

基于络病理论的肺动脉高压中医病机、治法探究

曲妮妮, 石晓乐, 刘创

(辽宁中医药大学附属医院 辽宁 沈阳 110032)

摘要: **目的** 基于络病理论,创新肺动脉高压的中医病机及治法认识,提供肺动脉高压临床防治的新思路。**方法** 以络病理论为指导,结合肺动脉高压的中西医研究进展,归纳、阐发肺动脉高压的中医病机及治法。**结果** 提出肺动脉高压的中医核心病机为“肺肾气虚,痰瘀伏络”,治疗当补益肺肾,活血祛瘀通络。**结论** 络病理论为肺动脉高压的中医药防治提供新思路。

关键词: 肺动脉高压; 络病理论; 病机; 治法

中图分类号: R259.63

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2021)03-0006-03

Research on TCM Pathogenesis and Treatment of Pulmonary Hypertension Based on Collateral Disease Theory

QU Nini, SHI Xiaole, LIU Chuang

(The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

Abstract: **Objective** Based on the theory of collateral disease, to innovatively understand TCM pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension and provide new ideas for clinical prevention and treatment of pulmonary hypertension. **Methods** Guided by the theory of collateral disease, combined with the research progress on traditional Chinese and Western medicine of pulmonary hypertension, we summarized and elucidated the pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. **Results** The core pathogenesis of TCM for pulmonary hypertension is “Qi deficiency of lung and kidney, phlegm and blood stasis in collateral”. The treatment is to replenish lung and kidney, and promote blood circulation and dredge collaterals. **Conclusion** The theory of collateral disease provides a new idea for the prevention and treatment of pulmonary hypertension.

Keywords: pulmonary hypertension; collateral disease theory; pathogenesis; treatment

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是以肺动脉压和肺血管阻力升高为特征,进而发生右心室衰竭的一种恶性肺血管疾病,多数病患以活动耐力下降为首发症状,预后差,致死率及致残率较高^[1-2]。该病血流动力学诊断标准为:在海平面、静息状态下,右心导管测量平均肺动脉压 ≥ 25 mmHg。《2015 欧洲心脏病学会肺动脉高压诊断与治疗指南》将 PAH 分为五类,即动脉型 PAH、左心疾病相关性 PAH、肺疾病和/或缺氧所致 PAH、慢性血栓栓塞性 PAH、机制不明和/或多因素所致 PAH。不同地区 PAH 发病率、各类型占比及男女发病比率不同,有研究显示,全球肺动脉高压患病率为 28.5/100 万^[3],男女患病率比例为 1:2.3^[4],3 年存活率仅为 55%~65%^[5]。目前 PAH 治疗主要包括常规支持治疗、靶向药物治疗、球囊房间隔造口术及肺移植等,存在药物价格昂贵,

不良反应较多,不能降低病人病死率等诸多问题^[6]。中医药在 PAH 治疗方面积累了一定经验,一项随机对照的系统评价显示,中药有益于提高临床治疗有效率,降低肺动脉压力,改善血气及肺功能指标,缓解临床症状等^[7]。本文则以中医络病理论为切入点,探究肺动脉高压的核心病机及治法,创新 PAH 的中医药认识,以期进一步提高中医药防治 PAH 的能力及水平。

1 络病理论的形成、发展与核心理论

经络学说肇始于《黄帝内经》,张仲景则据之创立六经辨证体系,并创治络之组方旋覆花汤等,后世医家则重经轻络,迨至清代,络脉及络病逐渐引起医家重视,清喻嘉言《医门法律·络脉论》有言“十二经脉,前贤论之详矣,而络脉则未之及,亦缺典也。”清叶天士亦叹“遍阅医药,未尝说及络病”“医不知络脉治法,所谓愈穷愈穷矣”,并提出“初为气结在经,久则血伤入络”“大凡络虚,通补最宜”等络病病机观和治疗观。吴以岭院士则在前人研究基础上,系统总结了络脉的结构特点、生理功能、络病的病种、病因、病机、辨证论治等,对络病学科体系的构建贡献了力量。

基金项目: 国家中医药管理局中医临床诊疗指南制修订项目(SATCM-2015-BZ037); 沈阳市科技计划(19-112-4-075)

作者简介: 曲妮妮(1966-),女,辽宁沈阳人,主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向: 中医肺病。

