

# 中医治疗肺纤维化方药规律的文献分析

黄云鉴, 龚婕宁\*

(南京中医药大学, 南京 210023)

**[摘要]** **目的:**探讨现代中医治疗肺纤维化的方药规律, 以期为中医临床治疗肺纤维化用药和新药的研发提供借鉴。**方法:**以“肺纤维化”、“治疗”为“题名”, 时间“2005—2014”, 中国科技期刊全文数据库(CNKI), 中国生物医学文献数据库(CBM), 和中国中医文献检索系统数据库(TCM)的“跨库检索”检索所有相关文献。采用频数分析、聚类分析等方法进行分析。**结果:**共检索382篇, 筛选出129篇文献182种方药。治疗肺纤维化使用频率较高中药是黄芪、丹参; 频次超过26次的中药中补气药占52%, 活血化痰药占48%; 补益药、化痰止咳平喘药、活血化痰药、清热药累积频率达77.39%; 病机中以气虚血瘀最多, 占40.58%。**结论:**肺纤维化病机与虚、痰、瘀关系最为密切, 以益气养阴、养肺化痰、活血通络和养肺清热为主要治法, 益气、活血、清热中药使用频次较高。

**[关键词]** 肺纤维化; 中医治疗; 方药; 文献研究

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)15-0206-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016150206

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160603.1139.022.html>

**[网络出版时间]** 2016-06-03 11:39

## Literature Analysis on Prescription Principles of Traditional Chinese Medicine for Pulmonary Fibrosis

HUANG Yun-jian, GONG Jie-ning\*

(Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the prescription principles of traditional Chinese medicine (TCM) for pulmonary fibrosis, in order to provide reference for clinical TCM treatment and research and development of new medicine for PF. **Method:** Literatures with titles of ‘pulmonary fibrosis’ and ‘treatment’, and the publishing time of ‘2005—2014’ were retrieved in the databases of CNKI, CBM and TCM, and analyzed with the methods of ‘frequency analysis’ and ‘cluster analysis’. **Result:** Totally 382 articles were retrieved, and 129 articles were selected, involving 182 prescriptions. The most frequently used traditional Chinese medicines for the treatment of PF were Astragali Radix and Salviae Miltiorrhizae Radix. Among the herbs used for more than 26 times, Buqi herbs accounted for 52%, and Huoxue herbs accounted for 48%. The accumulative frequency of tonic herbs, Huatan herbs, Zhike herbs, Qingre herbs and Huoxue herbs reached 77.39%. As to the Pathogenesis, Qi deficiency and blood stasis took up the largest proportion of 40.58%. **Conclusion:** Pathogenesis of PF is the most closely related to deficiency, phlegm and blood stasis. Main treatment principles are supplementing Qi and nourishing Yin, nourishing the lungs and clearing the phlegm, promoting blood circulation to remove meridian obstruction, and nourishing the lungs and clearing the heat. Medicines for supplementing Qi, promoting blood circulation and

**[收稿日期]** 20150930(002)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81373603)

**[第一作者]** 黄云鉴, 博士, 从事温病方药的临床应用及作用机制研究, Tel: 14705184001, E-mail: slhy@sohu.com

**[通讯作者]** \* 龚婕宁, 医学博士, 教授, 博士生导师, 从事温病方药的临床应用及作用机制研究, Tel: 025-85811533, E-mail: wbgongjiening@163.com

clearing the heat have a higher use frequency.

[Key words] pulmonary fibrosis; traditional Chinese medicine treatment; prescription; literature study

肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF) 是一种以弥散性肺泡炎和肺泡结构紊乱并最终导致肺间质纤维化为特征的疾病, 临床表现为患者呼吸困难, 甚至呼吸衰竭而死亡<sup>[1]</sup>。近年来, 由于大气环境污染、感染性疾病及代谢免疫性疾病高发、滥用抗生素等原因, 本病临床发病率有逐年增高之势, 严重危害人类的生命及健康, PF 已经成为急需攻克的医学难点之一。目前, 本病为难治性疾病, 西医尚缺乏理想有效的药物, 而中医以辨证论治为指导, 在防治肺纤维化方面取得不少成果, 已显示出独特的治疗优势。临床实践证明, 一些中药复方或单方对肺纤维化确有疗效, 因此, 中医药在防治肺纤维化方面的研究受到重视, 并已取得不少成果。随着分子生物学、基因工程技术的发展, 有关肺纤维化发病机制及治法的研究较多, 研究表明, 中医益气扶正、活血化瘀及清热等方法均显示出明显的治疗作用<sup>[2-7]</sup>, 可以在一定程度上阻抑肺纤维的形成与发展。但在临床治疗肺纤维化过程中, 因中医各家用药习惯不同, 形成了众多方药, 所以近年来报道治疗肺纤维化的中药方剂虽多, 却缺乏规律性的分析。在相关文献研究方面, 尽管涉及到临床、实验、专家经验等领域, 但往往局限于病例总结或病机分析, 中药复方用药规律的研究较少, 仅对治疗药物的类别及药对初步进行了分析, 缺少从病因病机到治疗用药的整体分析, 尤其缺乏最新研究进展的报道。因此, 本研究以“肺纤维化”与“治疗”为主题词, 借鉴循证医学和流行病学的研究思路, 利用数据挖掘的方法, 以近 10 年来中医治疗肺纤维化相关文献为对象, 以中医处方用药频次为切入点, 总结肺纤维化的病机、治则和用药规律及特点, 以期为临床治疗肺纤维化用药和新药的研发提供参考。

