基于“痰瘀阻络”病机观论治特发性肺纤维化

上海中医药大学附属龙华医院肺病科 薛鸿浩 陆城华 张惠勇\*

摘要：特发性肺纤维化发病率逐年增高，缺乏有效治疗手段，中医学者采用活血化痰通络法治疗该病取得一定的临床疗效，从中医病位、病机、西医病因、影像、组织病理、实验动物模型研究等角度探讨“痰瘀阻络”病机在IPF中的科学性。

关键词：特发性肺纤维化 痰瘀阻络 病机

特发性肺纤维化( idiopathic pulmonary fibrosis，IPF)是一种慢性炎症性间质性肺疾病，以普通型间质性肺炎( usual interstitial pneumonia，UIP)为特征性病理改变且病因不明。流行病学研究显示，IPF发病率呈不断上升趋势，3年内急性恶化发生率为20.7%。［1］由于临床缺乏有效的药物和治疗手段［2］，IPF从诊断到死亡的中位生存期为2-3年［3］。吡啡尼酮虽可延缓肺纤维化病人的肺功能下降，但也无法逆转其自然病程［4］［5］。近十年来，中医学者从痰瘀论治特发性肺纤维化显示出良好的前景，我们通过临床实践亦认为“痰瘀阻络”是该病基本病机，阐述如下：

1.IPF病位在于肺络

络病首见于《内经》，《伤寒杂病论》中亦有记载，兴起于明清时期，尤以叶天士提出“久病入络”观点后，迅速发展。络脉呈网络状分布，遍布于脏腑、肌肤、腠理，在人体气血津液的代谢和脏腑组织的濡养中起桥梁和枢纽作用。当代络病大家吴以岭教授认为络脉可分为两类，即运行经气的无形之气络和运行血液的有形之血络，肺络亦分为肺之气络与肺之血络。  
 肺主气，司呼吸，《素问·五藏生成》说：“诸气者，皆属于肺。”肺主气包括主呼吸之气和主一身之气两个方面。肺主呼吸之气，是指肺是气体交换的场所，通过肺的呼吸作用，不断吸进清气，排出浊气，吐故纳新，如《素问·阴阳应象大论》说：“天气通于肺。”肺主一身之气，肺之气络运行经气，外合皮毛，气络运行经气于外以温分肉、肥腠理、司开合、御外邪，运行经气于内则滋润脏腑。肺之气络正常，机体与外界环境之间的气体得以交换，经气流畅，以维持人体的生命活动。

肺朝百脉，主治节，《素问·经脉别论》云“脉气流经，经气归于肺，肺朝百脉，输精于皮毛。毛脉合精，行气于府。府精神明，留于四藏，气归于权衡。”肺朝百脉是指肺具有助心行血于周身血脉的生理功能，全身血液都要经脉管到达肺脏，经肺的呼吸进行[气体交换](http://www.so.com/s?q=%E6%B0%94%E4%BD%93%E4%BA%A4%E6%8D%A2&ie=utf-8&src=internal_wenda_recommend_textn)，而后输布于全身。血络载血液，诸脉之血流经于肺之血络，肺之血络通畅，才能维持肺脏正常的气体交换。

关于特发性肺纤维化中医归属，目前中医学者众说纷纭，但以“肺痹”、“肺痿”居多，龙华医院吴银根教授，在自己多年临床经验的基础上，提出本病属于中医络病范畴，归属为“肺痹”较为合适。［6］《素问·玉机真脏论》曰：“风寒客于人，使之毫毛毕直，皮肤闭而为热……弗治，病入舍于肺，名曰肺痹，发咳上气。”《素问·痹论》曰：“五脏皆有所合，病久而不去者，内舍于其合也。……皮痹不己，复感于邪，内舍于肺，所谓痹者，各以其时重感于风寒湿之气也。”邪气入内，客于肺络，则络中气血、津液运行输布受阻，形成痰浊瘀血病理产物，痹阻于肺络。在临床上，咳嗽、咯痰、气喘、胸闷是痰邪阻滞肺之气络的表现；而口唇紫绀、肢体浮肿、舌质紫暗、脉滑涩等是瘀血阻滞肺之血络的表现。

