

## 补肺汤治疗肺纤维化的分析

鲁建锋<sup>1</sup>, 沈跃飞<sup>1</sup>, 杨珺超<sup>2</sup>

(1. 杭州市萧山区第一人民医院, 浙江 杭州 311200; 2. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006)

**摘 要:** 从传统医学的角度: 中医理论对肺纤维化的认识是基于肺气虚的病理基础之上, 通过分析补肺汤的药物配伍及功效, 认为其治疗肺纤维化可行; 从现代研究的角度: 由医学对肺纤维化的认识入手, 研究发现补肺汤可阻断肺纤维化过程中多个发生机制。故补肺汤治疗肺纤维化将是中医中药治疗该病的重要补充, 亦值得继续深入研究。

**关键词:** 肺纤维化; 补肺汤; 肺气虚

**中图分类号:** R563

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-7717(2012)11-2495-03

## Analysis of Bifei Decoction Treating Pulmonary Fibrosis

LU Jian-feng<sup>1</sup>, SHEN Yue-fei<sup>1</sup>, YANG Jun-chao<sup>2</sup>

(1. The First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang, China;

2. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China)

**Abstract:** From the perspective of traditional medicine: understanding of traditional Chinese medicine theory of pulmonary fibrosis is based on the pathological basis of lung Qi - deficiency, the treatment of pulmonary fibrosis is feasible by analyzing drug compatibility and efficacy of Bifei Decoction. Start from the perspective of modern research: the study found that Bifei Decoction can block pulmonary fibrosis by more than one mechanisms. Bifei Decoction treating pulmonary fibrosis is an important supplement for traditional Chinese medicine treatment of the disease, it is worth to be deeply studied.

**Key words:** Bifei Decoction; pulmonary fibrosis; lung Qi - deficiency

肺纤维化是以弥漫性肺炎和肺泡结构紊乱, 最终导致肺间质纤维化为特征的表现相似的疾病谱, 是多种弥漫性肺间质疾病的共同结局, 主要是组织的损伤伴有炎症和修复的过程, 当损伤较大或反复发生时, 频繁的“修复”将导致纤维化或疤痕形成。纤维化是以大量的成纤维细胞聚集、细胞外基质沉积并伴有炎症和损伤所致组织结构破坏为特征<sup>[1]</sup>, 其5年生存率不超过50%。

## 1 现代医学观点

目前肺纤维化的病因及其发病机制尚未完全阐明, 有学者认为可能与遗传因素、病毒感染、免疫异常、环境污染、药物(如抗心律失常药胺碘酮和抗肿瘤药博来霉素等)和放射线等有关, 这些因素可损伤肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞, 引起肺泡巨噬细胞活化, 单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞等炎症细胞浸润, 炎症细胞及其释放的细胞因子和炎症递质共同介导了早期的肺损伤。在后期的肺纤维化形成过程中, 由炎症细胞所释放的多种细

胞因子, 包括 TNF- $\alpha$ 、IL-8、TGF- $\beta$  和 CD40-CD40L 系统在成纤维细胞活化中起重要作用, 引起肺间质的广泛纤维化, 使肺顺应性降低, 肺容量减少, 弥散功能降低, 通气/血流比例失调, 临床表现为刺激性干咳、无痰、进行性的呼吸困难和活动后明显加重等, 病程呈进行性发展, 最终引起呼吸功能衰竭而死亡。目前对肺纤维化疾病的治疗仅限于非特异性抗炎、免疫抑制剂及糖皮质激素等, 疗效尚不理想。近年来, 部分学者提出了以肺泡上皮和成纤维细胞为主要治疗靶点的抗纤维化治疗、基因治疗及肺移植等新方法、新技术, 但上述治疗手段很多还处于研究观察阶段, 疗效尚不能肯定<sup>[2]</sup>。中医中药或中西医结合方法防治本病, 如丹参、川芎嗪、虎杖等, 实验证实它们能明显减轻博来霉素诱发的鼠肺纤维化, 相信随着进一步的深入研究, 定能发现更加理想的治疗方法。

## 2 中医学观点

中医学对肺纤维化的描述散见于“咳嗽”、“痰饮”、“短气”、“喘证”、“肺胀”等篇章中。结合临床肺间质纤维化呈慢性进行性加重, 与中医认识肺痿多咳不愈、渐进加重的慢性衰弱性疾病相符, 根据张仲景《金匮要略·肺痿肺病咳嗽上气病脉证治第七》“寸口脉数, 其人咳, 口中反有浊唾涎沫者何? 师曰: 为肺痿之病”。故由肺系疾病发展而致的肺纤维化当属中医“肺痿”范畴。中医认为本病由内、外因所致, 主要与先天不足、禀赋薄弱、肺肾两虚, 加之外邪袭

