

思路与方法

肝豆状核变性从毒邪论治探讨

王殿华* 陈金亮*

摘要 肝豆状核变性(WD)是内生毒邪为患,铜浊毒邪贯穿于WD发生、发展和变化的整个病变过程。中医治疗可分为:(1)疏肝利胆排毒;(2)通腑利尿排毒;(3)清热泻火解毒;(4)健脾助运,升清降浊排毒;(5)通络活血排毒。

主题词 肝豆状核变性/中医药疗法 @ 从毒邪论治

肝豆状核变性(Wilson, WD),是常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病,临床上人们虽然了解到本病是由于铜代谢障碍引起,但没有认识到铜致病因子的毒性特点,治疗中缺乏解毒排毒方药的运用,故疗效欠佳。更有甚者,因本病有抽搐、肢体僵硬等肝风内动等症状,误用平肝熄风之贝类、虫类等含铜高的药物治疗,反而使病情加重。因此,有必要进一步探讨WD的发病机制,认识铜浊毒邪性质及致病特点,为临床选药组方治疗提供新的思路和方法。

1 毒邪概念的界定

毒的本义是指毒草,《说文解字》释:“毒,厚也,害人之草。”在中医学中,毒的含义主要有以下三个方面的内容,其一,指病因,如《素问·生气通天论》:“虽有大风苛毒,弗之能害。”《古书医言》亦载:“邪气者,毒也。”;二指病证,如丹毒、脏毒之类;三指药物的毒性、偏性和峻烈之性,如《素问·五常政大论》言:“大毒治病,十去其六,常毒治病,十去其七。”《素问·异法方宜论》:“其病在于内,其治宜毒药。”《周礼·天官·医师》:“聚毒药,以共医事。”可见,毒作为一种致病因素,早在《内经》即有认识,而“毒”作为病因解,应冠之以“毒邪”,以区别毒的其它含义。现代毒物学认为^[1],凡有少量物质进入机体后,能与机体组织发生某些作用,破坏人体的正常生理功能,引起机体暂时或永久性的病理状态,就称该物质为毒物,与中医学中的“邪盛谓之毒”的观点相似,故亦称之毒邪。总之,毒是有害于机体的致病因素,这种致病因素无论来于外界,还是由体内产生,统称之毒邪。

2 毒邪的来源

从毒邪的来源区分,毒邪有外来和内生之分。凡是来源于身体之外的有害于身体健康的有害物质,归之

于外来毒邪的范畴,外来毒邪主要有六淫,即风、寒、暑、湿、燥、火以及戾气、杂气等。现代医学中的病原微生物及其毒素,各种理化因素导致的中毒等。不仅包括直接感受毒邪,还包涵外受邪气内化而生毒者,如《诸病源候论·毒疮候》有记载:“此由风气相搏,变成热毒。”温病学中亦有六淫过甚可转化成毒及外邪内侵蕴久成毒的观点。内生毒邪来源于体内,它是机体阴阳失和,脏腑功能失调,气血运行不畅导致机体代谢产物不能及时排出或病理产物蕴积体内而化生。诸如:毒性氧自由基、兴奋氨基酸、过敏介质、炎症介质、钙离子超载、金属类物质蓄积等。内生毒邪产生主要有三方面^[1]:一是指机体在代谢过程中产生的各种代谢废物,由于其在生命过程中无时无刻不在产生,因此,它是内生之毒的主要来源,也是机体排毒系统功能紊乱时存留体内危害人体健康的主要因素。二是指那些本为人体正常所需的生理物质,由于代谢障碍超出其生理需要量也可转化为致病物质形成毒,如血糖、血脂过高。三是指本为生理性物质由于改变了它所应存在的部位也成为一种毒,如胃液是人体正常的消化液,当进入腹腔引起腹膜炎时,也归于内生之毒。可见内生之毒邪是由脏腑功能失调,气血运行紊乱所产生的病理产物和有毒物质,一旦形成后,又反过来影响或破坏脏腑功能,加重原发病和形成新的病理变化而成复杂之病证。

