

综 述

中药治疗肺间质纤维化研究概况

樊茂蓉* 指导:王书臣* 张燕萍* 苗青*

主题词 肺纤维化/中医药疗法

肺间质纤维化(Pulmonary Fibrosis, PF)的发病机制尚不明确,现普遍认为是各种致病因子导致炎症反应,引起肺损伤,进而胶原代谢紊乱,细胞外基质(ECM)沉积,最终导致PF。现代医学以激素作为首选药物在急性期有一定效果,能够抑制炎症及免疫过程,使临床症状有不同程度的改善,但在广泛间质纤维化期则难有改观。据临床观察,约30%的患者激素治疗有效,但长期应用副作用明显。中药防治PF起步较晚,但实验研究和临床研究证实有多种单味药和复方可作用于PF的某些病理环节,显示了良好的应用前景,现综述如下。

1 单味药及其有效成分的研究

1.1 川芎嗪:多数学者认为Ⅰ、Ⅲ型胶原的异常增值在PF发生、发展中起着重要作用。侯杰等^[1]用大鼠气管内1次性注入BLMA₅(5mg/kg)建立模型,在建立模型第15天形成高峰期时给予盐酸川芎嗪注射液腹腔注射进行治疗,观察川芎嗪对Ⅰ、Ⅲ型前胶原基因[$\alpha_1(I)$ 、 $\alpha_1(III)$ PCmRNA]表达的影响。实验结果显示川芎嗪组 $\alpha_1(I)$ PCmRNA表达明显低于模型组,而与正常组比较无明显差异;在HE染色切片上发现川芎嗪组纤维化程度明显低于模型组,但比正常组高,并用XY540型生物医学彩色图像分析仪定量分析肺纤维化面积,发现川芎嗪组肺纤维化面积明显低于模型组,但高于正常组。 $\alpha_1(III)$ PCmRNA表达在第7天达到高峰,并且增长幅度大于 $\alpha_1(I)$ PCmRNA,但在第29天模型组与治疗组 $\alpha_1(III)$ PCmRNA表达皆达到正常水平。实验结果表明早期活动性PF以Ⅲ型胶原增长为主,慢性及终末期以Ⅰ型胶原增长为主,Ⅲ型减少,认为川芎嗪抗纤维化作用可能与降低 $\alpha_1(I)$ PCmRNA表达有关。另外有研究表明许多细胞的增殖与细胞内的Ca²⁺和钙调素(CaM)有关^[2],钙通道和CaM阻滞剂可显著地抑制培养的人胚肺成纤维细胞的增殖^[3],刘巨源等^[4]观察了川芎嗪对实验性肺纤维化组织中Ca²⁺含量和CaM活性的影响。结果表明模型组Ca²⁺含量和CaM活性均较正常组明显增高,而川芎嗪组较模型组明显降低,但仍比正常组高。通过光镜观察,川芎嗪组肺泡炎及肺纤维化程度均较模型组明显减轻,多数大鼠呈轻度肺纤维化,而模型组大鼠多形成为中重度肺纤维化,表明降低Ca²⁺含量和CaM活性是川芎嗪防治BLMA₅所致PF的重要机制。

1.2 当归:刘卫敏等^[5]在造模后的第2、7、15、30天观察了浓当归注射液对博来霉素所致的PF大鼠的影响。治疗组在第2

天时小血管、支气管粘膜下层均可见网状环绕的棕黄色物质即炎症介质纤维连接蛋白(Fn),对照组Fn明显增多,且肺间质中可见网状、颗粒状Fn,部分肺泡腔内亦可见颗粒状Fn,7天时两组Fn均减少,15天后Fn仅见于小血管、小支气管粘膜下层,且量少;治疗30天后,治疗组血及肺匀浆中反映胶原含量的羟脯氨酸(Hyp)比对照组明显减少;电镜下见当归组7天时肺泡Ⅱ型细胞少数板层小体空泡样变,微绒毛较丰富,30天时肺间质中胶原纤维含量不多,而对照组7天时肺泡Ⅱ型细胞板层小体、微绒毛破坏严重,线粒体肿胀、嵴断裂,肺间质及肺泡腔内炎症细胞多,内含大量溶酶体及吞噬颗粒,并可见肺间质内束状胶原纤维,30天时见纵横交错的胶原纤维束。实验表明当归防治PF与其抑制Fn、Hyp密切相关。

