

本文引用:黎 柳,尧忠柳,龙 玲,尹周安. 基于“伏邪-免疫”动态解构乙肝“伏”与“发”及临床证治[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(7): 1290-1295.

基于“伏邪-免疫”动态解构乙肝“伏”与“发”及临床证治

黎 柳,尧忠柳,龙 玲,尹周安*

湖南中医药大学,湖南 长沙 410208

〔摘要〕乙型病毒性肝炎(简称乙肝)“伏”与“发”的动态过程符合中医伏邪的发病特点,亦反映免疫状态的变化。“冬伤于寒”(外感)和“冬不藏精”(内因)共同导致病“伏”,此时免疫不应答,疾病暂未发作。正邪相争,即免疫应答活跃,乙肝急性发作,此为疾病转折点和治疗关键。正气极虚时,正虚劳复,伏邪亦可暴发,危及生命。乙肝后期,正邪相争不及,疾病慢性化,免疫炎症反复损伤,久则进展至肝硬化、肝癌等,此过程符合伏邪成巢、久病入络的机制。因此,在治疗上,急性期从少阳(或兼阳明)论治;慢性期从肝脾或肝肾同治,结合补法和托法以透邪外出;后期形质改变,则从痰瘀论治,形气同调,以通络消癥。并列临床典型案例,以期对乙肝临床证治提供参考与借鉴。

〔关键词〕伏邪;免疫;乙型病毒性肝炎;潜伏;发作;发病机制;证治思路;医案

〔中图分类号〕R256.4

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.07.022

Dynamic deconstruction of "incubation" and "attack" and pattern identification and treatment of hepatitis B based on "latent pathogenic factor-immunity"

LI Liu, YAO Zhongliu, LONG Ling, YIN Zhouan*

Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

〔Abstract〕The dynamic process of "incubation" and "attack" in viral hepatitis B (briefly referred to as hepatitis B) is in line with the pathogenic characteristics of latent pathogenic factor in Chinese medicine and also reflects the change of immune status. "Invasion of pathogenic cold in winter" (external contraction) and "failure of kidney to store essence in winter" (internal cause) lead to the "incubation" of disease jointly. Meanwhile, there is no immune response and the disease has not yet attacked. A struggle between healthy qi and latent pathogenic factors means active immune response and acute attack of hepatitis B, which is the turning point of the disease and the key to treatment. When the healthy qi is extremely weak, overwork-induced relapse may happen, and the latent pathogenic factors can also break out, even endangering life. In the later stage of hepatitis B, with the abating of struggle between healthy qi and pathogenic factors, the disease changes into chronic one, and progresses to cirrhosis, liver cancer etc. over time due to the immune inflammation damaging the liver tissue repeatedly. The above process is in accord with the mechanism of latent pathogenic factors resulting in tangible foci and entering the collaterals in prolonged disease. Therefore, the treatment should focus on clearing pathogenic heat or dampness-heat in Shaoyang meridian (or along with Yangming meridian) in the acute phase, and on regulating the liver and spleen or the liver and kidney simultaneously by tonifying them combined with expelling pathogenic factors in the chronic phase. In the later stage, due to organic changes of the disease, the treatment should focus on eliminating phlegm and stasis, and treating the tangible foci and regulating qi simultaneously, so as to unblock collaterals and resolve masses. And typical clinical cases were illustrated in order to provide references for the clinical treatment of hepatitis B.

〔Keywords〕latent pathogenic factor; immunity; viral hepatitis B; incubation; attack; pathogenesis; thinking of pattern identification and treatment; medical cases

〔收稿日期〕2023-02-20

〔基金项目〕湖南省教育厅湖南省教育科学“十三五”规划课题(XJK20CGD021);教育部“方剂学”线上线下混合式国家级一流本科课程建设项目(2020140653);湖南省教育厅一般科研项目(20C1402);湖南中医药大学校级科研项目(2020XGXM002)。

〔第一作者〕黎 柳,女,博士研究生,研究方向:仲景杂病论治思想及经方应用。

〔通信作者〕*尹周安,男,博士,副教授,E-mail:28594075@qq.com。

乙型病毒性肝炎(简称乙肝)是由于感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的肝脏炎症为主的传染性疾病。据WHO统计,2015年全球2.57亿人为慢性乙肝患者,已导致约88.7万人死亡,患者主要死于肝硬化和肝细胞癌^[1]。中医学认为,乙肝为感受疫毒之邪引起,常有“潜伏”和“发作”的过程,具有起病隐匿、感而后发、易慢性化、反复发作等特点,基本符合中医学“伏邪”致病的特征^[2-3]。因此,本文基于“伏邪”思维,从中西汇通角度,与现代医学免疫应答相联系,动态解构乙肝的发病过程、机制以及中医证治思路。

