

从气虚痰阻探讨肺纤维化氧化应激机制

范锐¹, 张伟^{2*}

(1. 山东中医药大学中医学院, 山东省济南市长清区大学科技园大学路 4655 号, 250355; 2. 山东中医药大学附属医院)

摘要 以气虚痰阻为理论指导, 结合现代临床研究与实验研究, 对肺纤维化病理过程中出现的氧化应激机制进行分析和归纳, 认为氧化/抗氧化失衡是肺纤维化的重要病机之一。氧化作用可造成肺脏局部微环境微血管的损伤, 可归因于痰阻肺络造成肺络痹阻; 而抗氧化作用能够抵御氧化损伤, 与肺气的保卫作用有相似性。当气虚痰阻因素存在时, 易破坏体内氧化/抗氧化平衡, 导致肺纤维化的发生。基于此临床选用补气、化痰类中药治疗肺纤维化疾病可获良效。

关键词 肺纤维化; 气虚; 痰阻; 氧化应激

肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF) 是很多间质性肺疾病发展至终末阶段的病理表现, 以肺内胶原物质沉积、纤维组织增生为主要特征, 影像学或组织学表现为普通型间质性肺炎 (UIP)^[1]。肺纤维化可能的病因有遗传、吸烟、胃食管反流以及环境暴露等, 其发病机制尚未完全阐明, 但可能与肺部微环境的反复损伤与修复有关, 其中涉及氧化应激、炎症反应以及多种因子与通路, 如转化生长因子 β (TGF- β)、结缔组织生长因子 (CTGF)、基质金属蛋白酶 (MMPs) 等^[2]。近年来, 诸多学者从氧化应激角度研究肺纤维化的发病机制, 并取得了一定成果, 认为氧化应激在肺纤维化病理演变中参与肺组织的损伤与修复过程, 并发挥重要作用^[3]。

中医文献中无肺纤维化之病名, 但依据其症状表现、病理生理学变化等, 临床多参考“肺痹”“肺痿”论治^[4]。肺痿之名首见于《金匱要略·肺痿肺痛咳嗽上气脉证并治》, 其特点为“寸口脉数, 其人咳, 口中反有浊唾涎沫”, 肺痹之名首载于《黄帝内经》, 如《素问·痹论篇》曰“肺痹者, 烦满喘而呕”; 又如《素问·五脏生成篇》云“白脉之至也, 喘而浮, 上虚下实, 惊, 有积气在胸中, 喘而虚, 名曰肺痹, 寒热, 得之醉而使内也”。痰浊阻肺、肺气耗损是肺纤维化的重要中

医病机, 痰浊壅塞肺络, 肺失宣降, 肺气日渐损耗, 终至津气亏损, 肺失濡养, 肺叶枯萎^[5]。本文从痰浊阻肺、肺气耗损两方面出发, 探讨气虚痰阻在肺纤维化氧化应激机制中的作用。

1 气虚痰阻

1.1 气虚

气虚是人体过劳内伤或久病之后引起机体脏腑功能衰退的病理现象。在肺纤维化病程中, 肺叶焦枯, 失于濡养, 僵化固结, 津亏气耗, 症状表现为咳嗽气短、痰涎清稀, 肺功能表现为以限制性为主的通气功能障碍。《景岳全书·传忠录》曰“肺气虚则治节有不行。”范华等^[6]对有关肺气虚的研究进行总结分析, 认为肺气虚与免疫系统、内分泌系统、微量元素以及系统生物学之间均具有一定关联。肺主气司呼吸, 是气体交换的场所, 肺通过正常呼吸运动维持人体生命活动。肺气虚存在于肺纤维化病程中, 致肺脏抵御内外各种刺激因素的能力降低, 肺组织微损伤后修复功能异常, 肺本娇脏, 不耐寒热, 肺气虚时外感六淫或内生五邪更易侵袭肺脏, 导致痰浊内生, 痹阻肺络, 肺络痹阻, 则肺气更伤。

