

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.22.003

运用态靶辨治理论治疗特发性间质性肺病经验

王文洁, 王敏, 王蕾[✉], 赵林华 指导: 仝小林

中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁5号, 100053

[摘要] 仝小林院士提出“态靶辨治”的现代中医诊疗体系, 并将其用于慢性疾病临床诊疗过程中。以“态靶辨治”理论为指导, 结合临床经验与现代药理学研究成果, 根据特发性间质性肺病(IIP)在不同病理阶段的影像学特点及临床表现, 划分肺氲期、肺痹期、肺痿期三期, 从虚、瘀、寒、浊、瘵五态认识IIP, 并探讨各期各态下的IIP治疗原则及相应靶药。通过分期、分态治疗明确IIP的阶段性诊疗, 进而优化IIP的临床诊疗方案。

[关键词] 特发性间质性肺病; 态靶辨治; 名医经验; 仝小林

仝小林(1956—), 男, 中国科学院院士, 中国中医科学院首席研究员。长期致力于中医药传承与创新研究, 在现代中医诊疗体系和方药量效学科的构建等方面作出了扎实而卓越的贡献。聚焦提高中医疗效这一核心问题, 以糖尿病为示范, 构建了核心病机-分类-分期-分证的态靶辨治体系, 创制系列治法和靶方靶药, 研究成果形成首部《国际中医药糖尿病诊疗指南》和《糖尿病中医防治指南》, 并被《中国2型糖尿病防治指南2017》整体纳入。针对影响中医药疗效的关键因素——方药剂量, 构建方药量效理论框架, 为合理用药提供了剂量规范和科学依据, 显著提高了急危重症的中医药治疗效果。曾获何梁何利科学与技术进步奖、两项国家科技进步二等奖, 并因在抗击新型冠状病毒肺炎工作中作出的突出贡献荣获第二届全国创新争先奖章、“全国抗击新冠肺炎疫情先进个人”荣誉称号。

态靶辨治理论是仝小林院士基于现代医疗环境的新要求, 在传统中医思维的基础上构建的现代中医诊疗疑难病和慢性病的理论体系, 包括以“分类-分期-分证”为法的病证结合模式和以“宏观调态与微观打靶相结合”为要的态靶结合模式^[1]。病证结合模式是结合现代医学认识, 强调对疾病病程的阶段分解, 运用中医思维将疾病同质性与个体化辨证相结合, 对疾病进行分类、分期、分证论治。态靶结合模式从宏观与微观两个层次认识并诊疗疾病, 强调宏观调态与微观打靶相结合。发挥“态靶结合”理论, 将其运用于糖尿病、代谢性高血压^[2]等疾病的诊疗中, 已取得良好的临床疗效。

特发性间质性肺病(idiopathic interstitial pneumonias, IIP)为呼吸系统疑难病, 近年来, 中医药对于IIP患者调节症状、改善生活质量和预防并发症等方面优势渐显^[3-5]。基于此, 我们从“态靶辨治”理论出发, 探讨认识IIP, 以期寻求更佳的IIP诊疗方案。

1 IIP中西医诊疗概述

1.1 IIP西医诊疗概述

IIP是一类包括特发性肺纤维化(IPF)、脱屑性间质性肺炎(DIP)、淋巴细胞性间质性肺炎(LIP)等疾病在内的原因不明的间质性肺疾病(ILD), 起病隐匿, 好发于中老年人。该病表现为弥漫性肺泡炎和肺泡结构紊乱, 并最终导致肺纤维化。患者常有咳嗽、气短、不明诱因的慢性劳力性呼吸困难、杵状指等症状和体征, 严重影响患者生存质量。诊断主要是根据高分辨CT的影像表现, 必要时进行支气管镜、肺组织活检等检查。目前常用治疗方案包括糖皮质激素、免疫抑制剂/细胞毒药物和抗纤维化制剂等^[6]。前两种药物可以明显改善继发性肺间质纤维化进展, 但是患者因骨质疏松、升高血糖、抵抗力下降等副作用而依从性差。抗纤维化制剂作为新兴治疗热点, 可一定程度上延缓肺功能下降, 但仍无法改善生存率, 且价格昂贵^[7]。

