

慢性肺源性心脏病病机浅析

黄宝玺^{1,2}, 曹得胜^{2,3*}

¹青海大学医学院中医系, 青海 西宁

²青海省中医院急诊科, 青海 西宁

³青海大学附属中医医院急诊科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年3月29日; 录用日期: 2024年4月18日; 发布日期: 2024年9月5日

摘要

慢性肺源性心脏病(Chronic Pulmonary Heart Disease, CPHD, 简称为肺心病)是一种临床常见且与呼吸系统疾病密切相关的心脏疾病。主要是由于各种原因(如胸廓、支气管、肺组织或肺血管病变)致肺血管阻力增加, 产生肺动脉高压, 右心室后负荷增大, 导致其结构或(和)功能改变, 其核心病理环节是肺动脉高压, 其发病的病理基础是肺泡慢性缺氧, 引起肺血管收缩、重构, 血容量增多、血液黏稠度增加, 最终肺动脉高压形成。CPHD已逐渐成为全世界关注的公共卫生问题, 给患者生活质量和家庭带来了严重的负担。该病常反复发作, 病死率高, 是严重危害人类健康, 影响人民幸福的疾病。故本文主要从西医发病机制、中医病因病机两方面来简述CPHD的研究概况。

关键词

肺源性心脏病, 病因病机, 发病机制

A Brief Analysis of the Pathogenesis of Chronic Pulmonary Heart Disease

Baoxi Huang^{1,2}, Desheng Cao^{2,3*}

¹Department of Traditional Chinese Medicine, Qinghai University Medical College, Xining Qinghai

²Department of Emergency, Qinghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining Qinghai

³Department of Emergency, Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 29th, 2024; accepted: Apr. 18th, 2024; published: Sep. 5th, 2024

Abstract

Chronic Pulmonary Heart Disease (CPHD) is a clinically common heart disease closely related to respiratory diseases. Mainly due to various reasons (such as chest, bronchus, lung tissue or pulmonary

*通讯作者。

文章引用: 黄宝玺, 曹得胜. 慢性肺源性心脏病病机浅析[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(3): 696-700.

DOI: 10.12677/jcpm.2024.33100

vascular diseases), pulmonary hypertension is caused by increased pulmonary vascular resistance, and the right ventricular afterload increases, resulting in changes in its structure or (and) function. The core pathological link is pulmonary hypertension, and its pathological basis is chronic alveolar hypoxia, which causes pulmonary vascular contraction and remodeling. Blood volume increases, blood viscosity increases, and eventually pulmonary hypertension develops. CPHD has gradually become a public health problem of worldwide concern, which brings serious burden to the quality of life of patients and families. The disease is often repeated, the fatality rate is high, is a serious harm to human health, affect people's happiness of the disease. Therefore, this paper mainly summarizes the research situation of CPHD from two aspects: Pathogenesis of Western medicine and etiology and pathogenesis of Chinese medicine.

Keywords

Chronic Pulmonary Heart Disease, Etiology and Pathogenesis, Pathogenesis

Copyright © 2024 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

随着生活习惯和环境因素的改变, CPHD 已逐渐成为全世界关注的公共卫生问题。据报道, 世界范围内 CPHD 患者占成人所有类型心脏病的 6%~7% [1]。CPHD 是我国呼吸系统的一种常见病, 多继发于慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病及肺血管疾病等[2]-[4]。资料[5]显示, 我国 CPHD 的患病率在 4%左右, 在心脏病住院患者中占 39%~46%, 病死率高达 15%。我国>14 岁人群慢性肺心病的患病率为 4.8‰, 其中≥15 岁人群的患病率为 6.7‰ [6], 而且高海拔地区患病率高于低海拔地区[7]。

CPHD 是由于包括胸廓病变、支气管-肺泡病变及肺部血管病变在内的多种原因, 引起的肺功能及结构异常, 肺动脉压力升高, 引起右心增大, 进而诱发右心功能不全或衰竭的疾病, 其核心病理环节是肺动脉高压, 其发病的病理基础是肺泡慢性缺氧, 引起肺血管收缩、重构, 血容量增多、血液黏稠度增加, 最终肺动脉高压形成。据现代研究表明, 肺动脉高压是由多种因素综合影响的, 总体包含以下几类。

