

## 活血化癥法治疗支气管哮喘

★ 张惠勇<sup>1</sup> 段晨霞<sup>2</sup> (1. 上海中医药大学附属龙华医院呼吸内科 上海 200032; 2. 上海中医药大学 2006 级硕士研究生 上海 200032)

**摘要:**目的:探讨活血化癥法对支气管哮喘的研究进展。方法:查阅近 10 年国内外有关文献并进行综述。结果:活血化癥法在哮喘的发作期、缓解期均有较好的治疗效果。结论:活血化癥法在哮喘治疗中占有重要地位,是哮喘临床治疗中不可忽视的一治疗大法。

**关键词:**活血化癥;支气管哮喘;综述

**中图分类号:**R 256.2\*5 **文献标识码:**A

支气管哮喘(bronchial asthma,简称哮喘)是呼吸系统最常见疾病之一,由多种细胞如嗜酸粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等参与的气道慢性炎症性疾病<sup>[1]</sup>,易感者对各种激发因子具有气道高反应性,并引起气道缩窄。临床上以反复发作性喘息、气急、胸闷或咳嗽等为主要症状,常在夜间或清晨发作、加剧,多数患者可经治疗或自行缓解,亦有严重复发治不及时致死<sup>[2]</sup>。因其反复发作、迁延难愈,严重影响患者的工作和生活。最新数据显示,全球已有哮喘患者 3 亿,近 20 年来美、英、澳大利亚等国家哮喘患病率有所上升,我国在 2007 年估计有哮喘患者 2 千万之多,成为第二大呼吸道疾病,由此哮喘已成为威胁人类健康的全球性公共卫生问题。

### 1 理论研究

**1.1 病因病机** 过去人们一直认为支气管平滑肌痉挛是支气管哮喘的主要发病机制,治疗亦以支气管扩张剂进行治疗,但近 40 年的调查证实,许多国家哮喘病病死率的增长与支气管舒张药的销售量呈正相关<sup>[3]</sup>,故人们对支气管哮喘的发病机制产生了怀疑。近年来的研究发现,支气管哮喘的发病机制不是支气管平滑肌痉挛而是由于气道的慢性炎症所致。目前认为哮喘的核心是气道高反应性,本质是呼吸道炎症<sup>[4]</sup>。1995 年,世界卫生组织(WHO)及美国国家卫生研究院(NIH)共同组织专家撰写《全球哮喘防治倡议》(Global Initiative for Asthma,GINA),之后在 1998、2002、2006 年又分别对其进行了

修订,目前西医对哮喘治疗主要参考最新版的 GINA 方案。2006 年 GINA 指出:哮喘的治疗是一个持续循环过程,主要任务是控制症状,主要环节包括评估哮喘控制水平,治疗以达到哮喘控制、维持哮喘控制、防止病情恶化、尽可能保持肺功能正常、防止不可逆气流阻塞、避免死亡的目的,并根据每个患者当前哮喘控制水平,将其归纳 5 个级别,治疗分三度<sup>[5]</sup>,虽对哮喘治疗指导明确,但仍有诸多不足,首先现代医学尚无哮喘根治法,其次其常用药又有许多毒副作用,如糖皮质激素气雾剂(ICS)乃目前最有效的抗炎药,但长期应用会抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能,造成药物依赖、药物抵抗效应,及骨质疏松或使儿童发育迟缓<sup>[6]</sup>。一项在儿童中进行的长达 5 年的研究提示,ICS 可能对儿童的身高发育略有影响<sup>[7]</sup>。另有研究显示,ICS 与氢化可的松一样,也会因为阻止肠道钙吸收及增加尿钙的排出而加速体内的骨质流失<sup>[8]</sup>。孙氏<sup>[9]</sup>等则认为长期使用 ICS 可以增加药物副作用,如口腔念珠菌感染、声音嘶哑、反射性咳嗽、恶心、呕吐、骨质疏松等。另外, $\beta_2$ -受体激动剂是目前控制哮喘急性发作的首选药,能快速减敏,但 2003 年提前终止的沙美特罗多中心研究(SMART)的研究结果显示,规则使用沙美特罗组哮喘相关的死亡率显著高于安慰剂组(13/13 176 例比 3/13 179 例,RR = 4.37)。杨氏<sup>[10]</sup>等研究表明,单独使用  $\beta_2$ -受体激动剂进行规范治疗后,反而会使哮喘恶化,肺功能降低,并有反应性痉挛等副作用,指出可能与其引起受体功能下调、气道

