

• 名医学术思想研究 •

李泽庚教授肺气虚证研究总结

童佳兵¹, 王传博², 徐升¹, 杨程¹, 张念志¹, 韩明向¹, 李泽庚¹

(1. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031; 2. 安徽医科大学第二附属医院, 安徽 合肥 230601)

李泽庚为安徽中医药大学第一附属医院主任医师, 教授, 博士研究生导师, 国家科技奖励评审专家, 卫生部国家临床重点专科负责人, 国家中医药管理局重点学科肺病学科的学科带头人, 国家中医药管理局慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 肺气虚证重点研究室主任, 中华中医药学会内科分会常委, 中华中医药学会肺系病专业委员会副主任委员, 世界中医药学会联合会内科专业委员会副主任委员, 世界中医药学会联合会呼吸专业委员会副主任委员, 中国中西医结合学会呼吸病专业委员会常委。安徽省学术、技术带头人, 安徽省 115 产业创新团队“内科气虚病证中医药调控的基础及应用研究创新团队”带头人, 安徽省中医新药临床试验平台负责人。

由李泽庚教授牵头的肺气虚证的基础及临床应用研究有相应的人才梯队、临床与实验基地、科研课题与成果支撑, 并积极延伸开展肺系疾病有效方药的基础及开发研究。近几年来, 研究团队承担国家科技部重大项目、国家自然科学基金项目、国家科技支撑计划项目、省部级项目 30 余项, 获得科研成果、奖励 13 项、专利 2 项, 开发新药 2 个, 完成专著 8 部, 发表论文 100 余篇。现将李泽庚教授研究肺气虚证的思路、方法、成果及研究思考总结如下。

1 肺气虚证研究现状和思考

肺气虚出自《素问·方盛衰论》, 又称肺气不足证、肺虚气乏证。肺气虚证是肺脏的功能减弱, 治节无权, 宣降失职而出现的宗气虚弱, 肺气上逆, 开合失司, 卫外不固等临床表现的概称, 是指肺脏正气的虚弱, 包括肺的功能活动、呼吸之气 (包括胸中的宗气) 和肺中精气功能的减退, 进而累及多系统、多器官功能障碍, 后果严重, 难以逆转。肺气虚是中医肺系疾病最基本、最常见的病证, 肺系疾病本质的研究也多从肺气虚证入手。

对肺气虚证本质的研究当前采用的方法和指标比较多和新。李泽庚教授结合当前肺气虚证研究的现状和不足, 明确肺气虚证更深层次的研究方向: ①研究病种由单病种向多病种触及; ②检测指标涉及多层次、多类别, 由普通指标向高新指标检测过渡; ③注重“微观辨证”对肺气虚证内涵界定的重要性。具体研究思路: ①结合中医原创思维, 研制肺气虚证动物模型, 加强肺气虚证的基础研究; ②注重肺气虚证规范化和病证结合研究, 突出临床运用; ③结合边缘学科和现代科技, 开展肺气虚证“微观辨证”研究。

2 肺气虚证研究的经验

2.1 注重肺气虚证文献基础研究: 李泽庚教授一直强调文献研究是肺气虚证研究的基础。带领研究团队已开发肺气虚证文献研究数据库系统, 搜集、整理古代文献及肺气虚证现代相关研究报道文献, 并按理论、临床、实验研究等进行了总结和归纳, 对文献记载的自《黄帝内经》以来与 COPD 肺气虚证相关的中药、方剂进行了系统搜集、归纳和整理, 汇编成册, 并加以提炼, 建成完善的肺气虚证为主的相关文献数据库系统。2009 年承担中国中医科学院自主选题项目, 编写由中国中医药出版社出版的《中医病症古代文献研究精华—咳嗽》、《中医病症古代文献研究精华—哮喘》; 与上海中医药大学共同编写《实用中医辞书—中医内科学》的相关基础文献, 为肺气虚证的深入研究奠定了基础。

