

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.16.009

通络补络法扭转特发性肺纤维化肺虚络瘀病机的现代医学基础

刘妍彤¹, 吕晓东^{*}, 庞立健², 刘创², 刘勇明¹

(1. 辽宁中医药大学第一临床学院, 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路 79 号, 110032; 2. 辽宁中医药大学附属医院)

摘要 特发性肺纤维化的核心病机为肺虚络瘀, 将通络补络法作为治疗特发性肺纤维化的基本治法, 具有一定疗效, 其现代医学基础是通过调节转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 介导的传导通路的失衡、抗肺泡上皮细胞过度凋亡、抗氧化应激损伤三个方面, 从而延缓特发性肺纤维化的进程。

关键词 特发性肺纤维化; 通络补络法; 肺虚络瘀

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 病势进展快、恶性程度高, 属呼吸系统难治性疾病, 临床主要表现为进行性呼吸困难、刺激性干咳^[1]。中医药对于特发性肺纤维化的治疗进行了很多有益探索, 但尚未形成标准的诊疗方案, 故探究其作用机制对明确中医药对特发性纤维化的治疗具有重要意义。有学者认为, 特发性肺纤维化是烟尘、细菌等致病因素, 引起肺泡炎症, 气管、毛细血管、小动脉病理改变及肺间质改变, 其过程与中医邪入络脉, 影响脏腑的功能具有高度相似性, 故将其归属于络病, 从络论之^[2]。我们基于“肺虚络瘀”病机观, 提出“通络补络”为治疗特发性肺纤维化的基本大法, 临床疗效显著^[3-4]。本文就通络补络法扭转特发性肺纤维化肺虚络瘀病机的现代医学基础, 分析如下。

1 特发性肺纤维化“肺虚络瘀”病机观

结合络病理论和肺络的生理病理特点我们认为, 特发性肺纤维化的核心病机为肺虚络瘀。所谓肺虚, 是指在特发性肺纤维化发生发展过程中, 先后或兼夹出现的肺肾阴虚、肺胃阴虚、肺脾气虚、肺络亏虚的病机总括。所谓络瘀, 是指在肺虚的基础上, 阴虚火热, 煎熬津血, 为痰为瘀; 或气虚阳虚, 血运无力, 津失气化布散, 亦为痰成瘀。痰瘀互结, 引起肺之气机升降失常, 久则血行迟滞、络

脉失养、痰瘀互结阻于肺络。因此, 特发性肺纤维化乃以本虚标实为病性纲领, 其中以肺气亏虚、肺络不荣为本; 痰瘀阻络、热痰瘀毒互结为标。

2 特发性肺纤维化病理机制

特发性肺纤维化的病理机制并未完全统一, 现在普遍认为与以下机制有关。

2.1 转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 介导的 Smads 信号传导通路

TGF- β_1 由肺组织中肺泡巨噬细胞、肺泡上皮细胞、成纤维细胞、成肌纤维细胞等产生, 在特发性肺纤维化病理进程中发挥着重要作用, 一方面通过影响免疫炎症反应 Th1/Th2 型细胞因子失衡等病理环节的关键分子, 介导 Smads 信号传导通路, 促进成纤维细胞灶形成和细胞外基质 (ECM) 沉积, 加速特发性肺纤维化进展^[5]; 另一方面可诱导血小板衍生生长因子 (PDGF) 增殖而募集巨噬细胞、成纤维细胞, 诱导前胶原 mRNA 产生, 诱导基质金属蛋白酶 (MMP) 合成而使胶原产生增加、降解减少, 从而加重上皮细胞损伤、诱导上皮细胞凋亡^[6]。

2.2 氧化应激

氧化应激是指机体内高活性物质产生过多, 或者与其相对应的清除功能过度减弱, 导致体内氧化/抗氧化失衡的一种状态。研究证实, 在博来霉素诱导特发性肺纤维化病理过程中存在着氧化/抗氧化平衡失调, 在特发性肺纤维化模型中观察到还原型谷胱甘肽 (GSH) 产生减少, 而氧化物活性氧

