

中医肺肾相关的现代研究进展

吕玉宝 莫淑明 董竞成

(复旦大学附属华山医院中西医结合肺炎和肿瘤研究室、复旦大学中西医结合研究所, 上海, 200040)

摘要 中医肺肾相关理论是藏象学说的重要内容,与疾病和证的认识特别是呼吸系统疾病及其相关证型密切相关。随着现代生理学、病理学、免疫学和分子生物学等的发展,中医肺肾相关理论的物质基础及其科学内涵不断得到阐释和丰富。本文分别从基础和临床两方面总结和分析了诸多研究所揭示的中医肺肾相关理论的生命科学内涵及其运用状况。这些年的工作表明:中医肺肾相关理论有其丰富的现代生命科学内涵,相关研究成果运用于临床实践,提高了相关疾病的疗效,同时也促进了中医理论和现代生命科学的发展。

关键词 肺肾相关;基础研究;临床研究

Development of the TCM Theory “Inter-relationship of Lung and Kidney” in Modern Times

Lv Yubao, Mo Shuming, Dong Jingcheng

(Lab of Integrative Medicine for Lung, Inflammation and Cancers, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract The thought of inter-relationship between Lung and Kidney is an important component of visceral manifestation doctrine, and play a role in understanding disease and syndrome types, especially respiratory diseases. Along with development of sciences of physiology, pathology, immunology and molecular biology, the material basis and scientific connotation of inter-relationship of Lung and Kidney have been interpreted and enriched. From basic research and clinical point of view, this paper discussed the life science connotation of inter-relationship of Lung and Kidney and its application condition. All these years of work show that the theory of inter-relationship of Lung and Kidney has rich life science connotation and good clinical application, promoting development of the traditional Chinese medicine and modern life science.

Key Words Inter-relationship of Lung and Kidney; Basic research; Clinical research

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.07.006

1 引言

肺位于胸腔,左右各一,覆盖于心之上。肺有分叶,左二右三,共五叶。肺的主要生理功能是主气司呼吸,主行水,朝百脉,主治节。肺在五行中属金,为阳中之阴,与自然界秋气相通应。肾位于腰部脊柱两侧,左右各一。肾的主要生理机能是主藏精,主水,主纳气。肾在五行属水,为阴中之阴,与自然界冬气相通应。肺属金,肾属水,金生水,故将肺肾关系称之为“金水相生”,又曰“肺肾相生”。“肺肾相关”的理论起源于《黄帝内经》,如《素问·水热穴论》有:“其本在肾,其末在肺,皆积水也”之说,以后历代医家逐渐加以发展完善,《难经·四难》云:“呼出心与肺,吸入肝与肾。”《医学入门》曰:“肾纳气收血化精,为封藏之本。”《医宗必读》则认为“肾为脏腑之本,十二脉之本,呼吸之本。”《类证治裁·喘证》说:“肺为气之主,肾为气之根,肺主出气,肾主纳气,阴阳相交,呼吸乃和。”《身经通考》亦云:“肾病必先求之于肺。”从“治喘咳不离于肺,不

只于肺”、“发时治肺,平时治肾”、“实喘治肺兼治肾,虚喘治肾兼宜治肺”到现今“发时治肺兼顾肾,平时治肾兼顾肺”和“以肾治肺”观点的提出,均证实了肺肾两脏关系密切,具体则主要表现在呼吸运动、水液代谢和阴阳互相资生等三方面。随着现代生理学、病理学、免疫学和分子生物学等的发展,当代学者对中医肺肾相关理论的物质基础、科学内涵及临床应用进行了一系列的研究,取得了不少成果。

2 中医肺肾相关的基础研究

中医认为“肺主通调水道”、“肺主行水”、“肺为水之上源”,肺对体内水液的输布、运行、排泄起着疏通和调节作用。而中医又认为“肾主水”,肾中精气的气化功能,对于体内津液的输布和排泄,维持津液代谢的平衡,起着极为重要的调节作用。那么,肺肾两脏主持水液代谢的物质基础是什么呢?马吉庆等^[1]的工作表明:1)肺通气活动对抗利尿激素(ADH)分泌和释放的影响可以论证《素问》:“人欲实肺者,要在息气也。”发

