

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2021.22.002

基于痰瘀相关理论探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重的高凝状态

黄丽娜, 汪伟, 高峰✉

中国中医科学院望京医院, 北京市朝阳区望京中环南路6号, 100102

[摘要] 基于痰瘀相关理论, 认为高凝状态作为慢性阻塞性肺疾病急性加重过程中的一种病理表现, 其病机本质为痰瘀互结, 总以痰为要, 疾病早期以痰浊内阻为主, 随着疾病进展逐渐影响血液运行, 导致血行不畅、停而为瘀, 痰瘀相互影响, 共同推进病情进展。故在临床治疗中应重视清化痰浊之关键, 以解决高凝状态产生之本, 同时灵活配伍活血化瘀药, 以直达病所。如此痰瘀同治可更好地缓解患者临床症状, 降低血栓性疾病的发生。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重; 痰瘀互结; 高凝状态

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种严重危害人类健康的以气流受限持续存在为特征的可防治的常见病、多发病, 预计至 2060 年全球每年将有超过 540 万人死于 COPD 及其合并疾病^[1]。慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是导致 COPD 患者死亡的重要原因。AECOPD 中长期缺氧与反复感染等因素加剧血管内皮损伤, 导致凝血纤溶系统紊乱及血小板聚集, 加重血液高凝, 极易并发心脑血管、肺动脉、下肢深静脉等多部位血栓形成, 明显增加致残率和病死率^[2]。中医学多将高凝状态归为“血瘀证”范畴, 从“瘀”进行认识与治疗, 但我们认为在 AECOPD 过程中持续存在的痰浊也是其病理本质。基于痰瘀相关理论, 认为痰瘀互结是 AECOPD 高凝状态的重要病机, 临床应重视痰瘀同治, 标本兼治, 提高疗效。

1 痰瘀关系

《灵枢·邪客》云:“营气者, 泌其津液, 注之于脉, 化以为血。”痰由津化, 瘀从血生, 津与血同源异类, 皆由水谷精微所化生, 注入脉中则为

血, 渗于脉外、布于组织间隙中则为津。生理上, 津血皆具营养及濡润机体的作用。病理上, 气运失司, 津血运行失常, 或气虚无力推动津血运行, 易停而为痰瘀; 或气滞使津液凝聚成痰, 从而使血行不畅生瘀。

痰瘀既成则相互影响。朱震亨首次明确提出了痰瘀互结的观点, 于《丹溪心法》中指出:“自郁成积, 自积成痰, 痰挟瘀血, 遂成窠囊”^[3]。痰阻气机妨碍血行可生瘀; 痰浊郁久, 或素体阳盛, 或阴虚内热, 致痰热蕴肺, 热邪煎灼阴血, 使血液黏稠而致瘀; 同时热迫血行, 离经之血可变而为瘀。《血证论》有述“血积既久, 亦能化为痰水”“内有瘀血, 则阻碍气道, 不得升降, 气壅则水壅, 水壅即为痰饮”, 瘀阻脉络或血溢脉外, 皆可加重气滞, 致津聚为痰。

2 痰瘀互结是 AECOPD 高凝状态的重要病机

2.1 痰是 AECOPD 主要致病因素和病理产物

中医学常将 AECOPD 归于“肺胀”“喘证”等范畴, 目前多以“肺胀”为主^[4]。肺胀病名首见于《黄帝内经》。《灵枢·胀论》曰:“肺胀者, 虚满而喘咳。”其病位在肺, 涉及心、脾、肾等脏, 病机本质为本虚标实, 以标实为主。稳定期多因外感六淫, 本虚不足以鼓邪外出, 致邪气阻肺, 失于宣降, 肺气上逆, 进展为急性加重期。在构成

基金项目:中国中医科学院望京医院院级科研课题(WJYY2020-20)

