

肺间质纤维化凝血机制探讨*

郭俊美¹, 朱雪², 郑建¹, 王丽芹¹, 杨景青¹, 李莹莹¹, 张伟^{2**}

(1. 山东中医药大学第一临床医学院 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院 济南 250011)

摘要 肺纤维化是临床常见的呼吸系统疾病,目前其发病机制尚不清楚,本文以凝血机制为切入点,探讨凝血-纤溶系统在肺纤维化疾病发展过程中的异常变化,并从中医角度观察活血化瘀药对肺间质纤维化有效治疗作用,认为针对凝血纤溶异常进行的抗凝治疗可能成为临床治疗间质性肺疾病新的靶标,为临床治疗肺间质纤维化提供新思路及理论支持。

关键词 肺间质纤维化 凝血机制 活血化瘀 凝血纤溶异常

doi: 10.11842/wst.2013.07.030 中图分类号:R521.6 文献标识码:A

特发性肺间质纤维化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) 是临床常见的呼吸系统疾病,病理上主要表现为早期弥漫性肺泡炎和晚期大量成纤维细胞病理性增生以及基质胶原进行性积聚,是对损伤的过度修复,最终发展为弥漫性肺间质纤维化。目前 IPF 发病机制尚不清楚,可能与粉尘或金属接触、自身免疫、慢性反复的微量胃内容物吸入、病毒感染、吸烟和遗传等因素有关。近年来研究发现,凝血系统异常变化可能参与了间质性肺疾病的肺纤维化过程^[1]。本文拟从凝血系统的变化探讨肺间质纤维化形成的机制,并结合中医的活血化瘀法,探讨肺纤维化中医治疗的思路与方法。

1 血瘀理论在肺间质纤维化发病中的作用

肺间质纤维化在中医学中可归属“肺痿”、“肺痹”范畴,本病的病因病机较为复杂,广大医家对其中医病机尚存争议,目前尚未有统一的标准,但许多医家认为肺间质纤维化与血瘀有密切的关系。郭素芳^[2]认为先天禀赋薄弱、后天失调、肺脾肾虚、痰

凝血瘀是本病病机关键。邪热伤肺、气阴两虚、迁延不愈是纤维化初始原因;阳气亏虚、痰凝血瘀是纤维化的转归;肺脾肾虚、浊瘀阻肺是纤维化的后期表现。罗毅^[3]认为本病之发,或因秉赋不足,或因饮食劳倦内伤,先有肺肾两虚或肺脾两虚之基础;肺气虚弱,络气不足,易致肺络瘀阻、绌急;而复感外邪,宣解不畅,邪气稽留于肺,或反复外感,肺气先伤,久而必累及脾肾,导致气阴两虚,痰瘀交互,阻滞肺络。痰瘀交互,阻滞肺络是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。病理性质为本虚标实,气虚、阴伤、痰夹杂。李纪高等^[4]认为其形成不外本虚标实,虚实夹杂。虚证以肺气虚弱为主,肺气虚弱,络气不足,血液循行失常,易致肺络瘀阻;实证多以外感风寒湿邪为主,邪气阻滞经脉,络气不通,血脉瘀阻,或素体脾虚,不能运化水湿,湿久成痰,阻滞脉络,虚实夹杂,病情缠绵难愈。实证与虚证的最终病理产物为血瘀,导致络脉痹阻,肺津不布,故治疗中应注重活血化瘀之法。本研究认为其发病机制可能与肺气亏虚导致肺部血运失调有关,血运失调而致肺络瘀阻进而导致肺间质失养,病程日久而形成纤

收稿日期:2013-01-22

修回日期:2013-02-22

* 国家自然科学基金面上项目(81273704) 化痰类中药多途径调节肺间质纤维化抗氧化机制的研究,负责人 张伟;山东省人民政府泰山学者建设工程专项(ts20110819) 特聘专家 张伟;济南市人民政府科技发展计划(JG56234763) 抗肺纤维化中药类别筛选的研究,负责人 张伟。