络脉是经脉支横别出,逐层细分的细小网状系统,分为阴络、阳络、气络、血络等。阴络、阳络以循行部位而分,阴络行内,阳络行外。阴络乃“脏腑隶下之络”,如肺络、心络、脾络;阳络乃体表可见之络脉,如孙络、浮络等。气络、血络以功能不同而分,气络运行津气,血络运行津血,血络与人体微循环关系密切,气络则与NEI网络(神经-内分泌-免疫网络)具有高度相关性和内在一致性^[8]。各种原因引起的上述络脉的病理改变即为络病。吴以岭院士指出,所谓络病,是指疾病发展过程中,不同致病因素伤及络脉导致的络脉功能障碍及结构损伤的自身病变,以及致病因素和络脉病变引起的继发性脏腑组织病理变化^[8]。络脉的病机特点为:易滞易瘀,易入难出,易积成形;基本病机有络气郁滞(虚滞)、络脉瘀阻、络脉绌急、络脉瘀塞、络息成积、热毒滞络、络脉损伤、络虚不荣八种;治法上重视“辛以通络”“藤以通络”“虫以通络”^[9]。

2 病程、病位、临床表现提示PAH归属络病

络脉乃经脉支横别出之细小分支,邪气侵袭,一般从表至里,由气到血,故先入经脉,病久不去,方渐入络脉,此所谓“初为气结在经,久则血伤入络”。PAH属于慢性复杂性疾病,病程较长,邪气流连,故可“久病入络”。从病位而言,PAH主要累及直径<500 μm的肺小动脉^[10],此病位符合络脉结构特点。PAH以活动后气促、胸痛、晕厥、干咳、恶心、呕吐、腹胀、水肿等为主要表现^[6],均可由络脉受损而来。肺气络失调,宣肃失衡,则活动后气促、干咳;心络瘀阻,则胸痛;脑络失调,神机失用,则晕厥;脾络失养,升降失常,则恶心、呕吐;肝络不和,肝失疏泄,气机不利,聚湿生水,则腹胀、水肿等。可见,PAH的病程、病位、临床表现提示PAH归属络病。

3 血管重构的病理机制明确PAH的络病内涵

PAH的发病机制存在多种学说,众学者从组织、细胞、分子、基因等各个维度对其发病机制做了有益的研究和探索,包括交感神经、免疫细胞、血管细胞表型转换等在PAH中的改变;包括内质网应激、钙稳态、线粒体功能及结构等相关信号通路的变化研究;包括DNA损伤、DNA损伤反应应答及微小RNA表达变化等表观遗传学现象研究等等。虽然PAH的发生与上述多种因素相关,不同类型的PAH也有着各自的特征,但其有着共同的发病环节,即:肺血管收缩、肺血管重构及原位血栓形成。其中,肺血管重构是PAH最主要的病理组织学特征,在PAH形成机制中所扮演的角色成为目前PAH的研究热点^[11]。

肺血管重构主要是指远端微小肺动脉重构,包括肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PASMCs)和肺动脉内皮细胞(pulmonary artery endothelial cells, PAECs)的异常增殖,成纤维细胞的增殖及分泌功能活跃,细胞外间质的异常增多等,最终形成肺动脉中膜肥厚、内膜向心性或偏心性增殖和纤维化、外膜增厚纤维化、血管周围炎症细胞浸润及管腔内原位血栓形成等特征性病理改变,严重患者可见复合病变,如丛样病变、扩张型病变等^[10]。上述病理改变最终导致血管壁增厚僵硬、管腔狭窄,肺血管压力不可逆性升高,引起PAH。

而上述血管重构的病理机制及血管重构后引发的一系列

病理改变,与络病定义的内涵及外延完全符合,即“肺血管内皮功能障碍与血管壁增殖、纤维化等”与“络脉功能障碍及结构损伤的自身病变”相符合,“肺血管重构导致管壁增厚、管腔狭窄、肺动脉压力增高,进一步致右室肥厚、衰竭等”与“致病因素和络脉病变引起的继发性脏腑组织病理变化”相符合。所以说,PAH血管重构的核心病理机制为PAH归属于络病提供了可靠的科学依据。

4 “肺肾气虚 痰瘀伏络”为PAH核心病机

中医中并无“肺动脉高压”这一病名,众学者根据PAH的临床表现、病理机制等,从不同角度对其病名归属做了相关论述,目前,主要将其归属于中医“喘证”“肺胀”“络病”“水肿”“胸痹”等范畴,其中,尤以持“肺胀”论者为最多。

