

思路与方法

慢性肝病合并内分泌腺病的治疗思路

王庆民* 徐慧媛* 指导:史济招*

主题词 肝炎/并发症 肝硬化/并发症 内分泌疾病/病因学

在临床中,我们发现慢性肝炎及肝硬化(简称慢性肝病)常合并某些内分泌腺病。我们对此类合并病发生机理及其治疗进行了初步研究,现介绍如下。

1 慢性肝病合并单纯性甲状腺肿或结节性甲状腺肿(简称甲状腺肿)

临床观察表明^[1],慢性肝炎患者甲状腺肿发生率为 9.2%(17/184 例),明显高于无肝炎者的发生率 4.3%(22/512 例), $P<0.05$ 。慢性肝炎合并甲状腺肿可能有以下几方面的因素:(1)甲状腺激素代谢紊乱引起甲状腺代偿性肿大:甲状腺素(T_4) 在甲状腺的外周组织特别是肝细胞微粒体和胞浆膜内,经脱碘酶的作用后脱碘,转化为三碘甲状腺原氨酸(T_3)和无生物活性的 YT_3 , T_3 活性比 T_4 要大 2/3 倍,为甲状腺激素中活性最大的激素,其来源除很少量来自甲状腺外,大部分是由 T_4 在外周组织脱碘而成。肝炎时 T_4 转化为 T_3 减少,仅占 13.9%,转化为 YT_3 量则增多,占 57.9%,很可能肝炎患者外环 5'-脱碘的酶作用减弱,致使 T_3 转化减少,而内环 5'-脱碘酶的作用增强,致使 YT_3 生成增多,进而引起促甲状腺激素(TSH)升高,从而导致甲状腺代偿性肿大。(2)慢性肝炎血浆蛋白异常的影响:甲状腺激素在血液循环中大部分与血浆甲状腺结合球蛋白(TBG)相结合;慢性肝炎血浆蛋白一般都有不同程度的异常改变,尤其是慢性活动性肝炎常有低蛋白血症, TBG 减少,这也可能会影响到血浆中 T_3 、 T_4 的浓度。(3)肠道吸收功能不良的影响:人体吸收碘化物主要在小肠进行,含碘氨基酸可不经肠道即被吸收;慢性肝炎患者大多数有便溏或腹泻等消化吸收功能降低的“脾虚”证候,可能会影响碘的吸收。我们曾测定 36 例慢性肝炎患者的 T_3 、 T_4 、TSH,并与 36 例非肝炎患者(主要为心血管病、神经官能症等)测定结果比较,结果为慢性肝炎组 T_3 均值低于非肝炎组(分别为 $138.26 \pm 28.36\text{ng/dl}$, $153.43 \pm 33.12\text{ng/dl}$),慢性肝炎组 TSH 均值高于非肝炎组(分别为 $5.96 \pm 1.98\mu\text{u/ml}$, $5.$

$12 \pm 1.43\mu\text{u/ml}$), P 均 < 0.05 ; 两组 T_4 均值($7.14 \pm 1.32\text{ng/dl}$, $7.43 \pm 1.49\text{ng/dl}$)无显著差异。国内戴永安等测定大多数慢性肝炎患者 FT_3 都有减低^[2];刘克洲等测定慢性活动性肝炎 T_3 有显著降低,而 TSH 的变化与慢性肝病的病情有关^[3]。这些测定结果与上述推论有一致之处。但慢性肝炎合并甲状腺肿的机理还需要进一步研究。

