

学术探讨

络病理论与肝纤维化关系探讨

刘为民¹ 指导:姚乃礼²

摘要 归纳了络脉理论基本内容,提出络病的基本改变是气滞、血瘀、津停、络虚,引用古典文献及临床实验、动物实验、细胞实验、分子生物学实验结果,系统论证肝纤维化和络病的关系,提出肝纤维化可归入络病进行辨治,其主要病理机制是“毒损肝络,痰瘀交阻”。认为慢性肝病发展至肝纤维化,进而出现门脉高压,肝硬化的过程,是一个由络伤气滞,进而发展至痰湿阻络,痰瘀交阻的过程,应重视用中医络病理论指导对肝纤维化、肝硬化病因、病机的分析,指导诊断和治疗、判断预后。

主题词 肝纤维化/病理生理学 @ 络病

病毒性乙型肝炎以易于慢性化为特征,部分慢性乙型肝炎持续多年,可导致肝纤维化、肝硬化的发生,有的可发展为肝癌,危害严重。临床资料表明,肝纤维化发展为肝硬化的过程是可以逆转的。目前,慢性肝病尚缺乏满意的治疗方法,深入探讨乙型肝炎—肝纤维化—肝硬化—肝癌的发生发展和衍变,并控制其转变,是迫切需要解决的课题。针对如何有效逆转肝纤维化,国内外学者开展了大量研究,对中医药抗肝纤维化的机理研究也进行了有益的探索。但是,在中医理论的系统指导,中医理论框架的构建,中医理论假说的创立以及用现代实验技术对假说进行检验方面仍然存在许多尚待阐明的课题,许多研究结果尚未得到共识。在对肝纤维化的研究中,我们重视用中医络病理论指导对肝纤维化、肝硬化病因、病机的分析,指导诊断和治疗、判断预后。提出肝纤维化可归属中医络病范畴。认为络气不足,容易导致络脉出现血瘀和痰凝,其诊断和治疗,应紧紧围绕“毒损肝络,痰瘀交阻”这一病机展开,并从整体、细胞和分子水平进行多层次的研究。试分述如下。

1 络病基本理论

络脉是对经脉支横别出的分支部分的统称。《灵枢·脉度》说:“经脉为里,支而横者为络;络之别者为孙。”络,是对经而言,有“网”的意思,网络全身,无处不到。络脉包括大络、孙络、浮络、血络等内容。络脉具有渗灌血气、互渗津血等独特的生理功能,是经脉中气血

营养脏腑组织的桥梁和枢纽。络脉的基本病理改变是络脉阻滞,其病证则涉及多个方面,如疼痛、积聚、出血、痹证、厥逆,肝着、中风、黄疸、瘀血、水肿、虚劳、月经不利等病证,均与络脉失和或络脉瘀阻有关。

中医基础理论认为,经络系统在生理方面,有运行血气、协调阴阳的功能;在病理方面,有抗御病邪、反映证候的功能;在防治疾病方面,有传导感应、调整虚实的功能。

《素问·气穴论》说“孙络”能“溢奇邪,以通营卫”。叶天士倡导“病久入络”,“久病血瘀”说。认为人体络脉遍布全身,通彻各处,内外表里无处不至。在体表、头面者为浮络,属阳络范畴;分布于体内,位于深部,系于脏腑及其外廓者,为“脏络”、“腑络”,属阴络范畴。《临证指南医案》云:“阴络即脏腑隶下之络”。并载有“肝络凝瘀”、“胆络血滞”、“瘀血积于胃络”诸病证。按其分布之深浅而论,浮络(阳络)居体表头面,位浅属表;脏络和腑络(阴络)在脏腑隶下,位深属里;而经脉介于二者之间,构成了浮络、经脉、脏络和腑络三个层次。由此决定了邪气由表入里之一般传变顺序为浮络、经脉、脏络和腑络,乃至脏腑,渐次深入。故《临证指南医案·积聚》云:“初为气结在经,久则血伤入络”,“乃由经脉继及络脉。”再者,就形态学而言,经脉粗直为其主干,贯通上下;脏络腑络细微,纵横交错,缠绕呈网络。

由于上述的原因,决定了病初邪气主要在经,病位较浅,病理损害较轻,故不易形成瘀血阻滞;病久则邪气深入脏络腑络,病位较深,病理损害较重,势必形成瘀血阻滞,故云:“久病血瘀”。这一论断不但发展和丰富了血瘀学说理论,而且拓宽了活血化瘀法的临床应用。实践证明,日久不愈,病程较长之诸多慢性疾病多具有血瘀之症状和体征。在辨证论治基础上,酌情选用活血化瘀通络法治疗,对提高疗效具有积极意义。

