

络病理论与肝纤维化研究进展

吕文良, 陈兰羽, 指导: 姚乃礼

(中国中医科学院广安门医院感染疾病科, 北京 100053)

摘 要: 参阅近 10 年来肝纤维化与络病理论的文献, 从络病理论发展概况、络病的病理基础、络病理论在肝病中的运用、肝纤维化与络病理论相关的病因病机及治法、通络复方抗肝纤维化的机制等方面综述了络病理论与肝纤维化的研究现状、发展趋势及目前存在的问题。

关键词: 络病理论; 肝纤维化; 综述

中图分类号: R575.2

文献标识码: A

文章编号: 1673-7717(2009)12-2540-03

Advances Research in Collaterals Theory and Hepatic Fibrosis

LU Wen-liang, CHEN Lan-yu, advisor YAO Nai-li

(Department of Infected Disease, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract According to literature about liver fibrosis and collaterals theory for the 10 years of late, summarize the research situation, development trend and the existent problem about hepatic fibrosis and collaterals theory. The review involves the development and pathology of collaterals theory, application of collaterals theory in hepatic disease, etiological factors, pathogenesis and treatment method of correlation of hepatic fibrosis and collaterals theory, mechanism about anti-liver fibrotic compound recipe dredging collateral.

Keywords collaterals theory; hepatic fibrosis; review

络病是广泛存在于多种内伤疑难杂病和外感重症中的病理状态, 无论新病、久病均可导致络脉受伤而形成络病。络病一旦形成, 其病势多沉重缠绵。近年来, 络病理论的研究在心脑血管疾病等方向取得较大的成绩, 使其重新受到学术界的广泛关注和重视, 成为中医病机研究的焦点和热点。本文仅就络病理论在肝纤维化研究中运用的进展情况简述如下。

1 络病理论发展概况

络病理论肇始于《内经》, 《黄帝内经》首次论述了络脉与络病, 为络病学说奠定了理论基础。《伤寒杂病论》奠定了络病证治基础, 重视“经络”在内伤杂病发生和传变中的作用。《金匱要略·脏腑经络先后病脉证》曰: “经络受邪, 入脏腑, 为内所因也”, 指出病邪通过经络传入到脏腑引起疾病。张仲景关于“络病证治”的论述虽不完善, 但治疗络病的方药, 特别是虫类入络药的应用一直受到后世医家的推崇。至清代叶天士发展了络病学说, 提出“久病入络”、“久痛入络”, 创立了辛味通络、络虚通补等治法用药, 使络病方药更为系统, 其络病治疗常用于中风、痹证等内伤疑难杂病, 从而使络病学说成为指导内伤疑难杂病和外感重症

辨证治疗的重要学术理论, 使络病学说的发展取得重大进展, 虽未有络病论治的专著, 但其学术思想散在于医案中, 其中《临证指南医案》记载的与络病治验有关的病案占总医案数的近十分之一, 可见络病治疗在叶氏学术思想中占有非常重要的地位。叶天士在《临证指南医案》中亦提出“医不知络脉治法, 所谓愈穷愈矣”, 然而叶士的论述未能引起后世医家的充分重视, 络病学说虽不乏善陈, 但未被系统深入研究亦未形成完整的理论体系^[1]。

近年来, 络病学说引起学术界的重视, 吴以岭在中医络病理论研究中提出了“三维立体网络系统”作为络病学说的理论框架, 从时间、空间和功能角度, 对网络全身的络脉系统进行高度概括, 指出: “络脉是从经脉支横别出, 象树枝状细分, 纵横交错, 遍布全身, 广泛分布于脏腑组织间的网络系统, 虽庞大繁杂, 却具有明显的细化分层及空间分布规律, 按一定时速与常度, 把经脉运行的气血津液输布、弥散、渗灌到脏腑周身, 发挥着“行气血而营阴阳”的生理功能, 是维持生命活动和保持人体内环境稳定的网络结构”^[2], 并对络病理论进行了较系统的阐述^[1]。

