

活血化瘀药参与治疗小儿肺炎相关作用机理的研究进展

王 帅 戎 萍

(天津中医药大学第一附属医院儿科, 天津 300381)

摘 要 小儿肺炎是儿科临床常见的呼吸系统疾病,近年来中医药在治疗小儿肺炎方面取得了很好的疗效,其中活血化瘀药的功效已被临床实践所证实,并被广泛应用。研究表明,活血化瘀药参与治疗小儿肺炎作用机理广泛,主要包括:抑制炎症反应、改善肺功能、抑制致病微生物、改善肺微循环、减少肺损伤、抗肺纤维化等。虽然活血化瘀药参与治疗小儿肺炎相关作用机理的研究已取得一定进展,但仍缺乏系统研究及中药在体内的动态抗病毒研究。今后仍需进一步研究分析相关的作用机制,为临床诊疗小儿肺炎,提高患儿的生活质量提供理论依据。

关键词 肺炎;活血化瘀药;药理学;综述;儿童

中图分类号 R285 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2021) 05-0079-04

小儿肺炎属于中医学之“肺炎喘嗽”范畴,因小儿脏腑娇嫩,形气未充,肺常不足,卫外不固,而在此基础上感受外邪发病,是儿科临床上常见的呼吸系统疾病。据统计全世界每年5岁以下儿童死亡人数约760万,而其中因肺炎死亡的有107.1万,成为与早产儿并列导致儿童死亡的首要原因^{[1]1253}。肺朝百脉,主一身之气,肺的生理功能正常,则气的功能才能正常发挥,气机通畅则血流亦通畅,即龚廷贤之《寿世保元》所提“……盖气者,血之帅也,气行则血行,气止则血止,气温则血滑,气寒则血凝,气有一息之不运,则血有一息之不行”。当致病因素作用于肺时,肺的各种生理功能便会发生障碍,随之气不能正常运行,血脉的正常循环出现瘀阻不畅,且小儿的解剖生理特点,如气管、支气管的管腔狭窄,血管丰富,易于充血,纤毛运动差,肺弹力组织发育较差,肺泡数量少,肺部含气量少,易被黏液所阻塞等,这些特点均使肺炎病变过程中易发生微循环障碍而出现血瘀征象^{[1]1254}。故肺炎发生时,理应酌情应用诸如三七、丹参、当归等活血化瘀药,来消散或攻逐体内瘀血,而临床实践也已证实其法治疗小儿肺炎可取得显著疗效,并被广泛应用。近年来国内多家单位对其开展了广泛深入的研究,以阐述活血化瘀药治疗小儿肺炎的作用机理,现将主要的研究结果概述如下。

1 抑制炎症反应

小儿肺炎,尤其是重症肺炎常出现炎症反应,同

时有研究表明,支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae pneumonia*, MPP)的发病机制与炎症反应有关,而MPP是小儿肺炎中比较常见的一种肺炎,支原体作为超抗原,使巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞等炎性细胞浸润,从而促进释放一系列炎性细胞因子,促使病情的发生及加剧^[2]。因此若能抑制住炎症反应、减少炎性渗出、优化炎性因子,便可尽快地消除炎症病灶,促进临床症状的痊愈。李银丹^[3]的研究显示,当联合使用活血化瘀法治疗肺炎时,其疗效及对炎性因子的影响显著,能够有效地改善患者的临床症状及影响炎性因子[脑钠肽、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)],从根本上消除病灶。张俊光等^[4]的研究显示,经过治疗后,对照组与观察组的血清降钙素原(PCT)、白细胞介素-10 (IL-10)、T淋巴细胞比例、IL-6、TNF- α 及hs-CRP水平均较治疗前显著降低,且联合使用活血化瘀药的观察组,治疗后上述指标水平低于仅使用常规西药对症治疗的对照组,可见活血化瘀药能够更好地抑制炎症反应。贺生良等^[5]的研究显示,治疗后联合使用丹参注射液的观察组与采用常规治疗的对照组患儿的诱导痰炎症细胞水平,以及炎性因子水平均得到了改善,且观察组的中性粒细胞、白介素-8 (IL-8)、白介素-17 (IL-17)以及嗜酸粒细胞水平均显著低于对照组。而使用活血化瘀药辅助治疗社区获得性肺炎(*community acquired pneumonia*, CAP)可以有效地降低血液黏稠度,加快血液循环,

