

本文引用:王石中,苏晓岚,涂雨落,彭 憬,孙克伟. 孙克伟教授辨治原发性胆汁性胆管炎经验[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(11): 1927-1931.

孙克伟教授辨治原发性胆汁性胆管炎经验

王石中¹,苏晓岚¹,涂雨落¹,彭 憬¹,孙克伟^{2*}

(1.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007)

[摘要] 介绍孙克伟教授治疗原发性胆汁性胆管炎的经验。孙教授认为原发性胆汁性胆管炎病因主要源于患者体虚或七情内伤导致气滞、血瘀、脾虚湿阻,“肝郁脾虚”为关键病机贯穿疾病始终。临诊时分肝郁期、黄疸期、肝肾虚损期3期辨证论治:肝郁期以疏肝理脾、调畅营卫为主;黄疸期首辨阴阳,注重脾胃功能,依循“阳黄-阴阳黄-阴黄”的辨证模式论治。阳黄主于清热凉血、活血化瘀、利胆退黄,阴阳黄主于温阳健脾、解毒化瘀、祛湿退黄,阴黄主于温阳化湿;肝肾虚损期以滋补肝肾、活血利水、缓消瘀滞为主,临床疗效佳。

[关键词] 原发性胆汁性胆管炎;肝郁脾虚;疏肝理脾;清热凉血;解毒化瘀;滋补肝肾;活血利水;孙克伟

[中图分类号]R256.4

[文献标志码]B

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.11.025

Experience of Professor SUN Kewei in treating primary biliary cholangitis

WANG Shizhong¹, SU Xiaolan¹, TU Yuluo¹, PENG Jing¹, SUN Kewei^{2*}

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

2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

[Abstract] This paper introduces the experience of Professor SUN Kewei in treating primary biliary cholangitis. Professor SUN believes that primary biliary cholangitis is mainly due to body deficiency or seven emotions causing internal damage, which may lead to qi stagnation, blood stasis, spleen deficiency and dampness obstruction, and the key pathogenesis throughout the whole course is "liver qi stagnation and spleen deficiency". The clinical treatment was divided into three stages: liver stagnation stage, jaundice stage and liver-kidney deficiency stage. In the liver stagnation stage, he mainly focuses on soothing the liver, regulating the spleen and adjusting yingwei; in the jaundice stage, he first distinguishes yin and yang, and puts emphasis on the spleen and stomach, then treats according to the pattern differentiation of "yang jaundice, yin-*yang* jaundice and yin jaundice". Yang jaundice treatment is mainly clearing heat and cooling the blood, activating the blood and transforming stagnation, benefiting gallbladder and removing jaundice. Yin-*yang* jaundice treatment is mainly warming yang and invigorating spleen, detoxification and transforming stasis, removing dampness and reducing jaundice. Yin jaundice is mainly treated by warming yang and transforming dampness. In the kidney-liver deficiency stage, he mainly focuses on nourishing liver and kidney, activating blood and draining water retention, and resolving stasis, which shows positive clinical effects.

[Keywords] primary biliary cholangitis; liver qi stagnation and spleen deficiency; sooth liver and regulate spleen; clear heat and cool blood; detoxification and transform stasis; nourish liver and kidney; activate blood and drain water retention; SUN Kewei

[收稿日期]2022-03-30

[基金项目]国家自然科学基金项目(8197152432)。

[第一作者]王石中,男,硕士研究生,研究方向:慢性肝病的临床与基础研究。

[通信作者]*孙克伟,男,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:keweisun550@163.com。

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC),又称原发性胆汁性肝硬化,是一种自身免疫性以慢性肝内胆汁淤积为特点的肝病。本病以慢性胆汁淤积、血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)升高、血清抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibodies, AMAs)阳性为特征,组织病理学显示非化脓性破坏性胆管炎或“花管病变”和以淋巴细胞浸润为主的小叶间胆管破坏为主要病理特征^[1-2]。PBC发展隐匿,早期可无明显症状,或仅出现皮肤瘙痒,部分患者发现时已出现肝硬化。PBC主要表现淤胆等临床相关症状,包括乏力、纳差、黄疸、皮肤瘙痒、腹泻等^[3]。熊去氧胆酸是其一线治疗用药,部分患者可获得生化以及组织学上的改善,但乏力、瘙痒、纳差等症状难以解决^[4]。

