

综 述

肝硬化研究的回顾与现状

南京中医学院附属医院内科 俞 荣 青

本文将二十多年来各地有关中西医结合治疗研究肝硬化的文献报道做一回顾,以便了解现状。

临床研究

一、攻逐腹水的研究

中西医结合治疗肝硬化是从攻补兼施,以攻逐腹水为主的中西医综合措施开始的,早在五十年代后半期迄六十年代初的报道大多是围绕中药峻泻攻腹水为中心的临床探讨。

1955~1958年间,天津数次报道了中医药治疗肝硬化腹水的体会。赵氏^[1]通过185例的总结,认为攻腹水以甘遂效果最好,他们用臌症丸(生甘遂180克,黄芩30克,砂仁30克,广木香30克)治疗肝硬化腹水185例,每周服药一次,晨空腹服6~9克(内含生甘遂3~4.5克,可引起十余次便泻),同时加服含有益气健脾之品的通治、消水、化积或止血汤方,结合补充营养、忌盐等综合措施,结果进步169例(91.3%),其中有5例症状、体征、化验皆恢复正常。

1959年中医研究院^[2]以中药为主西药为辅治疗24例肝硬化腹水,中药用臌症丸逐水,并煎服香砂六君、金匱肾气、真武汤或口服人参粉等扶正。治疗结果腹水消退12例(50%),减少4例(16.6%),平均14.3天腹围开始缩小,84.6天减至最小,腹水消退后食欲改善,精神振作,但肝功能无明显恢复。因臌症丸引起恶心、呕吐副反应剧烈,他们裹虫胶肠溶衣3~4层使反应减少一半。他们认为甘遂、大戟是一种刺激性泻药,服后胃肠蠕动增加,腺体分泌亢进,可使粪液排出增多,一次服药,最多可排出2000~3000毫升,粪液为硷性,含钠离子甚多,从而减轻了水钠潴留。

北京协和医院等^[3]认为,肝病辨证虽有湿热、寒湿、湿等不同,但其病机不外水裹、气结、血凝。1959年他们用行气利水活血法治疗肝硬化腹水63例,部分患者加用芦氏肾炎丸(黑白丑、姜汁、红糖、大枣)逐水,每次四丸(每丸含黑白丑4.8克),日2次,连续2天。结果腹水消失31例(49.2%),减少9例(14.3%),

有效率63.5%。用芦氏肾炎丸逐水,每次可减少体重2公斤左右,最高达5公斤。测粪中钠量,每减少1公斤体重可丢失82毫克当量钠离子。

1959年上海^[4]用逐水、补益、利尿、行气消满、补利等方剂治疗门脉性肝硬化,认为中药对消退腹水、促进食欲、改善体力有作用,总结40例疗效,19例腹水消退(47.5%),9例减少(22.5%),有效率70%,但对肿大肝脾的缩小和肝功能的好转未起明显作用。他们对攻下药做了比较,认为含巴豆一类方药的效果最猛烈,泻水多,但反应也大,有较剧烈之腹痛、恶心及呕吐;含有甘遂一类的方药泻水也多,副作用相仿,但如用作煎剂则极少有泻水现象。对常用的逐水成药,认为舟车丸泻水不多,反应也小;禹功散泻水疗效较弱,善于利气,无不良反应。认为攻下药以在饭后2~3小时服下为宜。若饭后不久服药则易引起呕吐。

1960年重庆高氏^[5]治疗门脉性肝硬化76例,对形实可任攻下的,以泻下利水为主,体虚的以扶正气为先,待体力稍复再佐以攻下,腹水消退以后,则予培养气血、调理脾胃善后。治疗结果,49例(64.5%)腹水消失,10例(13.2%)减少,平均消水时间30天,有效率77.6%。加用黑丑粉(每次4.5克,日1~2次,连用数日),有效率提高到87%,除偶有腹痛及恶心外别无副作用。他们还观察到腹围100厘米以上患者,消退腹水无效率为40%;腹围90厘米以下者,无效率仅11.9%,相差悬殊。1960年山东孔氏^[6]用峻攻及利水法治疗门脉性肝硬化腹水80例,对虚证或攻利后需补正者用实脾饮及济生肾气汤;腹水已净、肝功能未复者用香砂六君、柴胡鳖甲汤及疏肝丸。腹水消退率70%,有效率78.8%,腹水平均消退日期49.5天。治疗后肝功能正常者6例。

