

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.21.006

基于“恶性循环”假说探讨支气管扩张症 中医治疗思路

张海艳^{1,2}, 石霞^{1,2}, 周瑞玲^{1,2}, 王冰², 苗青²✉

1. 北京中医药大学研究生院, 北京市朝阳区北三环东路11号, 100029; 2. 中国中医科学院西苑医院

[摘要] 支气管扩张症存在宿主防御损害、气道黏液清除障碍、细菌定植、感染和炎症之间的“恶性循环”, 导致患者反复急性加重、生活质量低下。基于“恶性循环”假说, 从三个方面探讨中医治疗支气管扩张症的思路: 首先, 治“痰”, 改善气道黏液高分泌状态, 廓清气道是该病治疗的基础; 其次, 补脾扶正, 提高患者机体免疫功能, 减少反复感染和急性发作频率; 最后, 清热泻肺, 减轻感染和炎性损伤。打破该病的“恶性循环”过程, 以期延缓疾病进展、减少急性加重、提高患者生活质量。

[关键词] 支气管扩张症; 化痰; 补脾; 清热泻肺; “恶性循环”假说

支气管扩张症(以下简称支扩)是临床常见病、多发病, 病因复杂, 最终可导致气道重塑和永久性扩张, 使患者出现咳嗽、大量咯痰等症状, 并呈现间歇性急性发作的特点, 严重影响患者的生活质量^[1]。1984年Cole提出了支扩“恶性循环”假说^[2], 认为支扩患者的气道结构破坏、防御功能下降及支气管黏膜纤毛清除功能受损、气道分泌物滞留, 使呼吸道容易发生病原体感染和定植, 而病原体的持续存在会引发肺部慢性炎症, 导致支气管-肺组织破坏, 进一步影响机体防御功能及气道分泌物的排出, 如此反复循环, 推动疾病进展。因此, 如何有效阻断“恶性循环”、减少急性加重是支扩治疗的重点和难点。近年来, 多项研究表明, 中医药可以减少气道黏液分泌、降低痰菌负荷、提高免疫功能和改善气道炎症, 从而延长支扩患者的稳定期时间和减少急性发作次数^[3-5], 提示中医药对打破支扩“恶性循环”、改善患者预后、提高患者生活质量具有潜在优势。本文通过对相关文献的研究, 结合临床实践, 针对“恶性循环”的关键环节, 对中医药治疗支扩的思路与方法探讨如下。

1 澄源化痰, 改善气道黏液高分泌状态

气道黏液高分泌是支扩的病理基础与临床特征^[6]。支扩患者的黏液纤毛清除系统功能受损, 排痰能力随之下降, 同时黏液的理化性质发生改变, 黏稠度增加, 使患者排痰更加困难, 大量黏液长期蓄积在管腔中, 为细菌在气道定植提供了有利条件, 导致反复呼吸道感染^[7]。感染产生的炎性介质又可以通过多种通路促进黏蛋白的分泌, 导致气道呈现黏液高分泌状态, 进一步损伤黏液纤毛清除功能, 加重气道梗阻和感染, 形成“恶性循环”^[8]。黏液高分泌与支扩患者的气道炎症及损坏严重程度密切相关, 导致患者的肺功能恶化、住院风险增加、预后不良, 使患者的生活质量低下^[9]。因此, 改善气道黏液高分泌是打破支扩疾病进展“恶性循环”的关键环节之一。针对气道黏液高分泌的治疗主要有促进排出及减少分泌两种方法。临床上用于促进气道黏液排出的方法包括气道廓清技术、刺激性祛痰药、黏液动力剂、黏液溶解剂、黏液调节剂等, 但对于减少痰液的分泌均作用甚微。有文献报道大环内酯类药物、抗胆碱能药物等能够减少黏液分泌, 但需要更多的循证医学证据支持, 尤其在支扩患者气道黏液管理中的临床应用价值还需要进一步深入研究^[6]。可见, 改善支扩患者气道黏液高分泌的有效方案仍需开展大量研究工作进行探索和优化。

基金项目: 中国中医科学院创新工程(CI2021A01101, CI2021A01103); 北京市科技计划课题(Z181100001718119); 北京中医药薪火传承“3+3”工程室站建设项目(2019-SZ-C-77)

