

· 综 述 ·

中医药治疗矽肺研究进展

王莉¹, 马智¹, 盛丽¹, 李卓²

(1. 辽宁省中医学院第一附属医院, 辽宁 沈阳 110001; 2. 辽宁省人民医院, 辽宁 沈阳 110015)

摘要: 简述矽肺中医病因病机、发病机制与危害及矽肺的中药治疗。**关键词:** 矽肺; 中医中药; 作用机制**中图分类号:** R285.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2005)05-0292-03

Development of study on Traditional Chinese Medicine in treatment of silicosis

WANG Li¹, MA Zhi¹, SHENG Li¹, LI Zhuo²

(1. The 1st Affiliated Hospital of Liaoning Traditional Chinese Medicine College, Shenyang 110001, China; 2. The Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110015, China)

Abstract This review introduced the pathogenesis mechanism, Traditional Chinese Medicine in treatment of silicosis.**Key words:** Silicosis; Traditional Chinese Medicine; Mechanism

抗矽肺纤维化治疗的研究是目前国内外的重要课题之一。近年来, 中医药在防治矽肺病方面取得了一定的效果, 并且显示出良好的前景。中医药治疗本病以扶正祛邪、滋阴润肺为主要治则, 配合针灸、气功、雾化吸入等综合措施增强疗效。本文就近年来中医药治疗矽肺间质纤维化研究进展综述如下。

1 矽肺中医病因病机

矽肺在祖国医学中属肺痿、石瘵、虚劳等病证范围。在商周时期, 就有从事陶瓷、采矿、冶炼等工作的人。宋代《说苑》就有“贾谷山采石人, 末石伤肺, 肺焦多死”的记载; 后世医家又有“金石燥热”, “金石之物, 其性燥有毒”等致病论说。粉尘被吸入肺沉积肺内, 燥伤肺津, 肺气受损, 呼吸不利, 从而出现咳嗽、胸闷、气急等症状。矽尘沉积不去, 化热灼津为痰, 痰塞气滞, 阻于肺脉, 则出现咯痰、胸部刺痛。久则耗气伤阴, 导致肺气虚和肺阴虚, 出现气短、乏力、口干咽燥等症。肺病日久不愈, 伤及脾胃。肺脾相资, 脾为气血生化之源, “后天之本”。肺气虚衰使脾失健运, 出现气短懒言、痰多、面浮足肿等脾气虚症状。肺肾相生, 肺主呼气, 肺气虚进一步可致肾虚症状。可见, 矽肺病的发生发展是肺、脾、肾三脏俱损的慢性演变过程^[1]。

2 单味药防治肺纤维化的研究

张捷等^[2]用石棉灌肺制成大鼠肺纤维化模型, 观察了刺五加注射液对其支气管肺泡灌洗液中单个核细胞内分泌白细胞介素 6 (IL-6) 水平的影响。结果表明, 刺五加可抑制 IL-6 的分泌。电镜观察显示, 刺五加的治疗作用以减轻细胞膜等损伤为主, 对已形成的肺纤维化作用不明显, 这为临床应用刺五加治疗肺纤维化提供了实验依据。王昌明^[3]等观察了腹腔内注射丹参酮磺酸钠 (15 mg/kg) 对博来霉素所致大鼠肺纤维化的影响, 第 3、7、14、28 天测定与肺纤维化形成相关的肺组织均浆内羟脯氨酸 (Hyp)、脂质过氧化物 (LPO) 的含量。结果显示, 丹参酮磺酸钠组上述指标含量较模型组明显

