

# 中医药防治间质性肺病近况

陶 凯 周晓园

间质性肺病(Intersititial Lung Disease, ILD)是以肺泡壁炎症为主要病变的一组疾病,由已知及未知的病因所致的肺泡上皮细胞、肺泡间质、血管内皮细胞的炎症,致使上述组织炎症波及细支气管,并发生纤维性改变。使肺组织顺应性降低、肺容积缩小、换气功能障碍、通气/血流比例失调,肺功能检测表现为限制性通气障碍,弥散功能降低,导致低氧血症及呼吸衰竭。该病发病率逐年增高,自 1935 年 Hamman 和 Rich 报道 4 例以来,目前美国每年住院患者达 11 000 例,国内南京鼓楼医院侯杰报道经支气管肺活检(TBLB)诊断(1978~1985 年)100 例<sup>[1]</sup>,上海中山医院报道经 TBLB 诊断(1984~1992 年)215 例<sup>[2]</sup>。

中医学著作中无本病的记载,但关于本病的认识散在于对于“上气、短气、喘证、咳嗽、肺胀、喘脱”及“未石、金石伤肺”等病证论述中。

西医治疗本病的主要方法:(1)肾上腺皮质激素:治疗肺泡炎及纤维化活动期病变。对过敏性、嗜酸性细胞增多性肺炎,脱屑性间质性肺炎(DIP)较好。但对矽肺、特发性弥漫性肺间质纤维化(IPF)效果极差,对矽肺、石棉肺无效。而少数有效患者需长期用药维持治疗,常因肾上腺皮质激素的副作用引起病情加重,特别是免疫力低下造成的反复感染常常是治疗失败的重要因素。据日本厚生省研究班关于类固醇药物治疗本病的疗效调查(1974~1976 年)结果表明显效 3.1%,有效 9.4%,轻度有效 7.8%,无变化 12.5%,恶化 67.2%。50%的生存期为 3 年。1982 年预后调查结果 50%生存期 6~7 年。有效率等无显著变化<sup>[3]</sup>。(2)免疫抑制剂:毒副作用大,现已少用于临床。(3)乙胺嘧啶<sup>[4]</sup>、钙通道与钙调蛋白阻滞剂尚处于实验研究阶段<sup>[5]</sup>,疗效尚不肯定。

中医药治疗肺间质疾病的研究,特别是对特发性肺间质纤维化的研究,在基础研究方面已取得了许多进展。

1 制模研究 1978 年 Snider 等<sup>[6]</sup>使用博莱霉素(bleomycin, BLM)A<sub>2</sub> 复制弥漫性肺间质纤维化模型获得成功。Thrall 等<sup>[7]</sup>与 Starcher 等<sup>[8]</sup>经研究证实

Snider 复制的动物模型与人类病变类似。Snider 本人根据模型动物的肺容量、弥散功能、容量压力曲线及血气分析特点亦认为其动物模型肺病理改变与人类肺功能障碍一致。我国刘兴汉<sup>[9]</sup>1986 年使用博莱霉素 A<sub>5</sub> 复制豚鼠弥漫性肺间质纤维化获得成功。

## 2 中药防治肺纤维化的动物实验研究

2.1 丹参(Salvia miltiorrhiza)注射液 陈祥银等用昆明种小白鼠丹参注射液肌肉注射 1 个月,观察到明显抑制博莱霉素 A<sub>5</sub> 所致的肺纤维化,使炎症细胞浸润明显减少,肺系数[肺量(mg)/体重(g)]明显减轻,肺羟脯氨酸(HYP)含量明显减低。认为丹参对肺纤维化的保护作用与抗炎作用(对鹿角菜所致的炎症水肿及中性粒细胞释放溶酶体酶及中性粒细胞趋化性有明显抑制作用)有关<sup>[10]</sup>。

2.2 丹参酮 IIA 磺酸钠 王昌明等用该品 15mg/kg 予 SD 大白鼠腹腔内注射观察对博莱霉素 A<sub>5</sub> 致鼠肺纤维化过程中影响,发现对其肺组织与浆脂质过氧化物(LPO)及羟脯氨酸含量,丹参酮加博莱霉素组各期含量均较单纯博莱霉素组显著降低。其肺泡炎症及纤维化病理组织学改变,丹参酮加博莱霉素组亦较单纯博莱霉素组轻。故认为丹参酮 IIA 磺酸钠防治肺纤维化作用机制与氧自由基清除作用有关<sup>[11]</sup>。