现在普遍认为,氧自由基损伤在肺纤维化形成过程中起重要作用,而谷胱甘肽(GSH)是机体抵抗活性氧的主要物质之一;ECM主要由纤维连接素、糖胺聚糖和胶原三种大分子构成,而透明质酸(HA)是糖胺聚糖中的主要成分。柴文成等^[6]研究表明,非治疗组PF大鼠肺匀浆中GSH比当归组明显降低,当归组GSH含量接近正常组,大剂量当归组效果更优;当归组HA含量明显低于非治疗组,同样大剂量当归组效果更优,因此当归对PF早期的防治作用与其抗氧化、抗炎反应有关。

1.3 汉防己甲素(Tet);丙二醛(MDA)是脂质过氧化反应的产物之一,通过它可以间接了解体内自由基的产生情况。陈永凤等^[7,8]研究表明Tet治疗后的PF大鼠,治疗组Ca²⁺含量及CaM活性均低于模型组;丙二醛(MDA)及Hyp含量亦明确降低;组织病理学显示治疗组肺泡炎及肺纤维化程度均比模型组明显减轻,这在某种程度上证实了Tet防治大鼠肺纤维化的机制与拮抗钙、钙调素系统及抗氧化作用有关。肿瘤坏死因子 α (TNF α)是引起肺泡炎的重要细胞因子之一,有研究认为^[9],Tet还可以抑制TNF α 的释放,从而减轻肺组织的损伤,这可能是Tet防治大鼠肺纤维化的另外一个机制。

1.4 刺五加:PF的发病机理与细胞因子网络调节紊乱有关。张捷等^[10,11]发现刺五加可明显降低PF大鼠IL-6水平,从而对细胞因子网络起调节作用,使肺组织中胶原暴露减少,减弱了纤维母细胞增生。有文献报道^[12],刺五加也可能是通过抑制肺泡巨噬细胞(AM)释放TNF- α 而起作用,但长期疗效尚待进一步研究。

1.5 其它:NF- κ B为DNA结合蛋白,研究表明^[13,14],NF- κ B参与调节免疫反应及炎症过程,促进转化生长因子 β (TGF- β)基因的转录,TGF- β 是PF形成过程中的重要细胞因子之一。有文献报道银杏叶可能通过抑制NF- κ B活性,从而减少TGF- β mRNA表达及蛋白产生,而使炎症及纤维化减轻。苗维纳等^[15]利用免疫组化的方法测定了PF小鼠肺组织中的TGF- β 的含量,观察了丹参对TGF- β 的影响。结果与模型组相比,丹

基金项目:国家自然科学基金项目(30340076)

* 中国中医研究院西苑医院呼吸科,北京市海淀区西苑操场1号(100091)

