

原发性胆汁性胆管炎的中医治疗

何晓瑾^{*}, 王浩², 王磊¹, 袁芳³, 王敏¹

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏省南京市汉中路 155 号, 210029; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院; 3. 苏州市中西医结合医院)

摘要 总结原发性胆汁性胆管炎的发生与先天禀赋不足、久病耗伤正气有关, 脏腑功能失调, 肝、脾、肾亏虚为致病之本, 湿热、气滞、血瘀为标; 治疗当辨清虚实主次及肝、脾、肾脏腑病情偏重, 选药慎用苦寒, 调补宜轻灵平和、补而不滞。

关键词 原发性胆汁性胆管炎; 肝脾肾亏虚; 湿热; 血瘀

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC) 是一种慢性胆汁淤积性疾病, 病理改变主要为肝内细小胆管的进行性、非化脓性的破坏性炎症, 肝内胆汁长期淤积, 最终发展为肝硬化和肝衰竭^[1]。西医治疗 PBC 主要包括加速胆汁排泄、免疫调节、抗纤维化以及对症治疗等^[2]。临床可用于治疗 PBC 的药物品种较多, 其中熊去氧胆酸(ursodeoxy cholic acid, UDCA) 是被美国食品和药品管理局(FDA) 批准用于治疗 PBC 的首选药物, 研究表明该药能提高循环胆汁酸亲水性指数, 刺激肝细胞和胆管上皮细胞分泌, 保护肝细胞, 加速胆汁酸排泄, 并表现出广泛的抗炎和免疫调节作用^[3-4]。但目前临床仍有 30% ~ 40% 的患者对 UDCA 不应答^[5], 且其对患者伴有的疲劳乏力、皮肤瘙痒等症状无明显改善作用。此外, 奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA) 为 FDA 继 UDCA 后近 20 年首个批准的 PBC 治疗药物, 是治疗 PBC 的新型药物, 但其最常见的不良反应仍是瘙痒, 甚至部分患者因此停药, 且其疗效和安全性仍需更多长期临床研究加以验证^[6-8]。中医药对 PBC 的治疗有明显优势, 不仅能有效降低胆酶等指标, 而且可以明显缓解临床症状。现将治疗体会总结如下。

1 脏腑功能失调, 肝、脾、肾亏虚为发病基础

PBC 病程较长, 患者多身体羸弱, 临床常伴发

多种自身免疫性疾病。其发病与先天禀赋不足、久病耗伤正气有关, 脏腑功能失调、肝脾肾亏虚为其发病基础, 后因外感湿热、劳倦过度、饮食不节或情志失调等诱发终致本病发生。

禀赋不足或久病正虚致脏腑气血阴阳失调、肝脾肾亏虚为 PBC 的发病基础。肝主疏泄, 肝病则疏泄不利, 加之因情绪波动而加重, 致肝胆络脉受阻, 而致胆络失和, 胆汁不循常道外溢, 上注眼目见目黄; 泛溢肌肤见身黄、皮肤瘙痒; 下注膀胱则见小便黄; 肝气郁滞, 不通则痛, 故可见胁部胀痛; 气滞血瘀, 壅塞不通则致癥积。脾主运化, 脾病则运化失健, 又易受外感之湿热或过食肥甘、醇酒厚味、辛辣刺激等因素影响, 而内生湿热, 土壅木郁, 蕴结肝胆, 进一步加重上述症状; 脾主四末, 脾虚不能濡养四肢, 则见全身乏力倦怠。肝藏血、肾藏精, 平素肝肾不足, 精亏血少, 又常因劳欲等因素加重, 致肝胆络脉失养, 不荣则痛, 而见胁部隐隐作痛; 肝主筋、肾主骨, 肝肾精血亏虚, 筋骨失于濡养, 故见腰膝酸软、关节筋骨疼痛等症状。由此可见, 肝脾肾亏虚、脏腑功能失调为致病之本, 湿热、气滞、血瘀为其标。

