近二十年激素依賴型哮喘中醫治療研究進展

Research progress in the last two decades in the treatment of steroids-dependent asthma with Chinese medicine

胡杰輝　*HU Jiehui*

（香港大學中醫藥學院）

[摘要]　支氣管哮喘目前無根治方法，激素使用仍是本病一線防治藥物，但是大量長期應用激素治療，哮喘症狀獲得緩解的同時也常常伴有腎上腺皮質功能減弱，臨床上有部分哮喘者，常因徹停激素，導致哮喘發作或加重，病情反復，惡性循環，形成激素依賴型哮喘（steroid-dependentasthma，SDA），目前臨床治療上屬於難治性哮喘，已經成為中、西醫臨床者關註和研究的一大課題。通過文獻發現西醫主要使用白三烯受體拮抗劑如舒利迭聯合順爾寧、興奮劑沙丁胺醇、免疫抑制劑甲氨喋呤、環孢素及利多卡因、紅黴素等方法治療。西醫藥物治療有較多的副作用，中醫治療激素依賴型哮喘有較大優勢，副作用較少，發揮中醫治療特色對病、證、人、時有不同處理方法。認為激素依賴型哮喘病機不但有痰瘀，更有藥毒，損傷人體正氣，總體為寒熱錯雜，陰陽虧虛為主。根據不同中醫臨床家經驗有效的處方較多，如烏梅丸、柴樸平喘合劑、參蛤散、篶蠶射貝湯、知柏地黃丸、金匱腎氣丸、金水六君煎、當歸芍藥散等。治療目標均以減低激素使用量然後逐漸撤退激素，減輕哮喘發作率、減輕哮喘症狀、改善呼吸肺功能。

[關鍵詞]　激素依賴型；哮喘；三步序貫法；中醫

1　中醫治療與研究綜述

中醫治療方法主要以辯證理論不同、個人臨床經驗、實驗研究及臨床研究等產生很多治療激素依賴型哮喘的方案，其中研究較為深入的是崔紅生的三步序貫法，從2006年至今有14年治療經驗，有許多動物實驗研究及臨床研究，在專病上有較深造詣，值得後學者應用到臨床。現分列各個治療方案，分別綜述如下。

1.1　專方治療

楊碩、武維屏[1]對烏梅丸治療激素依賴型哮喘進行探析，在多年臨床與實驗研究的基礎上，提出風盛氣逆，痰阻血瘀與氣道炎症反應直接相關。腎陰虧損，虛風內動，陰傷及陽，寒熱錯雜，痰瘀互阻是激素依賴型哮喘的基本病機特點。符合寒熱錯雜，虛實相兼的病理特點，用烏梅丸加減治療獲得較好療效。

崔紅生[2]在論述烏梅丸治療激素依賴型哮喘的療效機理及臨床運用中，認為激素依賴型哮喘病機是本虛以肝腎陰虛為主；標實則以風、火、痰、瘀為主，其中尤以風盛最為顯著，「風依於木，木鬱則化風」（《類證治裁》），肝陽化風或陰虛風動，風火相煽，風痰夾瘀上繞，風搖則鐘鳴，故哮喘越發越重。因此陰虛風動，寒熱錯雜可為激素依賴型哮喘的基本病機特點。用烏梅丸寒熱並用，標本兼顧，使得陰陽歸於平和，機體神經-內分泌-免疫網路系統重獲穩態，而激素亦得以撤除，哮喘得以控制。

龔曉輝[3]柴樸平喘合劑治療激素依賴型哮喘療效觀察，40例長期需要強的松，維持量每天20~35mg，最短1.5-4年，用柴璞平喘合劑，結果激素完全撤除6例，佔15.0%；激素大部分撤減13例，佔32.5%，激素部分撤減15例，佔37.5%；完全無效6例，佔15%。經3個月的撤減治療後，患者的肺功能有不同程度的改善，FEV1%均值由55.9%增至62.3%。

程文章[4]用參蛤散加味治療激素依賴型哮喘的效果分析，治療方法用參蛤散加味的藥組成（蛤蚧兩對除去頭與足，人參15g、甘草15g、黃耆60g、山藥60g、紫皮胡桃60g、生桃仁24g、肉桂12g、沉香12g、白果30g、半夏30g、白皮30g）將上述藥物研成粉末，取此藥粉溫水送服，每次服6g，每日3次，連續用藥8個月為一個療程，用藥4個月後，可逐漸減少激素類藥物的用量，直至完全停用。在患者完全停用激素類藥物後，可逐漸減

