

以活血化瘀法为核心治疗肝纤维化的思路

刘燕玲¹ 李志更² 郭 朋¹

(1. 中国中医科学院西苑医院肝病科, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091; 2. 中国中医科学院中医基础理论研究所)

[摘 要] 从中西医学的不同角度探讨以活血化瘀法为核心治疗肝纤维化的思路。认为瘀血为肝纤维化的病机关键, 治疗应以活血化瘀为主, 并介绍了方法。现代研究亦表明, 活血化瘀法能促进增生性病变的转化或吸收, 改善肝功能、改善肝纤维化指标等。认为在临床中应提倡以活血化瘀法为核心治疗肝纤维化。

[关键词] 活血化瘀; 肝纤维化; 思路

肝纤维化是指肝组织内细胞外基质 (ECM) 成分过度增生与异常沉积, 导致肝脏结构或功能异常的病理变化^[1], 是各种慢性肝病共有的病理特征, 是发展到肝硬化的必经阶段, 大量研究表明, 肝纤维化有逆转的可能。中医药在治疗肝纤维化方面有着明显的优势, 运用以活血化瘀法为核心的治疗方法治疗肝纤维化大多能取得较好的疗效。现从以下几个方面探讨以活血化瘀法为主治疗肝纤维化的思路。

1 活血化瘀法的作用

活血化瘀法具有畅通血脉、疏通经络、散瘀消结、生新止痛等功效, 主要用来治疗血瘀证。血瘀证的症状表现十分广泛, 主要有面色黧黑; 口唇爪甲紫暗; 疼痛如刺、痛处不移、痛而拒按、夜间痛甚; 肿块; 瘀斑; 头颈胸部红点赤缕; 出血色紫黑; 皮肤甲错; 妇女的经期改变; 痛经; 舌质紫暗, 或有瘀斑瘀点; 舌下络脉青紫, 其形粗长, 有结节, 分枝; 脉可见弦、涩、结代, 个别患者还会出现口渴, 但欲漱口不欲咽等症状。早在《内经》中就有“恶血”、“留血”、“血实”等说法。汉代张仲景对瘀血证也有较多论述, 创立了鳖甲煎丸、抵当汤、桃核承气汤等方剂。《备急千金要方》中载有桃仁煎治妇人产后百疾和消石汤治血瘀。《景岳全书·妇人规·血瘀》中指出: “或怒伤肝气, 逆而血留; 或忧思伤脾气, 虚而血滞”。叶天士更是有“大凡经主气, 络主血, 久病血瘀”的论述。及至清代王清任的《医林改错》则又将活血化瘀法发挥到了一个新的境界, 后世医家唐容川、张锡纯、施今墨、关幼波等对活血化瘀的方法也多有论述。

目前, 活血化瘀法治疗的病种包括了消化、呼吸、泌尿、神经、心血管、内分泌等多个系统的以微循环障碍为主要特征的多种疾病, 如冠心病、肿瘤、肝硬化、脑血管疾病等。对活血化瘀法的作用机制也研究较多, 就肝纤维化而言, 活血化瘀法能够改善肝内微循环、护肝降酶、促进肝细胞再生、软缩肝脾、控制肝纤维组织增生、降低纤维细胞活性、减轻门静脉压力等作用。

