

• 思路与方法 •

慢性病毒性乙型肝炎“因时论治”的思考

刘 果 王凤云 唐旭东*

中国中医科学院西苑医院消化科,北京市海淀区西苑操场 1 号,100091)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30973735,30672688)

* 通讯作者:txdly@sina.com,(010)62835001

[摘 要] 慢性病毒性乙型肝炎(CHB)的中西医疗效尚不能令人满意。鉴于其病变脏腑和“湿热、疫毒蕴结”的病机特点均与四季阴阳转化有密切关系,根据中医“因时论治”的治疗思想,结合西医相关研究,在探索 CHB 患者病情的四季变化规律的基础上,采取针对性的治疗手段,有助于提高临床疗效。

[关键词] 慢性病毒性乙型肝炎;因时论治;湿热疫毒蕴结

慢性病毒性乙型肝炎(CHB)已成为严重威胁人类生命健康的重大疑难病。据世界卫生组织(WHO)报道,全球约 3.5 亿人为乙型肝炎病毒(HBV)感染者,每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌。2006 年全国 CHB 流行病学调查表明,我国 1~59 岁一般人群 HBsAg 携带率约为 7.18%,5 岁以下儿童 HBsAg 携带率为 0.96%^[1-2]。我国现有的慢性 HBV 感染者约 9300 万人,其中 CHB 患者约 2000 万例^[3]。

1 CHB 中西医治疗现状

CHB 的治疗抗病毒是关键,但由于 HBV 侵入肝细胞后,部分双链环状 HBV-DNA 在细胞核内以负链 DNA 为模板延长正链以修补正链中的裂隙区,形成共价闭合环状 DNA(cccDNA),然后以 cccDNA 为模板,转录成几种不同长度的 mRNA,分别作为前基因组 RNA 和编码 HBV 的各种抗原。cccDNA 半衰期较长,很难从体内彻底清除^[4-5]。而目前抗病毒干扰素和核苷类似物作用仅限于抑制 HBV-DNA 的复制,对肝细胞内的复制模板无清除作用。

由于抗病毒治疗的适应症局限,部分患者对抗病毒治疗没有应答,治疗有效者停药后部分反跳,治疗的终点不确定。而随着核苷(酸)类似物的长期应用,抗病毒治疗出现了耐药变异。针对目前存在的临床难点问题,中医药在调整免疫、抗纤维化、改善症状及提高生存质量方面有一定优势。已有的系统评价也表明,中草药治疗 CHB 有其潜在的疗效和

明显的经济学的优势^[6]。中草药治疗 HBV 无症状携带者的系统评价^[7]显示,由于随机对照试验的样本量较小,中草药治疗慢性 HBV 携带者有效的证据不够充分。草药叶下珠治疗慢性乙型肝炎病毒感染的系统评价显示,某些叶下珠属药物可能具有抗乙型肝炎病毒和改善肝功能的作用,但由于文献的质量、文献方法学和草药使用变异性大,支持其治疗作用的证据不充分^[8]。临床疗效的提高需要对本病的病因病机进行深入的研究,才能有针对性地施以方药。因此,探索 CHB 中医病机发展变化规律,从而根据其演变特征,寻找有效治法方药的研究,是一项重要的前沿命题。

2 中医对 CHB 病机转化认识

中医根据 CHB 患者的临床表现,认为发病多因湿热疫毒蕴结中焦,肝失疏泄、脾失健运所致,湿热之邪上不得越,下不得泄,是疾病迁延不愈的重要原因,因此,其治疗当以清热祛湿法贯穿始终。而由于湿热病邪胶结难解,阻碍气机,起病虽缓,难以速愈,如吴鞠通所述“湿为阴邪,自长夏而来,其来也渐,且其性氤氲黏腻,非若寒邪之一汗即解,温热之一凉即退,故难速已”,给治疗带来很大困难。而这一邪气多盛于夏季,吴鞠通在《温病条辨》尝谓:“湿温者,长夏初起,湿中生热,即暑病之偏于湿者也”。叶天士指出:“长夏湿热交迫”,“长夏阴雨潮湿”,“夏秋间暑湿热气内郁”,都说明了季节气候因素与湿热的发生和流行有较大的相关性。夏秋季节,尤其是夏末秋初之时,气候溽暑,暑热为日气,湿为土气,霄壤不同,天之热气下逼,地之湿气上腾,湿热交蒸,人