2. 西医发病机制

2.1. 肺血管持续收缩

肺血管内皮细胞在低氧性肺血管收缩反应中起双向调节作用, 即可产生和释放舒血管因子(EDRF)和扩血管物质如前列环素(PGI₂), 也可产生缩血管因子如内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) [5]。在缺氧状态下, 肺动脉内皮细胞功能出现障碍, 引起血管收缩因子内皮素-1 (ET-1)及血栓素(TXA₂)的异常分泌[8], 当机体处于慢性缺氧, 低氧性肺动脉高压状态持续存在, 肺血管内皮细胞受损, 合成和释放的内皮舒张因子、扩血管物质减少, 而内皮收缩因子 ET-1 会增多。肺部病变, 肺组织受损, 对内皮收缩因子 ET-1 灭活及拮抗作用减弱, 二者平衡失调[9], 同时, ET-1 还可作用于肺动脉平滑肌细胞, 通过影响钙离子通路, 提高细胞内的 Ca²⁺的浓度, 会加重肺血管收缩, 导致肺动脉高压[10]。

2.2. 肺血管重塑

现代研究发现, 慢性缺氧可抑制 K_v 通道信使 RNA 和蛋白的表达, 减少肺动脉平滑肌细胞中功能性 K_v 通道的数量, 导致通过 K_v 通道的钾电流减少, 促使肺动脉平滑肌细胞去极化, 提高胞质中钙离子浓

度, 刺激细胞增殖并抑制细胞凋亡, 导致血管重构, 其特征是血管内膜纤维化、纵向平滑肌增生、肺小动脉肌化和内侧肥大[11]。血管重构后, 肺动脉更窄、更厚、肌肉更发达, 对血流阻力变大, 进而导致肺动脉高压[11]。肺动脉的重塑是肺动脉压力不可逆升高的必要条件, 其主要环节包括, 血管内膜增厚引起管腔狭窄、平滑肌细胞过度增殖引起血管壁肌化。HIF-1 α 通过激活释放促进血管内皮生长因子-A (vascular endothelial growth factor, VEGF-A)及炎症因子白介素-17 (interleukin-17, IL-17)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促进内皮细胞的增殖, 进而造成血管重塑[12]。

2.3. 细胞因子学

近年来, 随着研究深入, 逐渐发现血清微 RNA (miRNA)的表达对肺血管重塑有着明显的影响, 其主要通过调节平滑肌细胞的增殖、凋亡等过程, 进而影响血管重塑过程[13]。宋培培通过临床随访统计分析发现 miR-21 可以影响抗蛋白酶、蛋白酶活性、炎症反应及肺血管重塑过程, 同时 miR-21 通过降低其靶基因——侧支发芽因子同源物 2(Spry2), 可促使心肌细胞产生特异性连接[14]。另外现代研究发现, 机体正常情况下, 血清微 miR-30a 对机体组织、细胞具有保护作用; 机体组织、细胞缺血、缺氧时, miR-30a 表达上调, 不仅能加重机体受损程度, 还可以产生大量血管紧张素II, 引发心肌肥厚, 促进右心功能衰竭的发生、发展。本研究结果显示, 死亡组血清 miR-30a mRNA 相对表达量高于生存组, 血清 miR-30a mRNA 是老年肺心病患者死亡的影响因素[15]。崔本科等通过动物实验研究发现线粒体翻译延伸因子 Tu (TUFM) 的缺失抑制了 PAH 的发展, 改善 PAH 小鼠血流动力学情况和肺小动脉血管重构, 而过表达 TUFM 则加重 PAH 病理结构损伤。因此, TUFM 的缺失减轻了体内 PAH 的发展, 这可能归因于线粒体自噬和凋亡调节[16]。唐瑞双[17]等发现研究表明, miR-182 和 miR-210 血清微 RNA 等在心力衰竭时的表达显著增加, 可以作为反映或评估心力衰竭的重要生物标志物。随着此类研究的开展, 或将提出本病发病机制及病理过程的新思路, 并为后续的治疗提出新的靶点。

