

大柴胡汤合桂枝茯苓丸治疗痰瘀互结型支气管哮喘临床研究

潘锬镭, 黄曦, 黄约诺, 郑陈月, 郑青秀, 刘刚

浙江中医药大学附属温州市中医院呼吸与危重症医学科, 浙江 温州 325000

〔摘要〕目的: 观察大柴胡汤合桂枝茯苓丸治疗痰瘀互结型支气管哮喘的临床疗效及其对肺功能、脑源性神经营养因子 (BDNF)、神经激肽 A (NKA)、P 物质 (SP) 水平的影响。**方法:** 选取 2021 年 7 月—2022 年 12 月浙江中医药大学附属温州市中医院 60 名痰瘀互结型支气管哮喘患者, 按随机数字表法分为对照组和治疗组各 30 例。对照组接受沙美特罗加替卡松吸入治疗, 治疗组采用大柴胡汤合桂枝茯苓丸治疗。比较 2 组临床疗效, 比较 2 组哮喘控制测试 (ACT) 评分、肺功能指标 [第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、用力肺活量 (FVC)、最大呼气流量 (PEF)] 及 BDNF、NKA、SP 水平。**结果:** 治疗组总有效率 93.3% (28/30), 高于对照组 73.3% (22/30) ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 ACT 评分均升高 ($P < 0.05$), 且治疗组高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 FEV₁、FVC、PEF 均升高 ($P < 0.05$), 且治疗组高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组血清 BDNF、NKA、SP 水平均下降 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 大柴胡汤合桂枝茯苓丸治疗痰瘀互结型支气管哮喘有明显的疗效, 能提高肺功能及血清 BDNF、NKA、SP 水平。

〔关键词〕 支气管哮喘; 痰瘀互结证; 大柴胡汤合桂枝茯苓丸; 脑源性神经营养因子; 神经激肽 A; P 物质

〔中图分类号〕 R562.25 **〔文献标志码〕** A **〔文章编号〕** 0256-7415 (2025) 07-0051-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2025.07.008

Clinical Study on Dachaihu Decoction Combined with Guizhi Fuling Pills for Bronchial Asthma of Phlegm Blended with Stasis Type

PAN Kunlei, HUANG Xi, HUANG Yuenuo, ZHENG Chenyue, ZHENG Qingxiu, LIU Gang

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Wenzhou TCM Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Wenzhou Zhejiang 325000, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of the combination use of Dachaihu Decoction and Guizhi Fuling Pills on bronchial asthma of phlegm blended with stasis type and its effect on the lung function, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurokinin A (NKA) and substance P (SP). **Methods:** A total of 60 patients with bronchial asthma of phlegm blended with blood stasis type admitted to the Wenzhou TCM Hospital of Zhejiang Chinese Medical University from July 2021 to December 2022 were selected and divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, with 30 cases in each group. The control group was treated with inhalation therapy of Salmeterol Fluticasone, and the treatment group was treated with Dachaihu Decoction combined with Guizhi Fuling Pills. The clinical effects, the scores of Asthma Control Test (ACT), the levels of lung function indexes [forced expiratory volume in the first second (FEV₁), forced vital capacity (FVC) and peak expiratory flow (PEF)] and the levels of BDNF, NKA and SP were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate was 93.3% (28/30) in the treatment group, higher than that of 73.3% (22/30) in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the ACT scores in the two groups were elevated ($P < 0.05$), and the ACT score in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FEV₁, FVC and PEF in the two groups were

〔收稿日期〕 2024-04-23

〔修回日期〕 2025-01-18

〔基金项目〕 浙江省温州市科技计划项目 (Y20210241); 浙江省中医药科技计划项目 (2024ZL995)

〔作者简介〕 潘锬镭 (1987-), 男, 副主任中医师, E-mail: kuteng_2007@163.com。

increased ($P < 0.05$), and the above three indexes in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum BDNF, NKA and SP in the two groups were reduced ($P < 0.05$), and the above three levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combination use of Dachaihu Decoction and Guizhi Fuling Pills has a significant curative effect on bronchial asthma of phlegm blended with stasis type, which can improve the lung function and the levels of serum BDNF, NKA and SP.