处于气交之中,既感受热邪,复感湿邪,侵犯人体,积滞日久,郁而化热而生成湿热病。至秋冬季节,气机收藏,湿热邪气潜藏于体内,成为“伏邪”,是本病复发的重要病因。

人体在一年四季之中阴阳变动存在节律性,《素问·四气调神大论》曰:“阴阳四时者,万物之终始也,死生之本也,逆之则灾害生,从之则苛疾不起,是谓得道”。由于阴阳的转化,节律变动激烈,当阴阳之气开始转化之时,如二分、二至,会引起特定脏腑疾病发作。在肝病的发生发展中就显示出明显的季节性。《黄帝内经》曰:“病在肝,愈于夏,夏不愈,甚于秋;秋不死,持于冬,起于春,禁当风。肝病者,加于庚辛;庚辛不死,持于壬癸,起于甲乙。肝病者,平旦慧,下晡甚,夜半静。”从五行生克角度描述了肝病发生发展变化的规律。《静香楼医案》有载:“胁痛遇春即发,过之即止,此肝病也。”现代临床也观察到,CHB患者每于春季体乏无力、胁肋不适、食欲不振等症显露或加重^[9],重症肝炎、肝癌死亡人数亦以春季为高^[10],而夏、秋、冬三季CHB患者病情特点、病机演变则未见报道。在五脏应时理论的现代研究中,郭霞珍等^[11]对脑出血季节性发病关系进行了研究,结果表明,正常人、正常大鼠、脑出血大鼠一年四季血浆vWF、血清T3/T4、凝血及纤溶功能、血液流变特性及血脂存在着节律性变化,认为这种有规律的变动与自然界春、夏阳气多阴气少,秋、冬阴气盛阳气衰的变化相一致,说明脑出血季节性高发这一节律的发生有着内在的病理生化基础。从现代医学角度证明了四时阴阳消长对某些特定疾病确实有着密切的影响。

3 因时论治思路

由此可知,中医肝病和湿热病的发病、病情变化都与四时五脏阴阳转变有着密切的关系。如能在清热利湿治疗的基础上,通过方药的因时化裁、剂型的变化,借天时、地气之助,驱邪于外,可收事半功倍之效。中医因时治宜理论有着悠久的历史,历代医家有丰富的治疗经验可资借鉴,如《古今医案按》所载一案:“潘见所弱冠患白浊,医治三年不愈。其脉两寸短弱,两关滑,两尺洪滑,孙东宿曰:君疾易愈,第待来春之仲,一剂可廖,而今时不可。因问何以必待来年?孙曰:《经》云,升降浮沉必顺之;又云,天时不可伐。君脉为湿痰下流证也。洪大而见于尺部,是阳乘于阴,法当从阴引阳。但今冬令,为闭藏之候。冬之闭藏,实为来春发生根本。天人一理,若不顺天

时,而强用升提之法,是伐天和而泄元气。根本既亏,来春何以发生。闻言不信,别寻医药,仍无效。至春分,东宿以白螺蛳壳火煨存性四两,牡蛎二两,半夏、葛根、柴胡、苦参、川柏各一两,曲糊丸。早晚服,名曰端本丸。不终剂而全愈”。

