

基于伏邪理论探讨低氧性肺动脉高压肺血管重塑

李娟¹, 尹琴^{2*}

¹湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

²湖北中医药大学附属新华医院呼吸与危重症医学科(湖北省中西医结合医院呼吸与危重症医学科), 湖北 武汉

收稿日期: 2023年6月27日; 录用日期: 2023年8月8日; 发布日期: 2023年8月22日

摘要

低氧性肺动脉高压(Hypoxic Pulmonary Hypertension, HPH)是一种由缺氧引起的极其复杂的心肺疾病,其病理机制极其复杂,其中,肺血管不可逆性重塑是HPH的显著病理特征之一,在HPH的发生发展中发挥着重要作用,因此尽早干预肺血管重塑是防治HPH及其并发症的关键所在。本文以伏邪为研究基础,认为伏邪藏匿于体内的过程与肺血管重塑有相似之处。脏腑功能失调是伏邪产生的基础,痰浊、瘀血是伏邪的关键组成部分,肺之络脉是伏邪的主要藏匿部位,而肺络受损则是伏邪致病的结果。本文将从中医学伏邪相关理论对肺血管重塑进行阐述,以期为HPH的治疗提供新的思路。

关键词

伏邪, 低氧性肺动脉高压, 肺血管重塑

Pulmonary Vascular Remodeling in Hypoxic Pulmonary Hypertension Based on the Theory of Hypoxia

Juan Li¹, Qin Yin^{2*}

¹The First Clinical College of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xinhua Hospital Affiliated to Hubei University of Traditional Chinese Medicine (Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hubei Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine), Wuhan Hubei

*通讯作者。

文章引用: 李娟, 尹琴. 基于伏邪理论探讨低氧性肺动脉高压肺血管重塑[J]. 中医学, 2023, 12(8): 2174-2179.
DOI: 10.12677/tcm.2023.128326

Abstract

Hypoxic pulmonary hypertension is an extremely complex cardiopulmonary disease caused by hypoxia, and its pathological mechanism is extremely complex. Irreversible remodeling of pulmonary vessels is one of the significant pathological features of HPH, and plays an important role in the occurrence and development of HPH. Therefore, early intervention in pulmonary vascular remodeling is the key to prevention and treatment of HPH and its complications. Based on the study of latent disease, this paper believes that the process of latent disease hiding in the body is similar to pulmonary vascular remodeling. The dysfunction of the zang-fu organs is the basis of the emergence of latent evil, the phlegm turbidness and blood stasis are the key components of latent evil, the lung complex is the main hiding place of latent evil, and the lung collateral damage is the result of latent evil. In order to provide new ideas for the treatment of HPH, this paper will expound pulmonary vascular remodeling based on the theory of pathogenic pathogens in TCM.

Keywords

Latent Evil, Hypoxic Pulmonary Hypertension, Pulmonary Vascular Remodeling

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

HPH 是临床上最为常见的一类肺动脉高压[1], 其发生多与慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease)、间质肺(interstitial lung disease)、肺纤维化合并肺气肿(crystal plasticity finite element)、睡眠呼吸暂停综合征(sleep apnea syndrome)等疾病密切相关[2], 具有较高的致残致死率, 严重影响了患者的身心健康以及生活质量[3]。HPH 的发生发展与肺血管重塑密切相关, 研究表明[4], 有效干预肺血管重塑的病理进程, 对于治疗 HPH 具有重要意义。目前世界范围内尚无治疗 HPH 的特效药, 主要依赖基于肺动脉血管舒张的抗肺动脉高压药物, 不仅价格高昂且效果并不理想[5], 而中医药在治疗疑难病上自古便有着独特的优势。本文试从中医学中“伏邪”相关理论入手, 对肺血管重塑做出相应的解释, 为 HPH 的防治提供新的理论依据。

