

• 理论研究 •

从“见肝之病 知肝传脾 当先实脾”探讨肝硬化的防治^{*}

余思邈¹ 李萍¹ 李园² 郑浩呈³ 王睿林⁴ 李宇航³ 丁霞^{5#}

(1 北京中医药大学东直门医院 北京 100700; 2 北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院;

3 北京中医药大学中医学院; 4 中国人民解放军总医院第五医学中心中医肝病科;

5 北京中医药大学中医脾胃病研究中心)

摘要:“见肝之病 知肝传脾 当先实脾”是中医脏腑学说及“治未病”思想的具体体现,对肝硬化的临床诊疗具有重要指导意义。本文从中医学基础理论出发,结合近年来关于能量代谢、免疫调控和肠道菌群的研究进展,从中西医结合视角论述“见肝之病 知肝传脾 当先实脾”的科学依据,以期为该理论指导下的临床实践提供西医学研究证据,通过免疫调控、能量代谢、肠道菌群等作用机制,制定不同病理阶段的精准治疗策略,从而更好地发挥中医学的“治未病”优势,促进中医学与西医学在肝硬化防治策略上的理论融合与发展,为科研和临床更深入地相互转化提供借鉴和启发。

关键词: 见肝之病 知肝传脾 当先实脾; 肝病; 治未病

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2022.01.005

中图分类号: R259

Exploration of the treatment of cirrhosis based on the theory of “Knowing the liver disease will be transmitted to the spleen , strengthening the spleen ”^{*}

YU Simiao¹ , LI Ping¹ , LI Yuan² , ZHENG Haocheng³ , WANG Ruilin⁴ , LI Yuhang³ , DING Xia^{5#}

(1 Dongzhimen Hospital ,Beijing University of Chinese Medicine ,Beijing 100700 ,China; 2 National Institute of Traditional Chinese Medicine Constitution and Preventive Medicine ,Beijing University of Chinese Medicine ,Beijing 100029 ,China; 3 School of Traditional Chinese Medicine ,Beijing University of Chinese Medicine ,Beijing 100029 ,China; 4 Department of Hepatology of Traditional Chinese Medicine ,The Fifth Medical Center of PLA General Hospital ,Beijing 100039 ,China; 5 Centre of Research for Traditional Chinese Medicine Digestive ,Beijing University of Chinese Medicine ,Beijing 100029 ,China)

Abstract “Knowing the liver disease will be transmitted to the spleen , strengthening the spleen ” is a theory of *Zangfu* and “preventive treatment of disease ” , which has important guiding significance for the treatment of liver cirrhosis. This paper discusses the scientific basis from the perspective of integrated traditional Chinese medicine and Western medicine , based on the theoretical basis of Chinese medicine and the recent research progress on energy metabolism , immune regulation , and intestinal flora , with the aim to provide medical evidence for the clinical practice guided by this theory and to formulate precise treatment strategies for different pathological stages through the regulation of energy metabolism , intestinal flora , and immune mechanisms , giving better play to the advantages of “preventive treatment of disease ” of traditional Chinese medicine , promoting the integration and development of traditional Chinese medicine and Western medicine in the prevention and treatment of liver cirrhosis. This paper provides some reference and inspiration for more in-depth fundamental and clinical translational research.

Keywords: Knowing the liver disease will be transmitted to the spleen , strengthening the spleen; liver

余思邈 男 在读博士生

通信作者: 丁霞 女 博士 教授 博士生导师 主要研究方向: 中西医结合防治消化系统疾病基础与临床研究 E-mail: dingxia@bucm.edu.cn

* 国家重点研发计划(No. 2018YFC1704106) 国家自然科学基金重点项目(No. 81630080)

diseases; preventive treatment of disease

Corresponding author: Prof. DING Xia, Ph. D., Doctoral Supervisor, School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, No. 11, Beisanhuan Dong Road, Chaoyang District, Beijing 100029. E-mail: dingx@bucm.edu.cn

Funding: National Key Research and Development Project, Ministry of Science and Technology (No. 2018YFC1704106), National Natural Science Foundation of China (No. 81630080)

Conflicts of interest: None of the authors have any conflicts of interest associated with this study, and all of the authors have read and approved this manuscript.

