

## · 思路与方法 ·

# 中医论治肝豆状核变性的思路与方法

王殿华 陈金亮

(河北医科大学附属以岭医院, 河北省石家庄市桥西区新石北路 385 号, 050091)

**[摘要]** 探讨中医论治肝豆状核变性的思路与方法, 认为该病病因乃是脏腑功能失调, 铜浊代谢排出障碍, 蓄积体内致病的一种毒邪为患, 病机特点为肝胆郁结、铜浊蓄积、毒邪滞络而发病。治疗应采取辨病机治疗, 疏肝利胆, 通利二便, 活血通络, 降浊排毒。据此思路研制的柴黄肝豆散治疗本病, 收到满意的治疗效果, 且血清铜、铜蓝蛋白和血清氧化酶治疗后均有不同程度的改善, 推测机理中药柴黄肝豆散, 有可能扭转肝豆状核变性患者体内的铜代谢机制, 使之渐趋于正常。

**[关键词]** 肝豆状核变性; 中医病因病机; 治疗方法; 研究思路

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 又称 Wilson 病 (Wilson disease, WD), 是铜代谢障碍导致脑基底节变性和肝功能损害的常染色体隐性遗传病。主要病理改变是肝豆状核变性及肝硬化, 临床表现为进行性加重的锥体外系症状、角膜色素环、肝硬化、精神症状及肾功能损害等。本病患病率为 0.5/10 万~3/10 万, 在我国是较多见的疑难病症之一。目前现代医学主要是采用驱铜及阻止肠道对铜的吸收与促进排铜的药物, 虽说可以改善神经系统体征或使 K-F 环消失, 但此类药物毒副作用大, 需终生服药, 且价格昂贵, 限制了临床的广泛应用。部分中医临床工作者虽然了解到本病是由于铜代谢障碍引起, 但对其病性特点认识不足, 更没有认识到本病为络脉之病, 临床治疗过分强调辨证治疗, 缺乏利胆排毒及通络方药的运用, 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、虫类含铜高的药物治疗, 反而使病情加重。因此, 有必要对于本病的病因病机及治法重新加以审视。

### 1 中医论治肝豆核变性现状

#### 1.1 病因病机

据临床症状, 中医学将本病分别归属于“身摇振”、“强直”、“颤振”、“癫狂”、“黄疸”、“癰疽积聚”、“臌胀”等病证范畴。中医学对本病迄今尚未取得完全一致的认识, 但其病因病机多认为是肝肾阴虚, 铜毒内聚, 湿热蕴结, 痰瘀阻滞等, 病位在肝肾。如杨任民等<sup>[1,2]</sup>指出铜毒内聚、肝胆湿热为主要病机。杨文明等<sup>[3]</sup>总结本病临床前期或早期多以肝肾不足、气血亏虚为主, 而临床期多见湿热蕴结之证, 早期多虚, 中后期多实, 虚实夹杂, 这与一般疾病所表现出的早期多实, 中

后期多虚的特点明显有别。我们认为, 本病为常染色体隐性遗传, 患者之疾禀受于父母, 遗传缺陷明显, 说明先天不足, 肾中精气素亏。阴不敛阳, 虚风内动或肝失条达, 情志失畅, 或升发太过, 津液不布, 血运不畅, 胆汁不泌, 铜毒不泄, 以致铜毒、湿热、瘀血、痰浊内蕴上冲, 变生诸证。因此本病的主要病位在肝肾。

#### 1.2 辨证思路和方法

众多学者对本病仍然坚持以辨证论治为主体的临床研究方向。由于的病因病机认识的侧重不同, 在证类划分及治则确立上亦各有发挥。现择其要者介绍如下: ①主张从肝风论治: 主张从肝风论治的医家较多。如于鸿钧<sup>[4]</sup>认为, 本病皆因肝肾阴虚, 肝失所养, 木失条达, 虚风内动所致, 故主张治宜滋养肝肾、镇肝熄风; ②主张从火邪论治: 杨任民等<sup>[1,2]</sup>认为, 本病以神经精神症状和肝脏症状为主要临床表现, 因铜毒内聚、肝胆湿热内蕴所致, 强调从火邪论治, 治宜苦泄清热, 利胆除湿; ③主张治胃热内风: 林功铮<sup>[5]</sup>认为, 本病证属胃中有热, 肝风内动, 宜从清热益阴着手; ④主张攻补兼施: 曹更生等<sup>[6]</sup>认为, 本病系肝肾阴虚为本, 同时出现痰浊内郁阻滞筋脉而致气血运行失畅, 经络失和, 治宜祛风化痰通络, 合以健脾益肾燥湿。所用方药因其辨证思路而定, 但均因未抓住本病的真正病因病机所在, 给治疗本病造成了很大的局限性。