2.3 丹参水煎液 朱建伟等予 20% 丹参水煎液每日 1 次灌胃 15ml/16~20g, 15~30 天,观察对博莱霉素 A<sub>5</sub> 模型组明显减轻( $P < 0.01$ )。肺泡炎性细胞及胶原纤维较模型组明显减少,故设想丹参水煎液有阻止成纤维细胞向胶原纤维转化的作用<sup>[12]</sup>。

2.4 汉防己甲素 金洪等予汉防己甲素每次 50mg/kg 灌胃,每周 3 次,共 4 周,观察对博莱霉素 A<sub>5</sub> 小白鼠肺间质纤维化影响,发现汉防己甲素组可明显减少肺系数( $P < 0.01$ );血清、支气管肺泡灌洗液、肺组织中超氧化物歧化酶(SOD)活力增加;肺组织 HYP 含量、血清血管紧张素转换酶(ACE)活力明显低于模型对照组;肺内细胞浸润程度减轻,胶原纤维明显减少,大体病理组织可见到肺组织表面小结节减少,质地软,体积较模型组明显小。与肾上腺皮质激素(氢化可的松每次 25mg/kg)组作用相近。认为汉防己甲素是通过降低胶原含量及增加肺组织中 SOD 活力,加速氧自由基清除,随即减轻肺纤维化病变作用的<sup>[13]</sup>。汉防

已甲素 15mg/kg, 每周 3 次给药对大鼠实验性矽肺有使肺重量、肺胶原含量减少, 病理改变减轻作用。

2.5 川芎嗪注射液 陈祥银等予川芎嗪注射液(北京第四制药厂)25mg/kg 共 1 个月肌肉注射, 观察对博来霉素 A<sub>5</sub> 小白鼠肺间质纤维化的影响, 发现川芎嗪组肺系数明显减少, 体重增加, 肺 HYP 含量减少, BALF 液中粒细胞数, 蛋白含量均低于模型组及氢化考的松组, BALF、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶( $\beta$ -g)及血浆  $\beta$ -g 均高于模型组。认为对肺纤维化抑制作用优于氢化考的松组<sup>(14)</sup>。但王晓芝等通过腹腔内注射川芎嗪注射液(广东利民制药厂)每日 80mg/kg, 光镜观察肺泡炎性改变成纤维细胞和胶原性基质、电镜观察 I 型肺泡细胞受损及内皮细胞肿胀变性、观察肺组织匀浆内及血清内丙二醛(MDA)、肺组织匀浆内 HYP 含量变化, 未发现川芎嗪对肺纤维化发展过程有阻抑效应, 亦无发现对肺组织、血清脂质过氧化物产生的影响<sup>(15)</sup>。

2.6 当归 朱建伟等报告用丹参、当归 20% 水煎液给博来霉素 A<sub>5</sub> 肺纤维化小鼠灌胃每天 15ml, 15~30 天后发现与丹参组作用相近<sup>(12)</sup>, 但实验用药丹参剂量为丹参加当归剂量, 似说明当归与丹参有相同作用, 但两者相加并不能增加抗肺纤维化作用。当归主要作用机制可能与自由基防护作用有关。

2.7 人参总皂甙 朱晔涵等用油酸制作 Wistar 大鼠实验性呼吸窘迫综合征模型, 并用人参总皂甙(GS)100mg/kg 腹腔注射, 观察到人参总皂甙组肺间质水肿、肺泡水肿、间质出血及灶性肺不张程度皆轻于损伤对照组。人参总皂甙组能保护 SOD 活性( $P < 0.01$ ), 减少机体血浆丙二醛(MDA)生成( $P < 0.01$ )。人参总皂甙有很强的抗氧化作用, 减少 II 型肺泡上皮细胞内空泡变性板层体, 以上药理作用可能使人参皂甙成为防治肺间质纤维化的药物<sup>(16)</sup>。

2.8 白藜芦醇甙 莫国玉等用白藜芦醇甙(蓼科植物虎杖根茎提取的单体)2mg/ml 生理盐水溶液 5ml/kg, 静脉注射 30min 后, 用大鼠红细胞经冻融制成红细胞膜碎片封闭巨噬细胞系统加静脉注射 0111B<sub>4</sub> 大肠杆菌灭活反复冻融成为内毒素粗制品, 复制大鼠急性肺损伤模型, 观察白藜芦醇甙对其的保护作用。发现白藜芦醇甙有降低肺湿/干重比值及肺通透指数, 减少 BALF 液中白细胞计数, 减轻肺充血、出血、间质及肺泡水肿, 肺泡萎缩及中性粒细胞浸润, 降低肺组织丙二醛(MDA)含量, 防止全血 SOD 活性及血浆谷胱甘肽(GSH-Px)活性下降作用。这些作用亦使其具有防治肺间质纤维作用<sup>(17)</sup>。

