

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.14.005

思路与方法

益气温阳活血化瘀法论治特发性肺纤维化合并肺动脉高压

任玉娇¹, 朱雪¹, 张伟^{2*}

(1. 山东中医药大学中医学院, 山东省济南市历下区经十路 16369 号, 250014; 2. 山东中医药大学附属医院)

摘要 合并肺动脉高压是特发性肺纤维化较为难治的并发症之一。从中医角度结合五脏生理病理特点分析, 认为特发性肺纤维化合并肺动脉高压病位在肺, 可涉及脾、肾、心, 主要病机为肺、脾、肾、心之气虚以及心肾阳虚, 而心肾阳虚在其病程发展过程中更为重要; 气虚血滞, 阳虚寒凝血瘀, 阳虚水泛, 进一步影响津血的运行, 气虚阳虚共同促进瘀血的形成, 故血络瘀阻贯穿病程始终。从益气温阳、活血化瘀角度出发, 可有效预防或者减缓特发性肺纤维化患者肺动脉高压的出现。

关键词 特发性肺纤维化; 肺动脉高压; 益气温阳; 活血化瘀

2011 年发布的《特发性肺纤维化诊断和治疗指南》中将特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 定义为原因不明、出现于成人、局限于肺的进行性致纤维化性的间质性肺炎, 其组织病理学和放射学表现为普通型间质性肺炎^[1]。IPF 后期可出现多种并发症, 其中 IPF 合并肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是较为严重的并发症之一。IPF 相关的 PH 发病机制大致可分为两类^[2], 一类与肺纤维化进展程度相关, 称为继发性 PH, 此类型中血管床破坏减少及慢性缺氧性血管收缩在晚期肺纤维化继发 PH 的发病机制中有重要意义; 另一类 PH 的严重程度与肺纤维化程度并不相称, 称为不相称 PH, 该类型中细胞分子介质改变, 如前列环素 E₂ 水平降低、内皮素 1 水平升高等, 促血管增生与抑血管增生的介质平衡失调, 间歇性低氧血症 (尤其是夜间睡眠及活动时) 在发病机制中可能起重要作用。在即将进行肺移植的 IPF 患者中, 32% 的患者有 PH, 合并 PH 与患者不良预后相关, 且死亡率与平均肺动脉高压值呈线性关系^[3-4]。近年来, 中医药在 IPF 的治疗中被广泛应用, 通过中医药辨证施治, 可在一定程度上减轻患者临床症状, 提高患者耐缺氧能力, 延缓疾病进

展。我们通过对 IPF 合并 PH 的中医诊疗实践, 发现从益气温阳活血化瘀论治具有一定现实意义, 论述如下。

1 对 IPF 合并 PH 病机的认识

根据 IPF 的临床表现和病机变化, 多将 IPF 归为“肺痿”“肺痹”范畴。临床 IPF 患者主要表现为刺激性咳嗽, 干咳明显, 少痰, 痰色以白或黄白相兼多见, 随着病情进展患者可出现不同程度的喘息、气急、乏力等表现, 后期常伴有不同程度恶风、自汗、面色^㿔白等气虚表现, 恶寒、怕冷、小便清长等阳虚表现, 多数患者瘀血表现亦很明显, 如唇舌紫绀、舌质暗红、舌下络脉粗大、皮肤粗糙、脉涩等。随着病情进展, IPF 病机亦有变化, 当合并 PH 时, 更易出现虚实夹杂、多脏腑受累。

1.1 气虚为基本病机

肺为娇脏, 主气, 司呼吸, 外合皮毛, 上出鼻窍, 与自然界息息相通。肺于胸中居于高位, 参与一身之气的生成与运行。肺主气功能体现在两方面: 一是肺参与宗气的生成, 而宗气的生成直接影响到一身之气的盛衰。人体通过呼吸运动, 将吸入的自然界清气与脾胃运化的水谷之精相合, 积聚于胸中气海, 称之为宗气。宗气上出于肺, 维持肺的呼吸运动, 推动血液运行, 对维持各脏腑组织正常生理功能活动起着重要作用, 故肺主一身之气, 如

基金项目: 国家自然科学基金 (81273704)

