

## · 思路与方法 ·

## 中医药治疗间质性肺病的思路与方法

万毅刚<sup>1</sup> 曹世宏<sup>2△</sup>

间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)是指以肺泡结构内的细胞及结缔组织内的基质发生紊乱为特征的一组异质性疾病。广义的 ILD 几乎包括所有发生于肺间质的病因、发病和病变各不相同的疾病。其中以特发性肺间质纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)诊治最为棘手,迄今尚无有效疗法。虽然 IPF 推荐治疗方案仍首选糖皮质激素,但其禁忌症使激素在临床上受到限制<sup>(1)</sup>。这就意味中医药疗法成为临床可供选择的主要方法。

ILD 包括许多病因各异,但临床表现和 X 线征象相仿的异质性疾病群。中医药疗法要针对那些病因不清,临床表现相似,病变无明显特征的炎性、纤维化疾病,如 IPF 等。IPF 病情复杂,缠绵难愈,治疗难于速效。尽管皮质激素有确切的调节炎症和免疫作用,降低免疫复合物含量,抑制肺泡内巨噬细胞(AM)的增殖和 T 淋巴因子功能,降低 AM 产生的趋化因子,并可使病程延至 6 年以上。但长期大剂量应用皮质激素必将严重影响免疫功能,增加继发感染,呼吸衰竭的可能性。因此,探讨中西医结合治疗 IPF 是临床研究的重要课题。检索近 10 年来有关 IPF 的治疗文献,目前认为治疗 IPF 的首选药物是皮质激素,其次为免疫制剂和中草药。侯杰等报道雷公藤多甙具有确切的抗炎、免疫抑制作用,主要抑制辅助 T 细胞,间接抑制体液免疫,与激素或免疫抑制剂联合应用,可减少上述两药剂量并增强疗效<sup>(2)</sup>。陈祥银等报道丹参液及川芎嗪对平阳霉素所致小鼠肺纤维化的抑制作用优于皮质激素<sup>(3)</sup>。刘晓滨等报道肺纤康对肺脂质过氧化损伤保护作用明显优于维生素 E<sup>(4)</sup>。张秀勤总结赵冠英教授经验认为,肺肾两虚是 IPF 的发生发展的重要原因,益气固本配合化痰消瘀可使痰消瘀散,气血畅行,肺络宣通<sup>(5)</sup>。王海彤等报道 IPF 早期以肺脾气虚,痰瘀阻肺多见;中期以肺肾阴虚,痰热瘀阻为候,或肺肾气阴两虚,痰瘀互结为候;晚期多见脾肾阳虚,瘀血水犯之

候<sup>(6)</sup>。欧阳忠兴将 IPF 分为 4 型论治,即肺气虚弱证;气阴两虚,气滞血瘀证;脾肾阳虚,气血凝滞证;阴阳俱虚,血脉瘀阻证<sup>(7)</sup>。

进行性呼吸困难是 ILD 最为突出的症状,尤其以运动性呼吸困难为特征,并伴有轻度干咳,晚期累及右心,出现肺心病的症状和体征。关于其临床症状的描述散见于“肺痿”,“喘证”,“咳嗽”等疾病中。目前尚不能以准确的中医病名进行归纳。肺为娇脏,主气司呼吸,“肺伤善痿”。肺痿病名首见于《金匮要略·肺痿肺痛咳嗽上气病》:“寸口脉数,其人咳。口中反有浊唾涎沫者……为肺痿之病”。尽管寸口脉数,咳嗽,吐浊唾涎不是 ILD 的典型症状,但 ILD 对肺功能的影响最终表现为肺活量,肺容量,弥散功能的减少和进行性限制型通气功能障碍。这与“肺叶干枯,不能振举,水精不能四布,五经不能并行”(《医述》),“肺叶枯燥,不能覆下,则翹举而气亦上逆”(《医学衷中参西录》)等有关肺痿的认识从本质而言是一致的。ILD 患者由咳嗽渐致气短、气喘乃至喘脱的演变过程以及紫绀、杵状指、反复感染等临床特点是肺痿由阴伤而及气血,由肺热津亏而及肺气虚冷的必然结果。因此,ILD 可归属于中医学“肺痿”范畴。