✉ 通讯作者: miaoqing55@sina.com

“气道黏液”即中医所说之“痰”，“气道黏液高分泌”则包括痰的生成异常和排出障碍^[10]。中医药治痰优势明显，有清热化痰、软坚化痰、燥湿化痰等多种化痰之法，并能通过调治脏腑从源头上减少痰液的生成。《读医随笔》言：“痰则无论为燥痰，为湿痰，皆由于脾气不足，不能运化而成者也”；《医学传灯·喘篇》载：“盖人身之痰，不能自动，必随脾之健运，贮于肺络，结为窠囊积饮，如蜂子之穴于房中，莲实之嵌于蓬内，生长则易，而剥落则难”。“窠囊”“蜂房”“莲蓬”等描述与支扩的影像学表现颇为契合。因此，中医不仅治痰之标，更重视从脾论治以“杜绝生痰之源”。有研究^[11]以苍麻丸（苍术、麻黄、桔梗、莱菔子）治疗 23 例支扩稳定期患者，发现其可减少患者的 24 h 痰量及急性加重次数，改善患者的生活质量及呼吸困难评分。另有研究^[12]以六君子汤为基础组成补肺健脾化痰方治疗 24 例稳定期支扩患者，发现该方能显著改善患者的咳嗽、咯痰症状，并减少患者的 24 h 痰量以及急性加重发生次数。

清肺化痰法也是临床治疗支扩的常用治法，千金苇茎汤为该法的代表方^[5]。研究^[13]表明，支扩方（千金苇茎汤加味）能够抑制支扩模型大鼠的炎症反应，减少气道分泌物排泌量。我们在临床实践中观察到，伴有气道黏液高分泌状态的支扩患者多证属痰热蕴肺兼气阴两虚，常见痰黏难咯、咯痰无力、口干咽燥等症，故在千金苇茎汤基础上合用麦门冬汤，化裁出清补苇茎汤以清热化痰、益气养阴。该方可以改善支扩患者的黏液高分泌状态并下调血清炎症因子水平，进而改善患者的咳嗽咯痰症状、肺功能并减少急性加重^[14]。临床也有不少患者除咳嗽、咯黄黏痰外，兼有乏力、纳差、腰膝酸软、大便溏薄等脾肾不足的表现，此时当肺脾肾同治。张锡纯在《医学衷中参西录》中提出：“痰之本原在于肾”，并自创理痰汤治疗二陈汤所不及之痰证。基于该理论，并结合临床经验，我们将千金苇茎汤与理痰汤合用，自拟清肺理痰方以澄痰之源、理痰之本、清痰之器，每获良效^[10]。

有学者^[15]用款冬花散（出自《妇人大全良方》，组成：款冬花、蜜麻黄、浙贝母、桑白皮、石膏、前胡、紫菀、旋覆花、白术、甘草）治疗肺部疾病属痰热郁肺证者，证实在常规西医治疗基础上，加用该方有助于改善支扩急性加重期患者的咳嗽、痰量、痰色、痰质及喘息症状，降低外周血的炎症指标水平，改善氧合状态及减少二氧化碳潴

留，疗效明显优于单纯西医治疗组。有研究^[16]亦表明，款冬花散能够下调支扩痰热蕴肺证模型大鼠的肺组织黏蛋白表达水平，降低气道杯状细胞数，减少气道黏液分泌，并呈现一定的量效关系。

综上，气道黏液高分泌与支扩患者的病情及预后密切相关，充分发挥中医药治“痰”优势，从而减少气道黏液分泌、促进痰液排出，对支扩患者的管理具有重要指导性作用。

2 补脾扶正，提高机体免疫功能

支扩的反复发作与机体的免疫状态密切相关。与健康人群相比，支扩患者的免疫球蛋白、B 淋巴细胞和 T 辅助淋巴细胞水平均有所下降，提示支扩患者普遍存在免疫功能降低的情况^[17]。有研究^[18]发现支扩患者的疾病严重程度与外周血 CD4⁺T 淋巴细胞计数呈显著负相关。机体免疫功能异常，气道防御能力下降，使气道容易发生细菌定植和感染，而细菌释放的毒性物质及炎症因子又可以灭活免疫球蛋白及免疫细胞，进一步破坏免疫功能，使机体防御功能更加低下，导致疾病反复发作^[19]。研究^[20]显示，64% 的稳定期支扩患者气道内有细菌定植，其中最常见的是流感嗜血杆菌和铜绿假单胞菌（PA），这些微生物有导致肺部感染的潜在危险。若机体免疫防御能力下降，定植菌可成为致病菌，导致感染和急性发作。临床上，某些免疫调节剂可以作为减少支扩急性加重的合并用药，但需要开展更多的临床研究^[21]。

