

· 思路与方法 ·

慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压的
中医发病机制及治疗思路

张 琼 樊长征 苗 青 樊茂蓉*

中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091

基金项目: 国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目; 北京中医药薪火传承“3+3”工程

* 通讯作者: fanmaorong1025@yahoo.cn, 13621077946

〔摘 要〕 肺部炎症浸润及炎症破坏是肺动脉重塑和肺血流动力学改变的主要因素之一, 可能为慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压的主要始动环节。认为慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压的中医发病机制为“瘀可化毒, 毒可致瘀, 互为因果, 交结凝滞”, 与肺部炎症损伤有着本质的联系, 而解毒祛瘀中药已证实有很好的抗炎作用。探讨中医药通过干预炎症反应治疗肺动脉高压的作用, 具有理论及实践意义。

〔关键词〕 肺动脉高压; 慢性阻塞性肺疾病; 治疗思路

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一组由异源性疾病和不同发病机制引起的以肺血管阻力进行性升高为特征的临床病理生理综合征。PH 是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)最常见的并发症, 肺动脉压力多为轻到中度升高, 既往研究认为^[1], 各种原因引起的缺氧造成 PH 及肺动脉重塑, 故将 COPD 继发 PH 称为缺氧性 PH, 但长期以来却未能找到防治 COPD 继发 PH 的有效方法。我们认为, COPD 继发 PH 的中医发病机制为“瘀可化毒, 毒可致瘀, 互为因果, 交结凝滞”, 而解毒祛瘀中药已证实有很好的抗炎作用, 以下就中医药通过干预炎症反应治疗 PH 的作用及其机制作一探讨。

1 COPD 继发 PH 的西医发病机制

近年来细胞生物学的发展促进了炎症与 PH 发病机制的相关研究。研究发现, 在 COPD 早期尚未出现缺氧的轻中度 COPD 就已出现肺动脉结构异常和功能改变, 提示缺氧并非 COPD 继发 PH 的始发因素^[2]。Tuder 等^[3]首次在 PH 患者的丛状病损动脉壁周围检测出 T、B 淋巴细胞, 巨噬细胞等炎症细胞浸润, 开启了对 PH 与免疫炎症反应相关性研究之门。张建全等^[4-5]对慢性支气管炎和肺气肿大鼠肺组织炎症和肺血管重构进行研究发现, 肌化动脉和平均肺动脉压的改变与支气管肺泡灌洗液炎症细胞气道浸润程度呈正相关, 与血氧分压(PaO₂)没有相关性, 表明肺部炎症浸润及炎症破坏是肺动脉重塑和肺血流动力学改变的主要因素之一, 可能为其

主要始动环节。实验中还发现, 肺小动脉管壁及周围有炎性细胞浸润, 管壁充血水肿, 管腔见炎细胞附壁, 证实慢性炎症在 COPD 早期肺血管重构中起到重要作用。总之, 肺部炎症浸润及炎症破坏是肺动脉重塑和肺血流动力学改变的主要因素之一, 可能为关键环节, 目前这一发病机制已成为国内外科、临床研究领域关注的焦点, 而及时的抗炎治疗可能是阻止和逆转 COPD 继发 PH 及肺血管重塑的有效措施和早期防治 COPD 的重要策略。

2 COPD 继发 PH 的中医发病机制

2.1 中医学“毒邪”与“瘀血”的致病理论

《说文解字》曰:“毒, 厚也, 害人之草, 往往而生, 从中从毒”, 故“毒”的本意是指毒草。《本草纲目·诸毒》提出, “毒”包括金石、草木、果菜、虫鱼、禽兽;《黄帝内经》首次提出了寒毒、热毒、湿毒、清毒、燥毒、大风苛毒的概念。纵观历代对“毒”的认识, 可见中医学中“毒”的含义非常广泛, 并有外毒与内毒之分^[6-7], 外毒即外感毒邪, 是指由外界入侵体内的各种毒邪, 如风、寒、湿、燥、热等; 内毒是指某些由内而生的毒, 如先天禀赋不足、后天失养或者因疾病导致脏腑功能失调产生的病理变化, 又成为致病毒邪作用于人体。瘀血是由于血运不畅而阻滞于脉道, 或血液不循常道而溢于脉外, 停聚于局部而形成的病理产物, 张仲景在《黄帝内经》理论的基础上, 立“瘀血”病名。瘀血的形成主要有以下 3 个方面: 一是气虚或气滞不能推动血行, 血寒则血液凝滞, 血热灼伤津液致血液黏稠等因素导致血液运行不畅而致血