✉ 通讯作者:hln1207@126.com

AECOPD 的证素之中痰居首位^[5], 痰热郁肺、痰浊壅肺是其最常见的中医证候^[6], 可见痰是 AECOPD 的主要致病因素和病理产物。

脾为生痰之源, 肺为贮痰之器, 肾为生痰之本, AECOPD 中肺、脾、肾等脏腑功能失调是生痰之关键。《医方集解》述“肺为水之上源”, 肺失通调, 水道不利, 清阳不升, 浊阴不降, 输化无权, 水湿浸渍, 津液不归正化, 则聚生痰浊而储肺, 加之素有痰蕴于内, 日久而成“伏邪”, 每遇外邪引动, 则阻遏气道, 致肺气不利, 共同推动病情进展。痰浊内蕴是 AECOPD 反复发生的重要内因, 痰蕴于肺, 肺失宣降, 卫外不固, 外邪极易入侵。外邪入侵, 与痰浊相合, 胶着难去, 故临床中咯痰是最常见的症状。痰浊阻于气道易于化热, 热邪之煎灼更使痰浊黏滞, 痰热胶结进一步加重病情, 临床常可见咯黄痰、或黏稠难咯, 洩黄或便干等症状。现代医学认为 COPD 是一种慢性炎症性疾病, 外源或内源性物质侵及气道时, 气道上皮受损, 释放中性粒细胞、淋巴细胞等各类炎性介质和细胞因子到达靶部位, 以清除有害物质, 各类慢性炎性反应因子直接或间接作用于气道杯状细胞及黏膜下腺细胞引起气道黏液高分泌^[7]。目前研究认为, 气道炎症及黏液高分泌的急剧进展是 AECOPD 的核心病理机制, 是影响疗效和预后的关键环节, 这种病理状态在中医学属“痰”之范畴^[8]。

2.2 瘀是 AECOPD 重要病理因素之一

肺朝百脉、主治节, 同时司呼吸, 主一身之气, 助宗气以贯心行血, 对人体血液运行起调控作用。若肺气不畅或不足, 可使血行滞涩而生瘀; 若感受寒邪, 寒主凝滞, 气血阻滞, 凝而成瘀; 若感受热邪, 火热炽盛, 煎熬津血而为瘀。

在 AECOPD 中瘀的形成除以上因素外, 与痰浊关系更为密切^[9]。有形或无形之痰皆可阻滞气机, 导致血行不畅而成瘀, 《重订广温病论·清凉法》云: “因伏火郁蒸血液, 血被煎熬而成瘀”。痰浊日久蕴而化热, 一则邪热入血, 煎灼血液而成瘀; 二则邪热灼津, 津液亏耗, 不能载血运行, 导致血瘀。《诸病源候论·诸痰候》曰: “诸痰者, 此由血脉壅塞, 饮水结聚而不消散, 故成痰也。”瘀血形成之后, 阻滞气机, 影响津液输布, 成为痰浊形成的一种原因, 痰瘀相互影响, 共同推进病情进展。

2.3 痰瘀互结与 AECOPD 高凝状态的关系

AECOPD 过程中缺氧、全身炎症反应、卧床等

因素加剧血管内皮损伤, 凝血及纤溶系统紊乱、血小板聚集, 从而加重血液高凝状态。现代医学所言血液高凝状态与中医学血瘀证有诸多相似之处。血瘀证患者常常出现微小血管循环障碍、血流动力学改变、血液凝固性升高、血小板活性增加等病理变化, 与高凝状态的病理特点相符, 故中医学多将高凝状态归于“血瘀证”范畴^[10]。但高凝状态是 AECOPD 进展过程中继发的病理改变, 应全面、整体认识 AECOPD 高凝状态, 不仅聚焦于高凝状态对应的“血瘀证”, 更应重视 AECOPD 总“以痰为要”的病机本质, 从痰瘀关系深入认识该状态病机演变。

《症因脉治·喘证论》谓: “肺胀之因, 内有郁结, 先伤肺气, 外复感邪, 肺气不得发泄, 则肺胀作矣。”在 AECOPD 初期以肺之气津功能失调为主, 导致气运失司, 津停生痰, 此时亦存在血运失常而致血瘀之征, 但总以痰浊内阻为主, 随着疾病进展, 痰瘀相互影响, 逐渐由痰及瘀, 涉及血分, 血瘀渐成, 痰瘀相互影响共同致病, 如《丹溪心法·咳嗽》述: “肺胀而嗽, 或左或右不得眠, 此痰挟瘀血碍气而病”。有研究发现, AECOPD 早期以外寒里饮、痰浊阻肺、痰热郁肺证为主, 随着患者病程逐渐变长, 后期出现痰瘀阻肺证^[11], 正所谓“久病入络”“久病必瘀”, 可见在 AECOPD 高凝状态中痰是瘀的初期阶段, 瘀是痰的进一步发展, 二者既是病理产物, 又是诱病因素, 互为因果, 相互转化。

