

肺间质纤维化的中医发病机制与治则探讨

樊茂蓉 张燕萍* 苗青 张琼 郑靖铁 张旭丽

中国中医科学院西苑医院呼吸科,北京市海淀区西苑操场 1 号,100091)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30901948);中国中医科学院西苑医院院内课题(WYKY—mp—05)

* 通讯作者: zhangyp1953@sohu.com, 13621077946

[摘要] 通过对肺间质纤维化(PF)动物及临床实验研究结果的分析,发现瘀血内停是 PF 形成的重要病机、肺络痹阻是 PF 发病机制的深入认识、宗气虚陷是 PF 发病的关键因素,提出升补宗气、软坚通络是治疗 PF 的原则。

[关键词] 肺间质纤维化;病机;肺络痹阻;宗气虚陷;肺纤通

肺间质纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是以弥漫性肺泡炎、肺泡结构紊乱和纤维化为特征的一组渐进性的致死性疾病,特发性肺间质纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是最常见的肺间质疾病,对人体健康危害严重,致残、致死率高,患者确诊后的中位生存期小于 3 年^[1-2]。由于 PF 的病因及发病机制尚不明确,提高 PF 的疗效仍然是一个巨大的挑战,因此,深入研究 PF 的发病机制,研发有效的治疗药物,成为呼吸系统疾病研究的重点及难点课题之一。近几年,国内外学者从细胞和分子生物学角度、中医病机以及两者相结合方面进行了有益的探索,尤其在 PF 中医病机认识、细胞因子拮抗剂及抗纤维化药物干预 PF 的形成方面取得了一定的进展,揭示了 PF 的研究方向。

1 PF 的中医病名

中医学根据气短、喘息、动则加重、咳嗽、胸闷、胸胁疼痛等 PF 主要临床表现,将其归于“肺痿”、“肺痹”、“咳嗽”、“短气”、“喘证”、“肺胀”等病证范畴。目前比较一致的意见是,“肺痹”与“肺痿”均可作为 PF 的中医病名诊断。肺痹言肺为邪痹,气血不通,络脉瘀阻,从邪实而言;肺痿言肺之萎弱不用,气血不充,络虚不荣,从本虚而言,二者反映了 PF 发生发展的不同阶段的病机特点。肺痹与肺痿在一定条件下又可相互影响,互患为病。PF 存在着由肺痹至肺痿的临床演变过程,即因实致虚。但“至虚之处,便是留邪之地”,肺痿病变又常见到肺络痹阻之证,即因虚致实。PF 早期以邪气痹阻为主,后期则以虚证为主,PF 患者常可见到痹中有痿(因实致虚),痿中有痹(因虚致实)的复杂临床表现。

2 PF 的发病机制

PF 的基本病机为气阴两虚、痰瘀交阻、肺络不通、虚实夹杂。温毒、疫毒以及六淫过甚或外邪内侵蕴久成毒,入血入络,耗损营阴,肺络痹阻,气机壅滞,升降出入失司,喘、咳频作,痰瘀胶结,耗伤正气,

病势缠绵,病情迁延,渐成久病痼疾;肺热叶焦,津血不足,失于濡养,可见咳嗽,咯泡沫样痰;肺脾气虚,则气短不得续且动则加重;痰浊瘀血凝滞胸中,致肺气不得宣降,脾气失于健运,则上气而喘或伴咳嗽;阴虚肺津失布,则干咳无痰或痰不易出,伴口干;痰瘀阻滞胸中气机,肺络不通可见胸中窒闷、疼痛等症;瘀血甚者可见紫绀或杵状指;阴虚甚者兼见低热。经多年实践我们认为,PF 存在着由肺痹至肺痿的临床演变过程,初期以风、湿、痰、瘀、毒等邪气痹阻肺络为主;后期以肺脾肾气阴不足为主,同时有肺络痹阻的病机,气血瘀阻贯穿于疾病始终;常可见到痹中有痿、痿中有痹的病理状态。

2.1 瘀血内停是 PF 形成的重要病机

瘀血内阻在 PF 发病中的重要性已得到共识。PF 患者早期可见肺部毛细血管增生、血栓形成及血管壁增厚,后期逐渐出现肺动脉高压,临床表现为喘促、呼吸困难、活动后加重、胸闷、胸痛、咳嗽、少痰、口唇紫暗、杵状指,以上症状充分支持瘀血证的存在。文献报道川芎嗪等活血药物通过对炎症因子和致纤维化因子的调控,减轻了肺泡炎及纤维化^[3];血府逐瘀汤能够扩张肺部血管、改善肺部循环、降低肺动脉压,从而减轻了患者咳喘、紫绀等症状,使病情稳定^[4]。可见活血化痰治法治疗 PF,无论从临床还是动物实验方面都证实了其疗效,说明瘀血内阻是 PF 的重要病机。

2.2 肺络痹阻是对 PF 发病机制的深入认识

PF 患者胶原纤维异常增生,弥散功能障碍,与中医肺痹病机相合,临床可见呼吸困难、胸中窒闷、疼痛。我院对益气养阴、活血通络中药(肺纤平方:威灵仙、络石藤、川芎、沙参、黄芪、五味子、紫菀、甘草等)干预 PF 大鼠进行了研究,发现肺纤平方能降低血清 IL-6 的浓度,在实验 14 天后可改善大鼠实验性低氧血症,并可以有效地抑制实验性 PF 大鼠 I、III 型胶原的异常增生。发现应用肺纤平方治疗