孙克伟系湖南中医药大学教授,博士研究生导师,一级主任医师,第七批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师,国家名老中医学学术继承人,全国百名杰出青年中医,湖南省名中医,国家中医临床研究基地重点病种研究负责人和首席专家。孙教授诊疗肝病数十载,临床经验丰富,在多年的诊疗中对PBC的病因病机、治疗有独到见解,临床疗效佳,现报道如下。

1 病因病机分析

中医古籍中并无PBC的病名记载,根据其不同的疾病阶段可归属于中医学的“风瘙痒”“泄泻”“黄疸”“积聚”“臌胀”等范畴。《灵枢·五音五味》曰:“妇人之生,有余于气,不足于血。”本病多发于中老年女性患者^[1]。孙教授认为本病是基于患者肝血不足、情志抑郁导致气滞、血瘀、脾虚湿阻,进而形成多证兼夹的综合病症。依据疾病特点及症状将本病病程分为肝郁期、黄疸期、肝肾虚损期3期,认为“肝郁脾虚”是本病的关键病机,并贯穿本病始终。

肝郁期为疾病初起期,常以皮肤瘙痒起病,其特点为四肢为甚,时发时止。大都医家认为瘙痒常责之于血虚风燥、风热、血热^[5],孙教授则认为本病瘙痒为肝郁所致,因肝气郁结,气机不畅,营卫之气不能远达四末,故发瘙痒,以四肢为甚。《灵枢·邪客》曰:“营气者,泌其津液,注之于脉,化以为血,以荣四

末。”气机疏泄随情志而变,气机畅则瘙痒缓,临床中常见患者皮肤瘙痒时发时止。《丹溪心法·郁症》言:“盖郁者,结聚而不得发越也,当升者不得升,当降者不得降,当变化不得变化也,此为传化失常。”肝郁犯脾,传化失常,肝郁期除感皮肤瘙痒外,常伴纳差、腹胀、泄泻等脾虚之症。

如未重视、及时控制本病,疾病会在肝郁期的基础上出现黄疸之症。孙教授主张依循“阳黄-阴阳黄-阴黄”^[6]的辨证模式论治分析黄疸期。《金匱要略·黄疸病脉证并治第十五》言:“然黄家所得,从湿得之。”有别于寻常阳黄多责之湿热,孙教授则认为本病阳黄当责之于瘀热。肝郁不解,气血郁遏不通生瘀,久则化火生热,蕴蒸肝胆,精汁疏泄失常,溢于肌表,发为瘀热阳黄。患者以肤色鲜黄如橘,瘙痒随热而重为主症,也可因瘀热伤阴而出现口干、咽干、目干、大便干结等症;若黄疸的持续时间过长,月余不消,则邪盛正衰,最终导致阳虚寒湿内生。又或过用苦寒、寒凉药物,如苦寒之药久用,或病轻药重,则损脾败胃,脾阳渐衰,导致寒湿凝滞,转化为阴黄。如“用茵陈之药过剂,乃成阴黄。”(《丹溪心法·疸》)患者肤色多暗黄,以乏力、纳差、腹胀、泄泻为甚。本病主要病机为肝郁脾虚,虚实夹杂,实为“瘀热”,虚为“脾虚”。病情若处于阳黄向阴黄转化的一个特殊的病理阶段,其病机为瘀热兼脾虚,既具有阳黄与阴黄二者的病因病机和证候的多种特征,但又不能完全归之于阳黄或阴黄,故孙教授提出“阴阳黄”概念病情阶段,此阶段是阳黄向阴黄渐进的中间阶段,患者肤色介于鲜明与暗黄之间,以瘙痒重、纳食差、乏力、腹胀为主症。

