

麻杏石甘汤治疗咳嗽变异性哮喘的研究进展

文丹丹,王敏*

(三峡大学第一临床医学院,湖北 宜昌 443000)

〔摘要〕 整理分析麻杏石甘汤治疗咳嗽变异性哮喘的研究进展,结合咳嗽变异性哮喘的病因病机及麻杏石甘汤的组成和药理,对其临床疗效及相关病理机制进行介绍。麻杏石甘汤为治疗哮喘的经典方之一,主治肺热咳喘证,研究发现其治疗咳嗽变异性哮喘疗效显著,毒副作用小,有较大潜力,但尚有的研究仍较局限,该方的体内药动学尚未见报道,对于本病的病因病机、辨证论治缺乏一致性认识,未形成统一的诊断及疗效评判标准,这些问题都需在今后的科研和临床工作中解决。随着现代医学发展,应为麻杏石甘汤治疗咳嗽变异性哮喘提供更多的循证医学依据,为以该方为基础方的新药研究奠定基础,为咳嗽变异性哮喘的治疗提供新思路、新方法,使麻杏石甘汤科学的应用于咳嗽变异性哮喘的治疗。

〔关键词〕 麻杏石甘汤;咳嗽变异性哮喘;病因机制;药理组成;病理机制

〔中图分类号〕 R287 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2012)08-0285-03

Progress of Therapy about Mxing Shigan Decoction
in Cough Variant Asthma

WEN Dan-dan, WANG Min*

(First Clinical Medical College of Three Gorges University, Yichang 443000, China)

〔Abstract〕 This topic systematically analyzed the research progresses of the treatment of Mxing Shigan decoction in cough variant asthma. Presented a review of the clinical efficacy and its related pathological mechanisms on the basis of combing with the pathogenesis of cough variant asthma and the composition and pharmacology of Mxing Shigan decoction. Mxing Shigan decoction is one of the classic party for the treatment of asthma, and the mainly therapy is long hot cough and asthma syndrome. Recent research suggests that Mxing Shigan decoction has significant effect, little toxic side effects and greater potential in the treatment of cough variant asthma. But there are still limitations of pharmacokinetics of Mxing Shigan decoction, consistency in diagnosis and treatment knowledge of the etiology and pathogenesis and a uniform diagnostic and treatment criteria of cough variant asthma, these all need us to futher study. With the development of modern medicine, we should provide more evidences, new ideas and a new way to make Mxing Shigan decoction used in scientific treatment of cough variant asthma.

〔Key words〕 Mxing Shigan decoction; cough variant asthma; cause mechanism; pharmacological composition; pathological mechanism

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma,CVA)是一种特殊类型的哮喘,咳嗽是其惟一或主要临床表现,无明显喘息、

气促等症状或体征,但有气道高反应性^[1]。CVA 患者病程较长,咳嗽反复发作,抗生素和止咳药物治疗效果欠佳。有研究显示,75% 的慢性咳嗽患儿有 CVA,且 54% 的 CVA 患儿可发展成典型哮喘^[2]。CVA 病理改变与典型哮喘相似,以气道反应性增高为最主要的生理学改变、气道慢性炎症和重构参与疾病的发生和发展。祖国医学认为该病多由素体不足、风痰伏肺、久郁化热、肺失宣降、气道挛急所致,属中医“咳嗽”范畴,治宜辛凉宣肺、清肺平喘。麻杏石甘汤全名麻黄杏仁甘草石膏汤,出自汉代《伤寒论》,由麻黄、杏仁、炙甘

〔收稿日期〕 20110929(005)
〔基金项目〕 三峡大学 2011 年研究生科研创新基金 (2011CX062)
〔通讯作者〕 * 王敏,教授,主任医师,从事小儿哮喘方面的研究,E-mail:wmin120@yahoo.com.cn

草和石膏 4 味药组成,具有辛凉宣肺、清热平喘之功效,主治肺热咳喘证^[3]。近年来,研究发现麻杏石甘汤治疗 CVA 疗效显著,现将其治疗 CVA 的研究进行介绍。

1 CVA 的病因及机制

目前关于 CVA 发病机制的认识,各方见解均有不同,西医认为 CVA 与典型哮喘发病机制相似,即有多种细胞(特别是嗜酸性粒细胞、肥大细胞)和细胞组份参与的慢性气道炎症,气道高反应性为其主要特点,但在病情、气道炎症严重程度及所参与的炎症因子等方面两者略有不同。CVA 可能与变应原致敏、呼吸道炎症和气道重塑、肺功能变化及受体敏感性相关^[4]。

