



国家项目速递

DOI:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20220622

小青龙汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的机制研究

张悦¹, 王祺²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属第二医院, 辽宁 沈阳 110034)

摘要:慢性阻塞性肺疾病严重危害人类身体健康,其患病率、致残率、病死率均较高,病情易反复,多呈进行性发展,使患者的生活质量下降,并给其家庭带来经济负担。痰饮伏肺是慢性阻塞性肺疾病急性加重期反复发作的重要内因。小青龙汤有解表散寒,温肺化饮之功效,张仲景曾用于治疗“外寒里饮”的“太阳病”,是治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期外寒里饮型的经典方剂,可使风寒解、痰饮去,肺宣降功能恢复,诸症逐渐自平。

关键词:小青龙汤;慢性阻塞性肺疾病;急性加重期

中图分类号:R259

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2023)05-0001-03

Clinical Application of Xiaoqinglong Decoction(小青龙汤) in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ZHANG Yue¹, WANG Qi²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110034, Liaoning, China)

Abstract:Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a serious hazard to human health, with high morbidity, disability rate and fatality rate. The recurrent attacks are mostly progressive, which reduces the quality of life of patients and brings economic burden to their families. Phlegm retention fu lung is one of the important internal cause AECOPD repeated attacks, Xiaoqinglong Decoction(小青龙汤) have nourish, cold temperature lungs, the effect of drinking, zhang zhongjing was used in the treatment of "cold outside drink in inside" "sun disease", is now in the treatment of AECOPD outside in the cold drink classical prescriptions, after treatment can make cold, phlegm retention, xuan of the lung function recovery, ater all kinds of disease gradually self-leveling.

Keywords:Xiaoqinglong Decoction(小青龙汤);chronic obstructive pulmonary disease;acute exacerbation

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)简称慢阻肺,是一种可以预防 and 控制的常见呼吸系统疾病,以不完全可逆性气流阻塞为特征,临床表现为咳嗽、气促、呼吸困难等^[1]。患者常因上呼吸道感染和气管-支气管细菌感染等诱发急性加重,慢阻肺急性加重(AECOPD)是慢阻肺患者医疗费用增加的重要原因,也是慢阻肺患者病死的重要因素^[2]。目前西医治疗本病依赖于各种抗生素、糖皮质激素、支气管扩张剂等药物,短期内的确有一定的疗效,但长期使用上述药物会产生较多不良反应,可能引起其他严重的并发症。中医认为 AECOPD 外寒里饮证是表里同病,表为外感寒邪,里为痰饮宿根,以致病变部位广泛,病情也相对较重。小青龙汤既是仲景之经方,也是中医治疗外寒内饮型咳嗽喘病的代表方。研究^[3]表明,小青龙汤对 AECOPD 的治疗效果显著。

1 中医认识

COPD 是现代医学的病名,根据 COPD 的临床表现和体

征,多将其归属于中医学“咳嗽”“喘病”“肺胀”等范畴,其中以“肺胀”最符合疾病特点^[4]。早在《黄帝内经》中就有“肺胀”之说,如《灵枢·胀论》曰:“肺胀者,虚满而喘咳”。本病的病理性质为本虚标实。AECOPD 的病因病机多为外感风寒、内有伏痰,导致肺气敛降失调、痰饮内蕴,易滞留于肺内引起疾病反复发作,病位首先在肺,肺被称为“华盖”,位于各脏腑之上,肺主行水,肺宣降功能失去平衡,水道通路异常,气机闭塞不畅,根据五行相生相克关系,子盗母气,肺虚及脾,脾气虚弱运化功能受损导致全身水液不能正常输布,形成痰饮阻于肺内。肺病日久不愈累及于肾,金不生水,肾不纳气,气虚阳损,最终可导致肺、脾、肾三脏俱虚,影响疾病后期的康复以及营养状态^[5],也是导致 COPD 反复发作的主要内因。感受六淫外邪,邪伤正气,正气逐渐亏损难以与邪气抗衡,正虚邪盛引起本病进化性加重,风为百病之长,风寒外侵是引起急性加重最主要诱因,约占 73%^[6]。由于当代社会空调普遍应用,使人易感受风寒,直接损伤肺气、脾胃之阳气^[7],加上嗜食肥甘厚腻之品导致,痰湿体质而后形成外寒里饮证型,痰饮伏肺成为本病发生的关键。