反应性增加有关,指出接受大剂量  $\beta_2$ -受体激动剂进行长期治疗的病例,无论是临床症状、病情恶化率、治疗失败率均明显增高,并可出现心动过速、肌肉震颤等副作用,故不主张长期应用。而茶碱类虽具抗炎、免疫调节、扩张支气管、改善肺功能、增强呼吸肌的力量、改善通气,防止呼吸衰竭的功能,但其有效血药浓度的安全窗窄, $>15\text{mg/L}$ 即出现胃肠道反应(恶心、呕吐、腹痛、胃酸分泌增多等)、中枢神经兴奋(焦虑不安、肌肉震颤、睡眠不好、头痛、烦躁等)、心脏兴奋(心动过速、心律失常、血压下降、胸闷等)以及多尿、尿潴留等副作用,小儿可出现行为失调和学习及睡眠障碍,严重者可出现谵妄、惊厥以至于昏迷等现象<sup>[11]</sup>。其它药物亦多有毒副反应的报道。为了寻求更好的治疗方法人们一直很重视中医对哮喘的认识、治疗。

哮喘属中医学“哮证”范畴,中医药对哮喘的认识可追溯到《内经》时代,《素问·阴阳别论》曰:“起则熏肺,使人喘鸣”。中医理论认为哮喘病位在肺,病机多责之痰浊伏肺,本虚标实。治疗上:实证采用宣肺化痰、泄热平喘等法;虚证采用补肺、益气养阴、补肾纳气等法。但哮喘每反复发作、迁延难愈,中医认为“久病必有瘀”,“久病入络”,“怪病多属瘀”,“瘀血乘肺,咳逆喘嗽”,哮喘反复发作、缠绵难愈,尤其是顽固性发作的哮喘发作时多见口唇紫绀、舌紫暗或有瘀点瘀斑、脉象细涩等瘀血征象;且目前大量的文献资料及临床、实验研究证实应用活血化痰药之后,哮喘的症状有所改善,可见活血化痰法虽不被常规应用于哮喘的治疗,但却为哮喘治疗中不容忽视的治疗大法。《内经》中早有“喘由瘀致”的论述,清代名医唐容川在《血证论·瘀血篇》中明确指出“瘀血乘肺,咳逆喘促”、“内有瘀血,气道阻塞,不得升降而喘”。“肺主气,司呼吸,朝百脉”,血液在脉管中正常运行,除赖心气的推动外,且和肺之“治节”相关,因此哮喘日久,肺气虚损,不能贯心脉而朝百脉,累至心气不足,鼓动无力,进而成瘀,血络瘀阻反过来又影响肺之肃降,如此循环。故血瘀的存在,是哮喘缠绵不愈和导致全身疾患如肺心病等的重要病机。

现代医学认为哮喘属肺部过敏性疾病,发作时支气管平滑肌痉挛,粘膜充血水肿,以及由于肺的通气换气功能障碍,机体呈低氧状态,致使血液粘稠度增高、血流减弱等,可为本病瘀血阻滞肺络的病理反应提供现代医学的客观依据。目前,现代科学技术主要从以下几方面认识哮喘血瘀的实质:(1)血液流变性降低。对哮喘患者血液流变学检测显示,其

全血比粘度、血浆比粘度、红细胞压积与正常人比均有显著性差异( $P<0.01$ )。(2)血液凝固性增强。血小板不仅与止血有关,而且参与了免疫和炎症反应,它所产生的血栓素  $A_2$  ( $TxA_2$ )能使支气管平滑肌强烈收缩,是与哮喘发病的主要介质之一。(3)微循环功能障碍。据观察哮喘患者甲襞管襻周围有不同程度渗出,部分管襻景象模糊,管周形态与正常比较有显著性差异( $P<0.001$ )<sup>[12]</sup>。

1.2 活血化瘀治疗哮喘 清代唐容川《血证论》说:“盖人身气道,不可有壅滞,内有瘀血,则阻碍气道,不得升降……须知痰水之壅,由瘀血使然,但去瘀血,则痰水自消”,这段说明活血化痰法有助于祛痰,痰去则气道自通,气道通则气顺,气顺则肺气上逆自消,喘自平<sup>[13]</sup>,开创了痰瘀同治先河,对内有瘀血、气道阻塞、不得升降而喘者,主张用厚朴、枳壳、大黄、加当归、白芍、桃仁、丹参治之。