IPF 的确切发病机制尚不清楚。侯杰等报道 IPF 为肺局部的自身免疫反应,既有细胞免疫,又有体液免疫存在<sup>(8)</sup>。在 IPF 的发病学中有遗传因素参与,同一家族中发病者偶有报道<sup>(2)</sup>。参照中医学对肺痿的认识,认为 IPF 的发病与先天不足,禀赋薄弱,肺肾两虚有关。《医门法律》指出:“肺痿者,其积渐已非一日,其寒热不止一端,总由肾中津液不输于肺,肺失所养,转枯转燥,然后成之”。IPF 的病理特点表现为肺泡炎演变为间质纤维化的过程。肺部反复感染,邪气稽留,宣肃不彻,肺中津液受损,渐生痰浊瘀血等病理产物,痰瘀交阻,肺叶痿急。或饮食失节,脾胃受损;七情不调,木不疏土。脾胃失健,生痰犯肺;脾不转输,肺叶失濡。故《临症指南医案》指出:“夫痿者……为津亡而气竭也。然致痿之因,非止一端”。IPF 的病位在肺,与脾肾密切相关。病性以虚证为主,本虚而标实,虚在肺脾

1. 南京市鼓楼医院(南京 210008);2. 江苏省中医院

△ 指导

肾,实在痰浊瘀血。尤其是长期应用大剂量激素治疗的患者,其痰浊瘀血、瘀痰交阻的内伤实邪更为突出。IPF 急性型病势凶险,多在半年内死亡。慢性型病势缓慢,自然病程 2~4 年。病初即出现肺脾肾三脏功能受损,终至肺叶痿弱,失其宣降功能。有报道 IPF 与肺癌关系密切,慢性肺泡炎和纤维化过程中有癌基因表达的证据<sup>[2]</sup>。IPF 的病机变化取决于肺气盛衰和内伤实邪的进退。基底膜是肺泡上皮受损后再生的基础和阻止大分子物质及细胞成分进入肺泡腔的重要屏障,基底膜损伤导致肺纤维化和肺泡塌陷。因此,基底膜功能可以作为肺气盛衰的关键标志。基底膜损伤则肺气衰弱,宣降失司,故呼吸困难。正如《临症指南医案》指出:“脾气虽散津液上归于肺,而肺不但不能自滋其干,亦不能内洒陈于六腑,外输精于皮毛也”。肺之气阴受损,阴损及阳,肺阳不足,卫外不固,复感外邪。肺部反复感染,变生痰热、瘀血等病理因素。总之,本虚与邪实相互影响,互为因果,形成因虚致实,因实致虚,虚者更虚,实者更实的病理特点。