2 基于经典条文对小青龙汤的认识

《伤寒论》云:“伤寒表不解,心下有水气,干呕,发热而咳,或渴,或利,或噎,或小便不利,少腹满,或喘者,小青龙汤主之”“伤寒心下有水气,咳而微喘,发热不渴。服汤已渴者,此寒去欲解也,小青龙汤主之”。二者是相互补充的关系,小青

基金项目:国家中医药管理局中医区域(肺病)诊疗中心项目(国家中医药医政函[2018]205号)

作者简介:张悦(1998-),女,吉林长春人,硕士在读,研究方向:中西医结合呼吸。

通讯作者:王祺(1976-),女,辽宁沈阳人,主任医师,硕士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合呼吸。E-mail: 18940158867@163.com。



龙汤证中伤寒表不解造成的寒闭腠理引起的一系列风寒表证,另一方面腠理因寒封闭使内邪无法走表发散导致水饮停滞。冯丽梅等^[8]发现,古代医家在《伤寒明理论》等书中均提到小青龙汤证发病的主要原因在于“表未解、水气为患”。小青龙汤证的病机是外有表邪、内有水饮,由于水饮的位置不固定,可随三焦气机升降所到之处停留,水饮随气上逆引动胃气上逆则见干呕,引动肺气上逆则见咳,若水饮停于膀胱轻则小便不利,重则少腹满;若水饮壅滞于上,气机受阻则噎;若水饮内停较重,气不能温化津液,津不上呈则口渴等,以咳而微喘、咳吐白色清稀涎量多为特征,伴见发热恶寒等表实证候,为风寒外束,饮停心下,饮停射肺导致的喘咳。《金匮要略》记载:“肺胀咳而上气,烦躁而喘,脉浮者,心下有水气,小青龙汤加石膏汤主之”。临床经常以小青龙汤加减辨证治疗肺胀的外寒内饮证型。“妇人吐涎沫,医反下之,心下即痞,当先治其吐涎沫,小青龙汤主之”。此条病机为上焦已有寒饮而复感寒邪,又经误下后导致吐涎沫。“病溢饮者,当发其汗,大青龙汤主之,小青龙汤亦主之”“咳逆,倚息不得卧,小青龙汤主之”,体现小青龙汤亦可治疗溢饮和支饮喘咳。饮属阴邪,应以温化之,故用此方。从经典条文可知,无论是伤寒表证还是内伤杂病,小青龙汤是治疗外寒兼有内饮且病位主要在上焦肺脏的处方。

3 小青龙汤功效

小青龙汤由麻黄、桂枝、干姜、细辛、五味子、芍药、半夏、炙甘草等组成。配伍特点是“散中有收,开中有合”。本方以麻黄、桂枝相须为君,麻黄为辛温发散峻猛之药,温通祛除肺经寒邪,开宣肺气用于缓解喘咳之证,还能使机体发汗以解表散寒。桂枝药性辛、甘、温,辛甘化阳助卫气盛以抗病邪,解肌发表散在表的风寒之邪又能化气利水。干姜味辛性热,温肺、脾胃之阳,既温中散寒化饮又可阻断生饮之源。细辛辛、温之药,辛可发散助麻桂散寒,温可化肺内寒饮。肺气上逆,若纯用辛温发散等药,恐损耗肺气,应防温燥伤津,故用养阴生津之品。佐以五味子生津、止咳平喘,收敛肺气防止因咳嗽而肺气耗散,又防麻桂解表太过。芍药味酸益阴和养营血,配合桂枝起到调和营卫之效。半夏燥湿化痰、行气温中、开郁散结,善治因肺寒生饮引起的喘逆证。炙甘草镇咳平喘,调和药性,为使药。桂枝和炙甘草“辛甘化阳”用以温阳化饮,芍药和炙甘草“酸甘化阴”用以滋阴利水,五味子和炙甘草可以益气阴、补不足,体现了本方还具有护卫正气之效。本方配伍合理严谨与“急则治标”的原则相互一致。