PF患者在总疗效、中医证候疗效及单项症状疗效三方面较西医组(激素组)好,说明肺纤平方能够稳定PF患者的病情,改善患者的呼吸困难、胸中窒闷、疼痛等症状,提高患者的生存质量^[3]。近年来根据肺络痹阻的病机,我们组成了肺纤通方(旋覆花、海浮石、威灵仙、鳖甲、三棱、莪术、黄芪等),通过拆方实验研究发现软坚散瘀、益气养阴、疏通肺络的肺纤通全方疗效最明显,可以明显改善患者临床症状,提高生活质量。以上结果充分说明肺络痹阻贯穿于PF的始终,是对PF发病机制的深入认识。

2.3 宗气虚陷是PF发病的关键因素

多数学者认为,PF的病机为邪实与正虚并存,在疾病的终末期,正虚更加突出,而正虚一般不外乎肺、脾、肾三脏亏虚,尤其强调肺肾气阴两虚,而我们认为,宗气亏虚是PF发病的始动和中心环节。

宗气是由肺吸入的自然界清气与脾胃所化生的水谷精气相结合而成,积聚于胸中,灌注于心肺。宗气有两个方面的功能,即助肺之呼吸及推动心脉运行。“宗气积于胸中,出于喉咙,以贯心脉而行呼吸焉”(《灵枢·邪客》)。由此可见,宗气是心肺活动的原动力,宗气推动肺气有序运行,呼吸频率、节律依靠宗气的调节与整理,故将宗气称之为“呼吸之枢机”。而宗气不足,不能助心行血,则血行瘀滞,正如“人觉有呼吸之外气与内气不相接续者,即大气虚而欲陷”(《医学衷中参西录》)。“宗气不下,脉中之血凝而留止”(《灵枢·刺节真邪》)。以上理论与PF患者表现的气短进行性加重,进行性缺氧,杵状指相吻合。我科近年来在肺纤通方的基础上加用大剂量升补宗气的药物治疗PF患者,取得良好的疗效。

总之,宗气在PF发病病机中占有重要地位,宗气虚陷导致肺络痹阻是PF发病的始动和关键因素。宗气虚陷,导致了肺络痹阻的发生,宗气亏虚导致肺气不足,宣降失职,肺不能朝会百脉,心不能主血脉,瘀血内生,虚实夹杂,相互影响,成为PF复杂的发病机制,从而导致PF的发生和加重。

(上接第199页)

3 体会

王老师认为,胃痛从肝论治,诸如疏肝、缓肝、柔肝、清肝等,与治胃法结合起来提高了疗效。对理气药的运用,也应视其作用分别用之,如一般气滞选用药性平和清香的紫苏梗、青皮、陈皮、香橡皮、佛手花、玫瑰花、绿萼梅等调理气机又不伤阴,取其“轻可去实”之意。湿滞气郁,用药性偏温燥的苍术、厚朴、木香;气滞血瘀,用偏走血分的郁金、延胡索、丹参;

3 升补宗气、软坚通络是PF的有效治则

在国内外文献研究的基础上,结合多年的临床和实验研究,我们提出了“痹一虚”的中医病机思路,进而根据宗气理论,结合中医“肺痹”、“肺痿”学说和“络病”理论,总结出以升补宗气、益气养阴、软坚通络为基本治法的肺纤通方。动物实验研究发现,肺纤通方具有纠正PF过程中的干扰素- γ 分泌不足及白细胞介素-4过量的作用,从而改善了PF大鼠Th1/Th2的失衡,通过减轻I型、III型胶原的表达,抑制纤维化进程,延缓病情发展^[6]。通过临床试验发现,肺纤通方在改善患者临床症状、提高患者生活质量、增加活动耐力等方面均有显著疗效^[6]。

4 结语

综上所述,宗气虚陷导致肺络痹阻是PF发病的始动和关键因素,肺络痹阻贯穿于PF的始终,根据这一病机我们组成了肺纤通方,在临床及动物实验中均取得了可喜的结果,为PF的治疗提供了新思路。

参考文献

- [1] American Thoracic Society/European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(2):277-304.
- [2] Sime PJ, O'Reilly KM. Fibrosis of the lung and other tissues: new concepts in pathogenesis and treatment[J]. Clin Immunol, 2001, 99(3): 308-319.
- [3] 李江,武芳,黄茂,等. 川芎嗪注射液对博来霉素致肺间质纤维化大鼠转化生长因子干预作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(6): 1288-1289.
- [4] 郭玉琴,杨洁. 血府逐瘀汤联合压缩雾化吸入普米克令舒治疗特发性肺间质纤维化临床研究[J]. 中国中医急症, 2009, 18(10): 1590-1591, 1618.
- [5] 张燕萍,王书臣,樊茂蓉,等. 肺纤平治疗特发性肺间质纤维化的临床研究[J]. 中医杂志, 2005, 46(增): 40-42.
- [6] 林琳. 中药肺纤通治疗特发性肺间质纤维化的临床和实验研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2007.

(收稿日期: 2011-08-23; 修回日期: 2011-11-22)

[编辑: 侯建春]

胃寒气滞,用乌药、砂仁、豆蔻;中脘痞闷,腹胀明显或气滞而痛者,用药性香燥善走窜的香附、川楝子、九香虫、降香等,使气血流通,病证得解。

参考文献

- [1] 高捷. 萎缩性胃炎从肝论治举隅[J]. 甘肃中医, 2000, 13(5): 23-25.
- [2] 张效科,王国栋. 慢性胃痛从肝论治的立论依据及意义[J]. 四川中医, 2006, 24(9): 30-31.

(收稿日期: 2011-02-10; 修回日期: 2011-05-04)

[编辑: 洪涛]