

活血化瘀类中药在慢性荨麻疹中的应用及机制研究进展

吴诗琪¹, 高子平^{2*}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院皮肤科, 四川 成都

收稿日期: 2024年2月14日; 录用日期: 2024年3月9日; 发布日期: 2024年3月14日

摘要

慢性荨麻疹是皮肤科的常见病症, 因皮肤、黏膜小血管反应性扩张以及通透性增加而产生的一种局限性水肿反应, 西医认为慢性荨麻疹与皮肤肥大细胞活化并释放组胺和其他促炎递质有关; 中医认为慢性荨麻疹属于“瘾疹”范畴, 传统认为主要与风邪致病有关, 然而随着研究的不断深入, 部分现代学者认为“血瘀”也是导致慢性荨麻疹发病的重要病机之一, 故提出在治疗中应采用活血化瘀法, 并且在相关药理实验中发现活血化瘀类中药具有抑制炎症反应、改善血流动力学、改善微循环等作用。

关键词

活血化瘀, 慢性荨麻疹, 瘀血, 机制

Progress in the Application and Mechanism of TCM for Promoting Blood Circulation and Removing Blood Stasis in Chronic Urticaria

Shiqi Wu¹, Ziping Gao^{2*}

¹Clinical Medical School of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Feb. 14th, 2024; accepted: Mar. 9th, 2024; published: Mar. 14th, 2024

Abstract

Chronic urticaria is a common disease in dermatology, it is a localized edema reaction caused by

*通讯作者。

reactive dilation and increased permeability of small blood vessels of the skin and mucosa. Western medicine believes that chronic urticaria is related to the activation and release of histamine and other pro-inflammatory transmitters by mast cells of the skin; traditional Chinese medicine believes that chronic urticaria belongs to the category of “addictive rashes”, which is mainly relevant to the pathogenesis of wind, however, with the deepening of research, some modern scholars believe that “blood stasis” is also one of the important pathogenic mechanisms of chronic urticaria, so it is proposed that the method of activation of blood circulation and elimination of blood stasis should be used in the treatment. And in the relevant pharmacological experiments, it was found that the TCM of activating blood circulation and removing blood stasis had the effects of inhibiting inflammation, improving hemodynamics and improving microcirculation.

Keywords

Promoting Blood Circulation to Remove Blood Stasis, Chronic Urticaria, Blood Stasis, Mechanisms

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

荨麻疹是一种常见的免疫相关的疾病，由皮肤肥大细胞活化并释放组胺和其他促炎递质介导，临床主要表现为风团和(或)血管性水肿[1] [2]。慢性荨麻疹是指风团每天发作或间歇发作，持续时间 > 6周[3]。目前，据统计慢性荨麻疹在人群患病率为1%~1.5% [4]，且因病因和发病机制复杂，常难以找到明确的诱因而导致治疗上的困难，疾病的反复发作，对患者的生活质量产生了严重的不良影响，明显增加患者经济负担[5]。在近年的一些研究中发现除自身免疫以外，还与凝血、炎症等机制有关：肥大细胞活化脱颗粒后释放多种生物活性介质，包括白细胞介素、组胺、前列腺素、白三烯以及血小板或嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞和T细胞活化的诱导介质[6]等。上述理论与中医中慢性荨麻疹“血瘀证”的阐述有相似之处，部分近现代医家研究发现，传统认为瘾疹多由“风邪”致病，但“血”在风证的发生、发展和转归中都起着重要作用，久病生瘀，同时瘀血阻络致生内风[7]，并提出“血瘀证”，治以活血化瘀，故本文将根据血瘀证的病因病机、病理特征，从中医、西医两个方面论述活血化瘀类中药在治疗慢性荨麻疹中的具体应用及机制。

2. 活血化瘀类中药治疗慢性荨麻疹的中医依据

中医学中慢性荨麻疹属于“瘾疹”“赤白游风”范畴，多认为其发病为禀赋不耐、外感邪气、饮食不节和情志内伤所致，如《金匱要略·水气病篇》云：“风气相搏，风强则为瘾疹。”《诸病源候论》载：“人肤虚，为风所折，则起瘾疹。”但《太平惠民和剂局方》亦载有：“论诸风瘙痒瘾疹，皆因血气不顺。”叶天士曰：“久病必治络，谓病久气血推行不利，血络之中必有瘀凝”，疾病反复发作，易损伤正气，导致气虚不摄，血行于脉外，并停于脉中，气机不宣，留于腠理则形成风团，故病势缠绵难愈。