2.9 半夏 每日或隔日予气管内注入含石英尘

40mg/ml 造成实验性矽肺大鼠腹腔注射姜半夏 1.5% 盐酸提取的混悬液或 60% 乙醇提取液 1 个月。观察到肺干重、湿重较低, 全肺胶原蛋白含量少, 病理改变减轻, 预防给药效果最好<sup>(18)</sup>。

2.10 小檗胺(berbamine) 以气管内注入染尘法制成大鼠实验性矽肺模型, 小檗胺腹腔内注射, 可使肺胶原纤维增长减缓, 病理改变减轻<sup>(19)</sup>。

### 3 中药防治肺纤维化临床研究

3.1 八珍益肺片 治疗尘肺 85 例, 咳嗽、气短、胸痛、咳痰均有好转或减轻, 多数患者体力、食欲、睡眠改善<sup>(20)</sup>。

3.2 川芎嗪注射液 郭娟等报道用大剂量川芎嗪治疗特发性肺间质纤维化 18 例, 20 天 1 个疗程, 2~3 个疗程后观察临床症状、体征、肺部 X 线检查均有明显好转<sup>(21)</sup>。

3.3 止咳化痰糖浆 用党参、沙参、金钱草、石苇等, 配合抗矽 14 治疗矽肺弥漫性肺间质纤维化获得疗效<sup>(22)</sup>。

4 临床治疗的探索 中医辨证治疗本病以气虚(进行性加重的呼吸困难、活动后加重, 或伴有汗出), 阴虚(干咳、痰少、咽干、口渴), 痰热瘀阻(胸中窒闷, 不得喘息、胸痛、低热、紫绀、舌质暗红或有瘀斑、脉细数或滑数, 肺部爆裂音或哮鸣音)为主要病机。本病以肺泡炎症、间质纤维化病变同时存在, 致使肺循环不良, 肺动脉压增高, 后期呼吸衰竭为其特点。其发病机制多认为与自由基损伤、免疫异常、胶原修复失衡、促凝活性亢进(PCA)等因素有关。故本病的中医治则应以益气养阴、清热化痰、止咳化痰为主, 益气养阴药物(生脉散、黄芪、沙参等)有增加机体抗氧化防御系统作用(超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶), 改善患者心肺功能作用。化痰药物(当归、川芎、丹参等)有改善肺循环作用, 增加机体抗氧化防御系统作用及抗炎、抗 PCA 作用, 为治疗本病基本治疗药物。单味药理作用已显示出很好的抗实验动物肺泡炎及肺组织纤维化作用。清热药物(黄芩、银花等)有抗炎、抑菌作用, 增加机体抗氧化防御系统作用, 调节免疫异常以抑制肺泡炎病变。止咳化痰药物(半夏、川贝母等)有镇咳、抗炎、平喘作用, 半夏已用于治疗矽肺所致间质性肺部病变取得良效。以上药物相辅相成, 有抑制肺泡炎症及肺间质纤维化, 改善肺循环及肺通气作用。

我们以上述药物组方制成口服液, 已经长期毒性、急性毒性试验证明该药用药安全, 又进行了止咳、平喘、抗炎抑菌作用研究, 及弹力蛋白酶造成急性肺损伤模型, 用扫描、透射电镜观察对肺泡完整性、II 型肺泡

细胞绒毛及肺表面活性物质有保护作用。又经临床 56 例 ILD 患者治疗观察,通过症状、体征、肺功能、CT 片、X 线胸片、血气分析、BALF 液炎性细胞等治疗前后的观察,说明该药有确切的疗效。

综上所述,中医药治疗间质性肺疾病的研究,虽尚处在实验研究及临床探索阶段,但已显示出其优势。以其毒副作用小,作用缓慢,持久,不易产生耐药,亦不易产生药物依赖性,作用机制较全面,常常是多方面药物作用相辅相成,共同起效,具有互补性。故临床效果显著。进行本病的研究,应进一步以影像学、病理组织学、细胞学及各种炎性介质、血管活性物质,成纤维系统、抗氧化系统、促凝系统等作为监测手段,为明确中草药药理机制及辨病辨证施治提供科学依据,以进一步摸索中医药对本病治疗规律,提高诊治水平。

