

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.17.006

思路与方法

从肾虚论治慢性乙型肝炎病毒感染

万凌峰, 薛博瑜, 赵红兵*

(南京中医药大学附属医院, 江苏省南京市汉中路 155 号, 210029)

摘要 对从肾虚论治慢性乙型肝炎病毒感染相关疾病的理论基础、临床特点、医疗实践进行讨论、分析和总结。认为从肾虚论治慢性乙型肝炎病毒感染相关疾病已经形成系统的理论体系, 丰富了现代中医肝病治疗学。其临床应用主要有补肾益精法、滋补肾阴法、温补肾阳法。在临床应用中主要应注意以辨证论治为基础, 结合患者年龄、性别、地域、季节、病程等因素, 灵活运用补肾法。在治疗过程中应牢记湿热疫毒这一基本病理特点, 把握好扶正与祛邪的关系。补肾方中宜配伍清热利湿、健脾助运之品, 且补肾药物多滋腻、温燥, 补肾时宜顾护脾胃, 加用健脾和胃、消食助运之品。

关键词 肾虚证; 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染的疾病谱主要包括慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化、携带者和隐匿性慢性乙型肝炎^[1]。中医学主要将其归于“胁痛”“疫毒”“肝瘟”“积聚”“膨胀”“黄疸”等范畴。本文参考近 20 年关于从肾虚论治乙型肝炎的文献, 结合临床体会, 对从肾虚论治慢性 HBV 感染的理论和实践做以下讨论。

1 肾虚证与慢性 HBV 感染

HBV 感染时的年龄是影响疾病慢性化的最主要因素, 在围产期和婴幼儿时期感染 HBV 者, 分别有 90% 和 25% ~ 30% 的机会发展成慢性感染状态; 而 5 岁以后感染者仅有 5% ~ 10% 发展为慢性感染^[2]。因小儿肾气未充, 母婴传播或自幼感染, 病毒伏藏体内, 更乘小儿脾肾之虚, 正气无力抵抗邪毒, HBV 难以尽除, 日久更伤正气, 而生胁痛、黄疸、膨胀、癥积等病证。王灵台认为其与温病学“温病邪伏少阴, 随气而动, 流于诸经”的肾虚邪伏理论一致, 认为肾虚邪伏是慢性 HBV 感染轻度炎症及免疫耐受的基本病机^[3]。乙型肝炎的病因病机相关因素中肾虚占 18.6%^[4]。慢性肝炎缠绵难愈, 肝脾受损, 正气亏虚往往及肾, 加之湿热瘀毒日久伤肾, 或因医家过用苦寒、香燥、

渗利之品, 耗伤阴血, 正气更损, 故在本病后期常可出现肾虚之证。肝藏血, 肾藏精, 肝肾同源, 肝阴不足, 可导致肾阴亏虚, 出现腰膝酸软、乏力、潮热盗汗、头昏耳鸣等; 脾为后天之本, 肾中精气有赖于水谷精微的充养, 脾阳久虚, 进而可损及肾阳, 而见腰酸膝软、畏寒肢冷、小便清长、大便溏泻、阳痿或月经不调、闭经等; 在肝脾肾三脏俱虚的情况下, 肝失疏泄, 脾失健运, 肾失蒸化, 由气滞血瘀发展成痰瘀交阻, 湿阻水停, 而成癥积、膨胀等证。

2 慢性 HBV 感染患者肾虚证特点

通过对 3000 例慢性 HBV 携带者的证型研究发现, 肾虚型占 31.90%, 其中肾阳虚、肾阴虚、肾气虚和肾精不足型分别为 9.45%、9.38%、12.30%、0.08%^[5]。临床发现, 许多 HBV 携带者具有肾虚的症状, 如乏力、易疲劳、头晕、耳鸣、腰膝酸软、畏寒、大便稀、遗精、阳痿或月经失调等, 舌苔薄白、舌质淡胖、边有齿印, 脉细滑。通过对慢性 HBV 感染免疫不全患者 200 例中医证型调查发现, 其肝肾阴虚证者占 18%^[6]。一项研究调查了泸州、咸阳、武汉肝肾阴虚证慢性乙型肝炎患者 150 例, 发现肝肾阴虚证患者男性多于女性, 多出现在发病后 5 ~ 10 年^[7]。另有研究分析了乙型肝炎肝硬化的主要中医证候分型, 结果显示肾虚证是仅次于湿热证的第二证候, 主要表现为腰膝酸

基金项目: 国家中医药管理局项目 (JDZX2012060); 江苏省“六大人才高峰”项目 (2013 - WSN - 044)