与攻下逐水的临床研究同一时期,报道了少数对峻泻药的实验研究。1960年北京^[7]的实验表明,甘遂的有效成分存在于其酒精浸膏内,可在水浴上蒸干后获得。该有效成分为一黄色树脂样物,不溶于水,符合甘遂入汤剂不效之说。生甘遂酒精浸膏泻下作用较

强, 毒性亦较大, 而炙甘遂酒精浸膏泻下作用及毒性均较弱。北京关氏⁽⁸⁾用分水丹治疗肝硬化腹水, 方中甘遂与甘草之比为1:5, 用醋打面糊为丸, 如黄豆大, 晨空腹服15~30粒, 可连服数日。方中二药相反, 且甘草比甘遂剂量大五倍, 关氏多年经验认为无毒性反应。各地驱腹水常用的控涎丹⁽⁹⁾也常用甘草水浸制甘遂。但1966年崔氏⁽¹⁰⁾经过实验认为甘草与甘遂配伍, 当甘草剂量大于甘遂时毒性增强, 且甘草比例越大, 甘遂毒性也越强; 另外, 他经过实验认为芫花毒性最强, 甘遂次之, 大戟又次之。

中医中药以逐水为主攻补兼施治疗肝硬变, 不失为一有效方法, 但有许多问题尚需改进, 如有效成分之提纯、减少副作用的方法等。

二、肝硬化腹水期的中医辨证论治

六十年代中期以后, 中西医结合治疗肝硬化腹水渐转为中药辨证论治加西药利尿, 同时采用保肝措施。腹水期的辨证分型多趋向简化, 如上海中医学院曙光医院⁽¹¹⁾分为阳虚水泛、阴伤水积两型; 上海林氏⁽¹²⁾分为水湿化热、气滞湿阻、阴液耗损、阳气虚损四型; 上海朱氏⁽¹³⁾分为气阴两虚、脾肾阳虚、肝肾阴虚三型。他们在辨证论治中多参用活血软坚药, 如曙光医院多用蜜虫、鳖甲、桃仁、当归、茜草等; 林氏多用丹参、三棱、莪术、桃仁、地鳖虫等; 朱氏多用归尾、赤芍、刘寄奴、鬼箭羽、马鞭草、鳖甲等。在处理腹水上三家均依靠多种利尿剂的联合、短程、间歇使用, 并调整电解质平衡。三家的疗效标准相同, 显效为腹水退净, 主要症状消失; 有效为腹水减少, 症状好转。治疗结果, 曙光医院36例中, 显效27例(75%), 有效4例(11.1%), 总有效率86.1%; 林氏报道75例, 显效66例(88%), 有效2例(2.6%), 总有效率90.6%; 朱氏报道400例, 显效336例(84%), 有效27例(6.7%), 总有效率90.7%。三家共治疗511例, 腹水消失率75~88%, 平均为83.9%; 消除腹水有效率86.1~90.7%, 平均为90.3%。与“文化革命”前各家报道比较, 腹水消失率有明显提高。腹水消退时间, 林氏报道腹水退净66例, 49例(74.3%)在1个月内消退; 朱氏报道腹水退净336例, 272例(80.9%)在1个月内消退。两家平均腹水消退时间为21天。关于肝功能的恢复, 曙光医院认为治疗后表现最显著者为球蛋白减少及白蛋白增加, 治疗前白、球蛋白比例倒置者, 治疗后有41.7%转为正常; 而麝浊、锌浊恢复则甚差, 林氏报告白、球蛋白比例倒置者治疗后有31.2%转为正常, 朱氏报告有32.7%转为正常; 两人均认为麝浊、絮状试验好转不明显。关于远期疗效, 朱氏报告随访

1年以上的300例中, 219例(73%)病情稳定, 48例(16%)恢复工作; 随访3年以上的200例中, 108例(54%)病情稳定; 70例随访5年以上, 34例(48.6%)病情稳定; 31例随访7~9年, 11例(33.3%)病情稳定。

