

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.05.008

从浊毒分期论治非酒精性脂肪性肝病

王彬¹, 章清华¹, 陈烁², 吴深涛[✉]

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津市西青区王兰庄昌凌路 88 号, 300000; 2. 天津中医药大学研究生院)

摘要 非酒精性脂肪性肝病为多因素共同致病, 与糖尿病、冠心病、肥胖等代谢性疾病密切相关。中医学多从浊毒、痞满、痰浊等论治。我们认为, 非酒精性脂肪性肝病发病过程中浊毒贯穿始终, 且不同时期的病因病机各不相同, 呈渐进演变过程。针对不同时期病机特点, 早期(血浊内蕴期)重在健脾以化浊, 中期(毒损肝络期)清热以解毒, 后期(毒瘀互结期)活血以散瘀, 体现了辨证论治思路, 以达到最佳治疗效果。

关键词 非酒精性脂肪性肝病; 浊毒; 分期论治

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是1958年由Ludwig首次提出, 并定义为以肝细胞内脂质沉积过多, 肝细胞弥漫性脂肪变性为特点, 后期发展为非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化的临床病理综合征^[1]。其病理过程包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎及其相关肝硬化。流行病学调查发现, 欧洲和美国NAFLD的患病率高达40%~50%, 并且其在糖尿病和肥胖人群中患病率更高^[2]。亦有文献^[3]报道, 2型糖尿病患者合并NAFLD的机率高达75%非酒精性脂肪性肝病, 是正常人患病率的3倍, 不仅加重患者原有病情, 而且两者相互影响, 给治疗带来一定困难。

1 现代医学认识

NAFLD为多因素共同致病, 其作为代谢综合征在肝脏的表现, 与糖尿病、冠心病、肥胖等代谢性疾病密切相关。2002年Day^[4]提出的“二次打击”学说作为NAFLD经典发病机制已被业内学者所广泛接受, 而Tilg等^[5]在2010年提出“多重平行打击”学说亦引起了学者们的重视。炎症学说也是近年热点病因之一, 有研究^[6-7]证明, 炎症反应和氧化应激在NAFLD的发生发展过程中发挥重要作用; 同时肝脏脂代谢调节异常、氧化应激、促炎细胞因子相互作用造成肝脏脂肪沉积而发病。除此之外, 胰岛素抵抗亦在NAFLD发病过程中发挥

了重要作用, 胰岛素抵抗可以诱导脂肪组织分解而产生游离脂肪酸, 从而引起肝细胞内游离脂肪酸的蓄积, 进而形成脂肪肝^[8]。由此可见, NAFLD与2型糖尿病、肥胖及代谢综合征密切相关。

2 中医病因病机

中医学对NAFLD的研究大多围绕“浊毒”“痞满”“痰浊”“胁痛”等方面展开, 指出了情志失调、饮食不节、正气亏虚与本病的密切关系。有学者认为, 肝郁脾虚是本病的发病基础, 饮食不节、劳逸失常或情志所伤可损伤肝脾, 而致肝胆疏泄失职, 脾胃运化失健, 痰湿、瘀血内生, 终致气、血、湿、痰阻滞肝脉, 互结于肝而成脂肪肝^[9]。

我们认为NAFLD的发病过程“浊毒”始终贯穿其中。“浊毒”是指由多种原因导致脏腑功能紊乱、气血运行失常、机体内产生的代谢产物不能及时排出、蕴积体内而化生的病理产物, 其能对人体脏腑经络及气血阴阳造成严重损害^[10]。针对其病因病机演变过程及特点, 我们认为, NAFLD应分三期论治, 早期(血浊内蕴期)即单纯性脂肪肝期, 重在健脾以化浊; 中期(毒损肝络期)即脂肪性肝炎期, 重在清热以解毒; 后期(毒瘀互结期)即脂肪性肝硬化期, 重在活血以散瘀。

3 分期论治

3.1 血浊内蕴期(单纯性脂肪肝)

3.1.1 血浊内蕴, 蓄积于肝 《素问·经脉别论》云“食气入胃, 散精于肝, 淫气于筋。”饮

基金项目: 国家自然科学基金(81273710)

* 通讯作者: shtaowu@163.com, (022) 27986688

食入胃,胃主受纳腐熟,脾主运化;肝养筋,故胃散谷精之气入于肝,则浸淫滋养于筋络^[1]。或因饮食不节,或因先天禀赋,以致脏腑虚损,中焦失运,食饮不化,谷精之气不能入肝浸淫滋养于筋络。滞脾而失升降浊,谷不化生精微反蓄蕴血分而瘀生浊邪,秽腐酿毒^[2]。这一期为 NAFLD 的血浊内蕴期,来源于食物的精微物质因脾胃之功能失调,不能按正常生理吸收利用,反而蓄积血中,蕴结于肝。《医学发明》曰“血者,皆肝之所主,恶血必归于肝”实为《素问·五脏生成》中“人卧血归于肝”的延伸阐发。凡人之昼夜歇息,平卧于床,当是之时,血归于肝。又“肝藏血”,是以蕴结浊毒之血归藏于肝。然浊毒具有因果双重性,既是病理产物,又是致病因素,内蕴于血分,随血周行全身后归藏于肝,血浊不化,终致蓄积于肝而发病。

