

文章编号: 1005-0957 (2022) 10-1028-04

· 综 述 ·

基于心肺脏腑病机探讨针灸治疗慢性荨麻疹“外治内应”免疫机制

杜娟¹, 黄馨云², 朱均昊¹, 陶吉明², 陆小年¹

(1. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040; 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437)

【摘要】 针灸治疗慢性荨麻疹具有良好的临床疗效。中医学认为慢性荨麻疹属于“风疹”“瘾疹”范畴, 其发病与心肺功能失调密切相关, 是中医脏腑病机“有诸内者形诸外”的典型表现。现代医学多认为慢性荨麻疹具有自身免疫性和变态反应性疾病的特征。研究也发现针灸可通过调节机体免疫、调控炎症反应等改善慢性荨麻疹的临床症状。该文将基于中医心肺脏腑病机, 探讨针灸治疗慢性荨麻疹“外治内应”免疫应答现代科学内涵, 为针灸治疗慢性荨麻疹技术优化及应用奠定理论基础。

【关键词】 针灸疗法; 荨麻疹; 病机; 免疫机制; 研究进展; 综述

【中图分类号】 R246.7 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2022.10.1028

慢性荨麻疹是临床常见的过敏性皮肤病, 以躯干、面部、四肢部位皮肤出血性风团和发作性瘙痒为主要临床表现。流行病学调查表明慢性荨麻疹发病率为0.5%~1.0%, 属于临床常见病、多发病^[1]。现代医学认为以免疫细胞和免疫炎症递质为主的免疫应答机制在慢性荨麻疹发病机理及临床诊疗中具有重要地位。然而, 以抗组胺药物为主的慢性荨麻疹临床药物具有易耐药及停药后易复发明显弊端。因此, 以针灸为代表的传统中医非药物特色疗法逐渐被应用于慢性荨麻疹的临床诊疗, 且取得了较好的临床疗效。中医学认为本病属“风疹”“瘾疹”范畴, 基本病机为心肺功能失调导致的“少阴君火有余”“肺卫失司”而致“疹”。研究也发现针灸可通过调节机体免疫、调控炎症反应等改善慢性荨麻疹的临床症状。因此, 本文将基于中医心肺脏腑病机, 探讨针灸治疗慢性荨麻疹“外治内应”免疫应答现代科学内涵, 为针灸治疗慢性荨麻疹技术优化及推广应用奠定理论基础。

1 肺功能失调与慢性荨麻疹发病的关系

1.1 “少阴君火有余”而致“疹”

慢性荨麻疹虽属于中医外科皮肤病范畴, 但中医学认为“有诸内者形诸外”。该病病机关键在于脏腑功能紊乱, “少阴君火有余”而致“疹”。首先, 风气有余引动君火过亢, 肺卫灼伤, 卫外功能减退, 不能制约风邪, 风袭肌肤, “风强则为瘾疹”。《素问·四时刺逆从论》指出“少阴有余, 病皮痹瘾疹”。《素问·五运行大论》记载有“少阴君火有余, 火盛克金”, 即心火有余, 制其所胜, 而伤肺金, 肺主皮毛功能失调表现为身痒, 搔之可见红色风团。其次, 心主血脉功能失调, 营血不足, 卫阳盛而化热, “郁于皮里”其邪微加之皮部无以为养则为“风瘾”。心主血脉失调亦可致“疹”。《血证论·阴阳水火气血论》: “火者, 心之所主, 化生血液以濡周身。火为阳而生血之阴, 即赖阴血所养, 故火不炎上, 而血液下注, 内藏于肝, 寄居血海。”阴血虚损, 无以滋养君火, 心火遂即亢盛, 热盛则继耗阴血, 血虚不能濡养脏腑而内风渐起, “人皮肤虚,

基金项目: 上海市自然科学基金项目(19ZR1407600)

作者简介: 杜娟(1982—), 女, 副主任医师, Email: dendritic_jj@163.com

通信作者: 陆小年(1975—), 女, 主任医师, Email: lulu_1993@139.com;

陶吉明(1983—), 男, 副主任医师, Email: taoyecheng@163.com

为风邪所折,则起瘾疹”。

1.2 “肺卫失司”而致“疹”

