

中医药防治乙型肝炎肝功能衰竭发生机制中 三重因素的思路和方法

史文丽* 孙永强 张 骏

(中国人民解放军第三〇二医院中西医结合肝病中心门诊中医科, 北京市西四环中路 100 号, 100039)

* 通讯作者: luojunll@188.com, 13651165805

[摘要] 认为免疫损伤、缺血缺氧损伤和内毒素血症在肝功能衰竭发生、发展过程中起到了重要作用。中医药防治肝衰竭可通过调节免疫以抗免疫损伤, 活血化瘀以抗缺血缺氧损伤, 以及解毒通腑、抗内毒素血症等思路与方法, 适时恰当地应用于肝功能衰竭治疗的整个过程中, 对于防治肝功能衰竭具有重要意义。

[关键词] 中医药防治; 乙型肝炎; 肝功能衰竭; 三重因素

肝功能衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害, 导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或代谢失常, 出现以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群, 为临床急危重症, 病死率达 60%~80%, 其组织病理切片中, 除了可见大量的肝细胞死亡, 还可见炎症细胞浸润与微循环障碍这两种典型的重要改变^[1]。可见免疫损伤、缺血缺氧损伤和内毒素血症在肝功能衰竭发生、发展过程中起到了重要作用。如何依据中医药的特点及其不同的药理作用, 寻求干预阻断肝功能衰竭发生机制中免疫损伤、缺血缺氧损伤和内毒素血症这三大致死性因素的最佳方法和手段, 有效地控制/逆转肝功能衰竭, 防止其进一步恶化, 减少或降低其病死率, 是当今中西医结合防治肝功能衰竭研究中一个重要课题。

1 调节免疫, 以抗免疫损伤

如果缺少免疫因素的作用, 乙型肝炎病毒 (HBV) 在肝细胞中的复制, 即使是活跃的, 大量复制状态, 也不会导致大范围、严重的肝细胞死亡。免疫反应造成的损伤在肝功能衰竭发生中起着至关重要的作用。

中药对肝脏免疫功能的影响可表现为免疫增强作用, 如黄芪、人参、党参、白术、茯苓、淫羊藿等可增强 T 细胞功能; 肉桂、仙茅、菟丝子、锁阳、黄精等有增强 B 细胞功能、增强免疫球蛋白的作用; 鳖甲、玄参、天冬、麦冬、北沙参等有延长免疫球蛋白半衰期的作用; 熟地黄、阿胶、蒲公英、紫花地丁、柴胡、五味子、枸杞子、女贞子、白芍、黄连、黄芩、金银花等有促进淋巴细胞转化的作用; 白花蛇舌草、鱼腥草、穿心莲、黄连、山豆根等有提高吞噬细胞功能作用。

[12] Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project[J]. Mayo Clin Proc, 1996, 71(6): 570-575.

[13] 牛锋, 张世昌. 儿童发作性睡病 13 例[J]. 实用儿科临床杂志. 2003, 18(8): 637-638.

[14] 彭桂兰. 小儿脑损伤并继发性癫痫临床分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2008, 19(6): 628-629.

[15] 金星明. 儿童少年睡眠障碍[J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 17(5): 311-313.

[16] 李一欣, 王岩, 董春梅. 小儿癫痫发作与精神因素关系的研究[J]. 河南医药信息, 2000, 8(9): 14.

[17] 李玉梅, 许玲. 癫痫患者的抑郁及其危险因素分析[J]. 中国行为医学科学, 1996, 5(4): 232-233.

[18] 戴中, 白文, 柳洪胜, 等. 88 例发作性睡病患者的证候学

分析[J]. 中医杂志, 2009, 50(4): 336-337.

[19] 王荣. 发作性睡病的临床研究进展[J]. 国外医学儿科学分册, 2001, 28(6): 299-301.

[20] 吴立文, 杨炼红, 王立平, 等. 额叶癫痫发作录像脑电图特点分析[J]. 中华神经科杂志, 1999, 33(2): 71-72.

