

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.21.021

综 述

冬病夏治穴位贴敷防治支气管哮喘作用机制研究概况

刘玉华

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海市徐汇区宛平南路 725 号, 200030)

[摘要] “冬病夏治”在预防支气管哮喘复发、缓解期调理以及治本方面均显示出良好前景。通过整理近 10 年的文献证据, 总结冬病夏治穴位贴敷防治支气管哮喘的机制研究, 从药物直接局部作用、经络刺激协同放大作用、对固有免疫应答及特异性免疫应答的调节作用、对生物酶及受体的调节作用、神经内分泌调节作用等几个方面分析冬病夏治穴位贴敷防治哮喘的作用机理, 为指导临床提供依据。

[关键词] 支气管哮喘; 冬病夏治; 穴位贴敷; 免疫调节; 神经内分泌调节; 生物酶调节

支气管哮喘(简称“哮喘”)是以气道高反应性和可逆性气道狭窄为特征的呼吸道慢性炎症性疾病。随着经济发展和环境的改变哮喘患病率近年来有上升趋势, 且许多患者缺乏长期有效的规范化治疗, 往往病情迁延不愈而反复发作, 严重影响了正常生活。近年来, 冬病夏治穴位贴敷防治哮喘以其临床疗效显著、经济方便和副作用小的优势逐渐获得患者的认可, 对其作用机制的研究也日益增多。现将近 10 年有关冬病夏治穴位贴敷防治哮喘作用机制研究综述如下, 以期为今后哮喘的防治提供有益证据。

1 冬病夏治穴位贴敷防治哮喘的中医理论基础

“冬病夏治”是中医学的特色疗法。清代张璐《张氏医通》采用白芥子、细辛、延胡索、甘遂共为末, 入麝香调敷肺俞、膏肓、百劳等穴治疗冷哮是冬病夏治防治哮喘的先河, 后代治疗哮喘贴敷疗法药物的运用多是在此基础上的进一步发挥。夏季三月从立夏到大暑是一年中阳气最盛之时, 人体阳气发泄, 经络通达, 新陈代谢旺盛, 天阳下济, 地热上腾, 天地之气上下交会, 华实繁茂, 因此, 从长夏三伏天至秋分之时补足卫外的阳气以驱散阴邪, 促使人体阴阳平衡, 可防御寒邪, 防治哮喘发作。

2 冬病夏治防治哮喘的作用机制研究

现代冬病夏治法多根据不同的传承而实施不

同的诊疗方案, 最常用的就是穴位贴敷疗法, 此外, 还有内服汤药、中成药、药茶、药酒, 外用艾灸、拔罐、走罐、电针、药浴、药熨、熏蒸、推擦疗法以及将几种方法合并的综合疗法等。虽然冬病夏治用来防治哮喘的方法不一, 但其临床效应及内在调理机制却大同小异, 主要包括以下 5 个方面。

2.1 药物直接局部作用

冬病夏治中的穴位贴敷疗法是以经皮给药的方式, 挑选白芥子、细辛、甘遂等行气散寒、温阳利水的中药研细, 生姜汁调和, 配合冰片、麝香等促渗药, 敷于特定的穴位而有效防治哮喘。所用药物作用于局部皮肤, 有 3 个特点: 1) 直接作用到病变部位, 能快速有效缓解支气管痉挛, 控制炎症, 镇咳化痰; 2) 吸收后的药物通过皮肤间层的储存功能, 缓慢进入血液循环, 避免了其他给药途径血药浓度的峰谷现象, 功效更稳定长久^[1]; 3) 药物经皮肤直接吸收几乎不通过肝脏和消化道, 减少了肝脏首过效应和胃肠灭活, 使有效血药浓度提高, 并能减轻药物胃肠刺激引起的不适^[2]。

2.2 经络刺激协同放大作用

人体的经络是一个统一的整体, 对局部经穴的有效刺激, 能沿着相应的经络传导激发全身经气, 增强人体防病抗病的能力。冬病夏治不管是穴位贴敷、注射, 还是针灸、拔罐都偏向于选取特定的经络、穴位作为发挥效应的作用点。大量证据表明, 与普通皮肤相比经穴部位有着独特的电学、热学特性, 对药物刺激更加敏感, 能发挥叠加放大效