中医则认为 CVA 病变脏腑在肺、肝、脾、肾,病机关键在风、痰、瘀、郁、虚,各因素相互影响,导致病程漫长,病情缠绵难愈。晁恩祥^[5]认为风邪是本病证发生、发展和演变过程中的主要致病因素之一,痰饮并不是内在的主要因素,其病因病机的本质当属外感未治,邪郁于肺(包括风、气、燥、寒 4 种情况)。周静冬等^[6]认为 CVA 为外邪侵袭所致,首先郁阻肌表的卫气,进而伤及卫气,虚而再伤,卫气循行不利,越发肌肤失养,腠理失密或郁滞不通而发病。朱杰等^[7]则认为该病主要为内外合邪、气滞血瘀、正虚邪恋,即风、痰、瘀、虚四方面原因引起。韩梅等^[8]将 CVA 的病机归为先天不足,又宿痰内伏于肺,痰浊与邪搏击于气道,使气机不畅,肺气失宣,肺管不利,气道挛急所致。傅小达等^[9]认为本病早期为肺气不足,风邪潜肺,虚实夹杂;后期为肺、脾、肾三脏亏虚。黄东辉^[10]认为 CVA 病位在肺,与肝脾肾密切相关,主要与外、内风邪侵袭、痰浊阻滞、阴虚肺燥、肺脾肾虚相关,并强调痰浊瘀血在该病中的重要作用。

2 麻杏石甘汤的组成及药理

麻杏石甘汤由麻黄、杏仁、制甘草和石膏 4 味药组成,各种配伍煎液中主要化学成分为麻黄碱、苦杏仁苷、水硫酸钙、甘草甜素和甘草次酸。试验研究证实,麻杏石甘汤有明显的镇咳、祛痰,降低支气管痉挛,抗过敏,减少炎症细胞浸润,促进吞噬细胞功能,增强机体免疫力,抗炎及退热的功能^[11]。方中麻黄辛苦温,发汗解表,宣肺平喘;石膏辛甘寒,清热泻火而生津,两药相配,既能宣肺,又能泄热;杏仁苦温,降肺气,止咳平喘,助麻黄、石膏清肺泻热;炙甘草甘平,补脾益气、祛痰止咳,防止石膏大寒伤胃,且能调和石膏、麻黄之寒温。

现代药理研究表明,麻黄中以麻黄碱含量最高,其可直接作用于支气管平滑肌上的 α 、 β 受体,发挥拟肾上腺素作用,从而解除支气管痉挛,松弛支气管平滑肌^[12-13]。杏仁含苦杏仁、杏仁油等,苦杏仁苷在下消化道分解后生成苯甲酸和氢氰酸,后者能抑制咳嗽中枢而起镇咳平喘作用;杏仁油在肠内能润滑通便,因大肠与肺相表里,可通肠气,所以有清泄肺卫之郁热,而达止咳平喘的效果^[14]。石膏主要成分为水硫酸钙,可溶性钙盐被吸收后使血液中钙浓度增加,从而抑制肌肉兴奋性,降低血管通透性,起到镇静、解痉作用^[15]。石膏中 Ca^{2+} 与本方其他单味药中有效成分生成较为稳定的

有机金属配合物,在方剂中发挥了解热的作用^[16]。甘草所含的甘草甜素及甘草次酸,有类似肾上腺皮质激素的作用,能抑制炎症及抗过敏,甘草酸胆碱盐具有中枢性镇咳作用,并能促进咽部和支气管黏膜分泌,使痰易于咳出,呈现祛痰镇咳作用^[17],甘草皂苷还能显著抑制一氧化氮(NO),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白介素-1(IL-1)等炎症因子的生成与释放来发挥抗炎作用^[18]。现代临床据辨证论治的原则,将麻杏石甘汤广泛用于治疗哮喘,急、慢性支气管炎,肺炎,慢性鼻炎、鼻窦炎,咳嗽,流感,荨麻疹,遗尿症等疾病^[19-20]。

3 麻杏石甘汤与 CVA 的临床及病理机制

3.1 临床疗效观察 现有的研究中,大多为各家经验治疗回顾性分析,各家诊断和治疗标准虽略有差异,但可以肯定的是,麻杏石甘汤在临床上单独使用或配伍其他药物治疗 CVA 均有明显效果。

