

【理论探讨】

基于“络病理论”探讨儿童哮喘发病机制及论治*

吴浩然, 陈迪, 李建保^{1△}
(成都中医药大学附属医院, 成都 610072)

摘要: 支气管哮喘是儿童期最常见的慢性呼吸道疾病, 而现代研究表明气道重塑是导致儿童哮喘的重要发病机制。本文从“络病理论”出发, 结合现代研究成果, 提出中医学“络病”可类似于西医学中组织器官内部微环境病变, 故凡属于西医学组织器官内部微环境病变均可从中医学“络病”视角下进行论治。并由此基于“络病”视角下对儿童哮喘发病机制进行探讨, 认为防治儿童哮喘的关键环节在于干预儿童哮喘气道重塑的形成。而儿童哮喘气道重塑是以络脉空虚为本、肺络不通为机、痰饮瘀血为标形成的复杂机体状态, 肺络不通是儿童哮喘气道重塑形成的核心病理环节。故治疗上应以“宣闭通络”为纲, 认为“宣闭通络”是治疗儿童哮喘气道重塑的切入点和根本大法, 并从补虚通络、搜风通络、活血通络三方面对儿童哮喘气道重塑的治疗进行论述, 以期为该病的中医论治提供新思路。

关键词: 络病; 儿童哮喘; 气道重塑; 宣闭通络

中图分类号: R256.12 文献标识码: A 文章编号: 1006-3250(2021)06-0913-03

Discussion on Pathogenesis and Treatment of Childhood Asthma Based on Collateral Disease Theory

WU Hao-ran, CHEN Di, LI Jian-bao^{1△}

(Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610072, China)

Abstract: Bronchial asthma is the most common chronic respiratory disease in childhood, and modern studies have shown that airway remodeling is an important pathogenesis of childhood asthma. Based on the "collateral disease theory", combined with modern research results, this article proposes that the "collateral disease" in Chinese medicine can be similar to the internal microenvironmental diseases of tissues and organs in Western medicine. Therefore, all internal microenvironmental diseases of tissues and organs in Western medicine can be taken from Chinese medicine. Treat it from the perspective of "collateral disease". And based on the "collateral disease" perspective, the pathogenesis of childhood asthma is discussed. And it is believed that the key to prevent and treat the disease is to interfere with the formation of airway remodeling in children. It believes that airway remodeling in children's asthma is due to the collateral emptiness, the incompatibility of the lungs and the complex body state formed by the phlegm and blood stasis as a pathological product. The unsmoothness of the lungs is the key link to the formation of this disease. Therefore, treatment should be "smooth collateral" as the basic principle, and the article takes the smooth collateral as the entry point and the fundamental law treatment, intervention and treatment of asthmatic airway remodeling in children from the aspects of boosting immunity, eliminating disease and evil, and circulating blood to make collaterals smooth, and provide new ideas for clinical treatment of Chinese medicine.

Key words: Collateral disease; Child asthma; Airway remodeling; Smooth collateral

DOI:10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2021.06.010

支气管哮喘是儿童期最常见的慢性呼吸道疾病, 临床以反复发作性的喘息气促、呼吸困难、喉间哮鸣、呼气延长等为其主要特征。气道炎症和气道重塑是支气管哮喘的两大病理学特征, 其中气道重塑是哮喘患者最终发生固定性气流受限的病理基础^[1]。如何控制甚至逆转气道重塑的过程, 已成为哮喘治疗的关键环节。现行的以吸入性糖皮质激素

为首选药物的哮喘诊疗方案中, 多针对气道炎症的控制, 而对于抑制乃至逆转气道重塑缺乏疗效。因此, 寻求一种具有针对性的干预气道重塑治疗方案便极具现实意义。中医药在哮喘治疗中历史悠久, 积累了丰富理论与临床经验, 具有疗效确切、副作用小、延缓哮喘发作等独到优势。“络病理论”作为中医传统理论的精粹之一, 在儿童哮喘尤其是防治儿童哮喘气道重塑中具有重要的临床价值。本文从“络病理论”着手, 对其在儿童哮喘气道重塑中的应用进行探讨发挥, 以期为该病的中医临床治疗提供参考。