马绍尧教授[8]认为慢性荨麻疹病机错综复杂，一如《医林改错》“久病入络为血瘀”之说，病久致气血循行失畅，并提出以活血化瘀、疏风止痒之法治疗“血瘀生风证”，方用桃红四物汤或血府逐瘀汤加减。《医宗必读》提出“治风先治血，血行风自灭”，血瘀则是导致内生风邪的重要因素，尉新明[9]

等自拟“理血疏风汤”，以牡丹皮、当归、丹参活血化瘀，并在主方中加入桃仁、红花加强活血化瘀之功。从络病理论而言，一身之络脉分布于体表肌肤腠理，邪气犯络而致血行不畅，络脉失养，瘀血滞络而成内伤杂病。急性荨麻疹治疗不当，外邪不祛，郁滞于络脉，血络不解，形成瘀血，故疾病反复发作，而成慢性荨麻疹；同时，瘀血形成导致血不摄，行于脉外则为“荨麻疹性血管炎”，故从“伏瘀阻络”应用桃仁、红花、川芎、当归、生地等药物[10]。在此之上，艾儒棣教授[11]运用“伏瘀”理论防治慢性荨麻疹，提出“益阴养血，搜络透瘀”之法，以当归饮子及虫类药物为基础，方中以牡丹皮、赤芍及生地黄三药清血分热毒。胡德华[12]等认为瘀血是瘾疹的基本病理基础，不管是外感还是内伤，最终皆可导致气血郁滞成瘀，并选“桃红四物汤”为基础方加减治疗慢性荨麻疹。虽然血瘀是瘾疹的重要发病机制，但在瘀血阻络的同时，仍有风邪内存，部分医家认为血瘀同样会导致内风形成，故在治疗中亦要同时兼顾风邪。张梦然[13]提出血瘀证治疗原则以活血化瘀、养血息风为主，常采用血府逐瘀汤、通窍活血汤等治疗，常用川芎、赤芍、丹参、蒲黄、乳香、没药、桃仁、红花等药物。

在目前的临床研究以及实际应用之中多在桃仁四物汤、血府逐瘀汤、四物汤、补阳还五汤等方剂的基础之上化裁应用。常用当归、丹参、牡丹皮、桃仁、红花、生地、牛膝等活血化瘀力量相对缓和的活血、和血药物，少用破血逐瘀之品，在活血化瘀的同时兼有滋阴养血、补虚扶正等功效，能够祛邪而不伤正，避免化瘀之效过强以致血液妄行而风动，甚至耗伤血液，使得气血两伤，加重病情。

3. 活血化瘀类中药治疗慢性荨麻疹的西医依据

慢性荨麻疹的发病机制较复杂，目前主要认为其病理生理的关键效应细胞为肥大细胞，但近期的研究发现其发病的过程还与多种炎症因子、免疫细胞及微环境有关[14]。水肿性风团作为慢性荨麻疹的主要临床表现，其机制是由多种内外因素导致体内某些物质如组织胺释放，以致毛细血管和小静脉壁的局部血管的渗透性增加，引起血浆渗漏出血管外[15]。平杰丹[16]等人研究发现慢性荨麻疹的病理过程可能涉及凝血级联反应，参与皮肤反应的某些因子可能在血液凝固的过程中遭到了破坏，凝血酶原片段、D-二聚体、活化因子 VII 等多种凝血因子水平异常。陈可冀[17]等人通过研究证明血瘀证与血液循环和微循环障碍、血液高黏滞状态、血小板活化和黏附聚集、血栓形成、组织和细胞代谢异常、免疫功能障碍等多种病理生理改变有关。“血不摄”使得血液流动变得缓慢或者形成旋涡，血细胞撞击血管内膜，导致血管壁受到破坏，进而红细胞等血细胞更容易溢出血管[18]。慢性荨麻疹患者出现血流动力学改变、凝血功能障碍以及微循环障碍等，其生理病理机制和血瘀证的病机能够吻合。