2.2 深化肺气虚证的本质研究: 在既往肺气虚证研究基础上, 李泽庚教授提出了肺气虚证研究的层次论和阶段论观点, 提出了肺气虚学说。即肺系病证发展过程中始终存在肺气虚证病机, 并以肺气虚证为核心病机, 气虚致瘀, 肺气虚导致痰湿内生, 肺气虚导致水饮内停。在既往研究基础上进一步加强肺气虚证中医证候学大样本研究, 为肺气虚证分级分度内涵的界定, 充实丰富的分子生物学、物化指标内容, 为肺气虚证分级分度遴选指标提供参考。遵循中医证候学研究规律, 运用流行病学和循证医学方法, 揭示肺气虚证发展演变中医病机和证候特点。进行多次归类、整理分析, 初步确定肺气虚证辨证因子有: 咳嗽气短、易感冒、咳声低弱、久咳不愈、久咳痰白、乏力、恶风、少气懒言、神疲、自汗、声音低怯、动则喘甚、纳呆纳减、脘腹胀满、心悸胸闷、口唇淡白、面色苍白、舌淡、舌淡胖或有齿痕、苔薄白、脉弱无力、脉沉弱。

2.3 开创临床宏观与实验微观研究肺气虚证的新方法: 临床研究为肺气虚证的整体宏观研究奠定了坚实基础, 动物实验研究为肺气虚证的实验微观研究提供了平台。选择肺气虚证的不同病证结合动物模型, 通过制模分析、验证、解释临床证候与相关指标的关系, 从分子生物学、蛋白组学、代谢组学等角度及数学信息等基础学科知识来阐明中医肺气虚证的实质, 找出肺气虚证的特异性指标, 使肺气虚证诊断客观化、标准化, 具有不可替代的作用^[1-2]。我们首次提出肺气虚证是以神经—内分泌—免疫功能紊乱为主的综合征, 而这种紊乱过程也是从局部的、单一的系统紊乱, 发展到整体神经内分泌免疫系统紊乱, 重度肺气虚证时免疫系统功能紊乱体现得更加明显^[3]。杨生岳等^[4]用红景天和葛根素对高原地区慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 合并慢性肺源性心脏病 (CCP) 患者肺动脉高压 (PAH) 的干预作用研究显示, 红景天和葛根素治疗高原地区 AECOPD 合并 CCP 患者的 PAH 是有效的, 而且红景天疗效更好, 这为我国研究

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.04.003

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30572382, 81072781, 81001520, 81001521, 81202808); 国家重点基础研究发展计划 (973) 项目 (2008CB517404); 国家中医药管理局慢性阻塞性肺疾病肺气虚证重点研究室

通信作者: 李泽庚, Email: li6609@126.com

COPD 失治节及其治节重建提供思路和方法。

3 肺气虚证研究最新成果

李泽庚研究团队自 20 世纪 80 年代开始从事肺气虚证基础和临床研究,为肺气虚证研究积累了丰富的经验,奠定了坚实基础,也为全国肺气虚证研究起到带动和示范作用。

3.1 率先提出并完善肺气虚证分度标准:李泽庚教授在国内率先提出了肺气虚证的 4 级分度方法^[5-8]。以国家重点学科肺病科学带头人李泽庚教授、学术带头人韩明向教授为研究核心,在古代文献和现代研究基础上,结合大量肺气虚证为主的临床观察和病症结合动物实验研究,根据肺气虚证的内涵,提出了肺气虚证的 4 级分度方法:①卫外功能减退(轻度,病位在肺);②主气功能减退(中度,病位在肺、脾);③治节失常(重度,病位在肺、脾、心、肾);④多器官受损、诸症蜂起(极重度,兼及肝、脑、胃、肠等)。据此提出了肺气虚证的 4 级分度标准,即轻度、中度、重度、极重度。4 个层次渐进性发展,严重者多出现肺系功能的全面减退和紊乱(见图 1)。

