

· 学术探讨 ·

肺络构效异常与特发性肺纤维化
病理机制相关性探微刘妍彤¹ 吕晓东¹ 庞立健² 刘 创² 臧凝子¹ 袁 隼¹ 杨 丽² 任延毅¹ 刘勇明¹

摘要 探讨肺络生理和功能特点,将特发性肺纤维化的病理机制概括为肺之络脉损伤。肺之气络损伤包括细胞因子网络失衡、信号传导通路失调;肺之血络损伤包括血管内皮细胞损伤。两者相互促进,继而引发免疫炎症反应(络热)、纤溶-凝血系统功能亢进(络瘀)、细胞外基质沉积(络痰)、肺脂质过氧化损伤(络毒),最终成纤维细胞增殖聚集,导致特发性肺纤维化的形成。

关键词 肺络构效;特发性肺纤维化;病理机制

On the Correlation of Abnormal Structures and Functions of Lung Collaterals and Pathologic Mechanism of Idiopathic Pulmonary Fibrosis LIU Yan-tong¹, LU Xiao-dong¹, PANG Li-jian², LIU Chuang², ZANG Ning-zi¹, YUAN Quan¹, YANG Li², REN Yan-yi¹, and LIU Yong-ming¹ 1 Graduate School, Liaoning University of TCM, Shenyang (110847); 2 Department of Respiratory Disease, Affiliated Hospital, Liaoning University of TCM, Shenyang (110032)

ABSTRACT Physical and functional characteristics of Lung collaterals (LCs) were exploited by combining modern scientific connotations of idiopathic fibrosis (IPF) with LCs theory. Therefore, the pathogenesis of IPF was summed up as the injury of LCs. The injury of LCs included the imbalance of cytokine network, disordered signal transduction pathways. The injury of lung blood collaterals included vascular endothelial cell injury. The two promote each other, and further result in immune inflammatory reaction (collaterals heat), fibrinolytic-blood coagulation system hyperfunction (stasis in collaterals), deposition of extracellular matrix (phlegm in collaterals), and lung lipid peroxidation damage (toxin in collaterals). Eventually they develop into fibroblasts proliferation and aggregation, leading to the formation of IPF.

KEYWORDS structures and functions of lung collaterals; idiopathic pulmonary fibrosis; pathologic mechanism

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种病因不明的以肺部慢性炎症为主的间质性肺疾病,主要表现为成纤维细胞灶的出现和大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的沉积,肺泡结构及肺组织慢性进行性破坏的致命性肺疾病^[1],其发病机制至今尚未完全明确,目前西医对于特发性

肺纤维化的治疗主要使用糖皮质激素,细胞拮抗剂等,然而这种治疗费用高,且副作用大^[2]。中医针对 IPF “瘀、热、痰、毒”发病机理制定的理气、活血、祛痰等治法具有一定临床疗效,能缓解临床症状,延长生存时间,减少激素副作用^[4]。

1 肺络结构和功能特点

肺络,由别络至孙络的各级分支组成,布散于肺脏和肺系组织,从肺经横支分出,又逐层细分的网络系统。本文所论肺络,乃广义肺络,涵盖肺系血脉、气管的各级分支及其附属结构等范围。肺络亦存在气血之分:血络属于阴络,循行分布于内,以行营血为主,濡养本脏,化生肺气;气络属于阳络,循行分布于外,以行气津为主,温养机体,贯通营卫,气络与血络相伴而行,共同成为气血运行的载体;吕晓东等^[5]提出肺络的结构特点为:阳络居外,在上为盖;阴络网密,汇聚气血;气络形聚,血络偕从;有张有弛,舒缩有道。并具有吐纳生新,布津灌流

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81373579);辽宁省科技厅计划项目(No. 2012225018-202);“十二五”国家中医药管理局中医病重点学科建设项目;辽宁省中医临床重点学(专)科服务能力建设项目(No. 2013-LNZYXZK-2);国家自然科学基金青年基金项目(No. 81403290);沈阳市科技局计划项目(No. F14-231-1-13);辽宁省高等学校科学研究一般项目(No. L2014369)

作者单位:1. 辽宁中医药大学研究生学院(沈阳 110847);2. 辽宁中医药大学附属医院呼吸科(沈阳 110032)

