

特发性间质性肺炎的中医治疗研究进展

汪官玉¹, 杨珺超², 王真²

1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006

[摘要] 笔者搜索了近10年来中医药治疗特发性间质性肺炎(IIPs)的相关文献,综述了中医药治疗IIPs的研究进展。中医学认为,IIPs多以早期为实,晚期为虚。临床对本病的治疗虽处方用药各有不同,但多以补虚、攻邪或攻补兼施为法,分期或分型辨证论治。单味中药及衍生物可减轻肺泡炎,抑制肺纤维化,对IIPs的治疗有一定疗效。中医对IIPs的认识不断完善,中医药治疗可延缓IIPs患者病程,改善生活质量。

[关键词] 特发性间质性肺炎;肺间质纤维化;本虚标实;辨证论治;研究进展

[中图分类号] R563.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2018)05-0215-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.05.057

Research Progress of Chinese Medicine for Idiopathic Interstitial Pneumonias

WANG Guanyu, YANG Junchao, WANG Zhen

Abstract: We searched related literature on Chinese medicine for idiopathic interstitial pneumonias(IIPs) in recent ten years and reviewed on research progress of Chinese medicine for IIPs. From the perspective of Chinese medicine, most of the IIPs in the early period is characterized by excess while IIPs in the late period is characterized by deficiency. Though the medication and prescription for this disease in clinic are different, treatments focus on reinforcing deficiency and attacking pathogen or combining attack with reinforcement, and syndrome differentiation by stage or typing. Single Chinese medicine and its derivatives can relieve alveolitis and inhibit pulmonary fibrosis, which have effect in treating IIPs. Chinese medicine continuously perfects the understanding of IIPs. The treatment of Chinese medicine can delay the course of disease of patients with IIPs and improve the quality of life.

Keywords: Idiopathic interstitial pneumonias; Pulmonary fibrosis; Deficiency in origin and excess in superficiality; Syndrome differentiation; Research progress

特发性间质性肺炎(IIPs)是一种不明原因的间质性肺炎,属于弥漫性间质性肺疾病,其病理改变基本特征为肺泡腔内炎症细胞渗出和巨噬细胞聚集,肺泡壁的炎症、增厚和进行性网状纤维增生和纤维化形成。大部分IIPs患者西药治疗效果不佳,预后较差,如特发性肺纤维化(IPF)。目前尚无任何药物或者治疗方案能改变或逆转IPF纤维化病变,且IPF无自然缓解倾向,诊断后平均中位生存期仅2.5~3.5年^[1]。为寻求新的治疗途径,中医药领域在不断探索尝试下取得新进展,现将近年来中医治疗IIPs的研究进展作一综述。

1 病名归属

本病在中医学中尚未有统一病名,但根据临床症状主要将其归为肺痿、肺痹。肺痿最早见于张仲景的《金匮要略》:“寸口脉数,其人咳,口中反有浊唾涎沫”“息张口短气者,

唾沫”。综合历代医家之言,病因大致归结为二:一为先天肾之真阴不足,年老匮乏,难以濡养肺叶;二为后天外邪犯肺、劳役过度、大汗大下或久嗽久咳,耗伤肺之气津,致肺气虚,津液不布,肺叶枯焦,因而成痿^[1-2]。肺痹最早见于《内经》,其中有5篇涉及本病。纵观既往医家学说,可知肺痹为本虚标实之病,本为肺脏气虚,复受六淫邪气、饮食失节、七情所伤等内外之邪,使肺气痹阻、气滞血瘀,而成肺痹^[3]。也有学者将其归为络病范畴,认为该病累及肺、脾、肾三脏,以肺阴亏虚为本,络虚不荣为枢,痰瘀伏络为标,痰热毒瘀互结为要,总括病机为“肺虚络瘀”^[4]。然不论是肺痿、肺痹还是络病,其本质均以正虚为根本,伴有痰、瘀、热、毒等病理产物的虚实夹杂之象,病程日久迁延可进一步累及脾肾,造成肺脾肾三脏皆虚,病情复杂难愈。

[收稿日期] 2017-11-10

[基金项目] 国家自然科学基金资助(81774231)