表 1 30 种使用频数 10 次以上的中药

Table 1 Thirty traditional Chinese medicines used for more than 10 times

药名	频数	药名	频数	药名	频数	药名	频数	药名	频数
黄芪	59	五味子	24	白术	17	炙甘草	14	人参	11
丹参	42	浙贝母	20	桔梗	17	陈皮	14	苏子	11
当归	38	半夏	20	杏仁	16	桑白皮	14	白果	11
甘草	32	茯苓	20	紫菀	16	南沙参	12	红花	10
川芎	27	地龙	20	黄芩	15	地黄	12	麻黄	10
党参	26	麦冬	19	桃仁	15	熟地黄	11	三七	10

## 1 文献资料与分析方法

**1.1 文献资料** 文献检索中国科技期刊全文数据库 (CNKI), 中国生物医学文献数据库 (CBM), 和中国中医文献检索系统数据库 (TCM)。以“肺纤维化”, “治疗”为“题名”, 检索年限为 2005 年 1 月—2014 年 12 月, 点“跨库检索”检索所有相关文献。

### 1.2 文献的筛选

**1.2.1 纳入标准** ①与中医治疗相关的文献; ②肺纤维化的诊断标准<sup>[8]</sup>, 符合 2002 年中华医学会呼吸病学分会颁布的诊断标准的文献; ③包括临床研究的文献。文献同时符合以上 3 个条件即可纳入。

**1.2.2 排除标准** ①重复的文献; ②应用中医治疗整体病情恶化的文献; ③病例脱落 20% 的文献。文献符合上述任意条件即可排除。

**1.3 文献搜集结果** 检索到 382 篇, 经纳入及排除标准共筛选 129 篇文献。

**1.4 数据库的建立** 在 Windows 2007 平台上, 应用 Microsoft office excel 工作表建立各种方剂、中药的数据库。

**1.5 统计学方法** 采用各种中药使用频数分析、聚类分析等方法, 比较中药复方使用的差异, 并结合中医药理论对结果进行分析。

## 2 结果

通过数据库检索到关于治疗肺纤维化的 382 篇文献, 经文献纳入和排除标准共筛选出 129 篇文献, 108 个方剂, 182 种中药。其中 182 种中药类别均依 2012 年版《中药学》教材年分类并对其名称适当加以简化<sup>[9]</sup>, 频次超过 26 次的中药中, 补气药: 黄芪、甘草、党参共出现 117 次, 占 52%; 活血化瘀药: 丹参、当归、川芎, 共出现 107 次, 占 48%。见表 1。

现代临床研究的中医治疗肺纤维化的方剂中,补益药、化痰止咳平喘药、活血化瘀药、清热药、利水渗湿药、平肝熄风药、理气药、解表药、收涩药 9 类药物累积频率达到 95.18%,构成了治疗肺纤维化的主要药物。其中补益药、化痰止咳平喘药、活血化瘀药、清热药累积频率达 77.39%,在治疗中起主要作用。见表 2。

表 2 各类中药使用的频数分析

Table 2 Frequency analysis of traditional Chinese medicines

中药分类	频数/次	频率/%
补益药	312	30.68
化痰止咳平喘药	206	20.26
活血化瘀药	137	13.47
清热药	132	12.98
利水渗湿药	39	3.83
平肝熄风药	38	3.74
理气药	37	3.64
解表药	35	3.44
收涩药	32	3.15
止血药	15	1.47
温里药	13	1.28
消食药	6	0.59
安神药	6	0.59
化湿药	5	0.49
祛风湿药	4	0.39