在病机认识上,立论角度不同,有以气血津液病立论,有以脏腑病立论,有以分期立论等,故所持观点亦各不相同。杨道文等^[12]认为本病的病机主要责之于本虚标实,本虚以气虚为主,标实则为痰浊、瘀血、水饮互结;聂海洋^[13]指出,PAH病位在肺、脾、肾,与心关系密切,病机的关键是:气虚、气滞、血瘀及痰结,其中以血瘀为最主要病变;唐兰兰等^[14]亦强调瘀血在肺动脉高压中的重要作用,并观察到具有活血化瘀作用的血塞通注射液可能通过抑制P38MAPK、ERK1/2通路,有效地降低COPD患者肺动脉压,改善肺功能;姚华等^[15]认为,气虚是PAH发生发展的根本,以肺气虚为核心,血瘀、痰凝、痹阻络脉是本病的重要病机;张燕婷等^[16]认为,PAH以久病肺虚为主,病位在肺,继而影响到脾肾,后期及心。病理性质多由气虚、气阴两虚发展成为阳虚,在发生发展过程中,可形成痰浊、水饮、瘀血等病理产物;高路等^[6]指出,当代中医家多认为本病属本虚标实之证,本虚是指肺、脾、肾、心脏功能虚衰,标实是指痰浊、水饮和瘀血;王媛等^[17]通过观察COPD合并肺动脉高压大鼠的肺血管病理变化及血管内皮功能指标,来探讨肺络病变与COPD合并肺动脉高压的相关性,认为肺络瘀阻是肺动脉高压的重要病机;曲妮妮等^[18]认为气虚、阳虚、血瘀是肺动脉高压发生发展过程中的重要病机,具有益气温阳活血的中药可以抑制TGF-β₁及VEGF的表达,抑制肺血管的重塑,从而降低慢性阻塞性肺疾病肺动脉高压,改善COPD患者肺动脉高压的恢复及预后;徐欣等^[19]对中国学术期刊全文数据库(CNKI)2000年1月—2018年6月期间发表的有关PAH的相关文献进行检索、筛选和数据处理,采用数据挖掘的方法,对PAH的证素进行了探究,发现“气虚、血瘀、痰浊、肾虚、肺虚”为PAH的最常见证素。

可见,虽然学者对PAH的病机认识存在一定的不同,但达成共识的是:PAH病属本虚标实,本虚多责之肺肾气虚,标实多责之痰瘀。在此基础上,结合络病理论及PAH的发病机制、临床表现,笔者认为,“络病”亦是贯穿PAH发生发展始终的重要病机,将PAH的核心病机概括为“肺肾气虚 痰瘀伏络”。

肺为华盖,肺之阳络亦为全身阳络之华盖,布散体表,最易受外邪侵袭;肺朝百脉,肺之阴络汇聚、流通、布散百脉之血,内邪亦可入络伤肺。邪气干肺,初为在经,经脉之气血足、正气盛,尚可阻断邪气入络之势,则邪病易去。若邪气留连或正气

亏损 肺经之气虚,日久累及肺络,肺络舒缩失常,气血生化失宜,则肺之主气、司呼吸功能受损,宣肃失常,临床即可表现为喘促之症。肺为宗气生成之所,肾主纳气,宗气以络脉为通道,下达气海,资助先天之气,肾气以络脉为介,资助肺气;肺络受损造成宗气生成不足或者传输之络脉受损造成气机传输不畅,均可暗耗肾气,而肾气亏虚又加重肺之宗气生成不足,终致肺宣肃失常,肾纳气不利,喘促日甚。

肺气不足,阳络无以布津,血络无以行血,气虚痰凝,气滞血瘀,痰瘀互结;络脉受邪,气络失调,或血络滑利失宜、舒缩无度,络中气血津液逆乱,亦可成痰致瘀。痰瘀既成,则浸渍受损络脉之内,成痰瘀伏络之象。经言“久病入络”“久病多瘀”,“血不利则为水”,启示我们:慢性病同时存在着痰瘀互结及络脉病变之证,笔者称之为“痰瘀伏络”。此时,喘促、胸痛、水肿等诸症层出且益重,缠绵难愈。《灵枢·胀论》曰“肺胀者,虚满而喘咳”,虚,肺肾气虚为本;满,痰瘀伏络为标。