Keywords: Bronchial asthma; Phlegm blended with stasis type; Dachaihu Decoction combined with Guizhi Fuling Pills; Brain-derived neurotrophic factor; Neurokinin A; Substance P

支气管哮喘通常简称哮喘,是一种慢性气道炎症性疾病,是呼吸系统常见病、多发病,常与多种炎症细胞和结构细胞相关,如嗜酸粒细胞、肥大细胞、中性粒细胞、T淋巴细胞、上皮细胞等。这种持续的炎症状态促进了气道高反应性。哮喘的临床特征包括反复出现的喘息、呼吸急促、胸闷或咳嗽等症状,这些症状往往在夜间或清晨加重,同时伴有可变的气流受限和气道高反应性^[1]。现代医学对于本病的治疗主要集中在糖皮质激素、支气管扩张剂等,近年来支气管热成型术、奥马珠单抗等新技术、新药物应用于临床后,为部分难治性哮喘的治疗提供了新方向,但也存在出血、肺炎、过敏、影响身高发育等不良反应^[2-3]。本研究在中医理论的指导下,采用大柴胡汤合桂枝茯苓丸治疗痰瘀互结型支气管哮喘并观察其对肺功能、脑源性神经营养因子(BDNF)、神经激肽A(NKA)、P物质(SP)水平的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 依据《支气管哮喘防治指南》^[1]中的诊断标准。典型哮喘的临床症状和体征:反复发作性喘息、气促,伴或不伴胸闷或咳嗽,双肺可闻及散在或弥漫性鸣音,呼气相延长。可变气流受限的客观检查:支气管舒张试验阳性;支气管激发试验阳性;呼气流量峰值(PEF)平均每天昼夜变异率 $> 10\%$,或PEF周变异率 $> 20\%$ 。符合上述症状和体征,同时具备气流受限客观检查中的任一条,并除外其他疾病所引起的喘息、气促、胸闷及咳嗽,即可诊断为哮喘。

1.2 辨证标准 参照《支气管哮喘中医证候诊断标准》^[4]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]中痰瘀互结证的辨证标准。主症:喘促或咳嗽或胸闷、

气短;痰多、白黏或清稀;舌质紫暗或有瘀斑或瘀点或舌下静脉迂曲、粗乱。次症:喉中痰鸣,胃脘痞满,纳呆或食少,肢体困倦,面色紫暗,唇甲青紫,舌苔白腻,脉滑或弦滑。

1.3 纳入标准 符合诊断标准,且不处于急性发作期;符合辨证标准;年龄18~80岁,性别不限;无额外的可能会影响药物试验的疾病;受试者签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并循环、神经、消化和造血系统等严重基础病;目前正在长期使用可能影响研究结果的药物,且不可停药;患者目前参与其他临床研究,或在过去1个月内加入过其他临床试验;既往有精神病史及精神病家族史;妊娠或哺乳期妇女。

1.5 剔除、脱落或中止标准 在观察中自然脱落无任何可利用数据者;不能坚持治疗;出现严重不良事件;出现严重急性发作,需要住院治疗;临床医师认为有其他情况而应该中止。

1.6 一般资料 选取2021年7月—2022年12月于浙江中医药大学附属温州市中医院呼吸与危重症医学科就诊的支气管哮喘患者60例为研究对象,根据随机数字表法分为治疗组和对照组各30例。治疗组男18例,女12例;年龄18~65岁,平均 (38.56 ± 13.78) 岁;病程3~19年,平均 (10.54 ± 5.21) 年;哮喘轻重程度分级^[1]:轻度14例,中度16例,无重度患者。对照组男19例,女11例;年龄18~64岁,平均 (37.98 ± 14.56) 岁;病程2~21年,平均 (12.36 ± 6.28) 年;哮喘轻重程度分级:轻度13例,中度17例,无重度患者。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获浙江中医药大学附属温州市中医院伦理委员会批准(WTCM-KT-2021036)。

2 治疗方法

2.1 对照组 经口吸入沙美特罗氟替卡松粉吸入剂(舒利迭,法国葛兰素史克集团公司,进口药品注册证号:H20150324,规格:50 μg/250 μg/吸),每天2次,每次1吸。8周为1个疗程,治疗1个疗程。