* 通讯作者: jssz_zhb@163.com

软、健忘、形寒肢冷^[8]。

3 肾虚证慢性 HBV 感染的现代研究

慢性乙型肝炎患者中医证型与肝组织学相关性研究发现,肝肾阴虚型炎症及纤维化程度相对较重,脾肾阳虚型相对较轻^[9]。另有研究发现,脾肾阳虚、肝肾阴虚慢性乙型肝炎患者 HBV 基因型以 C 基因型为主^[10]。研究调查脾肾阳虚型慢性乙型肝炎患者 55 例,其中 HBV 高复制 2 例,低复制 38 例,无复制 25 例,认为脾肾阳虚患者病毒多处于低复制状态^[11]。通过对慢性乙型肝炎患者脾肾阳虚证及正常健康人群的血浆全蛋白进行比较蛋白质组学分析,获得载脂蛋白 C2、玻连蛋白、结合珠蛋白、甲状腺素结合蛋白、载脂蛋白 A2、血清淀粉蛋白 P、视黄醇结合蛋白 7 种蛋白质,其中慢性乙型肝炎脾肾阳虚证患者载脂蛋白 C2 蛋白点表达量有所升高,其余 6 个差异蛋白点明显下调^[12]。研究发现,肝肾阴虚、脾肾阳虚型 HBV 携带者 CD3⁺、CD4⁺T 细胞及 CD4⁺/CD8⁺ 值显著低于正常^[13]。通过检测慢性乙型肝炎患者血清 T 淋巴细胞亚群、白细胞介素 2 (IL-2)、白细胞介素 10、白细胞介素 12、免疫球蛋白、肿瘤坏死因子 (TNF) 及补体 C3 的水平,发现慢性乙型肝炎患者肝肾阴虚、脾肾阳虚型细胞免疫功能低下^[14]。

4 补肾法在慢性 HBV 感染治疗中的应用

4.1 补益肾精法

元气源于肾,由肾精化生,赖后天水谷精微的滋养,肾精充盛则元气足,元气足则抗病力强;肾精衰少则元气虚,抗病力弱,易受外邪所侵而致病。损其肾者,益其精,通过益肾生精的治法,使得肾精充足,元气丰厚,能抗病御毒;肾精能化血养肝,则肝体有所养,疾病能恢复。

临床研究显示,针对肾虚型 HBV 携带者应用补肾健脾颗粒 (淫羊藿 30 g, 印度叶下珠 30 g, 黄芪 15 g, 牛膝 15 g, 杜仲 15 g, 枸杞子 15 g, 菟丝子 10 g, 白术 15 g, 茯苓 15 g, 猪苓 10 g, 丹参 20 g, 三七粉 5 g, 郁金 15 g, 枳壳 15 g) 治疗 48 周后,患者乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 血清学转换率为 5.00%, 血清 HBV DNA 阴转率为 7.50%, 肝脏炎症活动分级及纤维化分期较治疗前改善^[15]。另有研究显示,加味寿胎丸 (桑寄生 30 g, 续断、菟丝子、青蒿、北柴胡各 10 g, 阿胶 5 g) 口服 3 个月可以较好地突破乙肝免疫耐受,为抗病毒治疗创造条件,其机制可能是提升机体 T 细胞免疫,促进 Th0 细胞向 Th1 细胞的分化,增加 IL-2、 γ 干扰

素水平^[16]。针对老年慢性乙型肝炎肝肾亏虚、气阴两伤的病理基础,有研究以加味三才封髓丹 (熟地黄 10 ~ 30 g, 西洋参、薏苡仁、白花蛇舌草、天冬各 10 ~ 20 g, 黄柏、砂仁各 6 ~ 12 g, 炙甘草 6 ~ 10 g, 肉苁蓉 10 ~ 15 g, 白芍 15 ~ 30 g) 治疗,取得满意疗效^[17]。乙型肝炎相关性肾小球肾炎的病机关键是脾肾不足、湿热内蕴,以健脾益肾汤 (黄芪、枸杞子、党参、丹参各 20 g, 白术、仙茅、菟丝子、淫羊藿、女贞子、当归各 15 g, 大枣、虎杖、薏苡仁各 30 g) 治疗总有效率达 93.8%^[18]。

4.2 滋补肾阴法

肝藏血,肾藏精,精血相互转化滋生,共荣共亏。《临证指南医案》云“肝为风木之脏,因有相火内寄,体阴而用阳,其性刚,主动主升,主赖肾水以涵养,血液以濡之,……则刚劲之质得为柔和之体,遂其条达畅茂之性。”滋补肾阴,滋水涵木,肝木得养,肝体得用,气血条畅,则湿热疫毒之邪易于外驱,肝病易愈。

