

## 专题—支气管扩张症的中医证治

【执行编委导读】支气管扩张症（简称支扩）是由既往下呼吸道感染、免疫功能缺陷、遗传因素、气道阻塞等多种原因导致支气管异常和持久性扩张，临床症状主要表现为慢性咳嗽、大量咯痰、伴或不伴咯血气促等，具有病程漫长、易反复发作等特点，对患者本人的生存生活质量、社会经济负担均造成较大影响。国内外流行病学调查显示，支扩已成为全球第三大慢性气道疾病，且发病率呈逐渐上升趋势，在我国 40 岁以上的人群中，支扩的总体患病率可达 1.2%。近年来，研究学者们开始逐步重视支扩的诊治与管理，我国呼吸界学者分别于 2012 年、2021 年制定了两版支扩诊治专家共识，积极有效的推动了支扩的规范诊治。对于支扩的诊治过程，中医药也广泛参与其中，从理论探讨，临床诊治，再到临床试验，展示出了中医药在支扩诊治中的宝贵价值。本刊特设专栏发表国内中医药学者关于支扩的文献整理、辨证思路、治疗经验、临床试验方面等的文章，以期对支扩及其相关疾病诊治提供参考与借鉴。

由气道防御受损、慢性感染、慢性炎症及气道损伤组成的“涡旋”假说是目前解释支扩病理生理学机制的主流观点，《中医药防治支气管扩张症研究述评》一文在总结概述目前支扩的治疗难点的同时，结合“涡旋”假说的各个环节，提出中医药在治疗气道黏液高分泌、减少耐药菌定植与感染、改善气流受限、提高患者机体免疫功能等方面优势显著，较为全面系统的指出了中医药在参与支扩治疗过程中的可为之处。

结合相关症状表现，支扩可归为中医“肺癰”、“咳嗽”、“咯血”等范畴，经过古今医家的不断验证与探索，中医药在支扩治疗方面积累了丰富的经验。国医大师洪广祥认为“痰”、“瘀”、“虚”是支扩稳定期的关键病因病机，洪老以温立法，提出“治肺不远温”，温中气以补宗气，温肺以通鼻，温清并用以标本兼顾，收效良好，为支扩稳定期的中医临床治疗提供了宝贵参考。

《基于“痰毒”理论探讨支气管扩张症的全程诊治》从

“痰毒”视角切入，将痰毒之邪作为支扩全程治疗的关注点，强调清热解毒在支扩全程治疗中的重要性，同时亦需要结合各分期阶段性的特点各有所侧重。《慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌状态的病机与治疗策略》一文从成因、中医病机、治疗策略对慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌状态进行了一一论述，详实地说明了中医药在预防气道黏液高分泌的形成，以及因其导致的慢性气道炎症性疾病的发生和反复急性加重的优势所在。

目前中医药治疗支扩尚缺乏多中心、大样本的临床研究及高质量的循证依据，在《桑白皮汤联合西医常规治疗支气管扩张症痰热壅肺证疗效观察》一文中，研究者对 62 例痰热壅肺证支扩患者进行了三个月的治疗观察，实验分为中药组与对照组，中药组接受西医基础治疗联合桑白皮汤中药颗粒治疗，对照组仅使用西医基础治疗，借助支扩急性加重情况、SGRQ 问卷评分、肺功能指标检测等评估工具，结果显示桑白皮汤联合西医常规治疗支扩痰热壅肺证能够显著改善患者的临床症状、活动能力、耐力和心理状态，且安全性良好。

铜绿假单胞菌（PA）是支扩的常见病原体，其具有的强耐药性、易于定植等特点使其已成为目前支扩治疗的棘手问题之一。基于此，注射液与头孢他啶联用对铜绿假单胞菌的体外耐药敏化作用研究》作者以“耐药敏化”为指导思路，即尝试在某种条件诱导下使耐药菌恢复对抗生素的敏感性以提高临床疗效。作者团队通过层层筛选，最终将痰热清注射液联合头孢他啶选用为 PA 耐药敏化的最佳组合，并通过生长曲线、杀菌曲线以及遗传稳定性实验证明该联用方案在对 PA 的生长抑制、杀伤活性、遗传稳定性均较为可靠，为针对 PA 的治疗拓宽思路。

## · 专题——新型冠状病毒感染的中医证治 ·

【执行编委导读】新型冠状病毒感染（COVID-19）全球大流行持续 3 年以来，新型冠状病毒（SARS-CoV-2）先后出现了多种变异株和许多亚型。2022 年 12 月初，具有强大免疫逃逸力和传播力的奥密克戎变异株作为主要流行毒株迅速在我国蔓延，全国确诊病例激增，直至 2023 年 1 月中旬，才从高峰开始回落。中医界在 3 年来的新冠疫情一线防控救治中做出了重要贡献，积累了宝贵经验，并进行了相关的中医理论探讨，取得了不少研究成果。本刊特设专栏发表参与武汉、北京、新疆、湖北、天津、河北等省市一线临床救治专家关于 COVID-19 辨治经验和认识的文章，以繁荣学术交流，为新发传染病的中医辨治提供借鉴。

由于感染 SARS-CoV-2 的毒株和亚型不同、地域气候环境不同、个人体质和健康基础不同，COVID-19 表现出病理变化的复杂性和临床特点的多样性。各地专家从不同角度提出了宝贵理论新见。

本栏目刊出的《对新型冠状病毒感染中医证治演变的再思考》一文，指出应当突破简单性病机思维，不拘于某种传统的外感病辨证体系，分阶段、分地域总结探讨传染病的共性特征，灵活运用各类方剂，分地区形成按方证分类的动态诊疗方案。《应用经方治疗新型冠状病毒奥密克戎感染之思考》介绍了在六经辨证指导下以经方治疗该病的临床经验，并对痰饮水湿之辨、咽痛寒热之辨以及中医药疗效评价标准提出了自己的见解。《成人新型冠状病毒奥密克戎感染中医方证应用心得》一文总结了北京地区奥密克戎病毒感染的特点和中医辨治经验。《从湿热论治重型新型冠状病毒感染》提出分期、抓主症、辨湿热孰重和阴伤程度的论治策略和“三禁”“四慎”的注意事项。《新型冠状病毒奥密克戎感染发热期的中医药治疗》认为本病的基本病机为“湿、毒、热、痰、瘀”犯肺阻肺，及早使用中药化湿解毒退热有助于避免进展为重症肺炎，防止肺间质纤维化形成。《儿童新型冠状病毒奥密克戎感染临床证治初探》分析了 2022 年冬季 177 例儿童新型冠状病毒感染的流行病学情况及临床特点，认为病因病机为疫毒夹风、寒、热为主，兼湿者少，多犯肺脾，以轻中型为主，提出不拘辨证体系，分期论治，以症统证，即根据不同时期的典型症状辨证论治，以清宣透为法，解毒祛疫。

COVID-19 的中医证候流行病学研究，对于了解病程演变、确立分阶段辨证的原则具有重要意义。《新型冠状病毒奥密克戎感染轻症患者中医证候学调查研究》一文，报道了对京津冀地区 2022 年 11—12 月间以 BF.7 为主要流行株的 350 例奥密克戎感染轻症病例的中医证候调查结果：第 1 天、第 3 天分别以持续发热和咳嗽最多见；第 5 天、第 7 天则以咳嗽、口咽干燥、乏力等燥热湿夹杂的里证为主。认为 SARS-CoV-2 的变异株感染起病似伤寒而非伤寒、似温病而非温病，颇具启发意义。

COVID-19 高发期各医院发热门诊和急诊患者激增，如何提高诊疗效率，减少交叉感染，确保患者顺利就医，是亟待研究解决的重要问题。《综合性中医院发热门诊应对新型冠状病毒感染疫情诊疗流程的探讨》报道了经过 2 轮函询问卷及小组讨论，最终对患者流行病学史、病史、体格检查、实验室检查、初步诊断与处理 5 个方面共 41 个关键条目达成的专家共识，具有一定的学术价值和实用价值。

临床医生由于所治患者和本人知识背景基础不同，所总结的经验和认识必然存在差异和分歧，对既往研究进行总体回顾，对不同研究方法和结论进行反思，以加速正确认识的传播，促进研究方法和思路的改进是十分必要的。《三年以来新型冠状病毒感染中医证治研究回顾与反思》一文，回顾了 COVID-19 的中医病因病机和传变规律的研究概况，分析了中医病机研究中存在的问题，指出了 COVID-19 的中医辨治要点，认为中医审证求因的方法和各种传统的外感病辨证体系，对 COVID-19 临床演变过程都不完全适用，要想把握该病的全部学理，必须进行辨证理论体系的创新。

对不同研究者的正确见解加以统一整合可以形成具有一定普适性的共性认识。本专栏刊出的《新型冠状病毒感染恢复期中医药综合干预方案（试行第二版）》《北京市新型冠状病毒肺炎重型、危重型中医诊疗专家共识》《北京市老年新型冠状病毒感染病症结合中医诊疗专家共识》，正是集众多研究者智慧的结晶。当然，共识只是相对的，方案也在不断更新，欢迎大家积极开展学术交流和学术争鸣，以促进学术不断进步。

（首都医科大学附属北京中医医院 王玉光）



## · 专题——支气管扩张症的中医诊疗 ·

## 中医药防治支气管扩张症研究述评

苗青<sup>1</sup> 姜甘<sup>1</sup> 袁沙沙<sup>1</sup> 石霞<sup>2</sup> 王冰<sup>1</sup> 樊茂蓉<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院西苑医院肺病科, 北京 100091; 2. 北京中医药大学, 北京 100029)

**【摘要】**支气管扩张症(简称“支扩”)是我国常见且治疗困难的慢性呼吸道疾病,黏液高分泌、肺功能受损、细菌定植所致感染、反复咯血等问题是支扩发生和进展的关键问题,也是目前治疗的瓶颈。针对恶性“涡旋”机制的多个环节发挥中医药辨证论治的优势,显得极为重要。但目前为止,中医药治疗支扩尚缺乏多中心、大样本的临床研究和高质量的循证证据。结合目前研究进展,对于黏液高分泌,应深入挖掘中医化痰药物和方案,以提高支扩患者的治疗水平;对于细菌感染与定植问题,健脾补肺、清热化痰、透达伏邪,在寻求抗耐药中草药的同时,更重要的是改善患者的免疫状态,减少感染的发生;对伴有气流受限的支扩患者,在使用支气管扩张剂的同时,探讨“肺痈兼喘”的中医方药,以化痰为基础的肃肺平喘法,值得进一步研究;对于反复发生的支扩急性加重,应用中医药补肺、健脾、益肾等法,可提高患者的免疫功能。

**【关键词】**支气管扩张症;“涡旋”假说;中医药

**DOI:** 10.16025/j.1674-1307.2023.08.001

支气管扩张症(简称“支扩”)是由多种原因导致的支气管及其分支出现不可逆扩张引起的肺损毁性疾病。我国40岁以上人群中,每10万人中有1200人罹患支扩<sup>[1]</sup>。由气道防御受损、慢性感染、慢性炎症及气道损伤组成的“涡旋”假说被认为是支扩的病理生理学机制<sup>[2]</sup>。支扩临床表现为反复咳嗽、咯吐脓痰、咯血、反复急性加重、呼吸困难,并最终导致呼吸功能衰竭,严重影响患者的生活质量和预后。近十余年欧美国家对支扩的重视程度日益增加,陆续出台了近10部指南和专家共识,但仍存在较多疑难问题有待解决,如铜绿假单胞菌(PA)定植感染和耐药问题;因免疫功能下降导致反复下呼吸道感染和急性加重;支扩患者普遍存在肺功能下降、气流受限问题,但吸入糖皮质激素(ICS)可能加重感染;气道黏液高分泌是导致感染、炎症及气流阻塞的关键环节,但相应的治疗药物和措施尚不理想等。支扩属于中医学“肺痈”“咳嗽”“咯血”“肺痿”等范畴,近年来围绕“涡旋”假说及初始触发因素,中医药开展了一些研究,并显示出重要价值和优势。本文对中医药治疗支扩的相关研究进行总结和评述,以促进支扩的临床和基础研究,提高其防治水平。

## 1 中医药治疗气道黏液高分泌的潜力与优势

气道黏液高分泌是支扩的病理基础和重要临床特征之一。由于炎症等病理因素导致气道黏液黏稠及分泌过多,气道纤毛清除功能下降,甚至形成黏液栓塞,阻塞气道,使局部防御功能受损,导致反复的呼吸道感染和气道内细菌定植,并造成通气和换气功能障碍。目前西医针对气道黏液高分泌的治疗方法主要包括吸入甘露醇、重组人脱氧核糖核酸酶、高渗盐水和生理盐水、氯离子通道增强剂等,一定程度上可改善痰液物理性质和咳嗽清除率,降低痰中细菌定植风险,提高肺功能和生活质量。其中氨溴索以及N-乙酰半胱氨酸是目前应用最为广泛的药物,氨溴索可刺激呼吸道表面活性剂的形成及调节浆液性与黏液性液体的分泌,同时改善呼吸道纤毛区与无纤毛区的黏液清除作用,降低痰液及纤毛的黏着力,使痰液容易咳出。N-乙酰半胱氨酸可降低黏液的黏稠度,促进黏液排出。另外,大环内酯类药物除具有抗菌活性外,还具有良好的免疫调节活性和抑制炎症的作用,对气道黏液高分泌具有一定的抑制作用<sup>[3]</sup>。但目前少有关气道黏液高分泌相关的临床与基础研究。

中医药治疗“痰证”优势显著,不仅有清热

**基金项目:**中国中医科学院创新工程项目(CI2021A01101,CI2021A01103)

**作者简介:**苗青,男,56岁,本科,博士研究生导师,主任医师。研究方向:慢性气道疾病的中医药诊治。

**引用格式:**苗青,姜甘,袁沙沙,等.中医药防治支气管扩张症研究述评[J].北京中医药,2023,42(8):814-818.

化痰、软坚化痰、燥湿化痰等丰富的治法，还有二陈汤、温胆汤、指迷茯苓丸、燥痰汤、千金苇茎汤、清金化痰汤、金水六君煎等不同类型的化痰名方。清肺化痰法是中医治疗支扩的有效治法，常用方剂有清金化痰汤和千金苇茎汤。多项研究证实清金化痰汤能够改善急性发作期患者的咳嗽、咳痰症状，还能提高肺功能及缓解病情<sup>[4-6]</sup>。千金苇茎汤具有清肺化痰的功效，是治疗支扩的代表方剂。袁沙沙等<sup>[7]</sup>在千金苇茎汤的基础上合用麦门冬汤（即清补苇茎汤）治疗支扩伴有黏液高分泌的患者，结果表明该方在改善黏液高分泌状态、下调血清炎症因子水平、减轻患者咳嗽咳痰症状、改善肺功能及减少反复急性加重等方面具有较好的疗效。

中医不仅重视痰液排出，更强调从源头上减少痰液的生成。《读医随笔》言：“痰则无论为燥痰，为湿痰，皆由于脾气不足，不能健运而成者也”；中医不仅要治痰之标，更须从脾论治以“杜绝生痰之源”。马家驹等<sup>[8]</sup>以苍麻丸（苍术、麻黄、桔梗、莱菔子）治疗属中医“湿痰”的 23 例稳定期支扩患者，发现该方可减少患者的 24 h 痰量，降低急性加重次数，改善生活质量及呼吸困难评分。程铎雯<sup>[9]</sup>以六君子汤为基础组成补肺健脾化痰方治疗 24 例稳定期支扩患者，发现该方能显著改善患者的咳嗽、咳痰症状，并减少患者的 24 h 痰量及急性加重次数。目前相关研究仍不够深入，亟需开展大样本、多中心的研究，以期提供高质量的证据。而系统总结中医“痰证”理论与方药，以中医“痰证”为突破口，利用中医化痰法开展针对气道黏液高分泌水通道蛋白、黏蛋白、气道上皮纤毛系统的临床与基础研究，将有助于改善支扩及其他慢性气道疾病中黏液高分泌的治疗困境。

## 2 改善机体状态，减少耐药菌定植与感染

气道内细菌定植与感染是支扩“涡旋”假说的核心。支扩患者由于存在慢性气道炎症，气道组织损伤变形，为病原菌长期定植创造了有利的生存环境。60%~80%的稳定期支扩患者气道内有致病微生物定植，以革兰阴性杆菌为主，其中以 PA 最为常见<sup>[10]</sup>。研究表明，约 35.6% 的支扩患者存在 PA 定植，并常诱发多重耐药菌感染<sup>[11]</sup>。PA 的长期存在与支扩患者肺功能受损、气道炎症增加、频繁急性加重、生活质量下降、住院风险增

加等密切相关，因此，减少 PA 定植、降低其耐药性是全球关注的热点，也是治疗难点，更是中医药研究的方向与挑战。

稳定期定植菌和宿主之间相对平衡，但随着定植菌载量的增加及机体免疫功能的下降，该平衡被打破，并导致支扩急性加重。间断或长期应用抗生素有助于减缓“涡旋”中炎症及感染等因素引起的支扩进展。目前直接杀死细菌、减弱其毒力是控制 PA 感染的两种主要策略。直接杀死细菌策略被广泛应用，但同时产生了菌群失调、细菌多重耐药、抗生素应用周期缩短等负面作用。因此减弱细菌毒力的策略愈加引起关注，通过选择性降低细菌毒力、阻断其耐药机制，使其无法破坏宿主免疫防御，进而被机体自身清除。最新的抗炎及免疫调节治疗结果显示，大环内酯类药物具有抗菌、抗炎和免疫调节作用，长期使用低剂量大环内酯类药物有利于降低支扩急性加重风险，不同程度地改善支扩患者的肺功能和生活质量<sup>[12-14]</sup>。欧洲呼吸学会及英国胸科学会支扩指南均推荐成人支扩患者使用吸入性抗生素，使用指征是每年急性加重次数>3 次的 PA 感染患者，吸入性抗生素同时具有耐药性低和肺部药物沉积率高的优点。