1.2 痰阻

痰阻责之于体内气机不畅, 水液输布障碍。肺纤维化病程中, 内源性和/或外源性的致病因素导致肺络损伤, 气机运行不畅, 且内生痰浊质黏如胶状, 停于胸膈肺络之中, 不易排出, 阻碍气血交换, 进而造成肺络损伤。徐志瑛^[7]认为, 肺纤维

基金项目: 国家自然科学基金 (81273704); 济南市科技计划 (201202029); “泰山学者”建设工程专项经费资助项目 (ts201712096)

* 通讯作者: nuxizhijia@126.com

化患者肺主气等功能减弱,加重痰瘀互结,致损肺络,无力排出肺中痰浊,故而发病。正如《丹溪心法》所言“凡痰之为患,为喘为咳,为呕为利,……不作脓者,皆痰注也。”肺为水之上源,肺纤维化病理过程中,肺宣发肃降功能受损,水液输布障碍,聚生痰浊,痹阻肺络,若肺气不足,无以祛痰外出,则其对肺组织微环境持续造成损伤,发为咳嗽、咯痰、憋喘等症。

1.3 气虚与痰阻的关系

如前所述,气虚与痰阻均是肺纤维化的病机之一,其中痰阻可归为各种刺激因素对肺部的损伤作用,气虚可归为肺脏自身抵御外邪或自我修复能力减退。肺纤维化病程中,痰瘀阻遏,壅塞肺络,肺之宣发肃降功能降低,阻碍肺的气机运行,久之肺气日损,而津液的正常代谢亦需要气的推动作用,肺纤维化患者肺气耗损,输布津液能力下降,故酿生痰浊,因此,肺气虚损可导致痰阻于肺,而痰阻日久亦可耗伤肺气。

2 氧化应激

2.1 氧化/抗氧化系统

氧化应激是指人体在各种有害因素刺激下产生具有氧化作用的自由基,如活性氧(ROS)类物质,包括超氧阴离子(O_2^-)、羟自由基($-OH$)和过氧化氢(H_2O_2)等,该类物质具有很强的氧化作用,易造成肺组织的氧化损伤^[8]。相应的人体亦存在抗氧化机制,发挥对活性氧自由基的清除作用,如锰离子超氧化物酶(Mn-SOD)、过氧化氢酶以及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等抗氧化相关蛋白酶的的表达,抵御氧化损伤^[9]。氧化应激通过其氧化作用调节多种生理生化反应,正常情况下,氧化/抗氧化系统需维持相对平衡,人体各项生理功能方得以正常运行^[10],正如《素问·生气通天论篇》曰“阴平阳秘,精神乃治,阴阳离决,精气乃绝”。我们认为,正常人体是一个阴阳和谐的复杂系统,很多生命活动均有正反两个方面,氧化与抗氧化两种作用如同阴阳两端,需保持平衡,若氧化作用相对亢盛,同时抗氧化作用相对不足,则会对人体产生相应损害。

2.2 氧化应激与肺纤维化

肺组织较其他器官更长时间暴露于氧气环境中,更容易受到氧化应激损伤,已有研究表明,氧化/抗氧化失衡是肺纤维化发病机制之一^[11]。Matsuzawa等^[12]观察43例特发性肺纤维化患者的血清氧化应激标志物水平,发现与对照组相比,特发性肺纤维

化患者血清氧化应激值显著增高,且与一氧化碳弥散(DLCO)呈负相关。钟长军等^[13]梳理氧化应激与肺纤维化之间的关系,从肺上皮细胞坏死、凋亡及上皮间质转化(EMT)等方面综合论述,认为氧化/抗氧化失衡引起的氧化应激反应,在肺纤维化疾病中具有进一步研究的价值。总之,氧化/抗氧化失衡是引起肺纤维化的重要发病机制。

3 气虚痰阻是肺纤维化氧化应激机制的关键环节

如前所述,气虚与痰阻均是肺纤维化的病机,痰为浊邪,易阻滞气机,引起肺部损伤,充足的肺气可以将痰浊驱除体外,肺气虚时祛痰作用减弱,浊邪害清,肺脏僵化固结,失去其轻盈灵动之性,发为肺纤维化。我们认为,气虚痰阻与氧化/抗氧化机制存在相似性,分而言之,氧化应激反应与痰浊痹阻均归属于浊邪损伤肺络,可引起肺部损伤,而抗氧化机制与肺气的驱邪作用均可抵御损伤因素。

