

# 从络病理论探讨肺间质纤维化的微循环改变

王宣<sup>1,2</sup>, 李霞<sup>\*</sup>

(1. 第二军医大学附属长海医院, 上海市杨浦区翔殷路 800 号, 200433; 2. 上海中医药大学研究生院)

**摘要** 以中医络病理论为切入点, 通过对肺间质纤维化肺部病理改变的研究, 探讨肺间质纤维化在发展中肺部微循环变化与中医络病理论之间的内在联系。认为肺间质纤维化微循环的改变与中医络病理论中久病入络的学术观点关系密切, 肺间质纤维化肺部微循环改变从现代病理学角度反映了中医络病理论久病多瘀、久病多虚的观点, 在今后肺间质纤维化的临床防治中可以从中医学络病理论的角度确定治则。

**关键词** 络病理论; 肺间质纤维化; 微循环; 久病入络

中医络病理论是以中医经络学说为基础而发展起来的,《黄帝内经》奠定了中医络病学说的理论基础,如《灵枢·经脉》云“经脉者,所以能决死生,处百病,调虚实,不可不通”。经络是经脉与络脉的总称,其中络脉包括十五络脉和支横别出、逐层分枝细化的孙络、浮络等,而络病以络脉为依托,是广泛存在于多种内伤疑难杂病和外感重症中的病理状态<sup>[1]</sup>。清代医家叶天士认为,“初病气结在经,久则血伤入络”。久病入络观点的提出再次丰富了中医络病理论。肺间质纤维化类似于中医学的肺痹,是一种慢性、进行性加重、不可逆的弥漫性间质性肺疾病,是许多肺部疾病的共同转归,其病变部位主要在肺间质,亦可累及肺泡上皮、肺部毛细血管等结构,随着肺间质纤维化的发展,肺部毛细血管也会出现早期增生扩张、充血、管壁增厚,晚期患者出现肺部毛细血管数量减少甚至闭锁的微循环病理变化。现从中医络病理论角度探讨肺间质纤维化的微循环改变及防治。

## 1 络病理论概述

关于“络”的定义,《灵枢·脉度》云“经脉为里,支而横者为络,络之别者为孙”。实际上“孙”亦属于广义上“络”的范畴,故有“孙络”之称,喻嘉言《医门法律·明络脉之法·络脉论》曰“十二经生十二络,十二络生一百八十系络,系络生一百八十缠络,缠络生三万四千孙络,自内而生出者,愈多则愈细小”。《针经指南》亦载:

“络有一十五,有横络三百余,有丝络一万八千,有孙络不知其纪”。由此可见,中医学中“络”的含义非常广泛,其分布在全身肌肤、组织、腠理及系膜等各个部位。络脉作为从经脉支横别出的网状分支,是直接参与内在脏腑组织与外在肌腠皮肤相连的部分,起着承递经脉气血,濡养全身脏腑、组织结构的重要作用,正如《灵枢·本脏》所云“经脉者,所以行血气而营阴阳,濡筋骨,利关节者也”;《灵枢·小针解》云“节之交,三百六十五会者,络脉之渗灌诸节者也”;《素问·气穴论》云“孙络三百六十五穴会,亦以应一岁,……以通营卫”;《灵枢·痛疽》云“肠胃受谷,……中焦出气如雾,上注溪谷而渗孙脉,津液和调,变化而赤为血”。结合络脉的结构特点、解剖位置以及生理功能特点来看,其相当于现代医学中的毛细血管、毛细血管网以及组织器官中的微循环结构。

络病实际上就是人体各个脏腑、组织结构中的络脉的病理状态。与经脉类似,络脉既是气血运行的通路,也是病邪侵袭人体的通道,但由于络脉细小迂曲,血流缓慢,分布部位散在广泛,其发病不像经脉那样传变快速,而是呈现出慢性的以络脉不通为突出表现的病变特点,随着病邪的侵袭进一步引起络脉损伤及脏腑、组织结构的病理改变。如《素问·痹论》云“其不痛不仁者,痛久入深,营卫之行涩,经络时疏,故不能通”;《灵枢·痛疽》云“寒邪客于经络之中,则血泣,血泣则不通,不通则卫气归之,不得复返,故痛疽”。由于相当一部分络脉分布在人体内部,连接着深部的脏腑器官,故其发病时多呈隐匿性,临床症状及阳性

基金项目: 国家自然科学基金(81403385)

\* 通讯作者: cenjkc@163.com, 13816628566

体征往往不明显,不易及早发现,正如《素问·举痛论》所云“寒气客于小肠膜原之间,络血之中,血泣不得入于大经,血气稽留不得行,故宿昔而成积矣”。因此,络病往往是诸多疾病发展的后期,如清代医家叶天士《临证指南医案》云“初病在经,久病入络,以经主气,络主血”;“初病在经在气,其久入络入血”,故对一些难治性、反复发作、长年不愈的疾病可以考虑从络病理论的角度论治。