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(编号:2009CB523000),国家自然科学基金项目(编号:81173390),上海市中医药发展办公室(恽氏中西医汇通流派传承研究基地)

通信作者:董竞成,上海市静安区乌鲁木齐中路12号复旦大学附属华山医院中西医结合科、复旦大学中西医结合研究所, Tel:021-52888301, E-mail: jcdong2004@126.com

现正、负压呼吸可引起人及动物的尿量减少或增多。正负压呼吸对尿量的影响是通过 ADH 实现的。2) 肺通气深度压力的改变不但可以通过植物神经系统, 而且还可以通过“心肺-肾反射”来影响“肾素-血管紧张素-醛固酮系统”的活动, 从而调节肾脏的泌尿功能; 肺通气也可通过肺组织细胞对生物活性物质(如 PGE、血管紧张素 II、ADH) 的释放或灭活、或转换, 从而影响尿量。所以当肺脏发生某些病变可使肺泡扩张或萎缩, 其肺泡内压发生改变时常伴有全身水肿、尿量减少、血浆中 Na^+ 浓度降低等水液代谢失衡的症状。

王德山等^[2]运用脂多糖(LPS)复制肺气虚大鼠模型, 发现肺气虚型大鼠肾小管钠通道(ENaC)和 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 转运体(rBSC1)蛋白表达上调, 同时血浆与肺组织醛固酮(ALD)升高而心房利尿素(ANP)下降, 认为正常情况下肺的功能活动除了通过下丘脑-神经垂体或心-肺-肾反射机制等间接影响肾脏尿生成功能外, 还可以通过肺组织本身释放生物活性物质经血运直接调控肾小管和集合管水盐的重吸收功能。肺的“通调水道”功能的内涵之一, 可能是肺组织通过调节 ALD、ANP 的释放, 进而调控肾小管上皮细胞 ENaC 和 rBSC1 的表达, 从而影响对水盐的重吸收。

丛培玮等^[3]运用气管内注入 LPS 及熏香烟方法复制肺气虚大鼠模型, 发现肺气虚模型大鼠肾组织水通道蛋白 1(AQP1)表达增强, 而肺组织 AQP1 表达降低, 血中及肺组织中内皮素(ET)、白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 可能促进肾组织 AQP1 表达、抑制肺组织 AQP1 表达。该研究认为肺气虚时导致“肺失宣降”、“通调水道”功能失职, 可累及肾脏“主水液”的功能, 而肺血管壁 AQP1 水分子转运功能可能是肺通调水道功能的物质基础之一; 肺肾相关的内涵之一可能是, 肺气虚时肺肾的 AQP1 的数量改变具有密切的内在联系, 即肺气虚时肺 AQP1 表达降低, 而肾 AQP1 的表达呈现与肺 AQP1 表达相反的趋势, 为肺肾两脏在水液代谢过程中的相互关联性提供了实验依据。

肺主气, 司呼吸, 肾主纳气, 肺肾两脏在维持、调节机体的正常呼吸运动中起着重要的作用, 故有“肺为气之主, 肾为气之根, 肺主出气, 肾主纳气, 阴阳相交, 呼吸乃和”之说。诸多的研究已证实肾虚存在下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴功能的紊乱, 那么由肺及肾的呼吸系统疾病是否出现 HPA 轴功能的紊乱呢? 董竞成等^[4-8]根据中医肺肾相关理论以卵白蛋白(OVA)致敏并长期吸入激发制备大鼠反复发作哮喘模型后发现, 哮喘反复发作时, 大