慢性荨麻疹主要表现为皮肤的出血性风团和发作性瘙痒,病位在肌肤。生理状态下肌肤腠理赖卫气“温分肉、肥腠理、司开合”的作用构成机体抵御外邪的重要屏障。《医旨绪余·宗气营气卫气》:“卫气者,为言护卫周身……不使外邪侵犯也。”明确了卫气对机体的保护作用。《素问·痿论》:“肺主一身之皮毛。”卫气输布全身体表肌肤赖肺气宣发功能。由此可见,肌肤腠理的正常生理功能与卫气及肺脏密切相关。病理状态下,肺卫功能失司,抵御外邪能力下降,外感风寒或风热之邪客于肌肤,营卫运行失和,气血津液运行不畅,皮肤可见风疹瘙痒^[2]。《诸病源候论·风瘙身体瘾疹候》所说的“邪气客于皮肤,复逢风寒相折,则起风瘙瘾疹”,表明外感邪气可导致荨麻疹的产生。“邪气中经,则身痒而瘾疹”和“风气相搏,风强则为瘾疹,身体为痒”均进行了详细的病机阐述。此外,肺通调水道功能失常,水液停聚肌表,郁久而化热化火或肺主治节功能失常,玄府开闭失常,寒湿之邪气侵袭及肺脏均可导致周身发疹^[3]。

2 慢性荨麻疹免疫应答病理基础

研究已证实慢性荨麻疹与免疫应答密切相关。研究^[4]发现约 25% 的慢性荨麻疹患者体内可以检测到抗 IgE 的自身抗体,并证明介导慢性荨麻疹风团产生的主要介质为针对 IgE 受体的自身抗体。研究也发现慢性荨麻疹患者体内 IgG 自身抗体对肥大细胞的脱颗粒需要激活补体参与^[5]。现代研究也发现相关细胞因子均参与诱导慢性荨麻疹病理过程,其疾病作用机制、严重程度、协同效应与自身免疫有明显相关性^[6-7]。肥大细胞是荨麻疹患者产生白细胞介素-1 β 的主要细胞,它能够被 NLRP3 和 Caspase-1 激活,分泌产生白细胞介素-1 β 并诱导相关基因表达和炎症分子的合成,在荨麻疹患者中介导血管渗漏和炎症细胞募集,进而参与皮肤风团的形成^[8]。除了肥大细胞在荨麻疹病理生理学中占据着核心作用之外,C-反应蛋白、D-二聚体、免疫球蛋白 E 水平均被证实可作为慢性荨麻疹病程活动性、疾病程度和治疗的反应性的生物活性标记^[9]。

此外,慢性荨麻疹多由各种抗原诱发抗原抗体产生过敏反应所致,是一种变态反应性疾病,发病时免疫应答常常被异常激活,引发炎症反应,导致血管扩张、

通透性增加、组织水肿而发病。而 T 细胞中 Th1 与 Th2 细胞因子的失衡是变态反应性疾病发病的重要环节和使动因素,也是免疫功能失调的主要表现。生理状态下,通常 Th1 分泌干扰素介导细胞免疫,而 Th2 通过分泌细胞因子激活 B 细胞而产生体液免疫,二者共同维持机体正常免疫功能。Th1/Th2 免疫失衡可能在慢性荨麻疹发病中起重要作用。研究发现慢性荨麻疹患者外周血白细胞介素-10 含量增加,而白细胞介素-2 水平下降^[10],其可能与淋巴细胞对白细胞介素-10 的抑制和白细胞介素-2 产生的促进有关,而白细胞介素-2 和白细胞介素-10 分别是 Th1 和 Th2 细胞所分泌。因此,慢性荨麻疹发病过程可能存在 Th2 抑制和 Th1 促进现象。

3 “肺皮同病”的免疫应答

研究发现肺是执行局部特异性免疫功能的主要场所,它不仅是一种物理屏障,同时一定程度上也有免疫系统的功能,它包含多种免疫活性细胞,如朗格汉斯细胞、角质形成细胞、肥大细胞等,均广泛参与免疫反应的进程中^[11]。皮肤局部的免疫屏障同样是由特异性防御作用的多种免疫球蛋白和非特异免疫功能的补体成分以及神经肽构成。陆燕洪^[12]认为历代医家提出的“肺主皮毛”与现代细胞生物学、免疫学等理论相呼应,将皮肤与肺都视作人体与外界接触的第一道防线。在西医学的研究中,黏膜相关淋巴组织是由与黏膜腺和腺上皮密切相关的淋巴样组织所构成的黏膜免疫系统,在抗原刺激后存在大量能产生免疫球蛋白 A 的免疫细胞,是构成机体防御的第一道防线^[13]。这与中医学中的“肺司卫外”功能相似。因此,胡作为等^[3]从免疫学的角度提出了黏膜免疫系统和皮肤免疫系统概念,指出呼吸道黏膜和皮肤的免疫功能具有一致、协同的作用,其中又以呼吸道黏膜免疫功能为主,故而支持皮毛疾患从肺论治的独特临床价值。近年来,有研究通过观察慢性荨麻疹患者外周分泌物中免疫球蛋白 A 探索“肺主皮毛”与荨麻疹免疫机制相关性,结果表明黏膜免疫相关介质可能是“肺皮同病”的物质基础^[2]。