3.1 气虚痰阻分标本

《景岳全书》言“标,末也;本,源也”,标和本是一个相对的概念,用以说明病变过程中的主次逻辑关系。肺纤维化总属本虚标实之证,基本病机为气虚痰阻,其中气虚为本,痰阻为标,痰阻肺络形成标实,肺气亏损形成本虚,痰阻与气虚相互影响,使肺纤维化程度日渐恶化。气虚无以推动痰浊排出体外,致使痰浊瘀积于肺络,肺络痹阻,肺宣发肃降功能减弱,肺叶枯萎,则气虚更甚。治疗肺纤维化时应明辨虚实,标本兼顾,针对病机,补气化痰当为肺纤维化治疗之大法。

3.2 气虚痰阻与氧化/抗氧化的关系

人体正常代谢过程中会产生活性氧(ROS)类物质,在肺气充足时不会产生氧化应激反应,氧化/抗氧化在一定范围内保持平衡。如若内外各种因素导致肺气耗损,则抗氧化能力降低,抵抗邪气能力下降,故浊邪易对肺脏产生侵犯、破坏等作用。《诸病源候论》曰“诸痰者,此由血脉壅塞,饮水结聚而不消散,故成痰也。”痰有生理之痰,亦有病理之痰,生理之痰为人体正常代谢产物,病理之痰可停积于肺脏,阻滞气机运行,如活性氧类物质(O_2^- 、 $-OH$ 、 H_2O_2 等),在正常生命活动中即可产生,不会对人体产生危害,而氧化/抗氧化失衡时,发生氧化应激反应损伤肺脏,大量炎症细胞聚集产生多种细胞因子、趋化因子,放大炎症反应,并促使TGF- β 、血小板生长因子(PDGF)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)聚集,进而产生纤维化作用。《素问·六节藏象论篇》曰“五气入鼻,

藏于心肺，上使五色修明，音声能彰，……气和而生，津液相成，神乃自生。”肺主一身之气，为生气之源，肺吸入自然界清气，与谷气相和而为宗气，贯血脉而充全身，发挥推动、温煦、防御等作用，如抗氧化机制，可在一定程度上对抗 ROS 产生的肺部损伤，然“邪之所凑，其气必虚”，肺气的推动与防御作用是有限的，痰浊痹阻肺络日久，可影响气机运行，ROS 损伤肺部微环境，肺宣发肃降功能受损，肺脏受到痰浊的破坏、侵犯，甚至为痰浊所用。张川峰等^[4]认为，肺气虚时一方面会使体内原本就存在的浊气、浊阴等物质发挥破坏、侵袭等作用；另一方面，气虚可以导致更多浊邪的产生，导致痰瘀生成，痰瘀互结。

4 补气化痰法治疗肺纤维化进展

根据肺纤维化气虚痰阻的病机，许多学者从气虚痰阻与氧化/抗氧化的关系入手，从补气、化痰两个方面论治肺纤维化，取得了很好的临床效果。目前已有研究证实，补气化痰类中药能改善肺纤维化患者氧化应激指标，保持氧化/抗氧化平衡状态^[3]。

4.1 补气法

黄芪是补气药的代表，归肺、脾两经，具有补肺气、固表气的作用，欧阳燕等^[4]通过实验研究发现，黄芪注射液能显著改善博来霉素 (BLM) 诱导肺纤维化小鼠体内血清丙二醛 (MDA)、NADPH 氧化酶 2/4 (NOX2/4) 等氧化应激指标的水平，证实黄芪可以减缓 BLM 诱导肺纤维化的形成，其机制可能与调节氧化/抗氧化平衡有关。人参可大补元气、回阳固脱、补益肺脾，罗敏等^[5]通过 BLM 诱导肺纤维化小鼠动物实验发现，人参总皂苷可以降低实验组小鼠 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 水平，降低肺系数 (肺质量 mg/体质量 g)，认为人参总皂苷可能通过增加机体抗氧化能力，减轻氧化损伤来减缓肺纤维化进程。有学者总结刘建秋多年临床经验，认为肺纤维化病机在于气阴虚损、痰瘀互结，并提出益气养阴、补气健脾的治法，临床选用黄芪、沙参、党参等药物辨证施治可获良效^[6]。

