

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.18.009

基于慢性复杂性疾病“络虚邪瘀”理论探讨 器官纤维化共性病机及治疗

张浩洋¹, 庞立健², 刘创², 徐嘉¹, 吕晓东^{1*}

(1. 辽宁中医药大学, 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 基于慢性复杂性疾病“络虚邪瘀”理论, 探讨器官纤维化中医病因病机, 从络病角度提出“脏络虚损, 痰瘀热毒阻络”为器官纤维化的共性病机。在络病“承制调平”核心理论指导下结合器官纤维化临床特点提出“补虚通络贯始终, 分期论治是关键, 以调为要平为期”的中医治疗方法, 为器官纤维化的中医临床诊治提供思路。

关键词 器官纤维化; 慢性复杂性疾病; 络病理论; 络虚邪瘀

慢性复杂性疾病是指由于环境因素和多个基因位点的相互作用所导致的微小病变, 未得到及时改善, 经过迁延累积所形成的一类慢性非传染性疾病, 慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、肿瘤等均属于该类疾病范畴^[1-2]。该类疾病具有慢性、易复性, 隐匿性、难治性, 复杂性、多变性等特点^[3]。器官纤维化是指多种原因(炎症、免疫、缺血等)导致人体各器官受到损伤, 免疫系统被激活, 发生炎症反应, 导致实质细胞坏死, 细胞外基质(ECM)异常增多及过度沉积, 最终导致器官纤维化发生。器官纤维化的起病多原因不明, 可由多种疾病导致, 且机理复杂, 尚无明确有效治疗药物, 故当属于慢性复杂性疾病范畴。近年来, 络病理论对于阐述器官纤维化有了比较成熟的理论基础, 临床效果较为显著。我们认为, 慢性复杂性疾病共同发病机理和络脉病变存在高度一致性, 基于久病入络、久病成瘀、怪病多痰理论并结合慢性复杂性疾病的临床特点, 提出络虚邪瘀为慢性复杂性疾病的核心病机^[4]。络虚是指疾病发生发展过程中, 络中精气血津液的不足、络脉功能失调以及络脉与络中精微物质相互作用减弱的总括; 邪瘀则是指疾病演化过程中的寒、热、湿、痰、燥、毒等各种邪气与瘀血互结于络脉内外的病理状态, 其中最为主要的是痰

瘀互结于络; 且络虚、邪瘀相互影响, 共同左右慢性复杂性疾病发展进程^[5]。我们基于该病机观, 结合络病相关理论, 以器官纤维化中常见的肺、肝、肾纤维化为例, 进一步探讨慢性复杂性疾病中器官纤维化疾病的共性病机及治疗方法, 为器官纤维化的中医临床诊治提供思路。

1 从络病学说认识器官纤维化

1.1 络脉生理与病理

络脉是指从经脉别出、分布广泛、纵横交错与脏腑组织相联系的网络系统, 是维持人体内环境稳定和生命活动的网络结构。络脉有气络和血络之分, 气络以运行经气为主, 血络以运行血液为主。吴以岭院士提出, 气络与神经-内分泌-免疫网络具有高度相关性, 激素、细胞因子、神经递质等信息分子及受体为气络在分子水平上的生物学基础^[6], 而血络与中小血管、微血管、微循环等密切相关^[7]。在络脉系统中两者相互独立又紧密联系, 共同成为“行血气而营阴阳”功能的基础。《灵枢·口问》曰“夫百病之始生也, ……经络厥绝, 脉道不通。”《临证指南医案》曰“经主气, 络主血”; “初为气结在经, 久则血伤入络”。故络病即指多种致病因素导致络脉功能障碍和(或)结构损伤, 产生络脉病理变化。络以通为常, 病为变, 正所谓“病络”生则“络病”成是也。

1.2 器官纤维化中医病因病机研究

纤维化可发生于多种器官, 现以常见肝、肺、肾纤维化为例, 探讨器官纤维化的共性病机。在肺

基金项目: 国家自然科学基金(81373579, 81403290); 国家中医药管理局中医络病重点学科建设项目(T0302); 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