对于确诊的 IPF 患者,无论早晚,必须选择皮质激素或免疫抑制剂和中医药联合治疗的方法。中医药的选择有单味药,统一复方和辨证论治三种途径。基于 IPF 病机认识上的辨证论治适宜临床治疗,既然 IPF 属于肺痿范畴,那么《金匱要略》有关肺痿的认识仍有指导意义。清代俞昌提出的肺痿治则:“缓而图之,生胃津,润肺燥,下逆气,开积痰,止浊唾,……”(《医门法律》),既肯定了养阴益气润燥的根本大法,又否定了孙思邈“肺痿虽有寒热之分,从无实热之例”的肺痿无实证观点。因此,俞昌的学说可以作为 IPF 辨证论治的依据。对于应用大剂量皮质激素冲击疗法的初治患者,其阴虚内热之候比较明显,故以养阴清热为法,药用南沙参,麦冬,玄参,桑白皮,地骨皮,黄芩等,对于应用皮质激素而继发肺部感染的患者,其气阴两虚,痰热内壅之候同样明显,故以益气养阴,清热化痰为法,药用太子参,南沙参,苍术,白术,猪苓,茯苓,全栝蒌,桑白皮,葶苈子等。对于长期应用小剂量皮质激素而病情无明显进展的患者,以益气养阴,活血化瘀为法,药用南沙参,黄芪,苍术,白术,杏仁,桃仁,枳壳,郁金,紫石英等。对于肺部感染严重而引发呼吸衰竭的患者,着重清热化痰,活血化瘀疗法。药用桑白皮,全栝蒌,薤白,苏子,葶苈子,杏仁,桃仁,川芎,泽兰等。现代药理研究表明活血化瘀药物对抗体形成细胞有明显抑制作用,对抗体也有明显抑制作用<sup>[9]</sup>。周亚滨等报道活血化瘀药物肺纤康可明显抑制平阳霉素所致小鼠肺纤

维化的 B 细胞功能,中药组与模型组比较其 PFC 和溶血素明显降低<sup>[10]</sup>。因此,活血化瘀法必须贯彻 IPF 治疗始终。由于 IPF 患者肺内存在促凝活性亢进,张纾难认为可用桃仁、水蛭、莪术等改善其血液高粘滞状态<sup>[11]</sup>。

中西医结合治疗 IPF 为这一世界性难治性疾病开辟了崭新的医疗途径,但就目前国内的研究现状而言尚属起步阶段。中西医结合治疗 IPF 的临床文献较少,多属回顾性总结而缺乏严格的前瞻性研究。实验室研究初步阐明中医药治疗 IPF 的机理。中西医结合治疗 IPF 的临床研究还有许多工作亟待完成。首先统一制定 IPF 及其症候的诊断与疗效判定标准,规范科研设计。辨证分型不能仅参照肺痿而机械分类,必须进行临床大样本的症状体征等多种暴露因素的相关强度分析。辨证论治不能停留于临床因症施药水平,必须在辨证与辨病相结合的基础上筛选有效方剂。尽可能以动物模型验证疗效并揭示其疗效机制。

## 参 考 文 献

1. 陈灏珠. 内科学. 第 4 版, 北京: 人民卫生出版社, 1997: 91—95.
2. 钟南山, 府 军, 朱元珏. 现代呼吸病进展. 北京: 中国医药科学技术出版社, 1994: 507—513.
3. 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观察. 中华结核和呼吸系疾病杂志 1987; (3): 152—154.
4. 刘晓滨, 姜晓珠, 周亚滨, 等. 活血化瘀, 益气养阴法对实验性肺纤维化 LPO 和 SOD 的影响. 中国中西医结合杂志 1994; 14(12): 733—735.
5. 张秀勤. 肺间质炎间质纤维化治验. 河北中医 1989; (3): 25—26.
6. 王海彤, 武维屏. 中医药治疗弥漫性肺间质纤维化信息讨论. 中国中医药信息杂志 1996; 3(7): 25—26.
7. 欧阳忠兴, 柯新桥. 中医呼吸病学. 北京: 中国医药科学技术出版社, 1994: 677—682.
8. 侯 杰, 戴令娟, 褚宏伟, 等. 特发性肺间质纤维化患者肺组织的免疫组化研究. 中华结核和呼吸杂志 1993; 16(3): 144—146.
9. 陈 奇. 中药药理研究方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 522—525.
10. 周亚滨, 姚凤祯, 刘晓滨, 等. 肺纤康对平阳霉素所致肺纤维化小鼠免疫功能的影响. 中国中医药科技 1995; 2(6): 30.
11. 张纾难. 肺纤维化诊治研究要点. 中国中医药报 1997: (168). 第 4 版.

(收稿: 1997-03-16 修回: 1998-05-24)