基金项目: 国家自然科学基金 (81403290); 沈阳市科技局计划项目 (F14-231-A-13); 辽宁省高等学校科学研究一般项目 (L2014369)

* 通讯作者: deanoftcm@126.com, 18004010055

(ROS) 的产生增多, 氧化物不仅可直接损伤细胞和组织, 而且能调节一系列炎症性细胞因子的产生和释放, 诱导炎症反应^[7]。研究发现, 大剂量应用 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 可以纠正肺脏中 GSH 缺乏, 改善肺脏的氧化还原状态, 减轻氧自由基引起的肺损伤, 延缓特发性肺纤维化的进程^[8]。因此, 氧化应激可引起肺组织中 ROS 等物质增多, 刺激细胞因子的释放, 引发炎症反应, 使成纤维化细胞增生, 最终导致特发性肺纤维化的发生。

2.3 细胞凋亡

细胞凋亡是一种在某些特异性基因调控系统下, 细胞积极、主动的程序性死亡形式, 是促进正常组织形成和发育的机体维持平衡、保持健康的重要机制。目前认为, 成纤维细胞增生或凋亡不足是特发性肺纤维化形成机制中的重要环节, 而肺凋亡细胞清除机制障碍则可诱导肺部炎症及纤维化的发生, 在特发性肺纤维化细胞凋亡转导通路的研究方面, 则主要集中在 Fas/FasL 介导的外源性死亡受体通路/细胞膜通路及 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 介导的内源性线粒体通路两方面。Fas/FasL 介导的外源性死亡受体通路, 主要是通过激活由半胱氨酸蛋白酶组成的蛋白系统, 即半胱氨酸蛋白酶 (caspase) 系统, 启动凋亡过程^[9]。Bcl-2 介导的内源性线粒体通路, 主要通过 P53 结合, 通过 Bax 多聚化, 致线粒体通透性改变, 释放各种促凋亡因子^[10]。肺泡或细支气管上皮细胞凋亡是特发性肺纤维化形成的主要原因, 而成纤维细胞增生或凋亡不足则是形成机制中的重要环节。

3 特发性肺纤维化的中西医病理分期

特发性肺纤维化的病理变化以全肺弥散性胶原纤维增生, 肺泡壁增厚, 支气管、毛细血管周围的弹力纤维和胶原纤维增生, 同时伴有大量炎性细胞浸润为主。这种肺泡炎症、支气管、毛细血管、小动脉病理改变, 同中医邪入络脉、影响脏腑功能相一致, 故可将特发性肺纤维化归属于络病范畴^[11]。根据“肺虚络瘀”病机观, 探讨特发性肺纤维化的病理生理格局如下。

3.1 特发性肺纤维化早期

早期因肺气亏虚、肺阴不足, 导致痰瘀互结, 痹阻络道, 而肺气虚无力抗邪外出, 邪内居而不出, 易损络气, 则反复感受外邪, 导致肺络气机不利。现代医学病理表现^[12]以肺泡炎症为主, 肺泡上皮细胞增生、肺泡腔内透明膜形成、肺间质广泛

水肿、纤维母细胞增生, 肺泡间隔显著增宽。

3.2 特发性肺纤维化慢性迁延期

慢性迁延期以肺络不通、络脉受损为主, 肺气机失调, 血滞为瘀, 气滞为痰, 痰瘀交阻, 进而郁久化热, 灼伤肺阴, 耗伤肺气, 肺焦叶举, 肺络损伤, 迫血外溢, 络中阴、血、气皆亏损。此期肺泡炎逐渐减弱, 成纤维细胞异常增殖, 且凋亡抵抗, 细胞外基质大量分泌, 逐渐向特发性肺纤维化晚期演变^[13]。