中医药针对 PA 定植与耐药问题，主要有两个研究方向：一是对以清热解毒为主的中药进行筛选，寻找对抗生素有辅助作用或对耐药机制有干预作用的药物；二是改善患者的机体状况，提高患者的免疫功能，减少定植菌变成致病菌的机会。清肺化痰法是古今医家治疗支扩的常用治法，其中清热类药物被证明具有良好的抑菌作用。体外抑菌实验表明鱼腥草、黄连、黄芩、黄柏、夏枯草、连翘、金银花、大青叶对广泛耐药的 PA 均具有不同程度的抑制作用，其中鱼腥草、黄连作用最强<sup>[15-17]</sup>。双黄连注射液可能通过抑制产生  $\beta$ -内酰胺酶中头孢菌素酶和超广谱  $\beta$ -内酰胺酶起到抗多重耐药 PA 的作用<sup>[18]</sup>；PA 早期生物被膜感染小鼠在腹腔注射黄芩素后，表面活菌计数明显下降，表明黄芩对生物被膜有一定的破坏能力<sup>[19]</sup>。

目前对于支扩合并 PA 感染的中医药临床研究很少。PA 定植的支扩患者多表现为咳嗽、咳痰、痰色黄白或绿，兼见乏力、食欲减退、消瘦等症状，肺脾气虚与痰热并存是其主要病机特点。本研究团队基于李东垣“火与元气不两立”理论，



扶正与祛邪并举,治疗以健脾补肺与清热化痰并重,尝试以补脾清肺法治疗 PA 定植支扩,取得了一定的疗效,运用该法(补中柴前连梅煎)治疗支扩的研究<sup>[20]</sup>结果表明,该方可减少支扩患者的急性加重次数、减轻呼吸困难严重程度、改善临床症状、提高生活质量;同时动物实验表明,该方可以显著减轻下呼吸道 PA 感染大鼠的气道炎症、降低弹性蛋白酶的含量、减轻 PA 侵袭,改善支扩模型大鼠细支气管周围炎症浸润、血管周围炎症浸润及间质性肺炎<sup>[21]</sup>;该方可能通过调节 PA 的 Quorum-Sensing 系统来实现<sup>[22]</sup>。

PA 定植、感染与耐药将是很长一段时间内支扩诊疗的重要且棘手问题,也是控制疾病进展的关键一环。细菌载量、气道微环境和机体整体状态是其发病的三个决定因素,中医药对于从整体到气道微环境的调节具有潜力和显著性优势,补气养阴、调补五脏是主要治法,同时佐以清肺祛痰、畅通肺络。

### 3 重视支扩患者的气流受限,提高肺功能

约 70.6% 的支扩患者存在肺功能下降,其中 60.4% 表现为气流受限、阻塞性通气功能障碍<sup>[23]</sup>。支扩患者受累于气道炎症及管腔内黏液阻塞,气流受限最为常见。气流受限对支扩患者带来诸多不良影响,研究<sup>[24]</sup>表明,第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%pred)低是支扩急性加重的预测因子,FEV1%pred、用力肺活量占预计值百分比(FVC%pred)及一秒率(FEV1/FVC)的降低均与支扩患者的病死率密切相关,当 FEV1%pred<30% 时,支扩患者发生急性加重的风险显著上升,但有关支扩患者使用支气管扩张剂及 ICS 的证据明显不足。JAYARAM 等<sup>[25]</sup>研究发现,噻托溴铵可以显著改善支扩患者的 FEV1。一项包括 264 例支扩患者的前瞻性队列研究表明,使用 ICS 的患者 FEV1 更低,且伴有更明显的咳嗽、呼吸困难症状及更多的痰量,在随访 5 年后,使用高剂量 ICS 与病死率增加有关<sup>[26]</sup>。基于目前的研究证据,吸入长效  $\beta_2$  受体激动剂联合长效抗胆碱能药物可能使支扩患者获益,但使用 ICS 可能增加感染风险。因而,国内外指南与共识对于不合并其他肺部疾病[如哮喘、慢阻肺、变应性支气管肺曲霉病(ABPA)等]的支扩患者,不推荐常规使用支气管扩张剂和 ICS 治疗。这对于支扩合并气流受限患者的长期管理与治疗造成很大困惑,哪些支扩患

者应用支气管扩张剂或 ICS 可以获益,其应用指征尚缺乏高质量的循证依据。

中医对支扩合并肺功能下降的关注度不是很高,缺少针对这一问题的深入研究,其治疗与中医的肺胀、喘证、哮病是否存在差异或有相通之处还需要不断探索。笔者在临床实践中发现,部分支扩患者表现为阻塞性通气功能障碍,气道舒张试验提示为不可逆性气流受限,但经过中医药治疗后,其肺功能有明显提高。笔者认为以改善气道黏液高分泌为主的治疗方案,通过清除痰液使得气道通畅,可能是改善气流受限、提高肺功能的关键。研究<sup>[27]</sup>表明,款冬花散(款冬花、浙贝母、桑白皮、生石膏等)具有化痰平喘作用,对肺功能有一定的改善作用。

《金匱要略·肺痿肺癰咳嗽上气病脉证治》曰:“肺癰,喘不得卧,葶苈大枣泻肺汤主之”,笔者据此提出“肺癰兼喘”的概念,同时借鉴喘证、肺胀及哮病的诸多平喘经验,以“肃肺化痰”为主要治则治疗支扩合并气流受限,可能是提高该类患者肺功能的重要思路<sup>[28]</sup>。

### 4 提高机体免疫功能,减少反复急性加重

频繁急性加重可导致支扩患者肺功能快速下降,严重影响患者的生活质量和预后。CHALMERS 等<sup>[29]</sup>通过多中心临床研究发现每年发作  $\geq 3$  次的支扩患者其健康状况更差、住院次数更多、病死率更高,该类患者被称为“反复加重者”,急性加重也被视为支扩的一种临床表型。接种流感疫苗和肺炎球菌疫苗在降低支扩急性加重风险和预防肺炎方面有一定帮助,是否联合使用免疫调节剂以减少支扩急性加重的临床研究证据较少。

对于反复加重的支扩患者,中医多从肺脾两脏入手。其一,“脾为之卫”,脾能通过卫气来行使防御机能,如《灵枢经·本脏》云:“脾坚则脏安难伤”。脾旺则外邪不可犯,内疾不易相传。脾的功能正常,是机体得以自稳并具备防御能力的重要因素。其二,脾胃为营卫气血生成之本,也是痰液生成之源。研究<sup>[30-32]</sup>表明,脾虚状态下,机体的细胞免疫和体液免疫状态均有不同程度的降低,以细胞免疫功能受损最为明显,故健脾益气方药有增强细胞免疫功能和调节体液-细胞免疫功能的作用。季兴祖等<sup>[33]</sup>研究发现,西医基础治疗结合中医培土生金法,可显著提高稳定期支扩

患者的白蛋白、前白蛋白水平,一定程度上改善其免疫功能。笔者也发现,支扩患者肺脾不足,正气亏虚时易出现病情反复加重,补脾清肺法可以减轻患者的恶化程度,减少急性加重次数。周建军等<sup>[34]</sup>发现补中益气汤一定程度上能够改善支扩患者的肺通气功能,有效降低急性加重频率。李雪等<sup>[35]</sup>以升阳益胃汤加减治疗稳定期支扩患者,认为健脾益胃法在改善患者症状、提高生存质量方面有明显优势。

“未病先防”“既病防变”是中医药的独特优势,研究证据表明,玉屏风散能够减少慢阻肺患者的感冒次数并减少反复急性发作<sup>[36]</sup>。《灵枢经·营卫生会》篇指出:“人受气于谷,谷入于胃,以传于肺,五脏六腑,皆以受气。其清者为营,浊者为卫。营在脉中,卫在脉外”。因此,针对卫气生成、布散的多个环节,如补肺卫的玉屏风散、补肺健脾的补中益气汤、补肾气的八味地黄丸、二仙汤等均可改善支扩患者的预后。

## 5 问题与展望

支扩是常见且难治的慢性气道疾病,中医药在支扩的诊治方面还存在很多挑战。目前为止,中医药治疗支扩尚缺乏多中心、大样本的临床研究和高质量的循证证据,尤其对一些特殊病因的支扩,如原发性纤毛不动综合征、ABPA、非结核分枝杆菌肺病等,中医药治疗仅见于病例报道。但面对挑战的同时也存在着机遇,除了加强合作,开展多中心、大样本临床研究和加强基础攻关外,针对恶性“涡旋”机制的多个环节,发挥中医药辨证论治的优势显得极为重要。黏液高分泌、肺功能受损、细菌定植所致感染、反复咯血等问题是支扩发生和进展的关键因素,也是西医目前陷入瓶颈的棘手问题。因此中医药可以从以下方面发挥作用:①针对黏液高分泌可以在痰液廓清基础上,深入挖掘中医药化痰药物、方剂和方法,提高支扩患者的治疗水平;②针对细菌感染与定植问题,可应用健脾补肺、清热化痰、透达伏邪法治疗,在寻求抗耐药中草药的同时,积极改善患者的机体状态,减少感染的发生;③对伴有气流受限的支扩患者,权衡使用支气管扩张剂的同时,中医药以化痰肃肺为法,并借鉴肺胀、哮喘、喘证等疾病的治疗经验,探讨“肺痈兼喘”的中医方药;④结合“卫气”生成的多个环节,应用中医药补肺、健脾、益肾等法,提高患者的免疫

功能,以减少急性加重次数。

## 参考文献

- [1] 周玉民,王辰,姚婉贞,等.我国7省市城区40岁及以上居民支气管扩张症的患病情况及危险因素调查[J].中华内科杂志,2013,52(5):379-382.
- [2] FIUME PA, CHALMERS JD, OLIVIER KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity[J]. Lancet, 2018, 392(10150): 880-890.
- [3] SPAGNOLO P, FABBRI LM, BUSH A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease[J]. Eur Respir J, 2013, 42(1):239-251.
- [4] 王莉影,桂吟哲,全润苒.清金化痰汤加减治疗支气管扩张合并肺部感染临床观察[J].中医药临床杂志,2023,35(1):147-151.
- [5] 谭廉清,周美琴,曾剑澜.清金化痰汤联合氨溴索治疗痰热壅肺型支气管扩张的临床疗效及其安全性[J].临床合理用药杂志,2021,14(7):155-158.
- [6] 孟林林.清金化痰汤治疗支气管扩张症合并感染(痰热壅肺证)临床疗效观察[D].沈阳:辽宁中医药大学,2021.
- [7] 袁沙沙,石霞,王冰,等.清补芩茎汤治疗稳定期支气管扩张症伴气道黏液高分泌患者的临床疗效[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(1):97-104.
- [8] 马家驹,陈明,王玉光.小剂量苍麻丸对支气管扩张症稳定期气道黏液高分泌状态的影响[J].中国临床医生杂志,2019,47(6):742-745.
- [9] 程铄雯.补肺健脾化痰法对非囊性纤维化型支气管扩张症患者气道清除作用的临床观察[D].天津:天津中医药大学,2022.
- [10] ANGRILLI J, AGUSTI C, DE CELIS R, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors[J]. Thorax, 2002, 57(1): 15-19.
- [11] 田欣伦,吴翔,徐凯峰,等.成人支气管扩张患者的病因及临床特点分析[J].中国呼吸与危重监护杂志,2013,12(06):576-580.
- [12] SERISIER DJ, MARTIN ML, MCGUCKIN MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. JAMA, 2013, 309(12):1260.
- [13] ALTENBURG J, DE GRAAF C, VAN DER WERF T, et al. Long term Azithromycin treatment: A randomised placebo-controlled trial in non-CF bronchiectasis; results from the BAT trial[J]. Eur Respir J, 2011, 38:1924.
- [14] WONG C, JAYARAM L, KARALUS N, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-

- cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2012, 380(9842):660-667.
- [15] 赵世巧,戚世娟,陈丹,等. 中药对多重耐药铜绿假单胞菌的抗菌作用研究[J]. 中国中医急症, 2019, 28(7): 1226-1228, 1231.
- [16] 庞载元,吴贤丽,华毅. 4 种中药对 30 株广泛耐药铜绿假单胞菌的抑菌作用[J]. 中国执业药师, 2015, 12(2): 25-27, 45.
- [17] 黄晓辉,高贵阳,黄志昂. 12 种中药对 20 株广泛耐药铜绿假单胞菌的体外抑菌作用研究[J]. 中国实用医药, 2018, 13(31): 196-198.
- [18] 丁永娟,谢芬,刘晓媛,等. 双黄连注射液对多耐药铜绿假单胞菌的体外抑制作用[J]. 华西药学杂志, 2014, 29(5): 547-549.
- [19] 李亚楠,岑艳灵,孔晋亮,等. 黄芩素联合头孢他啶对小鼠腹腔铜绿假单胞菌早期生物被膜感染的体内影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(2): 247-250.
- [20] 樊长征. 补中柴前连梅煎减少支气管扩张患者急性加重次数的临床疗效研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2016.
- [21] 樊长征,张文江,任培忠,等. 补中柴前连梅煎对支气管扩张症大鼠模型肺气管组织病理学的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(11): 2370-2374.
- [22] 樊长征,张文江,张燕萍,等. 千金苇茎汤对支气管扩张症中铜绿假单胞菌群体感应系统影响的可行性[J]. 光明中医, 2016, 31(2): 279-280.
- [23] QI Q, WANG W, LI T, et al. Aetiology and clinical characteristics of patients with bronchiectasis in a Chinese Han population: A prospective study[J]. Respiriology, 2015, 20(6): 917-924.
- [24] 李杰,焦瑞,温林芳,等. 支气管扩张症急性加重风险分层评分系统的构建及验证[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(8): 598-602.
- [25] JAYARAM L, VANDAL AC, CHANG CL, et al. Tiotropium treatment for bronchiectasis: a randomised, placebo-controlled, crossover trial[J]. Eur Respir J, 2022, 59(6): 2102184.
- [26] HAKANSSON KEJ, FJAELEGAARD K, BROWATAKI A, et al. Inhaled corticosteroid therapy in bronchiectasis is associated with all-cause mortality: a prospective cohort study[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 2119-2127.
- [27] 钟云青. 款冬花散治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰热郁肺证)临床观察[J]. 中国中医急症, 2017, 26(1), 149-151.
- [28] 苗青. 肃肺平喘方改善支气管扩张症合并气流受限的临床研究 ChiCTR2200057025[EB/OL]. (2022-02-26) [2023-08-09]. <https://www.chictr.org.cn/showproj.html?Proj=155633>.
- [29] CHALMERS JD, ALIBERTI S, FILONENKO A, et al. Characterization of the "Frequent Exacerbator Phenotype" in Bronchiectasis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(11): 1410-1420.
- [30] 陈学习,张英杰,李美霞,等. 脾虚证与免疫系统关系研究概况与思考[J]. 中国当代医药, 2010, 17(34): 6-8.
- [31] 舒晴,喻松仁,白洋,等. 脾虚证的免疫学机制研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2018, 30(6): 116-120.
- [32] 温庆祥,古颖. 四君子汤对脾虚患者免疫功能影响[J]. 北京中医, 2006, 25(4): 239-240.
- [33] 季兴祖,刘忠达,李权刘,等. 培土生金方对支气管扩张稳定期患者营养状况和免疫功能的影响[J]. 浙江中医杂志, 2020, 55(1): 26.
- [34] 周建军,陈建建,吴吉锋,等. 补中益气汤治疗支气管扩张稳定期 25 例[J]. 江西中医药, 2013, 44(8): 34-35.
- [35] 李雪,祝勇,郭亚丽,等. 升阳益胃汤加减治疗支气管扩张症稳定期脾肺气虚、痰热蕴肺证临床疗效研究[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(6): 118-121.
- [36] HU M, DING P, MA J, et al. Cost-Effectiveness analysis of the TCM "Yupingfeng Granules" in the treatment of acute exacerbations of COPD based on a randomized clinical trial[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17: 2369-2379.

