

肝纤维化中医病机浅探

衣 蕾 杨俊生*

摘要 肝纤维化随着不同的病理阶段,逐渐出现湿热内蕴、瘀血阻络、正气虚损等病机。结合中医学和现代医学观点,认为湿热内蕴主要涉及到肝脏慢性炎症及内毒素对肝纤维化的影响,以及局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统与组织纤维化的关系;瘀血阻络主要为肝内微循环遭到破坏及微血栓损伤内皮,阻塞管腔、妨碍血流,影响血液和肝细胞的物质交换,促进肝细胞退变和纤维化;正气虚损与肝实质细胞受损及机体免疫功能紊乱有关。提出了在治疗上应根据疾病的不同阶段采取以清热利湿、活血化瘀、补益正气为主,兼顾其他的治疗原则和治疗方法。

关键词 肝纤维化/中医病机

根据临床表现,肝纤维化可归入“胁痛”“黄疸”“积聚”“症瘕”“臌胀”等范畴。《素问·阴阳应象大论》曰:“浊气在上,则生胀”。《灵枢·五邪》云:“邪在肝,则两胁中痛”。清·喻嘉言:“不病之人,凡有症瘕积块、痞块,即是胀病之根,日积月累,腹大如箕,是名单腹胀”,“不病之人”即是肝硬化早期的肝纤维化阶段。在1997年中国中医药学会中医诊断专业委员会制定的《国家标准·中医临床诊疗术语》中,慢性肝炎和肝硬化分别与中医之“肝着”和“肝积”相对应,而肝纤维化又与前者不可分割,故肝纤维化可属“肝积”之证。

对肝纤维化,众多医家从不同角度对其病机进行了探讨。姜春华提出:“肝硬化以瘀血为先”^[1];关幼波认为:“肝硬化本于气虚血滞”^[2],由此而致瘀血滞留,着而不去,凝血与痰湿蕴结,阻滞血络则成痞块,进而凝缩坚硬,推之不移;若脉道受阻则络脉怒张,青筋暴露;刘树农指出:“肝阴虚、湿热之邪留恋及络脉瘀阻,实为肝硬化所共有的三个基本因素,而此三者,又是相互影响,互为因果”^[3]。姚乃礼等提出,在肝纤维化发病过程中,湿热疫毒残留难尽是启动因子和持续因素;正气虚弱是内因和转归;痰瘀阻络是病理基础;肝病传脾是重要的病机环节^[4]。此外,有研究指出,肝纤维化是络病理论的一种具体表现,认为中医络病的病理机制中血行不畅、络脉失养、气血瘀滞、津凝痰结、络毒蕴结等病理变化涉及了血管活性物质调控异常,血管内皮细胞、血管平滑肌细胞的损伤机制,细胞外基质代谢异常,细胞因子及信号传导通路调控异常等生物学内容^[5]。津凝标志着正常分布的细胞外基质的积聚增

多;痰结则代表了细胞外基质的异常分布;细胞、组织形态学的不可逆转的变化是络毒蕴结积聚的结果,也是络病发展的晚期阶段,因此,认为肝纤维化的发展应属于肝络病。

归纳以上观点可以看出,肝纤维化多经历由实而虚,由表及里,由聚至积,由气入血的动态变化,随着不同的病理阶段,逐渐出现湿热内蕴、瘀血阻络、正气虚损等病机。现根据中医学中的有关论述,对照现代医学肝纤维化的病理变化,论述如下。

1 湿热内蕴

中医认为,邪毒侵袭,久留不去,酿湿生热是引起肝纤维化的基本病因。该病临床主要表现为疲乏,头晕,肝区疼痛或不适,肝肿大、压痛,口黏欲呕,纳少腹胀,大便不实等。邪毒(疫毒、酒毒、药毒、蛊毒即血吸虫感染)长时间作用于机体,或侵入人体后久留不去,酿湿生热,而致肝脏受损,气血运行失和,痰浊内生。湿性重浊,侵袭人体,清阳不升,故头重如裹;阻碍气机,滋生秽浊,则大便不实,溏泻浑浊;湿为阴邪,困阻脾胃,土壅木郁,肝经不畅而肝区疼痛不适、肿大压痛;湿邪困脾,脾气虚弱,运化无权故纳少腹胀,口黏欲呕,继而疲乏无力。湿热疫毒入侵日久,必然会引起肝胆脾肾功能障碍,导致阴阳亏损、气血失调等一系列变化,从而发展到瘀血阻络。

