

·临床研究·

本文引用:黄宁宇,李悦,皮珊珊,糟小宾,李萌,叶永安,杜宏波.叶永安治疗肝纤维化的学术思想与临床经验[J].湖南中医药大学学报,2021,41(7):1085-1088.

叶永安治疗肝纤维化的学术思想与临床经验

黄宁宇¹,李悦²,皮珊珊²,糟小宾²,李萌²,叶永安^{2,3},杜宏波^{2,3*}

(1.国家中医药管理局中医师资格认证中心,北京 100029;2.北京中医药大学东直门医院,北京 100700;
3.北京中医药大学肝病研究所,北京 100700)

〔摘要〕 肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化发展过程中的关键步骤和影响肝病预后的重要环节。叶永安教授在肝纤维化治疗实践中形成了具有一定个人特色的诊疗思路。肝纤维化治疗首重病因,以毒立论;次重病机,强调守方;善调气血,由重向轻;兼调他脏,注重脾肾等观点,构成了其肝纤维化诊疗的主要思路。

〔关键词〕 肝纤维化;肝硬化;病毒;酒精性肝病;叶永安

〔中图分类号〕R256.4; R575

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.07.019

Ye Yongan's Academic Thoughts and Clinical Experience in Treating Liver Fibrosis

HUANG Ningyu¹, LI Yue², PI Shanshan², ZAO Xiaobin², LI Meng², YE Yongan^{2,3}, DU Hongbo^{2,3*}

(1. Chinese Medicine Qualification Center of the National Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 3. Institute of Liver Diseases, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

〔Abstract〕 Liver fibrosis is a key step in the development of various chronic liver diseases to cirrhosis and an important link that affects the prognosis of liver diseases. Professor Ye Yongan has formed his own unique diagnosis and treatment thinking in the treatment of liver fibrosis. In the treatment of liver fibrosis, the first point is that the cause of the disease is toxicity; the second point is that catching the major pathogenesis by keeping suitable prescription; the third point is that regulating the Qi and blood follows the order from heavier to lighter; the fourth point is that regulating the spleen and kidney is important for the treatment of liver fibrosis. The above viewpoints constitute the main ideas of professor Ye Yongan's diagnosis and treatment of liver fibrosis.

〔Keywords〕 liver fibrosis; liver cirrhosis; virus; alcoholic liver disease; Ye Yongan

叶永安教授是北京中医药大学东直门医院主任医师,教授,博士研究生导师,长江学者,4次牵头国家传染病中医科技攻关及重大专项的慢性乙型肝炎研究项目。叶永安教授从业三十余年来,在慢性肝病领域勤于探索,不断实践,逐步形成了具有个人风格的治疗思路,取得了较好的临床疗效。现对叶教授在

肝纤维化治疗方面的思路总结如下。

1 重视病因论治,抗纤必溯病源

肝纤维化是肝脏细胞外基质的弥漫性过度沉积与分布异常,是肝脏对慢性损伤的病理性修复机制,是各种慢性肝病向肝硬化发展过程中的关键步骤和

〔收稿日期〕2021-03-08

〔基金项目〕国家科技部重大专项“十三五”课题(2018ZX10725505);北京中医药大学名医培育计划((2018)-98);北京中医药大学基本科研业务费项目(2021-JYB-XJSJJ-055)。

〔作者简介〕黄宁宇,男,硕士,研究方向:肝病及脾胃病的中西医诊疗。

〔通信作者〕* 杜宏波,男,博士,主任医师,硕士研究生导师,E-mail:duhongbotcm@126.com。

影响肝病预后的重要环节^[1]。叶教授认为肝纤维化作为一种异常修复机制,肝纤维化活动多继发于肝脏慢性炎症,而慢性炎症的存在必有其特定病因。追溯病源,对因治疗,是肝纤维化治疗的首要经验。