## Research review on prevention and treatment of bronchiectasis by traditional Chinese medicine

MIAO Qing, JIANG Gan, YUAN Sha-sha, SHI Xia, WANG Bing, FAN Mao-rong

(收稿日期: 2023-06-11)



# 桑白皮汤联合西医常规治疗支气管扩张症 痰热壅肺证疗效观察

邱 磊 杨小钰 陈佳骏 张少言 吴定中 张惠勇 郑培永 鹿振辉  
(上海中医药大学附属龙华医院呼吸疾病研究所, 上海 200032)

**【摘要】目的** 观察桑白皮汤联合西医常规治疗支气管扩张症(简称“支扩”)痰热壅肺证的临床疗效。**方法** 选择 2019 年 1 月—2022 年 12 月就诊于上海中医药大学附属龙华医院门诊的支扩患者 62 例,采用简单随机方法按照 1:1 比例分为中药组和对照组。中药组接受西医基础治疗联合中药桑白皮汤颗粒治疗,对照组仅接受西医基础治疗,疗程 1 个月。对比 2 组治疗结束后 3 个月内出现的支扩急性加重情况,治疗前及治疗后 3 个月末圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分及改善值,肺功能指标及改善值,监测不良事件和实验室指标。**结果** 治疗后 3 个月内,中药组、对照组急性加重分别为 4、5 例,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后 3 个月末,2 组 SGRQ 评分(症状、活动、心理评分和总分)均较治疗前降低( $P<0.05$ ),中药组 SGRQ 评分改善值均高于对照组( $P<0.05$ )。治疗后 3 个月末,2 组肺功能参数(FEV1、FVC、FEV1/FVC)均较治疗前提高,但组内比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );中药组肺功能指标改善值与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。中药组不良事件发生率为 32.3% (10/31),其中腹泻 4 例、腹胀 3 例和恶心 3 例。对照组不良事件发生率为 35.5% (11/31),其中腹泻 5 例、腹胀 2 例和恶心 4 例。2 组比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.072$ ,  $P>0.05$ )。**结论** 桑白皮汤联合西医常规治疗支扩痰热壅肺证能够显著改善患者的临床症状、活动能力、耐力和心理状态,且安全性良好。

**【关键词】** 支气管扩张症;痰热壅肺证;桑白皮汤;辨证论治

**DOI:** 10.16025/j.1674-1307.2023.08.002

支气管扩张症(简称“支扩”)是全球第三大慢性气道疾病,具有病程长、反复发作、病变不可逆转等特点,反复加重或快速进展可严重损害患者肺功能和生活质量,加重疾病负担<sup>[1-2]</sup>。在中国,40 岁以上的人群中支扩的总体患病率为 1.2%,且随人口老龄化呈快速上升趋势<sup>[3]</sup>。桑白皮汤出自《景岳全书》,是治疗肺系疾病“痰热证”的经典方剂<sup>[4]</sup>。2018 年,桑白皮汤入选国家中医药管理局《古代经典名方目录(第一批)》,是重点支持发展的经典方剂之一<sup>[5]</sup>。本团队长期应用桑白皮汤治疗痰热壅肺型支扩取得较好疗效,现报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月—2022 年 12 月就诊于上海中医药大学附属龙华医院门诊的支扩患者 62 例,采

用简单随机方法按照 1:1 比例分为中药组和对照组。2 组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表 1。本研究经上海中医药大学附属龙华医院伦理委员会批准(批件号:2019LCSY058),患者均已签署知情同意书。

### 1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断:参考《成人支气管扩张症诊治专家共识(2012)版》<sup>[1]</sup>和《英国胸科协会成人支气管扩张指南(2018)版》<sup>[2]</sup>中有关诊断标准,根据胸部高分辨率 CT 的表现诊断支扩:①支气管内径/伴行肺动脉直径 $>1$ ;②支气管沿其走行方向、管径未逐渐变细;③靠近胸膜 1 cm 或接近纵隔胸膜范围内可见支气管影;④可见支气管增厚,黏液嵌塞,呼吸相 CT 可见马赛克征或气体陷闭、轨道征等征象。长期(超过 8 周)咳嗽、咳痰、痰中带血、或反复咯血等临床表现,并且 CT 征象符合以

**基金项目:**上海市科委项目(20Y21900200,21Y21920400,22Y11920200,22XD1423500);上海市浦东新区卫健委联合攻关项目(PW2020D-1);上海市徐汇区卫健委联合攻关项目(XHLHGG202107)

**作者简介:**邱磊,男,29 岁,博士,主治医师。研究方向:中医药防治呼吸系统疾病的临床与基础研究。

**通信作者:**鹿振辉, E-mail: Dr\_luzh@shutcm.edu.cn

**引用格式:**邱磊,杨小钰,陈佳骏,等.桑白皮汤联合西医常规治疗支气管扩张症痰热壅肺证疗效观察[J].北京中医药,2023,42(8):819-823.

表 1 2 组一般资料比较[例(%),  $\bar{x} \pm s$ ]

一般资料		中药组 (n=31)	对照组 (n=31)	P 值
性别(男/女,例)		15/16	16/15	0.799
年龄(岁)		61.1 $\pm$ 10.7	59.6 $\pm$ 10.5	0.418
BMI(kg/m <sup>2</sup> )		19.5 $\pm$ 3.2	20.1 $\pm$ 3.4	0.575
吸烟史	从未吸烟	14(45.2)	13(41.9)	0.798
	已戒烟	13(41.9)	15(48.4)	0.610
	正在吸烟	4(12.9)	5(16.1)	0.718
饮酒史		19(61.3)	20(64.5)	0.793
病程(年)		12.5 $\pm$ 4.7	13.2 $\pm$ 5.1	0.576
既往 1 年内急性加重		5(16.1)	6(19.4)	0.740
既往呼吸道感染史	肺结核	18(58.1)	20(64.5)	0.602
	肺炎	24(77.4)	23(74.2)	0.767
mMRC $\leq$ Ⅱ级		25(80.6)	26(83.9)	0.740
累及肺叶情况	1 个肺叶	5(16.1)	6(19.4)	0.740
	2 个肺叶	10(32.3)	8(25.8)	0.576
	$\geq$ 3 个肺叶	16(51.6)	17(54.8)	0.799
支扩类型	柱状	10(32.3)	11(35.5)	0.788
	囊状	5(16.1)	5(16.1)	1.000
	囊柱状	16(51.6)	15(48.4)	0.799
铜绿假单胞菌定植		4(12.9)	3(9.7)	0.688

上任意 1 条。

1.2.2 中医辨证: 参照《支气管扩张症中医证候诊断标准(2019 版)》<sup>[6]</sup> 确定支扩痰热壅肺证的诊断标准: ①主症: 咯痰、痰色黄, 痰中带血, 或新鲜咯血; ②次症: 痰黏难咯, 痰质稠, 脓痰, 咳嗽, 胸闷, 发热, 口渴, 大便秘结; ③舌脉: 舌红, 苔黄, 苔腻, 脉数。符合主症 $\geq$ 1 项、次症 $\geq$ 2 项和舌脉特征可明确诊断。

### 1.3 纳入标准

年龄 $\geq$ 18 岁, 性别不限; 能够配合完成随访评估。

### 1.4 排除标准

合并哮喘、慢性阻塞性肺疾病(简称“慢阻肺”)、间质性肺病等其他慢性肺病患者; 合并严重的心脑血管、肾、肝、造血系统等慢性疾病者; 合并自身免疫性疾病或严重免疫缺陷患者; 合并恶性肿瘤, 且预期寿命短于 2 年者; 近 3 个月内有大量咯血病史者; 遗传因素(如纤毛功能缺陷、巨气管-支气管症、软骨缺陷、囊性纤维化等)引起的支扩者; 妊娠或哺乳期妇女; 精神或认知障碍患者; 病例资料提供不全、无法进行有效分析者。

## 2 治疗与观察方法

### 2.1 治疗方法

2.1.1 对照组: 仅接受西医基础治疗。西医基础治疗包括气道廓清治疗(体位引流、胸部叩击振动等)、化痰药物(厄多司坦)、口服抗菌药物(阿奇霉素、氟喹诺酮类、头孢类等)、吸入支扩剂(噻托溴铵)等。

2.1.2 中药组: 在对照组基础上联合中药桑白皮汤颗粒。桑白皮汤颗粒组成: 桑白皮 15 g, 黄芩 9 g, 黄连 9 g, 栀子 9 g, 浙贝母 12 g, 紫苏子 12 g, 杏仁 12 g, 半夏 12 g。1 袋/次, 2 次/d, 餐后热水冲服, 疗程 1 个月。桑白皮汤颗粒剂由江阴天江药业有限公司生产, 上海中医药大学附属龙华医院负责监制。

### 2.2 观察指标与方法

2.2.1 支扩急性加重情况: 记录治疗结束后 3 个月内急性加重次数。根据 2019 年英国胸科协会(BTS)支扩指南, 支扩的急性加重定义为咳嗽、痰量变化、脓性痰、呼吸困难或运动耐受度、乏力或不适、咯血, 这 6 项症状中 $\geq$ 3 项出现恶化, 时间超过 48 h, 且临床医生认为需要处理的情况。

2.2.2 圣乔治呼吸问卷(St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ)评分: 治疗前及治疗后 3 个月末用 SGRQ 评分(症状、活动、心理和总分)对支扩患者的临床症状和生活质量进行评估, 分值越高说明支扩控制水平越差。改善值=|治疗前 SGRQ 评分-治疗后 SGRQ 评分|。

2.2.3 肺功能指标检测: 治疗前和治疗后第 3 个月检测肺功能指标, 包括第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)和 FEV1/FVC。改善值=|治疗前肺功能指标-治疗后肺功能指标|。

2.2.4 不良事件: 监测不良事件和实验室指标。

### 2.3 统计学方法

采用 SPSS 28.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较用独立样本  $t$  检验, 组内比较采用配对  $t$  检验; 不符合正态分布计量资料以中位数和四分位间距 [ $M(Q_1, Q_3)$ ] 表示, 比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 2 组急性加重情况比较

治疗后 3 个月内, 中药组、对照组急性加重分

别为 4、5 例，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 3.2 2 组治疗前后 SGRQ 评分比较

治疗前 2 组 SGRQ 评分（症状、活动、心理评分和总分）比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )；治疗后 3 个月末，2 组 SGRQ 评分均较治疗前降低 ( $P<0.05$ )，中药组 SGRQ 评分改善值均高于对照组 ( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 2 组治疗前后 SGRQ 评分比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	症状评分	活动评分	心理评分	总分
中药组	31				
治疗前		38.0 $\pm$ 3.9	40.6 $\pm$ 2.6	44.6 $\pm$ 2.6	42.3 $\pm$ 1.9
治疗后		31.9 $\pm$ 4.5 <sup>#</sup>	32.9 $\pm$ 2.8 <sup>#</sup>	36.7 $\pm$ 2.8 <sup>#</sup>	34.7 $\pm$ 1.9 <sup>#</sup>
改善值		6.1 $\pm$ 1.3 <sup>△</sup>	7.7 $\pm$ 1.6 <sup>△</sup>	7.9 $\pm$ 1.4 <sup>△</sup>	7.6 $\pm$ 0.8 <sup>△</sup>
对照组	31				
治疗前		36.4 $\pm$ 3.9	40.9 $\pm$ 2.6	45.7 $\pm$ 2.8	42.7 $\pm$ 1.8
治疗后		31.3 $\pm$ 4.4 <sup>#</sup>	34.2 $\pm$ 2.5 <sup>#</sup>	38.8 $\pm$ 3.1 <sup>#</sup>	36.2 $\pm$ 2.0 <sup>#</sup>
改善值		5.1 $\pm$ 1.3	6.7 $\pm$ 1.5	6.8 $\pm$ 1.8	6.5 $\pm$ 1.1

与治疗前比较，<sup>#</sup> $P<0.05$ ；与对照组比较，<sup>△</sup> $P<0.05$

### 3.3 2 组治疗前后肺功能指标比较

治疗前 2 组肺功能参数 (FEV1、FVC、FEV1/FVC) 比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )；治疗后，2 组肺功能参数 (FEV1、FVC、FEV1/FVC) 均较治疗前提高，但组内比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )；中药组肺功能指标改善值与对照组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 3。

表 3 2 组治疗前后肺功能指标比较 [ $M(Q_1, Q_3), \bar{x}\pm s$ ]

组别	例数	FEV1(L)	FVC(L)	FEV1/FVC
中药组	31			
治疗前		2.17 $\pm$ 0.14	2.43 $\pm$ 0.22	0.89 $\pm$ 0.05
治疗后		2.32 $\pm$ 0.16	2.53 $\pm$ 0.22	0.92 $\pm$ 0.05
改善值		0.14 $\pm$ 0.07	0.09 $\pm$ 0.03	0.02(0, 0.03)
对照组	31			
治疗前		2.20 $\pm$ 0.18	2.44 $\pm$ 0.24	0.90 $\pm$ 0.04
治疗后		2.32 $\pm$ 0.19	2.54 $\pm$ 0.25	0.91 $\pm$ 0.05
改善值		0.13 $\pm$ 0.05	0.10 $\pm$ 0.03	0.01(0, 0.03)

### 3.4 2 组药物安全性比较

中药组不良事件发生率为 32.3% (10/31)，其中腹泻 4 例、腹胀 3 例、恶心 3 例。对照组不良事件发生率为 35.5% (11/31)，其中腹泻 5 例、腹胀 2 例和恶心 4 例。2 组比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.072$ ,  $P>0.05$ )。

## 4 讨论

支扩是多种慢性肺部疾病导致气道结构破坏的共同终点<sup>[7]</sup>，50%~70% 支扩病因不明。支扩病因至少包括下呼吸道感染、免疫功能缺陷、遗传因素、气道阻塞、误吸、自身免疫性疾病和慢性肺病（哮喘、慢阻肺、间质性肺病等）<sup>[7]</sup>。Cole “恶性旋涡”学说认为，“感染、炎症、气道黏液淤积、气道损伤”共同驱动形成的恶性病理循环是支扩关键发病机制<sup>[8-9]</sup>。笔者团队前期研究<sup>[10]</sup>发现：痰热壅肺证是支扩主要证型 (45.65%)。痰热壅肺证支扩临床以反复咳吐痰液为特征，与西医所称的“湿性支扩”具有相似性。与非痰热壅肺证支扩相比，痰热壅肺证支扩的气道高分泌状态、微生物感染定植、感染炎症反应均更显著，肺功能更差，更容易急性加重住院<sup>[11-12]</sup>。关注痰热壅肺证支扩的病情变化特征，及时进行中医药干预，对于阻止急性加重、改善临床预后具有重要意义<sup>[13]</sup>。

研究<sup>[13-14]</sup>表明，中药治疗支扩痰热壅肺证能够显著改善气道高分泌状态，减轻感染炎症反应，改善肺通气功能 (FEV1、FVC、FEV1/FVC)，改善急性期氧合功能（动脉血氧分压、氧饱和度），缩短急性期病程和住院时间等。支扩归属于中医学“咳嗽”“咯血”“肺萎”等多个病证范畴。支扩病因包括两方面，外因指外感风、寒、暑、湿、燥、火之淫邪以及特殊邪气（癘虫），内因包括先天禀赋不足、饮食不节、七情内伤、起居失调、久病体虚等，内外因相互作用；支扩病机不外乎“痰、热、瘀、虚”，气血津液亏虚为本，痰、热、瘀交互为标，本虚标实、虚实夹杂；急性期以标实为主，稳定期以本虚为主<sup>[13]</sup>。笔者临证发现，“痰热壅肺证”贯穿于支扩病理全程，以“本虚标实、标急本缓”为要，痰热为标实，肺脾肾虚为本；患者反复感受外邪，致肺络受损、肺叶扩张，内生伏痰，郁久酿生痰热、壅塞肺气，可见慢性咳嗽、反复咳吐黄稠痰或伴有痰血、咳引胸痛、烦渴引饮、大便干结、小便赤涩、舌质红、苔黄腻、脉数；临证辨治应注意“急则治其标”，重视清肺泻火、解毒排脓、理气化痰、凉血止血等治法，应用清肺化痰法治疗尤为合适，其中以桑白皮汤、清金化痰汤等为代表性方剂。

笔者前期基于现代文献和数据挖掘总结了支扩的中医组方用药规律发现：治疗支扩痰热壅肺



证的最常用中药包括桑白皮、黄芩、芦根、鱼腥草、桔梗、陈皮、茯苓、薏苡仁等,诸药均为祛痰湿/痰热之要药,功擅清肺泻火、化痰排脓、止咳平喘<sup>[15]</sup>。桑白皮汤出自《景岳全书·古方八阵》,是治疗痰火内盛致咳喘病的经典名方,方中桑白皮清热润肺、止咳平喘,是为君药,浙贝母、半夏宣肺化痰,紫苏子、杏仁降气化痰平喘,栀子、黄芩、黄连清热泻肺;全方相伍,共奏清热化痰、止咳平喘之功。笔者通过网络药理学方法分析桑白皮汤治疗支扩的药效机制<sup>[16]</sup>,发现:桑白皮汤治疗支扩具有多成分、多靶点、多通路的效应特点,其关键活性成分包括槲皮素、木犀草素、山奈酚、汉黄芩素、黄芩素、 $\beta$ -谷甾醇、金合欢素、 $\beta$ -胡萝卜素等,效应机制涉及对脂多糖的反应、对细菌来源分子的反应、对化学应激的细胞反应、氧化应激反应、对活性氧的反应、凋亡信号通路的调控等多个生物学过程,靶点包括 FOS、CCL2、FN1、PTEN、HSP90AA1、CXCL8、EGFR、HIF1A 等,能够通过调控与支扩关键病理环节密切相关的一系列信号通路,发挥抗氧化应激、抗炎、肺损伤保护等多重调控作用。

SQRG 已经被证实能够有效评估支扩的综合健康状况,广泛用于慢性肺病临床研究的终点评价<sup>[17]</sup>。本研究发现,桑白皮汤不仅能够显著改善支扩痰热壅肺的临床症状,纠正气道高分泌状态、降低痰液量,还能够有效提高患者活动能力和运动耐受力,减轻因慢性呼吸道症状反复发作导致的心理焦虑障碍,初步展现了桑白皮汤对“肺部病损-整体功能-心理状态”多维度-多靶点整体干预的优势。

中医药防治支扩临床和科研工作仍然存在诸多重要问题亟待解决,未来需要继续坚持开展临床经验总结、基础研究和高质量临床研究,明确支扩痰热壅肺证的病证生物学特征及其纵向演变规律,建立兼顾现代临床循证评价规范和传统中药多靶作用特点的支扩疗效评价体系,产出经典方剂的高质量循证证据,阐释其药效机制及物质基础,丰富慢性肺病中医辨证论治理论体系,以期充分发挥中医药理论和经典方剂实践疗效的优势,提高支扩的中西医协同全程管理水平。

## 参考文献

[1] 蔡柏蔷,何权瀛,高占成,等.成人支气管扩张症诊治专

家共识(2012 版)[J].中华危重症医学杂志(电子版),2012,5(5):315-328.

[2] HILL AT, SULLIVAN AL, CHALMERS JD, et al. British Thoracic Society guideline for bronchiectasis in adults[J]. BMJ Open Respir Res, 2018,5(1):e348.

[3] LIN JL, XU JF, QU JM. Bronchiectasis in China[J]. Ann Am Thorac Soc, 2016,13(5):609-616.

[4] 王香英,李素云.中医药辨证治疗支气管扩张症的现状概述[J].中医临床研究,2020,12(2):143-145.

[5] 国家中医药管理局.关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知[EB/OL].(2018-04-13)[2023-04-07] [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content\\_5429153.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5429153.htm).

[6] 李建生,王至婉,谢洋,等.支气管扩张症中医证候诊断标准(2019 版)[J].中医杂志,2020,61(15):1377-1380.

[7] 支气管扩张症专家共识撰写协作组,中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(4):311-321.

[8] O'DONNELL AE. Bronchiectasis: A clinical review[J]. N Engl J Med, 2022,387(6):533-545.

