

慢性肝炎肝纤维化的中医药治疗现状

★ 马峥¹ 江一平² 李娅娅¹ 韩裕斌¹ (1. 江西中医学院 2007 级硕士研究生 南昌 330006; 2. 江西中医学院附属医院 南昌 330006)

摘要:近年来,有关慢性肝炎肝纤维化中医药治疗的研究资料丰富,现分别从辨证论治及单味中药、中西药合用、其他疗法等方面对目前中医药治疗慢性肝炎肝纤维化作了综述。

关键词:肝纤维化;中医药疗法;文献综述

中图分类号:R 256.43 **文献标识码:**A

肝纤维化是指肝细胞发生坏死或炎症刺激时,肝脏内纤维结缔组织增生与分解失衡,从而在肝内异常沉积的病理过程,是多种慢性肝病的重要病理特征和发展至肝硬化的必经阶段。阻断和延缓肝纤维化的发展,是治疗慢性肝病的重要策略。最新研究发现,肝纤维化甚至早期肝硬化都是可以逆转的,因而促进了抗肝纤维化药物的研究^[1,2]。

中医药在逆转肝纤维化及改善临床症状上展示了良好的前景,尤其是在中药复方抗肝纤维化的机制研究和实验性治疗方面。部分研究逐步已深入到从细胞、分子水平以阐述中医药抗肝纤维化的机制和复方配伍原理。现将近年来肝纤维化的中医药治疗综述如下。

1 病因病机

肝纤维化的病因病机复杂,众多医家侧重点也各有不同。对本病病因病机的论述包括湿热、疫毒、痰瘀、正虚等几个方面。刘氏^[3]等从络病理论阐发认为病机多为湿热疫毒滞留难解,肝郁脾虚,血瘀阻络。齐氏^[4]等认为肝纤维化的病机关键在于痰瘀互结,阻滞肝络。白氏等^[5]认为该病其积在肝,缠绵难愈,故为肝积、肝著之病。唐氏^[6]等对肝血瘀阻与肝纤维化的关系进行研究,认为无论何种病因引起的肝纤维化均须经过肝血瘀阻这一共同的病理阶段。金氏^[7]认为抗纤必须统筹兼顾湿、热、郁、瘀、毒、虚六端,并提出湿热郁毒是血络瘀结之因,瘀血是湿热郁毒盘踞之根,正虚是病变之本。尽管各医家观点不一,但“正虚血瘀”作为肝纤维化的病理

因素为各家的主要共识。

2 辨证施治

目前肝纤维化的辨证分型尚无统一规范化的标准,1993 年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定了肝硬化中医辨证标准^[8],分为肝气郁结证、脾虚湿盛证、湿热内蕴证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、血瘀证等六型,并各证可以相兼。不同的分型方法仍见诸报道:耿氏^[9]等将肝纤维化分为肝郁脾虚、气滞血瘀、痰热互结和脾肾两虚 4 个证型。盛氏^[10]根据疾病的不同发展阶段,将其分为气郁血滞、气虚血瘀、痰瘀互结 3 个证型。临床上从急、慢性肝炎发展到肝纤维化、肝硬化是一个连续的发展过程,往往多种证候同时存在,很难将复杂多变的证候以一证概之。但肝纤维化中医基本病机属血瘀、正虚两方面的理论已基本达成共识,根据以上病机特点,归纳出活血化瘀、扶正化瘀、益气养阴、清热解毒、活血化瘀及疏肝健脾等治法。以此作为理论依据研制成的中药复方治疗肝纤维化,取得了较好的疗效。

2.1 活血化瘀法 活血化瘀法是最早进行抗肝纤维化研究的中医治法。血瘀是肝纤维化形成的基本病机,也是各种肝病最基本、最重要的病理改变。《临证指南医案》云:“初病在气,久病必入血。”《医学发明》云:“血者,皆肝之所主,恶血必归于肝,不问何经之伤,必留胁下。”近年研究^[11-14]认为,瘀血在肝纤维化发病中起决定性的作用,并贯穿其发生发展的整个过程,谨守病机,从瘀论治是从根本上延