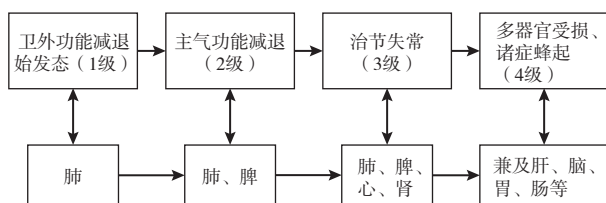
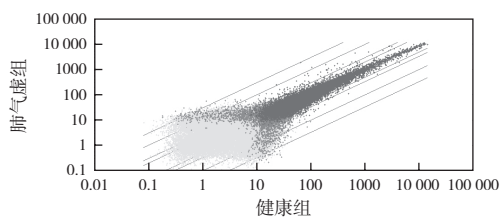


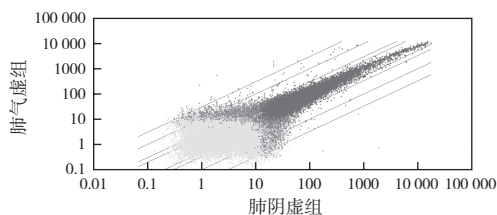
图 1 李泽庚教授提出的肺气虚证的 4 级分度标准

3.2 肺气虚证的现代研究:李泽庚教授首次利用基因芯片技术对 COPD 肺气虚证 / 肺阴虚证患者 T 淋巴细胞相关差异基因表达进行研究^[9],筛选出 COPD 肺气虚证均高表达差异基因有 15 条,其差异表达基因分布在远离散点图对角线 ($Y=X$) 的位点上,见图 2~3。筛选出与氧运输(或血红蛋白结合)有关的 3 条基因为 HBB、HBA1、HBA2;从基因水平探讨了 COPD 肺气虚证 T 淋巴细胞相关基因的表达及变化在发病中的作用,进一步探讨了 COPD 肺气虚证的本质。



X 轴:健康组信号值;Y 轴:肺气虚组信号值

图 2 肺气虚组 / 健康组基因表达散点图



X 轴:肺阴虚组信号值;Y 轴:肺气虚组信号值

图 3 肺气虚组 / 肺阴虚组基因表达散点图

研究团队还进行了肺气虚证的蛋白质芯片研究,深化肺气虚证的微观研究,探讨 COPD 肺气虚证 / 肺气虚证和肺阴虚证患者细胞因子的水平及差异。结果显示 COPD 肺气虚证和肺阴虚证患者血清白细胞介素 (IL-8、IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的水平均较健康对照组显著增高,且肺阴虚组高于肺气虚组,组间比较差异有统计学意义^[9]。本课题组前期的研究结果也表明, COPD 肺气虚证和阴虚证患者存在高水平的细胞因子,且肺阴虚证患者更明显。

将基于液相色谱 / 质谱联用 (LC-MS/MS) 方法的代谢组学技术引入肺气虚证的研究,该研究团队通过临床研究与动物模型研究发现,肺气虚证组和健康对照组的血液、尿液代谢谱中均存在着明显的差异,并在补气药物的干预下,代谢产物有向健康对照组回归的趋势^[10]。另外通过在人类代谢组学数据库中检索发现,肺气虚证组中脂肪酸代谢、氨基酸代谢、糖代谢等途径均存在异常,与机体能量产生、生物细胞结构的稳定性、机体免疫防御能力等有关,这为“肺气虚证”的研究提供了新的思路与方向。从大脑皮质、神经内分泌免疫系统、代谢组学及其相关性探讨了 COPD 肺气虚证。运用代谢组学方法研究 COPD 稳定期肺气虚证及其中药干预的血浆代谢组学特征,探索其可能存在的生物标志物。

总之,李泽庚教授研究团队通过大量的动物实验和临床研究,初步从理化指标、分子生物学、基因组学、蛋白组学、代谢组学方面,对肺气虚证的研究做了大量卓有成效的工作,但肺气虚证的研究尚有许多工作要做,需要我们不断继续努力。

