研究[J]. 中国中西医结合杂志(Chin), 1994, 14(11): 686-688.
- [10] 赵福东, 董竞成, 谢瑾玉, 等. 补肾益气对哮喘模型大鼠神经内分泌免疫网络若干指标的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(8): 715-719.
- [11] 宫兆华, 董竞成, 谢瑾玉, 等. 补肾益气药调节哮喘大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴及白细胞介素-6 功能紊乱的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(4): 348-351.
- [12] 董竞成, 赵福东, 谢瑾玉, 等. 黄芪对哮喘大鼠神经内分泌免疫网络相关指标的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(7): 619-622.
- [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] 董竞成, 沈自尹, 王文健, 等. 寿而康和大剂量二丙酸倍氯米松治疗慢性阻塞性肺病的临床研究[J]. 中西医结合杂志, 1991, 11(10): 585-588.
- [15] 张小虎, 陆健, 古继红, 等. 从哮喘豚鼠血浆 ADH 和尿 AQP-2 的改变探讨肺主宣降的实质[J]. 中医药学报, 2008, 36(3): 17-19.
- [16] 王志英, 张传名, 钱丽萍, 等. 哮宁颗粒治疗支气管哮喘缓解期临床研究[J]. 江苏中医药, 2005, 26(7): 11-12.

(2013-06-24 收稿)

四磨汤有效成分对慢性应激小鼠胃肠运动的影响

邓娜¹ 蔺晓源² 易健² 刘柏炎³ 蔡光先²

(1 湖南中医药大学 2011 级硕士研究生, 长沙, 410007; 2 湖南中医药大学省部共建中医内科学教育部重点实验室, 长沙, 410007; 3 益阳医学高等专科学校, 益阳, 413000)

摘要 目的: 观察四磨汤有效成分(槟榔碱、乌药醚内酯、橙皮苷及木香炔内酯)对慢性应激小鼠胃肠运动功能的影响。方法: 将 144 只小鼠随机分为正常组(8 只)和造模组(136 只), 模型小鼠给予不可预知的慢性应激造模 21d 后随机分为模型组、四磨汤组及四磨汤成分组(15 组)共 17 组; 造模第 15 天起给药 7d 后, 检测各组小鼠的胃肠运动功能。结果: 模型组胃内残留率升高, 小肠推进率降低, 与正常组及四磨汤组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。四磨汤有效成分三药及四药组合组胃内残留率降低, 小肠推进率升高, 与模型组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 而四磨汤有效成分单药组及两两组合组的胃内残留率和小肠推进率与四磨汤组比较仍具有统计学意义($P < 0.01$), 与模型组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 槟榔碱、乌药醚内酯、橙皮苷、木香炔内酯可能为四磨汤的有效物质基础, 可不同程度改善慢性应激小鼠的胃肠运动功能。

关键词 四磨汤; 有效成分; 慢性应激; 胃排空; 小肠推进

Impact of Effective Substances of Simo Decoction on Gastrointestinal Movement of Mice under Chronic Stress

Deng Na, Lin Xiaoyuan, Yi Jian, Liu Baiyan, Cai Guangxian

(1 Traditional Chinese Medicine University of Hunan, Changsha 410007, China; 2 Key Laboratory of Internal Medicine Traditional Chinese Medicine University of Hunan, Changsha 410007, China; 3 Yiyang Medical College, Yiyang 413000, China)

Abstract Objective: To observe effect of effective substances of Simotang (arecoline, linderane, hesperidin and costunolide) on gastrointestinal motility function in mice under chronic stress. **Methods:** 144 mice were divided into normal group ($n = 8$) and model group ($n = 136$). Model group was under unpredictable chronic stress, after 21d, divided to model group, Simo decoction group and 15 substances groups. 7days after medication, gastrointestinal motility were assessed. **Results:** The model group showed slower gastric emptying and slower intestinal propulsion compared with the normal group and the Simo decoction group ($P < 0.01$). Three or four substance groups showed quicker gastric emptying, and small intestinal propulsion, compared with model group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Single or two substance groups showed quicker gastric emptying and intestinal propulsive, compared with Simo decoction group ($P < 0.01$), but the difference was not significant compared with the model group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Arecoline, linderane, hesperidin, costunolide are effective substance of Simo decoction, which can improve gastrointestinal motility function of mice with various degrees of chronic stress.

Key Words Simo decoction; Effective substance; Chronic stress; Gastric emptying; Small intestinal propulsion

doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2013.07.005

基金项目: 国家重点基础研究计划(973)课题(编号: 2009CB523002)

作者简介: 邓娜(1988—), 女, 硕士研究生, 主要从事中医药防治胃肠疾病研究, E-mail: dengna1988@yeah.net

通信作者: 蔡光先(1951—), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药防治消化、心脑血管疾病研究, E-mail: lby1203@sina.com