

异病同治和同病异治理论在多器官纤维化防治中的应用

赵宗江^{*} 刘 昆^{*} 张新雪^{*} 牛建昭^{*}

摘要 异病同治和同病异治是中医辨证论治体系的重要内容,将这一理论引入中医药防治肝、肾、心、肺等器官纤维化、硬化的研究中,寻找通治多器官纤维化的有效药物,为揭示器官纤维化、硬化的实质及为中医药防治难治性疾病开拓新途径;为中医异病同治、同病异治理论提供实验依据;为中西医结合及中医药现代化、规范化研究提供新思路与新方法。

主题词 异病同治 同病异治 @ 多器官纤维化

Application of the Theory of Treating Different Diseases with Same Method and Treating Same Disease with Different Methods in Prevention and Treatment of Multiple Organ Fibrosis

Zhao Zongjiang, Liu Kun, Zhang Xinxue, et al.

(Beijing University of TCM, Beijing 100029)

Abstract Treating different diseases with same method and treating same disease with different methods have profound theoretical origins as an important content of TCM syndrome differentiation and treatment system. This theory is introduced into studies of TCM prevention and treatment of fibrosis and sclerosis of the liver, kidney, lung and other organs to search for effective drugs for common treatment of multiple organ fibrosis, so as to reveal the essence of fibrosis and sclerosis of organs and open a new way for TCM prevention and treatment of refractory diseases; to provide experimental basis for TCM theory of treating different diseases with same method and treating same disease with different methods, and to provide new thinking and new method for studies of integrated western and Chinese medicine, TCM modernization and standardization.

Key Words Treating different diseases with same method; Treating same disease with different methods; @ multiple organ fibrosis

异病同治和同病异治是中医辨证论治体系的重要内容之一,异病同治是指不同的疾病,在其发展过程中,由于出现了相同的病机,而采用同一方法治疗,而同病异治则是指相同的疾病,在其发展过程中,出现了不同的病机,就采用不同的方法治疗。这两种方法已被诸多医者广泛应用于中医临床实践中,并已被实践证明是正确的临床治疗原则。根据现代医学对器官纤维化发病机制的阐述及对肝、肾、心、肺等多器官纤维化的实验室研究和临床研究,发现肝、肾、心、肺等器官的纤维化,虽然是相对独立的疾病,但一定阶段其基本病理改变是相同的,因此,可以采用相同的治疗方法即异病同治;某一器官纤维化,在其病变发展过程中,又可出现不同的病理变化,则可以采用不同的治疗方法即同病异治。

1 异病同治、同病异治的理论渊源

“异病同治”在中医古籍中没有记载,是后人提出的一个相对概念。《内经》中有关于“同病异治”的记载。

《素问·五常政大论》载“西北之气,散而寒之;东南之气,收而温之,所谓同病异治也”;《素问·病能论》载“有病颈痛者,或石治之,或针灸治之,而皆已,其真安在?岐伯曰:此同名异等者也。夫痈气之息者,宜以针开除去之;夫气盛血聚者,宜石而泻之,此所谓同病异治也”。“异病同治”治则在《金匱要略》已被广泛运用。张仲景在治疗伤寒杂病时,细审病因,谨守病机,确定病位,把握证候,灵活辨证,遵循病异证同而治同的原则,将“异病同治”法巧妙运用。如用五苓散治疗均属水邪为患,膀胱气化功能失司的痰饮和消渴:“假令瘦人脐下有悸,吐涎沫而癫眩,此水也,五苓散主之”(《痰饮咳嗽病脉证并治》);“脉浮,小便不利,微热消渴者,宜利小便发汗,五苓散主之”(《消渴小便不利淋病脉证并治》)。又如用肾气丸及其加减治疗均属肾阳虚衰、气化功能失常的脚气、虚劳、痰饮、转胞:“崔氏八味丸:治脚气上入,少腹不仁”(《中风历节病脉证并治》);“虚劳腰痛,少腹拘急,小便不利者,八味肾气丸主之”(《血痹虚劳病脉证治》);“夫短气有微饮,当从小便去之,……肾气丸亦主之”(《痰饮咳嗽病脉证并治》);“问曰:妇人病,饮食如故,烦热不得卧,而反倚息者,何也?师曰:此名转胞,不得溺也,以胞系了戾,故致此病,但利小便则愈,宜肾气丸主之”(《妇人杂病脉证并治》)等等。

