

## 肝硬化“虚积互生”的病机探讨

李瀚旻

(湖北中医药大学附属医院肝病研究所, 国家中医药科研细胞分子生物学三级实验室, 湖北 武汉 430061)

**摘 要:** 从生机学说探讨肝硬化“虚积互生”的病机认识, 认为“虚”、“损”、“积”三者之间通过肝再生修复机制存在如下关系: 肝损伤后通过正常肝再生修复而不会形成虚证, 肝再生修复机制受到干扰后会出现虚证与实证两种结果, 并会形成“因虚致实”、“因实致虚”恶性病理循环。肝再生紊乱是导致肝纤维化向肝硬化进展中出现“因实致虚”(“积生虚损”)、“因虚致实”(“虚损生积”)两种病机转换(“虚积互生”)的关键环节。治疗主张协调运用“扶正除积”与“除积复正”。在“虚积互生”的病机转换之中, “肝肾精虚”是肝纤维化向肝硬化进展的基础证候, 常见的“肝肾阴虚”、“脾肾阳虚”、“肾虚邪实”诸证均在“肝肾精虚”的基础上发展而来。采用“补肾生髓成肝”可以通过调控肝损伤与肝再生失衡, 打破“虚积互生”恶性病理循环, 显著提高防治肝硬化的临床疗效。

**关键词:** 肝硬化; 虚积互生; 生机学说; 肝肾精虚; 调控肝再生

**中图分类号:** R657.31

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1673-7717(2015)12-2825-03

## Discussion on Pathogenesis of Mutual Transformation between Deficiency and Cumulative Pathological Changes in Liver Cirrhosis

LI Hanmin

(Institute of Liver Diseases of Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, National Level-3 Laboratory of Cell Molecular Biology of Traditional Chinese Medicine Research, Wuhan 430061, Hubei, China)

收稿日期: 2015-08-25

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81373513, 90709041, 30672590, 30271562, 30371787, 81102531, 81274147); 国家重大基础研究发展计划(973计划)项目(2002CCC00300); 国家中医临床研究基地(湖北)重点病种研究项目(JDZX2012054); 国家“十二五”重大专项项目(2012ZX10005005-001-015); 湖北省自然科学基金重点项目(2011CDB463); 高等学校博士学科点专项科研基金项目(20124230110001); 武汉市科技局科技攻关武汉市重大科技产业化专项项目(201260523199)

