

肺间质纤维化与肺痿

葛阳涛^{1,2} 胡海霞^{1,2} 王雪京²

(1 北京中医药大学,北京,100029; 2 中日友好医院,北京,100029)

摘要 肺纤维化是一种严重威胁人类健康及生存质量的疾病,目前尚无有力的证据解释其纤维化病因,随着发病率的逐年增高和诊断技术的进步,肺纤维化的检出率逐渐升高,进而引起了诸多医家的重视。由于现代医学缺乏对其有效的治疗手段,不少医家转而从中医学寻求治疗方法,不同的中医医家从不同的角度对肺纤维化采取不同的治疗手段,也都取得了一些疗效。然而,中医病名及诊断标准没有得到统一,不少医家从“肺痿”辨证出发,取得了较好的临床疗效,也达成了一定的共识,共识对于指导中医诊治起到了指导作用,也进一步规范“肺痿”诊治标准,对于更好的治疗肺纤维化具有很大意义。

关键词 肺纤维化;肺痿;中医共识

Pulmonary Fibrosis and Atrophic Lung Disease

Ge Yangtao¹, Hu Haixia¹, Wang Xuejing²

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Lung Department of TCM, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract Pulmonary Fibrosis turns into a serious threat to the health and quality of life of human beings. There is no strong evidence to explain the cause of fibrosis. Along with the increasing incidence rate and advancing diagnosis technology, detection rate of pulmonary fibrosis has increased gradually, which has drawn a lot of attention from medical doctors. Due to the lack of effective treatment, many physicians start to seek treatment protocols from the aspect of traditional Chinese medicine. Different Chinese medicine physicians apply different methods from different angles to treat pulmonary fibrosis and they have achieved some effects. However, the TCM name and diagnosis standards of the disease have not been unified. Many doctors have obtained the good clinical curative effects from the aspect of “Atrophic lung disease”, they also reached a consensus to guide the Chinese medicine diagnosis and treatment, which could further standardize the “atrophic lung disease” diagnosis standards to treat pulmonary fiber better.

Key Words Pulmonary fibrosis; Atrophic lung disease; TCM consensus

中图分类号:R256.1;R256.15 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.08.007

肺纤维化是一种发生于弥漫性间质性肺疾病后期的病理状态,弥漫性间质性肺疾病(Interstitial Lung Disease,ILD)是以肺泡壁为主并包括肺泡周围组织及其相邻支撑结构病变的一组非肿瘤、非感染性疾病群。因病变可波及细支气管及肺泡实质,因此又称为弥漫性实质性肺疾病(Diffuse Interstitial Lung Disease, DILD),由于细支气管领域和肺泡壁纤维化使肺顺应性降低,导致肺容量减少和限制性通气障碍。引起通气/血流比例失调和弥散功能降低,以活动后呼吸困难,胸部X线片可见双肺弥漫性阴影,限制性通气障碍,弥散功能降低和低氧血症为临床特点,组织学显示不同程度的纤维化和炎性病变,肺的纤维化最终导致低氧血症和呼吸衰竭,是多种原因引起的急慢性肺部疾病的共同结局,是危害人类健康的重要疾病,其发病率及病死率逐年增高。

目前,已知的ILD病因可达180种以上,但确切发

病机制尚未完全阐明^[1],对于肺纤维化的形成机制王辉^[2]等将其概括以为下几个方面:1)肺泡毛细血管基底膜完整性的破坏作为肺纤维化形成的“不可逆点”,导致肺结构的纤维化。2)在基底膜完整性遭到破坏的基础上,上皮细胞和内皮细胞的再生失败,导致肺组织结构的破坏和纤维化。3)转化生长因子-β是纤维化的必要因素,但并不是导致永久性的纤维化原因。4)持续的损伤、抗原、刺激是纤维化发展的必要条件。5)上皮细胞向间充质细胞转化,是纤维化调节中重要的细胞机制。

在ILD的诊断上,目前胸部影像学检查是诊断ILD的重要手段,尤其是HRCT(High Resolution Computed Tomography,高分辨CT),而支气管肺泡灌洗技术^[3]及肺功能检查的广泛开展,也为本类疾病的早期检出提供了手段,综上所述,使用电子支气管镜检查,联合运用多种取材方法检测影像学诊断ILD而暂不能