1 气道重塑与儿童哮喘

气道重塑是指由于气道慢性和反复的炎症损害、组织损伤及其不正常修复导致的气道结构性改变, 是由多种细胞和细胞组分参与的气道损伤-修复-再损伤-再修复的过程, 是哮喘的重要病理学特

*基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81574027) 基于“虚-痰-瘀”夙根理论对支气管哮喘气道重塑中诱导纤维异常修复的HMGB1调控机制研究

作者简介: 吴浩然(1995-), 男, 山东人, 中医执业医师, 在读硕士研究生, 从事小儿肺系疾病的临床与研究。

△通讯作者: 李建保(1977-), 男, 河南人, 主任医师, 硕士研究生导师, 从事小儿肺系疾病的临床与研究, Tel: 15882058275, E-mail: lijianbao@edutcm.edu.cn。

征^[2]。随着现代医学对哮喘生理病理的深入研究与发展,逐渐认识到气道重塑是引起不可逆持续性气流受限和气道高反应性的病理学基础。现代研究表明,气道重塑不仅存在于成人哮喘,同样是儿童哮喘的重要病理学特征^[3-4]。以往传统的观点认为,哮喘气道重塑主要发生于哮喘的中后期,但越来越多的研究证实,支气管哮喘早期和轻度支气管哮喘患者也存在气道重塑,且轻度支气管哮喘和重度支气管哮喘气道重塑的表现,如上皮细胞脱落、嗜酸性粒细胞浸润、基底膜增厚、血管增生等方面没有明显差异^[5]。由此表明,哮喘气道重塑并非存在于哮喘发病的特定阶段,而是贯穿于哮喘发病的全过程,且呈持续性、进行性发展,是导致哮喘反复发作、久治不愈及肺功能持续损害的主要原因。因此,如何防治气道重塑,是预防和治疗儿童哮喘的关键环节。

2 “络病”概要

“络脉”是络病理论认识疾病的结构基础,其内涵十分丰富,有广义和狭义之分。广义的络脉是指从经脉中支横别出、纵横交错、逐层细分、遍布全身、广泛分布于脏腑之间的网络系统,具有沟通表里、脏腑、输送气血、贯通营卫的生理功能,是气血精津液及神机运转的通道。狭义的络脉是指经脉的细小分支,包括别络、孙络、浮络等。结合络脉的结构特点、解剖位置以及生理功能来看,其相当于现代医学中的毛细血管、毛细血管网以及组织器官中的微循环结构^[6]。络病则是由于外感六淫、内伤七情等多种因素导致络脉功能和结构失常而形成的病理状态。由于络脉具有纵横交错、逐层细分、结构细小迂曲的特点,邪气日久层层深入,方能造成络脉损伤和组织结构的病理改变。络病多具有病程长、邪气深伏、邪不易出的特点,故临床发病多病势缠绵、反复发作、久治不愈,是谓“久病入络”。现代研究表明,络病不仅包括西医学的微循环障碍、微血管失调等方面,还包括细胞外基质的病变^[7]。因此,络病可类似于西医学中组织器官内部微环境病变,凡属于这一范畴的疾病均可考虑从“络病”进行论治。

3 “络病”视角下儿童哮喘气道重塑机制

由上所述,如何防治气道重塑,是预防和治疗儿童哮喘的关键环节,故而对于儿童哮喘发病机制探讨的实质在于对气道重塑机制的探讨。早期文献中对于气道重塑并无相关记载,仅将其病理结果归结于痰饮瘀血范畴,可能与中医对于疾病的认识多集中于机体整体功能层面,对解剖结构等微观层面不够重视有关,故而对气道重塑的发病机制缺乏微观认识。气道重塑出现的如基质胶原沉积、微血管生成等病理改变最终都归结于气道微环境的改变。也就是说,气道重塑的实质在于气道组织微环境病变。如前所述,气道微环境的病变归属于络病,故可考虑从“络病”角度对其进行分析探讨。