通讯作者:吕晓东, Tel: 18004010055, E-mail: deanoftcm@126.com

的功能作用。可以看出:肺络功能与现代医学呼吸道承载的生理作用具有高度一致性。由此可见,肺络系统应包括现代医学所述的肺脏血液循环系统、淋巴循环系统、间质免疫系统以及气体交换系统,承载着肺脏的生物学体系实质与内涵。而肺泡支气管炎、肺小血管闭塞导致肺纤维化的进程,同中医邪入络脉的过程是一致的,故可将肺纤维化归属于肺络病范畴^[6]。

2 肺络构效异常引起 IPF 中医病机:痰瘀为标,热毒为要

特发性纤维化急性加重的病机可以概括为,正气亏虚,复感外邪,客于肺络,气血津液运化失常,津凝为痰,血滞为瘀,痰瘀胶结,蕴毒化热,同时热毒炼液为痰,煎熬血中阴液成瘀,进一步加重肺络损伤,最终形成有气及络、由聚至积的病理过程,以肺络亏虚为本,痰瘀热毒为要。初起气结在经,久则入络,邪壅经络,气机受阻,血行不畅,瘀血内生,肺络细小,留瘀留滞,继而引发肺脏的功能失常,产生一系列血瘀之症;肺气虚弱,失输布津液之职,津液停滞而为痰浊,痹阻肺络,酿湿成痰,蕴痰为湿,或留于络中或聚于络外;日久必定痰瘀互结,化热化毒;热毒又作为致病因素,损伤络脉,加重痰瘀壅滞,肺络痹阻之症。可见热、痰、瘀、毒既是特发性肺纤维化的发病之果,又是导致其加重的变证之因。痰瘀互结愈甚,毒愈深,邪愈滞,络愈损,最终导致肺叶萎弱不用,病情危笃,变证丛生。

3 肺络构效异常引起 IPF 西医病理机制

3.1 免疫炎症反应(络热)

现在普遍认为免疫炎症反应是肺纤维化发展的重要环节。早期肺泡上皮细胞损伤^[7]后,激活巨噬细胞等前炎症细胞,释放多种细胞因子和生长因子[转化生长因子- β (TGF- β)、血小板源生长因子(PDGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-13(IL-13)、核因子- κ B(NF- κ B)]等,这些活性因子又刺激成纤维细胞增殖、活化,转化为以 α -SMA 为标志的肌成纤维细胞,最终导致肺纤维化。在肺纤维化过程中,肺泡炎是肺间质纤维化发生的中心环节,NF- κ B 的激活又是炎症反应的中心环节,阻断 NF- κ B 活化的信号转导便可以阻断肺纤维化的进展。当炎症反应产生后,TGF- β_1 、PDGF、TNF- α 等细胞因子异常增多,启动机体的防御系统,通过细胞免疫与体液免疫抑制 ICAM-1、TGF- β_1 等细胞因子的表达,阻断 NF- κ B 活化,从而减轻炎症反应,机体可表现为热、咳、痰、喘等症,这与中医学认为正邪交争致“热”具有相似性。这种炎症反应是热瘀毒致肺纤维化的中心环节。陈云凤等^[8]证实抗肺纤胶囊可以通过阻断肺泡炎发展的中心环节,即 NF- κ B 的活化,抑制

ICAM-1、TGF- β_1 等促炎、促肺纤维化细胞因子的表达,延缓从肺泡炎症到肺纤维化的进展。

3.2 纤溶—凝血系统亢进(络瘀)

凝血系统异常激活与纤维蛋白持续沉积相互作用导致 IPF 的发生。鉴于“血栓前状态”与“血瘀”相似,故可将纤溶—凝血系统亢进归属于中医“络瘀”的范畴。从现代医学来看,特发性肺纤维化的早期既有小动脉和微血管的特征性改变,又表现为血液流变学的改变,血液黏度增高^[9]。活血化瘀药可改善微循环,促进炎症吸收,减少纤维蛋白释放,通过抑制纤溶—凝血系统来延缓或阻断肺纤维化进程^[10]。姜艳等^[11]研究发现,特发性肺纤维化存在着凝血功能及纤溶功能的异常,表现为 CD62P、PAI 表达水平增高,t-PA 含量明显下降,APTT 时间缩短,从而导致微血栓的形成和血管内皮细胞受损。谢玉兰等^[12]研究表明,模型组肺组织中羟脯氨酸(HYP)含量明显增高,表明 IPF 大鼠存在“瘀”的病理状态,并给予中药复方络通纤溶饮,治疗组 HYP 明显下降,证明络通纤溶饮可以降低血液的高凝状态,符合中医学去瘀生新的观点。IPF 患者久病及络,肺络营血不足,造成气络失调,血络失荣,肺络结构和功能失常,出现一派络瘀之象。