[作者简介] 汪官玉(1992-),女,硕士研究生,研究方向:呼吸内科。

[通信作者] 王真,Email: wangzhen610@sina.cn。

2 病因病机

对于本病的病因病机,有医者按照本病不同时期的临床特征,归纳出不同阶段病机变化特点。姜良铎等^[9]将本病分早、中、晚三期,痰瘀阻络贯穿整个病程,同时早、中、晚期病机分别以肺失宣降、肺气亏虚、肾气亏虚为主;根据病情分为急性加重期和缓解期,前者以痰热阴亏为主,后者以肺肾脾亏虚为主。崔云等^[10]认为IPF初中期为肺痹,邪实兼正虚,病机为肺络痹阻、气阴两虚;中晚期为肺痿,病机为痰瘀阻滞、络虚不荣。晁恩祥^[11]将本病归为肺痿范畴,证属本虚标实,主要病机为肺肾两虚、气阴不足、痰瘀阻络。也有人从络病角度,提出气络失和的观点,认为邪伤气络,一则气津不运,气滞痰凝;二则络气、络津耗伤,日久肺津不足,肺失濡养,肺叶萎弱不用,发为肺痿。吕晓东等^[8]认为本病以肺络的病变为基础,“肺热络瘀”为病机根本,其中肺热可分阴虚、痰热、毒热、燥热和肺冷阴虚,总体上以阴虚为本,贯穿疾病始终;络瘀分气虚血瘀、气滞血瘀、痰凝血瘀、络细血瘀及瘀热互结。

3 治则治法

本病为本虚标实之症,证候复杂多变,呈虚实夹杂的特点。急性期常以实证为主,治疗以清热、化痰、通络、活血化瘀、软坚散结为主,补虚为辅;稳定期常以虚证为主,治疗以补气(肺脾肾)、养阴、温阳为主,祛除痰、热、瘀、毒为辅。

3.1 补虚为主,兼以驱邪 陈燕等^[9]认为病因总以肺虚津伤,失于濡养而起,久病累肾伤血,气阴亏虚,瘀血阻滞,故以宣肺平喘、活血化瘀、补益肺肾为治则,用药上常以炙麻黄、苦杏仁、枇杷叶、紫菀、白果、山茱萸、芡实、巴戟天、淫羊藿、枸杞子、五味子、地龙、丹参、当归、地龙等。邱幸凡^[10]以补肺益肾为本,兼顾通络解毒,方用黄芪、补骨脂、土鳖虫、穿心莲、沙参、地龙为主。韩树人^[11]认为气虚血瘀为肺间质纤维化的主要病机,病位在肺及肾,治法以补气益肾、活血化瘀为主,临床常以补阳还五汤佐补肾之品加减治疗。疏欣杨等^[12]发现肺痿冲剂方(主要包括西洋参、三七粉、山茱萸、五味子、紫菀、麦冬、白果等)可较好改善IPF患者的气促、疲乏等症状,提高患者的肺弥散功能,延缓患者的蜂窝肺评分的加重。夏永良等^[13]通过对肺纤维化大鼠的实验研究,认为补肺汤能够抑制早期肺炎的发生,抑制肺纤维化。袁成波等^[14]认为肺间质纤维化的病因为寒邪侵袭,损伤肺阳,其后的痰饮瘀阻皆在肺阳虚的基础上发展而来,故以温补肺阳、化饮通络为基本治疗原则组方,方用鹿茸、熟地黄、当归、干姜、肉桂、补骨脂、人参、白术、茯苓、白芍、豨莶草、五加皮、桃仁、红花、炙麻黄。王庆军^[15]用温阳化痰法治疗IPF,拟温阳化痰方,方由鹿角胶、白芥子、当归、红景天、桃仁、川芎、丝瓜络、炙甘草、炮姜、麻黄、熟地黄、肉桂、三七粉组成。

3.2 祛邪为主,兼以补虚 徐志瑛^[16]认为本病由热、湿(浊)、痰、瘀互结,又兼气虚、阴亏、津乏同存,治疗上急则清热宣肺、祛痰豁痰、软坚活血或清热养阴、润肺豁痰、软坚

