

· 思路与方法 ·

从“虚损生积”论治肝硬化

刘崇敏¹ 徐列明^{1,2*}

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海中医药大学肝病研究所, 上海市浦东新区张衡路 528 号, 201203 ;

2. 肝肾疾病证教育部重点实验室、国家中医药管理局重点研究室)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助项目(2006CB504800); 上海市重点学科建设项目(Y0302)资助;

上海市教育委员会重点学科(第五期)建设项目(J50307); 上海市高校 E-研究院项目(E03008); 上海市高校创新团队建设项目(第一期)

* 通讯作者: xulieming@shutcm.edu.cn, (021)20256520

[摘要] 中医药在抗肝纤维化、肝硬化方面体现了其独特的优势, 古今很多著名中医在治疗积证时都从“瘀”、从“虚”论治。许多在临床运用的具有扶正化瘀功效的中药也被现代的科学证明具有改善肝硬化程度的功效。基于多年的临床、实验研究, 从以方测证的角度提出“虚损生积”的肝硬化病因病理机制, 并用科学的方法来阐述。

[关键词] 肝硬化; 虚损生积; 扶正化瘀

肝硬化是现代医学的概念, 是指肝脏在损伤后修复过程中, 肝脏内细胞外基质(ECM), 特别是胶原蛋白的过度沉积所致的一种病理变化, 表现为肝窦周围的纤维化(肝窦毛细血管化)和肝小叶之间及小叶内纤维间隔形成并分割包绕肝小叶, 形成大量假小叶, 同时伴有肝细胞结节状再生和血管改建。中医学中并无肝硬化病名的记载。因该病以“胁部胀痛”、“黄疸”、“胁下积块”等为主要临床表现, 具有中医瘀血或积聚痞块的特征, 可归属于“胁痛”、“臌胀”、“癥瘕”、“积聚”等病的范畴。

1 古代中医对“积证”的病机阐释

现代医学认为, 肝硬化是胶原蛋白的过度沉积所致, 而中医认为其有瘀血积块的特征, 所以肝硬化可以认为是一种有形的“积证”。早在《难经·五十六难》中就有“肝之积名曰肥气, 在左胁下, 如覆杯, 有头足, 久不愈, 令人发咳逆, 痰涎, 连岁不已”。“脾之积, 名曰痞气, 在胃脘, 覆大如盘。久不愈, 令人四肢不收, 发黄疸, 饮食不为肌肤”的记载, 此处的“肝积、脾积”正与肝硬化特有的脾肿大, 黄疸等症状相符。对于“积证”的病因病机, 《金匱要略》中有“虚劳之人, 阴阳伤损, 血气凝涩, 不能宣通经络, 故积聚于内也”的记载。《中藏经》认为是由于“五脏六腑, 真气失而邪气并”所致。《诸病源候论》指出“积证”是脏腑虚弱, 瘀血凝涩所致, 在其“积聚病诸候”篇中有“积聚者, 由阴阳不和, 脏腑虚弱, 受于风邪, 搏于腑脏之气所为也”。“积者阴气, 五脏所生, 始发不离其部, 故上下有所穷已, 聚者阳气, 六腑所成, 故无根

本, 上下无所留止, 其痛无有常处。诸脏受邪, 初未能为积聚, 留滞不去, 乃成积聚”的记载。《医学发明》指出了“积证”与瘀血的关系, 认为“血者, 皆肝之所主, 恶血必归于肝, 不问何经之伤, 必留胁下”。而《医宗必读》认为, 正气虚是主要的病因, 其“积聚”篇中有曰: “积之成也, 正气不足, 而后邪气踞之”。《证治汇补·积聚》也提到, “壮实人无积, 虚人则有之, 皆因脾胃虚衰, 气血俱伤, 七情艳郁, 痰挟血液凝结而成”。对于虚, 张景岳以“阳化气, 阴成形”的理论做出了精辟的论述: “凡虚损……或先伤其气, 气伤必及于精; 或先伤其精, 精伤必及于气。但精气在人, 无非谓之阴分。盖阴为天之一之根, 形质之祖, 故凡损在形质者, 总曰阴虚, 此大目也”。因此可见, 正虚血瘀是“积证”的主要病因病机, 而正虚主要表现在气虚和肝肾阴精虚两个方面, 精气虚损, 气血不行, 凝血蕴里而不散, 而成肝硬化这种有形之“积”。