## 2 肺间质纤维化的微循环改变

在肺间质纤维化的发生、发展过程中无不伴随着肺部毛细血管及局部微循环的改变。肺间质纤维化的早期表现为肺部炎性渗出、细胞水肿、毛细血管扩张充血、管壁增厚,但随着肺纤维化的发展,疾病后期以纤维化为主<sup>[4]</sup>,肺泡壁增厚、变形,大量纤维结缔组织增殖而收缩,毛细血管数量减少甚至闭锁。血管生成是组织损伤修复、愈合过程中一个重要的过程<sup>[5]</sup>。相关研究表明<sup>[6]</sup>,肺间质纤维化的发病过程可能与血管生成过少有关,特发性肺间质纤维化患者肺组织和血清中抑制血管生成的因子增加,肺泡血管明显减少。其实肺间质纤维化微循环的改变不仅包括局部微血管的改变,还包括肺部血流的变化,疾病早期由于炎性渗出、细胞水肿、毛细血管管壁增厚等因素导致肺部微循环障碍加剧。除此之外,有研究发现<sup>[7]</sup>,特发性肺间质纤维化患者肺纤溶系统的变化,是最终导致肺损伤发展为特发性肺间质纤维化的主要机制。

## 3 络病理论与肺间质纤维化微循环改变的联系

根据中医络病理论,人体肺部同样分布着丰富的细小络脉,类似于现代医学中肺部的微血管结构,这些络脉一部分起着气体交换、新陈代谢的作用,一部分起着濡养肺泡、黏膜、气管等肺部组织结构的作用,络脉、微血管的功能失调会直接影响肺的生理功能,同样肺泡及肺间质的病变亦会导致络脉、微血管的损伤。

尽管现代医学对肺间质纤维化的发病因素及机制还未完全揭示,但其发病无外内因与外因两大类:诸多慢性肺病引起的肺组织的长期损伤,如慢性阻塞性肺疾病、肺癌、肺结核等;外界一些化学、物理因素的长期接触对肺组织的破坏,如放射性物质、烟草、粉尘等。但无论内因、外因久而久之均会引起肺组织的炎症改变、渗出、细胞外基质沉积及纤维化的生成,同时导致肺部络脉的损伤、破坏,即《黄帝内经》所云“营卫之行涩,经络

时疏,故不能通”。中医将这些病理变化概括为痰、饮、毒、瘀、结等,肺纤维化是诸多肺部疾病的共同转归,其症状表现及发病特点同中医“肺痹”类似,如《素问》所言“病入舍于肺,名曰肺痹,发咳上气”;“肺痹者,烦满喘而呕”;“淫气喘息,痹聚在肺”。从肺纤维化的发展进程来看,肺部络脉、微血管的损伤几乎参与了每个病程阶段,从早期的充血、扩张到后期的减少、闭锁。

除了肺部络脉、微血管的损伤外,血的异常也是肺间质纤维化微循环改变的重要因素,而这主要体现在凝血-纤溶系统在肺间质纤维化中的变化,如《临证指南医案》云“初病在气,久必及血”。有研究认为<sup>[8]</sup>,特发性肺间质纤维化患者存在血液的高凝状态,而这种高凝状态即是凝血-纤溶系统失衡的表现,该状态的持续存在加上络脉细小、迂曲、血流缓慢的特点无疑会导致局部络脉、微血管中血栓的形成,进而加剧局部的微循环障碍,加速疾病进程,这种病理变化特点又与中医久病多瘀的观点高度相似。正如《叶氏医案存真》曰“久发、频发之恙,必伤及络,络乃聚血之所,久病必瘀闭。”

实际上络脉除了濡养周身腠理、组织结构以外,还起着津血互相渗注的作用<sup>[9]</sup>,正如《灵枢·血络论》所云“新饮而液渗于络,而未合和于血也,故血出而汁别焉;其不新饮者,身中有水,久则为肿”。这一经典论述与现代医学组织液生成与回流机制中的滤过-重吸收学说高度类似,肺部组织液生成与回流的动态平衡直接影响着肺部微循环的血流量,在组织液生成与回流机制中有大约 10% 的组织液进入毛细淋巴管回流入血,因此,一旦毛细淋巴管出现病变导致组织液回流受阻或者广泛分布在肺部的细小络脉(毛细血管)的通透性发生改变,就会导致肺脏微循环的改变,而肺间质纤维化中肺部微循环的改变恰恰体现了这一点,正如《灵枢·血络论》所云“阴阳相得合而为痹者,此为内溢于经,外注于络”。另外,关于现代解剖学中毛细淋巴管是否属于中医络脉的范畴亦值得进一步探究。

## 4 中医络病理论与肺纤维化的临床治疗

对于肺纤维化的临床治疗,现代医学主要以激素及免疫抑制剂治疗为主,2015 年美国胸科学会、欧洲呼吸学会、日本呼吸学会和拉丁美洲胸科学会对《基于循证医学证据的特发性肺纤维化诊治指南》进行修订,并建议酌情使用吡非尼酮或尼达尼布治疗特发性肺纤维化<sup>[10]</sup>,但其具体疗效还有