1 基于中医伏邪与现代免疫状态解构乙肝的病理机制

在乙肝的发生、发展中,由于正邪关系转变及邪气的潜伏与发作,疾病呈现出动态发展过程。在疾病过程中,人体免疫应答状态也会不断变化。

1.1 乙肝初期“伏”的条件与关键

1.1.1 冬伤于寒——强调特殊疫毒为重要条件 中医学伏邪理论源于《素问·阴阳应象大论》:“冬伤于寒,春必温病;春伤于风,夏生飧泄;夏伤于暑,秋必痄疔;秋伤于湿,冬生咳嗽。”原意指上一个季节感受了病邪,下一个季节才发病的病邪特点和发病特点。张仲景《伤寒杂病论·平脉法》正式提“伏气为病”。“冬伤于寒,春必温病”被后世温病学家发挥,提出“伏气温病”。因此,“冬伤于寒,春必温病”实指邪气潜伏、逾时而发的一种病变形式^[4],表明伏邪具有感而不发、待时而发的特点。如《伏邪新书·伏邪病名解》所论:“感六淫而不即病,过后方发者,总谓之曰伏邪。”

“冬伤于寒”,并非仅指冬季受邪,是指在一定环境和条件下,存在正气不足之基础,强调人体感受特殊疫毒之邪。患者受邪后,疫毒潜伏于人体,病程缠绵,病邪难以清除,此与疫毒之邪的特殊性相关。《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》指出^[5],慢性乙肝的自然史可分为:免疫耐受期、免疫清除期、免疫控制期和再活动期。感染HBV后,人体免疫系统若未能识别病毒而不能产生应答,现代医学称此为免疫耐受,表现为无症状HBV携带状态^[6-7]。乙肝病毒不易清除而易潜伏,与病毒的特异性密切相关。研究表明^[8-9],乙肝病毒共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)是病毒持久感染的重要原因。病毒以cccDNA作为前基因组RNA(pregenomic RNA, pgRNA)生产模板,进行特有的复制而逃避免疫识别,导致难以被清除^[10]。因

此,由于乙肝病毒的难以清除及易潜伏的特殊性,形成了伏邪发病的重要条件。

1.1.2 冬不藏精——强调正气不足为病因关键 《素问·金匱真言论》云:“夫精者身之本也,故藏于精者,春不病温。”后世医家引申为“冬不藏精,春必病温”。“精”是人体生命之本源,是脏腑发挥功能的基础。此处强调正气的作用,其“精”亦指人体正气之内因,与“正气存内,邪不可干”“邪之所凑,其气必虚”之意相似。《素问·六节藏象论》言:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也……为阴中之少阴,通于冬气。”五脏六腑之精气藏于肾中,肾发挥封藏的作用,使精气藏而不泄。藏于精者,正气充足平衡,邪不可干,此为人体不受邪的关键;而体内精气不藏,正气虚弱,则极易受邪,且受邪后正邪相争不及,邪气极易潜伏。因此,“冬不藏精”是伏气致病的先决条件^[11]。

HBV感染的结果由病毒-宿主相互作用决定。免疫系统清除HBV能力不足和HBV的独特复制策略是慢性乙肝病情进展的关键因素^[9,12]。此即中医学中的正邪盛衰关系,其中,人体正气盛衰是决定因素^[13]。中医学之“正气”,类似于现代医学中的人体免疫功能。研究发现^[14-16],淋巴细胞、抗原提呈细胞、肝巨噬细胞等参与抗HBV的免疫细胞与乙肝慢性化密切相关。感染HBV后,机体免疫系统若对HBV能产生适度的免疫应答,则可能清除病毒;若免疫功能不足,或免疫耐受,或免疫缺陷,不能产生对HBV的免疫应答进行有效清除,则可使HBV持续携带,病邪进入潜伏状态,待机而发。

1.2 乙肝中期“发”的两种重要途径

在乙肝发展过程中,人体正气与疫邪亦在动态变化,但正气盛衰是发病的关键。在乙肝中期,疾病常反复发作。而乙肝复发,一般有两种重要的发病途径。伏邪转出少阳,正邪相争,乙肝发作,此为常见类型;若正气极虚,伏邪暴发,此为劳复,病情危重。