本案为湿痰流注下焦所致的便浊病,为气机生发不及,湿热蕴结下焦,清浊不分所致,当以升清降浊为治疗大法,然冬藏难使气机浮达,此时如强用利湿清热升阳之法,不仅祛湿无功,且徒伤肾气,古人治此必待春生之际,气有萌动之机,借天时顺其势而导之,方能愈病。清代医家赵晴初对此案有着精彩的点评:“古名医治病,无不以阴阳升降为剂量准……其持论则深明天人合一之理。读《黄帝内经》‘冬三月,此谓闭藏,使志若伏若匿,若有私意,若已有得,逆之则春生者少。’……凡所以重藏精者也。有冬月之闭藏,然后有来春之发生,一味发扬,而无翕聚之本,譬诸无源之水,其涸可立而待”,可谓深得其中精髓也。可见古人在运用清利湿热法时,十分注意与天时的配合,并不是一味采用单纯的治法,而在肝病的调治中更是如此。如叶天士在《临证指南医案》中多有“冬暖失常,入春地气升,肝木风动”,“春三月,阳气正升,肝木主乎风候”,“夏季阳气暴升,致内风上阻清窍”之论,表明古人在临床实践中已经认识到在春夏阳气生长之时,容易耗伤肝阴,引动内风,引起患者原有症状的反复和加重;而在秋冬气机收藏之时,如不能善加调护,则肝肾之阴生化乏源,则入春后病情更加容易反复。叶天士提倡春夏时以滋液熄风,濡养营络以补肝之体,秋冬以膏滋厚味填补下焦以助来年之升发,心思细密,立法依四时阴阳,井然有序,为后人立无限法门。

在现代应用中,因时论治的运用多见于慢性呼吸系统疾病的调治中,如“三伏贴、三九贴”便是明证,即对于阳衰阴盛的体质,春夏可借助天时之助,积极给予扶阳之品,以助阳气而除阴邪。如脾、肺、肾阳虚所致之哮喘,运用辛散温阳之品(如白芥子、细辛、干姜等),增强人体不足之阳气,而达到治病目的。现代中医妇科名家夏桂成在运用子午流注学说指导临床治疗时,就十分注意年相阴阳对用药的影响,他认为,冬至之时,阴中之阴,而一阳始生,应冬时之藏,斯时服药,可选加熟地黄、龟甲补藏之品,再加一味淫羊藿,以适应一阳生的要求;春季春分之时,开始阳长之主,斯时服药,可选加荆芥、柴胡,以应春阳抒发之特点^[9],古今医家成功的治验为治疗

CHB 提供了有益的思路。可见,对于某些发病与四时阴阳消长有密切关系的疾病而言,将因时制宜治疗理念和手段与辨证论治体系有机地结合,可以显著地提高临床疗效。而其中的关键就是要掌握这些疾病的病机动态演变规律,挖掘内在变化机制。

4 可能的治疗机制

任何现象背后都有其内在机制,利用现代生物医学技术,通过检测 CHB 患者相关病毒复制指标、肝功能、免疫状态的动态变化情况,结合中医证候学调查结果,分析二者关联规则,可能会为病毒性肝炎的治疗开辟出一条新的治疗思路。在检索文献的基础上,我们提出这样的假说,褪黑素(Melatonin, MT)分泌水平的季节性变化可能是其中一个重要的因素。褪黑素是由松果体分泌的一种吲哚类激素。松果体产生褪黑素有着明显的昼夜节律性,同样的褪黑素水平昼夜节律性变动可以分别在血、脑脊液和尿中观察到,并且不受动物(昼行或夜行)的生活方式所支配。

在人体内松果体是唯一主要由光照多少决定其功能活动的组织,它能将光照引发的神经活动转换为 MT,释放信息,从而调节许多器官的功能活动。季节的变更反映在白昼/黑夜长短的比例。在自然界中,春分之时白昼与黑夜的长度相等;春分之后,白昼逐渐变长,黑夜逐渐变短,到了夏至之时白昼时间最长,黑夜时间最短;随后,黑夜逐渐变长,白昼逐渐变短;秋分之时白昼与黑夜的长度又相等;秋分之后,黑夜逐渐变长,白昼逐渐变短到了冬至之时,白昼时间最短,黑夜时间最长;随后,白昼逐渐变长,黑夜逐渐变短,如此交替循环,年复一年。由于自然界的季节节律与光照有着密切的关系,这种白昼与黑夜的变化可转化为 MT 分泌的改变。MT 通过其分泌的振幅,维持时间和时相的改变,将自然界的光周期信息传递给机体,使之作出相应的反应。因此,松果腺在机体生理功能的季节性变化中具有十分重要的调节作用,松果腺合成和分泌 MT 的季节节律性影响着机体相应功能的季节变化。

