



苏奎国教授治疗肺间质纤维化经验*

蔡萱¹, 张合雷¹, 王浩², 靳培培¹, 申晓华¹ 指导: 苏奎国

1 河北省中医学院研究生院, 河北 石家庄 050200; 2 中国人民解放军66389部队

[摘要] 苏奎国教授认为肺间质纤维化是本虚标实、虚实夹杂之证;基本病机是肺气失宣、肺肾亏虚、痰瘀互结、热毒内壅;临床采用中西医结合分期(急性期、牵延期)论治,以益气固本为主,根据不同分期采用疏风宣肺、补益肺肾、化痰祛瘀散结、清热解毒等法,同时顾护脾胃、调肝,并应用桑苏二陈汤加减以及现代药理研究有明确抗肺间质纤维化的药物进行治疗。

[关键词] 肺间质纤维化;中西医结合;桑苏二陈汤;临床经验;苏奎国

[中图分类号] R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2021)05-0046-04

Professor Su Kuiguo's Experience in Treating Pulmonary Interstitial Fibrosis

CAI Xuan¹, ZHANG Helei¹, WANG Hao², JIN Peipei¹, SHEN Xiaohua¹ Director: SU Kuiguo

1 Graduate School, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China;

2 Troops 66389 of PLA

Abstract Professor Su Kuiguo thinks that pulmonary interstitial fibrosis is of deficiency in origin and excess in superficiality, deficiency mingled with excess pattern; basic pathogenesis is lung *Qi* impairment, depletion of lung and kidney, phlegm mixed with stasis, internal accumulation of heat and toxin; it should be treated with integrated traditional Chinese and Western medicine by stages (acute phase, delayed phase) in clinic, mainly invigorating *Qi* and consolidating the foundation, different methods of dispelling wind and dispersing lung, tonifying lung and kidney, resolving phlegm, eliminating stasis and the knots, clearing away heat and toxin and other could be used according to different phases, meanwhile, protecting spleen and stomach, regulating liver, modified *Sangsu Erchen* decoction and the drugs showing clear anti-pulmonary interstitial fibrosis in modern pharmacological research could be applied to treat the disease.

Keywords pulmonary interstitial fibrosis; integrated Chinese and Western medicine; *Sangsu Erchen Tang*; clinical experience; Su Kuiguo

肺间质纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是由多种原因引起的肺间质炎症性疾病,主要累及肺间质、肺泡和(或)细支气管,是一种严重危害人类健康的肺间质病变。临床分为继发性肺间质纤维化(secondary pulmonary fibrosis, SPF)和特发性肺间质纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF),以IPF为多见^[1]。临床主要表现为进行性呼吸困难、喘憋、咳嗽咳痰,以限制性通气障碍、低氧血症、弥散功能降低等为特点^[2-3]。该病患者预后较差,中位生存率仅为2~4年^[4]。西医治疗本病急性期主要采用激素、免疫抑制剂等,辅与支持疗法,效果不理想且副作用明显,易使机体免疫力下降,而引起继发感染。糖皮质激素、秋水仙碱、干扰素等药物已成为指南中不推荐使用的药物^[5]。

苏奎国教授系河北省中医院呼吸一科主任医师、教授、硕士研究生导师,师从北京中医药大学名中医姜良铎教授。苏奎国教授从事临床、科研、教学三十余载,治疗肺病以“取药轻灵,驱邪外出,慎用收敛,勿伤及脾胃”为原则,擅长PF、久治不愈的发热等疑难杂症的诊治。现将苏奎国教授治疗PF经验总结如下。

1 病名

中医古籍中未记载与肺间质纤维化相对应的病名,且关于肺间质纤维化的中医病名各家尚未达成共识,比较有代表性的是“肺痿”和“肺痹”^[6]。《金匮要略·肺痿肺痹咳嗽上气病》云:“寸口脉数,其人咳,口中反有浊唾涎沫者……为肺痿之病。”^[7]《素问·痹论篇》云:“五藏皆有合,病久而不去者,