3.1 络脉空虚为本

中医认为五脏六腑皆有络脉。肺中亦存在大量细小的络脉,称为“肺络”,其具有抵御外邪、输布气血津液、调节人体气机、气化的重要功能。一方面,小儿脏腑娇嫩,形气未充,肺脏尤娇,不能为肺络提供充足的物质基础,导致肺络气血津液灌注不足,肺络空虚。另一方面,小儿脾肾常虚,又金水相生、脾土生肺金,脾肾不足则生化乏源,无以滋养肺脏,肺络物质基础匮乏。另外,基于小儿“生而未全,全而未壮”的生理特点,故小儿肺络功能亦不完善,御外抗邪能力不足,在客观上为外邪入侵提供了途径。“肺合于天气”,邪气一旦入侵肺络首当其冲,正邪长期处于相持状态,加重肺络中气血津液的耗损,使得肺络更虚而成恶性循环。

结合现代医学来看,贾双双^[8]等学者认为,肺内气管不断分为各级支气管直至肺泡囊和肺泡,肺内还存在动脉、静脉和毛细血管网,他们共同形成的复杂通路与肺络是高度一致的。小儿气管、支气管较成人短且较狭窄,黏膜柔嫩,气管和肺泡弹力组织发育较差,处于气道内的纤毛运动功能亦不足,难以有效清除吸入的尘埃、异物颗粒等物质,故易发生反复呼吸道感染。而现代西医研究^[9-10]表明,病毒等呼吸道感染可削弱哮喘患儿气道上皮屏障功能,导致气道免疫平衡破坏、气道炎症增加,进而加速气管及上皮细胞的病理改变,加剧气道高反应性,最终导致气道重塑的形成。这一发病过程从现代医学的角度印证了络脉空虚是导致气道重塑形成的根本因素。

3.2 肺络不通为机

络脉理论认为,络脉是沟通人体气血津液及神机运转的通道。络脉贵在开张通畅,最忌郁结闭塞。络脉的通利是维持人体气血精津液正常流通和神机运转的必要条件。病理上无论何种原因,一旦影响到络脉的通畅,即可导致病变。络脉闭塞是人体最基本的病理改变,其实质在于不通。而就儿童哮喘气道重塑而言,肺络不通是导致其形成的关键环节,这既是络脉功能特性使然,同样亦与络脉的结构特性密切相关。

一方面,肺为清虚之体,外合皮毛,开窍于鼻,与天气相通应,因此外邪侵犯机体多易犯肺而致病。而络脉是沟通表里内外的桥梁,又是气血运行汇聚之处,故也成为外邪入侵的通路和传变途径^[11]。一旦邪气侵袭,肺络因其结构特点便成为邪气汇聚的首要侵犯之所,流转于肺络之内的气血津液运行则必然受到不利影响,进而形成肺络不通的病理环节。另一方面,《医门法律·络脉论》言“十二经生十二络,十二络生一百八十系络,系络分支为一百八十缠络,缠络分支连系三万四千孙络。孙络之间有缠绊”,故外邪从卫而入,不遽入于营,亦以络脉缠绊之也”,明确指出络脉网络中存在“缠绊”结构,而络

缠绊的生理特点是外邪不宜突破的屏障(外城、兜络)^[12],具有抵御外邪、防止疾病传变的功能。肺络之中同样存在“缠绊”结构。这一结构固然有阻挡邪气入侵的作用,然而另一方面亦导致邪气一旦突破肺络缠绊屏障,便可能会形成邪邪易入难出、日久入深、胶结流连等病机特点^[13],使邪气长期留伏于内,影响肺络正常的通行津液功能,加之肺络细小迂曲、血流缓慢,日久必然导致肺络郁闭不通,造成肺络通行气津功能的障碍,由此成为致使痰饮瘀血等病理产物形成、气道重塑形成的关键环节。

