

补阳还五汤治疗特发性肺纤维化研究进展

全立欣

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月15日

摘要

IPF是一种原因不明的慢性、进行性、不可逆性间质性肺疾病, 现代医学以糖皮质激素及免疫抑制剂治疗为主, 但难以解决肺部纤维化的根本问题。补阳还五汤作为益气活血通络的代表方剂, 因其在治疗IPF方面疗效突出而受到重视。本文通过梳理IPF中医病因病机及现代医学发病机制、补阳还五汤理论研究、补阳还五汤治疗IPF的临床疗效观察等, 使补阳还五汤在IPF实际临床治疗中发挥更大的作用。

关键词

IPF, 益气活血通络, 补阳还五汤, 综述

Research Progress of Buyang Huanwu Decoction in the Treatment of Pulmonary Fibrosis

Lixin Quan

Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 8th, 2023; published: Feb. 15th, 2023

Abstract

IPF is a chronic, progressive and irreversible interstitial lung disease of unknown cause, and modern medicine is mainly treated with glucocorticoids and immunosuppressants, but it is difficult to solve the fundamental problem of pulmonary fibrosis. As a representative prescription for Yiqi Huoxue Tongluo Method, Buyang Huanwu decoction has been valued for its outstanding efficacy in the treatment of IPF. In this paper, by combing the etiology and pathogenesis of IPF in traditional Chinese medicine and the pathogenesis of modern medicine, the theoretical research on the theory of Buyang Huanwu decoction, and the observation of the clinical efficacy of Buyang Huanwu de-

coction in the treatment of IPF, this paper makes the Buyang Huanwu decoction play a greater role in the actual clinical treatment of IPF.

Keywords

IPF, Yiqi Huoxue Tongluo Method, Buyang Huanwu Decoction, Overview

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种原因不明的慢性、进行性加重,且不可逆的间质性肺疾病。其发病隐匿,早期症状不明显,主要表现为渐进性加重呼吸困难伴慢性干咳,病情严重者可因长期通气及气体交换功能障碍而出现指甲青紫、口唇发绀、杵状指等临床症状与体征,最终因呼吸衰竭而死亡[1]。IPF发病机制尚未完全阐明,目前医学界普遍认为可能与肺组织反复微小损伤后引起的修复重构异常关系密切[2]。IPF急性发作期主要使用糖皮质激素治疗,缓解期主要依靠长期家庭氧疗改善病人生存质量,临床疗效不明显,故寻求有效治疗方法是当前IPF临床治疗极具挑战性的任务。IPF归于祖国传统医学“肺痹”“肺痿”范畴,近年来中医药在防治IPF疾病发展过程中展示出巨大优势[3][4]。补阳还五汤作为清代医家王清任《医林改错》中的经典名方,因其益气活血通络的独特疗效而广泛用于IPF的治疗。本文通过梳理IPF中医病因病机及现代医学发病机制、补阳还五汤理论研究、补阳还五汤治疗IPF的临床疗效观察等,使补阳还五汤在IPF实际临床治疗中发挥更大的作用。

2. IPF 的中医病因病机

IPF 主要症状为进行性加重的呼吸困难伴慢性刺激性干咳,祖国医学典籍中并无与之对应的确切病名,但根据其相关病症描述可归于“短气”“咳嗽”“喘证”等疾病范畴。现代医家对其病名及病因病机的确立亦尚未统一,“肺痹”与“肺痿”之论为其代表性学说[5]。

肺痹病名始见于《黄帝内经》,如《素问·玉机真脏论》有云:“是故风者百病之长也,今风寒客于人……病入舍于肺,名曰肺痹。”又如《素问·痹论》有云:“五脏皆有合,病久而不去者,内舍于其合也……皮痹不已,复感于邪,内舍于肺。”《素问·四时刺逆从论》亦有云:“少阴有余,病皮痹隐疹,不足病肺痹,滑则病肺风疰[6]”可以看出,肺痹的发生与外邪侵袭,正气不足,内舍于肺密切相关。明·秦景明《症因脉治》对肺痹之症状、病因、脉象、治法进行了详细阐述,其言肺痹之症“烦满喘呕,逆气上冲”,肺痹之因“形寒饮冷,形热饮热,恶热恶寒,悲哀动中”,肺痹之脉“寸口脉涩,或见迟弦,或见洪数”,肺痹之治“火热伤肺泻白散,肺虚液少生脉散加二冬二母,气虚上逆参橘煎、人参平肺散。”清·沈金鳌《杂病源流犀烛》[7]认为肺气痹阻不能升举为病机之关键,其云“痹既入肺,则脏气闭而不通,本气不能升举。肺脏行治节,痹则上焦不通,而胃气逆,故烦满喘而呕也”。