内舍于其合也……皮痹不已,复感于邪,内舍于肺。”^[8]苏奎国教授认为PF是本虚标实、虚实夹杂之证,“痹中有痿”“痿中有痹”,不能单以一名概而论之,应根据患者的症状及病理改变分而论之。PF早期临证常表现为咳嗽咳痰、活动后气短加重,可伴有风湿免疫性疾病,病理特点为肺泡炎性改变,毛细血管增生、扩张、充血,管壁增厚,因此早期肺间质纤维化可称为“肺痹”。随着PF的慢性发展,晚期常出现呼吸困难、咳吐浊唾涎沫、乏力、脉沉数等症状,伴有肺功能降低、低氧血症甚至呼吸衰竭、右心衰竭,病理表现为肺泡丧失、肺容积减少、大量纤维结缔组织增殖而收缩,毛细血管数量减少甚至闭锁^[9],故可称为“肺痿”。苏奎国教授认为PF总体是肺痹→肺痿的慢性过程,但在一定条件下又可相互影响,临证当详审明辨。

2 病因病机

现代医学发现上皮细胞凋亡、细胞外基质过度沉积、肌成纤维细胞增殖与分化、Th1/Th2平衡失调、凝血纤溶系统功能失衡、氧化应激等机制都与PF的发生发展相关^[10]。结缔组织病,放射性、药物性、过敏性或职业相关性因素等均可导致PF。

苏奎国教授认为PF的病因可分为内因和外因,内因为根本;病位主要在肺,涉及脾、肾、肝,久则累及心;基本病机为虚、痰、瘀、毒,肺气失宣、肺肾亏虚、痰瘀互结、热毒内壅。本虚标实,因“至虚之处,便是留邪之地”,虚实夹杂,治疗应分期论治。外因为外感六淫、药毒、环境毒邪等;内因包括先天禀赋不足、后天失养、久病不愈、年老体衰复加内伤七情、饮食不节等。肺气亏虚,吸入清气不足;脾阳虚弱,水谷精微化源不足;肾气亏虚,摄纳不足;加之先天精气不足使气的生化乏源。此外,外感邪气、过于劳累、久病均耗伤人体之气。气虚则津无以化,阴液亏虚,气阴两虚,阴损及阳,阴阳两虚。肺主通调水道、主治节,肺气虚无力输布津液,肾阳亏虚则蒸化失常,脾阳虚则散布失常,水液停积为痰湿。气为血之帅,气虚无力鼓动血脉,瘀血内生;卫外失固,营卫失和,络脉痹阻亦可加重血瘀,故当活血化瘀、软坚散结。痰瘀同源,相互化生,痰瘀日久终酿成毒。瘀毒耗伤正气,使正气益虚,外邪乘虚而入,而正气无力鼓邪外出,病情反复,缠绵难愈。故益气固本当贯穿本病治疗的始终,并合理应用祛邪药以清热解毒,使补而不助邪,祛邪不伤正。苏教授认为病期不同,病机有别,PF病理演变大致为气虚→阴损及阳,阴阳俱虚→痰瘀互结,瘀热化毒→正虚邪入的反

复状态。

3 分期论治

苏奎国教授认为辨证论治、四诊合参,中西医结合是治疗PF的关键。稳定病情,提高PF患者的生活质量是中药治疗PF的目的。PF病因多样,起病隐匿,早期症状不明显,来医院就诊大多已至中晚期,苏奎国教授强调40岁以后每年定期查胸部CT的重要性。早期为双肺磨玻璃表现,晚期多呈蜂窝状改变,应将胸部CT、检验指标、肺功能检查结果结合,方能对症下药。本病患者大多表现为本虚,瘀、痰、毒互结,故急当治标,缓则标本兼治。正气亏虚、痰瘀互结贯穿始终,提出了疏风宣肺、补益肺肾、化痰祛瘀散结、清热解毒的治则。同时用心理疗法提高患者自信心,促使患者积极治疗以提高疗效。

3.1 急性加重期 “急则治标”,主要针对西医综合治疗中药物用量及疗程,肺间质纤维化急性发作,纠其根本,在于肺部感染,关键在于抗炎、化痰治疗,苏教授对于激素的使用本着尽量不用、尽早减量的原则,因为长期应用激素冲击治疗后常加重感染,产生激素依赖。急性加重期以肺失宣降、痰瘀阻络为主,急则宣肺、豁痰、化瘀治标。伴有外感肺失宣降应重在祛邪。