甲状腺肿中医称之为“瘰疬”、“气瘰”。慢性肝炎合并甲状腺肿的中医发病机理主要为情志不畅,肝气郁结,失于调达,致使气滞血瘀;肝郁乘脾,脾气虚弱,痰湿内生,痰湿蕴结日久,加之气阻血滞,肝脉循喉咙而形成气瘰。另外亦可因肝郁脾虚及肾,肾气亏虚,肝肾之经脉皆循喉咙而形成瘰疬。对于甲状腺肿,西医多采用手术切除的治疗方法。用中医药治疗本病则可避免手术创伤之苦,亦可收到较好疗效。中医治疗这一类患者时从治本出发,同时重视对慢性肝炎的治疗,并且注意避免治疗甲状腺肿时可能对肝脏产生的损害。临床实践表明,中医治疗本病采用疏肝理气解郁、健脾除湿化痰、活血化痰散结的治法,效果较好。常用治疗方剂为逍遥散合海藻玉壶汤加减。逍遥散是我们临床治疗慢性肝炎常用方剂,对肝郁脾虚型患者临证加减应用效果良好。有动物实验表明逍遥散中各药对肝组织损伤有不同程度的减轻作用,其中以当归、茯苓抗肝细胞坏死的作用最显著;当归、柴胡、茯苓抗气球样变性的效果较好;茯苓、白术抗胞浆疏松作用较强;茯苓、当归、白芍抑制炎症反应的效果较好,茯苓并有使肝细胞肿胀显著减退的作用;甘草、柴胡、茯苓抗肝细胞变性、坏死的效果较显著。逍遥散在治疗慢性肝炎合并甲状腺肿时的应用,体现了中医的整体观念和治病求本的法则。海藻玉壶汤为治疗甲状腺肿常用的有效方剂,此方中除当归、甘草有护肝、减轻肝损伤作用外,连翘亦有减轻实验动物肝组织学病变及降低转氨酶升高的明显作用。我们治疗本病的常用组方药为:柴胡、白芍、茯苓、白术、当归、川芎、丹参、王不留行、浙贝母、海藻、昆布、青皮、陈皮、连翘、夏枯草、蒲公英、甘草等。我们之所以常加用丹参、夏枯草、蒲公英等,除了血瘀证候显著或热象明显需加强活血化痰清热之力外,还因为丹参具有改善肝内微循环障碍、减轻肝内炎症反应、促进肝细胞再生、调节机体免疫功能等作用,后两药则除了

* 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院中医科,北京市东城区帅府园 1 号(100730)

收稿日期:1997-11-11;修回日期:1998-01-05

具有良好的软坚散结作用外,还具有减轻实验动物的肝组织学病变、降低转氨酶的作用。另外,我们还特别注意避免应用对肝脏有不利作用的药物,如黄药子有化痰消癭的功效,是常用的治疗甲状腺肿的有效药物,但该药对肝功能有损害,长期应用时更为明显;通常在治疗甲状腺肿时,需注意掌握用量不宜大、时间不宜长,但在治疗慢性肝炎合并甲状腺肿时,则应避免应用此药。在辨证论治的过程中,可见到甲状腺肿随着肝炎病情的好转而逐步缩小。

2 慢性肝病合并乳腺增生病(包括囊性乳腺病)

临床资料表明^[1],乳腺增生病在慢性肝炎患者中的发生率为14.1%(26/184例),明显高于无肝炎者的发生率5.5%(29/512例), $P<0.01$ 。近4年来我们对86例乳腺增生患者检查发现,有39例(45.35%)乙肝病五项指标异常(至少有1项抗原或核心抗体阳性),其中有9例(9.56%)伴有转氨酶升高。乳腺增生病与内分泌失调有关,主要由于雌激素升高、孕激素降低所致。慢性肝病合并乳腺增生病可能与以下因素有关:(1)慢性肝病时肝功能损害致使肝灭雌激素功能下降,有人用17 β 雌二醇(为活性最强的雌激素)作负荷试验,正常人血中雌二醇恢复原来值时间为9~12小时,而肝硬化者时间则延长到18~24小时。(2)外周雄激素转化为雌激素增多。慢性肝病时,男性睾丸酮转化为雄烯二酮量可增加至近4倍,而雄烯二酮比睾丸酮更易芳香基化,转化为雌酮,雌酮再进一步转化为雌二醇。(3)血清性激素结合球蛋白(SHGB)的影响。慢性肝病时雌激素的增加与SHGB升高呈正相关,一般认为,SHGB与雌激素的亲合力较与睾丸酮的亲合力弱,因此血中雌激素的浓度受SHGB升高的影响不大,不如睾丸酮受SHGB升高的影响明显。(4)慢性肝病患者受神经精神因素影响。慢性肝病患者多有性急易怒、情志不畅、胸闷胁胀或胀痛等肝郁表现,有研究认为^[5],肝郁实质内容包括有雌激素升高,通过疏肝解郁治疗雌激素水平可降低,故慢性肝病时神经精神因素也可能对雌激素代谢失调有一定影响。国内有人测定慢性迁延性肝炎、慢性活动性肝炎患者雌二醇水平平均比正常明显升高^[3],与上述推论相符。