[21] 王晔, 王琳. 发作性睡病研究进展[J]. 国外医学神经病学神经外科学分册, 1998, 25(4): 177-180.

[22] 宋永斌. 睡眠与癫痫的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2004, 4(3): 229-230.

[23] 苏浓树. 以睡眠障碍为主要发作形式的癫痫 15 例[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(5): 554-555.

[24] Malow BA, Bowes RJ, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients[J]. Sleep, 1997, 20(12): 1105-1110.

(收稿日期: 2010-10-18; 修回日期: 2010-11-02)

[编辑: 黄 健]

中药对肝脏免疫功能的影响还可表现为免疫抑制作用,如牡丹皮、桃仁、石见穿、赤芍、生地黄、益母草、垂盆草、连翘等均有抑制免疫功能的作用;生地黄、水红花子、茅根、紫草、莪术等有清除循环内免疫复合物(CICS)积聚及抗其损伤的作用。鸡血藤、红花、丹参等除能促进血液中CICS的清除外,还能降低IgG、IgA和SSIgA含量。丹参、三七和郁金还可清除血液中过剩抗原以防止CICS的产生。黄芩和甘草具有抗变态反应的作用。更能表现为对细胞因子调节的作用及对免疫调节的作用,这种作用不同于对免疫功能的单纯抑制或增强,它作用于体内成对的调控物质,针对不同状态,使过低的免疫功能提高,使过高免疫功能降低,表现具有双向调节的能力。如白芍总苷对肿瘤坏死因子(TNF)的产生具有浓度依赖性双向调节作用。如黄芪的成分F₃有免疫促进作用,而另一成分F₂在单体时,免疫抑制作用也很强。同样淫羊藿中提取出的淫羊藿多糖对抑制性TS细胞(TS细胞)的产生具有促进作用,增强对抗体生成的抑制,而淫羊藿苷对TS细胞的产生有减弱的作用,使抗体生成升高^[2]。中药复方最能体现这一特点,如马文峰等^[3]研究了生脉散在不同时间点对急性肝功能衰竭大鼠内毒素[脂多糖(LPS)]诱导细胞因子水平的影响。认为急性肝功能衰竭状态下,可存在不同程度的内毒素血症,并引起细胞因子水平变化的炎症级联反应,生脉散通过调节细胞因子水平起到治疗作用。又如近年来有报道,用独活寄生汤加减治疗急性重症黄疸型肝炎患者的免疫亢进,就是运用这类抗风湿药可明显降低淋巴细胞的转化率及E玫瑰花结形成率的这一机制^[4]。

我们体会,在肝功能衰竭临证组方、选择有对免疫性系统有影响的中药时,既要着眼于肝功能衰竭的不同时期,机体免疫系统的偏差,如早期往往需要使用免疫抑制剂赤芍、牡丹皮、茜草等抑制机体的免疫反应,中晚期往往要给予免疫增强剂如黄芪、人参等来提高机体免疫的免疫状态;又要寻找对肝功能衰竭免疫有某种特异性影响的中药或成分,并考虑中药对免疫的作用点及其对其他系统的影响,甚至还要重视到所用药品的剂量(一般小剂量表现是免疫功能促进作用,而大剂量通常表现为免疫抑制作用),以及药品的品种和产地等,以期提高疗效。

2 活血化瘀,以抗缺血缺氧损伤

肝功能衰竭时,肝组织出现亚大块状、大块状坏死及广泛的肝内炎性反应,造成了微血管的栓塞及

肝窦的结构的破坏等,引起了明显的肝灌注障碍。同时由于肝脏系高需氧组织器官,代谢旺盛,因而对缺血缺氧性损伤极为敏感。因此,在肝功能衰竭的这个特定阶段,改善微循环治疗对缓解肝脏损伤有明显的作用,是治疗肝功能衰竭的重要一环。