2 肝纤维化的发病机制

2.1 中医学对肝纤维化的认识

中医对肝纤维化的认识主要是基于其对人体生理病理、病因病机的整体思维模式。彭勃^[2]认为, 肝主疏泄, 主藏血, 以血为体, 这种生理特性保证了机体正常的气机升降及血的输布运行, 但在病理状态下易致肝血瘀阻而使肝病迁延难愈。在临床上肝纤维化的发生, 常因情志不舒, 肝气郁结, 或因酒食不节, 痰湿内生, 或因感受湿热、寒湿、疫疠、虫毒等, 邪去未尽, 留着肝体, 致使气滞血瘀, 痰瘀凝结, 壅塞肝络, 形成痞块。临床可见胁痛、或胁下痞满而痛、面色晦暗等症, 随着肝纤维化进一步发展, 还可出现肝脾肿大、黄疸、蛛纹赤掌等。因此, 瘀血在肝纤维化发病中起决定性的作用, 并贯穿在其发生发展的整个过程, 从瘀论治是紧扣病机关键, 从根本上延缓或逆转肝纤维化的治疗措施。肝纤维化属于中医学“胁痛”、“积聚”等范畴, 从其疾病的症状表现与发展过程来看, 均与血瘀证相关。姚希贤^[3]亦认为, 该病病机主要为湿热停滞, 迁延日久, 气机郁滞, 导致血瘀。瘀血为肝纤维化的病机关键, 治疗应以活血化瘀为主, 并认为重用丹参可获良效。

2.2 肝纤维化发病机制的现代研究

经过近 30 年的研究, 目前认为, 肝纤维化是指各种原因引起的动态创伤—愈合过程, 在这个过程中, 肝脏中的多种 ECM 成分含量不断增加。肝纤维化发生最多的原因为慢性病毒性肝炎, 其次为与酒精和肥胖相关的脂肪性肝炎、血吸虫肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病、新生儿肝病、代谢性疾病等^[4]。反复或持续的慢性肝实质炎症、坏死均可导致肝脏持续不断的纤维增生而形成肝纤维化。一般认为, 氧化应激和炎症免疫反应是肝纤维化发生的始动环节, 之后, 肝星状细胞被激活。肝星状细胞在肝纤维化的进程中具有重要的作用。目前认为, 肝星状细胞激活形成的肌成纤维样细胞是肝纤维化 ECM 的主要来源细胞。肌成纤维样细胞不仅能合成几乎所有的 ECM, 而且具有多种功能^[5], 参与肝纤维化的发生与发展。在肝纤维化形成整个过程

中,还有许多细胞因子参与。吴琳石等^[6]认为,肝纤维化时星状细胞初始活化和持续活化主要表现在肝星状细胞的表型改变上,涉及多基因、多因子的表达变化。李婧婷等^[7]认为,在肝星状细胞激活的持续阶段可发生一系列表型变化,包括增殖、收缩、纤维形成、基质降解、趋化、白细胞化学吸引、维生素 A 缺乏和细胞因子释放。李春霞等^[8]认为,肝纤维化的形成是一个多因素参与的复杂过程,肝星状细胞的激活、增殖和凋亡在肝纤维化发生、进展中发挥着重要作用。肝星状细胞活化导致细胞外基质的增加是肝纤维化形成并最终导致肝硬化、肝功能衰竭的主要原因。因此,加强对肝星状细胞激活与凋亡调控机制的研究,有助于对肝纤维化发生的本质的认识,从而能更有效地防治肝纤维化。

3 活血化癥法治疗肝纤维化的现状

以活血化癥法为主,配合其他疗法或药物治疗肝纤维化取得了很好的效果。赵素平^[9]认为,肝纤维化的病机关键是“血瘀”,多兼肝郁、湿热、痰浊、气血亏虚。从分型论治中可以清楚地看出,从疏肝活血法到益气活血法,治法虽异,但始终贯穿着活血之法,可以说活血化癥是治疗肝纤维化的基本大法,并在临床中取得了很好的疗效。喻洪伟等^[10]将患者分为两组,治疗组 100 例,予活血化癥方合甘草二胺;对照组 40 例,予甘草二胺、左旋门冬酰胺钾镁等治疗,两组疗程均为 1 个月,连续用药 2 个疗程。结果显示,治疗组疗效明显优于对照组,且对肝功能及肝纤维化等指标有明显的改善作用。认为活血化癥方合甘草二胺是治疗慢性乙型肝炎并肝纤维化较理想的药物组合。李芳等^[11]自拟活血化癥解毒方结合西药保肝综合疗法治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 30 例,并与单纯采用西药保肝综合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化进行比较。结果显示,两组治疗在综合疗效方面、改善症状方面、改善肝功能方面、改善肝纤维化指标方面差异均有显著性。张志勇^[12]用安络化纤丸观察慢乙肝肝纤维化 50 例,疗程 3 个月。结果显示,治疗组与对照组(一般护肝疗法)在肝纤维化指标的改善上差异有显著性($P < 0.01$)。