1976年杭州报道⁽¹⁴⁾60例肝硬化腹水期住院患者, 全部有肝炎史, 中医辨证分为瘀结夹湿、湿热蕴结、脾虚水聚、阴虚夹湿四型, 用药多为草药虎杖根、藤梨根、荷仓草, 仅有瘀者稍用活血药, 如丹参、赤芍及活血丹; 西药利尿法同上海三家报道。疗效标准以症状消失、腹水退净、肝功能恢复正常或接近正常者为显效; 以上述三项明显改善者为好转。结果显效24例(40%), 好转10例(16.5%), 总有效率为56.5%。1974年南京邹氏⁽¹⁵⁾治疗100例肝硬化腹水期患者, 分为脾虚气滞、脾肾阳虚、肝肾阴虚、阴虚湿热四型辨证用药, 仅病情顽固者辅以西药利尿。结果腹水消退、症状消失、脾脏缩小、肝功能正常者17例(17%); 腹水基本消退, 症状、肝功能改善者47例(47%)。总有效率为64%。1981年邹氏⁽¹⁶⁾又介绍了用兰豆枫楮汤治疗肝硬化腹水期肝肾阴虚证和用茵陈蒿汤合甘露消毒丹治疗阴虚湿热证的经验。1979年山西韩氏⁽¹⁷⁾治疗32例肝硬化腹水期患者, 分为肝瘀热蕴、脾虚气虚、气水搏滞、阴虚水膨四型, 以当归、白芍、丹参、郁金、鳖甲、茵陈六药为主, 随辨证加味, 命名为强肝软坚汤, 腹水重则加用西药利尿剂。结果24例(75%)腹水消失, 7例(21.9%)减少。

三、肝硬化腹水前期的中医药治疗

自从多种强效、速效利尿剂出现后, 如前所述肝硬化兼证腹水的治疗多依赖西药, 而中药偏重于治疗肝硬化的主证及腹水前期。

1975年北京⁽¹⁸⁾用单味中药当归丸每日2次, 每次15~20粒(相当于3.8~5克当归生药), 疗程1.5~3个月, 治疗慢性肝炎肝硬化19例, 麝浊降达正常者5例, 显效者9例, 由于曾用其它疗法不效, 且同一时期用其它药物对麝浊影响不如当归, 因此认为当归有降麝浊作用。甜瓜蒂的醇提取物及水浸液中含有两种苦味结晶成分, 其化学结构为葫芦素B及E。1979年韩氏⁽¹⁹⁾报道葫芦素B对大白鼠实验性肝硬化有抑制纤维增生的作用, 还可能促进纤维重吸收, 由此认为葫芦素B有阻断慢性肝炎向肝硬化发展之可能。但经临床试用葫芦素B对慢性肝炎虽有一定效果⁽²⁰⁾, 而对肝硬化腹水前期则未获效验⁽²¹⁾。

1975年山东报道⁽²²⁾灵芝解毒汤治疗肝硬化有一定效果, 药物为红灵芝15克, 加银花、丹参、党参、麦冬、柴胡、白芍、枳实、甘草等。1980年赵氏⁽²³⁾用

软坚缩脾汤(当归、川芎、丹参、柴胡、青皮、三棱、莪术)治疗门脉性肝硬化脾功能亢进,气滞血阻加金铃子、香附、枳壳,瘀血内阻加桃仁、红花、五灵脂、土鳖虫、生卷柏,出血加小蓟、生地、栀子;部分患者用缩脾散(五灵脂、莪术、三棱、穿山甲、柴胡)治疗。疗程平均135.2天,7例中有5例脾脏回缩到正常范围,治疗后白细胞、血小板也相应增加。1979年徐氏⁽²⁴⁾用活血化瘀药治疗肝硬化,重点选用桃仁、丹参、赤芍、鳖甲、三棱、莪术、郁金、当归等,兼气虚、阴虚、气滞者随证加味,共治疗118例,内有腹水75例,有效率为39.8%。临床所见,活血化瘀药并未促使出血加重,治疗后不少病人病情改善,肝功能恢复,出血症状也获减轻或消失。