2.痰瘀是IPF主要病理因素

痰乃津液代谢异常所形成的病理产物，有广义、 狭义之分。狭义之痰指支气管黏膜遭受病理性刺激后所产生的分泌物, 易被人们感官觉察，视之可见，触之可及或闻之有声。广义之痰指体内津液不循常道，逐渐积聚而成的痰,停积于脏腑组织和器官中，成为一种有害的病理产物而导致各种的病证。人体津液代谢主要涉及肺、脾、肾三脏。其中又以肺脏最为重要，肺主宣发肃降,通调水道，对水液的输布、运行、排泄起着疏通和调节的作用。外邪袭肺，导致肺气虚或肺气壅塞, 失于宣发和肃降, 通调水道功能失常而不能布津,痰邪内生。痰邪留于体内，随气升降，无处不到，流注气道，影响吐故纳新呼吸功能，从而出现咳嗽、咳痰、气喘症状；肺之气络受阻，经气在体内输布不畅，出现脏腑、经络、皮毛失养，机体痿弱不用。

凡离经之血积存体内，或血行不畅，阻滞于经脉及脏腑内的血液，均称为瘀血。心主血脉，心脏的搏动是血液运行的基本动力，而血液的运行又依赖于气的推动，随着气的运动而运行至全身。由于肺主一身之气，血液的运行必须依赖于肺气的敷布和调节，《医学真传•气血》云：“人之一身，皆气血之所循行。气非血不和，血非气不运。”血瘀可外滞形体，内停脏腑，形成脏腑经络阻滞性病理损害。瘀血留滞肺之血络，影响肺朝百脉功能，一方面导致气血交换障碍，另一方面血液运行阻滞，轻者可见舌质暗红，重者可见唇甲紫绀、面色晦暗、肢体浮肿等改变。

痰瘀互结，阻滞肺络是特发性肺纤维化的基本病机。痰、瘀既是特发性肺纤维化主要的病理产物，也是病情加重的主要因素，两者同属阴邪, 互为因果, 相互影响。痰邪胶凝，其性滑利，渗透于血液中则可随血流动，影响血液正常的运行，以致瘀血形成。瘀血内停，阻滞气机，津液输布失调，凝聚成痰。正如巢元方在《诸病源候论》中提出“诸痰者，此由血脉壅塞，饮水结聚而不消散，故能痰也”。痰性黏腻，病势缠绵难愈,痰瘀互结，气血逆乱，病情更趋复杂，治疗困难。痰浊和瘀血有形之邪，阻碍精气输布，并化生毒邪，耗伤正气，循环往复，致使疾病迁延恶化，故朱丹溪提出了“痰挟瘀血，遂成窠囊”之说。

3.从IPF病理探究痰瘀病机

IPF病理表现以肺泡壁细胞浸润、增厚、间质纤维化为特点。镜检示肺组织结构变形，肺泡表面细胞肿胀，肺泡壁增厚，内有灶性出血及成纤维细胞增殖。肺泡腔及肺间质炎症细胞浸润，肺间质水肿，随后细长成纤维细胞和大量胶原纤维出现，部分间质腔几乎完全纤维化。晚期肺泡数量明显减少、变形、闭锁或残留裂隙状不规则形态。细支气管代偿、扩张成蜂窝肺。受累肺脏由于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[7]。

细胞外基质增生与IPF关系密切。细胞外基质主要包括胶原蛋白、弹性蛋白、粘连糖蛋白和蛋白多糖等，这些成分相互混合交织，在肺纤维化病变逐渐发展的过程中，各胶原蛋白分子之间的交联增多，胶原纤维互相融合，胶原沉积，增生。细胞外基质沉积，肺组织牵拉结构改变，淋巴回流受阻，出现肺泡表面细胞肿胀，肺间质水肿的病理改变。湿聚为水，积水成饮，饮凝成痰，痰随气升降流行，内而脏腑，外而筋骨皮肉，泛滥横溢，无处不到，阻碍经脉气血运行，阻滞气机升降出入，影响水液代谢。由此可见，细胞外基质具有痰邪泛滥横溢、阻碍经脉气血特征，引起水液代谢失调的特征。肺脏由于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，血行不畅；且IPF患者处于慢性缺氧状态，导致红细胞增多，血行迟滞，表现为“瘀”的特征。肺泡壁灶性出血，亦是瘀血之离经之血表现。

4.从IPF影像学改变探究痰瘀病机

肺间质是疏松结缔组织，位于气管与血管的周围，纤维网状结构。增厚的支气管周围间质、小叶间隔、小叶内间质及周围组织的炎症在HRCT上表现为弥漫分布的磨玻璃影、网状影、蜂窝影，病灶位于两肺下叶居多，且与脏层胸膜相连[7]。肺络承载着气血津液运行、渗灌濡养组织的功能，维持肺脏的网络结构。由此可见，特发性肺纤维化病位在于肺络。