经过临床实践观察和系统的基础实验研究表明活血化瘀类中药具有抑制炎症反应、改善血流动力学、改善血液流变学、改善微循环及抗血栓等作用。

3.1. 改善免疫微环境

近年来越来越多的研究提示免疫功能异常是慢性荨麻疹发病重要的病理基础。现代研究发现约 25% 的慢性荨麻疹患者体内可以检测到抗 IgE 的自身抗体[19]。在宋印娥[20]等人的研究中发现，慢性荨麻疹患者存在强烈的炎症反应，血浆 D-D、IL-6、TNF- α 均与慢性荨麻疹发病之间呈正相关。同时有学者提出 Th1/Th2 细胞因子失衡，是引发慢性荨麻疹发生的核心要素[21]。张永梅[22]等人的研究认为丹皮酚对特异性体液免疫功能和特异性细胞免疫功能以及非特异性免疫功能均有增强作用。金丽琴[23]等人的实验表明牛膝多糖具有激活老龄大鼠肺泡巨噬细胞和腹腔巨噬细胞的作用，能增强机体非特异性免疫功能。

慢性荨麻疹的发病与多种炎症因子有关，程芳[24]等认为川芎、丹参、郁金等活血化瘀类中药能够通过 NF- κ B、MAPK、Nrf2-ARE 等信号通路发挥抗炎的作用。川芎主要抗炎成分包括洋川芎内脂、藁本内脂、新蛇床内脂、川芎嗪等，可通过抑制一氧化氮、TNF- α 和白细胞介素 1 β 的释放，有效抑制核因子 κ B

的活化,从而达到抗炎的效果[25]。丹参酮是包括丹参酮 I、丹参酮 II、隐丹参酮等亲脂性成分,具有抗炎、抗氧化、调节代谢及血管舒张等多种药效学机制[26],可以抑制降低包括白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、血管细胞粘附分子-1 等促炎因子的表达[27]。

3.2. 改善循环

血瘀的发病多与血液的停滞或难以流通有关,故治疗可以考虑改善机体血液流变学水平。现代药理学研究表明,当归多糖能够通过保护和改造造血的环境,刺激巨噬细胞、淋巴细胞等使其分泌具有较高活性的红系造血调控因子[28]。红花有效成分红花黄色素和红花醌苷能有效降低血瘀模型小鼠的血栓长度;延长凝血酶及凝血酶原的作用时间,升高纤溶活性起到抗凝血和抗血栓形成,改善微循环的作用[29],同时羟基红花色素 A 也被证明能促进血管生成[30]。活血化瘀药抗血栓形成作用机制可能通过抑制血小板聚集、增加纤溶酶活性完成[31]。当归、川芎、红花、益母草、赤芍、鸡血藤等以及活血化瘀为主组成的复方能够非常显著地抑制由二磷酸腺苷诱导的血板聚集[32]。陈晨[33]等人研究认为活血化瘀类中药能够通过改善微血管血流量、改善微血管形态、降低毛细血管通透性减少微血管周围的渗血和降低微循环阻力改善微循环。

3.3. 改善血管内皮损伤

血管内皮细胞具有调节血管的紧张度及流利度,维持凝血、抗凝平衡及正常的血液流变学,维持血管内平衡及修复血管壁等多种生理功能,当血管内皮损伤时,血管通透性增加,局部血管发生氧化应激[34]。李凤文[35]等人研究发现活血化瘀复方脉复康对家兔血管内皮损伤具有保护作用,内膜损伤与增厚、脂质沉积、泡沫细胞聚集、平滑肌细胞增生与迁移等病变均得到改善。Zhen [36]等发现丹红注射液可以通过增强内皮祖细胞的动员,有效减轻内皮损伤和促进内皮修复。王旭[37]发现王不留行黄酮苷在体外可通过成纤维细胞生长因子 2 间接地促进内皮细胞迁移和成管,在体内可通过激活成纤维细胞生长因子受体 1 信号通路促进内皮细胞增殖和血管生成。