4 针灸调心肺治“疹”的免疫机制

针灸调心肺治“疹”与免疫应答反应密切相关。临床研究表明针灸调理心肺,治疗慢性荨麻疹具有良好的临床疗效。王煜明等^[14]采用清心安神之法,取心经与心包经腧穴治疗慢性荨麻疹,患者荨麻疹活动性评

分改善及复发率显著改善。奥敏等^[15]以“病机十九条”中“诸痛痒疮,皆属于心”指导针灸临床干预慢性荨麻疹也取得显著疗效。而且,针灸教材中荨麻疹的取穴也以手阳明大肠经之曲池、合谷为主,既可疏风解表,又能清泄阳明,对相表里的肺经和大肠经都具有调节作用^[16],常配伍心俞、肺俞穴等穴位调理心肺功能^[17]。

现代医学研究发现针灸能够通过神经体液等途径提高巨噬细胞的吞噬能力,调节细胞、体液免疫作用;能够有效延长抗体在血液中的维持时间,强化免疫细胞吞噬能力的作用,调整机体免疫的平衡;与此同时对于炎症细胞的游出抑制、炎症灶血管通透性降低以及水肿减轻和细胞修复等方面作用显著^[18]。以心俞、肺俞为主穴,采用针刺联合刺血拔罐相结合的方式治疗慢性荨麻疹,可通过提高血清干扰素- γ 水平、降低白细胞介素-4水平,从而纠正患者Th1、Th2淋巴细胞的平衡失调;降低免疫球蛋白E水平,以达到减少细胞递质释放、降低血管通透性的目的,从而实现对慢性荨麻疹的有效治疗^[19]。研究也表明针刺调节心肺功能,可有效改善患者荨麻疹活动性评分,且其免疫功能得到显著改善,外周血T淋巴细胞STAT3 mRNA表达水平降低。STAT3作为信号转导关键调节因子,影响机体免疫、炎症反应及细胞增殖、分化过程,它能够刺激外周T淋巴细胞分泌的IL-10等炎症因子,调控外周T淋巴细胞平衡通路而达到临床效果^[20-21]。

5 讨论

营气者,行于脉中,乃滋养五脏;卫气者,行于脉外,固护肌腠,防止外邪侵袭人体,二者协调以调和人体之阴阳平衡。而“瘾疹”发病总病机为机体素虚,营卫失和,风邪引动而发。清代医家黄元御言:“邪轻而表疏,则外发之期早,邪重而表密,则外发之期晚……或发之未透,隐见于皮肤之内,郁而为痒,是为隐疹。”瘾疹主要症状为皮肤瘙痒,《诸病源候论》中曾描述瘙痒的病因“风骚痒者,是体虚受风,风入腠理,与血气相搏,而俱往来于皮肤之间,邪气微不能冲击为痛,故瘙痒也”^[22]。这主要描述的是患者素体体虚邪微,风与气血相搏,风为阳邪,其性开泄,玄府开而风夹湿、寒、热等邪气侵袭,正邪交争于肌表,则起风瘙瘾疹。现代研究^[23]认为免疫球蛋白E介导的肥大细胞活化脱颗粒,释放以组胺为主的炎性介质是该病发生的关键环节。而自身免疫在该病的发病过程中占据重要地位,主要

包括了慢性荨麻疹与一些自身免疫疾病相关的因素,包括自身免疫抗体的发现、免疫细胞因子水平的失衡、补体的参与以及免疫细胞的异常分布等因素。针灸作为中医学非药物治疗法中的核心部分,近年来临床应用治疗慢性荨麻疹被广泛接受;同时针灸对于免疫细胞、免疫应答等免疫学研究日益深入,已经明确发现针灸对于免疫相关指标具有重要调节作用^[24]。研究^[25]发现电针治疗能够触发局部白介素-10产生和抑制p38 MAPK活化来抑制过敏性接触性皮炎的炎症。中医学“肺卫不固,营卫失调”“少阴君火过剩”的发病机制与现代免疫学因素有多方面的互相印证,应用中医学特色的针灸疗法治疗本病,具有显著的特点与优势,能够快速缓解症状,降低反复复发率,同时避免西药服用引起的不良反应,已逐渐成为人们倾向选择的方向。临床研究方面,将来可以继续从外周血的Th1/Th2失衡、免疫球蛋白E水平升高等方面继续深化针灸干预慢性荨麻疹的机制研究,从而细化中医整体观的病理机制,拓宽皮肤病中西医结合临床治疗与科学研究范围。

