

本文引用: 邝 鸣, 汤 洋, 宋 浩, 谭 洋, 周 峰, 尹周安, 裴 刚. 从“虚损生积”论治肝纤维化[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(4): 753-756.

从“虚损生积”论治肝纤维化

邝 鸣^{1,2}, 汤 洋^{1,2}, 宋 浩^{1,2}, 谭 洋^{1,2}, 周 峰^{1,2}, 尹周安³, 裴 刚^{1,2*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南省高等普通学校中药现代化研究重点实验室, 湖南 长沙 410208;
3. 湖南中医药大学中医学院, 湖南 长沙 410208

〔摘要〕肝纤维化属于中医学“积聚”范畴, 其多因正气亏虚, 气血瘀滞, 积聚于肝而发病。通过分析历代医家的经验, 并结合临床观察, 发现肝纤维化过程中的积聚多因人体气、血、津液等不足所致。“虚损生积”是肝纤维化发展的重要病机, 现代研究基于临床和实验研究, 提出正气虚损导致经脉血络瘀阻, 从而引发肝脏形质损伤的发病机制。基于“虚损生积”的病机理论, 将肝纤维化分为初期(肝郁脾虚)、中期(肝肾阴虚)、末期(瘀血阻络)进行论治。其中, 初期以疏肝健脾为主, 中期以滋补肝肾为主, 末期以活血化瘀为主。

〔关键词〕肝纤维化; 虚损生积; 积聚; 分期论治; 正气亏虚

〔中图分类号〕R256.4

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.04.026

Treating liver fibrosis from the perspective of "deficiency and impairment leading to abdominal masses"

KUANG Ming^{1,2}, TANG Yang^{1,2}, SONG Hao^{1,2}, TAN Yang^{1,2}, ZHOU Feng^{1,2}, YIN Zhouan³, PEI Gang^{1,2*}

1. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Provincial Key Laboratory of Modern Research of TCM in Higher Education Institutions, Changsha, Hunan 410208, China;
3. School of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

〔Abstract〕Liver fibrosis falls under the category of "abdominal masses" in Chinese medicine. It is mainly caused by the deficiency of healthy qi, stagnation of qi and blood, and their accumulation in the liver. By analyzing the experience of medical practitioners throughout history and combining with clinical observations, it has been found that the abdominal masses during liver fibrosis is closely associated with the deficiency of qi, blood, body fluids, and other essential substances in the human body. "Deficiency and impairment leading to abdominal masses" is an important pathogenesis in the development of liver fibrosis. Based on clinical and experimental research, modern TCM studies have proposed that the deficiency of healthy qi leads to blood stasis obstructing in meridians and collaterals, which in turn triggers liver parenchyma damage. Based on the pathogenesis theory of "deficiency and impairment leading to abdominal masses", liver fibrosis can be divided into the early stage (liver depression and spleen deficiency), the middle stage (liver and kidney yin deficiency), and the late stage (stagnant blood obstructing the meridians) for treatment. In the early stage, the focus is on soothing the liver and strengthening the spleen; in the middle stage, the focus is on nourishing the liver and kidney; and in the late stage, the focus is on circulating blood and transforming stasis.

〔Keywords〕liver fibrosis; deficiency and impairment leading to abdominal masses; abdominal masses; staged treatment; deficiency of healthy qi

〔收稿日期〕2024-11-15

〔基金项目〕国家自然科学基金项目(82174271, 82474388)。

〔通信作者〕*裴 刚, 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: 002173@hnu cm.edu.cn。

肝纤维化是肝组织损伤后,肝窦中的肝星状细胞被激活,进而导致细胞外基质异常沉积,肝组织被纤维结构取代的病理改变^[1]。肝纤维化可进一步发展为肝硬化,甚至癌变。肝纤维化归属于中医学“积聚”“臌胀”“肝积”范畴。《肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版)》^[2]指出,在肝纤维化发生过程中,存在正虚邪盛、肝络阻塞、血瘀气滞的证候变化。“虚损生积”是该病发生的重要病机,其常见证候包括肝郁脾虚证、肝肾阴虚证及瘀血阻络证。

1 肝纤维化“虚损生积”内涵

肝纤维化被认为是一种有形的“积聚”之证^[2]。“积聚”之名,首载于《灵枢·五变》:“人之善病肠中积聚者……如此则肠胃恶,恶则邪气止,积聚乃作。”文中认为外邪入侵,久而不去是“积聚”产生的主要原因。《难经·五十六难》对肝积的描述为:“肝之积气名曰肥气,在左肋下,如覆杯,有头足。久不愈,令人发咳逆,痰疟,连岁不已。”现代医家认为,疫毒、酒毒等伏于肝脏,情志内伤导致气机不畅、脏腑功能紊乱,进而引起肝失疏泄^[3]。肝气郁结,导致气血运行不畅,日久则肝络瘀滞,气血搏结,与痰积相搏,堆积成癥。《血证论·脏腑病机论》中提到:“肝属木,木气冲和调达,不致遏郁,则血脉得畅。”《灵枢·五邪》载:“邪在肝,则两胁中痛。”《证治汇补·胁痛》中“胁痛”的病因记载:“因暴怒伤触,悲哀气结……或痰积流注,或瘀血相搏,皆能为痛。”综合历代医家的论述,可以明确,在肝纤维化过程中,外邪入侵导致肝主疏泄功能受损,内生湿热、痰浊、气血等相互凝结于胁下,最终形成“积聚”之证。