2 治当辨清虚实主次、病变脏腑

PBC 临床治疗当辨清虚实主次, 虚者当分清病变脏腑病情之偏胜, 实者当区分湿热、气滞、血瘀。具体而言, 对肝脾肾亏虚、气血不足之象明显, 正虚为主, 邪实不著者, 治以健脾柔肝益肾为法。其中病变脏腑主要在脾, 以脾虚失健、湿阻胆络为主者, 当健脾助运以化湿, 方选参苓白术散或

基金项目: 江苏省“333 高层次人才培养工程”项目; 江苏省高层次卫生人才“六个一”工程建设项目(LGY2016014); 第三批江苏省中医临床优秀人才研修项目

* 通讯作者: xomaestro@163.com

平胃散加减,药用太子参、黄芪、白术、茯苓、芡实、薏苡仁、山药、陈皮、苍术、厚朴等;若病变脏腑主要在肝肾,以肝肾亏虚、精血不足为主,当予养血柔肝、滋补肾阴为治,以使肝胆络脉通畅,诸邪有出路,方选一贯煎加减,药选女贞子、白芍、枸杞子、生地黄、麦冬、北沙参、五味子、当归等。而对以邪实为主者,当以清热化湿、行气和络、活血化瘀为治,邪祛正安,以利病情好转。其中肝胆湿热者,宜清热利湿、清肝泻火,多选茵陈、大黄、黄芩、栀子、金钱草等;湿困中焦者,宜化湿和胃,多选苍术、厚朴、豆蔻、砂仁等;肝气郁滞者,宜疏肝理气、行气和络,多选柴胡、木香、青皮、香附、郁金、枳壳等;瘀阻胆络者,宜化瘀通络,多选赤芍、路路通、丹参、片姜黄、三七等。

3 慎用苦寒,随症加减

PBC 的临床表现虽与病毒性肝炎相似,但其病因不同于病毒性肝炎以外感湿热毒邪为主,故不可过用清热解毒苦寒之品。且苦寒药物多败胃,本病患者多见肝脾失调、湿困中焦而致的胃脘不适、大便不调等症状,过用苦寒可加重病情。同时本病运用扶正法亦需避免蛮补而致碍脾失运、邪恋正虚,所以选药宜轻灵平和、补而不滞。

此外,临证用药不可拘泥,需随症变化。若见畏寒肢冷,腰膝少腹冷痛者,加炮附片、干姜等;胁下包块坚硬刺痛者,加鳖甲、三棱、莪术、桃仁等;黄疸明显者,可加大清热利湿退黄药的用量,不必拘于“慎用苦寒”;后期腹水严重者,可加用甘寒淡渗之品,如楮实子、泽兰、路路通等。

4 病案举例

患者,女,70岁,2015年7月16日初诊。主诉:乏力,肝功能指标异常3年。服用甘草酸二铵、水飞蓟素及UDCA等药物治疗效果不理想。查ANA抗体谱:抗Ro-52(+),抗着丝点抗体(+);AMA2型(+).肝功能指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT)52U/L,门冬氨酸氨基转移酶(AST)30U/L, γ -谷氨酰转移酶(γ -GT)215U/L,碱性磷酸酶(ALP)267U/L,总胆红素(TBil)31.2 μ mol/L,直接胆红素(DB)14.8 μ mol/L;上腹部核磁共振检查未见明显异常。刻诊:全身乏力明显,皮肤瘙痒,大便黏滞不爽、日行三四次,便前腹痛,胃纳较差,小便黄,无胁部胀痛,无身目发黄,舌质暗紫、苔腻淡黄,脉弦细。西医诊断:原发性胆汁性胆管炎;中医诊断:虚劳;辨证:脾