久病及肾,疾病进入肝肾虚损期。《诸病源候论·虚劳积聚候》曰:“虚劳之人,阴阳伤损,血气凝涩,不能宣通经络,故积聚于内也。”气滞、血瘀、水湿等实邪蕴结,因虚致瘀,乃生积聚。《金匱翼·痰饮统论》言:“气行即水行,气滞即水滞。”肝脾肾功能失调,水液停于腹中,发为臌胀。《金匱要略·黄疸病脉证并治》云:“其腹胀如水状……腹满者难治。”黄疸继发的腹满臌胀,因积聚、水饮、瘀血兼夹难除,治疗难度大。肝肾虚损期患者以面色黧黑、肋下积块、腹胀大如鼓为主症,且长期卧床,失去自主能力,生存质量差,情志愈发抑郁。

纵观本病,“肝郁脾虚”贯穿疾病始终,并为肝郁期主要病机。黄疸期肝郁甚则发瘀热阳黄,脾虚甚则成寒湿阴黄,肝郁脾虚兼具则为阴阳黄。久病及肾,肝脾肾三脏失调则成积聚、臌胀。

2 治法心得

2.1 肝郁期以疏肝理脾、调畅营卫为主

孙教授认为肝郁期治疗需以疏肝理脾、调解营卫为主。方用调和肝脾之四逆散、逍遥散为基础,配伍调畅营卫之品加减。常用方药:柴胡、当归、白芍、薄荷、桂枝、黄芪、茯苓、白术、鸡内金。其中当归、白芍养肝血、滋肝体;柴胡、桂枝、薄荷行肝气、助肝用。薄荷辛凉,入肝经,行肝气,入肺经,黄元御之《玉楸药解》言薄荷“善泻皮毛……治瘾疹痒”,李中梓在《雷公炮制药性解》中言其可“引诸药入营卫”。薄荷配合桂枝宣通肌表,领白芍、当归之润于肌表止痒,再配伍黄芪、白术、茯苓益气健脾,助行卫气。孙教授治疗本病善用鸡内金,《医学衷中参西录·鸡内金解》谓:“鸡内金与白术等分并用,为消化瘀积之药……无论脏腑何处有积,鸡内金皆能消之……加鸡内金于滋补药中,以化其经络之瘀滞而病始可愈。”鸡内金可助消食健脾,化积祛瘀,有既病防变之用。针对瘙痒的治疗,《素问玄机原病式·五运主病》中曰:“微热则痒。”若郁生微热,瘙痒甚,可循《内经》之“火郁发之”,可加牡丹皮、栀子、连翘等清发郁热之药;若肝血不足,不荣则痒,则加生地黄、熟地黄、女贞子、墨旱莲助养肝血;若患者纳差、泄泻的脾虚之症为甚,加升麻、党参、茯苓、山药以引元气之升;若胁痛、胀满,加香附、郁金、川芎、厚朴增行气止痛之功;若心烦寐差,加石菖蒲、远志、酸枣仁、柏子仁以安神魂。

2.2 黄疸期首辨阴阳,注重脾胃功能

患者若以黄疸为主症进行就诊,需先辨阴阳。若患者黄疸色鲜、瘙痒重,孙教授认为此类瘀热引起的阳黄患者需及时运用清热凉血、活血化瘀、利胆退黄的治法,使用经验方赤丹退黄汤加减。常用方药:赤芍、丹参、茵陈、郁金、枳壳、大黄、豨莶草、葛根、天花粉。黄疸因瘀热而起,故方中重用君药赤芍、丹参,赤芍用量可增至80g,清热凉血、活血化瘀,清解血分瘀热。现代药理学研究表明,赤芍、丹参中的有效

成分具有一定的增强肝脏代谢、保护肝细胞、降低炎症反应、抑制肝胶原纤维合成和沉积、促进胆汁排泄,起到保肝退黄、抗肝纤维化的作用^[7-13]。郁金既可凉血活血,配茵陈、地耳草、白花蛇舌草又清热解毒,散瘀退疸为臣。佐以小通草、大黄、枳壳通利化瘀,于大小便中分消瘀热。瘀热伤阴可出现口干、咽干、目干等症,佐凉润之葛根、天花粉养阴生津。诸药合用,血中瘀能化,热能清,黄疸消,瘙痒因热退而止。若出现发热,偏热胜者,加板蓝根、虎杖、半枝莲等清热解毒;齿衄、鼻衄,皮下现瘀斑等出血倾向者,加生地黄、牡丹皮、水牛角等凉血止血。