缓或逆转肝纤维化的治疗措施。研究表明,主治疗血诸证之基本方血府逐瘀汤^[15]可改善慢性乙型肝炎肝纤维化患者的血清学指标。另外,经典活血化瘀方乌鸡白凤丸、大黄廑虫丸等亦有抗肝纤维化作用。赵氏等^[16]应用复方丹参注射液治疗 60 例慢性乙肝患者 6 个月,显示丹参注射液对改善血清纤维化指标、影像学指标有明显作用。唐氏等^[17]运用化瘀软肝汤(桃仁、汉防己、红花、鳖甲、白术、蚤休、葛根、赤芍、丹参、黄芪、水蛭)治疗 70 例,总有效率为 84.8%。晏氏等^[18]进一步观察水蛭桃仁汤抗肝纤维化的作用机制,以二甲基亚硝胺(DMN)制备大鼠肝纤维化模型,同时给予预防给药,通过检测肝组织平滑肌动蛋白(α -SMA)和转化生长因子 β_1 (TGF- β_1),发现药物防治组 α -SMA和TGF- β_1 较模型组均显著减少(均为 $P < 0.01$),表明该方对DMN诱导的实验性大鼠肝纤维化具有良好的防治作用。肝纤维化与肝血瘀阻之间存在着本质的联系,两者在慢性肝炎发展至肝硬化过程中起着枢纽的作用,故活血化瘀法应贯穿于整个肝病治疗的始终。

2.2 扶正化瘀法 慢性肝病初起多由于正气不足,湿热疫毒所致,随着肝纤维化病情的发展,邪毒蕴伏于肝,与瘀血相搏,整个疾病过程呈现出正虚邪留、虚实夹杂的病理特点,所以在运用活血化瘀法贯穿整个肝病治疗始终的同时,配合应用扶正法是非常重要的。王氏等^[19]以“益气养血、活血化瘀、疏肝健脾”为治则,应用复方 861 合剂(由黄芪、丹参、鸡血藤等 10 味药物组成)治疗慢性肝炎肝纤维化收到良好疗效:症状减轻者占 83.3%,血清 ALT 下降及持续正常者占 82%,血清纤维化指标 PC111、Laminin 均由治疗前的增高下降到治疗后的正常。实验研究表明,扶正化瘀胶囊^[20](丹参、虫草菌丝、桃仁、七叶胆、五味子、松黄,别名:扶正化瘀 319 方,肝平胶囊)能减少 ECM 的合成,缓解肝纤维化程度。可见,扶正法配合活血化瘀法在肝纤维化的治疗中相得益彰。其它研究也表明扶正药在促进肝细胞的白蛋白合成方面具有明显的优势。

2.3 疏肝健脾法 《临证指南医案》云:“治肝之法,无非治用治本”。即治疗肝病当以恢复肝的生理特征为要,治宜疏肝解郁,理气通络,以遵“木郁达之”之旨。肝纤维化的发展是一个由表及里,由气到血渐进的发展过程,早期多出现木不疏土、土壅木郁的病理变化。有研究表明^[21],在慢性乙型肝炎临床表现较轻时,肝纤维化可能已经存在,而且部分患者纤维化程度还较明显。潘氏等^[22]通过用放射免疫法测定 160 例慢性肝病患者血清肝纤维化标志

物 IV 型胶原(IV-C),来探讨在血清中 IV-C 的质量浓度与中医证型的关系及临床意义,认为肝纤维化在肝郁脾虚阶段已经启动,但相对静止。因此,当慢性乙型肝炎患者处于肝郁脾虚证时肝脏病变较轻,如在此阶段注重应用疏肝健脾法可能会减轻肝脏进一步损害。现代药理研究也表明^[23],疏肝健脾药具有护肝、调整机体免疫、升高血清白蛋白、抗肝纤维化等作用。马氏^[24]临床观察发现逍遥散加减在疏肝解郁的逍遥散基础上加用健脾、活血的药物,在改善症状的同时,可改善肝功能和纤维化指标。朱氏等^[25]按疏肝理气、健脾化瘀法组成肝脾舒合剂,并用猪血清腹腔注射法复制大鼠免疫性肝纤维化模型,从实验研究角度验证其不同剂量组抗肝纤维化作用。研究发现与模型对照组相比,用药各组的血清转氨酶降低,白蛋白和 A/G 比例增加,肝脏羟脯氨酸含量减少,病理学显示用药各组的肝硬化程度和炎细胞浸润程度轻于模型对照组,证明该方对大鼠实验性慢性肝硬化有确切保护作用。

2.4 清热利湿法 肝木横逆犯脾,脾胃运化失职,痰湿内蕴,蕴久化热,所以,在肝纤维化发展过程中,往往也表现湿热的病理变化。肝胆湿热与肝内淤胆、肝细胞变性坏死及炎症细胞浸润有关,由于湿热久蕴,湿从热化,继则先伤肝阴,久则耗伤肾阴。故治疗应重视清热利湿的应用。黄氏^[26]自拟蛇虎丹七汤(白花蛇舌草、虎杖、茵陈、大黄、丹参、三七等组成)治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 69 例,具有清热利湿、化瘀、解毒退黄的作用。临床观察发现本方能显著改善患者肝功能和临床症状及肝纤维化血清学指标。因此,在肝纤维化的初期阶段,恰当应用清热利湿法是阻止肝纤维化向肝硬化发展的重要手段。