我国是肝病高发国家,2019年的统计数据显示,我国近20%的人群罹患各种原因导致的慢性肝病,其中进展至肝硬化的患者达700万例以上^[1]。肝硬化的进展是不可逆的,其病程缠绵,难以根治,且易出现上消化道出血、感染、腹水、肝肾综合征、肝肺综合征等多种并发症,晚期亦可出现肝衰竭^[2],10%以上的肝硬化患者会进展为原发性肝癌^[3],严重危害人们的生命健康。因此,肝硬化的防治工作是我国亟待解决的公共卫生问题。目前,肝病的防治逐渐向预防及抑制进展的预防医学模式转化。汉代医家张仲景在《金匱要略》中提出了“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的理论,对后世医家治疗肝病以及抑制肝病的进展具有重要的指导意义,但目前基于“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”治疗慢性肝病的相关研究多局限于临床疗效观察,对其作用机制及科学内涵缺乏相应的基础研究。本文拟从中西医结合的视角探讨“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”对肝硬化防治的指导意义,以期为中医经典理论的现代应用提供更多的科学依据,也为优化中医药对肝病的治疗提供更多思路和借鉴。

1 “见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的中医学理论基础

中医学认为,人体是以五脏为中心,以六腑相配合,以精气血津液为物质基础,通过阴阳消长平衡、五行生克制化、经脉联络沟通,使各脏腑之间相互联系从而形成一个复杂有机的整体。《难经·七十七难》记载“治未病者,见肝之病,则知肝当传之于脾,故先实其脾气,无令其受肝之邪,故曰治未病焉。”汉代张仲景在此基础上,于《金匱要略·脏腑经络先后病脉证第一》中提出“夫治未病者,见肝之病,知肝传脾,当先实脾。”生理上,脏腑之间通过相互制约、相互依存、相互协同和相互为用的关系维持人体正常的生命活动,若肝木之气太过或不及,则破坏肝木与脾土生克制化的平衡状态,导致肝脾同

病,因此在临床上治疗肝病的同时,也要注意兼顾脾脏,从整体入手,以防肝病传脾,从而达到未病先防、既病防变的目的。从经络循行角度来讲,肝脾两脏同居膈下大腹之内,足厥阴肝经与足太阴脾经同起于足大趾,且于内踝上8寸相互交出,肝脾两经互相络属、衔接,沟通机体内外营卫气血运行。故当肝脏受邪,发生病变,邪气可通过经络循行内传于脾。因此,肝脾两脏的生克制化以及经络的联通关系是“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”理论的重要前提和基础。

1.1 脾主运化,土实则木安

肝与脾同居中焦,两者参与饮食水谷的消化和吸收,《素问·灵兰秘典论篇》有云“脾胃者,仓廩之官,五味出焉。”脾胃能受纳并腐熟饮食水谷,并布散水谷精微以化生气血,输布全身。《东医宝鉴》有云“肝之余气,溢入于胆,聚而成精。”肝之精气可化生为胆汁,胆与小肠相通,胆汁可经胆管排泄至小肠中,促进饮食水谷的消化吸收。此外,肝主疏泄功能是保证脾胃正常受纳、运化水谷的关键,肝主疏泄功能正常,肝气条达,全身气机通畅,则脾胃运化健旺,即《素问·宝命全形论篇》谓之“土得木而达”。脾主运化亦为肝主疏泄的重要基础,清代医家吴谦在《删补名医方论》有云“盖肝为木气,全赖土以滋培,水以灌溉。若中土虚,则木不升而郁。阴血少,则肝不滋而枯。”脾胃为气血生化之源,脾运健旺,则气血津液充足,滋养肝气,疏泄条达。