减低, 肺部病理损伤程度亦明显低于模型组, 表明丹参酮磺酸钠对肺纤维化有一定的防治作用, 其机制可能是与氧自由基清除作用有关。戴令娟等人^[4]观察川芎嗪对小鼠肺纤维化的影响。对小鼠腹腔注射川芎嗪注射液 50 mg/kg, 用药 28 d 处死, 进行光学显微镜组织病理学检查, 并用电子计算机图像分析仪进行肺泡炎和肺间质纤维化定量分析。结果表明, 经川芎嗪治疗后肺泡炎及肺纤维化明显减轻, 提示中药川芎嗪治疗肺纤维化有一定的疗效, 副作用小。取肺组织做 al (I)、al (III) 前胶原 PCmRNA 原位杂交检测并进行图像分析, 提示川芎嗪明显抑制了肺组织中 PCmRNA 表达, 由此可以推测川芎嗪可能通过抑制 al (I) PCmRNA 表达而起抗纤维化作用。金洪等^[5]观察汉防己甲素对小鼠肺纤维化病理发展的影响和超氧化物歧化酶 (SOD)、血管紧张素转换酶 (ACE) 及羟脯氨酸之变化并与氢化可的松组比较, 结果表明汉防己甲素对肺纤维化的形成与发展均有不同程度的抑制作用, 它和氢化可的松均可增加肺组织中 SOD 活力, 降低肺组织中 Hyp 含量及血清 ACE 活力, 认为汉防己甲素不但可以通过降低胶原含量来减轻肺纤维化的病变程度, 而且可能通过增强肺组织中 SOD 活力, 加速自由基的清除, 避免了肺内功能细胞受损及各种致纤维化因子的释放。何玉先等^[6]采用分子杂交技术观察汉防己甲素对实验性矽肺大鼠模型组织中 I、III 型胶原基因 mRNA 的表达水平和分布的影响, 结果发现染尘 2、4 个月的矽肺大鼠组织中, I、III 型胶原的 mRNA 含量比正常肺组织明显增加 ($P < 0.05$); 经汉防己甲素治疗后 I、II 型胶原的 mRNA 含量显著减少 ($P < 0.05$)。原位杂交实验结果显示, 正常肺组织杂交颗粒主要分布于肺泡间隔的成纤维细胞中, 而矽肺病变组织杂交颗粒分布于细胞性结节及增厚的间质成纤维细胞中。提示实验性矽肺大鼠肺组织中胶原蛋白的积聚是由 I、III 型胶原基因表达增强所致, 汉防己甲素能直接或间接地抑制胶原基因的转录, 从而减少病变组织中胶原蛋白的合成。戴令娟等^[7]观察当归注射液对大鼠肺纤维化的影响, 通过光学显微镜组织病理学检查及电子计算机图象分

收稿日期: 2005-05-18; 修回日期: 2005-07-25

作者简介: 王莉 (1959-), 女, 主任医师, 从事职业病的中医中药治疗和研究工作。

析仪测定结果表明,当归注射液对肺间质纤维化有一定保护和治疗作用。洪民福等^[8]采用桃仁提取物治疗矽肺大鼠,观察矽肺大鼠的胶原蛋白和生化指标变化及病理改变。结果显示,桃仁提取物(苦杏仁甙)能显著抑制矽肺大鼠胶原蛋白合成,减少血清铜蓝蛋白,表明桃仁提取物有明显抑制矽肺纤维化作用。

3 复方治疗肺纤维化的研究

周亚滨等^[9]观察肺纤康(由麦门冬、人参、甘草、半夏、当归、川芎、桃仁、红花、赤芍、柴胡、枳壳、桔梗组成)对平阳霉素所致肺纤维化小鼠免疫功能的影响,实验结果表明肺纤康可明显抑制 B 细胞的功能亢进,中药组与模型组比较其空斑形成细胞和溶血素值明显降低,对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的增强有明显抑制作用,其 α 值明显降低;并动态观察了肺纤康对肺纤维化小鼠模型肺组织脂质过氧化物含量和超氧化物歧化酶活性的影响,结果显示,肺肺炎阶段 LPO 含量明显升高, SOD 活性明显下降,肺纤维化形成时 LPO 含量无显著变化,而 SOD 活性显著升高。牛艳艳等^[10]观察肺康灵(由冬虫夏草、人参、当归、川贝、丹参、穿山甲等组成)对博来霉素所致肺纤维化大鼠的影响,结果发现可显著降低模型大鼠肺系数,明显减轻肺间质成纤维细胞增生及炎细胞浸润,显著降低大鼠纤维化肺组织羟脯氨酸含量,降低血清过氧化脂质含量及单胺氧化酶活性。欧阳修河等^[11-13]观察了补气通肺汤(饮)(由党参、黄芪、沙参、麦冬、当归、川芎、黄芩、桑白皮、苏子、白果、炙麻黄、甘草等组成)与激素(强的松或地塞米松)对大鼠肺纤维化模型的治疗作用,结果发现补气通肺汤(饮)和激素均能降低肺泡灌洗液(BALF)中透明质酸(HA)和层粘连蛋白(LN)的含量,二者均可提高肺组织超氧化物歧化酶的活性,降低肺组织羟脯氨酸含量和脂质过氧化物水平,补气通肺汤(饮)作用优于激素,病理组织学检查显示二者均可明显减轻肺肺炎和肺纤维化的程度;并测定了血前炎症因子 TXA_2/PGI_2 ,发现用补气通肺汤治疗后, TXA_2/PGI_2 明显低于模型组,提示补气通肺汤(饮)可以改善肺血流,有预防肺动脉高压的作用,并认为 TXA_2/PGI_2 在大鼠肺纤维化形成中有一定的作用,补气通肺汤(饮)可以通过调节 TXA_2/PGI_2 减轻肺肺炎从而防止肺纤维化形成。张纾难等^[14]观察了益肺化纤方(黄芪、太子参、麦冬、三七、苏子、牛膝、虎仗、鱼腥草、甘草等组成)与激素(氢化可的松)对大鼠肺纤维化的作用,发现益肺化纤方组与激素组肺系数、 CD_4 、全血黏度、肿瘤坏死因子(TNF)均显著低于模型组($P < 0.01$),两治疗组比较 $P > 0.05$,认为益肺化纤方是通过抑制 TNF 的释放达到防治肺纤维化的效应。徐杰等^[15]观察了血府逐瘀汤与强的松对肺纤维化小鼠的作用,通过测定肺羟脯氨酸的含量,观测病变肺组织形态学变化,在中药防治组与西药防治组之间进行比较,结果发现血府逐瘀汤与强的松均有防治小鼠肺纤维化的作用,血府逐瘀汤疗效优于强的松;并认为其机制可能是通过改善血液微循环,降低毛细血管通透性,减轻炎症反应,抑制结缔组织代谢,保护肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞,从而达到防治肺纤维化的作用。龚婕宁等^[16-17]以肺系数、肺羟脯氨酸及胶原蛋白含量、肺肺炎程度、肺病理形态为指标,观察养肺活血汤(由黄芪、麦冬、北沙参、五味子、丹参、川芎、卫茅等组