松果腺又是重要的神经内分泌转换器,被认为是外环境明—暗节律的化学指示器。它不仅对光照做出敏感反应,还能对下属器官进行调节。MT 是其主要的分泌合成产物,MT 通过视觉和皮肤两条生物信号转导通路使其分泌与太阳光的运动相同步。它主要受交感神经支配,能接受外界光照信息。光照通过视网膜—下丘脑束将神经冲动传递给视上

交叉核(SCN),使 SCN 活动与 MT 的昼夜分泌和 24 小时的明暗周期同步化。松果腺随着季节变化而分泌 MT,这可能是机体脏腑功能调节的一个方面。

在生理功能上,MT 可以清除自由基,减轻肝损伤,降低脂质过氧化产物,提高还原性谷胱甘肽含量,改善肝组织退行性病变。在免疫调节方面,MT 可提高免疫力、增强机体抗病毒能力。MT 可从器官、细胞和分子水平上提高机体免疫,如促进胸腺增生,提高中性粒细胞吞噬能力,增强自然杀伤细胞对重组干扰素- γ 的反应,调节 Th1 细胞分泌细胞因子,提高人单核细胞白细胞介素 1、6 和 12 等的产生,促进白细胞介素 2 的产生并协同其作用等,这对防治病毒性肝炎具有重要意义^[15]。由于 MT 的神经内分泌免疫调节活性和其强大的清除自由基抗氧化能力,可能会成为一种新的抗病毒治疗方法和途径。

葛仕豪等^[16]检测了济宁青山羊不同季节血浆内 MT 水平,发现 MT 含量存在明显的季节性变化,夏至时的平均含量显著高于其他 3 个季节($P < 0.01$),春分和秋分时差异不明显($P > 0.05$),但显著高于冬至时的夜间平均水平($P < 0.05$)。证实了在哺乳动物羊体内 MT 分泌的含量随四季更替而发生变化,这一规律在其他大型哺乳动物研究中也得到了证实,尚未见人体研究。而对慢性乙肝患者体内 MT 的季节变化水平尚未见文献报道。可否认为,由于 MT 水平的季节周期性变化,导致其调控机体免疫功能,担任自由基清道夫和抗氧化剂活性作用也随之改变,导致了 CHB 患者病情随之波动,病机发生变化,其间的联系尚待临床研究证实。

中医“三因治宜”理论在提出和完善的过程中,历代医家做出了不懈的努力,至今仍发挥着重要的作用,其中所蕴含的宝贵的治疗思想与现代所提出的个体化治疗的理念有很多相似之处。“因时论治”理论尤为突出,它把中医传统理论中最根本的四时阴阳之序,生长化收藏之道与治疗有机地结合起来,如能善加运用,有望在诸如 CHB 这类慢性疑难病开拓出一片新天地。

参考文献

- [1] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China—declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. Vaccine, 2009, 27(47): 6550—6557.
- [2] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992