2.5 健脾软肝法 “既病防变”是中医治疗学的特色之一。《金匱要略》云:“见肝之病,知肝传脾,当先实脾。”乙型肝炎在其肝纤维化过程中常累及于脾,出现脾运失调的病理状态。晏氏^[27]治疗肝纤维化强调实脾,一则益气健脾,扶助正气,以治病本;二则俾脾气实,防“土虚木贼”,培土开源,充养先天,顾护后天,有固本驱邪,防病传变之妙。姜氏^[28]应用慢肝合剂(黄芪、太子参、当归等组成)治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者,治疗组总有效率为 93.3%,结果表明,慢肝合剂可保护肝细胞,减轻炎症坏死,增强肝细胞能量代谢和蛋白质合成,提高机体免疫功能,从而起到抗肝纤维化作用。

2.6 滋养肝肾法 五脏所伤,穷必及肾,肝肾不足是慢性肝病发展的必然趋势,中医学认为,“肝肾同源”、“肝肾互补”,以补肾而达养肝的作用。李

氏^[29]认为,本病的病机实质为各种原因引起的津液亏损,导致水不涵木,肝阴不足,络脉失养,肝脉枯萎。其经验方滋阴养肝汤(熟地黄、山茱萸、枸杞子、麦冬、黄芪、太子参、五味子、当归、白芍等)治疗慢性乙型肝炎后肝纤维化有较好的临床疗效,总有效率为 85%,该方具有较好的改善患者肝功能和抗肝纤维化的作用。陈氏等^[30]通过对 100 例慢性乙型肝炎患者辨证分型,并对这些患者肝组织中 I、III 型胶原含量进行分析,明确指出瘀血阻络证和肝肾阴虚证的肝组织纤维化程度最高,所以在治疗肝纤维化时正确应用活血通络、滋养肝肾法可以防止肝硬化的发生。

总之,在整体观念指导下,中医治疗肝纤维化由单一的治肝,发展到从肝脾肾论治,注重整体调理。同时,在肝纤维化的不同阶段,病机重点有所侧重,遵循辨证论治原则,其治疗已从过去单纯的活血发展到益气、软坚、舒肝、健脾、清热、利湿、滋肾、养阴等多样化治则,且获良效,体现了辨证论治仍是中医治疗肝纤维化的核心。肝纤维化的机制是复杂的,与之相应的治则治法也不能有所偏废,应不拘一格,积极广泛的探索不同角度的治则治法。

3 单味中药及有效单体的研究

迄今文献报道有效的、比较有代表性的中药有丹参、冬虫夏草、防己、苦参等。丹参是最早用于防治慢性肝炎肝纤维化的单味中药。余氏等^[31]以高、中、低剂量丹参注射液治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者,结果各剂量组均有改善临床症状、降低谷丙转氨酶、谷草转氨酶的作用,并能显著降低血清肝纤维化指标,且高剂量组优于中、低剂量组($P < 0.05$);肖氏等^[32]用荔枝核治疗慢性乙型肝炎,结果对乏力、纳差、腹胀、肝区不适及对 ALT、AST、TBL 有改善作用($P < 0.05$),同时对 HA、LN、PIIP、IV-C 也有明显的改善作用;刘氏等^[33]以灯盏花素注射液治疗慢肝肝纤维化,结果治疗组胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血清肝纤维化指标均明显降低,肝门静脉、脾静脉、脾脏均缩小,提示该药有一定的抗肝纤维化作用。其他:大黄、茯苓、甘草、柴胡、芍药、当归、三七等在实验性研究中显示与不同程度的抗肝纤维化作用。

4 中西药合用

中西医结合治疗目前的研究结果显示,中药与西药联用其效果明显优于单用中药或西药。洪氏等^[34]用肝纤方和拉米夫定联合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化,结果联合用药组治疗后各项肝纤维化指标下降幅度明显优于对照组提示,联合用药更有利

于阻断或逆转肝纤维化的形成和发展。申氏等^[35]用干扰素 α -2b 配合中药强肝胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化,结果治疗组血清肝纤维化指标有明显下降,表明干扰素联合强肝胶囊,不仅能显著改善患者的临床症状、抑制病毒复制而且能明显降低血清肝纤维化指标。

