

## · 学术探讨 ·

## 中西医结合防治支气管哮喘的探讨

沈自尹

支气管哮喘的临床治疗可区分为两个不同的阶段,即发作期和缓解期。中医对哮喘发作期的治疗并非其长处,收效不如西医药之迅捷;而对缓解期的治疗则是中医所擅长。远在明代就已提出“治喘咳不离乎肺,不只于肺”,“发时治肺,平时治肾”。中医着眼于整体,重视发挥人体的潜能,采用扶正固本(在成人以补肾为主,在小儿以健脾为主)的中药往往能同时影响变态反应和非变态反应的主要环节<sup>(1)</sup>,就可能在不同的哮喘患者身上择其薄弱环节直接发挥作用,从而使患者逐步摆脱哮喘发作的恶性循环,进入良性循环,最终减轻或中止哮喘的季节性发作。我们从 1957~1992 年间<sup>(2)</sup>,共计选择 1008 例年龄在 16 周岁以上,最近连续 3 年均有季节性发作史,无严重合并症,未用皮质激素或其他特殊治疗的哮喘患者,其中 16 批共 722 例为温阳片(即补肾防喘片)组,11 批共 286 例为对照组(对照组多数用外观与温阳片相同的空白片作双盲对照,少数用小青龙汤)进行预防哮喘季节性发作的观察。结果温阳片组的显效率范围为 57.7%~86.9%,而对照组为 5%~22.6%,温阳片组与各种对照组之间均有极显著差异,  $P < 0.01$ 。在取得疗效的基础上,首先进行了内分泌方面的研究,发现哮喘患者确有潜在性的下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能减退,也即所谓“隐性肾阳虚”。调整肾上腺轴的功能可改善哮喘的发作,犹如皮质激素能有效地控制哮喘发作,但又不同于一一般的激素治疗。温阳片避免了激素的弊端,它能促进靶腺的分泌,在提高靶腺功能的同时,又不像外源性激素那样会引起较高中枢的抑制。在免疫方面的研究,由于血清 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(Ts)的调节,迄今国内外对此尚未见有效的免疫调控方法的报道。在温阳片组与对照组的治前、后作血清 IgE 和 Ts 功能的同步测定,发现温阳片组治疗后的血清 IgE 与 Ts 功能呈明显负相关,也即 Ts 由降低而升高,血清 IgE 由高值而降低,而对照组则无此现象。因而可认为温阳片系提高 Ts 功能以抑制血清 IgE 的季节性升高。以后又进行组胺释放、组胺吸入试验、外周血淋巴细胞  $\beta$  受体功能检测,都

发现温阳片组的效果比对照组佳,并具有极显著差异;认为温阳片之所以能预防哮喘季节性发作,在于补肾法可从整体出发,同时影响变态反应和非变态反应(或称免疫和神经内分泌反应)的主要环节。笔者倾向于中药对非变态反应作用明显,因为扶正固本的治疗原理毕竟与现有的西药脱敏、抗组胺药物的作用点比较专一、且特异性强有所区别,所以缓解期的中西医结合是取中医理论之长。

近几十年哮喘的病死率逐年增加,可能与哮喘发病机制研究有误导,以致治疗偏差有关。最近几年学者们提出哮喘发病机制中的新概念,以往经典的病理学观点认为支气管平滑肌的痉挛是引起哮喘的主要病理改变,而现在认为气道变应性炎症(airway allergic inflammation, AAI)更为重要<sup>(3)</sup>。气道灌洗液中存在着比肥大细胞更多的嗜酸和巨噬两种炎症细胞,成为哮喘发病的重要效应细胞。血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)成为炎性介质中具有比白细胞三烯、前列腺素、组胺更强的生物活性,其致炎作用是组胺的 1000 倍以上,是目前已知作用最强的嗜酸细胞趋化因子。近 40 年来,一直将支气管解痉剂作为治疗哮喘的首要措施。研究表明,长期(超过 12 个月)吸入支气管解痉剂(酚丙喘宁和舒喘宁)可使气道高反应性(BHR)加剧,因为掩盖了炎症发展,从而加重哮喘的病情,成为病死率逐年增加的原因。糖皮质激素是目前已知最有效的抗气道炎症药物,可以在多个环节上发挥作用,如:(1)直接抑制嗜酸等炎性细胞对炎症区血管内皮的趋化和浸润。(2)直接拮抗炎性细胞分泌的炎性介质,如血小板活化因子、白细胞三烯等。(3)免疫调节作用如提高 Ts 以抑制 IgE 合成及其活性,从而抑制气道炎症,降低气道高反应性。对约 80% 的中、重度哮喘有很好效果,而 20% 无效是与患者细胞(除红细胞以外所有的有核细胞)表面糖皮质激素受体数目减少有关,即所谓“激素不敏感型哮喘”,或者给予激素可由于“向下调节”作用使受体减少或结合力降低而致对激素耐药,即所谓“激素抵抗型哮喘”。激素的全身性疗法极易产生下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的抑制,造成患者对激素的依赖成瘾,并会使体内隐性炎症扩散,对感染型