香港註冊中醫學會　版權所有　Copyright HKRCM All Rights Reserved

少參蛤散加味的用量。在用藥6個月後，可逐漸減少每日服藥的次數，直至停藥。結果38例激素依賴型哮喘患者中,評定為治愈的患者有18例,為有效的患者有19例,為無效的患者有1例,本組患者治療的總有效率為98.37%。

周欣雨[5]篦蠶射貝湯治療激素依賴型哮喘23例,治療方法停用激素,以篦蠶射貝湯替代治療(全瓜蒌各20g，僵蠶，浙貝母各15g，細辛5g，辛夷花、射干、地龍、甘草各10g，半夏12g，紫苑20g等）1劑/d，分4次服用，飯後和睡前口服。功能恢復期改為丸劑治療每日三次，每次六粒，之後逐漸遞減。結果臨床替代控制13例，功能恢復5例，臨床治愈3例，無效2例，總有效率91.31%。

吳孝田[6]六味地黃丸合參蛤散治療42例激素依賴型哮喘，對照組39例予正規氣霧劑治療，同時根據患者對激素的依賴程度，每日予強的松20~30mg，口服，並在治療過程中根據病情逐漸減少強的松用量。治療組42例在此基礎上加用六味地黃丸合參蛤散:生地、懷山藥、茯苓、黨參各150g，山萸肉、丹皮、澤瀉各100g，蛤蚧2對。治療2個月對比。結果治療組顯效31例，有效9例，無效2例；顯效率73.8%，總有效率95.2%。對照組顯效20例,有效2例,無效9例;顯效率51.3%,總有效率56.4%。兩組治療的顯效率、總有效率比較有顯著意義(P<0.05)

柯朗虹[7]補腎益氣湯輔助治療激素依賴型哮喘觀察短期療效及安全性，90例激素依賴型哮喘，隨機分觀察組合對照組各45例,兩組均有潑尼鬆治療,觀察組加用補腎益氣湯(黃芪30g,生地20g,淫羊藿20g,烏梅10g。腎陽虛者加製附子15g，乾薑10g；痰多者加制半夏10g，陳皮10g；痰熱者加魚腥草30g，黃芩10g。）加水煎至400mL共1劑，分2次服用，共服3個月。結果觀察組痊愈34例，顯效7例，無效4例，總有效率91.11%。對照組22例痊愈，顯效7例，無效11例，總有效率75.56%。兩組臨床療效觀察有明顯差異，觀察組比對照組高（P<0.05）。

2　三步序貫法的研究綜述

三步序貫法是北京中醫藥大學東直門醫院呼吸科主任醫師崔紅生教授提出用以治療激素依賴型哮喘的方案，是目前對激素依賴型哮喘綜合研究最深入的一個方案。主要根據激素的使用量，分為三步，第一步陰虛火旺證（撤前1-2周）用知柏地黃丸合金水六君煎，第二步陰陽兩虛證（撤中3-7周）用烏梅丸，第三步腎陽虧虛（撤後8-9周）用金匱腎氣丸合當歸芍藥散。有關於三步序貫法的文獻綜述如下：

2.1　實驗研究

2006年崔紅生教授觀察三步序貫法對激素干預後哮喘大鼠模型血清IL-4、IL-5、IFN-γ含量及其肺組織mRNA表達的影響。與哮喘模型組和激素干預組比較,三步序貫組IL-4的血中含量和肺組織中mRNA的表達在各個時段均有顯著性降低(P<0.01),而IFN-γ的血中含量和肺組織中mRNA的表達在各個時段均有顯著性升高(P<0.01),與普米克令舒組比較,在治療第2周末,二者無統計學意義(P>0.05);在第7、9周末皆有極顯著性差異(P<0.01)[8]。

2007年崔紅生教授觀察三步序貫法對激素干預後哮喘大鼠模型HPA軸功能的影響。結果：與哮喘模型組比較，經過激素（地塞米松）長期干預後，激素干預組、第一、二、三步方組以及普米克令舒組在第7、9周末，其血漿CRH、ACTH和COR含量呈普遍下降，其中尤以激素干預組下降最為顯著（P均<0.01）。與激素干預組比較,三步序貫組在第7、9周末其血漿CRH、ACTH和COR含量明顯升高(P<0.05,P<0.01)，與哮喘模型組比較,二者之間均無顯著性差異(P均>0.05)。三步序貫法對激素干預後哮喘大鼠模型HPA軸功能具有明顯的恢復作用[9]。

