

肝豆状核变性从胆腑论治 ——张志远学术经验系列(九)

董其谦, 郑国庆

(温州医学院附属第二医院神经内科, 浙江 温州 325027)

摘 要:介绍现代医学对肝豆状核变性(WD)的认识及 2007 年《柳叶刀》刊登的 WD 临床表现、诊断推荐及治疗的共识;简述我国及中医学对 WD 认识的发展,并作述评。在复习古今相关文献的基础上,以胆腑学说为指导,结合现代医学的研究成果和临床实践,提出 WD 的病机关键在于“胆之气液不泄,胆气逆每挟铜毒累及全身各脏腑组织”,治尊《内经》“六腑以通为用”之旨,当从胆腑论治,法用疏利肝胆、解毒排铜,援立威灵仙、郁金、姜黄、大黄、黄连、金钱草、虎杖、白芍、甘草等为治疗的基本方,随证治之。

关键词:肝豆状核变性;胆腑学说;张志远

中图分类号: R256.4

文献标识码: A

文章编号: 1673-7717(2008)07-1391-03

Treatment of Wilson's Disease from Gallbladder FU-organ ——Academic Experience of Professor ZHANG Zhiyuan (9)

DONG Qi-qian, ZHENG Guo-qing

(Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, Zhejiang China)

Abstract This paper introduced cognition of Wilson's disease (WD) in western medicine and panel of clinical manifestations, diagnostic recommendations and medical treatment recommendations of WD in Lancet at 2007, and briefly stated development of cognition of WD in our country and in Chinese traditional medicine (TCM), as well as to comment them. Based on reviewing the pertinent literatures both ancient and modern, guided by the gallbladder FU-organ theory, integrating the research achievements and clinical practice in modern medicine, it raised that key point of pathogenesis in WD was that the gallbladder fails to regulate the dispersion of Qi and fluids, adverse rising of gallbladder qi quaque involves in Zang-Fu and tissues all over the body with copper toxin. Curative principles were abided by the six hollow organs must keep its dredging function in *Neijing* from the gallbladder FU-organ. Therapeutic methods were removing the stagnation of vital energy of both liver and gallbladder, dispersing the depressed liver-energy, detoxicating and excreting copper. The fundamental recipe was made up of Chinese elements: root *Curcuma aromatica*, *curcumae longae*, rhizoma *pieplantis*, *copidis*, rhizoma *christinae*, *loosestrife*, giant knotweed rhizome, *paeoniae alba*, radix *Glycyrrhiza uralensis*, etc.

Key words Wilson's disease; the gallbladder FU-organ theory; ZHANG Zhi-yuan

肝豆状核变性(也称 Wilson 病, WD)是以铜代谢障碍为特征的常染色体隐性遗传病,由于 WD 基因(1391411)突变,其编码的蛋白(ATP7B 酶)发生改变,导致血清铜蓝蛋白合成减少和胆道排铜障碍,铜离子在肝、脑(尤其是基底节)、肾、角膜等沉积,表现为肝硬化、锥体外系症状、肾功能损害、角膜 Kayser-Fleischer 环等。WD 好发于青少年,世界范围内的患病率 1:30000,发病率 15~25/100 万,杂合携带者频率 1:100。中国、日本、印度等国的 WD 远较西方国家多见。WD 作为目前少数几种可治的神经系统遗传性疾病之一,早诊断、早治疗、终身治疗是与患者预后相关的重要因素,否则可致残或致死。运用中医中药治疗疾

病,长期以来在我国国民保健体系中起着举足轻重的作用,也是我国临床医学的一个特色。但由于历史的原因,中医学对肝豆状核变性的认识,多忽视辨病,以前多按“肝病”辨治,结果证明可能加重病情、临床疗效更差。张志远教授对 WD 的辨治有独到的经验,其以胆腑学说为指导,认为本病的病机关键在于“胆之气液不泄,胆气逆每挟铜毒累及全身各脏腑组织”,故本病当从胆腑论治,收到了较好的临床疗效,现试作阐述。

1 现代医学对肝豆状核变性的认识

WD 的研究源于 1912 年 3 月 Wilson 先生对本病的描述,其在《脑》杂志上用了 213 页详细地阐述了此病,文章的标题为“进行性尾状核变性:一种合并有肝硬化的家族性神经系统疾病”。WD 基因已在 1993 年底同时被美国 and 加拿大的 3 个独立的实验室克隆,WD 基因定位于 13q14.3 基因编码一种分子量为 159kD 的由 1411 个氨基酸组成的单链的 P 型铜转运 ATP 酶(ATP7B)。ATP7B 基