若患者发为阴阳黄,肤色介于鲜明与暗黄之间,出现瘙痒重、纳差、乏力、腹胀等症,孙教授常用经验方温阳解毒化瘀方治疗,主于温阳健脾、解毒化瘀,祛湿退黄。常用方药:附片、赤芍、茵陈、白术、丹参、薏苡仁。附片大辛大热,益火之源,以消阴翳,温补脾阳;赤芍味苦微寒,取清热解毒、活血化瘀之功效,二者寒热并用为君药。茵陈利胆退黄,为治黄疸之要药;丹参活血化瘀,与茵陈共为臣药,再佐以白术、薏苡仁以燥湿健脾,如此脾阳得运、湿气得泄、瘀热得化。其中温阳健脾、解毒化瘀法等已列为国家“十一五”“十二五”科技重大专项“慢性重型肝炎证候规律及中西医结合治疗方案研究”的治则之一^[14]。临床中对PBC黄疸期的患者也具有一定的疗效及指导意义。

若患者发为阴黄,肤色多暗黄,以乏力、纳差、腹胀、泄泻为甚,需温阳化湿退黄。方用茵陈术附汤加减。整个疾病过程需在辨证论治基础上加附片、白术等温阳健脾类药物干预应对“脾虚”之机。

2.3 肝肾虚损期以滋补肝肾、活血利水、缓消瘀滞为主

孙教授针对具有积聚、臌胀等症的患者常运用滋补肝肾、活血利水、缓消瘀滞之法,方用鳖龙软肝汤合杞菊地黄汤加减。鳖龙软肝汤系湖南中医药大学第一附属医院治疗肝纤维化、肝硬化的特色方剂,主要由桃仁、莪术、鳖甲、地龙、茯苓、柴胡、白芍、甘草组成。方中鳖甲色青入肝经,《本草衍句》中言鳖甲可“软肝血之积坚”,其既软坚散瘀,又滋肝肾之阴,是治疗本证之要药;地龙咸寒入肝经,活血通络,配合桃仁、莪术共奏破血祛瘀、消积散聚之功。现代药

理研究显示,鳖甲、莪术可通过抑制炎症反应、阻断转化生长因子信号转导途径、促进肝星状细胞凋亡、抗氧化损伤、抑制肝星状细胞的活化增殖、调控细胞外基质的产生和降解,发挥抗肝纤维化的作用^[15-19]。白芍配合杞菊地黄丸中枸杞、熟地黄、山茱萸滋养肝肾之阴,防桃仁、莪术破血过甚;柴胡行气解郁;茯苓配合山药、泽泻益气健脾,与地龙共行活血利水之效;甘草调和诸药。然滋补碍胃,虫类鳖甲血肉有情之品难化,可加鸡内金、陈皮健脾和胃;若患者腹中如囊裹水,可加大腹皮、猪苓增强利水消臌之效。肝主筋,肾主骨,肝肾之精不能濡养筋骨,致周身筋骨经脉失荣而痛,可加杜仲、牛膝、菟丝子补肝肾、强筋骨。盖救病非一日之功,孙教授认为本期用药时间需以“月”为单位,轻量久服,故中药可为丸为散,缓以为功。

