

COPD 肺络微型癥瘕的分子病理学阐释

王玮 王琦 吴海斌 张永生 焦扬

【摘要】 结合中医络病、癥瘕、聚散理论,笔者认为慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的基本病机是微型癥瘕痹阻肺络,该假说与西医的气道重构具有一致性。在传统中医四诊的基础上,本文将现代分子生物学理论与 COPD 辨证分型相结合,揭示了肺络微型癥瘕的内涵,为 COPD 的临床辨证和个体化治疗提供新的参考依据,同时也为药物作用机制研究奠定基础。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 肺络; 微型癥瘕; 分子生物学; 气道重构

【中图分类号】 R256.14 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.08.011

The explanation of molecular pathology of micro-zhengjia in feiluo with COPD Wang Wei, Wang Qi, Wu Hai-bin, et al. Beijing University of Chinese medicine, Beijing 100029, China
Corresponding author: JIAO Yang, E-mail: yangjiao2013@sina.com

【Abstract】 Combined with the theories of collateral disease, abdominal mass and the theory of accumulating and dissipating in Chinese medicine, we consider that micro-zhengjia in feiluo is the basic pathogenesis in COPD, and the hypothesis has coherence with airway remodeling in Western medicine. On the basis of four diagnostic methods of TCM, we combine the theory of modern molecular biology with COPD syndrome differentiation to reveal the connotation of micro-zhengjia in feiluo. It not only provides the reference basis of syndrome differentiation and individual treatment of COPD, but also lays a foundation of study of mechanism of medicine.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Feiluo; Micro-zhengjia; Molecular biology; Airway remodeling

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以持续存在且呈进行性加重的气流受限为特征的疾病,与气道内慢性炎症反应增加相关^[1],其发病率高,严重危害人类健康,已经成为死亡的第 4 大病因^[2]。COPD 在中医属于“咳嗽”“喘病”“肺胀”等范畴。现代医学认为, COPD 的气流受限与 COPD 的主要病理特征——气道重构相关。随着络病理论的提出与丰富,笔者认为肺络微型癥瘕是 COPD 的基本病机,与气道重构有一致

性^[3]。因此,探讨肺络微型癥瘕的分子生物学内涵具有重要的临床意义。

1 肺络微型癥瘕与 COPD 气道重构

COPD 的病理改变^[4]存在于气道、肺实质和肺的血管系统,主要包括慢性炎症反应、病变部位反复损伤和修复导致气道壁结构改变、胶原含量增加及瘢痕组织形成,最终导致气道重塑,引起不可逆的固定性气道阻塞。在显微镜下可观察到 COPD 患者气道早期可见炎症细胞聚集,黏液分泌增多,基底膜增厚,进一步发展可见气道、血管平滑肌增生,细胞外基质异常沉积和管壁纤维化等。

经络是中医学的重要组成部分。络脉是经脉别出的分支,具有沟通表里经脉,贯通营卫气血,濡润滋养脏腑等生理功能。肺为多气多血之脏,其间络脉密布,因此肺络是气、血、津液重要的汇聚之处。肺络是实现肺生理功能的基础,也是外邪入侵

基金项目:国家自然科学基金(81473659);北京中医药大学校级自主课题(2015-JYB-XS180)

作者单位:100029 北京中医药大学[王玮(博士研究生)];北京中医药大学东方医院呼吸病科(王琦、吴海斌、张永生、焦扬)

作者简介:王玮(1987-),女,2014 级在读博士研究生。研究方向:肺系疑难病诊疗研究。E-mail:357912695@qq.com

通讯作者:焦扬(1963-),女,博士,主任医师,教授,博士生导师。研究方向:肺系疑难病诊疗研究。E-mail: yangjiao2013@sina.com

的道路和传变的途径。肺络一旦受邪,肺失宣肃、百脉失朝、气血津液不能正常输布,痰湿、瘀血、热毒等内生,而络脉细小狭窄,使得入络之邪易入难出、郁积停滞、气机升降失常,痼聚久积成形,痼积痹阻肺络。通过显微镜可见“假物成形”“有形可征”的特征,但肉眼难以见到,因此将其称为“微型痼痕”。