2 络病的病理基础

近代及现代医家对络病理论进行了比较系统的整理, 亦运用现代医学手段研究了它的病理生理学基础, 雷燕等^[3]从西医学角度阐明络病的病理生理学基础, 认为络脉系统是维持机体内稳态的功能性网络, 络病是以络脉阻滞为特征的一类疾病, 邪入络脉标志着疾病的发展和深化, 其基本的病理变化是虚滞、瘀阻、毒损络脉。并以血管性痴呆和糖尿病血管病变作为研究络病的切入点, 发现不仅久病

收稿日期: 2009-07-15

基金项目: 中国博士后科学基金资助项目 (2005038382)

作者简介: 吕文良 (1966-), 男, 甘肃兰州人, 副主任医师, 博士, 主要从事慢性肝病的研究。

通讯作者: 陈兰羽 (1973-), 女, 辽宁锦州人, 副主任医师, 博士, 主要从事慢性肝病的研究。

可入络,急症也存在着虚、瘀、毒结、痹阻络脉等入络入血的病理变化,并推测血管内皮损伤以及血管与血液成分之间相互作用的失调可能是络病形成的病理生理基础之一。胡小勤等^[4]认为络病与痰瘀相关有着共同的病理基础,那就是微循环障碍。而李岩等^[5]研究认为,在中医络病的病理机制中,血行不畅、络脉失养、气血瘀滞、津凝痰结、络毒蕴结等病理变化涉及了血管活性物质调控异常,血管内皮细胞、血管平滑肌细胞的损伤机制,ECM 代谢异常,细胞因子及信号传导通路调控异常等生物学内容。

3 络病理论在肝病中的运用

从络脉理论阐述治疗肝脏疾病者早已有之,如《素问·脏气法时论》说:“肝病者,两胁下痛引少腹”。《素问·缪刺论》亦说:“邪客于足少阳之络,令人胁痛不得息”。《金匱要略·五脏风寒积聚病脉证并治》说:“肝着,其人常欲蹈其胸上,先未苦时,但欲饮热,旋覆花汤主之”。清·薛瘦吟《医赘》说:“鼓胀证,湿邪入络者居多”。秦伯未在《中医临证备要》中指出“凡肝气胁痛,初时在气,久则入络”,意指胁痛为邪入肝络所致。而将络病理论用于现代医学慢性肝炎者当推关幼波老师,他提出慢性肝炎的病因病机为正气亏虚,邪入血分,肝脾肾功能失调,痰瘀毒阻络。由于络脉及肝脏生理功能的关系,故慢性肝炎病先及脏,极易入肝脏血分,深入血络,由脏及络,发生传病,形成络脉病证^[6]。对于肝纤维化的认识,以姚乃礼教授指导的课题组首先提出肝纤维化当属络病,认为慢性肝病-肝纤维化-肝硬化是一动态过程,与气滞、入络、血瘀病机相联系^[7-8]。并从整体、细胞、分子水平较为详尽的阐述了肝纤维化与络病关系^[9]。而在药物性肝病的研究中,有学者认为^[10]药物性肝病亦可按络病进行辨治。