肺痿病名始见于《金匮要略·肺痿肺病咳嗽上气病脉证治》,仲景先师以寒热两端统筹肺痿病机,“热在上焦者,因咳为肺痿”并指出因过汗、呕吐、快药下利等重亡津液而得之,“肺痿吐涎沫而不咳者……以上虚不制下故也”此为“肺中冷,必眩,多涎唾”[8]。隋·巢元方《诸病源候论》认为外感风邪、血气虚弱、劳役过度、失治误治而致津液竭绝,故“肺气壅塞,不能宣通诸脏之气,因成肺萎也”。

药王孙思邈《千金要方》言“肺痿虽有寒热之分，从无实热之例”，主张肺痿虚热论，以炙甘草汤、麦门冬汤等治疗。唐·王焘《外台秘要》以十一首方论治肺痿并指出久嗽伤阴、痰热熏肺，可发展为肺痿。明·徐春甫《医统大全》首倡情志内伤亦可导致肺痿发生，其言“悲则心系急，肺布叶举，而上焦不通，荣卫不散……悲气所致为阴缩，为筋挛，为肌痹，为肺痿”。

李菊莲[9]等认为祖国医学肺之脉络痹阻而致气血运行艰滞，与特发性肺纤维化毛细血管增生、肺泡间质细胞纤维化闭锁极其吻合，故将 IPF 归类于肺痹范畴。张雪婷等[10]以肺络受损立论，认为痰瘀阻络为发病之关键，气滞、痰浊、瘀血贯穿疾病之始终。杨淦[11]等以病程病性之别，依据临床症状之不同，对 IPF 进行分类，认为 IPF 急性加重期，以风、痰、瘀等实邪侵袭而致络脉痹阻为机理，临证归于肺痹范畴；疾病中后期，因气血津液阻滞日久而致肺络失养，肺叶挛缩，痿废不用，归于肺痿范畴。

3. IPF 的发病机制

IPF 发病机制尚未完全明确，医学界普遍认为肺泡上皮细胞反复损伤及异常修复与 IPF 的形成息息相关，肺泡上皮细胞异常激活，过度分泌诱导肌成纤维细胞和成纤维细胞增殖的 PDGF、TGF-B1 等因子，造成细胞外基质过度沉积，导致肺泡组织纤维瘢痕形成而造成肺结构破坏并丧失原有功能[12]。基于 IPF 对皮质类固醇治疗的不敏感性及其病理组织活检炎症浸润的缺乏，IPF 从炎症驱动到纤维化的过程转变已有充分证明[13]。基于电子显微镜分析患者病理组织及鉴定表面活性剂蛋白基因的突变，可以证明 AEC2s 参与了 IPF 的发病机制[14]。有研究[15]指出纤维化肺组织支气管肺泡灌洗液 CCL1 升高，CCL1 可能与 AMFR 相互结合而发挥促纤维化作用。Molyneaux [16]等经实验研究发现，肺纤维化进程加快可能与下呼吸道细菌致肺泡上皮细胞反复损伤有关。此外，肺纤维化的重要原因也包括胃食管反流病，反流胃酸可刺激肺泡上皮渗出血浆蛋白而形成纤维蛋白沉积[17]。吸烟也是导致 IPF 形成发展的重要原因，烟雾、尼古丁、苯并芘等可引发肺内巨噬细胞过激反应而致肺泡上皮细胞功能异常[18]。

