

肺间质纤维化瘀血证微观探讨

孟丽红 姜良铎 张晓梅

【摘要】 肺间质纤维化是呼吸系统的难治性疾病,临床发现肺间质纤维化患者存在显著的瘀血证,瘀血闭阻肺中络脉是肺间质纤维化发病的重要病机。现代研究证实肺微血管变化和凝血纤溶系统失衡是肺纤维化血瘀证的微观病理基础。本文拟从中西医角度探讨肺间质纤维化瘀血证的产生机理及微观病变,旨在为临床治疗肺间质纤维化提出一个新的思路。

【关键词】 肺间质纤维化; 瘀血; 肺微血管变化; 凝血纤溶系统失衡

【中图分类号】 R256.1 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.10.010

Microscopic study of blood stasis syndrome of pulmonary interstitial fibrosis MENG Lihong, JIANG Liangduo, ZHANG Xiaomei. Beijing University of Chinese Medicine, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding author: ZHANG Xiaomei, E-mail: Zhangxim6767@sina.com

【Abstract】 Pulmonary interstitial fibrosis is a refractory disease of the respiratory system. It is found that there is a significant blood stasis syndrome in patients with pulmonary fibrosis, blood stasis obstructs the collaterals of the lung is an important pathogenesis of pulmonary fibrosis. Modern studies have proved that the changes of pulmonary microvasculature and imbalance of coagulation and fibrinolysis system are the microscopic pathological basis of blood stasis syndrome in pulmonary fibrosis. This article intends to discuss the pathogenesis and microscopic pathological changes of blood stasis syndrome in pulmonary interstitial fibrosis from the angle of traditional Chinese medicine and western medicine, in order to put forward a new train of thought for clinical treatment of pulmonary interstitial fibrosis.

【Key words】 Pulmonary fibrosis; Blood stasis; Pulmonary microvascular change; Imbalance of coagulation and fibrinolysis system

肺间质纤维化是以慢性炎症损伤及肺间质过度纤维沉积为特征的病变,是呼吸系统的难治病。早期病理特点主要以弥漫性肺泡炎为主,晚期则表现为大量成纤维细胞病理性增生以及基质胶原过度沉积,损伤过度修复,最终发展为肺间质纤维化。临床中发现,肺间质纤维化患者存在显著的瘀血证,现代研究已经证实,肺微血管变化及凝血纤溶系统异常在肺间质纤维化过程中普遍存在,故认为

肺微血管变化以及凝血纤溶系统失衡是肺间质纤维化的微观基础。本文探讨了肺微血管变化与凝血纤溶系统失常对肺间质纤维化进展的影响,旨在为肺间质纤维化的诊疗提供新的思路。

1 肺间质纤维化瘀血证产生的基础

《血证论》云“瘀血乘肺,咳逆喘促”,瘀血是肺间质纤维化的重要病理因素,贯穿于疾病的始终,其致病机制主要是瘀血停滞肺络,影响肺宣发肃降功能,使得肺络中气血津液难以上荣肺脏,以致肺体失养,气机失用;或瘀血停滞日久,化热生毒,导致肺气阴两虚,发展为肺纤维化。瘀血既是肺间质纤维化的病理产物,又是本病的重要病理因素。王立娟等^[1]认为肺间质纤维化过程中,瘀血为热毒、痰浊、水饮等标实中之根本,其他病理产物均可在瘀血的基础上产生,而各种因素亦均可导致瘀血的

基金项目:国家自然科学基金(81273696)

作者单位:100070 北京中医药大学第二临床医学院[孟丽红(博士研究生)];北京中医药大学东方医院呼吸热病科(姜良铎、张晓梅)