毒邪与非毒邪是一个矛盾的两个方面,两者需相比较而确定,相互作用共存于一个多维时空的矛盾体中。随着矛盾体在多维时空中的变化,毒邪与非毒邪将根据在不同的时间、不同的部位,针对不同的个体而存在不同的确定性,即此时之毒非彼时之毒,此时有毒非彼时有毒,甲脏之毒并非乙脏之毒,某人之毒可能他人非毒,此处之非毒而他处却为毒。概而言之,毒邪之界定存在时间、部位、个体等多方面的相对性^[2]。

3 WD是内生毒邪为患

WD是常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病。目前认为,本病病因是基因缺陷导致的铜代谢障碍,而铜代谢异常的发病机制主要与铜蓝蛋白的合成和胆道排泄有关。铜和其他微量元素一样,在饮食中吸收的百分比固定,通过胆汁分泌来调节,日常饮食所摄入的铜为

1~2mg/日,全身铜总量约为50~150mg。铜是许多重要代谢酶的组成成分,例如赖氨酰氧化酶、细胞色素C氧化酶、过氧化物歧化酶、多巴胺β加氧化酶等。WD患者铜的吸收和向肝的转运无损害,在铜到达肝细胞后,可有几种代谢途径:与apo 硫因结合或分泌进入胆汁。在WD患者后两种过程受到损害。尽管铜的肝胆汁分泌有好几种途径,但负责铜转运的p型ATP酶在WD患者中有缺陷,它继发于ATP7B的多种突变之一,多余的铜毒性很强,并且可作为氧化物前体促进自由基和有害的脂及蛋白氧化物形成。蓄积的铜损害肝细胞,引起慢性肝炎。最初多余的铜蓄积在肝中而引起肝细胞损伤,随着肝中铜量的增加,铜被释放入循环并在其他器官中蓄积,继而铜介导的氧化开始损伤到其他器官、系统,包括脑、肾。其临床症状和病理方面无不反映毒邪致病的特点。

4 临床症状

西医根据铜代谢及WD的病理生理研究,分为肝铜蓄积期、肝铜饱和释放期、脑症状期、治疗后铜相对平衡期和终末期。肝铜蓄积期临床可无症状,随着铜浊毒邪蓄积,患者进入肝铜饱和释放期,此期由于铜在肝细胞大量沉积导致肝细胞坏死,临床上可出现黄疸、转氨酶增高等类似黄疸性肝炎或急性肝坏死症状。其后,患者逐步再进入脑症状期,但部分患者由于遗传的异质性或铜离子蓄积的速度不同而直接进入脑症状期,以脑症状首先发病,或以其他脏器、组织如肾、骨关节损害为首要症状。由此可见,铜浊毒邪贯穿于WD发生、发展和变化的整个病变过程,始终存在于病程的每个时期。

WD的神经系统症状主要以基底神经节受铜毒损害为主,少年型以舞蹈、手足徐动性动作及肌张力不全性动作为主,并可有小脑性共济失调、奇怪面容、张口流涎、言语呐吃、吞咽困难等。成年型以肌强直、动作减少和慌张步态为主,可有手腕拍打样震颤及肩部扑翼样震颤,以及构音障碍,有些患者面部表情呆滞(面具脸)、瞬目减少等症状。精神障碍可有幻听、幻视,逻辑思维障碍,出现多种类型的妄想。语言可增多或减少,出现音联、意联、自语。并可有情感障碍,表现为情感高涨、欣快、情感低落或不稳,可有焦虑、恐惧等。

铜浊毒邪蓄积肝,引起肝脏损害,临床可有食欲低下、黄疸、腹水、下肢水肿、食管静脉曲张、出血、蜘蛛痣、肝脾肿大、脾功能亢进,有些患者可进展为肝硬化。铜浊毒邪蓄积损害肾脏,可表现为蛋白尿、糖尿、血尿、浮肿、低尿酸血症、低血钾和肾小管中毒以及不同程度的肾功能不全。血液系统受损可见血小板减少和白细