在 129 篇文献中,有 69 篇文献表明了肺纤维化的病机观点,病机中以气虚血瘀最多。频数由高到低依次是:气虚血瘀(28 次/40.58%),气阴两虚,痰瘀互阻(22 次/31.88%),肺脾肾虚,痰(热)瘀阻肺(8 次/11.59%),肺津气亏虚(4 次/5.80%),肺络痹阻(3 次/4.35%),(气)虚、痰、瘀(2 次/2.90%),肺津不足(1 次/1.45%),风寒外束,水饮内停(1 次/1.45%)。

### 3 讨论

**3.1 关于治疗病机治法的讨论** 肺纤维化是一种以弥散性肺泡炎和肺泡结构紊乱并最终导致肺间质纤维化为特征的疾病。PF 一般以肺泡壁病变为主,是一组非肿瘤、非感染性疾病群<sup>[10]</sup>。肺纤维化发病率高,如仅特发性肺纤维化发病率就为 4.6/10 万~7.4/10 万,患病率约为 14/10 万<sup>[11]</sup> PF 病死率也极高,从发病到死亡约 2~4 年,是世界医学新增疾病谱中疑难绝症之一<sup>[12]</sup>。西医目前尚缺乏理想有效的药物,而中医治疗有一定的长处。因此,中医药在

防治 PF 方面的研究越来越受到重视。

中医有关 PF 的描述散见于肺痿、肺痹、喘证、咳嗽、肺胀等门中,按照中医理论,目前多认为 PF 属中医“肺痹”、“肺痿”等范畴<sup>[13]</sup>。PF 的病位在肺,而肺居上焦,位置最高,有“华盖”之称。叶天士云:“温邪上受,首先犯肺”<sup>[14]</sup>,中医素有“肺伤善痿”之说,六淫外邪及内生之邪均可导致肺功能受损。日本“古方派”的吉益南涯<sup>[15]</sup>认为:肺痿,气不循,气为主;肺痹,血为主。张桂才等<sup>[16]</sup>认为病位在肺,强调肺、脾、肾虚作为内在因素。吕晓东等<sup>[17]</sup>认为肺痿与 PF 的干咳、进行性加重的呼吸困难等临床表现相似,因此将 PF 归属于“肺痿”范畴。焦扬等<sup>[18]</sup>认为 PF 与肺痹“经络壅闭,气血凝滞”的病机一致,将 PF 归属于“肺痹”范畴。朱良春<sup>[19]</sup>根据其咳嗽反复发作、痰黏难咯或活动后气短等临床特征,将 PF 归于“咳喘”等范畴。吴以岭,陈金亮等认为肺络瘀阻、肺络绌急是 PF 的两个重要病机<sup>[20]</sup>。临床以咳、喘、进行性呼吸困难为主症,正虚日久,气阴两亏,久则血瘀为主要病机。

文献分析可见在 129 篇文献中,有 69 篇文献表明了肺纤维化的病机观点。表 3 显示,本病病机中以气虚血瘀多,频数 28 次,占 40.58%。表 2 显示,中医治疗肺纤维化的补益药占 30.68%,活血化瘀药占 13.47%,说明现代大多学者认为本病病机为气虚血瘀,以益气活血法,养肺活血法为主要治则。李辉等<sup>[21]</sup>认为气虚血瘀,脉络痹阻是其主要病机。龚婕宁等<sup>[22]</sup>应用王灿晖教授临床验方“养肺活血方”治疗肺纤维化取得了较好疗效,该方由补气、养阴和活血化瘀三类药物组成。实验研究也表明养肺活血方(由黄芪、北沙参、五味子、丹参、川芎、鬼箭羽、虎杖等组成)通过调节肺纤维化大鼠的炎症介质相关蛋白及基因的表达,可以减轻肺纤维化过程中的炎症反应,有效降低细胞外基质的异常沉积,最终发挥其治疗作用<sup>[23]</sup>。林琳<sup>[24]</sup>根据其气虚血瘀的病机,采用养肺益气药(黄芪、地黄、甘草等)加活血化瘀药(三棱、莪术等)组成的肺纤通方治疗,能显著改善 PF 患者临床症状。

其次为气阴两虚,痰瘀互阻(22 次),占 31.88%,而表 2 显示,中医治疗 PF 的化痰止咳平喘药占 20.26%,可见养肺化痰法为次要治则。袁侓等<sup>[25]</sup>认为肺阴亏虚、痰瘀伏络是其基本病机。郭素芳<sup>[26]</sup>认为邪热伤肺,气阴两虚为其初始原因,阳气亏虚,痰凝血瘀是其转归。李菲<sup>[27]</sup>认为 PF 系肺脾肾亏虚、痰瘀阻络所致,以益气活血和化痰通络法来组方治疗 PF,