收稿日期: 2012-06-21

基金项目: 浙江省教育厅资助项目(20070708)

作者简介: 鲁建锋(1982-), 男, 浙江萧山人, 医师, 硕士, 研究方向: 中医药防治呼吸系统感染性疾病。

通讯作者: 杨珺超(1973-), 女, 浙江永康人, 副教授, 博士, 研究方向: 中医药防治呼吸系统疾病。

肺损伤肺脏正虚不运,痰瘀等邪气内生,痰、瘀蕴久化热,进一步加重正气损伤,造成恶性循环;而且由于患者正气素亏,加上长期服用激素,机体御邪能力低下,易致外邪侵犯,更加损伤正气,从而形成正虚邪实的局面。继而累及脾肾,引发喘促气急的症状。

补肺汤出自《永类铃方》,是中医治疗肺气虚的经典之方,主要由人参、黄芪、熟地、五味子、紫菀、桑白皮组成,六药合用,有补气益肺、止咳平喘之功效,被历代医家广泛用于肺系疾病的治疗,疗效卓著,本方在治疗肺纤维化方面亦有独到之处。

## 2.1 理论研究

2.1.1 肺气虚与肺痿 《素问·六节脏象论》中“肺者,气之本”,是指全身的气的生成和运动都由肺所主持。朱丹溪认为“气为百病之母”,并说“气血冲和,万物不生,一有拂郁,诸病生焉。”气机的紊乱,影响气血津液的分布,从而使机体失养,痰、瘀、毒等病理产物堆积成疾。若肺气受损,肺不能主持一身之气,全身气机升降出入功能失常,则体内产生一系列病理产物,如气滞痰阻、气虚血瘀等。而肺痿之证,清代汪昂之《医方集解》在仲景学说基础上提出“肺痿者,肺气虚而肺叶枯萎,此乃清燥之甚,如秋树之枯叶,非由炎热而肺枯。”认为在肺气虚的基础上,寒燥伤肺,不能敷布津液而致肺痿。近代名医曹颖甫在《金匱发微》中指出“肺中冷,实为肺寒,眩为水气上冒,多涎浊,则寒湿在上也。”指出在肺气虚的基础上损及肺阳,致使寒湿停于上焦以致成此病。肺痿之证初期在肺,以邪实为主;中期影响及肝脾肾,本虚标实并见;晚期累及于心,五脏阴阳并损,转为喘脱、虚劳重症。本虚标实,肺脾肾气(阴)亏虚为本虚,外邪、痰浊、瘀血、热毒为标实。“久病成虚”,呼吸系统疾病,在其发病过程中,均可损伤肺气导致肺气虚证。故肺痿治疗上早期应予补气益肺合并清热解毒、活血化痰、化痰清浊之法,中期兼顾肺脾肾,晚期则以固脱平喘为主。

2.1.2 肺气虚与补肺汤 补肺汤出自《永类铃方》,由人参、黄芪、熟地、五味子、紫菀、桑白皮组成。人参、黄芪益气固表,补肺健脾,人参长于补气固脱,生津,黄芪长于利尿行水,固表扶阳,二者同为补气要药,二药合用,走守兼顾,益阴扶阳,鼓舞中气,补气固卫,强心助肺。现代药理表明<sup>[3]</sup>,人参可全面增强机体的免疫功能,其活性成分是皂苷和多糖,人参皂苷可促进小鼠血清 IgG 的生成及淋巴细胞的转化,黄芪能显著增加血液中的白细胞总数,促进中性粒细胞及巨噬细胞的吞噬和杀菌能力,对感染性疾病中的虚证疗效较好。熟地补肺阴滋肾阴,金水相生,五味子酸温而润,敛肺滋肾,紫菀温肺下气,止咳化痰。桑白皮甘寒泻肺,降气消痰,且黄芪配合五味子,互补为用,气阴兼顾,益气收敛效力增强。现代研究证明黄芪、人参、五味子等有增强垂体-肾上腺功能的作用,提高 T 淋巴细胞在体液中的含量,促进健康人淋巴细胞的转化,参与细胞免疫,具有“类激素”样作用<sup>[4]</sup>。人参、黄芪还能降低中性粒细胞活性,抑制其释放毒素,以减少对肺间质细胞内胶原和基底膜的破坏。经临床和实验证明,补肺汤对肺气虚证确有疗效<sup>[5-6]</sup>。整方配合具有补益肺气,提高正气的作用。特别是恢复宗气的生成,减轻临床症状,效果明显,其加减运用

