

- 论著 •
- 学术探讨 •

肝硬化湿热瘀毒郁结复合病机的理论及临床应用研究

叶放, 周静汶, 皇金萍, 王盼盼, 王振, 吴婉琳, 张婷婷, 周仲瑛

(南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210023)

摘要:探讨了肝硬化湿热瘀毒郁结复合病机理论的科学内涵与临床应用, 认为湿热瘀毒复合病机是肝硬化进程演化中的核心病机, 瘀热是肝硬化湿热瘀毒郁结复合病机中的关键环节。并对肝硬化湿热瘀毒郁结复合病机的现代医学病理生物学基础进行了探讨, 提出了清化湿热瘀毒法辨治肝炎-肝纤维化-肝硬化的临床思路, 揭示了清化湿热瘀毒法对肝硬化形成和加重过程中免疫及炎症反应网络的多环节调控作用机理, 为中医病机理论的创新研究提供示范。

关键词:肝硬化; 湿热瘀毒郁结; 瘀热; 复合病机; 理论基础; 临床应用

中图分类号: R256.4 文献标志码: A 文章编号: 1672-0482(2020)06-0788-04

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2020.0788

引文格式: 叶放, 周静汶, 皇金萍, 等. 肝硬化湿热瘀毒郁结复合病机的理论及临床应用研究[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(6): 788-791.

Scientific Connotation and Clinical Application of the Compound Pathogenesis of Hepatocirrhosis Characterized by Constraint of Dampness-Heat and Stasis-Toxin

YE Fang, ZHOU Jing-wen, HUANG Jin-ping, WANG Pan-pan, WANG Zhen, WU Wan-lin, ZHANG Ting-ting, ZHOU Zhong-ying

(The First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: The paper discussed the scientific connotation and clinical application of the compound pathogenesis of hepatocirrhosis characterized by constraint of dampness-heat and stasis-toxin. Constraint of dampness-heat and stasis-toxin was regarded as the core pathogenesis, and stasis-heat was the key link. Besides, we explored the patho-biological basis of the compound pathogenesis in modern medicine, proposed the clinical thought of clearing and removing dampness-heat and stasis-toxin, disclosed the mechanisms of regulating immune and inflammatory symptomatic response network during the progress of hepatocirrhosis with clearing and removing therapy, and provided a demonstration for the innovative research of the pathogenesis theory in traditional Chinese medicine.

KEYWORDS: hepatocirrhosis; constraint of dampness-heat and stasis-toxin; stasis-heat; compound pathogenesis; theoretical fundament; clinical application

肝硬化指在由多种原因所致的慢性肝病过程中, 出现以肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增生为主要特征的病理阶段, 包括代偿期和失代偿期, 属于重大难治病范围。目前西医主要是针对肝硬化进行病因、抗炎和基于并发症的对症治疗, 中医则以活血化瘀或扶正化瘀治疗为主, 但均有许多科学问题值得深入研究。近 20 年来, 在国医大师周仲瑛教授的领导下, 我们围绕“湿热瘀毒复合病机是肝硬化的始动因素和关键环节”这一假说, 开展了

肝硬化湿热瘀毒郁结复合病机的证候理论研究以及清化湿热瘀毒法效应机制的实验研究, 初步揭示了肝硬化湿热瘀毒复合病机的临床证候分布规律及其部分科学内涵, 为今后更加深入系统的研究奠定了基础。

1 湿热瘀毒复合病机是肝硬化进程中的核心病机

1.1 基于整体观考量肝炎-肝纤维化-肝硬化的病机关键

肝硬化属中医积聚范围, 与腹胀、胁痛、黄疸等

收稿日期: 2020-07-21

基金项目: 国家自然科学基金(81873207); 江苏省社会发展重点研发计划(BE2019723); 江苏高校优势学科建设工程资助项目(PAPD); 国家中医药管理局“国医大师周仲瑛传承工作室”建设项目(国中医药人教发[2010]59号)

第一作者: 叶放, 男, 教授, 主任中医师, E-mail: yefang973@163.com

通信作者: 周仲瑛, 男, 教授, 博士生导师, 国医大师, 主要从事中医内科急难症的研究, E-mail: zhouzhongyinglaoshi@126.com

