

基于“肝脾理论”探讨肠源性内毒素血症致继发性肝损伤

赵国荣^{1*}, 陈研焰¹, 何宜荣¹, 毛娅男¹, 王志明², 肖碧跃^{1*}

(1.湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2.湖南中医药研究院附属医院, 湖南 长沙 410006)

[摘要] 运用中医肝脾理论相关内容剖析肠源性内毒素血症致继发性肝损伤的发生机制及其治疗思路, 并从该角度阐述中西医理论内在联系, 认为与肠源性内毒素血症致继发性肝损伤相联系, 肠道黏膜屏障功能 (intestinal barrier function, IBF)、胆汁酸的肠肝循环、肝与肠道免疫功能相互依赖、IBF障碍与肝损伤的恶性循环、改善肠道功能以保护肝脏的治疗理念均是肝脾理论现代生物学基础的具体体现。

[关键词] 肝脾理论; 肠源性内毒素血症; 肝损伤; 肠-肝轴; 肝病实脾

[中图分类号]R2-03 **[文献标识码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.01.010

To Discuss the Secondary Liver Injury Induced by Intestinal Endotoxemia based on “The Liver and Spleen Theory”

ZHAO Guorong^{1*}, CHEN Yanyan¹, HE Yirong¹, MAO Yanan¹, WANG Zhiming², XIAO Biyue^{1*}

(1.Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2.The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China)

[Abstract] The mechanism and clinical treatment of intestinal endotoxemia induced the secondary liver injury were discussed by using the liver and spleen theory, which explain the inner connection between traditional Chinese medicine and Western medicine. We hold the view that the relation with the secondary liver injury induced by intestinal endotoxemia. The modern biological basis of the liver and spleen theory reflected of medical concepts: enterohepatic circulation of bile acid, interdependence of intestinal and immune function, IBF injury with vicious circle of liver injury, and improving intestinal function to protect liver.

[Keywords] liver and spleen theory; intestinal endotoxemia; liver injury; gut-liver axis; treating liver by reinforcing spleen

中医肝脾理论源于《黄帝内经》《难经》, 是指导现代中医临床重要的理论之一。肠源性内毒素血症所致的继发性肝损伤(以下简称“继发性肝损伤”)是指肝脏在遭受原有致病因素(如病毒、酒精、肝毒药等)损伤后, 肝脏及肠道功能受损致肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM)形成, 并反过来对肝脏造成严重的二次损伤, 从而在不同程度上加剧肝损伤发展的一系列病理演变总和^[1]。该病理演变过程包含多个环节, 十分复杂, 是导致肝功能衰竭的关键因素之一。该损伤可出现在各类肝病过程中, 归属中医学“黄疸”、“胁痛”、“积聚”、“臌胀”及“肝岩”范畴, 病因与湿、热、瘀、毒有关, 病机主要为肝郁脾虚、湿热内蕴、热毒炽盛、毒瘀互结, 肝病实脾治则贯

穿于治疗全程。本文运用肝脾理论相关内容剖析继发性肝损伤的发生机制及治疗思路, 浅析肝脾理论的现代生物学基础。

1 中医“脾”与西医“肠”相关

《素问·灵兰秘典论》云^{[2]7}:“脾胃者, 仓廩之官, 五味出焉。”脾主运化水谷, 其气主升; 胃主受纳和腐熟水谷, 其气通降, 二者水谷纳运相得、气机升降相因, 使食物的消化吸收及精微的输布得以完成。中医常以“脾胃”概括人体消化吸收功能, 正如张介宾《类经·藏象类》云^[3]:“脾主运化, 胃司受纳, 通主水谷。”中医的“脾胃”包括大小肠功能。《素问·六节藏象论第九》云^{[2]9}:“脾、胃、大肠、小肠、三焦、膀胱者, 仓廩

[收稿日期]2015-09-08

[基金项目]湖南省教育厅重点资助项目(12A101); 湖南中医药大学中医临床基础重点学科资助。

[通讯作者]* 赵国荣, 女, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事中医温病学治则治法防治肝病的临床及实验研究, E-mail: zhanguorong1116@sina.com; 肖碧跃, 女, 副教授, E-mail: 362810934@qq.com。

