

思路与方法

浅谈肝纤维化的防治策略

张文勇¹ 张民庆²

主题词 肝纤维化/预防和控制

肝纤维化是指肝细胞发生坏死及炎症刺激时,肝脏内纤维结缔组织异常增生的病理过程,也是各类肝实质损害转向肝硬化共同而基本的环节。各种病因引起的慢性肝病,如慢性病毒性肝炎、血吸虫性肝病、脂肪肝等,都可能发生肝纤维化继而向肝硬化转变。因此,阻断肝纤维化的形成与发展,对阻止或延缓慢性肝病向肝硬化的转变,改善慢性肝病的预后具有重要意义。肝纤维化病变有一定可逆性,即在病因消除后,增多的胶原纤维可逐渐被吸收,使肝脏结构恢复正常;但若病因持续存在,肝纤维化逐渐加重,肝小叶及血管等逐渐被改建,肝的正常结构遭到破坏,假小叶形成,此即由肝纤维化发展为肝硬化,病变很难逆转。针对肝纤维化具有进展渐变性、病变可逆性、最终难治性等特点,我们根据读书心得和自身临床体会,从中医药学角度分以下几个阶段谈谈肝纤维化的防治策略。

1 初期邪盛,清除病原

中医历来重视预防,早在《内经》中就提出了“治未病”的预防思想,强调“防患于未然”。《素问·四气调神大论》说:“圣人不治已病治未病,不治已乱治未乱。……夫病已成而后药之,乱已成而后治之,譬犹渴而穿井,斗而铸锥,不亦晚乎?”慢性肝病在肝纤维化尚未形成时,即着眼于原发病治疗,从而阻止或延缓肝纤维化的发生和发展。已故国际知名学者 Popper 教授曾强调指出,谁能阻止或延缓肝纤维化的发生,谁就将治愈大多数肝病。

慢性肝病是在致病因素的作用下,肝细胞发生坏死、炎症等,进而发生肝纤维化的病理改变。如能有效地保护肝细胞,防止肝细胞变性、坏死,即可阻止炎症细胞浸润和纤维组织增生,切断向肝纤维化、肝硬化发展的病理过程。湿热是慢性肝病常见的致病因素,大多数肝病均有不同程度的湿热致病的基本特征。湿热蕴结,留恋不清,可致病情缠绵不愈。湿热未尽,阻滞气血经

络,日久脏腑功能失调,致使肝病迁延反复。从现代医学看,肝病迁延反复表现在肝脏病理上为肝细胞的进行性坏死、炎症及纤维结缔组织的增生。目前,大量的临床和基础研究均表明,湿热蕴结是慢性肝病迁延反复的主要因素。如近年来,国内学者通过对肝病病理的探讨并总结慢性活动性乙型肝炎辨证论治的规律,发现在本病各种证型中均有湿热证的表现;通过中医辨证与肝功能检查的相关性研究,发现湿热与血清 ALT 的升高存在相关关系;在对慢性肝病证型与肝脏病理组织学改变的初步研究中发现,辨证属湿热未尽型的慢性活动性乙型肝炎,肝内组织学改变存在灶状、桥状坏死,嗜酸性变、肝细胞内淤胆及汇管区炎细胞浸润等典型慢性活动性肝炎的组织学特征^[1]。这些说明湿热与慢性肝病迁延反复密切相关。

清除湿热这一致病原,对于早期预防肝纤维化的形成具有重要意义。大量的临床与实验研究已证实,清热利湿药物具有较好的抗炎护肝作用,能减轻肝实质炎症,促使破坏的肝细胞修复,部分药物还具有较好的抗病毒和调控免疫作用,临床治疗肝纤维化患者应用清利法能收到较好的效果,可能与以上综合作用有关。早先,人们已认识到某些清利湿热药物如茵陈、黄芩、山豆根、白花蛇舌草、大青叶、败酱草、连翘、虎杖、重楼等具有抗病毒和消除炎症作用。近年来,人们又注意到另一重要事实,即某些清热解毒药物在抗乙肝病毒的同时又具有抗肝纤维化的作用,这种具有早期病因治疗意义的抗肝纤维化作用,已引起研究者的浓厚兴趣。有研究报道清热利湿法可通过减轻肝细胞变性坏死,从而间接抑制肝纤维化的形成。舒志俊等用肝炎Ⅱ号(栀子、大黄、赤芍)对实验性肝损伤大鼠灌胃 7 天,与肝损伤对照组比较,肝小叶损伤区域缩小,肝细胞中脂滴减少,细胞核增大,RNA 核仁增多,粗面内质网恢复平行排列,线粒体形态结构恢复,数量增加^[2]。又有研究报道,以赤芍、栀子、大黄组方的赤栀黄合剂具有抗自由基损伤作用,对各型肝损伤有很好的保护作用^[3]。于世瀛等采用猪血清方法复制大鼠肝纤维化模型,应用清热利湿方药进行防治,显示该方药有预防和治疗肝纤维化的作用,优于秋水仙碱^[4]。这些都说明清利湿