瘀;二是各种外伤导致出血,气虚不能固摄或血热迫血妄行,以致血溢脉外,停积于体内,成为瘀血;三是污秽之血。

明清至民国时代,形成了比较系统的“瘀”、“毒”病因理论体系。王清任首次对因毒致瘀进行了阐述。《医林改错》云:“温毒在内烧炼其血,血受烧炼,其血必凝。”鲍相璈《验方新编》对“毒瘀”的致病特点进行了论述,如“毒瘀肝经,损坏内溃,吐血数发,势极多危。毒瘀心包络,更加凶险,不待时日”。近 50 年来,随着“血瘀证与活血化瘀理论”以及近年“毒邪学说”研究的不断深入,“瘀毒致病”理论不断受到重视,解毒活血治则在恶性肿瘤、病毒性肝炎、心血管疾病以及免疫性疾病的治疗过程中得到应用^[8-10]。

从现代医学角度,各种致病微生物均可认为是中医外毒的一部分。而 PH 患者血清中多种炎性介质如白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)、可溶性细胞黏附因子 1(ICAM-1)、可溶性血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)、基质金属蛋白酶 9 等^[11-12]的异常升高与肺动脉重塑及 PH 有密切关系,这些炎性介质均可视为中医内毒,是在 PH 发生发展中形成的“内生毒邪”。故认为“毒—瘀”是 COPD 继发 PH 的主要病因和关键病理机转。

2.2 “毒—瘀”是 COPD 继发 PH 的病机基础

COPD 的基本病机是外邪侵袭,日久肺脾肾三脏亏虚,痰浊、瘀血阻于肺络。现代研究已证实,慢性炎症中的各种炎性介质是外邪侵袭人体后产生的内生毒素,故在 PH 的整个发病环节中,内毒起到了至关重要的作用,它既是由瘀血(可兼有其他诸邪)日久不化转变所导致的“果”,更是蚀肌肺络、引发 PH 的关键之“因”。而毒的存在并不一定会引发 PH,“瘀毒致变”是一个由量变到质变的过程,瘀毒内蕴达到一定程度是发生质变的基础,正所谓“变从毒起,瘀从毒结”。在瘀毒转化过程中,痰、湿、浊、寒、热等日久不去,正衰邪盛,或瘀久化热、酝酿而生之“毒”,毒邪亦可蕴久成瘀,互为因果。“瘀”主要是血瘀,是贯穿于 PH 发展过程的中心环节,也是稳定期患者的基础病理状态。若瘀久化热、酿生毒邪,或从化毒,可致瘀毒内蕴,如迁延日久、失治误治,则正消邪长,一旦外因引动,蕴毒骤发,则蚀肌伤肉,进而毒瘀搏结、肺脉痹阻,导致肺血管阻力进行性增加并伴有不可逆的血管构型重塑,这是 PH 的主要病因和关键病理机转。因此,瘀可化毒,毒可致瘀,互为因果,交结凝滞,在 PH 发生发展过程中,瘀与毒