近年来,国内研究证明,活血化瘀药的平喘机理主要包括:(1)抗菌抗病毒作用:如赤芍、丹参、川芎、当归等对流感杆菌、肺炎双球菌、绿脓杆菌、百日咳杆菌、结核杆菌、葡萄球菌、溶血性链球菌及一些真菌等多种病原微生物有较强的抑制作用;(2) $\alpha$ -受体及钙通道阻滞样作用:如丹参能稳定肥大细胞膜、抑制其脱颗粒和介质释放,拮抗组织胺收缩支气管的平滑肌,起到了阻滞  $\alpha$ -受体而发挥平喘作用。蔡氏<sup>[14]</sup>对丹参、川芎的有效成分丹参酮和川芎嗪的药理和电生理进行了研究。推测该成分系一种新的钙离子拮抗剂,具有钙通道阻滞样作用,并可扩冠、降压,故特别适应于哮喘伴有高血压、冠心病的患者;(3)改善肺血液循环:如定喘方能改善肺功能,改善血液循环,调整血 NO 浓度,提高气体交换能力,有效地控制肺部感染;(4)抑制血小板聚集及介质释放:邵氏等通过川芎平喘合剂的实验研究认为,该方在改善微循环、改善炎症病灶、拮抗血小板变性、炎性细胞聚集的同时,并能明显地拮抗由组织胺和乙酰胆碱所致的支气管平滑肌痉挛,同时具有拮抗血浆血管素的合成和释放,松弛平滑肌和改善肺功能的作用;(5)活血化瘀药物还能通过影响免疫系统而达到增强消炎和调节免疫功能等作用<sup>[12]</sup>。

## 2 临床研究

2.1 单味药 丹参、川芎:许氏<sup>[15]</sup>对 60 例小儿支气管哮喘的实验研究表明,丹参能稳定肥大细胞膜,抑制其脱颗粒和介质的释放,拮抗组织胺收缩支气管平滑肌,起到了阻滞  $\alpha$ -受体的作用而发挥平喘的作用。现代药理研究表明,丹参具有改善血液循环,有利于炎症的吸收及抗过敏作用,还可解除支气管

痉挛<sup>[14]</sup>。蔡氏<sup>[14]</sup>认为丹参、川芎的有效成分是一种新的钙离子拮抗剂,具有钙通道阻滞样作用。动物实验证明红花有抑制胶原诱导血小板的积聚性,红花醇和水提取物有抗炎作用;红花素有免疫抑制作用<sup>[16,17]</sup>;王氏<sup>[18]</sup>用地龙液治疗支气管哮喘 100 例,临床即刻缓解 51 例,显效 16 例,好转 10 例。总有效率为 77%。现代药理研究认为,地龙中的次黄嘌呤具有显著的舒张支气管作用,并能拮抗组织胺及毛果芸香碱对支气管的收缩作用,故适用于过敏性哮喘。当归能抑制血小板聚集,并可通过不同途径使血栓素的生成减少,而起到治疗哮喘的作用<sup>[19]</sup>。可见在单味药中,丹参能使哮喘患者血液流变学异常得到改善,川芎具有抗血小板聚集、抑制和对抗血栓素的释放功能;桃仁、红花、丹皮具有抗炎作用;当归具有诱导干扰素的作用;另有郁金可抑制炎症细胞释放炎性介质;莪术可拮抗组胺作用的作用等等,作用于不同的环节以减轻哮喘的气道变应性炎症(AAI),降低气道高反应性(BHR),从而达到防治哮喘的目的<sup>[20]</sup>,临床应用多加减配伍组成复方,取得较好疗效。