1.2 IIP中医诊疗概述

中医经典未有IIP的明确记载, 现代中医一般从“肺痿”“肺痹”认识本病。肺痿为肺叶枯萎不

✉ 通讯作者: rudu0226@163.com, (010)88001019

荣或痿弱不用造成的肺脏慢性虚损性疾患，多以胸憋气短、咯吐浊唾涎沫等为主要症状，IIP 患者患病日久可见类似的临床表现。肺痹为痰浊邪气痹阻于肺络而导致的疾病状态。《素问·痹论》言：“五脏皆有合，病久而不去者，内舍于其合也……皮痹不已，复感于邪，内舍于肺。所谓痹者，各以其时重感于风寒湿之气也”；“是故风者百病之长也，今风寒客于人，使人毫毛毕直，皮肤闭而为热……弗治，病入舍于肺，名曰肺痹，发咳上气”，强调肺痹的形成是日久内外合邪的结果，并强调风寒之邪在肺痹形成过程中的重要作用。结合临床实践，我们认为“肺痿”“肺痹”代表本病的不同阶段，临床应根据症状、体征、舌脉四诊合参，分而论治。

现代中医从病机出发提出 IIP 的治疗方案。姜良铎认为 IIP 的病机为肺气亏虚、痰浊瘀血痹阻肺络，拟定肺纤方以益气活血通络^[3]；李国勤认为 IIP 的病机为脏腑亏虚、痰瘀阻络，病位涉及肺、脾、肾，拟芪术肺纤汤以补肺益肾、健脾化痰、活血通络^[4]；刘良倚认为 IIP 的病机为阳虚寒凝、痰瘀互结，拟温肺化纤汤以温阳散寒、化痰消瘀^[5]。由此可见，现代中医皆认为 IIP 是肺虚为本、外邪为标，痰浊、瘀血是关键病理因素。肺痹预后不良，我们在临床诊疗过程中重视 IIP 预防为先、既病防变的重要价值。

2 从“态靶辨治”病证相关模式分析 IIP 的三期论治

IIP 以咳嗽、气短、呼吸困难等常见呼吸系统疾病症状为主，症状虽然程度有差异，但缺乏特异性，因此，需要结合影像学特点，将 IIP 分为肺氲期、肺痹期、肺痿期，针对不同阶段疾病特点分期论治。

2.1 肺氲期

IIP 早期患者可见有咳嗽、咯痰，痰量不多，运动后气短等表现，影像学表现以磨玻璃影为主，病理表现为局部炎症和渗出。根据态靶辨治病证分期模式，将此期概括为肺氲期。此期因阳气亏虚，气化不利，津液不化，水湿内停胸膈致肺失宣肃，故见咳嗽、气短；水湿日久化生痰浊，壅遏肺脏，故见咯痰。另外，急性加重期的 IIP 患者也可出现咳喘加重，肺部弥漫性渗出增多，也可按照肺氲期论治。此期治疗以宣肺利湿、益气活血为法，可予靶方：宣痹汤合芪银三两三（由黄芪、当归、金银花、甘草片、草薢、蚕沙、郁金、石菖蒲、地龙、穿山龙、薏苡仁组成）；偏寒饮束肺者，可合用小青龙汤化裁；偏痰热阻肺者，可合用麻杏石甘汤化

裁。此期可应用靶药草薢、蚕沙、地龙、穿山龙以促进局部炎症吸收。现代研究证明，草薢所含有的草薢总皂苷具有良好的抗炎作用^[8]，蚕沙中含有的香豆素内酯、黄酮类和酚类具有抑菌消炎作用^[9]。

2.2 肺痹期

IIP 早中期患者可见胸闷气短，动甚则喘，或干咳，或少痰而黏，乏力倦怠，口唇爪甲发绀，舌暗、边有瘀点斑或舌下瘀络，脉细或涩等症状和体征。影像学表现为磨玻璃斑片、网格影，病理表现以特异性肺炎、肺间质炎及纤维增殖为主，根据病症分期模式，可以将此期概括为肺痹期。此期多由于肺脾亏虚致运化失职，无以奉养宗气，加之津液不化，生痰阻络化瘀，痰瘀互结而成。治疗当以化痰活血祛瘀、升补宗气为法，可予益气活血通络的靶方肺纤方（由黄芪、红景天、水蛭、蜜麻黄、白果、瓜蒌、蛤壳、黄精、升麻、知母、三棱、莪术组成）化裁^[3]。其中，三棱、莪术、水蛭作为靶药以活血通痹。现代研究证明三棱、莪术具有抑制博来霉素引起肺纤维化形成的功效^[10]，可以作为靶药应用以延缓肺部纤维化进程。