4.2 化痰法

朱雪等^[9]应用化痰类中药对 BLM 诱导肺纤维化大鼠进行研究发现，化痰药川贝母、白前、海藻、前胡对模型大鼠超氧化物歧化酶 (SOD) 有明显改善作用，其作用与吡非尼酮组比较无明显差异。田正鉴等^[20]认为，痰瘀胶结、痹阻肺络伴随肺纤维化的全过程，故临床常依据寒痰、热痰与燥

痰的不同，分别处以三子养亲汤、温胆汤加黄芩、竹茹、鱼腥草以及杏苏散等化痰行瘀，并以此为肺纤维化的最基本驱邪法。

4.3 间质肺纤饮

根据肺纤维化气虚痰阻的病理特点，我们自拟间质肺纤饮，取调气祛痰之法，对肺纤维化疾病辨证施治。该方由麻黄、苦杏仁、白果、桔梗、浙贝母、丹参、黄芩、川芎、地龙、甘草等药物组成，其中宣肺之麻黄、桔梗与降肺之苦杏仁、白果共奏调畅气机之效；浙贝母、丹参活血祛瘀，痰瘀同治；更添以虫类药地龙搜风通络，肺络通则气机畅，气机畅则痰瘀去，整方合药在肺纤维化症状控制方面疗效显著^[21]。

5 小结

肺纤维化是肺部多种疾病的最终转归，临床表现为反复咳嗽、憋喘等症状，其影像学及/或组织学病理表现为普通间质性肺炎，氧化/抗氧化失衡引起的氧化应激是肺纤维化的重要发病机制之一。现代医学并无特效药物逆转肺纤维化，而中医学可依据患者体质、疾病阶段，四诊合参，用“气虚痰阻”理论对肺纤维化病程中的氧化/抗氧化失衡加以阐释，临床上合理选用补气、化痰类中药，可延缓肺纤维化进程，改善咳嗽、憋喘以及呼吸困难等症状。

参考文献

- [1] 钟南山, 刘又宁. 呼吸病学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 633-636.
- [2] 陈永春, 王天秩. 特发性肺纤维化发病机制及治疗研究现状 [J]. 临床误诊误治, 2017, 30(8): 105-109.
- [3] 杨丽, 吕晓东, 刘勇明, 等. 中医药防治肺纤维化氧化应激作用机制研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(3): 297-301.
- [4] 贾新华, 陈宪海, 张兴彩, 等. 弥漫性间质性肺病中医辨证探析 [J]. 中医药学报, 2012, 40(5): 3-5.
- [5] 李佩, 张伟. 从气虚阐述肺纤维化的病机变化 [J]. 江苏中医药, 2014, 46(9): 12-13.
- [6] 范华, 韩金祥, 仇元斌, 等. 肺气虚证本质研究的回顾与分析 [J]. 中医学报, 2017, 32(4): 557-560.
- [7] 陈瑞琳, 裘生梁, 徐志瑛. 徐志瑛治疗特发性肺间质纤维化经验浅析 [J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(7): 484-485.
- [8] BISWAS SK, RAHMAN I. Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: the role of glutathione [J]. Mol Aspects Med, 2009, 30(1/2): 60-76.
- [9] WADSWORTH RM. Oxidative stress and the endothelium