鼠 HPA 轴多水平紊乱, 大鼠下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)mRNA 表达显著下调, 血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质酮(CORT)也出现了相似的改变; 哮喘反复发作大鼠 IL-4、IL-6 明显升高, 干扰素(IFN)- γ 明显降低, 提示其 T 淋巴细胞亚群比例失衡, 呈 Th2 优势型免疫功能紊乱, 出现所谓肺病及肾而致“肾虚”的表现。采用补肾益肺中药(淫羊藿、黄芪)可纠正 HPA 轴和免疫功能紊乱, 可使 ACTH、下丘脑 CRHmRNA、IFN- γ 水平明显升高, 同时降低 IL-4、IL-6, 从而使气道变应性炎症减轻, 哮喘得到控制, 其中补肾药淫羊藿侧重于调节 HPA 轴, 益气药黄芪侧重于调节免疫。结合“以药测证”, 认为哮喘“肺肾气虚”的部分内涵可能为以 HPA 轴和免疫功能紊乱为代表的机体内在抗炎能力低下。运用挪威大鼠分别造成哮喘、COPD、哮喘+COPD 三种气道炎症疾病模型, 发现 COPD 模型组同样存在 HPA 轴紊乱, 而哮喘+COPD 模型组大鼠气道炎症、HPA 轴紊乱则更加明显, 下丘脑 CRHmRNA、血浆皮质酮水平较对照组显著下降^[9]。

王淑玲等^[10]通过观察雄性小鼠烟熏慢支模型肺系支气管局部的变化和肾系生殖内分泌系统的变化以及补肾中药对其影响, 发现慢支模型组与正常组对比, 血清睾酮(T)、促黄体生成素(LH)、促卵泡生成素(FSH)水平下降均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。支气管出现严重的慢性炎症改变, 睾丸组织出现不同程度的萎缩。经用补肾中药预防治疗后, 与慢支模型组对比, 血清 T、LH、FSH 水平明显上升($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 支气管慢性炎症和睾丸萎缩均得到明显改善, 部分小鼠基本正常, 说明肾中精气是否充足能够影响慢性支气管炎的发展趋势, 为中医学“金水相生”的治疗原则提供了依据, 为中医学“肺肾相关”的理论提供了佐证。王淑玲^[11]还发现雄性健康大鼠的气管、支气管的假复层柱状纤毛上皮、软骨细胞均有雄激素受体(AR)的阳性表达, 认为肾可通过雄激素及其受体对肺进行调节, 雄激素及其受体可能是“肺肾相关”的物质基础之一。华西医科大学一附院中医科报道慢性支气管炎患者出现骨密度下降, 证实了“金水相生”、“母病及子”立论的正确性, 同时也为补肾治疗慢性支气管炎找到客观依据^[12]。

3 中医肺肾相关的临床研究

3.1 肺肾相关与哮喘 杨春华等^[13]对近 10 年来 7668 例哮喘患者的证候类型分布规律进行了研究, 发现哮喘缓解期肺肾气虚证者居多。近半个世纪以来, 复旦大学中西医结合研究所通过一系列实验发现: 哮喘患者大部分属于肺肾两虚, 运用补肾药在缓解期服