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划(13401905400)

* 通讯作者: liuyuhualale@163.com, 13012896608

应^[3]。因此,冬病夏治穴位贴敷中的经穴刺激不仅仅是药物和穴位作用的简单相加,更是在整体良性调整的前提下使治疗作用呈几何式放大^[4]。如背俞穴属于膀胱经,性质属阳,因此,以背俞穴治疗“阴病”,再辅以任督二脉之穴,可有效振奋阳气,控制疾患^[5];亦有研究指出,刺激肺俞穴可调整支气管平滑肌,改善肺功能,从而明显缓解哮喘症状^[6]。

2.3 免疫调节作用

气道的高反应性是哮喘急性发作的关键因素之一,并可直接反应哮喘的严重程度,而反复炎症又是导致气道高反应性的重要因素。冬病夏治之所以在防治哮喘方面疗效卓越,其中一个重要的原因在于其可以有效改善机体的免疫功能,减少气道炎症的反复发作。

2.3.1 对固有免疫应答的调节 包括两个方面:

1) 对免疫细胞的调节。张慧云等^[7]研究证实,肥大细胞是过敏性炎症效应阶段的核心细胞,其脱颗粒分泌的特异性产物肝素、组胺、白三烯 C4 等在哮喘的慢性气道炎症、重塑、临床症状形成中起到了重要作用。陈劼等^[8]发现,穴位贴敷治疗的小鼠腹腔肥大细胞脱颗粒现象有较大改善。此外,相关证据表明嗜酸性粒细胞(EOS)可释放多种炎症介质,引起迟发型哮喘反应,是气道变应性炎症中的主要效应细胞,其在气道组织中浸润是哮喘的重要特征^[9]。而有研究显示,冬病夏治穴位贴敷可降低细胞因子白细胞介素 4(IL-4)的水平,减弱 IL-4 对 EOS 在气道聚集、增生的促进作用,进而能使哮喘发作停止或明显减轻^[10]。除了肥大细胞和 EOS,还有研究发现,天灸后哮喘患者外周血中 CD4⁺CD8⁺细胞增多,而这种双阳性 T 细胞为抗原特异性记忆细胞,能够产生疫苗诱导的免疫应答,对有效控制哮喘有重要意义^[11]。2) 对免疫分子的调节。壮健等^[12]观察用消喘膏贴敷治疗的豚鼠哮喘模型体内 Th1/Th2 类细胞因子的变化,发现消喘膏贴敷将豚鼠模型中以 IL-4 升高为主的 Th2 优势转为了以 γ 型干扰素(IFN- γ)为主的 Th1 优势,从而得出消喘膏贴敷可以缓解哮喘豚鼠的炎症反应这一结论。陆伟珍^[13]通过观察穴位贴敷疗法对哮喘患者细胞因子的影响,发现穴位贴敷可以降低细胞因子 IL-4、IL-13 水平,并提高 IL-10 的水平。杜捷夫等^[14]实验研究发现,血清内皮素(ET)对气道有强烈收缩作用,能促进支气管和血管平滑肌收缩并促进黏膜腺体分泌,致使气道变应性炎症和气道高反应性而引发哮喘,据此推断抑制

ET 的表达可有效防治哮喘的发作。在此基础上,章涵等^[15]在三伏天对 63 例哮喘患者进行艾灸,统计患者艾灸前及艾灸后 1 年的发病情况以及治疗前后 10 天血清 ET 水平的变化,结果发现,艾灸后患者哮喘发作频次降低,发病程度减轻,血清 ET 水平较艾灸前亦明显降低。这一研究虽然不是穴位贴敷的机制研究,但这一结果可为今后的研究方向提供参考。

2.3.2 对特异性免疫应答的调节 研究发现,天灸能有效降低哮喘患者血清总 IgE 水平,天灸治疗后的哮喘患者外周血 IgA、IgG 以及淋巴细胞转化率水平均有不同程度的提升,而 EOS 水平下降^[16],这表明穴位贴敷疗法可提高体液免疫功能。陈晓勤等^[11]在三伏天对 62 例阳虚哮喘患者进行穴位贴敷,发现治疗后患者 B 细胞水平比治疗前明显下降,外周血中 CD4⁺CD8⁺双阳性 T 细胞增多, IgE 含量明显降低, IgG、IgM 含量明显升高,说明中药穴位贴敷对 IgE 介导的过度免疫反应有抑制作用,对体液免疫具有促进作用。