乳腺增生病属中医“乳癖”、“乳痞”、“乳中结核”等范畴。本病主要为郁怒伤肝,肝气郁结,气滞血瘀,肝郁伤脾,脾虚生痰,痰可循肝经聚于乳;或有冲任失调,气血不和,肾气不足,生湿蕴痰,最终致使气滞、血瘀、痰凝聚结于乳络而成肿块。乳腺增生因其病变弥漫,有一定的癌变率,乳腺局部结节的切除并不能解决根本问题。西药溴隐亭等内分泌药物的治疗有一定效果,但可能干扰人体激素间的平衡,不宜作为常规用药。有不少患者使用此类药物后可因其副作用而产生较严重的反

应,更限制了这类药的临床应用。目前国内多采用中医中药治疗乳腺增生病,收效较好,一般亦无副作用。根据本病的中医病因病机,我们采用的治则与治疗慢性肝病合并甲状腺肿的治则相似,以逍遥散加减为主方治疗本病。临床常用的组方药为:柴胡、白芍、当归、茯苓、白术、郁金、香附、枳实或枳壳、丹参、赤芍、红花、川芎、王不留行、鸡血藤、益母草、夏枯草、穿山甲、浙贝母、元胡、川楝子等。对肾虚较甚者还可选用淫羊藿、菟丝子、枸杞子、制首乌等。另外,我们还以我科的协定处方“软坚冲剂”治疗本病,该冲剂的主要组成为:夏枯草、浙贝母、昆布、橘核、山慈菇、炮山甲、丹参、三棱、莪术、青皮、黄芪等。“软坚冲剂”主要用于治疗肝郁血瘀痰凝为主的患者,对慢性肝炎症状较明显者常配合用加味逍遥丸,大便溏者配合用参苓白术丸。我们临床应用上述中药汤剂或应用“软坚冲剂”配合加味逍遥丸或参苓白术丸治疗乳腺增生患者,均收到消除乳房胀痛的效果。根据我们对32例慢性肝炎合并乳腺增生患者的疗效统计,经3~6个月治疗后,有18例(56.25%)获显效,乳房胀痛或刺痛的症状消失,增生结节消失或缩小1/3以上。

3 慢性肝病合并慢性肾上腺皮质机能减退症(阿狄森氏病)

慢性肝炎的临床辨证分型显示^[6],患者多有脾虚证或脾虚兼证(以脾气虚、脾阳虚为主),如明显倦怠乏力,食欲不振,腹胀便溏,消瘦,其中不少患者还伴有头晕、失眠,皮肤色素沉着等。这些症状、体征与肾上腺皮质机能减退的临床表现甚为相似。我们曾诊治两例慢性肝炎合并阿狄森氏病患者,1例为已诊断为慢性活动性肝炎者,来我科门诊诊治时,因发现其具有上述的症状、体征,经有关实验室检查(24小时尿17酮、17羟皮质类固醇及24小时尿游离皮质醇等),诊断合并有阿狄森氏病;另1例患者以阿狄森氏病收入内分泌病房,因全身症状较多请我科会诊,后经有关化验检查发现患者还患有慢性迁延性肝炎。慢性肝炎合并阿狄森氏病的医学文献报道国内外均甚少见,国内彭赞扬曾介绍用中药治疗慢性肝病继发肾上腺皮质机能低下的体会^[7],国外则见有所谓“自身免疫性阿狄森氏病”的报道,认为本病发生在I型多腺体自身免疫性疾病或综合征内,而后者又常常与慢性活动性肝炎有关^[8]。慢性肝病中阿狄森氏病的发生率我们未能作系统统计,但从以上情况看,慢性肝病与肾上腺皮质机能低下之间似有一定的内在联系,慢性肝病脾虚证为主的患者中,有一些很可能合并有部分或轻度肾上腺皮质机能减退,值得作进一步观察。

