

本文引用:凌 螺, 范伏元.范伏元教授治疗结缔组织相关性肺间质病变经验[J].湖南中医药大学学报,2019,39(7):867-869.

## 范伏元教授治疗结缔组织相关性肺间质病变经验

凌 螺<sup>1</sup>,范伏元<sup>2\*</sup>

(1.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007)

**[摘要]** 范伏元教授认为结缔组织相关性肺间质病变治疗需分三期论治:初期治以疏风宣肺、止咳化痰;中期治以清热化痰、活血化痰;晚期治以补脾肺肾、理气通络。临床运用疏风宣肺汤、柴芩温胆汤、归芪补肺汤等方临证加减治疗结缔组织相关性肺间质病变获满易疗效。

**[关键词]** 结缔组织相关性肺间质病变;分期论治;疏风宣肺;止咳化痰;清热化痰;活血化痰

**[中图分类号]**R259 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.07.017

### Professor FAN Fuyuan's Experience in Treating Connective Tissue Associated Interstitial Lung Diseases

LING Lei<sup>1</sup>, FAN Fuyuan<sup>2\*</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

**[Abstract]** To summarize Professor FAN Fuyuan's experience in the treatment of connective tissue associated interstitial lung diseases. Professor FAN believes that the treatment of the diseases should be divided into 3 stages: the initial treatment is dispersing wind and ventilating lung as well as relieving cough and resolving phlegm; the middle treatment is clearing heat and resolving phlegm as well as activating blood and resolving stasis; the late treatment is tonifying spleen, lung and kidney as well as regulating Qi and dredging collaterals. Clinically, to treat the connective tissue associated interstitial lung diseases, Shufeng Xuanfei Decoction, Chaiqin Wendan Decoction, Guiqi Bufe Decoction and others are used by modification according to syndromes with satisfying efficacy.

**[Keywords]** connective tissue associated interstitial lung diseases; staging treatment; dispersing wind and ventilating lung; relieving cough and resolving phlegm; clearing heat and resolving phlegm; activating blood and resolving stasis

结缔组织相关性肺间质病变(connective tissue related interstitial lung disease, CTD-ILP)是巨噬细胞、被活化的淋巴细胞等共同参与的一种具有自身免疫特征的病变,基本病理表现为弥漫性肺泡炎、肺实质炎症以及间质纤维化,最终呈蜂窝样肺或肺大泡,因呼吸衰竭而死亡<sup>[1]</sup>。临床早期多无明显的症状和体征常被忽视,中晚期以刺激性的干咳伴进行性劳力性气促为主要症状,HRCT表现为磨玻璃影、实变影、网格影、蜂窝影,肺功能检查为一氧化碳弥散功能降低(Dlco<60%)、限制性通气功能障碍(TLC、

FCV<70%),肺活检为肺泡间质增厚、淋巴细胞浸润、胶原沉积、纤维组织增生等肺间质病变<sup>[2]</sup>。目前西医治疗以糖皮质激素、免疫抑制剂以及对症支持治疗<sup>[3]</sup>,但疗效欠佳且毒副作用大,缺乏完整的诊疗方案。该病在中医属于“肺痿”“肺痹”范畴,从近年来中医药研究该病的相关文献可以看出,中医药为治疗这一难治性疾病开创了新局面,具有毒副作用小、不产生耐药性和依赖性等优点<sup>[4]</sup>。范伏元教授从医30余年来对风湿免疫疾病有着独到的见解,在诊治过程中对于如何取中西医各自之长,将两者相结合

**[收稿日期]**2018-04-10

**[基金项目]**湖南省中医药科研计划项目(201717)。

**[作者简介]**凌 螺,女,在读硕士研究生,研究方向:中医药对风湿相关疾病的研究。

**[通讯作者]**\* 范伏元,男,教授,博士研究生导师,E-mail:ffy023@163.com。

提高临床疗效方面积累了丰富的经验,现将其治疗结缔组织相关性肺间质病变的经验整理介绍如下。

## 1 病因病机

范教授认为CTD-ELP是内外因素共同作用所致,患者素体肺脾气虚,易感外邪,淫邪日久内舍于肺,肺失宣肃,脾失健运,津液不归正化蓄积为痰;气虚不能运血以及痰阻气机共同作用使肺络不通,瘀血停滞,终至痰瘀互结为患。与现代医学早期弥漫性肺泡炎症,迁延不愈激活大量成纤维细胞聚集,纤维组织增生,毛细血管闭锁数量减少的发病机制相似。