**作者简介:** 李瀚旻(1956-), 男, 湖北武汉人, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 感染性疾病。

- [12] 程小丽, 张照, 刘永琦. 地黄饮子繁育 BMSCS 移植对大鼠脑梗塞 HSP70 和 VEGF 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2858-2859.
- [13] 何煜丹, 汪云开, 祝晨, 等. 中医药防治脑缺血再灌注损伤实验研究进展[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(8): 617-619.
- [14] 宫健伟, 樊巧玲, 叶蕾. 地黄饮子对脑缺血再灌注模型大鼠 Bax, Bcl-2 和 Caspase-3 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5): 248-251.
- [15] 唐璐, 孙塑伦, 高颖, 等. 地黄饮子加减方对 MCAO 模型大鼠血清 HPA 轴及其脑组织细胞凋亡表达的干预效应研究[J]. 环球中医药, 2013, 6(1): 8-11.
- [16] 谢宁, 史瑞, 吴颂, 等. 地黄饮子对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及大脑皮层 NO、NOS 含量的影响[J]. 中医学报, 2011, 26(7): 821-823.
- [17] 邹纯朴, 谢宁, 宋琳, 等. 地黄饮子含药脑脊液对海马神经元损伤的影响[J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版), 2004, 20(1): 1-3.
- [18] 谢宁, 周妍妍, 何秀丽, 等. 地黄饮子对阿尔茨海默病大鼠脑组织生长抑素和热休克蛋白基因表达的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2007, 10(5): 485-488.
- [19] 关慧波, 刘莹, 王莹, 等. 地黄饮子对转 tau 基因果蝇 AD 模型 PI3K/Akt/mTOR 信号通路基因表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(10): 85-88.
- [20] 姚辛敏, 王琪, 周妍妍, 等. 地黄饮子对快速老化小鼠 SAMP8 线粒体通路细胞凋亡的影响[J]. 中医学报, 2014, 42(3): 138-140.
- [21] 白黎明, 闫咏梅, 张晓双. 地黄饮子对大鼠局灶性脑缺血的保护作用[J]. 西北药学杂志, 2012, 27(2): 131-132.
- [22] 白黎明, 闫咏梅, 张晓双. 地黄饮子对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(1): 84-85.
- [23] 李文英, 段新芬, 谢宁. 加减地黄饮子对局灶性脑缺血大鼠脑组织 bFGF 和 FGFR1 表达的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(2): 148.
- [24] 王倩, 范文涛, 贺又舜. 地黄饮子对大鼠局灶性脑缺血后 SDF-1 蛋白的影响[J]. 陕西中医, 2014, 35(11): 1564-1566.
- [25] 范文涛, 王倩, 刘柏炎. 地黄饮子对卒中后抑郁大鼠海马 5-羟色胺受体的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 224-228.
- [26] 何秀丽, 孟菲, 周妍妍, 等. 地黄饮子含药脑脊液对受损 PC-12 细胞  $\beta$ -淀粉样前体蛋白 mRNA 表达的干预[J]. 中医药信息, 2011, 28(4): 26-28.
- [27] 何秀丽, 谢宁, 姚辛敏, 等. 地黄饮子含药脑脊液对受损 PC12 细胞钙离子内流的影响[J]. 中医药信息, 2009, 26(2): 52-54.
- [28] 储丹晨, 韩辉, 谢道俊, 等. 中医药对细胞外信号调节激酶通路的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2012, 31(5): 83-86.
- [29] 巴艳. 地黄饮子对谷氨酸单钠(MSG)损毁下丘脑弓状核大鼠学习记忆的影响[J]. 四川中医, 2009, 27(5): 29-31.

**Abstract:** To explore the understanding of the pathogenesis of the mutual transformation between deficiency and cumulative pathological changes in liver cirrhosis from the viewpoint of vitality theory. The following relationship exists among deficiency injuries and cumulative pathological changes via the mechanism of liver regeneration and repair. Firstly, liver injury will not lead to the formation of deficiency after normal liver regeneration. However, if the mechanism of liver regeneration repair is disturbed by some factors, it will lead to deficiency syndrome and excess syndrome and will form a vicious pathological cycle of excess syndrome caused by deficiency syndrome and deficiency syndrome resulted from excess syndrome. Secondly, the disorder of liver regeneration is the critical link leading to the conversion of two pathogenesis: excess syndrome caused by deficiency syndrome (cumulative pathological changes resulting in deficiency and injuries) and deficiency syndrome resulted from excess syndrome (deficiency and injuries resulting in cumulative pathological changes) in the progress of liver fibrosis transforming into liver cirrhosis. So the ways of strengthening the body resistance and removing cumulative pathological changes and removing cumulative pathological changes to restore the body resistance are advocated to be used in liver diseases with coordinated application. In the pathogenesis of the mutual transformation between deficiency and cumulative pathological changes, essence deficiency of liver and kidney is the basic syndrome in the progress of liver fibrosis transforming into cirrhosis. Moreover, some common syndromes (e. g. yin deficiency of liver and kidney, yang deficiency of spleen and kidney and deficiency of kidney and sthenia of pathogenic factors) were developed on the basis of essence deficiency of liver and kidney. The treatment of tonifying the kidney to regulate liver regeneration and repair by affecting stem cells and their microenvironment can significantly improve the clinical efficacy of prevention and treatment of liver cirrhosis via regulating the imbalance between liver injury and liver regeneration to block malignant pathologic cycles.