2.3 肺痿期

IIP 晚期患者常有气短不足以息，稍动即喘促，甚则不动亦喘，痉挛性咳嗽，咯少许白泡沫痰，气怯声低，疲乏无力，口唇爪甲紫绀，或有杵状指，舌暗苔白、舌下瘀点瘀络，脉沉细涩等表现。影像学表现为蜂窝影、网格影和牵拉性支气管扩张为主，病理表现为明显的纤维化和结构破坏、散在成纤维母细胞灶。根据病症分期模式，可以将此期概括为肺痿期。此期多由患病日久，脏腑虚损，久咳耗气，肺肾两虚，又因痰瘀互结日久，闭阻肺络，故见喘促少息，瘀血之征著。此期当以益气填精、化痰通络、纳气平喘为法，可予益气化痰、活血通络靶方芪术肺纤汤（由黄芪、红景天、人参、醋莪术、醋三棱、全蝎、炒苦杏仁、酒黄精、制巴戟天组成）化裁^[4]；若阳虚者，合回阳升陷汤（由黄芪、干姜、当归、桂枝、甘草组成）以助温肺化痰。可应用靶药黄芪、红景天等以纳气平喘，改善肺间质纤维化（PF）患者生存质量。研究发现，黄芪、红景天具有延缓 PF 进程^[11-12]的功效，肺痿期大量应用黄芪、红景天等可有效改善患者活动则喘息的症状。

3 IIP 的常见态靶识别

从临床实践及药理学研究成果出发，借鉴态靶辨治模式，总结 IIP 以“虚、瘀、寒、浊、瘠”五

态常见,并分别探讨其治疗原则及相应靶药。

3.1 虚态

虚态指年高体弱或慢病日久,气血阴阳亏耗或素体弱者所表现出的虚弱状态^[13]。IIP 虚态常定位肺、脾、肾三脏,主因脏腑虚损,肺虚不能主气,脾虚运化水谷无力,清气不入,谷气不盛,则宗气乏源,宗气不足常贯穿疾病始终,其治疗以补气调虚,又因具体辨证不同而有所侧重。患者常见咳嗽、咯痰,痰量较少,气短乏力等症状,可无紫绀,多见舌淡、舌体胖大,脉多偏细弱。虚态靶药首选黄芪(30~120 g)、人参、西洋参,还可以应用山药、酒黄精、红景天等药物。随疾病进展,病至后期或病情较重时,病久及肾,多兼有肾虚不能纳气见症,如喘促难续等,其偏于肾阳虚者,可予靶药淫羊藿、巴戟天、补骨脂,偏于肾阴虚者,则多予靶药山萸肉、熟地黄。动物实验及分子机制研究均证明了虫草制剂在抗纤维化方面的潜在价值^[14],结合虫草制剂很好的临床疗效,可将冬虫夏草列为 IIP 靶药之一,在 IIP 诊疗中常酌情合用金水宝胶囊、百令胶囊等虫草制剂。

3.2 瘀态

瘀态指因血液运行不畅而阻滞于脉络,或溢于脉外,凝聚于某一局部而形成的病理状态^[13]。IIP 多瘀已成为诸多医者共识^[3-5],血瘀贯穿于 IIP 的整个病程中,既是疾病日久不愈的病理产物,又是 IIP 的诱发因素。寒态、虚态及生活调摄异常均可诱发及加重瘀态的发生发展。瘀态常表现为胸闷气短等呼吸困难征象,活动则喘甚,口唇爪甲发绀,或有杵状指(趾),或面色偏暗或黧黑,舌暗边有瘀点斑,或舌下瘀络,脉细或涩。根据 IIP 不同临床表现及严重程度将此态划分滞、瘀、闭三类,并根据病情轻重缓急程度分别予以行血、活血、化瘀、破瘀、消癥等治疗法则,以化瘀为要,活血类药物诸如三棱、莪术、泽兰、红景天、蜈蚣、全蝎等皆可纳入靶药选择。此外,龙血竭能有效地减轻 PF 大鼠的纤维化程度^[15],在调理 IIP 瘀态中突显优势,在未来的 IIP 诊疗中可进一步实践探索。