4 小青龙汤治疗 AECOPD 的机制研究

4.1 缓解临床症状

根据 COPD 病理生理特点,呼气时因气流受限造成气体封闭于肺内,表现为胸部压力明显升高和肺过度扩张充气,引起活动耐量的降低和劳力性呼吸困难。服用小青龙汤可缓解患者咳嗽症状,方中麻黄的化学成分麻黄碱作用明显,通过发挥拟肾上腺素作用直接刺激 β 肾上腺素受体^[9];细辛挥发油通过抑制组胺和乙酰胆碱引起的支气管痉挛^[10],二者皆具有平喘的功效。半夏抑制咳嗽中枢,镇咳作用明显,且半夏及其炮制品均具有化痰作用^[11]。甘草促进痰液咳出。马强等^[12]研究表明,西药联合小青龙汤加减治疗 AECOPD 外寒内饮证的临床效果良好,可明显改善患者中医证候,即减轻咳嗽、咯痰等症状。服用小青龙汤的试验组在治疗后中医证候积分显著降低,结果表明有效缓解患者临床症状^[13]。

4.2 改善肺功能

肺功能下降使患者活动量减少,出现肌疲劳和外周肌肉萎缩无力,呼吸肌力量和耐力下降,患者疲劳感加重导致恶性循环^[14]。小青龙汤使患者的肺组织 MUC5A 分泌减少,抑制气道黏液分泌过多,改善气道阻塞,从根本上改善肺通功能同时提

高患者的生活质量^[15]。桂枝里包含桂皮油,可稀释分泌液黏稠度,且能抑制补体活性,具有较强的解痉平喘作用^[16],减轻通气困难。孙焕文等^[17]通过收治 70 例外寒内饮 AECOPD 患者的临床试验,得出小青龙汤联合西医疗疗,患者 FVC、FEV₁/FVC 及 PEF 水平均优于单纯西医疗疗。魏睿等^[18]选取 96 例患者为研究对象,服用小青龙汤组肺功能指标相比对照组有明显改善,且 CAT 评分也有所提高。

4.3 调节机体二氧化碳与氧平衡

长时间慢性缺氧会导致大面积肺血管收缩和肺动脉高压,同时血管膜增厚,加上部分血管发生纤维化和堵塞,有效血流量灌注减少后形成血液高黏滞综合征,最终造成肺微循环障碍。小青龙汤中化学成分山萘酚能够消除自由基、抑制 AGE 形成,表现出较强抗氧化作用,并且调节一氧化氮(NO)与一氧化氮合酶(NOS)水平,通过阻止 NO 降解来保护氧化损伤的内皮细胞^[19]。方中细辛亦具有抗氧化、抗衰老、调节免疫等作用。机体组织缺氧还会影响内分泌激素水平异常,缺氧程度与内分泌激素水平异常呈正相关,研究^[20]表明,小青龙汤能改善患者的缺氧,调节内分泌激素水平紊乱,起到纠正血钠失衡的作用。陈绪杰^[21]发现小青龙汤治疗 AECOPD 使患者血气分析指标得到改善动脉氧分压(PaO₂)、pH 值升高、动脉二氧化碳分压(PaCO₂)降低,保持肺循环稳态。