胞减少。因铜浊毒邪沉积,钙、磷代谢障碍,患者的骨骼可出现骨质疏松,在长骨处形成囊状病损,易发生单一或多发的骨折。

一些患者铜浊毒邪蓄积比较迅速,最初表现为肝细胞坏死,导致爆发性肝功能衰竭,且与病毒性肝炎等其它病原性急性肝功能衰竭难以鉴别。特征为不成比例的低转氨酶水平与低碱性磷酸酶水平,因铜介导的红细胞损伤和溶血性贫血,胆红素可能不成比例的升高,进行性黄疸、腹水、脑病、低蛋白血症、低凝血酶原血症、血浆肝酶升高及阴性溶血性贫血等。爆发性WD常因急性肝衰竭、脑病、凝血病,多数死亡。

其实,无论从西医还是中医学角度认识此病,本病都是铜代谢障碍蓄积体内脏腑组织产生的铜中毒症状。脏腑功能失调,铜浊代谢排出障碍蓄积体内变成致病的一种毒邪,铜浊毒邪蓄积沉积于某脏腑、器官,该脏腑、器官即产生相应的铜中毒症状。

5 WD的治疗方法

WD是因脏腑功能障碍,气血运行紊乱,铜浊蓄积变为一种毒邪引起的一种疾病。因此,在治疗上,应该着重调整脏腑功能,改善气血运行,增强机体代谢排毒机制,勿使铜蓄积变毒为患。

5.1 疏肝利胆排毒法:目前西医认为,胆汁排铜障碍可能是WD的基本缺陷。而中医学认为,胆汁的分泌与排泄,主要责之于肝,肝之功能正常,气机调畅,疏泄有度,胆道无郁阻之患,胆汁排泄正常。WD因铜浊毒邪蓄积沉于肝,致肝之疏泄失常,胆汁排泄不畅,铜浊毒邪排出不利,蓄积致毒为病。临床可见四肢震颤、抽搐、步态不稳等。当治以疏肝利胆排毒法,选柴胡、香附、郁金、金钱草、威灵仙、青皮、陈皮等药组方治疗。方中柴胡、香附、郁金疏肝理气;金钱草利胆降浊排毒;威灵仙、青皮、陈皮等药理实验研究可促进胆汁分泌,松弛胆道括约肌,有利于胆汁排出,铜浊毒邪亦随之排出体外。

5.2 通腑利尿排毒法:WD的发病机制在于血铜降低反而使肠道吸铜增加,使铜浊在体内过度蓄积为患,铜浊毒邪蓄积沉于肾,可致肾性糖尿、氨基酸尿、高酸钙及肾小管酸中毒,少数患者以血尿、浮肿等泌尿系统为主要表现。而体内不管是毒邪还是废物物质,皆由二便排出,病由毒邪所致,给邪以出路。因此,通腑利尿,降浊排毒亦是肝豆状核变性的重要治疗方法。可选槟榔、枳实、大黄、泽泻、茯苓、车前子等组方治疗。槟榔、枳实、大黄通腑泻浊;泽泻、茯苓、车前子利尿排浊,二便通利,体内多余的铜浊毒邪得以排出。临床具体应用时,通利二便,勿忘健脾益肾,以免损伤人体正气。

5.3 清热泻火解毒法:毒邪致病多兼有火热之病理,铜浊毒邪瘀积脏腑组织,久之可有化火之变。可出现四肢抽搐,肌肉僵直,口歪颈斜,哭闹不休,急躁易怒,甚者狂妄不宁,幻觉妄想,言语不清,冲动打人或自伤行为,口干苦欲饮,便秘尿黄,脉弦有力。可以清热泻火解毒之法治之。可选黄连解毒汤加减治之,药如黄连、黄柏、黄芩等。杨任民治疗 WD 的“肝豆汤”即以黄连、黄芩、半枝莲等清热解毒为主药,不仅临床收到了良好的治疗效果,并且动物实验研究具有显著的细胞内排铜作用和使细胞内锌含量增加的作用^[3]。

