

熊旭东教授中西医结合治疗特发性肺纤维化的临床经验

杨丽梦 熊旭东

(上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021)

【摘要】 特发性肺纤维化(IPF)是指原因不明确的两肺弥漫性间质纤维化,西医常采用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。熊旭东教授认为 IPF 属祖国医学喘证、肺胀、咳嗽、肺痿、肺痹等病症,病机以痰、瘀、热之标实以及肺、脾、肾之本虚为特点;中医以宣肺平喘、清热化痰、补益肺脾肾为主要治法。临床上以中西医结合治疗本病,以急则治其标、缓则治其本为总纲,方可取得良好的疗效。这一经验对临床治疗及科研均有一定的参考价值。

【关键词】 特发性肺纤维化; 中西医结合; 临床经验

特发性肺纤维化(IPF)是指原因不明确的两肺弥漫性间质纤维化,严重者两肺出现蜂窝状改变;其病理表现与普通型间质性肺炎(UIP)相同;肺功能测试显示限制性通气损害和(或)换气障碍;高分辨率 CT(HRCT)扫描可见周围性分布,而以两肺底更显著的粗大网织样改变伴蜂窝肺形成为主^[1]。近年来 IPF 的发病率不断增加,但仍缺乏有效的治疗方法,IPF 其中位数生存期为 2.9 年,5 年生存率 < 50%,与恶性肿瘤没有差异。目前 IPF 的临床治疗西医以糖皮质激素为首选药物,其次为免疫抑制剂,但由于 IPF 发病过程中往往以纤维化为主,故临床上治疗效果不甚满意。中西医结合治疗间质性肺病受到越来越多的关注。上海中医药大学曙光医院熊旭东教授等将中西医理论运用于临床,在治疗 IPF 上取得显著疗效。现将熊旭东教授采用中西医治疗 IPF 的独到见解及临床经验探讨分析如下。

1 IPF 的定义

2011 年根据美国胸科学会(ATS)、欧洲呼吸学会(ERS)、日本呼吸学会和拉丁美洲胸科学会共同制定的指南中强调了 HRCT 诊断 UIP 的重要性。IPF 的 HRCT 可以分为 3 种。

1.1 UIP 的 3 个特征:病变主要位于胸膜下和肺基底部;异常的网格影;蜂窝样改变,伴或不伴牵张性支气管扩张。

1.2 可能 UIP 的 2 个特征:病变主要位于胸膜下和肺基底部;异常的网格影。

1.3 不符合 UIP 的 7 个特征:病变主要分布于上、中肺,沿支气管血管分布;广泛磨玻璃样影(范围过网格影);双侧大量微结节影(以上肺叶为主);散在的囊泡影(多发、双侧、远离蜂窝肺区域);弥漫性马赛克征/气体陷闭(双侧、三叶或多肺叶受累);支气管肺段、肺叶实变。

2 IPF 的诊断

2011 指南提出 IPF 的诊断标准:① 排除其他已知家庭和职业环境暴露、结缔组织疾病和药物导致的间质性肺病;② 未行外科活检的患者,HRCT 呈现 UIP;③ 接受外科活检的患者,HRCT 和肺活检组织病理类型符合诊断标准。指南中强调 HRCT 表现为 UIP 可以作为独立的 IPF 诊断手段^[2]。

3 疾病分期及分型

3.1 病理分期: IPF 发病可分为肺泡炎期、肺损伤期、肺纤维化期 3 个病理过程。肺泡炎期是本病的早期阶段,在此阶段可见到炎性细胞浸润于肺泡壁及肺间质内,且肺泡腔内有纤维蛋白渗出,网硬蛋白增生可出现在肺泡间隔中,此时肺实质尚未受到损伤,此阶段的病理变化尚属可逆^[3]。肺纤维化呈进行性发展,且肺内胶原由肺成纤维细胞产生^[4],随着疾病的进展,成纤维细胞活性增加致胶原纤维活性亦逐渐增加,肺泡壁亦随之增厚,囊腔变形,甚至波及到肺泡和细支气管,最终肺实质受到损害。肺纤维化期可见大量纤维组织增生,常呈弥漫性,肺部结构变形破坏,最终出现“蜂窝肺”。在 IPF 肺发病过程中,肺成纤维细胞活化是肺纤维化发生的关键^[5]。

3.2 中医辨证分型

在中医辨证施治上,郭素芳^[6]根据 IPF 的病理分期及临床症状将其分为以下证型:① 以咳嗽为主要症状时,其证型为风热犯肺型及痰热壅肺型;② 以喘息为主要症状时,其证型为气虚血瘀型、气阴两虚型、心脾肾阳虚型、水泛血瘀型及阴阳俱虚型。