病证有关。多年来,中医运用活血化瘀或扶正化瘀为主,在防治肝纤维化-肝硬化方面进行了大量的研究,取得了诸多进展。如姜春华^[1]以瘀血汤为主治疗肝硬化;王玉润^[2]认为肝硬化以“肝络阻塞,血瘀气滞”为基本病机,采用桃红饮为基本方加减治疗;周信有^[3]认为“血络瘀阻,肝脾肾三脏虚损”是肝硬化的基本病机。多数学者认为血瘀贯穿于整个肝纤维化-肝硬化进程之中,将“肝络瘀阻”^[4]或“正虚血瘀”^[5]作为肝硬化的核心病机,以活血化瘀为核心是当前中医辨治肝硬化的主要思路。如复方鳖甲软肝片、扶正化瘀胶囊、安络化纤丸等新药对肝硬化都具有不同程度的防治作用,但皆未能满足临床疗效的需求。目前存在的主要问题有二:一是现有肝硬化的辨证分型方法混乱,相关指南及专家共识的实用性有待进一步提高;二是当前的研究多是以辨证分型研究为主,未能揭示肝硬化病机的复杂性,对肝炎-肝纤维化-肝硬化-各种变证的病机演变规律尚缺少关注。

为此,我们认为应当基于以下三点深入开展肝硬化的中医病机研究:一是形成肝硬化的原因很多,如慢性乙型或丙型病毒性肝炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝病等,这其间有哪些共性的病机演变规律?二是在形成肝硬化之后,原发病因是否持续存在,病机的内涵应从原发病因、其他合并病因及病机传变结果等方面综合分析;三是当进展至失代偿期肝硬化之后,相关并发症往往不局限于肝脏病变本身,如由于门静脉高压和肝功能减退,容易并发浆膜腔积液(腹水、胸水或心包积液),还有食管胃底静脉曲张出血、自发性细菌性腹膜炎、肝性脑病、肝肾综合征、肝硬化心肌病、肝肺综合征、门静脉血栓、肝癌、肝性骨病、肝硬化性肌萎缩等多种并发症,显示肝硬化实质上是一种以肝脏为中心的全身性疾病,在肝硬化早期就应从脏腑的整体层面进行研究,从中医藏象理论而言,病位不仅在肝,也必然与脾、肾密切相关,同时涉及到胆、胃、大肠、小肠、心、肺等脏腑,这需要以中医整体观思想为指导进行研究。

1.2 基于肝硬化的形成与加重进程研究湿热瘀毒郁结复合病机

自20世纪80年代开始,周仲瑛教授带领团队通过大量临床实践,率先提出湿热瘀结贯穿于慢性肝炎至肝硬化始终的学术观点^[6]。其后进一步研究发现慢性肝炎湿热疫毒不仅在气分,且大多深入血

分,邪阻气郁,热结血滞,邪瘀搏结,常表现为肝经湿热瘀毒蕴结,血分热毒偏盛,病势缠绵,并与肝硬化关系密切,称为湿热瘀毒证。

近20年来,本课题组进一步提出“湿热瘀毒是肝纤维化-肝硬化形成和加重过程中重要的始动因素和关键环节”这一观点^[7],并对湿热瘀毒互结复合病机的形成机制进行了探讨^[8],研究发现湿热瘀毒复合病机的临床特点包括以下几个方面。

(1)复合病机转化是形成湿热瘀毒郁结病机的理论依据。《素问·生气通天论》曰:“病久则传化”^[9],《灵枢·百病始生》有谓:“温气不行,凝血蕴里而不散,津液涩渗,着而不去,而积皆成矣”^[10],提示在积的形成过程中,涉及到温气不行、凝血蕴里而不散、津液涩渗三个病理环节。在慢性肝炎合并肝纤维化尤其是进展到肝硬化的过程中,由于湿、热、毒、气滞、气虚、阴虚等皆可致血瘀,血瘀又每多助湿、化热、伤阴、化燥;肝脾不调与肝肾亏虚等脏腑病机也相互影响,邪盛正虚二者相因并存,多因复合为患,终以湿热瘀毒郁结,肝脾肾损伤而成复合病机为本病的基本病机特征。

(2)湿热瘀毒复合病机的毒不同于病毒。感受肝炎病毒之后,人体免疫炎症过程所致的肝组织细胞损伤与修复是肝硬化形成和加重的关键因素。其他非病毒性慢性肝损伤亦有这一免疫炎症活动过程,因此,无论何种原因所致肝硬化,其病机或显或隐都以湿热瘀毒复合病机为主。通过临床证候研究发现,慢性肝病各病理因素之间并非孤立存在,诸邪相因、邪毒久羁是肝硬化形成并加重的根本原因,因此提出了持续存在、不同程度的湿热瘀毒复合病机是肝纤维化-硬化的主要病证特点。