3.1.1 宣肺豁痰 外邪分寒热,以热居多,即使外感风寒之邪,也易内郁日久而化热。故不可多投温热药物。风寒袭肺治以辛温解表、散寒通络,方用小青龙汤加减:炙麻黄、干姜、细辛、五味子、清半夏、厚朴、杏仁等。风热犯肺治以辛凉解表、化痰通络,方用银翘散加减:金银花、连翘、杏仁等。风燥伤肺治以疏风清热、润燥通络。方用桑杏汤加减:桑叶、杏仁、浙贝母、北沙参等。

3.1.2 清热解毒、化痰祛瘀 痰瘀互结,日久化热,蕴而为毒,故当清热解毒、祛瘀化痰。可加败酱草、黄芩、黄柏、丹参等。

3.2 牵延期 激素为纯阳之品,使用日久必致阴液亏损,进一步导致阴阳、气血失调,痰饮、瘀血滞留、三焦郁滞、经络不通等的复杂病机。因此注重补益肺肾,通降肺气,化痰祛瘀。针对激素治疗后的PF,要守方守法,慢病缓图,调理脏腑阴阳气血,使疾病逐渐好转,减少患者对激素的依赖及激素不良反应、发作频率,提高生活质量。

本虚标实,虚实夹杂为牵延期的病机特点。“大凡络虚,通补最宜”“久病当以缓攻,不致重损”,故当通补兼施,寓通于补,通不致虚,补不留邪,调理阴阳,畅通气血,恢复脏腑功能,使虚复、

痰消、瘀除、毒解而肺络自通,咳喘易平^[11]。苏教授认为牵延期以痰瘀阻络、肺肾亏虚为主,当益气固本、宣肺祛痰、软坚散结、健脾理气、温肾纳气。

3.2.1 补益肺肾、化痰解毒 PF长期应用糖皮质激素以及免疫抑制剂后易出现肺肾两虚,瘀毒阻络证,此当补益肺肾、化痰解毒通络。药物组成可有太子参、北沙参、天冬、五味子、当归、丹参、浙贝母、熟地黄、山茱萸、败酱草等。

3.2.2 宣肺祛痰、软坚散结 PF反复发作,痰、瘀、毒互结,肺气壅滞,治疗可加瓜蒌、清半夏、黄芪、土鳖虫、水蛭等药。

3.2.3 健脾理气、温肾纳气 肾阳亏虚,阳虚水泛可谓PF的最终病理转归,可用六味地黄汤合平胃散加减治疗。

4 临床研究

4.1 基本方药 桑苏二陈汤是苏奎国教授临床经验方,药物组成:桑叶10g,紫苏叶10g,败酱草15g,陈皮10g,清半夏10g,石菖蒲10g,茯苓15g,浙贝母10g,瓜蒌15g,荆芥10g,防风10g,黄芩10g,黄连6g,知母10g,桑白皮15g,炙麻黄6g,杏仁10g,厚朴10g,枳实10g,广藿香10g,佩兰10g。外邪袭肺用紫苑、生姜、炙麻黄等宣肺化痰;发热者加连翘、蒲公英、金银花、栀子、黄柏清热解毒;久咳者加五味子、乌梅、细辛等,五味子性温,味酸、甘,敛肺止咳,益气生津;肺阴虚者加生地、太子参、北沙参、百部、川贝母润肺化痰;偏于肾阴虚者加六味地黄丸、黄精等滋补肾阴;肾阳虚者加淫羊藿等;脾肾阳虚寒饮内停加干姜温肺化痰;血瘀加姜黄、水蛭、土鳖虫,癥瘕积聚加龟甲、鳖甲软坚散结;气虚加黄芪、红芪、党参、太子参、灵芝;咳血加当归、仙鹤草、槐米等;郁滞加柴胡、赤芍;脾虚加白扁豆、鸡内金、砂仁、焦三仙、佛手、瓦楞子健脾化湿抑酸;大便干燥加大黄、瓜蒌等。