* 通讯作者: huxizhijia@126.com, 18765800273

《灵书·邪客》云“宗气积于胸中，出于喉咙，以贯心脉而行呼吸”，《太平圣惠方》曰“肺为四脏之上盖，通行诸脏之精气，气则为阳，流行脏腑，宣发腠理，而气者皆肺之所主”。肺脏通过不断地呼浊吸清，吐故纳新，通过呼吸而参与气的生成。二是肺通过宣发肃降运动来调节全身气机，治理和调节津液的输布、运行和排泄，故《医门法律·肺病肺痿门》云“人身之气，禀命于肺，肺气清肃则周身之气莫不服从而顺行”。肺主一身之气正常是五脏发挥正常生理功能的基础，正如《辨证奇闻·痹证门》云“肺为相傅之官，治节出焉。统辑之气，无经不达，无脏不转，是乃肺之充，而肺乃气之主也”。IPF 患者，尤其是病变后期，肺部广泛纤维化，肺脏之形受损，其功能必不能保全，宣发肃降失常，而见咳嗽、咯痰、胸闷憋喘等表现；肺气虚，卫外不固而见反复易感，进而加重病情。

一身之气是构成人体各脏腑组织并运行于全身的极细微物质，其生成与肺、脾、肾密切相关。一身之气是由肾中先天之精所化生之气、脾胃运化水谷之精所化生之气和肺吸入的自然界的清气相融合而成。人体之气分布于五脏而成为脏腑之气，IPF 患者肺部弥漫性纤维化，肺脏受损，肺脏的基本生理功能失常而见肺气虚，脾肺母子相关，子盗母气而出现脾气亏虚。肾藏精，以先天之精为基础，依赖于后天脾胃所化生的后天之精不断充养才能日渐充盛，而精可转化为气，如《素问·阴阳应象大论》云“精化为气”，气不断推动和调控人体的新陈代谢，脾气亏虚，则肾气乏源；其次金水相生，肺为肾之母，肺主出气，肾主纳气，肺病日久必及于肾而致肾气虚。肺与心同居上焦，肺主气，心主血，肺朝百脉，助心行血；肺脾气虚则气血乏源，心脉失和，心失所养，心气不足。PH 常出现于 IPF 患者病程后期，患者可因五脏之气的分布失常而致五脏之气虚，而尤以肺、脾、肾为甚，后期亦会见心气虚。

1.2 后期易有心肾阳虚

五脏彼此协调，共同维持机体生理机能。肺属金，肾属水，金水相生，肺为肾之母，久病及肾，而致肾虚。心与肺亦有密切的关系，肺朝百脉，助心行血。《素问·经脉别论》曰“脉气流经，经气归于肺，肺朝百脉，输精于皮毛。毛脉合精，行气于府。府精神明，留于四脏，气归于权衡。权衡以平，气口成寸，以决死生。”久病及心肾而致心

肾亏虚，肾为先天之本，主命门之火，肾虚而致命门火衰，肾阳温煦之力减弱，阳虚水泛，气化失司致水液代谢失常而为痰为饮，痰瘀胶结，瘀滞不行；心气不足，心阳不振，阳虚寒凝而血滞，血液鼓动无力而致血行不利，进而加重血瘀。IPF 后期出现 PH 时除常见症状咳嗽憋喘、畏寒肢冷外，还可出现心悸、水肿、小便不利、舌体胖大等水液代谢失常及唇甲青紫、胸背刺痛等血瘀表现。

1.3 血络瘀阻贯穿始终

肺助心行血，也是多血之脏，全身血液流经肺脏后经过肺脏气体交换形成动脉血，再经过心脏重新分布于全身，同时肺脏也具有贮血功能。田梅等^[4]认为肺脏不仅为气脏，亦为血脏，在一身之血的生成及运行中均具有重要作用。基于以上论述，肺系之病除可出现气病表现外亦可出现瘀血致病。在 IPF 的发展过程中，血瘀贯穿于 IPF 的始终，痰瘀毒在疾病的初期可能起到了重要作用。气血津液为人体最基本也是最重要的物质，津血同源，气可以化血、行血、摄血，亦可以化津、行津、摄津，IPF 合并 PH 时，患者肺脏结构被破坏，无法正常主气、司呼吸，宗气无以生成，无以下济丹田以助元气，而致一身之气亏虚。而气与血息息相关，血为气之主、气为血之帅，当 IPF 患者合并 PH 时，心肺血液循环阻力增加，肺不能正常朝百脉，助心行血，而心亦不能正常主血脉，此时血瘀更为严重。反之瘀血又可以作为致病因素影响 IPF 发展，加重病情，成为加重 PH 的一个重要因素。

2 针对病机论治 IPF 合并 PH

通过以上论述可见，IPF 的中医病机不外乎本虚标实，或标实为主，或虚实夹杂。对于标实的论述以外邪、痰浊、瘀血、热毒为主；对于本虚的论述则以肺、脾、肾虚（气虚、阴虚、气阴两虚、阳虚）为主，而其中对于气虚、阴虚的论述居多，对于阳虚的论述最少^[4]。结合五脏生理病理特点分析，IPF 患者病变脏腑在肺，可涉及脾、肾、心，虚主要归结为肺、脾、肾、心气虚以及心肾阳虚，而心肾阳虚在 IPF 伴有 PH 患者中更为重要；气虚血滞，阳虚寒凝血瘀，阳虚水泛，进一步影响津血的运行，气虚阳虚共同促进瘀血的形成与致病，血络瘀阻在 IPF 合并 PH 的疾病发展中起了重要的作用。因此，在治疗上应紧扣病机，益气温阳、活血化瘀。