3 从痰瘀防治 AECOPD 高凝状态

临床中 AECOPD 高凝状态尚未达到应用抗栓治疗的指征, 目前慢性阻塞性肺疾病全球倡议(The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 及 AECOPD 诊治中国专家共识^[12-13]仅推荐对卧床、红细胞增多症或脱水的 AECOPD 患者考虑使用抗凝治疗以预防血栓形成。传统抗凝药物的不良反应与新型抗凝药物的可及性、价格等因素制约了其临床应用, 导致目前对 AECOPD 高凝状态防治不足, 缺乏截断病势的安全有效方法^[14]。近年来中医药在 AECOPD 高凝状态治疗中发挥了一定优势, 临床中应重视痰瘀同治, 注重清化痰浊之关键, 以达治痰防瘀之效, 同时灵活配伍活血化瘀药, 直达病所, 如此痰瘀同治提高疗效, 更好地缓解患者临床症状, 降低血栓性疾病的发生率。

3.1 重视治痰之本

研究^[9]显示,在 AECOPD 治疗中化痰药使用频率最高。中医化痰法不仅具有抑制气道黏液高分泌、调节氧化抗氧化平衡及调节免疫等作用,亦具有直接调控血流动力学的功效^[15]。研究发现,中药化痰类复方具有降低血液黏稠度、抑制血小板活性、降低 D-二聚体表达等作用^[16-17]。在 AECOPD 高凝状态的治疗中应着眼于 AECOPD 病机所在,重视应用化痰方药,解决高凝状态产生之根本,达到治病求本的目的。临床中治疗 AECOPD 痰证之方药皆可辨证加减用于高凝状态的治疗,如麻杏石甘汤、三子养亲汤、清热化痰丸、二陈汤等。此外痰之所成,本于正虚,与肺、脾、肾功能失调关系密切,如《医学从众录·痰饮》所云:“痰之本,水也,源于肾;痰之动,湿也,主于脾;痰之成,气也,贮于肺”。临证化痰祛浊同时注意调整三脏之偏,辨证应用益气化痰、温阳化痰、润燥化痰等法。

3.2 痰瘀同治方可事半功倍

《血证论》曰:“盖人身气道,不可有塞滞。内有瘀血则阻碍气道,不得升降,是以壅而为咳,……须知痰水之壅,由瘀血使然,但去瘀血则痰水自消。”^[18]血瘀阻碍气机、影响津行,痰之形成亦与血瘀关系密切。血液的高凝状态具有明显“血瘀”特性,临证治痰时需重视祛瘀,以直击病所,临床多运用川芎、丹参、赤芍、当归等活血化瘀之品。临床研究表明,丹红注射液^[19]、川芎嗪注射液^[20]等活血类中成药制剂皆可显著改善 AECOPD 患者血管内皮功能和血液高凝状态,从而预防血栓形成。

基于 AECOPD 高凝状态痰瘀互结的病机,临床治疗中不可单纯治痰,亦不能单纯治瘀,应重视痰瘀同治,如《证治汇补·咳嗽》指出“肺胀者……如痰挟瘀血碍气,宜养血以流动乎气,降火以清利其痰”,如此标本兼治,达“血活则痰化、痰化则瘀消”之效。血府逐瘀汤、桃红四物汤、丹参饮等经典祛瘀方剂皆可与治痰方剂进行配伍应用。临床研究发现,加减血府逐瘀汤合二陈汤可改善 AECOPD 痰瘀阻肺证患者血液粘滞状态,改善凝血指标,且安全性高^[21];二陈汤合丹参饮加味联合西医治疗 AECOPD 能有效降低红细胞压积,改善微循环^[22]。王俊岩等^[23]也通过体外实验证实,二陈汤合桃红四物汤含药血清能有效保护血管内皮细胞损伤,改善血液高凝状态。此外,清肺活血化痰方、清肺化痰逐瘀汤等以痰瘀同治为治则的中药复

方皆可改善 AECOPD 患者凝血功能,发挥抗血栓效果,且无明显不良反应^[24-25]。

4 小结

AECOPD 中普遍存在血液高凝状态,而引起这一状态的根本原因是疾病本身的病理特点。AECOPD 病机总以痰为要,痰是 AECOPD 的重要病理产物和致病因素,瘀的形成与痰浊关系密切。疾病早期以痰浊内阻为主,随着疾病进展,逐渐由痰致瘀,涉及血分,血瘀渐成,二者相互影响,共同致病。痰瘀互结是 AECOPD 高凝状态的重要病机,指导临床治疗应重视痰瘀同治,以痰为主要切入点,注重清化痰浊之关键,同时灵活配伍活血化瘀药,以直达病所,提高疗效。