### 1.1 外感淫邪内舍

《素问·玉机真脏论》曰:“风寒客于人,使人毫毛毕直,皮肤闭而为热……病入舍于肺,名曰肺痹,发咳上气。”《素问·痹论》云:“皮痹不已,复感于邪,内舍于肺,是为肺痹。”《杂病源流犀烛》曰“风寒湿三气袭人经络,久不已,则入五脏,烦满喘呕者,肺也。”<sup>[5]</sup>因此,风、寒、湿、热之外感邪气流注关节、筋骨,发为痹症,病久内舍于五脏,又肺为华盖为娇脏<sup>[6]</sup>,首当受邪,终至肺脏受损。与现代医学CTD-ILD致病因素一致,现代研究表明本病因人体吸入各种致病微生物后,各类炎症细胞被激活并释放多种炎症介质参与肺泡抗炎过程,最终引起大量成纤维细胞聚集于肺泡内、肺泡外基质大量堆积、纤维结缔组织增生,导致肺间质纤维化<sup>[7]</sup>。

### 1.2 先天肺脾肾气虚

《素问·四时刺逆从论》曰:“少阴有余病皮痹癢疹,不足病肺痹。”清·董西园在《医级》中曰:“邪之感人,非虚不痹。”清·林佩琴《类证治裁》云:“诸痹……良由营卫先虚,腠理不密,风寒湿乘虚而袭,正气为邪所阻而不能宣发,因而留滞,气血凝滞,久而成痹。”<sup>[8]</sup>诸多论述中强调该病因先天禀赋不足或后天失养,正气亏虚在先,其中以肺脾亏虚为主,早期肺气虚,宣发肃降、通调水道失司,水液内停,加之邪袭皮肤脉络,至络脉闭阻。中期肺脾受损,水液运输失司,津停为痰,痰阻气机,气血运行受阻,血滞为瘀。痰瘀互结于肺内久则伤津耗气,加之先天不足发展为晚期以肺肾阴虚为主。肾在现代医学中具有调节免疫及稳态平衡功用,肾虚容易发生免疫相关疾病,并影响其他器官的功能。从微观角度而言,免疫复合物沉积在肺间质,成纤维细胞和胶原蛋白增生,血管的结构发生变化、肺泡受损,最终以肺的弥散功能低下和肺毛细血管床的减少,呼吸困

难而亡<sup>[9]</sup>。

## 2 治疗思路

### 2.1 早期(肺泡炎性期)疏风宣肺、止咳化痰

邪初犯肺危害并不明显,早期邪初犯肺,肺虚不重,临床表现为时有刺激性干咳或咳少量粘痰,痰色白或黄,伴有咽痒,舌红苔薄黄,脉浮数。治以疏风宣肺、止咳化痰,方选疏风宣肺汤<sup>[10]</sup>加减:荆芥、桔梗、紫菀、百部、前胡、半夏、茯苓、杏仁、薄荷、川贝、红景天、枳实。疏风宣肺汤作为该期基础方,其临床疗效得到众多临床试验研究的肯定,符艳<sup>[11]</sup>在疏风宣肺汤治疗支气管炎风盛挛急症的临床疗效研究中发现疏风宣肺汤可通过抑制中性粒细胞活性、减少诱导痰中EOS计数,减轻患者的咳嗽反应。范教授在治疗本病肺泡炎性期中,充分发挥中医“急则治其标”“祛邪而病自安”的思想,肺泡炎性期处于急性期,邪气盛而正气未衰,祛除外邪,压制邪气进一步入侵机体是本阶段的首要任务,故选用疏风宣肺、止咳化痰类方剂,达到抑制炎症细胞活性,控制临床病程进展,缓解病人症状的治疗目的。