1.2.1 转出少阳,正邪相争 随着人体正气增强或正气来复,而邪气未退或邪气持续增长时,即现代医学中免疫功能逐渐完善,而病毒持续存在,则可能出现正邪相争,疾病发作,吴雄志教授称之为“正复”^[17]^[14]。乙肝伏邪复发通常发自三阳,转出少阳,表现为伏邪外发、正邪相争,出现“春必病温”,疾病急性发作^[17]。

伏邪转出少阳,乙肝急性发作,进入正邪相争阶段,常表现为“少阳”证。乙肝发作与“少阳”病理表现密切相关,可从中西医结合角度分析。第一,中医认为肝应春季,乙肝亦属中医学肝系疾病。当气候进入春季,少阳当令,天气转暖,较多乙肝患者开始出现病情加重或急性发作。研究表明,春季时慢性乙肝患者的基础免疫活动较活跃,免疫应答更为明显^[18]。第

二,人成长到青壮年时期,免疫功能和身体机能成熟,此时为中医学所言“少阳”时期。肝免疫细胞可以应对 HBV 产生的初始信号,并诱导清除 HBV 感染的适当反应^[19]。随着其免疫系统不断完善,先天免疫系统的耐受性被打破,适应性免疫系统开始攻击被感染的肝细胞^[20]。此时可能引起炎症和坏死反应,即表现为疾病急性发作。在 HBV 感染期间,宿主免疫反应是一把双刃剑,它通过破坏病毒感染的细胞进行防御,同时诱导肝脏炎症,并加重肝损伤。第三,肝炎急性发作,此时为伏邪转出少阳,进入正邪相争阶段,患者可出现肝区疼痛、疲乏、恶心厌油、黄疸、口苦、咽干、目眩、脉弦等少阳表现^[21]。如刘河间所言:“六气皆从火化。”伏邪外发、正邪相争,皆有“化火”的共同特征,而六气化火须通过少阳,伏邪转出少阳则表现为少阳证。

在现代医学中,此阶段常表现为慢性乙肝急性发作。慢性乙肝急性发作后,肝功能受损情况与体液免疫动态变化密切相关。慢性乙肝急性发作时,患者血清 IgG 水平和转氨酶呈正相关,表现为肝功能明显损伤^[22]。慢性乙肝急性发作与炎症因子激活密切相关,如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)有促进肝损伤作用,而白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)在减轻过激免疫损伤中发挥重要作用^[23]。

此阶段伏邪转出少阳,是疾病转归的重要阶段,也是清除病毒的关键阶段。若治疗得当,病毒得以清除,疾病可痊愈;若正邪相争太过,则可从少阳传入阳明,病情进一步发展;若正邪相争不及,病情可慢性化^[24]。

1.2.2 正虚劳复,伏邪暴发 《温疫论·劳复、食复、自复》云:“疫邪已退,脉证俱平,但元气未复……前证复起,惟脉不沉实为辨,此为劳复。”吴又可所言劳复,为正气进一步虚弱时,伏邪容易复发。吴雄志在《吴述温病研究·伏邪》中阐述,当正气不足以清除病邪,正邪相争不及而处于胶着状态时,病邪潜伏进入迁延期。机体一旦出现极度疲劳、正气进一步亏虚,疾病急性发作,即为劳复^{[17]13}。因此,临床上,当乙肝患者过度劳累时,免疫系统功能极度低下,常发生暴发性肝炎,导致死亡。如研究表明,乙肝相关性慢加急性肝衰竭合并感染时,炎症免疫反应过激, Th17 细胞及相关因子(如白细胞介素-17A、白细胞介素-23、肿瘤坏死因子- α 等)、特异性转录因子维甲酸相关孤儿受体 γ t(ROR γ t)表达明显升高,出现炎症过激,其机制可能与 Th17 细胞过度增殖分化,介导炎症级联反应相关,从而加重肝损伤^[25]。此时正气极度亏虚,无力抗邪,疫邪肆虐,侵犯人体,发生暴

发性肝衰竭,预后极差,应中西医结合治疗。

1.3 乙肝后期伏邪成巢,久病入络

若正气不足,正邪不争或相争不及,机体未产生免疫应答,HBV 未被清除而潜伏,亦可出现疾病不发作或反复发作,日久疾病进入慢性化期,隐性进展。中医学正气不足,与免疫水平降低相对应。研究表明,乙肝发展为肝癌后,患者 CD3⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞水平明显下降,此时细胞功能受损越严重,肿瘤细胞的侵袭更易发生免疫逃逸^[26]。乙肝性原发性肝癌患者相较于 TNM 分期为 II、III 期的患者 CD3⁺%、CD4⁺%、CD4/CD8 更低,而 CD8⁺%和调节性 T 细胞水平更高,进一步证明,随着病情进展,淋巴细胞更易受损^[27]。