4.4 提高机体免疫功能

机体免疫系统的功能包括防御、自稳、监视,这与中医的正气能够卫外抵抗外邪和调整阴阳平衡相似。本病病程长容易复发,长期的使用西药治疗对患者机体免疫功能有一定的影响,当机体免疫功能下降时,淋巴细胞免疫系统受损使患者的 CD4⁺T 淋巴细胞减少。CD4⁺T 淋巴细胞能分泌白细胞介素-2(IL-2),IL-2 是参与机体免疫应答和抗病毒感染的重要免疫因子,炙甘草中的甘草多糖使 IL-2 的分泌增加^[22]。麻黄含有的多糖类化合物能够调节肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等细胞因子的相关信号通路及机体免疫系统,具有抑制流感病毒、提高免疫力的功效^[23]。黄霞等^[24-25]将 AECOPD 的患者随机分为观察组和对照组,观察组运用小青龙汤剂加减进行治疗与对照组作比较,治疗后的观察组 FVC 和 FEV₁、CD4⁺ 高于对照组,显示小青龙汤加减治疗能使患者呼吸肌功能有所好转,并增加机体免疫能力和阻止炎症反应因子的释放。

4.5 预防气道重塑

异常的气体交换会引起肌肉力量和呼吸负荷之间失去平衡,肺泡通气量降低,肺实质受到破坏严重受损,通气/血比率失调,气体交换继续恶化呼吸阻力增加导致气流阻塞。转化生长因子- β 1(TGF- β 1)被认为致纤维因子由巨噬细胞产生,诱导炎症细胞侵袭呼吸道及肺引起肺内损伤^[26]。小青龙汤中的化学成分槲皮素通过降低 TGF- β 1、TNF- α 等活性减少细胞炎症因子释放,并对肺泡细胞凋亡起到抑制作用^[27]。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)可使炎症细胞黏附集中在肺组织上,影响 ECM 降解和新生血管形成从而促进气道重塑^[28]。蛋白酶-抗蛋白酶失衡是气道结构重塑的主要原因。陈荣等^[29]发现,小青龙汤加减使 TGF- β 1、MMP-9 水平降低,能够抗纤维化促使肺组织的修复,预防气道重塑,改善临床症状。

4.6 抑制炎症反应

COPD 的发生和加重主要因素是气道炎症,因此控制炎症的发生对延缓疾病的进程非常重要。小青龙汤中麻黄、桂枝、细辛等均有抗炎、抗菌、抗病毒、抗过敏之功,其中麻黄与桂枝组合通过抑制多种炎症细胞因子和促炎介质 mRNA 的过度表达起到炎症保护的作用^[30]。干姜的提取物乙醇能抑制二甲苯引起小鼠耳壳肿胀、醋酸造成的小鼠扭体反应疼痛,说明干姜



对炎症的治疗有效果^[31]。炙甘草中的甘草酸可减少中性粒细胞的数量,调节炎症细胞因子发挥抗炎作用^[32]。张美萃等^[33]研究发现,小青龙汤治疗 AECOPD 外寒内饮型降低患者 miR-145、CX3CL1、IL-6 的水平有效对抗炎症反应。张月^[34]研究发现,在常规治疗的基础上,联合应用小青龙汤加味治疗后血清 TNF- α 、IL-6、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平均下降,炎症反应得到缓解。COPD 患者每年急性加重的次数有 0.5~3.5 次,小青龙汤不仅能有效控制 AECOPD 患者的肺内和气道炎症,还减少 AECOPD 并 II 型呼吸衰竭患者再次急性加重次数,缓解患者症状的同时尽可能降低急性发作的频数。