成)对博来霉素 A5 所致实验性肺纤维化大鼠的影响。结果表明该方能降低肺指数,阻止肺组织中羟脯氨酸、胶原蛋白含量的异常升高,减轻肺部的病理损害;并发现其对急性、亚急性、慢性炎症均有显著的抑制作用($P < 0.01$),明显降低肺纤维化模型大鼠血中组胺和肿瘤坏死因子的含量($P < 0.01$);认为抑制炎症介质的分泌、减轻炎症损伤,这可能是养肺活血汤防治肺纤维化的机制之一。宋建平等^[18]观察了乌蛇散(由乌梢蛇、水蛭等组成)对肺纤维化大鼠肺部病理损伤情况、支气管肺泡灌洗液中层黏连蛋白、II型前胶原、谷胱甘肽含量及炎症细胞总数的影响,结果表明乌蛇散组肺肺炎及纤维化程度、BALF 中 LN、PC-II 含量及炎症细胞总数均明显低于模型对照组,而 GSH 含量显著高于模型对照组。提示乌蛇散能减轻大鼠肺纤维化病变程度,其作用机制可能是通过抑制肺泡腔中炎症细胞的渗出、减轻炎症反应、维护肺泡壁毛细血管基底膜结构和功能的完整,阻止胶原合成与沉积等,从而减轻了肺部损伤。尹衍玲等^[19]观察了瓜蒌合剂治疗矽肺,结果表明,瓜蒌合剂对呼吸系统症状,如咳嗽、咯痰、胸痛和呼吸困难等有较好的疗效,且无不良反应,临床症状得到有效控制,上呼吸道感染率明显下降,能有效地控制上呼吸道感染是限制或减轻病情进展的有力措施。服药后患者肺部异常呼吸音明显减少或消失,提示瓜蒌合剂有消炎、缓解支气管痉挛的作用。X 线分析结果表明,经瓜蒌合剂治疗,矽肺小结节与纤维团块融合的高密度影较前降低,泡性肺气肿有不同程度减轻。该合剂对抑制或延缓肺纤维化有一定作用。

4 结语

综上所述,虽然中医药治疗矽肺纤维化无论临床还是基础研究有不少进展,但仍处于矽肺治疗药物的筛选阶段,加之目前仍存在着诊断缺乏金标准、疗效判定无统一标准、观察病例少、无对照组或对照组设立不公正、实验设计不科学、观察指标少等许多问题,中医药治疗该病总体上趋于临床症状改善较明显而体征变化不大,治疗作用大都集中在肺肺炎阶段,到目前为止还没有发现任何一种有逆转作用的方药,也没有令人信服实验或临床应用证明某种方药优于糖皮质激素。总之,中医药治疗矽肺尚处于摸索阶段,还应通过大量的实验研究发掘满意的矽肺治疗药,使该病的治疗走向成熟。