参考文献

- [1] MAURER M, WELLER K, BINDSLEV-JENSEN C, *et al*. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report[J]. *Allergy*, 2011, 66(3): 317-330.
- [2] 张艳丽,王娜娜,李风森.从支气管哮喘,荨麻疹患者外周分泌物中分泌性免疫球蛋白A论“肺主皮毛”[J]. *中国中医药信息杂志*, 2012, 19(12):13-15.
- [3] 胡作为,周燕萍.肺主皮毛及其现代免疫学基础当议[J]. *辽宁中医杂志*, 2004, 31(3):200.
- [4] GRATTAN C E, FRANCIS D M, HIDE M, *et al*. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria[J]. *Clin Experiment Allergy*, 1991, 21(6):695-704.
- [5] FERRER M, NAKAZAWA K, KAPLAN A P. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria[J]. *J Allergy Clinical Immunology*, 1999, 104(1):169-172.
- [6] KAY A B, CLARK P, MAURER M, *et al*. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleu-

- kin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria[J]. *British J Dermatology*, 2015, 172(5):1294-1302.
- [7] ATWA M A, EMARA A S, YOUSSEF N, *et al.* Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF- α among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test[J]. *J European Academy Dermatology and Venereology: JEADV*, 2014, 28(4):469-474.
- [8] NAKAMURA Y, KAMBE N, SAITO M, *et al.* Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria[J]. *J Experiment Med*, 2009, 206(5):1037-1046.
- [9] ASERO R. D-dimer: a biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria[J]. *J Allergy Clinical Immunol*, 2013, 132(4):983-986.
- [10] LI N, CAO N, NIU Y D, *et al.* Effects of the polysaccharide nucleic acid fraction of bacillus Calmette-Guérin on the production of interleukin-2 and interleukin-10 in the peripheral blood lymphocytes of patients with chronic idiopathic urticaria[J]. *Biomedical Reports*, 2013, 1(5):713-718.
- [11] KREMPSKI J W, DANT C, NADEAU K C. The origins of allergy from a systems approach[J]. *Annal Allergy, Asthma Immunol*, 2020, 125(5):507-516.
- [12] 陆燕洪. 皮肤与肺的关系[J]. 长春中医药大学学报, 2009, 25(5):665-666.
- [13] PILETTE C, DURHAM S R, VAERMAN J P, *et al.* Mucosal immunity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a role for immunoglobulin A?[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2004, 1(2):125-135.
- [14] 王煜明, 崔炳南, 宋坪, 等. 针刺从心论治慢性自发性荨麻疹的临床观察[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(1):110-112.
- [15] 奥敏, 李世林, 罗蛟龙. 从“诸痛痒疮, 皆属于心”论治慢性荨麻疹[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(4):60-62.
- [16] 高树中, 杨骏. 针灸治疗学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012:128.
- [17] 王九, 海英. 针刺配合拔罐治疗慢性荨麻疹 23 例[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(5):82.
- [18] 陶莎, 王寅. 针灸治疗荨麻疹概况[J]. 中医杂志, 2007, 58(12):1128-1130.
- [19] 李坚将, 刘辉, 陈狄, 等. 针刺背俞穴加刺络拔罐治疗慢性荨麻疹及其血清白细胞介素 4、 γ 干扰素和免疫球蛋白 E 的影响研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(28):3292-3294.
- [20] 邹宇, 吕欣桐, 唐清体. 针灸联合自血疗法治疗慢性荨麻疹(血虚风燥型)效果及对 UAS 评分、外周血 T 淋巴细胞 STAT3 mRNA 表达水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7):1781-1784.
- [21] SHARMA M, C BENNETT, B CARTER, *et al.* H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged Cochrane Systematic Review[J]. *J American Academy Dermatol*, 2015, 73(4):710-716.
- [22] 徐由立, 杨宇. 从“风”和“营卫”论“痒”[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(15):43-45.
- [23] 刘丽明, 于波, 张杰. 慢性自发性荨麻疹自身免疫机制研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(12):1154-1156.
- [24] PARK J S, LEE M J, CHUNG K H, *et al.* Live bee acupuncture (Bong-Chim) dermatitis: dermatitis due to live bee acupuncture therapy in Korea[J]. *International J dermatology*, 2013, 52(12):1519-1524.
- [25] WANG Z, T Y I, LONG M, *et al.* Electroacupuncture at Zusanli acupoint (ST36) suppresses inflammation in allergic contact dermatitis via triggering local IL-10 production and inhibiting p38 MAPK activation[J]. *Inflammation*, 2017, 40(4):1351-1364.

收稿日期2021-11-29