纤维化认识中,刘创等^[7]从“络病”着手,认为肺间质纤维化的基本病机为肺虚络瘀,肺虚即肺阴亏虚,络虚不荣;络瘀即痰瘀伏络,痰热毒瘀互结。还有学者认为,肺间质纤维化因肺气虚导致,肺虚及痰瘀阻络为基本病机,肺气虚与痰瘀阻络相互影响导致恶性循环,加重病情进展^[8]。在肝纤维化认识中,有学者认为,络虚邪留是肝纤维化络病的基本矛盾,正气虚损为基础,外来毒邪为病因,络虚邪留为该病持续迁延不愈的重要因素^[9]。刘林等^[10]结合现代医学研究结果也认为,肝纤维化中虚滞、瘀阻、毒损络脉等是肝络痹阻的基本病理变化。有学者认为,虚与瘀是肾纤维化病理改变的两个关键环节,气血亏虚是久病入络发生的内因,而瘀血、痰湿、浊毒则是络脉病变的病理产物^[11]。还有学者认为,在肾纤维化病程中多种病理因素如湿、热、痰、瘀等蓄积体内,不得化解,转酿为毒,毒损脏腑,损伤正气,气血难以运行而郁滞,运毒排毒通路不畅,导致肾络受损,进而提出络虚是内因,“虚损肾”贯穿疾病始终,是导致疾病加重和恶化的直接原因^[12]。

2 现代医学对于器官纤维化的认识

2.1 器官纤维化进程相似

肺纤维化: 1) 多种病因导致肺泡上皮细胞和血管内皮损伤及血液蛋白漏出,即肺炎阶段; 2) 炎症细胞、免疫效应细胞等在肺内释放介质; 3) 成纤维细胞活化,产生 ECM。ECM 不断沉积,最终导致纤维化。

肝纤维化: 1) 多种病因导致肝细胞损伤坏死; 2) 激活肝巨噬细胞,并与肝窦内皮细胞、肝细胞、血小板等分泌多种细胞因子以及化学介质; 3) 在前述细胞及其释放介质的作用下,激活静息状态的肝星状细胞,转化为肌成纤维细胞并增殖,合成和分泌大量 ECM。ECM 不断沉积,最终导致纤维化。

肾纤维化: 1) 多种致病因素损伤肾小管上皮细胞; 2) 在细胞因子作用下获得新表型,进入间质成为肌成纤维细胞; 3) 间质成纤维细胞增殖,合成和分泌大量 ECM。ECM 过度沉积而导致该病。

由此可见,器官纤维化形成是一个缓慢的动态过程,虽然不同器官纤维化的具体发生机制有所差别,但总体进程相似。可概括为各种原因导致实质细胞损伤→实质细胞炎性改变坏死→激活相应巨噬细胞→在多种细胞因子和化学介质作用下激活静息

状态 ECM 产生细胞转化为肌成纤维细胞→增殖、大量合成分泌 ECM 并且 ECM 降解减少→器官纤维化。

2.2 都存在某种间质纤维生成细胞

在肝脏的慢性损伤中,肝星状细胞在细胞因子和化学介质的刺激下,从静止状态转化为肌样成纤维细胞,具有原始炎症性、高增殖性、收缩性等特点,从邻近部位迁移并聚集在组织损伤的修复场所,同时能产生绝大多数的 ECM。肾间质成纤维细胞在肾间质纤维化过程中,在细胞因子和化学介质发生表型转变,表达 α -平滑肌肌动蛋白、肾间质成纤维细胞的增生能力增强,同时分泌和合成 ECM 的能力增强。在肺纤维化肺炎阶段,各种炎症和免疫效应细胞与细胞因子网络间产生复杂的相互作用,最终通过刺激成纤维细胞增殖并产生胶原导致肺纤维化。