有研究^[4]对 107 首治疗 IPF 的中药复方进行聚

类及关联分析, 得出了治疗 IPF 的中药复方主要为益气活血通络类中药。另有研究^[8-9]发现, 益气类中药能够降低博来霉素所致肺纤维化大鼠血管内皮生长因子(VEGF) mRNA 表达, 抑制肺组织血管重塑, 同时可下调肺组织中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及白细胞介素 8(IL-8)的水平, 抑制或延缓肺纤维化的发生发展, 疗效优于泼尼松。IPF 属于弥漫性间质性肺疾病中的一种, 基于数据挖掘技术的研究^[10]发现, 在间质性肺疾病中, 口唇紫绀、舌质暗、舌下络脉迂曲等表现非常常见, 结合 IPF 患者伴随的高凝状态, 认为活血化瘀药在今后的研究中仍然具有一定地位。现代药理研究发现, 某些活血化瘀类中药具有扩张血管、保护血管内皮、调节免疫状态、抗血小板聚集与血栓形成、改善缺氧和呼吸抑制等作用, 如临床较常用的活血化瘀药川芎具有活血行气、祛风止痛的功效, 其主要成分川芎嗪能降低 PH 大鼠的肺动脉压力, 其机理可能与川芎嗪减轻大鼠肺动脉周围炎症及肺动脉血管重构有关, 为川芎嗪临床治疗 PH 提供了基础研究证据^[11]; 丹参也是临床常用的活血药物, 丹参中含有的丹参酮 II A 磺酸钠可改善低氧性肺循环血流动力学和肺小血管形态学方面的病理改变, 有效逆转低氧造成肺小动脉的舒缩异常, 改善血管功能, 还可抑制肺小动脉平滑肌细胞的增殖, 诱导凋亡, 减轻脂质过氧化反应, 上调电压门控性钾通道(Kv 2.1)表达, 可用于治疗低氧诱发的 PH, 且无降低体循环压力的副作用^[12]。

肺部弥漫性肺纤维化患者更容易继发 PH, 而补阳类中药可以减轻和延缓肺纤维化程度。研究^[13]发现, 温肾壮阳药冬虫夏草可抑制肾阳虚肺间质纤维化大鼠 I 型胶原过度沉积, 从而延缓病程进展, 同时也可调控肺胶原代谢失衡和增强糖皮质激素的疗效。另有研究^[14]发现, 金匱肾气丸能明显减轻博来霉素所致的大鼠肺肺炎及纤维化程度, 抑制肺组织中 TNF- α 过度表达。故益气温阳活血化瘀法在治疗 IPF、预防或者减缓 PH 的出现中具有可行性, 可延缓 IPF 的病情进展。

综上所述, IPF 合并 PH 为难治性疾病, 可归为中医学“肺痿”“肺痹”范畴。本病病位在肺, 可涉及脾、肾、心; 气虚为基本病机, 后期易有心

肾阳虚, 血络瘀阻贯穿病程始终。中医从益气温阳、活血化瘀角度出发, 可有效预防或者减缓 IPH 患者 PH 的出现, 值得进一步研究。

参考文献

- [1] 蔡后荣. 2011 年特发性肺纤维化诊断和治疗循证新指南解读 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(4): 313-316.
- [2] 徐作军. 特发性肺纤维化相关性肺动脉高压 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(9): 663-664.
- [3] 蔡后荣, 张湘燕, 李慧萍. 实用间质性肺疾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 108, 116.
- [4] LETTIERI CJ, NATHAN SD, BARNETT SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Chest, 2006, 129(2): 746-752.
- [5] 田梅, 张伟. 论肺为心脏 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(3): 680-682.
- [6] 焦秋粉. 张燕萍教授诊治特发性肺纤维化经验的数据挖掘 [J]. 北京: 中国中医科学院, 2014: 9-12.
- [7] 吕晓东, 刘创, 庞立健, 等. 基于数据挖掘的特发性肺纤维化中医治法方药研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2510-2514.
- [8] 张伟, 朱雪, 郑建, 等. 益气类中药对博来霉素所致肺纤维化大鼠血管新生机制的影响 [J]. 中医药信息, 2014, 31(4): 85-88.
- [9] 张伟, 朱雪, 郑建, 等. 益气类中药对肺纤维化大鼠模型肺组织中 TNF- α 、IL-8 的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(10): 2311-2313.
- [10] 李亚, 胡金亮, 李素云, 等. 基于数据挖掘的弥漫性肺间质疾病中医证候诊断模型建立研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(12): 2333-2335.
- [11] 高汉华. 川芎嗪对肺动脉高压影响的实验与临床研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2014: 67.
- [12] 刘曼玲. 丹参酮 II A 磺酸钠对慢性低氧性肺动脉高压大鼠的治疗作用及其机制 [D]. 西安: 第四军医大学, 2008: 79.
- [13] 杨礼腾. 温阳中药调控肺间质纤维化大鼠肺胶原代谢失衡的作用及其机制 [D]. 成都: 四川大学, 2006: 62.
- [14] 宋建平, 刘方州, 李伟, 等. 金匱肾气丸对肺纤维化大鼠肺组织中肿瘤坏死因子 α 表达的影响 [J]. 中成药, 2006, 28(1): 78-81.