2. 伏邪相关理论概述及其致病特点

伏邪是指感而不立即发病, 伏藏于体内的病邪, 最早见于《素问·阴阳应象大论》“冬伤于寒, 春必病温; 春伤于风, 夏生飧泄; 夏伤于暑, 秋必痲虐; 秋伤于湿, 冬必咳嗽”, 其提出外感六淫之邪与季节的特定关系, 为后世伏邪理论的发展奠定了基础。伏邪有狭义和广义之分, 狭义的伏邪主要是指温病学中所说的伏气温病, 即人体感受外邪之后, 因正气不足无力鼓邪外出, 致使邪气蕴伏于里隐而不发。如《素问·刺法论》曰: “余闻五疫之至, 皆相染易, 无问大小, 病状相似……正气存内, 邪不可干, 避其毒气”, 说明人体正气旺盛, 则抗邪能力较强; 反之, 正气不足, 阳气虚弱, 则易感受邪气。广义的伏邪则是指一切伏而不即发的致病邪气, 既包括痰饮、瘀血、诸郁、饮食等内在的致病因素, 还包括

内伤杂病所致的伏邪, 清代医家王燕昌主张: “伏匿诸病, 六淫、诸郁、饮食、瘀血、结痰、积气、蓄水、诸虫皆有之”, 这种认识将除外感邪气以外的内伤杂病以及失治误治所致病邪伏藏也归属于伏邪的范畴, 丰富了伏邪的理论。

伏邪致病具有症状隐匿、病程缠绵、精气暗耗、复杂难治等特征[6], 其中, 隐匿是伏邪最重要的特征, 因其发病隐匿, 在疾病发生初期常难以发现, 随着邪气在体内伏匿时间的延长, 机体的内外环境也随之发生变化, 导致正气不断损耗, 脏腑功能失调, 气血运行失常, 津液代谢紊乱, 进而导致痰瘀等病理产物相互搏结, 蓄于体内, 待机而发。因此, 临床上许多慢性疾病都可以从伏邪理论入手进行辨治[7] [8] [9]。

3. 伏邪与肺血管重塑

肺血管重塑是 HPH 的显著病理特征, 主要表现为肺动脉内膜增生、中膜肥厚、外膜纤维化以及“丛样”病变形成, 这些病变可导致肺动脉管腔逐渐缩窄, 肺血管阻力不断升高, 呈进行性和不可逆性发展。其病理机制主要与肺动脉血管平滑肌细胞的收缩与增殖、肺动脉内皮细胞分泌功能异常、细胞外胶原沉积、肺小动脉肌化以及生长因子作用异常等密切相关[10]。HPH 缺氧早期会引起肺血管收缩, 导致内膜、中膜以及外膜的增生肥厚, 而随着病情的发展, 长期缺氧可能会损伤血管内皮, 导致细胞因子以及生长因子分泌失衡, 引起平滑肌细胞以及细胞外基质的异常增殖和沉积[11], 从而导致肺血管的不可逆性重塑。研究表明, 肺血管炎症可能是 HPH 肺血管重塑的始动因素, 而低氧则是促使肺血管炎症反应的关键因子[12], 主要是由于低氧可直接刺激肺动脉内皮细胞, 导致内皮损伤和功能障碍, 而肺动脉内皮细胞功能障碍又可诱导炎症反应, 导致肺组织的通透性增大, 炎症细胞浸润以及不同炎症因子的过度表达, 进而导致血管内膜增厚、肺动脉内皮细胞损伤、血管平滑肌细胞增殖以及血管舒缩因子失衡[13], 从而导致肺血管重塑[14]。另外, 低氧诱导因子-1 α 作为低氧环境下感受氧变化的重要转录调控因子, 能够被其上游炎症因子所激活[15], 而活化后的 HIF-1 α 可进一步激活其下游基因诱导型一氧化氮合酶(inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS)、抑制内皮型一氧化氮合酶(endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS), 使诱导性一氧化氮(Nitric Oxide, NO)增多、内皮素-1 (Endothelin-1, ET-1)水平升高, 内皮保护性 NO 减少, 导致内皮细胞增殖、血管结构受损, 加速新生血管的形成, 导致血管重塑[16] [17]。

中医学中并无“肺动脉高压”的相关病名, 依据其症状及其病理机制可将其归属于“肺胀”、“喘证”、“水肿”等范畴, 其中以“肺胀”论者居多。《诸病源候论》曰: “邪伏则气静, 邪动则气奔上, 烦闷欲绝, 故谓之咳逆上气也”, 说明“邪气”在肺胀的发生、发展、传变中起着重要作用, 也是其迁延难愈、正气耗伤、痰瘀互结并发他病的关键因素, 这与引起血管炎性反应的病理改变过程如出一辙。因此, 本文将从中医学中“伏邪”的相关理论对 HPH 肺血管重塑机制展开如下讨论。