2007年觀察三步序貫法對激素干預後哮喘大鼠模型肺功能的影響。三步序貫組能夠明顯降低激素干預後哮喘大鼠模型的氣道阻力,提高MVV、FVC、FEV1和PEF功能,在撤減激素動態變化過程中其療效具有增強趨勢，在第7、9周末與正常對照組比較均無顯著性差異。由此可見，三步序貫法對激素干預後哮喘大鼠模型肺功能具有明顯改善作用[10]。

2016年崔氏學生秦芳芳、程涓研究三步序貫法對哮喘大鼠氣道重塑激素干預模型支氣管肺組織病理形態學

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCM All Rights Reserved

的影響。結果發現，光鏡下肺組織HE染色，三步序貫組炎症反應明顯減輕，光鏡下Masson三色染色，氣道重塑組肺間質膠原纖維大量沉積，地塞米松干預組激素撤減過程中亦出現膠原纖維沉積增多，而三步序貫組及普米克令舒組較以上2組明顯少。結論三步序貫法能夠明顯減輕哮喘模型大鼠支氣管肺組織病理形態學方面的炎性改變，從而對氣道重塑起到阻抑作用[11]。

崔紅生[12]觀察中藥三步序貫法對激素撤減過程中哮喘氣道重塑模型大鼠肺泡灌洗液內TGF-β1/Smad信號通路相關指標濃度的影響。結果發現，在撤減過程中，與正常對照組比較，氣道重塑組和地塞米松組TGF-β1/Smad濃度均升高（P<0.05），Smad3顯著升高（P<0.01），samd7濃度降低（P<0.05），與地塞米松組比較，三步序貫組TGF-β1/Smad及Smad3濃度降低（P<0.05），Smad7濃度升高（P<0.05）。

2.2 臨床研究

崔紅生[13]觀察激素依賴型哮喘患者撤減激素過程中的證候學變化及三步序貫法對臨床的療效。將80例患者隨機分配為治療組和對照組各40例，對照組給予普米克都保，每次400ug，每日吸入兩次；治療組在對照組治療基礎上，按證候不同分別給予相應方劑口服，每次100ml。每日兩次。兩組療程均12周。結果發現病程方面，陰陽兩虛和腎陽虧虛證患者其病程較長，與陰虛火旺證患者比較，有明顯差異（P<0.01）。在激素撤減之前（撤前），兩組患者3種證候均存在，以陰虛火旺佔多數，治療後（撤後）以腎陽虧虛居多。治療前、治療第2周末兩組證型之間比較無明顯差異（P>0.05），治療6周末兩組證型比較有統計學意義（P<0.05）。主要體現在治療組陰虛火旺患者較對照組明顯減少；治療後（撤後）兩組證型比較有明顯差異（P<0.05）主要體現在陰虛火旺證患者較對照組明顯減少，腎虛證候消失的例數比對照組明顯增多。兩組陰虛火旺證患者肺功能比較，與治療前比較，治療後兩組FEV1，FEV1/FVC和PEF均顯著升高 （P<0.01）；兩組治療後比較，差異無統計學意義（P>0.05）。

崔紅生[14]三步序貫法對激素依賴型哮喘患者下丘腦-垂體-腎上腺皮質軸功能及糖皮質受體的影響。隨機數字表分組治療組29例和對照組26例，治療組用三步序貫方煎劑每次100ml，每日2次口服，同時給予普米克都保200μg，每日2次吸入。對照組予普米克都保（布地奈德粉吸入劑，100μg/吸），每次400μg，每日2次吸入。兩組療程均12-14周。結果三步序貫法能夠恢復激素依賴型哮喘患者被抑制的下丘腦-垂體-腎上腺皮質軸功能，上調外周血單個核細胞、糖皮質激素受體水平，從而具有減輕全身性不良反應，增強糖皮質激素的敏感性，減輕激素依賴的作用。

田彥[15]三步序貫法對激素依賴型哮喘患者TGF-β1/Smad信號通路及肺功能的影響，對86例激素依賴型哮喘的陰虛火旺型患者進行臨床研究，分為治療組45例，對照組41例。治療組干預方式：撤減前期為第一步方顆粒，觀察期為2周，撤減中期為第二步方顆粒，觀察期為3個月，撤減後期為第三步方顆粒，觀察期為2周，每次1袋，每日2次，口服；對照組干預藥物為布地奈德粉吸入劑400μg/吸，每日2次吸入。結果：兩組干預後，血清內TGF-β1、Smad2、Smad3濃度均較干預前顯著降低(P<0.01),Smad6、Smad7濃度則均較干預前顯著升高(P<0.01)，常規痰上清液內TGF-β1、Smad2濃度均較干預前顯著降低（P<0.01），肺功能FEV1%、FEV1/FVC%均較干預前顯著升高（P<0.01），兩組上述指標干預後比較，差異無統計學意義。