中药活血化瘀的复方和单方,常用于防治肝纤维化。田甜等^[5]研究表明,丹参、延胡索、黄芪等活血化瘀中药,能增强肝脏灌流量和微循环流速,改善门静脉高压的作用。平键等^[6]研究表明,丹参酚酸B和姜黄素能够抑制肝星状细胞的增殖和活化,并认为可以选用多途径、多靶点的活血化瘀中药或者药物组合的活血化瘀效果,或许会比单一药物更好。而且还常用于防治肝损伤。朱清静等^[7]研究证实,丹黄方(由丹参、大黄组成)有很好的改善肝功能,防治肝细胞坏死和促进肝细胞再生的作用,能明显改善症状、体征,降低病死率。张彦亮等^[8]研究了大花红景天对免疫性肝损伤的保护作用,而这一保护作用与其抗脂质过氧化作用有关。

我们体会,首先在肝功能衰竭时,选用改善肝脏血液循环的中药重点是疏通肝脏微循环,即活血化瘀,引血归肝,以抗缺血缺氧损伤为目的。其次,肝功能衰竭时,由于患者肝功能及凝血机制较差,用药时应慎重使用具有明显抗凝作用的活血化瘀中药,以免诱发或加重病情。

3 解毒通腑,以抗内毒素血症

肝脏是体内清除内毒素和解毒的主要脏器,也是遭受内毒素攻击的首要器官。肠源性内毒素血症是肝功能衰竭发生机制中又一重要因素,其产生在内毒素生成和吸收增多及肝脏灭活内毒素减少二方面的因素,后者介导肝细胞死亡或凋亡。内毒素血症可以通过引起肝微循环障碍,导致或促进肝细胞的大量死亡。那么减少肠源性内毒素的生成和吸收,增强肝脏内毒素的灭活功能,是防治肝功能衰竭之关键。

拮抗肝功能衰竭的解毒通腑单味或复方中药,如南京中医药大学周仲瑛教授认为,湿热疫毒是重型肝炎肝功能衰竭的主要病因,明确提出了应用大黄治疗本病能通腑退黄、荡涤热毒,防止邪毒内陷,扭转危急,是治疗重型肝炎的要药^[9]。现代药理学研究发现,大黄具有能减轻肠源性内毒素血症所致的TNF、白细胞介素1、白细胞介素6等炎性因子对肝细胞的损伤,减少并发症的发生;解除微循环障碍,有利于肝组织血供,促进肝细胞再生^[10]。武希润

等^[11]用大黄注射液治疗急性肝功能衰竭大鼠,结果表明,大黄能明显减低ALT、AST、TBiL、血浆内毒素水平以及肝坏死面积。毛德文等^[12]用解毒化瘀颗粒(大黄、赤芍、茵陈、白花蛇舌草、石菖蒲、郁金等)为主导的治疗方案,对治疗肝功能衰竭具有较好的治疗效果,使肝功能衰竭患者病死率控制在27.5%以下,并能降低肝功能衰竭患者终末期肝病模型评分系统(MELD)的积分,改善预后。欧阳钦等^[13]临床观察表明,加减十灰散治疗亚急性重型肝炎,减轻内毒素血症方面取得满意的疗效,动物实验研究发现,该方能明显降低血清神经降压素(NT)及肿瘤坏死因子 α TNF- α 水平,提高急性肝功能衰竭大鼠的生存率。邓海鹏等^[14]自拟大黄虎芍汤(生大黄、虎杖根、生赤芍、丹参等)结合西药治疗慢性重型肝炎。研究发现,该方具有较明显的改善症状和体征、恢复肝功能、改善出血倾向等作用;同时能降低血中血氨(NH₃)含量,减少内毒素的产生,从而防止肝性脑病的发生。袁以红^[15]以复肝汤(丹参、柴胡、黄芩、郁金、大黄等)治疗慢性重型肝炎11例,结果临床治愈6例,好转3例。提示中医辨证与西医辨病有机结合,能进一步提高疗效。张健^[16]自拟茵陈消黄汤(大黄、茵陈、栀子、青黛等)治疗慢性重型肝炎32例,总效率为87.5%,提示该方具有明显的退黄降酶疗效。廖树琪等^[17]用大黄煎剂(醋制大黄、乌梅各30g)保留灌肠治疗重型肝炎。结果显示,大黄煎剂能显著降低TNF- α 肠源性内毒素(ETM)及NH₃,提高患者的存活率($P<0.05$)。梁宏等^[18]运用大黄赤芍汤(大黄、赤芍、虎杖、厚朴等)保留灌肠治疗重型肝炎,研究表明,该方灌肠可改善慢性重型肝炎患者的肝功能等生化指标,降低病死率。