作者简介:孟丽红(1989-),女,2016级在读博士研究生。研究方向:中医药治疗呼吸系统疾病。E-mail:menglh806@qq.com

通信作者:张晓梅(1966-),女,博士,主任医师,博士生导师。研究方向:中医药治疗呼吸系统疾病。E-mail:Zhangxim6767@sina.com

产生。舒燕萍等^[2]认为本病病性为本虚标实,肺气亏虚为本,瘀血痹阻为标,气滞血瘀、肺络痹阻是肺纤维化的重要发病机制。

肺间质纤维化中瘀血产生的原因多样,寒、热、痰、虚等均可导致瘀血产生,痹阻肺络。尤在泾《金匱要略心典·肺痿肺癰咳嗽上气病脉症治》说“盖肺为娇脏,热则气灼,故不用而痿;冷则气沮,故亦不用而痿也”,肺间质纤维化的病机多为“肺热叶焦”或“肺气虚冷”。若外感热邪、燥邪或内生火热之邪,均可灼伤肺络,或煎熬肺中阴血、耗伤肺阴,导致血液溢出脉外或黏稠运行不畅,停滞为瘀。若寒邪袭肺,血液遇冷则凝滞不行,停于肺络而成瘀血。若肺脾肾功能不调,机体水液代谢失常,化生痰浊,而肺为“贮痰之器”,痰浊最易停留肺中,阻滞气机,气滞血瘀,最终变为痰瘀互阻凝结肺络。气虚无力运血而成瘀;阴虚火旺,煎熬血液可致瘀;阳虚寒凝,血行不畅亦可化瘀,总之脏腑气血阴阳等亏虚均可导致瘀血产生。

肺主气司呼吸,朝百脉,肺中脉络丛生,除了全身大血管外,肺脏本身也散布着许多细小络脉,临床许多医家根据肺间质纤维化病位主要在肺间质,病变主要累及血管、淋巴管,并结合患者干咳少痰等临床症状,将其归属为“肺络病”,指出其病位在肺中络脉。络脉是运行输布全身营卫气血津液的重要通路,肺间质纤维化早期,瘀血痹阻肺络,影响肺宣发肃降、主气主水等功能;日久脉中气血不能上荣,肺体失养,逐渐发展为气阴两虚。姜良铎等^[3]根据临床经验发现反复感受外邪或环境毒邪、以及肺肾两虚是肺间质纤维化的主要原因,而痰瘀深伏凝结络脉、肺络痹阻则是发病的关键。刘旻等^[4]认为邪伏肺络是特发性肺纤维化的病因,瘀血则既是疾病过程中的病理产物,也是疾病加重的重要原因。刘创等^[5]认为肺纤维化的病机为“肺虚络瘀”,痰瘀互结、伏于肺络贯穿于疾病始终。

叶天士提出“初病在经,久病入络”,肺纤维化是各种肺系疾病发展到后期的一种转归。肺间质纤维化病程日久,痰瘀互结痹阻肺络,损伤各级支气管、肺泡及肺毛细血管网功能,引起肺通气和换气障碍,造成缺氧,发生低氧血症,导致机体出现咳嗽咳痰、喘息胸闷、呼吸困难等症状,以及爪甲青紫、口唇紫暗、舌见瘀斑等瘀血征象,这与西医所说肺损伤纤维化修复过度,导致肺顺应性下降所引起的肺功能障碍相符合。

2 肺间质纤维化瘀血证的微观基础

2.1 肺微血管内皮细胞的结构变化

正常的肺组织发生损伤后会有暂时的新生血管形成,但这是受到严格调控的,一旦失去控制,必然导致组织异常修复。近年研究发现肺间质纤维化损伤部位的微血管数量明显增多,肺微血管的过度生成、炎性反应以及纤维化修复三者是并行的。Keane 等^[6]及 Voelkel 等^[7]认为血管生成是炎症发生、组织修复的中心环节,肺纤维化过程中,微血管内皮细胞的激活可以使循环中的白细胞进入炎症病灶,从而加重炎症反应,慢性炎症中受累组织代谢所需的能量,也必须由新生的血管提供。肺纤维化动物模型早期,观察到肺中炎性反应发生的同时出现肺微血管内皮损伤及血管内皮细胞增生,血管内皮由抗黏附、抗凝、舒张表型转变为促黏附、促凝、收缩表型,继而发生微血管内皮细胞的迁移和增殖^[8-9]。电镜下观察发现博来霉素诱导的肺间质纤维化大鼠肺组织中出现微血管内皮细胞坏死,基底膜肿胀、断裂、细胞外基质、纤维过度沉积,微小血管新生以及肺泡结构破坏等病理变化^[10]。