确诊的病例,不失为理想、高效且实用的方法^[4];血液学的检查也能为有些病因学检查提供了重要证据^[5]。

然而,在治疗上,ILD对现有治疗方法有较为理想效果的相当有限,大多数ILD治疗相当困难,由于在病理上最终都表现为肺实质炎症及间质纤维化,在针对肺纤维化的治疗上,除肺移植外,至今尚无肯定有效的药物治疗ILD^[6]。

弥漫性肺间质纤维化最早^[7]是于1944年Hamman-Rich(赫尔曼-里奇)以“急性弥漫性肺纤维化”报告后,逐渐引起重视。当时所报告的病例为急性经过,皆于1~6个月内死亡,但以后又发现慢性肺纤维化经过,病程可达10年以上的病例,故统称为“弥漫性肺间质纤维化”或“Hamman-Rich综合征”。

然而这绝非世界上第一例发生的肺纤维化,虽然没有影像学或组织学的证据,但是依据肺纤维化进行性劳力性呼吸困难、顽固性干咳、发绀的临床表现,在中医古籍中可以见到有关的记载,散见于“肺胀”“咳嗽”“气短”“喘证”“肺痿”“肺痹”等病名下^[8]。然而这些文献都比较零散,缺乏系统性,都不能全面涵盖中医学对肺纤维化的认识,特别是当代中医学对肺纤维化认识上的长足进展之后,如何正确地认识肺纤维化,对于指导本病的治疗有着导向性的意义。

1 病名古今辨识

1.1 症状辨识 晁恩祥教授提出肺间质纤维化可与肺痿相链接。作为中医学中独立的病名,肺痿最早由汉代张仲景创立,关于肺痿的临床症状,在《金匱要略·肺痿肺病咳嗽上气病脉证治第七》中有:“寸口脉数,其人咳,口中反有浊唾涎沫者何?师曰:为肺痿之病”;而在《金匱要略·脏腑经络先后病脉证治第一》中有:“息张口短气者,肺痿唾沫。”张仲景以四个症状来定义“肺痿”——脉数、咳嗽、浊唾涎沫、短气,这与现代肺纤维化的临床症状有高度的相似性。

1.2 病程与预后辨识 在《外台秘要·卷九》中有关于病程的记载:“此嗽不早疗,遂成肺痿”;此说表明:肺痿是一种慢性疾病,有一定的病情演变时间,而现代医学的研究也表明肺纤维化是一个起病隐匿、慢性长期的过程。而丹波元简则讲到了肺痿的预后:“若此将成,多不救矣”;《类证治裁》:“难治之证”。说明前人已经认识到肺痿是难治疾病,预后不佳。而现代医学的研究也表明,目前存在的治疗措施不能改变其自然病程,甚至有的学者将肺纤维化的预后与恶性肿瘤相提并论。

1.3 病理形态与功能辨识 就“痿”字来讲^[9],《广雅释话》:“病也”;《字林》:“无力也”;《说文》:“痿弱无

力以运动”。《汉书·哀帝纪赞》:“集注引如淳,音萎枯之萎。《新编汉语词典》:“指身体某一部分萎缩或失去机能的病。”《声类》:“犹悴也”;《新编汉语词典》:“干枯,衰落”。痿从“疒”,萎从“艹”。从构字而言,前者指功能不用的病态,后者则指植物形态上的干缩与衰落。痿、萎古人通假用之,因此肺痿的内涵就包括形态的萎缩和功能的减退。

《金匱玉函要略辑义》中对肺痿的形成有较为细致的描述:“盖肺处藏之高,叶间布有细窍,此窍名泉眼……,愈咳愈甚,愈渗愈嗽,久则泉眼具闭,六叶遂枯遂焦,此肺痿之由也”。古人不但用形象的语言讲述了肺痿形成的过程,并从形态结构上对肺痿形成之后的状态进行了描述。而从现代医学病理学的角度来看,如特发性肺间质纤维化晚期,可因不同原因导致肺脏在形态上出现萎缩变小。而从功能上讲,肺痿由于“泉眼俱闭”导致肺主气功能的减弱,所以出现“息张口短气”的症状,而肺纤维化以进行性的呼吸困难、劳力后加重为主要症状的同时,肺功能的检查则表现出肺总量、用力肺活量的下降以及限制性通气功能障碍和弥散功能障碍,这一方面佐证了肺形态的萎缩,也说明了肺功能的“萎缩”。