临床上,慢性肝病早期症状多不明显,以乏力、腹胀、食欲减退等脾虚症状为主。肝失疏泄,胆腑郁热,肝胆气机不利,则出现黄疸,横逆克土,更伤脾胃。故而,见肝之病,知肝传脾,应当先实脾。在肝硬化的治疗过程中需时时注意顾护脾胃,疏肝勿忘调脾,可予逍遥散、四逆散肝脾同调,土实则木安。

1.2 疏肝理脾,三焦以通利

脾居中焦,为全身气机升降、水液代谢的枢纽,

《素问·经脉别论篇》有云“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺。”脾可以运化水湿,脾气充足,则水液输布正常,反之,脾气亏虚,运化无力,则水湿犯溢,聚湿生痰。水液代谢也受肝疏泄功能的影响,肝气舒畅条达,则三焦疏利,水道通调,助脾土运化水湿,促进水液代谢,如《丹溪心法卷二·痰十三》云“气顺则一身之津液也随气而顺矣。”

腹水为肝硬化常见的并发症之一,属中医“臌胀”范畴。肝失疏泄,气血运行不畅,气滞血瘀,横逆犯脾,脾虚失运,水湿内聚,土壅木郁,气滞、血瘀、水停、正虚,四者搏结于腹中,本虚标实,而成臌胀。因此,臌胀的发生与肝失疏泄、脾失健运密切相关,明代医家王肯堂在《医镜》有云“鼓胀起于脾虚气损,治之当以大补之剂培其本,少加顺气以通其滞。”因此,临床上对于肝硬化腹水的治疗,以健运脾土为关键,可予实脾饮温阳健脾,行气利水。中土得安,水液得运,万物方荣。

1.3 肝脾同调,血液循于常道

清代医家余霖在《疫疹一得》中有云“血生于心,藏于肝,统于脾。”即血液在体内正常运行,除心气的推动作用外,还与肝藏血、脾统血功能密不可分。血液运行于经脉之中,不致溢于经脉之外,全赖于脾气的统摄,脾气健运,气血充足,才能使血行于脉中,以奉养全身。王冰在《补注黄帝内经素问》有云“肝藏血,心行之……肝主血海故也。”肝脏具有贮藏血液、调节血量的功能,肝气疏泄正常,气机调畅,则能助心行血,助脾统血,从而保证气血正常运行,固摄血液而不致出血。

临床上,肝硬化患者凝血因子合成减少,凝血功能障碍,易出现皮下瘀点瘀斑,鼻腔、牙龈甚则消化道出血,均与肝藏血、主疏泄功能失常密切相关。脾胃为气血生化之源,肝主疏泄、藏血功能皆有赖于脾之运化,脾气健运,气血充足,则肝气有所疏,血有所藏,共同发挥固摄血液之功。若脾虚气血生化无源,脾不统血,则影响肝藏血之功,使肝硬化血瘀、出血表现更甚。因此,针对肝硬化有明显出血倾向且凝血功能较差的患者可以中医学“脾主统血”理论为指导,从脾论治,予归脾汤补气摄血,使气血运行通畅,血循于常道不溢于脉外。