1 苏州市第五人民医院,江苏省苏州市西二路 2 号(215007)

2 南京中医药大学方剂教研室

收稿日期:2003-08-06

热方药具有保护肝细胞、减轻肝细胞变性坏死、间接抑制肝纤维化形成的作用。

我们认为,即使在肝纤维化尚未形成阶段,由于慢性肝病患者病情迁延反复,往往正气受损,也有一些患者没有明显急性期病史,肝纤维化的形成呈隐性经过,但也会存在不同程度的正气不足。临床运用清利湿热方药时,要结合具体情况,根据患者体质,适当配伍扶正药物,可防止清利湿热药久用伤正,同时某些扶正药物本身就具有保护肝细胞的功效,可减轻病损,间接起到防治肝纤维化的作用。如有报道由生地黄、沙参、麦冬、党参、垂盆草、鸡骨草等组成的复方治疗四氯化碳慢性肝损伤动物,发现其病理变化明显减轻,肝细胞再生现象较显著,胶原纤维明显减少,纤维组织增生减轻。

2 中期防变,阻断病势

肝纤维化的形成主要取决于胶原合成、沉积、降解和吸收的动态平衡。当胶原合成与沉积大于降解和吸收时,肝内胶原纤维增加,逐渐形成肝纤维化。肝脏纤维组织增生是慢性肝炎、肝硬化的基本病理改变之一。其后果为肝内微循环障碍,影响血液和营养物质的供给,从而加重肝损害,并可发展成门脉高压、脾功能亢进、肝腹水和上消化道出血等严重后果。故寻找抗肝脏纤维组织增生的治疗方法,对保护肝细胞、减轻病情、改善预后、防止由肝纤维化发展为肝硬化等具有积极意义。

从肝纤维化的临床特点看,其肝脾肿大变硬、肝区刺痛、舌质暗紫、舌下脉络瘀滞,以及病理形态学肝内纤维结缔组织增生、微循环障碍等特征,皆为瘀血阻络之明证。临床表现血瘀证候明显的,肝纤维化多较为严重。因此,肝纤维化形成后,早期应用活血化瘀药,可以抑制纤维的生成,促进纤维的降解,起到预防和治疗肝纤维化的双重作用。既往的研究资料显示,活血化瘀法在防治肝纤维化上有良好的作用。如王宝恩等以人血清白蛋白皮下注射继以尾静脉攻击法制成大白鼠免疫损伤性肝纤维化模型,用活血化瘀复方提取液喂服,设空白及单用西药组对照。2~5个月后做肝活检,发现活血化瘀中药组较对照组能明显防止肝硬化形成^[5],说明活血化瘀方有较好的防治肝纤维化作用,具有抑制和降解纤维组织增生的作用。

积极逆转肝纤维化,防止其向肝硬化转变是此阶段治疗的主要目的。慢性肝病在湿热这一致病因素作用下,迁延反复,病情逐渐加重。湿热之邪留恋为患,与瘀血胶结,更进一步加重了病变的发展。肝细胞坏死、炎症呈进行性,肝脏纤维结缔组织不断增生,进一步发

展,则形成纤维间隔及假小叶,肝脏结构发生根本性改变,形成肝硬化。因此,清除湿热这一致病原仍然十分必要,是阻止肝纤维化向肝硬化转变的重要手段。因湿热与瘀血常胶结为患,故而治疗宜清利活血并重。查良镒等以桃仁、红花、当归、川芎、赤芍、丹参、败酱草、车前草等组方,对减轻实验性肝损伤引起的肝纤维化有较好作用^[6]。我们在实验研究中也发现,采用清利活血法较单纯活血法似乎更为合理,可起到预防和治疗的双重作用。