虚肝郁,土壅木郁,湿热瘀滞,胆络失和;治则:健脾益气,疏肝行气,清利湿热,利胆通络。处方:太子参15g,茯苓15g,白术10g,白芍10g,枳壳10g,陈皮6g,黄连3g,山药30g,片姜黄10g,金钱草15g,黄芩10g,茵陈30g,赤芍10g,北柴胡6g,土茯苓30g,炙甘草6g。60剂,每日1剂,水煎分2次口服。

2015年9月16日二诊:乏力明显减轻,皮肤瘙痒消失,大便转畅、质溏,胃纳转调,小便色正常,舌苔白稍腻。复查肝功能:ALT30U/L,AST25U/L, γ -GT150U/L,ALP116U/L,TBil28 μ mol/L,DB12.8U/L。原方加砂仁3g、炒薏苡仁15g,14剂,每日1剂,水煎分2次口服。

2015年9月28日三诊:药后大便正常、日行一二次,无其他不适,舌苔薄白。效不更方,继服10剂后至2015年10月8日复查肝功能:ALT16U/L,AST22U/L,ALP79U/L, γ -GT96U/L,TBil28 μ mol/L,DB10.6 μ mol/L。2016年4月复查肝功能指标均在正常范围内。

按:该患者病程较长,症见全身乏力明显,皮肤瘙痒,大便黏滞不爽、日行三四次,便前腹痛,胃纳较差,小便黄,无胁部胀痛,无身目发黄,结合舌脉辨证当属脾虚肝郁,湿热瘀滞,胆络失和。患者全身乏力明显,故以太子参、茯苓、白术、山药、炙甘草健脾益气为先;伴见皮肤瘙痒、小便黄、大便黏等湿热之象,故以茵陈、黄芩、金钱草、土茯苓、黄连清热利湿;大便不爽、便前腹痛,乃土壅木郁、气机不畅所致,予枳壳、陈皮、柴胡疏肝行气、和胃化湿;肝功能各指标明显异常,故以赤芍、片姜黄活血化瘀、利胆通络;配合白芍养血柔肝;诸药共奏健脾疏肝、清利湿热、利胆通络之功效。经过3个月的治疗后患者肝功能指标均降至正常范围。该患者于中医干预前一直服用甘草酸二铵、水飞蓟素及UDCA等药物,肝功能指标改善不明显,且伴见全身乏力、皮肤瘙痒、大便不调、尿黄等症状,严重影响生活质量,以中医思维四诊合参、辨证施治,不但肝功能各项指标改善,且临床症状亦改善明显。

参考文献

- [1] XU P, LI L, LI G, et al. Insight into the natural history of primary biliary cirrhosis: A systemic review of data from placebo-controlled clinical trials [J]. Turk J Gastroenterol, 2016, 27(4): 342-348.

(下转第87页)

地黄、龟甲胶、阿胶、秋石、天冬、麦冬、五味、茯苓、蜜丸晨服；桃仁、穿山甲、干地龙、川芎、当归、牡丹皮、红花、沙苑，香附汁丸夜服。本案因“肝阴虚症邪入血络”^[348]，更忌用辛温，恐助热生风，故说前法“杞归辛温不效，去辛用咸”。又因脉中少血最忌动血伤血，故先施补血行血、后行通络活血。同时还因白昼属“天之阳”^[21]，气血外达归走阳脏，正气起能抗邪，且阳盛能生血运血，故日间以厚味质重之品填精养血，以实脉络、助正御邪；夜晚属“天之阴”^[21]，气血内敛归走阴脏，阳消阴盛，邪滞脉络阻碍经血运行，故此时以咸寒辛润之品，以达活血通络、祛瘀生新之目的。案中忌辛散耗气，继而选地龙、穿山甲皆咸寒走血之品，善走里走阴脏入肝，能活血搜风通络。