增加组织器官供血,促进炎症的局部化和吸收,抑制炎症反应^[6]。梁丽娜等^[7]观察到活血化瘀药,如丹参、桃仁等通过组方汤剂,可有效促进血液循环,减少炎症渗出。周妍卉等^[8]在治疗CAP时,采用活血化瘀法联合清肺化痰方治疗,结果表明,可更加有效地调节炎性介质的抗炎与促炎平衡,治疗后联合使用活血化瘀法组的IL-10、IL-6水平均低于对照组,临床疗效确切。刘晓红等^[9]的研究发现,在医治小儿肺炎的有效验方中添加活血药物,如地龙、红花、丹参、桃仁等,可有效减少气道的炎症反应,促进肺部炎症的散失。

2 改善肺功能

有报道显示,儿童肺炎MPP的中医病机可归纳为“肺络痹阻”,其团队认为该邪毒由口鼻或皮毛而入,化热损伤肺络,而热邪熏蒸炼液炼血,成痰成瘀,从而阻于气道影响正常的肺通气功能,造成一系列肺部功能的改变,其临床上以呼吸道功能不同程度的损伤为主要表现,而又以小呼吸道的损伤更为显著^[10]。因此改善肺功能,对治疗肺炎有较高的价值。有研究资料显示,在辨证的基础上,加入些许活血化瘀药可以有效地改善肺部微循环以及降低血管通透性,减少肺组织的渗出以及机化,从而促进肺功能的恢复^[11]。楚玉波等^[12]的研究结果显示,经过治疗后,对照组与观察组的每千克体质量的潮气量(V_t/kg)、达峰容积比($VPTEF/VE$)、达峰时间比($TPTEF/TE$)水平均显著高于治疗前,且联合使用清肺化痰汤(鱼腥草、虎杖、桃仁、红花等)的观察组显著优于单纯给予阿奇霉素注射液的对照组,表明清肺化痰汤可明显改善大叶性肺炎患儿的肺功能。龚新月等^[6]观察发现,在治疗CAP时,适当地加入活血化瘀类中药,可有效改善肺部循环和降低血管的通透性,从而促进肺功能的恢复。梁丽娜等^[7]研究发现,活血化瘀类药物如桃仁、丹参等具有增加血流速度、降低血管通透性等功效,可有效地促进血液循环,从而改善肺部通气功能。黄伟标^[13]的研究发现,丹参联合盐酸氨溴索治疗小儿肺炎,使肺炎患儿无论在啰音消失、喘憋缓解的时间还是在呼吸、心率降至正常所需的时间方面,都显著优于单用抗生素治疗的对照组,从而表明丹参可通过改善肺部微循环促进啰音的吸收,来帮助患儿恢复通气和换气的功能,使患儿的通气功能得到明显改善。阎田玉等^[14]通过电镜观察化痰汤对早期急性呼吸窘迫综合征(ARDS)动物肺脏的作用发现,活血化瘀药可以通过扩大毛细血管的管径,解除毛细血管的痉挛,改善肺部毛细血管

的血液灌注,从而有利于通气/血流的比率维持正常,减少生理性分流,使血氧分压上升,缓解机体乏氧;另一方面可减轻肺泡的出血、水肿和纤维素渗出,进而利于气体交换,改善肺功能。

3 抑制致病微生物

小儿肺炎的发病,主要病因便是感染各种病原体,引起小儿肺炎的病原种类很多,其中肺炎支原体(MP)、流感病毒IV、呼吸道合胞病毒(RSV)、EB病毒(EBV)和腺病毒(ADV)等是导致呼吸道感染的主要病原体^[15]。故而若能抑制或者清除这些病原体,便可从病因上治疗肺炎,增强患儿的机体免疫,达到扶正祛邪之目的。辛德莉等^[16]的研究发现,以活血化瘀药为主要成分的蛭丹化痰口服液可直接抑制多种致病微生物,其中完全抑制肺炎支原体及呼吸道合胞病毒的最低浓度分别为5.5 mg/mL、2.75 mg/mL,对金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌的最低抑菌浓度分别为220 mg/mL、5.5 mg/mL,对乙型溶血性链球菌、肺炎链球菌的最低抑菌浓度为110 mg/mL。闫田玉等^[17]通过对莪术液的研究,发现该药在体外具有抑制RSV、轮状病毒、副流感病毒的作用。焦扬等^[18]的研究结果显示,部分活血化瘀药不仅可以直接抑制致病微生物,且可有效清除耐药菌的耐药性,当丹参酮溶液与耐药细菌混合培养后,耐药菌可出现最大丢失率为56%的耐药性。其细菌耐药性消失的原理,主要考虑为消除了原有耐药菌的携带质粒带,而质粒是介导细菌产生耐药性的主要原因。