外邪侵袭肺络，留而不去，气血不行，津液输布失常，痰饮内停，瘀血内生，经气流动不利，血液运行迟缓，络脉迂曲，管壁增厚变硬，失去正常的结构和功能。在HRCT上则可见增粗交错的间质即为磨玻璃影和网格影，随着病情发展，出现蜂窝影。痰瘀均属阴邪,具有趋下特征，因此HRCT显示病灶分布以下肺为主，且临近胸膜。痰瘀互结，胶着难解，病势缠绵，在HRCT影像上表现为肺部网格蜂窝样病灶难以吸收。

5.从IPF发病机理探究痰瘀病机

关于IPF的发病机制，曾经提出多种假说，其中炎症反应是IPF发病和病情进展的核心因素之一[8]。大量研究显示，在应用博莱霉素制造肺纤维化模型中,可见大量炎症细胞及炎症因子浸润，主要包括肺巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞及TNF-α、TGF-β[9] [10]。炎症因子调节肺成纤维细胞的活性，引起肺成纤维细胞增生活跃、胶原蛋白合成增加，导致细胞外基质过度沉积、肺结构重塑、肺间质纤维化。吴秀艳等进行痰浊阻肺证本质研究，结果显示，在痰邪致病过程中,巨噬细胞的形态和功能变化, TNF-α和NO、粘附分子CD11a、CD11b、CD18、CD54、CD62L及核转录因子-κB、环氧合酶-2的高表达，在痰证形成和致病中发挥重要作用[11]。由此可见，中医痰邪具有炎症反应的特征，是特发性肺纤维化的重要致病因素之一。

凝血系统的异常亦参与了特发性肺纤维化疾病进程。IPF患者存在凝血酶活性升高及凝血-纤溶活性不平衡，凝血酶通过凝血酶受体-１(PAR-1)的蛋白水解作用诱导人肺成纤维细胞产生结缔组织生长因子(CTGF), CTGF是纤维母细胞丝裂原、趋化因子和结缔组织沉积的启动子,可介导TGF-β1潜在的促纤维化作用，引起局部成纤维细胞附着及胶原蛋白沉积，导致肺纤维化［12］［13］。瘀血形成的主要表现形式是血液黏稠度增高和血小板凝集，凝血酶活性升高，凝血-纤溶系统紊乱，由此可见，瘀血在特发性肺纤维化疾病发生发展中起关键作用。

6.从IPF动物模型探讨痰瘀病机

在动物实验中，采用化痰法或活血化瘀法干预IPF动物模型，具有减轻纤维化动物模型肺组织纤维化作用，“以方测证”，痰瘀之邪是特发性肺纤维化的重要病理因素。张宗学等进行化痰药物干预肺纤维化大鼠纤维生成机制的研究［14］，结果显示化痰药物可以降低肺纤维化大鼠肺组织TRPV1、PPARγ、TGF-β1、VEGF含量，表现出不同程度的抗纤维生成作用。其作用机制可能是纠正了抗纤维化和致纤维化之间的平衡紊乱，降低促纤维化因子的释放；减轻肺血管内皮细胞损伤，并抑制成纤维细胞的增生，控制其向肌成纤维细胞的转化，减少肺间质的胶原沉积。盛丽[15]等进行水蛭、地龙抗实验性小鼠肺纤维化作用的研究，结果显示采用博莱霉素制造小鼠肺纤维模型肺组织明显充血、瘀血，早期肺组织增大，后期肺组织缩小,即出现了早期的肺泡炎及后期的纤维化改变，基本上符合中医的血瘀肺络的病理改变。水蛭及地龙在不同程度上减轻了肺泡炎症及纤维化改变，尤其是在晚期肺纤维化形成阶段明显好于模型对照组，降低肺组织胶原的含量，起到了减轻肺纤维化的作用。

7、围绕痰瘀中心病理环节，指导临床实践

痰瘀阻络是特发性肺纤维化的基本病机，痰、瘀既是肺纤维化主要的病理产物，也是病情加重的主要因素，贯穿于病变全程。故IPF的治疗在扶正固本的基础上应注重化痰散结、活血通络,既针对痰瘀交阻的基本病理环节,也可防止痰瘀进一步化生毒邪，耗伤正气，起到截断扭转的作用。纪燕等采用益气豁痰逐瘀法治疗气虚血瘀型特发性肺纤维化[16]，王紫娟等采用肺纤方治疗肺肾亏虚、痰瘀阻络型特发性肺纤维化[17]，均围绕痰瘀核心病机，进行中医辨证施治，在改善患者症状，增加运动耐量，提高生活质量，延缓肺功能下降等方面具有一定优势。

