

【理论探讨】

儿童过敏性疾病反复发作的共同病机探讨*

翟盼盼¹, 黄岩杰^{2△}, 李秀敏³, 翟文生², 任献青², 丁 樱², 苗明三¹

(1. 河南中医药大学, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000;

3. 纽约医学院微生物学与免疫学系, 纽约 10595)

摘要: 反复发作、迁延难愈为儿童多种过敏性疾病的临床治疗难点。本文立足于中医基础理论探讨儿童过敏性疾病反复发作的共同病机。哮喘反复发作的主要病机为肺、脾、肾阴阳失调, 寒热错杂; 特应性皮炎反复发作的主要病机为肺脾阴阳失调, 津液输布失常, 心火湿热搏于肌肤, 寒热错杂; 食物过敏反复发作的主要病机为脾胃阴阳失调。故总结出阴阳失调、寒热错杂是儿童过敏性疾病反复发作的共同病机, 提出调节阴阳、平衡寒热是过敏性疾病的基本治疗大法, 并结合治疗过敏性疾病的经方、名方的方义分析和本课题组治疗哮喘、食物过敏中药制剂的现代药理学研究结果, 进一步佐证了这一共同病机特点, 以期更好地指导临床辨证用药。

关键词: 过敏性疾病; 阴阳失调; 寒热错杂; 哮喘; 特应性皮炎; 食物过敏; 病机

中图分类号: R228 文献标识码: A 文章编号: 1006-3250(2020)10-1448-03

Common pathogenesis of recurrent allergic diseases in children

ZHAI Pan-pan¹, HUANG Yan-jie^{2△}, LI Xiu-min³, ZHAI Wen-sheng², REN Xian-qing², DING Ying², MIAO Ming-san¹

(1. Henan University of Chinese Medicine Zhengzhou 450000, China; 2. The First Affiliated Hospital of

Henan University of Chinese Medicine Zhengzhou 450000, China; 3. Department of Microbiology &

Immunology, New York Medical College New York 10595, USA)

Abstract: Allergic disease in children is often difficult to cure clinically because its recurrent and procrastination. Based on the basic theory of Chinese medicine, we explored the common pathogenesis of them. Yin-yang disorders of lung, spleen and kidney, miscellaneous cold and heat are the main pathogenesis of repeated asthma attacks; Yin-yang disorders of lung and spleen, abnormal distribution of body fluids, heart heat fighting against dampness on the skin, miscellaneous cold and heat are the main pathogenesis of atopic dermatitis; Yin-yang disorders of spleen and stomach are the main pathogenesis of repeated recurrence of food allergies. Thus we concluded that Yin-yang imbalance, miscellaneous cold and heat are the common pathogenesis of multiple allergic diseases recurrence in children, and proposed that regulating Yin-yang, balance cold and heat are the basic treatment of allergic diseases. This common pathogenesis characteristic was further evidenced by the analysis of prescriptions and meanings of famous prescriptions for allergic diseases as well as the modern pharmacological research results of Chinese medicine preparations for asthma and food allergy in our group, thus could guide clinical medication better.

Key words: Allergic diseases; Yin-yang disorders; Cold and heat complex; Asthma; Atopic dermatitis; Food allergies; Pathogenesis

过敏性疾病在人群中的发病率逐年升高^[1], 儿童常见的过敏性疾病有哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎、食物过敏以及过敏性胃肠炎。西医治疗本类疾病包括避免接触过敏原和药物对症治疗等^[2], 在缓解症状方面疗效较好, 但仍有部分患儿病情反复发

作, 迁延难愈。长期的临床实践表明, 中医辨证治疗过敏性疾病具有独特的优势^[3], 且中药毒副作用少, 远期疗效较为明显。因此, 运用中医理论探索过敏性疾病反复发作的基本病机, 寻求共性, 从本质上认识过敏性疾病的发生发展过程, 对于提高本类疾病的临床疗效具有重要价值。

1 阴阳失调、寒热错杂是过敏性疾病共同病机

大部分过敏性疾病与遗传关系密切, 遗传背景作为内在因素, 决定着人体对疾病的易感性, 影响着疾病的表型。《灵枢·寿夭刚柔》云: “人之生也, 有刚有柔, 有弱有强, 有短有长。” 机体在出生时就存在个体差异, 禀赋不足的体质在常态下维持着阴阳相对平衡的易感性, 在没有致病因子的作用下, 或者致病作用没有达到阈值, 个体仅维持这种易感性不致引起疾病^[4]。反之, 当这种易感性被环境中的致病因素破坏时, 即可导致过敏性疾病的发生。中医