### 2.2 中期(肺纤维化亚急性期或中期)清热化痰、活血化瘀

本期临床最为多见,以痰瘀互结为甚,常因感冒、急性上呼吸道感染诱发<sup>[12]</sup>,表现在外为皮肤干燥、筋骨关节疼痛,在内则见咳嗽、咳痰,痰白或黄质稠,难以咳出,伴有不同程度的胸闷、气促,舌红苔黄腻,脉滑,治当清热化痰、活血化瘀,兼以补益脾肺,以柴芩温胆汤加减:柴胡、黄芩、茯苓、法半夏、橘络、竹茹、枳实、红景天、苍术、郁金、丹参。在中期的治疗中,范教授认为本期病情较为复杂,痰瘀互结,病程延绵,在清热化痰治标的同时,要更加注重活血化瘀以治本。在本期病理变化中,肺纤维化是最主要的病理进展,表现为成纤维细胞增殖,胶原合成,因此,在该期治疗中,范教授重用活血化瘀之品,抗纤维化,从而达到延缓病情进展的目的。相关临床试验亦佐证了这一论断,尹玲慧<sup>[13]</sup>在运用活血化瘀中药复方治疗肺纤维化实验中证实活血化瘀药能通过抑制B细胞的功能活性和巨噬细胞吞噬功能,抑制纤维细胞I、III型前胶原mRNA的表达,抵抗肺纤维化亚急性期各种炎症因子刺激下成纤维细胞增殖以及胶原的合成,增强SOD活性提高肺抗纤维化的能力,共同发挥抗纤维化的功效,消除痰瘀等病理产物。

### 2.3 晚期补脾肺肾,化痰通络

晚期 CTD-ILP 表现为慢性咳嗽,以刺激性咳嗽或咳痰、痰粘而少或带血丝为主,明显活动后气促、喘息、胸闷、心慌,可伴有全身乏力、消瘦,舌淡苔白腻或紫暗,脉细涩或滑。治以补脾肺肾、化痰通络,方用归芪补肺汤加减<sup>[4]</sup>,主方:黄芪、白参、红景天、当归、丹参、茯苓、橘络、苍术、僵蚕、郁金。范教授认为本病晚期,肺虚病久及脾肾,致使肺失宣降,脾失运化,肾纳气功能衰退,形成痰瘀残邪等病理产物于肺内,如此往复,形成恶性循环;故在本期治疗之时,要以提高病人生活质量,干预恶性循环,整体调治,肺脾肾三脏同补,重用补益类药物临证化裁,方能达到预期疗效。西医认为本期表现为肺内大量增殖肌化的成纤维细胞,使血管结构改变、肺泡受损,弥散功能下降,治疗主要在于减少成纤维细胞的继续增殖,加速已增殖部分的降解与吸收。杨珺<sup>[5]</sup>在研究治疗大鼠肺纤维化中药筛选实验中发现黄芪、白参等补益类药可通过抑制肺局部体液免疫反应,改善血液流变性,在晚期减轻成纤维细胞增殖的同时,减少蛋白聚糖、透明质酸等细胞外基质的沉积和降解,达到抗纤维化的疗效。

### 3 病案举例

陈某,女,63岁,2018-02-21初诊。主诉:双膝关节疼痛2年,咳嗽、憋喘半年余。至当地医院就诊,诊断为CTD-ILP,予甲泼尼龙、洛索洛芬钠(具体治疗剂量、天数不详)等治疗后疼痛缓解出院,半年来病情逐渐加重,为求进一步诊治来范教授门诊就诊。现症见:咳嗽咳痰,痰少色黄质稠,伴有憋闷气促,受凉或活动后加重,双膝、双掌指关节肿胀疼痛。舌质稍红、苔黄腻,脉弦。检查见:RF 92 U/mL, IgG 32.94 g/L,余(-);ANA(+):1:320 斑点型;CRP-S 52.82 m/L;ESR 108 mm/h;胸部CT示:双肺部感染,考虑肺间质病变。肺功能:中度局限性肺通气功能障碍,激发试验阴性,弥散功能轻度下降。西医诊断为:(1)CTD-ILP;(2)结缔组织病待查。中医诊断:肺痹(痰瘀互阻证)。治以清热化痰、活血化瘀。方选柴芩温胆汤加减:柴胡 10 g,黄芩 10 g,竹茹 10 g,枳实 10 g,法半夏 10 g,橘络 5 g,茯苓 15 g,红景天 10 g,丹参 10 g,瓜蒌皮 10 g,蓝布正 30 g,甘草 3 g。14剂,水煎服,早晚温服,继服甲泼尼龙(半片/日)、洛索洛芬钠(2片/日),加用乙酰半