4 肺气虚证研究设想——完善肺气虚证“微环境”指标检测,界定基于“微观辨证”的肺气虚证科学内涵

目前对肺气虚证的研究涉及肺气虚证的诊断标准、肺气虚证实质的临床及实验研究、肺气虚证的治疗研究,特别是肺气虚证机体结构“微环境”和功能的变化,中医四诊的宏观辨证和“复杂、整体、状态”的“微观辨证”相结合研究,确定和揭示肺气虚证实质的金指标,为肺气虚证本质的规范化、客观化研究开辟新的道路,有待于进一步深入,从而完成基于“微观辨证”的肺气虚证科学内涵界定,起到对临床的指导 and 推动作用。“微观辨证”是以中医经典辨证为向导,四诊“司外揣内”宏观辨证,结合应用现代新科技,深入到细胞化学、神经递质、免疫乃至基因调节^[11],运用微观的理化指标去判别患者机体结构和功能的变化,去辨别病证,从而阐明病证传变规律的一种辨证方法。“微环境”代表了一个动态的有机组合,一个有机体联系的集合,因此更符合中医整体观念。我们以此作为一个病理单元来对肺气虚证的实质进行研究,揭示肺气虚证本质的空间病理水平,为揭示肺气虚证的本质提供研究基础,为肺气虚证的辨治提供依据。

因此,李泽庚教授正试图通过整体宏观辨证与“微观辨证”相结合对肺气虚证进行全面的认识,完善肺气虚证“微环境”指标检测,完成基于“微观辨证”对肺气虚证科学内涵的界定,为肺气虚证及其他病证的研究起到带动和示范作用,开发一种用于治疗肺气虚证的中药制剂,更好地用于临床和服务患者,更好地推动中医证候研究的进步。

参考文献

[1] 童佳兵,彭波,张念志,等.肺气虚证本质研究的思路和方法.

- 中国中医药现代远程教育, 2007, 5 (6): 9-11.
- [2] 李泽庚, 彭波, 张杰根, 等. 肺气虚证模型大鼠的建立. 北京中医, 2005, 24 (1): 53-55
- [3] 李泽庚, 张杰根. 肺气虚证的神经内分泌免疫网络研究现状及探讨. 中华中医药学刊, 2005, 23 (9): 1602-1604.
- [4] 杨生岳, 冯恩志, 闫自强, 等. 红景天和葛根素对高原地区慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并慢性肺源性心脏病患者肺动脉高压的干预作用研究. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (1): 20-23.
- [5] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 8-13.
- [6] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语. 北京: 中国标准出版社, 1997: 12-23.
- [7] 全国科学技术名词审定委员会. 中医药学名词. 北京: 科学出版社, 2005: 15-108.
- [8] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准 (2011 版). 中医杂志, 2012, 53 (2): 177-178
- [9] 李泽庚, 童佳兵, 彭波, 等. 慢性阻塞性肺疾病肺气虚证患者 T 淋巴细胞差异表达基因的初步研究. 中国中西医结合杂志, 2006, 26 (12): 1082-1085.
- [10] 刘志刚, 李泽庚, 彭波, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期肺气虚证及其中药干预的血浆代谢组学研究. 中国中西医结合杂志, 2011, 31 (12): 1619-1626.
- [11] 陈志强, 吕立国. 整体辨证、局部辨证与微观辨证——对现代中医辨证论治体系的思考. 中国中西医结合杂志, 2006, 26 (12): 1126-1127.

(收稿日期: 2013-04-01)

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

痰热清注射液加抗菌药物治疗老年性肺炎 50 例疗效观察

周明华

(广西北海市人民医院, 广西医科大学第九临床医学院, 广西 北海 536100)

肺炎是临床老年患者中的常见病和多发病, 治疗困难, 且病死率较高。本院 2009 年 1 月至 2011 年 1 月采用中药制剂痰热清注射液加抗菌药物治疗老年性肺炎患者 50 例效果满意, 分析如下。

1 临床资料

1.1 一般资料: 50 例老年性肺炎患者中男性 30 例, 女性 20 例; 年龄 65~90 岁, 平均 75 岁。患者主要表现为咳嗽、咳痰、气喘等呼吸道症状, 同时伴有不同程度发热, 少数患者伴有糖尿病、冠心病、高血压、脑血管病后遗症等基础疾病。

1.2 分组及治疗方法: 将患者按随机原则分为治疗组 30 例和对照组 20 例。两组均给予对症支持治疗, 在此基础上治疗组针对性选择杀菌作用强的抗菌药物控制感染, 同时静脉滴注痰热清注射液 20 ml, 每日 1 次, 10 d 为 1 个疗程; 对照组常规应用抗菌药物。

1.3 观察指标: 观察治疗后两组患者的临床疗效。

1.4 疗效判定标准: 依照中药新药临床研究指导原则^[1]判定临床疗效。痊愈: 肺炎临床症状及体征完全或基本消失, X 线胸片及实验室检查恢复正常; 显效: 临床主要症状及体征明显好转, X 线胸片正常, 部分实验室检查大致正常; 有效: 临床主要症状、体征好转, X 线胸片示炎症基本吸收, 实验室检查改善; 无效: 经治疗无明显改善。总有效 = 痊愈 + 显效 + 有效。

2 结果

结果显示, 治疗组痊愈 16 例, 显效 11 例, 有效 2 例, 无效 1 例, 总有效率 96.7%; 对照组痊愈 8 例, 显效 5 例, 有效 5 例, 无效 2 例, 总有效率 90.0%。治疗组总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

3 讨论

细菌性肺炎在医院感染性疾病中最为常见, 老年人因免

疫功能低下, 防御功能差, 更容易患肺炎, 治疗上比较困难, 所以肺炎是老年人主要死亡原因之一。临床上常规使用抗菌药物加支持治疗。尹海燕等^[2]使用国产亚胺培南/西司他丁钠可有效治疗老年重症吸入性肺炎; 赵静等^[3]使用帕尼培南/倍他米隆治疗老年重症肺炎总有效率达 87.15%。但单纯使用抗菌药物治疗对某些老年患者往往效果不甚理想。李游等^[4]采用中西医结合的方法治疗 100 例老年重症肺炎患者, 其中加用中药组的疗效明显好于单纯使用西药组。痰热清方药具有清热解毒、化痰的功效, 并有较广的抗菌、抗病毒谱及解热等综合性疗效, 用于治疗麻疹合并支气管肺炎患者具有很好的疗效^[5]。张晓洁等^[6]使用痰热清注射液治疗 72 例社区获得性肺炎患者取得了很好的疗效, 患者临床症状缓解快, 且无明显不良反应。本院采用中西医结合的治疗方法, 使用痰热清注射液加有效抗菌药物治疗老年性肺炎获得了较为满意的效果。说明痰热清联用抗菌药物, 能明显提高老年肺炎患者的临床疗效, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [2] 尹海燕, 叶小玲, 张锐, 等. 国产亚胺培南/西司他丁钠治疗重症吸入性肺炎疗效观察. 中国危重病急救医学, 2012, 24 (10): 628-631.
- [3] 赵静, 古力·喀德爾, 王丽霞, 等. 帕尼培南/倍他米隆治疗老年重症肺炎疗效观察. 中国危重病急救医学, 2011, 23 (9): 571.
- [4] 李游, 田伟盟, 武祺, 等. 中西医结合治疗 100 例老年重症肺炎的临床疗效分析. 中国危重病急救医学, 2011, 23 (1): 44-45.
- [5] 郭秀英, 高晓凤. 痰热清注射液治疗成人麻疹合并支气管肺炎的疗效分析. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19 (5): 310.
- [6] 张晓洁, 周可幸, 陈志明. 痰热清注射液治疗社区获得性肺炎的疗效观察. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (5): 292-294.

(收稿日期: 2013-06-20)

(本文编辑: 李银平)