3.3 肺脂质过氧化损伤(络毒)

肺脂质过度氧化,产生的活性氧自由基(ROS)含量超过机体的清除能力时,ROS 与不饱和脂肪酸结合,导致肺组织细胞膜结构破坏,同时肺脂质分解产物,特别是醛类对细胞成分也有毒性作用,如丙二醛(MDA)与游离氨基酸结合后形成一种蛋白质二聚体的物质,这种物质能够使纤维蛋白沉积,丧失蛋白活性,造成肺纤维化^[13]。这一观点与中医学毒邪损伤络脉相关。大量循证数据显示,由于脏腑组织功能失调造成机体本身分泌的代谢产物无法及时排出体外,亦或病理产物不能及时清除而蕴积过多,二者互为因果,相互影响,化生络毒,其既是慢性疾患之果,又是导致原疾加重并产生变证之因,而 MDA 作为肺脂质过度氧化的产物,即是内生毒邪,又是加重肺纤维化进程的致病毒邪。李金田等^[14]实验结果显示,肺纤维化模型大鼠肺组织存在 SOD 水平降低,MDA 及血 NO 水平增高的情况,表明肺脂质过氧化损伤是致 IPF 发生机制之一。姜黄素能够上调 CathepsinK 表达,通过对抗肺脂质氧化的途径起到抗肺纤维化的作用^[15]。许朝霞等^[16]自拟化纤方(黄芪、银杏叶、枳实、水蛭)通过降低 MDA 等氧化自由基产物,调控体内氧化/抗氧化系统平衡,治疗大鼠肺纤维化模型效果显著。

3.4 ECM 沉积(络痰)

ECM 是细胞赖以生成的外环境,在特发性肺纤维化中,以肺内成纤维细胞沉积以及大量胶原聚积为主,ECM 大量增生、沉积、反复受到破坏,最终导致 ECM 过度的修复和重建,成为 IPF 缠绵难愈,进行加重的重要原因之一^[17]。这种由功能性病变转化为器质性病变的致病过程与中医学所述的痰浊阻于肺络,导致机体功能紊乱的致病过程高度相似。现代医学研究证明,肺纤维化患者镜检下可有纤维蛋白渗出物增多,亦说明肺纤维化存在痰浊凝滞肺络^[18]。ECM 不但参与细胞与细胞及基质间的信号传导、炎性浸润、细胞增殖等病理改变,其大量沉积又会加重 IPF 进行性发展,这一点与痰浊既是肺纤维化的病理产物,又是加重肺纤维化病情进展的致病因素相关。肖文胜等^[19]采用祛瘀化痰通络之法,实验证明该法通过抑制 TIMPs-2 过度分泌与 TGF- β_1 高度表达来加速 ECM 中透明质酸与Ⅲ、Ⅳ型前胶原降解,延缓肺纤维化的进程。

4 肺络构效异常与 IPF 病理机制相关性探微

特发性肺纤维化发病以气络失和为先,以痰瘀互结阻于肺络为果,结合吴以岭^[20]提出气络与神经—内分泌—免疫网络(NEI 网络)具有高度相关性,其认为脏腑组织之气遍布周身、呈现网状格局,运行弥散于机体各个部位,这种由气构成的网络系统即为“气络”,发挥着防御卫外、濡养机体等功能,故认为细胞因子、信号传导通路均属于气络范畴。又因“血络—微循环”的概念支持,认为血络与脉管相似,故从“肺之气络损伤与细胞因子网络失衡、信号传导通路失调”、“肺之血络损伤与肺血管内皮损伤”两个方面论述特发性肺纤维化的发病机制。

4.1 肺之气络损伤与细胞因子网络失衡、信号传导通路失调相关性

鉴于细胞因子及信号转导通路均为复杂的网络体系,与络脉三维立体结构具有高度的相似性,诸多学者亦以肺络理论为基础,从调控细胞因子网络失衡及信号传导通路失调两方面,研究特发性肺纤维化的发病机制。基于吴以岭^[20]提出的“气络-NEI(神经-内分泌-免疫)”理论,认为各种神经递质、神经肽、细胞因子、激素等均属气络范畴,而 TGF- β_1 /Smads 通路作为“开关”参与纤维化疾病的相关机制的调控,故认为肺纤维化乃中医肺之气络损伤所致。焦芳芳等^[21]自拟化痰理肺方治疗 IPF 模型大鼠,实验结果显示造模 TGF- β 、Smad3 较前显著增加,而经治疗后蛋白表达明显减少,并推测其作用机制可能与 TGF- β /Smad 通路有关。Wu T 等^[22]以益气活血的中药复方治疗博来霉素诱导的纤维化小鼠模型,结果显示益气活血汤能有效地减少胶原蛋白的产生,提示通