之本,……”小肠主受盛化物和泌别清浊,大肠主传化糟粕,大小肠生理功能的正常运行离不开“脾主运化”,食物的消化必须经脾气的推动、激发作用;脾胃为脏腑气机上下升降的枢纽,“精微”的输布、“糟粕”的下传皆需要脾胃一升一降的推动作用。大小肠功能是“脾主运化”、“胃主通降”的一部分,是脾胃功能的进一步延伸。由此看来,中医的“脾”功能包含了胃、小肠及大肠功能。

西医学理论中的“脾”是人体中最大的淋巴器官,主要功能是过滤和储存血液,与中医“脾”的概念截然不同,本文探讨的“脾”是指中医主运化的脾而非主统血的脾,主统血的脾与西医脾脏过滤和储存血液有一定联系,本文不涉及讨论。西医学的胃、大肠、小肠是消化系统主要组成器官,主要生理功能是摄取、转运、消化食物和吸收营养、排泄废物。可见,西医学“胃肠”之消化功能与中医学“脾胃”之主运化受纳功能有相关性,肝脾理论中的肝脾关系则可表现为西医学中肝与肠道在生理及病理上的联系。

2 肝脾理论与继发性肝损伤相关的现代生物学体现

2.1 大小肠功能与 IBF、胆汁酸的肠肝循环

肠道黏膜屏障功能(intestinal barrier function, IBF)是指肠道能够防止肠内的有害物质如细菌和毒素穿过肠黏膜进入人体内其他组织、器官和血液循环的结构和功能的总和。该功能是阻止继发性肝损伤形成的关键因素,它作为阻止 IETM 形成的第一道屏障,将细菌或内毒素等类似“糟粕”限制在肠内而不被血液吸收的过程可归于“泌别清浊”、“传化糟粕”的功能。另外,小肠的“泌别清浊”也在胆汁酸的肠肝循环中有所体现。胆汁酸是胆固醇的代谢产物,以结合型胆汁酸的形式由肝脏分泌并随胆汁进入肠腔,经肠道细菌酶的转化成游离型胆汁酸后,绝大部分被小肠重吸收再经门静脉进入肝脏,而不能被重吸收的部分则进入大肠后随粪便排出体外。此过程与 IETM 密切相关,这是因为胆汁酸的利用是机体抑制细菌过度增殖的机制之一,其(结合型)在肠道内的去结合、去羟基的过程对细菌具有抑制作用^[4],因此可以降低发生细菌移位的概率而减少 IETM 的发生,从而保护肝脏。由此可见,与继发性肝损伤相联系,小肠“泌别清浊”、大肠“传化糟粕”功能的现代生物学基础与 IBF 及胆汁酸的肠肝循环有关。

2.2 肝脾功能相互为用与肠-肝轴学说之肝脏与肠道免疫功能相互依赖

上文提到的脾主运化、胃主受纳的功能,中医学认为不仅靠脾胃二脏就能完成,肝脏在其中亦发挥重要作用,有肝脾二者功能相互为用之说。《素问·宝命全形论》云^{[2]33}:“土得木而达。”脾之健运有赖于肝疏泄功能正常,肝疏泄功能正常,则脾胃升降有序,水谷精微的吸收及传输才能得以完成;脾胃为“气血生化之源”、“后天之本”,脾气健旺,运化正常,水谷精微充足,肝体得以濡养而使肝气冲和条达,其疏泄功能才能得以正常发挥。西医学中肝脏与肠道在解剖学、血液循环、免疫功能等方面关系密切。Marshall^[9]1998年提出的“肠-肝轴”学说中指出,肝脏与肠道在免疫功能方面相互依赖、影响,两者为对方免疫功能的完整提供了必要条件。就继发性肝损伤的形成来说,二者关系也正是体现在免疫防御方面,IBF 是防止内毒素进入体循环的第一防线,而肝脏是机体重要的解毒器官,对于那些逃逸 IBF 的内毒素,肝脏的固有免疫系统则构成第二防线,通过肝库普弗细胞以胞饮的形式将其吞噬^[6]。这两道防线相互依赖,共同维持机体内环境的稳定,无论是哪道防线的破坏,最终皆导致 IETM 的形成。可见,西医学“肠-肝轴”学说中肝脏与肠道免疫功能相互依赖是与中医“肝脾功能相互为用”有关的现代生物学基础。