3.3 寒态

寒态指机体阳气虚衰,温煦气化功能减退,虚寒内生,或阴寒之邪弥漫积滞的病理状态^[13]。IIP 寒态常定位肺肾二脏。IIP 多发于中老年人群,既有外寒自外而入,客犯肺卫,凝滞经脉,又有年老肾阳亏耗,阳虚无力温养机体,且患病日久,气血凝滞不通,肺脏失于濡养,血凝则阳气无以发挥,故见寒态。患者可见畏寒恶风,全身机能衰退,尺

肤凉潮,舌苔白,脉虚弱或虚数等症状,符合中医阳虚寒盛的表现。临证以温阳为治疗大法,靶方选用温阳益气的代表方回阳升陷汤(由黄芪、干姜、当归、桂枝、甘草组成)化裁,寒态靶药可据症选用附片、桂枝、干姜、细辛等温阳之品。

3.4 浊态

浊态指脏腑本虚,外邪侵袭,内外合邪而致的一种复杂的病理状态。IIP 浊态常涉及多脏,探其病机,肺为娇脏,易感外邪,外邪侵袭,正气奋起抗邪,正气不足则无力抗邪外出,呈现正邪交争状态,患者多表现为呼吸困难程度加重,伴高热、咳嗽、憋闷等症状。现代研究发现,病毒感染会引起肺组织内肺总胶原蛋白增加、急性肺损伤的组织学改变和肺功能下降^[16],诱发 IIP 急性加重。除此以外,药物或其他因素均有导致 IIP 急性加重发生的可能^[6]。肺间质病变早期肺充血期、急性加重期影像学可见弥漫磨玻璃影,属于炎性渗出表现。可从免疫小分子蛋白渗出形成的病理过程认识浊态,将触发肺脏激烈免疫反应的各种病理产物统称为浊邪。其基础病理产物不同于单纯的瘀血和痰浊,而是痰瘀互结形成不同于一般痰浊的浊邪,为沉痾久疾,邪气亢盛又缠绵难祛,因此症状显著。可选用靶药地龙(15~30 g)、穿山龙(30 g)以活血通络、散结除痰;若浊象重者,可选用萆薢、蚕砂、薏苡仁等靶药以利湿泻浊^[8-9],靶方选用宣痹汤(由防己、薏苡仁、炒苦杏仁、滑石、连翘、焦栀子、法半夏、蚕沙、赤小豆组成)以大力泻肺水浊邪,常可缓解急性症状,延缓疾病的进展。

3.5 瘠态

瘠态指因病程日久或营养不良所致的病理状态^[13]。IIP 作为一类疑难病,患病日久,若控制不佳,则身体内耗,此时患者可见面黄肌瘦、身体质量指数(BMI)小于 18 kg/m²,我们将此描述下的 IIP 定义为“瘠态”。此时患者脏腑虚损,呈营养严重缺乏状态,治法以调理脾胃为主,以顾护脾胃为第一要务。在患者低氧、药物碍胃等因素下,在进行护胃气、存胃阴调态时,可选用补中益气汤、四君子汤、十全大补汤等靶方,靶药则可选用焦麦芽、焦神曲、醋鸡内金等健脾护胃之品,亦可选用蚕沙、夜明砂、醋五灵脂以泻浊、调胃肠^[17]。瘠态患者病情较重,我们在采取中医调态方的同时亦要采取相应的西医支持疗法,以改善患者的生存质量。

4 结语

通过梳理 IIP 的既有认识,结合态靶辨治理论,

尝试对这一疑难疾病进行病证分期和态靶结合的总结,提出 IIP 患者的个体化诊疗优化方案。基于影像学及临床实践,将 IIP 划分为三期五态,积极探索相应治疗方案并反馈于临床实践过程,提供了中医药参与疾病全程诊疗以及态靶辨治理论治疗疑难病的临床参考模式。识态、调态是对于慢性疾病未来治疗大方向的把握,靶药是提升疗效的关键。在未来的临床实践过程中,应重视挖掘和分享有效靶药,致力于运用态靶医学理论指导临床,促进 IIP 及其他慢性疾病及疑难病治疗方案的优化。