对照现代医学,湿热内蕴主要包括两方面内容:一方面涉及到肝脏慢性炎症及内毒素对肝纤维化的影响;另一方面涉及局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)与组织纤维化的关系。

肝脏慢性炎症及内毒素对肝纤维化的影响:当感染乙型肝炎病毒(疫毒)后,病毒在肝细胞内持续复制导致肝细胞的坏死和炎症反应,是乙肝肝纤维化的始动因素。由于邪毒造成肝实质的损伤,Kupffer细胞和单核/巨噬细胞、淋巴细胞、血小板被激活而释放出各种炎症介质和刺激肝纤维增生的细胞因子。这些因子通过旁分泌途径促进肝星状细胞(HSC)的增殖及纤维增生,或通过使变化的基质和基质中的肽类物质相互作用,促进靶细胞活化,引起肝纤维反馈增生和主动性纤维化的形成。损伤后的修复反应引起细胞外基质(ECM)微环境的改变,包括正常的ECM被降解破坏并暴露于旁分泌途径产生的生长因子、细胞因子及脂质过氧化物中,使许多协同基因表达改变,致静止的

* 陕西省人民医院中医科,西安市友谊西路211号(710068)

收稿日期:2005-06-21;修回日期:2005-08-02

HSC 形态及功能改变,使 HSC 转化为具有增殖、收缩及合成功能的肌成纤维细胞。活化后的 HSC 大量产生以 I 型胶原为主的间质胶原,替代正常的基底膜胶原,且胶原降解减少,ECM 合成与降解不平衡,异常沉积形成致肝纤维化,并进一步加重 HSC 的激活,使纤维化不断加重。

局部 RAAS 与肝纤维化的关系:研究发现,心、肺、肾脏、皮肤等组织或器官能合成 RAAS 的全部或部分成分,在纤维化过程中逐渐升高,其主要活性物质血管紧张素 II (A II) 和醛固酮(ALD)作用于间质成纤维细胞,通过促进转化生长因子 β (TGF- β) 等其它细胞因子合成或直接促进其分裂增殖,分泌细胞外基质等机制,促进纤维化发生。研究表明,实验性大鼠肝纤维化时肝内 RAAS 显著激活,肝内 RAAS 水平与肝纤维化程度呈正相关,说明局部 RAAS 系统参与肝纤维化的发生,而利尿剂安体舒通对实验性大鼠肝纤维化有一定预防作用,并指出醛固酮可能在肝纤维化的始动机制中起重要作用^[7,8]。因此,湿热内蕴是肝纤维化的始动因素,在治疗中应重视清热利湿的治疗原则。

2 瘀血阻络

《医学发明》曰:“血者,皆肝所生,恶血必归于肝,不问何经之伤,必留胁下,盖主血故也”。中医认为,肝性喜条达、主疏泄,若早期肝炎治疗不及时或失治,则正虚加剧,在复感邪毒、情志郁结、饮酒、饮食失节等因素作用下,肝气郁结,失于条达,气郁则血液运行不畅,遂成气滞血瘀,因肝脉布于胁肋故两胁疼痛;肝气郁结势必横逆犯脾,出现食欲不振、腹胀便溏等症;病变日久,脾胃化源匮乏,气血亏虚,则见乏力消瘦;脾胃健运失司,聚湿酿痰,日久瘀血加重,终致气滞、血瘀、痰凝、湿阻和气虚,前四者又反过来阻于肝脏致肝络阻塞加剧,而见肝脾肿大、肝硬化;机体血瘀日久致津液代谢失调,加之气不摄津,故津液外渗而成水肿,即所谓“血不利则为水”。此时,表现为“至虚有盛候”的虚实互为因果的特点,终致恶性循环。

现代研究表明,HSC 位于血管周围,环绕内皮,具有收缩功能,该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。当肝纤维化时,汇管区增多的纤维组织常形成细小的条索和非薄的间隔,由汇管区向小叶内延伸,纤维间隔中所有的血管可在肝动脉、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,总数减少。另外,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,影响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,从而出现肝脾肿大、蜘蛛痣、腹水、吐血、黑便等血瘀之象。王宝珍等将 135 例慢性乙型肝炎有肝纤维化的患者分为血瘀组与非血瘀组,在分析病理与纤维化血清学指标关系的基础上,进一步分析了肝血瘀组与病理纤维化分期及血清纤维化指标的关系。表明血清透明质酸(HA)、IV 型胶原(IV-C)、III 型胶原 N 端肽(P III NP)的含量在一定程度上能反映肝纤维化的程度,并与炎症活动程度有关^[9]。88.1% 的慢性乙型肝炎肝纤维化患者存在着不同程度的血瘀表现,血瘀组患者肝纤维化病理学的变化明显重于非血瘀组。血清纤维化指标也呈现一致的结果。肝纤维化各期血瘀程度存在明显的差异,血瘀程度越明显,肝纤维化程度越严重。因此,瘀血阻络是肝纤维化发展过程中的必经阶段,在其治疗中活血化瘀具有重要意义。