4 肝纤维化与络病有关的病因病机及治法研究

金庆丰^[11]认为肝硬变的病机是由正气不足,邪毒留着于肝经,气机郁滞,脉络瘀阻日久而形成,临床治以疏肝活血化瘀,软坚散结之法取得较好疗效。唐智敏等^[12]认为肝纤维化发病缓慢,与中医“久病入络”观点吻合,“络主血,久病血瘀”,从病因、病理生理特点、主要病机、临床特征、实验检测等方面重点阐述肝纤维化的中医本质是“肝血瘀阻”,在肝纤维化的治疗上倡导活血化瘀。左俊岭^[13]认为乙型肝炎肝纤维化发生脾虚生湿是先决条件,湿热疫毒是启动因子,湿热久羁、耗伤阴血可造成肝肾阴虚,血虚络阻,脾虚生痰,阻滞络脉亦可致血瘀络阻,因此肝纤维化形成最直接的病机是肝络血瘀,在治疗上亦以活血化瘀,软坚散结为主。李国安等^[14]认为本病由于正气不足,肝脾亏损,气虚血瘀,邪瘀互凝肝络。姚乃礼教授等研究指出慢性乙型肝炎、肝纤维化辨治病机关键是毒损肝络,包括络虚及络瘀等多种表现,认为慢性乙型肝炎肝纤维化发生首先是湿热疫毒侵袭人体,加之素体不足,正虚络脉失养,毒邪侵入肝络,伺机待发,日久营卫失调,气血津液生化不足,肝络益虚,毒邪深伏。若湿热疫毒侵袭,正气未虚,驱毒外出,正邪交争,肝络受损而致胁痛、黄疸等病症。若疾病反复,缠绵失治或毒伏肝络日久,瘀血内生,壅阻络道,瘀毒互结,郁蒸腐化,湿热瘀毒久聚损络,伤津耗气,动血留瘀,损伤脏腑,败坏形体,因而变证丛生^[15]。由于肝纤维化主要与肝之络

脉病变密切相关,因此治疗上提倡高度重视通络治疗,选择具有高度靶向性的药物^[18]。在药物性肝病的研究中,孟捷^[10]提出药物性肝病产生是由于肝脏络脉系统直接受到药毒之邪损伤,故其病机关键亦是毒损肝络,治疗应以解毒通络为法。

5 通络复方抗肝纤维化机制的研究

从对络病有治疗作用的古方着手,研究对肝纤维化的影响,以大黄廬虫丸及鳖甲煎丸研究较早且较深入。大黄廬虫丸主治“五劳虚极羸瘦,腹胀不能食,……内有干血,肌肤甲错,两目黯黑”,适用于久病瘀血阻络,相当于肝纤维化晚期及肝硬化阶段。大黄廬虫丸在临床上应用于肝纤维化的治疗,效果确切。现代研究发现大黄廬虫丸可显著抑制基质金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMP)生成,促进基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)活化从而增加对于胶原的降解作用^[16]。较大剂量的大黄廬虫丸能抑制肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)增殖和分泌转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta 1$,减少胶原生成,从而减弱HSC的自分泌放大效应^[17],其药物血清可明显促进传代HSC细胞对MMP-1的基因表达,同时可明显增加HSC合成MMP-2的含量和活性,从而促进胶原的降解^[18]。

鳖甲煎丸出自东汉张仲景所著《金匱要略·疟病脉证并治》,原用于治疗“疟母”病证,现用于肝纤维化的治疗取得了较好的临床疗效。研究发现,鳖甲煎丸无论对轻度或较重度肝纤维化均能明显减轻其Ⅳ型胶原(collagen Ⅳ, Col Ⅳ)、Col Ⅲ、Col Ⅵ阳性程度,降低血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型前胶原(Precollagen type Ⅲ, PC Ⅲ)含量;改善血液循环,增加肝内循环血量,使肝内胶原纤维的降解增加,从而减缓肝纤维化的发生^[19]。鳖甲煎丸亦能有效地降低免疫性肝纤维化模型大鼠血清HA、LN、PC Ⅲ及Col Ⅲ的含量,减轻肝脏病理改变,明显减少Ⅰ、Ⅲ型胶原蛋白的表达,明显减少TGF- $\beta 1$ mRNA及血小板衍生生长因子- βB 成纤维细胞生长因子等细胞因子的表达^[20-21],有效抑制肝纤维化组织结缔组织生长因子的表达^[22]。通过抑制肝纤维化组织TGF- $\beta 1$ 的表达,进而抑制静止的HSC转变为活化的MFB,抑制细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成,最终阻断肝纤维化的进程^[23]。