慢性肝病合并肾上腺皮质机能减退可能有以下几方面的因素:(1)肾上腺皮质激素是由胆固醇衍生的,

而胆固醇的合成主要在肝脏,虽然肾上腺皮质本身也能合成,但其合成速度很慢,体内胆固醇主要来源还是在肝脏,慢性肝病时肝内胆固醇的合成可能会减少,以致影响其进一步转为化皮质类固醇。(2)肝和肾上腺两个脏器同时患病,很可能同时受病毒感染。(3)肾上腺皮质功能减退的病人中有的为原因不明性肾上腺皮质萎缩,又称为特发性萎缩,多由自身免疫疾病引起,此种病人血清中常可发现有针对肾上腺皮质细胞的抗体存在,且此抗体主要存在于免疫球蛋白 IgG 内,另外还可以检查出针对其他器官组织的抗体。慢性肝病患者血清中也可检查出多种自身抗体,IgG 在一些病情顽固难消的慢性肝炎患者中也显著增高,因此考虑慢性肝病合并肾上腺皮质功能减退,也可能与自身抗体的存在有关。另外有人根据慢性活动性肝炎患者皮质醇水平比正常显著降低的测定结果,提出可能与下丘脑—垂体—肾上腺轴的调节功能障碍有关^[3]。

肾上腺皮质机能减退主要为禀赋薄弱,先天不足,体质虚弱,易受病邪侵袭,且病后邪气久羁,不易恢复,致气血亏耗;或饮食不节,病后失治误治,致脾胃损伤;或烦劳过度(神劳、体劳、房劳),致心肾耗损,最终可致五脏六腑皆虚损,皮肉筋脉失濡养,而引发本病。慢性肝病合并肾上腺皮质机能减退,主要与肝病日久不愈、病损及肾有关,肝疏泄失司,致肝郁脾虚,脾虚不能健运,气血生化不足,先天之肾失于后天填养而致肾亏;肝肾同源,肾精亏虚又可加重肝之阴血不足。根据本病的临床表现,其辨证多以脾肾阳虚为主,另外肝肾阴虚、肝郁脾虚也较常见到。气虚血亏、气虚血瘀则常贯穿于整个病程的始终。慢性肝病合并阿狄森氏病以中医为主,用中西医结合治疗效果较好。本病常常需要较长时间的治疗,在此期间,始终应注意对阿狄森氏病的治疗要密切结合慢性肝病进行。西医常规治疗时应考虑可能存在肝功能不良的因素,直接应用氢化可的松,而不用可的松,因后者需在肝脏转变为氢化可的松才能发挥作用。由于本病一般都具有全身多脏器亏虚的表现,故辨证时应注意分清病变以何脏为主,何脏为次;由于存在慢性肝病,患者多具有较长期的脾虚表现,故在整个治疗过程中应时时注意顾复胃气,注意健脾益胃,调理脾胃;中医治疗通常以补益脾胃、滋补肝肾、疏肝健脾、养血活血等法为主,常用方剂为补中益气汤合六味地黄汤或右归饮加减,一贯煎或杞菊地黄汤、逍遥散加减等;临床常需重用养血、活血、滋阴、助阳、益气等药物。我们临床常用药物有:熟地、生地、山药、山茱萸、菟丝子、枸杞子、巴戟天、淫羊藿、肉苁蓉、制附片、肉桂、黄芪、人参、党参、白术、茯苓、麦冬、赤芍、白芍、当归、鸡血藤、丹参、生山楂、柴胡、陈皮、焦三仙等。这其中有不少药味如白芍、当归、丹参、茯苓、白