2.4 对生物酶及受体的调节作用

生物酶方面,何丽等^[17]通过研究发现,经喘敷灵穴位贴敷治疗后的哮喘豚鼠肺组织中一氧化氮合成酶(NOS)表达减少,高浓度一氧化氮的前炎症及细胞毒作用减轻,加上低水平一氧化氮可通过对非肾上腺素能非胆碱能神经(NANC)的调控舒张气道,因而表现出显著的哮喘防治效果。生物酶受体方面,庞存生^[18]通过对 474 例哮喘患者冬病夏治的临床观察发现,穴位贴敷可兴奋 β 肾上腺素能受体或抑制 α 肾上腺素能受体,使腺苷酸环化酶生成增多,提高 CAMP/CGMP 值,活化蛋白激酶 A,抑制脱颗粒,减轻炎症介质引起的炎症反应,从而有效防治哮喘。值得注意的是,细胞内的两个第二信使 cAMP 与 cGMP 的平衡决定了支气管平滑肌正常的张力状态,使肥大细胞脱颗粒,加速炎症介质的释放,因此 cAMP/cGMP 值可作为冬病夏治防治哮喘的较好疗效评价指标^[19]。

2.5 神经内分泌调节作用

冬病夏治中药物或者其他介质刺激皮肤,可以通过皮肤的各种感受器将冲动传到大脑皮层形成新的兴奋灶,改变丘脑-垂体-肾上腺皮质系统的机能状态,转而通过神经、体液、内分泌的调节来抑制哮喘^[20]。研究发现^[16],哮喘患者天灸后尿 17-羟类固醇、尿 17-酮类固醇均有改善,说明穴位贴敷疗法能促进肾上腺皮质功能。祝春燕^[21]指出,背部胸椎旁是呼吸系统疾病的病理反射区,在此处穴

位贴敷药物可有效刺激胸段的交感神经节,使迷走神经的紧张度降低,减少气管黏膜炎性渗出物,缓解支气管痉挛,降低呼气阻力,改善通气功能,抑制肥大细胞释放过敏性介质,进而达到止咳平喘的目的。

此外,采用代谢组学方法研究冬病夏治穴位贴敷治疗哮喘豚鼠的机制,发现贴敷治疗组有回归正常样本点所在区域的趋势,证明其对卵蛋白致敏的哮喘豚鼠有干预作用,并进一步确定其干预机制与哮喘发作的潜在生物标志物 4-乙酰基胞苷、6-甲基腺苷以及未确定化合物有一定的关系^[22]。

3 讨论

近来越来越多的研究正从机体免疫、神经内分泌、生物酶、代谢组学等多方面、多角度揭示冬病夏治治疗疾病的机理。在激素引起较大不良反应的情况下,冬病夏治因能有效改善哮喘患者的肺功能及各项免疫指标、明显提高患者生活质量,且不良反应小、经济方便、易于推广,有望成为一种激素之外的新疗法。然而现在临床使用的冬病夏治方法多是一种复杂干预,它的效应和多个因素关系比较密切,包括药物的构成、穴位的选择、贴敷的时机、刺激量的大小以及穴位注射药物的应用与否等,都有一定的关系。而参差不齐的冬病夏治方案对疾病的干预措施不固定,疗效的影响因素不清晰,因此,既往实验研究大都不能充分明确冬病夏治各种疗法防治哮喘的机理。此外,当前的研究多是从不同的方向较零散地去探讨可能存在的干预机理,而没有综合考虑各机制间的相互联系,缺少对完整的调节通路的探讨。基于此,今后的研究应严格按照循证医学的方法,选择公认的药物及穴位,采用标准化的疗效评价标准,在规范选药取穴及多中心、大样本研究的基础上,综合分析各指标变化的相关性,有方向有目的的分析冬病夏治防治哮喘的内在机制,让研究结果更具说服力,为进一步规范方案、指导临床提供依据。