收稿日期: 2008-02-26

作者简介:董其谦(1954-),男,主任医师,主要从事神经病学临床及基础研究。

通讯作者:郑国庆(1975-),男,浙江温岭人,副教授,博士,主要从事中西医结合神经病学研究。

因主要在肝脏、肾脏和胎盘表达,在心、脑、肺、肌肉和胰腺呈低水平表达。ATP7B 主要位于肝细胞内的高尔基器,ATP7B 转运白蛋白有双重的合成和分泌的作用,在高铜环境中,ATP7B 在肝细胞内移动并通过溶酶体将铜转运到胆汁中,排出体外;另一方面,ATP7B 在高尔基器上也参与了活性的铜蓝蛋白的合成。ATP7B 基因突变而导致该酶的功能丧失,不能将铜伴侣传递而来的铜与 α - β 球蛋白结合,导致铜蓝蛋白合成异常,肝通过胆汁排铜障碍,使游离铜增多,铜与组织中蛋白结合异常沉积于各个组织器官。而由于铜离子在各脏器沉积的先后不同和数量不一,临床出现多种多样的复杂表现,如震颤、扭转痉挛、精神障碍、肝脾肿大、腹水等。铜沉积的顺序多为:铜首先沉积于肝 \rightarrow 脑(纹状体,大脑皮质) \rightarrow 肾 \rightarrow 角膜 \rightarrow 皮肤 \rightarrow 关节。肝铜损害肝细胞,肝铜释放后损害其他组织,引起相应的器官脏器损伤,如肝硬化、锥体外系损伤、Kayser-Fleischer 环、溶血性贫血、肾小管损伤、肾性糖尿和骨质疏松等改变。2007 年著名的《柳叶刀》杂志刊登了 WD 临床表现、诊断推荐及治疗的共识^[1],WD 临床表现:(1)肝脏的:持续地血清转氨酶升高,慢性肝炎,肝硬化(失代偿或代偿),暴发性肝功能衰竭(+/-溶血性贫血)。(2)神经学上的:震颤,舞蹈病样运动,帕金森氏综合征或运动不能的强直综合征,步态障碍,假性延髓性麻痹,强直性张力障碍,癫痫发作,偏头痛,失眠。(3)眼科的:Kayser-Fleischer 环,晶状体铜屑沉着病。(4)精神病学的:抑郁,神经机能病,人格改变,精神症。(5)其它系统(罕见):肾脏的异常:氨基酸尿症和肾石病。WD 诊断推荐:(1)在任何个体出现不明原因的肝脏异常情况和新发生的运动失调均应考虑 WD 的可能。(2)评估的内容应包括:病史,物理检查,肝功能测试,全血细胞计数,血清铜及血浆铜蓝蛋白和 24h 尿铜排泄量测定。(3)K-F 环应由熟练的检查者使用裂隙灯检查。(4)必须进行一级亲属的家族筛查,在可能时,尤其在不确定性的临床和生物化学的特征的患者,应使用基因诊断。WD 治疗:(1)WD 治疗推荐是过渡时期的,有越来越多的证据表明使用曲恩汀而不是青霉胺作为神经学上的和肝病的开始的铜螯合剂法。(2)虽然某些临床医生仍偏好使用铜的螯合剂,但在症状前和无症状的 WD,推荐使用单独使用锌制剂。在维持治疗阶段,应减少螯合剂的剂量或选择锌替代治疗。(3)专科医生小组的终生随访是必要的,监测患者临床变化(症状、体征和实验室指标),留意药物的副作用,鼓励患者对治疗的依从性。(4)鼓励临床医生正规化监测,标准化的饮食疗法和评估,并及时发表研究结果数据,一些数据库(如 <http://www.eurowilson.org>)和将来国际合作将在提供这些数据中扮演重要的角色。(5)病人间的相互协助对于帮助 WD 患者及其家庭发挥着重要的作用。

2 中医学对肝豆状核变性的认识

中医学中无肝豆状核变性病名,据临床症状,祖国医学分别归属于“身摇振”、“癰瘕”、“强直”、“颤振”、“癲狂”、“黄疸”、“症瘕积聚”、“鼓胀”等证范畴。WD 是我国单基因神经遗传病研究得最深入的几个病种之一,最早由程玉磨(1932)报道,随后林文秉(1932)报道 4 例角膜 K-F 环阳性的患者(其中 2 例与程玉磨重复),据不完全统计,从 1950 年至 1998 年上半年,国内有关 WD 的文献约 791 篇,共 4501 例,研究内容包括临床、病理、生化、影像学、放射性核素检测、细胞生物学、家系分析等,近年来则在分子生物学领域的研究有相当喜人的发展^[2]。