4.2 临证心得 苏奎国教授临床用药特点为:一是益气养阴,阴中求阳:常以红芪、黄芪等甘味补益药入方,配伍北沙参、天冬等甘寒之品以阴中求阳,阳中寓阴。二是宣肺祛邪,用药轻灵:《灵枢·营卫生会》篇中“上焦如羽,非轻不举”。早期邪未除,理当宣肺祛邪,但要注意用药时发散之力不可过强。苏奎国教授擅用风药,桑苏二陈汤中紫苏叶、桑叶等轻宣肺气之品,紫苏叶解表散寒,行气宽中;桑叶疏散风热,清肺润燥,二药同用,一温一寒,宣肺疏风而不伤正。三是清热祛痰,慎用苦寒:常用败酱草、瓜蒌、黄芩等清热化痰,不可过用

石膏等寒凉药,以防苦寒化燥伤阴。连翘有清热解毒,疏散风热之功,取其“火郁发之”之意。四是补肾纳气,顾护脾胃:常用六味地黄丸、黄精等滋补之品并常少佐陈皮、枳壳、佛手、苏梗等理气健脾之品,一为防止滋腻碍胃,二为健脾化痰,三为培土生金,补母壮子。五是善用虫类药以达破血散结之功。

5 典型病例

案 初诊:耿某,男,51岁,2014年3月4日就诊。主诉:进行性气短6个月,加重伴右上腹疼痛5天。患者6个月前无明显诱因出现气短,就诊于省二院,查胸部CT:双肺间质纤维化,给予甲泼尼龙片、环磷酰胺、乙酰半胱氨酸泡腾片等口服,患者喘息未见好转,其后因感染反复住院,每予抗炎、抗真菌治疗,症状控制一般,刻见:动则喘息,咳嗽剧烈,咳痰,痰黏难咳出,右上腹疼痛,周身乏力,口苦、口干,不思饮食,夜寐欠安,二便调。舌暗红,苔厚腻,脉滑数。中医诊断:肺痿,证型:痰热壅肺,气虚血瘀。西医诊断:肺间质纤维化。治以补肺清金,益气养阴、祛瘀化痰,药用桑苏二陈汤加减:桑叶10g,紫苏叶10g,知母10g,浙贝母10g,鱼腥草15g,黄芩10g,黄连6g,桑白皮15g,瓜蒌15g,清半夏10g,陈皮10g,炙麻黄3g,杏仁10g,厚朴10g,茯苓15g,石菖蒲10g,枳实10g,炙甘草10g,防风10g,藿香10g。7剂。水煎服,每日2次。二诊:2014年3月11日。患者咳嗽、咳痰明显减轻,仍有气短;食欲、体力增。舌暗红,苔腻,脉滑。守方治疗。三诊:2014年3月25日。患者诸证悉减,咳痰、喘憋明显好转,体力可,复查胸部CT示病变明显好转,激素减量,方中加入熟地黄15g,黄精15g益气养阴。小剂量激素维持治疗。继服14剂。咳嗽咳痰基本消失,活动后略有气喘。随访5年病情稳定。

6 讨论

苏奎国教授擅长用现代药理研究中治疗PF有效药物,如红芪,红芪多糖、黄酮、皂甙在适宜剂量下均能减轻肺泡炎症,抑制较远纤维增生、沉积。降低肺组织中玻璃酸(hyaluronic acid,HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)含量,其中红芪黄酮效果更佳^[12]。莫碧文^[13]研究腹腔内注射黄芪注射液对博来霉素所致早期急性肺损伤大鼠的治疗作用;董静等^[14]观察丹参水煎液能抑制实验性肺纤维化小鼠肺系数及肺组织中核转录因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)异常升高,减轻肺部病理损害;王昌明等^[15]研究表明,丹参酮IIA磺酸钠能减