2 络病理论指导肝纤维化临床实践

2.1 肝纤维化属络病:肝纤维化,是现代病理学概念。因该病常伴随有胁部胀痛、黄疸、肋下结块等症状表现,其病变应属中医“黄疸”、“胁痛”、“积聚”、“肝着”、“肝积”等范畴。与“湿热”、“疫毒”、“痰瘀”直接相关,多因正虚邪盛,邪正交争,邪恋不去,湿热疫毒蕴结于肝所致。从病情发展看,多经历由实而虚、由表及里、由聚

1 中国中医研究院广安门医院 2000 级博士研究生,北京市宣武区北线阁(100053)

2 中国中医研究院

收稿日期:2002-08-13;修回日期:2002-10-09

至积、由气入血及络的动态变化,表现为“湿—热—毒—瘀—虚”的病理过程,病机多为湿热疫毒滞留难解,肝郁脾虚,血瘀络阻。

现代研究认为^[1],肝纤维化的基本病理改变在于窦周隙,参与肝纤维化的重要细胞——肝星状细胞位于血管周围,环绕内皮,具有收缩特性,可以认为是小动脉或小静脉的延续。肝星状细胞的收缩功能可引起肝内阻力的动态调节,在微循环水平调节肝脏血流,肌纤维细胞样细胞位于窦周的纤维隔和末端肝小静脉,调节肝纤维化的血管阻力。这同中医病邪入络影响脏腑是一致的,故而可将肝纤维化归属中医络病范畴。

肝纤维化的另一特征性诊断依据是肝窦毛细血管化。正常肝窦壁由一层肝窦内皮细胞(SEC)组成^[2],胞膜不连续,有许多小孔称窗孔,许多窗孔又组成肝窦内皮的肝筛结构。SEC的窗孔无隔膜而且内皮下也无基底膜存在,故而肝细胞可与肝窦血液中的物质进行自由交换。肝纤维化时肝窦结构发生显著性改变,引起肝窦毛细血管化。主要特征是SEC去窗孔化,基底膜(BM)形成,Disse腔内肝细胞微绒毛数量减少并变钝,肝星状细胞活化并发生表型变化。肝窦毛细血管的发生阻断肝细胞与血浆成分的自由交换,引起许多病理生理学改变。

肝血窦内皮细胞产生大量的血管活性物质^[3,4],其中最重要的是前列环素(prostacyclin, PGI_2)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素-1(endothelin, ET-1)、血管紧张素(angiotensin)、利钠肽、血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)、P物质和组胺(histamine),肝血窦内皮细胞分泌的缩血管物质,如内皮素和前列腺素样物质,以旁分泌的形式作用于血管平滑肌,调节血管张力,参与肝纤维化的发病,这也从侧面论证了肝纤维化属络病的观点。

现代研究证实^[5],慢性肝病同时存在着广泛的肝内血管病变,活血化瘀治疗有效,这也证明了肝纤维化与络病密不可分。

2.2 肝纤维化病变的关键环节是“毒伤肝络,痰瘀交阻”:以慢性乙肝为例,当感染乙肝病毒后,由于乙肝病毒在肝细胞内持续复制,肝细胞变性、坏死,肝内慢性炎症刺激,使肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化、增殖,转化为肌成纤维细胞;并刺激枯否细胞,分泌大量细胞因子如转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、血小板衍化生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、核转录因子(NF- β)等,进一步促进HSC活化、增殖,肌成纤维细胞在细胞内合成大量的

前胶原,然后再分泌到细胞外,可进一步转变聚合成I、III、IV型胶原纤维及糖蛋白和蛋白多糖等细胞外基质(ECM)成分。同时,活化的HSC分泌大量组织型金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs),包括TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3等,抑制金属蛋白酶(metalloproteinase, MMPs)活性,使ECM降解减少,ECM积聚于肝窦周隙(Disse间隙),形成毛细血管化,可加速肝纤维化过程。

乙型肝炎纤维化的过程中,乙型肝炎病毒(HBV)的大量繁殖复制,导致肝细胞的坏死和炎症反应,是乙型肝炎纤维化的始动因素;主要由枯否细胞分泌的细胞因子和生长因子组成的调节网络,是乙型肝炎纤维化病理过程的主要调节者;HSC活化、表型转变,是乙型肝炎纤维化的中心环节;肝细胞外基质的合成和代谢的平衡关系被破坏,ECM合成增多/和降解减少,致ECM在肝内异常沉积,是乙型肝炎纤维化的直接病理结果。