中医学对本病的认识迄今尚未取得完全一致。有学者曾据本病多表现为肢体颤振、手足蠕动、步履不正、言语含糊等风动症状,并据《内经》“诸风掉眩,皆属于肝”,认为“肝风内动”是基本的病因病机,如谌宁生^[3]认为“WD 的病因病机虽以先天不足、肝阴亏损、肝风内动为主要关键,但风、火、痰、湿作祟,与肝胆、脾胃及心肾功能失调,可互为因果,导致病证复杂多变,亦为本病重要特点。”针对此病机认识,采用平肝熄风等法,予以一些平肝熄风药如虫类药(僵蚕、蜈蚣、全蝎、地龙)、贝壳类药(龟版、鳖甲、珍珠母)及软体动物类(牡蛎)治之,据报道取得了一定的临床疗效,但多数为个案报道,说服力不强。相反,患者症状可能反而加重。溯其原因,此类药物含铜量均极高,故不宜用于本病。

近年来,通过文献整理、临床总结和治疗探索,在本病的中医病因病机、治疗法则及具体用药等方面研究取得了长足进展,并在临床运用中收到了较好的治疗效果,杨任民等^[4-5]根据大多数患者具有眼黄肤黑、口苦口臭、尿黄便秘、舌质红、苔黄或黄腻、脉弦数或弦滑等征候,推断本病主要病因病机为:铜毒内聚,肝胆湿热内蕴。故立清热燥湿解毒,保肝利胆通淋之法,结合现代研究取高锌低铜的中药组成复方肝豆汤,其有明显的向胆汁、大便及尿中排铜作用,同时改善患者的临床症状,取得了较好的临床疗效。王殿华等^[6]认为,肝豆状核变性是内生毒邪为患,铜毒邪贯穿其发生、发展和变化的整个病变过程,中医治疗可分为:疏肝利胆排毒;通腑利尿排毒;清热泻火解毒;健脾助运,升清降浊排毒;通络活血排毒。杨文明等^[7]通过临床观察结合现代医学发现,认为本病的主要病位在肝肾,而不独居于肝之一脏。肝肾亏虚、虚风内动可能为病之本,铜毒、痰浊、湿热可能为病之标。指出 WD 各个阶段其病因病机均有所不同,临床前期或早期多以肝肾不足,气血亏虚为主,而临床期多见湿热蕴结之证,早期多虚,中后期多实,虚中挟实,虚实夹杂,这与一般疾病所表现出的早期多实,中后期多虚的特点明显有别,给临床研究提出了新的课题,然从西医病因病理推论,上述发现有明显的合理性。盖本病为常染色体隐性遗传,患者之疾禀受于父母,遗传缺陷明显,说明先天不足,肾中精气素亏,由于肝肾同源,精血相生,肾精不足则肝血亦虚,精不生血,血不养精,阴不敛阳,虚风内动或肝失条达,情志失畅,或升发太过,津液不布,血运不畅,胆汁不泌,铜毒不泄,以致铜毒、湿热、瘀血、痰浊内蕴上冲,变生诸症。强调在辨证论治本病时,尽管疾病各阶段的病理变化有所不同,但其表现均有一定的规律性,其根本原因在于体内铜的蓄积,因此排铜为其基本治则,并根据病情变化,制定相应治则治法。

3 肝豆状核变性从胆腑论治

胆腑学说是以研究胆腑的生理特点、病理变化为中心,结合研究胆腑与五脏六腑之间的相互关系,以及其在临床上的指导作用和胆腑病证的诊治,其是脏象学说的重要组成部分,数千年来一直指导临床诊治,有着不可替代的决定性地位。但由于《内经》、《难经》两经所论无多,且经典原文颇多争议或淹没,对“中正之官”一词后世发挥亦有限,限制了胆腑理论的进一步发展。因此,郑国庆^[8]对胆腑理论的源流进行了全面系统的考证和深入研究后,认为《内经》“凡十一脏取决胆”是胆腑理论的核心内容,其与当时的历史年代、社会环境和“胆者,中正之官,决断出焉”是息息相关的,与胆对五脏六腑的密切联系和决定性作用是密

不可分的, 而其在临床上的指导地位是不可替代的。刘渡舟^[9]亦强调指出,《内经》“凡十一脏取决胆”此论有其实际内容和指导治疗的意义, 内涵有: 五脏神志活动取决于胆; 疏泄五脏六腑气血。