3 正气虚损

湿热疫毒伏于血分,湿为阴邪,易伤阳气;热为阳邪,久羁肝胆,必然灼伤肝阴,日久势必耗气伤阴,而造成气阴两虚的病机改变。气虚则血行无力,阴虚津耗则血液黏稠而易滞,血瘀更趋加重,形成湿热疫毒留而不去、血瘀阻络、气阴两虚这一邪实正虚的恶性循环。若此种病理状态持续不解,亦或失治,结果便形成肝硬化。中医认为,正气虚损既包括脏腑虚损,也包括气血阴阳不足。李伟林等对 120 例慢性肝病肝纤维化患者根据中医证候分为阴虚型与阳虚型,测定患者的血清 HA、PC-III、IV-C、LN 水平,对肝纤维化指标和中医分型的关系进行研究,结果发现,阴虚型组血清肝纤维化指标均高于阳虚型组,提出肝纤维化的主要病机是肝阴虚损,补养肝阴以扶正祛邪是调整、恢复脏腑的生理功能,增强机体抵抗力的正治之法^[10]。

结合现代医学,正气虚损与肝实质细胞受损及机体免疫功能紊乱有关。实验证明,当肝实质受损时,细胞膜通透性增加,释放出“损伤因子”,如脂质过氧化物等,通过旁分泌作用激活 HSC。肝细胞坏死可引起肝实质和细胞骨架塌陷、聚拢,形成被动性或无细胞性纤维隔,损伤肝细胞本身还可通过下列因素参与主动性肝纤维化的形成:(1)释出肝脯氨酰羟化酶和其他胶原合成酶;(2)游离脯氨酸增加,由谷氨酸、精氨酸、鸟氨酸转变而来的脯氨酸也增加,脯氨酸 tRNA 使正常肝 tRNA 的氧基酰化率增加,从而使胶原合成增加;(3)释出成纤维细胞合成胶原刺激因子;(4)肝细胞膜

作为抗原激发免疫反应；(5)炎症和细胞免疫反应在主动性纤维化形成过程中起相互促进作用，是肝纤维增生的最重要刺激因素。胶原本身，特别是原胶原尾部部分具有免疫原性，它们可与变性基质及许多内、外源性抗原一起，通过免疫反应作用于效应细胞。炎症细胞、免疫活性细胞及血小板等可释放出许多可溶性细胞因子，促使细胞和基质相互作用，进一步活化靶细胞，引起肝纤维反馈增生。另一方面，肝脏是一个重要的免疫调节器官，各种病因所致的肝脏损伤必然会引起机体免疫功能的紊乱。表现为细胞免疫的异常，如 CD_3 、 CD_4 水平下降， CD_8 升高及 CD_4/CD_8 比值降低；体液免疫的异常，血清循环免疫复合物增多和巨噬细胞吞噬功能下降。肝脏疾病时，一方面可以发生免疫系统的紊乱，引起一系列的病理生理改变；同时，免疫系统本身尤其是异常的免疫应答反应也是导致肝脏疾病病理变化的发病机制。大量的研究证明，乙肝的发病机制是其存在免疫功能低下，尤其是对乙型肝炎病毒(HBV)的特异性免疫功能降低和免疫耐受以及免疫调节功能的异常，从而使机体不能清除HBV。因此，减轻免疫损害，提高免疫功能，是抗肝纤维化的一条重要途径。慢性乙肝患者由于免疫力低下致使病情迁延不愈。以 CD_4/CD_8 作为评估机体免疫状态的重要依据，对脾虚气弱型和肝胆湿热型乙肝患者空腹血清进行检验，结果提示二类患者都不同程度地存在免疫状态低下，尤

以脾虚气弱型为著^[11]。据此，有研究者通过改善机体细胞免疫功能，达到促进肝功能的恢复，改善血清肝纤维化指标，从而对慢性肝病起到抗纤维化作用和肝保护的作用^[12]。由此可见，在肝纤维化的治疗中，补益正气亦是不可忽视的治疗法则。