*基金项目: 2018 河南省高校科技创新团队支持计划 (18IRTSTHN028) - 中西医结合诊治儿童紫癜性肾炎; 河南省自然科学基金资助项目 (U170411182) - 人工虫草对 UUO 幼鼠肾小管间质 miRNA-200 和 miRNA-29 及其靶基因的调控机制研究; 河南中医药大学李秀敏团队课题 (KYTQ2018003) - 河南省特应性皮炎患儿的临床特点及表观遗传学研究

作者简介: 翟盼盼 (1992-) , 女, 河南人, 在读博士研究生, 从事小儿风湿免疫疾病的中医药临床与研究。

△通讯作者: 黄岩杰 (1969-) , 女, 河南人, 主任医师, 教授, 从事小儿风湿免疫肾脏疾病的中医药临床与研究, Tel: 15837190011, E-mail: huangyanjie69@ hotmail. com。

学虽然没有“过敏性疾病”的病名,但却不乏对此类疾病的论述和记载。《诸病源候论》^[5]中“漆有毒,人有禀性畏漆,但见漆便中其毒……亦有性自耐者,终日烧煮,竟不为害者。”又见“人无问男女大小,有禀不耐漆者,见漆及新漆器,便著漆毒”,阐明了“漆毒”是一种反复发作的过敏性疾病,且其反复发作与先天禀赋异常有关。《素问·脉解篇》:“阴气在下,阳气在上,诸阳气浮,无所依从,故呕咳上气喘也。”从阴阳失调的角度论述了哮喘的病机,这是世界上最早的关于哮喘发病理论的记载;周学海在《读医随笔》^[6]中的论嚏篇:“……嚏者,寒热相激,逐于脉中,致脉内作痒,痒即突出”,说明寒热错杂是“嚏”和“痒”的重要病机,而“嚏”和“痒”是过敏性鼻炎的常见临床表现。由此可见,寒热阴阳的平衡在过敏性疾病的反复发作中发挥着重要作用。加之儿童时期肺常不足、脾常不足、肾常虚、心常有余、肝常有余的生理状态,本就容易造成易虚易实、易寒易热的病理特点。因此,本课题组提出阴阳失调、寒热错杂是儿童过敏性疾病反复发作的共同病机,并以哮喘、特应性皮炎和食物过敏为例,分层次详细阐述这一共同的病机特点。

1.1 哮喘反复发作的病机特点

支气管哮喘简称哮喘,是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病,以反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷为主要临床表现,常在夜间和(或)凌晨发作或加剧^[7]。中医“哮喘”的病名首次由元代医家朱丹溪在其《丹溪心法》一书中提出,并指出外邪侵袭扰乱了肺脾肾三脏的阴阳平衡状态,从而导致疾病的发生。若从脏腑辨证分而论之,其具体病机如下。肺气虚,一方面影响卫阳温分肉、肥腠理、司开阖的功能,而见肤冷多汗等寒证表现;另一方面影响肺宣发肃降功能,宣发肃降无力,津液输布不循常道易生痰饮之患,痰湿郁久化热,加之卫阳温煦不足,机体可表现为寒热错杂之证。脾阳不足、脾中阴津失于温化,则生理之津液变为病理之水湿,致脾阴虚与脾湿并见^[8]。遇饮食不节、嗜食咸酸厚味、鱼腥发物等损耗脾阳,加重脾阴阳失衡,水湿聚为痰饮停聚中焦,阻碍气机运行,影响肺气宣降失常,即可导致哮喘的复发,可见腹胀纳少、喜温喜按、大便稀溏、面色无华、舌红少津、脉细数等阴阳两虚、寒热错杂的表现。肾气由肾精化生,包含肾阴、肾阳两部分,肾阳为一身阳气之根,肾阴为一身阴气之本。肾虚一方面不能蒸化水液,水湿上泛为痰,痰饮留伏体内成为哮喘发病的夙根;另一方面肾阴肾阳不足,无力充养他脏之阴阳,故而感受外邪,接触异物、异味以及嗜食咸酸等均能刺激机体,致使阴阳失衡,气机升降不利,触动伏痰,痰气相搏,阻于气道,从而导致哮喘的发作。据其阴阳失调程度的不同,表现为寒热虚实错杂证候的差异。因此,阴阳失