2.2 细胞因子变化

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管生成过程中的关键调控蛋白,主要通过与受体结合发挥作用。少量的 VEGF 表达能够维持血管的完整性;病理状态下,过表达的 VEGF 能抑制血管内皮细胞凋亡,促进其增殖、迁移及分化,促进体内血管新生,增加血管通透性,增加肺组织异常修复及细胞外基质沉积,从而导致肺间质纤维化进展。有实验发现肺纤维化大鼠肺中 VEGF 及其受体表达显著增加,而抑制肺微血管内皮细胞迁移、新生血管形成、下调 VEGF 及其受体表达,能够显著缓解肺肺炎和纤维化^[11-13]。此外,国内外许多研究证实,VEGF 介导的信号传导能够激活 PI3K/Akt、P38MAPK、TGF- β /ALK 等多条信号通路,刺激炎症因子大量释放,增加炎性细胞浸润,促进上皮间充质转化及成纤维细胞增殖分化,并促进胶原合成及细胞外基质沉积,导致肺间质纤维化加重^[14-17]。

2.3 凝血—纤溶系统失衡

当前研究表明凝血系统的异常激活和持续的纤维蛋白沉积是造成肺间质纤维化的重要原因,肺间质纤维化患者血液常呈现高凝状态^[18-19]。肺泡

上皮细胞损伤后,组织因子被激活,细胞表面抗原刺激介导炎症反应,释放 IL-4、TNF- α 等大量炎症介质,外源性及内源性凝血途径先后被激活,促使纤维细胞增加、纤维蛋白沉积及凝血酶大量合成,进而出现持续的凝血状态^[20]。此外,凝血酶可以通过蛋白水解激活成纤维细胞表面活化的凝血蛋白酶受体-1,并介导其产生结缔组织生长因子以促进纤维化的发展。凝血系统激活的同时,血浆中的抗凝和纤维蛋白溶解活动启动,纤溶酶原激活物(plasminogen activator, PA)将纤溶酶原激活为纤溶酶,启动纤溶蛋白溶解系统。纤维蛋白的溶解减少了其在细胞外基质的沉积,减轻肺间质纤维化的发展。纤溶酶原激活物抑制因子-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)通过抑制 PA 的活性来抑制纤溶系统,减少纤维蛋白胶原的降解,加重肺间质纤维化,而抑制 PAI-1 表达,能够减轻肺的炎症反应,改善纤溶系统抑制,发挥抗纤维化作用^[21]。蛋白 C(protein C, PC)抗凝系统在凝血中发挥着重要作用,主要调节血栓形成及限制炎症应答。肺间质纤维化过程中,IL-1 β 、TNF- α 等大量炎症因子释放,使血栓调节蛋白和内皮细胞 PC 受体表达下调,减少 PC 的激活和血栓调节蛋白的表达,PC 抗凝系统受到抑制,导致患者血液处于高凝状态^[22]。

3 小结

瘀血证贯穿于肺间质纤维化发病的始终,并与痰浊、正虚等互相作用,共同促进疾病的进展。肺间质纤维化中,肺微血管异常增生,导致炎症反应加重、纤维修复过度;凝血纤溶系统失衡,导致患者血液处于高凝状态,进一步加重纤维化。因此,临床治疗肺纤维化过程中,根据其痰瘀深伏凝络病机,结合微观角度下肺微血管的异常变化和凝血纤溶系统失衡,运用中医辨证论治的方法治疗肺间质纤维化,往往具有显著的优势。