对于“积聚”的形成,早在《灵枢·百病始生》中有记载:“积之始生,得寒乃生,厥乃成积也……温气不行,凝血蕴里而不散,津液涩渗,著而不去,而积皆成也。”张仲景在《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治第六》中提出“虚劳之人,阴阳伤损,血气凝涩,不能宣通经络,故积聚于内也”,并据此创立了鳖甲煎丸、大黄廑虫丸、桂枝茯苓丸等经典方,虚、积兼顾,在消解积块的同时补益正气、攻补兼施,以达到缓消“积聚”之证的目的。后世医家对于“虚损生积”展开了大量论述,《备急千金要方·论处方第五》云:“夫众病积聚,皆起于虚,虚生百病。”《医宗必读·积聚》载:“积之成者,正气不足,而后邪气踞。”《医林改错·下卷》载:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”上述论述均提出,正气虚衰导致气血津液运

行无力,缠绵难愈,日久形成有形之“积聚”。

研究表明,肝纤维化过程中,肝实质细胞数量减少、肝功能减退以及肝窦壁损伤,正常肝小叶被弥漫性纤维结缔组织包裹的再生肝细胞结节所替代^[3]。临床生化检测发现,肝纤维化患者多见分解代谢功能降低、代谢产物排泄障碍,血清总胆红素、天门冬氨酸氨基转移酶以及丙氨酸氨基转移酶水平升高^[4]。上述肝纤维化过程中的病理、生理变化与“虚损生积”的病机特点契合。肝纤维化过程中疾病迁延,正气抗邪,但邪盛难消,随着疾病的发展,患者气血津液不足,运行无力,形体、脏腑失于精气濡养,脏腑功能低下,致使邪气停留体内;导致机体功能损伤,无形邪气发展为有形积滞,机体由功能性病变发展为器质性损伤。肝脏亏虚进一步加重,津亏血燥现象亦不断恶化,机体各处脏腑经络官窍阻滞,发生形质损伤,最终形成肝纤维化^[5]。

综上所述,“虚损生积”是肝纤维化发展的重要病机,虚损为“积聚”之本。因此,在肝纤维化治疗时,应注意通补结合、虚实兼顾,以补药之体行通药之用,使气血通畅,肝积得消。

2 肝纤维化“虚损生积”的临床意义

结合肝功能、肝组织病理学形态等临床研究,探究肝纤维化各类证候的不同。肝纤维化早期患者以肝郁脾虚或肝肾阴虚证型为主,逐渐表现为正气虚损、血瘀凝滞,最终发展为肝硬化。在肝纤维化患者的血清指标检查中,透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、Ⅳ型胶原(collage typeⅣ, Ⅳ-C)和Ⅲ型前胶原(procollagen type Ⅲ, PC-Ⅲ)4种细胞外基质含量均显著升高,但不同中医证型的4项肝纤维化指标含量各有差异。提示在肝纤维化的不同阶段,中医证型的变化与细胞外基质代谢的异常密切相关,且可通过血清学标志物反映其病理生理过程。肝郁脾虚患者4项指标较其他证型上升幅度最小,提示此阶段正气受损较轻,脾胃功能失调,脏腑气血轻度受损,处于肝纤维化初期^[6]。肝肾阴虚患者的肝纤维化活动程度指标(PC-Ⅲ)较其他证型含量更高,表明该类患者可能存在更显著的胶原合成活动,提示该类患者处于肝纤维化活动期^[7]。瘀血阻络是肝纤维化末期的重要病理特征,此时正气已伤,各脏腑形质严重受损^[8]。综上,肝纤维化的中医证型与肝纤维化的病理生理变化密切相关,通过分析血清学指标和中医证型的动态变化,可以为

临床诊断和治疗提供重要参考。

肝损伤患者因正气亏虚,肝细胞合成蛋白质功能障碍,气血津液运行无力,临床表现为凝血因子合成减少、血清总蛋白降低,以白蛋白减少为主。长期处于高压、焦虑状态下,使下丘脑-垂体-肾上腺轴处于亢进状态,不断促进肾上腺皮质激素的分泌,抑制5-羟色胺的合成,诱导肝脏酪氨酸氨基转移酶水平升高,从而引起肝郁症状^[9]。D-木糖大部分不经肝脏代谢,主要通过尿液排出。尿液中D-木糖的排泄率可作为反映机体肠道消化吸收功能的指标,与脾虚程度相关^[10]。