综合中医的络病、痼痕、聚散理论,COPD 气道重构的基本病机^[3,5]可概括为:肺病日久不愈,肺络失养,正气耗伤,推动无力,津凝成痰、血滞成瘀,痰瘀交阻,稽留肺络,胶结难解,痹阻肺络,聚散失衡,痼聚由生,久而成痼,损伤肺脏。肺之气络、血络中气、血、津液运行受阻,诸邪壅塞,气还肺间,肺气虚满,肺失宣降、百脉失朝、水道失调,从而产生咳嗽、咯痰、喘息、气促、胸部膨满,甚至唇甲紫绀、心悸、浮肿等症状。每遇急性加重时,病位由气络至血络逐渐深入,进一步加重病情^[6]。

2 肺络微型痼痕的结构基础

笔者在前期的临床^[7]及动物实验^[8]都已经验证气道重构与肺络微型痼痕具有相关性。从络病理论^[9]的角度认识,肺络微型痼痕的结构基础也是气道重构的生物学结构基础,这不仅指功能上相互协作的器官、组织等宏观功能实体,还包括细胞、亚细胞结构等微观功能实体,以及细胞外基质、细胞因子、相应的信号通路等。

2.1 外邪入侵,肺失宣降,耗伤正气

吸烟是 COPD 最主要的危险因素^[1],其他有害气体或颗粒也能增加 COPD 的发病率^[1,10]。因其含有丙烯醛、过氧化氢、活性氧及臭氧等多种氧化物,正常情况下,氧化剂与抗氧化剂(如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶和维生素 E、维生素 C、胆红素和谷胱甘肽等)在体内呈动态平衡,一旦吸入有害气体或颗粒过多,抗氧化物不能抗衡,则会产生氧化应激,刺激气道上皮细胞,降低黏膜功能及内皮细胞黏附性,溶解肺泡 II 型细胞,减弱上皮细胞及成纤维细胞的修复,最终损伤气道和肺实质^[11]。结构细胞和功能细胞的改变可导致肺的通气功能障碍。

中医将吸烟、职业粉尘等有害气体或颗粒统称为外邪。COPD 患者表现之一是慢性咳嗽。肺为华盖,不耐寒热,外邪入侵,首先犯肺,宣降失常,发为咳嗽。肺病日久及子,伤及脾土;金不生水,肾水得

伐,发为咳嗽,病情缠绵不愈。《医学心悟》:“肺体属金,譬若钟然,钟非叩不鸣,风寒暑湿燥火六淫之邪,自外击之则鸣,劳欲情志,饮食炙搏之火自内攻之则亦鸣。”有的患者无明显咳嗽,早期仅有劳力性呼吸困难,病情逐渐发展,在日常生活中易感气短、乏力,甚至动则喘甚,或不动亦喘。这是由外邪入侵伤肺,耗伤肺气,开合不利,气失所主,呼吸失司而发为气急、气短、喘息。《证治准绳·喘》:“肺虚则少气而喘”。根据五行生克规律,肺病日久,子病及母,脾气亏虚,而出现“乏力”;母病及子,肾气亦虚,纳气不能,表现为“动则喘或不动亦喘”。《医贯·喘》:“喘出于肾气上奔,乃气不归元也”。

上述过程是外邪侵袭人体,首伤于肺,正气渐耗,导致肺脾肾三脏亏虚,而气虚则贯穿于该病的始终,是 COPD 的发病之本。

2.2 络脉失养

机体氧化—抗氧化平衡被打破,气道上皮细胞受损,释放炎症趋化因子,激活中性粒细胞,中性粒细胞释放蛋白酶、氧化代谢产物,联合淋巴细胞、巨噬细胞等以及白介素-8、白介素-1、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等细胞因子,产生慢性炎症反应。这种慢性炎症反应包括对肺实质的损伤和破坏肺内正常的损伤修复机制,分别造成肺气肿和小气道纤维化,进而出现进行性加重的气流受限,促进 COPD 的发生发展。