用,观察患者第二年哮喘发作的情况,累计观察病例上万例,采用随机、双盲系统总结 1008 例,总有效率 57.7%~86.9%,对照组仅 5%~20%^[14-17]。由此证实了肺肾二脏在生理及病理上对哮喘等肺系疾病的发生发展有相互影响、相互作用的密切相关性。王志英等^[18]认为,哮喘缓解期不仅表现为肺脾肾三脏的亏虚,同时有痰饮内伏的发病机制特点,因此缓解期的治疗应在扶正固本的同时参入降气化痰之品,以扶正为主,兼以祛邪,标本兼顾,才能彻底根治,杜绝复发。故以补益肺肾,蠲饮涤痰为大法研制的哮宁颗粒(由生黄芪、紫河车、僵蚕、桑白皮、法半夏、广地龙组成)治疗哮喘缓解期患者 42 例并与用固本咳喘片治疗者 40 例作对照。结果显示,临床总有效率治疗组为 88.10%,对照组为 62.50%。表明哮宁颗粒能降低异常升高的嗜酸性粒细胞、调节免疫球蛋白、改善肺功能,其机制可能系通过调节机体免疫功能、抗炎、抗过敏、降低气道高反应性的综合效应,达到控制并预防哮喘复发的功效。赵四林等^[19]认为,哮喘缓解期治疗当以温肾阳为主,并补肺气、补肾以助相火,温肺化气,纳气归之,金水相生,阴阳相抱,呼吸乃和则喘平。将 96 例缓解期患者分为:观察组服用加味二仙丸(由仙茅、淫羊藿、巴戟天、五味子、蛤蚧粉组成);对照组口服固肾定喘丸,结果显示,观察组治疗后年复发次数及病情轻重改善程度均优于对照组;观察组肺通气功能改善优于对照组;治疗后观察组体液免疫功能较对照组普遍提高;观察组治疗后最大呼气流量日变异率较对照组明显降低。王宁群等^[20]将 60 例符合纳入标准的哮喘患者随机分为治疗组和对照组各 30 例。对照组以吸入激素+短效支气管扩张剂治疗。治疗组在此治疗的基础上加用金水宝软胶囊。2 组疗程均为 2 个月。结果发现治疗组总有效率高于对照组($P < 0.05$);对肺肾气虚证候总分的改善治疗组优于对照组($P < 0.01$);治疗组喘促气短、自汗、乏力、易外感、精神倦怠等症状的改善较为明显($P < 0.05$)。董竞成^[21]根据中医肺肾相关理论,并结合“发时治肺兼顾肾,平时治肾兼顾肺”及“以肾治肺”等观念,采用补肾益气中药寿而康(附片、生地黄、黄芪、何首乌、黄精、淫羊藿、菟丝子和枸杞子等)和大剂量二丙酸倍氯米松吸入治疗哮喘,将中重度哮喘患者 106 例随机分为观察组和对照组。一年多的随访表明,虽然大剂量二丙酸倍氯米松(BDP)对控制哮喘急性发作和治疗慢性顽固性哮喘极为有效,但停药以后症状的复发率依然很高,单用 BDP 的对照组症状复发率为 40%,而加用补肾中药寿而康的观察组症状复发率是 26.9%,两组相比,差异有统计学意义(P

< 0.05)。董竞成^[22]还发现 30 例激素依赖型哮喘患者在运用补肾益气药寿而康后,完全撤除口服激素的有 21 例,占 70%;仍需用口服皮质激素但用量显著减少的 2 例,口服激素用量无明显减少但临床症状减轻或消失的 5 例;完全无效的有 2 例,疗效显著高于国际上使用大剂量激素吸入来替换口服激素的疗法,后者成功率仅为 27%~44%。