收稿日期:2004-01-04;修回日期:2004-02-13

参组中 TGF- β 含量明显低于模型组,与正常组对比轻微增多;通过对肺组织形态学定量观察发现,模型组肺泡间隔有较多的单核细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润,丹参组肺泡间隔单核细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润较轻,正常组肺泡间隔未见单核细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润。T4 单体是从雷公藤多甙中进一步分离出的有效成分之一,实验及临床均证实其免疫抑制和抗炎作用为雷公藤多甙的 100~200 倍。T4 单体在 PF 大鼠第 2 周和第 4 周分别可使肺炎和肺纤维化程度有所减轻,并使肺 Hyp 含量有所下降,说明 T4 单体具有一定的抗 PF 作用^[16]。实验表明 PF 大鼠实验后第 7 天,模型组肺组织任何部位均可见到 Col Ⅲ 沉积,且范围极广,呈束状或大片状分布,生地黄组 Col Ⅲ 沉积程度比模型组明显减轻^[17]。第 30 天时,Col Ⅲ 沉积程度均较第 7 天减轻,但模型组仍比生地黄组严重,故生地黄有一定的抗 PF 作用。巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)属于趋化因子和免疫/炎症调节因子,是引起肺损伤的重要细胞因子之一,并可以显著刺激肺成纤维细胞合成胶原,以及导致具有成纤维特性的细胞因子或介质产生。李学军等^[18]发现三七总甙能有效抑制血浆中 MIP-1 α 、MCP-1 水平,从而减轻肺炎炎症程度,减慢肺组织 I、Ⅲ 型胶原合成速度,达到防治 PF 作用。

2 复方研究

2.1 益肺活血为主的复方:脂质过氧化物(LPO)广泛参与体内的脂类代谢和免疫活化反应,在 PF 过程中引起肺损伤。超氧化物歧化酶(SOD)是抗氧化酶的一种,它可以清除氧自由基、抗脂质过氧化,使氧自由基和 LPO 维持在低水平。马利军等^[9]观察了益肺抗纤方(党参、黄芪、干姜、当归、川芎、泽兰、泽泻、凌霄花、甘草等)对 PF 大鼠肺组织中 LPO、Hyp 含量及 SOD 活性的影响,结果发现,在实验第 7 天,肺炎阶段,治疗组肺组织 LPO 含量比模型组明显降低,而模型组 SOD 活性比治疗组明显降低;在实验第 30 天,两组 LPO 含量、SOD 活性接近正常,而治疗组 Hyp 含量明显低于模型组,且接近正常组。因此,益肺抗纤方可降低脂质过氧化、减轻氧自由基损伤、抑制胶原沉积,从而达到保护肺组织的作用。

血浆谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)可以清除过氧化氢和 LPO,故可抑制自由基的生成反应。龚健宁等^[20~22]探索了养肺活血汤(黄芪、麦冬、北沙参、五味子、丹参、川芎、卫矛等)对 PF 大鼠的防治作用。发现该方从三方面减轻肺炎和肺纤维化程度:(1)能抑制肺组织中 Hyp、胶原蛋白和 MDA 含量异常升高;(2)对腺嘌呤核苷二磷酸单钠盐(ADP)和花生四烯酸(AA)诱导的血小板聚集均有良好的阻断作用,能降低血液粘度和体内、体外血小板聚集率,保护红细胞变形能力,从而改善微循环、维持肺组织的正常代谢;(3)明显增加肺组织中 SOD 含量,显著提高血浆及肺组织中 GSH 和血浆 GSH-Px 浓度,提高机体抗氧化能力。

韩镭、马君等^[23~24]发现补气通肺饮(党参、黄芪、当归、川芎、麻黄、半夏、白果等)一方面可降低大鼠血清和肺组织中 MDA 含量,提高血清 SOD 和 GSH-Px 的活性以及机体对脂质过氧化的应激能力,从而明显减轻大鼠肺炎和肺纤维化程度;另一方面它能使红细胞膜流动性增加,提高运输 O₂ 能力,而且它可减小肺泡隔,减小弥散距离,从而纠正低氧血症;第三它可降低 C₃ 含量,对扩大的免疫反应有一定调理、抑制作用,

阻止免疫复合物沉积对基底膜的损伤及免疫细胞继发的细胞网络改变,对病变局部作用尤为突出,从而保护肺组织。

2.2 温润养血为主的复方:朱际平等^[25]研究发现临床剂量(2.4g/kg,即小剂量)的温润养血颗粒(人参、蛤蚧、当归、熟地黄、丹参、川芎等)可明显降低 PF 大鼠肺泡灌洗液中 TNF- α 水平;在初步的临床试验中发现,PF 患者服用该药 3~4 周后 PaO₂、SaO₂ 较治疗前提高。王海峰^[26]以温润养血方(黄芪、太子参、当归、熟地黄、款冬花各 15g,麦冬、丹参、三七、紫苏子各 10g,桂枝、蛤蚧、炙甘草各 6g)治疗 IPF 患者 20 例,患者的临床症状减轻,肺功能、免疫球蛋白及血液流变学指标均获不同程度的改善。