焦扬等^[7]认为 IPF 属祖国医学“肺痹”范畴,其常见证候类型有:① 以气促为主要临床症状的气虚肺痹证;② 以刺激性干咳为主要症状的阴虚肺痹证;③ 以喘息明显为主要症状的络阻肺痹证;④ 以外感邪气为主要症状的痰热肺痹证;⑤ 以呼吸困难、不能平卧为主要症状的精亏肺痹证。实践证明通过中医药治疗,患者临床症状较治疗前得到改善,病情进展得以延缓。

赵克明等^[8]认为,IPF 病位在肺,与脾肾关系密切,病机为本虚标实,以肺脾肾为本虚,痰热瘀浊为标实;并将 IPF 分为肺燥伤津型、气阴两虚型、肺气虚冷型、肺肾气虚兼血瘀型及肺肾气虚兼痰热型。

薛鸿浩等^[9]认为瘀血阻滞肺络导致间质性肺病的发生,运用祛瘀通络法治疗间质性肺病,祛瘀通络为贯穿间质性肺病治疗始终的基本治疗原则。

赵兰才等^[10]认为 IPF 病位在肺,与脾肾相关。可出现气虚或阴虚,甚至阴阳两虚,此为本虚,邪实表现在痰、瘀、热 3 个方面,根据病情的轻重及病程的长短将其分为 3 期。早

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.022

基金项目:中国博士点基金项目(20113107110003)

通讯作者:熊旭东,Email:13817885188@139.com

期以风寒痰阻及风热痰壅为主,主要证型为肺脾气虚、痰瘀阻肺证多见;中期以肺肾阴、虚痰热瘀阻和肺肾气阴两虚、痰瘀阻络为主;晚期则多见于脾肾阳虚、瘀血水犯证。

熊旭东教授等通过疾病病程的变化及临床经验将 IPF 分为轻、中、重 3 期。中医病因病机方面认为本病病位在肺,且与脾肾相关;病性属本虚标实,肺脾肾气阴亏虚为本,痰浊、血瘀、热毒为标。辨证分为 4 型:肺燥伤津型,气阴两虚型,痰瘀阻肺型,肺肾亏虚、痰热壅肺型。轻、中、重阶段不同证型如下。

3.2.1 疾病轻症阶段:在疾病早期,病情尚轻,相当于肺炎期,此期肺实质尚未受到损伤,此阶段尚可逆,应及时采取措施,防止疾病向肺实质损害及纤维化迁延。此期常见的临床表现为咳嗽,以干咳为主,可见少量黏痰或偶有痰中带血,盗汗,乏力,舌红少津,苔少或薄黄,脉细或细数等。辨证可分为肺燥伤津型及气阴两虚型。此病病位在肺,病机为气阴耗伤,治疗上以益气养阴润肺为主。此期临床上治疗以中医中药为主,选用本院的验方如肺纤 1 号、肺纤 2 号方加减治疗以改善症状,控制疾病的进展。

3.2.2 疾病中期阶段:此阶段相当于病理分期中的肺损伤期。随着疾病的进展,成纤维细胞活性增加,胶原纤维活性亦逐渐增加,肺泡壁亦随之增厚,囊腔变形,甚至波及到肺泡管和细支气管,最终使肺实质受到损害。中医理论认为肺主宣发肃降,全身气机和血液循环有赖于肺的调节,随着病情发展,痰浊、瘀血等病理产物集聚于肺,痰瘀交阻,其临床表现为气促、咳嗽、咳痰、痰多质黏、色白、舌红或淡紫,甚者可见瘀点、瘀斑、苔腻,脉弦滑或弦涩等。辨证属痰瘀阻肺型。治疗上以宣肺平喘,化痰祛瘀为主,选用肺纤 3 号方加减治疗,此期也可结合患者症状、实验室检查及影像学检查等,给予以小剂量糖皮质激素结合中医中药治疗。

3.2.3 疾病重症阶段:此期以弥漫性肺纤维化,肺泡、肺泡管、细支气管变形扩张成囊状,蜂窝肺为特点。临床表现为胸闷、气短、声低,动则气喘明显,呼多吸少,甚则出现唇甲紫绀,咳嗽,咳痰,色黄,伴有发热、自汗出、舌淡紫、脉弱等。此阶段病机大多以本虚标实为主,辨证属肺肾亏虚、痰热壅肺型。熊旭东教授等认为,治疗 IPF 出现急性加重时,若患者无糖皮质激素治疗禁忌证,首选小剂量糖皮质激素抑制炎症渗出,同时服用肺纤方,能增强患者免疫功能,减少复发,延缓病情,并能减轻激素的不良反应。通过临床观察,治疗上应急则治标为主,治宜清热化痰通络,泻肺平喘。选用肺纤 4 号方加减。此期治疗我们认为应以西医治疗为主,辅以中医治疗,若出现低氧血症,呼吸急促,病情危重者,应转入重症加强治疗病房(ICU),应用无创呼吸机辅助通气纠正低氧血症,糖皮质激素抑制炎性介质,有继发感染者运用抗菌药物等治疗。