参考文献

- [1] 全小林. 态靶医学:中医未来发展之路[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(1): 16-18.
- [2] 何莉莎, 顾成娟, 王涵, 等. 态靶结合辨治代谢性高血压病[J]. 中医杂志, 2019, 60(16): 1423-1424, 1427.
- [3] 张晓梅, 姜良铎, 尹婷, 等. 肺纤方治疗特发性肺间质纤维化临床研究[J]. 北京中医药, 2009, 28(4): 254-256.
- [4] 张晓雪, 李国勤, 李辉, 等. 芪术肺纤汤治疗特发性肺间质纤维化的生存质量评价[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(3): 80-81.
- [5] 龚年金, 李少峰, 刘良倚. 治肺不远温思想在特发性肺间质纤维化治疗中的运用[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 905-908.
- [6] TRAVIS WD, COSTABEL U, HANSELL DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(6): 733-748.
- [7] TANIGUCHI H, KONDOH Y. Acute and subacute idiopathic interstitial pneumonias [J]. Respirology, 2016, 21(5): 810-820.
- [8] 陈冲, 曾臣红, 张斯琪, 等. 草薢的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3488-3496.
- [9] 刘峻池, 徐立, 梁杨, 等. 蚕沙的药理研究及临床应用研究进展[J]. 蚕学通讯, 2010, 30(3): 14-17.
- [10] 王英豪, 姚欣, 邱颂平, 等. 破血化瘀药三棱莪术对大鼠肺纤维化干预作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2011, 18(3): 188-189, 220, 176.
- [11] 黎金浓, 何娅娜, 周辉, 等. 基于网络药理学的黄芪抗肺纤维化机制预测与验证研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(2): 278-284.
- [12] 黄献欢, 黄维, 高兴华. 红景天苷抑制大鼠肺纤维化机制研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(4): 343-345.
- [13] 张莉莉, 王蕾, 周毅德, 等. 全小林“慢病十态”之调态方略简析[J]. 中医杂志, 2021, 62(11): 934-938, 942.
- [14] CHEN M, CHEUNG FW, CHAN MH, et al. Protective roles of Cordyceps on lung fibrosis in cellular and rat models [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 143(2): 448-454.
- [15] 陈冰, 杨春艳, 王雪兰, 等. 滇龙血竭分期干预对肺纤维化大鼠 FIZZ1 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 3071-3074.
- [16] MCMILLAN TR, MOORE BB, WEINBERG JB, et al. Exacerbation of established pulmonary fibrosis in a murine model by gammaherpesvirus [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(7): 771-780.
- [17] 罗金丽, 顾成娟, 赵林华. 夜明砂、晚蚕砂、五灵脂调整肠道菌群经验: 全小林三味小方撷萃[J]. 吉林中医药, 2020, 40(1): 8-11.

Experience in Treating Idiopathic Interstitial Pneumonia Using the Theory of “State Differentiation and Target Treatment”

WANG Wenjie, WANG Min, WANG Lei, ZHAO Linhua

Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053

ABSTRACT It is known that academician TONG Xiaolin has proposed the theory of “state differentiation and target treatment”, and has used it in the clinical diagnosis and treatment of chronic diseases. Guided by this theory and the findings from clinical experience and modern pharmacological researches, idiopathic interstitial pneumonia (IIP) is initially categorized into three stages by different pathological imaging characteristics and clinical manifestations, including steamed lung stage, rheumatoid lung stage and flaccid lung stage, and it will be further understood from five states which are deficiency state, stasis state, cold state, turbidity state, and barren state. The treatment principle of IIP and the corresponding target drugs are then determined in relation to each stage and each state. By stage- and state-differentiated treatment, we are looking forward to clarifying the phased diagnosis and treatment of IIP and effectively optimizing the clinical diagnosis and treatment plan of IIP.

Keywords idiopathic interstitial pneumonia; state differentiation and target treatment; experience of famous doctors; TONG Xiaolin

(收稿日期: 2022-03-08; 修回日期: 2022-03-30)

[编辑: 叶晨]