肺络是指行于肺系的别络、孙络、浮络的总称,能渗灌津液气血,并输布于全身,是实现肺生理功能的基础;同样,肺络本身的营养,亦有赖于机体气血阴阳平衡输注。外邪入侵,肺失宣肃,百脉失朝,气机升降失常,气血津液失运,停于肺络,络失通畅,渗灌不能,络脉失养,痰、瘀、热、毒等内邪丛生,痹阻肺络,久积成形。叶天士《临证指南医案·积聚篇》强调“初为气结在经,久则血伤入络”,从而揭示了络病由浅入深、由气及血的演变规律。

肺络失养是 COPD 发生的关键阶段,病理产物形成的基础,慢性炎症实际上反应了肺络失养的状态。

2.3 津凝痰结

慢性炎症可致大气道上皮杯状细胞广泛化生和黏膜下支气管腺肥大,小气道杯状细胞增生、化生及黏蛋白分泌增多而出现黏液高分泌状态。中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)是目前已知的最强有力的促黏液分泌因子,占有促黏

液生成和分泌的机制的 75%^[12]。通过表皮生长因子受体信号通路诱导 MUC5AC 基因表达等信号途径以及一些细胞因子、炎症介质和 NE 等因素的协同作用产生黏液高分泌效应^[13]。过度分泌的黏液可改变气道微环境,为气道内的病毒、细菌等微生物黏附、定殖、生长提供良好的条件,损伤黏液纤毛清除功能,导致气道内感染的不易控制,而感染及其后续炎症产物又进一步引起黏液高分泌,形成恶性循环^[14]。

患者痰量多、色白、质稀或呈泡沫状等表现,中医认为是由肺虚不能布津,脾虚不能传输,肾虚不能蒸化,导致津凝痰结。《素问·经脉别论篇》:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行。”可见津液代谢与肺、脾、肾等关系密切。若肺脾肾三脏功能失调,则会出现痰浊停滞,这与 COPD 气道黏液高分泌在形成机理和临床表现上都具有一定的相关性。

2.4 瘀血停滞

转化生长因子和白细胞介素-1 能够促进气道平滑肌细胞分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF); 表皮生长因子、血小板源性生长因子、胰岛素样生长因子-1、成纤维细胞生长因子等都能够上调 VEGF mRNA 的表达^[15]。肺血管内皮细胞是肺血管内皮-肺泡上皮屏障的重要组成部分,与 COPD 有着重要的关系。其凋亡不仅与 VEGF 有关,炎症细胞、炎症因子和氧化物之间相互反应也干扰其调控基因的表达^[16]。血管内皮细胞受到刺激后能够分泌多种丝裂原和生长因子,促使自身及平滑肌细胞增生、肥大,导致肺小动脉管径狭窄,管壁增厚,最终使血流减慢,组织缺氧,加重局部炎症反应,使气流阻塞进一步加重。

中医认为患者口唇紫绀、舌质瘀暗是气虚无以推动,血流不畅,停滞为瘀所致,该病机也与上述病理过程及临床表现基本一致。《医学正传》载:“津液稠黏,为痰为饮,积久渗入脉中,血为之浊”。由此可见,痰和瘀互为因果,相互转化,共同促进 COPD 发生发展。

2.5 络毒蕴结

多种细胞因子如白介素-8、白介素-1、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等能促进细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的沉积。TGF- β 是迄今

为止发现的最强促进细胞外基质沉积的细胞因子,可通过 TGF- β /smad 等信号通路上调成分基因的转录与翻译,还可减少基质金属蛋白酶 (matrix metalloprotein, MMPs)、增加金属蛋白酶组织抑制因子 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs) 的合成与分泌而干扰 MMP/TIMP 的平衡,从而使 ECM 成分改变及过度沉积^[17]。ECM 的成分改变主要包括胶原、弹性蛋白、层黏连蛋白和蛋白多糖增多;过度沉积可导致气道内结缔组织增加,形成气道重构,降低气道弹性,增加气流阻塞。