3.3 痰饮瘀血为标

小儿肺常不足,肺脏娇嫩,卫外能力不足,易受外邪侵袭,邪气留伏肺窍,迁延日久可造成肺络亏虚。肺络空虚,无法发挥其正常的气化功能,在水液代谢方面处于功能较为低下的状态,极易造成水液代谢不利,形成痰浊等病理产物。机体在恢复正常水液代谢的过程中,由于络脉空虚、输布气血津液功能低下无法将其完全清除,最终导致痰浊留伏肺络,形成哮喘发病的重要夙根伏痰。另一方面,肺朝百脉主治节,具有辅助心脏治理和调节气血运行的作用。气为血之帅,血液的正常运行必须依靠于气的推动作用。肺气虚则助心行血功能减退,“肺中之血凝而留止”形成瘀血,伏于肺络。血瘀日久,新血不生,肺失所养其气更虚,更加重血瘀留滞。瘀血内停,阻滞气机,影响津液正常输布,以致津液停积而成痰,痰瘀互结遂成哮喘之宿根^[14]。水病则累血,血病则累气,气病则累水,气分、水分、血分三者同病,气血津液互累,痰湿瘀血交杂,肺络郁阻更为严重,最终形成以“虚-痰-瘀”为主的机体复杂体质状态。而儿童哮喘气道重塑中所产生的气道壁增厚、基质胶原沉积、上皮纤维化、平滑肌及细胞增生,上皮网状层增厚和微血管生成等病理现象正是“痰饮瘀血”等病理产物在机体自身的生动体现。

4 “宣闭通络”是治疗儿童哮喘气道重塑的切入点

如上所述,儿童哮喘气道重塑是以络脉空虚为本、肺络不通为机、痰饮瘀血为标形成的复杂机体状态,肺络不通是其发病的核心病理环节。治疗儿童哮喘气道重塑的根本目的则在于解除肺络不通的病因,消除肺络不通形成的病理产物,使肺络恢复正常的津液流通功能及神机运转,从而使机体内部形成阴阳平衡的稳态环境。“宣闭通络”为络病的根本治疗大法。结合儿童哮喘气道重塑的发病机制,可将其分为补虚通络、搜风通络、活血通络3个主要治疗层次。

4.1 补虚通络

小儿脏腑娇嫩,形气未充,肺脾肾三脏不足是导致儿童哮喘气道重塑络脉亏虚、肺络不通病理机制形成的根本原因。临床哮喘患儿多有形体消瘦、少

气懒言、形寒肢冷、不欲饮食、大便溏薄等见症且不耐寒温,对于气温变化和季节交替极为敏感,即为小儿脏腑元气亏虚的具体表现。叶天士言“大凡络虚,通补最宜”,故而在气道重塑的治疗中,应首重补虚通络,以消除肺络不通形成的根本因素。临床用药多用如香附、鹿茸、肉桂、当归、紫河车、黄芪、人参、白术等血肉有情、健脾益气之品,培育人体正气。叶天士“余以柔济阳药,通奇经而不滞,且血肉有情,栽培身内之精血”,即是这个道理。

但在临床具体应用补虚通络法治疗儿童哮喘气道重塑过程中,还应注意以下两个方面。其一,小儿为少阳之体,小儿时期处于一种连续的、以阳气为主导的螺旋式上升状态的阴阳平衡^[15]。吾师李建保认为,哮喘患儿自身的阴阳重建与气道重塑密切相关,其自身的阴阳重建与气道重塑诱发的阴阳失衡处于拮抗态势。且小儿为少阳之体,故在小儿哮喘治疗中,应顺应小儿“以阳气为主导”的阴阳平衡发展趋势,在治疗中注重“温阳扶正”,或辛温以扶阳,或滋阴以助阳,进而提高小儿阴阳发育的速度或水平,使之更有能力拮抗和修复由于气道重塑所致阴阳失衡的病理状态;其二,在补虚通络的过程中应“通补”而非“呆补”,把握好补法应用尺度和具体原则,不可盲目补法以致邪气留伏。