[9] CHALMERS JD, HAWORTH CS, METERSKY ML, et al. Phase 2 trial of the DPP-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis[J]. N Engl J Med, 2020, 383(22): 2127-2137.

[10] 张惠勇,李欣,倪伟,等.支气管扩张证中医辨证分型规律的研究[J].上海中医药杂志,2005,39(1):16-18.

[11] 唐雪春,陈小燕.150 例支气管扩张住院患者中医证候分布规律的回顾性研究[J].辽宁中医杂志,2008,35(8):1157-1158.

[12] 房波,赵刚.苇金消痈汤加减辅助治疗支气管扩张急性加重期痰热壅肺证的临床分析[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(15):194-198.

[13] 狄冠麟,朱振刚,郑延龙.清金化痰汤加减治疗支气管扩张症急性加重期痰热蕴肺证的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(1):98-103.

[14] 邱磊,张少言,岑俊,等.中医药治疗支气管扩张症研究进展与思考[J].中国中医药信息杂志,2023,30(4):163-168.

[15] 邱磊,杨铭,张少言等.基于现代文献和数据挖掘探讨支气管扩张症的中医组方用药规律[J].结核与肺部疾病杂志,2020,1(4):233-239.

[16] 邱磊,徐皓,杨小钰,等.基于网络药理学探讨桑白皮汤治疗支气管扩张症的潜在作用机制[J].实用中医内科杂志,2023,37(7):9-12,176-179.

[17] WILSON CB, JONES PW, O'LEARY CJ, et al. Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in

bronchiectasis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156

(2 Pt 1):536-541.

## Observation on curative effect of Sangbaipi decoction combined with routine western medicine in treating bronchiectasis with phlegm-heat obstructing lung syndrome

QIU Lei, YANG Xiao-yu, CHEN Jia-jun, ZHANG Shao-yan, WU Xian-wei, WU Ding-zhong, ZHANG Hui-yong, ZHENG Pei-yong

(Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032, China)

**ABSTRACT** **Objective** To analyze the therapeutic effect of Sangbaipi Decoction on bronchiectasis with phlegm-heat obstructing the lung syndrome and summarize the experience. **Method** A total of 62 patients with bronchiectasis with phlegm-heat obstructing the lung syndrome who were treated in Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from January 2019 to December 2022 were randomly divided into a traditional Chinese medicine (TCM) group (n=31) and a control group (n=31). The control group received routine western medicine treatment alone, and the Chinese medicine group received western medicine combined with Sangbaipi Decoction granules for one month. The proportion of acute exacerbation of bronchiectasis within 3 months after treatment, the pulmonary function indicators before and after treatment, and the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) before and after treatment were compared between the two groups, and adverse events were recorded simultaneously. **Results** The proportion of acute exacerbation within 3 months after treatment in the traditional Chinese medicine group was 3.23% lower than that in the control group (12.90% vs 16.13%), but there was no statistical difference ( $p=1.000$ ). In the St. George's Respiratory Questionnaire, the improvement value of the symptom score ( $6.13\pm 1.29$  vs  $5.09\pm 1.33$ ,  $p=0.003$ ), the improvement value of the activity score ( $7.74\pm 1.56$  vs  $6.68\pm 1.54$ ,  $p=0.009$ ) and the improvement value of the psychological score ( $7.88\pm 1.35$  vs  $6.84\pm 1.76$ ,  $p=0.011$ ) and the improvement value of the total score ( $7.55\pm 0.78$  vs  $6.50\pm 1.11$ ,  $p<0.01$ ) of TCM group were significantly higher than those of the control group. Before and after treatment, there was no significant difference in pulmonary function indexes (FEV1, FVC, FEV1/FVC) between the two groups ( $p>0.05$ ). The incidence of adverse events in the two groups was similar (32.3% vs 35.5%,  $p=0.788$ ) and there was no statistical difference. **Conclusion** Conventional western medicine treatment combined with Sangbaipi Decoction can significantly improve the clinical symptoms, activity/endurance, and psychological state in bronchiectasis with phlegm-heat obstructing the lung syndrome, and has good safety, whose effect mechanism may be closely related to anti-oxidative stress, anti-Inflammation and lung injury protection.

**Keywords** bronchiectasis; syndrome of phlegm-heat obstructing the lung; Sangbaipi Decoction; syndrome differentiation and treatment

(收稿日期: 2023-04-26)

# 痰热清注射液与头孢他啶联用对铜绿假单胞菌的体外耐药敏化作用研究

李 露<sup>1</sup> 刘 爽<sup>1</sup> 崔开宇<sup>1</sup> 杨伟峰<sup>1</sup> 张继丹<sup>1</sup> 李东影<sup>1</sup> 任 星<sup>1</sup> 王 彬<sup>2</sup> 王 毅<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院医学实验中心, 北京 100700; 2. 中国中医科学院望京医院呼吸科, 北京 100102)

**【摘要】目的** 探讨痰热清注射液 (TRQ) 联用头孢他啶 (CAZ) 对铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PA) 的体外耐药敏化作用。**方法** 选取 PA 敏感菌株 (ATCC 27853) 和多重耐药菌株 (1508032、1608016、1708116、D1、D2、D5) 作为实验菌株, 选择指南推荐治疗 PA 的 9 种抗生素进行研究。首先采用最小抑菌浓度 (MIC)、分级抑菌浓度指数 (FICI) 筛选出与 TRQ 联用效果最佳的抗生素; 然后通过生长曲线、杀菌曲线以及遗传稳定性实验, 分析最佳组合对 PA 的耐药敏化作用。**结果** TRQ 与 CAZ 联用是对 PA 耐药敏化的最佳组合, 对敏感菌 (ATCC 27853) 和多重耐药菌株 (1508032、1608016、1708116、D1、D2、D5) 均具有协同和相加作用; 生长曲线表明 TRQ 与 CAZ 联用对 PA 具有显著的生长抑制作用; 杀菌曲线表明 TRQ 与 CAZ 联用可显著增强 CAZ 对 PA 的杀伤活性。耐药诱导实验表明 TRQ 与 CAZ 联用的耐药敏化方式可能有 2 种, 一是可使敏感菌株 ATCC 27853 维持对 CAZ 的敏感性, 抑制耐药的产生; 二是可使临床耐药菌株 MDR-PA 1508032 恢复对 CAZ 的敏感性, 并抑制耐药发展。遗传稳定性实验表明, TRQ 与 CAZ 联用后的菌株进行空培养 5 代期间耐药敏化作用未发生显著变化, 具有稳定遗传的特点。**结论** TRQ 与 CAZ 联用可增强 CAZ 对 PA 的杀伤作用, 恢复 PA 对 CAZ 的敏感性, 并抑制耐药发展, 且该敏化作用具有一定的遗传稳定性。

**【关键词】** 痰热清注射液; 头孢他啶; 耐药敏化; 铜绿假单胞菌

**DOI:** 10.16025/j.1674-1307.2023.08.003

铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PA) 是医院获得性感染主要的条件致病菌<sup>[1]</sup>, 是导致呼吸机相关性肺炎 (VAP) 的头号病原体, 与高死亡率直接相关, 同时也是囊性纤维化、支气管扩张或慢性阻塞性肺疾病最常见的病原体<sup>[2]</sup>。近年来, PA 感染的流行病学特点表现为耐药率居高不下, 对包括新上市的抗生素在内的多种抗生素均表现出较高的耐药性<sup>[3]</sup>, 对公共卫生构成威胁<sup>[4]</sup>。为了应对这一严峻问题, 有学者提出“耐药敏化”的治疗方案<sup>[5]</sup>, 即在某种药物的诱导下, 使耐药菌恢复对抗生素的敏感性, 提高临床疗效。临床实践证明, 很多清热解毒的方剂在临床上治疗感染性疾病疗效显著<sup>[6-7]</sup>。如王海军等<sup>[8]</sup>研究发现, 痰热清注射液 (TRQ) 和头孢他啶联用可显著改善患者呼吸功能及临床症状, 降低不良反应发生率, 但其作用机制尚不清晰。本课题组前期研究<sup>[9-10]</sup>

发现, TRQ 的体外直接杀菌作用并不理想, 却可显著抑制 PA 毒力因子的分泌及外排泵的表达, 这可能与细菌的耐药敏化作用直接相关。因此, 本研究拟筛选出 TRQ 与抗生素联用对 PA 具有耐药敏化作用的最佳组合, 并探究该联合方案耐药敏化的作用方式, 为临床治疗耐 PA 引起的呼吸道感染提供中西医结合解决方案, 为联合用药的选择提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 菌株

标准 PA 敏感菌株 ATCC 27853 为本实验室保存菌株, 多重耐药 PA 菌株 (1508032、1608016、1708116、D1、D2、D5) 来源于北京中医药大学东直门医院, 于 -80 °C 冰箱保存。

### 1.2 药物

痰热清注射液 (上海凯宝药业有限公司, 批

**基金项目:** 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目 (CI2021A00601); 中国中医科学院优秀青年科技人才培养专项 (ZZ16-YQ-037)

**作者简介:** 李露, 女, 31 岁, 博士研究生。研究方向: 中医药抗菌机制研究。

**通信作者:** 王毅, E-mail: Prof. wangyi@foxmail.com

**引用格式:** 李露, 刘爽, 崔开宇, 等. 痰热清注射液与头孢他啶联用对铜绿假单胞菌的体外耐药敏化作用研究 [J]. 北京中医药, 2023, 42(8): 824-830.



号 1808320)、哌拉西林(北京索莱宝科技有限公司,批号 922C026)、氨基曲南(上海源叶生物科技有限公司,批号 J15HS184729)、头孢他啶(上海源叶生物科技有限公司,批号 Y18M7C11367)、美罗培南(上海源叶生物科技有限公司,批号 H29J9Z64428)、亚胺培南(北京索莱宝科技有限公司,批号 1210B031)、阿米卡星(上海源叶生物科技有限公司,批号 Y20J11C118977)、左氧氟沙星(北京索莱宝科技有限公司,批号 1024B018)、环丙沙星(上海源叶生物科技有限公司,批号 Y04D8C49703)、多粘菌素 B(北京索莱宝科技有限公司,批号 119U0410)。

### 1.3 试剂

MH 肉汤、胰蛋白胨、酵母提取物均购于美国 Oxoid 公司;琼脂、氯化钠、葡萄糖均购于国药集团化学试剂有限公司;LB 液体培养基(氯化钠 10 g/L,胰蛋白胨 10 g/L,酵母提取物 5 g/L,超纯水配制);LB 固体培养基(氯化钠 10 g/L,胰蛋白胨 10 g/L,酵母提取物 5 g/L,琼脂 20 g/L,超纯水配制)。

### 1.4 仪器

BIO II Advance 型生物安全柜(西班牙 Telstar 公司);THZ-D 型恒温振荡培养箱(苏州培英实验设备有限公司);KBF-240 型恒温培养箱(德国 Binder 公司);V-1100 型紫外分光光度计(上海美谱达仪器有限公司);Synergy H1 型酶标仪(美国 BioTek 公司);Allegra X-15R 医用离心机(美国 Beckman Coulter 有限公司)。

## 2 方法

### 2.1 TRQ 与抗生素联用最佳组合的筛选

2.1.1 PA 的培养:挑取单菌落,置于 3 mL LB 液体培养基中,在 37℃,250 r/min 下振摇,培养 6~8 h,增菌后的对数生长期菌液用 MH 肉汤稀释至  $OD_{600}=0.5$ ,约含  $10^8$  CFU/mL,获得的菌悬液按照 1:100 稀释后备用。

2.1.2 最小抑菌浓度(MIC)测定:根据美国临床微生物实验室标准(CLSI)<sup>[11]</sup>,采用微量肉汤稀释法测定 TRQ 及常用抗生素的 MIC,将倍比稀释后不同浓度的药物溶液分别加到无菌的 96 孔板中,第 1~10 孔加药液,每孔 100  $\mu$ L,第 11 孔不加药作为阳性对照,第 12 孔只含 MH 肉汤为阴性对照,将 100  $\mu$ L 制备好的菌悬液加入孔中,于 37℃恒温孵育箱中培养 16~20 h 判定结果。以在小孔内完全

抑制细菌生长的最低药物浓度为 MIC。每个实验重复 3 次。

2.1.3 分级抑菌浓度指数(FICI)测定:分级抑菌浓度指数<sup>[12]</sup>为抗生素药效学(PD)参数之一,是 2 种抗生素的联合药敏指标。以敏感菌和耐药菌为研究对象,采用棋盘法测 TRQ 与抗生素联用对 PA 的 FICI,将 2 种药物的各种稀释度分别从方阵的纵列和横列进行,可得到不同浓度组合的 2 种药物混合液,每种药液向 96 孔中各加入 50  $\mu$ L,然后加入备用的菌悬液 100  $\mu$ L,根据联合药敏结果(含 2 种药物的孔)和单独药敏结果(只含 1 种药物的孔)的 MIC 计算 FICI,  $FICI = \frac{A \text{药联合时的 MIC}}{A \text{药单独时的 MIC}} + \frac{B \text{药联合时的 MIC}}{B \text{药单独时的 MIC}}$ 。判定标准:  $FICI \leq 0.5$  为协同作用,  $0.5 < FICI \leq 1$  为相加作用,  $1 < FICI \leq 2$  为无关作用,  $FICI > 2$  为拮抗作用。

### 2.2 生长曲线

为了进一步证实 TRQ 与抗生素最佳组合的协同抗菌作用,以敏感菌 ATCC 27853 为研究对象,根据棋盘法结果选择合适浓度,对筛选出的最佳组合的生长抑制作用进行 24 h 观测,将过夜培养的菌株在 3 mL 新鲜 LB 培养基中稀释 100 倍,在 37℃,200 r/min 的恒温振荡培养箱中培养至  $OD_{600}$  约为 0.5,使接种到 96 孔板中的细菌浓度为  $OD_{600}=0.001$ ,即约  $5 \times 10^6$  CFU/mL。将 96 孔板置于多功能酶标仪,37℃孵育 24 h,每次检测前线性振摇 30 s,每 30 min 检测 1 次  $OD_{600}$  值,并根据结果绘制生长曲线<sup>[13-14]</sup>。每个实验重复 3 次。

### 2.3 时间杀菌曲线

为了证明 TRQ 与 CAZ 联用是否增强 CAZ 的杀菌效果,抑制耐药的发展,选择临床耐药菌 MDR-PA D1,制备不同含药浓度的细菌悬液(TRQ 组、抗生素组、TRQ+抗生素组),空白对照组(只含有细菌的 MH 肉汤)作为生长对照,在 37℃下振荡培养。分别在 0、4、8、12、24 h 将细菌悬液取出进行 10 倍倍比稀释,选择适当浓度接种于 MH 琼脂平板上,在 37℃下孵育 24 h,最终选择菌落数在 30~300 个菌落数的平板进行计数,以确定菌液的总数量。最后以时间为横坐标,细菌总量的对数为纵坐标绘制时间杀菌曲线<sup>[14]</sup>。每个实验重复 3 次。

### 2.4 耐药敏化实验

①以敏感菌 ATCC 27853 为研究对象,药物组

分别为TRQ组、CAZ组、CAZ+1/4 TRQ组、CAZ+1/8 TRQ组。②选择MDR-PA 1508032为研究对象。药物组分为TRQ组、CAZ组、CAZ+1/4 TRQ组、CAZ+1/8 TRQ组。将各组的相应药物在96孔板中按照2倍比进行浓度梯度稀释，每孔100  $\mu$ L，然后选择不影响细菌生长的最高药物浓度孔中的细菌进行传代，每孔加入100  $\mu$ L，终浓度为 $5 \times 10^6$  CFU/mL，直至其MIC值达到其药物的最大溶解度，记录每次传代的药物MIC值。每组3个独立谱系，每隔3代进行冻存保种。

### 2.5 耐药敏化作用的遗传稳定性

为验证TRQ与抗生素联用后对细菌的耐药性影响是否可稳定遗传,将耐药诱导的最后一代菌在无药物干预下进行传代5次,并按照微量肉汤稀释法测出CAZ对每代菌的MIC值,并根据结果绘制折线图。

## 2.6 统计学方法

采用 GraphPad Prism 7.0 统计软件进行分析,符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较采用  $t$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

### 3.1 TRO与CAZ联用为治疗PA的最佳组合

根据《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》<sup>[15]</sup>和《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)》<sup>[16]</sup>规定的治疗PA的抗生素推荐种类,选择以下9种抗生素进行研究。结果发现TRQ对敏感菌和耐药菌的MIC值均为16 500  $\mu\text{g/mL}$ ,远高于其他抗生素的MIC值(表1);TRQ分别与9种不同的抗生素联用对敏感菌ATCC 27853的结果发现,TRQ与CAZ具

有相加作用,与其他8种抗生素的联合作用为无关(表2);TRQ与CAZ联用对6株MDR-PA具有协同和相加作用,其中协同作用的菌株1株,相加作用的菌株5株(表3)。

### 3.2 TRO与CAZ联用对PA敏感菌的生长曲线

根据棋盘法结果可知, TRQ 和 CAZ 具有相加作用(表3), 为进一步验证 TRQ 与 CAZ 联用对 PA 的抑菌作用, 以敏感菌 ATCC 27853 为研究对象, 观察 TRQ 与 CAZ 联用对其 24 h 的生长抑制作用。如图 1 所示, 与对照组(Control 组)相比, 各用药组均可不同程度地抑制细菌生长, 且杀菌效率不同; 与 0.5 MIC CAZ 单用相比, 0.5 MIC CAZ+1/4 TRO 在 16 h 内可明显抑制 ATCC 27853 的生长。

### 3.3 TRQ与CAZ联用对PA耐药菌的时间杀菌曲线

耐药菌 MDR-PA D1 的时间杀菌曲线显示, 与 1/2 MIC CAZ 单用组相比, 1/2 MIC CAZ+1/2 TRQ 和 1/2 MIC CAZ+1/4 TRQ 的细菌总量在 24 h 时均降低约 1 个数量级, 说明在亚抑制浓度下, TRQ 与 CAZ 联用可有效增强 CAZ 对 MDR-PA D1 的杀伤活性 (图 2A); 当 CAZ 的浓度增加到 2 MIC 时, 2 MIC CAZ+1/2 TRQ 和 2 MIC CAZ+1/4 TRQ 的杀菌效果在 8 h 后显著优于 2 MIC CAZ 单用的效果, 并完全抑制 MDR-PA D1 的生长 (图 2B)。