有研究以滋肾生肝饮加味 (当归 10 g, 生地黄 15 g, 牡丹皮 10 g, 山萸肉 12 g, 茯苓 12 g, 山药 15 g, 泽泻 10 g, 北柴胡 10 g, 当归 10 g, 白术 10 g, 甘草 6 g, 五味子 10 g, 蒲公英 15 g, 金银花 15 g) 治疗 60 例肝肾阴虚型慢性乙型肝炎患者,6 个月后乙肝表面抗原 (HBsAg) 转阴率 1.7%, HBeAg 转阴率 30%, 乙肝 e 抗体转阴率 14.7%, HBV DNA 转阴率 44.4%^[19]。

临床所见肾阴亏虚证常兼见血瘀、湿热、痰凝等,常须在滋补肾阴的基础上辨证配伍。有研究分别以补肾方 (女贞子、墨旱莲、淫羊藿、猫人参、猫爪草等) 治疗肝肾阴虚兼湿热未尽型慢性乙型肝炎^[20],以一贯煎加味 (沙参 15 g, 生地黄 10 g, 郁金 10 g, 当归 9 g, 丹参 15 g, 赤芍 15 g, 白芍 10 g, 地龙 10 g, 川楝子 10 g, 何首乌 20 g, 枸杞子 10 g, 甘草 5 g) 治疗肝肾阴虚、瘀血阻络型慢性乙型肝炎^[21],以软肝煎 (炙鳖甲、女贞子、郁金、水红花子、三七粉、半边莲、丹参等) 治疗 31 例肝肾阴虚、痰瘀阻络型慢性乙型肝炎患者^[22],均显示满意疗效。刘渡舟主张以具有滋阴清热、软坚消痞功效的柴胡鳖甲汤治疗慢性乙型肝炎肝肾阴虚、气血凝滞证^[23]。张国泰则认为乙型肝炎进入早期肝硬化阶段当滋补肝肾、化瘀软坚,方选一贯煎、滋水清肝饮化裁^[24]。中成药治疗慢性乙型肝炎肝肾阴虚型患者,有乌杞乙肝颗粒 (何首乌、枸杞子、麦冬、当归、白芍、黄精、白术等)^[25]、乙肝康胶囊 (生地黄、白芍、鳖甲、冬虫夏草、

黄芪、柴胡、黄精、紫草等)^[24]的报道。

4.3 温补肾阳法

温补肾阳, 命门火旺, 自能蒸化阴液, 荣养五脏, 病可向愈。肾为先天之本, 脾为后天之本, 脾之健运、化生精微必须借助于肾阳的温煦, 故有“脾阳根于肾阳”之说。肾中精气充盛, 命门火旺, 脾土得以温煦则脾阳振奋, 温肾以实脾, 此乃“益火补土”之义。

有研究以鹿角霜为主药, 配合龟甲或鳖甲, 制成鹿角阴阳离合丹, 可用于 HBV 携带者^[25]。另有研究显示, 健脾益肾中药汤剂(巴戟天、淫羊藿、女贞子、黄芪、桑寄生、蚕砂、山豆根、野菊花、白花蛇舌草等)可显著改善慢性乙型肝炎病毒携带者临床症状免疫学指标^[26]。慢性乙型肝炎炎症活动期运用温补肾阳法则常须配伍清热利湿之品, 可明显增强慢性乙型肝炎患者 Th1 型细胞因子的表达, 降低 Th2 型细胞因子的表达, 促进 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞的表达, 抑制慢性 HBV DNA 复制^[27], 可能通过减轻 TNF 的细胞毒作用及提高补体调理素水平, 减少内毒素产生, 从而发挥减轻肝细胞损伤的作用^[28]。