中医药在调节机体免疫功能、减少反复感染方面具有一定优势。中医学认为，正气存内，邪不可干；邪之所凑，其气必虚。无论卫气还是元气，其生成均与脾胃功能关系密切。若脾胃受损，卫气生成不足，则无以抵抗外邪而发病。现代研究^[22]证实，脾虚证的实质囊括免疫系统、消化系统、神经内分泌系统、能量代谢等多方面的功能障碍。如研究发现，脾虚证模型大鼠的 CD3⁺、CD4⁺细胞计数较正常大鼠下降^[23]，脾虚证大鼠的 T 淋巴细胞转化率及血清 IgM 水平较正常大鼠显著降低^[24]。随着疾病的进展，支扩往往出现肺气亏虚，甚至病及脾肾，然《青囊秘诀》云：“肺不能直补其气，补脾胃之虚，则肺气自旺矣”，故在治疗上应重视补脾固本，以提高机体正气，增强抗邪能力，延缓病情发展。研究发现，培土生金中药方可提高支扩稳定期患者 T 淋巴细胞亚群中的 CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺细胞水平，缓解患者临床症状^[25]。在应用抗生素的基础上联合中药肺脾同调治疗脾虚湿盛的支扩患

者, CD4⁺、CD8⁺细胞计数及 CD4⁺/CD8⁺值较对照组明显改善^[26]。

我们认为, 元气亏虚、气火失衡是支扩反复发作、迁延不愈的关键因素。因此, 从补脾培元、扶正祛邪入手, 以补脾清肺法治疗支扩, 旨在提高人体正气, 抵抗致病邪气, 防止疾病反复加重。临床组方以黄芪、党参、炙甘草补益脾气, 佐以黄连、黄芩、生石膏、金荞麦、鱼腥草或合用千金苇茎汤、清金化痰汤等清热化痰, 或加入柴前连梅煎(柴胡、前胡、胡黄连、乌梅)清肝理肺。临床试验^[27]证明, 补脾清肺法能改善稳定期支扩脾虚肺热证患者的临床症状, 对患者的免疫功能具有一定调节作用。同时观察到以补脾清肺法组方可减少铜绿假单胞菌定植支扩患者的急性加重次数、改善呼吸症状评分及生活质量^[28]。因此, 通过补脾扶正等法提高支扩患者的免疫防御功能, 进而减少反复发作, 对延缓疾病进展具有重要意义。

3 清热泻肺, 减轻感染-炎症损伤

感染-炎症是导致支扩发生发展的关键因素。感染、黏液阻塞等因素使支扩患者气道存在持续性炎症反应, 以支气管管腔内中性粒细胞募集及支气管壁和肺组织内中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、CD4⁺细胞浸润为主要特征^[29]。急性加重期病原菌感染、稳定期细菌定植会使这种炎症反应增强, 并且细菌的负荷量越大, 炎症反应程度越强烈^[30]。炎症细胞在不断浸润气道的同时会合成并释放各种炎症因子, 如白细胞介素 16 (IL-16)、白细胞介素 8 (IL-8)、白细胞介素 10 (IL-10) 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等, 进一步引发白细胞, 特别是中性粒细胞浸润、聚集, 并释放弹性蛋白酶、髓过氧化物酶及基质金属蛋白酶 (MMP) 等多种蛋白溶解酶和毒性氧自由基, 造成支气管-肺组织破坏, 引发“恶性循环”^[29]。因此, 抗感染治疗是控制急性发作、避免造成严重炎症损伤的重要措施。临床根据病情, 参考痰培养及药敏试验结果合理选用抗生素进行抗感染治疗。支扩患者大多存在频繁加重的情况, 如国外一项研究显示支扩患者每年加重 3 次或 3 次以上者高达 37.2%^[31], 反复使用抗生素易导致细菌对多种抗菌药物耐药, 增加临床治疗难度。