基金项目:国家自然科学基金重点资助项目(30130220),教育部“长江学者和创新团队发展计划”资助项目(IRT04113),国家中医药管理局中医药科研基金资助项目(2000J-P-31)

* 北京中医药大学,北京市北三环东路11号(100029)

收稿日期:2005-02-18;修回日期:2005-03-25

2 异病同治、同病异治与多器官纤维化

2.1 器官纤维化的病理特点:肝、肾、肺、心等器官纤维化在发生、发展和演变过程中,有其共同性和差异性。共同性是指多器官的纤维化存在着十分相似的形成机制和过程:都存在着某种间质纤维生成细胞(肾小球系膜细胞、星形细胞、Ⅱ型肺泡上皮细胞等),能接受刺激、迅速分化;都受相同的细胞因子协同作用和调控;胶原的合成与降解失衡;多器官纤维化经多种损伤因素长期作用后过度修复而致。各器官的纤维化是相对独立的疾病,但其基本病理改变是相同的,均是由于纤维生成细胞分泌器官纤维化因子增加,该细胞外基质合成增多与降解减少,纤维结缔组织增生,最终导致器官纤维化。从中医学的角度来看,多器官纤维化是由于外邪侵袭,正气不足,瘀血阻络,正气不足为病机之本,兼夹实邪为病机之关键,“湿”、“毒”、“虚”、“瘀”贯穿疾病始终。因此,可采用相同的治疗方法,即异病同治。差异性指每个器官由于其发生不同,纤维生成细胞各异,该器官纤维化发生、发展、演变以及启动的关键因素不尽相同,因此,可采用不同的治疗方法,即同病异治。

2.2 中医药抗多器官纤维化的实验研究:近年来,中医药已开展了不少抗多器官纤维化的实验研究,发现了一些中药及其有效成分具有良好的抗纤维化作用,尤其是对单味中草药抗纤维化作用的研究较为突出,显示出中药防治多器官纤维化的广阔前景,如丹参、川芎、冬虫夏草等均可以同时干预2~4种器官纤维化;丹参对肝、肺、肾、心肌纤维化均有作用。郑元义等研究了丹参素对大鼠免疫性肝纤维化的作用机制,结果丹参素具有明显抑制HSC增殖并促进肝纤维化降解的作用^[1];苗维纳等研究丹参缓解博莱霉素所致肺纤维化的作用机制,发现丹参水煎液能抑制实验性肺纤维化小鼠的肺指数及肺组织中转化生长因子- β (TGF- β)的异常表达^[2];林琼真等观察了丹参注射液对单侧输尿管梗阻模型(UUO)后梗阻性大鼠肾间质纤维化的影响,认为丹参注射液对梗阻性大鼠肾间质纤维化有保护作用,可下调TGF- β_1 mRNA及蛋白表达,明显减少 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达,提示该药可能通过抑制肾小管间质细胞向肌成纤维细胞转化,起到延缓肾间质纤维化的作用^[3]。

中药复方抗多器官纤维化,显示了良好的苗头。如肝肾宝对肝、肾纤维化均有较好的防治作用,作者采用免疫组化、原位杂交方法检测肾切除(5/6NT)组织纤维连接蛋白(FN)、纤维粘连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(ColⅣ)及相应mRNA表达,实验结果显示,肝肾宝能够下

调大鼠肾组织FN、LN、ColⅣ、TGF- β 蛋白及Fn、LN、ColⅣ mRNA基因表达,从而起到防治肾纤维化的作用^[4];又如马志刚等用治疗慢性浅表性胃炎、脑动脉硬化等疾病的大黄蛭虫丸,治疗腺嘌呤慢性肾功能衰竭肾间质纤维化大鼠,结果治疗后中药组、西药组肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)和肾间质纤维化程度计分均较对照组明显降低,中药组降低更明显^[5]。