2.2 治疗组 口服大柴胡汤合桂枝茯苓丸。处方:柴胡12 g,枳实12 g,炒黄芩9 g,炙甘草9 g,制半夏12 g,生姜6 g,大枣4枚,生大黄6 g,桂枝10 g,茯苓10 g,牡丹皮10 g,桃仁10 g,麸白芍12 g。上药每天1剂,水煎取汁200 mL,分早晚2次口服,由浙江中医药大学附属温州市中医院煎药室统一熬制。8周为1个疗程,治疗1个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①哮喘控制测试(ACT)评分。分别记录治疗前后2组日常活动妨碍情况、呼吸困难次数、夜间醒来次数、急救药物使用次数、自我评估等评分,每点得分1~5分,总分25分。评分20~25分,代表哮喘控制良好;16~19分,代表哮喘控制不佳;5~15分,代表哮喘控制很差。②肺功能指标。治疗前后使用耶格肺功能仪检测2组患者第1秒用力呼气量(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、PEF。③血清BDNF、SP、NKA水平。治疗前后取2组清晨空腹静脉血标本,充分离心后,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测2组血清BDNF、NKA和SP水平(ELISA试剂盒由上海富雨生物科技公司提供)。

3.2 统计学方法 采用SPSS17.0统计学软件进行数据分析。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较采用成组 t 检验,同组治疗前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 治疗8周后参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]评价2组临床疗效。临床控制:症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:症状、体征明显改善,70% $\leq$ 证候积分减少 $< 95\%$;有效:症状、体征均有好转,30% $\leq$ 证候积分减少 $< 70\%$;无效:症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。总有效率=(临床控制+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率93.3%,高于对照组73.3%($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

例

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	30	20	5	3	2	93.3
对照组	30	13	7	2	8	73.3
χ^2 值						4.320
P 值						0.038

4.3 2组治疗前后ACT评分比较 见表2。治疗前,2组ACT评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组ACT评分均升高($P < 0.05$),且治疗组高于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后ACT评分比较($\bar{x} \pm s$)

分

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
治疗组	30	16.17 $\pm$ 3.31	22.10 $\pm$ 2.02	8.376	< 0.001
对照组	30	15.73 $\pm$ 3.57	19.93 $\pm$ 2.73	5.119	< 0.001
t 值		0.473	2.203		
P 值		0.695	0.042		

4.4 2组治疗前后FEV₁、FVC、PEF水平比较 见表3。治疗前,2组FEV₁、FVC、PEF比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组FEV₁、FVC、PEF均升高($P < 0.05$),且治疗组高于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后FEV₁、FVC、PEF水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FEV ₁ (L)	FVC(L)	PEF(L/s)
治疗组	治疗前	30	1.69 $\pm$ 0.39	2.47 $\pm$ 0.45	4.11 $\pm$ 0.71
	治疗后	30	2.59 $\pm$ 0.37 ^{①②}	3.19 $\pm$ 0.53 ^{①②}	5.87 $\pm$ 0.89 ^{①②}
对照组	治疗前	30	1.67 $\pm$ 0.38	2.39 $\pm$ 0.51	4.16 $\pm$ 0.77
	治疗后	30	2.29 $\pm$ 0.40 ^①	2.95 $\pm$ 0.53 ^①	5.29 $\pm$ 0.87 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2组治疗前后血清BDNF、SP、NKA水平比较 见表4。治疗前,2组血清BDNF、SP、NKA水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组血清BDNF、SP、NKA水平均下降($P < 0.05$),且治疗组低于对照组($P < 0.05$)。

表4 2组治疗前后血清BDNF、SP、NKA水平比较($\bar{x} \pm s$) ng/mL

组别	时间	例数	BDNF	SP	NKA
治疗组	治疗前	30	6.60 $\pm$ 2.08	53.77 $\pm$ 7.46	545.17 $\pm$ 135.45
	治疗后	30	4.83 $\pm$ 1.50 ^{①②}	37.97 $\pm$ 5.90 ^{①②}	402.40 $\pm$ 114.84 ^{①②}
对照组	治疗前	30	6.51 $\pm$ 2.09	54.17 $\pm$ 6.61	544.13 $\pm$ 136.71
	治疗后	30	5.25 $\pm$ 1.40 ^①	41.87 $\pm$ 6.36 ^①	421.17 $\pm$ 112.55 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