(下转第 1195 页)

- 药大学学报, 2007, 21(1): 31-32.
- [[4] 王筠, 张军平. 动脉粥样硬化的中医分期论治初探 [J]. 中医杂志, 2006, 47(7): 541-542.
- [[5] 吴惠玲, 何国祥. 从易损斑块到易损患者的新概念 [J]. 临床心血管病杂志, 2005, 21(1): 254-256.
- [[6] 刘辉, 马照琳. 化浊解毒方对冠心病“易损血液”浊毒证患者血脂水平影响观察 [J]. 北京中医药, 2014, 33(6): 453-455.
- [[7] 李露露, 颜新, 韩天雄, 等. 论气血病机学说的演变与创新 [J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(3): 242-243.
- [[8] 李艳阳, 吕仕超, 仲爱芹, 等. 从脾肾论治动脉粥样硬化 [J]. 环球中医药, 2014, 7(3): 204-205.
- [[9] 刘红利, 孙颖, 魏聪, 等. 从络脉学说血脉关系探讨动脉粥样硬化形成机制 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(7): 1694-1696.

Dealing with Risk Factors of Coronary Disease Based on Theory of Nourishing Heart and Protecting Pulse QI Zhongwen¹, WANG Xiaojing¹, ZHONG Aiqin², ZHANG Junping²

(1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300193; 2. First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Under the guidance of holism in Chinese medicine, National Traditional Chinese Medicine Master RUAN Shiyi raises the theory of “nourishing the heart and protecting the pulse”. Combined with the theory of “preventive treatment of disease”, the treatment for coronary disease can be converted into prevention and care under the disease development system in modern medicine. The risk factors of coronary disease are vulnerable patients, vulnerable plaque, vulnerable blood and vulnerable myocardium. Based on this theory, the risk factors can be dealt with by regulating Qi and harmonizing blood, nourishing heart and tranquilizing the mind, stabilizing plaque and dredging meridians, invigorating blood and dissolving stasis, removing turbidity and resolving toxins, harmonizing blood and smoothing vessels, tonifying the kidney and fortifying the spleen, as well as regulating Qi and nourishing blood, which provides new thoughts for treating coronary disease in clinic.

Keywords coronary disease; atherosclerosis; nourishing the heart and protecting the pulse; risk factor; RUAN Shiyi
(收稿日期: 2016-12-03; 修回日期: 2017-03-20)

编辑: 侯建春

(上接第 1188 页)

Idiopathic Pulmonary Fibrosis Combined with Pulmonary Hypertension Treated by Boosting Qi, Warming Yang, Invigorating Blood and Dissolving Stasis Method

REN Yujiao¹, ZHU Xue¹, ZHANG Wei²

(1. School of Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250014; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Pulmonary hypertension is one of the refractory complications of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). By the physiological and pathological features of five Zang organs in Chinese medicine, the location of IPF combined with pulmonary hypertension is in the lung, while the spleen, the kidney and the heart could be involved. The main pathogenesis is lung, spleen, kidney and heart Qi deficiency as well as heart and kidney Yang deficiency, and the latter one plays a more important role. Qi deficiency, blood stagnation, Yang deficiency, cold congealing, blood stasis, and water diffusion could all affect the movement of fluids and blood, while Qi deficiency and Yang deficiency both promote the generation of blood stasis, which is throughout the whole course of the disease. From the view of boosting Qi, warming Yang, invigorating blood and dissolving stasis, pulmonary hypertension could be effectively prevented or alleviated in IPF patients.

Keywords idiopathic pulmonary fibrosis (IPF); pulmonary hypertension; boosting Qi and warming Yang; invigorating blood and dissolving stasis

(收稿日期: 2017-01-10; 修回日期: 2017-03-15)

编辑: 焦爽