** 通讯作者:张伟,中医肺病学泰山学者特聘专家,主任医师,二级教授,博士,博士生导师,主要研究方向:呼吸系统疾病的中西医结合临床诊疗及基础理论研究。

维化。治以补肺气,祛痰浊,散瘀血为主,为肺脏运载丰富的营养物质,为其正常生理功能提供物质基础。

2 凝血-纤溶系统在肺纤维化疾病中的变化

纤溶酶原激活物抑制剂(Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1)和组织型纤溶酶原激活剂(tissue Plasminogen Activator, tPA)是检测凝血和纤溶的常用指标。异常凝血系统激活及持续纤维蛋白沉积为肺纤维化形成的重要因素。张彦萍等^[5]通过实验研究凝血系统与转化生长因子 β_1 (Transforming Growth Factor- β , TGF- β_1)的关系,证实TGF- β_1 的变化规律与促凝活性和凝血酶的活性变化一致,凝血酶活性和促凝活性越高,TGF- β_1 含量越高,肺纤维化越严重。凝血酶、凝血因子不仅可以通过形成纤维蛋白,或通过诱导血小板源生长因子-AA(Platelet Derived Growth Factor-AA, PDGF-AA)mRNA的表达,还可以通过促进TGF- β_1 的合成来刺激纤维母细胞增生,加速肺纤维化发展。凝血系统不只伴随着肺泡炎而发生活性异常,且在肺纤维化的发生和发展中起了非常重要的作用。陈颖等^[6]通过研究得出IPF患者存在血液的高凝状态。IPF患者肺内凝血活性的升高,与胶原代谢的活动性及肺纤维化的形成相关。IPF患者血浆中蛋白C、蛋白S质量浓度的下降及血栓调节蛋白水平的升高,提示血浆中蛋白途径作用减弱与凝血活性升高及肺纤维化形成具有一定的关系。汤军等^[7]亦通过实验研究证实,肺纤维化大鼠存在纤溶活性受损、凝血-纤溶系统失衡。由此得知,凝血系统的失衡是肺间质纤维化形成的主要原因之一,在临床中,抗凝治疗成为肺纤维化治疗过程中的重要步骤。

3 活血化瘀药对肺间质纤维化的作用

活血化瘀药,性味多辛、苦、温,味辛能散、能行,味苦则通泄,且均入血分,故能行血活血,使血脉通畅,瘀滞消散。《素问·痹论》曰:“病久入深,营血之行涩”。肺间质纤维化为慢性病,日久迁延难愈,活血化瘀药的应用显得尤为必要。大多数医家采用活血化瘀药物为丹参、当归、川芎、红花等草类药物。现代药理研究证明,活血化瘀药具有改善血液循环,特别是微循环,促进病理变化恢复的作用;具有抗凝血的作用,以防止血栓及动脉硬化斑块的

形成;能改善机体的代谢功能,促使组织的修复,创伤、骨折的愈合;能改善毛细血管的通透性,减轻炎症反应,促进炎症病灶的消退和吸收;能改善结缔组织的代谢,促进增生病变的转化吸收,使萎缩的结缔组织康复;能调节机体免疫,有抗菌消炎作用。近年来,亦有不少医家尝试以活血化瘀通络为基本治疗原则,临床应用活血化瘀药治疗肺间质纤维化,疗效显著。活血化瘀药与西药的抗凝药作用类似,同时又具有抗氧化作用,不少学者通过对地龙、丹参、龙血竭等单味活血化瘀药及复方汤剂的理论及临床研究,突显了活血化瘀药在肺纤维化治疗中的疗效优势。

4 活血化瘀应用于肺纤维化的实验研究

苗维纳等^[8]实验研究证实丹参水煎液能抑制实验性肺纤维化小鼠的肺指数及肺组织中TGF- β_1 的异常升高。从而抑制肺纤维化进程。聂莉等^[9]通过观察龙血竭对肺纤维化大鼠肺组织TGF- β_1 mRNA和I型胶原蛋白表达的影响,证实龙血竭可能通过抑制大鼠肺组织TGF- β_1 mRNA表达,阻止I型胶原蛋白过度沉积,从而有效地减轻肺纤维化大鼠肺组织的纤维化程度。阴智敏等^[10]通过实验观察水蛭宣痹化纤汤对博莱霉素大鼠特发性肺纤维化I、III型胶原表达的影响,结果显示水蛭宣痹化纤汤通过抑制I、III型胶原蛋白细胞外基质的合成,从而起到抑制肺间质纤维化发展的作用。汤军等^[7]研究中药复方制剂苏金抗纤饮对肺纤维化大鼠凝血-纤溶系统的影响,结果显示模型大鼠tPA水平明显低于正常组,PAI-1水平明显高于正常组,苏金抗纤饮高剂量组能升高tPA水平,降低PAI-1水平。从而证实肺纤维化大鼠纤溶活性受损,苏金抗纤饮能改善纤溶活性,维持凝血-纤溶系统的动态平衡。由此可见,活血化瘀药在肺间质纤维化的治疗中具有显著疗效,能有效的降低炎性介质的阳性表达,为临床治疗肺间质纤维化拓宽了思路。

5 结语

中医认为“诸血者,皆属于心”;“诸气者,皆属于肺”,心肺同属上焦,心主血、肺主气的关系实际上是气和血相互依存、相互为用的关系;气血互为影响互为因果,气行则血行,气滞则血凝,通过调血可达到调节肺气的宣肃作用。