### 3.4 TRO与CAZ联用对PA的耐药敏化作用

3.4.1 TRQ与CAZ联用对ATCC 27853的敏感性: CAZ单独诱导15 d后,敏感菌ATCC 27853的MIC值增长了8 192倍,并发展为CAZ耐药菌;TRQ单独诱导15 d的MIC值未发生变化,未产生耐药(图3A)。CAZ单独给药15 d后,MIC值为4 096~8 192  $\mu\text{g/mL}$ ,CAZ+1/4 TRO和CAZ+1/8 TRO的

表1 TRQ及9种临床常用抗生素对PA的MIC

[illegible]

表2 TRQ与抗生素联用对敏感菌 ATCC 27853 的 FICI

抗生素	ATCC 27853	
	FICI	作用
氨曲南	1.01	无关
哌拉西林	1.01	无关
头孢他啶	1.00	相加
美罗培南	1.01	无关
亚胺培南	1.01	无关
环丙沙星	1.01	无关
阿米卡星	1.01	无关
左氧氟沙星	1.01	无关
多粘菌素 B	1.01	无关

表3 TRQ与CAZ联用对MDR-PA的FICI

临床耐药菌株	FICI	作用	临床耐药菌株	FICI	作用
1508032	1.00	相加	D1	1.00	相加
1608016	0.75	相加	D2	0.75	相加
1708116	0.56	相加	D5	0.50	协同

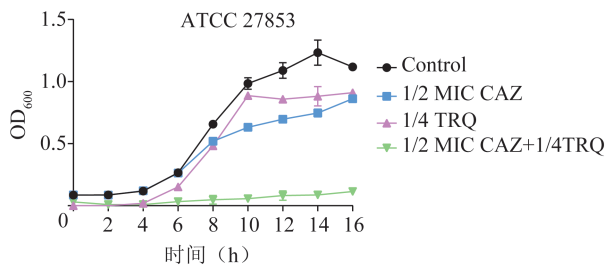
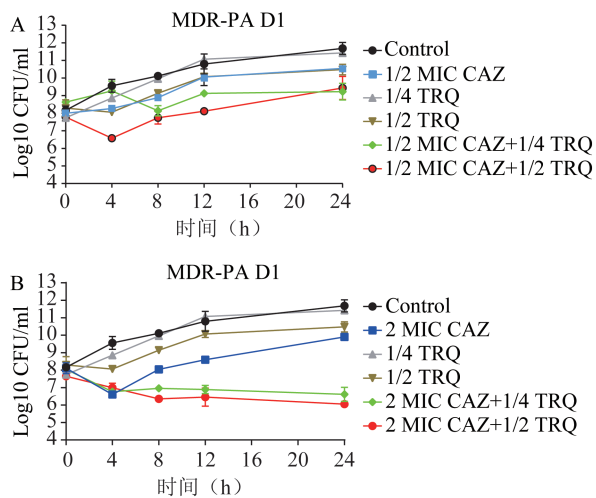


图1 TRQ与CAZ联用对ATCC 27853的生长曲线

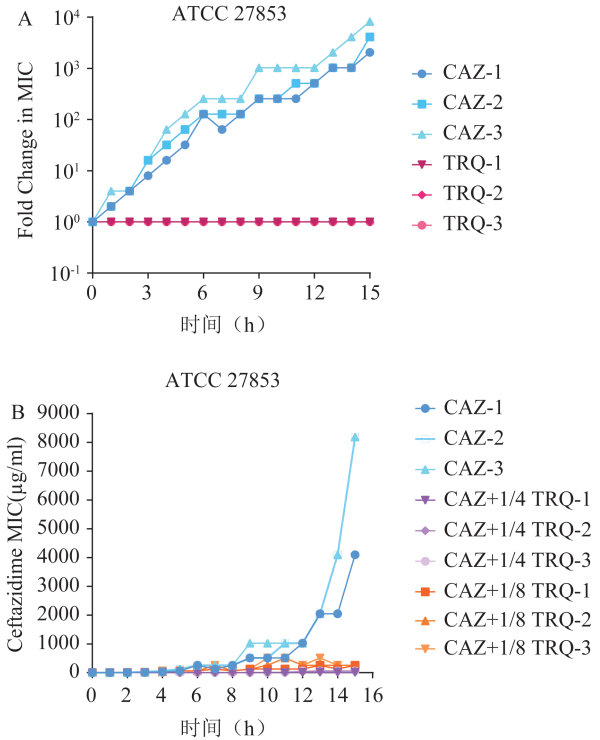


A: CAZ 的浓度为 1/2 MIC; B: CAZ 的浓度为 2 MIC

图2 TRQ与不同浓度CAZ联用对MDR-PA D1的时间杀菌曲线

MIC 值分别为 8~64  $\mu\text{g/mL}$  和 256  $\mu\text{g/mL}$ ; CAZ+1/4 TRQ 和 CAZ+1/8 TRQ 给药 9 d 的 ATCC 27853 仍为敏感菌 ( $\text{MIC} \leq 4 \mu\text{g/mL}$ ), 给药 15 d 仅发生较低水

平耐药 ( $\text{MIC} \leq 64 \mu\text{g/mL}$ ) (图 3B)。



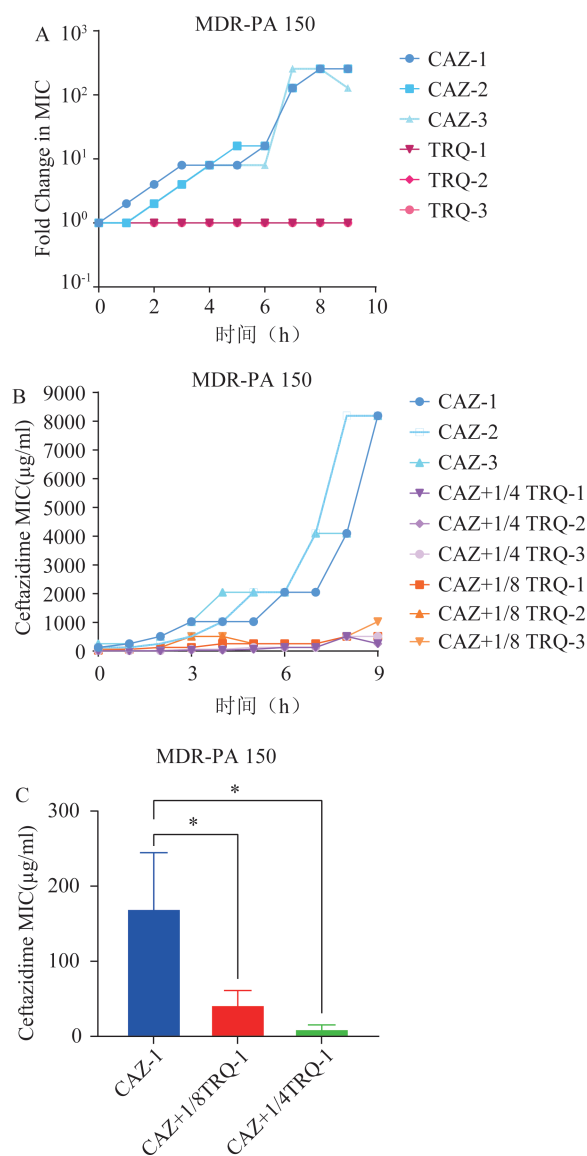
A: CAZ 和 TRQ 单独诱导结果; B: CAZ 和 TRQ 联用诱导与 CAZ 单独诱导结果

图3 CAZ与TRQ单用或联用对ATCC 27853的MIC及倍数变化

3.4.2 TRQ与CAZ联用恢复MDR-PA对CAZ的敏感性作用: CAZ单独诱导9 d后, 临床耐药菌 1508032 的 MIC 值增加了 64 倍, 短时间内快速发展为耐 CAZ 的 MDR-PA; TRQ 对 MDR-PA 1508032 连续 9 代诱导, 其 MIC 值均未发生变化 (图 4A)。首次给药后, 单用 CAZ 的 MIC 值为 128~256  $\mu\text{g/mL}$ , CAZ+1/4 TRQ 和 CAZ+1/8 TRQ 的 MIC 值分别为 8~16  $\mu\text{g/mL}$  和 32~64  $\mu\text{g/mL}$ , 接近于 CAZ 敏感或中介菌株 ( $\text{MIC} < 32 \mu\text{g/mL}$ ) (图 4B), 其中 CAZ+1/4 TRQ 组与 CAZ 组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。给药 9 d 后, 单独使用 CAZ 的 MIC 值为 8 192  $\mu\text{g/mL}$ , CAZ+1/4 TRQ 和 CAZ+1/8 TRQ 给药后的 MIC 值分别为 256~512  $\mu\text{g/mL}$  和 512~1 024  $\mu\text{g/mL}$  (图 4C)。

3.4.3 TRQ与CAZ联用对敏感菌和耐药菌的耐药敏化作用的遗传稳定性: 空培养结果表明, 敏感菌 ATCC 27853 空培养 5 代的 CAZ 的 MIC 值均在 0.5~1 倍范围内波动 (图 5A), 未产生耐药; MDR-PA 1508032 的 MIC 值也在 1~2 倍范围内波





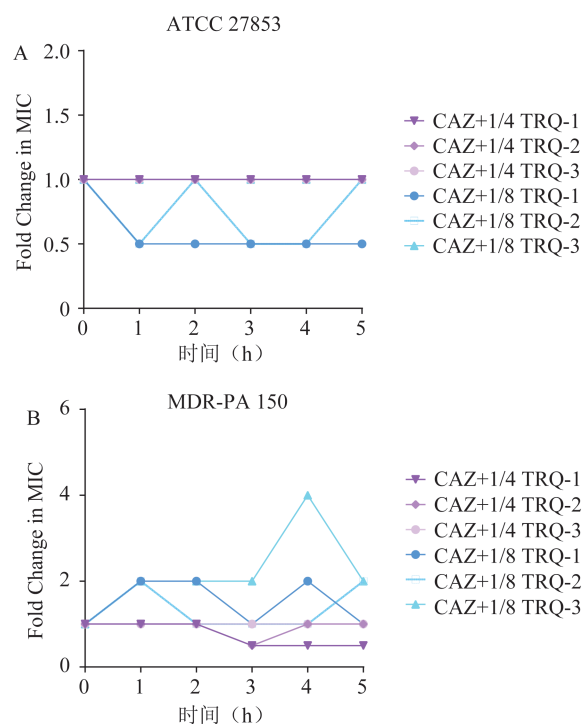
A: CAZ 和 TRQ 单独诱导结果; B: CAZ 和 TRQ 联用诱导与 CAZ 单独诱导的比较; C: MDR-PA 1508032 菌株首次经过不同方式给药后 CAZ MIC 的比较; 与 CAZ 组比较, \* $P < 0.05$

图4 CAZ 单用或与 TRQ 联用后对 MDR-PA 1508032 连续诱导 9 d 的 MIC 及倍数变化

动, 未发展耐药 (图 5B)。

#### 4 讨论

MDR-PA 对人类的危害严重, 耐药菌株的广泛流行使其对几乎所有抗生素产生耐药, 以至临床上无药可用<sup>[17]</sup>。中药主要来源于动植物及矿物质, 有几千年的临床治疗经验, 清热解毒类中药在抗感染性疾病方面治疗优势, 因此中药成为“耐药敏化”药物筛选的天然宝库。利用现有药物使耐药菌恢复对抗生素的敏感性, 即“耐药敏化”, 是目前克制耐药菌流行最快速经济的策略。



A: 敏感菌 ATCC 27853 经联用耐药诱导后空培养 5 d CAZ 的 MIC 指数变化; B: 耐药菌 MDR-PA 1508032 经联用耐药诱导后空培养 5 d CAZ 的 MIC 指数变化。

图5 TRQ 与 CAZ 联用耐药敏化作用的遗传稳定性

临床上使用中药和抗生素联用可明显缩短疗程, 降低抗生素的用量及耐药诱导的风险, 具有良好的协同增效作用<sup>[18]</sup>。但是不同版本的临床指南或专家共识推荐的 PA 感染性疾病的抗生素治疗方案不尽相同, 患者也存在个体差异, 且清热解毒类中药种类繁多, 作用机制不明, 导致临床医生只能凭经验将中药和抗生素联用, 缺乏严谨的用药依据。本研究采用中药和抗生素联合用药, 探索耐药敏化的最佳组合及其机制, 对解决临床 PA 的耐药性, 提高临床疗效至关重要。

在本研究中, 以敏感菌株 ATCC 27853 和多重耐药菌株 (1508032、1608016、1708116、D1、D2、D5) 作为实验菌株, 以 TRQ 为示范中成药<sup>[20-21]</sup>, 与临床指南推荐的 9 种具有抗假单胞菌活性的抗生素联用进行耐药敏化研究。采用 MIC 和 FICI 实验对基于 TRQ 的联用组合进行初步筛选, 以确定可能有效的组合, 结果发现 TRQ 与 CAZ 联用均可在一定程度上降低 CAZ 对敏感菌和耐药菌的 MIC 值, 增强 CAZ 对 PA 的抗菌活性。但 TRQ 与其他抗生素联用作用为无关, 因此初步认为对 PA 具有耐药敏化作用的最佳组合为 TRQ 与 CAZ 的

联用。

本研究生长曲线和时间杀菌曲线的结果均表明 TRQ 与 CAZ 联用对 PA 具有明显的生长抑制作用,说明 TRQ 与 CAZ 联用可提高 CAZ 的杀菌活性,该结果与 FICI 的结果一致,进一步证实了 TRQ 与 CAZ 联用对 PA 具有相加作用。耐药诱导实验结果表明,针对 PA 敏感菌株 ATCC 27853,该组合可使敏感菌 ATCC 27853 维持对 CAZ 的敏感性,抑制耐药的发展;针对 MDR-PA 1508032,TRQ 与 CAZ 联用可使 MDR-PA 1508032 在首次给药后重新恢复对 CAZ 的敏感性,使其逆转为 CAZ 敏感或中介菌株,且经连续 9 代的联用给药后,仍未发生对 CAZ 的高度耐药现象,说明该组合提高了 CAZ 的抗菌活性,并可有效抑制耐药性的发展。以上结果推测 TRQ 可能干扰细菌对 CAZ 的耐药形成机制,进而提高 CAZ 对 PA 的抗菌活性,减少耐药的产生。

CAZ 是第三代头孢菌素,具有广谱活性,是治疗 PA 的有效药物,通过与 PA 的青霉素结合蛋白(PBP)结合来抑制细胞壁的合成,使细胞分裂和生长受到抑制,细菌形态变长,最后溶解和死亡<sup>[22]</sup>。然而,经过多年临床应用,其耐药性显著增加,一项全球监测项目报告了 23% 的 PA 分离株对 CAZ 耐药,其耐药机制主要是通过  $\beta$ -内酰胺酶的分子靶点改变、孔蛋白的突变、外排泵的突变以及细胞壁的修饰等发生<sup>[23]</sup>。本研究结果显示,CAZ 与 TRQ 的联用对 PA 具有显著的生长抑制作用,突出表现为对 CAZ 的耐药抑制及敏化,且该特性具有稳定的遗传性,大大提高了 CAZ 的抗菌活性,并有效阻止了耐药性的发展,为临床治疗耐 PA 引起的呼吸道感染提供了中西医结合的解决方案。但 TRQ 对 PA 的耐药敏化机制尚不清晰,本课题组将对其机制进行深入研究,为联合用药的选择提供依据。

## 参考文献

- [1] SILBY MW, WINSTANLEY C, GODFREY SA, et al. *Pseudomonas* genomes: diverse and adaptable[J]. FEMS Microbiol Rev, 2011,35(4):652-680.
- [2] RATJEN F, BELL SC, ROWE SM, et al. Cystic fibrosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015,14(1):15010.
- [3] KARAISKOS I, SOULI M, GIAMARELLOU H. Plazomicin: an investigational therapy for the treatment of urinary tract infections[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2015,24(11):1501-1511.
- [4] POTRON A, POIREL L, NORDMANN P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(6): 568-585.
- [5] SU T, QIU Y, HUA X, et al. Novel opportunity to reverse antibiotic resistance: to explore traditional Chinese Medicine with potential activity against antibiotics-resistance bacteria[J]. Front Microbiol, 2020,11:610070.
- [6] MACNAIR CR, BROWN ED. Outer membrane disruption overcomes intrinsic, acquired, and spontaneous antibiotic resistance[J]. mBio, 2020,11(5):e01615-20.
- [7] LIU H, DING XF, GUO R, et al. Effects and safety of tanreqing injection on viral pneumonia: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020,99:e21808.
- [8] 王海军,汪琼,王玲.痰热清注射液联合头孢他啶抗生素治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(86):34-35.
- [9] YANG WF, WEI Q, TONG Q, et al. Traditional chinese medicine tanreqing inhibits quorum sensing systems in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Front Microbiol, 2020, 11: 517462.
- [10] 李悦怡,李贤煜,杨伟峰,等.痰热清注射液与抗生素对多重耐药铜绿假单胞菌外排泵的作用[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(14):92-98.
- [11] SATLIN MJ, LEWIS JS, WEINSTEIN MP, et al. Clinical and laboratory standards institute and European committee on antimicrobial susceptibility testing position statements on Polymyxin B and colistin clinical breakpoints[J]. Clin Infect Dis, 2020,71(9):e523-e529.
- [12] FRATINI F, MANCINI S, TURCHI B, et al. A novel interpretation of the fractional inhibitory concentration index: The case *Origanum vulgare* L. and *Leptospermum scoparium* J. R. et G. Forst essential oils against *Staphylococcus aureus* strains[J]. Microbiol Res, 2017, 195:11-17.
- [13] YOURASSOWSKY E, LINDEN MPVD, LISMONT MJ, et al. Growth curve patterns and bacterial morphology of *Escherichia coli* subjected to different Temocillin (BRL17421) concentrations[J]. J Antimicrob Chemother, 1982,10(4):289-293.
- [14] KRISHNAMURTHI VR, NIYONSHUTI II, CHEN J, et al. A new analysis method for evaluating bacterial growth with microplate readers[J]. PLoS One, 2021, 16(1): e0245205.
- [15] 瞿介明,曹彬.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指

- 南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
- [16] 施毅. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- [17] KIM BO, JANG HJ, CHUNG IY, et al. Nitrate respiration promotes Polymyxin B resistance in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 34(6): 442-451.
- [18] 朱润来. 痰热清与莫西沙星联用对支气管扩张合并肺部感染患者的临床疗效及安全性评价[J]. 抗感染药学, 2018, 15(5): 821-823.
- [20] 孙建光, 李春, 郑彩莲, 等. 痰热清注射液联合西医疗法治疗重症肺炎临床观察[J]. 北京中医药, 2020, 39(1): 66-69.
- [21] 徐红日, 王兰, 王成祥, 等. 中医药干预多重耐药铜绿假单胞菌所致老年人肺炎的作用机制与治疗研究展望[J]. 北京中医药, 2014, 33(12): 902-906.
- [22] CLARKE AM, ZEMCOV SJ, WRIGHT JM. HR 810 and BMV-28142, two new cephalosporins with broad-spectrum activity: an in-vitro comparison with other  $\beta$ -lactam antibiotics[J]. J Antimicrob Chemother, 1985, 15(3): 305-310.
- [23] XIONG L, WANG X, WANG Y, et al. Molecular mechanisms underlying bacterial resistance to Ceftazidime/avibactam[J]. WIREs Mech Dis, 2022, 14(6): e1571.