2.3 肝脾病变相互影响与 IBF 障碍和肝损伤间的恶性循环

肝脾在病理上相互传变,包括“肝病传脾”、“脾病传肝”。《素问·气交变大论》云^{[2]139}:“岁木太过,风气流行,脾土受邪,民病飧泄食减,体重烦冤,肠鸣腹支满,……”肝失疏泄,气机郁滞,导致脾运化失司,出现精神抑郁,胸闷太息暖气呕吐,纳呆腹胀,肠鸣泄泻的症状,后期累及脾肾功能可见水湿内停,发为胁痛、痞满、黄疸、积聚、臌胀等,此为“肝病传脾”;《素问·气交变大论》云^{[2]141}:“岁土不及,……,民病飧泄霍乱,体重腹痛,筋骨繇复,肌肉羸酸,善怒。”《素问·至真要大论》云^{[2]188}:“诸湿肿满,皆属于脾”,脾失健运亦可影响肝之疏泄功能,形成“土壅木郁”之证,或因脾虚生湿化热,湿热郁蒸肝胆,则可形成黄疸,此为“脾病传肝”。IBF 障碍是继发性肝损伤形成的重要机制之一。肠道屏障受损后,肠通透性增高,细菌移位、内毒素进入门静脉系统,激活肝内库普弗细胞释放大量炎症因子,造成肝脏损伤及炎症反应,此过程与“脾病传肝”相关;另一方面,这些炎症因子尤其是肿瘤坏死因子 α 可通过免疫机制破坏肠黏膜机械屏障^[7-8],进一步损伤 IBF,加剧肝损伤,形成恶性循

环,又与“肝病传脾”有一定联系。从临床表现来看,继发性肝损伤的患者可有厌食油腻、恶心欲呕、胁痛、黄疸、便溏等表现,若进一步发展为肝硬化失代偿期,患者可出现食欲明显减退,易饱胀,恶心呕吐,腹水等,亦与中医之“肝病传脾”、“脾病传肝”所描述的临床表现相符。由此得出,“肝脾病变相互影响”的现代生物学基础与 IBF 障碍和肝损伤之间的恶性循环密切相关。

3 肝病实脾法则在继发性肝损伤治疗中的体现

中医学治疗疾病历来非常重视保护脾胃功能,《素问·平人氣象论》云^{[2]34}:“人无胃气曰逆,逆者死……”肝病实脾理论最早见于《难经·七十七难》^[9]:“所谓治未病者,见肝之病,则知肝当传之于脾,故先实其脾气,……”。东汉张仲景继承并发展了《难经》肝病实脾思想,《金匱要略·脏腑经络先后病脉证》云^{[10]3}:“夫治未病者,见肝之病,知肝传脾,当先实脾,……”“脾实,则肝自愈”,并认为黄疸病与脾密切相关,《金匱要略·黄疸病脉证并治》云^{[10]58}:“脾色必黄”、“黄家所得,从湿得之”,故在治疗时非常重视调理脾胃。仲景治疗湿热黄疸代表方剂为茵陈蒿汤,该方由茵陈蒿、栀子、大黄组成,而大黄已被证实可通过保护 IBF 的机械屏障^[11]、免疫屏障^[12]、生物屏障^[13]及化学屏障^[14]来维持 IBF 功能,从而减少 IETM 的发生,最终达到保护肝脏的目的。现代实验研究也证实^[15],肝病实脾法可通过增强胃肠动力提高胃动素水平,改善 IETM 来治疗慢加急性肝衰竭大鼠。笔者认为,继发性肝损伤的产生属“正虚邪实”,脾胃运化功能失司是重要的发病基础之一,病因与湿、热、瘀、毒有关,故在辨证施治时主张扶正与祛邪兼顾,达“扶正以祛邪,祛邪以扶正”的目的。其中扶正主要以恢复正常的脾胃功能为主,临床多用西洋参、黄芪、白术、茯苓等健脾益气之品,所谓“实脾”;更十分强调饮食的重要性,提倡患者以白米粥为主食,配合时令蔬果,选择优质蛋白并严格控制其剂量,所谓“顾护胃气”。针对病理产物,主要以清热祛湿、化痰解毒为大法以祛邪,以清热解毒化浊片为代表,治疗湿热并重之肝病疗效显著,且通过临床研究证实^[16],其机制亦与降低血浆内毒素水平,终止肝损伤恶性循环有关。目前,西医学者已广泛认同 IETM 是加剧肝脏损伤向肝衰竭发展的重要因素,其对于肝损伤的治疗亦越来越重视保护胃肠道屏障功能,诸多研究将调整肠道黏膜屏障的制剂如谷氨酰胺^[17]、双歧三联活菌制剂^[18]、乳果糖^[19]等运用于临床实践,这种从改善 IBF 来预防 IETM 的形成,减少肝脏二次损