哮喘更为不利。因此激素全身性用药宜严格掌握指征,尽量采用快速疗法,如7天疗法(第1~2天用中、大剂量,第3天起即开始减量1/2,递减至第8天停用激素)。笔者按照温补肾阳法可提高肾上腺皮质功能这一思路,对激素依赖的哮喘患者采用温肾法可有效地使多数患者撤除激素,并观察到用温肾法无效者多为感染型<sup>(4)</sup>。据日本报道,小柴胡汤对激素依赖的难治性哮喘也有效,尤其对支气管肺泡灌洗液有轻、中度增高的嗜中性白细胞的病例(所指类似于感染型),这样或许温肾法和小柴胡汤在激素撤除过程中可以互补。目前糖皮质激素(二丙酸氯地米松)吸入疗法由于体现其局部的抗炎作用,避免了全身性副作用的优势,已被许多学者推荐为中、重度哮喘的第一线治疗。但激素对急性哮喘发作无效,因为速发相哮喘反应可代表哮喘的急性发作,此时主要是气道平滑肌痉挛,而迟发相哮喘反应主要以慢性气道炎症改变为主,应该用激素吸入,患者常反映抗变应性炎症治疗不如 $\beta_2$ -激动剂有效,因后者对速发相有效。故而在哮喘急性发作时往往先用 $\beta_2$ -激动剂解痉,先扩张气道以保证一定的通气量,有利于以后的激素吸入。但每日激素吸入量大于1600  $\mu\text{g}$ ,或使用超过3个月,多数患者可出现肾上腺皮质轴的抑制,甚至影响肾上腺皮质的储备功能,一旦停止吸入,症状极易复发。我们将106例哮喘患者配对分成观察组和对照组<sup>(5)</sup>,观察组治疗用大剂量二丙酸倍氯米松吸入加用温肾中药寿而康,对照组则未用寿而康。结果显示,观察组临床疗效明显提高,复发率降低,肾上腺皮质轴功能得到保护;各项指标与对照组相比,均有极显著差异。这是按治疗迟发相哮喘反应首要针对气道变应性炎症,采用激素吸入这一西医新概念,同时按照缓解期温肾可提高肾上腺皮质功能这一中医理论研究成果,取中、西理论之长,进行中西医结合。

从治疗哮喘的传统方药中寻找有效的生物活性成分将是一种开发新药的捷径。银杏又名白果,中医认为有定喘、止带浊之效,《摄生众妙方》以银杏为主构成著名的“定喘汤”,用治哮喘甚效。近年研究表明参与哮喘发作的介质很多,其中以PAF最为重要,故各种类型PAF拮抗剂不断被推出,作用较强的有银杏苦内酯系列,包括BN 52021、BN 52022、BN 52061、BN 52063等,这当中又以BN 52021作用最强。依据上述理论,我们把BN 52021制成气雾剂治疗轻、中度哮喘患者和缓解期患者,可使发作减轻或停止;长期应用则患者复发频率降低,肺功能改善。日本和捷克常用柴朴汤治疗激素依赖型哮喘<sup>(6)</sup>,

可以减少激素用量,并可减轻激素的副作用。日本通过志愿者和哮喘患者服用柴朴汤后测尿液色谱图新出现的峰,结果提示厚朴酚有较高的生物利用度。动物实验证明厚朴酚通过抑制肝匀浆中11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶而升高强的松龙的血浓度,支持了厚朴酚在柴朴汤中作抗哮喘剂的可能性,这一研究尚有待于临床的验证。雷公藤具有显著的抗炎与免疫抑制作用,陈良良等<sup>(7)</sup>报道以雷公藤为主的清肺补肾汤治疗过敏性哮喘取得满意的临床疗效,并对豚鼠过敏性哮喘有明显的抑制作用,直接拮抗组织胺和乙酰胆碱。高锦团<sup>(8)</sup>报道,以雷公藤多甙替代糖皮质激素治疗激素依赖型阿斯匹林性哮喘获得成功。阿斯匹林性哮喘系阿斯匹林抑制了花生四烯酸代谢,在脂氧合酶的作用下生成炎性介质白细胞三烯,在这些病例中激素不合理使用导致对激素的依赖,经雷公藤多甙的替代,使36例全部撤除了激素,其中仅5例合并肺气肿者转而依赖于雷公藤多甙。雷公藤多甙的有效剂量与中毒剂量比较接近,如何掌握适应证将是值得重视的。以上银杏苦内酯、厚朴酚、雷公藤多甙都是从传统方药提取的有效成分,都值得从抗AAI的角度作进一步的研究与验证,并体现了取西医理论之长进行中西医结合。

以上对防治支气管哮喘的过程中如何以有创见的构思进行中西医结合,以及如何体现分阶段结合进行了探讨,可见汲取中西医各自的长处当比单一的方法为优越。这也就是中西医结合具有强大生命力之所在。

## 参 考 文 献

1. 沈自尹. 补肾法预防哮喘的变态和非变态反应机理研究. 中西医结合杂志 1989; 9(2): 82.
2. 沈自尹. 中西医结合防治支气管哮喘. 中国中西医结合杂志 1993; 13(5): 296.
3. 李明华, 解泽玲. 支气管哮喘的新概念与中西医结合研究的思路. 中西医结合杂志 1991; 11(10): 620.
4. 沈自尹, 施赛珠, 张丽丽, 等. 运用补肾法对顽固性哮喘患者长期服用皮质激素的撤除观察. 中华内科杂志 1966; 14(1): 24.
5. 董竟成, 沈自尹, 王文健, 等. 寿尔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. 中西医结合杂志 1991; 11(10): 585.
6. 宓穗卿, 李杰芬. 寻找应用于治疗哮喘病的汉方药柴朴汤中的生物活性成分. 中药新药与临床药理 1994; 5(4): 51.
7. 陈良良, 张鸣鹤, 李建兰. 清肺补肾汤抗过敏性哮喘研究. 中西医结合杂志 1990; 10(1): 37.
8. 高锦团. 雷公藤多甙治疗激素依赖型阿斯匹林性哮喘36例. 中国中西医结合杂志 1994; 14(12): 727.

(收稿: 1995-04-24)