2.3 都接受相同细胞因子的协同作用和调控

在器官纤维化的发生发展过程中,从组织细胞的免疫损伤、炎症细胞浸润、细胞的增生转化、ECM 合成分泌及改建等多个环节都有赖于细胞因子的协同和调控。参与器官纤维化常见共同因子有转化生长因子 β 、肿瘤坏死因子 α 、血小板衍生因子、结缔组织生长因子、表皮生长因子、白细胞介素、 γ -干扰素等。它们可来源于浸润组织的炎症细胞、固有细胞、血小板等。这些细胞因子通过作用于细胞表面相应受体,进而促进细胞的表型转化和增殖,ECM 的合成、分泌和堆积等生物学作用。值得注意的是,这些细胞因子与庞立建等^[13]提出的慢性复杂性疾病中药复方的作用靶点高度重合,再次印证器官纤维化属于慢性复杂性疾病的范畴,同时也为基于系统论指导下还原分析中药复方治疗器官纤维化的作用靶点等作用机制提供方向与思路^[14]。

2.4 本质为 ECM 合成与降解失衡

多种原因都能引起器官纤维化的形成,虽然器官纤维化的 ECM 堆积发生机制较为复杂,但其本质是 ECM 的合成增加和(或)降解减少的结局。ECM 的量是由合成和降解两个代谢过程调控,在生理状态下,细胞因子网络处于相对平衡状态,当处于病理状态下,正向促进纤维化的细胞因子增加,并发生级联效应,而负向调节细胞因子活性降低,ECM 合成与降解的平衡被打破,从而导致 ECM 的过度沉积而形成纤维化。

3 器官纤维化疾病的中医治疗

综上所述, 诸多医家从“络病”的角度对于器官纤维化病因病机的认识具有共通之处。现代医学研究也表明, 器官纤维化的进程相似, 都存在某种间质纤维生成细胞, 能接受刺激、迅速分化, 都接受相同的细胞因子的协同作用和调控, 本质为 ECM 合成与降解失衡, 因此, 不同器官纤维化的发生发展具有相同之处。提示一种器官纤维化的研究结果可能也适用于其他器官纤维化, 一种器官纤维化的有效疗法对于治疗其他器官纤维化可能也是有益的, 即异病同治。

3.1 补虚通络贯始终

器官纤维化起病多从脏络虚损开始, 正所谓“正气存内, 邪不可干”“邪之所凑, 其气必虚”。《素问·经脉别论》曰“勇气行则已, 怯者则著而为病也。”疾病发生和病机演变与正气强弱密切相关, 可见脏络虚损包含络脉功能障碍和(或)结构损伤, 是器官纤维化形成的根本。痰瘀热毒阻络贯穿器官纤维化发展始终, 是器官纤维化的关键, 因此, 器官纤维化共性病机可归结为脏络虚损, 痰瘀热毒阻滞络脉。一方面, 痰浊之邪其性黏滞, 可直接影响络中气血运行, 致使局部络脉血滞为瘀; 另一方面, 瘀血阻滞络道, 影响络中气与津液输布代谢化生痰瘀, 痰瘀郁积日久而化生热毒。痰瘀热毒互为因果, 相互转化, 成为器官纤维化致病及加重因素。

因此, 我们认为, 补虚通络乃治疗器官纤维化的必要方法, 当贯穿疾病的始终。补虚即扶助正气, 使其功能趋于恢复, 利于病邪的清除。大凡络虚, 通补最易, 以阳气升发之物壮阳气, 至阴聚秀之物补阴精, 培补络道, 当有其功。常用的补益药有鹿茸、龟甲、阿胶、紫河车等; 通络使络气得行, 络血得通, 肺脏得到濡养, 功能得到恢复, 则有利于病情的好转与正气恢复。常用的祛邪通络药可分为四大类: 1) 化瘀通络药: 主要应用于脉络瘀阻, 依据脉络瘀阻程度的不同可将其分为三类, 养血和血通络药如当归、鸡血藤等, 活血化瘀通络药如赤芍、三七、红花、桃仁、丹参、蒲黄等, 搜剔化瘀通络药如土鳖虫、水蛭等。2) 祛痰通络药: 主要应用于以痰湿为主导的脉络瘀阻, 按其治疗功能的特点可分为祛风痰通络药如白附子等, 祛痰湿通络药如半夏、白芥子、石菖蒲、天南星等, 祛热痰通络药如天竺黄、丝瓜络、瓜蒌等, 利