3 辛咸并进，升降相因，攻散通络

痹门，鲍案“风湿客邪，留于经络，上下四肢流走而痛，……古称周痹”^[340]。制方：蜣螂虫、全蝎、地龙、穿山甲、露蜂房、川乌、麝香、乳香制末，以无灰酒煮黑豆汁泛丸。方以全蝎味辛、露蜂房甘平，宣散通络、攻毒散结、搜风活血行于上身；蜣螂、穿山甲、地龙咸沉破血、活血搜风攻络行于下身；川乌、麝香、乳香辛温散寒、行气走窜，使气行血行；大豆汁甘润缓急、调和药性而作丸衣。大队宣行气血，行窜全身，因体虚不耐攻伐，故以丸剂缓攻为用。本案称“周痹”，是风、寒、湿杂合而至，风为阳邪，寒湿为阴邪，导致上下身气血痹阻，久病络瘀。案中选全蝎、露蜂房、

蜣螂虫、地龙、穿山甲攻通四肢上下一身之气血，攻散留阻于络脉的邪气。

4 小结

叶天士《临证指南医案》中运用虫药的案例虽占不到一成，但其首创“络脉病说”，所提出的“虫药搜络”之法很有特色。在临证中，叶天士善施虫药，章法有度，配伍严谨。叶天士强调虫药具有“飞升走降”之性，其不单是以象比类、化物圆物的笼统说法，更反映出其对药性、病位、病机、治法的高度认识与总结。

因当今临床诊疗常有络脉病患者，其病机病候较为棘手，本文求古鉴今，通过探究叶天士医案，将其治法展开细论，以升降统纲、以性味释义、以方释法，从而执繁化简，以兹拓宽思路，提高疗效。

参考文献

- [1] 叶天士. 临证指南医案 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [2] 佚名. 黄帝内经素问 [M]. 王冰, 注. 北京: 中医古籍出版社, 2015.
- [3] 张元素. 张元素医学全书 [M]. 郑洪新, 主编. 北京: 中国中医药出版社, 2015.
- [4] 陈旭, 陈仁寿, 戴慎. 叶天士《临证指南医案》夜补脾胃法探微 [J]. 中医杂志, 2017, 58(1): 73-75.
- [5] 陈旭, 陈仁寿, 戴慎. 叶天士《临证指南医案》朝补奇脉探微 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(9): 2234-2236.

(收稿日期: 2018-07-13; 修回日期: 2018-09-10)

编辑: 黄 健

(上接第 76 页)

- [6] 李萍英, 陆伦根. 原发性胆汁性肝硬化药物治疗进展 [J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(4): 441-444.
- [7] POUPON R. Ursodeoxycholic acid and bile acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36(Suppl 1): S3-S12.
- [8] LEUSCHNER U, MANNS MP, EISEBITT R. Ursodeoxycholic acid in the therapy for primary biliary cirrhosis: effects on progression and prognosis [J]. Z Gastroenterol, 2005, 43(9): 1051-1059.
- [9] CORPECHOT C, ABENAVOLI L, RABAHI N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis [J]. Diges Liver Dis, 2008, 48(3): 871-877.
- [10] PELLICCIARI R, FIORUCCI S, CAMAIONI E, et al. 6 α -

Ethylchenodeoxycholic acid (6-ECDCA), a potent and selective FXR agonist endowed with anticholestatic activity [J]. J Med Chem, 2002, 45(17): 3569-3572.

- [11] PELLICCIARI R, COSTANINO G, CAMAIONIE E, et al. Bile acid derivatives as ligands of the farnesoid X receptor. Synthesis, evaluation, and structure-activity relationship of a series of body and side chain modified analogues of chenodeoxycholic acid [J]. J Med Chem, 2004, 47(18): 4559-4569.

- [12] QUIGLEY G, ALANI M, NADIR A. Occurrence of jaundice following simultaneous ursodeoxycholic acid cessation and obeticholic acid initiation [J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(2): 529-532.

(收稿日期: 2017-10-23; 修回日期: 2018-10-22)

编辑: 侯建春