段萍^[21]以麻杏石甘汤加减治疗 CVA30 例,显效(服药 1 周后咳嗽逐渐消失,1 个月内无反复)16 例,占 53.33%;有效(服药 1 周后咳嗽逐渐消失,停药后偶有咳嗽)12 例,占 40%;无效(服药 2 周以上,咳嗽无改变)2 例,占 6.67%。韦蓉等^[22]以麻杏石甘汤为主方,寒象重者去生石膏,加细辛、冬花;痰热盛者加全瓜蒌、浙贝母、海蛤壳;干咳嗽少者加南沙参、麦冬。治疗 CVA32 例,治愈(咳嗽消失,两个月以内无复发)10 例;显效(咳嗽减轻,夜间及晨起无症状,停药后症状无加重)17 例;好转(咳嗽减轻,夜间及晨起仍有轻咳,停药后症状加重)3 例;无效(症状无明显改善)2 例,总有效率为 93.75%。苏小慰^[23]采用麻杏石甘汤合三子养亲汤加地龙、全蝎等治疗 CVA128 例,痊愈(疗程内咳嗽缓解,肺部听诊无罗音)78 例;好转(咳嗽减轻或肺部听诊有少量痰鸣音、喘鸣音)38 例;无效(咳嗽或肺部听诊未改善)12 例,总有效率 90.63%。高艳慧^[24]认为本病临床上以热证居多,方用麻杏石甘汤加减以宣肺止咳平喘治疗 CVA26 例,总有效率 96.15%。马惠杰等^[25]认为肺、脾、肾三脏受邪导致发病,自拟麻杏石甘汤为主的哮喘合剂治疗成人 CVA126 例,治愈 96 例,有效 22 例,总有效率 93.65%。以上研究表明,以麻杏石甘汤来治疗 CVA,能有效改善临床症状,达到较好的临床治疗目的。

3.2 机制研究 目前关于麻杏石甘汤治疗 CVA 的具体机制的研究较为局限,大多研究基于哮喘模型之上,因 CVA 发病机制及病理改变与典型哮喘相似,故在一定程度上能够说明麻杏石甘汤治疗 CVA 可能的具体机制。又因在病情、气道炎症严重程度及所参与的炎症因子等方面两者略有不同,这些将是以后研究中有待解决的关键问题。

有实验报道麻杏石甘汤合桑杏汤加减治疗 CVA,咳嗽症状缓解明显,同时能降低炎症介质水平,如外周血嗜酸粒细胞(EOS)计数、嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)等^[26]。麻杏石甘汤治疗哮喘小鼠后,其肺组织中淋巴细胞、嗜酸性粒细胞等炎症细胞浸润、支气管上皮损害均显著减轻,支气管痉挛状态明显改善,管腔内分泌物减少^[27]。说明麻杏石甘

汤通过减轻气道炎症,起到解痉镇咳作用。陈娜等^[28]发现麻杏石甘汤能显著减少哮喘小鼠肺泡灌洗液及外周血浆 IL-4 浓度,并显著提高其肺泡灌洗液及外周血浆 IFN- γ , IL-12, IL-18 浓度,提示麻杏石甘汤可能通过纠正 Th1/Th2 失衡而达抗炎平喘功效。另有研究发现^[11,29]麻杏石甘汤不仅能扩张气道,且有综合性止咳平喘功能,可抑制肥大细胞和嗜碱性细胞释放组织胺、慢反应物质等过敏反应物质,还可抑制过敏豚鼠的支气管平滑肌收缩幅度及抑制支气管收缩频率,对组织胺所致气管痉挛有明显松弛解痉作用,故能预防气道炎症和哮喘的发作。

总之,麻杏石甘汤治疗 CVA 可能是通过降低炎性介质水平、抑制过敏反应物质的释放、改善炎症细胞浸润以减轻气道炎症、减少支气管上皮损害和解除支气管痉挛状态,从而达到预防和治疗 CVA 作用。

4 总结与展望

CVA 是慢性咳嗽的常见病因之一,随着病情的迁延不愈,部分患者会发展成典型的哮喘。作为典型哮喘的潜在形式,其病因病机尚不完全清楚,寒热虚实错综复杂,且日久可累及其他脏器而出现多脏器病症,目前治疗较为棘手。麻杏石甘汤治疗 CVA 疗效确切,毒副作用小,有较大潜力,但尚有的研究仍较局限,对于本病的病因病机、辨证论治缺乏一致性认识,未形成统一的诊断及疗效评判标准,应深入研究探讨,以更好的指导临床治疗。该方的体内药动力学尚未见报道,这些问题都需在今后的科研和临床工作中解决。随着现代医学发展,应为麻杏石甘汤治疗 CVA 提供更多的循证医学依据,为以该方为基础方的新药研究奠定基础,为 CVA 的治疗提供新思路、新方法,使麻杏石甘汤科学的应用于 CVA 的治疗。

【参考文献】

[1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 738.