现代医学认为,乙肝在慢性化过程中,连续的病毒暴露,诱导不同肝脏免疫细胞激活,继而分泌丰富的促炎因子和纤维化因子,引起肝脏炎症。机体细胞组织长期反复发生炎症损伤,可能导致组织钙化,也可能导致局部组织的纤维化、瘢痕、纤维包裹和纤维沉着^[28-29]。长期炎症引起的肝组织钙化、纤维化或瘢痕等,最终形成肝硬化、肝细胞癌等,即为中医学所言伏邪成巢,久病入络。《吴述温病研究·伏邪》中提出,虚、痰、瘀、热、毒是伏邪的 5 个基本病因,而伏邪长期盘踞可形成痰瘀互结,最终形成有形之病巢^{[17]49}。若毒邪内生,与痰瘀交织,可恶变形成肝癌^[30]。

2 乙肝从伏邪立法与方药证治

2.1 急性期从少阳(阳明)论治

2.1.1 少阳 机体对 HBV 产生强烈免疫应答,乙肝可急性发作,此时为伏邪转出少阳,正邪剧烈相争。现代研究认为,伏邪化火的过程与炎症发作密切相关^[31-32]。治疗上,少阳为枢,疾病的转归关键点在于伏邪转出少阳阶段,此时也是治疗的重要时机。研究发现,乙肝急性加重、恶化,多发生在免疫清除期或活动期,表现为全身炎症反应加重,这与人体免疫增强相关,此时若治疗得当,疾病可愈^[33-34]。

疾病转入少阳阶段,治疗当以清法为主。清少阳之热或湿热,首选黄芩、栀子、苦参、龙胆等,配伍治疗黄疸专药(如茵陈、连翘等),代表方为黄芩汤、茵陈蒿汤、甘露消毒丹、连翘赤豆饮等。

黄芩汤是《伤寒杂病论》中治疗少阳病的方剂,是治疗伏邪的经典方、基本方。方中黄芩主入肝胆之经,清肝泻肝;白芍,微酸性凉,具有缓肝柔肝之功,配伍甘缓之甘草,即芍药甘草汤,符合“肝苦急,急食甘以缓之”。现代研究发现,黄芩具有抗炎、抗病毒、抑制免疫、护肝等疗效^[35-36];白芍总苷对急性肝损伤

有确切的保护作用,其作用机制与调节免疫、抗氧化、抗炎、止痛、保肝密切相关^[37];甘草具有调节免疫、抗炎、肝脏保护等药理作用^[38]。研究发现^[39-40],黄芩汤为治疗少阳肝胆郁热的有效方剂,在肝病的治疗中可取得较好疗效。肝经郁热,可用连翘赤豆饮;少阳湿热黄疸,可用茵陈蒿汤;少阳湿热夹毒,可用甘露消毒丹,清解少阳湿热、退黄。

2.1.2 少阳转阳明 正邪相争太过,少阳传阳明,乙肝急性发作可出现局部较为严重的炎症,并出现黄疸,甚至急性肝衰竭。此时在清肝利湿退黄基础上,宜加大黄、芒硝或虎杖等通腑泻热之品,代表方剂有茵陈蒿汤、大柴胡汤、升降散、栀子大黄汤等。现代医学认为,中医下法可有效阻断胆红素代谢之肠肝循环,有利于胆红素从大便排出,减轻肝脏负担,迅速退黄,改善临床症状^[41]。

茵陈蒿汤,为治疗湿热阳黄的代表方,其中茵陈为清少阳郁热、利湿退黄之专药,栀子清少阳火热。现代研究发现,栀子为局部强力抗炎药^[42],较黄芩清少阳之热作用更强。大黄清热通腑,导湿、热、瘀下行。大柴胡汤可针对少阳阳明合病,治疗梗阻性胆管炎为主的黄疸。肝郁化火,湿热中阻,气机不畅,大便秘结,可用栀子大黄汤;化火进一步加重,以三焦火毒为主,则黄芩与栀子同用,用黄连、黄柏加强清解火毒作用,即黄连解毒汤;重症肝炎,表现出动血危候,可用千金犀角散或清瘟败毒饮。