另有学者曾根据本病多表现为肢体颤振、手足蠕动、步履不正、言语含糊等风动症状, 并据《内经》“诸风掉眩, 皆属于肝”, 认为“肝风内动”是基本的病因病机, 如谌宁生<sup>[7]</sup>认为, “WD 的病因病机虽以先天不足、肝阴亏损、肝风内动为主要关键, 但风、火、痰、湿作祟, 与肝胆、脾胃及心肾功能失调, 可互为因果, 导致病证复杂多变, 亦为本病重要特点”针对此病机认识, 采用平肝熄风等法, 予以一些平肝熄风药如虫类药 (僵蚕、蜈

蚣、全蝎、地龙)、贝壳类药(龟甲、鳖甲、珍珠母)及软体动物类(牡蛎)治之,据报道也能收效,但临床实不可效法,因此类药物含铜较高,故不宜于本病的治疗。

## 2 病因病机理论思考

### 2.1 铜浊蓄积体内变为毒邪为患是其病因

肝豆核变性究其病因,应参考西医病之诊断来认识此病,该病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/d,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  $\beta$  羟化酶等。HLD 患者负责铜转运的 p 型 ATP 酶在 HLD 患者中有缺陷,它继于发 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,铜被释放进入血液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、系统等,进而产生铜中毒的一系列症状。因此,肝豆核变性的发生是脏腑功能失调,铜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、组织、器官,该脏腑、组织、器官即产生相应的铜中毒症状。也就是说本病病因是铜浊蓄积变为毒邪为患。

### 2.2 肝胆郁结、铜浊蓄积成毒为发病之本

铜是人体所必需的微量元素之一,食物中的铜在胃和十二指肠被吸收,正常情况下,吸收的铜主要由肝摄取。铜是许多含铜酶类的必需成分,30%~80%的铜经胆汁排入大肠中,随粪便排出,少量由尿液排出。随着对该病的病因、病理认识的日趋完善及新的疗法和药物的不断发现,本病的疗效明显改善。肝豆状核变性主要是铜代谢障碍,关于病机国内外学者有多种假说,其中对该类患者肝内溶酶体缺陷的认识相对一致,认为胆汁是铜排泄极为重要的途径,肝和胆囊直接参与了铜滞留的病理过程,铜在溶酶体内积聚过多,而从胆汁中排泄不足,导致肝内铜积聚过多,肝损害程度与胆汁排泄量有极为密切的关系,目前肝豆状核变性的真正原因尚未完全明了,但普遍认为,胆汁排铜障碍可能是肝豆状核变性的基本病因。

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,有利于胆汁生成和排泄,胆道无郁阻之患,胆汁排泄正常。肝豆状核变性初因肝之气机不畅,疏泄不及,胆汁生成和排泄障

碍,致使铜浊积瘀于肝;故而又使肝之疏泄失常进一步加重,肝胆郁结,胆汁生成和排泄障碍越加严重,铜浊更加蓄积于体内成为毒邪。加之肝郁及脾,可致脾运失健,升降失常,清浊相混,铜浊在肠道吸收增加,不能随粪便排出,致使铜浊毒邪越加蓄积;又因肝胆郁结,气机不利,气不行血,可致血的运行受到阻滞,铜浊毒邪更加瘀积不能排出,蓄积之甚中毒为患。关于本病为毒邪致病,在《肝豆状核变性从毒邪论治探讨》<sup>[8]</sup>一文中已详细论述,此不再赘述。

### 2.3 毒邪滞络为最终病理机制

肝豆状核变性在体内铜浊蓄积的过程是,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、肾之络。铜排出障碍,蓄积于体内成为毒邪,毒邪滞于络脉而病,铜浊毒邪病久,毒邪以血为载体,病邪入深,沉着瘀积于脏腑之络(肝络、脑络、肾络等)而发病。其络脉之病演变大致过程为:初期可引起络毒蕴结,络脉瘀阻,最终导致络脉损伤。