活血化癥法治疗肝纤维化的作用机制的研究也取得了可喜成果。苏全武等^[13]应用四氯化碳诱导建立大鼠实验性肝纤维化模型,连续 11 周,中药组用加味复元活血汤灌胃治疗,西药对照组以秋水仙碱灌胃治疗,空白组、模型组则给予等体积 0.85% 氯化钠液灌胃。于 11 周末检测大鼠血清总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)以及透明质酸(HA)、Ⅳ型胶原(C-Ⅳ)、层黏连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ),并观察肝组织病理形态学

改变,免疫组化方法检测肝组织 C-Ⅳ、LN、转化生长因子 β (TGF- β) 阳性表达。结果表明,加味复元活血汤组与模型组及西药组比较,肝功能 TP、Alb 明显升高,ALT、AST 明显下降,血清 HA、C-Ⅳ明显下降,肝组织匀浆 HA、LN、PCⅢ明显下降,差异均有统计学意义;肝组织病理改变明显减轻;肝组织内 C-Ⅳ、LN、TGF- β 阳性面积显著降低。认为加味复元活血汤能有效地改善肝脏微循环,具有防治实验大鼠肝纤维化,保护肝细胞,恢复肝功能的作用。陈克河等^[14]为探讨活血化癥、软坚散结之活血软肝丹防治肝纤维化的机制,将大鼠分为 4 组,其中活血散结组、秋水仙碱组及模型组以白酒灌胃制作大鼠酒精性肝损伤模型,空白对照组不造模,观察各组大鼠肿瘤坏死因子(TNF- α 和转化生长因子(TGF- β)水平。结果与空白对照组比较,模型组血清及肝组织 TNF- α 、TGF- β 水平明显升高;与模型组对照,秋水仙碱组及活血散结组血清及肝组织 TNF- α 、TGF- β 水平降低。认为大鼠肝损伤可能在于 TNF- α 、TGF- β 水平升高,加重肝纤维化形成,而活血软肝丹对肝纤维化防护作用显著。季光等^[15]为观察酒精性肝纤维化大鼠肝星状细胞(HSC)、肝细胞凋亡及清肝活血方对不同细胞凋亡的影响,将大鼠分为空白组,模型组,清肝活血低、中、高剂量组,易善复组。清肝活血组分别予相应药物灌胃,空白组和模型组以等量生理盐水代替,给药 2 周检测血清 ALT、AST、 γ GT、HE、Masson 染色观察肝脏炎症和纤维化程度。TUNEL 法检测肝细胞凋亡,TUNEL- α SMA 双标记法检测 HSC 凋亡。结果表明,清肝活血方能降低大鼠血清 ALT、AST、 γ GT 水平,减轻炎症及纤维化程度;诱导活化的 HSC 凋亡,减少肝细胞凋亡。认为清肝活血方能有效减轻大鼠肝纤维化程度,并减少酒精引起的肝细胞凋亡,诱导活化的 HSC 凋亡。曹献英等^[16]为了探讨活血化癥方药防治肝纤维化的机理,以猪血清诱发大鼠免疫性肝纤维化为模型,以肝组织细胞色素氧化酶(CCO)的活性、ALT、AST、碱性磷酸酶(ALP)、结合胆红素(BIL)和白蛋白(AIB)等的含量为观察内容,实验分正常、模型、预防和治疗 4 组。认为活血化癥方药有较显著的抗肝纤维化的作用,预防效果尤为明显。卢良威等^[17]用四氯化碳(CCl_4)诱导形成大鼠肝纤维化模型,使用活血渗湿方对该模型肝纤维化大鼠治疗 12 周,设正常对照组、模型对照组和复方鳖甲软肝片阳性对照组,用免疫组织化学法检测各组大鼠肝组织 Bcl-2、Bax 的表达情况,认为肝纤维化时 Bcl-2 和 Bax 表达加强,活血渗湿方能够促进纤维间隔中肝细胞的凋亡,促进肌成纤维细胞凋亡可能是活血渗湿方