动物实验证实^[6],小鼠感染肝炎病毒(MHV-3)后6~12小时内门脉终末枝和中心静脉血流缓慢,红细胞聚集、肝细胞水肿;24小时血流更为缓慢、肝窦内出现微血栓,肝细胞明显水肿;24~36小时肝窦数急剧减少,血流极为缓慢甚至停滞,大量肝窦被多数微血栓堵塞,出现局部缺血区,外观苍白、肿胀,其内有坏死灶;48小时肝微循环内栓塞更加明显广泛,坏死区扩大;60小时上述变化最为明显;72小时肝血流极度减少,以致血流停滞,大部肝细胞坏死;96小时内感染小鼠全部死亡。

病毒感染可以激活前凝血质活素(PCA),PCA激活酶促进纤维素性血栓的形成,在肝微循环内出现大量微血栓损伤内皮,阻塞管腔、妨碍血流,肝细胞缺氧缺血而陷入退变、坏死。四氯化碳中毒时小叶中间带肝细胞肿胀,该处肝窦受挤压而狭窄,血流减慢以至停滞。慢性中毒已发生肝硬化时,肝血流量明显降低,肝窦内皮细胞小孔数减少,小孔直径缩小。减少血浆进入Disse腔。肝窦内皮细胞外出现基底膜,肝窦毛细血管化,Disse腔内纤维化等,虽有助于小叶间血流,但妨碍血液和肝细胞的物质交换,促进肝细胞退变和纤维化,肝内血管阻力增大,肝门脉压增高。

中医理论认为,络脉病变的基本病理变化包括以下几个方面。

络脉阻滞:络脉是营卫血津液输布贯通的枢纽,且络体较细,分支多,分布广,所以一旦邪客络脉,则容易影响络中气血的运行及津液的输布,从而产生一系列的病理变化。

气机郁滞:《灵枢·脉度》说:“气之不得无行也,如

水之流,如日月之行不休。”气在络中运行不息,若邪气阻络,首先会影响气机的运行而产生气机郁滞。气机郁滞,简称气滞,其久者,《内经》中属于“宛陈”范围。《灵枢·阴阳二十五人》云:“其宛陈血不结者,则而予之”。

血行瘀滞:经络有运行血气的功能,血气在络中流注不已,渗灌周身,若邪壅络道,血气运行受阻,便可滞留为瘀。瘀血,《内经》称为“留血”、“恶血”。它既可以瘀阻于经络之中,又可以瘀阻于经络之外。但是,由于络体较细,分布广泛,分支众多,所以相对而言,络中血行瘀滞是最为常见的。《素问·调经论》说:“血气未并,五脏安定,孙络外溢,则经(经为“络”之误)有留血。”《素问·针解篇》还说:“菀(同宛)陈则除之者,出恶血也。”均是络中血行不畅,留而为瘀的病变。《临证指南医案》中载有用“缓逐其瘀一法”,治疗“络中血瘀”而致胃痛久不愈等病案,亦是血瘀络中之例。

津液凝聚:津液出入于络脉内外,赖络脉以布,赖阳气以行。若邪客络中,气血不行,阳气失煦,则津液不布,或滞于络中,或聚于络外,而为痰为饮。《灵枢·百病始生》中因于寒成内伤,因于忧怒等致阳气不化,“汁沫迫聚不得散”。及“津液涩渗,著而不去”,而为积聚的论述,是津液凝聚于络脉内外成痰为患的最早记载。所以张志聪注释云“津液涩于络中,渗于络外,著而不去而积成矣”。尝考《内经》,并无痰字,但痰与沫均为津液停聚而成,可以认为汁沫即痰之属,故徐大椿注《灵枢·周痹》曰:“经(指《内经》)中无痰字,沫即痰也”。后世医著,如《临证指南医案》、《丁甘仁医案》及《关幼波临床经验选》等中均记载了不少痰阻络中为病的案例,亦表明痰阻络中是络脉阻滞的基本病理变化之一。

络虚:络气不足,最易导致络中出现血瘀和痰凝。故王清任《医林改错》说,“元气既虚,必不能达于血管,血管无力,必停留而瘀。”《关幼波临床经验选》亦指出,“气虚则血涩而痰凝。”叶天士从治疗上阐发了这一观点,他认为对于络脉空虚之证,治用“通补最宜”,当与通补入络。所谓补是补益络中的血气,通是化其痰瘀以疏通络道,从治法上反映了络脉空虚的病理特点。