我们认为,肝功能衰竭发生时,应根据患者临床症状、体征及生化指标,以及肝功能衰竭的不同时期,或口服中药,或采用保留灌肠,或中药外敷等方法,以达到解毒通腑,抑制肠道菌群生长等作用,减少LPS、NH₃等毒素的生成与吸收,从而达到“通腑保肝,通腑开窍”的作用。

总之,我们体会,中医药防治肝功能衰竭应综合考察“三重因素”现象与肝功能衰竭的时相问题,将以上思路和方法适时恰当地应用于肝功能衰竭治疗的整个过程中,对于防治肝功能衰竭具有重要意义。

参考文献

[1]叶一农,高志良.乙型肝炎肝功能衰竭发生机制中的三重打击[J].传染病信息,2009,22(5):276-278.

[2]刘平.现代中医肝病病学[M].北京:人民卫生出版社,2002:464-470.

[3]马文峰,周小舟,孙新峰,等.生脉散对急性肝功能衰竭大鼠内毒素诱导细胞因子水平的影响[J].湖南中医药大学学报,2009,29(1):16-18.

[4]武谦虎.常用治疗肝病中药[M].北京:中国医药科技出版社2001:24-25.

[5]田甜,徐列明.活血化瘀中药对肝脏微循环影响的实验研究[C].全国第2届中西医结合传染病学术会议暨国家中医药管理局第1届传染病协作会议论文汇编,2008:308-312.

[6]平键,成扬,刘成,等.丹参酚酸B和姜黄素抑制肝星状细胞表达磷酸化细胞外信号调节激酶的研究[C].全国第2届中西医结合传染病学术会议暨国家中医药管理局第1届传染病协作会议论文汇编,2008:314-316.

[7]朱清静,杨玲,蔡艳萍,等.丹黄方对部分肝叶切除大鼠肝组织中Tee的影响[C].全国第2届中西医结合传染病学术会议暨国家中医药管理局第1届传染病协作会议论文汇编,2008:345-347.

[8]张彦亮,边维良.大花红景天对大鼠免疫性肝损伤的保护作用[C].全国第2届中西医结合传染病学术会议暨国家中医药管理局第1届传染病协作会议论文汇编,2008:350-352.

[9]樊蓁.周仲瑛教授治疗重型肝炎经验[C].中国中医急症,1997,6(4):165-167.

[10]吴安平.重视大黄在病毒性肝炎治疗的应用[J].光明中医,2006,21(10):48-51.

[11]武希润,郭文栋,马学惠,等.大黄对暴发性肝衰竭肝损伤及肝再生的影响[J].中华肝脏病杂志,1999,7(3):179.

[12]毛德文,龙富立,邱华,等.大黄及其复方[J].陕西中医,2003,4(1):27-28.

[13]欧阳钦,曹家麟.加减十灰散对急性肝功能衰竭大鼠血清内毒素和肿瘤坏死因子水平的影响[J].浙江中医杂志,2007,42(5):302-303.

[14]邓海鹏,唐剑武.大黄虎芍汤治疗慢性重型肝炎42例[J].陕西中医,2003,4(1):27-28.

[15]袁以红.复肝汤治疗慢性重型肝炎11例[J].陕西中医,2003,24(1):59.

[16]张健.茵陈消黄汤治疗重型黄疸性肝炎32例[J].陕西中医,2008,29(3):303-305.

[17]廖树琪,毛德文.大黄煎剂保留灌肠治疗重型肝炎40例总结[J].湖南中医杂志,2002,18(4):9-10.

[18]梁宏,王柳飞.大黄赤芍汤灌肠治疗重型肝炎疗效观察[J].中原医刊,2006,33(9):34-35.