抗肝纤维化机理之一。

4 活血化癥法治疗肝纤维化的思路探讨

4.1 活血化癥法治疗肝纤维化的运用

活血化癥法大体可以分为和血法、活血法和破血法 3 类。和血法的作用较为柔和,能够养血以和血脉,常用药物有丹参、当归、鸡血藤、生地黄等,适用于病情较轻或正气较弱的患者;活血法的作用适中,介于和血法与破血法之间,能够活血以祛瘀,常用药物有姜黄、红花、穿山甲、三七、郁金等,多适用于邪盛但正不衰的患者;破血法的作用较为峻猛,能够破血消瘀,常用药物有乳香、没药、莪术、水蛭等,多适用于正盛邪亦盛,正气耐于攻伐的体质较佳的患者。临床中也可将破血药与和血药相兼运用,以取制之以峻,行之以缓之意。

肝纤维化早期患者正气尚旺盛,以活血化癥法为主,扶正法为辅,用药要注意不要克伐正气;中期患者邪气盛但正气未衰,可攻补兼施;晚期患者正气已衰,要以扶正为主,活血化癥为辅,药量均不宜过大,要视正气情况,给予适当疗法。总之,无论何阶段都应注重正气的培护,因为人体的元气才是机体恢复及保持健康的最大原动力,活血化癥药也只有在元气的敷布和吸收下才能发挥其自身的作用。

除瘀滞的证候外,患者往往还兼有其他证候,此时则需要分清主次,诸法协同作战。即在活血化癥的方法中配以清热、化痰、祛湿、养阴、补肾、健脾等法。治疗肝纤维化时应注意多运用《神农本草经》中所提到的上品,取“无毒治病,十去其九”之意。肝脏本身为解毒的器官,尽量避免有毒之品,以免加重肝脏负担。诸法配合运用,还要多参考《内经》中“热淫于内,治以咸寒,佐以甘苦,以酸收之,以苦发之”等治疗原则,以达到清热、化湿、养阴润燥等目的。

在治疗时要充分考虑到肝脏体阴用阳的特点,注重对肝木的滋养和条达,用药忌刚宜柔,以求勿伤藏血之脏,多选用作用和缓的活血化癥药与软坚之品。肝纤维化患者的食道及胃黏膜均有不同程度的炎症和糜烂,在运用活血化癥药的同时要注意用药适度以免造成出血。其次要做到因时制宜,要适当考虑年节律、二十四节气等时间因素。同时还要因人制宜,针对老年、中年、青年的不同年龄阶段和患者自身的体质进行适当的药物加减。

4.2 活血化癥法与抗病毒的联合应用

肝纤维化可由各种原因导致,其中最常见的是乙型肝炎和丙型肝炎病毒,其所造成的慢性肝炎在长期病毒的演变中逐渐进展到肝纤维化阶段。如果单一的进行活血化癥治疗则忽略了主要的致病因素。因此,在进行抗肝纤维化的治疗中应考虑与抗病毒的联合应用。根据临床辨证施治,适时地采用活血化癥与清热解