2 “见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的西医学探讨

2.1 肝脾两脏对能量代谢的影响

中医学认为,脾胃为后天之本,气血生化之源,脾主运化,可将饮食化生为水谷精微以滋养濡润全

身,为机体正常活动提供能量及物质基础,与西医学线粒体能量代谢的功能相似。机体的正常生命活动均伴随着能量代谢,依赖于能量供应,线粒体作为产生能量的重要细胞器,通过氧化磷酸化释放三磷酸核苷(ATP)为机体提供能量^[4]。肝脏是机体的物质代谢中枢,线粒体对糖类、脂肪、氨基酸三大营养物质的合成代谢、分解代谢均是在肝脏内完成的^[5]。因此,当肝脏发生病变时,会对能量物质的合成代谢及分解代谢产生影响,即肝病及脾。临床上,肝病及脾,脾失健运,则会出现倦怠乏力、纳差消瘦等脾虚症状,这也是肝硬化患者的常见症状。有研究表明,机体能量代谢障碍,出现营养不良的状态是肝硬化患者预后不良的独立危险因素^[6]。还有研究表明,脾虚证大鼠肝细胞内线粒体含量减少,形状肿胀、变形,基质成空泡样改变,代谢能力减弱,应用中药健运脾气可对线粒体能量代谢障碍起到修复作用^[7]。因此,对于肝硬化患者的治疗,应注意健运脾胃,使机体能量物质正常进行合成与分解,对于改善肝硬化患者的生存质量及预后具有重要意义。

2.2 肝脾两脏对免疫调控的影响

中医学认为,人体能够抵御外邪,保持身体健康,离不开正气的作用,如《素问·刺法论篇》云:“正气存内,邪不可干。”《素问·评热论篇》云“邪之所凑,其气必虚。”正气充盛,抗病能力强,则邪气难以侵袭,疾病也就无从发生。反之,正气不足,抗邪无力,则邪气乘虚而入,机体阴阳失调,脏腑经络功能紊乱,导致疾病发生。正气抵御邪气入侵的能力主要体现在卫气的防御作用上,这与西医学免疫功能相类似,《医旨绪余·宗气营气卫气》云“卫气者,为言护卫周身……不使外邪侵犯也。”认为卫气具有固护肌表,卫外防御病邪入侵的功能,此乃正气之根,防病之本。卫气源于后天水谷精微所化生,有赖于脾的充养,脾气健运,卫气得以化生,才可以正常发挥其卫外之功,则机体免疫系统才可正常运转。肝硬化患者免疫球蛋白合成能力下降,细胞免疫调节功能紊乱,使机体卫外功能减弱,极易发生感染^[8]。此外,肝硬化患者病情迁延难愈,常伴有不同程度的焦虑、抑郁,继而导致神经免疫系统功能紊乱^[9],唾液、胃液、肠液、胰液与胰岛素分泌异常,导致T细胞分泌的细胞因子免疫平衡失调,表明肝气郁滞,克伐脾土,脾失健运,营卫失养,会影响免疫功能^[10]。有研究发现,脾虚会影响免疫细胞的增殖分化,T淋巴细胞亚群数目减少^[11],说明脾虚与免疫

功能失调密切相关。因此,对肝硬化患者的治疗应当先实脾,先安未受邪之地,脾气充盛,则营卫生化有源,卫外功能强盛,对肝硬化的治疗与预后改善具有重要意义。

2.3 肝脾两脏对肠道菌群的影响

肠道菌群与人体互利共生,共同维持人体的微生态平衡,参与并调节人体的新陈代谢、营养消化、免疫保护等各项生理功能,人体内肠道菌群的分布情况及益生菌的丰度可以在一定程度上反映机体的健康情况^[12]。有研究表明,人体内的肠道菌群分布存在差异性,其中有先天遗传因素的影响,而后天的饮食、环境因素对肠道菌群差异起主导作用^[13]。脾胃为后天之本,饮食水谷的消化、吸收均离不开脾的运化作用,人体肠道菌群的变化主要受脾运化水谷的影响调控,因此肠道菌群对人体的影响可视为脾主运化的内在微观物质体现。脾胃功能强弱与否直接影响肠道菌群的多样性及其菌属的丰度,有学者通过动物实验发现,脾虚会影响肠道菌群的分布及种类,使肠道菌群的种类减少,肠道益生菌数量下降,从而破坏肠道微生态的平衡^[14],说明脾胃虚弱,脾主运化功能失常与肠道菌群失调密切相关。白术、人参亦经实验研究证实可改善肠道菌群的多样性及其菌属的丰度,促进肠道益生菌的生长,并能有效地抑制或降低致病菌的数量,从而维持肠道微生态的平衡^[15]。