各地治疗肝硬化较多的是辨证分型治疗。分型种类繁多,有分为三型^(8,13)、四型^(17,25~27)、五型⁽²⁸⁾、六型^(17,18,20)、八型⁽¹¹⁾及十一型⁽³⁰⁾等,但归纳各分型特点,涉及到脏腑的大多是肝、脾、肾,如肝郁、脾困、脾虚、肾虚;涉及到阴阳气血的有阴虚、阳虚、气虚、气滞、血虚、血瘀;涉及到六淫病邪的有热邪、湿困、水积等。各种分型几乎均为上述病机的不同组合,其中以湿热困脾、气滞血瘀、肝肾阴虚、脾肾阳虚之分型较多。1961年中医研究院对肝硬化腹水期的辨证论治规律进行了探讨⁽³¹⁾,临床辨证以湿热型最多,其余依次为气血两虚型,血瘀型,气滞型,阳虚型。凡肝功能甚差,有明显贫血时虚证较多。治疗实证的有效率为90.9%,死亡率为4.5%;而虚证有效率为54.5%,死亡率为40.9%。他们比较中医肝、脾、肾三经在发病过程中的作用,结合现代医学提出的腹水形成机制,提出下列设想:①化瘀软坚中药改善门脉淤血及门脉高压;②健脾补气药改善消化道机能,增加肝合成蛋白能力;③温肾阳药改善利尿功能。这些见解对以后中西医结合治疗肝硬化有启发作用。

1979年北京关氏⁽³⁾认为,肝硬化起自湿热困脾。脾虚日久,湿痰凝聚,热淫血分,耗伤阴血,以致气虚血滞,瘀血停留,瘀血与痰湿结聚胁下则为痞块。他认为气虚血滞是肝硬化之本,湿热淫于血分是肝硬化之标。又因湿热日久,使肝肾阴精枯涸,遂致阴虚血热,气血疲惫,阴病及阳,乃成脾肾阳虚。故治疗应以益气活血、养血柔肝为基础,根据辨证分别予以滋补肝肾,养阴清热,温煦脾肾;若有余邪未净,佐以祛邪。关氏的见解,颇有影响。

1975年上海姜氏⁽³⁰⁾总结治疗肝硬化经验,认为湿热黄疸等多种致病因素可使肝血郁滞,肝气失疏,瘀凝肝络,损及脾肾,进而三焦不利,遂成臌胀。由

于本病血滞在先,气滞在后,故治疗应以活血化瘀为主,兼顾理气,而不应以理气为主。他以下瘀血汤为主方进行治疗,药用丹参、赤芍、山甲、五灵脂、鳖甲、当归、红花,再随证加减。

1973年广东林氏等^(25,32)根据“肝为刚脏,体阴而用阳,阳常有余,阴常不足”的理论,认为肝硬化腹水前期的病机是肝阴虚损、气血两虚,强调治疗应以滋阴和调脾肾气血为主,辅以疏肝通络化瘀。1979年山西韩氏⁽¹⁷⁾归纳肝硬化的病机特点是:肝脾肾俱损,血瘀症积,湿热内蕴,气血水搏结,三焦失司,水泛络伤。药用当归、白芍、丹参、郁金、茵陈、鳖甲六味药,辨证加味,有腹水用西药利尿,不用峻泻攻逐药。门诊治疗肝硬化105例,有效率达到93.3%。

四、中西医结合治疗肝硬化合并症

肝硬化合并症的中西医结合治疗报道不多。关于食道静脉曲张出血,1978年北京用止血I号⁽³³⁾,即白及粉9克,大黄1.5克煎液,冰箱保存,每4~12小时口服或由胃管灌注,与三腔管压迫及去甲肾上腺素冰水溶液口服等同用。同年陕西报道⁽³⁴⁾中西医结合治疗上消化道出血,内有肝硬化18例,分胃中积热、肝火犯胃、气虚及气血两虚、脾胃虚寒等型辨证论治。