毒的联合,活血化癥与补肾益气的联合等。

4.3 对活血化癥法治疗肝纤维化的思考

纵观活血化癥法治疗肝纤维化的现代研究,我们认为,若想对肝纤维化的治疗取得更好的效果,深化其机理研究仍是必不可少的,从细胞信号转导、抑制肝星状细胞的活化和增殖、抑制细胞外基质合成,促进细胞外基质降解等多方面进行深入的研究还有很大空间,涉及细胞凋亡、基因组学、蛋白质组学等多方面知识。研究中医药对肝纤维化的治疗机制不能仅去观测一些具有治疗意义的指标,而应该是一个与肝纤维化自身机理研究的一个互动的过程,能够起到一个发现问题,提出问题的作用。除活血化癥法外,化痰、软坚等方法也能起到一定的治疗作用,应相互对比,从而促进对肝纤维化的认识。单味活血化癥中药或其主要成分的研究也有实际价值,在研究中实现点的突破也有积极意义。此外,在中医病证结合的动物模型制作上也有待进一步提高。

总之,无论中医学的辨证论治,还是现代的科学研究均表明,采用以活血化癥为主的治疗方法治疗肝纤维化,对防止肝硬化及肝癌的发展和发生有着积极的作用,临床中应多注重参考现代的研究进展并运用多种方法配合治疗,以提高中医药的诊治水平。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(11): 1052-1056.
- [2] 彭勃. 从瘀论治肝纤维化体会[J]. 江苏中医药, 2007, 39(5): 4.
- [3] 杨倩, 冯玉彦, 蒋树林. 姚希贤瘀血论治慢性肝纤维化经验[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(3): 168-170.
- [4] 陆伦根. 慢性肝病肝纤维化进程的现今认识[J]. 诊断学理论与实践, 2005, 4(1): 9-11.
- [5] Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets[J]. J Cell Mol, 2006, 10(1): 76-99.
- [6] 吴琳石, 邱江锋, 吴志勇. 肝纤维化时星状细胞激活的分子生物学机制[J]. 肝胆胰外科杂志, 2006, 18(1): 58-60.
- [7] 李婧婷, 汪晖, 廖长秀, 等. 肝星状细胞激活的分子机制与抗肝纤维化治疗[J]. 武汉大学学报(医学版), 2007, 28(2): 256-261.
- [8] 李春霞, 戴立里. 肝星状细胞与肝纤维化研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2007, 27(2): 108-110.
- [9] 赵素平, 郑玉. 活血化癥法在治疗肝纤维化中的作用[J]. 河南中医, 2004, 24(10): 79-80.
- [10] 喻洪伟, 洪飞. 活血化癥方为主治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 100 例[J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(3): 108.

表 1 两组理论考试结果[例(%)]

组别	人数	中医诊断学			中医内科学			中医针灸学		
		不及格	及格	优良	不及格	及格	优良	不及格	及格	优良
实验组	70	3(4 %)	67(96 %)	20(29 %)	5(7 %)	65(93 %)	18(26 %)	5(7 %)	65(93 %)	19(27 %)
对照组	68	4(6 %)	64(94 %)	16(24 %)	7(10 %)	61(90 %)	13(19 %)	5(7 %)	63(93 %)	14(21 %)

表 2 两组实践技能操作考试结果[例(%)]

组别	人数	中医诊断学			中医内科学			中医针灸学		
		不及格	及格	优良	不及格	及格	优良	不及格	及格	优良
实验组	70	2(3 %)	68(97 %)	31(44 %)	2(3 %)	68(97 %)	28(40 %)	0	70(100 %)	32(46 %)
对照组	68	6(9 %)	62(91 %)	17(25 %)	8(12 %)	60(88 %)	14(21 %)	9(13 %)	59(87 %)	12(18 %)

比较, 差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表 1、表 2。

5 小结

临床教学联系理论与实际、贯穿基础与临床、承接学校与社会, 是培养合格、优秀医学人才的重要环节。传统的临床教学模式采用满堂灌的形式, 临床与教学衔接不足, 缺乏市场导向, 远不宜于培养新世纪高素质与创造性人才。中医临床教学构建SSE 模式, 教学过程中师生角色互动, 学生学习热情高涨, 兴趣浓, 对新教法支持率高, 在综合考核评定中, 新教学方法显示了很大的优势, 优良率、及格率远远大于传统的教学方法。这种教学方法对培养学生的创新能力, 提高解决问题能力, 实践操作能力及发掘教师自身创造潜能都大有裨益。