4. 结论与展望

目前,活血化瘀类中药较多应用于慢性荨麻疹或是急性期缓解后,在急性荨麻疹及慢性荨麻疹发作期应用较少,部分医家认为活血化瘀类中药易导致动血生风,因此在治疗中对于活血化瘀类中药保持谨慎的态度,应用较少,尤其是破瘀逐血类药物等。同时,现代药理学对于活血化瘀类药物的药理机制已有了一定的研究,众多研究表明活血化瘀类中药能够通过多环节、多途径、多靶点直接或间接影响疾病进程[38],但是关于其在慢性荨麻疹中应用的相关研究相对较少,尤其是对中药复方制剂应用以及毒副作用的研究。

但随着慢性荨麻疹发病率的升高,以及现代人体质的变化,单纯使用抗组胺、激素、免疫制剂等药物治疗效果并不理想,故在临床应用中,应重视活血化瘀类中药的应用,辨证之正邪盛衰,人之寒热虚实,不任用破血逐瘀类药物,以平为期,中病即止不可过剂,重视固护脾胃,并根据兼证适当选用养血息风、温阳补气、燥湿化痰等法。

参考文献

- [1] 中华医学会皮肤性病学分会荨麻疹研究中心. 中国荨麻疹诊疗指南(2022 版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55(12): 1041-1049.
- [2] 赵怡心, 雷霞, 黄显琼. 组胺释放因子在慢性荨麻疹发病中的作用[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2023, 37(6): 617-620. <https://doi.org/10.13735/j.cjdv.1001-7089.202204067>

- [3] Zuberbier, T., Abdul Latiff, A.H., Abuzakouk, M., *et al.* (2022) The International EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis, and Management of Urticaria. *Allergy*, **77**, 734-766.
- [4] Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., *et al.* (2018) The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. *Allergy*, **73**, 1393-1414. <https://doi.org/10.1111/all.13397>
- [5] 潘娥, 孙仁山. 荨麻疹的流行病学研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2020, 27(4): 291-294.
- [6] 李悦, 朱璐, 陆佳婧, 等. 从免疫炎症角度论针灸治疗慢性荨麻疹的效应机制[J]. 世界中医药, 2023, 18(21): 3136-3142.
- [7] 王海鹰, 丰靓, 刘红霞. 从血论治荨麻疹[J]. 新疆中医药, 2005, 23(3): 8-9.
- [8] 傅燕华. 马绍尧教授从血论治慢性荨麻疹经验[J]. 环球中医药, 2019, 12(12): 1899-1901.
- [9] 尉新明, 张焱, 董野. 从“风血”论治荨麻疹[J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(2): 60-63. <https://doi.org/10.13729/j.issn.1671-7813.Z20191144>
- [10] 肖传宇. 桂蛇通络消疹汤联合神阙穴拔罐治疗慢性荨麻疹的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2023.
- [11] 张雪珥, 庞尧斌, 王栩芮, 等. 艾儒棣运用“伏瘀”理论治疗慢性荨麻疹复发经验[J]. 中医杂志, 2022, 63(12): 1113-1117. <https://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.2022.12.003>
- [12] 胡德华, 张华. 慢性荨麻疹从瘀论治[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(9): 1369-1370. <https://doi.org/10.13192/j.ljtc.2008.09.93.hudh.021>
- [13] 张梦然. 从血分论慢性荨麻疹之痒[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(1): 32-34. <https://doi.org/10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2016.01.016>
- [14] 王佳怡, 李捷. 慢性荨麻疹发病机制的研究进展[J/OL]. 中南大学学报(医学版): 1-8. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1427.R.20231226.1059.002.html>, 2024-01-08.
- [15] 孙广裕. 慢性荨麻疹从瘀论治浅析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(6): 66-67.
- [16] 平杰丹, 赵俊伟, 孙晓旭, 等. 慢性荨麻疹相关血液标志物的研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2018, 25(1): 50-52.
- [17] 陈可冀, 李连达, 翁维良. 血瘀证与活血化瘀研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(1): 1-2.
- [18] 刘杰, 李云升. 浅析运用三摄理论治疗荨麻疹[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(17): 59-60.
- [19] 张永梅, 彭忠忠, 胡同平, 等. 丹皮酚对小鼠免疫功能影响的研究[C]//中华医学会, 中华医学学会检验分会. 中华医学学会第七次全国中青年检验医学学术会议论文汇编. 呼和浩特: 内蒙古科技大学第一附属医院, 2012: 2.
- [20] Grattan, C.E., Francis, D.M., Hide, M., *et al.* (1991) Detection of Circulating Histamine Releasing Autoantibodies with Functional Properties of Anti-IgE in Chronic Urticaria. *Clinical & Experimental Allergy*, **21**, 695-704. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1991.tb03198.x>
- [21] 宋印娥, 冯倩. 免疫炎症相关指标及血浆 D 二聚体水平变化在慢性荨麻疹患者的检测价值[J]. 血栓与止血学, 2022, 28(3): 908-910.
- [22] 李利萍, 赖劲东. 复方甘草酸苷辅助治疗慢性荨麻疹的效果及血清指标学免疫功能评价[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(18): 2107-2110.
- [23] 金丽琴, 许艳芳, 金晶, 等. 牛膝多糖对老龄大鼠非特异性免疫功能的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(7): 1408-1411.
- [24] 程芳, 胡坤敏, 朱珊. 活血化瘀类中药抗炎机制研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 20(8): 46-49, 65. <https://doi.org/10.20047/j.issn1673-7210.2023.08.09>
- [25] 葛胜宇, 范琢玉, 田玉顺, 等. 川芎的化学成分、药理作用及提取工艺的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2023, 44(6): 465-467. <https://doi.org/10.13845/j.cnki.issn1673-2995.2023.06.005>
- [26] Wang, X., Yang, Y., Liu, X. and Gao, X. (2020) Pharmacological Properties of Tanshinones, the Natural Products from *Salvia miltiorrhiza*. *Advances in Pharmacology*, **87**, 43-70. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.10.001>
- [27] 毛美玲, 谢丽钰, 罗文宽, 等. 丹参及其有效成分对心血管系统的药理机制研究进展[J/OL]. 中华中医药学刊: 1-12. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230915.1809.094.html>, 2024-01-09.
- [28] 郭志远, 李浩飞, 兰红斌. 血府逐瘀汤并西替利嗪片对血瘀型荨麻疹患者血清中细胞因子及 T 淋巴细胞水平的影响[J]. 精准医学杂志, 2019, 34(4): 311-314. <https://doi.org/10.13362/j.jpmed.201904007>
- [29] 吴泊, 邵幼姿, 薛莉丽, 等. 芽孢杆菌发酵炮制中药红花增强溶血栓药效研究[J]. 世界中医药, 2018, 13(7):