5 通补络脉法当贯穿 PAH 的治疗始终

目前,PAH 靶向治疗药物主要有三大经典途径,即以波生坦、马昔替坦、安立生坦为代表的内皮素受体拮抗剂,以西地那非、他达拉非和伐地那非为代表的磷酸二酯酶 5 抑制剂,以依前列醇、伊洛前列素等为代表的前列环素类。上述靶向药物分别通过拮抗内皮素 1 这一强效血管收缩因子,激活 NO-环磷酸鸟苷途径,激活环磷酸腺苷途径达到舒张肺动脉,降低肺动脉压力的作用^[20]。对于改善第一类肺动脉高压即动脉型 PAH 预后具有积极意义,但是价格相对昂贵,长期服用不良反应较多,且指南不推荐用于其他类型 PAH。高路等^[6]则总结中药治疗 PAH 的疗效及机制研究进展,发现中药可以通过下调炎症因子表达、调节血管舒缩、保护肺血管内皮细胞功能、抑制肺血管平滑肌增殖促凋亡、减轻氧化应激损伤、保护心肌线粒体、抑制心肌细胞凋亡等多途径、多靶点发挥药效。中药复方完全可以通过调节包括三大经典途径在内的多条途径,改善 PAH 临床表现及预后。

笔者以为,PAH 的核心病机为“肺肾气虚,痰瘀伏络”,故治疗上,补益肺肾,化痰祛瘀通络当贯穿始终。尤其应该注意的是,要重视“通补络脉”。络腔中痰瘀本就难去,而络脉内痰瘀更难去,除了化痰祛瘀之品必备,亦需佐入通络、补络之品,补络以促进其功能恢复和御邪,通络以促进结构改善和祛邪,二者配伍,则扶正祛邪,践行叶天士“大凡络虚,通补最宜”之旨。通络之品,则遵“辛以通络”“藤以通络”“虫以通络”之规律,可兼顾其他病理因素,酌情组方,实现补益肺肾,化痰祛瘀通络之功。

肺动脉高压致死率、致残率较高,是中西医共同面临的治疗难题。笔者从“络病”视角对其中医核心病机及治法进行了总结和探究,希望能为 PAH 的防治提供新思路。

参考文献

- [1] YUAN J X, RUBIN L J. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: the need for multiple hits [J]. Circulation, 2005, 111(5): 534-538.
- [2] MARON B A, HESS E, MADDOX T M, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the veterans affairs clinical assessment, reporting, and tracking program [J]. Circulation, 2016, 133(13): 1240-1248.
- [3] 马美玲,刘文东,王芳. 肺动脉高压药物的临床应用及市场现状 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(19): 2245-2250.
- [4] VONK NOORDEGRAAF A, GROENEVELDT J A, BOGAARD H J. Pulmonary hypertension [J]. Eur Respir Rev, 2016, 25(139): 4-11.
- [5] MCGOON M D, BENZA R L, ESCRIBANO-SUBIASP, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25 Suppl): D51-D59.
- [6] 高路,李绍旦,刘毅,等. 中药防治肺动脉高压的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(19): 2396-2399.
- [7] 刘洋,曲妮妮. 中药治疗慢阻肺合并肺动脉高压临床疗效 meta 分析 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [8] 吴以岭. 络论 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2010.
- [9] 吴以岭. 络病学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2005: 3.
- [10] 刘锦铭. 肺动脉高压诊治现状 [J]. 同济大学学报(医学版), 2019, 40(1): 1-4.
- [11] 肖梨,佟晓永. 肺动脉高压形成中的血管重构分子生物学机制研究进展 [J]. 浙江大学学报(医学版), 2019, 48(1): 102-110.
- [12] 杨道文,韩春生,李友林,等. 益气化痰祛瘀法治疗肺心病肺动脉高压 86 例分析 [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(5): 358-360.
- [13] 聂海洋. 活血化痰法治疗 COPD 的肺动脉高压及研究设计 [J]. 社区中医药, 2007, 11(9): 76.
- [14] 唐兰兰,吴成云,王淑君,等. 血塞通注射液降低 COPD 患者肺动脉高压的作用及其机制 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(9): 2042-2045.
- [15] 姚华,孙学东. 肺动脉高压的病因病机及中医药治疗 [J]. 吉林中医药, 2010, 30(4): 283-284.
- [16] 张燕婷,熊旭东,王倩. 中医药治疗肺动脉高压研究现状 [J]. 中国中医急症, 2012, 21(9): 1467-1468.
- [17] 王媛,骆仙芳,夏永良,等. 肺络瘀阻与 COPD 合并肺动脉高压的相关性研究 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(6): 1247-1249.
- [18] 曲妮妮,刘浩,马丽佳,等. 益气温阳活血中药干预慢性阻塞性肺疾病肺动脉高压机理探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(5): 1219-1220.
- [19] 徐欣,曲妮妮. 基于现代文献研究肺动脉高压中医证型分布规律 [J]. 河南中医, 2019, 39(2): 245-249.
- [20] 何建国,黄丽. 肺动脉高压靶向药物治疗进展 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32(12): 1145-1148.

本刊在线投稿采编平台: zhzyywk.cbpt.cnki.net