4.2 搜风通络

搜风通络在儿童哮喘气道重塑中的治疗机制主要包括两层内涵。一是疏风通络。辛味药能行能散,辛香走窜无处不到,既可疏在表之风邪,又可祛留滞肺络之邪气,进而可切断邪气传播途径,祛除诱使哮喘发作气道重塑进程之诱因。临证用药可选用麻黄、桂枝、细辛、羌活、独活等辛香之品;二是哮喘患儿多病程日久、病势缠绵、风痰瘀血等邪气深伏于肺络,非草木之品所能奏效。叶天士言“虫蚁迅速,飞走诸灵,俾飞者升,走者降,血无凝着,气可宣通。搜剔经络之风湿痰瘀莫如虫类”,明确指出虫类药物具有剔邪搜络、攻逐顽邪的作用。故于临证中可适当选用如僵蚕、蜈蚣、地龙、全蝎等虫蚁灵动之品,以将深伏于肺络之内的风痰瘀血驱逐于外。但虫类药物力量峻猛,且小儿为“稚阴稚阳”之体,故在治疗过程中应严格掌握虫类药剂量,以量小、药简为宜,不可滥用攻伐,以免戕伐正气,变证陡生。

4.3 活血通络

就治疗偏重而言,补虚通络和搜风通络侧重于对于儿童哮喘气道重塑病因方面的论治。此时导致机体发病之因虽解,然而由于形成的病理产物痰饮瘀血仍然存在,机体肺络不通的病理状态在短时间内无法解除,客观上又为邪气的留滞和肺络不通留下隐患。故而在治疗儿童哮喘的过程中,不仅要注重疾病病因,同时需要着眼于机体内部环境的治理(下转第985页)

- (2):361-364.
- [52] 陈亚楠,李瑞梅,陈晓丽,等.长链非编码 RNA 与卵泡发育相关性的研究进展[J].生殖医学杂志,2020,29(12):1677-1681.
- [53] SHILENKOVA YV, PENDINA AA, MEKINA ID, et al. Age and Serum AMH and FSH Levels as Predictors of the Number of Oocytes Retrieved from Chromosomal Translocation Carriers after Controlled Ovarian Hyperstimulation: Applicability and Limitations[J]. Genes (Basel), 2020, 12(1):18.
- [54] 陈士岭. 卵巢储备功能的评价[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2009, 28(5):281-286.
- [55] CHRISTIANSON MS, SHOHAM G, TOBLER KJ, et al. Measurement of antral follicle count in patients undergoing in vitro fertilization treatment: results of a worldwide web-based survey[J]. J Assist Reprod Genet, 2015, 32(10):1435-40.
- [56] 周念,袁健生,吴宝连,等. AMH、E2、LH、FSH 水平评估女性不孕症患者卵巢功能状态的价值分析[J]. 内科, 2020, 16(1):42-44.

- [57] 魏景蕊,袁巾惠,白晶莹,等. 评估卵巢储备功能的常用指标对预测卵巢反应性的价值比较[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(1):27-32.
- [58] 刘柳青,刘雁峰,王悦竹,等. 卵巢储备功能下降中医证型特点及用药规律文献挖掘研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 27:1-6(网络首发).
- [59] 杨文斌,王文健,费震宇. 补肾中药对去势后大鼠雌激素受体作用的实验研究[J]. 中西医结合学报, 2006, 4(1):26-29.
- [60] 徐碧红,李茂清,骆宇戟,等. 补肾调经方对卵巢早衰患者生殖轴的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(21):221-224.
- [61] 赵光翔. 复巢汤治疗卵巢早衰 36 例临床观察[J]. 中医临床研究, 2014, 7(7):84-86.
- [62] 李莹,杨玲,王建荣. 补肾填精法治疗卵巢储备功能下降的体会[J]. 陕西中医学院学报, 2014, 37(4):57-58.