2.2 复方 夏氏<sup>[21]</sup>等用“川芎平喘合剂”(川芎、白芍、当归、丹参、黄荆子、胡颓叶、细辛、辛夷花、生甘草)治疗支气管哮喘 100 例,结果显效率 47%,总有效率为 92%;江氏<sup>[22]</sup>用自拟方:当归、丹参、桃仁、红花、赤芍、地龙、地鳖虫、黄芪为基础方治疗支气管哮喘 35 例,寒哮加麻黄、淡干姜,热哮加生石膏、桑白皮,结果总有效率为 94%;孙氏<sup>[23]</sup>用自拟方:川芎、赤芍药、当归、桃仁、柴胡、红花、白术、枸杞子、枳壳、黄芪、太子参、茯苓、牛膝、补骨脂为基础方合必可酮治疗小儿哮喘 100 例,总有效率达 90%;饶氏<sup>[24]</sup>用:葶苈子、苏子、莱菔子、炙麻黄、杏仁、鱼腥草、陈皮、桑白皮、地龙、蝉蜕、桃仁、丹参为基础方疏利气机、活血化瘀治疗支气管哮喘 50 例,发热加黄芩、生石膏,胸闷痰鸣甚加瓜蒌、半夏,痰黄稠加鲜竹沥,结果总有效率为 96%;陈氏<sup>[25]</sup>视病情轻重缓急选用活血化瘀药物,对重症者,加用三七、三棱、莪术等破血逐瘀药;瘀痰胶结者,用辛温理气药物,如橘红、白芥子、桔梗、白前与浙贝母、川贝母、法半夏等化痰之药治疗小儿哮喘 56 例,结果 50 例哮喘患儿获临床治愈,经随访 1~3 年,未见复发,治愈率达 89.3%;洪氏<sup>[26]</sup>以自拟方:麻黄、生石膏、银杏叶、广地龙、桃仁、川芎、葶苈子、海蛤壳、生甘草加减治疗小儿顽固性哮喘 105 例,结果显效 53 例、有效 44 例、无效 8 例,总有效率 92.38%,其中有效的 44 例,延长疗程 2 周治疗,哮喘音均消失;葛氏<sup>[27]</sup>

用自拟化痰定喘汤:丹参、当归、川芎、地龙、桃仁、杏仁、麻黄、苏子、葶苈子、黄芩、鱼腥草、款冬花门诊治疗 82 例发作期哮喘患儿,结果显效占 62.19%;有效占 31.81%;无效占 6.00%,总有效率为 94%;尚氏<sup>[28]</sup>以苏子降气汤加减:桃仁、红花、当归、川芎、柴胡、白芍、苏子、沉香、枳壳、桔梗、地龙治疗哮喘 36 例,结果痊愈 22 例;显效 8 例;有效 4 例;无效 2 例,总有效率 94.5%。

哮喘为反复发作性疾病,临证可见病程越久瘀血留滞越深,病情越重瘀血症状越明显。选用活血化痰药物应视病情轻重缓急而辨证选药。一般初病瘀浅可单用川芎、丹参、地龙、当归尾等,病久瘀重可联合用药或加桃仁、红花、地鳖虫,甚者可加三棱、莪术等破血逐瘀<sup>[29]</sup>。在单纯活血化痰治疗中,常用的复方有桃红四物汤、复元活血汤、血府逐瘀汤、通窍活血汤等,能使哮喘患者的高粘滞状态得到改善,具有抗炎、解热、祛痰、平喘、镇静等作用。

### 3 结语

哮喘治疗,临床虽多以清热化痰、理气平喘、益气补肾等为治疗原则,但将活血化瘀药加入方中,确可提高疗效,减少复发。而且无论是在发作期还是在缓解期,无论在减少复发还是在提高疗效上都取得了满意疗效。活血化瘀法在哮喘治疗中应受到重视,应加强其在哮喘防治中的比重,以求更好的治疗效果。虽然,活血化瘀已逐渐在临床治疗中被重视,但仍存在一些问题,有待今后进一步努力:首先,哮喘夹瘀证的诊断目前尚无统一标准,有必要统一诊断标准和疗效评定标准才能更有效的把活血化瘀法贯穿在哮喘的治疗中;其次,活血化瘀中药,无论是单味药还是复方制剂仍需作进一步的药理学研究,在遵循辨证施治的原则下,如何科学地配伍、进行相关的拆方研究是今后工作的一个重要历程。

### 参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(3): 132.
- [2] 张建. 儿童哮喘发病率 10 年上升 60%. 京报网. 休闲健康. 医学常识, [http://www.bjd.com.cn/xxjk/yxcs/200605/t20060510\\_29300.htm](http://www.bjd.com.cn/xxjk/yxcs/200605/t20060510_29300.htm).
- [3] 顾成玉. 小儿支气管哮喘治疗进展[J]. 中华综合医学杂志, 2005, 5(7): 90-92.
- [4] 陈树宝. 儿科学新理论与新技术[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1996: 111.
- [5] 陈育智. 2006 年全球哮喘防治倡议(GINA)解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(9): 643-644.
- [6] 潘颖, 付秀华. 支气管哮喘治疗进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2007, 39(1): 66-69.