(3)诸邪酿毒而久羁,多因复合,邪实正虚是肝炎-肝纤维化-肝硬化病机演变的共性规律。尽管最初病因不同,但各种慢性肝炎始终存在着多种病邪,或轻或重,或显或隐,持续或反复耗伤正气,甚至邪毒嚣张,病情传变,正气更虚。主要临床特点有:①湿热久羁,郁滞致瘀;②肝气郁结,郁久致瘀,助湿化热,甚至化火动血;③肝络瘀滞,化热助湿,甚至水停;④诸邪酿毒,邪毒胶结,复合为患;⑤因虚致实与邪毒致虚,虚实夹杂,始终存在,而非仅因虚致实。

(4)在慢性肝炎-肝纤维化-肝硬化发生、发展过程中的不同病人或同一患者的不同病程阶段,湿、热、瘀、郁、毒等病理因素,以及肝脾不调、肝肾亏虚等病机的轻重主次各异,不同患者所伴有的如肥胖、

饮酒、情绪状态及门静脉高压所致的胃肠道瘀血状态等促使病情加重或进展的因素主次不同,因而中医辨治用药的主次亦应区别对待。

慢性肝炎-肝纤维化-肝硬化演化进程中,湿热和血瘀两种病理因素的重要性为广大学者所关注,但人们往往将两者定义为单独的证型分别施治,实际上忽视了两者之间相因为患的客观实际^[11]。湿热致瘀、血瘀郁而化热,二者相因为患,致使湿热瘀毒复合病机持续存在,正气愈发亏耗,由肝脾失调到肝肾阴亏,随着肝硬化程度的加重,肝肾阴虚的证候越发明显,进而阴损及阳,可见阴阳两虚,终致大实大虚状态,尤为难治之证。

2 瘀热是肝硬化湿热瘀毒郁结复合病机中的关键环节

湿热瘀毒郁结复合病机内含湿热、瘀热、郁热、瘀湿、瘀毒等不同病机要素,其中,湿热病机每多是患者免疫炎症活动期的主要特征,而瘀热病机则是病情不断进展的核心关键。由于湿热致瘀或血瘀郁热,皆可致瘀热相搏,此时常表现为患者肝脏细胞的坏死与疤痕修复,肝组织纤维化进一步加重,促使病情进展。甚者会出现瘀热发黄、瘀热动血、瘀热水结、瘀热阻窍等证型,临床常见于急重症肝坏死或肝硬化活动期。

我们曾经开展两项临床研究,进一步佐证了瘀热病机在肝炎-肝硬化演化进程中具有重要的作用:①通过对周仲瑛教授经治的慢性肝炎合并肝硬化的 753 例有效验案进行分析,发现名老中医所关注的病机要素是湿、热、瘀、郁、毒、虚,期间每多复合为患,并以瘀热病机为重点,治疗多以凉血化瘀为核心的清化湿热瘀毒法为主,兼顾益气、养阴等法。②调查 822 例慢性乙型肝炎(包括活动性肝炎、重症肝炎、肝硬化等)住院患者,发现在慢性乙型肝炎患者中湿、热、瘀病机要素所占比例分别为 78.66%、69.87%和 68.29%;早期患者以湿热病机为主,但随着病情加重,瘀热病机可占 84%~100%,或随着病程的延长(如发展至肝硬化),瘀热病机可占 63.9%~87.0%^[12-14]。

国内其他学者的研究与我们研究结论一致,如张华等^[15]对肝炎后肝硬化中医主证及其兼夹证候的分类特征进行研究发现:在 278 例肝炎后肝硬化临床样本中,有证可辨者共计 261 例(93.9%),主证候以瘀热蕴结证(108 例)和湿热内蕴证(79 例)最多,占 71.6%,兼有两个或两个以上的复合证候者

215 例,占 82.38%。此外,我们还发现,瘀热病机与病情进展及疾病的严重程度密切相关,今后若能揭示慢性肝炎进展到肝硬化的过程中,湿热、瘀热等病机与血瘀之间的转化规律等问题,揭示影响病情进展核心病机的演变规律及生物学基础,以及相应治法方药的效应机制,则有助于使中医药防治肝炎-肝纤维化-肝硬化的研究更加深入。