3.3 特发性肺纤维化晚期

晚期病程迁延日久, 痰瘀之邪互结损伤络脉, 络瘀加重, 肺气越虚则抗邪越无力, 邪居络中, 久而难出, 加重络瘀。痰瘀化热, 热灼阴津, 络道枯涩, 络血亏虚, 不荣于表面, 则面色苍白, 毛发枯槁。久而不愈, 肺气虚寒, 不能输布津液、温通经络, 久之累及心、脾、肾之阳气, 即阴损及阳, 阴阳并损, 络阳虚损, 而致水湿泛滥、寒凝血瘀, 肺络痹阻。此期肺泡上皮细胞增生, 肺泡壁增厚, 毛细血管被纤维组织所侵蚀和破坏, 数量减少, 细支气管扩张, 肺脏呈囊性改变, 成纤维细胞灶大量形成, 细胞外基质过度沉积, 肺泡数量明显减少, 肺泡重构, 肺间质增厚^[14]。

4 通络补络法扭转特发性肺纤维化肺虚络瘀病机的现代医学基础

《临证指南医案》曰 “大凡络虚, 通补最宜”; “络以通为用”, 即当以通补入络, 补其虚, 通其利, 络和则病安。“络以通为用”, 祛除络病之因以通利络脉, 补虚荣养以恢复气血流畅, 皆可调整络病的病理状态, 达到“通”之目的^[15]。基于特发性肺纤维化“肺虚络瘀”病机观, 提出“通络补络法”为其治疗大法, 结合从络论治特发性肺纤维化的现代研究, 推测通络补络法扭转特发性肺纤维化肺虚络瘀病机的作用机制可能与调节 TGF- β_1 /Smads 介导的信号传导通路、调控细胞凋亡、抗氧化应激相关。

4.1 通络补络法扭转 TGF- β_1 /Smads 介导的信号传导通路

庞立健^[16]总结历代医家对肺痿的病机认识, 结合络病理论和肺络的生理特性和生理功能, 拟具有通络补络作用的参龙煎剂, 研究证实, 参龙煎剂可减轻肺组织的炎症和纤维化程度, 抑制 TGF- β_1 蛋白和 mRNA 高表达, 提示补络通络对特发性肺纤维化有较好治疗作用, 其作用机制可能与调节

TGF- β_1 /smads 介导的信号传导通路相关。闫玉琴等^[17]认为, TGF- β_1 作为最重要的促肺间质纤维化发展的细胞因子, 并依赖于 Smad 蛋白的信号转导及调控, 研究证实, 扶正剔邪搜络方通过调控 Smad3、Smad4 信号蛋白低表达, Smad7 信号蛋白高表达, 进一步抑制 TGF- β_1 的促肺纤维化作用, 从而延缓特发性肺纤维化的发展进程。

4.2 通络补络法调控细胞凋亡

吴甜甜等^[18]自拟益肺消癥方以益肺气、消络瘀, 研究提示减轻内质网应激、减少细胞凋亡是补肾益肺消癥方延缓肺纤维化的作用机制之一。黄穗山^[19]研究发现, 益气通络解毒汤能有效抑制博来霉素诱导的特发性肺纤维化的纤维化期进行性发展, 其机制可能是阻断了纤维蛋白沉积, 并反馈性地调整整合素, 进而抑制胶原的分泌、促进间质细胞凋亡, 避免肺上皮细胞损伤。细胞外基质是存在于肺上皮或内皮细胞下层、结缔组织细胞周围的动态网状结构, 促进纤维与细胞之间的粘连, 并将经血液运输而来的氧、营养物质、激素等渗透到组织液, 使组织和细胞排出的废物和二氧化碳进入血液, 故认为细胞外基质构成的网络同络脉系统一样是物质交换的场所^[20]。臧金萍^[21]研究显示, 特发性肺纤维化患者存在肺泡型细胞损伤及凋亡, 具有益气活血通络效果的茂丹颗粒剂通过抑制 FasL、半胱氨酸蛋白酶 3 (caspase-3) 的活性, 进而减轻肺泡上皮细胞凋亡, 达到治疗特发性肺纤维化的效果。