在慢性肝病的发生发展过程中,早期以肝星状细胞、肝窦内皮细胞等相关细胞的功能调节紊乱为主,类似于中医络病学说中络伤气滞的病理改变。

肝纤维化的基本病理改变是细胞外基质(ECM),尤其是胶原蛋白在肝内的过度增生和沉积。与络病学说中痰湿阻络类似。

在肝纤维化的发展过程中,汇管区增多的纤维组织常形成细小的条索和菲薄的间隔,由汇管区向小叶内延伸,纤维间隔中所存的血管可在肝动脉、门静脉与

肝静脉间直接建立血液分流,使肝实质的血液供应减少;肝窦毛细血管化,使肝小叶结构紊乱,肝内微循环遭到破坏,造成肝细胞缺血、缺氧、变性、坏死,使肝细胞总数减少;肝内纤维化本身及纤维化继续发展所形成的肝再生结节均可压迫肝窦,引起肝内血管阻力增加;造成门脉高压,出现肝脾大、腹壁静脉怒张、肝掌、蜘蛛痣、腹水、吐血、黑便等明显瘀血之象。该病理过程与络脉理论中的痰瘀阻络极为相似。在慢性肝病的晚期,逐渐出现痰湿、瘀血停滞的病理改变。

由此观之,邪气侵入络脉,一定会导致不同程度的气滞、血瘀或津凝,因此,气滞、血瘀或津凝即是络脉阻滞中的基本病理变化。在对我们肝纤维化的治疗中使用益气活血、化痰散结、解毒除湿、疏肝健脾为治疗本病的基本法则,选用芪术颗粒进行治疗,芪术颗粒由黄芪、莪术、白术、丹参、郁金等药组成,具有益气健脾扶正气,疏肝解郁调气机,活血化瘀散结,清热利湿除余毒的作用,用于治疗乙型肝炎后肝纤维化,切合病机,经大量临床实验,动物实验证实,具有显著疗效。

志谢 本文得到陈可冀院士、王永炎院士,刘绍能主任、唐旭东主任医师、田德禄教授、史大卓主任医师、翁维良教授、黄启福教授、吴志奎研究员指正,在此一并致谢。

参考文献

- 1 王吉耀. 现代肝病治疗理论与进展. 上海:上海医科大学出版社, 1999, 98.
- 2 贾一韬, 曾民德. 肝窦毛细血管化的研究进展. 国外医学消化系疾病分册, 2000, 20(2): 86-90.
- 3 吴瑾, 张兴荣. 肝窦内皮细胞和肝脏微循环. 肝脏, 2000, 5(4): 244-245.
- 4 熊伍军, 邱德凯. 肝窦内皮细胞在肝纤维化中的作用. 国外医学消化系统疾病分册, 2000, 20(1): 33-36.
- 5 漆德芳主编. 肝硬化. 北京:北京科学技术出版社, 2000, 131.
- 6 田牛, 刘育英, 李向红, 等. 微循环的临床与基础. 北京:原子能出版社, 1996, 102-103.

~~~~~

### “全国首届中西医结合糖尿病足防治研讨会”通知

中华中医药学会糖尿病分会与北京关怀糖尿病研究中心将于 2003 年 3 月 15~19 日在北京组织并邀请中华医学会糖尿病分会足病组许樟荣主任委员、袁群副主任委员及赵进喜、谷涌泉教授等国内知名治疗糖尿病足的中西医、血管外科及护理康复专家进行专题演讲。研讨期间将组织参观空军总医院糖尿病研究中心及北京宣武医院血管外科研究所, 现场演示糖尿病足伤口的局部处理及血管造影、介入治疗等方法, 并有国内外知名厂家展示糖尿病足的检查仪器、治疗药物、伤口敷料、护理器材等。授予国家级继续教育一类学分, 颁发中华中医药学会证书。研讨费、材料费、证书费等共计 850 元, 食宿自理。详细可查询 <http://www.chinadiabetes.net> 或 [www.tnbzy.com](http://www.tnbzy.com)。联系地址: 北京西城区旧鼓楼大街小石桥胡同 2 号庆丰大厦 122 室, 邮编: 100009, 联系人: 曹颖, 或 E-mail: [cacmdm@hotmail.com](mailto:cacmdm@hotmail.com), 电话: 010-64050271, 传真: 010-64046125。