2.3 活血化痰为主的复方:刘晓滨等^[27]发现肺纤康(桃仁、红花、人参、麦冬、当归、生地、赤芍、川芎、牛膝、柴胡、枳壳、桔梗、五味子、甘草等)能明显降低 LPO 含量,提高 SOD 活性,作用优于维生素 E,表明肺纤康可通过提高 SOD 活性来保护肺组织。另有文献报道,HT 合剂(丹参、当归、桃仁、黄芪等)可抑制 PF 过程中网织纤维的合成,降低 I、Ⅲ 型胶原的含量,从而达到保护肺组织正常结构、防治 PF 的目的^[28]。

2.4 祛风通络为主的复方:宋建平^[29]观察了乌蛇散(乌梢蛇为主药)对平阳霉素所致 PF 大鼠 BALF 中 GSH 含量的影响,发现模型组大鼠肺组织 BALF 中 GSH 含量明显降低,尚不及正常组的一半,而治疗组大鼠肺组织 BALF 中 GSH 含量比模型组显著提高,但仍比正常组低,认为乌蛇散可以提高肺内 GSH 含量,这是减轻肺炎和 PF 的作用机理之一。江瑛等^[30]通过透射电镜观察消炎除湿胶囊(乌头、赤芍、白芍、桂枝、防风等)对博来霉素大鼠的治疗作用,发现模型组上皮细胞基膜完整性遭到破坏,成纤维细胞大量增生,功能活跃,粗面内质网扩张,前胶原增多,间质胶原大量堆积。治疗后肺组织结构较模型组完整,大部分上皮细胞的基膜完好,成纤维细胞的增生及间质胶原纤维的沉积范围及程度均较模型组减轻。因此消炎除湿胶囊可抑制肺泡上皮细胞基膜损伤,降低肺炎及纤维化程度,达到防治 PF 的目的。

2.5 其它复方:宋建平^[31,32]发现生脉饮能提高 PF 大鼠 BALF 中 GSH 含量,从而提高抗氧化能力,这可能是其减轻肺炎及纤维化程度的作用机制。层粘连蛋白(LN)和纤维粘连蛋白是细胞外基质的重要成分,另外,瓜蒌薤白汤能降低 PF 大鼠 BALF 中 LN 及 Ⅲ 型前胶原(PCⅢ)含量,从而减轻纤维化程度。俞发荣等^[33]应用中药抗纤 1 号(柴胡、玄参、莪术、麻黄、杏仁、川芎等)、2 号(山药、红花、瓜蒌、沙参、黄芪、川芎等)治疗 PF 大鼠,结果表明两方均能明显降低肺组织 Hyp 和胶原蛋白的含量,甚至使已形成的肺纤维化逆转,而发挥防治 PF 的作用。

3 结语

中医强调辨证论治和整体观念,副作用较小,因此应用中医药防治肺纤维化,不失为一种积极的方法。近年来,随着对肺纤维化发病机理认识的深入和分子生物学技术的发展,对介导炎症及其后纤维化过程复杂的细胞因子网络有了初步的认识,为深入研究中药的作用机理、进一步筛选有效中药提供了条件。现有的研究中单味药以活血化痰为主,如川芎嗪、丹参等,而复方则以益肺活血治则为主,如益肺抗纤方、养肺活血汤等,分别作用于 PF 的不同病理环节,但其机理亟待进一步的研究,