参 考 文 献

- [1] 王立娟,贾新华.肺纤维化从瘀论治探析[J].天津中医药大学学报,2012,31(4):200-201.
- [2] 舒燕萍,丁兆辉.浅论从瘀论治肺间质纤维化[J].江西中医药,2013,(11):12-13.
- [3] 姜良铎,张晓梅,肖培新.特发性肺间质纤维化的病因病机探讨[J].中华中医药杂志,2008,(11):984-986.
- [4] 刘旻,赵启亮,刘贵颖,等.从“邪伏肺络、因瘀致虚”析特发性肺纤维化[J].世界中医药,2016,11(8):1559-1561.
- [5] 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.
- [6] Keane M P, Strieter R M, Rd L J, et al. Inflammation and angiogenesis in fibrotic lung disease. [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2006, 27(6):589-599.
- [7] Voelkel N F, Douglas I S, Nicolls M. Angiogenesis in Chronic Lung Disease[J]. Chest, 2007, 131(3):874-879.
- [8] Richeldi L, Du B R, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. [J]. New England Journal of Medicine, 2014, 370(22):2071.
- [9] 颜林枫,南海燕,崔光彬,等.肺微血管内皮细胞表型改变与博来霉素所致大鼠肺纤维化的关系[J].医学争鸣,2008,(16):1458-1461.
- [10] 王晨,王紫娟,张晓梅,等.肺纤方提取物对肺间质纤维化大鼠血管新生的影响[J].北京中医药大学学报,2017,40(1):36-40.
- [11] 刘哲,张晓梅,秦慧慧,等.肺纤方对肺间质纤维化大鼠 VEGF 及 VEGFR1、VEGFR2 基因表达的影响[J].北京中医药大学学报,2014,(11):753-757.
- [12] 刘哲,张晓梅,秦慧慧,等.肺纤方提取物干预肺纤维化大鼠及肺微血管内皮细胞体外培养研究[J].北京中医药大学学报,2014,38(4):233-252.
- [13] 王晨,王紫娟,张晓梅,等.肺纤方提取物对肺间质纤维化大鼠血管新生的影响[J].北京中医药大学学报,2017,40(1):36-40.
- [14] Gyori D, Chessa T, Hawkins P, et al. Class (I) Phosphoinositide 3-Kinases in the Tumor Microenvironment[J]. Cancers, 2017, 9(3):24.
- [15] Nimlamool W, Andrews R M, Falk M M. Connexin43 phosphorylation by PKC and MAPK signals VEGF-mediated gap junction internalization[J]. Mol Biol Cell, 2015, 26(15):2755-2768.
- [16] Molkenin J D, Bugg D, Ghearing N, et al. Fibroblast-Specific Genetic Manipulation of p38 MAPK in vivo Reveals its Central Regulatory Role in Fibrosis[J]. Circulation, 2017, 136(6):549-561.
- [17] Mishra A, Stueckle T A, Mercer R R, et al. Identification of TGF-beta receptor-1 as a key regulator of carbon nanotube-induced fibrogenesis[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 309(8):L821-L833.
- [18] 朱玉龙,张建,朱玉虎,等.肺间质纤维化患者血流变、凝血功能变化与中医证型相关性分析[J].时珍国医国药,2013,24(2):493-494.
- [19] 韩昆鹏,潘文森.特发性肺纤维化的发病机制及凝血指标与肺功能关系的研究[J].贵州医药,2014,38(12):1070-1072.
- [20] Malouf MA, Hopkins P, Snell G, et al. An investigator-driven study of everolimus in surgical lung biopsy confirmed idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respiratory, 2011, 16(3):776-783.
- [21] 刘哲,张晓梅,秦慧慧,等.肺纤方提取物对肺间质纤维化大鼠 VCAM-1、PAI-1 mRNA 的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(7):107-110.
- [22] 李蕾,王培昌.蛋白 C 抗凝系统及生物学作用最新研究进展[J].四川医学,2012,33(9):1685-1687.

(收稿日期:2017-04-20)

(本文编辑:禹佳)