待临床中进一步分析研究。通过从中医络病理论探讨肺间质纤维化的微循环改变,进一步揭示了肺间质纤维化的中西医发病机理,肺络瘀阻、肺络损伤导致的肺部微循环改变贯穿着肺间质纤维化发生、发展的全过程,因此,修复损伤的微血管,恢复异常的微循环对肺泡炎性破坏及局部炎性渗出、改善细胞外基质沉积及纤维化程度有着重要的作用。

有学者根据中医络病理论对慢性难愈性创面提出了补虚、通络、解毒的治疗原则<sup>[8]</sup>,这证明了中医络病理论在临床中具有重要的指导意义。前期我们通过观察基于补虚化瘀通络法组方的补阳还五汤对肺纤维化大鼠血清羟脯氨酸(HYP)含量、肺系数及肺部病理形态学的影响,发现补阳还五汤可降低肺纤维化大鼠血清 HYP 含量以及肺系数,减轻了大鼠肺泡炎及肺纤维化程度,进而延缓了肺纤维化的进展<sup>[9]</sup>。肺间质纤维化往往是诸多肺部疾病的后期表现,中医认为,久病多瘀、久病多虚,且肺纤维化微循环改变与中医络病理论密切相关,因此,临床治疗肺间质纤维化时,在提高人体正气、改善机体修复功能的同时还要适当加用活血祛瘀、搜络剔邪以及淡渗利湿的中药,以全面改善肺纤维化患者异常的微循环状态。吴以岭教授在治疗络病方面也提出了“扶元起萎,养荣生肌,通畅络脉”<sup>[10]</sup>的学术观点。

综上所述,肺间质纤维化的微循环改变有其深厚的中医络病理论基础,肺络损伤-瘀阻-闭锁-减少的病理变化过程与肺间质纤维化的疾病进程密切相关,肺络及肺部微血管的功能失常直接导致了局部的微循环障碍,进而加快了疾病的进展。因此,这一基于中医络病理论,以修复损伤络脉、改善病灶

微循环为主的肺纤维化治疗原则,或许会成为今后临床中防治该病的一条有效途径。

## 参考文献

- [1] 吴以岭. 络病学 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2004.
- [2] 谭善忠, 刘成海, 张炜, 等. MMP-2/9 活性与 TIMP-1/2 蛋白表达在大鼠肺纤维化形成中的变化特点 [J]. 中西医结合学报, 2006, 4(4): 402-407.
- [3] HANUMEGOWDA C, FARKAS L, KOLB M. Angiogenesis in pulmonary fibrosis: too much or not enough? [J]. Chest, 2012, 142(1): 200-207.
- [4] COSGROVE GP, BROWN KK, SCHIEMANN WP, et al. Pigment epithelium-derived factor in idiopathic pulmonary fibrosis: a role in aberrant angiogenesis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(3): 242-251.
- [5] BAN C, WANG T, ZHANG S, et al. Fibrinolytic system related to pulmonary arterial pressure and lung function of patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Clin Respir J, 2017, 11(5): 640-647.
- [6] 陈颖, 代华平, 王辰, 等. 特发性肺纤维化患者蛋白 C 系统的研究 [J]. 首都医科大学学报, 2006, 27(1): 59-62.
- [7] RAGHU G, ROCHWERG B, ZHANG Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(2): e3-e19. doi: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
- [8] 阙华发, 王云飞, 邢捷, 等. 从络病论治慢性难愈性创面 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6(10): 995-999.
- [9] 王宣, 王丽娜, 杨学, 等. 补阳还五汤对肺纤维化大鼠血清 HYP 含量、肺系数及肺部病理形态学的影响 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(7): 1555-1558.

## Discussion on the Changes of Microcirculation in Pulmonary Interstitial Fibrosis Based on the Theory of Collateral Diseases

WANG Xuan<sup>1,2</sup>, LI Xia<sup>1</sup>

(1. Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 201203; 2. Graduate School, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine)

**ABSTRACT** Taking the theory of collateral diseases as the starting point, this article explored the internal relations between microcirculation changes in the lung and Chinese medicine theory of collateral diseases in the development process of pulmonary interstitial fibrosis through research on pathological changes of pulmonary interstitial fibrosis. The microcirculation changes in pulmonary interstitial fibrosis is closely related to the view of prolonged diseases involve collaterals in the theory of collateral diseases. The microcirculation changes in pulmonary interstitial fibrosis reflect some viewpoints of blood stasis and deficiency after long-time illness in Chinese medicine collateral diseases theory from modern pathology. The principle of prevention and treatment of pulmonary interstitial fibrosis can be determined from collateral diseases theory.

**Keywords** collateral diseases theory; pulmonary interstitial fibrosis; microcirculation; prolonged diseases involve collaterals

(收稿日期: 2017-11-02; 修回日期: 2017-12-15)

编辑: 黄 健