1.1 从毒论纤,辨治有法

慢性肝病出现纤维化活动原因,叶教授常总结为一个毒字。“毒”字本义是指毒草。《说文解字》云:“毒,厚也。害人之,往往而生。”叶教授认为,肝病论治中的“毒”通常具有两层含义:一是可称得上“毒”的病原多具有较为强烈的偏性,可损肝体;二是能叫做“毒”的病原,其性顽固,往往如杂草难以清除。基于上述认识,叶教授强调,治毒之法有二:一为解毒必须明辨毒之属性,二为祛毒当择合适逐邪之法。如乙型肝炎的治疗过程中,毒为外受之邪,与正气相争,可成肝胆湿热之变^[2-3],其炎症活动期宜以清化肝胆湿热之毒为法^[4],其用药可参考《外科正宗》中黄连泻心汤加减。在中国,慢性乙型肝炎患者多为母婴传播,感染时间长,感染程度深^[5],毒盛正虚为其基本特征。欲祛其毒,当采用健脾养肾,透邪祛毒之免疫孵育思路,结合西医抗病毒治疗方案^[6],通过抑其毒,育其正,逐步调整正邪关系,待正气渐复,常可得透毒抑邪之功,常用二仙汤合黄芪补肾健脾。又如酒精性肝病,酒毒湿热燥烈^[7],损胃伤肝乱神,但酒为水谷所化,气化毒解可自水道出。治酒毒为患,急性期酒精性肝病多以开鬼门、洁净府、芳香醒神之法取效,可参考葛花解醒汤用药;慢性期酒精性肝病多以健脾补肾,化湿清热建功^[8],方选六君子汤合连朴饮。与乙肝不同,酒精性肝病患者的行为矫治特别关键,不饮酒则无酒毒。助患者祛除酒瘾^[7]实为祛毒之要义。总而言之,肝纤维化的治疗,必须明辨毒之属性,施以解毒、祛毒之法,毒不解则络难和,毒不清则病难愈,肝络不和则痰瘀渐成。

1.2 治毒之要,以平为期

解毒、祛毒是抗纤维化治疗中的重要环节,但解毒、祛毒应按照疾病进展阶段、邪正对比关系,适度使用,否则轻难建功,重易伤正。慢性肝病的毒,常表现为湿热久羁。邪正交争,气郁化热,此为邪实。肝病日久,津液不归正化,留而成湿,却兼有脾虚的问题。正气虚,邪留滞,正邪交争难解,虚实间杂难分,常常是慢性肝病的临床特征。清解湿热之毒常用苦寒之品,然过用却有损伤脾胃之虞,乱用苦寒而

不虑其正者,于疾病整体治疗反生不利影响。因此,叶教授治疗湿热型肝毒,强调分期论治。肝功能检查中,谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)升高为主者多可视为急性期,而谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)升高者,多应考虑为慢性期。急性期多清热,缓解期常祛湿,病因已明且不能痊愈者,但以小平为期。治肝不伤脾是肝病治疗的底线,切不可盲目贪功。《素问·五常政大论》曰:“大毒治病,十去其六;常毒治病,十去其七;小毒治病,十去其八;无毒治病,十去其九;谷肉果菜,食养尽之。无使过之,伤其正也。”叶教授常以此为临床治疗圭臬。

2 强调核心病机,抗纤注意守方

叶教授对肝病领域的中西医学均有深入研究。对于慢性肝病的治疗,他在深刻理解西医病理机制的基础上,坚持中西并用,中医为主的治疗思路。叶教授强调,在当前的医疗环境下,多数患者都有明确的西医诊断,参考该诊断对于规划准确的病证一体长期治疗方案具有重要意义。在长期从事慢性肝病临床及研究过程中,叶教授总结出相同病因、相似体质的患者其疾病病机演变基本相似。从一个时间断面看,中医治疗表现为辨证论治;但从慢病患者的长期管理看,中医更应强调辨病机论治。抗纤维化治疗作为慢性肝病治疗的中心环节,应该特别注重循机守方原则。