4 改善肺微循环

小儿发生肺炎时,因其肺内压力出现不同程度升高,可造成肺微循环功能异常,故起病后可出现不同程度的发绀,同时肺部X片可见肺部的纹理增多、紊乱、模糊、透亮度降低,可有小片、斑片状的阴影,均提示肺炎发生时其微循环发生障碍。闫田玉等^[17]对呼吸道合胞病毒肺炎的血瘀证实质进行了多项研究,发现活血化瘀药物可以改善肺微循环,增加肺之毛细血管灌注,防治血小板的聚集,改善缺氧,从而可以防止弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的发生。龚新月等^[6]观察到,当应用红花提取物治疗CAP时,治疗组比仅使用抗生素的对照组更能显著降低血白细胞计数、中性粒细胞百分比,且C反应蛋白恢复正常率高于对照组,同时明显减少了肺部炎症的吸收时间,表明活血化瘀药可以明显降低血液黏稠度,加快血液循环,从而改善肺微循环障碍。杜丽芬等^[19]研究发现复方丹参的扩张血管、

改善微循环等作用联合鱼腥草的抗病毒作用,可较快缓解病毒性肺炎的临床症状。孙成相^[20]发现,丹参注射液的主要成分降香、丹参的提纯物能增加毛细血管的开放数目,扩张肺血管,从而改善肺部的微循环。朱淑霞等^[21]观察到丹参可降低毛细血管的通透性,解除支气管痉挛,改善肺部的微循环。刘晓红等^[22]的实验结果发现,用蛭丹化瘀口服液联合罗红霉素治疗MPP,无论是在临床症状改善还是病理改变方面,疗效均优于单用罗红霉素组以及模型组,其作用机制与减少血栓的形成、改善肺部微循环有关。

5 减少肺损伤

5.1 清除体内自由基及毒素 氧自由基的大量产生是造成细胞严重损伤的原因之一,而机体内诸如MPP的急性炎症可导致其增加,引起严重的氧化应激反应和炎症反应,加剧患儿肺部及其他器官的损害。朱淑霞等^[21]观察发现复方丹参可有效中断自由基的连锁反应,减少自由基对身体组织的损伤,抗脂质过氧化,从而促进痊愈。丹参中的主要提取物丹参酮,是一种生物类酮,其能有效革除机体内的自由基以及毒素^[23]。

5.2 提高血清超氧化物歧化酶(SOD)活性 活性SOD是一种能消除生物体内在新陈代谢过程中产生的有害物质的活性物质,同时可以降低血清丙二醛(MDA)的含量以及不良反应的发生率,而MDA可导致细胞毒性的产生,是自由基与脂质过氧化反应的终产物。赵双霞^[23]的研究结果显示,丹参酮可促进机体产生SOD,有效提高SOD的活性,减少体内自由基的产生,从而降低MDA的含量及不良反应的发生率,促进机体恢复健康。

5.3 改良受损微血管细胞的功能和超微形态 张慧等^[24]研究发现,40例重症肺炎患儿经活血化瘀药治疗后,血浆TNF- α 和内皮素-1(ET-1)的含量明显下降,SOD的活性明显上升,认为其机制与改良受损微血管细胞的功能和超微形态有关。

6 抗肺纤维化

特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias, IIPs)即儿童中病因不明的间质性肺疾病,是呼吸系统常见的一种肺部疾病,通常好发于2岁以下的婴幼儿,而肺纤维化是IIPs主要的病理改变^[25]。吕民英等^[26]的研究结果显示,与在常规治疗基础上给予口服乙酰半胱氨酸泡腾片的对照组相比,联合应用丹红合剂的观察组治疗后,IIPs患儿的肺功能各指标水平较高,肺纤维化各指标水平较低,从而