胱氨酸泡腾片(1片/次,3次/日)。2018-05-15二诊。患者述服药后咳嗽如前,咳痰量减少质稀,疼痛较前稍缓解,自行院外继续服用上方1月。上方基础上加桑白皮 10 g,赤芍 10 g,继服 28剂,余治疗同前。2018-06-11三诊。天气变化时出现干咳,活动后伴有气促,疼痛受凉后偶出现。复查指标:体液免疫IgG 27.28 g/L余(-),ENA:RNP(+),SSA/60 kd(+/-),CRP-S 27.22 m/L,ESR 40 mm/h。停甲泼尼龙与洛索洛芬钠,上方去法半夏、瓜蒌皮,加用陈皮 10 g,苍术 10 g。7剂。2018-01-16四诊咳嗽、气促基本缓解,复查胸部CT示:符合双肺间质性肺炎表现。叮嘱其继服上方巩固治疗。

### 参考文献

- [1] 王 辰,王广华,孙 兵,等.呼吸病学新进展[M].北京:中华医学电子音像出版社,2013:76-79.
- [2] 钟南山,王 辰,陈荣昌,等.呼吸病学[M].北京:人民卫生出版社,2014:162-163.
- [3] 李 娜,张彦萍.结缔组织病相关间质性肺疾病诊治进展[J].临床荟萃,2016,31(5):506-511.
- [4] 宋法毅,周时高.结缔组织病相关肺间质病变中医治疗进展[J].实用中医药杂志,2014,30(6):579-581.
- [5] 董 斌,刘绪银,张宏伟,等.国医大师张学文辨治肺癌经验[J].湖南中医药大学学报,2018,38(3):238-241.
- [6] 李鑫辉,肖 青,李雅靖,等.黄政德教授从“肺合大肠”理论治疗咳嗽经验[J].湖南中医药大学学报,2017,37(6):630-632.
- [7] SONG J, KIM W, KIM B, LEE K. Time course of polyhexamethyleneguanidine phosphate-induced lung inflammation and fibrosis in mice[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2018,4(2):94-102.
- [8] 刘 怡,秦玉龙.《类证治裁》辨治痹证经验探析[J].中医药通报,2015,14(4):43-45.
- [9] 何奕坤,杨光辉,郑玥琪,等.结缔组织病相关肺间质病变的病因病机探讨[J].四川中医,2015(4):32-34.
- [10] 江曙光,范伏元,赵四林,等.疏风宣肺汤治疗咳嗽型哮喘临床研究[J].中国中医药信息杂志,2007(12):12-14.
- [11] 符 艳.疏风宣肺汤治疗嗜酸粒细胞性支气管炎风盛挛急证的临床疗效观察[D].长沙:湖南中医药大学,2013.
- [12] 周明韬.结缔组织病相关的肺间质病变临床特点分析[J].中国实用医药,2014,9(2):3-4.
- [13] 尹玲慧.培土生金化痰中药对肺间质纤维化大鼠干预作用的实验研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2008.
- [14] 邓慧如.归芪补肺汤治疗结缔组织病相关性肺间质病变肺脾气虚、血瘀痰阻证的临床研究[D].长沙:湖南中医药大学,2015.
- [15] 杨 珺.治疗肺纤维化中药筛选及有效成分的研究与评价[D].上海:中国人民解放军军事医学科学院,2004.