对于肝纤维化,目前多认为其病机为“毒损肝络,气虚血瘀”^[9-10]。而叶教授认为“气虚血瘀”只是肝纤维化的外在表象,应该更加注重干预其内在病机,其中顽毒伤肝是纤维化发生的根本外因,脾虚是慢性肝病迁延难愈的主要内因,湿热是推动肝纤维化进展的驱动条件。抗肝纤维化的综合方案应关注毒的抑制、消解或清除,随疾病病势起伏调整清化湿热及补脾扶正的比重,而不可囿于补气活血治法的藩篱。此外,叶教授认为,肝纤维化的治疗要吸取叶天士久病入络的思路,注意使用肝络引经药物,同时针对络病多瘀血内燥的特征,合理使用辛润及搜剔药物。

肝纤维化是慢性过程,难以片刻取效,紧抓核心病机,不为临床表象左右,需要医者有定力,这是取效的重要保障。

3 把握疾病进展,细审气血转化

《寿世保元·血气论》曰:“所以得全性命者,气与血也。血气者,乃人身之根本。”肝纤维化发展的不同阶段,病变的气血层次渐有进展,应细审其变化而调整用药配伍。

3.1 气虚气滞逐步加重,调肝健脾由重至平

百病皆起于气。肝纤维化的气分病变贯穿全程,主要表现为脾气亏虚及肝气郁滞,随病情加重,其程度均会逐步加重。因此,在纤维化治疗中,补气行气之法无处不在。传统观点认为,补气行气当随其病变程度而做相应调整,即随病情加重,应该逐步加重健脾益气和行气舒肝药物的使用。叶教授认为,药为身外物,既非气亦非血,药入人体,得脾胃运化,入脏腑经络,调整或助长人体气血而已。因此,药无正气不应,正气强则药效显,正气弱则药力微。基于这种认识,其早期治疗或补或清,常以重剂为法,及至晚期,药性反平,多见顾护脾胃之意。

3.2 血瘀在络难除,活血宜分品类

肝纤维化终究是发生于肝络的瘀阻,活血治疗是整个抗纤维化治疗中非常重要的一环。活血药品类繁多,各有不同。关幼波、汪承柏等大师多喜欢将活血药物按照活血强度分层使用^[11-12]。叶教授认为,活血药的使用有两点需要关注:一方面应兼顾其活血之外的属性,另一方面需考虑患者对活血药不良反应的承受能力。具体而言,肝纤维化早期,活血药宜选兼具有凉血清功效者,患者体质尚未虚,可任攻伐之药,莪术、地龙、乳香、没药多无禁忌;中期痰瘀已重,热象或轻或重,体质略虚,此期活血破血通络之药仍可选择使用,但需注意药量药力对脾胃及体质的影响,药物选用不宜过寒,常用丹参、四物汤之属;晚期血瘀渐重,气虚益甚,肝络瘀滞,脾肾不足,化瘀之法反需审慎,此期化瘀不可妄用破血攻伐之品,当以益气活血、养血活血及辛香通络等治法为主,常用益母草、鸡血藤、失笑散等药。由于化瘀之法贯穿治疗始终,尚需考虑患者体质之强弱,对药力承受之高下,不可单图一时之快,反致药毒伤正。

4 关注五行制化,滋水培土养木

五行制化学说是中医阐释人体脏腑系统整体运行规律的重要学说,通过系统调整可以减轻单一脏腑失常带来的危害,同时也能促进患病脏腑的修复。

肝纤维化,病虽在肝,治疗需要同时考虑肝与脾肾的关系,综合调理,方收事半功倍之效。

4.1 调脾是肝纤维化治疗的重要方法

脾为后天之本,为气血之源,为气机升降之枢,是决定肝纤维化走向的较为关键因素。脾气亏虚,则湿邪难除;脾气健运,则湿毒易化。脾胃秉稼穡之性,为正气之基础;脾运强健,则气血生化有源。气血充沛,上可养肝,下可滋肾。肝体受养则肝用如常,肝用如常则可行疏泄之职。肾元受养则精气充沛,精气充沛亦可滋养肝血。肝纤维化属中医学中的积证范畴,病日持久,其成败常取决于脾之功能。譬若两国交兵,其胜败多非兵刃之利,而在仓廩之厚。古有健脾消积之法,实为经验之谈^[13]。总之,脾强则生机旺盛,肝病易愈;脾弱则气血匮乏,肝病难疗。选方常用柴芍六君子汤、建中汤之类。