复方鳖甲软肝片(FFBJRGP)可以同时抗肝、肾、心、肺纤维化:赵景民等观测了FFBJRGP治疗CCl₄诱导肝纤维化模型后各时间段肝组织内关键性纤维化指标的变化,结果FFBJRGP能够通过减少肝内组织基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)的表达,进而增强基质金属蛋白酶(MMPs)的生物活性,并从基因转录水平上诱导多种MMPs的生成,达到降解过度沉积的细胞外基质(ECM)、软化肝脏的目的,且FFBJRGP具有明显抑制贮脂细胞(HSC)活化、增殖的功能,阻止慢性肝病肝纤维化的发生和进展,另外FFBJRGP还具有抑制与肝纤维化有关的细胞因子TGF- β_1 等的作用,能够影响肝星状细胞的活化、增殖及ECM的过度生成^[6];张新雪、邵悦、魏晨、赵宗江等建立5/6肾切除大鼠模型,观察FFBJRGP对大鼠血清ColⅣ、LN、透明质酸(HA)含量的影响及肾组织FN及结缔生长因子(CTGFmRNA)表达的影响,结果显示,FFBJRGP组和苯那普利组,其血清ColⅣ、LN、HA含量均明显降低,尤以FFBJRGP作用明显,明显抑制肾组织Fn及CTGFmRNA的表达^[7-9]。同时观察了复方鳖甲软肝片对单侧输尿管结扎肾组织TGF- β_1 蛋白及其mRNA以及核因子 κ B(NF- κ B)表达的影响。结果FFBJRGP治疗组细胞浆中黄色颗粒状阳性反应物明显减少,不同剂量组呈剂量依赖关系,与模型组比较差异有显著性($P < 0.01$)^[10-11]。张东伟等进行了FFBJRGP对肺纤维化大鼠细胞外基质影响的研究,实验结果显示,此方可降低肺纤维化大鼠ColⅠ、ColⅣ、LN、HA含量,减轻肺组织纤维性增生,即FFBJRGP可能通过降低肺纤维化大鼠细胞外基质的含量而发挥治疗肺纤维化的作用^[12];布伦等研究了FFBJRGP对自发性高血压大鼠(SHR)心室重构及左室功能各项指标的影响,发现不同剂量的FFBJRGP可有效抑制心肌纤维化,从而改善左室功能,其作用机制可能与抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)有关^[13]。

2.3 中医药抗多器官纤维化的临床应用:目前,临床中用于治疗器官纤维化、硬化的中药制剂如三七制剂、丹参制剂、川芎制剂等均有较好的疗效。如王宝平等用三七粉配合保肝、利胆、抗病毒等药物治疗肝炎肝纤维

化 10 例,对用药后血清 HA、LN、PCⅢ 进行比较,结果显示,治疗组明显优于对照组($P < 0.01$),并又通过对治疗组的 12 例肝炎肝硬化治疗前后门脉内径差值与 PCⅢ 差值相关性比较,揭示了三七粉具有抗肝纤维化、缩短门脉内径、降低门脉压力、减少出血机会的作用^[1];顾左宁等用三七总甙注射液治疗轻、中度肾功能衰竭 14 例,在治疗前后分别检测 BUN、SCr、收缩压(SBp)、舒张压(DBp)等指标,发现治疗后 BUN、SCr、SBp 和 DBp 均有明显下降($P < 0.05$),尤以 SBp 下降显著($P < 0.01$)^[1]。陈力舟等对 60 例肝肾综合征患者采用丹参针静脉滴注配合利尿剂腹腔注射,结果治疗后改善了肝病患者心肾功能和全身血流动力学,特别是腹腔内血流动力学,从而提高了腹膜回收能力和肾小球灌注率,使利尿剂充分发挥其治疗效应,不仅在改善临床症状、消退腹水、恢复肝功能方面疗效明显优于单纯的西药治疗,而且在防治肾功能损害、肝性脑病、腹腔内感染等并发症的疗效上也具有一定的临床价值^[16];姜志明采用丹参注射液和肾衰宁胶囊联合治疗慢性肾功能衰竭 24 例,治疗总有效率为 83.3%,丹参能够改善尿毒症患者高凝状态,抑制成纤维细胞增生,增加 C-myc 蛋白水平表达,诱导细胞凋亡,防止肾间质疤痕形成,经治疗后,患者的血 BUN、SCr 水平显著降低,贫血、浮肿、尿少、头晕、乏力等症状明显改善,并且未发现出血等明显副作用^[17]。宋学权用磷酸川芎嗪对治疗组 21 例慢性肾功能衰竭患者进行 1 个疗程的治疗,结果总有效率为 81%,川芎嗪其活血化瘀、抗凝、扩张小血管的作用使肾脏微循环得以改善,肾血流量增加,肾功能好转^[18];卢凤岐等利用川芎嗪静脉滴注对 26 例患者进行治疗,患者症状、体征明显改善,生理学综合计分(CRP)差异显著,川芎嗪组肺部感染次数及时间、肺部啰音明显减少,胸部 X 线征象改善,促进局部炎性渗出吸收,抑制纤维组织增生,说明川芎嗪对弥漫性肺纤维化具有确切疗效,且经济、实用^[19]。