**Key words:** liver cirrhosis; mutual transformation between deficiency and cumulative pathological changes; generate vitality theory; essence deficiency of liver and kidney; regulating liver regeneration

“虚损生积”是上海中医药大学肝病研究所针对肝纤维化向肝硬化的病程进展提出的病机假说,其中正虚血瘀是基础证候,据此提出扶正化瘀的治疗原则,并研究开发出扶正化瘀胶囊具有抗肝纤维化作用的有效药物。多年来,围绕扶正化瘀胶囊抗肝纤维化所进行的一系列深入的基础与临床应用研究充分证实了“虚损生积”的理论与临床价值<sup>[1]</sup>。文章从生机学说的新视角探讨肝硬化“虚积互生”的病机理论,深化或拓展“虚损生积”的病机认识。

#### 1 “虚损生积”的理论要点

上海中医药大学肝病研究所基于部分古典文献及前期的临床研究,提出“血瘀为积之体,虚损为积之根”,形质损伤、因虚致瘀的肝硬化“虚损生积”的病机理论假说。通过系统分析“虚损生积”病机理论的历史沿革及其形成过程,紧密结合近现代名老中医对肝硬化病机理论的新认识,以及临床实践经验,提出肝硬化“虚损生积”的病机本质是肝脏形质损伤、阴精亏损,无以化气为用,以致气血不行,凝血蕴里不散而成积。治疗上当益精补虚、活血化瘀,促进精气来复,方能修复其形质损伤<sup>[1]</sup>。刘平教授<sup>[2]</sup>认为“积证”病在血分,是为脏病。狭义“虚损”指精气亏损、脏腑形质损伤。肝硬化“虚损生积”是指因肝脾肾精气亏虚不复、形质损伤,瘀血日结渐积成为癥积病症的一种因果关系。即肝脾肾精气亏虚不复、形质损伤,是肝硬化形成的主要病机。徐列明教授等<sup>[3]</sup>认为“虚损生积”中的正气虚即肝硬化的“本”,包括气虚与肝肾阴虚两个方面。因肝脏具有体阴用阳的特点,所以肝肾阴虚更应尽早关注。“瘀血”为肝硬化的“标”,已获得临床及实验研究的初步验证。20多年来,上海中医药大学肝病研究所一直对扶正化瘀胶囊治疗肝硬化的临床疗效和作用机制进行一系列深入地研究,结果证实,扶正化瘀胶囊有确切的抗肝纤维化的疗效,这从反证角度揭示“正虚血瘀”证存在于肝硬化的病变过程之中。

概括以上“虚损生积”的理论要点,“虚损”是复合固定词组,表达的是一个结局性事件(病理状态),其基本含义是“肝脾肾精气亏虚不复、形质损伤”,“积”是有形的累积性病理改变。按古近代医家的认识,“积”相对于“聚”而言,“积”是肉眼看得见、肉体摸得着的累积性病理改变(积而有形,“聚”是肉眼看不见、肉体摸不着的聚散性病理改变(聚散无形)。由于现代科技水平的发展,人们认识能力的提高,学术界已将古近代医家部分“聚”的病理改变提升到“积”的认识,如肝纤维化及早期肝硬化被认为“积”。“虚损”是“因”、“根”和“本”,“积”是“果”、“体”和“标”。狭义的“虚损生积”可理解为“正虚血瘀”,“正虚”主要包括精气亏虚和肝肾阴虚。治疗采用扶正(益气或养阴)以活血化瘀而除积。

#### 2 “虚损生积”与“积生虚损”

笔者从生机学说探讨虚证本质,认为肝脏虚证的本质是肝损伤与肝再生失衡<sup>[4]</sup>,故“虚损”是并列词组,分别表达“虚”与“损”两个相互关联的独立事件。“损”指肝脏病的发生发展不可避免地出现肝损伤的病理机制和过程,“虚”指肝脏组织结构破坏导致功能减退或丧失的结局性病理状态,“虚”与“损”之间存在不可或缺的肝再生修复的关键环节。肝损伤(“损”)是“因”,肝脏组织结构破坏导致功能减退或丧失(“虚”)是肝损伤的“果”。但肝损伤后并非必然出现“虚证”的结果,因在正常情况下,肝损伤可诱导肝再生修复机制而使损伤的肝脏完全恢复正常的结构和功能,不会出现虚证。由于许多肝脏病在其病程中往往出现不完全再生(“肝失生发”)是导致虚证发生发展的关键环节和病因病机,但“肝失生发”并非全然出现虚证,实证亦是“肝失生发”结果之一,且往往出现因实致虚、因虚致实互为因果的恶性病理循环,故临床“虚实夹杂”是常态(可有先后、主次、轻重、缓急之分),很少有“纯虚”、“纯实”