调、寒热错杂是哮喘反复发作的主要病机,寒热错杂实质上是阴阳失调在病证上的反映。

1.2 特应性皮炎反复发作的病机特点

特应性皮炎是一种慢性反复发作的炎症性皮肤病,以剧烈瘙痒和湿疹样皮损为主要特征,属于中医学“乳癣”“奶癣”“胎疮”“血风疮”“四弯风”等范畴,与心肺脾三脏关系密切^[9-10]。小儿先天禀赋异常,脾阳不足,脾失健运,水谷不归正化,内生痰湿,病程日久,一方面可母病及子影响及肺,而“肺朝百脉,输精于皮毛”,肺气不足累及肺阴肺阳,可使肺体失养,宣降失常,津液输布功能障碍,继而痰湿蕴结于肺,阳气不能升发,浊气不能下降,郁久化热、化火灼伤肺叶、肺络,火热熏蒸加重肺阴阳失调、肌肤失养,故而皮肤干燥、瘙痒或有瘾疹;另一方面,脾胃化生气血不足,心之阴血滋生乏源,心火亢盛,化燥生风。若遇外邪侵袭或进食腥发海味、奶蛋类及辛辣之品,助湿化热,湿热内蕴,外蒸肌肤,或风湿热邪侵袭,内外合邪,则湿热心火交相郁搏于肌肤,虚实并见,寒热错杂,升降失调,故可见红斑、丘疹、水疱、渗液等炎症皮损,伴瘙痒剧烈、睡眠难安等症状,此为心阴不足、心火独亢、内扰神明、外泄肌肤之征象。综上所述,肺脾阴阳失调、津液输布失常、心火湿热搏于肌肤、寒热错杂是特应性皮炎反复发作的主要病机特点。

1.3 食物过敏反复发作的病机特点

食物过敏是由免疫介导的人体对食物中某种物质成分产生的不良反应。过敏原主要为食物蛋白,婴幼儿及学龄前儿童易于发生^[11]。《素问·奇病论篇》云:“夫五味入口,藏于胃,脾为之行其精气。”生理上,脾主运化,胃主受纳,脾主升清,胃主降浊,脾喜燥而恶湿,胃喜润而恶燥,脾胃阴阳平衡则水谷纳运相得,气机升降相因,阴阳燥湿相济。病理上,脾为太阳湿土易虚易寒,胃为阳明燥土易实易热,因此脾胃病多寒热错杂之证。如《灵枢·师传》中:“胃中寒,肠中热,则胀而且泄;胃中热,肠中寒,则疾饥,小腹痛胀。”致敏食物作为一种致病因素可直接损伤脾胃的阳气,或伤及脾胃的阴液,导致脾胃阴阳失调、纳运失健,表现为一系列寒热错杂的临床症状,如脾胃虚寒之腹胀飧泄,胃火灼盛之胃热呕吐。此外,脾胃居于中焦,是气机升降的枢纽。湿困脾阳,停聚中焦,阻碍气机运行,影响肺的宣降功能,重者可诱发哮喘和过敏性鼻炎等。因此,食物过敏是其他多种过敏性疾病发生的高危因素,而脾胃阴阳失调是食物过敏反复发作的主要病机特点。

2 调节阴阳、平衡寒热是过敏性疾病治疗大法

针对上述病因病机,本课题组提出调节阴阳、平衡寒热为过敏性疾病反复发作的基本治疗大法。如《伤寒论》中用于治疗支气管哮喘的大青龙汤,是张仲景寒热并用的经典代表方剂。方中麻黄、桂枝、生姜辛温发汗散风寒;甘草、生姜、大枣甘温补中和营

益阴血;石膏辛寒解里热;且麻黄用量甚大,意在使邪气外达于肌肤,重发在表之寒邪;合杏仁升降相因,开泄卫气,利于寒邪外出。诸药配伍,寒热并用,表里同治,散中寓补,升降相因,所谓“内行于州都,外行于玄府”^[12],从而达到调和阴阳、平衡寒热、祛邪而不伤正的临床疗效。下面再以本课题组 2 个治疗过敏性疾病的中药制剂为例,从现代药理学角度进行论述。

本课题组李秀敏长期在美国从事免疫系统与过敏性疾病的研究,运用调节阴阳、平衡寒热之法治过敏性疾病是其学术思想之一。李秀敏在美国通过临床和实验研究开发了中药制剂 ASHMI (Anti-Asthma Simplified Herbal Medicine Intervention, ASHMI) 用于治疗哮喘。ASHMI 由灵芝、苦参和甘草 3 味药物的提取物混合组成。灵芝味苦性温,有抗炎增强免疫功能的作用,可促进树突状细胞的成熟和分化,增强其功能^[13];苦参味苦性寒,有抗炎和抑制免疫功能的作用,可抑制吞噬细胞、淋巴细胞的功能,抑制受损组织细胞炎性因子及其受体表达,抑制炎性介质的合成及其生物作用等^[14];甘草味甘性平,能抑制组胺所引起的微血管通透性增加而发挥抗过敏的作用。为验证 ASHMI 寒热并用的必要性,李秀敏分别用这 3 种单味中药的提取物与复方制剂进行比较,发现复方制剂中 3 种药物产生的协同作用能抑制鼠记忆 Th2 细胞产生 IL-4 和 IL-5 以及 HLF-1 细胞产生嗜酸细胞活化趋化因子-1,且疗效优于任意 1 种单味药提取物^[15]。