龙华医院肺病科自上世纪60年代始，在邵长荣教授带领下从事肺纤维化的临床科研工作，认为特发性肺纤维化初期，外邪犯肺，入里伤络，耗气伤津，邪实本虚；中期病情发展，子盗母气，病及于脾，痰瘀痹阻，多属虚实夹杂；后期病及于肾、心，气虚及阳，或阴阳两虚，渐成危候，痰瘀痹阻肺络贯穿始终。在治疗上提倡分期治疗，早期、中期益气养阴为主，药物常选用南沙参、北沙参、黄芪、党参、麦冬、生地、百合、当归、玉竹、元参、蜂蜜等。晚期补肾为主，药物常选用补骨脂、川断、当归、胡桃肉、熟地、甘草、菟丝子、覆盆子、女贞子。活血化瘀、化痰散结贯穿治疗全程，活血化瘀药物常用丹参、赤芍、当归、桃仁、红花、三棱、莪术、郁金等，化痰散结常用夏枯草、海藻、昆布、海浮石、牡蛎、山慈菇等[18]。从而使得正气得充，痰瘀得化，肺主气、主宣发肃降、朝百脉生理功能改善，肺络流利，气血津液运行恢复正常，临床症状缓解。

参考文献

[1] King TE, Jr., Pardo A, Selman M (2011) Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet 378: 1949-1961.

[2] Xu M, Deng B, Chow YL, Zhao ZZ, Hu B (2007) Effects of curcumin in treatment of experimental pulmonary fibrosis: a comparison with hydrocortisone. J Ethnopharmacol 112: 292-299.

[3] Collard HR, King TE, Jr., Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, et al. (2003) Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 168: 538-542.

[4] Lota HK, Wells AU (2013) The evolving pharmacotherapy of pulmonary fibrosis. Expert Opin Pharmacother 14: 79-89.

[5] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, et al. (2011) Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 377: 1760-1769.

[6] 吴银根，张天嵩.络病理论指导肺纤维化中医证治探析［J］.中医药学刊,2005,23(1)：15-20.

[7] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, et al. (2011) An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 183: 788-824.

[8][Balestro E](javascript:void(0);)，[Calabrese F](javascript:void(0);)，[Turato G](javascript:void(0);), et al. Immune Inflammation and Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. [PLoS One,2016,11(5)](javascript:void(0);):e0154516

[9]金晓光，代华平，庞宝森，等.（2009）博来霉素致大鼠肺纤维化模型肺组织的动态病理变化及其发生机制. 中国病理生理杂志25( 4): 708- 714.

[10]张伟，韩佳，朱雪，等.活血药对肺纤维化大鼠肺组织TNF-α和IL-8 表达的影响. 中国中医药科技，2015，22(4):373-380.

[11] 吴秀艳. 从痰浊阻肺大鼠模型初探痰邪致病机理[D].湖北中医学院,2005.

[12] Dawes KE， Gray AJ， Laurent GT． Thrombin stimulates fibroblast chemotaxis and replication［J］.Eur J Cell Sci， 2007, 61:126-130.  
[13]Chambers RC,Dabbagh K,McAnulty RJ.Thrombin stimulates fibroblast procollagen production via proteolytic activation of protease-activated receptor［J］.Bio-chem J， 2008,333:121-127.

[14]张宗学. 化痰药干预肺纤维化大鼠纤维生成机制的研究[D].山东中医药大学,2016.

[15] 盛丽,姚岚,王丽,马智.水蛭、地龙抗实验性小鼠肺纤维化作用的研究[J].中医研究,2006(02):15-17.

[16] 纪燕. 中医益气豁痰逐瘀法治疗气虚血瘀型特发性肺纤维化的随机对照临床研究[D].成都中医药大学,2015.

[17] 王紫娟. 肺纤方治疗IPF肺肾亏虚痰瘀阻络证患者CT评分及生活质量观察[D].北京中医药大学,2017.

[18]薛鸿浩,张惠勇.邵长荣治疗间质性肺病经验[J].中医药导报，2017，23（18）：45-47.