3 验案举隅

患者苏某,女,53岁,2021年4月22日初诊。诉反复ALT升高2-3年,查肝功能:TBIL 29.1 $\mu\text{mol/L}$; D-BIL 17.2 $\mu\text{mol/L}$; ALT 79.2 IU/L; AST 104.4 IU/L; GGT 133 U/L; ALP 144 U/L; 抗AMA2(+); 肝活检结果:中度界板炎症;有肉芽肿形成;考虑原发性胆汁性胆管炎(纤维化肝3级/炎症3级)。刻下症:乏力、纳差、皮肤瘙痒,多在四肢,位置不定,长期寐差易醒,舌质淡苔薄,舌下脉络稍迂曲,脉细弦。体格检查:面色㿔白,巩膜无黄染,未见肝掌、蜘蛛痣,肝、脾肋下未触及,腹软,无压痛反跳痛,无移动性浊音。仔细询问病情,患者近年因琐事郁郁寡欢,身心俱疲。西医诊断:原发性胆汁性胆管炎(纤维化肝3级/炎症3级);中医诊断:积聚,肝郁脾虚证(肝郁期)。治法:疏肝理脾、调畅营卫。处方:逍遥散加减,药用:醋柴胡10g,白芍15g,当归15g,茯苓15g,白术15g,薄荷10g,桂枝10g,甘草5g,黄芪15g,石菖蒲15g,远志10g,鸡内金10g。水煎服,日1服,早、晚餐后30min温服,共15服,嘱长期配合熊去氧胆酸口服,200mg/次,每日3次;鳖龙软肝片口服,6片/次,每日3次。

二诊(2021年5月10日):患者诉皮肤仍瘙痒、溲黄、乏力,纳差症减,睡眠质量尚可,大便正常,舌红苔薄黄,舌下脉络稍迂曲,脉弦。方用“一诊方”去

黄芪、桂枝,薄荷用量增至15g,牡丹皮10g,栀子10g。续服10服。继续配合口服熊去氧胆酸、鳖龙软肝片,服法同前。

三诊(2021年5月24日):复查肝功能 TBIL 23.6 $\mu\text{mol/L}$; D-BIL 9 $\mu\text{mol/L}$; ALT 44.8 IU/L; AST 64.4 IU/L; GGT 43 U/L; ALP 114 U/L。诸症均减,舌红苔薄,舌下脉络稍迂曲,脉弦。再予“二诊方”去牡丹皮、栀子,加黄芪10g,续服15服巩固治疗效果。继续配合口服熊去氧胆酸、鳖龙软肝片,服法同前。患者随访至今,诸症均消,肝功能稳定在正常范围内,肝脏硬度检查10.7~14.4 kPa之间,病情稳定。

按:患者因七情内伤,情志不遂而起病,初诊时以乏力、纳差、瘙痒、寐差为主症,结合舌脉可辨证为肝郁脾虚证,病情处于肝郁期,结合西医肝活检情况,可辨病为积聚。情志不遂,肝郁气滞,肝魂动扰,则寐差易醒;脾气虚弱发为纳差、乏力等症;营卫不畅发为瘙痒。方药采用逍遥散加桂枝、黄芪,行疏肝理脾、调畅营卫之效,再配伍石菖蒲、远志安神定志。二诊时患者脾虚已缓、肝魂稍定,但存微热瘙痒,增薄荷用量宣发微热,牡丹皮、栀子清热泻火。三诊时患者诸症均减,祛寒凉之牡丹皮、栀子,加黄芪固护脾胃。本案辨治过程,抓住肝郁期患者肝郁脾虚的主要病机,配伍调畅营卫之法,时刻抓住患者病情的寒热变化,灵活加减,病情稳定后注重固护脾胃。肝活检提示患者存在积聚,长期服用鳖龙软肝片,取缓消瘀滞之功,如此病情稳定,诸症俱消。

4 小结

中医药与熊去氧胆酸合用是目前临床上治疗PBC的常用方法,但也存在对熊去氧胆酸生化应答不佳的患者,尤其是已经出现肝硬化及肝硬化失代偿者亟须安全、有效的治疗方法。孙教授在临床上采取中西医结合诊治本病,将其分3期辨证,强调“肝郁脾虚”基本病机对于本病发生、发展的重要性。治疗上肝郁期主于疏肝理脾、调畅营卫;黄疸期分阳黄、阴黄、阴阳黄而灵活运用清热凉血、解毒化瘀、温阳健脾、祛湿退黄等治法;肝肾虚损期主于滋补肝肾、活血利水、缓消瘀滞。在疾病各个阶段贯彻既病防变的思想,利用中医药的全局观优势来认识治疗