活血;缓则清肺祛痰、健脾化痰、散血软坚、温肾益气。常药用肺形草、野荞麦根、桑白皮、浙贝母、浮海石、皂角刺、山慈菇、白藜、石见穿、苏木、莪术、王不留行、党参、太子参、南沙参、麦冬、天冬、淫羊藿、仙茅、补骨脂、菟丝子等。臧建华^[17]整理总结周兆山治疗IPF的经验,以六经辨证为基础,提出淡渗利湿法,常用方剂为柴胡渗湿汤(柴胡、黄芩、姜半夏、党参、石苇、薏苡仁、冬瓜仁、鱼腥草、生石膏、车前草、茯苓、苦杏仁、炙甘草)。刘霞等^[18]以《金匱要略》所载旋复花汤为基础,拟肺纤通方软坚散瘀、益气养阴,方中以旋复花、海浮石、威灵仙、三棱、莪术、黄芪为主,临证可加海风藤、络石藤、鳖甲、生地黄、红景天。辛大永等^[19]发现自拟方二甲消癥汤(鳖甲、穿山甲、浙贝母、夏枯草、浮海石、太子参、玄参、牡丹皮、黄芪、甘草)治疗本病有提高患者肺弥散功能、改善患者活动耐力的作用,对气虚血瘀型IPF患者能较好改善其临床症状。

3.3 分期论治 崔红生等^[20]以毒损肺络,络脉痹阻为病机,以解毒通络法为治法,早期解毒排毒、活血化瘀通络,常用药物为金银花、连翘、瓜蒌、半夏、浙贝母、竹茹、枳壳、丝瓜络、丹参、桃仁等;晚期扶正祛瘀、解毒化痰通络,常用药物为黄芪、党参、沙参、冬虫夏草、当归、三七、赤芍、地龙、穿山甲、旋复花等。孙杰等^[21]总结刘东汉分期论治间质性肺炎的经验,初期清热解毒、清宣肺气,常用银翘散或桑菊饮加减,配以丹参、川芎、大黄;中期豁痰开闭、化痰通络,采用自拟方四子养亲汤合桃仁红花煎加减(紫苏子、葶苈子、莱菔子、冬瓜子、三七、桃仁、红花、地龙、川芎,沙参、黄芪、太子参等);末期扶助正气为主、辅以化痰通络,方用六君子汤、平喘固本汤和补肺汤三方化裁。纪娟等^[22]总结了张念志治疗IPF的经验,早期以益气养阴为主,药用黄精、红芪、麦冬、南沙参、北沙参、太子参、百合、玉竹、芦根、淡竹叶、生地黄、三七、虎杖;中期则在益气养阴的基础上加重活血通络,加赤芍、川芎、当归、丹参等;晚期肺肾气虚,加用熟地黄、吴茱萸、五味子、冬虫夏草、蛤蚧等补肾纳气;如阳虚水犯,脾虚为主则予苓桂术甘汤加减;肾虚为主则真武汤加减。

3.4 分型论治 赵克明等^[23]以麦门冬汤合清燥救肺汤加减治疗肺燥津伤型患者,生脉散加减治疗气阴两虚型,甘草干姜汤加味治疗肺气虚冷型,平喘固本汤合桃红四物汤加减治疗肺肾气虚兼血瘀型,平喘固本汤合桑白皮汤加减治疗肺肾气虚兼痰热型,疗效显著。郭明霞等^[24]将本病分为四型辨证论治:肺气虚证宜补益肺气、宣肺定喘止咳,以玉屏风散与补肺汤化裁;气阴两虚,气滞血瘀证宜益气养阴、宣肺定喘止咳、活血化瘀,方用百合固金汤加减;脾肾阳虚、气血凝滞证,治宜健脾益肾、宣肺定喘止咳、活血化瘀,以肾气丸加减;阴阳俱虚、血脉瘀阻证,治以阴阳双补、宣肺定喘止咳、活血通脉,方以参附汤合生脉饮加味。

3.5 单味中药及衍生物 虎杖主要活性成分有白藜芦醇、虎

杖昔、大黄素、大黄素甲醚等^[25]。虎杖在肺纤维化的过程中发挥其抗氧化应激、抗肺炎、抑制纤维化等作用。在抗氧化应激方面,王在岩^[26]发现白藜芦醇能抑制低氧诱导因子-1 α 和核因子 κ B的高表达,从而在肺纤维化发展过程中发挥抗纤维化作用。有研究发现虎杖能够下调肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子- α 和血小板衍生生长因子水平,减轻肺组织肺炎和肺纤维化病理程度,从而抑制纤维化的发生和发展^[27]。上皮-间质转化(EMT)被认为是肺纤维化的重要发病机制之一^[28],而相关研究表明虎杖能抑制转化生长因子- β 1诱导的肺腺癌A549细胞EMT过程,从而抑制肺纤维化^[29]。