《中医内科学》认为, “积证”以血瘀为主要病变, 治疗积证以活血化瘀、软坚散结为基本原则, 并应注意攻补兼施, 治实当顾虚, 补虚勿忘实^[1]。《金匱要略》中, 张仲景设鳖甲煎丸、大黄廔虫丸、桂枝茯苓丸三经典方治疗“积证”, 消中寓补, 在缓消瘀血积块的同时, 扶补正气, 虚瘀兼顾, 攻补兼施, 以达缓消积块的目的。《卫生宝鉴》中也有云: “养正积自除, 譬之满座皆君子, 纵有一小人, 自无容地而出。今令真气实, 胃气强, 积自除矣。”张景岳治疗“积证”时认为, “治积之要, 在攻补之宜, 当于孰缓孰急中辨之。凡积聚未久元气未损者, 治不宜缓。盖缓则养成之势,

所以难制,此所急在积,速可攻也。若积聚渐久,元气日虚,此而攻之,则积气本远,攻不易及,胃气切近,先受其伤,愈攻愈虚”。对于病久正气渐亏的主张以正气为主,“当从缓治”,力求“主气日强,经气日通,则积痞自消”。王清任在《医林改错》中特别强调积聚之成无不与瘀血有关。他说:“无论何处,皆有气血。气无形而不能结块。结块者必有形之血也。血受寒则凝结成块。”所以对积证的治疗均采用膈下逐瘀汤^[2]。

2 近代名老中医对肝硬化病机的阐释

近代名老中医在治疗肝硬化时都有自己的经验理论,张光华^[3]认为,“瘀热互结”是肝硬化的主导病机。而刘树农^[4]认为,“就肝硬化来说,都是肝脏亏虚(主要是肝阴不足),肝炎病毒(湿热之邪)乘虚入侵,留而不去,引起肝脏、血液及循环的改变,造成了血行不利,脉络瘀阻,导致肝脏实质逐渐损坏”。姜春华^[5]指出:“肝硬化的致病实质是瘀血郁肝”,“当邪毒侵犯肝脏,首先造成肝脏炎症充血,进而变性坏死,均属郁血状态,其外在的肝郁气滞症状,乃由肝血瘀滞引起。肝为藏血之脏,瘀血蕴积则肝脏肿大坚硬”。关幼波指出:“由于气虚血滞,以致瘀血滞留,着而不去,凝血与痰湿蕴结,阻滞血络而成痞块”^[6]127,“气虚则血涩少而痰凝”^[6]216强调了气虚在肝纤维化发病中的影响。裘沛然基于张介宾“故凡损在形质者,总曰阴虚”的论述,结合临床实践,提出肝硬化为“阴血亏虚”等,提示了“虚损”在肝硬化中的意义^[7]223。虽然对肝硬化病机的认识不尽相同,但大多认同肝硬化发展是一个“虚实夹杂”的过程,“虚”为气虚、阴虚、血虚;“实”则为血瘀,血瘀是肝硬化的病理产物。

3 对肝硬化病机的新认识和阐释

3.1 “虚损生积”病机假说的提出

在中医理论的指导下和根据多年的临床经验,上海中医药大学的王玉润教授在治疗血吸虫病性肝纤维化时,认为其属积证,主要病位在肝,病机本质是“肝络阻塞,血瘀气滞”,治疗上以活血化瘀、行气通络为基本大法,并擅长用桃红饮加减,取得很好的临床疗效。在此基础上,他领导科研小组从 20 世纪 70 年代开始对活血化瘀、益气养阴等中药治疗肝纤维化、肝硬化进行研究,发现桃仁、丹参提取物,人工虫草菌丝体等有显著的抗血吸虫病性肝纤维化的作用,扩大应用到治疗肝炎后肝纤维化、肝硬化,也取得较好的疗效。在此基础上,上海中医药大学肝病