之证。“正虚血瘀”是这种“虚实夹杂”的代表证候之一,但绝非全部。除“因虚致实”的“虚损生积”病机转换外,“因实致虚”的“积生虚损”病机转换亦很重要。概括“虚损生积”与“积生虚损”的病因病机,合称“虚积互生”。根据“虚”与“积”先后、主次、轻重、缓急的区别,具体防治措施应有所不同。一般来讲,肝脏病的初中期,“因实致虚”的“积生虚损”病因病机常占主导地位,“积”的发生发展为先、为主、为重、为急。中晚期,“因虚致实”的“虚损生积”病因病机常占主导地位,“虚”的发生发展为先、为主、为重、为急。病程中可能会出现难以区分先后、主次、轻重、缓急的“虚积夹杂”之证。肝病终末期,形成“虚积共生”的“死循环”。要打破“虚积互生”的恶性病机循环,切断“虚”、“损”、“积”之间的病机转换,调控肝损伤与肝再生失衡是其重要策略及方法。

综上所述,“虚”、“损”、“积”三者之间通过肝再生修复机制存在如下关系:肝损伤后通过正常肝再生修复而不会形成虚证,肝再生修复机制受到干扰后会出现虚证与实证两种结果,并形成“因虚致实”、“因实致虚”恶性病理循环。肝再生紊乱是导致肝纤维化向肝硬化进展中出现“因实致虚”(“积生虚损”)、“因虚致实”(“虚损生积”)两种病机转换“虚积互生”的关键环节。治疗主张协调运用“扶正除积”与“除积复正”。

### 3 “虚积互生”与“肝肾精虚”

虚证的基本物质基础是“精髓、阴阳、气血”,其中“精”是具有重要生物学效应并可化生其他生命物质的精微物质(干细胞属“精”的范畴)。“髓”是包括干细胞在内的组织微环境,其中骨髓组织内的干细胞及其微环境为“骨髓”,脑组织内的干细胞及其微环境为“脑髓”,脊髓组织内的干细胞及其微环境为“脊髓”,所有脏腑组织的干细胞及其微环境统称“精髓”(包括骨髓、脑髓、脊髓等)。“精”可化生“阴性”和“阳性”物质,“阴性”与“阳性”物质相互作用在化生新的物质的同时产生能量和生物学效应,统称为“气”。“气血”、“精血”在一定条件下可以互生。故“精”是决定虚证发生发展的原始物质。由于肝损伤与肝再生失衡是肝脏虚证的本质,肝再生修复机制是决定肝脏虚证发生发展的关键环节,故“精虚”是其他虚证的根本,“肝肾精虚”是肝脏病程进展中的基础证候,常见的“肝肾阴虚”、“脾肾阳虚”、“肾虚邪实”诸证均在“肝肾精虚”的基础上发展而来<sup>[6-9]</sup>。“肝肾精虚”亦影响“肝郁脾虚”的发生发展。“肝肾精虚”与“肝肾阴虚”既有区别,又密切联系。“肝肾精虚”贯穿于慢性肝病病程进展的始终,“肝肾阴虚”由“肝肾精虚”发展而来,多在病程的中晚期或病情严重时出现。一般而言:先有“肝肾精虚”,病情较轻较早,多为“隐性证候”,有一定可逆性;后有“肝肾阴虚”,病情较重较晚,多为“显性证候”,可逆性较差。“肝肾精虚”是进展到“肝肾阴虚”的基础,“肝肾阴虚”是“肝肾精虚”进一步进展的趋势性证候之一<sup>[10-14]</sup>。故肝脏病的防治应该针对“肝肾精虚”的“隐性证候”尽早干预,当肝脏病进入“虚积互生”的肝硬化阶段,出现“肝肾阴虚”、“脾肾阳虚”等“显性证候”,显著增加其治疗难度。