- 1759-1762.
- [30] 史珊珊, 刘炬. 补阳还五汤及其组分促血管新生特性研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(7): 159-163. <https://doi.org/10.13194/j.issn.1673-842x.2023.07.033>
- [31] 杭传珍. 活血化瘀治则的药理学基础[J]. 中医临床研究, 2019, 11(1): 34-35.
- [32] 钱晓丹, 虞和永. 生化汤对血液流变学、血栓形成及微循环作用的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(4): 514-518.
- [33] 陈晨, 刘倩, 高华. 活血化瘀药药理作用研究进展[J]. 中国药事, 2011, 25(6): 603-605. <https://doi.org/10.16153/j.1002-7777.2011.06.020>
- [34] 傅馨莹, 孙正骥, 张伟. 基于“内皮损伤学说”探讨动脉粥样硬化的中医药防治策略[J]. 世界中医药, 2021, 16(11): 1759-1763.
- [35] 李凤文, 刘晓颖, 刘红, 等. 脉复康对动脉硬化家兔血管内皮损伤的保护作用-光镜和电镜观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2000, 6(10): 38-41.
- [36] Zhen, H., Wang, H., Fan, G.W., *et al.* (2019) Danhong Injection Mobilizes Endothelial Progenitor Cells to Repair Vascular Endothelium Injury via Upregulating the Expression of Akt, eNOS and MMP-9. *Phytomedicine*, **61**, Article ID: 152850. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152850>
- [37] 王旭. FGFR-1 介导的王不留行黄酮苷促内皮细胞增殖及血管生成的作用机制[D]: [硕士学位论文]. 无锡: 江南大学, 2017.
- [38] 林戴. 活血化瘀中药药理作用分析[J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(4): 150-152. <https://doi.org/10.16040/j.cnki.cn15-1101.2023.04.010>