湿通络药如泽泻、山楂、茵陈等。3) 行气通络药: 清代医家叶天士提出“络以辛为泄”, “攻坚垒, 佐以辛香, 是络病大旨”, 可见辛味药具有流气畅络的独特作用。流气畅络药主要用于治疗络气瘀滞证, 可促进气血运行从而达到脉络通畅的目的。常用药物有辛香理气之甘松、乳香、没药、降香、檀香等, 辛温通络之薤白、旋覆花、细辛、桂枝、姜黄、川芎、郁金、枳实等, 辛香开窍之麝香、冰片、苏合香等。4) 解毒通络药: 主要用于因热毒之邪导致脉络瘀阻而引起的病证, 内生热毒多由于脉络瘀久化热而产生, 常用药物有黄连、栀子、苦参、黄芩等。

3.2 分期论治是关键

“承制调平”络病核心理论是由吴以岭院士基于阴阳五行学说所提出, “承”与“制”内涵即为生理状态下机体自适应、自稳态平衡调控机制和病理损伤的代偿性自我调节机制^[13]¹³⁶。器官纤维化可分为三期, 即脏络“承”“制”“失制”三阶段。一般而言, 在疾病未成或将成之期即为脏络“承”的阶段; 疾病早期阶段, 组织的固有细胞和早期活化的 ECM 产生细胞(可能是过渡型细胞), 既合成胶原又合成胶原降解酶, 形成的胶原能及时被蛋白降解酶降解并移除, 胶原的合成和降解处于平衡状态, 不发生纤维化, 此时蛋白降解酶的活性可能升高, 此即为脏络“制”的阶段; 而损伤因素反复持续存在的疾病慢性阶段, ECM 产生细胞被充分活化并转变为肌纤维母细胞, 一方面胶原合成明显增加, 另一方面由于组织金属蛋白酶抑制剂合成和活性增加及(或)基质金属蛋白酶的分泌和活性降低, 使蛋白酶降解酶的能力下降, 胶原合成与降解之间的平衡被打破, 最后引起 ECM 过多积聚和明显纤维化, 此为“失制”阶段。

3.3 以调为要平为期

“承制调平”络病核心理论中“调”的内涵包括祛除病因及辅助正气两层含义, 重建机体内多系统及系统内不同层次间的和谐有序状态, 即人体“承”之理想状态。“平”是中医辨证论治最终目标, 即通过阴阳失衡疾病状态下的机体自我代偿调控“制”或“调”之积极干预, 激发人体自稳调节的正负反馈机制, 从而提高机体的自适应、自调节、自修复能力以达到阴阳平衡“承”之稳态^[13]¹⁶¹。《素问·至真要大论》曰“谨察阴阳所在而调之, 以平为期”, 因此, “承制调平”既反映了中医动态平衡的生命观, 又是指导疾病治疗的

总原则。在临床辨证治疗时，在“补虚通络贯始终”的前提下，当根据器官纤维化发生发展的脏络之“承”“制”“失制”三个不同阶段及痰、瘀、热毒主次轻重，注重分期论治，在补虚时酌情加入祛邪通络药，以“调”为要，从而达到机体“平”之目标。即在未病或将病之时，重视治未病，防止疾病产生；在纤维化早期，正气不虚，邪之不甚，当补虚兼顾通络，以期恢复正常生理；在纤维化中期，正邪交争，当补虚通络并重，延缓疾病进展；在纤维化后期，正虚邪盛，当通络兼顾补虚，改善生活质量。