3.1.2 正本清源,健脾以化浊 “正气存内,邪不可干”。中气者,阴阳升降之枢轴。脾升胃降,中气旺而胃降善纳,脾升善磨,水谷腐熟,精气滋生,所以无病。NAFLD 在血浊内蕴期,亦即单纯性脂肪肝期,患者往往体征不显,或体多膏脂,加之如头脑昏蒙、口气秽浊、脘痞腹满、胁肋不适、大便黏腻、舌苔浊腻等一二症状,却无特殊指向性意义。尤在泾《金匱要略心典》曰“欲求阴阳之和者,必求之于中气”;黄元御《四圣心源》亦曰“升降之权,则在阴阳之交”。因此,这一时期针对患者浊毒蕴结于肝的病机,当需正本清源,升清降浊,燮理阴阳。治法以益气健脾,化浊解毒为主,方用大柴胡汤合升降散加减化裁。

3.2 毒损肝络期(脂肪性肝炎)

3.2.1 浊酿内毒,毒损肝络 浊为害清之邪,瘀滞血分,日久酿生内毒,反与浊合。浊性黏滞,易结滞脉络,阻塞气机,缠绵耗气;毒邪性烈善变,易化热耗伤阴精,壅腐气血。若浊毒日久不解,毒瘀痰湿互结,入络或深伏于内,则劫耗脏腑经络之气血^[3]。夫脉者,血之府也,浊性秽滞,毒性损蚀,血蕴浊毒,则日渐侵蚀脉络。肝藏血,是以肝络最先损蚀,毒瘀痰湿互结,深伏于络,浊毒渐进损蚀及肝而成非酒精性脂肪性肝炎。

《素问·玉机真脏论》曰“五脏受气于其所生,传之于其所胜”,“肝传之脾,病名曰脾风,发痒,腹中热,烦心出黄”,因此,这一期患者往往可见以乏力、肝区隐痛不适,甚或出现恶心呕吐、黄疸等症状为主的临床表现。这一期病变即毒

邪已成,浊毒浸淫损蚀肝络,甚者传之于脾。浊毒起于脾胃运化失司,升降失常,最终又致肝病传脾,加剧脾胃病变,循环往复,形成恶性循环。这一变化过程和现代医学研究的肠肝轴在某种程度上不谋而合。1998 年 Marshall 提出“肠肝轴”概念,肠道受到打击后出现肠道屏障功能受损,肠道菌群与内毒素进入门静脉系统,激活肝脏内巨噬细胞,释放炎症因子,激活炎症反应^[4]。随着炎症反应激活,肝星状细胞释放细胞因子,引起细胞因子级联反应,细胞因子主要通过胆汁的肝肠循环损伤肠道^[5-10]。

3.2.2 解毒泄浊,疏肝健脾 在毒损肝络期,即非酒精性脂肪性肝炎期,这一期浊毒为病最甚,伤及肝络。以毒邪为主证,应以治毒为先,内毒已成,治当因势利导,解毒排毒,利其毒消之径以予邪以出路,宜苦寒解毒、通腑泄浊等法^[2]。在运用解毒药品的同时,兼以疏肝健脾。急则治其标,解毒泄浊;兼以疏肝健脾,运化水谷之精微,以截断浊毒来源,方以化浊解毒方加四妙勇安汤化裁。我们前期研究亦证明了化浊解毒方对血脂谱及炎症因子有明显改善和抑制作用^[7]。

3.3 毒瘀互结期(脂肪性肝硬化)

3.3.1 毒瘀互结,胶痼肝脏 浊毒损蚀肝络,内伏于里,结滞脉络,阻塞气机,气为血之帅,气机壅滞则血不行留而为瘀。毒瘀互结,胶痼肝脏,痰瘀不化,日久成积。《临证指南医案·诸痛》曰:“积伤入络,气血皆瘀,则流行失司”,毒瘀胶痼于肝脏而成肝硬化。这一期患者可见脾大、黄疸、肌肤甲错等体征。中医认识肝硬化或应从“痞气”而论,如《难经·五十六难》曰“脾之积,名曰痞气,在胃脘,覆大如盘。久不愈,令人四肢不收,发黄疸,饮食不为肌肤”。“痞气”之病症病机与前所论肝硬化相合,因此,肝硬化当从痞气论治。