3. 中医病因病机

中医根据 CPHD 患者表现出的咳喘、水肿、心悸、尿少等症状, 通常将其归纳在“肺胀”“水肿”“喘证”“心悸”等范畴, 张仲景《金匮要略》中指出“咳逆倚息, 短气不得卧, 其形如肿”, 描述出了咳、喘、肿、憋、不得卧等症状, 与现代医学中的慢性肺源性心脏病临床表现多为相符[18]。病位初始在肺, 经肺→脾→肾→心传变而成。对于本病的病机, 大多医家认为本虚标实为主, 虚实夹杂, 病情较为危急。现代医家在前人的基础上, 有自己的见解和认识。陈新宇[19]教授认为 CPHD 病机以心肺阳气亏虚为本, 痰浊水饮瘀血为标, 治疗当以温阳散邪为主, 平调心肺阴阳为辅。刘立蓁[20]等认为肺虚是 CPHD 的关键因素, 肺输布津液功能失调, 聚液成痰, 根据五行生克制化规律, 导致疾病进展, 而痰、瘀、虚等多种致病因素相互影响, 相互转化。

3.1. 以虚为本, 心肺气血亏虚为主

病机首先是以虚为本, 各脏腑虚衰无力互相影响, 早期肺气不足是根本, 疾病日久致肺气虚损, 肺之宣降失常, 输布津液失调, 则可停聚为痰湿; 脾虚失运, 痰湿内生; 肾火虚衰, 蒸腾气化无力, 水聚成饮, 饮聚成痰均有可能导致病的发生。其中, 又以心肺二者关系最为密切, 从中医角度来说, 肺的功能主气, 司呼吸, 心的功能在于主血脉, 心肺二脏相辅相成, 气血相得益彰, 气虚则血脉鼓动无力, 血虚则气运行不畅。《医学真传·咳嗽》明确提出了咳喘因脾虚痰湿内生, 上行于肺, 肺部胀满, 失于宣降, 脾为气血生化之源, 后天之本, 最为关键。故中医辨证论治肺胀时重视顾护中焦, 治疗始终均以健脾祛湿为要务, 临床每获良效[21]。

3.2. 以实为标, 痰瘀为实质之邪

痰瘀虽是本病病理产物, 同时也是病理因素。痰是体内水津不归正化所形成的病理产物, 痰的产生与肺、脾、肾三脏关系密切。气滞则血瘀痰凝, 血瘀痰凝则气不顺畅, 所以瘀血也可成为阻碍气机顺畅导致肺心病发生的原因[22]。瘀血的出现较为隐匿。心肺之病绵延不愈, 必累及心脏, 而心主血, 心阳不振, 血脉推动无力, 内阻成瘀。由于痰浊挟瘀, 阻碍气机所致, 痰与瘀为该病主要实质之邪。

3.3. 外邪为诱因

在肺虚的基础上, 外感邪气也是常见诱因, 尤其对于老年患者, 体质虚宜受邪气侵袭, 引动体内痰饮水湿等邪气就会导致咳、痰、喘发生。正如隋·巢元方曰“肺虚, 为微寒所伤, ……则肺胀”, 认识到肺胀发病病机为肺气亏虚, 加之复感外邪, 邪气壅塞, 还于肺间, 导致肺气胀满, 这里的邪气常指寒邪和水湿等。宋《太平圣惠方·治咳嗽不得睡卧诸方》曰: “夫肺气不足, 为风冷所伤, 则咳嗽。”指出肺气不足, 是由于风邪伤肺, 久咳肺气失宣, 肺气胀满, 则发为肺胀。

综上所述, 历代医家对于“肺胀”的认识趋于完善。病因有外邪犯肺及内邪伤肺; 病性有虚有实, 初始阶段由于肺虚为根本, 加之复感外邪, 最终导致后累及各脏, 运化代谢不畅, 形成痰瘀等病理产物。认识到痰瘀互结成为肺胀发病的重要环节, 治疗上也提出了具体的方法。但由于肺胀病程长, 不同阶段或同一疾病不同时期临床表现差异很大, 所以对于此病有不同的描述和记载。