1.4 关于肺痹 而有的学者^[11-12]认为肺间质纤维化在治疗上应属“肺痹”范畴。“痹”,在《素问·痹论》中指出:“风、寒、湿三气杂至,合而为痹”,病名首见于《素问·痹论》中,认为肺痹是由邪气久留而致皮痹发展而来;《辨证录》认为肺痹是由风、寒、湿邪填塞肺窍而成;《临证指南医案》认为一由外邪明显而使肺清肃失常,而致痹塞不通,二由忧愁思虑、辛热酒毒致周身气急皆阻而成。总结肺痹的特点:1)肺痹有明确的外感因素,强调风、寒、湿侵袭;2)肺痹是继发病,是于“皮痹”之后发生;3)肺痹强调肺的气血经络不通。但这些不能全面的涵盖肺纤维化的过程,不能解释肺形态萎缩的发生,因此,有的学者^[13]认为从《素问》的各条相关论述和后世学者的研究来看,肺痹的发生过程多是先有皮毛肌表、关节的症状,继发于类风湿关节炎、硬皮病等疾病,可见“肺痹”之名仅适用于某些继发性肺纤维化,却不能概括所有的肺纤维化。继而从症状、病因、病理形态、预后出发,认为“肺痿”一名与“肺纤维化”最为相俾。因此,“肺痹”只能作为“肺痿”大的分类之下一个证型。

有的学者^[10]更是提出肺纤维化属于肺痹、肺痿两个病的范畴,辨证论治应参考两病的辨证论治,现代中医学的研究就是为了更好地规范统一病证,以达到中医学对病证的科学把握,因此,把肺纤维化划入两个相

互统属的病证里,就更增加了混乱,因此是不可取的。

2 病因病机

2.1 传统病因病机 古代文献中对于肺痿的病因病机的描述并不系统,如《金匱要略·肺痿肺癰咳嗽上气病脉证治第七》云:“热在上焦者,因咳为肺痿。”“肺痿,唾涎沫而不咳者,其人不渴,必遗尿,小便数。所以然者,以上虚不能制下故也。此为肺中冷”。《素问·痿论》曰:“肺热叶焦,则皮毛虚弱急薄,著则生痿躄也。”《医门法律》:“肺痿者……,总由肾中真液不输于肺,肺失所养,转枯转燥,然后成之”。因此传统的肺痿病因病机可以概括为:1)肺热叶焦:肺之燥热伤津而致,肺气受损则出现气喘、咳嗽;2)肺气虚寒:自身阳气不足,素有肺气虚寒,感病以后致肺失濡养,痿弱不用而久咳。

2.2 现代病因病机 然而现代医家在治疗肺纤维化过程中发现,传统病因病机并不能完全解释肺痿的诸多临床表现,因此,晁恩祥教授从临床出发,对肺痿的病因病机做出了以下归纳:1)肺主气,司呼吸,主宣发与肃降,外邪侵袭郁肺则肺失宣降,肺气上逆,则发为咳嗽,久咳伤肺,肺气不足,则少气不足以息,故气短,气能行血,病久则气病及血,气虚运血无力,则停为瘀血,故有气虚血瘀之证;2)五行相生有金生水,肺气虚弱则生水不足,久则母病及子,肾主纳气,肾不足则失纳气职司,以致呼吸短浅,故见气喘,劳则伤气,故动喘明显,则属肺肾两虚之证;3)肺肾失衡,则水液运化失常,聚而生痰,或脾失健运或子盗母气,肺病及脾,则水谷精微升清不及,酿湿成痰,痰浊上停于肺,故可见咳嗽,痰浊阻于肺,则卫气失于固护,每遇外感邪气,则直入化热,故可见反复咳嗽加重,动喘明显,痰属湿邪,性黏滞,痰热胶结,故可见痰热壅肺之证;4)痰热停滞日久,不但伤津耗气,更加侵及肺之络脉,以致经络痹阻,血瘀加重,可见到发绀明显,甚则肌肤甲错,而舌质黯,舌下络脉因瘀而粗大迂曲,故为肺络痹阻之证。

3 治疗

3.1 晁恩祥教授治疗肺痿 因此晁老从病因病机出发,整体以调补肺肾、益气养阴、纳气平喘、活血化痰为法,据临床辨证将患者治以不同侧重之法,取得了较好的临床疗效。1)毒热伤肺型:咳嗽,气短,常呈进行性加重。咳痰不多,或唾涎沫痰或咳嗽咳痰带血丝。口干少津,或有发热病史;苔白,脉细数,或滑数。治以清热养阴润燥,常用药物有金银花、连翘、黄芩、栀子、沙参、贝母、知母、麦冬、太子参、桑叶、杏仁、生地黄等。2)气虚血瘀型:以劳力性呼吸困难,乏力,久咳难愈,咳嗽伴咽痒,兼见口唇发绀,动则喘促,舌淡暗,脉虚数或