3.3.2 活血散瘀,解毒剔络 毒瘀互结期即肝硬化期,内毒深伏脏腑脉络则痼痼难解,清其毒源是谓治其根本,清其毒所附之瘀为主。又内毒及所附之血瘀深伏脉络,活血散瘀解毒之时,应遵《临证指南医案》所言“病在络脉,例用辛香”以及“久病当以缓攻,不致重损”,方以化浊解毒方合大黄酒虫丸化裁,以活血散瘀,解毒通络。

综上,NAFLD 的发病与肥胖、高血糖、高血脂、炎症及代谢综合征紧密相关,这与“浊毒”理论不谋而合,“浊毒”贯穿其整个发病过程的始

终。针对其不同时期的病因病机特点,辨证施治,早期(血浊内蕴期)重在健脾以化浊;中期(毒损肝络期)清热以解毒;后期(毒瘀互结期)活血以散瘀,可以达到很好的治疗效果。

参考文献

- [1] CHEN B, LI L. Therapeutical effect of ganoderma triterpene on non-alcoholic fatty liver in mice [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2014, 31(2): 148-151.
- [2] FUCHS CD, CLAUDEL T, TRAUNER M. Role of metabolic lipases and lipolytic metabolites in the pathogenesis of NAFLD [J]. Trends Endocrinol Metab, 2014, 25(11): 576-585.
- [3] 卢东晖,张帆,连晓芬. 不同年龄 2 型糖尿病患者非酒精性脂肪肝与颈动脉内膜厚度的关系 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2014, 48(5): 402-404.
- [4] DAY CP. NASH-related liver failure: one hit too many? [J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(8): 1872-1874.
- [5] TILG H, MOSCHEN AR. Evolution of inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis [J]. Hepatology, 2010, 52(5): 1836-1846.
- [6] SMITH BW, ADAMS LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment [J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(8): 456-465.
- [7] JOHNSON ANDREW MF, OLEFSKY JM. The origins and

drivers of insulin resistance [J]. Cell, 2013, 152(4): 673-684.

- [8] 丁晓东, 范建高. 非酒精性肝脂肪变性和脂肪性肝炎的发生机制 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2009, 14(4): 237-243.
- [9] 何道同, 王兵, 陈瑒明. 疏肝健脾: 脂肪肝中医治疗的基础 [J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(5): 651-652.
- [10] 吴深涛, 论浊毒与糖尿病糖毒性和脂毒性的相关性 [J]. 中医杂志, 2004, 45(9): 647-649.
- [11] 黄帝内经素问 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 95.
- [12] 吴深涛. 内毒辨释 [J]. 上海中医药杂志, 2014, 28(2): 4-7.
- [13] 吴深涛. 糖尿病病机的启变要素: 浊毒 [J]. 上海中医药大学学报, 2006, 18(1): 24-26.
- [14] MARSHALL JC. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses [J]. Can J Physiol Pharmacol, 1998, 76(5): 479-484.
- [15] 许伟红, 刘梅, 吕志武, 等. 急性肝衰竭大鼠胃肠运动改变与肠神经元关系研究 [J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(1): 3-5.
- [16] 杨洁, 聂青和. 肝衰竭与肠道屏障功能障碍 [J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(1): 66-67.
- [17] 何百川, 章清华, 薛超, 等. 基于代谢组学对化浊解毒方治疗 2 型糖尿病大鼠的糖脂代谢研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1897-1900.

Staging Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease from View of Turbidity Toxin

WANG Bin¹, ZHANG Qinghua¹, CHEN Shuo², WU Shentao¹

(1. First Affiliated Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300000; 2. Graduate School of Tianjin University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Non-alcoholic fatty liver disease is caused by multi-factors, and is closely related with metabolic diseases, such as diabetes, coronary heart disease and obesity. Chinese medicine mainly treats it from the views of turbidity toxin, distention and fullness, and phlegm turbidity etc. The authors think that turbidity toxin goes through the process of non-alcoholic fatty liver disease, with different cause and pathogenesis in different stages, showing a progressive evolution course. Adopting different treating measures based on pathogenesis features in different stages, shows the thought of treating according to syndrome differentiation, in order to achieve the best treating effects.

Keywords non-alcoholic fatty liver disease; turbidity toxin; treatment by staging

(收稿日期: 2016-08-03; 修回日期: 2016-10-17)

编辑: 黄健

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951—1986 年(4 张光盘) 480 元; 1987—1994 年(1 张光盘) 260 元; 1995—2004 年(1 张光盘) 280 元; 2005—2013 年(1 张光盘) 300 元。

光盘合订本为计算机用数据光盘, 收入了同期出版的全部《中医杂志》内容, 可对所有文章进行任意字检索, 方便实用。汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社北京医海林音像书店, 邮政编码: 100700; 电话: (010) 64035632; 网址: <http://www.jtcm.net.cn>