### Study on the sensitization effect of Tanreqing Injection combined with ceftazidime on MDR-PA *in vitro*

LI Lu<sup>1</sup>, LIU Shuang<sup>1</sup>, CUI Kai-yu<sup>1</sup>, YANG Wei-feng<sup>1</sup>, ZHANG Ji-dan<sup>1</sup>, LI Dong-ying<sup>1</sup>, REN Xing<sup>1</sup>, WANG Bin<sup>2</sup>, WANG Yi<sup>1</sup>

(1. Experimental Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Wang Jing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102)

**ABSTRACT Objective** To study the drug-resistance sensitization effect of Tanreqing injection (TRQ) combined with ceftazidime (CAZ) on *Pseudomonas aeruginosa* (PA) *in vitro*. **Methods** Sensitive strain (ATCC 27853) and multi-drug resistant strains (1508032, 1608016, 1708116, D1, D2, D5) of PA were selected as experimental strains, and 9 antibiotics recommended by the guidelines for the treatment of PA were selected for study. First, minimum inhibitory concentration (MIC) and fractional inhibitory concentration Index (FICI) were used to select the best antibiotics for combination with TRQ. Then, through growth curve, time-kill curve and genetic stability tests, the sensitization of the best combination to PA resistance was analyzed. **Results** The combination of TRQ and CAZ was the optimum compatibility for drug-resistance sensitization, which had synergistic and additive effects against sensitive bacteria (ATCC 27853) and multi-resistant strains (1508032, 1608016, 1708116, D1, D2, D5). The growth curve showed that TRQ combined with CAZ had significant inhibitory effect on the growth of PA. The time-kill curve showed that TRQ combined with CAZ significantly enhanced the killing activity of CAZ against PA. Drug-resistance induction experiments suggested that there were two possible ways of sensitization of TRQ combined with CAZ. Firstly, it could maintain the sensitivity of sensitive strain ATCC 27853 to CAZ and inhibit the development of drug resistance. Secondly, it could restore the sensitivity of clinical drug-resistant strain MDR-PA 1508032 to CAZ and inhibit the development of drug resistance. The genetic stability test indicated that there was no significant difference in drug-resistance sensitization after intervention of combination of TRQ and CAZ during the five generations of empty culture, and the drug-resistance sensitization of TRQ combined with CAZ to PA was stable. **Conclusion** The combination of TRQ and CAZ could enhance the killing effect of CAZ on PA, restore the sensitivity of PA to CAZ, and inhibit the drug-resistance development with certain genetic stability.

**Keywords** Tanreqing injection; Ceftazidime; Resistance sensitization; *Pseudomonas aeruginosa*; the optimum combination

(收稿日期: 2023-04-21)



# 基于“痰毒”理论探讨支气管扩张症的全程诊治

李广森<sup>1</sup> 王 冰<sup>1</sup> 樊茂蓉<sup>1</sup> 苏文文<sup>1</sup> 王雯雯<sup>1</sup> 慕青翔<sup>2</sup> 赵晓利<sup>2</sup> 刘峰谷<sup>2</sup>

(1. 中国中医科学院西苑医院肺病科, 北京 100091; 2. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029)

**【摘要】**支气管扩张症(简称“支扩”)是由于各种原因引起支气管病理性、永久性扩张,导致反复感染的慢性气道炎症性疾病,目前中医治疗多从痰热壅肺、痰湿阻肺、肝火犯肺、阴虚肺热等方面论治,均取得了一定的疗效,但患者出现的气道黏液高分泌状态、易产生定植菌、长病程后气短乏力等问题仍是目前治疗的难题。从“痰毒”理论出发,将“痰毒”作为贯穿支扩全程的核心病机,全程关注痰毒,同时结合各分期特点随证治之,治疗过程中把握其阶段性特点,“清热为先,中期扶正,末当三脏并调,涤痰解毒全程兼顾”。

**【关键词】**支气管扩张症;痰毒;解毒化痰

**DOI:** 10.16025/j.1674-1307.2023.08.004

支气管扩张症(简称“支扩”)是一种由多种病因引起的反复感染性肺部疾病,影像学上表现为异常且永久性的支气管扩张,其临床特征为慢性咳嗽、大量咳痰或间断咯血、伴或不伴气促以及呼吸衰竭等轻重不等症状<sup>[1-2]</sup>。欧洲的研究数据显示,支扩的患病率约为每 10 万人中有 53~566 例<sup>[3]</sup>,是人类第三大慢性气道疾病<sup>[4]</sup>,50% 的支扩患者每年有≥2 次的病情恶化,1/3 患者每年至少需要住院 1 次<sup>[5]</sup>。支扩易反复发作,难以根治,严重影响患者生活与生存质量,甚至可导致患者死亡<sup>[6]</sup>。目前西医对于支扩的主要治疗措施为廓清气道分泌物、长期服用抗菌药物、祛痰治疗、病原体清除治疗以及手术治疗等<sup>[7]</sup>。支扩属中医学“肺癰”“咳嗽”“咳血”等范畴,现代中医学者多认为本病病机是痰热壅肺、肝火犯肺、阴虚火旺,痰、热、毒、火、瘀是该病的重要病理因素<sup>[8-9]</sup>。本文基于支扩的临床特点,从“痰毒”出发,提出支扩属本虚标实,“热邪为标,正虚为本,痰毒贯穿始终”,治疗应全程关注化痰解毒,结合本病各阶段特点分期论治,初期清热,中期扶正,末期肺脾肾三脏同补,以期支扩的中医全程诊治提供思路。

## 1 痰毒为纲,贯穿始终

### 1.1 “痰毒”的理论源流

痰是由人体脏腑功能紊乱、水液代谢失调而

形成的病理产物,同时又可作为病理因素进一步影响正常的生理功能。痰邪致病广泛,且常易与他邪合而为病。毒的本意是指毒草,后人引申为对人体不利或有害的事物及因素。病邪过亢可为毒,如王冰注《素问·五常政大论篇》曰:“夫毒者,皆五行标盛暴烈之气所为也。”病邪久居体内不去亦可蕴而化毒,如《金匱要略心典》曰:“毒,邪气蕴结不解之谓。”《太平圣惠方》中曰:“夫痰毒者,由肺脏壅热,过饮水浆,积聚于胸膈,冷热之气相搏,结实不消,故目眩头旋,心腹痞满,而长欲呕吐,不思饮食,皆由痰毒壅致。”首次将痰与毒相合提出“痰毒”一词。后世医家在此基础上对痰毒理论进行不断发展与充实,如清代《杂病源流犀烛·疾饮源流》记载:“郁火凝结,久成痰毒。”徐楚韵等<sup>[10]</sup>认为痰毒与肿瘤的发病密切相关,提出“痰毒致肿瘤”观点;朴炳奎治疗淋巴瘤强调痰毒为标,重视解毒、化痰为先,屡起沉疴<sup>[11]</sup>。

### 1.2 痰毒与支扩之联系

支扩患者常因热毒侵袭,痰毒相合宿于肺内,故多数患者有大量咯痰的表现,当机体感受外邪或是正气下降时便可反复加重,此既有新感病邪亢盛之毒,又有病久之蕴毒。痰毒为病,既有毒之峻刻,又有痰之胶着,贯穿支扩发生发展的始

**基金项目:**第五批全国中医临床优秀人才研修项目(020600009);中国中医科学院创新工程项目(CI2021A01103)

**作者简介:**李广森,男,24岁,硕士研究生。研究方向:中医药防治呼吸系统疾病。

**通信作者:**樊茂蓉,E-mail:fanmr1974@qq.com

**引用格式:**李广森,王冰,樊茂蓉,等.基于“痰毒”理论探讨支气管扩张症的全程诊治[J].北京中医药,2023,42(8):831-834.

终,故急性加重期时患者咳喘气急,痰液黄稠不断,甚者伴有发热咯血。稳定期时多存在气道黏液高分泌状态,咳嗽频频,痰液黏滞不绝,日久者肺部CT可见痰栓。稳定期和急性加重期交替进行,处于循环状态。因此在临证时应始终将解毒化痰作为支扩的治疗要点,并结合其各阶段的发病特点有所侧重,分期论治,以更好地帮助支扩患者改善症状,提高临床疗效。

## 2 谨守病机,各司其属

### 2.1 初起邪实,痰毒热盛

支扩起病初期或是急性加重期,多因病原微生物感染而起,表现为咳嗽、咯脓痰、气喘、甚则咯血等。此期属痰毒热盛,且热毒偏盛。风热之邪犯肺,肺受侵扰,肺气不降反逆,发为咳嗽;热毒熏蒸津液,炼液为痰,痰与热相合上壅于肺,则见咯黄稠痰;热毒熏蒸肺脏,血热积聚,蕴毒成痈,故见咳吐脓血腥臭样痰。热毒过盛,热极化火,灼伤肺络,迫血妄行,血溢脉外,则出现咯血,如《医门法律》载:“肺痈由五脏蕴崇之火,与胃中停蓄之热,上乘乎肺,肺受火热熏灼,即血为之凝,血凝即痰为之裹,遂成小痈”。

### 2.2 痰毒耗正,气阴两虚

临床中可观察到支扩久病之人,多见于中老年患者,常表现出咳嗽声低无力,痰黏难咯,乏力气短,咽干舌燥,消瘦体倦等气阴两虚状态。痰毒胶结,伏藏于内,难以根除,导致病程漫长,痰毒之邪荼毒日久,伤津耗液,加之支扩患者气道长期处于高反应以及黏液高分泌状态,屡屡咯痰造成阴液亏损,久咳耗伤肺气,造成患者气阴两伤。《诸病源候论·肺痈候》:“肺痈者……其气虚者,寒乘虚伤肺,塞搏于血,蕴结成痈;热又加之,积热不散,血败为脓。”亦指出肺气虚是肺痈产生的病理基础。正气亏虚,又增加了外邪的易感性,故治疗时不仅要应对痰毒,对气阴两虚也需予以关注。

### 2.3 未已正衰,三脏俱损

支扩患者均有先天性或获得性的免疫调节异常,免疫缺陷或是高反应性,使得气道更易遭受病原体的侵袭,导致气道受损<sup>[12]</sup>,这种进行性的气道损伤会引起肺通气、换气功能障碍,最终导致呼吸衰竭甚至死亡。此类患者多伴有喘息,呼多吸少,咳嗽声低,形体消瘦,纳差乏力,腰膝酸软,脉象沉弱无力等虚象。肺、脾、肾三者

皆可受痰毒之苛虐而产生虚损,痰毒壅于脾,脾之运化不能如常,则患者频感疲乏,纳差消瘦。陈士铎在《辨证奇闻·喘证门》中言:“久咳之人未有不伤肾者,以肺金不能生肾水而肾气自伤也。”痰毒流注于肾,肾在体合骨,腰为肾之府,故多兼见腰膝酸软,痰毒侵蚀日久撼动纳气之根,故支扩后期可见呼多吸少。肺脾肾三脏在气之肃降吐纳、人体津液运行方面联系密切,一损俱损,故在支扩后末期往往形成肺脾肾三脏俱虚的局面。

## 3 解毒化痰为要,扶正方可祛邪

支扩与痰毒联系密切,且病程漫长,久病必虚,随着疾病的进展必然会伴随着正虚的出现,因此在用药时不仅要解毒化痰,还需注重扶正以助祛邪。扶正用意有二:一者支扩日久易夹虚证,可匡扶正气以助机体抗邪;二者清热解毒药多为苦寒之品,使用之时恐戕伐太过,伤及人体正气,亦需配伍补虚药物以顾护元气。

### 3.1 痰毒作祟,涤痰蠲毒

气道黏液高分泌状态是支扩的基本病理特征之一<sup>[13]</sup>,以中医视角观之,“痰”之一字概之足矣。治痰之法,可宗丹溪,不仅要化已成之痰,更要注重通过调治脏腑的状态来减少“将成之痰”的产生,如张景岳所言:“善治痰者,惟能使之不生,方是补天之手。”临床遣药,需仔细询问患者痰的颜色、性状、体积、诱因等以辨清病情。色黄质稠之热痰者,予浙贝母、胆南星、竹沥等清热化痰;色白质黏量大之湿痰者,可选用半夏、白芥子温燥之品;若痰少难咯,咽部异物感甚,则可选用紫菀、款冬花、麦冬、玉竹等润燥化痰;对于日久不化,痰质较硬,难以拔除之顽痰者,多属痈脓痰毒蕴结,非攻坚拔毒之品不能除也,如白芷、海浮石、皂角刺等,白芷消肿排脓,海浮石可软坚散结,皂角刺为痈疽要药,《本草汇言》谓之可“泄血中风热风毒”,此三药共用,临床中常获奇效;若痰嗽不止,则应予半夏、旋覆花、白芥子、紫菀、款冬花等化痰止咳,痰咳并治。

支扩的急性加重多因感染而起,是毒气峻烈之体现,故此时应予以大剂清热解毒之品,相关药理研究证实,清热解毒类中药具有抑菌消炎及抗病毒作用<sup>[14-15]</sup>,如蒲公英、连翘、白花蛇舌草、马鞭草、鱼腥草、金荞麦、紫花地丁、重楼、败酱草、马齿苋、半枝莲等,皆可临证使用。笔者

在跟随全国名中医王书臣教授的临床学习中亦观察到,清热解毒药物在抗感染的使用时也会出现类似于抗生素的“耐药”现象,故可每次只选用其中 2~3 味清热解毒药物轮替使用,且用量宜足,一般从 30 g 起,药简力宏。

### 3.2 分期论治

3.2.1 病之初起,除热为先:支扩发病早期或是急性加重期,多为痰毒热盛,此时邪气亢盛,标实为主,应及时投以清热解毒化痰之剂,方药首选千金苇茎汤。千金苇茎汤是为治疗肺痈之经典方剂,方中苇茎甘寒轻浮,《本经逢源》曰其:“专于利窍,善治肺痈,吐脓血臭痰”,为治疗肺痈之要药;冬瓜仁味甘性寒,上可清肺除热,下可润肠通便,清上肃下,排脓决瘀;薏苡仁淡渗利湿健脾,可引湿浊从下焦去,兼以顾护脾土;桃仁味苦甘性平,活血祛瘀、退热消痈,还可通利肠腑,肃降肺气以止咳。现代药理研究<sup>[16]</sup>表明,千金苇茎汤可通过抑制 IL-6、IL-17 和转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 等促炎因子表达以起到抗炎作用。对于咳吐黄脓痰、舌红苔黄等热象尤甚的患者,可配合麻杏石甘汤加减,取其辛凉宣泄之性以除大热。

如若热邪盛极,火旺刑金致使患者出现咯血,《医学从众录·血证》有言:“血随火而升,凡治血证以治火为先”。此时应遵“急则治标”原则,立刻予以清热泻火、凉血止血之品,如白茅根、大蓟、小蓟、白及、仙鹤草等。大蓟、小蓟二药性味甘凉,皆可凉血泄热以止血,临床对于热势明显咯血量较大者,笔者团队常二药各 30 g 合用,或再配伍三七粉 3~6 g 冲入汤剂同服,屡获良效;仙鹤草味苦性平,收敛止血、解毒、补虚,国医大师朱良春认为其能补虚化瘀,有止血而不留瘀的特点<sup>[17]</sup>,对于支扩咯血,虚实夹杂之人尤为适宜。此外,也可运用炭类药,如藕节炭、生地炭、黄芩炭、棕榈炭等,均可视具体情况灵活加裁,共彰救急之功。

3.2.2 病至中期,益气养阴:在支扩长期反复的发作中,会逐渐出现气阴两虚的状况,患者常表现出乏力气短,少气懒言,口干少津,痰少质黏难咯等。此时可充分发挥中医扶正祛邪的优势,解毒化痰与益气养阴并举可奏良效。除上文所叙解毒化痰之法外,还应在使用化痰药的同时配合益气养阴药物,攻补兼施,多选用太子参、生黄