参考文献

- [1] 李永凤. 冬病夏治的理论及临床应用概况[J]. 医学理论与实践杂志, 2011, 24(12): 1415-1416.
- [2] 杨娅, 刘广霞, 陈赞, 等. “冬病夏治”穴位敷贴防治肺系疾病机理探讨[J]. 针灸临床杂志, 2009, 25(8): 38-41.
- [3] 董洪涛, 李静. 经络穴位经皮给药系统的机理探讨[J]. 中医研究, 1998, 11(4): 52-54.
- [4] 张晓丹, 张颖, 卢鹄, 等. “冬病夏治”治疗慢性肺系疾病临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(5): 45-47.

- [5] 陈珊. 浅谈冬病夏治的适应症和取穴[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(4): 591-594.
- [6] 熊会海, 李妍. 冬病夏治穴位敷贴疗法治疗哮喘 96 例远期疗效观察[J]. 中国民间疗法, 2012, 2(3): 14-15.
- [7] 张慧云, 钱久荣, 沈道明, 等. 肥大细胞在哮喘气道损伤及重塑中的作用机制[J]. 海南医学杂志, 2014, 25(3): 376-379.
- [8] 陈劫, 赖新生, 唐纯志, 等. 穴位敷贴对过敏性鼻炎小鼠腹腔肥大细胞脱颗粒影响的实验研究[J]. 上海针灸杂志, 2007, 26(12): 42-43.
- [9] 李明华, 殷凯生, 朱栓立. 哮喘病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 83-100.
- [10] Shi HZ, Deng JM, Xu H, et al. Effect of inhaled interleukin-4 on airway hyperreactivity in asthmatics[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(6 Pt 1): 1818-1821.
- [11] 陈晓勤, 许勇, 倪伟, 等. “阳虚哮喘敷贴方”穴位敷贴对支气管哮喘免疫机制的影响[J]. 中国中医急症, 2012, 21(5): 701-702.
- [12] 壮健, 孙秀芳, 徐孝萍. 消喘膏贴敷对哮喘豚鼠 Th1/Th2 类细胞因子的影响[J]. 四川中医, 2003, 21(6): 13-14.
- [13] 陆伟珍. 中药穴位敷贴对哮喘病人细胞因子 IL-4、IL-10 及 IL-13 的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(2): 129-130.
- [14] 杜捷夫, 崔德健, 郭英江. 哮喘患者及豚鼠模型血浆、肺组织内皮素 1 测定及亚硝基左旋精胺酸甲脂的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1998, 13(5): 48-50.
- [15] 章涵, 赵玉霞. 三伏灸防治支气管哮喘 63 例临床观察[J]. 四川中医, 2014, 32(7): 152-153.
- [16] 董征. 消喘膏治疗喘息的初步研究[J]. 中国免疫学杂志, 1985, 1(2): 32.
- [17] 何丽, 郭胜, 熊先敏, 等. 喘敷灵敷贴对哮喘豚鼠肺组织一氧化氮和一氧化氮合成酶浓度的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(16): 2200-2201.
- [18] 庞存生. 支气管哮喘冬病夏治 474 例临床观察[J]. 甘肃中医学院学报, 1999, 16(3): 32-34.
- [19] 李峰. 哮喘患儿环磷酸腺苷/环磷酸鸟苷平衡的研究及环磷酸腺苷葡甲胺对其的调节作用[J]. 中国儿童保健杂志, 2008, 16(1): 91-93.
- [20] 焦丽杰. “冬病夏治”穴位贴敷法治疗哮喘的机理探讨[J]. 中医临床研究, 2010, 2(6): 24-25.
- [21] 祝春燕. 浅谈冬病夏治三伏灸疗法的临床应用体会[J]. 中医临床研究, 2012, 4(23): 36-37.
- [22] 刘莉, 李慧, 孙学刚, 等. “冬病夏治”方药穴位贴敷治疗哮喘豚鼠的尿液代谢组学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(15): 180-183.

(收稿日期: 2015-03-08; 修回日期: 2015-05-12)

[编辑: 崔家艳]