4. 补阳还五汤理论研究

4.1. 补阳还五汤的方解

补阳还五汤是清代医学大家王清任所著《医林改错》中益气活血通络法的代表方剂。药物组成为生黄芪、川芎、地龙、桃仁、当归尾、赤芍、红花。其遣方用药之精髓为大量补气药配以少量活血药，使活血而不伤正，共奏补气活血通络之功。黄芪味甘性温，气薄味浓，功善大补元气，补诸虚之不足，立活血之根基，《开宝本草》言其“善逐五脏恶血”，故重用黄芪以之为君。当归甘辛性温，养血活血为其所长，故有化瘀而不伤血之妙，《景岳全书》言当归“味甘而重，专能补血；气轻而辛，又能行血；补中有动，行中有补，诚血中之气药，亦血中之圣药也”，故以当归为臣。川芎辛温，为血中之气药，可助当归活血祛瘀。《本草求真》有言：“血得归则补，血可活，且血之气又得芎而助也”。故芎归配伍，共奏活血化瘀之功。桃仁苦甘性平，以活血祛瘀见长，善润肠通便。清代医家张璐所著《本经逢原》有说：“桃仁，为血瘀血闭之专药。苦以泄滞血，甘以生新血”，言明桃仁活血之效。故在黄芪、川芎、当归、桃仁配伍，补气养血佐以活血祛瘀，避免耗伤气血。红花助当归活血养血。红花温、辛，可助当归养血活血。元代朱震亨《本草衍义补遗》言“红花，多用破血，少用养血”，故少量红花配伍桃仁，加强活血化瘀之功效。赤芍苦寒，以凉血活血，清热祛瘀为其功，可增强当归活血之效。又血瘀日久化热，赤芍凉血可防耗伤津液。地龙为其佐使药，味咸性寒，有息风通络，平喘利尿之功效。清·黄宫绣所撰《本草求真》言地龙“矧蚓有钻土之能，化血之力……又安有任其停蓄而不为之消化乎”，表明其善通经入络，活血之力强。又地龙平喘，可缓解 IPF 喘促之症状。

4.2. 补阳还五汤的药理作用

根据现代药理研究证明,补阳还五汤及其组成药物均表现出一定的抗肺纤维化作用,其作用机制涉及调节 ECM 代谢、抗血栓、调节血管生成、清除自由基与抗氧化、干预自噬与凋亡、抑制 EMT、抑制兴奋性氨基酸毒性、抑制炎症因子的释放、改善血液流变学、维持氧化与抗氧化平衡、抑制细胞凋亡、促进神经元再生、抗血管损伤等作用[19]。

5. 补阳还五汤的临床观察

颜晓霞等[20]选取 120 例肺间质纤维化患者,实验组和对照组各 60 例。实验组患者给予 N-乙酰半胱氨酸胶囊联合补阳还五汤治疗,对照组仅使用 N-乙酰半胱氨酸胶囊口服。实验组患者治疗 6 个月后,IFN- γ 水平较对照组提高($P < 0.05$),肺功能指标明显改善,呼吸困难评分显著降低,支气管肺泡灌洗液中 IL-10、IL-8 水平明显降低。实验组总有效率达 95.0%,明显优于对照组。宋占帅等[21]选取 60 例矽肺引起肺纤维化患者,随机分为实验组和对照组。实验组使用补阳还五汤加汉防己田素片治疗,对照组单纯使用汉防己田素片,对比 6 个月变化情况。发现实验组较对照组临床表现评分明显改善,层黏连蛋白(LN)、PC III、HA 水平有不同程度的降低,第 1 s 用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC 等较前有显著提升。陈宝华[22]选取 COPD II-III 级稳定期合并肺间质纤维化患者 30 例,分别分为对照组和实验组。实验组使用沙美特罗/丙酸氟替卡松粉吸入(50/500 μg),1 吸/次,2 次/d,同时口服补阳还五汤。对照组给予沙美特罗/丙酸氟替卡松粉吸入(50/500 μg),1 吸/次,2 次/d。补阳还五汤组各项评分均降低($P < 0.05$)。故以上多项实验研究均说明补阳还五汤治疗 IPF 疗效显著。

6. 讨论

现代医学中应用糖皮质激素、口服 N-乙酰半胱氨酸、长期家庭氧疗是特发性肺纤维化的主要治疗措施,但由于肺纤维化进程的慢性加重与不可逆性,故寻求有效治疗方法是当前 IPF 临床治疗极具挑战性的任务。补阳还五汤是益气活血通络法的代表方剂,可随患者症状加减治疗,能明显改善肺纤维化患者进行性加重性呼吸困难、咳嗽、咳痰等临床症状,并提高患者的生存生活质量。补阳还五汤有抗肺纤维化、调节 ECM 代谢、抑制 EMT、抑制炎症因子的释放、维持氧化与抗氧化平衡等作用,但目前应用补阳还五汤治疗 IPF 的动物实验研究较少而缺乏关键性实验数据。以后可进一步结合补阳还五汤动物实验、作用靶点、药理机制等研究,进一步确定补阳还五汤与特发性肺纤维化之间的联系,使补阳还五汤在临床治疗中发挥更大的作用。