适宜治疗以肺气虚为基础的疾病。

## 2.2 实验研究

炎症细胞、免疫细胞、肺泡上皮细胞和成纤维细胞及其分泌的介质和细胞因子,在肺纤维化的发展过程中起重要作用。如能在早期炎症阶段去除致病因素或得到有效的治疗,病变可以逆转;如果炎症持续,将导致肺结构破坏和纤维组织增生,最终形成不可逆的肺纤维化和蜂窝组织。

2.2.1 抑制肺纤维组织的形成 越来越多的研究表明补肺汤能明显减少肺部疾病过程中肺组织的纤维化过程。高雪等通过观察肺气虚大鼠气管,肺组织炎症程度的病理改变,认为本方能保护呼吸道抵御外界有害气体的伤害,促进受损的呼吸道组织修复<sup>[6]</sup>。

杨加培等通过对观察寒冷和 SO<sub>2</sub> 刺激大鼠肺组织的粘膜、腺体、管壁及炎症程度,判断补肺汤对寒冷和 SO<sub>2</sub> 引起的大鼠气道损伤具有明显的保护作用<sup>[7]</sup>。

补肺汤对大鼠肺组织病理的保护及修复作用的机制与本方对肺内炎症的抑制作用和抗氧化作用密切相关。TNF- $\alpha$ 、IL-8 共同参与肺病气道炎症反应及气道结构的重塑,是构成气道炎症的细胞因子网络的重要组成成分,能反映肺纤维化气道炎症的改变程度,在肺纤维化的发病过程中起着关键作用。抗氧化酶 SOD、GSH-PX 具有重要的作用。SOD 能清除机体中超氧阴离子自由基,保护细胞免受损伤。GSH-PX 可特异性催化还原型谷胱甘肽(GSH)对过氧化氢的还原反应,起到保护细胞膜结构和功能完整的作用。还原型谷胱甘肽(GSH)是一种低分子清除剂,它可清除 O<sub>2</sub><sup>-</sup>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>。近来有研究还证明 GSH 参与使另一抗氧化剂维生素 E 恢复到还原态的作用,因而 GSH 的量的多少是衡量机体抗氧化能力大小的重要因素。李原青等通过放射免疫法测定肺气虚大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-8 含量及化学比色法测定大鼠血清及肺组织匀浆还原型谷胱甘肽(GSH)含量、超氧化物歧化酶(SOD)活力、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活力,发现补肺汤能明显抑制 TNF- $\alpha$  及 IL-8 的生成,减轻和控制气道的慢性炎症反应,显著提高血及肺组织中 GSH 含量、SOD 及 GSH-PX 活力,有较好的抗氧化作用,从而抑制肺纤维化过程<sup>[8-9]</sup>。

另外蔡瑞元发现补肺汤能明显增强肺泡巨噬细胞的吞噬功能,抑制巨噬细胞凋亡,改善或延缓小鼠肺上皮细胞板层小体、线粒体变性等退行性变化,从而显著改善肺部免疫功能,抑制炎症反应<sup>[10]</sup>。

2.2.2 缓解气道痉挛 改善通气功能 肺纤维化者常出现咳嗽、喘息、气急、痰多甚则紫绀等呼吸系统疾病症状。实验研究表明本方能明显改善肺部通气功能。窦红漫等通过对肺气虚大鼠连续补肺汤灌胃 20 天后测血气分析发现 PaO<sub>2</sub>、SaO<sub>2</sub> 均增高,PaCO<sub>2</sub> 下降,表明补肺汤可以有效改善肺气虚证的低氧血症和高碳酸血症<sup>[11]</sup>。

其作用机理与内皮素(ET)有关,ET 广泛存在于肺组织血管、气管、支气管上皮细胞及吞噬细胞内,具有极强的平滑肌收缩功能,能加速呼吸道上皮纤毛运动,促进腺体分泌,炎性介质释放等多种作用。肺脏是 ET 合成和代谢的主要场所,是目前已知最强的气管和支气管平滑肌收缩剂。李君等实验结果表明,肺气虚证模型大鼠经灌胃补肺汤 14

## 中药“扶正祛积汤”联合 GP 方案化疗治疗 进展期 NSCLC 近期临床疗效观察

赵同伟 卢丽琴 袁国荣 欽志泉 高亮 孙馨 陈韵 洪朝金

(浙江省人民医院 浙江 杭州 310014)