轻博来霉素致肺纤维化程度,丹参酮组丙二醛、羟脯氨酸均较同期对照组低,机制可能是其对氧自由基的清除作用;闫国良等^[16]观察和评价生地黄注射液治疗PF的有效性和安全性,结果发现生地黄注射液能改善PF患者的主要症状,提高血氧分压、血氧饱和度和6 min步行距离;熟地黄能够通过抑制血浆内血栓素B₂(thromboxane B₂,TXB₂)、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein 1,MCP-1)、内皮素1(endothelin,ET-1)调节细胞因子网络,抑制肺纤维化形成^[17]。李银生等^[18]发现姜黄素可通过减少肺纤维化大鼠肺组织的胶原沉积和抑制转化生长因子 β_1 (transforming growth factor β_1 ,TGF- β_1)的表达来延缓PF形成。有研究^[19]表明益气活血法可通过抑制肺纤维化大鼠肺组织TGF- β_1 的表达起到抗纤维化的作用,五味子有兴奋呼吸的作用^[20]。翟华强等^[21]将“肺失宣肃”与中药升降浮沉药性理论相结合,应用麻黄同五味子一升一降、一敛一散治疗肺纤维化“无不出入,无不升降”。PF是现代医学难治病之一,苏教授用药平和,辨证准确,擅长中西医结合治疗PF,且取得良好疗效。

参考文献

- [1] 王志梅,马战平,李猛. 浅谈名老中医治疗肺间质纤维化的临床经验[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(34):159-160.
- [2] 余松,张立山. 70例肺间质纤维化患者舌象观察[J]. 西部中医药,2019,32(5):87-90.
- [3] 樊茂蓉,徐凤芹,王冰,等. 补虚通痹方治疗特发性肺间质纤维化疗效观察[J]. 西部中医药,2019,32(5):77-80.
- [4] DUCK A,SPENCER L G,BAILEY S,et al. Perceptions,experiences and needs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. J Adv Nurs,2015,71(5):1055-1065.
- [5] 焦秋粉. 张燕萍教授诊治特发性肺间质纤维化经验的数据挖掘[D]. 北京:中国中医科学院,2014.
- [6] 姚楚芳,蒋树龙. 中医药防治肺间质纤维化[J]. 中西医结合学报,2013,1(3):234-238.
- [7] 张仲景. 金匱要略[M]. 北京:学苑出版社,2012:39.
- [8] 佚名. 黄帝内经[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:84.
- [9] 侯杰. 肺弥漫性疾病[M]. 南京:江苏科技出版社,1984:334-339.
- [10] Du BRM. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Nat Rev Drug Discov,2010,9(2):129-140.
- [11] 王海峰,李素云,马利军,等. 肺间质纤维化中西医结合治疗方案研究[J]. 中医临床杂志,2009,21(4):292-293.
- [12] 苏樞,张毅,李娟,等. 红芪有效部位对肺间质纤维化模型大鼠肺组织胶原面积、透明质酸及层粘连蛋白的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2016,23(4):72-76.
- [13] 莫碧文. 黄芪对博来霉素致鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 桂林医学院学报,1996,9(1):13.
- [14] 董静,罗桂林,苗维纳,等. 丹参对实验性肺纤维化小鼠病理变化和核因子- κ B表达的影响[J]. 中国药理学通报,2003,19(12):1428-1431.
- [15] 王昌明,何庆忠,张瑞祥. 丹参酮对鼠肺纤维化过程中组织学变化的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志,1994,17(5):308-310.
- [16] 闫国良,毕小利,史苗颜. 生地注射液对肺间质纤维化患者运动耐量影响的临床研究[J]. 中国中医急症,2010,19(3):374-375.
- [17] 蒋玉宇,曹世宏,刘仪. 养阴药(地黄、麦冬)对肺间质纤维化大鼠细胞因子网络的干预作用[J]. 四川中医,2004,22(11):16-17.
- [18] 李银生,牛建昭,王继峰,等. 姜黄素对肺纤维化大鼠肺组织胶原沉积及转化生长因子 β_1 表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2007,25(1):55-57.
- [19] 孙昕,张玉环,李莉,等. 益气养阴活血化痰汤对肺纤维化大鼠干预作用的实验研究[J]. 天津中医药,2008,25(3):236-238.
- [20] 沈丕安. 补益中药的临床应用[M]. 上海:第二军医大学出版社,2008:22-23.
- [21] 翟华强,高明超,张硕峰,等. 基于升降浮沉药性的中药防治肺纤维化研究思考[J]. 中华中医药杂志,2011,26(12):2925-2928.

收稿日期:2020-06-19

*基金项目:河北省中医药管理局资助课题(2019014)。

作者简介:蔡莹(1992—),女,在读硕士研究生。研究方向:肺病的中医诊治。