此外,慢性肝病迁延反复,久病正虚,在此阶段往往亦存在正气不足。临床诊治肝纤维化患者,若在清利活血的同时适当加入扶正之品,则可进一步提高疗效。正气健旺,则驱邪有力,有利于增强清利活血药的作用,并可防止清利活血药久用而伤正。谢朝良等报道由黄芪、川芎、赤芍、白花蛇舌草等组成的复方具有对抗兔血吸虫病肝纤维化的作用,并证实其作用机理主要为该方能阻止肝门静脉主干的扩大,改善肝组织病理,抑制贮脂细胞向成纤维细胞转化,减少胶原蛋白合成,提高胶原酶活性,增加胶原蛋白的降解等^[7]。临床实践也证明,扶正祛邪较单纯祛邪有更好的效果,具有提高机体抗病能力,促进护肝降酶和增强抗肝纤维化作用。此期若能合理治疗,则可能有效阻止病势,延缓或防止肝纤维化向肝硬化的转变。

3 晚期顽疾,分型论治

一般而言,肝纤维化一旦进入肝硬化阶段,则难以逆转。肝脏功能严重受损,肝脏萎缩变硬,病情恶化,临床表现错综复杂,变证丛生。改善肝脏功能,缓解病情,延缓或阻止肝硬化的进一步加重,提高肝硬化患者生存质量和延长生存时间,是这一阶段的主要治疗目的。我们认为,正衰邪盛,湿热未尽,血瘀阻络,肝脾肾气血亏虚是肝纤维化在此阶段的主要病机。在辨证分型上,根据临床主要表现一般分为肝郁脾虚型、气阴两虚型、湿热蕴结型、血瘀症积型、脾肾阳虚型、肝肾阴虚型^[8]。治疗原则分别是:健脾疏肝,养血通络;益气养阴,活血通络;清热利湿,凉血活血;化瘀软坚,养血通络;温补脾肾,软坚化瘀;养阴清热,滋肾柔肝。如上海市中医医院以此为大法辨证施治,治疗乙肝后肝硬化患者380余例,有较好疗效^[9]。吴嘉庚等根据肝硬化的临床表现将其分为肝郁脾虚、气滞血瘀、热郁血瘀等3型,以黄芪、白术、柴胡、赤芍、丹参、鳖甲、枳壳、白芍、甘草为基本方随症加减治疗80例肝硬化患者,以肝纤维化血清学指标作为疗效判断依据,结果患者治疗后血清学指标在总体上显著下降。推测其抗肝纤维化的机理可能是在改善了肝功能的同时,减轻或修复了肝脏的损伤,

或是在调整了机体脏腑气血的同时,通过免疫调节,减轻了纤维增生和胶原合成,促进了胶原的降解^[10]。

中医学认为,“急则治标,缓则治本”。我们认为,本病在病情反复时应采取祛邪防变、扶正护肝之法,治以清利活血利水等兼以扶正固本,控制肝组织坏死和炎症,争取病情达到稳定;而在稳定期及肝功能代偿阶段,用扶正调理固其本兼以祛邪治其标,改善体质,缓解病情,则可望取得持久巩固的较好的疗效。

对于肝硬化的治疗,近年来中医药在抗肝纤维化、抑制或逆转肝脏病理改变方面取得了一定的进展。肝纤维化发展至肝硬化阶段的治疗,目前总体上仍停留于对症治疗,从根本上改变肝脏的病理改变,逆转或制止肝纤维化的继续发展,仍然很不理想,还需要进一步研究和探索。

参考文献

1 中国中医药学会内科肝胆病专业委员会. 中医肝病研究近况. 中医

杂志, 1994, 35(12): 750—751.