参考文献:

- [1] 苏丹. 中医辨证治疗矽肺初探 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2004, 7 (4): 328.
- [2] 张捷, 安继红, 张伟, 等. 刺五加对肺纤维化 BALF 中 IL-6 抑制作用的研究 [J]. 中国免疫学杂志, 1995, 11 (5): 300.
- [3] 王昌明, 何庆忠, 张瑞祥, 等. 丹参酮对鼠纤维化过程中组织学变化的影响 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1994, 17 (5): 308.
- [4] 戴令娟, 侯杰, 蔡后荣, 等. 川芎嗪治疗肺纤维化机制的探讨 [J]. 医师进修杂志, 1999, 22 (11): 24.
- [5] 金洪, 田英麟, 姚汉公, 等. 汉防己素阻断平阳霉素所致肺间质纤维化的实验研究 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1991, 14 (6): 359.
- [6] 何玉先, 刘秉慈, 缪庆, 等. 汉防己素抑制矽肺胶原 mRNA 表达的研究 [J]. 中华预防医学杂志, 1995, 29 (1): 18.
- [7] 戴令娟, 侯杰, 蔡后荣, 等. 川芎嗪、当归治疗肺间质纤维化的

- 实验研究 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1996, 19 (1): 26.
- [8] 洪民福, 姜金萍, 周华仕, 等. 桃仁提取物对大鼠实验性矽肺纤维化的影响 [J]. 浙江省医学科学院学报, 2000, 1 (1): 7.
- [9] 周亚滨, 姚凤祯, 刘晓滨, 等. 肺纤康对平阳霉素所致肺间质纤维化小鼠免疫功能的影响 [J]. 中国中医药科技, 1995, 2(6): 30.
- [10] 牛艳艳, 顿颖, 武玉鹏, 等. 肺康灵对实验性大鼠肺纤维化的作用 [J]. 中药药理与临床, 1997, 13 (4): 37.
- [11] 赵子贤, 张天衡, 马君, 等. 补气通肺饮对平阳霉素 A₅ 诱发大鼠肺间质纤维化干预作用的实验研究 [J]. 山东中医药大学学报, 1999, 23 (6): 462.
- [12] 欧阳修河, 韩荣庆, 张天高, 等. 补气通肺饮对大鼠肺纤维化模型的作用 [J]. 中药新药与临床药理, 1999, 10 (2): 93.
- [13] 马君, 张天高, 欧阳修河, 等. 补气通肺饮对肺纤维化大鼠病理及血清、BALF 中 HA、LN 的影响 [J]. 中国中医药信息杂志,

- 1999, 6 (11): 40.
- [14] 张纾难, 王辛秋, 李兰群, 等. 益肺化纤方治疗肺纤维化的实验研究 [J]. 中国医药学报, 1999, 14 (6): 22.
- [15] 徐杰, 刘兴奎. 血府逐瘀汤防治平阳霉素引起肺纤维化的实验研究 [J]. 中医药信息, 2000 (1): 49.
- [16] 龚捷宁, 杨进, 周坤福, 等. 养肺活血汤防治实验性肺纤维化的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7 (6): 31.
- [17] 龚捷宁, 卞慧敬, 杨进, 等. 养肺活血汤的抗炎作用及对肺纤维化大鼠血中炎症介质的影响 [J]. 中成药, 2001, 23 (7): 511.
- [18] 宋建平, 李瑞琴, 李伟, 等. 乌蛇散对肺纤维化大鼠支气管肺泡灌洗液中层粘连蛋白、II 型前胶原含量的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2001, 8 (10): 28.
- [19] 尹衍玲, 姜玉青, 诺晓明, 等. 瓜蒌合剂治疗矽肺的临床研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2000, 18 (6): 372.