涩。治以益气活血养阴之法,常用药物有黄芪、党参、麦冬、西洋参、生地黄、泽泻、茯苓、牡丹皮、山药、白果、丹参、三七等。3)肺肾两虚型:以进行性气短,呼吸急促,动喘明显,逐渐加重,胸痛,可见杵状指、消瘦。患者由实转虚,肺肾两虚,气虚血瘀,其脉可见细数或者沉细;治以调理肺肾之法,常用药物有山茱萸、五味子、地黄、泽泻、茯苓、牡丹皮、山药、白果等,喘重者加参蛤散或冬虫夏草成药制品。4)痰热壅肺型:咳嗽,口吐涎沫,咳声不扬,咳声音哑,气急气促,动喘加剧,胸闷,口干少津;常因多次反复致病情日重,或痰黄黏稠,或发热,舌苔黄燥或腻,脉虚细或弦滑。治以清肺化痰、养阴益气之法,栀子、青蒿、黄芩、黄柏、紫菀、金荞麦、鱼腥草、知母等,便干者加大黄,喘重者加地龙、白果、山茱萸等,热甚者加知母、生石膏、鱼腥草、黄芩、栀子;热伤肺络,咯血者加藕节、仙鹤草、侧柏叶、干荷叶等。5)肺络痹阻型:劳力性呼吸困难,动则气短、发绀逐渐加重,干咳、喘憋、皮下瘀斑,肌肤甲错,肤表赤缕等,舌脉粗张,舌质紫暗或有瘀点、瘀斑,脉涩、无脉或沉弦、弦迟。治以行气导滞,化痰通络之法,常用药物有当归、赤芍、鸡血藤、羌活、独活、葛根、紫菀、前胡、白果、僵蚕等。

3.2 肺痿的分期治疗 通过我们对肺痿患者的长期临床观察后发现:肺痿患者在长期慢性的病程中,存在着反复加重的情况,而每一次急性加重后,患者的肺功能等相关指标都会有一定程度的下滑,病情逐渐加重,最终导致呼吸衰竭而死亡,因此肺纤维化患者在治疗上应当分为急性加重期与慢性缓解期,急性加重期以清热解毒、宣肺化痰等祛邪为主,而慢性缓解期以补虚为要,养阴益气等扶助正气,以抵御外邪侵袭,对于减少患者急性加重频次、减缓疾病进展、延长寿命、提高生存质量方面有着重要的意义。然而有些临床患者在咳、喘、痰加重之时,理化检查等却无明显感染之证,对于急性加重期的判断在肺痿中医临床路径(急性加重期)中提出,患者在咳、喘、痰方面加重即可作为急性加重证据。

3.3 从肺痿辨证论治 许多临床医家从肺痿辨证论治出发,从调补肺肾、益气养阴、纳气平喘、活血化痰入手,取得了较好的临床疗效,史利卿教授^[16]采用“肺痿冲剂”治疗20例特发性肺纤维化病例,呼吸症状、活动受限、疾病影响及总积分治疗3个月后、治疗6个月与治疗前相比均明显减少。洪素兰教授^[17]认为肺纤维化属于中医“肺痿”范畴,采用分期治疗,早期应益气养阴、清肺化痰、祛瘀通络;中晚期则清泻痰热、祛瘀通络的治疗方法,根据临床辨证论治及临床观察,以千

金苇茎汤加减应用于临床,取得了很好的临床疗效。李颖^[18]等用4年多时间搜集120例肺间质纤维化的患者,通过肺痿冲剂治疗,不仅在中医证候评分、呼吸困难评分、圣乔治问卷、6分钟步行试验、肺功能等各方面均取得显著疗效,并且把患者治疗满意度纳入统计结果,也取得了较高的满意度,尤其在中医证候评分、生活质量、6分钟步行试验、FVC、患者满意度方面明显优于使用西药的对照组,证明了中医益气活血法是治疗IPF的一种有效方法。疏欣杨^[19]等通过对肺痿冲剂方与金水宝胶囊治疗特发性肺纤维化的长期生存率进行了研究,二者结果统计无统计学差异,而李振华等^[19]对126例IPF患者死亡预后因素的回顾性队列研究认为,西药糖皮质激素和(或)细胞毒类药物不能改变IPF患者的预后,说明现代医学对肺纤维化治疗的局限性,而如果对于肺痿的中医辨证思路正确,选用复方药物进行治疗则有一定的空间。