5 小结

AECOPD 的发病机制相对复杂,其中吸入烟草、烟雾等有害颗粒或气体可导致气道炎症反应、氧化应激、蛋白酶/抗蛋白酶失衡等多种方式引起发病^[35]。小青龙汤治疗 AECOPD 的作用机制在于缓解临床症状、改善肺功能、调节机体 CO₂ 与 O₂ 平衡,预防气道重塑、提高机体免疫力以及良好的抗炎作用。中医学认为肺朝百脉,具有助心行血的功能,肺病日久不愈则肺气亏虚,气虚推动作用减弱导致行血无力,气滞则血凝形成瘀血,患者素有痰饮伏肺,痰饮与瘀血共存加重病情。研究^[36]证明,小青龙汤明显缓解 COPD 合并心力衰竭患者症状,小青龙汤不仅抑制炎症因子的表达,还能纠正心脏自主神经失衡从而改善心功能。天人合一是中医基础理论中的重要思想之一,秋、冬季为肺系病的高发季节,秋凉冬寒与痰饮共同属于阴性易同气相求,AECOPD 患者咳喘日久,肺脾俱虚,津液不布,痰饮内生,复感外邪,内外合邪,咳喘反复。小青龙汤被认为是“辛烈走窜”之方,有伐阴动阳之偏,不宜久服,小剂量也有显著疗效^[37]。AECOPD 外寒内饮型患者表邪留恋过久易入里化热,寒饮久郁也易化热,所以治疗时应加减药物调整寒热平衡。小青龙汤治疗本病的疗效不仅限于上述,所以有必要对其进行深入的研究与探索,把传承和发展中医药治疗 AECOPD 作为今后的目标。

参考文献

[1] 周玲凤,何庆华,唐海,等.慢性阻塞性肺疾病流行病学调查及防控分析[J].中国医学创新,2021,18(6):84-87.

[2] 蔡柏蔷.慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(草案)[J].中华哮喘杂志(电子版),2013,7(1):1-13.

[3] 郑欣.小青龙汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(外寒内饮证)的临床疗效观察[D].成都:成都中医药大学,2019.

[4] 吴敏杰.慢性阻塞性肺疾病急性加重期中医证素分布规律及其与 CRP、PCT、D-Dimer、肺功能相关性研究[D].福州:福建中医药大学,2018.

[5] 刘亚男,吴顺国,徐升.中医改善稳定型慢性阻塞性肺疾病患者营养状态的经验[J].中医临床研究,2021,13(32):64-66.

[6] 章程,李映霞,王丽华,等.基于病案挖掘的国医大师洪广祥辨治慢阻肺经验总结[J].中医药通报,2019,18(5):44-48.

[7] 程怡,黄少君,范良,等.小青龙汤联合膀胱经灸辨证治疗肺胀外寒内饮临床疗效[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(5):160-165.

[8] 冯丽梅,何丽清,储开博.小青龙汤方证的研究概述[J].中国中医基础医学杂志,2013,19(12):1505-1507,1510.

[9] 李佳莲,方磊,张永清,等.麻黄的化学成分和药理活性的研究进展[J].中国现代中药,2012,14(7):21-27.

[10] 王晓丽,金礼吉,续繁星,等.中草药细辛研究进展[J].亚太传统医药,2013,9(7):68-71.

[11] 杨冰月,李敏,敬勇,等.半夏及其炮制品化学成分及功效的差异研究[J].中草药,2018,49(18):4349-4355.

[12] 马强,陈荣.西药联合小青龙汤加味治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期外寒内饮型的临床效果[J].临床医学研究与实践,2022,7(9):131-134.

[13] 于江.小青龙汤联合西药治疗慢性阻塞性肺疾病发作期随机平

行对照研究[J].当代医学,2019,25(20):156-157.

[14] 梁惠芳,李明,胡文龙,等.小青龙汤加味联合有氧运动对慢性阻塞性肺疾病急性加重期肺功能及动脉血气分析指标的影响[J].河北中医,2020,42(3):355-359.

[15] 陈楠,杨谦.小青龙汤对 COPD 气道黏液高分泌患者 MUC5AC 及生活质量的影响[J].中医药信息,2020,37(5):106-109.

[16] 雷佩珊,苏晓茵,王强,等.小青龙汤对慢性阻塞性肺病患者气道炎症及临床转归的影响[J].中国医药导报,2018,15(18):131-135,139.