术、柴胡等也是常用的治疗慢性肝病的有效药物。在治疗本病中采用的很多助阳中药如肉苁蓉、淫羊藿、附子、肉桂等已被动物实验证实有提高血浆皮质酮的作用,很多补虚药如人参、党参等有兴奋下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴的作用,六味地黄汤则对色素沉着有效。这在药理上为中药治疗本病提供了一定的理论依据。

4 小结

肝脏是多种物质的代谢中心,很多内分泌激素也要经过肝脏的代谢、调节、转化和排出。当肝脏发生病变时,必然会导致某些内分泌激素的异常改变,进而可能引起某些内分泌疾病的发生。本文所做的观察和体会仅仅是慢性肝病合并某些内分泌病研究的初始阶段,还需要进一步观察和探讨。

5 参考文献

- 1 史济招. 迁慢性肝炎合并瘤或瘤样增生及中医治疗的体会. 中国医学科学院学报, 1980, 2(1): 51.
- 2 戴永安, 刘德安, 常艳明. 慢性肝炎甲状腺功能的临床观察. 临床内科杂志, 1994, 11(2): 26.
- 3 刘克洲, 童钟杭, 辛明太, 等. 慢性乙型肝炎患者内分泌功能状态观察. 中华传染病杂志, 1992, 10(1): 14.
- 4 史济招, 张育轩, 危北海主编. 消化系统疾病诊治. 北京: 中国医药科技出版社, 1992: 212.
- 5 顾永华. 肝郁证实质及动物模型研究进展. 中西医结合杂志 1989, 9(9): 575.
- 6 危北海. 补益法在慢性肝炎中的应用. 中医杂志, 1984, 25(10): 29.
- 7 何绍奇主编. 现代中医内科学. 北京: 中国医药科技出版社, 1991: 424.
- 8 Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. Medicine (Baltimore), 1981 Sep, 60: 5, 355.

中国中医研究院培训中心 1998 年招生通知

中国中医研究院是中国中医药研究中心和医疗教学的重要基地。我中心依托中国中医研究院科研医疗教育的优势,为国内外广大医务工作者提供一个学习深造交流的机会,帮助他们提高中医药理论和医疗水平,更好地服务于患者。

1. 任志远中国传统针灸(即小针刀)疗法,薛立功古长圆针疗法的现代临床应用专题研修班,适应证:经筋顽痹、腰腿疼痛、颈椎病、肩周炎、骨质增生、椎间盘突出等近 30 种病证。该班由二位教授主讲示教。学习时间:1998 年 8 月 10 日至 8 月 16 日,学费 680 元。2. 高级中医肾病学、中医智慧学研修班,传统中医药治疗肾病疗效优势突出,且日益引起国际学术界的重视,为充分发挥中国中医研究院肾病学科优势,我中心特举办此班。该班重点介绍我院著名肾病学家时振声教授的学术思想,常见肾病的中医治疗经验以及我院研究治疗肾病的新进展、新思路、新方法等。学习时间:1998 年 8 月 21 日至 8 月 27 日。学费:680 元。3. 全国高级中医进修班,学习时间:1998 年 8 月 28 日至 9 月 8 日。学费 680 元。4. 全国继承名老中医经验研修班,学习时间:1998 年 9 月 10 日至 9 月 21 日。学费:680 元。5. 全国高级推拿按摩研修班,学习时间:1998 年 10 月 5 日至 10 月 16 日。学费 680 元。7. 全国高级针灸临床应用研习班,学习时间:1998 年 10 月 18 日至 10 月 29 日。学费:680 元。以上各班学习结业后颁发结业证书。食宿统一安排、费用自理。联系地址:北京东直门内北新仓 18 号中国中医研究院培训中心。邮政编码:100700。联系人:沙力、狄福金。电话:(010) 64075193, 64062096。

(广告编号:9806-18)