表明活血化瘀药可有效改善患儿的肺功能,优化肺纤维化的指标。巩祥成^[27]的研究显示,MPP患儿的血清一氧化氮(NO)、循环内皮细胞(CEC)、血栓素B₂(TXB₂)等均增高。实验研究证明,反复MP感染的大鼠肺组织中,碱性成纤维细胞生长因子(BFGF)呈阳性表达,动物模型的肺组织中也可见肺间质纤维化的病理改变。从而推测出MPP患儿,其肺间质样改变与促血小板凝集、TXB₂收缩血管、加重炎症反应,最后导致肺微血管内皮细胞损伤有关,且CEC的增高也提示细胞损伤的存在,损伤必引起修复,而组织在修复过程中,使肺血管平滑肌细胞的促BFGF蛋白质释放,刺激成纤维细胞的增生,临床上也表现出反复的咳嗽、发热或喘息等。在应用虎杖合剂佐治MPP后,其临床症状明显改善,且CEC、NO、TXB₂均较常规治疗的对照组显著降低,从而提示活血化瘀药对肺纤维化有积极的治疗作用。王丽娜等^[28]的实验研究亦证实,丹参可能通过抑制TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、核因子 κ B(NF- κ B)等焦亡相关蛋白的表达,从而有效抑制肺泡炎症和控制肺纤维化发展。曹宪姣^[29]的实验结果表明,川芎嗪可以提高小鼠肺组织中的谷胱甘肽(GSH)水平,具有一定的抗氧化作用,并通过抗氧化作用来减轻纤维化进展,另一方面可通过降低转化生长因子(TGF- β)、血管内皮生长因子(VEGF)、IL-6含量以及纤维化肺组织中NF- κ B P65蛋白的表达水平以及纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)蛋白水平,发挥抗纤维化作用,缓解高凝状态和纤维化。

7 结语

小儿肺炎的主要病机为肺气郁闭,肺主气朝百脉,主宣发肃降,肺气郁闭,则气机不利,血行不畅,以致瘀血内生,正如《医林改错》所述“血管无气,必停留而瘀”。血脉瘀阻也反之影响肺的宣发肃降功能,使肺主气功能失职,进而加重了肺气郁闭。故而即使没有出现中医传统辨证的血瘀征象,如口周发青、口唇紫绀或暗红、舌质暗红或青紫、脉涩或指纹青紫而滞等,但从微观辨证(如发现血液黏稠度增高、血液流变学异常等)对小儿肺炎进行常规治疗时,加入丹参等活血化瘀药,同样可取得理想的效果^[30]。且现代研究也已证实活血化瘀药可通过抑制炎症反应、改善肺功能、抑制致病微生物、改善肺微循环、减少肺损伤以及抗肺纤维化等方面促进小儿肺炎的治疗,且临床证实疗效确切。但是目前应用活血化瘀药治疗小儿肺炎的治疗机制仍缺乏系统的研究,应做进一步深入研究。另一方面目前仍缺

乏中药在患儿体内的动态抗病毒研究,因机体在不同的感染时期免疫状态是不同的,因此,用于感染不同时期的中药也应具有不同的侧重点,这对临床的选方用药具有很大参考价值。笔者相信随着科学实验研究的进一步深入以及临床实践能力的进一步加强,必将会使得各有效方药的治疗作用更加明确,使活血化痰药治疗小儿肺炎的理论与临床应用水平达到一个新高度。