面对目前百花齐放的局面,我们可以看到,近年来中医药关于肺纤维化的临床观察及研究相当丰富,也取化取得了较好的临床效果,中药可通过多途径、多种作用方式,在改善患者临床症状、提高生活质量、减缓疾病进展、减少急性加重的频次和严重程度、减轻西药的不良反应等方面都有着明显的疗效,同时相对西药治疗不良反应较大来讲,中药治疗不良反应也较小,预示着中医药在肺间质纤维化的治疗上有着更大的空间,然而,不同的临床观察都存在着这样或那样的不足,如缺乏长期跟踪观察的大宗病例调研、病名归属、病因病机及辨证分型标准、疗效标准欠规范、不统一,不同的资料间可比性差、临床治疗多以名师经验为主,缺乏统一的治疗标准等^[8]。

4 展望

因此,对于制定统一的临床研究方案,进行证候规范化的研究,规范诊断、分型及疗效评定标准,选择合理的量化指标,及早进行流行病学调查,进行大样本调研、多学科合作的基础和临床研究,对于明确该病的发生发展及演变规律,以指导该病的预防及治疗都有着重大的意义。2011年相关中医专家进行了讨论,制定了肺痿中医专家共识,共识的制定对肺痿诊断、辨证、治疗、疗效标准的判定及指导临床都起到了积极的作用。但是仍需中医界人士共同努力,尽早制定肺痿的相关标准。选择中医优势病种进行现代化,完成与现

代医学的良好对接,对于推进中医药世界化、现代化都有着非同寻常的意义。

参考文献

- [1] 王吉耀,廖二元,黄从新,等. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010.
- [2] 王辉,陈雪芬,魏路清. 肺纤维化发病机制新进展[J]. 武警后勤学院学报:医学版,2013,22(1):69-73.
- [3] 代华平. 支气管肺泡灌洗在间质性肺疾病诊断中的临床应用[J]. 诊断学理论与实践,2013,12(2):142-145.
- [4] 夏宇,曾敏,郗慧,等. 电子支气管镜检查对弥漫性肺间质性疾病的诊断价值[J]. 新疆医科大学学报,2010,33(8):906-909.
- [5] 樊娜. 2011年弥漫性间质性肺疾病的诊治进展[D]. 长春:吉林大学,2012.
- [6] 高凌云,董碧蓉. 间质性肺疾病诊治进展[J]. 现代临床医学,2013,39(2):140-144.
- [7] 朱国光. 弥漫性肺间质纤维化[J]. 日本医学介绍,1980(6):9-11.
- [8] 刘东振,邓红园,杨仁旭. 肺间质纤维化中医研究进展[J]. 四川中医,2013,31(6):151-153.
- [9] 晁恩祥,张纾难,王微,等. 肺痿再辨识[J]. 北京中医药大学学报,1997,20(5):14-15.
- [10] 张弘,杨珺超,夏永良,等. 浅谈肺纤维化中医病名的归属[J]. 浙江中医杂志,2013,48(3):210-211.
- [11] 王玉光,周平安,刘清泉. 肺痹证治新论[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(7):6-7.
- [12] 姚楚芳,林意菁,蒋树龙. 浅谈肺痹与肺间质纤维化[J]. 中西医结合学报,2004,2(4):295-296.
- [13] 肖小花,李戎,梁繁荣,等. 论中医“肺痿”一名与“肺纤维化”最为相俾[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(6):1045-1047.
- [14] 陈炜,张念志,李国琳. 中医药治疗肺间质纤维化研究进展[J]. 中医临床杂志,2013,25(4):367-369.
- [15] 来薛,张洪春,王辛秋,等. 晁恩祥调补肺肾法治疗肺痿临床经验[J]. 北京中医药,2013,32(5):349-350.
- [16] 季坤,马建岭,史利卿. “肺痿冲剂”治疗特发性肺间质纤维化20例临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(4):65-68.
- [17] 李艳艳. 洪素兰教授治疗特发性肺纤维化经验介绍[J]. 中医临床研究,2013,5(20):68-69.
- [18] 李颖,王雪京,张纾难,等. 肺痿冲剂方治疗肺间质纤维化61例疗效观察[J]. 中医杂志,2013,54(6):496-499.
- [19] 疏欣杨,李颖,贾明月,等. 肺痿冲剂方治疗特发性肺纤维化预后分析[J]. 中医杂志,2013,54(11):964-965.

(2014-07-24 收稿 责任编辑:洪志强)