补脾之要,切忌呆滞。味选平温之品,四君子汤、白术、苍术、黄芪、诸参均可选用,常以风药为佐,如柴胡、川芎之类,甚至辛凉之品,如薄荷、连翘。

4.2 补肾是肝纤维化后期的重要措施

《景岳全书·经脉诸脏病因》曰:“五脏之伤,穷必及肾。”肝肾原本同源,肝纤维化日久,常可见肾虚征象。肾中精气为先天之本,配合脾胃摄取的水谷精微,则有化生气血、润养脏腑的功能。肾气亏虚者卫外不固,易于外感;肾元虚损者,诸脏体用两虚,易损难愈。肝病肾虚,其根本为脾虚失于奉养及肝病精血暗耗。因此,肝病补肾,必调脾运,肝病护肾,先滋肝阴,除健脾方药外,常可用冬虫夏草、枸杞子、熟地黄补肝肾之阴,酌加小剂量菟丝子、肉桂等温阳药。日常治疗当中,凡用滋腻填肾之药,宜量脾胃运化之能,酌加运化脾胃之品。

5 肝病病机复杂,注意控制处方

肝纤维化,病象复杂,牵涉多脏,常融舒肝运脾补肾、清热化湿解毒、益气活血散结等诸法于一炉,组方用药易致散漫,应时刻注意控制处方。一方面可以节省药材,减少病家身体及经济负担,另一方面有利于未来研究及总结。具体而言,可以仔细推敲常见病机及证型的基本方,根据情况再行加减。用药时不可有围猎之心,于每一方向最多二三药,注意选取一专多能,研究充分的药物,如丹参、冬虫夏草、柴胡、三七等。力争在保障疗效情况下,将药物控制在20味以内。

综上所述,叶教授对肝纤维化的论治已经形成了较为立体的架构。其临床过程中首重病因,以毒立论;次重病机,强调守方;善调气血,由重向轻;兼调脏腑,最重脾肾等观点,构成了其肝纤维化治疗的重要学术特色。

6 验案举隅

患者李某某,女,37岁。主诉:肝功能异常19年,间断黑便半年。于2017年3月来我院住院。患者既往上学体检发现肝功能异常,后ALT波动于80~120 u/L之间,无明显临床不适,BMI 24.1,排除病毒性肝炎,超声提示脂肪肝。一直按照脂肪肝间断服用多种保肝药物,肝功能未复常。2016年9月,首次出现黑便,伴有昏厥,经抢救稳定。胃镜检查示:食道下端静脉曲张中重度,红色征阳性,予食道曲张静脉套扎处理。后再次少量出血一次。我院超声示:肝脏被膜变厚,肝内回声结节样,门脉宽1.4 cm,脾脏厚度3.9 cm,未及腹水。后经基因筛查,发现存在wilson's病基因变异,经铜蓝蛋白、血铜及尿铜检查,明确为wilson's病所致肝硬化,失代偿期,食道静脉曲张。肝脏弹性测定中脂肪衰减值CAP 267 dB/m,硬度值E 19.2 kpa肝功能CHILD C级,青霉胺驱铜治疗相对禁忌。患者面色晦暗,轻度贫血貌,皮肤巩膜无黄染,食欲不佳,月经延期,色暗红有瘀块,婚后一直无子,舌暗红,舌下脉络迂曲,苔薄微黄,脉沉细稍弦。叶永安教授查房认为:患者铜毒蓄积伤肝,现脾大无水,便血2次,当从积证着眼。观其舌脉,已至气虚血瘀之证,察其病史,脾肾不足已有多。本病起因在铜,蓄积成毒,内损于肝^[4],累及脾肾,伤及气血。其治疗首先应从祛除铜毒入手,铜为金族,其性质重,生于土,化为水,以降为顺,当自下解。铜毒其来,非一日之功,其消解亦难取速效,当从健脾通腑联合补肾泄浊着手缓缓取功;气虚血瘀虽重,已有出血之变,不可取破血消积之法;铜毒为患已久,肝脾肾已伤,健脾补肾滋养肝体不可缺少。方拟滋水清肝饮联合三金排石汤加减:柴胡6 g,白芍18 g,生地黄15 g,当归12 g,酸枣仁12 g,山萸肉15 g,茯苓15 g,生白术30 g,栀子9 g,泽泻15 g,车前子30 g,海金沙12 g,小蓟18 g,石斛15 g,金钱草18 g,菟丝子6 g,淫羊藿3 g。此后3年基本以此方加减。服药初期患者大便每日2~3次,1个月后减至1次,较为通畅;服药3个月后食欲体力渐好,血铜