研究所经过大量的实验和临床研究,研制出了扶正化瘀胶囊(由丹参、虫草菌丝、绞股蓝、桃仁、松花粉、五味子组成),具有活血祛瘀,益精养肝的功效。并得到国家食品药品监督管理局批准上市,成为治疗肝纤维化、肝硬化的有效中成药。刘平等^[8]利用扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎患者,治疗前后肝穿组织学观察有明显抗肝纤维化作用,显著降低肝纤维化血清学指标和改善肝纤维化患者的肝功能。经过多中心、随机、双盲、药物平行对照(和络舒肝胶囊)的方法,在 3 个中心开展由 216 例受试者参加的为期 6 个月的治疗慢性乙型肝炎 II 期临床试验中,以肝组织学病理为主,结合血清肝纤维化学指标与肝功能等综合评价扶正化瘀方的抗肝纤维化疗效与安全性,结果表明,扶正化瘀方治疗后患者肝纤维化程度明显下降,同时显著改善了中医临床症状,且无明显不良反应^[9]。刘成海等^[10]将扶正化瘀方拆成扶正方和化瘀方,体外实验研究发现,化瘀方抑制肝星状细胞增殖作用最强,使细胞总体数量减少, α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达也减少。而扶正方则抑制肝星状细胞 I 型胶原 mRNA 及其蛋白的生成作用最强。对二甲基亚硝胺(DMN)模型肝纤维化的治疗中,以全方降低肝组织羟脯氨酸(Hyp)含量与胶原沉积最为明显,化瘀方与扶正方配伍后减轻胶原生成作用增强,全方具有较好的综合效果。20 多年来,肝病研究所一直对扶正化瘀胶囊治疗肝硬化的临床疗效和作用机制进行研究,结果证实,扶正化瘀胶囊有确切的抗肝纤维化疗效,这可以从反证的角度提示“正虚血瘀”证型存在于肝硬化的病变过程中。“一贯煎”由北沙参、麦冬、当归、生地黄、枸杞子、川楝子诸药组成,寓疏于补,肝肾同治,是滋阴养肝的经典方。魏玉璜认为,“可通治吞酸痞瘕一切肝病”。临床上对肝硬化患者肝肾阴虚型加用一贯煎后其临床症状和异常的肝功能更容易改善。一贯煎是否有抗肝硬化的作用?上海中医药大学肝病研究所对其进行了研究,发现一贯煎可改善 CCl₄ 所致肝硬化模型大鼠受损肝脏内的微环境,促进基质金属蛋白酶 MMP-9 的活性,具有抗实验性肝硬化的明确效果^[11]。进而对 CCl₄ 大鼠肝硬化形成期肝组织的基因表达谱进行检测,发现一贯煎抑制 CCl₄ 大鼠肝硬化的作用机制与提高肝脏生物转化功能、抑制肝脏炎症反应、抑制肝细胞凋亡和肝星状细胞活化、抑制肝窦内皮损伤、改善肝脏糖代谢及水钠潴留等多种途径有关。陶庆等^[12]还将具有“滋阴补虚”

功效的六味地黄丸和一贯煎对 CCl_4 大鼠肝硬化的影响进行对比,发现六味地黄丸和一贯煎的干预效应有一定的“趋同性”。中医认为,有斯证用斯药,反过来,以效测因,可以提示“肝肾阴虚”证型在肝硬化发生发展过程中的重要性。

另外,王磊等^[14]用不同功效的古典方剂对 DMN 大鼠肝硬化模型肝组织氧化应激反应的研究发现,益气的黄芪汤(由黄芪、甘草、大枣组成)能显著减轻大鼠的肝硬化程度,降低肝组织丙二醛含量及谷胱甘肽 S 转移酶活性。黄芪汤组的肝组织总超氧化物歧化酶活性最高,谷胱甘肽 S 转移酶活性最低,提示黄芪汤的扶正效应可能与提高机体抗氧化能力,保护肝细胞有关。闫晓风等^[15]进一步研究发现,黄芪汤明显减少 DMN 诱导的肝硬化模型组大鼠 Fas、半胱氨酸蛋白酶-8(caspase-8)、半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)蛋白表达量,与 α -SMA、mRNA 表达量趋势一致。另外,黄芪汤治疗组大鼠肝组织蛋白表达 MMP-9 显著升高且活性明显增强, TIMP-1、2 的表达则明显降低,提示黄芪汤抗肝纤维化的作用机制与其抑制肝细胞凋亡,抑制 HSC 活化,调控 MMPs/TIMPs 系统,促进 ECM 降解有关。黄芪汤对不同大鼠肝硬化模型都有显著的干预作用,在肝硬化患者中乏力也是最常见的症状,张琴等^[16]对 900 例肝炎后肝硬化患者临床信息进行提取分析,发现乏力症状出现频数最高为 77.11%,加之肝硬化病程迁延,所以在肝硬化过程中大多存在“气虚”的证型。

3.2 肝硬化的形成与“血瘀”密切相关

目前国内这方面的研究,多注重于“血瘀”,查阅 300 余篇文献,近 90% 都认为血瘀是肝硬化的基本病机之一。通过对肝硬化患者临床证候信息的提取分析也发现,在肝硬化患者中血瘀是一个始终存在的病理因素。李岩等^[17]通过对肝硬化症状发生的频度进行研究后发现,血瘀证是肝硬化最常见的兼杂症,在各个证型中均有出现,而面色晦暗,肋下积聚作为血瘀证的表现,出现频率亦非常高,故可将活血化瘀法贯穿于肝硬化治疗的全过程。研究发现,血瘀可能与肝纤维化的程度关系密切。吴淑琼等^[18]检测分析了 186 例肝硬化患者血清 4 项肝纤维化指标与中医证型的关系,发现各中医证型间肝纤维化指标透明质酸(HA)、IV 型胶原(IV-C)和层黏连蛋白(LN)的升高顺序有所不同,依次为肝郁脾虚型<湿热中阻型<肝肾阴虚型<脾肾阳虚型<瘀