整体上来说, 教师提出问题有利于提高学生的思考与自学能力, 集体讨论可以使学生大胆的提出问题与教师和其它学生交换意见和看法, 让学生从被动的学习位置转为主动。授课时的小结与归纳让学生对本课时有一个整体框架, 对识忆知识有很大帮助。诊治演习是理论与实际相结合的契机, 也是巩固理论知识、强化记忆、锻炼操作能力的基石。

新教法培养了学生的创造思维, 即思维活跃, 善于想象, 积极创新, 对已知的领域有强烈的探求兴趣和创造欲望, 锻炼了学生的发散思维和聚合思维能力, 即能够从已有的知识和经验中, 沿着不同的路径思索, 得到大量的新颖独特的观念后, 再重新组合成新的结构, 如

此反复, 以求升华^[3]。

新教法有利于培养学生的临床思维能力。病案讨论教学法通过思考题、讨论等形式, 使学生学会了如何对病情剖析、诊断和处理, 训练了学生的临床思维能力、表达能力、综合分析能力。为将来从事临床医疗工作做下了良好的铺垫。

新教法有助于提高教师教学水平。教师在病案讨论课前, 需认真备课, 尽可能了解本学科国内外的新进展、新动向, 同时还要加强各种相关知识的学习、研究, 以更好地在病案讨论中解答学生所提出的问题, 从而提高了教师的教学和业务水平。现代高等教育, 不仅要求教师扎实地掌握本学科及相关学科的知识, 还要求教师有灵活运用知识的能力、良好的逻辑思维能力、提出问题解决问题的能力、调动学生讨论热情的能力以及令学生有序发言的组织能力等。通过SSE 教学模式的构建, 能进一步加强师资队伍建设, 提升教师整体业务水平, 为提高临床教学质量奠定坚实的基础。

参考文献

[1] 张丽娟, 龚宁波, 古同男. 病案式教学法在《生物化学》课程教学中的应用研究[J]. 西北医学教育, 2005, 13(3) : 310.
[2] 易玮. 中医诊断学教学方法探讨[J]. 中医教育, 2005, 24(3) : 35.
[3] 王增军. 深化教学改革, 培养创新型医学人才[J]. 南京医科大学学报(社会科学版), 2002, 2(1) : 69-70.

(收稿日期: 2008-03-11)

[编辑: 李 巍]

(上接第 78 页)

[11] 李芳, 张俊富. 活血化瘀解毒方治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 30 例[J]. 山东中医杂志, 2007, 26(10) : 676-677.
[12] 张志勇. 安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察[J]. 临床内科杂志, 2007, 24(10) : 702.
[13] 苏全武, 李道本, 朱佑明. 加味复元活血汤防治大鼠肝纤维化研究[J]. 中国中西医结合消化杂志. 2005, 13(1) : 45-48.
[14] 陈克河, 王热闹, 李士坤. 活血软肝丹对酒精性肝纤维化大鼠 TNF- α 及 TGF- β 的影响[J]. 中国中医急症, 2004, 13(12) : 829-830.

[15] 季光, 王磊, 柳涛. 酒精性肝纤维化大鼠肝星状细胞及肝细胞凋亡和清肝活血方调控机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(5) : 421-425.
[16] 曹献英, 贾长恩, 于世瀛, 等. 活血化瘀方药治疗大鼠肝纤维化的组织化学和血清学实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 1998, 21(2) : 35-72.
[17] 卢良威, 陈群伟, 蔡卫民, 等. 肝纤维化大鼠 Bcl-2、Bax 的表达及活血渗湿方对其的作用[J]. 浙江中医学院学报, 2003, 27(2) : 51-53.

(收稿日期: 2008-06-05)

[编辑: 李 巍]