3.2 肺肾相关与 COPD 张伟等^[23-24]对 305 例慢性阻塞性肺疾病(COPD)住院患者进行了证型分析,发现临床常见证型以肺脾两虚、肺肾两虚及肺脾肾俱虚为主,共计 278 例,占临床所观察病例的 91.5%。乐永红等^[25]对 403 例 COPD 稳定期患者进行中医证型研究,各证型出现频次依次为:肺气虚证>血瘀证>肾气虚证>脾气虚证>痰热证>痰浊证。山西中医药研究所^[26]观察 300 例慢性支气管炎患者,发现有虚象者为 84%,其中肺虚占 71%,脾虚占 58.7%,肾虚占 79.3%。可见,临床上 COPD 患者以肺、脾、肾虚证者居多,且治疗上可以通过以补肾益气为大法而达到治肺的目的。复旦大学中西医结合研究所用补肾法治本为主治疗慢性支气管炎,先后用此法治疗 522 例,3 年临床治愈率为 28.1%,显效以上者为 62.5%,通过内分泌及免疫功能的检查,认为温肾法防治慢性支气管炎的效果,可能是作用于丘脑-垂体及其靶腺,通过神经体液因素提高非特异性免疫功能而取得的^[27-28]。麦海萍^[29]将 80 例 COPD 稳定期患者分为 2 组,对照组 40 例用抗感染、化痰、解痉等常规治疗,治疗组 40 例用补肺纳肾中药(党参 20 g,黄芪 20 g,熟地黄 20 g,五味子 15 g,紫菀 15 g,桑白皮 15 g,蛤蚧 1 对等)治疗,2 个月为治疗周期,结果发现:治疗组肺功能较对照组明显改善($P < 0.05$),总有效率治疗组 85%、对照组 25%,两组比较有统计学意义($P < 0.01$),治疗后治疗组生活质量评分明显提高($P < 0.05$)。倪伟等^[30]采用随机单盲研究方法将 68 例稳定期 COPD 患者随机分成治疗组和对照组,每组 34 例。治疗组采用补肺纳气方及常规西药治疗,对照组采用山楂冲剂及常规西药治疗,疗程均为 2 个月,随访半年。结果发现治疗组各主要症状积分均较治疗前降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗组中医证候疗效总有效率为 64.71%,高于对照组的 35.29%($P < 0.05$);治疗组半年内急性发作次数较治疗前减少,最长持续时间较治疗前缩短($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗组肺功能指标无明显变化($P > 0.05$),生活质量显著改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。认为补肺纳气方可以改善 COPD 患者症状,降低半年内急性发作次数及最长持续时间,改善患者的生活质量。

4 结语

中医肺肾相关理论是中医学的重要概念,其现代科学内涵丰富,涉及面广,本质上几乎均涉及神经、内分泌、免疫、循环、感觉等多系统多器官的生理病理活动,而神经-内分泌-免疫网络学说等现代生命科学新理论则是其现代科学内涵的重要基础。借助于肺肾相关理论的指导,提高了中医治疗相关疾病的疗效,同时也促进了中医理论和现代生命科学的发展。