5 讨论

中医从痰论治哮喘的应用十分广泛。同时,人们越来越关注“瘀血致哮”。肺“朝百脉”“主治理节”,提示全身气血运行与肺密切相关。当诸邪侵袭肺系,宣发肃降功能失调,气血运行不畅,可导致瘀血的发生。“伏痰”与“瘀血”共同成为哮喘发作的“夙根”^[6]。清代医家唐容川提出“人身之气道不可阻滞,内有瘀血,气道阻塞不得升降”而致喘的观点,又在《血证论·瘀血》中解释了“瘀血乘肺,咳逆喘促”,即为瘀血致喘的病机。瘀血与痰浊不仅仅是病因,也是人体一种病理产物,当机体脏腑功能失调,导致瘀血与痰浊的产生,同时痰浊及瘀血又容易导致肺气痹闭,使哮喘迁延不愈,反复发作^[7]。哮喘反复发作,久病入络,络脉不通,痰浊瘀血互结也成为哮喘难以治愈的根本原因。哮喘发作有明显的季节性,春季多发,而春季为少阳之气生发的季节。哮喘发病的昼夜节律为“旦慧、昼安、夕加、夜甚”,同时子时和酉时也是阴阳交替之枢机^[8]。邪位于半表半里,少阳处于表里之间,所以引起哮喘发作的一个重要因素是“少阳枢机不利”,和解少阳能够有效治疗哮喘以及预防哮喘的复发^[9]。患者发作时除了胸胁满闷,心烦,又多伴有便秘或大便不畅,口干舌燥或口渴等阳明里热内盛症状,故哮喘多属于少阳阳明合病。伤寒名家胡希恕教授从《伤寒论》六经辨证角度治疗哮喘,认为哮喘多在少阳阳明二经,同时兼有瘀血宿根,多用大柴胡汤合桂枝茯苓丸治疗^[10]。笔者在临床实践中也有体会,哮喘初期常表现为太阳病,而后内传少阳或阳明,出现太阳少阳并病或少阳阳明并病,甚者出现三阳合病的状态,因此治疗哮喘重在少阳,常在柴胡剂的基础上与小陷胸汤、半夏厚朴汤、射干麻黄汤、小青龙汤等合方。大柴胡汤和桂枝茯苓丸出自《伤寒杂病论》,大柴胡汤具有和解少阳、泻热通腑之效,桂枝茯苓丸常用于治疗瘀阻胞宫,后世衍生为治疗瘀血证的内外科疾病。两方合用后,全方还包含了苓桂剂和小半夏加茯苓汤,临床主要用于水饮病的治疗,具有化痰利水的功效。大柴胡汤合桂枝茯苓丸主要用于治疗六经辨证为少阳阳明合病及夹有痰饮和瘀血两个病理因素的疾病。

哮喘的发生与免疫反应机制、遗传因素及神经受体的调节密切相关,其中气道神经源性炎症作为

新兴致病机制备受关注^[11]。非肾上腺素能非胆碱能(NANC)神经通过释放SP、神经激肽(NK)等神经肽,直接影响呼吸功能调节和炎症反应^[12-13]。SP可促使哮喘患者气道平滑肌收缩、血浆渗出及黏液过度产生,同时加剧炎症和气道高反应性,相较于健康人群,哮喘患者SP水平显著升高^[14]。NKA作为速激肽类,通过诱导气道平滑肌收缩和炎症介质释放参与哮喘病理过程,NKA水平的快速上升与哮喘的发生密切相关^[15-16]。BDNF是一种活性蛋白,作为神经与免疫机制的桥梁,其作用可引发气道神经源性炎症^[17-18]。研究表明,哮喘患者血浆BDNF水平较健康人群显著升高,尤其在阿司匹林哮喘中具有潜在的外周生物标志物价值^[19]。BDNF通过促进炎症细胞浸润和气道平滑肌细胞(ASMCs)增殖,诱导气道重塑及高反应性,从而参与哮喘的发作^[20]。

本研究结果显示,治疗后,治疗组总有效率高于对照组;2组ACT评分、肺功能各项指标均升高,且治疗组高于对照组,2组BDNF、NKA、SP水平均下降,且治疗组低于对照组。表明大柴胡汤合桂枝茯苓丸可能通过调控这些神经源性炎症因子,减少气道的神经源性炎症反应,从而改善气道的高反应性和炎症状态,改善痰瘀互结型哮喘患者的临床症状。大柴胡汤合桂枝茯苓丸由柴胡、黄芩、半夏、桂枝、茯苓等药物组成,现代药理研究表明半夏主要含类黄酮、甾醇、糖苷和不饱和脂肪酸等活性成分,可抑制哮喘大鼠ASMCs炎症反应及增殖,促进细胞凋亡^[21]。茯苓主要包含茯苓酸等活性成分,通过抑制促炎因子释放,改善哮喘炎症反应^[22]。黄芩素可抑制哮喘小鼠ASMCs的增殖和迁移,可以改善哮喘大鼠的气道炎症^[23]。正是基于这些药物的相关作用,本方能有效的改善哮喘患者的气道炎症,恢复通气功能。