尤其是在分子基因水平的研究。另外某些具有络合作用中药在临床上亦显示了良好的前景,如乌蛇散等,为中药防治PF提供了新的思路。但应注意到,一定剂量的中药或许有致纤维化的可能,因此探索有效药物和方剂的同时,也要注意对剂量的探索,而达到有效性与安全性的结合。此外,中药治疗PF的研究中缺乏大样本的随机对照研究,可进行区域协作攻关,以验证中药的疗效,进一步研发防治PF的有效药物。

参考文献

- 侯杰,戴令娟,黄妹,等.川芎嗪、丹参治疗大鼠肺纤维化对I、II型前胶原基因的表达.中华结核和呼吸杂志,1999,22(1):43-45.
- Rasmussen CD, Means AR. Calmodulin, cell growth and gene expression. Trends Neurosci, 1989, 12(11):433-438.
- 朱亚玲,朱元珏,郭子健,等.钙通道和钙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,1993,16:338-341.
- 刘巨源,陈永凤,川芎嗪对鼠肺纤维化组织钙含量及钙调素活性的影响.中国临床药理学与治疗学,2002,7(2):138-140.
- 刘卫敏,徐启勇,林宇辉,等.浓当归注射液对肺纤维化发生发展过程的影响.武汉大学学报(医学版),2001,22(4):325-327.
- 柴文成,李永春,王洪新,等.中药当归治疗肺间质纤维化的实验研究.中国药理学通报,2003,19(7):819-822.
- 陈永凤,席景砖,高重阳,等.汉防己甲素对肺纤维化大鼠肺组织钙-钙调素系统的影响.新乡医学院学报,2003,20(2):83-85.
- 陈永凤,刘巨源,陈文霞,等.汉防己甲素治疗博来霉素诱导的大鼠肺间质纤维化实验研究.新乡医学院学报,2001,18(2):97-99.
- 刘巨源,郭萍,周跃,等.汉防己甲素对肺纤维化大鼠肺泡巨噬细胞释放肿瘤坏死因子的影响.郑州大学学报(医学版),2002,37(5):613-615.
- Jirik FR, Podor TJ, Hirano T, et al. Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediator augment IL-6 secretion by human endothelial cells. J Immunol, 1989, 142(1):144-147.
- 张捷,安继红,安东善,等.刺五加和地塞米松对实验性肺纤维化早期BALF中IL-6的抑制作用.白求恩医科大学学报,1998,24(1):63-64.
- 杨俊玲,辛秀琴,张捷,等.刺五加对肺间质纤维化治疗作用的探讨.中国老年学杂志,2001,21(9):341-342.
- Thanos D, Maniatis T. NF-kappa B: a lesson in family values. Cell, 1995, 80(4):529-532.
- 陈建,何冰,刘新民,等.银杏叶制剂治疗肺间质纤维化的实验研究.中国中西医结合杂志,2000,20(6):441-443.
- 苗维纳,董静,刘绍唐,等.丹参对实验性肺纤维化小鼠病理变化和转化生长因子- β 表达的影响.中药药理与临床,2003,19(5):24-25.
- 钟殿胜,朱元珏,郭子健,等.雷公藤T4单体治疗肺纤维化的实验观察.中华内科杂志,1997,36(8):546-547.
- 张炜,毕小利,马文欢.生地地对特发性肺间质纤维化基质重建调控作用的实验研究.中国中医基础医学杂志,2001,7(6):34-35.
- 李学军,崔社怀.三七总皂对大鼠肺纤维化过程中血浆MIP-1 α 、MCP-1含量的影响.第三军医大学学报,2003,25(6):522-524.
- 马利军,李素云,吴纪珍.益肺抗纤方对博来霉素诱导大鼠肺纤维化的防治作用.郑州大学学报(医学版),2003,38(4):557-560.
- 龚婕宁,杨进,周坤福.养肺活血汤防治实验性肺纤维化的研究.中国中医基础医学杂志,2001,7(6):31-33.
- 龚婕宁,卞慧敏,刘学风.养肺活血汤对实验性肺纤维化大鼠血液流变性的影响.中药药理与临床,2000,16(6):34-36.
- 龚婕宁,张喜奎,卞慧敏.养肺活血汤对肺纤维化大鼠自由基代谢影响的实验研究.中国中医药科技,1999,6(4):203.
- 韩镭,张天嵩,马君,等.补气通肺饮对博来霉素肺纤维化大鼠血清红细胞膜流动性影响研究.中医药学刊,2001,19(5):411-412.
- 马君,张伟,张天嵩,等.补气通肺汤对肺纤维化大鼠免疫抗氧化功能的影响.浙江中医杂志,1999,11:485-487.
- 朱际平,丁蓉,曹世宏.温润养血颗粒对肺间质纤维化模型大鼠肺泡灌洗液TNF- α 浓度的影响.浙江中医杂志,2003,6:266-267.
- 王海峰.温润养血方治疗特发性肺间质纤维化20例临床观察.浙江中医杂志,2003,3:106-107.
- 刘晓滨,姜晓姝,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.
- 茹永新,李桂萍,张华梅,等.HT合剂防治肺纤维化的实验研究.中国中医药科技,2001,8(4):221-222.
- 宋建平,李瑞琴,李伟,等.乌蛇散对肺纤维化模型作用机理研究.中医药学刊,2001,19(5):515-517.
- 江瑛,祁鑫,李长天,等.消风除湿胶囊对大鼠肺纤维化影响的实验研究.甘肃中医学院学报,2001,18(1):16-18.
- 宋建平,刘方州,李伟,等.生脉饮对肺纤维化模型大鼠支气管肺泡灌洗液中谷胱甘肽含量的影响.中国中医药科技,2002,9(1):6.
- 宋建平,楚瑞芬,刘方州,等.祛瘀生肌汤对肺纤维化大鼠支气管肺泡灌洗液中层粘连蛋白、II型前胶原含量的影响.北京中医药大学学报,2002,25(4):29-30.
- 俞发荣,石军年,李桂香,等.中药抗纤1号、2号对大鼠肺间质纤维化影响的实验研究.甘肃科学学报,2001,13(1):62-67.