总有效率达 91.66%。

再次,肺脾肾虚,痰(热)瘀阻肺(8次)、占 11.59%,而表 2 显示,中医治疗 PF 的清热药占 12.98%,说明以养肺清热法的治则也不少。晏军<sup>[28]</sup>认为,在 PF 早期的肺泡炎期治疗以散风、清热、解毒为主,兼以化湿消痰、补虚为辅。孔祥文<sup>[29]</sup>以泻肺化痰平喘的桑白皮汤加减治疗 PF,郭素芳<sup>[26]</sup>以疏风清热、润肺止咳的桑菊饮合竹叶石膏汤加减治疗 PF,都取得了较好疗效。

其他频数由高到低依次是:肺津气亏虚(4次),肺络痹阻(3次),(气)虚、痰、瘀(2次),肺津不足(1次),风寒外束,水饮内停(1次)。由于 PF 的病位在肺,从药物的使用频数出发,推出 PF 的病机与虚、痰、瘀关系最为密切。武维屏教授<sup>[30]</sup>认为 PF 的病因不外虚、痰、瘀、毒,病理为痰瘀交阻,肺络不通。

现代大多认为 PF 的核心病机气虚血瘀,本虚标实,或虚实夹杂,PF 的产生与外感风、寒、热邪气相关,风寒邪气常与水饮并存,病理因素也可涉及瘀血、痰湿、郁热等。以益气养阴、养肺化痰、活血通络和养肺清热为前四位的主要治法,这与文献分析结果相一致。

**3.2 关于治疗方药的讨论** 中医治疗 PF 的方药有补益药(占 30.68%),化痰止咳平喘药(占 20.26%),活血化瘀药(占 13.47%),清热药(占 12.98%),利水渗湿药(占 3.83%),平肝熄风药(占 3.74%),理气药(占 3.64%),解表药(占 3.44%),收涩药(占 3.15%)9 类药物,其中,用药规律以补益药、化痰止咳平喘药、活血化瘀药和清热药为主,累积频率达 77.39%。频数居于前 6 位的中药分别是黄芪(59 次),丹参(42 次),当归(38 次),甘草(32 次),川芎(27 次),党参(26 次),这些多为益气、活血、清热中药。现代药理研究也显示这些方药均具有一定的抗 PF 作用,这为中医临床治疗 PF 提供选择有效中药的借鉴。

清热药(占 12.98%)和活血化瘀药(占 13.47%)的频数差不多为 13%左右,都较高。

清热药频数 5 次以上的由高到低依次是:甘草(32 次),黄芩(15 次),地黄(12 次),金银花(7 次),赤芍(7 次),连翘(6 次),鱼腥草(6 次),石膏(5 次),芦根(5 次),玄参(5 次)。肺纤维化的热邪,主要在心肝、肺胃,也可涉及其他脏腑,虽然不是 PF 的关键病机,但 PF 常常因虚致实化热,或阴虚火旺,或邪郁化热,所以清热药也常常使用,代表药有甘草、黄芩、地黄、金银花、赤芍、连翘、鱼腥草等。米

烈汉<sup>[31]</sup>认为反复感受外邪、环境毒邪、肺气亏虚是导致 PF 的发病原因,以补益肺肾、化痰活血、通络散结应作为总的治疗原则,多年临床总结出的抗纤方组成有黄芪、丹参、当归、川芎等。王灿晖教授临床验方“养肺活血方”主要由补气、养阴清热和活血化瘀 3 类药物组成。这种益气与活血通络、养阴清热同用的配伍方法,充分体现了益气养肺、滋阴清热、行血通络的治疗思想,在临床上获得了很好的治疗效果<sup>[32]</sup>。

综上所述,通过对近 10 年文献分析发现,PF 病机与虚、痰、瘀关系最为密切,以益气养阴、养肺化痰、活血通络和养肺清热为主要治法,益气、活血、清热中药使用频数较高。在临床实践中,中医治疗 PF 有许多方剂,在其辨证论治上各有特色,用药灵活,且因各中医专家用药习惯的不同,形成了众多方药,各有特色,所以关于 PF 的中医病名病机的理论体系极其繁多,现在没有统一起来,达到共识,而使用中医药治疗的病例较少,且治疗尚不规范,数据挖掘分析仍处于起始阶段,这些给中医治疗 PF 的方药的分析带来困难,但西医临床缺乏特效药物,主要采取糖皮质激素或联合细胞毒药物如环磷酰胺等进行治疗,长期使用存在一定的不良反应<sup>[33]</sup>,所以中医临床治疗 PF 的研究前景光明,还需要大家重视,继续深入研究它,以期中医临床治疗 PF 用药提供借鉴,为治疗 PF 的新药的研发提供可靠的理论依据。