本病,并利用中医药能在多方面、多靶点和多层面对于本病产生积极影响^[20],基于临床疗效探索系统、有效的中西医结合的治疗方案,以解患者之苦。

参考文献

- [1] 尤红,段维佳,李淑香,等.原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)[J].临床肝胆病杂志,2022,38(1):35-41.
- [2] PANDIT S, SAMANT H. Primary biliary cholangitis[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [3] 何丽芬,赖伊杰,赖力英,等.原发性胆汁性肝硬化的临床特点[J].中南大学学报(医学版),2015,40(12):1333-1339.
- [4] 张奉春,王立,帅宗文,等.原发性胆汁性胆管炎诊疗规范(2021)[J].中华内科杂志,2021,60(8):709-715.
- [5] 李元文,李楠.皮肤瘙痒症中医诊治专家共识(北京地区)[J].北京中医药,2017,36(9):777-779.
- [6] 张涛,孙克伟,陈斌,等.黄疸病阴阳黄学说初探[J].新中医,2011,43(1):4-6.
- [7] SHU M, HU X R, HUNG Z A, et al. Effects of tanshinone IIA on fibrosis in a rat model of cirrhosis through heme oxygenase-1, inflammation, oxidative stress and apoptosis[J]. Molecular Medicine Reports, 2016, 13(4): 3036-3042.
- [8] PENG R, WANG S, WANG R, et al. Antifibrotic effects of tanshinol in experimental hepatic fibrosis by targeting PI3K/AKT/mTOR/p70S6K1 signaling pathways[J]. Discovery Medicine, 2017, 23(125): 81-94.
- [9] 王蓉,王静,宋复兴,等.丹参素通过调节 Nrf2/HO-1 和 NF-κB/IκBα 信号通路发挥抗大鼠肝纤维化的作用[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(10):918.
- [10] 魏思思,赵艳玲,江凤娟,等.重用赤芍治疗 ANIT 诱导大鼠急性淤胆型肝炎的研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(12):151-155.
- [11] 罗琳,窦志华,吴锋,等.赤芍总苷退黄降酶的作用及机制研究[J].中国现代应用药学,2010,27(4):285-288.
- [12] LUO C, WANG H, CHEN X X, et al. Protection of H9c2 rat cardiomyoblasts against oxidative insults by total paeony glucosides from Radix Paeoniae Rubrae[J]. Phytomedicine, 2013, 21(1): 20-24.
- [13] ZHAO Y L, ZHOU G D, WANG J B, et al. Paeoniflorin protects against ANIT-induced cholestasis by ameliorating oxidative stress in rats[J]. Food and Chemical Toxicology, 2013, 58: 242-248.
- [14] 王仲霞,李筠,李永纲,等.乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭中西医药物治疗概况[J].中医杂志,2015,56(17):1513-1516,1523.
- [15] 熊莎,高建蓉,胡祖良,等.鳖甲提取物对抑制 TGF-β 诱导的大鼠肝星状细胞活化的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(19): 155-159.
- [16] 张季,宋嫵,王巧晗,等.生、醋莪术对大鼠免疫性肝纤维化及 HSC-T6 增殖和 α-SMA, Procollagen I 表达的影响[J].中国中药杂志,2017,42(13): 2538-2545.
- [17] 付珍珠,屠珏,凌云,等.鳖甲煎丸不同提取物对 TGF-β1 诱导的 HSC-T6 细胞的影响[J].中华中医药杂志,2016,31(10):4295-4299.
- [18] 何科,梁韬.莪术多糖对猪血清所致肝纤维化大鼠的保护作用[J].中药药理与临床,2014,30(1):64-66.
- [19] 高建蓉,姚航平,刘焱文,等.鳖甲水煎液药物血清对肝星状细胞的作用[J].中华中医药学刊,2013,31(11):2524-2528.
- [20] 张荣臻,王挺帅,吕超,等.中药治疗肝衰竭机制的研究进展[J].湖南中医药大学学报,2020,40(2):251-255.

(本文编辑 李路丹)