- 2 舒志俊, 李昌杰. 肝炎Ⅲ号对四氯化碳所致大白鼠肝脏损伤修复作用的形态学研究. 中西医结合杂志, 1988, 29(9): 33—35.
- 3 李秀萍, 吴德, 韩世清, 等. 赤梔黄合剂对中毒性肝炎小鼠血中 SOD、LPO 的影响. 中西医结合肝病杂志, 1992, 12(4): 228—230.
- 4 于世瀛, 贾长恩, 杨美娟. 清热利湿方药抗肝纤维化的形态学和免疫组织化学定量研究. 北京中医药大学学报, 1997, 20(1): 28—30.
- 5 王宝恩, 刘尔瑜, 朱家璇. 中药复方丹参不同剂型治疗肝纤维化的实验研究. 肝脏病杂志, 1993, 1(2): 69—72.
- 6 查良镒. 中药活血化瘀片对于实验性肝损伤的效果研究. 中西医结合杂志, 1986, 6(1): 36—38.
- 7 谢朝良, 杨培明, 竺稽能. 益气活血复方抗家兔血吸虫病肝纤维化研究. 中西医结合肝病杂志, 1991, 1(2): 19—21.
- 8 中国中医药学会内科肝病专业委员会. 肝硬化中医辨证标准(试行). 中医杂志, 1992, 33(5): 295—296.
- 9 范宗滂, 杜敏, 胡益刚, 等. 辨证分型治疗乙肝后肝硬化患者的疗效观察. 中西医结合肝病杂志, 1991, 1(1): 34—36.
- 10 吴嘉庚, 张立煌. 肝硬化患者中医“证”的实质研究. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(5): 279—281.

全国中医、中西医结合及非药物疗法学术研讨会 征文通知

由中华中医药学会和中医杂志社主办、北京东方岐黄科技服务中心承办的“全国中医、中西医结合及非药物疗法学术研讨会”拟于 2004 年 10 月在北京召开。本次会议将为中医药界人士提供讲坛, 广泛交流中医药发展的新思路。本次会议规模大, 学术层次高, 给代表们提供了广泛交流中医发展思路, 介绍基础及临床研究经验的极好机会。会议征文内容如下:

(1) 中医药现代研究的新思路、新方法; (2) 中医、中西医结合临床研究和治疗的新经验、新成果; (3) 中医基础研究及理论探讨; (4) 老中医临床经验总结; (5) 临床应用成方及验方的治疗体会; (6) 中医食疗及药膳方法介绍及理论研究; (7) 中医养生方法及理论研究; (8) 中医临床各科经验介绍及研究进展; (9) 中药、方剂理论及现代应用综述、分析; (10) 单味药临床应用体会; (11) 针灸在临床应用中的经验; (12) 临床应用推拿、按摩及其它理疗方法的经验; (13) 非药物康复疗法经验总结; (14) 常见病、多发病进行生活方式干预的成果报告; (15) 中药及复方制剂的开发与研究; (16) 医院药学管理与医院中药制剂的研究发展; (17) 中药制药企业与市场营销的发展战略。

征文要求: (1) 论文要求论点明确, 论据充分, 结构严密, 层次分明, 文字精炼。具有科学性、创新性、实用性; (2) 征文经专家评审后, 录用文章将刊登在《中医杂志》2004 年增刊上并发正式邀请函参加会议, 入选论文将安排在大会交流, 参加会议者颁发证书并授予继续教育学分; (3) 征文请附医院或主管单位介绍信, 并说明对署名无争议及对内容真实性负责。 (4) 征文截止日期为 2004 年 8 月 30 日; (5) 每位作者只限投一论文; 征文不收审稿费; (6) 征文字数限 3000 字以内, 尽量不用表格, 请自留底稿, 字迹潦草者不予审阅; (7) 文稿中的计量单位均须采用法定计量单位, 如“克”应为“g”, “毫升”应为“ml”, “白细胞 5000/mm³”应为“白细胞 5×10⁹/L”等; (8) 文题下署作者姓名, 作者单位名称、地址、邮政编码请写在文稿末尾; 请在投稿信封左下角注明“中医会”字样。 (9) 欢迎计算机软盘或电子邮件投稿。

联系地址: 北京东直门内南小街 16 号, 中医杂志社东方岐黄科技服务中心, 邮政编码: 100700, 联系人: 午易。

电话: (010) 64035632, 传真: (010) 64050201, 网址: www.jtcm.net.cn, 电子信箱: 64035632@126.com

(原拟于今年 7 月在香港召开的“2004 年香港中医药国际学术研讨会”因故取消)