5 其他疗法

近年来,中医外治法日益受到重视,针灸、穴位敷贴、半导体激光治疗等开始用于抗肝纤维化,并已取得较好疗效。蔡氏等^[36]应用穴位注射(双侧肝俞、足三里、丰隆、太冲、药用丹参注射液)治疗肝纤维化 34 例共 8 周,治疗结果表明穴位注射疗法具有良好的抗肝纤维化作用。黄氏等^[37]采用穴位电针疗法治疗慢性乙型肝炎,对照组用甘利欣和门冬氨酸钾镁常规保肝治疗,治疗组在常规保肝治疗基础上加用穴位电疗法治疗,结果治疗组血清肝纤维化指标明显下降,差别有显著意义($P < 0.05$)。

6 问题与展望

综上所述,近年来众多中医医家对慢性乙型肝炎肝纤维化的认识进行了不断的探索和研究,而且中医药对肝纤维化的研究已显示出明显的优势和可喜的成就,但是也存在不少问题:(1)病机研究及方药较局限,目前中医对肝纤维化的病机认识仍主要集中在“血瘀”及“正虚血瘀”上,因此,仍需扩大临床思维,对其他不同治法进行广泛深入的研究。(2)辨证分型和临床症状划分没有统一标准,临床上多参照慢性乙型肝炎的分型,但辨证论治是中医的核心和精髓,因此应进一步规范肝纤维化的中医辨证分型。(3)临床观察指标大都以血清学指标多见,少见治疗前后肝穿病理检查。(4)现有的实验研究中采用的化学制剂造模不能模仿人类乙型肝炎病毒导致的肝纤维化,符合中医证型的动物模型更是有待于研究。(5)治疗手段偏于单一,缺乏多种方法结合治疗的临床研究。(6)实验室研究和临床应用还有相当的差距,且临床研究设计不够谨慎。虽然中医对肝纤维化的研究仍存在很多不足,而且临床研究难度大,影响因素多,但随着研究的不断进步和深入,相信中医药必定为慢性肝炎肝纤维化的治疗做出巨大贡献。

参考文献

- [1] Lamireau T, Desmouliere A, Bioulac-Sage P, et al. Mechanisms of hepatic fibrogenesis[J]. Arch Pediatr, 2002, 9: 392-405.
- [2] Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets[J]. Dig Liver Dis, 2004, 36: 231-242.
- [3] 刘为民, 姚乃礼. 络病理论与肝纤维化临床[J]. 中医药学报, 2003, 31(1): 2-3.