芪、沙参、麦冬、玄参、生地黄等清补并行之品,且此类药物同时还俱有滋补阴液的功效,使得痰液易于排出,亦有助于保持患者的气道通畅。

3.2.3 迁延不愈,三脏同补:支扩进展到末期,肺、脾、肾三脏悉具亏虚,故此时治疗应当补肺、健脾、益肾兼顾,虽余毒未清,忌单用苦寒清热之品,致使羸弱之体再受攻伐。补益时,用药亦需随患者具体虚损之不同而进行变化。久咳伤肺,子病及母,脾虚痰自多,故支扩末期的治疗必当重视补脾。党参、白术、茯苓、山药、薏苡仁,此皆健脾之品。若出现脾虚下陷,可用大剂量黄芪,配合党参、白术予以补中益气。痰毒之邪损耗人体日久,久病及肾,肾虚不能顾护先天之本,故常需补肾。如针对肾阳不足,可投以仙茅、淫羊藿以温补肾阳之剂,可明显改善患者畏寒、浑身拘急不适等虚寒症状;对肾气不固,夜尿频频,漏尿遗尿之人可用五味子、山茱萸、覆盆子、金樱子、煅龙骨、煅牡蛎等以益肾收涩;舌干而红肾阴不足者,可选用知母、黄精、鳖甲、龟板、天冬等滋阴降火之品;对于喘症明显,肾气摄纳无权之人,可予以五味子、白果、蛤蚧等药纳气平喘。对于所存痰毒以及热邪,可佐以少量前文所述清热解毒化痰之品,但此时机体正虚为主,不堪过度攻伐,用药需以肺、脾、肾三脏同调并补为主。

## 4 结语

支扩病程久,易反复加重,且不可逆转,无特异治疗,本文从“痰毒”角度出发,对支扩的病因病机以及治法进行探讨,提出以“痰毒”为核心病机对支扩进行诊治,治疗过程中把握其阶段性特点,“清热为先,中期扶正,末当三脏并调,涤痰蠲毒全程兼顾”,可获良效。

## 参考文献

- [1] VISSER SK, BYE P, MORGAN L. Management of bronchiectasis in adults[J]. Med J Aust, 2018, 209(4): 177-183.
- [2] KOSER U, HILL A. What's new in the management of adult bronchiectasis[J]. F1000Res, 2017, 6:527.
- [3] POLVERINO E, GOEMINNE PC, MCDONNELL MJ, et al. European respiratory society guidelines for the management of adult bronchiectasis[J]. Eur Respir J, 2017, 50(3):1700629.
- [4] GUAN WJ, HAN XR, DE LA ROSA-CARRILLO D, et



- al. The significant global economic burden of bronchiectasis: a pending matter[J]. Eur Respir J, 2019, 53(2):1802392.
- [5] CHALMERS JD, ALIBERTI S, POLVERINO E, et al. The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study[J]. ERJ Open Res, 2016,2(1):00081–2015.
- [6] ELLIS HC, COWMAN S, FERNANDES M, et al. Predicting mortality in bronchiectasis using bronchiectasis severity index and FACED scores: a 19-year cohort study[J]. Eur Respir J, 2016,47(2):482–489.
- [7] 支气管扩张症专家共识撰写协作组,中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(4):311–321.
- [8] 何德平,王维亮,黄颖.支气管扩张症中医辨证分型规律的文献研究[J].新中医,2012,44(12):129–130.
- [9] 符丽.支气管扩张中医证素分布规律及证候分型特点分析[J].广州中医药大学学报,2016,33(3):310–313.
- [10] 徐楚韵,黄建波,张光霁.基于痰毒理论探讨肿瘤发病规律及其病证特点[J].中华中医药杂志,2021,36(10):5801–5803.
- [11] 李铮,侯炜.朴炳奎治疗淋巴瘤经验浅析[J].中华中医药杂志,2022,37(11):6528–6531.
- [12] HILLIAM Y, MOORE MP, LAMONT IL, et al. Pseudomonas aeruginosa adaptation and diversification in the non-cystic fibrosis bronchiectasis lung[J]. Eur Respir J, 2017,49(4):1602108.
- [13] GOEMINNE PC, VANDOOREN J, MOELANTS EA, et al. The sputum colour chart as a predictor of lung inflammation, proteolysis and damage in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a case-control analysis[J]. Respiriology, 2014,19(2):203–210.
- [14] 张玲,梅波,刘中洋.清热解毒类中药注射剂治疗呼吸系统感染的研究进展[J].中国医药,2019,14(11):1750–1753.
- [15] 李晓芸,朱汝南,赵林清.常用清热解毒类中药抗儿童呼吸道感染病毒感染的作用机制研究进展[J].病毒学报,2023,39(1):238–244.
- [16] 陈新军,田涛,薛辉,等.千金苇茎汤含药血清对香烟烟雾暴露小鼠脾 NaiveT 细胞 Th17/Treg 分化及 Notch 通路表达的影响[J].毒理学杂志,2021,35(4):322–328.
- [17] 王鹤潼,张佳乐,蒋恬,等.国医大师朱良春运用仙鹤草治疗疑难杂症思路探析[J].江苏中医药,2023,55(2):19–21.

## Exploring the whole course diagnosis and treatment of bronchiectasis based on the theory of “Phlegm-Toxicity”

LI Guang-sen, WANG Bing, FAN Mao-rong, SU Wen-wen, WANG Wen-wen, MU Qing-xiang, ZHAO Xiao-li, LIU Feng-gu

(收稿日期: 2023-05-17)

# 国医大师洪广祥运用温法治疗支气管扩张症 稳定期临床经验

李苗苗<sup>1</sup> 谢荣芳<sup>1</sup> 黄春燕<sup>2</sup> 兰智慧<sup>2</sup>

(1. 江西中医药大学, 南昌 330006; 2. 江西中医药大学附属医院呼吸科, 南昌 330006)

**【摘要】**国医大师洪广祥教授深耕临床, 业医五十余年, 聚精于肺系疾病的研究。洪教授认为, 支气管扩张症稳定期病机为本虚标实, 治疗需标本兼顾, 并提出了“治肺不远温”, 临床擅用温补宗气、温肺通鼻、温阳宣通、温清并用等法, 可减少患者复发频次, 为临床治疗支气管扩张症稳定期提供了新思路。

**【关键词】**支气管扩张症; 国医大师; 洪广祥; 稳定期; 温法

**DOI:** 10.16025/j.1674-1307.2023.08.005

支气管扩张症 (bronchiectasis, BE) 是由既往下呼吸道感染、免疫功能缺陷、遗传因素、气道阻塞和反复误吸等原因导致的支气管异常扩张, 临床以持续反复的咳嗽、脓痰、痰血, 或伴反复咯血为主症<sup>[1]</sup>。减少痰液的产生, 改善气道黏液高分泌是治疗 BE 的重要环节, 也是预防 BE 反复急性加重的关键。BE 病程长, 迁延不愈, 患者反复使用抗生素治疗, 易引起多重耐药菌感染、免疫力低下、药物不良反应增加等, 而中医药在化痰消痰、改善患者体质, 提高免疫力方面均有优势<sup>[2]</sup>。国医大师洪广祥教授从医 50 余载, 对支气管哮喘、支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病等治疗见树颇丰, 本文总结洪教授基于“治肺不远温”学术思想治疗 BE 稳定期的临证经验。

## 1 知病因, 明病机

BE 临床急性发作期多见剧烈咳嗽、咳吐脓痰、发热、胸痛, 部分出现咯血等症状, 稳定期多见咳吐白痰, 甚或胸闷喘息, 据其临床表现, 可归属为中医学“咳嗽”“咯血”“肺痈”等范畴。BE 可由外感、燥火、饮食不节及七情所伤, 致使痰阻脉络, 气滞血瘀, 痰瘀阻肺, 郁久化热, 热壅

血瘀, 蕴结痈脓, 发为肺痈, 病情反复, 迁延难愈, 发展至后期往往出现气阳虚弱、宗气亏虚的情况。

### 1.1 痰

洪教授认为, 痰邪贯穿 BE 稳定期病程始终, 本病的本质为痰瘀郁结于肺, 久则郁而生热, 出现火、热之证, 气虚血瘀无法濡养, 出见燥象。痰的产生和肺、脾、肾、肝等脏腑关系密切, 多因素体正气不足, 外感风寒邪气, 郁而化火, 或外感风热之邪, 热伤肺络, 炼津成痰, 阻遏气道; 脾虚运化异常, 肺气宣发肃降失常, 肾失温化, 肝气郁滞, 均可导致体内津液运化失常, 凝结成痰。肺宣发肃降失宜则气阻生痰, 痰阻肺络则肺气不畅, 二者互为因果, 致使病情反复加重。痰为阴邪, “病痰饮者, 当以温药和之”, 洪教授主张, BE 稳定期出现咳痰, 应究其本源, 温化痰饮。

### 1.2 瘀

BE “瘀”的表现明显, 一则因气道不利, 气滞则血瘀; 二则痰性黏腻, 易阻滞气机, 肺不布津, 容易酿生痰饮。痰阻气滞是瘀的病理基础, 而瘀血亦为阴邪, 遇寒则凝, 得温则行, 洪教授

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(82060841, 82260913); 国医大师传承工作室建设项目(国中医药发[2014]20号); 江西省学位与研究生教改项目(JXYJG-2022-149); 江西省肺系疾病临床医学研究中心项目(20181BCG42005); 江西省研究生创新专项资金项目(YC2022-s843); 江西中医药大学研究生“金课”建设项目(19990326); 江西中医药大学校级科技创新团队发展计划项目(CXTD22011)

**作者简介:**李苗苗, 女, 硕士, 27 岁, 住院医师。研究方向: 中医药治疗肺系疾病。

**通信作者:**兰智慧, E-mail: 1574018568@qq.com

**引用格式:**李苗苗, 谢荣芳, 黄春燕, 等. 国医大师洪广祥运用温法治疗支气管扩张症稳定期临床经验[J]. 北京中医药, 2023, 42(8): 835-837.

认为当以温通瘀血辨治。

### 1.3 虚

BE 为慢性疾病,病程日久,耗伤阳气,宗气必虚,气虚则血行不畅而成瘀,发展到后期,多存在气阳虚弱,气阳虚弱包括肺卫的气阳虚和宗气的不足,常使用温补之药,脾生宗气,且脾为生痰之源,宗气盛,则痰不易生成,温阳补虚可从根源扼制病情的发展。

## 2 辨证论治

### 2.1 温中补虚,补益宗气

洪教授提出补益宗气以治生痰之源,《景岳全书》言:“五脏之病,虽俱能生痰,然无不由乎脾生。盖脾主湿,湿动则生痰,故痰之化,无不在脾。”脾属土,脾为生痰之源,主升清降浊,脾虚则清气难升,浊秽难降,淤积于内而凝结成痰,故治痰当先补脾,脾复健运,而痰自化矣。脾胃运化水谷之精所化生的水谷之气与肺从自然界吸入的清气二者合为宗气。先天与后天之气相合为人体一身之气,宗气盛则运化呼吸功能正常,推动布散营养,濡养周身。宗气虚不能布津于肺,而痰饮积滞于肺,故 BE 患者常见痰多,久之郁而化热,咯吐脓痰。善治者治其生痰之源,则不消痰而痰自无矣。临床上,洪教授多以补宗益气汤治疗 BE 稳定期,从宗气立治,以补中益气汤为首选方剂。通过实践与临床验证,患者不仅咳痰量大幅减少,阳虚症状也得到治疗。洪教授以补益宗气为本,兼用他法,热盛时先治其标实,再补益宗气,多用生黄芪、太子参、白术、当归、炙甘草、升麻、北柴胡、陈皮等;气阴阳两虚常麦门冬汤与补中益气汤联合应用,润肺养阴,以防肝逆犯肺;气阳偏虚则补中益气汤加附子,甚至合苓桂术甘汤以温化。补脾益气以促使阴阳平衡,气盛痰自消。

### 2.2 温肺通鼻,肺鼻同治

洪教授临证多年发现患者常先有鼻窦炎,再发 BE,两者紧密相关。现代医学研究<sup>[3]</sup>证实 BE 与慢性鼻窦炎具有极大相关性。BE 本质属于下呼吸道炎症疾病,鼻窦炎属于上呼吸道感染并发症,鼻窦位置与下呼吸道相邻,因两者定植的病原大致相同,故认为鼻窦炎的病理生理与慢性肺部疾病相通<sup>[4]</sup>。洪教授主张在治疗肺部时,要兼顾治鼻,提出“肺鼻同治”的观点。当症状突出时,患者常出现头痛头晕、鼻塞流涕、嗅觉消退、鼻

后滴漏、咽部不适、咽痒、异物感及频繁咳嗽等症状,应把治鼻放在首要位置。洪教授治鼻常用辛夷花、苍耳子。寒邪犯肺伍麻黄、白芷等,风热袭肺则伍野荞麦根等,配伍消肿托毒之皂角刺、活血散瘀之卫矛、祛痰排脓之桔梗、托毒排脓之黄芪等,共奏宣肺排脓之效。

## 3 古方新用,异病同治

“古方新用,异病同治”,中医讲求治病求本,针对疾病本质的探寻,是从根源上扼制、缓和、治愈疾病的关键所在。洪教授临证立足治病求本,将张仲景治疗阴疽的阳和汤,治疗肠痛的薏苡附子败酱散、大黄牡丹汤、排脓汤及补中益气汤组合而成“消痈去腐生肌方”,运用于肺病患者,取得良好的疗效。

### 3.1 温阳宣通,阴疽之方治肺病

基于多年的临床实践和思考,洪教授认为,慢性肺系病症的主要内因是气阳虚弱,痰瘀伏肺是最主要的病机,BE 临床常见咯脓痰及咯血,故治疗火、热与燥成为大多医家辨证论治的重点,多用清热化痰、清热泻火、凉血止血等法,而不用温药,恐温药助热生痰<sup>[5]</sup>。“病痰饮者,当以温药和之。”洪教授临床发现,BE 患者脉象多右关弦滑,《金匱要略·痰饮咳嗽病脉证并治》中有:“脉双弦者,寒也,脉偏弦者,饮也。”右关弦滑,脉滑提示痰浊阻滞,气机不通故而脉弦。而右关候脾胃两脏,正好验证了洪教授“补脾益宗气,气盛痰自消”的治疗思路。洪教授见患者在 BE 发作期感染严重时咯黄黏痰,控制感染后稳定期则排白黏痰,白痰为湿邪,故可知 BE 稳定期咳痰之病理基础为湿痰,湿痰又为阴邪,由脾虚所致,阳气不能温化水湿聚而成痰,故有痰瘀内阻,非温不化。阳和汤主治痈疽阴证,方由熟地黄、白芥子、鹿角胶、肉桂、炮姜、麻黄、甘草配伍而成。鹿角胶与熟地黄相伍既可温阳,又可养阴活血,以治其本;炮姜、肉桂温运脾阳、健脾化湿;白芥子温化痰湿,佐麻黄宣通经络;甘草调和诸药。所以阳和汤全方温补和温通结合,一方面温补营血之不足,一方面解散阴寒之凝滞,以使阴破阳回,寒消痰化。BE 稳定期正与阳和汤素体阳虚、营血不足、寒湿痰滞病机相合。

### 3.2 温清并用,肠痈主方治肺病

现代医学研究认为,肠痈的主要发病原因有二,一是阑尾腔梗阻,二是细菌感染。洪教授认



为其病因病机与肺病相似,均为慢性感染性疾病,遵辨证论治之则,循仲景之方,自拟“消痈去腐生肌方”。该方由薏苡附子败酱散、大黄牡丹汤、排脓汤、补中益气汤进行加减组合而成。薏苡附子败酱散中薏苡仁利湿排脓、调和营卫,保证津液正常运行,败酱草逐瘀消肿,附子温经益气、散寒止痛;大黄牡丹汤主治肠痈、疮疡之初发,有消肿散结、泻热破瘀之功。补中益气汤更是补患者本虚之体,提高机体抗邪之力。诸方结合配伍,有清热解毒、消痈排脓、逐瘀攻下、振奋阳气之功效,可治疗 BE 稳定期痰多、本虚之体。

#### 4 病案举例

患者,男,81岁,2010年9月6初诊。主诉:反复咳嗽咳痰30余年,胸闷1年。患者6月份因咯血到外院就诊,诊断为:BE。经抗炎、止血、化痰等治疗症状好转。目前患者咳白痰、无咯血,活动后胸闷、气短明显,甚则喘息。口不干不苦,纳寐一般,二便调,舌红暗,苔厚腻,脉虚弦滑乏力。西医诊断:BE 稳定期;中医诊断:肺病。辨证:宗气虚弱,痰瘀阻肺。治则:温中补虚、化痰止咳。处方:1. 补中益气汤、千缙汤、蠲哮汤。药物组成:生黄芪 30 g,白术 10 g,党参 30 g,陈皮 15 g,当归 10 g,升麻 10 g,北柴胡 10 g,炙甘草 10 g,千里光 15 g,小牙皂 6 g,法半夏 10 g,生姜 3 片,葶苈子 20 g,牡荆子 15 g,青皮 15 g,卫矛 15 g,槟榔 10 g,制大黄 10 g。7 剂,水煎服,日 1 剂,早晚分服。2. 咳喘固本冲剂 2 盒。3. 冬菀止咳颗粒 2 盒。

2010 年 9 月 14 日二诊:咳痰量减少,仍活动后胸闷气短。治则:补中益气、利气平喘。处方:补中益气汤、蠲哮汤加减。药物组成:生黄芪

30 g,白术 10 g,党参 30 g,陈皮 15 g,当归 10 g,升麻 10 g,北柴胡 10 g,炙甘草 10 g,葶苈子 20 g,牡荆子 15 g,青皮 15 g,卫矛 15 g,槟榔 10 g,制大黄 10 g。7 剂,水煎服,日 1 剂,早晚分服。

随诊 3 个月患者继服补中益气汤,活动后胸闷气短情况改善明显,偶见咳嗽咳痰,病情稳定,生活质量较前明显好转。

#### 5 小结

洪教授认为,BE 稳定期的病机为本虚标实,稳定期常见气阳虚弱,宗气不足,治疗需标本兼顾,基于治肺不远温的原则,使用温补宗气、温肺通鼻、温阳宣通、温清并用等法,谨守病机,古方新用,可减少患者复发频次,为临床治疗 BE 稳定期提供了新思路。

#### 参考文献

- [1] 支气管扩张症专家共识撰写协作组,中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(4):311-321.
- [2] 苗青,袁沙沙,丛晓东,等.支气管扩张症的全程管理及中医诊治思路探讨[J].中医杂志,2018,59(18):1560-1563,1573.
- [3] BUSH A, FLOTO RA. Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis[J]. Respirology, 2019,24(11):1053-1062.
- [4] KIRST ME, BAKER D, LI E, et al. Upper versus lower airway microbiome and metagenome in children with cystic fibrosis and their correlation with lung inflammation[J]. PLoS One, 2019,14(9):e0222323.
- [5] 吴宇,武维屏.武维屏诊治支气管扩张症临证思路[J].北京中医药,2021,40(6):595-597.