4.3 通络补络法抗细胞氧化应激

曹振华^[22]研究发现, 通络化纤颗粒能延缓特发性肺纤维化进程, 其作用机制可能是提高肺组织中 GSH 含量, 降低脂质过氧化产物含量, 清除体内氧自由基, 从而减轻炎症反应。张伟等^[23]通过检测造模后肺组织中血清超氧化物歧化酶 (SOD)、GSH 的活性并观察光镜下肺组织的病理变化, 探讨清金益肺汤对特发性肺纤维化病程中氧化/抗氧化失衡的调节作用, 结果证实, 实验组大鼠肺组织在炎症浸润、肺毛细血管充血以及成纤维细胞形成三方面均优于对照组, 其作用机制为降低 SOD、GSH 的肺内含量, 纠正氧化/抗氧化失衡。黄霞等^[24]使用血府逐瘀汤消散络脉中瘀滞, 证实其可以通过降低 SOD 含量, 提高丙二醛、透明质酸含量, 减少弹性蛋白含量, 增加肺组织羟脯氨酸和胶原蛋白含量, 说明氧化应激与特发性肺纤维化的发

生发展密切相关。

5 小结

特发性肺纤维化是一种慢性迁徙、进展性疾病, 从本虚标实的角度分析, 肺气虚损, 络脉亏虚, 机体无力驱除毒邪, 痰瘀互结于络脉, 造成络脉瘀阻, 故以“肺虚”为本, “络瘀”为标, 治疗当以“通络补络法”为基本治疗大法。结合现代中医药从络论治特发性肺纤维化的研究进展, 提示通络补络法通过调节 TGF- β_1 介导的传导通路的失衡、抗肺泡上皮细胞过度凋亡、抗氧化应激损伤三方面延缓特发性肺纤维化的发展进程。

参考文献

- [1] ANTONIOU KM, ALEXANDRKIS MG, SIAFAKAS NM, et al. Cytokine network in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2005, 22(2): 91-104.
- [2] 武维屏, 任传云. 肺间质纤维化中医辨治思路 [J]. 中医杂志, 2005, 46(2): 139-141.
- [3] 董瑞, 秦洪义, 刘萃, 等. 通络益肺协定方特发性肺纤维化单元疗法临床研究 [J]. 中国医药导报, 2008, 35(5): 63-64.
- [4] 李壮花. 养阴益肺通络丸治疗特发性肺纤维化的临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016: 49-54.
- [5] FERNANDEZ IE, EICKELBERG O. The impact of TGF- β on lung fibrosis: from targeting to biomarkers [J]. Proc Am Thorac Soc, 2012, 9(3): 111-116.
- [6] SIEGEL PM, MASSAGU J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF- β in homeostasis and cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(11): 807-821.
- [7] THOMEER M, DEMEDTS M, BEHR J, et al. Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Eur Respir J, 2008, 31(3): 585-591.
- [8] 赵颖. 特发性肺间质纤维化的现代治疗 [J]. 山东医药, 2005, 45(4): 66-67.
- [9] DOMAGALA-KULAWIK J, DROSZCZ P, KRASZEWSKA I, et al. Expression of Fas antigen in the cells from bronchoalveolar lavage fluid (BALF) [J]. Folia Histochem Cytobiol, 2000, 38(4): 185-188.
- [10] CHIPUK JE, KUWANAT, BOUCHIER-HAYES L, et al. Direct activation of Bax by p53 mediates mitochondrial membrane permeabilization and apoptosis [J]. Science, 2004, 303(5660): 1010-1014.
- [11] 崔红生, 邱冬梅, 武维屏. 肺间质纤维化从络病辨治探析 [J]. 中医杂志, 2003, 44(12): 946-947.