3.1. 正气亏虚, 脏腑功能失调是伏邪产生的前提

《素问·评热病论》言: “邪之所凑, 其气必虚。”正气亏虚存在于 HPH 发生发展的各个阶段, HPH 病位在肺, 病久可累及心、脾、肾等脏腑功能失调, 气血津液代谢失常, 致使痰瘀等病理产物的形成。肺为华盖, 居于胸腔之中, 上连气道, 以喉为门户, 外合皮毛而开窍于鼻, 为人体气体出入的重要脏器。若外邪经口鼻或皮毛入里, 则会导致肺的宣降功能失调, 肺气上逆而作咳, 日久则会导致肺虚, 成为 HPH 发病和伏邪产生的前提。因“脾气散精, 上归于肺”, 若肺虚日久累及脾脏, 则会导致脾虚运化失司, 津液不能布散, 凝聚成痰, 痰浊上逆于肺, 出现咳、痰、喘、闷等症; “肺为气之主, 肾为气之根”, 二者共同作用于呼吸, 若肺气不足, 宣则不能使阳守于外, 降又无法引肾阳下行, 日久则可导致肾阳不足, 肾失纳气, 水液代谢失常, 津液布散失调, 发为喘、咳、肿等症。《难经四难》曰: “呼

出心与肺”，说明呼吸功能的正常与肺主气，心主血的功能密切相关，又“气为血之帅”，说明肺气正常是血液正常运行的必要条件。若肺病日久及心，则可导致血液循环失常，出现咳、喘、痰等症。《素问遗篇·刺法论》曰“正气存内，邪不可干”，说明正气不足是导致疾病产生的根本。由于正气亏虚，无力抗邪，邪气伏匿于肺络，日久耗损脏腑阴阳，致使脏腑功能失衡、气机逆乱，气血津液代谢失常，致使肺络泌浊排泄功能受损，最终导致痰瘀互结，瘀阻肺络，致使慢性炎症的发生，成为血管不可逆性重塑的基础。

3.2. 痰瘀互结是伏邪产生的病理基础

3.2.1. 痰浊阻肺

痰浊是人体津液代谢失常所形成的病理产物，清·陈修园《医学从众录》曰：“痰之本水也，源于肾；痰之动湿也，主于脾；痰之行气也，贮于肺”。说明痰浊的产生与肺脾肾三脏密切相关，津液的代谢运行正常与肺主宣发肃降、脾主运化及肾的蒸腾气化功能密切相关。若肺失通调、脾失转输、肾失蒸腾气化，则会导致津液代谢失常，壅聚为痰浊，痰浊上乘，蕴积于肺，致使肺之络脉运行不畅。

3.2.2. 瘀血阻肺

瘀血是指体内有血液停滞，既是一种单独的致病因素，又是疾病发展过程中的病理产物，既包括阻滞于经脉和脏腑内的血液，又包括积存体内的离经之血。瘀血的形成与外邪侵袭及脏腑功能失调密切相关，在肺血管重塑的过程中，由于脏腑功能失调、痰浊内阻，或气机升降失常，致使血液不能正常运行，蓄积于肺之脉络，久则成瘀，瘀血与痰浊互结，成为肺络持续受损的关键。

现代医学研究表明，中医学中所说的“痰浊”不单是指津液代谢所形成的病理产物，还与能量代谢紊乱、自由基损害以及血液流变学改变等密切相关[18]。痰浊为有形之邪，可随人体之气流窜全身，且具有黏滞胶着、凝结积聚等特性[19]，因此其所形成的病理产物易于阻滞脉络、损伤血管内皮细胞，促使炎症因子蓄积于血管壁，从而使血管壁增厚，影响血液的正常流动，最终形成瘀血[20]。《丹溪心法》曰：“痰夹瘀血，遂成窠囊”，明确指出了痰瘀互结致病的严重性及广泛性。研究表明，痰瘀互结是慢性炎症的基本病理特征，痰浊和血瘀可降低血管活性物质 NO 的水平，显著提高内皮素(Endothelin, ET)的水平，最终导致血管重塑[21] [22]。因此，痰浊、瘀血作为伏邪的关键组成部分，可能与 HPH 肺血管重塑存在必然的联系。