缓慢下降,肝功能较前改善,ALT稳定于60 u/L左右,肝功能恢复至CHILD-B级。近3年未再出血,复查超声,未见明显恶化。肝脏弹性测定提示CAP 219 dB/m,E值13.7 kpa肝脏硬度较前明显下降。

按:肝纤维化是慢性肝病从炎症向硬化过度的桥梁环节,其治疗涉及祛因、抗炎、抗纤、营养支持等多个方面,也是贯穿慢性肝病治疗全过程的核心治法。此例患者在我院确诊时已进展至失代偿期肝硬化,丧失青霉胺祛铜机会。叶教授并未囿于传统四诊辨证,在疏肝、健脾、补肾、行气、活血等常规治法基础上,着重通腑、利尿及利胆治疗,给铜毒以出路,敢于守方,最终实现了患者炎症改善,纤维化程度下降,肝硬化并发症趋于稳定的良好效果。

参考文献

- [1] 陆伦根,尤红,谢渭芬,等.肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J].肝脏,2019,24(9):975-983,996.
- [2] 叶永安,田德禄,蒋健,等.1003例慢性乙型肝炎(ALT \geq 2 \times ULN)患者中医常见症状及证候分布特点研究[J].世界中医药,2015,10(9):1293-1298,1304.
- [3] 茹淑瑛,叶永安.基于德尔菲法的慢性乙型肝炎(ALT \geq 2ULN)证候诊断标准的调查分析[J].世界中医药,2015,10(9):1323-1327.
- [4] 孙宁宇,叶永安.“土壅木郁”理论及其在肝病临床中的应用[J].世界中医药,2015,10(3):383-386.
- [5] OTT J J, STEVENS G A, GROEGER J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. Vaccine, 2012, 30(12): 2212-2219.
- [6] 王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].实用肝脏病杂志,2016,19(3):389-400.
- [7] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.酒精性肝病防治指南(2018年更新版)[J].临床肝胆病杂志,2018,34(5):939-946.
- [8] 周文伟,王邦才.中医药治疗酒精性肝病研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2017,19(2):118-121.
- [9] 薛博瑜,顾学兰.肝纤维化的病机认识和辨证论治[J].南京中医药大学学报(自然科学版),2001,17(2):76-78.
- [10] 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J].中华肝脏病杂志,2006(11):866-870.
- [11] 北京中医医院.关幼波临床经验选[M].北京:人民卫生出版社,2006:130-141.
- [12] 单书健.古今名医临证金鉴:黄疸鼓胀卷[M].北京:中国中医药出版社,1999:265-405.
- [13] 张仲景.金匮要略方论[M].北京:人民卫生出版社,2012:3.
- [14] 郭振球,杨运高,袁肇凯,等.血吸虫病肝纤维化气血辨证与锌铜铁关系及抗纤方的调节作用[J].湖南中医学院学报,1994,14(2):48-51.

(本文编辑 贺慧斌)