[2] Todokoro M, Mochizuki H, Tokuyama K, et al. Childhood cough variant asthma and its relationship to classic asthma [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2003, 90(6): 652.

[3] 段富津. 方剂学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2000: 30.

[4] 洪建国. 咳嗽变异性哮喘的发病机制[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(16): 1205.

[5] 晁恩祥. 咳嗽变异性哮喘证治[J]. 世界中医药, 2006, 1(1): 37.

[6] 周静冬, 冯晓纯, 李劲松, 等. 浅议咳嗽变异性哮喘的发病时间[J]. 中华中医药杂志, 2009, 11(24): 1491.

[7] 朱杰, 蔡清钰, 陆奎洪. 儿童咳嗽变异性哮喘临证琐谈[J]. 中医儿科杂志, 2007, 4(6): 11.

[8] 韩梅, 杨林瀛, 卢秋玲. 定喘汤加減联合西药治疗咳嗽变异性哮喘 33 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16): 194.

[9] 傅小达, 李翠玲, 傅小建. 八宝哮喘散合六味地黄丸治疗咳嗽变异性哮喘 35 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 199.

[10] 黄东辉. 咳嗽变异性哮喘辨治思路[J]. 新中医, 2009, 41(7): 1.

[11] 肖科. 麻杏石甘汤治疗儿科疾病举隅[J]. 实用中医药杂志, 2009, 51(4): 254.

[12] Emilia M, Manuela P, Roberta P, et al. A rapid and simple procedure for the determination of ephedrine alkaloids in dietary supplements by gas chromatography-mass spectrometry[J]. J Pharm Biomed Anal, 2006, 41(4): 1468.

[13] 景红娟, 汪长东, 宋苏, 等. 麻黄碱对支气管平滑肌细胞增殖的影响[J]. 生物学杂志, 2008, 25(3): 27.

[14] 高学敏. 中药学. [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007, 368.

[15] 孙姝. 石膏的药理作用与微量元素的探究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(5): 170.

[16] 马强, 李晓晶, 丁海东, 等. 不同配伍条件下麻杏石甘汤中钙离子溶出规律[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 67.

[17] 王访, 苏耀海. 甘草的药理作用及临床应用[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(5): 303.

[18] 李晓红, 齐云, 蔡润兰, 等. 甘草总皂苷抗炎作用机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 111.

[19] 叶丽琴. 麻杏石甘汤在儿科临床中的应用概况[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(22): 34.

[20] 张子燕, 王雪峰, 关艳楠, 等. 小儿肺炎风热闭肺证阶段辨证用药文献分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 246.

[21] 段萍. 麻杏石甘汤加減治疗小儿咳嗽变异性哮喘 30 例[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(9): 948.

[22] 韦蓉, 谢晓枫. 麻杏石甘汤加味治疗咳嗽变异性哮喘 32 例[J]. 中国民族民间医药, 2009, 20(105): 121.

[23] 苏小慰. 麻杏石甘汤加味治疗小儿过敏性咳嗽 128 例[J]. 山西中医, 2007, 28(3): 263.

[24] 高艳慧. 麻杏石甘汤加減治疗小儿咳嗽变异性哮喘 26 例疗效观察[J]. 中国中医药杂志, 2006, 12(4): 443.

[25] 马惠杰, 林红伍. 中西医结合治疗咳嗽变异性哮喘临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2005, 27(5): 25.

[26] 叶祖明, 苏锦端, 张红, 等. 麻杏石甘汤合桑杏汤加減治疗咳嗽变异性哮喘 32 例[J]. 四川中医, 2009, 27(7): 67.

[27] 黄建明, 陈东波, 杨乐鹏. 麻杏石甘汤对哮喘小鼠气道炎症的影响[J]. 福建中医药, 2003, 34(4): 38.

[28] 陈娜, 梁仁. 麻杏石甘汤的现代药理研究及临床应用[J]. 广东药学院学报, 2004, 20(5): 545.

[29] 尉小慧, 张兆旺, 孙秀梅. 麻杏石甘汤现代研究概况[J]. 山东中医药大学学报, 2003, 27(1): 72.

[责任编辑 邹晓翠]