3 肝硬化湿热瘀毒郁结复合病机的病理生物学基础

全面系统地揭示中西两种医学对肝炎-肝硬化发病机制认识的异同及其关联性,有助于拓展中医药防治肝硬化的研究思路。每当患者以黄疸、口干、口苦、胁肋胀痛、疲劳乏力、衄血、舌苔黄腻、舌质暗红,有出血倾向或见肝掌、蜘蛛痣等为主症时,患者往往会处于慢性肝炎-肝纤维化-肝硬化进程中的病情加重或免疫炎症活动阶段,这与湿、热、瘀、毒四者复合为患的病机特征有关,而此时患者体内常处于免疫-炎症反应活跃或肠源性内毒素血症状态。

在从慢性肝炎-肝纤维化-肝硬化形成和加重的过程中,肝星状细胞(HSC)的活化是其关键环节,而多种炎症因子参与的级联反应通过不断激活 HSC 分泌大量细胞外基质发挥了重要作用。除经典信号通路如 TGF- β /Smad 外,有文献研究发现:在肝细胞受损伤时,Kupffer 细胞(KC)通过不同受体激活下游的分子信号发挥对肝纤维化的不同作用,肠菌群诱导产生脂多糖(LPS),LPS 活化 HSC 表面 TLR4,通过激活 CD14、MyD88 途径,上调 NF- κ B,即 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路,导致 TNF- α 、IL-1 等促炎性细胞因子上调,进而启动 TGF- β /Smad 信号通路,引起 HSC 活化,从而促进肝硬化的形成与进展。此外,TLR4 也可直接作用于 KC,使其分泌 TGF- β 1,促进 HSC 活化,最终促进肝纤维化的发生^[16-20]。

肝脏是内毒素的主要清除器官,KC 是肝脏中主要起清除作用的细胞,肠源性内毒素血症与肝硬化进程密切相关。一般肠道宿主中有大量的革兰氏阴性菌释放内毒素,少量内毒素经门静脉入肝后被 KC 清除,不能进入体循环。当肠道菌群紊乱时,细菌异常增殖,KC 的清除能力减弱,内毒素大量产生,可直接或间接破坏肠黏膜的完整性,使得肠内小血管收缩,血管内皮细胞受损,损伤的 KC 对内毒素的清除作用减弱,细胞的吞噬功能降低,血浆内毒素水平升高。这为进一步揭示肝纤维化-肝硬化湿热

瘀毒互结的现代医学机制提供了参考。

4 清化湿热瘀毒法辨治肝炎-肝纤维化-肝硬化的临床思路

针对肝炎-肝纤维化-肝硬化湿热瘀毒复合病机,清化湿热瘀毒为其基本治法,内含清热、化湿、凉血、化瘀、解毒等法,以凉血化瘀法为其中的核心治法,同时依据肝、脾、肾功能的失调情况,配伍健脾、滋肾等法。在不同个体及不同病程阶段,病机侧重点不同,复法组方,随证加减。

其中,凉血化瘀并不同于清热解毒与活血化瘀的合用,而是要选择既能清热又能凉血散血的药物,使热毒失去血瘀的依附,血分火热得以清解而不致成瘀,瘀热相搏从而得解。常以犀角地黄汤、桃核承气汤、下瘀血汤、鳖甲煎丸等方为基础,药用水牛角片、炙鳖甲、丹皮、赤芍、生地、紫草、丹参、山栀、桃仁、泽兰、徐长卿、虎杖等加减,临床具体配伍应用如下。

(1)与清热利湿解毒药配伍。针对湿热毒邪为患,常选用茵陈蒿汤加减,药用茵陈、熟大黄、黑山栀等清热利湿药,可酌加垂盆草、老鹳草、酢浆草等利湿;若黄疸较重者,酌加鸡骨草、田基黄、金钱草等利湿退黄;以上药物性多苦寒,应多注意顾护脾胃,临床上常佐以炙鸡内金、砂仁、焦山楂、神曲、炒白术、茯苓、山药、太子参等药健脾益气。

(2)与疏肝健脾药配伍。针对肝脾两伤者,包括肝郁脾虚、肝胃不和、肝脾气虚等证,常常出现疲劳乏力、纳差、厌食油腻、胁肋脘腹痞满或胀、口干、口苦等症状。临床多以柴胡疏肝散、参苓白术散、逍遥散等组方,常选用醋柴胡、香附、青皮、陈皮、广郁金、茯苓、法半夏、太子参、苍术、白术、鸡内金、焦山楂、焦神曲等药。