### 参 考 文 献

- 侯杰,张月梅,郑培德,等.纤维支气管镜肺活检对肺弥漫性疾病的诊断价值.中华内科杂志 1985;24:476—478.
- 郑金旭,贾友明,周敏,等.215 例弥漫性肺疾病经纤维支气管镜肺活检的诊断分析.中华结核和呼吸杂志 1994;17:96—98.
- 吴启翔译.特发性间质性肺炎、肺纤维化症.日本医学介绍 1987;(5):193—196.
- 王昌明,张瑞祥.乙胺噻对博来霉素致鼠纤维化影响的实验观察.同济医科大学学报 1993;22(5):383—385.
- 宋亚玲,朱元珏,郭子健,等.钙通道与调蛋白阻滞剂对肺成纤维细胞异常增殖的作用.中华结核和呼吸杂志 1993;16(6):338—339.
- Snider GL, Celli BR, Goldstein RH, et al. Chronic interstitial pulmonary fibrosis produced in hamster by endotracheal bleomycin. Am Rev Respir Dis 1978;117(2):289—294.
- Thrall RS, Phan SH, McCormick JR, et al. The development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in neutrophil-depleted and complement-depleted rats. Am J Pathol 1981;105(1):76—80.
- Starcher BC, Kuhn CS, Overton JE. Increased elastin and collagen content in the lungs of hamsters in receiving on intracheal injection of bleomycin. Am Rev Respir Dis 1978;117(2):299—308.
- 刘兴汉,周双文,张恩达,等.博来霉素 A<sub>5</sub> 引起豚鼠肺间质纤维化的实验研究.中华结核和呼吸杂志 1986;9(1):28—30.
- 陈祥银,严仪昭,曾卫东,等.丹参对平阳霉素引起肺纤维化保护作用观察.中药通报 1987;12(2):46—49.
- 王昌明,何庆忠,张瑞祥,等.丹参酮对鼠肺纤维化过程中组织学变化的影响.中华结核和呼吸杂志 1994;17(5):308—310.
- 朱建伟,李贵海.丹参、当归对小鼠肺纤维化抑制作用.山东中医学院学报 1995;19(4):267.
- 金洪,田英麟,姚汉德,等.汉防己甲素阻断平阳霉素所致肺间质纤维化的实验研究.中华结核和呼吸杂志 1991;14(6):359—360.
- 陈祥银,严仪昭,曾卫东,等.丹参、川芎嗪及糖皮质激素对肺纤维化保护作用的实验研究.中华结核和呼吸杂志 1987;10(3):152—153.
- 王晓芝,张瑞祥,车东媛,等.博来霉素致肺损伤过程中丙二醛及羟脯氨酸的动态变化.中华结核和呼吸杂志 1992;15(3):158—160.
- 朱晔涵,王光杰,马家用,等.二甲亚砷人参总皂甙对实验性呼吸窘迫综合症研究.中华结核和呼吸杂志 1995;18(2):102.
- 莫国玉,金丽娟,金春华,等.白藜芦醇对大鼠内毒素性肺损伤的保护作用.中华结核和呼吸杂志 1993;16(3):153.
- 中国医学科学院情报组.半夏治疗矽肺 144 例初步临床观察.医学研究通讯 1973;(2):14.
- 中国科学院劳动卫生研究室.小檗胺治疗大鼠矽肺的实验研究.医学研究通讯 1997;10(1):35.
- 毕常华.八珍益肺片治疗尘肺 85 例.中药药理与临床 1991;4(7):36—38.
- 郭娟,寇勇,樊玉洁.大剂量川芎嗪治疗肺间质纤维化临床分析.临床荟萃 1995;10(11):504—505.
- 朱良春.止咳化痰糖浆配合抗矽 14 治疗矽肺疗效观察.江苏中医杂志 1981;2(5):22—23.

(收稿:1996-09-18 修回:1997-05-10)

### 提供空心胶囊

产品型号:胃溶,0<sup>#</sup>装量 0.3g~0.5g;1<sup>#</sup>装量 0.1g~0.3g;2<sup>#</sup>装量 0.1g 以下。价格:135 元/万粒(含邮资)。需要者请汇款至浙江新昌越州制药有限公司,潘炎锋收,邮编:312560。电话:(0575)6060338,9086676。款到 3 日内发货,如有质量问题及数量不足厂方负责。请写清收货地址。