3 討論

中醫一般治療週期在12周時間，如用药時間短或不聽從醫囑使用激素，則效果不能顯著，治療目標是逐漸撤退激素的劑量及次數，緩解哮喘的症狀，減輕氣管及肺部炎症。不同醫家有個人臨床經驗，如烏梅丸根據寒熱錯雜的病機治療，參蛤散加味根據肺腎虧虛病機治療等。而研究較為深入的崔氏三步序貫法從實驗及臨床觀察中發現出控制哮喘的症狀及激素的使用可能與IL-4、IL-5降低、IFN-γ、CRH、ACTH和COR、恢復下丘腦-垂體-腎上腺皮質軸功能、Smad2、Smad3降低、Smad6、Smad7升高、降低氣管阻力，減輕氣管炎症等相關。三步序貫法使用的三方均對激素依賴型哮喘有改善作用，但效果最明顯的是在三步序貫法中依證型變化使用。

Copyright HKIRCM All Rights Reserved

三步序貫法治療下服用第二周效果未見理想，一般在第7-9周效果顯著，12周治療效果基本和普通無哮喘組功能一致。臨床證明明顯改善哮喘症狀，氣管通氣FEV1/FVC和PEF均顯著升高，減少激素的耐藥性，提高激素敏感性。治療效果與普米克都保無明顯差異，值得中醫臨床工作者廣泛使用及推廣。

參考文獻

[1] 楊碩, 武維屏, 崔紅生. 烏梅丸治療激素依賴型哮喘探析[J]. 中醫藥學刊, 2005，(3).

[2] 崔紅生, 範紅玲, 武維屏. 烏梅丸治療激素依賴型哮喘的療效機理及臨床運用[J]. 北京中醫藥大學學報, 2000，(5).

[3] 龔曉輝，姚傑良，劉福文等. 柴樸平喘合劑治療激素依賴型哮喘臨床觀察[J] .實用中醫藥雜志，2000，(5).

[4] 程文章, 用參蛤加味散治療激素依賴型哮喘的效果分析[J]. 當代醫藥論叢, 2015，(6).

[5] 周欣雨. 蔞蠶射貝湯治療激素依賴型哮喘23例[J]. 湖北中醫雜志, 2004，(3).

[6] 吳孝田. 六味地黃丸合參蛤散為主治療激素依賴性哮喘42例——附單用西藥治療39例對照[J]. 浙江中醫雜志, 2005，(10).

[7] 柯朗虹, 曹志東, 楊美艷. 補腎益氣湯輔治激素依賴性哮喘短期療效及安全性觀察[J]. 實用中醫藥雜志, 2019，(2).

[8] 崔紅生, 楊碩, 任傳云, 等. 三步序貫法對激素干預后哮喘大鼠模型肺組織GR mRNA表達的影響[J]. 中國中醫基礎醫學雜志, 2006,(4).

[9] 楊碩, 崔紅生, 何豐華, 等. 三步序貫法對激素干預后哮喘大鼠模型HPA軸功能的影響[J]. 中華中醫藥雜志, 2007,(3).

[10] 崔紅生, 龐寶森, 楊碩, 等. 三步序貫法對激素干預后哮喘大鼠模型肺功能的影響[J]. 中國中醫基礎醫學雜志, 2007,(2).

[11] 秦芳芳, 程涓, 崔紅生, 等. 三步序貫法對哮喘大鼠氣道重塑激素干預模型支氣管肺組織病理形態學的影響[J]. 北京中醫藥大學學報, 2016,(8).

[12] 田彥, 崔紅生, 秦陽, 等. 三步序貫法對激素撤減過程中哮喘氣道重塑模型大鼠肺泡灌洗液內TGF-β1/Smad信號通路相關指標濃度的影響[J]. 北京中醫藥大學學報, 2018,(6).

[13] 崔紅生, 徐光勛, 任傳云, 等. 激素依賴型哮喘撤減激素過程中的證候學變化及三步序貫法臨床療效觀察[J]. 中醫雜志, 2008,(10).

[14] 崔紅生, 徐光勛, 王碩仁, 等. 三步序貫法對激素依賴型哮喘患者下丘腦-垂體-腎上腺皮質軸功能及糖皮質激素受體的影響[J].中華中醫藥雜志, 2008，(11).

[15] 田彥, 崔紅生, 張鑫. 三步序貫法對激素依賴型哮喘患者TGF-β_1/Smad信號通路及肺功能的影響[J]. 中華中醫藥雜志, 2019，(9).

（編委：陳雷審校2020.10.30）

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved