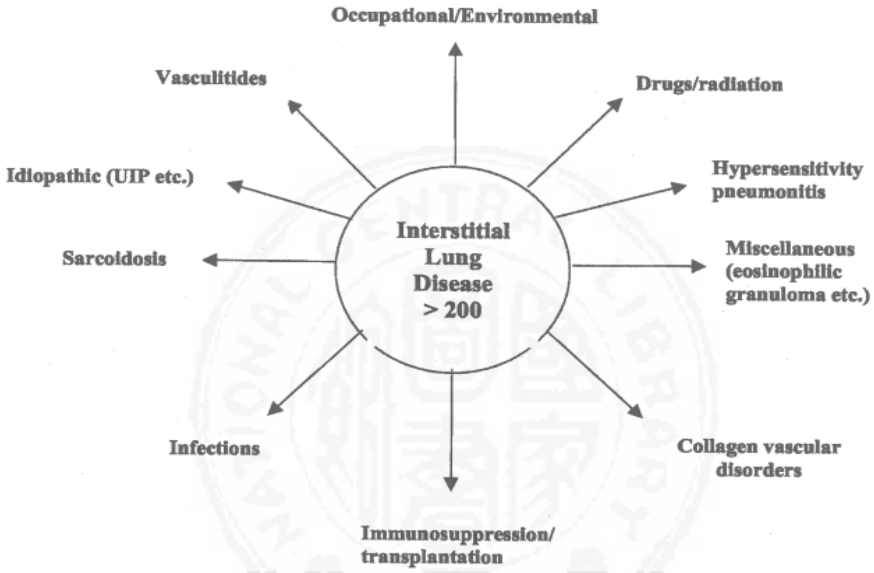
第二章 總論

第一節 文獻回顧

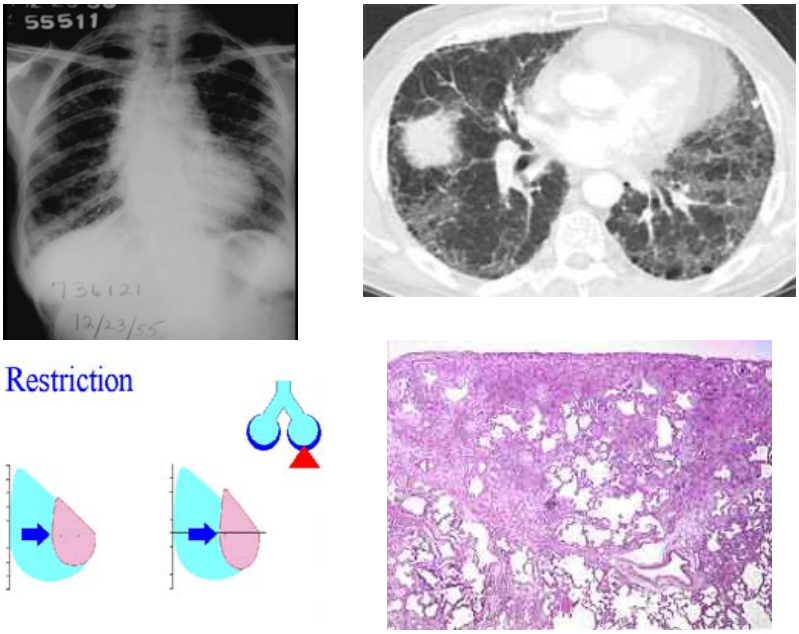
肺纖維化是一種慢性發炎及漸進式間質纖維化的疾病。超過 200 種以上的間質性肺疾病都可能造成此結果，常見原因包括感染、藥物、自體免疫疾病等等。世界上尚無明確的流行病學發生率的報告，大部分都是地方性的統計資料。而且到目前為止，大部分還是不明原因致病者居多(idiopathic)，且預後相當差，往往診斷後 5-6 年即死亡(附圖一)。



附圖一 各種可能造成肺纖維化的原因

超過 200 種以上的間質性肺疾病都可能造成肺纖維化。常見原因包括感染、藥物、自體免疫疾病等等，不過大部分還是原因不明者(idiopathic)居多。

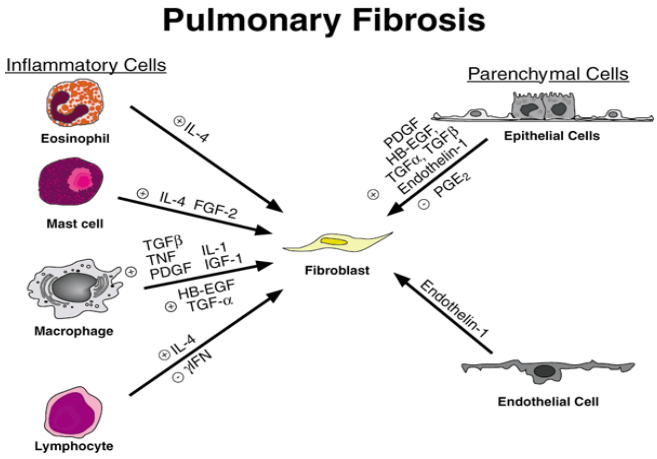
臨床上，患者往往表現有慢性乾咳、喘、身體逐漸消瘦、或不正常的呼吸聲；實驗室檢查也可發現胸部 X 光有不正常的表現，肺功能大都是限制性肺部疾病，偶併有氣道阻塞的問題。不過，最主要還是須藉助高解析度電腦斷層 (high resolution computer tomography, HRCT)及病理組織切片檢查。在顯微觀察下，可看到慢性發炎、第 II 型肺泡細胞增生、血管內皮增生、間質結構重組再造及纖維化的變化（附圖二）[1-5]。



附圖二　肺纖維化的胸部 X 光、電腦斷層、肺功能、及病理組織切片

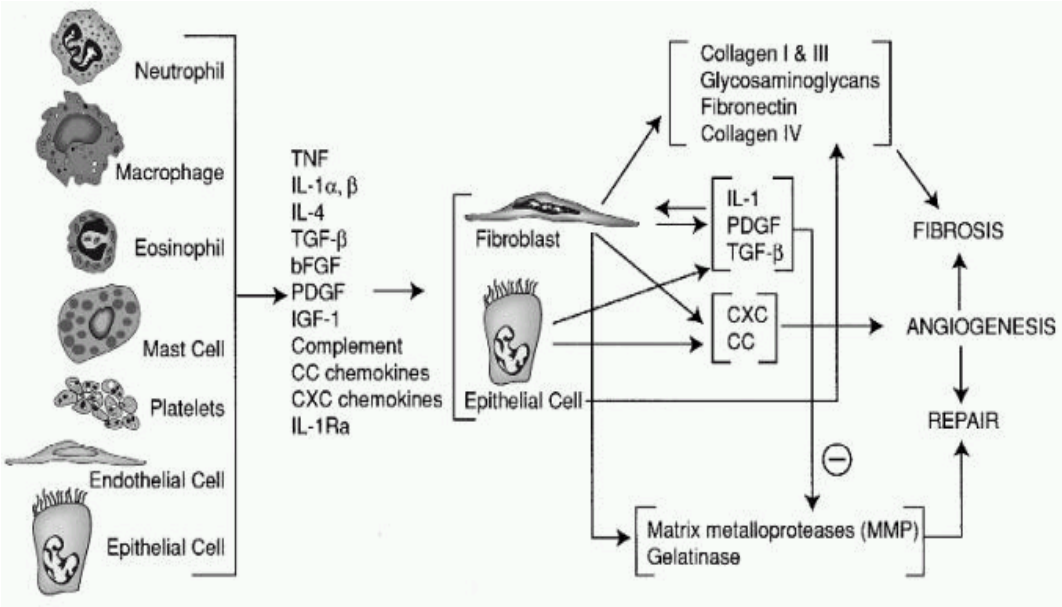
胸部 X 光（左上圖）及電腦斷層（右上圖）有不正常的表現，肺功能（左下圖）大都是限制性肺部疾病，偶併有氣道阻塞的問題，顯微觀察下（右下圖），可看到慢性發炎，第 II 型肺泡細胞增生，血管內皮增生，間質結構重組再造及纖維化的變化。

歷年來的研究發現整個疾病發展的過程中，發炎反應(inflammatory response)和間質細胞增生(proliferation)扮演很重要的角色[6-13]。當某一刺激進入肺部，首先會造成肺部表皮細胞或血管內皮的損傷，使正常結構破壞產生發炎反應，誘發細胞激素的失調(cytokine dysregulation)大量釋放出發炎性細胞激素；接著，抗纖維化激素與促纖維化激素開始增加，正常下兩者是處於平衡狀態，輕微的損傷可藉由血管增生，細胞外多餘間質的清除而修復，但是嚴重損傷或促纖維化激素表現較強時，則會造成肺部的纖維化（附圖三及四）。



附圖三 肺纖維化病因病機圖（之一）

整個肺纖維化疾病發展的過程中，發炎反應和間質細胞增生程度扮演很重要的角色，當某一刺激進入肺部，造成肺部表皮細胞或血管內皮的損傷，使正常結構結構破壞。接著是發炎反應及釋出多種調控激素，如細胞激素，化學激素及生長因子..等，這些會造成纖維母細胞的移位、增生和分泌更多的細胞外基質[11-14，17，24]。

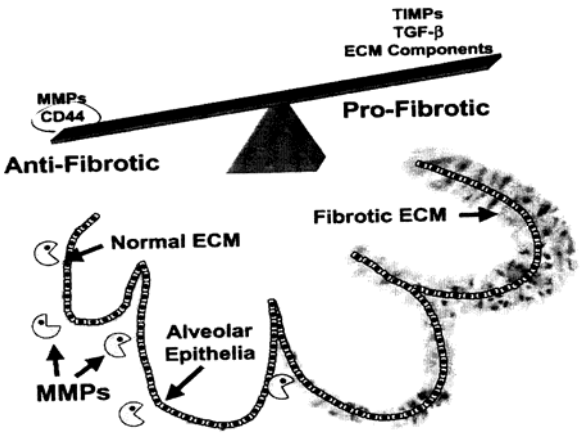


附圖四　肺纖維化病因病機圖（之二）

肺纖維化的過程中，發炎反應及間質細胞釋出多種調控激素，如細胞激素，化學激素及生長因子等，這些會造成纖維母細胞的移位、增生和分泌更多的細胞外基質，假如過多的細胞外基質無法清除或血管生成有問題，便往纖維化方向走。

在過去發表過的文獻裡，各式參與的發炎細胞，上皮細胞，內皮細胞或纖維母細胞都會分泌不同的細胞激素。而 IL-1β，IL-6，TNF-α，IL-4，PDGF，IGF，及 TGF-β 等是屬於促發炎及纖維化的細胞激素，造成細胞外間質 (ECM:含 collagon， fibronectin，glycosanino-glycans …etc)大量增加，逐漸變成纖維化。

至於抗纖維化激素則有 Matrix Metalloproteases (MMPs), CD44, 內源性 GM- CSF, PGE2, IFN-γ, HGF 及 cytokines (IL-8, IL-12 及 IL-7)。MMPs 及 CD44 為多餘細胞間質的主要清除者，HGF、IFN-γ及 IL-12 則減緩膠原蛋白及纖維化的產生。另外，IL-8 則藉由增進血管生成和 IL-7 抑制纖維母細胞產生 TGF-β，而達到降低纖維化的生成[12，14-53]。如此複雜的變化，靠得就是一種動態平衡(附圖五)。