4 西医药物治疗最新进展

4.1 根据 2011 年指南中 IPF 的循证治疗推荐分为:

4.1.1 强烈推荐:① 长期氧疗(在静息状态下仍有低氧血症);② 肺移植(适合的患者)。

4.1.2 弱推荐:① 急性加重期的患者应用糖皮质激素治疗;

② 治疗 IPF 合并无症状性胃食管反流征;③ 肺康复治疗。

4.1.3 强烈不推荐:① 糖皮质激素单独使用;② 秋水仙碱;③ 环孢素 A;④ 糖皮质激素及免疫抑制剂的联合应用;⑤ γ -干扰素(IFN- γ);⑥ 波生坦;⑦ 依那西普。

4.1.4 弱不推荐:① 同时使用糖皮质激素、N-乙酰半胱氨酸及硫唑嘌呤;② 单用 N-乙酰半胱氨酸;③ 抗凝药物;④ 吡啡尼酮;⑤ 由 IPF 引起的肺动脉高压;⑥ 机械通气(由 IPF 引起的呼吸衰竭)^[11]。

4.2 2015 版指南中对 IPF 治疗药物部分内容进行了更新,其新增内容为:

4.2.1 强不推荐:④ 抗凝药物(华法林);⑤ 抗血小板衍生生长因子(PGDF)受体选择性络氨酸激酶抑制剂(伊马替尼);⑥ 泼尼松,咪唑硫嘌呤及 N-乙酰半胱氨酸联合治疗;④ 选择性内皮素受体拮抗剂(安贝生坦)。

4.2.2 有条件推荐:④ 以血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子和 PGDF 受体在内的多种络氨酸激酶为靶点的络氨酸激酶抑制剂(尼达尼布);⑤ 吡啡尼酮。

4.2.3 有条件不推荐:④ 磷酸二酯酶-5 抑制剂(西地那非);⑤ 双向内皮素受体拮抗剂(马希替坦,波生坦)。

5 结论与展望

自 2011 年 IPF 指南发布以来,关于 IPF 治疗的研究取得了很大进展,此次 2015 年指南的更新可指导临床医生制定正确的个体化方案。但无论是 2011 版指南还是 2015 版指南,对于 IPF 的西医治疗仍无法令人满意。通过熊旭东教授等中医辨证治疗 IPF 的临床经验及疗效分析可以看到,患者的生存质量有所改善,急性发病减少。但还需大量的前瞻性临床研究来证实我们的中医经验方对 IPF 治疗是否能够在循证医学方面有一定参考价值。

参考文献

- [1] 吴晓梅,王欣燕,陈复辉.两种细胞因子与特发性肺纤维化的关系[J].中华危重病急救医学,2003,15(6):362-364.
- [2] 蔡后荣.2011 年特发性肺纤维化诊断和治疗循证新指南解读[J].中国呼吸与危重监护杂志,2011,10(4):313-316.
- [3] 王文,魏凯峰.特发性肺纤维化的中医分期分型治疗[J].辽宁中医药大学学报,2010,12(6):165-167.
- [4] 李晓峰,欧阳彬,吴健锋,等.N-乙酰半胱氨酸对急性呼吸窘迫综合征肺纤维化的抑制作用[J].中华危重病急救医学,2011,23(10):599-601.
- [5] 朱平,邢顺鹏,徐侨翌,等.正丁酸抑制脂多糖诱导肺纤维化的作用及机制[J].中华危重病急救医学,2016,28(1):8-14.
- [6] 郭素芳.中医药疗法在特发性肺纤维化治疗中的应用[J].中国中医药信息杂志,2008,15(2):90-91.
- [7] 焦扬,关天宇,周平安.肺间质纤维化的病机特点与辨证论治[J].中国中医基础医学杂志,2006,12(12):897-898.
- [8] 赵克明,王宇宏,席瑞.辨证分型治疗特发性肺间质纤维化浅识[J].实用中医内科杂志,2007,21(7):30.
- [9] 薛鸿浩,张惠勇.祛瘀通络法防治间质性肺病研究进展[J].光明中医,2015,30(8):1820-1821.
- [10] 赵兰才,武维屏.肺间质纤维化的中医研究进展述评[J].北京中医药大学学报,2000,23(4):70-72.
- [11] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(6):788-824.

(收稿日期:2016-02-29)(本文编辑:邸美仙 李银平)