4. 总结

综上所述, 通过明确 CPHD 的发病机制及中医病机实质, 才能明了本病的发生、发展。同样也只有认识到本病病机是“本虚标实”, 肺虚为始发阶段、进展过程中有痰瘀共同致病, 最后累及多脏病变才能真正做到治病必求于“本”, 本标并举, 扼病枢机。为辨证规范化、客观化、个体化治疗打开了突破口, 有着深远的指导意义。目前对于 CPHD 的具体发病机制及治疗, 无论中医还是西医, 仍然没有统一明确的论调, 目前国内研究仍侧重在临床和文献, 在基础研究方面较为匮乏, 展望今后可以开展更多的基础理论研究, 进一步明确疾病本质、拓展治疗方案的同时, 为传统中医学的鲜花道路添砖加瓦。

基金项目

国家中医优势专科建设项目。

参考文献

- [1] Sakao, S. (2019) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Early Stage of Cor Pulmonale: A Perspective in Treatment with Pulmonary Arterial Hypertension-Approved Drugs. *Respiratory Investigation*, **57**, 325-329.
- [2] Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2023 Report). <https://goldcopd.org/>
- [3] Raghu, G., Remy-Jardin, M., Richeldi, L., et al. (2022) Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **205**, e18-e47.
- [4] Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.L., et al. (2016) 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*, **37**, 67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- [5] 陈春晖, 杨军辉. 慢性肺源性心脏病病机特征的研究概况[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(10): 180-183.
- [6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性肺源性心脏病基层诊疗指南(2018 年) [J].

- 中华全科医师杂志, 2018, 17(12): 959-965.
- [7] 李占全. 青海省高原慢性阻塞性肺疾病肺心病人群防治的研究[Z]. 青海省, 青海大学附属医院, 2010-11-04.
- [8] 陈春晖. 慢性肺源性心脏病的中医证型及证素研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [9] 陈雄, 陈翠霞, 张静, 等. 无创机械通气对慢性肺心病并发呼吸衰竭患者血浆 BNP 和 ET-1 水平的影响[J]. 中国临床新医学, 2015, 8(10): 946-949.
- [10] 杨冬花, 付蓉, 罗建华, 等. 心力衰竭大鼠不同时期血浆内皮素-1、降钙素基因相关肽及神经肽 Y 水平变化及益气温阳活血方对其影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(21): 4668-4670.
- [11] 程朝晖, 陈玉珠, 罗兵, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者发生肺源性心脏病的关系[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(6): 12-16.
- [12] 曹阳. 慢性肺源性心脏病急性加重期中医证型、证素及用药规律研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- [13] 于晓朴, 边云飞, 庞有成, 等. 外泌体 miRNA 在缺血性心脏病中的作用机制及靶向治疗前景[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(2): 171-178.
- [14] 宋培培, 张伟伟, 常慧, 等. 血清 miR-21、NT-proBNP、HSP27 联合检测对慢性肺源性心脏病患者的临床诊疗价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(11): 1637-1640.
- [15] 马永华, 古丽班努, 程新春. 血清 miR-30a 表达与老年肺源性心脏病患者预后的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(1): 60-62.
- [16] 崔本科, 王岩, 卢云凤, 等. 沉默 TUFM 通过 AMPK/mTOR 信号通路调控线粒体自噬对肺源性心脏病模型大鼠肺动脉高压的影响[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(4): 478-486.
- [17] 唐瑞双, 张海军, 闫肃, 等. 芪蒡大黄泻肺汤对慢性肺源性心脏病合并心力衰竭病人心肌微循环指标及 miR-182、miR-210 表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(13): 2398-2401.
- [18] 刘菲. 温阳利水活血法治疗慢性肺源性心脏病急性加重期(阳虚水泛夹瘀证)的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [19] 贺琪琚, 蔡虎志, 邓凯文, 等. 陈新宇从“阳虚邪滞”论治慢性肺源性心脏病经验介绍[J]. 山西中医, 2024, 40(5): 4-5+8.
- [20] 刘立蓁, 曾冬青. 补肺养心方治疗慢性肺源性心脏病失代偿期临床疗效观察[J]. 黑龙江医药, 2024, 37(1): 7-11.
- [21] 张瑞芬, 苏和, 黄新生, 等. 从中焦论治肺病(肺心病右心衰竭)的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(1): 12-13.
- [22] 周艳. 从血瘀论治慢性心力衰竭的探讨[J]. 中国中医急症, 2014, 23(6): 1090-1091.