肝豆状核变性其病变广泛,症状多端,但病机要点在于铜浊毒邪蓄积络脉为病;病机特点为肝胆郁结、铜浊蓄积,毒邪滞络而发病。

## 3 治疗方法探讨

肝豆状核变性是辨证论治还是应该辨病机治疗?应用辨证论治对本病治疗有其局限性,纵观中医药治疗肝豆状核变性文献资料,就其辨证类型来说,有的分为 3 个类型、有的分为 4 个或 5 个类型,大体常见类型为:肝肾阴虚型、肝风内动型、湿热内蕴型、火热扰心型等,分别治以滋补肝肾、平肝熄风、清热利湿、泻火除痰之法,予以相应方药治疗,虽然各家报道均有一定的疗效,但却不尽人意,疗效比较好者,大多联合应用了西药驱铜药物。由此可见,目前中医应用辨证论治该病有其局限性和不适宜性。辨证论治是中医学特色的集中体现,但辨证论治归根到底还是病机治疗,即所谓“辨证求因”、“审因论治”,辨证不能求得病因,那就要结合辨病(此病包含西医之病)寻求病因,探明机理,倘若辨证未能求因,或求出的“因”与引起本证的“因”不相符合,那么治疗就不会达到理想的效果,辨证论治实际上变成了对症治疗了。目前中医药分证型治疗肝豆状核变性之所以疗效不高,究其原因乃是临床各证型未能反映出其病因病机所在,肝豆状核变性的真正始发病因是铜浊蓄积中毒为患,临床再多证型亦均是铜浊蓄积中毒所致,铜浊蓄积为毒损伤肝肾阴血可有肝肾阴虚型;损伤脑络可有肝风内动型……。治疗上不驱铜排毒,一味滋养肝肾,平肝熄风等,则是舍本逐末、徒劳之

举,实不可取。

由此可见,本病不适宜辨证论治,应该选择病机治疗。病机一词首见于《素问·至真要大论》:“审察病机,无失气宜”,并将病机简要归纳为“病机十九条”。张介宾提出“机者,要也,变也,病变所由出也”。表明病机是指由各种致病因素作用于人体引起疾病的发生、发展与变化的机理。肝豆状核变性的病机是肝胆郁结、铜浊蓄积,毒邪滞络致肝豆状核变性而发病,相应治疗大法应为“疏肝利胆,通利二便,活血通络,降浊排毒”,本病病机特点是铜浊蓄积中毒为患,重点在“蓄积”,所以治疗重点对应应在“疏利”,疏利肝胆,疏利二便,疏利血脉,疏利可通,通利可下,下者可排,排出则安。诚如《素问·至真要大论》所谓:“必伏其所主而先其所因”。强调“毒邪”为患,治疗着眼点放在“排毒”上,疏肝利胆以排毒,通利二便以排毒,活血通络以排毒,均以排毒为要,浊铜毒邪排出,临床症状自然好转。此正是中医的审因辨机论治。所以治疗本病的思路应该是病机治疗组方,肝豆状核变性始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,蓄积体内脏腑组织而发病。因此,治疗大法首当疏肝利胆以排毒。药如柴胡、郁金、茵陈、金钱草等。再者铜浊毒邪排出障碍还由于血铜降低反而使肠道吸铜增加,而致铜浊毒邪蓄积留于体内,铜浊即为毒邪,因此,治疗当以排出为要,给其以出路。驱除毒邪的途径不外二便,即通利二便以驱铜排毒,药如大黄、泽泻、茯苓等。其次,铜浊毒邪病久毒邪以血为载体,病邪入深,沉着瘀积于脏腑之络脉,络脉瘀痹,气血不通,铜浊毒邪更不易排出,所以还要重视活血通络,血脉通利,络脉流畅有利于铜浊毒邪排出。可选鸡血藤、川芎、丹参等药组方治疗。