参考文献

- 1 张云鹏主编. 姜春华学术经验精粹. 北京: 中国中医药出版社, 1994: 86.
- 2 北京中医医院编. 关幼波临床经验选. 北京: 人民卫生出版社, 1979: 127.
- 3 刘树农编著. 刘树农医论选. 上海: 上海科学技术出版社, 1987: 292.
- 4 姚乃礼, 白宇宇. 中医药抗肝纤维化研究现状与对策. 山西中医, 2004, 20(6): 55.
- 5 刘为民. 络病理论与肝纤维化关系探讨. 中医杂志, 2003, 44(2): 85~87.
- 6 牛建昭, 姜术霞, 李飒. 多脏器纤维化的络病机制探讨. 北京中医药大学学报, 2001, 27(6): 4~6.
- 7 宗春华, 张晶, 李定国, 等. 依那普利抑制肝纤维化大鼠 RAAS 激活. 上海第二医科大学学报, 2003, 23(1): 28~30.
- 8 宋刘来, 罗和生, 余保平. 安体舒通抗肝纤维化作用实验性研究. 胃肠病学和肝病学杂志, 2003, 12(1): 39~42.
- 9 王宝珍, 刘成. 慢性乙型肝炎肝纤维化肝血瘀阻与病理关系的探讨. 中国中医药科技, 2003, 10(2): 65~66.
- 10 李伟林, 项一群. 慢性肝病 120 例肝纤维化指标分析及中医病机探讨. 浙江中西医结合杂志, 2002, 12(7): 410~411.
- 11 张剑, 许晓东. 慢性乙肝免疫状态与中医辨证关系研究. 浙江中医杂志, 1998, (10): 444.
- 12 陈国忠, 毛德文, 李桂贤, 等. 安络化纤丸对慢性肝病肝纤维化指标的影响. 中国中西医结合消化杂志, 2005, 13(2): 109~111.

痰热清注射液治疗下呼吸道感染 30 例

郑为超¹ 张念志²

我们自 2003 年 2 月~2005 年 9 月应用痰热清注射液治疗下呼吸道感染 30 例, 收效明显, 现报告如下。

1 临床资料

治疗组 30 例, 其中男 13 例, 女 17 例; 年龄 22~76 岁, 平均(48.62±13.26)岁。对照组 30 例, 其中男 12 例, 女 18 例; 年龄 23~75 岁, 平均(47.41±12.53)岁。两组年龄、性别、疾病种类等分布均匀, 具备可比性($P>0.05$)。

2 治疗方法

治疗组给予痰热清注射液 20ml, 稀释于 5% 葡萄糖液 250ml 中, 2 小时滴完, 每日 1 次; 同时给予左氧氟沙星注射液 0.3g 静脉滴注, 每日 1 次。对照组仅给予左氧氟沙星注射液 0.3g 静脉滴注, 每日 1 次。两组均以 7 天为 1 个疗程。两组均给予基础病的相应治疗。

3 治疗结果

3.1 疗效标准: 痊愈: 体温正常, 症状和体征消失, 白细胞计数

正常, X 线胸片肺部炎症吸收, 疾病原菌培养阴转; 显效: 体温正常, 症状和体征消失, 白细胞计数正常, X 线胸片肺部炎症大部吸收; 有效: 症状体征有好转, 白细胞计数正常或高于正常, X 线胸片肺部炎症有所吸收; 无效: 体温正常或高于正常, 症状体征无变化或加重, 白细胞计数高于正常, X 线胸片肺部炎症未吸收。

3.2 治疗结果: 治疗组痊愈 19 例, 显效 4 例, 有效 5 例, 无效 2 例, 总有效率 93.33%; 对照组痊愈 13 例, 显效 3 例, 有效 6 例, 无效 8 例, 总有效率 73.33%。两组比较差异有显著性($P<0.05$)。治疗组发热 26 例, 治疗后消失 25 例, 消失时间为(3.5±1.2)天; 对照组发热 27 例, 治疗后消失 21 例, 消失时间为(4.7±1.6)天; 两组统计学差异有显著性($P<0.05$)。

4 讨论

痰热清注射液是近年研制的新一代中药, 处方中黄芩、熊胆粉、山羊角具有清热解毒化痰之功效, 金银花配伍连翘, 二药配伍, 并走于上, 轻清升浮宣散, 清气凉血, 其清热解毒力量倍增, 既能透热解表, 又能清解里热。痰热清注射液具有抗菌和化痰作用, 对治疗下呼吸道感染具有较好的疗效。

1 安徽理工大学医学院, 安徽省淮南市洞山(232001)

2 安徽中医学院第一附属医院呼吸内科

收稿日期: 2005-10-9