- 2005 in China[J]. J Infect Dis, 2009, 200(1): 39—47.
- [3] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China [J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(1): 3—4.
- [4] Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2000, 64(1): 51—68.
- [5] Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Biologic properties of hepatitis B viral genomes with mutations in the precore promoter and precore open reading frame[J]. Virology, 1997, 233(2): 374—381.
- [6] Liu J, McIntosh H, Lin H. Chinese medicinal herbs for chronic hepatitis B: a systematic review[J]. Liver, 2001, 21(4): 280—286.
- [7] 刘建平, 秦献魁, McIntosh H. 中草药治疗乙型肝炎病毒无症状携带者的系统评价[J]. 中国循证医学, 2001, 1(3): 147—152.
- [8] 刘建平, 林辉, McIntosh H. 草药叶下珠治疗慢性乙型肝炎病毒感染的系统评价[J]. 中国循证医学, 2001, 1(2): 78—86.
- [9] 胡剑北. 中医时间医学[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1990: 81.
- [10] 陈俊鸿, 郑大正. 从 1294 例患者的死亡时间讨论祖国医学和时间生物学[J]. 上海中医药杂志, 1984, (3): 43—45.
- [11] 郭霞珍, 张保春, 金光亮, 等. “五脏应时”说的研究与展望[J]. 中国医药学报, 2000, 15(增刊): 166—168.
- [12] 赵云雁, 高旸. 三伏、三九中药穴位贴敷治疗支气管哮喘 2000 例临床观察[J]. 天津中医学院学报, 1999, 18(2): 55.
- [13] 李俊荣. 择时服药治疗慢性支气管哮喘 30 例[J]. 河南中医医学刊, 2001, 19(1): 37.
- [14] 欧琴. 择时补肾滋肝法治疗女性更年期综合征 96 例[J]. 广西中医药, 2003, 26(2): 35—36.
- [15] Maestroni GJ. The immunotherapeutic potential of melatonin[J]. Expert Opin Investing Drugs, 2001, 10(3): 467—476.
- [16] 葛仕豪, 高立坤, 王树迎, 等. 济宁青山羊不同季节血浆内褪黑素分泌规律的研究[J]. 畜牧兽医学报, 2008, 39(2): 158—163.
- (收稿日期: 2012-01-09; 修回日期: 2012-02-08)
- [编辑: 黄 健]

《中医杂志》第四届编辑委员会名单

主任委员 胡熙明

名誉主编 费开扬

主 编 曹洪欣

副主任委员 王永炎 王文中 吕玉波 张大宁 李俊德 李大鹏 费开扬 陈啸宏 杨明会 房书亭 郑守曾
施 杞 徐镜人 谢阳谷

委员(以姓名笔画为序)

于生龙 于淑芳 马有度 王永炎 王文中 王炳岐 王东生 王 琦 王乃平 王之虹 王 玲 王国庆
王忠和 王喜军 王书臣 王承德 王鱼门 王振邦 邓大学 包文辉 龙致贤 龙济瀛 刘保延 刘红星
向方远 吕玉波 吕志平 孙万珍 孙耀志 孙树椿 阮诗玮 闫希军 吴以岭 吴坤平 张大宁 张之君
张世臣 张孝娟 张承烈 张炳厚 李连达 李大鹏 李俊德 李沈明 李天太 李怀荣 李乾构 肖小河
肖燕军 陈可冀 陈克正 陈贵廷 陈 桦 陈抗生 陈金甫 陈保华 陈啸宏 苏荣彪 杨殿兴 杨世兴
杨卓欣 杨明会 邹节明 林日初 林天东 林立军 拉蒙(西班牙) 房书亭 周岱翰 周宜强 周 然
周超凡 周绍明 周铭心 郑守曾 姚乃礼 施 杞 胡熙明 费开扬 胡晓军 晁恩祥 赵 松 赵步长
赵树森 徐志伟 徐镜人 索天仁 梁菊生 袁长津 高思华 高文柱 曹洪欣 曹正达 梅国强 傅世垣
彭 炜 程兆盛 谢阳谷 詹文涛 翟胜利 戴锡孟

顾问(以姓名笔画为序)

刁跃池 万友生 王绪鳌 王荣和 王绵之 王雪苔 王其飞 王玉川 王一章 韦贵康 邓铁涛 田景福
冯天有 任继学 刘志明 许锦柏 李任先 李炳文 李惠治 李顺成 李振华 何 任 张学文 张奇文
张 琪 吴炳新 吴咸中 沈自尹 陈佑邦 陈彤云 金树滋 庞春生 周仲瑛 赵藕善 胡志祥 姜正谦
贺志光 高 德 殷顺海 唐由之 黄春源 蔡剑前 费淳璐 程莘农 路志正 魏福凯