2.2 慢性期肝脾同治或肝肾同治

人体正气不足,正邪相争不及,急性肝炎可转为慢性肝炎,疾病慢性化。治疗当肝脾同治或肝肾同治,以补法和托法为主,扶正与祛邪兼施,利于扶助正气,透邪外出,清除病毒。研究表明,通过补肾健脾等扶正法可调节转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-10、IL-12等细胞因子表达,从而活化细胞免疫状态,增强免疫应答,打破慢性HBV携带者的免疫耐受,有助于清除HBV^[43]。

首先,“见肝之病,知肝传脾”,太阴脾虚是导致正气不足、正邪不争的重要原因,当肝脾同治。若肝郁兼太阴脾虚寒,选用柴胡桂枝干姜汤。此为一首集温、托、清法于一体治疗伏邪的处方,其中黄芩配柴胡、天花粉清解少阳;桂枝配干姜温脾散寒,托邪外出;牡蛎化痰软坚散结,治疗伏邪成巢。若太阴脾虚则易生湿,患者容易出现黄疸,选用茵陈五苓散、茵陈四苓散。其中,茵陈清肝利胆退黄,五苓散健脾利湿,使湿从小便去。若无黄疸,可用小柴胡汤合五苓散。后期病情稳定,症状相对较轻时,重在调和肝脾,选用逍遥散^[44]、建中类方。若太阴脾气阴两虚夹湿,选用李氏清暑益气汤。

其次,肝病进入慢性期,少阴不足是邪气潜伏的根本原因,可为肾阳(气)不足、肾阴(精)不足,此时当肝肾同治^[45]。少阴阳虚,选用茵陈术附汤。其中,茵陈清解肝胆,为退黄主药,白术配伍附子健脾温肾利水,张仲景言:“以术附并走皮中,逐水气未得除故尔。”若阴虚肝郁,当滋水涵木,选用滋水清肝饮;若肾阴虚兼肝经湿热,当养阴清热,清肝利湿,选用甘露饮合二至丸。

2.3 形质改变从痰瘀论治

伏邪日久,痰瘀互结,形成有形病巢,如肝硬化、肝癌等。因此,肝病伏邪成巢出现形质改变多从痰瘀论治^[46-48]。

针对伏邪成巢,采用从虚、痰、瘀论治症母的首选处方鳖甲煎丸^[49]。《金匱要略·疟病脉证并治》云:“此结为癥瘕,名曰疟母,急治之,宜鳖甲煎丸。”因伏邪发自血分,方中用芍药配伍牡丹皮,以柴胡配黄芩透邪外出气分;正气不足,病邪潜伏,人参、桂枝、干姜补气健脾,阿胶养血,蜂房补肾填精,扶正以助伏邪外出;对于伏邪成巢之瘀血,鳖甲、大黄、蟅虫、桃仁、虻虫、鼠妇、紫葳活血祛瘀;对于痰湿,以半夏配厚朴燥湿化痰,葶苈子、石韦配瞿麦利水消肿,赤硝配射干化痰散结。鳖甲煎丸是一首从虚、痰、瘀互结的复杂病机出发,治疗有形病巢的处方。

治疗肝病伏邪成巢,以瘀血入络为主者,大黄蟅虫丸是临床常用方^[50]。针对伏邪,方中黄芩汤清解少阳,针对瘀血选用大黄、桃仁活血逐瘀,瘀热动血伤阴则用生地黄凉血止血、养阴清热,瘀血入络则用蛭虻、土鳖虫、虻虫、水蛭、干漆以活血破血。《温疫论》中三甲散亦为从痰瘀论治邪气入络的处方。因邪气入络,方中穿山甲配伍土鳖虫以活血化瘀通络,又以当归配芍药养血,使本方活血养血,祛邪不伤正;鳖甲、龟甲配牡蛎可软坚散结,对于有形病巢,加用牡蛎配僵蚕加强化痰;僵蚕配蝉蜕,以助平肝透邪。此外,黄芩茯苓丸亦可治疗湿热夹瘀证,此方由本研究团队尹周安在桂枝茯苓丸基础上,桂枝改为黄芩化裁而成,命名为“黄芩茯苓丸”,可清肝平肝,作为治疗肝经湿热夹瘀之癥瘕积聚的临床常用方。基于“伏邪-免疫”动态解构乙肝“伏”与“发”的机制及证治思路详见图1。

3 病案举隅

胡某,女,38岁。

主诉:发现乙肝标志物阳性近1年,左胁部疼痛1周。现病史:患者查乙肝六项(2020年12月7日湖南中医药大学第一附属医院):HBsAg(73.112 IU/mL),