收稿日期:2021-03-29

(上接第 915 页)

与改善,使灌注于肺络的气血精津液等基础物质和神机运转得以正常流转输通。故在哮喘的治疗中还应用活血通络法,包括化痰通络和活血通络 2 个具体内涵。在临床的具体应用中,一则运用如陈皮、枳壳等理气化痰之品,另可应用如川芎、赤芍、桃仁、丹参等活血化痰之品,重则可应用土鳖虫、穿山甲等破血逐瘀,以消除留滞于机体内部的痰浊瘀血等病理产物。

值得一提的是,在活血通络法具体应用过程中,其不仅可用于瘀血证候征象明显的中晚期,同样可用于瘀血证候尚不明显的哮喘早期。彭勃等学者研究认为,瘀贯穿于哮喘病程的始终,其中病因病机明显且脉症俱全者称为明瘀;而把有明显可引起血瘀证病因病机,却无特征性“症”可辨的、处于病象隐潜或未充分暴露阶段的这种潜伏状态瘀证称为暗瘀^[16]。因此,“暗瘀”与在哮喘中后期出现的“明瘀”唯气血的瘀滞程度,瘀血证候是否有明显征象有异而已,而在治疗用药过程中并无明显区别。

5 小结

综上所述,气道重塑作为哮喘的重要病理学基础,在儿童哮喘的防治中发挥着极为关键的作用。临床中以“络病”为着眼点,通过络病理论指导儿童哮喘气道重塑的治疗,既可纠正诱使气道重塑发生的机体功能状态,又可消除导致气道重塑形成的病理产物,对于抑制乃至逆转气道重塑具有重大临床价值。然而不得不提的是,目前无论中医还是西医对于哮喘气道重塑的认识和相关研究尚显不足,对于气道重塑的干预治疗依然处于探索阶段,亟待有关学者对这一领域进行深入研究,进而达到通过对哮喘气道重塑机制干预以延缓哮喘发作乃至治愈的根本目的。

参考文献:

- [1] 何权瀛. 支气管哮喘临床诊治:现状与未来[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2019, 18(1):1-4.
- [2] 丁伟伟,童佳兵,马啸,等. 支气管哮喘气道重塑的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(12):2263-2265.
- [3] 张维溪,李昌崇. 气道重塑与儿童哮喘[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(8):632-635.
- [4] 刘静,洪建国. 儿童哮喘与气道重塑的研究进展[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2012, 6(4):264-269.
- [5] 邹璐,孙祝美,郭春荣,等. 中医药防治支气管哮喘气道重塑相关信号通路研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11):5057-5060.
- [6] 王宣,李霞. 从络病理论探讨肺间质纤维化的微循环改变[J]. 中医杂志, 2018, 59(9):743-745.
- [7] 冯淬灵,武维屏. 络病理论与慢性阻塞性肺疾病气道重塑[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(4):75-76.
- [8] 贾双双,张伟. 从“久病入络”论慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化演变[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(9):95-97.
- [9] 罗玉岚,宋传旺. 呼吸道病毒感染与哮喘[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(3):380-382.
- [10] 刘晓蓉,缪华. 小儿哮喘合并呼吸道感染对气道重塑、炎症反应程度的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(8):1085-1087.
- [11] 孙良生,余海彬. 久病入络学说的内涵及生理功能简释[J]. 中医药学刊, 2004, 22(10):1904-1906.
- [12] 张志强,谢颖桢,张华敏,等. 络病理论本源与临床[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(11):1433-1435.
- [13] 王显,王永炎. 对“络脉、病络与络病”的思考与求证[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(9):581-586.
- [14] 刘永平. 论瘀瘀是支气管哮喘的根本[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(4):664-665.
- [15] 田金娜,李建保. 基于少阳学说对儿童哮喘气道重塑的认识[J]. 四川中医, 2016, 34(4):26-28.
- [16] 闫永彬,刘学伟. 彭勃治“暗瘀”说[J]. 中医杂志, 2005, 46(12):901.

收稿日期:2020-07-17