血阻络型。曹家麟等^[19]对 85 例肝炎肝硬化患者的资料进行分析,发现 HA、PC-III(III 型前胶原)、LN 在各证型中均以肝郁脾虚型为最低,而瘀血阻络型为最高。但是张琴等^[16]对 900 例肝炎后肝硬化患者临床信息进行因子分析和两阶段聚类分析,获得一类为本病的共有表征信息的相关因子,显示除了“血瘀”以外,“正虚”也是肝硬化的基本要素。

3.3 肝硬化的发生与“正气虚损”密切相关

《素问·刺法论》说:“正气存内,邪不可干”。现代免疫学认为,疾病的发生以免疫功能紊乱为基础。所以中医的正气虚可能与现代医学的免疫功能低下有相关性。有研究发现,肝硬化患者血清载脂蛋白 A-I(ApoA-I)的含量明显低于正常人,并随病情的发展,ApoA-I 的含量逐渐降低,其含量与肝硬化肝细胞受损程度呈正相关^[20]。所以在肝硬化发展过程中 ApoA-I 的含量可能是反映机体正气盛衰的标志之一,张琴等^[21]通过对 355 例肝炎后肝硬化患者中医证候与生物学指标的研究发现,肝实质细胞合成功能减退是肝硬化基本病机“气虚血瘀”的病态基础之一。还发现肝硬化时肝脏合成 ApoA-I 减少,其中以肝郁脾虚型最高,以肝肾阴虚型最低。李庆生等^[22]认为,中医学的“正气”包括了免疫功能及微生态平衡在内的一切抗病物质与能力。在正虚时,以免疫功能紊乱或低下为主,表现为体液免疫功能下降、细胞免疫功能降低、血清补体 C3 减少。而肝硬化患者存在这种免疫功能的紊乱。秦靖等^[23]对 32 例乙型肝炎后肝硬化患者免疫功能进行研究后发现,乙型肝炎后肝硬化患者血清白细胞介素-2(IL-2)水平 CD4^+ 、 CD8^+ 明显低于正常对照组,白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平明显升高,这是由于乙型肝炎后肝硬化患者细胞免疫功能下降、IL-2 的产生细胞和 CD 细胞减少且功能不全所致,可以看出乙型肝炎后肝硬化患者存在着免疫功能紊乱,也说明肝硬化的发生过程与“正气虚损”密切相关。

3.4 有效中药制剂多以“扶正化瘀”治则组方

目前临床上治疗肝硬化的中成药大多以扶正补虚、活血化瘀的治则组方。王宝恩等研制的复方 861(丹参、黄芪等)具有益气活血的功效,在动物实验和临床上也证实具有较强的抗纤维化作用^[24]。王灵台结合多年中西医对肝硬化的研究成果,认为血瘀为肝硬化的共同病理,因此,活血化瘀药配合健脾和胃药,可使气血双调,其研究的补肾冲

剂也从临床和实验证实有良好的抗肝纤维化效果^[25]。复方鳖甲软肝片由鳖甲、赤芍、冬虫夏草、板蓝根等组成,具有益气养血、化瘀解毒、软坚散结等功效^[26]。吴春晓等^[27]通过随机对照研究发现,患者服用复方鳖甲软肝片后血清肝纤维化指标治疗后均有改善,肝功能改善亦优于对照组。

4 结语

经过大量的临床、实验研究,我们发现,具有益气养阴,活血化瘀功效的中药能有效改善肝硬化程度,从以方测证,以效测因的角度我们提出“虚损生积”的假说,正气虚即肝硬化的“本”,包括气虚与肝肾阴虚两个方面,因肝脏具有体阴而用阳的特点,所以肝肾阴虚更应尽早关注;瘀血则是肝硬化的“标”。肝硬化的治疗应该标本同治,在活血化瘀的同时不能忽略顾护正气。益气养阴是扶正祛邪,调整、恢复脏腑的生理功能,增强机体抵抗力是为正治之法;活血化瘀是为去除标实。标本兼顾在治疗肝硬化时可以得到更好的临床疗效。我们提出“虚损生积”的假说,已在临床、实验基础上初步进行了验证,但还需要更多的科学证据来充实和验证。