**摘 要:**目的:观察中药“扶正祛积汤”联合 GP(吉西他滨联合顺铂)方案化疗治疗进展期非小细胞肺癌的近期临床疗效、不良反应和对患者生活质量、免疫功能的影响,为中药“扶正祛积汤”的临床应用提供依据。方法:将65例进展期 NSCLC 患者随机分为治疗组(中药“扶正祛积汤”联合化疗组 34例)和对照组(化疗组 31例),研究两组近期疗效、不良反应、生活质量和免疫功能变化。结果:相比对照组,治疗组疾病控制率更高,在 WBC、HB、PLT 骨髓抑制和便秘方面均较小,卡氏评分和体重稳定增加率均更高( $P < 0.05$ )。相比治疗前,治疗组  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$  和 NK 有不同程度提高( $P < 0.05$ )。结论:中药“扶正祛积汤”联合 GP 方案化疗治疗进展期 NSCLC,可以提高疗效、减轻化疗不良反应、改善生活质量和提高免疫功能,值得进一步研究。

**关键词:**扶正祛积汤;非小细胞肺癌;疗效;生活质量;免疫功能

中图分类号:R734.2

文献标识码:B

文章编号:1673-7717(2012)11-2497-04

### Observation of the Short-time Clinical Effect of Fuzheng Quji Decoction Combined with Chemotherapy of GP Regimen on Treating Patients with Advanced NSCLC

ZHAO Tong-wei, LU Li-qin, YUAN Guo-rong, QIN Zhi-quan, GAO Liang, SUN Xin, CHEN Yun, HONG Chao-jin

(Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, Zhejiang, China)

**Abstract:** Objective: To observe the short-time curative effect, side effects and the influence on quality of life (QOL) and immune function of Fuzheng Quji Decoction combined with chemotherapy of GP regimen on treating patients with ad-

天,气急症状明显改善,其血浆 ET 含量随着肺气虚症状改善降低<sup>[12]</sup>。

### 3 小 结

肺纤维化作为临床难治性疾病,缺乏有效的治疗手段。中医中药作为中国传统医学尚有大量不为人知,需进一步探索的内容。补肺汤治疗肺纤维化从中医理论的角度:补气益肺,改善肺气虚的基础体质,减少痰浊、瘀血、热毒的生成,抵御其对机体的损伤,防止外邪的侵入,则难以至肺痿;从现代研究的角度:增强机体免疫力,抑制炎症因子,维持氧化/抗氧化平衡,从而抑制肺组织纤维化。但补肺汤治疗肺气虚证的疗效评定尚缺少用于现代研究的量化指标,对肺纤维化的治疗效果缺少系统性、多方位评价,与现代医学中有明确疗效的制剂缺乏对比,且其明确的作用机制仍需进一步研究探讨。

### 参考文献

- [1] Ward PA, Hunninghake GW. Lung inflammation and fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157: S123-S129.
- [2] 中华医学会呼吸病分会. 特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗

指南(草案) [S]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(7): 387-389.

- [3] 沈映君. 中药药理学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997: 160-162, 164-166.
- [4] 智屹惠. 曹世宏教授论治肺间质纤维化 [J]. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2001, 17(3): 185-186.
- [5] 徐锡鸿, 李君, 柴秀娟, 等. 补肺汤对肺气虚证患者的临床疗效观察 [J]. 中医药研究, 1998, 14(1): 20-22.
- [6] 高雪, 李浩, 曲敬来. 补肺汤对肺气虚证大鼠下呼吸道病理变化的影响 [J]. 中医药信息, 2000, 5: 55-56.
- [7] 杨加珞, 任佩天, 宋志芳. 寒冷和 SO<sub>2</sub> 对呼吸道的损伤及补肺汤的预防性治疗效果 [J]. 浙江中西医结合杂志, 1995, 5(3): 16-17.
- [8] 李原青, 李逊. 加减补肺汤对 COPD 肺气虚证大鼠血清 TNF- $\alpha$  及 IL-8 含量变化的影响 [J]. 江西中医药, 2004, 35(8): 57-58.
- [9] 李原青, 李亚光. 加减补肺汤抗氧化治疗慢性阻塞性肺疾病的实验研究 [J]. 江西中医学院学报, 2004, 16(4): 61-62.
- [10] 蔡瑞元. 肺与衰老相关的理论及实验研究 [D]. 湖北中医学院, 2005.
- [11] 龚红漫, 蔡圣荣, 方志斌, 等. 补肺汤对肺气虚证血浆内皮素含量及血气分析变化的影响 [J]. 中医药临床杂志, 2004, 16(4): 349-350.
- [12] 李君, 徐锡鸿, 戴关海, 等. 内皮素与肺气虚证关系的实验研究 [J]. 中医杂志, 2000, 41(10): 618-619.

收稿日期: 2012-06-04

基金项目: 浙江省中医药管理局 A 类课题资助项目(2010ZR001)

作者简介: 赵同伟(1978-), 男, 山东人, 主治医师, 硕士, 研究方向: 非小细胞肺癌的中西医结合诊治。