中医学认为冬虫夏草有保肺益肾、补虚损、益精气的作用。岳会敏等^[30]发现冬虫夏草菌丝体提取物可能通过抑制炎症因子及调节性T细胞功能达到抑制炎症、平衡免疫,从而缓解肺纤维化。许惠娟等^[31]发现虫草菌液能下调白细胞介素-5及肿瘤坏死因子- α 的表达,减少嗜酸粒细胞浸润,从而减轻肺纤维化大鼠的早期肺泡炎。

水蛭具有破血通经、逐瘀消癥的功效。李晓娟等^[32]认为水蛭可能通过降低肺纤维化大鼠肺内凝血酶的表达,抑制纤溶酶原激活物抑制剂-1的生成及活性,升高尿激酶型纤溶酶原激活物的活性,从而减少纤维蛋白沉积,对肺组织产生保护作用。

姜黄素具有抗炎、抗氧化、降脂、抗肿瘤等作用。肖梦等^[33]发现姜黄素能上调肺纤维化大鼠骨髓及外周血中的内皮祖细胞(EPCs)数量,促进EPCs入血,使内皮型一氧化氮合酶的表达上调,促进CD34⁺-EPCs的动员,增加骨髓及外周血CD34⁺-EPCs数量,从而减轻肺泡炎和肺纤维化程度。

红景天具有健脾益气、清肺止咳、活血化瘀的功效。红景天苷是提取自红景天主要生物活性成分之一,李善华等^[34]发现红景天苷可上调肺纤维化大鼠肺组织中血管内皮生长因子的表达,增强外周血超氧化物歧化酶、过氧化氢酶的酶活性,调节基质金属蛋白酶9和基质金属蛋白酶2与金属蛋白酶组织抑制剂的平衡,从而抑制大鼠的肺纤维化进程。

4 结语

中医各家对本病中医病名、发病机制、证型、治则治法的看法不一,相关的中医临床研究范围小、样本少、缺乏多中心联合研究,且没有具有中医特色的评价工具。虽然目前本病的中医研究仍有各种不足,但是本虚标实的病机特点是得到广泛认同的,故治疗时也当抓住这一关键,扶正与祛邪不可偏废。因临床上虚者以气虚、阳虚、气阴两虚多见,实者多见痰、热、瘀、毒,故治法上补者多以补气、温阳、养阴为主,攻者多以清热解毒、活血通络、化痰散结为主,具体当临证施治,辨证论治。

[参考文献]

[1] 董春英,张一,余学庆.肺间质纤维化中医病名商榷[J].

中医研究,2016,29(9):3-6.

- [2] 张弘,杨珺超,夏永良,等.浅谈肺纤维化中医病名的归属[J].浙江中医杂志,2013,48(3):210-211.
- [3] 姚楚芳,林意菁,蒋树龙.浅谈肺痹与肺间质纤维化[J].中西医结合学报,2004,2(4):295-296.
- [4] 赵仲雪,庞立健,滑振,等.IPF中医病机“气络失和”与TGF- β 1/Smads信号传导通路活化的相关性探讨[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(17):204-207.
- [5] 姜良铎,张晓梅,肖培新.特发性肺间质纤维化的病因病机探讨[J].中华中医药杂志,2008,23(11):984-986.
- [6] 崔云,王书臣,苗青.特发性肺间质纤维化的病因病机思路与探讨[J].北京中医药,2012,31(2):112-113.
- [7] 屈毓敏,王辛秋,王雪京,等.晁恩祥教授辨治特发性肺间质纤维化经验探析[J].天津中医药,2014(9):515-517.
- [8] 吕晓东,庞立健,刘创.肺络结构和功能与特发性肺纤维化急性发作期“肺热络瘀”病机[J].世界科学技术-中医药现代化,2014,16(9):1980-1983.
- [9] 陈燕,王辛秋,晁恩祥.晁恩祥个体化治疗肺间质纤维化的思路与经验[J].天津中医药,2012,29(5):423-426.
- [10] 曾静玲,邱幸凡治疗特发性肺纤维化的临床经验[J].湖北中医杂志,2015,37(5):24-25.
- [11] 魏瑜.韩树人运用补阳还五汤治疗肺间质纤维化的临床经验[J].南京中医药大学学报,2014,30(5):486-488.
- [12] 疏欣杨,韩春生,杨道文,等.肺痿冲剂方治疗肺肾两虚,气虚血瘀型特发性肺纤维化临床观察[J].世界中医药,2014,9(8):983-986.
- [13] 夏永良,王媛,杨珺超,等.补肺汤对肺纤维化大鼠肺组织成纤维细胞 α -SMA表达的影响[J].中华中医药学刊,2014,32(8):1916-1918.
- [14] 袁成波,王檀.温补肺阳法治疗间质性肺疾病[J].临床医药文献电子杂志,2016,3(15):3132-3133.
- [15] 王庆军.温阳化痰法治疗特发性肺间质纤维化的临床研究[J].中国现代医生,2016,54(5):129-132,136.
- [16] 徐志瑛.肺间质纤维化的辨证施治[J].浙江中西医结合杂志,2008,18(5):265-267.
- [17] 臧建华,周兆山.柴胡渗湿汤治疗特发性肺纤维化61例疗效观察[J].中医药临床杂志,2015,27(9):1280-1283.
- [18] 刘赞,樊茂蓉,张燕萍.张燕萍治疗特发性肺纤维化经验[J].北京中医药,2014,33(4):267-268.
- [19] 辛大永,符竣杰.二甲消癥汤治疗气虚血瘀型特发性肺间质纤维化临床观察[J].世界中医药,2015,10(5):724-726.
- [20] 崔红生,武维屏,姜良铎.毒损肺络与肺间质纤维化[J].中医杂志,2007,48(9):858-859.