- [2] NOBLE PW, HOMER RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into pathogenesis [J]. Clin Chest Med, 2004, 25(4): 749-758.
- [3] WILLIS BC, LIEBLER JM, LUBY-PHELPS K, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor- β 1: potential role in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Pathol, 2005, 166(5): 1321-1332.
- [4] BHATT N, BARAN CP, ALLEN J, et al. Promising pharmacologic innovations in treating pulmonary fibrosis [J]. Curr Opin Pharmacol, 2006, 6(3): 284-292.
- [5] 刘勇明, 吕晓东, 庞立健, 等. 基于“络虚邪瘀”病机观的慢性复杂性疾病治疗辨识 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(8): 1034-1036, 1070.
- [6] 庞立健. 基于肺络理论中药复方干预特发性肺纤维化 TGF- β_1 /Smads 信号传导通路及 TH1/TH2 失衡机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2015: 82-86.
- [7] 闫玉琴, 张立山, 吴华阳, 等. 扶正剔邪搜络方对肺纤维化大鼠的防治作用及机制研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(1): 37-41.
- [8] 吴甜甜, 柴立民, 杨颖溪, 等. 补肾益肺消癥方干预肺纤维化大鼠 JNK 凋亡信号通路关键分子的表达调控内质网应激的作用机制 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(19): 2053-2056.
- [9] 黄穗山. 益气通络解毒方治疗特发性肺纤维化的细胞凋亡机制 [J]. 武汉: 湖北中医学院, 2009: 29-31.
- [10] 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.
- [11] 臧金萍. 芪丹颗粒剂对博来霉素致大鼠肺损伤时 FasL、caspase-3 表达的影响 [D]. 济南: 山东大学, 2005: 13-14.
- [12] 曹振华. 通络化纤颗粒对博来霉素 (BLM) 致大鼠肺纤维化的肺组织 GSH/LPO 含量的影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医研究院, 2010: 17-20.
- [13] 张伟, 张雪玲, 朱雪, 等. 清金益肺汤对痰热蕴肺型特发性肺纤维化大鼠发挥抗氧化作用的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(8): 1556-1558, 1789.
- [14] 黄霞, 刘惠霞, 刘超, 等. 血府逐瘀汤对肺间质纤维化动物氧化应激及细胞外基质代谢的干预作用 [J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(11): 752-756.

Modern Medicine Basis of Dredging and Supplementing Collaterals Method Reversing the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Lung Deficiency and Collateral Stasis Syndrome

LIU Yantong¹, LYU Xiaodong¹, PANG Lijian², LIU Chuang², LIU Yongming¹

(1. First Clinical School, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, 110032; 2. Affiliated Hospital to Liaoning University of Chinese Medicine)

ABSTRACT The core pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is lung deficiency and collateral stasis. It is effective to take dredging and supplementing collaterals method as the basic therapy in treating IPF. The modern medicine basis is delaying the course of IPF by 3 aspects: regulating the imbalance of conduction pathway mediated by transforming growth factor β_1 (TGF- β_1), anti-excessive apoptosis of alveolar epithelial cells and anti-oxidative stress injury.

Keywords idiopathic pulmonary fibrosis; dredging and supplementing collaterals method; lung deficiency and collateral stasis

(收稿日期: 2016-12-15; 修回日期: 2017-04-03)

编辑: 王利芬

《中国中医基础医学杂志》征订启事

《中国中医基础医学杂志》是由中国中医科学院中医基础理论研究所主办的学术性期刊, 于 1995 年 1 月创刊。本刊为中文核心期刊、中国科技核心期刊, 为中国科学引文数据库、中国学术期刊、中国生物学文摘和文献、中文科技期刊等数据库收录期刊。期刊网站: www.zyjc.ac.cn。

本刊设有理论探讨、中医方法学、实验研究、中医多学科研究、临床基础、针灸研究、方药研究、中医写作与翻译、临证验案等栏目, 适于中医及中西医结合科研、教学、临床人员阅读。

本刊为月刊, 大 16 开。国内刊号: CN11-3554/R; 国际刊号: ISSN 1006-3250。每月 28 日出版。每册定价 10 元, 全年定价 120 元。国外邮发代号: M-4690, 中国国际图书贸易总公司 (北京 399 信箱) 订阅; 国内各地邮局均可订阅, 国内邮发代号: 80-330; 亦可向本刊编辑部汇款邮购。汇款地址: 北京市东直门内南小街 16 号, 中国中医基础医学杂志社编辑部收, 邮政编码: 100700, 请在附言栏中写明欲购期刊年度、期号及册数。