近年来, 中医药在抗感染和治疗耐药菌感染方面取得较多的研究进展, 且中药抑菌成分多样, 具有不易产生耐药性的优势^[32], 故临床应充分发挥中药在改善支扩感染-炎症损伤方面的应用价值。

根据支扩发热、咳嗽、咯黄脓腥臭痰或可见咯血鲜红等症, 中医多将该病归为“肺痈”范畴,《青囊秘诀》云:“肺之所以生病者, 因肺之火不散也”, 故临床常用清热泻肺之法。有研究^[33]发现, 在西医常规治疗基础上加用黄芩泻白散治疗支扩急性加重期患者对临床症状、肺功能、血清炎症指标的改善程度明显优于西医常规治疗组, 推断该方能抑制气道炎症反应, 减轻支气管损伤。另有研究^[34]报告, 黄芩泻白散可有效降低支扩急性加重期(肝火犯肺证)患者血清中基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 含量, 升高基质金属蛋白酶组织抑制剂 1 (TIMP-1) 含量, 提示黄芩泻白散可能通过调节支扩患者的 MMP-9 和 TIMP-1 水平, 减弱炎症反应, 协同抗感染, 从而有效减轻气道及周围组织损伤。另有学者采用清金化痰汤加减治疗支扩急性加重期(痰热蕴肺证)患者, 发现清金化痰汤加减具有抑制气道促炎因子表达和蛋白分解活动的作用, 临床疗效优于单纯的西医治疗^[35]。可见, 中医药在减轻感染-炎症损伤方面具有较高的价值, 值得临床积极推广和应用。

4 小结

支气管扩张症是临床常见的难治性肺病, “恶性循环”假说是目前认识该病发生、发展的主要理论。临床应充分发挥中医药优势与特色, 以打破“恶性循环”为切入点, 重视患者的气道黏液高分分泌状态, 澄源化痰, 廓清气道; 补脾扶正, 提高机体免疫功能状态, 减少频繁加重; 清热泻肺, 减轻气道炎症损伤。总之, 打破支扩“恶性循环”, 不断总结有效的中医治则与治法, 将有利于延缓支扩的病情进展、减少反复发作, 使患者获益。

参考文献

- [1] O'DONNELL AE. Bronchiectasis: a clinical review[J]. N Engl J Med, 2022, 387(6): 533-545.
- [2] COLE PJ. Inflammation: a two-edged sword, the model of bronchiectasis[J]. Eur J Respir Dis Suppl, 1986, 147: 6-15. PMID: 3533593.
- [3] 王明莉, 毛灵, 訾素娜, 等. 清热中药对支气管扩张症稳定期患者临床症状及生活质量的影响: 一项 50 例单病例随机对照研究[J]. 中医杂志, 2023, 64(6): 600-608.
- [4] 黄海茵, 杨佩兰, 汤杰, 等. 扶正化痰清热法治疗支气管扩张症 46 例远期疗效观察[J]. 中医杂志, 2012, 53(10): 848-852.
- [5] 苗青, 袁沙沙, 丛晓东, 等. 支气管扩张症的全程管理及中医诊治思路探讨[J]. 中医杂志, 2018, 59(18): 1560-