5 小结

补肾法治疗 HBV 感染相关疾病临床实践中应注意以下几点: 1) 辨证论治为基础, 因时因地因人而宜。中医的核心是辨证论治, 补肾法治疗 HBV 感染的运用必须以患者存在肾虚证为基础。此外, 一年有春、夏、秋、冬之别, 脏腑有春生夏长、秋收、冬藏之异, 各地有寒、热、燥、湿之分, 人有男、女、老、幼之别, 补肾法的运用应该考虑到季节、地区、人群的差异。一般来讲, 秋冬季节相对适宜补肾治疗; 沿海、湿热偏重地区宜平补阴阳, 内地、干燥寒冷地区可适当加强补肾治疗的力度, 适时温补肾阳; 老人、未成年人、围绝经期妇女宜补益肾精、平调阴阳; 患者在湿热证较为明显的阶段不宜补肾, 待湿热大部消除后才考虑补肾法; 结合现代医学检查结果, 细胞免疫、体液免疫功能指标低下是补肾法的较好适应症。2) 深刻认识 HBV 携带者、慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化的疾病特点及其与肾虚的相关性, 严格把握适应症。HBV 携带者肾虚、病毒是主要矛盾, 乙型肝炎肝硬化肾虚、瘀滞是主要矛盾, 二者湿、热均表现不甚, 合理运用补肾法常能收良效; 慢性活动性乙型肝炎阶段则是湿、热、瘀、毒互结为主, 肾虚

为次, 治疗应以清热利湿、化瘀解毒为主法, 适当配伍补肾药物。3) 把握疗程。补肾法疗程一般 3~6 个月, 未成年人、老人可以适当延长, 未成年人可在快速生长发育期(14~18 岁)连续服用, 老年人疗程可达数年, 但应根据患者的病情变化进行药物的调整, 治疗过程中出现外感、发热、腹痛、腹泻、出血、神智改变等情况应及时停药, 对症处理。补肾方与行气健脾方、清热利湿方交替使用效果较好, 将补肾法融入冬令肝病膏方的临床实践中常能收佳效。4) 善于配伍。湿热疫毒之邪留于肝脏贯穿慢性 HBV 感染相关疾病的始终, 因此, 在治疗过程中应牢记湿热疫毒这一基本病理特点, 把握好扶正与祛邪的关系。补肾方中宜配伍清热利湿、健脾助运之品; 肾虚患者常伴脾虚、肝虚等症状, 补肾方中适当配伍补脾益肝之品; 善于运用阴中求阳、阳中求阴理论进行配伍; 补肾药物多滋腻、温燥, 补肾时宜顾护脾胃, 加用健脾和胃、消食助运之品。5) 中西医结合运用补肾法疗效更佳。随着干扰素及核苷类似物等抗 HBV 药物的广泛运用, 长期有效抑制 HBV 复制已经不再困难, 病毒长期被抑制, 湿热毒的因素逐渐减轻, 正虚(肾虚)逐渐成为主要矛盾, 在此基础上合理运用补肾法对于杀灭 HBV, 实现 HBsAg、HBeAg 的转阴/血清转换具有现实意义。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版) [J]. 肝脏, 2011, 16(1): 2-16.
- [2] Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, et al. Viral hepatitis B [J]. Lancet, 2003, 362(9401): 2089-2094.
- [3] 李保良, 高月求. 王灵台从肾虚邪伏论治轻度慢性乙肝经验 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(10): 1964-1965.
- [4] 王常松. 基于文献研究的乙型肝炎病因病机及证治规律探析 [J]. 河南中医学院学报, 2009, 24(12): 100-102.
- [5] 邢宇锋, 张晓晖, 陈英杰, 等. 慢性乙肝病毒携带者中医证候分布规律调查及病机探讨 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(4): 196-199.
- [6] 杨丽莎, 范剑薇, 梁志清, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染者不同免疫状态的中医证候特点 [J]. 中医杂志, 2013, 54(13): 1135-1137.
- [7] 赵庆, 王敏, 王倩, 等. 不同地域慢性乙肝肝肾阴虚证性别、病程分布规律探讨 [J]. 内蒙古中医药, 2010, 29(6): 70-71.
- [8] 郑保平, 陶夏平, 姚乃礼, 等. 基于因子分析的乙肝肝硬化证候特点研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(11): 2136-2138.