(3)与滋养肝肾药配伍。针对肝肾阴虚者,患者常表现出肝区隐痛、目涩、视力模糊、腰膝酸软、手足心热、失眠、多梦、盗汗、苔少质红隐紫等症状。用药当滋养肝肾为主,且当慎用温燥之品,以防暗耗肝阴。多以一贯煎、二至丸、六味地黄丸等加减,常选用北沙参、麦冬、石斛、熟地、楮实子、桑寄生、枸杞子、女贞子、旱莲草等滋养肝肾。

(4)与活血利水药配伍。针对气血水互结,肝脾肾俱虚者,临床上治以利水活血,又因利水药每多伤阴,周老常选用养血活血兼以滋阴利水的药物,如益母草、丹参、泽兰、泽泻、徐长卿、楮实子、水红花子、

马鞭草、泽漆、老鹳草等。

5 结语

肝硬化一直是临床常见的进行性加重的难治性疾病。我们在传承名医经验的基础上,在中医复合病机创新理论的指导下,以肝炎-肝纤维化-肝硬化进程中免疫炎症网络机制及肠源性内毒素血症状态为切入点,对湿热瘀毒复合病机理论进行系统研究,揭示以凉血化瘀为核心的清化湿热瘀毒法,在肝硬化形成和加重过程中,对免疫及炎症反应网络多环节的调控作用机理,为中医病机理论的创新研究提供示范。

参考文献:

- [1] 张仕玉,镇东鑫,刘子彬.姜春华教授治疗肝硬化经验[J].中国中医急症,2008,17(10):1412-1430.
- [2] 俞广声,唐民主,阮望春,等.桃仁治疗血吸虫病毒性肝硬化的研究[J].中医杂志,1986,27(6):24-25.
- [3] 李琼,滕龙,李永勤,等.周信有辨治病毒性肝硬化经验[J].中医杂志,2018,59(8):643-645.
- [4] 李宗平,杨建香.早期乙型肝炎肝硬化治疗思路探析[J].辽宁中医药大学学报,2007,9(6):25-26.
- [5] 徐列明.肝纤维化或肝硬化“正虚血瘀”中医病机的临床观察和研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2016,18(9):1465-1470.
- [6] 周学平,叶放,郭立中,等.中医病机辨证新体系的构建[J].南京中医药大学学报,2016,32(4):301-304.
- [7] 叶放,薛博瑜,周琨,等.论湿热瘀毒与肝纤维化[J].南京中医药大学学报,2005,21(6):346-349.
- [8] 叶放,周学平,周仲瑛.复合病机转化论初探[J].中医杂志,2010,51(10):869-871,874.
- [9] 张志聪.黄帝内经素问集注[M].上海:上海科学技术出版社,1959:11-12.
- [10] 张志聪.黄帝内经灵枢集注[M]//郑林.张志聪医学全书.北京:中国中医药出版社,1999:578-580.
- [11] 叶放,薛博瑜,吴勉华,等.重视对慢性肝炎肝纤维化进程中湿热瘀毒证治研究[J].中华中医药学刊,2007,25(12):2477-2480.
- [12] 肖莉,郭军,叶放.国医大师周仲瑛教授对753例慢性肝炎病机辨识经验研究[J].中华中医药学刊,2014,32(10):2461-2465.
- [13] 王佳赢.慢性肝病不同病程阶段病机证素分布特点临床调查研究[D].南京:南京中医药大学,2012.
- [14] 叶放,徐吉敏,薛博瑜,等.慢性肝炎“湿热瘀毒互结”复合病机的形成机制探讨[J].中医杂志,2011,52(22):1908-1910.
- [15] 张华,王磊,苏越,等.基于偏最小二乘法的中医临床肝炎肝硬化主、次证候分类特征研究[J].世界中医药,2014,9(5):541-544,548.
- [16] SEO YS, SHAH VH. The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension[J]. Clin Mol Hepatol, 2012, 18(4):337-346.
- [17] WIEST R, LAWSON M, GEUKING M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis[J]. J Hepatol, 2014, 60(1):197-209.
- [18] ZHU Q, ZOU L, JAGAVELU K, et al. Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice[J]. J Hepatol, 2012, 56(4):893-899.
- [19] SHI H, DONG L, DANG X, et al. Effect of chlorogenic acid on LPS-induced proinflammatory signaling in hepatic stellate cells[J]. Inflamm Res, 2013, 62(6):581-587.
- [20] DING BS, CAO Z, LIS R, et al. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis[J]. Nature, 2014, 505(7481):97-102. (编辑:叶亮)