在解剖上,肝脏与肠道之间通过门静脉系统相互连接,肝脏的正常生理功能与肠道微生态的平衡关系密切^[16]。有学者提出“肠-肝轴”理论,认为肝硬化的发生发展与肠道菌群失调密切相关,肠道菌群失调则肠腔内的细菌及其代谢产物、内毒素、炎症因子等有害物质穿过肠黏膜通过血液循环移位至肠外,使肝细胞坏死增加并抑制肝细胞再生,导致肝硬化;肝硬化会进一步影响肠道屏障的完整性,诱发并加重肠道菌群失调,形成恶性循环^[17]。陈斌等在研究中将逍遥散中的健脾药物去除后,对肠道菌群的调节及肝脏的保护作用明显下降,说明中医“肝病实脾”的治疗思想可以通过调节肠道菌群的方式得以实现^[18]。西医学对于通过调节饮食、粪菌移植的方法来调控机体的肠道微生态环境已成为当下研究的热门,利用这种治疗方法对肝病的治疗及预后有潜在的助益作用^[19],这也与中医学“肝病实脾”的治疗思想有异曲同工之妙。通过健脾改善肠道菌群失调,使之形成并维持一种特定的微生态平衡环

境,从而调节机体的代谢及免疫功能,可能是“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的现代生物学基础之一。

3 讨论

“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”理论作为中医学脏腑学说及“治未病”思想的具体体现,后世医家在此理论基础上,进一步将其拓展、发挥并运用于临床,逐渐形成了具体化的肝病诊疗思路,并在临床实践过程中进一步证实了肝病实脾的实用性和重要性,著名肝病专家关幼波教授认为肝病的治疗应将中医整体观念贯彻始终,注重脏腑传变,在肝病的治疗中强调固护中焦脾胃,升清阳,降浊阴。邵小梅等用抑木扶土法治疗乙型肝炎肝硬化,有效地改善了肝功能及肝纤维化指标,控制或延缓肝硬化的病情进展^[20]。基于此理论的相关治法和方药对缓解肝硬化的症状,防治肝硬化相关腹水、出血等并发症,改善肝硬化预后均发挥了重要的作用。但目前对于该理论的科学内涵仍缺乏系统、深入的研究,也未能为临床应用提供更多的科学依据,因此也限制了临床的进一步应用。比如如何结合肝病的病理阶段、肝功能及其他客观指标细化辨证和用药;对于“实脾”治法的具体阐释和分类应用的依据未见相关报道;关于采用“实脾”治疗对患者预后的影响缺乏基于循证的研究。

因此,本文从中西医结合的视角来探讨“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”理论对肝硬化防治的指导意义,以期通过调控免疫、能量代谢、肠道菌群等作用机制,制定不同病理阶段的肝病实脾的精准治疗策略。能量代谢异常贯穿肝硬化病程始终,尤其早期症状不明显,多表现为乏力、纳差等脾虚证表现,此时肝病实脾应以补脾益气为主,用党参、黄芪、山药以补之;随着肝病逐步进展,肝气郁而生火,脾胃湿热内生,肝脏免疫代谢紊乱,炎症反应明显,进而出现黄疸等症状时,此时肝病实脾应以运脾祛湿,清化湿热为主,用茵陈、白术、薏苡仁、茯苓以清之;肝病日久,气血瘀滞不通,凝血功能障碍,皮下瘀点、瘀斑,此时肝病实脾应以健脾养血为主,用当归、白芍、黄芪、大枣以养之。根据肝病的不同状态,结合西医学客观化指标制订更优的肝病实脾精准治疗策略,从而更好地发挥中医学“治未病”优势,阻断慢性肝病的肝炎-肝纤维化-肝硬化-肝癌的进展过程,为科研和临床的更深入研究提供一些借鉴和启发,也希望能够引发更多关于中医经典理论与现代