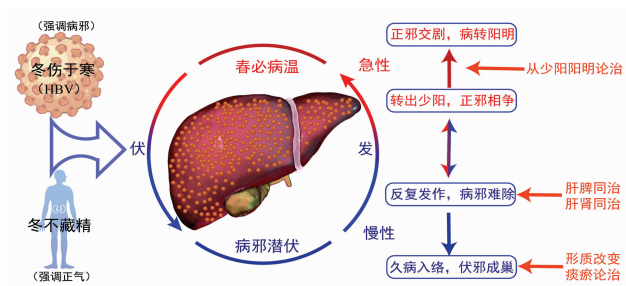


图1 基于“伏邪-免疫”动态解构乙肝“伏”与“发”的机制及证治思路

HBeAb(99913 Inh%),HBcAb(471042 COI/mL),余阴性;HBV DNA:3.81×10² IU/mL,肝功能正常。患者自觉症状不明显,故未进行治疗。近1周,开始出现胁肋部不适疼痛,2021-07-28于湖南中医药大学第一附属医院复查HBV DNA:1.42×10⁴ IU/mL,肝功能:谷丙转氨酶:79 U/L,谷草转氨酶:64 U/L。患者前往中医门诊就诊。现在症:胸胁疼痛,口苦,大便偏干,性格较为急躁,全身散发痒疹,偶有腰痛,睡眠欠佳,面色偏暗,形体结实。舌质偏暗红,舌苔薄黄,舌下络脉瘀曲,脉弦有力。西医诊断:慢性乙肝;中医诊断:肝着(少阳湿热瘀兼阳明证)。治宜清少阳湿热瘀,兼清阳明之热。方拟黄芩茯苓丸合升降散:黄芩10g,茯苓15g,赤芍10g,牡丹皮10g,桃仁6g,僵蚕8g,蝉蜕8g,姜黄10g,大黄5g。7剂,水煎煮,分两次温服。

二诊:2021年8月8日。患者胸胁不适、口苦等症状减轻,大便转通畅。舌暗偏红,舌苔薄黄,舌下络脉瘀曲,脉弦细。方拟奔豚汤合升降散:当归10g,赤芍10g,川芎10g,黄芩10g,法半夏10g,葛根30g,桑白皮15g,甘草8g,僵蚕8g,蝉蜕8g,姜黄10g,熟大黄3g。7剂,煎服法同前。

三诊:2021年8月15日。患者胸胁不适症状继续减轻,偶有口干口苦,大便正常,偶有小便黄,睡眠好转。舌偏红,舌苔较前转薄,脉弦。方拟黄芩茯苓丸合大柴胡汤:黄芩10g,茯苓30g,赤芍10g,牡丹皮10g,桃仁6g,柴胡10g,法半夏10g,枳实8g,白芍20g,熟大黄3g。7剂,煎服法同前。另予中药水丸,黄芩茯苓丸合升降散加味:黄芩50g,桃仁50g,牡丹皮50g,赤芍50g,茯苓50g,僵蚕50g,蝉蜕40g,片姜黄50g,熟大黄50g,鳖甲100g,当归50g,升麻30g。1料,口服,每次5g,1日2次。

中医治疗3个月后,患者已无明显症状,复查HBV DNA低于检测下限,肝功能正常。

按:本案患者表现为胁肋隐痛、口苦、大便干、舌质暗红、舌苔薄黄、舌下络脉瘀曲、脉弦有力等,为中医伏邪转出少阳,正邪相争阶段,且有少阳传阳明之

证。现代医学亦表明此阶段乙肝病毒复制,肝功能受损。故采用清少阳阳明之法,气津血同调。首诊方选黄芩茯苓丸合升降散,重在清少阳湿热瘀,兼清阳明之热。黄芩茯苓丸与升降散均可清肝平肝,而黄芩茯苓丸可针对肝经湿热夹瘀之证,是治疗癥瘕积聚的临床常用有效方;升降散意在清解少阳阳明之热,使热从大便而去。二诊选用奔豚汤合升降散,其意仍在清肝、平肝兼清肝经湿热瘀。此案虽非奔豚之象,但应善抓本方治疗肝经湿热瘀之关键病机。因此,奔豚汤亦为尹周安团队临床治疗肝病之常用方。三诊时,患者症状持续好转,处方改为大柴胡汤;仍以黄芩茯苓丸合升降散为丸,清少阳阳明,共奏气津血同调之功。通过治疗后,患者症状减轻,HBV清除,达到较好的疗效。