· 病例报道 ·

一氧化碳中毒并发脑梗死 46 例分析

Case analysis on carbon monoxide poisoning complicated with cerebral infarction in senile patients

刘天明

LIU Tian-ming

(沈阳市第九人民医院, 辽宁 沈阳 110024)

一氧化碳(CO)中毒后合并语言障碍、共济失调、肢体偏瘫等临床表现的报道较少。我们对 2001~2005 年收治的 1 000 例一氧化碳中毒患者进行了回顾性分析, 其中并发脑梗死 46 例, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 资料来源 46 例中男性 26 例, 女性 20 例。年龄 45~81 岁, 平均 60 岁。其中 45~55 岁 5 例, 56~65 岁 10 例, 66~75 岁 14 例, 75 岁以上 17 例。中毒原因全部为生活性中毒, 其中 40 例因在有燃煤炉的卧室入睡而致中毒, 6 例因在汽油发电机房休息而发病。中毒前有高血压病史 10 例, 糖尿病患者 5 例, 高脂血症者 5 例。

1.2 临床表现 患者一般在中毒后 1~7 d 发生如下临床表现, 不同程度的意识障碍 (39 例), 嗜睡 (5 例), 昏睡 (8 例), 浅昏迷 (19 例), 深昏迷 (7 例)。7 例意识清者表现为头晕、恶心、呕吐、全身乏力。查体发现共济失调者 3 例, 动眼神经瘫 3 例, 面神经瘫及伸舌偏向病灶对侧者 32 例, 一侧上下肢肌力 III 级以下 (含 III 级) 者 22 例, IV 级以上者 10 例, 肌力正常者 7 例, 无法检查者 7 例, 瘫痪侧腱反射活跃者 43 例, 病理征阳性者 38 例。

1.3 实验室及辅助检查 46 例中 37 例进行了 CT 检查, 9 例进行了 MRI 检查, 检查时间在中毒后 3~7 d。一侧基底节区梗死灶 30 例, 一侧基底节并丘脑梗死 2 例, 单纯顶、枕、颞叶梗死 8 例, 小脑梗死 3 例, 脑干梗死 3 例。血糖增高 10 例,

甘油三酯增高 25 例, 红细胞及红细胞比容升高 10 例。30 例检查血纤维蛋白原含量, 21 例增高。

1.4 治疗及预后 给予吸氧、高压氧舱治疗减轻脑水肿, 应用脑保护剂及抗凝、扩血管等药物治疗。治疗 2 周后, 7 例深昏迷病人全部死亡, 浅昏迷病人死亡 15 例 (占 80%), 症状明显改善者 16 例, 留有不同程度偏瘫及共济失调者 8 例。

2 讨论

CO 中毒合并脑血管病变已为人们所重视。CO 中毒发生脑梗死的详细机制尚不清楚, 可能与以下因素有关, 老年患者存在一定程度的动脉硬化, 平时脑组织即处于缺血状态, 急性 CO 中毒造成脑血液循环障碍, 如纤维蛋白原及血脂增高, 可出现血液流动性降低和粘滞性增高, 进而发生血栓。本次报道 46 例中血脂增高占 54.3%, 纤维蛋白原增高占 70%, 即说明了这一点。

脑循环障碍进一步加重脑组织缺血、缺氧, 缺氧、酸中毒可直接引起血管内皮损伤, 内皮下胶原纤维的暴露, 促使血小板聚集和 XII 因子激活, 导致血栓形成^[1]。缺氧还可以引起代偿性红细胞增多和红细胞比容升高, 碳氧血红蛋白又降低红细胞变形能力, 这些因素都可以引起脑血栓, 造成脑梗死。本次报道有 10 例红细胞及红细胞比容升高。文献^[2]和本次报道都说明随年龄增长, CO 中毒患者脑梗死发生率逐渐增高。CO 中毒并发迟发性脑病的 CT 表现多为大脑白质密度弥漫性降低, 基底节区密度低或灶性低密度改变, 而 CO 中毒并发脑梗死的部位经 CT 及 MRI 证实可发生在顶叶、枕叶、颞叶、额叶、小脑及脑干。本次报道小脑梗死 3 例均表现为共济失调; 脑干梗死 3 例均表现为动眼神经瘫; 一侧大脑梗死 40 例, 其中 32 例表现为对侧肢体瘫痪。

综上所述, 对于 CO 中毒患者应警惕合并脑梗死的可能, 一旦发生严重的意识障碍应及时进行抗血小板聚集及抗凝等治疗, 以预防血栓形成。

参考文献:

- [1] 鲍正社. 急性 CO 中毒继发脑梗死 2 例报告 [J]. 北京医学, 2002, 24 (5): 348.
- [2] 刘继范, 刘化学. 一氧化碳中毒合并脑梗死 12 例临床分析 [J]. 中国社区医师, 2002, 18 (13): 22.