综上,大柴胡汤合桂枝茯苓丸能够有效改善患者的临床症状,恢复气道功能,且是通过下调血清中BDNF、NKA、SP水平,抑制神经源性炎症。

[参考文献]

- [1] 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.
- [2] 罗明鑫, 华山, 魏文. 奥马珠单抗治疗血清总IgE1500 IU/mL的中重度过敏性哮喘儿童的前瞻性研究[J]. 中国当代儿科杂志,

- 2023, 25(9): 959-965.
- [3] 郑洋, 范芸. 支气管热成形术对难治性支气管哮喘患者哮喘控制水平及生活质量影响的前瞻性队列研究[J]. 海军医学杂志, 2022, 43(9): 973-977.
- [4] 中华中医药学会肺系病专业委员会/中国民族医药学会肺病分会. 支气管哮喘中医证候诊断标准[J]. 中医杂志, 2016, 57(22): 1978-1980.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 60-66.
- [6] 王大伟, 朱慧志. 活血化瘀法治疗支气管哮喘临床研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(8): 1178-1180.
- [7] 王雪慧, 田梓廷, 李竹英. 支气管哮喘慢性持续期中医分型[J]. 河南中医, 2018, 38(4): 508-510.
- [8] 曹宪姣, 张伟. 从“旦慧、昼安、夕加、夜甚”角度论支气管哮喘昼夜发病节律[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(9): 153-155.
- [9] 王灵甫, 史锁芳. 小柴胡汤治疗咳嗽变异性哮喘研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(11): 219-221.
- [10] 冯世纶. 中医临床家胡希恕[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2001: 20-23.
- [11] 林惠, 颜芬. 微小RNA-195-5p与脑源性神经营养因子在哮喘急性发作期患儿血清中表达相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(7): 862-865.
- [12] WANG N, WANG J, ZHANG Y, et al. Substance P-induced lung inflammation in mice is mast cell dependent[J]. Clin Exp Allergy, 2022, 52(1): 46-58.
- [13] 王植嘉. 神经激肽1受体拮抗剂通过激活 Nrf2对哮喘小鼠气道上皮线粒体损伤的保护作用及机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
- [14] OTSUKA K, NIIMI A, MATSUMOTO H, et al. Plasma substance P levels in patients with persistent cough[J]. Respiration, 2011, 82(5): 421-438.
- [15] JUNG H J, PRIEFER R. Tachykinin NK2 antagonist for treatments of various disease states[J]. Auton Neurosci, 2021, 235: 102865.
- [16] 刘畅, 周向东, 李华. 支气管哮喘合并肺结核患者脑源性神经营养因子和神经激肽A表达对预后的影响分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(4): 785-791.
- [17] MANTI S, XERRA F, SPOTO G, et al. Neurotrophins: Expression of Brain-Lung Axis Development[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(8): 7089.
- [18] 冯帅, 陈波, 尹晓文, 等. 脑源性神经营养因子与儿童哮喘严重程度关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(2): 167-170.
- [19] SRETER K B, POPOVIC-GRLE S, LAMPALO M, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor (bdnf) concentration and bdnf/trkb gene polymorphisms in croatian adults with asthma[J]. J Pers Med, 2020, 10(4): 189.
- [20] LIU Q Q, TIAN C J, LI N, et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes airway smooth muscle cell proliferation in asthma through regulation of transient receptor potential channel-mediated autophagy[J]. Mol Immunol, 2023, 158: 22-34.
- [21] 黄丽萍, 郭腾飞, 张文青. 半夏提取物通过 AMPK/FOXO3a 信号通路对哮喘大鼠气道平滑肌细胞增殖、凋亡的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(12): 2571-2576.
- [22] 王艳梅, 甘德堃, 赵润杨, 等. 茯苓酸调节 Lyn/Syk 信号通路对哮喘大鼠气道炎症的影响[J]. 免疫学杂志, 2023, 39(9): 790-796.
- [23] 余保, 申严, 卓宋明. 黄芩素对哮喘小鼠气道平滑肌细胞增殖、迁移及 JAK/STAT 通路的影响[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(9): 1692-1697.

(责任编辑: 钟志敏)