参考文献

- [1] 江载芳,申昆玲,沈颖.诸福棠实用儿科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2015:1253.
- [2] 刘洋,李敏,徐佩茹.肺炎支原体肺炎发病机制研究进展[J].临床儿科杂志,2011,29(2):196.
- [3] 李银丹.清肺化痰方联合活血化痰法治疗肺炎疗效及对血清炎症因子水平影响[J].智慧健康,2019,5(18):130.
- [4] 张俊光,黄东华.芪参活血颗粒对肺炎合并脓毒症患儿血清炎症反应的影响[J].天津医药,2017,45(5):510.
- [5] 贺生良,刘金兰.丹参注射液对小儿支气管肺炎炎症因子水平影响[J].当代医学,2014,20(21):130.
- [6] 龚新月,熊燕,漆辉莲.活血化痰法辅助治疗社区获得性肺炎的临床观察[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(19):1.
- [7] 梁丽娜,贺辉.活血化痰汤对儿童肺炎恢复期的临床观察[J].光明中医,2018,33(18):2680.
- [8] 周妍卉,鲁军体.清肺化痰方联合活血化痰法治疗肺炎疗效及对血清炎症因子水平影响[J].陕西中医,2017,38(2):199.
- [9] 刘晓红,林海.温肺化痰定喘法治疗风寒袭肺型小儿病毒性毛细支气管炎的临床研究[J].首都医科大学学报,2013,34(4):587.
- [10] 刘秀秀,姜之炎.从“肺络痹阻”探讨儿童肺炎支原体肺炎肺功能变化[J].吉林中医药,2016,36(4):376.
- [11] 宋春蔚,颜小波.活血化痰法在小儿病毒性肺炎中的应用[J].中国现代药物应用,2007,1(11):60.
- [12] 楚玉波,侯玉灵.清肺化痰汤辅助治疗儿童大叶性支原体肺炎临床疗效观察[J].中国中西医结合儿科学,2019,11(4):347.
- [13] 黄伟标.丹参联合沐舒坦佐治小儿肺炎的疗效观察[J].现代医院,2010,10(1):64.
- [14] 闫田玉,龚明敏,林胡春,等.活血化痰治疗小儿腺病毒性肺炎的机理探讨与电镜观察——附93例小儿腺病毒肺炎合并DIC临床疗效分析[J].中西医结合杂志,1984(3):139.
- [15] 陈红燕.小儿肺炎的常见病原体及其与中医证候类型的关系分析[J].现代实用医学,2015,27(2):240.
- [16] 辛德莉,刘玉华,侯安存,等.蛭丹化痰口服液体外抑制病原微生物的实验研究[J].北京中医,2004,23(1):45.
- [17] 闫田玉,周光延,龚明敏,等.活血化痰法治疗呼吸道合胞体病毒肺炎临床、病理、发病机理的研究[C]//中国中西医结合学会(CAIM).世界中西医结合大会论文摘要集,1997:239.
- [18] 焦扬,郭兆彪,王津.丹参、黄芩及其合剂对耐氨苄青霉素的大肠埃希氏菌和肺炎克雷伯菌的影响[J].中医杂志,2005,46(增刊):302.
- [19] 杜丽芬,赖洁秀.鱼腥草联用复方丹参治疗婴幼儿病毒性肺炎52例[J].实用医学杂志,1999,15(11):942.
- [20] 孙成相.丹参液治疗渗出性肺炎的效果[J].大家健康(学术版),2013,7(14):96.
- [21] 朱淑霞,贾秀红,杨华琴,等.复方丹参辅治重症肺炎30例疗效观察[J].滨州医学院学报,2006,29(1):62.
- [22] 刘晓红,侯安存,辛德莉,等.蛭丹化痰口服液对支原体感染小鼠肺炎的影响[J].中国中西医结合杂志,2003,23(6):441.
- [23] 赵双霞.阿奇霉素序贯疗法联合丹参酮治疗支原体肺炎患儿的效果及抗氧自由基作用[J].中外医学研究,2019,17(10):3.
- [24] 张慧,郭剑超,刘长山,等.活血化痰中药对重症肺炎患儿血细胞因子的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8(5):291.
- [25] 朱琳涵.儿童特发性间质性肺炎的临床及病理特点[J].中国医刊,2017,52(8):7.
- [26] 吕民英,张宏,孟凡威,等.丹红合剂治疗特发性间质性肺炎临床观察[J].光明中医,2019,34(22):3419.
- [27] 巩祥成.虎杖合剂对MP肺炎患儿血清NO、TXB₂及循环内皮细胞的影响[J].山东医药,2002,42(23):40.
- [28] 王丽娜,罗竹,黄小朵,等.黄芪-丹参药对对特发性肺纤维化小鼠肺炎炎症及纤维化的影响[J].中成药,2020,42(6):1600.
- [29] 曹宪姣.川芎嗪对BLM致间质性肺炎小鼠作用机制的研究[D].济南:山东中医药大学,2017.
- [30] 翟文生,琚玮,朱珊.活血化痰药对小儿肺炎的疗效影响[J].河南中医,2002,22(5):37.

第一作者:王帅(1994—),男,硕士研究生在读,研究方向为中医药防治小儿肺系、脑系疾病。
15754347009@163.com

修回日期:2020-12-17

编辑:傅如海