- [4] 齐洪军, 胡蔓菁. 从“痰瘀”角度浅析肝纤维化的病因病机及治疗[J]. 四川中医, 2004, 22(6): 26-28.
- [5] 白宇宁, 白兆芝. 乙型肝炎肝纤维化病因病机研究概况[J]. 山西中医, 2001, 17(2): 55.
- [6] 唐智敏, 茹清静, 朱起贵. 论肝血瘀阻与肝纤维化的关系[J]. 中国中医基础医学杂志, 1996, 2(3): 14.
- [7] 金实. 慢性肝炎抗纤维化之我见[J]. 江苏中医药, 2007, 39(5): 2.
- [8] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准(试行方案)[S]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(4): 237.
- [9] 耿露芳, 冯利. 浅析中医对肝纤维化的认识和治疗[J]. 中医药研究, 2001, 17(2): 61-62.
- [10] 盛国光. 肝纤维化的临床辨证论治[J]. 江苏中医药, 2007, 39(5): 3.
- [11] 彭渤. 从痰论治肝纤维化体会[J]. 江苏中医药, 2007, 39: 4.
- [12] 杨倩, 冯玉彦, 蒋树林, 姚希贤. 瘀血论治慢性肝纤维化经验[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22: 168-171.
- [13] 杜明瑞. 冀爱英教授治疗慢性肝病临床经验[J]. 中医研究, 2006, 19: 45-46.
- [14] 王宝珍, 刘成. 慢性乙型肝炎肝纤维化肝血瘀阻与病理关系的探讨[J]. 中国中医药科技, 2003, 10: 65-66.
- [15] Ru QJ, Tang ZM, Zhang ZE, Zhu Q. Clinical observation on effect of xuefu zhuyu decoction in treating patients with liver fibrosis caused by chronic hepatitis B[J]. Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi, 2004, 24: 983-985.
- [16] 赵晓晨, 张琳. 复方丹参注射液抗肝纤维化的疗效观察[J]. 山西中医学院学报, 2007, 7(6): 38.
- [17] 唐世利, 刘其政, 王艳尼, 等. 化瘀软肝法治疗肝纤维化 70 例[J]. 陕西中医, 2002, 23(7): 588-589.
- [18] 晏丹, 陈建明, 舒赛男. 水蛭桃仁汤对肝纤维化大鼠 HSC 活化及 TGF-1 表达的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2004, 14(1): 36-38.
- [19] Wang Baoen, Wang Tailing, Jia Jidong. Experimental and clinical study on inhibition and reversion of liver fibrosis with integrated Chinese and Western Medicine[J]. Chinese JournM of Integrated Traditional & Western medicine. 1999, 5(1): 6-11.
- [20] 季光, 曹承楼, 刘平, 等. 扶正化瘀方影响肝硬化大鼠肝细胞增殖的病理及免疫组化研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(2): 29.
- [21] 王宝珍, 刘成, 薛惠明. 慢性乙型肝炎肝纤维化中医证型与肝组织病理分级、分期关系的探讨[J]. 上海中医药杂志, 2001, (12): 10-12.
- [22] 潘志恒, 陈幼明, 王拥择, 等. 血清 IV 型胶原测定对慢性肝病中医证型的诊断作用及临床意义[J]. 广州中医药大学学报, 1999, 16(2): 85-87.
- [23] 梅国强. 乙型肝炎的中医治疗[M]. 北京: 科技文献出版社, 1995: 263.
- [24] 马列清. 逍遥散加减对乙型病毒性肝炎肝纤维化指标的影响[J]. 北京中医, 2002, 21: 285-286.
- [25] 朱建伟, 李莹, 李成韶, 等. 肝脾舒剂抗肝纤维化的实验研究[J]. 中华实用中西医杂志, 2003, 3(16): 1521-1522.
- [26] 黄敏华. 蛇虎丹七汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 69 例[J]. 浙江中医杂志, 2006, 41: 704.
- [27] 晏军, 王煦. 王绵之教授治疗肝纤维化经验撷菁[J]. 中医药学刊, 2001, 19: 410-411.
- [28] 姜学连, 靳艳华, 崔银枝, 等. 慢肝合剂抗肝纤维化的临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26: 65-68.
- [29] 李新华. 滋阴养肝汤治疗慢性乙型肝炎后肝纤维化的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40: 14-15.
- [30] 陈忠义, 俞伟. 慢乙肝患者肝组织 I、m 型胶原含量与中医证型关系的研究[J]. 中国医药学报, 2000, 15(3): 73.
- [31] 余世锋, 黄贤章, 童光东. 不同剂量丹参注射液抗肝纤维化临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(1): 17-19.
- [32] 肖柳英, 曾文挺, 马佩球, 等. 荔枝核治疗慢性乙型肝炎 48 例[J]. 中医研究, 2005, 18(7): 21-23.
- [43] 刘天灯, 李瑞华, 高理想, 等. 灯盏花素注射液治疗慢性乙型肝炎纤维化的临床观察[J]. 安徽医药, 2005, 9(10): 736.
- [34] 洪淇, 沈伟生, 杨宏志, 等. 肝纤方联合拉米夫定治疗对慢性乙型肝炎 T 细胞亚群及纤维化指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(3): 61.
- [35] 申长顺, 弈娜, 苏进, 等. 干扰素联合强肝胶囊对慢性乙型肝炎肝纤维化指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(17): 2298.
- [36] 蔡庆春, 刘建平. 穴位注射治疗肝纤维化 34 例[J]. 河南中医, 2006, 26(8): 66-67.
- [37] 黄加权, 李小丹, 胡传利, 等. 穴位电疗法治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2002, 24(3): 173-175.

(收稿日期: 2009-08-28 责任编辑: 周茂福)

《江西中医药》征订启事

《江西中医药》创刊于 1951 年, 是新中国创办最早的中医药杂志, 也是第一批进入中文核心期刊的中国医药类核心期刊, 并被多家知名权威检索期刊及数据库确定为固定信息源。五十多年来, 《江西中医药》发表了数以万计的优学术论文, 一大批中医药学者就是从这里走向成功、走向成名的。21 世纪, 《江西中医药》迎来了更大的发展机遇, 2002 年评为华东地区优秀期刊、江西省优秀期刊, 2004 年评为全国高校优秀期刊。2003 年成功改为月刊, 赢得了更多读者的青睐。本着“面向临床, 面向基层, 坚持传统, 注重实用”的办刊思路, 我们进一步充实内容, 调整栏目, 使文章更具可读性、实用性、信息性, 以满足读者的需要。

《江西中医药》(ISSN 0411-9584, CN 36-1095/R) 为月刊, 国内外公开发行。国内邮发代号为 44-5, 国外代号为 BM1012。每期定价: 4.80 元。