4 小结

随着世界范围内复杂性科学的兴起，应用还原论思维解释复杂生命运动和疾病日益显示出其局限性，开始向整体回归。我们基于慢性复杂性疾病络虚邪瘀理论，通过整理、归纳和比较器官纤维化中医病因病机及西医发病机制，从络病角度提出脏络虚损、痰瘀热毒阻络为器官纤维化的共性病机。进而在络病“承制调平”核心理论指导下结合器官纤维化临床特点提出“补虚通络贯始终，分期论治是关键，以调为要平为期”的器官纤维化的治疗理念。即在临床辨证论治过程中，当注重扶正祛邪及调和相关脏腑功能紊乱状态，补益脏络之虚损当贯穿治疗之始终，同时还应根据器官纤维化发生发展所处的不同阶段，根据阻络的痰瘀热毒邪气之轻重酌加相应祛邪通络中药，最终达到机体自稳调节“平”之状态。

参考文献

[1] 李梢,张学工,季梁,等. 复杂性疾病生物信息学研究

的策略与方法 [J]. 世界华人消化杂志, 2003, 11(10): 1465-1469.

[2] 赵全利. 中医药在慢性病防治与临床应用 [J]. 中国中医药咨讯, 2010, 2(30): 176.

[3] 全小林, 刘文科. 论现代慢性病的特点及其中医诊治策略 [J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(5): 10-13.

[4] 吕晓东, 庞立健, 赵仲雪, 等. 慢性复杂性疾病“络虚邪瘀”病机发微 [J]. 第四次中华中医药科技成果论坛论文集, 北京: 中华中医药学会, 2014: 3.

[5] 吴以岭. “脉络-血管系统”相关性探讨 [J]. 中医杂志, 2007, 48(1): 5-6.

[6] 吴以岭. 络病学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 47-100.

[7] 刘创, 庞立健, 吕晓东. 特发性肺纤维化“肺虚络瘀”病机发微 [J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(3): 22-24.

[8] 蒋宁, 武维屏. 中医络病学说与肺间质纤维化病机关系初探 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(5): 341-343.

[9] 杜宇琼, 宋乃光, 车念聪, 等. “络病”理论指导下的肝纤维化治疗思路研究 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(10): 1604-1605.

[10] 刘林, 严红梅, 高建蓉. 肝纤维化从络病辨治探讨 [J]. 中医药学刊, 2006, 24(11): 2041-2043.

[11] 钟建, 赵宁博. 肾纤维化络病实质及辨治探讨 [J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(6): 510-511.

[12] 贾秀琴, 张晓丽, 杨继红, 等. 基于现代文献的慢性肾脏病肾络研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(8): 751-755.

[13] 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): 319-320.

[14] 庞立健, 刘创, 袁姝. 基于系统论指导下还原分析的特发性肺纤维化研究初构 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(4): 1271-1272.

[15] 吴以岭. 脉络论 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2010.

Common Pathogenesis and Treatment of Organ Fibrosis: Based on “Collateral Deficiency and Pathogen Stasis” Theory of Chronic Complex Disease

ZHANG Haoyang¹, PANG Lijian², LIU Chuang², XU Jia¹, LYU Xiaodong¹

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

ABSTRACT This article discusses the Chinese medicine etiology and pathogenesis of organ fibrosis based on the theory of “collateral deficiency and pathogen stasis” of chronic complex disease. It suggests that “Zang-organ collateral deficiency and collateral obstructed by phlegm, stasis and heat toxin” is the common pathogenesis of organ fibrosis from the view of collateral disease. Under the guidance of the core theory of “homeostatic control” in collateral disease and combined with the clinical characteristics of organ fibrosis, this article suggests the therapeutic method in Chinese medicine should be “always supplementing deficiency, treating along with different stages as key, and regulating to achieve harmony”, which providing clinical therapeutic thoughts for organ fibrosis in Chinese medicine.

Keywords organ fibrosis; chronic complex disease; collateral disease theory; collateral deficiency and pathogen stasis (收稿日期: 2017-04-03; 修回日期: 2017-05-20)

编辑: 黄 健