伤的发生,最终减轻肝脏损伤的治疗手法,体现了中医“肝病实脾”的治疗思想。

综上所述,继发性肝损伤发生机制及治疗思路是中医肝脾理论的现代生物学基础体现。说明中医学理论与西医理论存在一定的内在联系,该内在联系的阐明有利于理解中医科学内涵,亦可为西医临床治疗疾病时借鉴中医治疗理念方面开阔思路。

参考文献:

- [1] 韩德五.肠源性内毒素血症所致“继发性肝损伤”的临床依据[J].世界华人消化杂志,1999,7(12):1 054-1 058.
- [2] 黄帝内经素问[M].田代华整理.北京:人民卫生出版社,2005.
- [3] 明·张景岳.类经[M].范志霞.校注.北京:中国医药科技出版社,2011:17.
- [4] Ogata Y, Nishi M, Nakayama H, et al. Role of bile in intestinal barrier function and its inhibitory effect on bacterial translocation in obstructive jaundice in rats [J].J Surg Res, 2003,115(1):18-23.
- [5] Marshall JC.The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses [J].Can J Physiol Pharmacol,1998,76(5):479-484.
- [6] SU GL.Lipopolysaccharides in liver injury:molecular mechanisms of kupffer cell activation [J].Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2002,283(2):g256-265.
- [7] 崔巍,王颖,马力,等.肿瘤坏死因子 α 对暴发性肝衰竭小鼠肠上皮细胞紧密连接蛋白表达的影响[J].中华内科杂志,2007,46(6):478-481.
- [8] 许腊梅,孙丹莉,张予蜀,等.紧密连接蛋白 Occludin 在非酒精性脂肪肝病大鼠肠上皮细胞中的表达及其与 TNF- α 的关系[J].世界华人消化杂志,2010,18(10):981-986.
- [9] 南京中医学院.难经校释[M].北京:人民卫生出版社,1979:163.
- [10] 汉·张仲景.金匱要略[M].何任,何若苹.整理.北京:人民卫生出版社,2005.
- [11] 陈德昌,景炳文,张翔宇.大黄对肠黏膜屏障的影响[J].中国中医急症,1998,7(3):131-132.
- [12] 黄兴兰,陈晓理,贾成瑶,等.大黄对 Balb/c 小鼠肠黏膜屏障保护作用的机理探讨[J].四川医学,1999,20(5):50-51.
- [13] 刘承哲,刘牧林.大黄对多器官衰竭大鼠肠黏膜屏障的保护作用[J].蚌埠医学院学报,1998,23(6):380-381.
- [14] 乔林,陈德昌,景炳文,等.大黄对烫伤后大鼠肠黏膜上皮细胞线粒体功能的影响[J].中华急诊医学杂志,2002,11(1):16-18.
- [15] 崔巍,王颖,马力,等.“肝病实脾”法对 ACLF 大鼠内毒素血症的影响[J].湖南中医药大学学报,2015,35(3):12-15.
- [16] 肖碧跃,赵国荣,艾碧琛,等.清热解毒化浊片对病毒性肝炎肝损害疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2010,30(7):49-50.
- [17] 李晓晓,霍丽娟.谷氨酰胺对肝硬化患者肠屏障保护作用的研究[J].山西医科大学学报,2009,40(3):261-263.
- [18] 梅爱敏,宋立刚,王瑞婷,等.双歧三联活菌辅助治疗肝硬化肠源性内毒素血症[J].中国医院药学杂志,2005,25(1):25-27.
- [19] 张顺财,戴茜,王吉耀,等.口服乳果糖对肝病肠源性内毒素血症及细胞因子的影响[J].中华肝脏病杂志,2000,8(3):185.