相互搏结而形成的瘀毒是一种常见的病理变化,是 PH 形成的主要病因和关键病理机转。

3 COPD 继发 PH 的中医治疗思路

3.1 活血化瘀中药抗炎作用的研究

肺部炎症是 PH 的主要始动环节,瘀毒是 PH 重要的病因病机,目前多项研究已经证实,解毒祛瘀中药具有很好的抗炎作用,能够减轻急性肺损伤的肺水肿,提高动脉 PaO₂,减少肺部中性粒细胞浸润。如红花具有活血通经、散瘀止痛的功效,红花黄色素(SY)是红花的主要有效部位^[13],具有明显的抗炎作用。研究表明^[14],SY 可以调节一氧化氮水平,清除自由基、保护细胞膜,还可降低冠心病患者血浆中 CRP、TNF- α 、IL-6 的水平。实验研究显示^[15],丹参酮 II_A、丹参酮 I 和丹参总酮能明显抑制炎症细胞增殖,隐丹参酮、丹参酮 II_A 和丹参总酮对 TNF- α 有明显抑制作用,丹参酮 II_A、隐丹参酮和姜黄素对 IL-1 β 有明显抑制作用,说明活血化瘀类中药可以通过改善内毒素致炎过程中的炎症因子变化,以及巨噬细胞的过度活化,从而达到抗炎作用。三七是经典的活血化瘀中药,能够对抗 5-羟色胺、缓激肽、组织胺等所致毛细血管通透性增强,并能够通过抑制炎症组织释放前列腺素等发挥抗炎作用^[16]。经络舒胶囊由丹参、三七、水飞蓟组成,有行滞通脉、活络止痛之功,对棉球肉芽肿的形成有明显的抑制作用,表明其对慢性炎症反应有抑制作用。综上所述,活血化瘀药物具有较好的抗炎作用^[17]。

3.2 清热解毒中药抗炎作用的研究

范文昌等^[18]观察到,具有清热解毒作用的 6 种中药(山芝麻、水杨梅、青天葵、火炭母、岗梅根、三角草)均能明显抑制小鼠耳廓肿胀及小鼠毛细血管通透性增高,广东土牛膝、蛇鳞草、金盏银盘能明显抑制二甲苯致小鼠耳廓肿胀,三丫苦、救必应、对醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高具有显著的抑制作用,证实清热解毒中药对渗出性炎症有抗炎作用。小儿退热解毒颗粒(由金银花、连翘、黄芩、石膏、板蓝根、牡丹皮、柴胡、玄参等组成)具有清热解毒、泻火退热等作用,实验研究证实,小儿退热解毒颗粒对 10% 蛋清所致大鼠足跖肿胀有较好的抑制作用,证明其有显著的抗炎作用^[19]。以上研究证实,清热解毒药物具有良好的抗炎作用。

3.3 清热解毒、活血化瘀是 COPD 继发 PH 的有效治则

尽管现代医学已经认识到炎症反应在 PH 的发病过程中具有重要意义,但目前尚缺乏理想的干预

措施,有关抗炎性细胞因子作为抑制肺血管重塑新的干预靶向受到普遍关注。我们认为,瘀与毒相互搏结而形成的瘀毒是一种常见的病理变化,是COPD继发PH的主要病因和关键病理机转。杨旭辉^[20]等研究证实,由水牛角、生地黄、牡丹皮、川芎、赤芍、莪术、连翘组成的具有清热解毒、凉血活血功效的中药复方,明显减轻了蛋清所致的大鼠足趾肿胀,同时显著抑制醋酸所致的小鼠腹腔毛细血管通透性增高,证明其有良好的抗炎作用。栀子有解热抗炎等药理作用,灯盏花具有活血祛瘀、通络止痛、改善微循环及降低血液黏度等作用,杨鸿等^[21]研究显示,清热解毒注射液(由栀子、灯盏花的有效成分研制而成的复方中药)能显著抑制大鼠急性炎症反应,可明显降低发热动物的体温,具有显著的解热抗炎作用。潘华新等^[22]利用细菌脂多糖建立炎症细胞模型,发现黄连素、黄芩苷、大黄素、丹参酮Ⅱ_A、三七总皂苷等清热或活血类中药有效成分均可抑制THP-1巨噬细胞受到炎症刺激后IL-1 β 和/或TNF- α 的释放,同时某些清热、活血中药有效成分既可抑制巨噬细胞泡沫化,又能抑制其分泌炎症细胞因子。由此可以推断,清热解毒、活血化瘀配伍中药具有明显的抗炎作用,而解毒祛瘀法可能为COPD继发PH的有效治则。