关于肝昏迷的治疗,安宫牛黄丸已制成醒脑静注射液⁽³⁵⁾广泛用于治疗肝昏迷。1980年祝氏等⁽³⁶⁾用人工牛黄与麝香、羚羊角、丁香、藏红花、菖蒲制成牛麝散治疗13例肝性脑病,6例清醒,5例进步。1964年徐氏⁽³⁷⁾将肝昏迷分为痰火内闭、肝风内动、湿浊蒙闭、血结瘀阻、气阴两竭五型辨证论治。1974年山西省中医研究所⁽³⁸⁾将肝硬变肝昏迷分为阴虚内热、阴虚热毒、阴虚气虚、阴虚阳衰四型,与西药合治,经分析认为存活时间有明显延长。

实验研究

从七十年代中期以后,中西医结合治疗肝硬化的临床研究渐渐渗入了实验研究内容,与临床研究相辅相成。虽然报道不多,有些设计尚未臻完善,与临床结合尚欠紧凑,然而不失为可喜的开端。

1974年山西医学院⁽³⁹⁾以玉米面和猪油(混以0.5%胆固醇)为饲料、30%乙醇为饮料以及皮下注射40%四氯化碳棉子油溶液的方法,制成大白鼠实验性肝硬化模型。实验药物为甘柴合剂(日剂量相当于甘草、柴胡生药各2克)。实验结果表明,甘柴合剂有阻止脂肪在肝内蓄积、抑制纤维增生和促进纤维重吸收的作用。1979年该院韩德五氏等用相同方法制成大白鼠实验性肝硬化模型⁽¹⁹⁾,实验药物采用甜瓜蒂的醇

提取物葫芦素B,皮下注射给药,实验结果也能较有效地控制肝细胞变性 & 坏死的发展,加速肝组织的修复及抑制胶原纤维的增生。1979年山西省中医研究所韩经寰氏等⁽⁴⁰⁾以10%四氯化碳橄榄油溶液腹腔注射13周制成大白鼠肝硬变模型,实验方药为强肝软坚汤(由当归、白芍、丹参、郁金、黄芪、丹皮、栀子、白术、茯苓、生地、鳖甲、茵陈组成),以自体连续肝活检的实验方法,对照观察了服药动物肝脏病理的动态变化,结果提示用药后实验性肝硬化可以恢复到接近正常的肝脏形态学。1981年武汉过氏等⁽⁴¹⁾对8条急性实验性门脉高压狗静注100%赤芍水溶液,每次10毫升(相当于生药10克),药后门脉压力有明显下降,平均降压差数比注药前有显著差异($P < 0.01$),持续时间21~61分钟,与脑垂体后叶素作用相仿。认为继续探索赤芍降低门脉高压作用有一定意义。

1982年鲍氏等⁽⁴²⁾在对慢性肝病辨证分型的生化及免疫学探讨中,发现肝肾阴虚型的葡萄糖耐量降低,与其它各型比较有显著性差异,这一发现为难治的肝肾阴虚型肝硬化的临床处理提供了一些线索。1982年王氏等⁽⁴³⁾对61例晚期血吸虫病肝硬化患者观察其辨证分型和治疗前后的甲皱微循环变化,并与20名正常人对照。认为晚期血吸虫病肝硬化系由肝血瘀前静脉系的气滞血瘀所致,同时也出现甲皱微循环的改变。以活血化瘀为主的治疗,可以改善肝脏血流,增加肝细胞营养,使肝功能好转,同时甲皱微循环也获得改善。同年王冠庭氏等⁽⁴⁴⁾将慢性肝病58例(内有肝硬化22例)分为肝阴虚、脾气虚、实证(湿热证)三组,观察血中微量元素锌、铜的变化。发现肝阴虚组血中锌低,脾气虚组血中锌低、铜高,而湿热证组未有变化。他们认为慢性肝病由于门脉高压,淋巴淤积,肠腔胆盐减少,小肠功能紊乱,使锌吸收减少,肝内贮存量随之减少;同时由于血浆白蛋白降低,锌与之结合减少,而与氨基酸结合量增多,后者可经由肾排出,遂使锌丢失增多。脾气虚患者血中铜含量增高,可能是由于铜在肝内合成铜-糖原蛋白过程失调,并经由胆汁分泌减少之故。他们认为慢性肝病的虚证表现可能与铜代谢失调引起了体内一系列酶系统障碍有关。