基于上述观点,我们选药组方——柴黄肝豆散(专科用药)治疗肝豆状核变性,取得了较好的疗效。柴黄肝豆散由柴胡、木香、青皮、茵陈、金钱草、大黄、泽泻、萆薢、鸡血藤、丹参等药组成。方中柴胡、木香、青皮等疏肝理气,肝之疏泄有常,则胆汁排泄有度;茵陈、金钱草利胆降浊排毒;大黄主于通腑泻浊,泽泻、萆薢长于通利,而萆薢又善于分清泻浊,三药合之通利二便以泻浊排毒;鸡血藤、丹参活血流畅经络以利铜浊毒邪排出。诸药合而用之,药有疏肝利胆,通腑泻浊,活血通络之效,共奏降浊驱铜排毒之用。经多年临床应用,取得明显疗效。现代药理实验证实,萆薢<sup>[9]</sup>含锌量较高既可在肠道内抑制铜离子的吸收。又促进体内铜离子的排泄。大黄<sup>[10]</sup>的主要成分番泻苷甲在肠道中被细菌分解为大黄苷,刺激肠壁促进大肠的排空运动,从而可能减少肠道对铜的吸收。茵陈<sup>[11]</sup>中主要含多种利胆有效成

分,如 6,7-二甲氧基香豆素、绿原酸、咖啡酸和羟基苯乙酮,能使胆汁分泌增加,胆汁中的固体物、胆酸、胆红素含量也增加。而茵陈中的茵陈新是强利胆成分,茵陈煎剂可降低奥狄括约肌的紧张度。金钱草利尿祛湿,煎剂促进胆汁分泌,加大利胆作用。青皮等可促进胆汁分泌,松弛胆道括约肌,有利于胆汁排出。

分析柴黄肝豆散(原方名为疏肝利胆排毒汤,现制成中成药,定名为柴黄肝豆散)治疗肝豆状核变性的临床疗效和观察指标,发现治疗后血清铜、铜蓝蛋白和血清氧化酶均有不同程度的改善<sup>[12]</sup>,推测机理可能是中药柴黄肝豆散,具有良好的疏肝利胆排毒作用,可有效地促进胆汁分泌排泄,增加排铜作用,不仅可使铜浊毒邪从二便排出体外,还有可能扭转肝豆状核变性患者体内的铜代谢运转机制,使之渐趋于正常。

目前中医对肝豆状核变性的病因病机认识尚有不足之处,辨证治疗有其片面性和局限性,有必要重新审视病因,探讨发病机制及治疗方法,舍证而取辨病机组方治疗取得了较好的疗效,临床客观指标也有所改善,值得深入研究。

#### 参考文献

- [1]杨任民,韩咏竹,任明山,等. 中药治疗肝豆状核变性 107 例疗效观察[J]. 中医杂志,1993,34(10):676-677.
- [2]杨任民. 中西医结合治疗肝豆状核变性 418 例分析[J]. 中西医结合杂志,1990,10(3):134-135.
- [3]杨文明,陈彪,鲍远程,等. 肝豆状核变性病中医临床思考[J]. 中国实验方剂学杂志,2004,10(6):66-70.
- [4]于鸿钧. 浅谈中医药治疗肝豆状核变性[J]. 新中医,1996,38(9):54.
- [5]林功铮. 中医药治愈肝豆状核变性 1 例[J]. 中医杂志,1981,22(3):33.
- [6]曹更生,魏周科. 中医治疗肝豆状核变性一例报告[J]. 陕西中医学院学报,2002,25(3):57.
- [7]湛宁生. 肝豆状核变性的中医药治疗[J]. 江西中医药,1997,28(3):21.
- [8]王殿华,陈金亮. 肝豆状核变性从毒邪论治探讨[J]. 中医杂志,2006,47(6):461-463.
- [9]松田彦彦,ほか. 生药に与金属の測定[J]. 生物学杂志,1981,34:321.
- [10]Pan JJ, Chu CJ, Chang FY, et al. The clinical experience of Chinese patients with Wilson's disease [J]. Hepatogastroenterology, 2005, 52(61):166-169.
- [11]李仪奎,姜名瑛. 中药药理学[M]. 北京:中国中医药出版社,1992:104.
- [12]王殿华,陈金亮,袁玉山. 疏肝利胆排毒汤治疗肝豆状核变性 38 例临床观察[J]. 中医杂志,2009,50(2):142-144.

(收稿日期:2009-06-15;修回日期:2009-09-24)

[编辑:黄健]