- [21] 孙杰, 张旭辉, 马泉. 刘东汉分期论治间质性肺疾病经验介绍[J]. 新中医, 2016, 48(9): 169-171.
- [22] 纪娟, 王浩, 刘丹丽, 等. 张念志教授治疗特发性肺纤维化经验[J]. 中医学报, 2017, 32(4): 517-519.
- [23] 赵克明, 王宇宏, 席瑞. 辨证分型治疗特发性肺间质纤维化浅识[J]. 实用中医内科杂志, 2007, 21(7): 30.
- [24] 郭明霞, 徐梅. 肺间质纤维化的中医辨证治疗[J]. 中国医药指南, 2013, 11(20): 266-267.
- [25] Zhang H, Li C, Kwok ST, et al. A Review of the Pharmacological Effects of the Dried Root of Polygonum cuspidatum(Hu Zhang)and Its Constituents[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 10(1): 208349.
- [26] 王在岩. 白藜芦醇对博莱霉素致大鼠肺纤维化及 HIF-1 α 和 NF- κ B 表达的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2011.
- [27] 夏永良, 骆仙芳, 宋康, 等. 虎杖对肺纤维化大鼠肺泡灌洗液 TNF- α 和 PDGF 影响的研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(1): 43-47.
- [28] zhang M, Zhang Z, Pan HY, et al. TGF- β 1 induces human bronchial epithelial cell-to-mesenchymal transition in vitro[J]. Lung, 2009, 187(3): 187-194.
- [29] 杨珺超, 徐璐, 宋康, 等. 虎杖苷对 TGF- β 1 诱导的人类肺泡上皮 A549 细胞 EMT 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(4): 466-470.
- [30] 岳会敏, 刘飞, 李范林, 等. 冬虫夏草菌丝体提取物通过抑制炎症因子及 Treg 细胞功能缓解肺纤维化[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(10): 1472-1476.
- [31] 许惠娟, 李时悦, 廖东江, 等. 人工冬虫夏草对肺纤维化模型早期肺泡炎阶段的干预作用[J]. 汕头大学医学院学报, 2015, 22(2): 72-74.
- [32] 李晓娟, 张骞云, 马洪霞, 等. 水蛭对肺纤维化大鼠的影响及机制探讨[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(2): 155-156.
- [33] 肖梦, 江涛, 孙秋艳, 等. 姜黄素对肺纤维化大鼠骨髓及外周血内皮祖细胞的影响[J]. 中成药, 2015, 37(4): 700-705.
- [34] 李善华, 黄萍, 陈琴, 等. 红景天苷对博莱霉素诱导大鼠肺纤维化后 VEGF 及 MMP 表达的影响[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(11): 1340-1343.

(责任编辑: 冯天保)

谢 谢 阅 读