过阻断 TGF- β_1 /Smads 通路来防治纤维化,同时佐证了器官纤维化存在“气络失和”。庞立健等^[23]将从络论治器官纤维化疾病的共性作用靶点概括为 TGF- β_1 、TNF- α 、IL-6、bFGF、VEGF、MMP-1 等。

4.2 肺之血络损伤与肺血管内皮损伤

IPF 的形成与血管内皮细胞损伤有直接关系,广泛肺血管内皮损伤会直接引起细胞基质代谢紊乱,炎症免疫系统被激活,纤溶—凝血系统亢进,成纤维细胞大量聚集,发生 IPF^[24]。血管内皮损伤后,促进血小板激活、聚集,引发凝血过程,促进成纤维细胞、平滑肌细胞增生和胶原合成,加快肺纤维化的形成和发展^[25]。病理检查可见,全肺弥散性胶原纤维增生,并伴有大量炎性细胞浸润,肺毛细血管异常改变,逐渐影响肺脏正常生理功能,这同中医毒邪伤及络脉、影响脏腑的功能是一致的,又因血络与脉管相似,故可将特发性肺纤维化血管内皮损伤概括为肺之血络损伤^[26]。郭海等^[27]经实验证实模型组大鼠肺组织中血管内皮生长因子(VEGF)含量明显高于假手术组,而养肺活血组肺组织中 VEGF 含量明显低于模型组,从而推测降低肺组织 VEGF 含量,增加微血管密度可能是中药养肺活血方治疗肺纤维化的机制之一。谭漪等^[28]发现,肺络能够使气血运行无阻、呼吸畅达通顺、脏腑组织器官紧密联系,这无疑显示着肺之血络损伤必会引起肺内毛细血管及肺内下呼吸道功能异常,二者在构效方面存在高度一致性。采用“补虚通络”的治法,直达病所,可起标本兼治,活血化瘀、益气通络之效。

综上,基于络病理论,将特发性肺纤维化的发病机制概括为肺络构效异常,并从肺之气络损伤与细胞因子网络失衡、信号传导通路失调;肺之血络损伤与血管内皮细胞损伤两方面探讨特发性肺纤维化的发病机制(如图 1)。本文在中医整体辨治的基础上兼顾局部和