3 展望

综上所述,异病同治、同病异治应用于多器官纤维化有充分的实验和临床依据。国家自然科学基金委员会 2001 年度重点项目资助课题——复方鳖甲软肝片防治多脏器纤维化作用机理的研究和 2004 年教育部创新团队项目资助课题——中医药干预多器官纤维化与异病同治、同病异治科学内涵的研究,将通过蛋白质组学、基因芯片、差异 cDNA 文库筛选等先进的分子生物学实验手段,探明肝、肾、肺、心等器官纤维化在其发生、发展和演变过程中,共同的病理变化、共同的蛋白

质和基因表达谱的改变,即“异病同治”的物质基础;不同的肝、肾、肺、心等器官纤维化,在自身发生、发展和演变过程中,不同阶段、不同的病理变化、不同的蛋白质和基因表达谱的改变,即“同病异治”的物质基础。将传统中医“异病同治”、“同病异治”理论引入肝、肾、肺、心等多器官纤维化的研究,并随着其物质基础的阐明,赋予这一传统中医理论以新的科学内涵。

参考文献

- 1 郑元义,戴安里,王文兵,等.丹参治疗肝纤维化及其作用机制研究.中华肝病杂志,2003,11(5):288~290.
- 2 苗维纳,董静,刘绍康,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.
- 3 林原真,于洁,邓英辉,等.丹参注射液对大鼠梗阻性肾间质纤维化的保护作用.中国中西医结合肾病杂志,2003,1(2):71~73.
- 4 赵宗江,牛建昭,张新雪,等.肝肾宝对 5/6 肾切除大鼠肾组织细胞外基质影响的实验研究.北京中医药大学学报,2001,27(5):26~28.
- 5 马志刚,魏连波,吕瑞和,等.大黄蛰虫丸对肾间质纤维化影响的实验研究.中国中西医结合肾病杂志,2001,2(12):689~691.
- 6 赵景民,周光德,李文淑,等.复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机制的实验研究.解放军医学杂志,2001,29(7):560~562.
- 7 张新雪,赵宗江.复方鳖甲软肝片对 5/6 肾切除大鼠血清 CollⅢ、LN、HA 含量的影响.北京中医药大学学报,2003,26(增刊):60~61.
- 8 邵悦,赵宗江.复方鳖甲软肝片对 5/6 肾切除大鼠肾组织 FN 表达影响的实验研究.日中医学交流,2001,(2):28~30.
- 9 魏晨,赵宗江.复方鳖甲软肝片对 5/6 肾切除大鼠肾组织 CTGF mRNA 表达影响的实验研究.北京中医药大学学报,2003,26(增刊):65~67.
- 10 赵宗江,谷海英,张新雪,等.复方鳖甲软肝片对输尿管结扎大鼠肾组织 TGF β 蛋白及其 mRNA 表达影响的实验研究.北京中医药大学学报,2005,28(2):23~25.
- 11 谷海英,赵宗江,杨美娟.复方鳖甲软肝片对单侧输尿管结扎大鼠肾组织 NF- κ B 表达影响的实验研究.中国中西医结合肾病杂志,2005,6(3):137~139.
- 12 张东伟,王继峰,牛建昭,等.复方鳖甲软肝片对肺纤维化大鼠细胞外基质的影响.中国中药杂志,2001,29(1):62~66.
- 13 布伦,李兰荪,郭文怡,等.复方鳖甲软肝片对自发性高血压大鼠心室重构及左室功能的影响.心脏杂志,2001,16(2):106~108.
- 14 王宝平,宋亚军,谭立敏.三七粉治疗肝大肝纤维化 10 例.中西医结合肝病杂志,1998,8(3):183~185.
- 15 顾左宁,陶兴,何伟明.三七总甙注射液治疗轻中度肾衰竭临床观察.中国中西医结合肾病杂志,2003,4(1):19~21.
- 16 陈力舟,吴锦燕.丹参针静滴配合利尿剂腹腔注入治疗肝肾综合征疗效观察.现代中西医结合杂志,2001,10(20):2693~2694.
- 17 姜志明.丹参注射液合肾衰宁胶囊治疗慢性肾衰 24 例.浙江中西医结合杂志,2001,11(6):385~387.
- 18 宋学权.磷酸川芎嗪治疗慢性肾功能不全疗效观察.中药药理与临床,2001,20(5):19~21.
- 19 卢凤岐,赵连君,王礼波.川芎嗪治疗特发性肺纤维化 26 例.临床肺科杂志,2003,8(1):335~337.