近十几年来,开发了一些抗肝纤维化的复方中药。目前应用肝纤维化瘀血阻络治疗较多的药物为复方鳖甲软肝片,复方鳖甲软肝片是经国家药品监督管理局批准生产的目前国内专一用于预防、阻断和治疗肝纤维化及早期肝硬化的国家级新药,具有软坚散结,化瘀解毒,益气养血之功,用于慢性肝炎肝纤维化以及早期肝硬化属瘀血阻络、气血亏虚者。现代大量研究证实,复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机制主要包括3条途径:①能够通过减少肝内TIMP的表达,进而增强MMP的生物活性,并从基因转录水平上诱导多种MMP的生成,达到降解过度沉积的ECM、软化肝脏之目的;②复方鳖甲软肝片可明显抑制HSC活化、增殖的功能,因此有阻止慢性肝纤维化发生和进展的作用;③具有抑制与肝纤维化有关的细胞因子如TGF- $\beta 1$ 等的作用,而

TGF- β 1 是 ECM 生成的主要促进因子,能够影响 HSC 的活化、增殖及 ECM 的生成^[24]。复方鳖甲软肝片是通过多靶点影响肝纤维化逆转及形成环节产生抗肝纤维化疗效。

虽然从现代医学多种指标探讨了具有通络作用的复方中药抗肝纤维化的作用机制,但未对肝纤维化从络病论治形成系统的理论,有鉴于此,从国家“九五”攻关开始,广安门医院姚乃礼教授领导的课题组便明确提出肝纤维化“毒损肝络”理论,并在此理论指导下研制出了治疗肝纤维化的有效中药制剂—芪术颗粒。芪术颗粒由黄芪、丹参、柴胡、茵陈等组成,具有益气健脾、化瘀通络、利湿解毒之功效,用于肝纤维化治疗取得了较好的临床疗效。在以往的临床和实验研究中,已经证实该药有较好的抗肝纤维化作用,并部分阐明了芪术颗粒抗肝纤维化的作用机理^[25-26]。芪术颗粒能减少模型大鼠肝组织 I Ⅲ Ⅴ型胶原的相对含量,减少 TGF- β 1、EGF 的表达;降低 TIMP1 的基因表达,减弱其对 MMP1、MMP2 的抑制,从而促进胶原的降解,减轻肝纤维化的程度。

芪术颗粒曾被列为国家“九五”、“十五”攻关项目,在新药开发方面,该药已获临床研究批件,并成功转让。课题组从毒邪—损伤—肝络等多个角度,结合流行病学、临床及动物实验开展了多方面的研究,在临床流行病学方面对乙肝后肝纤维化的毒邪表现进行了深入探讨,在临床及动物实验研究方面,对肝络与肝囊、肝纤维化肝络损伤与肝囊毛细血管化之间的关系从分子生物学等角度进行了深入研究,从而不断完善肝纤维化“毒损肝络”的理论。

6 存在的问题与展望

有关络病与肝纤维化的研究取得了一定的进展,但仍存在问题有待深入探讨:^①与心络及脑络的相关研究比较,肝纤维化从肝络论治缺乏系统及针对性的研究,有必要从现代医学角度对肝纤维化属络病进行系统的研究;^②目前的研究从多个角度证实了具有通络作用的中医复方抗肝纤维化的作用机制,也从中医治疗角度反证了肝络的现代生物学基础及通络药物治疗肝纤维化的可能作用途径,为从络病立论治疗肝纤维化提供了依据;^③结合大量的现代实验研究,说明肝络不应是独立于现代医学生物学解剖结构之外的未知体系,而肝络的载体,也不应仅仅局限于肉眼可见的解剖实体,而应深入于细胞、亚细胞单位、蛋白质、基因等复杂的功能实体,这就要求我们对肝络病变的研究要从宏观及微观两方面着手。

络病既是一种病理状态,又可成为新的致病因素,是恶性循环的中介,是多种疑难杂症共同的发病环节。在肝纤维化的研究中,需深入研究络病理论,有助于加深对肝纤维化中医发病本质的了解,提高临床疗效。此外,有关肝纤维化络病的研究也可能是中西医结合的切入点。