- 1563, 1573.
- [6]慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识编写组. 慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(10): 723-729.
- [7]TAMBASCIO J, DE SOUZA HC, MARTINEZ JA, et al. The influence of purulence on ciliary and cough transport in bronchiectasis[J]. Respir Care, 2013, 58(12): 2101-2106.
- [8]贾盼红, 李琪, 熊晓嫚, 等. 基于中性粒细胞弹力蛋白酶介导的通路研究地胆头干预慢性阻塞性肺疾病患者气道黏液高分泌及疗效观察[J]. 海南医学院学报, 2021, 27(2): 101-104, 110.
- [9]CHEN ZG, LI YY, WANG ZN, et al. Aberrant epithelial remodeling with impairment of cilia architecture in non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(3): 1753-1764.
- [10]王冰, 袁沙沙, 樊茂蓉, 等. 中医药改善支气管扩张症稳定期患者气道黏液高分泌状态的优势[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(24): 208-212.
- [11]马家驹, 陈明, 王玉光. 小剂量苍麻丸对支气管扩张症稳定期气道黏液高分泌状态的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(6): 742-745.
- [12]程铄雯. 补肺健脾化痰法对非囊性纤维化型支气管扩张症患者气道清除作用的临床观察[D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [13]万毅刚, 曹世宏, 毕建军, 等. 支扩方对支气管扩张症模型气道炎症及细胞因子影响[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(2): 62-66.
- [14]袁沙沙, 石霞, 王冰, 等. 清补苇茎汤治疗稳定期支气管扩张症伴气道黏液高分泌患者的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(1): 97-104.
- [15]钟云青, 许光兰, 王秀峰, 等. 款冬花散治疗支气管扩张症急性加重期痰热郁肺证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(20): 169-174.
- [16]钟云青, 王秀峰, 杨树栋, 等. 款冬花散对支气管扩张症大鼠气道黏液高分泌影响的实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(5): 19-22, 221.
- [17]KING PT, HUTCHINSON P, HOLMES PW, et al. Assessing immune function in adult bronchiectasis [J]. Clin Exp Immunol, 2006, 144(3): 440-446.
- [18]荆文花. 支气管扩张症的严重程度与外周血T淋巴细胞的相关性分析[D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [19]WHITTERS D, STOCKLEY R. Immunity and bacterial colonisation in bronchiectasis [J]. Thorax, 2012, 67(11): 1006-1013.
- [20]ANGRILL J, AGUSTÍ C, DE CELIS R, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors [J]. Thorax, 2002, 57(1): 15-19.
- [21]支气管扩张症专家共识撰写协作组, 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 311-321.
- [22]孟凡征, 李亚男, 赵金生, 等. “脾虚证”实质的现代研究进展[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(12): 2975-2977.
- [23]万生芳. 红芪多糖对脾虚大鼠T淋巴细胞亚群的影响[J]. 中医研究, 2012, 25(11): 73-75.
- [24]李家邦, 陈松, 李立新, 等. 四君子汤对脾虚证模型大鼠淋巴细胞功能的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2001, 24(3): 31-32.
- [25]季兴祖, 刘忠达, 李权刘, 等. 培土生金方对支气管扩张稳定期患者营养状况和免疫功能的影响[J]. 浙江中医杂志, 2020, 55(1): 26.
- [26]原庆, 马家驹, 刘锡瞳, 等. 苍麻丸对脾虚湿盛型支气管扩张症的疗效[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(5): 608-611.
- [27]宋雪萍. 补脾清肺汤治疗支气管扩张症(脾虚肺热证)的临床观察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [28]袁沙沙, 王宁, 苗青. 补脾清肺汤治疗铜绿假单胞菌定植支气管扩张症患者的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(24): 118-124.
- [29]蔡柏蔷, 何权瀛, 高占成, 等. 成人支气管扩张症诊治专家共识(2012版)[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2012, 5(5): 315-328.
- [30]姜明明. 支气管扩张稳定期及急性加重期病原学特点及与气道炎症的关系[J]. 中国医药导报, 2016, 13(23): 33-37.
- [31]CHALMERS JD, ALIBERTI S, FILONENKO A, et al. Characterization of the “frequent exacerbator phenotype” in bronchiectasis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(11): 1410-1420.
- [32]中华中医药学会. 2022年度中医药重大科学问题、工程技术难题及产业技术问题[J]. 中医杂志, 2022, 63(14): 1301-1312.
- [33]蒋胜利, 秦胜男, 顾焱, 等. 黄芩泻白散辅助治疗对支气管扩张症急性加重期患者肺功能及炎症指标的影响[J]. 中国中医急症, 2021, 30(3): 507-509.
- [34]李强. 黄芩泻白散加减对支气管扩张症急性加重期(肝火犯肺证)的临床观察及MMP-9, TIMP-1的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2019.
- [35]狄冠麟, 朱振刚, 郑延龙. 清金化痰汤加减治疗支气管扩张症急性加重期痰热蕴肺证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 98-103.