20多年来的一系列实验与临床研究证实,采用“补肾生髓成肝”可以通过调控肝损伤与肝再生失衡,打破“虚积

互生”恶性病理循环,显著提高防治肝脏病证的临床疗效<sup>[15-17]</sup>。“补肾生髓成肝”基于机体存在的正气与邪气、损伤与再生、肝主生发与肝失生发、髓生肝与髓失生肝等阴阳互根转化、对抗协调机制发挥治疗作用。在“补肾”的治疗手段与“成肝”的治疗结果之间,以“髓”为作用的中心环节和治疗靶点。“髓”是包括肝干细胞在内的肝再生修复的组织微环境,通过维持或改善肝干细胞的肝再生微环境以保持发生发育和再生修复的生命状态是“生髓”的重要作用机制。通过“生髓”实现维持或促进“髓生肝”的生理状态,预防或改善“髓失生肝”的病理机制(改“不生或乱生”为“完全再生”,使之恢复到“髓生肝”的生理状态)。对肝脏病的“肝肾精虚”的“隐性证候”进行早期干预,可以打破“虚积互生”的恶性病机循环,切断“虚”、“损”、“积”之间的病机转换,降低“肝郁脾虚”、“脾肾阳虚”、“肝肾阴虚”等“显性证候”的发生率,提高其治愈率,具有防治肝硬化和肝癌的发生发展的重要临床价值。

### 参考文献

- [1] 谭春雨,刘平.肝硬化“虚损生积”病机理论溯源及其临床意义[J].上海中医药大学学报,2010,24(4):25-28.
- [2] 刘平.肝硬化“虚损生积”病机理论的实践与发展[C].北京:第二十次全国中西医结合肝病学术会议论文汇编,2011.
- [3] 刘崇敏,徐列明.从“虚损生积”论肝硬化[J].中医杂志,2011,52(14):1190-1193.
- [4] 李瀚旻.虚证本质与生机学说[J].中华中医药学刊,2011,29(10):2157-2160.
- [6] 李瀚旻.“补肾生髓成肝”调控肝再生的实验与临床研究[C].北京:第二届世界中医药学会联合肝病专业委员会学术会议论文集(特邀报告),2007:27-31.
- [7] 李瀚旻.中医再生医学概论[J].中华中医药学刊,2008,26(11):2309-2312.
- [8] 李瀚旻.论“肝主生发”[J].中华中医药学刊,2009,27(10):2021-2025.
- [9] 李瀚旻.“肝主生发”研究进展[C].北京:第三届中医药现代化国际科技大会(中医药防治重大传染病的研究)(特邀报告),2010:164-167.
- [10] 李瀚旻.“肝肾精血亏虚大鼠”模型的建立[J].中国中医基础医学杂志,2001,7(4):51-53.
- [11] 李瀚旻.“肝肾同源”的理论探讨[J].中国中医基础医学杂志,2000,6(7):425-427.
- [12] 李瀚旻,厉晶萍,毛树松,等.肝病肝肾阴虚证型临床分布规律的研究[J].中西医结合肝病杂志,2004,14(5):287-289.
- [13] 李瀚旻.肾藏精的科学内涵[J].中医杂志,2009,50(12):1061-1064.
- [14] 李瀚旻.慢性肝病“肝肾精虚”证的客观量化标准[J].世界科学技术—中医药现代化,2013,15(6):1429-1432.
- [15] 李瀚旻.“补肾生髓成肝”治疗肝病的基础及临床应用[J].世界科学技术—中医药现代化,2013,15(6):1425-1428.
- [16] 李瀚旻.“补肾生髓成肝”的临床价值[C].北京:中华中医药学会第十五届内科肝胆病学术会议特邀专题报告,2012:19-27.
- [17] 兰少波,王建忠,李瀚旻,等.“补肾生髓成肝”法联合聚乙醇干扰素 $\alpha-2a$ 治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J].中西医结合肝病杂志,2014,24(4):203-206.