肺为娇脏,为五脏之华盖,外邪侵袭,肺脏首当其冲;肺朝百脉,全身血脉皆汇聚于肺;邪侵肺卫或脏腑功能失调,致使肺气失于宣肃,其一可导致津液输布失常,津液停聚而化生痰液;其二,鉴于上述心肺在气血运行上的相关性,可影响心的行血功能。肺脏又为气血相合之场所,遍布脉络,内生痰热阻碍气血运行而成血瘀,血瘀既成则阻滞肺之纹理经络,进一步影响肺的宣降,从而形成恶性循环,表现为咳嗽、胸闷气急、发绀,肺部片状阴影、网格及蜂窝状改变,也正是风热病毒侵袭肺脏所引起的痰瘀阻滞,肺络不通的征象。痰浊与血瘀互相作祟,但以血瘀阻滞肺络不通为本。叶天士曾提及“久病入络”,病入络日久必会导致血行瘀滞。

《血证论》有云:“人身气道不可有壅滞,内有瘀血则阻碍气道不得升降,是以壅而为咳”。前期研究认为血瘀病机贯穿肺间质纤维化始终^[11],并观察到临床上对这类患者,处方时应用活血化瘀药物能够取得比较好的疗效。尚有临床试验研究单纯应用强的松治疗与应用华法林或低分子肝素抗凝与强的松联合应用治疗的效果,结果显示抗凝治疗可减少急性加重的特发性肺间质纤维化患者的病死率^[12]。因此,活血化瘀之法对治疗肺间质纤维化有重要意义,在这类疾病的治疗全过程中需重视活血化瘀,血瘀得化,脉络则通,脉络得通则气血运行通畅,津液得以正常输布,痰浊消失,邪气无所依附,有助于

营卫之气发挥祛除外邪作用。

参考文献

- 1 艾进颖,王红阳.凝血系统的变化与肺间质纤维化关系的研究进展.华北煤炭医学院学报,2009,11(3):332~333.
- 2 郭素芳.中医疗法在特发性肺纤维化治疗中的应用.中国中医药信息杂志,2008,15(2):90~91.
- 3 罗毅.肺纤维化的中医药治疗思路.新中医,2011,43(4):1~3.
- 4 李纪高,周全.活血化瘀法在类风湿关节炎合并肺间质纤维化中的应用.中国民族民间医药,2012,21(1):69.
- 5 张彦萍,曹书颖,马俊义,等.博莱霉素致肺纤维化大鼠凝血活性的变化及意义.中华结核和呼吸杂志,2005,28(8):541~544.
- 6 陈颖,代华平,王辰,等.发性肺纤维化患者蛋白C系统的研究.首都医科大学学报,2006,27(1):59~62.
- 7 汤军,徐志瑛,付淑艳,等.苏金抗纤饮对肺纤维化大鼠凝血-纤溶系统的影响.浙江中西医结合杂志,2007,17(3):138~139.
- 8 苗维纳,董静,刘绍唐,等.丹参对实验性肺纤维化小鼠病理变化和转化生长因子- β 表达的影响.中药药理与临床,2003,19(5):24~25.
- 9 聂莉,程德云,朱刚艳,等.龙血竭对肺纤维化大鼠肺组织转化生长因子 β_1 mRNA及I型胶原蛋白表达的影响.河北中医,2010,32(7):1071~1073.
- 10 阴智敏,李宏,张玉英,等.水蛭宣痹化纤汤对博莱霉素大鼠特发性肺纤维化I、III型胶原表达的影响.辽宁中医药大学学报,2012,14(1):32~33.
- 11 考希良,张伟.从瘀探讨肺间质纤维化中医病因病机.中医学报,2012,27(173):1250~1251.
- 12 Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. Chest, 2005, 128(3):1475~1482.

Discussion on Clotting Mechanism of Interstitial Pulmonary Fibrosis

Guo Junmei¹, Zhu Xue², Zheng Jian¹, Wang Liqin¹, Yang Jingqing¹, Li Yingying¹, Zhang Wei²

(1. The first clinical medical college, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China;

2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China)

Abstract: Pulmonary fibrosis is a common respiratory disease in the clinic. Until now, the pathogenesis is still unclear. Using clotting mechanism as the starting point, this article mainly explored abnormal changes of the coagulation - fibrinolysis system in the development of pulmonary fibrosis. The effective treatment through the activation of blood circulation to remove stasis in traditional Chinese medicine (TCM) point of view was also observed on the management of interstitial pulmonary fibrosis. It considered that to carry out the anticoagulant therapy for abnormal coagulation, which may become a new target for clinical treatment of interstitial lung diseases. It provided new ideas and theoretical support for clinical treatment of pulmonary interstitial fibrosis.

Keywords: Interstitial pulmonary fibrosis, clotting mechanism, activation of blood circulation to remove stasis, abnormal blood coagulation-fibrinolysis

(责任编辑 张丰丰 张志华,责任译审 王 晶)