- [[1]] . Exp Physiol, 2008, 93(1) : 155-157.
- [[0]] 王建枝, 钱睿哲. 病理生理学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 55.
- [[1]] 刘红栓, 李志军. 特发性肺纤维化发病机制和治疗的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(12) : 1774-1776.
- [[2]] MATSUZAWA Y, KAWASHIMA T, KUWABARA R, et al. Change in serum marker of oxidative stress in the progression of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2015, 32: 1-6. doi: 10. 1016/j. pupt. 2015. 03. 005.
- [[3]] 钟长军, 李琳, 李俊, 等. 氧化应激在特发性肺纤维化中的作用及其机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(2) : 169-172.
- [[4]] 张川锋, 王振兴, 杨昆, 等. 试论浊邪与肺纤维化疾病 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(4) : 438-440.
- [[5]] 杨丽, 吕晓东, 王斯涵, 等. 中医药抗氧化治疗肺纤维化研究概况 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(6) : 59-62.
- [[6]] 欧阳燕, 陈小容, 郑林鑫, 等. 黄芪通过抗氧化抑制博来霉素诱导的小鼠肺纤维化 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(7) : 1271-1277.
- [[7]] 罗敏, 舒磊, 李映莹, 等. 人参总皂苷在实验性肺纤维化小鼠中的抗氧化损伤作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(5) : 511-516.
- [[8]] 毛文丽, 李竹英. 刘建秋教授治疗特发性肺纤维化经验 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9) : 3182-3184.
- [[9]] 朱雪, 何荣, 王立娟, 等. 化痰类中药在博来霉素所致肺纤维化大鼠模型中抗氧化活性的比较 [J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(10) : 166-170.
- [[0]] 彭文苗, 叶朝阳, 田正鉴. 田正鉴治疗肺纤维化经验 [J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(11) : 35-37.
- [[1]] 黄丽娜, 张伟. 从毒损肺络辨治肺间质纤维化 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(5) : 1150-1151.

Discussion on Oxidative Stress Mechanism of Pulmonary Fibrosis from *Qi* Deficiency and Phlegm Obstruction FAN Rui¹, ZHANG Wei²

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250355; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Guided by the theory of *qi* deficiency and phlegm obstruction, combined with modern clinical and experimental studies, the mechanism of oxidative stress in the pathological process of pulmonary fibrosis was analyzed and summarized. It is considered that the imbalance between oxidation and antioxidation is one of the important pathogenesis of pulmonary fibrosis. In other words, oxidation can cause microvascular damage in local lung microenvironment, which can be attributed to phlegm obstruction of lung collaterals causing obstruction of lung collaterals; while antioxidant effect can resist oxidative damage, which is similar to the protective effect of lung *qi*. When the factors of *qi* deficiency and phlegm obstruction exist, it is easy to destroy the relationship between oxidation and antioxidation *in vivo*, resulting in the outcome of pulmonary fibrosis. Based on this, the clinical use of traditional Chinese medicine for invigorating *qi* and resolving phlegm in the treatment of pulmonary fibrosis can achieve good results.

Keywords pulmonary fibrosis; *qi* deficiency; phlegm obstruction; oxidative stress

(收稿日期: 2019-05-16; 修回日期: 2019-06-20)

编辑: 黄 健

(上接第 2078 页)

Expression of Common Rules of Acupoints Indication

ZHAO Jingsheng

(Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700)

ABSTRACT Indications and locations are the most basic attributes of acupoints, of which the indications often receive more attention. However, paying too much attention to the effectiveness of the indication and neglecting the location factors will lead to inefficient use of the ancient experience and errors in the interpretation and construction of the existing theoretical system. Aiming at such problems, the original acupuncture and acupoints related theory should be broken, and the ancient common rules of acupoints indication were re-recognized from a new perspective, and the acupuncture and acupoints related theory was reconstructed. In the form of expression, it is divided into two dimensions of horizontal and vertical. The horizontal is covered by “grouped acupoints” and body shape distribution. The vertical direction is corresponding with meridians and upper-lower points. The expression of horizontal and vertical scale is not limited to the physical shape, but is more inclined to scope of indications and nature; from the perspective of academic history before and after *Inner Canon of Yellow Emperor* (《黄帝内经》), it traces the origin and vague causes of this understanding to highlight the logic of ancient acupoint theory and construct conceptual theory system.

Keywords acupoint indication; acupoint location; grouped acupoints; meridians; *Inner Canon of Yellow Emperor* (《黄帝内经》); *A-B Classic of Acupuncture and Moxibustion* (《针灸甲乙经》)

(收稿日期: 2019-07-14; 修回日期: 2019-09-26)

编辑: 焦 爽