参考文献

- [1] 马吉庆,王德山. 肺主“通调水道”的现代医学基础[J]. 辽宁中医杂志,1984(11):40-41.
- [2] 王德山,王哲,单德红,等. 肺气虚证模型大鼠肾组织钠离子转运相关蛋白表达变化研究[J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(6):39-41.
- [3] 丛培玮,尚冰,王哲,等. 肺气虚模型大鼠肺、肾组织水液代谢相关性的机制研究[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(2):357-359.
- [4] 宫兆华,董竞成,谢瑾玉,等. 补肾益气药调节哮喘大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴及白细胞介素-6 功能紊乱的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(4):348-351.
- [5] 赵福东,董竞成,谢瑾玉,等. 补肾、益气中药对哮喘模型大鼠神经内分泌免疫网络若干指标的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(8):715-719.
- [6] 董竞成,赵福东,谢瑾玉,等. 黄芪对哮喘大鼠神经内分泌免疫网络相关指标的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(7):619-622.
- [7] 赵福东,董竞成,崔焱,等. 淫羊藿对哮喘大鼠神经内分泌免疫网络若干指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(9):44-46.
- [8] Xu C Q, LE JJ, Duan X H, et al. Molecular mechanism of icariin on rat asthmatic model[J]. Chin Med J (Engl), 2011,124(18):2899-2906.
- [9] Cai C, Zhang H Y, Le JJ, et al. Inflammatory airway features and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in asthmatic rats combined with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin Med J (Enl), 2010,123(13):1720-1726.
- [10] 王淑玲,宗全和. 中西医结合探讨“肺肾相关”[J]. 中国医药学报,2002,17(4):221-223.
- [11] 王淑玲. “肺肾相关”的物质基础[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(4):9-10.
- [12] 郭素华,杨定焯,许志奇,等. 从慢性支气管炎的骨密度改变论久咳伤肾[J]. 华西医学,1992,7(1):46-47.
- [13] 杨春华,高振,李风森,等. 近 10 年哮喘患者证候分布规律及所用中药的文献研究[J]. 江苏中医药,2010,42(7):52-54.
- [14] 许得盛,沈自尹,王文健,等. 补肾健脾法在防治重症哮喘中的作用探讨[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(10):584-586.
- [15] 沈自尹,胡国让,施赛珠,等. 温阳片预防支气管哮喘季节性发作及其原理研究[J]. 中西医结合杂志,1986,6(1):17-20.
- [16] 许得盛,沈自尹,胡国让,等. 温阳片对哮喘患者组胺释放、IgE 作用的同步观察[J]. 中西医结合杂志,1988,8(6):330-332.
- [17] 沈自尹,施赛珠,查良伦,等. 支气管哮喘采用补肾法防治及其内分泌和免疫方面的观察[J]. 中医杂志,1981,22(5):21-25.
- [18] 王志英,张传名,钱丽萍,等. 哮宁颗粒治疗支气管哮喘缓解期临床研究[J]. 江苏中医药,2005,26(7):11-12.
- [19] 赵四林,范伏元,贺选玲,等. 加味二仙丸治疗支气管哮喘缓解期疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志,2006,13(5):59-60.
- [20] 王宁群,黄小波,陈文强. 补益肺肾法对支气管哮喘疗效及患者生存质量的影响[J]. 北京中医药,2010,29(9):659-661.
- [21] 董竞成,沈自尹,王文健,等. 寿而康和大剂量二丙酸倍氯米松治疗慢性阻塞性肺病的临床研究[J]. 中西医结合杂志,1991,11(10):585-588.
- [22] 董竞成,石志芸,沈自尹,等. 大剂量皮质类固醇吸入加补肾中药治疗激素依赖型哮喘的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,1994,14(8):458-461.
- [23] 涂晓龙,张伟. 从 305 例 COPD 虚证患者临床参数看子病及母[J]. 中医药学刊,2005,23(11):103-104.
- [24] 张伟,李刚,涂晓龙. 从 305 例 COPD 虚证患者临床参数看母病及子[J]. 辽宁中医杂志,2006,33(10):1223-1224.
- [25] 乐永红,杨慧琴,李风森. 慢性阻塞性肺疾病稳定期中医证型分布规律研究[J]. 实用中医内科杂志,2011,25(4):100-102.
- [26] 蒋天佑. 近几年来国内慢性气管炎中西医结合诊断分型的研究进展[J]. 山西医药杂志,1975(6):75-79.
- [27] 沈自尹,姜兴慧,查良伦,等. 温肾法防治老年慢性支气管炎原理探讨——附 522 例疗效分析[J]. 中医杂志,1981,742(10):22-27.
- [28] 姜兴慧,沈自尹,查良伦,等. 补肾法防治慢性气管炎 5 年疗效随访[J]. 中医杂志,1979,(10):31-35.
- [29] 麦海萍. 补肺纳肾法对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能的影响研究[J]. 实用中医药杂志,2009,25(4):210-211.
- [30] 倪伟,张惠勇,吴定中,等. 补肾纳气方结合西药治疗慢性阻塞性肺疾病临床观察[J]. 上海中医药杂志,2008,42(5):15-17.

(2013-06-24 收稿)

2013 年中华中医药学会编辑出版分会年会会议通知

由中华中医药学会编辑出版分会主办,张家港广和中西医结合医院、《中国中医药现代远程教育》杂志社承办,《世界中西医结合》杂志社协办的“2013 中华中医药学会编辑出版分会年会暨中医药慢病防控学术交流”拟于 2013 年 9 月 27-29 日举办。会议主题:回顾 2012 年度工作,讨论 2013 年度发展规划;学习有

关改革发展的方针政策,探讨新时期科技传媒发展的途径。各中医药机构的期刊及网站编辑经验交流及发展策略的讨论。会议地点:江苏省张家港市双山高尔夫酒店。会务费:880 元。参会代表可获得国家继续教育 I 类学分 6 分。联系人:陆晓燕 13862231986。马可迅 18914911647。