参考文献

- [1] 陈亚红. 2020 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(12): 32-50.
- [2] 白莉敏, 袁开芬, 赵国厚. 慢性阻塞性肺疾病血栓前状态研究进展[J]. 中国老年保健医学, 2014, 12(6): 92-94.
- [3] 朱震亨. 丹溪心法[M]. 北京: 中国书店, 1986: 84.
- [4] 李建生, 余学庆. 慢性阻塞性肺疾病中医分期分级防治策略[J]. 中医杂志, 2019, 60(22): 1895-1899.
- [5] 李建生, 王至婉, 余学庆, 等. 基于慢性阻塞性肺病(COPD)急性加重期文献的多元统计方法在证候研究的应用探讨[J]. 河南中医学院学报, 2007, 22(6): 8-10.
- [6] 王海龙. AECOPD 中医证候研究及相关影响因素分析[D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [7] 向斌, 王玮, 郑劲平. 慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(20): 1566-1571.
- [8] 苏连华. 祛瘀泻肺汤治疗痰湿壅肺兼血瘀型 COPD 急性加重期临床疗效[J]. 中国误诊学杂志, 2021, 16(2): 111-113.
- [9] 张芙麟, 马超, 余小萍. 从痰、热、瘀论治慢性阻塞性肺疾病急性加重期的研究概述[J]. 中国中医急症, 2016, 25(12): 2308-2311.
- [10] 钱婧, 赖明星, 邢利威, 等. 中医药改善血栓前状态的研究现状分析[J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(3): 92-97.
- [11] 邓雅尹. COPD 急性加重期中医证型与气道反应性的关系[D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [12] 陈亚红. 2021 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(1): 16-37.

- [13]慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017 年更新版)[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14):1041-1057.
- [14]吴婷婷, 杨林, 宋晓波. AECOPD 患者抗凝药物应用调研与合理性评价[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(11):757-762.
- [15]何森, 徐婧熙, 朱翠菱, 等. 化痰法治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(8):269-272.
- [16]刘安定, 李祖德. 健脾化痰安神治疗眩晕患者的疗效及对血清炎症因子、血栓素 B2 及血小板凝集率的影响[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(6):921-923.
- [17]李强, 张兰英, 袁成彬, 等. 自拟化痰祛浊通络方对顽固性高血压患者血浆血管紧张素 II 和 D-二聚体的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(1):77-79.
- [18]唐宗海. 血证论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005:122.
- [19]赵亮, 王志剑, 夏虎. 丹红注射液对 AECOPD 患者内皮功能和凝血纤溶系统的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(2):274-276.
- [20]韦枫. 川芎嗪注射液对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者内皮功能和凝血纤溶系统的影响[J]. 中国医药导报, 2017, 14(22):113-116.
- [21]李长安. 加减血府逐瘀汤合二陈汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰瘀阻肺证临床研究[J]. 四川中医, 2021, 39(1):60-64.
- [22]张俊图, 吴洪波. 二陈汤合丹参饮加味联合西医治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期 30 例[J]. 中医杂志, 2012, 53(24):2131-2132.
- [23]王俊岩, 曲宁宁, 贾连群, 等. 二陈汤合桃红四物汤含药血清对 ox-LDL 诱导内皮细胞损伤的保护作用及机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(10):987-992.
- [24]王虹, 王余民. 清肺活血化痰方治疗痰瘀互结型慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察[J]. 河北中医, 2019, 41(11):1637-1642.
- [25]高洁, 郑爱红, 许早荣. 清肺化痰逐瘀汤配合西医治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期 30 例临床观察[J]. 河北中医, 2010, 32(10):1505-1508.

Discussion on the Hypercoagulable State of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease based on the Theories of Phlegm and Stasis

HUANG Lina, WANG Wei, GAO Feng

Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100102

ABSTRACT According to the theories of phlegm and stasis, the hypercoagulable state is considered to be a pathological manifestation in the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). The pathogenesis of AECOPD is, in essence, the blinding of phlegm and stasis, with phlegm taken as the pivot. At the early stage of the disease, it is predominated by the internal obstruction of phlegm-turbidity; as the disease progresses, the blood circulation is gradually affected resulting in poor blood flow, and the stasis can then be developed when the blood flow is obstructed; the phlegm and the stasis interact with each other, and jointly promote the progress of the disease. Therefore, in the clinical practice, it is important to clear and dissolve the phlegm-turbidity, which is the root of the hypercoagulable state. Meanwhile, blood-invigorating and stasis-dissolving medicinals are flexibly combined and used, so as to promote the arrival of medicinals at the location of disease. In this way, the phlegm and stasis are treated simultaneously, and thus the effect is increased, mainly manifested as the improved clinical symptoms and the reduced incidence of thrombotic diseases.

Keywords chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation; binding of phlegm and stasis; hypercoagulable state

(收稿日期: 2021-07-09; 修回日期: 2021-09-03)

[编辑: 果 彤, 邓 媛]