3.3. 邪伏肺络

《灵枢·脉度》曰：“经脉为里，支而横者为络”，指出络脉是由经脉别出位置较浅的细小分支，其中按其循行部位不同，可分为阴络、阳络，阴络主要指心络、脾络、肺络等行于内的络脉，而阳络主要是指行于体表之络脉；按其功能不同，又有气络和血络之分。《黄帝内经集注》言：“肺之经脉，循鱼际尺泽腋之间，即其间见之络脉，乃肺之络。”肺络是肺脏的重要组成部分，其循行于肺系而布散于体表，具有运行气血、濡养脏腑的功能，其又有气络、血络之分，《类经·藏象类》曰：“血脉在中、气络在外”，血络在内，以运行营血、濡养脏腑、化生神气为主；气络在外，以运行气津、温阳机体，感知信息为主。现代医学研究认为：肺之血络与肺血管、肺系小血管和微血管循环具有高度一致性[23]。而肺之气络则与支气管、内分泌、神经以及免疫系统功能息息相关。气血两络相伴而行，可使呼吸通畅通达，气血运行无阻。肺络细小，具有易虚、易滞、易瘀的特性，邪毒伏于肺络，久积易损伤肺之血络、气络的结构和功能，从现代医学角度来看，主要体现在肺组织细胞因子网络失衡，血管内皮细胞损伤，免疫功能过度激活，细胞外基质沉积，信号传导通路失调，血小板凝血功能亢进以及活性氧(Reactive Oxygenspecies, ROS)自由基增多等方面[24]。研究表明，缺氧可以使肺血管中 NADPH 氧化酶 4 (NADPH

Oxidase 4, NOX 4)的表达增多,促使 ROS 生成增加,而 ROS 可通过影响血管内皮细胞中相关因子的表达导致内皮细胞功能障碍,从而使血管活性物质分泌异常,引起肺动脉血管平滑肌细胞的增殖,从而导致肺血管重塑[25]。因此,肺络运行舒畅与否,与气血运行以及人体生命功能活动是否正常密切相关。若脏腑功能以及气血运行失常,气机升降失司,则会导致痰结瘀阻,聚于肺络,成为肺血管重塑的关键病理因素。

4. 小结

综上所述,伏邪存在于肺血管重塑的整个病理进程之中,机体脏腑功能失调,气血运行失常是伏邪产生的前提;痰浊与瘀血则是导致 HPH 肺血管重塑的主要病理因素;伏邪藏匿于肺之络脉之中,日久易损伤肺络,影响其生理功能的充分发挥,从而导致疾病的发生。若能充分发挥中医学的“治未病”的优势,从祛邪通络,调畅气机,恢复脏腑功能入手,使用中医药早期干预血管重塑的过程,对于防治 HPH 具有极其重要的意义。

基金项目

湖北省自然科学基金面上项目(2020CFB560);武汉市中青年医学骨干人才项目武卫通【2020】55号;湖北省公共卫生青年拔尖人才项目鄂卫通【2021】74号。