胆腑对五脏六腑具有决定性的相互影响作用, 其在 WD 的发病中居中心地位, 本病的病机关键在于“胆之气液不泄, 胆气逆每挟铜毒累及全身各脏腑组织”。《素问·奇病论篇》谓: “夫肝者, 中之将, 取决于胆, 咽为之使。”肝取决胆, 胆的功能居于主导地位, 无形胆气和有形胆汁的降泄是维持肝脏正常生理活动的决定性条件。郑国庆^[10]研究提出“肝胆主疏泄论”: 肝胆主乎疏泄为升降之枢。疏泄一词, 最早见于《素问·五常政大论篇》“土疏泄, 苍气达……”, 张介宾注曰: “木气动, 生气达, 故土体疏泄而通也”。疏即疏通、畅达、流通、下达, 泄即宣泄、升发、通泄、降泄。其一方面反映了阴木具有生发、舒展、条达、升散的生理特性, 反映了肝为刚脏, 主升、动、散的生理特点; 另一方面说明疏泄有“降”的一面, 其是通过阳木胆的功能, 既无形之胆气和有形胆汁之流通、降泄、下达来完成的。据《内经》“亢则害, 承乃制, 制则生化”之理, 若阴木只升不降, 势必“无制则亢而有害”。故肝之余气泄于胆, 聚而成精则为胆汁, 通过阳木无形胆气和有形胆汁的泄降来实现肝胆功能的协调平衡。阳木降而阴木升, 若《易经》之泰卦(上坤下乾), 阴升而阳降, 阴阳相应, 肝胆相互协调而主疏泄, 为气机升降之枢。功在上通下达, 内外出入, 旁调中州, 对气机的调畅, 血液运行、水液代谢的调节, 情志的畅达, 脾胃的升降及饮食物的消化吸收, 男子泄精、女子排卵及月经等环节, 即人体的一切生命活动、心身健康起着重大的枢持和调节作用。因此, 肝胆主疏泄为气机升降之枢, 诚谓是生命之体现, 百病之渊蔽, 辨证之纲领, 论治之准绳, 养生保健之枢机。正如周学海《读医随笔》谓: “凡脏腑十二经之气化, 皆必籍肝胆之气以鼓舞之, 始能调畅而不病。”

WD 由于先天不足, 正气相对亏虚, 使机体具有易感性, 每易受邪侵, 而胆腑居于中心地位则首当其冲。胆之气液不泄, 肝胆失疏泄, 气机升降失调, 胆气逆每挟铜毒, 可产生全身各脏腑组织、经脉骨、乃至皮毛等的病变。其主要者: (1) 由于胆为肝之腑, 肝胆相依, 有勇有谋, 有藏有泻, 有升有降, 胆病每首先及肝。无形之胆气和(或)有形之胆汁挟铜毒郁与逆, 表现为肝脏症状, 如胁痛、黄疸、腹胀等。亦有不首先表现为肝脏症状的, 但此病的基础莫不以肝胆失疏泄, 气机升降失调, 由于气机逆乱, 每同时挟铜毒, 累及各脏腑组织, 而首先表现为其他脏腑组织的相应症状, 其症状复杂多变, 轻重程度亦各异。此外, 肝开窍于目, 病则出现眼科症状如 Kayser-Fleischer 环、晶状体铜屑沉着病等。(2) 胆与脑同属奇恒之腑, 况胆与脑原是相通, 故脑是容易受累及的主要器官之一。《辨症录·鼻渊门三则》虽论鼻渊, 但其理一也, 其谓: “此病得之饮酒太过, 临风而卧, 风入胆中, 胆之酒毒, 不能外泄, 遂移其热于脑中。夫脑之窍通于鼻, 而胆之气, 何以通于脑, 而酒之气何以入于胆耶? 凡善饮酒者, 胆气自旺, 且多叫号, 故酒先入胆, 而胆不胜酒, 即不及化酒, 而火毒存于其中矣。夫胆属木, 最恶者寒风也, 外寒相侵, 则内热愈甚。胆属阳, 而头亦属阳, 胆移热而上走于头, 脑在头之中, 头无可藏热之处, 故遇穴而即入。况胆与脑原是相通, 脑之穴大过于胆, 遂乐于相安居之, 而不肯还入于胆矣。迨居脑既久, 而动极思迁, 又寻窍而出, 乃顺趋于鼻矣。火毒浅而涕清, 火毒深而涕浊, 愈久愈流而