[17] 孙煊文,谭海灯.小青龙汤联合西医治疗外寒内饮型慢性阻塞性肺疾病[J].深圳中西医结合杂志,2021,31(9):55-57.

[18] 魏睿,夏杰,雷丽,等.基于方证对应理论的小青龙汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察[J].北京中医药,2021,40(6):628-632.

[19] 雷晓青,陈鑫,刘毅,等.山萘酚药理作用的研究进展[J].微量元素与健康研究,2017,34(2):61-62.

[20] 田建华,张光娥.小青龙汤干预慢性阻塞性肺疾病急性加重期低钠血症研究[J].泰山医学院学报,2020,41(7):522-526.

[21] 陈绪杰.小青龙汤对 COPD 发作期患者血气分析指标及肺功能的影响[J].中医学报,2019,34(2):400-403.

[22] 张燕丽,孟凡佳,田园,等.炙甘草的化学成分与药理作用研究进展[J].化学工程师,2019,33(8):60-63,66.

[23] 刘丛颖,丛竹凤,贺梦媛,等.麻黄治疗呼吸系统疾病的研究进展及质量标志物预测分析[J].中华中医药学刊,2022,40(10):175-181,277.

[24] 黄霞,廖安平,卢丹.小青龙汤加味治疗慢性阻塞性肺病急性加重的临床观察[J].现代医院,2019,19(11):1678-1681.

[25] 李国梁.小青龙汤加味治疗慢性阻塞性肺病急性加重的临床效果[J].世界中医药,2017,12(11):2686-2689.

[26] 姜成利,代国仲,郭涛弦,等.血清总 IgE、TGF- β 1 及 IL-6 在哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者的表达及临床意义[J].转化医学杂志,2020,9(1):17-20.

[27] 魏萍,陈志斌,王春娥,等.槲皮素对慢性阻塞性肺疾病大鼠的保护作用[J].中国免疫学杂志,2019,35(21):2570-2575.

[28] 房晨阳,周霞,杨艳珍,等.重组 CC16 蛋白对慢性阻塞性肺疾病小鼠肺组织结构及 MMP-9 和 TIMP-1 表达的影响[J].中国实验动物学报,2019,27(2):222-228.

[29] 陈荣,李海静,李娥,等.小青龙汤加味对慢性阻塞性肺病急性期(外寒内饮型)患者 TGF- β 1、YKL-40、MMP-9 及肺功能的影响[J].中药药理与临床,2021,37(4):184-188.

[30] 王晓明,罗佳波.基于 MAPKs 和 NF- κ B 信号通路的麻黄-桂枝药对抗炎作用机制研究[J].中药药理与临床,2020,36(3):148-154.

[31] 王梦,钱红美,苏简单.干姜乙醇提取物解热镇痛及体外抑菌作用研究[J].中药新药与临床药理,2003(5):299-301.

[32] KIM S H, HONG J H, YANG W K, et al. Herbal combination medication of Glycyrrhiza glabra, Agastache rugosa containing glycyrrhizic acid, tiliarin inhibits neutrophilic lung inflammation by affecting CXCL2, interleukin-17/STAT3 signal pathways in a murine model of COPD[J]. Nutrients, 2020, 12(4):926.

[33] 张美萃,杜世拔,范良.小青龙汤联合常规治疗对外寒内饮型慢性阻塞性肺疾病急性期患者的临床疗效[J].中成药,2022,44(1):78-82.

[34] 张月.小青龙汤加味对慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者肺部功能及实验室指标的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(12):1323-1326.

[35] 丁明静,徐桂华,高笑宇,等.慢性阻塞性肺疾病发病机制研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(22):118,123.

[36] 刘宏波.小青龙汤治疗慢性阻塞性肺疾病合并心力衰竭的效果[J].慢性病学杂志,2019,20(11):1685-1686,1689.

[37] 赛亚辉,张鑫,杨鑫杰,等.高建忠运用小剂量小青龙汤临床经验摘[J].上海中医药杂志,2020,54(7):62-64.