参考文献

- [1] 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(1): 11-51.
- [2] 王岚, 易群. 《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》解读——肺部疾病和(或)低氧所致肺动脉高压[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(1): 55-59. <https://doi.org/10.19538/j.nk2022010111>
- [3] Rosenkranz, S., Howard, L.S., Gomberg-Maitland, M. and Hoepfer, M.M. (2020) Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. *Circulation*, **141**, 678-693. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022362>
- [4] 马菁苑, 蔡雨春, 姚冬. 肺动脉高压中的肺血管重塑[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(9): 985-990. <https://doi.org/10.16571/j.cnki.1008-8199.2021.09.017>
- [5] 王建美, 袁天翔, 高丽, 秦雪梅, 杜冠华. 低氧性肺动脉高压病理机制与治疗药物研究进展[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(9): 1281-1288.
- [6] 刘燕, 吴耀松, 刘俊, 张文娟, 陈玉龙. 内生伏邪实质及致病特点探析[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(2): 27-29. <https://doi.org/10.16305/j.1007-1334.2022.2108157>
- [7] 梁艳霞, 代昭欣, 樊茂蓉, 王冰, 李广森, 赵晓利, 王书臣. 王书臣运用伏邪理论辨治肺结节经验[J]. 中医杂志, 2022, 63(15): 1416-1419. <https://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.2022.15.004>
- [8] 张泰, 张北华, 马祥雪, 王凤云, 尹晓岚, 陈婷, 唐旭东. 从伏邪学说辨析幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎炎-癌转化病机[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(6): 3132-3136.
- [9] 张攀, 周秀娟, 李文翰, 崔修平, 钱俊辉, 罗才贵. 基于伏邪理论探讨慢性阻塞性肺疾病气道重塑[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(12): 6206-6208.
- [10] Humbert, M., Guignabert, C., Bonnet, S., et al. (2019) Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension: State of the Art and Research Perspectives. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1801887. <https://doi.org/10.1183/13993003.01887-2018>
- [11] 王蕊, 王志萍. 低氧性肺动脉高压的肺血管重建机制研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2020, 41(3): 301-304.
- [12] Kammerer, T., Faihs, V., Hulde, N., et al. (2020) Hypoxic-Inflammatory Responses under Acute Hypoxia: *In Vitro* Experiments and Prospective Observational Expedition Trial. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 1034. <https://doi.org/10.3390/ijms21031034>
- [13] Poch, D. and Mandel, J. (2021) Pulmonary Hypertension. *Annals of Internal Medicine*, **174**, C49-C64. <https://doi.org/10.7326/AITC202104200>
- [14] 廖艺璇, 陈亚红, 米文君. 慢性阻塞性肺疾病肺血管重塑的研究进展[J]. 生理科学进展, 2016, 47(4): 295-299.

- [15] 曲畅, 吴云红, 穆靖洲, 朱亮. 核转录因子- κ B 在缺氧导致的炎症中的作用[J]. 生理科学进展, 2018, 49(1): 39-43.
- [16] Zhang, T., Zhu, X., Wu, H., *et al.* (2019) Targeting the ROS/PI3K/AKT/HIF-1 α /HK2 Axis of Breast Cancer Cells: Combined Administration of Polydatin and 2-Deoxy-D-Glucose. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 3711-3723. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14276>
- [17] 郭畅, 丁超伟, 袁雅冬. 低氧性肺动脉高压中缺氧诱导因子 1 α 调节机制的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(7): 27-32..
- [18] 蔡静, 侯丽辉. 痰浊与现代物质基础的关系[J]. 辽宁中医杂志, 2007(6): 742-743. <https://doi.org/10.13192/j.ljtc.2007.06.42.caij.021>
- [19] 潘桂娟. 论中医学之“痰”的形成及特性[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(6): 765-767.
- [20] 贾连群, 杨关林. 动脉粥样硬化中医痰浊血瘀证候的现代生物学基础研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(1): 95-96.
- [21] 程建超, 李泽庚, 张星星, 童佳兵, 杨勤军, 倪萍. 益气化痰祛瘀法对慢性阻塞性肺疾病气道重构及血管内皮生长因子影响的研究[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(6): 987-990. <https://doi.org/10.16448/j.cjtc.2018.0301>
- [22] 常艳宾, 张丽丽, 李雁. 从痰浊血瘀理论探讨冠心病的发病机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(3): 368-371.
- [23] 刘勇明, 吕晓东, 庞立健, 刘创, 刘妍彤. 基于肺络构效理论的肺脏生理功能发微[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(10): 2518-2520. <https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2017.10.014>
- [24] 张浩洋, 庞立健, 刘创, 徐嘉, 吕晓东. 慢性复杂性肺疾病的共性病机及治疗策略[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(4): 12-14. <https://doi.org/10.16305/j.1007-1334.2018.04.004>
- [25] 黄菲菲, 李耀浙, 张婷, 王良兴, 黄晓颖. 红景天苷通过抑制氧化应激防治大鼠低氧性肺动脉高压[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(3): 500-506.