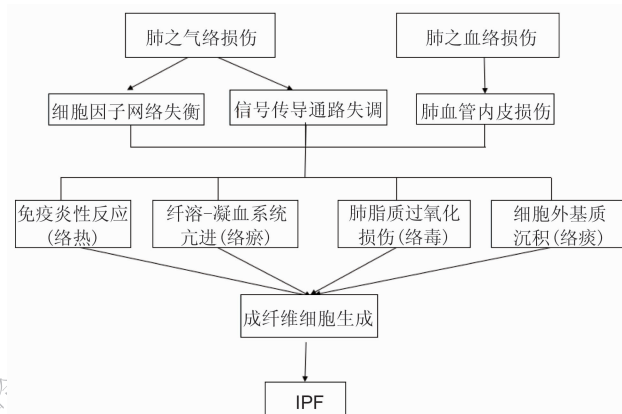


图 1 特发性肺纤维化的发病机制

微观辨治,并将辨因治疗与辨络治疗相结合,以特发性纤维化为代表,研究肺络构效异常与 IPF 病理机制的相关性,为肺络相关疾病提供新的临床诊疗思路与临床依据。

参 考 文 献

- [1] King TJ, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lancet*, 2004, 64(4): 405-430
- [2] Hauber HP, Blaukovitsch M. Current and future treatment options in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Inflam Allergy Drug Targets*, 2010, 9(3): 158-172.
- [3] 蔡后荣. 2011 年特发性肺纤维化诊断和治疗循证新指南解读[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2011, 10(4): 313-316.
- [4] 王海峰, 李建生. 特发性肺纤维化中医临床研究若干问题的思考[J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(6): 1356-1358.
- [5] 吕晓东, 庞立健, 刘创. 肺络结构和功能与特发性肺纤维化急性发作期“肺热络瘀”病机[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2014, 16(9): 1980-1983.
- [6] 王步青, 薛勤梅. 肺络理论与肺纤维化关系探讨[J]. *中国中医药信息杂志*, 2008, 15(11): 93-94.
- [7] Barton WW, Wilcoxon S, Christensen PJ, et al. Disparate cytokine regulation of ICAM-L in rat alveolar epithelial cells and pulmonary endothelial cells *in vitro* [J]. *Am J Physiol*, 1995, 269(1): 127-135.
- [8] 陈云凤, 扈晓宇, 高堂玲. 抗肺纤维化大鼠肺组织 NF- κ B mRNA、ICAM-1、TGF- β_1 的影响[J]. *成都中医药大学学报*, 2010, 33(1): 53-56.
- [9] Tomii K, Iwata T, Oida K, et al. A case of acute lupus pneumonitis followed by high-resolution CT [J]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, 1990, 28(5): 786-791.
- [10] 苏垠旭. 养肺活血方干预 Notch 信号通路影响肺纤维化免疫反应的实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [11] 姜艳, 沙吉达·阿不都热依木, 热娜古丽·艾则孜, 等. 不同复杂性疾病的血栓前状态研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2013, 36(6): 822-824, 827.
- [12] 谢玉兰, 方朝义. 络通纤溶饮对特发性肺纤维化大鼠肺组织中羟脯氨酸含量的影响[J]. *河北中医*, 2011, 33(11): 1709-1711.
- [13] 彭战友. IPF 氧化损伤发病机制和抗氧化治疗进展[D]. 太原: 山西医科大学, 2012.
- [14] 李金田, 魏舒畅, 刘永琦, 等. 黄芪多糖对肺纤维化大鼠肺上皮细胞超微结构及自由基代谢的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(10): 2360-2362.
- [15] 黄春芳, 张东伟, 王晓波, 等. 姜黄素上调博来霉素诱导肺纤维化 C_{57BL/6} 小鼠 CathepsinK 表达[J]. *世界科学技术——中医药现代化*, 2011, 13(2): 293-297.
- [16] 许朝霞. 化纤汤对博来霉素致大鼠肺纤维化干预作用的实验研究[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2007.
- [17] 邹万成, 张六通, 邱幸凡. 从特发性肺纤维化探讨细胞外基质沉积与络病的相关性[J]. *湖北中医杂志*, 2008, 30(6): 24-26.
- [18] 郭海燕, 周贤梅. 特发性肺纤维化发病机制研究进展[J]. *实用医药杂志*, 2006, 23(9): 1114-1116.
- [19] 肖文胜, 代平, 杨宇. 搜邪抗纤片抗肺纤维化的实验研究[J]. *吉林中医药*, 2005, 25(9): 54-56.
- [20] 吴以岭. 气络—NEI 网络相关性探析[J]. *中医杂志*, 2005, 46(10): 723-726.
- [21] 焦芳芳, 刘世青, 王琴, 等. 化痰理肺方对肺纤维化大鼠 TGF- β 、Smad3 及 CTGF 表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(12): 1499-1501.
- [22] Wu T, Chu HY, Tu WZ, et al. Dissection of the mechanism of traditional Chinese medical prescription - Yiqi Huoxue Formula as an effective anti-fibrotic treatment for systemic sclerosis[J]. *BMC Complement Alternat Med*, 2014, 14(1): 224-234.
- [23] 庞立健, 赵仲雪, 刘创, 等. 以络论治慢性复杂性疾病中药复方的作用靶点探索[J]. *世界科学技术——中医药现代化*, 2015, 17(2): 319-323.
- [24] Arcangeli G, Cupelli V, Giuliano G. Effects of silica on human lung fibroblast in culture[J]. *Sci Total Environ*, 2001, 270(1-3): 135-139.
- [25] 茹永新, 张华梅, 刘杰文. 肺纤维化形成的病理机制[J]. *中国冶金工业医学杂志*, 1998, 15(4): 246-249.
- [26] 吴以岭. 络病理论体系构建及其学科价值[J]. *前沿科学*, 2007, 2(2): 40-46.
- [27] 郭海, 陈艳, 尹刚, 等. 养肺活血方对肺纤维化大鼠肺组织血管新生的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2012, 28(5): 467-469.
- [28] 谭漪, 董滢, 董慧君. 补虚通络法治疗特发性肺纤维化的临床研究[J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(3): 713-714.

(收稿: 2015-09-12 修回: 2017-09-18)

责任编辑: 李焕荣
英文责编: 张晶晶