附圖五　抗纖維化與促纖維化正常是一種動態平衡

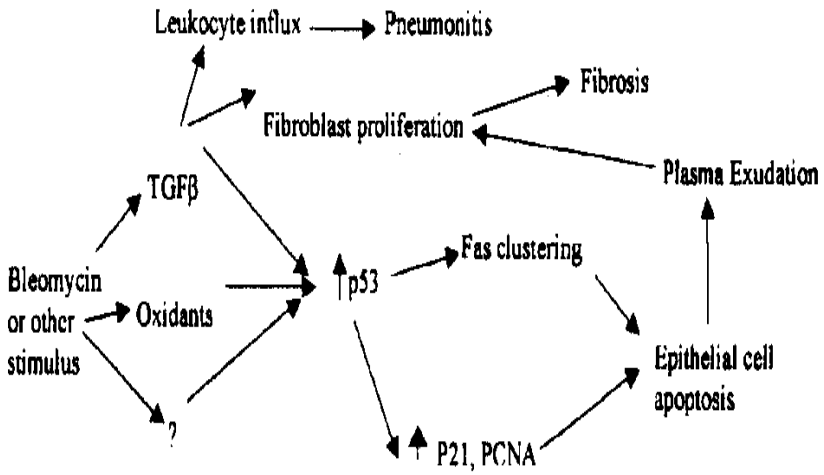
正常組織，抗纖維化激素 (MMPs, CD44)與促進肺纖維化的細胞激素及細胞外間質兩者應是處於一種動態的平衡狀態。

中醫學則將本病歸入”咳嗽”、”肺痿”、”喘証”、”肺脹”等範疇，是多種肺疾病發展到晚期共同的病理變化，主要病機在於---虛、瘀，臨床多見氣陰不足，瘀血阻絡。所以，中醫治療總以補肺生津，活血通絡為原則，在文獻中，我們可見養肺活血湯、血府逐淤湯、補氣通肺飲等複方，及當歸、丹參、川芎、三七等單味藥都有不錯的療效[54-65]。然而，西方醫學到目前為止，治療肺纖維化的藥物，主要還是類固醇為主，輔以細胞毒殺劑，免疫抑制劑或膠原合成，纖維生成激素抑制劑等（附表一）[66-73]。但實際上，各種搭配的療效仍有限。因此，為了尋找更有效的治療方式，我們必須應用科學的方式去探討印證中西醫各種可能有效的治療策略的結合應用。

附表一　各種治療肺纖維化的藥物

Types of Agents	**Agents**
Cytotoxic	Azathioprine Cyclophosphamide Methotrexate
Blockers of collagen synthesis or fibrosis	Prolyl hydroxylase, Colchicine D-penicillamine, IFN-γ, IFN-β, Pirfenidone
Increase of matrix reabsorption	IFN-β
Antioxidants	Glutathione, N-acetylcysteine
Arachidonic acid metabolite modifiers	Arachidonic acid metabolite modifiers
Inhibitors of specific fibrogenic cytokines and growth factors	Endothelin-1 receptor
Anticoagulants	Urokinase

在過去所知的各種研究肺纖維化模式(如：高壓氧，吸入性刺激藥劑，放射線照射或藥物腹腔注射、氣管給藥)中，以 Bleomycin 氣管給藥誘發肺纖維化是最穩定及廣泛使用的動物模式，它有著類似 idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) 的病理變化，也是以 macrophage 為主要參與發炎反應的細胞，而整個誘發纖維化機轉則已知（附圖六）。時間點上，你可以充分掌握肺部纖維化的時程，其中前 7 天主要是劇烈發炎反應，第 14 天就可以觀察到有纖維化的形成，而第 21 至 28 天，纖維化的情況越來越嚴重。所以，任何藥物治療上的效果，都可藉此去評估[74-83]。



附圖六　Bleomycin誘發的肺部發炎和纖維化模式圖

氣管內滴注Bleomycin誘發的肺部發炎和纖維化模式，很類似人類肺纖維化的過程變化。

21 世紀，資訊科技的發達，使傳統醫藥被各國重視，且如雨後春筍般日益發展。我國中醫藥發展已有幾千年的經驗傳承及一定療效，唯缺乏有系統的科學化驗證。期許將來大家能在舊有中醫藥之理論基礎上，以資訊網路找出可能具有療效或已發表關於治療肺纖維化的中草藥，應用科學化的實驗證明(如 bleomycin- induced mice 肺纖維化)；分階段探討中草藥臨床治療肺纖維之可行性，盼能找尋到有明確科學化證據證明具有治癒肺纖維化的藥物。