参考文献

- [1] 吴以岭. 络病学 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2004.
- [2] 吴以岭. 中医络病学说与三维立体网络系统 [J]. 中医杂志, 2003, 44(6): 407-409.
- [3] 雷燕, 黄启福, 王永炎. 论瘀毒阻络是络病形成的病理基础 [J]. 北京中医药大学学报, 1999, 22(2): 8-11.
- [4] 胡小勤, 陈利国. 瘀毒相关学说在络病认识中的应用 [J]. 辽宁中医学院学报, 2004, 6(1): 13-14.
- [5] 李岩, 赵雁, 黄召福, 等. 中医络病的现代认识 [J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25(3): 1-7.
- [6] 齐京. 从络病理论探讨慢性肝炎的病机 [J]. 北京中医, 2004, 23(1): 16-18.
- [7] 刘为民, 姚乃礼. 络病理论与肝纤维化关系探讨 [J]. 中医杂志, 2003, 44(2): 85-87.
- [8] 刘为民, 刘绍能, 姚乃礼. 肝纤维化络病辨治 [J]. 中医药研究, 2002, 18(6): 2-4.
- [9] 刘为民, 姚乃礼. 治病理理论与肝纤维化临床 [J]. 中医药学报, 2003, 31(1): 1-3.
- [10] 孟捷. 药物性肝病与毒损肝络辨识 [J]. 中医药学刊, 2005, 23(2): 334-335.
- [11] 金庆丰. 中西医结合治疗肝硬化 476 例 [J]. 北京中医杂志, 1991(3): 25-27.
- [12] 唐智敏, 茹清静, 朱起贵. 论肝血瘀阻与肝纤维化的关系 [J]. 中国中医基础医学杂志, 1996, 2(3): 14-18.
- [13] 左俊岭. 肝纤 I 号冲剂抗肝纤维化的临床研究 [J]. 湖北中医杂志, 2000, 22(7): 16-17.
- [14] 李国安, 余万祥, 郭宗云. 参芪二甲散抗肝纤维化的疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2000, 27(11): 495.
- [15] 刘震. 慢性乙型肝炎毒损肝络病机探讨 [J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(11): 1126-1127.
- [16] 刘平. 肝纤维化的防治 [J]. 中华肝病杂志, 2000, 8(4): 242.
- [17] 李岚生, 徐曼, 刘志龙, 等. 大黄廑虫丸对大鼠肝星状细胞表达 TGF- β 1 的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(10): 763-766.
- [18] 潘志恒, 谢瑶, 何宏文, 等. 大黄廑虫丸对大鼠肝星状细胞基质金属蛋白酶表达及活性的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(12): 1100-1103.
- [19] 卢跃卿, 任小巧, 陈永旭, 等. 鳖甲煎丸对大鼠肝纤维化过程中肝脏胶原及血清前胶原 Ⅲ 影响的动态观察 [J]. 河南中医, 2001, 21(5): 19-21.
- [20] 谢世平, 陈奎生, 王勇, 等. 鳖甲煎丸对免疫性肝纤维化大鼠 TGF- β 1 mRNA 表达的影响 [J]. 中医药学刊, 2004, 22(8): 1405-1406.
- [21] 谢世平, 司富春, 赵君玖, 等. 鳖甲煎丸对免疫性肝纤维化大鼠胶原及相关细胞因子表达的影响 [J]. 中国医药学报, 2004, 19(7): 412-415.
- [22] 贺松其, 文彬, 陈育尧, 等. 鳖甲煎丸对肝纤维化模型大鼠结缔组织生长因子的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(12): 1334-1335.
- [23] 贺松其, 文彬, 吕志平, 等. 鳖甲煎丸对肝纤维化模型大鼠转化生长因子 β 1 的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2006, 14(1): 11-13.
- [24] 赵景民, 周光德, 李文淑, 等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机制的实验研究 [J]. 解放军医学杂志, 2004, 29(7): 560-562.
- [25] 刘绍能, 姚乃礼, 殷海波, 等. 芪术颗粒对 iv、Ⅲ Ⅴ型胶原影响的免疫组化研究 [J]. 中药药理与临床, 2001, 17(4): 27-29.
- [26] 刘绍能, 姚乃礼, 殷海波, 等. 芪术颗粒对大鼠肝纤维化模型 TGF- β 1、EGF 表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2001, 17(5): 24-25.