#### TCM master HONG Guang-xiang's experience of warming therapy for bronchiectasis in stable stage

LI Miao-miao, XIE Rong-fang, HUANG Chun-yan, LAN Zhi-hui

(收稿日期:2023-04-27)

# 慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌状态的病机与治疗策略

王 冰<sup>1</sup> 樊茂蓉<sup>1</sup> 李广森<sup>2</sup> 石 霞<sup>3</sup> 张海艳<sup>3</sup> 苗 青<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院西苑医院肺病科, 北京 100091; 2. 中国中医科学院, 北京 100700; 3. 北京中医药大学, 北京 100029)

**【摘要】**气道黏液高分泌是慢性气道炎症性疾病的基础病理生理及临床特征, 中医通常从“痰饮”来认识气道黏液高分泌, 病机本虚标实, 本虚乃肺脾肾三脏为主的气血阴阳不足, 标实为痰、瘀、气、水等病理因素壅滞于内, 治疗时不可见痰只治痰, 需辨明虚实、气血、阴阳, 祛邪与培补共奏, 从而改善慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌状态。

**【关键词】**慢性气道炎症性疾病; 中医药; 气道黏液高分泌; 治疗策略

DOI: 10. 16025/j. 1674-1307. 2023. 08. 006

慢性气道炎症性疾病主要包括支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、囊性纤维化(CF)以及支气管扩张症(BE)等。气道黏液高分泌是慢性气道炎症性疾病最重要的临床病理生理特征之一, 其主要临床表现是慢性咳嗽、咳痰<sup>[1]</sup>。气道黏液高分泌可增加慢性气道炎症性疾病的发生及加重风险、住院率及死亡率, 降低生活质量<sup>[2-5]</sup>。

中医学将气道黏液高分泌状态归为“痰饮”范畴<sup>[6]</sup>, 包括“肺痈”“肺胀”“咳嗽”“肺痿”“喘证”等在内的其他肺系疾病也应涵盖其中。气道黏液高分泌的病理产物及致病因素即“痰”, 包括痰的生成及排出异常。有形之痰发为咳、痰之症, 或为无形之痰伏于体内, 外邪引动诱发喘、哮之病。笔者查阅文献, 并结合实验研究及临床研究成果, 探讨气道黏液高分泌的病机及治疗策略。

## 1 慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌状态成因

人体自身可产生一定量的气道黏液, 这些生理性的黏液可以清除吸入气道的颗粒、粉尘以及病原微生物, 由此可保护、润滑呼吸道, 但是若由病理因素导致气道黏液分泌过多, 则会损害气道纤毛清除功能, 气道的局部防御功能也因此受损, 这是导致反复呼吸道感染、气道内定植菌难以清除的原因之一, 可以造成通气以及换气功能障碍<sup>[7]</sup>。由于气道黏蛋白的过多分泌, 杯状细胞增大并加重气道的

阻塞, 导致阻力升高, 增加细菌的长期定植的概率, 引起持续的炎症刺激, 也会反过来加重气道黏蛋白的分泌, 这是一个恶性循环过程; 黏液引起的临床症状主要为咳嗽、咳痰, 在疾病的后期逐渐出现呼吸困难。远端气道出现黏液滞留, 机化形成黏液栓, 造成气体潴留在肺泡无法呼出, 日久形成远端肺组织局限性的肺气肿、肺大疱<sup>[8-10]</sup>。无论是黏液栓还是动态高充气, 均可导致呼吸困难, 进而出现呼吸衰竭, 甚至死亡。针对气道黏液高分泌的慢性气道炎症性疾病, 单纯的抗炎治疗是不够的, 祛痰治疗有助于缓解临床症状, 减轻气道炎症反应, 缓解气道狭窄痉挛, 延缓肺功能快速下降。

## 2 气道黏液高分泌的中医病机

### 2.1 痰饮、血瘀、气滞、水停, 实邪为标

“痰饮内伏”是慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌状态的核心病机, 阳虚阴盛、本虚标实为主要特点。肺系疾病主要的病理因素为痰饮的形成, 产生气道黏液高分泌的表现, 支气管哮喘的气道黏液高分泌多从“痰饮内伏”认识<sup>[11-12]</sup>。从肺通调水道理论出发认识气道黏液高分泌, 也与“痰饮”内生, 水道不利, 水湿停聚相关<sup>[13]</sup>。COPD稳定期患者咳嗽、咳痰、痰量多色白质稀或泡沫状等气道黏液高分泌的临床表现, 符合中医痰饮证的临床特征<sup>[14]</sup>。COPD气道黏液高分泌病机虚实夹杂, 痰浊、水饮、

**基金项目:**中国中医科学院科技创新工程面上项目(CI2021A01101, CI2021A01103, CI2021A01105); 首都临床特色应用研究项目(Z181100001718119)

**作者简介:**王冰, 女, 40岁, 硕士, 副主任医师。研究方向: 中医药防治呼吸系统疾病。

**通信作者:**苗青, E-mail: miaoqing55@sina. com

**引用格式:**王冰, 樊茂蓉, 李广森, 等. 慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌状态的病机与治疗策略[J]. 北京中医药, 2023, 42(8): 838-840.

血瘀为主要病理因素,肺、脾、肾三脏失调乃基础病机,肝失疏泄为其重要环节,心气亏虚、瘀血阻滞为常见病机<sup>[15]</sup>。有观点认为儿童稳定期 BE 存在气道黏液高分泌,定病位为肺、脾,多正气已虚,而顽痰仍存,且久病多瘀,顽痰旧血贯穿始终<sup>[16]</sup>。

## 2.2 肺、脾、肾气血阴阳,脏虚为本

痰与饮的产生责之肺、脾、肾三脏的功能失调,肺主通调水道,直接参与痰饮的生成;而脾主运化、升清,脾不散津,停滞而成痰成湿。韩明向<sup>[17]</sup>认为肺系疾病病机为阳虚阴盛,主要的病理因素为痰饮的形成,故而产生气道黏液高分泌的表现。傅慧婷等<sup>[18]</sup>认为脾主运化、脾主升清、主肌肉、在志为思、四季脾旺不受邪,脾的功能异常可影响痰饮的生成和输布,主张从肺脾相关理论来认识气道黏液高分泌的中医机制。马建岭等<sup>[15]</sup>认为 COPD 稳定期病机以肺脾两脏虚损、痰浊阻肺证更为常见。笔者认为存在气道黏液高分泌状态的 BE 患者,大多存在气虚,或因热盛而伤阴液,导致痰黏胶着难出,伴口干、咽燥等阴伤症状;或因气虚及阳、脾肾不足而更生痰浊,可见痰多质稀、倦怠、畏寒、便溏等阳虚表现,而无论是痰的排出异常,还是痰的生成过多,都是存在气道黏液高分泌状态的外在表现<sup>[19]</sup>。

## 3 气道黏液高分泌状态的中医药治疗策略

### 3.1 气道黏液高分泌的治疗要点——“治痰又不止于痰”

“病痰饮者,当以温药和之”,重点在“和”字,并非一味温化。符丽等<sup>[11]</sup>治疗支气管哮喘气道黏液高分泌的思路为温阳之中视病情酌加以消、行、导、开之法;赵文瀚等<sup>[12]</sup>认为哮喘的核心问题在于痰饮内伏,治疗温阳化饮为主,调补脾肾为辅。同样,吴清原等<sup>[20]</sup>认为,祛“痰”当以调动肺气驱邪外出、调脾气以助后天、调肾气以固先天,升清降浊以消痰饮。刘智霖等<sup>[15]</sup>强调以清肺化痰、温肺化饮、益气健脾、补肾纳气为主,同时辅以疏肝理气运脾、益气活血化痰,与此同时再辅以针灸、推拿等中医特色治疗方法。张题培等<sup>[16]</sup>认为在治疗稳定期 BE 患儿时,应从“窠囊”理论认识该病,治疗不能一味补虚或一味清热,需清补肺脾气阴,祛顽痰旧血,既降低气道黏液高分泌状态,以杜绝生痰之源,又可修复黏液纤毛清除功能,促使痰液排出体内。

可见,气道黏液高分泌的治疗之法虽不离治痰,却不止于治痰,更具特色的是通过干预多种病理因素、调治失衡的脏腑功能,以减少气道黏液高分泌的状态,凸显中医学的辨证论治优势。

### 3.2 痰饮、瘀血、气壅,数个病理因素同治

慢性气道炎症性疾病的气道黏液高分泌状态

与“痰饮”的关系密切,痰既是病因,也是病理产物,痰易生难消,是治疗慢性气道炎症性疾病的难点。痰饮的病机特点为阳虚而阴盛,常因体质的不同而寒化或热化,或寒痰阻肺,或痰热壅盛,或痰浊内阻;亦可日久生瘀血,痰饮与瘀血互为因果,循环往复。肺气壅滞,则气不化水,水湿郁积于上而成痰,痰饮又致气机升降异常,出现痰气交阻。痰饮、瘀血、气壅,多种病理因素共同作用,导致气道黏液壅滞于内,而宿痰内伏,若遇外感、饮食、劳倦、情志、体虚病后等因素,则疾病反复,迁延不愈,遂成慢性。如痰白、畏寒,舌苔白,属寒痰阻肺者,以小青龙汤、苓甘五味姜辛汤、通宣理肺丸等温化寒痰,用药常选干姜、半夏、细辛、茯苓、陈皮、杏仁、苏叶、炙麻黄、旋覆花等,咳重者加紫菀、冬花、炙百部及白前;有痰黄、发热、喘息、苔黄等痰热壅盛者,以千金苇茎汤、清金化痰汤、宣白承气汤等,常选芦根、黄芩、冬瓜仁、鱼腥草、竹沥、瓜蒌、浙贝、桑白皮、前胡等,大便难者常加大黄、厚朴、枳实,喘息重者常用穿山龙、地龙、石韦、葶苈子;痰黏难出者,加软坚散结之海浮石、皂角刺等;口唇紫绀、舌暗、爪甲紫暗、胸部刺痛等瘀血内停阻滞肺络者,方选桂枝茯苓丸、血府逐瘀汤、补阳还五汤等,药选牡丹皮、赤芍、桃仁、红花、丹参、当归、姜黄、威灵仙等,伴气虚者加生黄芪,肢肿者加益母草、泽兰、茯苓皮等;如有胸胁胀满,善太息,暖气,腹胀等气机壅滞之象,方选四磨汤、半夏厚朴汤等,用药以厚朴、枳壳、佛手、香附、苏梗、川芎、大腹皮、槟榔等,合并血瘀者加郁金、三七粉等,所谓“气顺则一身之津液亦随气而顺矣”。临床中辨明痰、瘀、气、水等邪气是为关键,有无数邪合病,亦需兼顾。

### 3.3 补气、温阳、益阴,变理肺脾肾阴阳

久病咳喘,肺虚为始,久及脾肾,正虚不运,痰瘀内生互结,日久成积,复损正气。正虚者,常见气虚、阳虚或气阳两伤,或可阳损及阴,至阴阳两虚或气阴两虚。气虚者,常为宗气不足,宗气来源于自然界清气与水谷精气,其产生有赖于肺气的宣发肃降及脾气的运化之能,主要有行气血、资元气、分营卫等生理功能,若宗气不足,一则营卫不和,反复易感,二则心肺之气下陷,动则喘甚,选方以补中益气汤、升陷汤等,君药为黄芪,该药补脾肺之气,既可补大气之虚损,又可宣发卫气,防御外邪,还可升举脾阳,寓培土生金之意,使气血生化有源。痰饮者,总属阳虚阴盛,津液不化而成。初期肺气虚,气不布津,津液凝聚为痰;逐渐波及脾肾,脾气阳亏虚,运化失职;肾气阳不足,蒸化失司,则痰饮内生;故临证常以温阳化饮,阳得温需温煦脏腑,尤以脾肾



二脏为主,选方常以肾气丸、加减二仙汤、阳和汤、理痰汤等为主,药选附子、仙茅、仙灵脾、干姜、鹿角胶、补骨脂、芡实、茯苓、肉桂、黑芝麻等,痰多者加半夏、白芥子、陈皮等;痰饮若化热,则易伤阴液,导致痰黏胶着难出,伴口干、咽燥等阴伤症状,颇有阴虚痰饮之意,此时,需兼顾养阴,临证常用麦门冬汤、生脉饮、以党参、麦冬、五味子、天冬、百合、生地黄等;或肾精阴血不足,兼有痰邪,而致“气短似喘、呼吸急促”者,可阴中求阳,方选金水六君煎,药予大剂量熟地黄、当归,或加山茱萸、龟板等。总之,调理脏腑之气血阴阳,针对气道黏液高分泌状态的“痰”之“生”“化”“排”各个环节,燮理肺脾肾三脏。

同时在多种慢性气道炎症性疾病的治疗过程中,常常会使用全身或吸入糖皮质激素,大多数学者认为糖皮质激素具有“纯阳”之性,类似于温阳药,故容易出现劫真阴或阴阳两虚的情况,甚至出现相火妄动,临证常选引火汤、封髓丹等方引火下行,药选如熟地黄、麦冬、五味子、巴戟天、肉桂、牛膝、黄柏、知母等,制衡阴阳。

#### 4 小结

气道黏液高分泌是慢性气道炎症性疾病的基础病理生理及临床特征,如何预防气道黏液高分泌的形成,以及因其导致的慢性气道炎症性疾病的发生和反复急性加重,是中医药的优势所在。中医通常从“痰饮”来认识气道黏液高分泌,病机本虚标实,本虚乃肺脾肾三脏为主的气血阴阳不足,标实为痰、瘀、气、水等病理因素壅滞于内,治疗时需辨明虚实、气血、阴阳,祛邪与培补共同奏效,从而改善慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌状态。

#### 参考文献

- [1] 黄绍光,康健,林江涛,等.慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2015,38(10):723-729.
- [2] DE MARCO R, ACCORDINI S, CERVERI I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007,175(1):32-39.
- [3] YAMANE T, HATTORI N, KITAHARA Y, et al. Productive cough is an independent risk factor for the development of COPD in former smokers[J]. Respirology, 2010,15(2):313-318.
- [4] HOGG JC, CHU FS, TAN WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007,176(5):454-459.
- [5] KUYPER LM, PARÉ PD, HOGG JC, et al. Characterization of airway plugging in fatal asthma[J]. Am J Med, 2003,115(1):6-11.
- [6] 何文娟,敖素华.中医药治疗气道黏液高分泌研究进展[J].河南中医,2018,38(12):5.
- [7] 罗琳.炎症因子通过 Cosmc 改变气道黏液糖基化的研究[D].重庆:重庆医科大学,2021.
- [8] MA J, RUBIN BK, VOYNOW JA. Mucins, Mucus, and Goblet Cells[J]. Chest. 2018,154(1):169-176.
- [9] BONSER LR, ZLOCK L, FINKBEINER W, et al. Epithelial tethering of MUC5AC-rich mucus impairs mucociliary transport in asthma[J]. J Clin Invest, 2016,126(6):2367-2371.
- [10] HOGG JC, PARÉ PD, HACKETT TL. The Contribution of Small Airway Obstruction to the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Physiol Rev, 2017,97(2):529-552.
- [11] 赵文翰,许坚,符丽.基于痰饮理论治疗支气管哮喘气道黏液高分泌的思路探索[J].辽宁中医杂志,2021,48(5):68-70.
- [12] 赵文翰,许坚,符丽,等.支气管哮喘气道黏液高分泌从痰饮论治的探析[J].中国中医急症,2021,30(2):282-285.
- [13] 李敏艳,马锦地,张蓝熙,等.基于“肺通调水道”探讨气道黏液高分泌在慢性阻塞性肺疾病中的意义[J].中华中医药杂志,2021,36(4):2265-2268.
- [14] 马建岭,席宁,史利卿.以中医痰饮病机理论探讨慢性阻塞性肺疾病稳定期气道黏液高分泌机制及治疗方法[J].北京中医药大学学报(中医临床版),2012,19(3):37-39.
- [15] 刘智霖,史利卿,马建岭,等.慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌脏腑相关病机及证治探讨[J].世界中医药,2022,17(9):1316-1321.
- [16] 张题培,宋桂华,张岩,等.基于“窠囊”理论论治儿童稳定期支气管扩张症[J].天津中医药,2021,38(6):769-772.
- [17] 陈炜.韩明向运用温法辨治慢性咳嗽的学术思想及经验研究[D].南京中医药大学,2016.
- [18] 傅慧婷,余小萍.肺通调水道功能与气道黏液高分泌[J].新中医,2013,45(3):5-7.
- [19] 王冰,袁沙沙,樊茂蓉,等.中医药改善支气管扩张症稳定期患者气道黏液高分泌状态的优势[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(24):208-212.
- [20] 吴清原,李晓丹,孙增涛.基于线粒体功能探讨中医药“治痰先治气”理论治疗慢性阻塞性肺病气道黏液高分泌的生物学基础[J].辽宁中医杂志,2023,50(06):71-73.

### Discussion on pathogenesis and treatment strategy of hypersecretion of airway mucus in chronic airway inflammatory diseases

WANG Bing, FAN Mao-rong, LI Guang-sen, SHI Xia, ZHANG Hai-yan, MIAO Qing

(收稿日期:2023-05-14)