#### [参考文献]

- [1] Higashiyama H, Yoshimoto D, Okamoto Y, et al. Receptor activated Smad localization in bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. J Clin Pathol, 2007, 60(3):283-289.
- [2] 刘建,刘燕梅,王玉光. 黄芪甲苷对博来霉素诱导小鼠肺纤维化的干预作用[J]. 北京中医药, 2015, 34(6):484-488.
- [3] 李丽君,李丽娜,李根茂,等. 不同配比与剂量黄芪当归对药对肺纤维化小鼠肺形态学及羟脯氨酸含量影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(3):30-33.
- [4] 张琳琳,李利丹,李玉虎. 复方中药对肺纤维化小鼠肺组织 COL- I、Caspase- II 及细胞因子水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(9):2127-2129.
- [5] 燕小宁,张娜. 丹参下调早中期肺间质纤维化模型大鼠肺组织中 VEGF 的表达[J]. 临床医药实践, 2015, 24(6):438-441.
- [6] 耿艳艳,于冰,周植星,等. 甘草次酸衍生物 TY501 抗

- 肺纤维化作用及机制研究[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(2):210-215.
- [7] 顾文菊, 邱波. 黄芩素靶向 p38 MAPK 通路抗肺纤维化的作用机制研究[J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(8):210-215.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会. 特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(7):387-389.
- [9] 钟赣生. 中医学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012:7.
- [10] 王吉耀. 内科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010:130-142.
- [11] Raghu G, Collard H R, Egan J J, 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.
- [12] Song J W, Hong S B, Lim C M, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome [J]. Eur Respir, 2011, 37(2):356-363.
- [13] 谢淑华. 肺痹、肺痿与肺间质纤维化的相关性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2009.
- [14] 叶天士. 临证指南医案[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2006:7.
- [15] 唐玲玲, 潘桂娟. 吉益南涯及其气血水说[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(2):96-98.
- [16] 张桂才, 周贤梅. 特发性肺纤维化中医病机浅析[J]. 光明中医, 2013, 28(12):2463-2464.
- [17] 吕晓东, 庞立健, 周健, 等. 中医对肺痿及肺纤维化关系的探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(3):289-290.
- [18] 焦扬, 关天宇, 周平安. 肺间质纤维化的病机特点与辨病论治[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(2):897-898.
- [19] 薛梅红. 朱良春治疗间质性肺炎经验[J]. 中医杂志, 2006, 47(7):493-493.
- [20] 陈金亮, 王殿华, 张志慧. 络病理论与肺纤维化关系探析[J]. 中医药学刊, 2004, 22(3):407-408.
- [21] 李辉, 李国勤, 高荣林, 等. 益气活血通络法治疗特发性肺纤维化气虚血瘀证疗效观察[J]. 中国中医急症, 2008, 17(10):1341-1342.
- [22] 龚婕宁, 郭海, 魏凯峰, 等. 养肺活血方对肺纤维化大鼠细胞外信号调节激酶 1/2 和核因子  $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(11):21-22.
- [23] 郭海, 吉福志, 魏凯峰, 等. 养肺活血方对平阳霉素所致肺纤维化大鼠肺部炎症的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21):179-184.
- [24] 林琳. 中药肺纤通治疗特发性肺间质纤维化的临床和实验研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2007.
- [25] 袁佺, 庞立健, 滑振. 基于络病理论的特发性肺纤维化“肺气阴虚、痰瘀伏络”的病机探微[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(7):893-894, 921.
- [26] 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.
- [27] 李菲. 益气活血化痰通络法治疗肺间质纤维化的临床观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [28] 晏军. 肺间质纤维化的“肺络癥瘕”观[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(10):1069-1070.
- [29] 孔祥文. 特发性肺纤维化的中医治疗[J]. 现代中西医结合杂志, 2003, 12(1):67-68.
- [30] 张立山, 戴雁彦, 任传云. 武维屏教授治疗肺纤维化十法[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(4):94-95.
- [31] 杨明丽, 周育智. 米烈汉老师治疗肺间质纤维化经验[J]. 陕西中医, 2011, 32(11):1520-1521.
- [32] 龚婕宁. 论肺纤维化与养肺活血法[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(10):759-761.
- [33] 季坤, 马建岭, 史利卿. “肺痿冲剂”治疗特发性肺间质纤维化 20 例临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(4):65-68.

[责任编辑 邹晓翠]