结 语

二十多年来,中西医结合治疗研究肝硬化做了不少工作,为解决肝硬化难题开辟了新的途径,取得了一些成绩,但距达到突破性进展还有距离。相信在不久的将来,通过中西医的共同努力,将会取得令人鼓舞的可喜成绩。

参 考 文 献

- (1) 赵恩俭: 中医杂志(4):261, 1958.
- (2) 中医研究院附属医院内科: 中医杂志(11):726, 1959.
- (3) 北京协和医院内科等: 中医杂志(11):734, 1959.
- (4) 上海第一医学院附属中山医院中医内科等: 中医杂志(6):363, 1959.
- (5) 高蕊娟等: 中医杂志(3):155, 1960.
- (6) 孔凡介: 中医杂志(4):227, 1960.
- (7) 中医研究院中药研究所: 中医杂志(2):126, 1960.
- (8) 关幼波临床经验选. 153页, 人民卫生出版社, 1979.
- (9) 钱振尧: 中成药研究(4):26, 1981.
- (10) 崔琨等: 中医杂志(1):39, 1966.
- (11) 上海中医学院曙光医院内科: 新医药学杂志(9):420, 1976.
- (12) 林宗广: 新医药学杂志(9):456, 1978.
- (13) 朱彬彬: 辽宁中医杂志(7):1, 1981.
- (14) 杭州望江山医院: 中西医结合治疗肝硬化腹水60例临床分析的浅见. 内部资料, 1979.
- (15) 邹良材等: 新中医(3):8, 1974.
- (16) 邹良材: 中医杂志22(5):30, 1981.
- (17) 韩经寰等: 中华医学杂志59(10):584, 1979.
- (18) 北京医学院传染病流行病学教研组等: 中华医学杂志55(11):786, 1975.
- (19) 韩德五等: 中华医学杂志59(4):206, 1979.
- (20) 中国人民解放军第三军医大学一附院传染科: 中草药通讯(1):40, 1978.
- (21) 山西省中医研究所内科消化组: 葫芦素B、E治疗慢性肝炎及早期肝硬化小结. 内部资料, 1978.
- (22) 山东省菏泽县佃户公社灵芝研究组: 新中医(4):30, 1975.
- (23) 赵兰堂: 中医杂志21(7):511, 1980.
- (24) 徐启营等: 广西中医药(4):19, 1979.
- (25) 林品生: 新中医(5):13, 1973.
- (26) 吉林医科大学第四临床学院: 中医治疗肝硬化55例疗效观察. 内部资料, 1973.
- (27) 乔富渠: 肝硬化腹水的中医治疗. 内部资料, 1977.
- (28) 中医研究院附属医院内科: 中医杂志(5):166, 1962.
- (29) 何锡峰: 新中医(4):28, 1976.
- (30) 姜春华: 新医药学杂志(1):40, 1975.
- (31) 中医研究院附属医院内科: 中华医学杂志47(4):220, 1961.
- (32) 任树生: 中西医结合治疗肝硬化的近况. 内部资料, 1978.
- (33) 北京友谊医院消化研究室等: 中西医结合治疗肝硬化合并上消化道大出血的初步体会. 内部资料, 1978.
- (34) 陕西中医学院附属医院内科: 中西医结合治疗上消化道出血120例总结. 内部资料, 1977.
- (35) 江苏新医学院: 临床药物手册. 第302页, 上海人民出版社, 1976.
- (36) 祝湛予等: 中医杂志(7):509, 1980.
- (37) 徐景藩: 中医杂志(3):85, 1964.
- (38) 山西省中医研究所肝病科: 新医药学杂志(2):59, 1974.
- (39) 山西医学院肝病研究组: 新医药学杂志(2):77, 1974.
- (40) 韩经寰等: 中华医学杂志59(10):577, 1979.
- (41) 过晋源等: 中华消化杂志(1):111, 1981.
- (42) 鲍逊等: 中医杂志23(7):516, 1982.
- (43) 王玉润等: 中华消化杂志(2):103, 1982.
- (44) 王冠庭等: 中西医结合杂志(2):145, 1982.