长期销售空心胶囊

本产品严格按照国家标准和《中国药典》规定的质量要求生产,符合药用各项指标,有0号、1号、2号等型号,多种颜色可供选择。本公司以合理的价格欢迎需要的单位和个人来电来函咨询。对用量少的单位和个人将办理邮购业务。价格:每万粒135元(含邮资)。

地址:浙江省新昌县一诺胶丸有限公司,电话:(0575) 6061888,013706852676,邮编:312560,联系人:潘炎锋

欢迎邮购《动物本草》

由风湿病专家杨仓良等主编,全国50多位医药专家参与撰写的我国第一部动物药本草专著——《动物本草》已由中医古籍出版社出版。该书200余万字,收录动物药1700余种,单验方2万多首,重点突出临床应用。该书被称为收录品种最全、体例新,有很高学术价值和一定实

用性的一本好书。历代医家常将动物药称为“血肉有情之品”,并认为有“愈顽疾起沉痾”之神奇功效。《动物本草》是杨仓良先生的又一力作,是《毒药本草》的姊妹篇,同《毒剧中药古今用》及《矿物本草》构成系列本草专著。前两书已连印3次,并多次获奖,欢迎邮购。《毒药本草》(书价:78元)、《现代中医临床疗效评价与进展》(书价:38元)、《动物本草》(书价:120元),免收邮挂费,量大优惠。地址:宁夏银川市宁夏秦杨风湿病医院,邮编:750002,联系人:杨仓良。

本刊启事

本刊现有少量往年《中医杂志》增刊,欢迎邮购。1996年每册60元,1998年每册30元,1999年(2册)每册40元,2000年(3册)、2001年(3册)、2002年(3册)每册40元。邮购免收邮资,请在汇款单附言栏内写清邮购年份及册数。联系地址:北京东直门内南小街16号中医杂志医海林音像书店图书部,邮编:100700,电话:(010)64035632。