愈重, 后则涕无可流, 并脑髓而尽出, 欲不死而不可得矣。”胆气挟铜毒犯脑, 表现为震颤、身摇振、癱瘓、强直、颤振、癱狂、癱病发作、偏头痛、失眠等各种神经精神症状。其精神症状亦与心有关,《医学入门·胆腑总论》谓: “心与胆通”, 胆与心首先表现为肝胆谋虑决断和心主神明的关系, 在君主至上的年代, 中正之官、将军之官俱有赖于君主统率, 但君主神明又有赖于将军之官的谋虑、中正之官的行令决断而后现。在病理情况下, 不管是肝胆火旺扰心, 还是心虚胆怯, 胆气虚无从决断, 都将出现一系列精神、神志症状。(3) 其它, 如胆与肾膀胱:《中藏经》谓: “又玄水发, 则其根于胆。先从头面起, 卧起不宁。”指出少阳胆气通于肾, 肝胆的升降之枢作用, 将肺所通调的水液至肾, 通过肾的气化作用, 经膀胱排出体外, 共同维持机体水液代谢的平衡, 病则表现为肾脏及小便的异常, 肾主骨, 亦可表现为骨病症状。胆与肺:《素问·阴阳别论篇》谓: “一阳发病, 少气善咳。”王冰注曰: “一阳谓少阳胆与三焦之脉。……阳木熏肺故善咳。”肺位最高, 其对胆腑有制约调节作用, 而肝胆主疏泄为升降之枢, 对肺的宣肃有调控作用, 病则在 WD 主要表现的肺宣发皮毛的功能受损。

治当遵《内经》“六腑以通为用”之旨, 法用疏利肝胆, 解毒排铜, 药用威灵仙、郁金、姜黄、大黄、黄连、金钱草、虎杖、白芍、甘草等为治疗的基本方, 随证治之。本方以大黄、威灵仙为君药, 大黄通腑解毒, 利胆排铜; 威灵仙, 气温, 味微辛咸, 辛泄气, 咸泄水, 通十二经脉, 有利胆除湿、软坚消痰、通经络之功, 排全身皮里膜外之铜毒。郁金行气解郁, 利胆退黄; 姜黄行气活血, 通经止痛; 黄连清热燥湿, 泻火解毒; 金钱草清热利湿, 通淋消肿; 虎杖祛风利湿, 清热解毒, 活血通经为臣药, 加强君药疏利肝胆, 解毒利湿作用。白芍养血柔肝, 缓中敛阴; 甘草缓急解毒, 调和诸药, 合用又有解痉之功, 为佐使。

总之, 在现代科学背景下, WD 的研究仍然要植根于中医学的土壤中, 重视传统的研究方法, 以临床作为切入点和原动力, 遵循中医固有的特点从实践中来, 到实践中去, 在继承前人的过程中实现理论创新, 在理论创新的基础上得到进一步的发展。WD 要提高临床疗效, 首先要着眼于理论研究的重大突破, 爱因斯坦说过: “只有最大胆的思辨, 才有可能把经验资料之间的空隙弥补起来。”因此, 对 WD 作理论抽象及其深入, 以胆腑学说为指导, 对 WD 的诊治具有十分重要的现实的指导意义。

参考文献

- [1] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al Wilson's disease [J]. Lancet 2007, 369(9559): 397-408
- [2] 梁秀龄. 肝豆状核变性研究的过去、现在和将来 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2001, 27(2): 81-82
- [3] 谌宁生. 肝豆状核变性的中医药治疗 [J]. 江西中医药, 1997, 28(3): 21-23
- [4] 杨任民, 韩咏竹, 任明山, 等. 中药治疗肝豆状核变性 107 例疗效观察 [J]. 中医杂志, 1993, 34(10): 676-677
- [5] 杨任民. 中西医结合治疗肝豆状核变性 418 例分析 [J]. 中西医结合杂志, 1990, 10(3): 134-135
- [6] 王殿华, 陈金亮. 肝豆状核变性从毒邪论治探讨 [J]. 中医杂志, 2006, 47(6): 461-463
- [7] 杨文明, 陈彪, 鲍远程, 等. 肝豆状核变性病中医临床思考 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(6): 66-70
- [8] 郑国庆. 胆腑源流与胆病证治 [J]. 辽宁中医学院学报, 1999, 1(3): 157-159
- [9] 刘渡舟, 程昭寰. 肝病证治概要 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1985: 177
- [10] 郑国庆. 肝胆主疏泄论 [J]. 吉林中医药, 2000, 20(1): 4-5