参考文献

- [1]王永炎. 中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1997:328.
- [2]祝峻峰. 王灵台治疗肝硬化经验简介[J]. 安徽中医临床杂志, 2002, 14(4):192.
- [3]廖析析, 张凌云. 张光华教授诊治肝纤维化的经验[J]. 四川中医, 2001, 19(2):1-4.
- [4]刘树农. 刘树农医论选[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1987:292.
- [5]张云鹏. 姜春华学术经验精粹[M]. 北京:中国中医药出版社, 1994:96.
- [6]北京中医医院. 关幼波临床经验选[M]. 北京:人民卫生出版社, 1979.
- [7]单书健, 陈子华. 古今名医临证金鉴——黄疸胁痛腹胀卷(下)[M]. 北京:中国中医药出版社, 1999.
- [8]刘平, 胡义扬, 刘成, 等. 扶正化瘀胶囊干预慢性乙型肝炎肝纤维化作用的多中心临床研究[J]. 中西医结合学报, 2003, 1(2):89-98.
- [9]Liu P, Hu YY, Liu C, et al. Multicenter clinical study on Fuzhenghuayu capsule against liver fibrosis due to chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol, 2005, 1(9):2892-2899.
- [10]刘成海, 王晓玲, 王臻楠, 等. 扶正化瘀方影响肝脏胶原生成的拆方配伍研究[J]. 中医杂志, 2000, 41(10):620-622.
- [11]慕永平, 刘平, 龙爱华, 等. CG 大鼠肝硬化形成阶段中医方证病机的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(4):344-347.
- [12]慕永平, 刘平, 王磊, 等. 一贯煎影响 CCl₄ 大鼠肝硬化形成期肝组织基因表达谱的效应机制研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(3):43-54.
- [13]陶庆, 孙明瑜, 冯琴, 等. 基于以方测证的四氯化碳所致大鼠肝纤维化模型的证型探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(3):246-250.
- [14]王磊, 刘平, 王春树, 等. 不同功效古典方剂对肝硬化大鼠肝组织氧化应激反应的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(5):435-439.
- [15]闫晓风, 刘平, 孙明瑜, 等. 黄芪汤对二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化模型作用的机制[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(23):2410-2415.
- [16]张琴, 刘平, 章浩伟. 900 例肝炎后肝硬化中医证候判别模式的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(8):694-697.
- [17]李岩, 王垂杰. 肝硬化的中医辨证分型研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(2):225-226.
- [18]吴淑琼, 张振鄂, 朱毅. 肝纤维化指标与中医辨证分型的关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 2000, 10(2):48-49.
- [19]曹家麟, 黄腊平, 祝梅君. 肝炎肝硬化中医证型与肝纤维化指标及病理改变相关性分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2002, 12(4):234-235.
- [20]俞靖龙, 蔡峰, 张建荣, 等. 肝硬化患者测定血清脂蛋白及载脂蛋白的意义[J]. 中国检验医学与临床, 2001, 2(4):153-154.
- [21]张琴, 邱宏, 王磊, 等. 355 例肝炎后肝硬化患者中医证候与生物学指标的关系[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(2):130-133.
- [22]李庆生, 袁嘉丽, 陈文慧. 中医学“邪正相争”应包括微生态与免疫的平衡与非平衡[J]. 中医杂志, 2005, 46(7):489-491.
- [23]秦靖, 张树琴. 乙肝后肝硬化患者免疫功能的变化[J]. 中国医师杂志, 2004, (增刊):291-292.
- [24]胡芳, 程建明, 马海勇. 中医药抗肝纤维化的研究进展[J]. 医药导报, 2008, 27(12):1486-1488.
- [25]陈建杰, 唐蕊蕊, 王灵台, 等. 补肾冲剂联合苦参素治疗肝肾亏虚兼湿热型慢性乙型肝炎临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(1):23-27.
- [26]曾文勇, 石小枫. 中医药抗肝纤维化治疗研究近况[J]. 重庆医科大学学报, 2007, 32(Z1):109-110, 113.
- [27]吴春晓, 陈燕鸿. 复方鳖甲软肝片治疗肝纤维化疗效探讨[J]. 山东医药, 2006, 46(23):55.

(收稿日期:2011-01-07;修回日期:2011-03-28)

[编辑:黄健]

更正:本刊 2011 年第 52 卷 12 期第 1076 页作者“史海霞”应为指导者。特此更正,并向作者和读者致歉。

本刊编辑部