4 结语

现代研究表明,炎症可能为COPD继发PH的主要始动环节。我们认为,“毒一瘀”在其发病过程中有重要的作用,瘀毒可相互影响,合而为病,既是PH发病过程中的病理变化,又是PH的病因病机,在PH的发生、发展中发挥重要的作用。目前研究已经证实,解毒祛瘀中药具有明显的抗炎作用,基于上述研究结果,说明具有抗炎作用的解毒祛瘀中药可能成为中医药干预COPD继发PH的有效途径。但上述研究主要以动物实验研究为主,临床研究较少,长远来看,解毒祛瘀中药应用于临床治疗COPD继发PH有较大价值,其机制有待进一步探讨。

参考文献

- [1] Louis R. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): current concepts[J]. Rev Med Liege, 2001, 56(10): 689-695.
- [2] Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in COPD: old and new concepts[J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2000, 55(6): 445-449.
- [3] Tudor RM, Groves B, Badesch DB, et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension[J]. Am J Pathol, 1994, 144(2): 275-285.
- [4] 张建全, 钟小宁, 蒋明, 等. 慢性支气管炎、肺气肿时肺动脉高压与肺血管壁改建与炎症的关系[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(9): 1811-1815.
- [5] 张建全, 钟小宁, 蒋明, 等. 慢支、肺气肿并肺动脉高压的特征及其机制探讨[J]. 广西医科大学学报, 2006, 23(3): 375-378.
- [6] 王小玲, 张军平, 许颖智. 论毒邪理论在心系疾病中的运用[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(8): 2090-2093.
- [7] 沈涛. 关于毒邪及其辨治探讨[J]. 川北医学院学报, 2004, 19(2): 75-77.
- [8] 高月求, 陈建杰, 王灵台. 从毒邪论治慢性乙型肝炎的理论探讨和临床应用[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(3): 8-9.
- [9] 洪永敦, 詹鸿越, 吴兴波. 温阳活血解毒法治疗冠心病的探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(1): 112-114, 118.
- [10] 李超, 樊巧玲. 从“毒邪”论治恶性肿瘤[J]. 山西中医学院学报, 2002, 13(3): 134-135.
- [11] Aldenhoven M, Boelens JJ, de Koning TJ. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2008, 14(5): 485-498.
- [12] Yang Y, Zheng J, Zhou X, et al. Potential treatment of liver-related disorders with in vitro expanded human liver precursors[J]. Differentiation, 2007, 75(10): 928-938.
- [13] 金鸣, 高子淳, 李金荣, 等. 大孔树脂柱色谱法制备红花黄色素和羟基红花黄色素和羟基红花黄色素 A[J]. 中草药, 2004, 35(1): 25-28.
- [14] 林萍, 任谦. 红花黄色素对老年冠心病患者血脂和炎症因子影响的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(8): 652-653.
- [15] 张萃. 丹参酮Ⅱ_A等活血化瘀类中药抗内毒素作用的筛选[J]. 山西医科大学学报, 2010, 41(7): 621-623.
- [16] 姚茹冰, 赵智明, 蔡辉. 活血化瘀中药三七抗炎及免疫调节作用研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(6): 720-721.
- [17] 张永萍, 孔德明, 徐剑, 等. 经络舒胶囊对糖尿病大鼠活血化瘀及抗炎镇痛作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 172-174.
- [18] 范文昌, 梅全喜, 欧秀华, 等. 12种广东地产清热解毒药材的抗炎作用研究[J]. 药物研究, 2011, 20(8): 28-29.
- [19] 焦平, 钟振环, 王海燕, 等. 小儿退热解毒颗粒解热抗炎作用及急性毒性的实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(4): 179-180.
- [20] 杨旭辉, 肖春, 刘毅, 等. 凉血解毒活血颗粒抗炎作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 16(8): 113-114.
- [21] 杨鸿, 王永炎, 张文生, 等. 清热解毒注射液解热抗炎、活血化瘀作用研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(16): 1294-1295, 1304.
- [22] 潘华新, 王培训, 周联, 等. 清热、活血类中药有效成分对巨噬细胞泡沫细胞形成及分泌IL-1 β 、TNF- α 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(35): 4325-4329.

(收稿日期: 2012-08-10; 修回日期: 2012-10-19)

[编辑: 崔京艳]