FAHF-2 (food allergy Herbal Formula-2, FAHF-2) 也是李秀敏研发的用于治疗多种食物过敏的纯中药制剂,由传统中药方剂乌梅丸化裁而成,目前该中药制剂在美国已进入 II 期临床试验阶段^[16]。乌梅丸是《伤寒论》厥阴篇中的方剂,厥阴病是六经辨证理论体系中最为复杂难辨的部分,病至厥阴正气衰弱,邪正斗争剧烈,临床中常有寒热错杂的表现^[17]。反观乌梅丸之组成,集大寒大热、酸苦辛甘于一身,是临床用于治疗厥阴病兼具寒热虚实错杂表现的经典方剂。正如吴鞠通所言“酸甘化阴,辛苦通降,辛甘为阳,酸苦为阴。”^[18]FAHF-2 由乌梅、蜀椒、当归、干姜、桂枝、黄柏、黄连、人参和灵芝共 9 味药物组成。在多种食物过敏的小鼠模型中发现,FAHF-2 既能直接抑制小鼠肥大细胞和嗜碱性细胞脱颗粒,降低 IL-5 水平,又能增加 IFN- γ 和 IL-10 的分泌^[19],且其在对 FAHF-2 的药物拆方研究中还发现,单用寒凉药物清热解毒,或者单用温热药物温阳散寒都不能达到 FAHF-2 全方整体疗效。全方桂枝、干姜、灵芝辛甘温热,祛除凝寒,温元通阳;黄连、黄柏苦寒清热燥湿,制化温热之弊,清温并用,补泄兼施,共奏调节阴阳、平衡寒热之功,进一步佐证了阴阳失调、寒热错杂是过敏性疾病反复发作的共同病机。

综上所述,过敏性疾病的病机总属内外合邪、阴阳失调、寒热错杂,因其反复发作的特点,属于临床难治性疾病之一。中医治疗疾病的最终目的是为了重建机体的阴阳平衡状态,因此调节阴阳、平衡寒热是过敏性疾病的治疗大法。在疾病的治疗过程中,把握病程中的阴阳变化趋势,找准正确的切入点进行治疗,调整阴阳、平衡寒热、补偏救弊,方能重建机体的阴阳平衡状态,这对过敏性疾病反复发作的临床治疗有重要的指导作用。

参考文献:

- [1] DHARMAGE S C, LOWE A J, MATHESON M C, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited[J]. Allergy, 2014, 69 (1): 17-27.
- [2] RESHMA A, BARANWAL A K. Child with Allergies or Allergic Reactions[J]. Indian Journal of Pediatrics, 2017, 5(1): 1-6.
- [3] 裴海寅, 奚肇庆. 中医治疗支气管哮喘的研究进展[J]. 中国医学报, 2013, 28(1): 21-23.
- [4] 王琦, 骆庆峰. 过敏体质的概念、形成与调控原理[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(2): 6-8.
- [5] 巢元方. 诸病源候论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1955: 189-199.
- [6] 周学海. 读医随笔[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1983: 132.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [8] 林惠强, 朱红梅. 从“脾为死阴”探脾阴虚[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(6): 452-453.
- [9] 吴偲, 王彬, 陈秀华. 特应性皮炎病名古今研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(12): 1605-1606.
- [10] 陈达灿. 特应性皮炎中医诊疗方案专家共识[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2013, 12(1): 60-61.
- [11] 叶卉初, 钱晨, 侯安存. 儿童食物过敏的诊断与治疗进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(20): 2238-2240.
- [12] 陈修园. 陈修园医学全书[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2011: 391.
- [13] 林志彬. 灵芝抗肿瘤作用的免疫学机制及其临床应用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(6): 865-882.
- [14] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱抗炎和免疫抑制药理作用的研究进展[J]. 抗感染药学, 2018, 15(5): 737-743.
- [15] JAYAPRAKASAM B, YANG N, WEN M C, et al. Constituents of the anti-asthma herbal formula ASHMITM synergistically inhibit IL-4 and IL-5 secretion by murine Th2 memory cells, and eotaxin by human lung fibroblasts in vitro[J]. Journal of integrative medicine, 2013, 11(3): 195.
- [16] LI X M. Complementary and Alternative Medicine for Treatment of Food Allergy[J]. Immunology & Allergy Clinics of North America, 2018, 38(1): 103-124.
- [17] 郑钢, 姚莹华. 乌梅丸辨治寒热错杂型腹痛临证举隅[J]. 山西中医, 2018, 34(8): 43-44.
- [18] 吴鞠通. 温病条辨[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1978: 161.
- [19] SRIVASTAVA K D, BARDINA L, SAMPSON H A, et al. Efficacy and immunological actions of FAHF-2 in a murine model of multiple food allergies[J]. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2012, 108(5): 351-358.

收稿日期: 2019-12-09