4 结语

乙肝发病率较高,甚则危及生命,而疾病慢性化缠绵难愈,临床治疗具有难度。中医治疗乙肝具备一定优势。乙肝的“伏”与“发”的动态过程,可从中医伏邪与免疫的角度进行解读和治疗。内外因导致病邪潜“伏”;正邪相争,免疫应答活跃,疾病急性发作,可从少阳(或兼阳明)论治;正邪相争不及,疾病慢性化,免疫炎症反复损伤,可进展至肝硬化、肝癌等,可结合补托法,肝脾或肝肾同治;后期形质改变,可痰瘀同治,形气同调。因此,纵观乙肝疾病全程动态的发展过程,运用中医伏邪思维可进行有效治疗,并可把握疾病全程特点进行有效截断。

参考文献

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hepatitis B[EB/OL]. (2020-07-27)[2022-12-25]<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- [2] 赖英哲,王静滨,尹建华,等.浅谈从“伏邪温病”理论辨治慢性乙型肝炎[J].中医药学报,2018,46(3):71-74.
- [3] 刘世林,刘力萌,陈凤芝.从中医伏邪学说探讨慢性乙型肝炎的发病机制及治疗[J].中国民间疗法,2017,25(5):4-6.
- [4] 冯岚岚,朱爽,王阶,等.试论“冬伤于寒,春必温病”[J].中医学报,2020,35(10):2072-2074.
- [5] 王贵强,王福生,庄辉,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].中国病毒病杂志,2020,10(1):1-25.
- [6] WANG H Y, CHIEN M H, HUANG H P, et al. Distinct hepatitis B virus dynamics in the immunotolerant and early immunoclearance phases[J]. Journal of Virology, 2010, 84 (7): 3454-3463.
- [7] SINN D H. Natural history and treatment indications of chronic hepatitis B[J]. The Korean Journal of Gastroenterology, 2019, 74 (5): 245-250.
- [8] TESTONI B, LEBOSSE F, SCHOLTES C, et al. Serum hepatitis