上述过程相当于痰、瘀等病理产物阻塞络脉,久积成化毒,蕴结肺络,形成癥瘕。叶天士认为:“久发频发之恙,必伤及络。络乃聚血之所,久病必瘀。”“经年累月,外邪留着,气血皆伤,其化为败瘀凝痰,混处经络……多年气衰,延至废弃沉痼”。络毒蕴结是络病机制中多重病理产物积聚的结果,又是造成进一步损害的原因,反映了细胞、组织等多个层次的变化,是疾病的晚期阶段,具体体现其细胞、组织形态学的不可逆转的变化。

3 结语

综上所述,在 COPD 气道重构的形成过程中,各种细胞因子、蛋白酶、炎症细胞、结构细胞及细胞外基质之间的关系与肺络微型癥瘕的发生有着共同的生物学结构基础。抓住疾病发生的中心环节——微型癥瘕痹阻肺络,就是抓住矛盾的主要方面。因此,“肺络微型癥瘕”病机假说的提出,为了解 COPD 的本质、提高辨证治疗的水平及研究药物作用机制都有着现实意义。

参 考 文 献

- [1] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2015) [EB/OL]. [2015-7-25]. <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
- [2] World Health Organization. The world health report 2000 - Health systems: improving performance [EB/OL]. [2015-7-25]. <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>. 2000.
- [3] 王琦,吴海斌,张永生,等. “肺络微型癥瘕”与 COPD 气道重构的相关性探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(2): 130-133.
- [4] Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2004, 364 (9435): 709-721.
- [5] 白晓旭,王琦,张永生,等. 慢性阻塞性肺疾病的肺络癥、瘕、聚、散理论[J]. 中医杂志, 2012, 53(20): 1717-1719.
- [6] 王玮,王琦. AECOPD 的气络、血络理论[J]. 光明中医, 2015,

- 30(1):4-6.
- [7] 白晓旭,王琦,吴海斌,等. 益气消癥方对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能和血流变的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015,30(12):4257-4260.
- [8] 白晓旭,焦扬,王琦,等. 益气消癥方对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠 MMP-9 和 TIMP-1 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014,29(6):1974-1977.
- [9] 李岩,赵雁,黄启福,等. 中医络病的现代认识[J]. 北京中医药大学学报,2002,25(3):1-5.
- [10] 周玉民,王辰,姚婉贞,等. 职业接触粉尘和烟雾对慢性阻塞性肺疾病及呼吸道症状的影响[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2009,8(1):6-10.
- [11] Peter J. Barnes. Oxidative Stress in COPD. Studies on Respiratory Disorders[M]. New Jersey:Humana Press,2014:115-129.
- [12] Naiki Y, Michelsen KS, Zhang W, et al. Transforming growth factor beta differentially inhibits Mgo88-dependant, but not TRAM- and TRIF-dependant, Lipopolysaccharide-induced TLR4 signaling[J]. J Biol Chem,2005,280(7):5491-5495.
- [13] Lu W, Zheng JP Zheng. The function of mucins in the COPD airway[J]. Current Respiratory Care Reports, 2013, 2(3): 155-166.
- [14] Rogers DF. Physiology of airway mucus secretion and pathophysiology of hypersecretion [J]. Respir Care, 2007, 52(9):1134-1146.
- [15] Wen FQ, Liu X, Manda W, et al. Th2 cytokine-enhanced and TGF-BETA enhanced vascular endothelial growth factor production by cultured human airway smooth muscle cells attenuated by IFN-gamma and corticosteroids [J]. J Allergy Clin Immunol,2003,111(6):1307-1318.
- [16] Demedts IK, Demoor T, Bracke KR, et al. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema [J]. Respir Res, 2006,7(1):53.
- [17] Lapperre TS, Willems LN, Timens W, et al. Small airways dysfunction and neutrophilic inflammation in bronchial biopsies and BAL in COPD[J]. Chest,2007,131(1):53-59.

(收稿日期:2016-05-16)

(本文编辑:董历华)