5.4 健脾助运,升清降浊排毒法:西医认为,WD 是因肠吸收铜增加所致,而中医学则认为是小肠的泌别清浊失职,而小肠的泌别清浊归属于脾之运化及升清降浊功能。铜随饮食食物进入体内进行代谢到排出体外,这一过程应该认为是脾胃摄入与运化水谷的功能表现之一。脾居中州,斡旋气机,主运化,具有升清降浊之能,泌别清浊之职,体内铜的正常吸收、利用到排出,这一正常代谢过程有赖于脾胃运化功能,以及升清与降浊的机制正常与否。肝病及脾,可致脾运失健,升降失常,清浊相混,铜蓄积致毒为患。临床可见口角流涎,全身

倦怠,恶心欲吐,纳差、腹胀等。可用健脾助运,升清降浊之法,方选补中益气汤加减治疗,健脾助运药如人参、白术;升清药如柴胡、葛根、升麻;降浊药如槟榔、大黄等。

5.5 通络活血排毒法:WD 是缓慢发展的慢性疾病,病久铜浊毒邪以血为载体,沉着瘀积于脏腑之络脉(肝络、脑络、肾络等),病邪入深,铜浊毒邪沉积,络脉瘀阻,气血不通,铜浊毒邪更不易排出。因此,在应用其它治疗方法的同时,应重视通络活血方药的运用,药如鸡血藤、川芎、桂枝等(应注意避免使用含铜高的虫类通络药)。经脉流行,络脉畅通,气机调畅,血行有序,有利于铜浊毒邪随血液循环代谢排出体外。

在临床治疗 WD 时,视病情可单独使用上述某一方法,亦可上述诸法联合应用,以提高疗效。

参考文献

1 姜良铎,张文生.从毒论治初探.北京中医药大学学报,1998,21(5):2~3.
2 王忠,王安民,鞠大宏.“毒邪致病”与证候及基因组关系的探讨.中医杂志,2000,41(8):500~501.
3 汤其强,杨任民,韩咏竹,等.肝豆汤对肝豆状核变性皮肤成纤维细胞模型铜代谢的影响.中国中西医结合杂志,2000,(20)1:37~38.

全国中医与中西医结合治疗常见病临床研讨会
暨全国针灸及推拿疗法临床应用研讨会

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“全国中医与中西医结合治疗常见病临床研讨会暨全国针灸及推拿疗法临床应用研讨会”拟于 2006 年 10 月在安徽省黄山市举办。现征文如下。

1. 征文内容:(1) 中医药传统理论的研究思路和方法;(2) 中医、中西医结合临床研究和治疗经验、成果与体会;(3) 中医基础研究和理论研究;(4) 临床应用经方、成方、验方的体会;(5) 中药理论研究及现代应用;(6) 非药物疗法在临床中的应用研究与总结;(7) 中药及复方制剂的开发与研究;(8) 名老中医临床经验总结与继承;(9) 中医临床各科经验介绍及研究进展;(10) 中药、方剂理论及现代应用综述;(11) 单味药临床应用体会;(12) 针灸在临床应用中的经验;(13) 临床应用推拿、按摩及其它理疗方法的经验;(14) 非药物康复疗法经验总结;(15) 常见病、多发病进行生活方式干预的成果报告;(16) 中医药现代研究的新思路、新方法。

2. 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》2006 年增刊上并发邀请函参加会议,入选论文将安排在大会交流,参加会议者颁发证书并授予国家级继续教育学分;(3) 征文请附医院或主管单位介绍信;(4) 征文截止日期为 2006 年 9 月 10 日;(5) 每位作者只限投一篇论文(要求 2000 字以内);(6) 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;(7) 文题下署作者姓名,作者单位名称、地址、邮政编码、电话请写在文稿末尾;请在投稿信封左下角注明“会议”字样;(8) 论文尽量不用表格及图片;(9) 欢迎计算机软盘或电子邮件投稿。

3. 投稿地址: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,邮编:100700,联系人:于易。电话:(010) 64035632,传真:(010) 64050201,网址:www.jtcm.net.cn,E-mail:64013164@163.com