- B core -related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients[J]. *Journal of Hepatology*, 2019, 70(4): 615-625.
- [9] DANDRI M, PETERSEN J. cccDNA maintenance in chronic hepatitis B-targeting the matrix of viral replication[J]. *Infection and Drug Resistance*, 2020, 13: 3873-3886.
- [10] LARAS A, KOSKINAS J, DIMOU E, et al. Intrahepatic levels and replicative activity of covalently closed circular hepatitis B virus DNA in chronically infected patients[J]. *Hepatology*, 2006, 44(3): 694-702.
- [11] 李振伟. 以伏气学说探讨论治无症状乙肝病毒携带的思路与方法[J]. *中医药研究*, 1996(1): 8-10.
- [12] EUROPEAN ASSOCIATION. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *Journal of Hepatology*, 2017, 67(2): 370-398.
- [13] 龚燕花, 姚晓泉. 以督脉灸为主的中医特色护理对肝郁脾虚型慢性乙肝患者的干预效果分析[J]. *中医药导报*, 2022, 28(8): 101-103.
- [14] BOJARSKA-JUNAK A, TABARKIEWICZ J, ROLIŃSKI J. NKT cells: Their development, mechanisms and effects of action[J]. *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej* (Online), 2013, 67: 65-78.
- [15] 张昭萍, 唐勤. 慢性乙型肝炎患者外周血淋巴细胞亚群及NK细胞检测的临床意义[J]. *江苏医药*, 2010, 36(19): 2319-2320.
- [16] 王俐钧, 孙建光. 基于温病邪伏理论探讨慢性乙型肝炎免疫耐受期机制[J]. *新中医*, 2019, 51(3): 271-274.
- [17] 吴雄志. 吴述温病研究[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2017.
- [18] 林志鹏. 闽南地区慢性乙肝 α 干扰素治疗启动季节与疗效[D]. 福州: 福建中医学院, 2009.
- [19] WU L L, HUANG T S, SHYU Y C, et al. Gut microbiota in the innate immunity against hepatitis B virus-implication in age-dependent HBV clearance[J]. *Current Opinion in Virology*, 2021, 49: 194-202.
- [20] ATTAR B M. CON: All patients with immune-tolerated hepatitis B virus do not need to be treated[J]. *Clinical Liver Disease*, 2020, 15(1): 25-30.
- [21] 王俐钧, 孙建光. 从邪正关系探讨 HBV 感染的自然史机制[J]. *四川中医*, 2019, 37(2): 30-32.
- [22] 谷军生, 余祖江, 江河清. 慢性乙型肝炎急性发作后患者体液免疫动态变化的研究[J]. *医药论坛杂志*, 2009, 30(1): 5-7.
- [23] 甄沛林, 邓洪. 血清中 IL-6 和 IL-10 变化与慢性乙肝急性发作导致肝衰竭的关系[J]. *热带医学杂志*, 2010, 10(7): 842-844.
- [24] 周峰峰, 陈逸云, 商斌仪, 等. 从伏气温病理论探讨乙型病毒性肝炎慢性化机制[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(2): 88-89.
- [25] 谭年花, 陈斌, 彭杰, 等. 乙肝相关性慢加急性肝衰竭合并细菌感染患者 Treg/Th17 细胞免疫表达的研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(3): 471-476.
- [26] 许怡, 郭云, 黄颖, 等. 乙型病毒性肝炎并原发性肝癌患者外周血中 T 淋巴细胞的表达研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(36): 4010-4014.
- [27] 王丹. 乙型肝炎原发性肝癌患者乙肝病毒 DNA 载量与免疫功能的关系[J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(4): 660-662.
- [28] 王万娥, 张青, 王雨露, 等. 逍遥散加减联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化(肝郁脾虚证)临床观察[J]. *湖北中医药大学学报*, 2022, 24(5): 28-31.
- [29] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [30] 皇甫炎林. 从毒瘀痰脾虚论治肝癌的方证相关性研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [31] 熊航, 郭蓉娟, 王玉来. 五志化火与炎症因子相关性的思考[J]. *北京中医药大学学报*, 2012, 35(2): 77-79, 84.
- [32] 李茂文. 从中医的理论谈炎症[J]. *江西中医药*, 1996, 27(S1): 12-13.
- [33] SHEEN I S, LIAW Y F, TAI D I, et al. Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis[J]. *Gastroenterology*, 1985, 89(4): 732-735.
- [34] LI Q, WANG J, LU M J, et al. Acute-on-chronic liver failure from chronic-hepatitis-B, who is the behind scenes[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 583423.
- [35] 蓝远强, 石桂英. 黄芩苷片治疗慢性肝病 36 例临床观察[J]. *中国医药指南*, 2008, 6(11): 184-186.
- [36] 白庆云, 陶思敏, 田锦鸿, 等. 黄芩对肝病的防治作用及机制研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(12): 2808-2816.
- [37] 任敏霞, 吴素香, 詹淑玉, 等. 白芍总苷及其所含主要成分芍药苷和芍药内酯苷对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(5): 244-247, 283.
- [38] 李葆林, 麻景梅, 田宇柔, 等. 甘草中新发现化学成分和药理作用的研究进展[J]. *中草药*, 2021, 52(8): 2438-2448.
- [39] 严宝飞, 戴仕林, 刘圣金, 等. 黄芩汤对非酒精性脂肪肝炎大鼠的作用及机制研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(10): 1009-1014.
- [40] 郑永齐. 黄芩汤治疗肝癌的现代化研究实践[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2019, 29(2): 103-105, 111.
- [41] 李凯杰. 重用下法治疗急性黄疸型肝炎 33 例临床观察[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(11): 1284-1285.
- [42] 高原雪, 沈甜, 何林, 等. 黄芩苷、栀子苷及其配伍对小胶质细胞增殖及激活后炎症因子影响[J]. *现代中医药*, 2019, 39(3): 106-109.
- [43] 程晶. 补肾健脾解毒方及其组方各治法对慢性 HBV 携带者免疫耐受的作用机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [44] 葛冰景, 周慧, 肖铁刚, 等. 逍遥散联合恩替卡韦对肝郁脾虚型乙型肝炎肝硬化代偿期患者纤维化及铁代谢的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41(2): 296-302.
- [45] 张凤, 冯全生, 郭尹玲, 等. 从“肾虚邪伏”认识慢性乙型肝炎[J]. *成都中医药大学学报*, 2016, 39(3): 92-94, 100.
- [46] 张广业, 徐光福. 肝硬化从痰瘀论治[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2011, 17(12): 1316-1317.
- [47] 廖宇, 宋翊. 从痰瘀阻络论治肝纤维化肝硬化[J]. *四川中医*, 2016, 34(1): 38-40.
- [48] 李延, 常兴革, 侯云云. 从痰瘀论治乙型肝炎肝硬化[J]. *山东中医杂志*, 2020, 39(11): 1183-1186.
- [49] 中华中医药学会肝胆病专业委员会, 中国民族医药学会肝病专业委员会. 慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018 年版)[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2019, 29(1): 97-102.
- [50] 梅昭荷, 聂红明, 汪蓉, 等. 大黄蛰虫胶囊治疗代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大的真实世界回顾性队列研究[J]. *中医杂志*, 2020, 61(21): 1894-1899.