参考文献

- [1] Hadjicharalambous, M.R. and Lindsa, Y.M.A. (2020) Idiopathic Pulmonary fibrosis: Pathogenesis and the Emerging Role of Long Non-Coding RNAs. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 524. <https://doi.org/10.3390/ijms21020524>
- [2] Krafts, K.P. (2010) Tissue Repair: The Hidden Drama. *Organogenesis*, **6**, 225-233. <https://doi.org/10.4161/org.6.4.12555>
- [3] 谭支奎, 田正鉴. 田正鉴教授运用补阳还五汤加减方治疗特发性肺纤维化疗效观察[J]. 四川中医, 2014, 32(10): 113-114.
- [4] 孙凯, 张虹. 特发性肺纤维化中医研究进展[J]. 光明中医, 2017, 32(16): 2440-2442.
- [5] 黄云鉴. 肺纤维化中医治疗数据挖掘及养肺活血方干预机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [6] 张登本, 孙理军. 全注全译黄帝内经(上) [M]. 北京: 新世界出版社, 2010
- [7] 沈金鳌. 杂病源流犀烛[M]. 田思胜, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 386-389.

- [8] 王竹星, 申海莉, 王翔艳. 金匱要略白话精解: 中华治病医典[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2010: 155.
- [9] 李菊莲, 王宇, 邓海娟. 肺痹与肺间质纤维化关系探讨[J]. 甘肃科技, 2003(12): 113-114.
- [10] 张雪婷, 郑心. 从络病学角度探讨中医对特发性肺纤维化认识[J]. 福建中医药, 2015, 46(4): 56-57.
- [11] 杨淦, 张先元, 曹梈, 董瀚. 特发性肺纤维化与肺痹、肺萎关系浅析[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(2): 52-53.
- [12] Wolters, P.J., Collard, H.R. and Jones, K.D. (2014) Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **9**, 157-179. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104706>
- [13] 王恺京, 陆英, 赵倩, 等. 特发性肺纤维化的发病机制和临床治疗[J]. 中国医药导报, 2015, 12(12): 32-35+39.
- [14] Keogh, B.A. and Crystal, R.G. (1982) Alveolitis: The Key to the Interstitial Lung Disorders. *Thorax*, **37**, 1-10. <https://doi.org/10.1136/thx.37.1.1>
- [15] 边萌, 冯青青, 罗潇, 杜毓锋. LncRNACDKN2B-AS1/CDKN2A 和 p53 在小鼠特发性肺纤维化及肺癌组织中的表达及意义[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2021, 8(2): 10-16.
- [16] Invernizzi, R. and Molyneaux, P.L. (2019) The Contribution of Infection and the Respiratory Microbiome in Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *European Respiratory Review*, **28**, Article ID: 190045. <https://doi.org/10.1183/16000617.0045-2019>
- [17] Lauryna, N., et al. (2020) Role of Antioxidants in the Treatment of Gastroesophageal Refluxdisease-Associated Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **26**, 363-371.
- [18] Al-Azzawi, M., et al. (2019) The Effect of Cigarette Smoking on the Oxidant-Antioxidant imbalance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, **68**, 462-470.
- [19] 肖美凤, 刘金玲, 杨岩涛, 等. 补阳还五汤的研究现状及其新药创制关键技术[J]. 中草药, 2018, 49(7): 1688-1694.
- [20] 颜晓霞, 袁帆, 郑访江. 补阳还五汤联合 N-乙酰半胱氨酸胶囊治疗特发性肺纤维化患者的效果评价[J]. 内科, 2015, 10(4): 468-470.
- [21] 宋占帅, 张娟, 张蓉, 等. 补阳还五汤联合汉防己田素片改善矽肺肺纤维化效果观察[J]. 山东医药, 2017, 57(42): 51-53.
- [22] 陈宝华. 补阳还五汤治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2013.