- [9] 吴丽, 张如棉, 陈国良. 辨病与辨证相结合治疗慢性乙型肝炎的组织学基础 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(4): 201-203.
- [10] 许剑, 何鲜平, 吴孟晋. 慢性乙型肝炎患者 HBV 基因型与中医辨证分型的相关性 [J]. 四川中医, 2011, 29(1): 17-18.
- [11] 杜卫星, 叶青, 叶峥嵘. 慢性乙肝中医证型与病毒复制关系的回顾性研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2008, 32(2): 179-180.
- [12] 刘友平, 刘鹏, 汪静, 等. 慢性乙肝脾肾阳虚证血浆蛋白组学分析 [J]. 泸州医学院学报, 2011, 34(5): 573-577.
- [13] 周晓玲, 殷小兰, 周道红. HBV 慢性携带者中医证型与 T 细胞亚群的关系研究 [J]. 华夏医学, 2010, 23(4): 378-380.
- [14] 王振常, 毛德文, 黄彬, 等. 慢性乙型肝炎免疫状态与中医证型的相关性研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(7): 1058-1059.
- [15] 唐翠兰, 袁菁菁, 毛桂红, 等. 补肾健脾颗粒对肾虚型慢性 HBV 携带者 HBeAg、HBV DNA 和肝组织学的影响 [J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(4): 375-378.
- [16] 黄峰, 刘凤莉, 寇小妮, 等. 加味寿胎胶囊对乙肝免疫耐受患者血清 IL-2、IFN- γ 的影响 [J]. 陕西中医学院学报, 2011, 34(5): 49-50.
- [17] 陈世钧, 万廷信. 加味三才封髓丹治疗老年慢性乙型肝炎 58 例 [J]. 新中医, 1995, 27(3): 48-49.
- [18] 黄钦, 钱剑英, 许祯灿. 健脾益肾汤治疗乙肝肾 33 例临床观察 [J]. 海峡药学, 1995, 7(4): 44-45.
- [19] 葛香芹. 滋肾生肝饮加味治疗肝肾阴虚型慢性乙肝的临床研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(4): 88-89.
- [20] 李曼, 姚嫣, 高月求. 补肾方对慢性乙型肝炎 T 淋巴细胞免疫效应分子表达的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(5): 266-268.
- [21] 李秀惠. 一贯煎加味治疗肝肾阴虚、瘀血阻络型慢性乙肝临床观察 [J]. 北京中医, 1996, 15(4): 22-24.
- [22] 付修文. 肝肾相关与慢性肝病 [J]. 北京中医, 1995, 14(2): 48-50.
- [23] 闰军堂, 刘晓倩, 赵宇明, 等. 刘渡舟教授论治乙型肝炎“四期、八大关系” [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(10): 2174-2177.
- [24] 李超贤, 李生雪. 张国泰教授治疗慢性病毒性乙型肝炎临证经验撷菁 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(9): 171-172.
- [25] 刘红虹. 乌杞乙肝颗粒治疗肝肾阴虚型慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 实用中医内科杂志, 2005, 19(5): 444-445.
- [26] 周宜强, 张书文, 裴晓华, 等. 滋补肝肾法对慢性乙型肝炎肝功能指标的影响 [J]. 中医杂志, 1997, 38(7): 416-417.
- [27] 朱树宽. 鹿角霜治疗乙型肝炎病毒携带者 [J]. 中医杂志, 2003, 44(5): 332.
- [28] 施伯安, 崔丽安, 邵凤珍. 健脾益肾法治疗慢性乙肝病毒携带者 100 例 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(1): 45-46.
- [29] 高月求, 孙学华, 章晓鹰, 等. 补肾方对慢性乙型肝炎 T 细胞亚群及其功能的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(5): 408-411.
- [30] 卓蕴慧, 陈建杰, 王灵台, 等. 补肾颗粒对慢性乙型肝炎患者 TNF- α 、IL-6 等细胞因子的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(11): 4-5.

Treating Chronic Infection of Hepatitis B Virus from Kidney Deficiency

WAN Lingfeng, XUE Boyu, ZHAO Hongbing

(Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing City, Jiangsu Province, 210029)

ABSTRACT This paper discussed, analyzed and summarized theoretical basis, clinical characteristics and medical practice of treating related diseases of chronic infection of hepatitis B virus from kidney deficiency. Systematic theoretical system has formed about treating related diseases of chronic infection of hepatitis B virus from kidney deficiency, which enriches modern Chinese Medicine therapeutics of liver diseases. Clinical applications mainly include tonifying kidney essence method, nourishing kidney Yin method and warmly invigorating kidney Yang method. Pay attention to the basis of treatment based on syndrome differentiation in clinical. Apply reinforcing kidney method flexibly according to patients' age, gender, region, season, course of disease, etc. Keep the basic pathological character of damp-heat epidemic toxin in mind during treatment. Balance promoting the body resistance and eliminating pathogenic factors. As Chinese herbs of reinforcing kidney are mostly nourishing, and warm drying in reinforcing kidney prescription, spleen and stomach should be protected as well. Thus, physicians should add Chinese herbs of clearing heat, removing dampness, invigorating and activating spleen, regulating stomach and promoting digestion.

Keywords kidney deficiency syndrome; hepatitis B virus; hepatitis B

(收稿日期: 2014-08-22; 修回日期: 2015-05-20)

编辑: 焦爽