临床应用相结合的思考,通过深化经典理论研究,为临床重大难治疾病提供更多的策略和方法,为中医药的传承精华、守正创新提供典范。

参考文献:

- [1] XIAO J, WANG F, WONG NK, et al. Global liver disease burdens and research trends: Analysis from a Chinese perspective[J]. J Hepatol, 2019, 71(1): 212–221.
- [2] JUNG YK, YIM HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations[J]. Korean Journal of Internal Medicine, 2017, 32(2): 213–228.
- [3] Bosch FX, RIBES J, DIZA M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends[J]. Gastroenterology, 2004, 127(5): S5–S16.
- [4] ZONG WX, RABINOWITZ JD, WHITE E. Mitochondria and Cancer[J]. Molecular Cell, 2016, 61(5): 667–676.
- [5] ZHANG S, ZHANG B, ZHANG Q, et al. Crotonaldehyde exposure induces liver dysfunction and mitochondrial energy metabolism disorder in rats[J]. Toxicology Mechanisms and Methods, 2021, 31(6): 425–436.
- [6] TAJIKA M, KATO M, MOHRI H, et al. Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis[J]. Nutrition, 2002, 18(3): 229–234.
- [7] 李诺, 李依聪, 张玮, 等. 慢性萎缩性胃炎病证结合模型大鼠肝组织病理及功能变化[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(7): 2179–2185.
- [8] 童秀萍, 洪小飞, 吴深宝, 等. 肝硬化合并感染患者的临床研究及危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(6): 1317–1318, 1327.
- [9] 余思邈, 朱云, 高含佳, 等. 精神心理障碍在肝病科住院患者中的现况研究[J]. 肝脏, 2017, 22(11): 1017–1020.
- [10] 程健, 余莹, 何君君. 腹泻型肠易激综合征中医“肝郁脾虚”本质的探讨与思考[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5698–5703.
- [11] 张书侨, 胡浩, 罗绍驹, 等. 肝癌脾虚内环境免疫机制研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(8): 1961–1963.
- [12] LEY R, PETERSON D, GORDON J. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine[J]. Cell, 2006, 124: 837–848.
- [13] ROTHSCCHILD D, WEISSBROD O, BARKAN E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota[J]. Nature: International weekly journal of science, 2018, 555(7695): 210–215.
- [14] 郑昊龙, 陈丝, 宋囡, 等. 脾虚模型大鼠肠道菌群分布及时效性研究[J]. 中医杂志, 2020, 61(14): 1262–1267.
- [15] 张世洋, 刘美辰, 唐飞, 等. 人参、白术有效组分群对慢性萎缩性胃炎大鼠口腔、肠道菌群的影响[J]. 中成药, 2020, 42(1): 48–54.
- [16] ALBILLOS A, DEGOTTARDI A, RESCIGNO M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy[J]. J Hepatol, 2020, 72(3): 558–577.
- [17] TRIPATHI A, DEBELIUS J, BRENNER DA, et al. The gut–liver axis and the intersection with the microbiome[J]. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology, 2018, 15(7): 397–411.
- [18] 陈斌, 徐嘉蔚, 彭杰, 等. 基于逍遥散及其拆方研究“肝病实脾法”对肝纤维化大鼠肠道菌群的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(4): 657–662.
- [19] WOODHOUSE CA, PATEL VC, SINGANAYAGAM A, et al. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease[J]. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2017, 47(2): 1–11.
- [20] 邵小梅, 王凤敏, 卢秉久. 抑木扶土法联合恩替卡韦治疗代偿期乙型肝炎肝硬化疗效及对肝功能和肝纤维化指标的影响[J]. 光明中医, 2019, 34(17): 2589–2592.

(收稿日期: 2021-08-25)