肝脏的再生修复机制受到干扰后,会导致气滞、痰湿、血瘀等病理产物的生成,出现虚证与实证夹杂的结果,形成“因虚致实”的恶性病理循环^[11]。肝肾阴虚患者的细胞免疫功能低下,尿液中D-木糖排泄率下降,血浆环腺苷酸水平升高,血清雌激素/睾酮比值升高,这些变化与原发性肝癌的发生有一定的相关性^[12]。积证产生之后,肝细胞坏死增多,肝脏纤维组织增生沉积,假小叶形成,导致肝内血流不畅、门脉高压、侧支循环开放等病理变化^[13],这些病理变化进一步影响肝脏的合成和分解代谢功能,形成虚实夹杂、功能紊乱的局面。久病入络、化毒,继而波及他脏,最终导致复杂的病理局面。

2.1 肝纤维化初期(肝郁脾虚)

肝纤维化早期患者多见肝郁脾虚证型,患者可见面色萎黄,食量减少,腹胀,厌油腻、口苦口干,乏力,肝区疼痛等症状。《卫生宝鉴·腹中积聚》云:“养正积自除……今令真气实,胃气强,积自除矣。”肝木有病无以疏土,人体饮食精微的转输与运化功能失常。脾胃因疫毒、湿热所致运化失职,水湿滞留体内,肝气运行不畅,肝失疏泄,应以理气、调肝、祛邪为主,兼以健脾益气使正气生化有源,延缓“积聚”进程,诸证可去^[14]。《中成药临床应用指南》推荐的肝爽颗粒,其方源于宋代《太平惠民和剂局方》中的经典名方逍遥散,用于治疗肝郁脾虚证型的肝纤维化^[15]。该颗粒以醋柴胡为君药,疏达肝气,并加入枳壳以增强疏肝理气之效;以当归、白芍为臣养血柔肝;佐以白术、茯苓、甘草健脾益气,缓肝之急,实土御木。肝爽颗粒具有疏肝补脾、保肝护肝的功效^[16]。现代药理研究表明,肝爽颗粒可降低肝纤维化患者血清中HA、LN和IV-C的含量,同时升高白蛋白水平,抑制血小板活化和聚集,改善肝脏血液循环^[16-17]。

2.2 肝纤维化活动期(肝肾阴虚)

按照传统中医“取类比象”方法,正常肝脏外表

水润光滑,肝纤维化的肝脏表面干硬粗糙,与肝脏异常代谢和免疫炎症反应损耗人体阴液有关,阴液不断消耗是形成肝纤维化的一个重要病机^[18]。“湿热稽留”之邪是肝纤维化形成的重要病因,易耗伤津液,湿热毒邪壅滞肝脏,伤及脏腑气血^[19]。肝肾阴精虚损是肝纤维化疾病进展中更深层次的病机变化。随着病邪不断耗伐正气,阴精亏耗,无形邪气逐渐发展为肝脏的形质损伤。久病不愈,必伤及肾。肾为先天之本,肝肾同源,肾阴不足可累及肝阴,导致水不涵木,两脏虚损。肝失疏泄,血行不利,脉络闭阻,进而导致肝脏实质进一步受损。

基于上述病机特点,临床治疗肝纤维化时,根据患者所处的病程阶段和证型特点选择合适的中药方剂或中成药。例如,肝肾阴虚患者,临床给予安络化纤丸治疗后,PC-Ⅲ、IV-C、LN、HA各项指标均明显降低,促进已形成的纤维化加速降解^[20]。临床用药强肝胶囊的组方来源于《中医大辞典·方剂分册》中的“强肝汤”,可柔肝补肾,本方选药平和甘淡轻利,在清肝、疏肝基础上,顾护脾胃、固守肾阴、培土滋水,考虑周全,不偏不倚,既无苦寒之过,又无过补与不及^[21]。

2.3 肝纤维化末期(瘀血阻络)

肝为刚脏,有贮藏血液和调节血量的功能,肝脾运行失常,后天气血生化无源,新血不生,旧血不去,“积聚”后期,脏腑虚损,易致阴血燥结,经脉血络瘀阻,造成肝用衰退、肝体受损。肝脏保持柔和之体、发挥条达舒畅的功能离不开血液的濡养^[22]。明代孙一奎的《赤水玄珠·积聚论》提出:“殊不知有形质之物,积滞不行,则为之积,五脏六腑俱有之……至论肝积肥气,夫肥气者,言其皮里膜外有块,以致皮肤有肥满之状,所谓痞母是也……积者,由于气、血、痰、食、水、火之所成,而有脏腑外内之分也。”出自《金匱要略》的鳖甲煎丸和大黄廔虫丸是临床治疗该阶段肝纤维化患者的常用方剂^[23]。鳖甲煎丸用于治疗疟疾不愈久成痞母的胁肋部积块,方中多味药物协同作用,既能扶正祛邪,又能软坚散结、活血化瘀。方中鳖甲味咸性寒,入肝经血分,滋养肝肾之阴,具有滋阴潜阳、软坚散结的功效。大黄廔虫丸中以大黄荡下逐瘀为君,廔虫破血通络为臣,配伍水蛭、虻虫以达脏腑化血瘀;合以干漆、桃仁增强活血祛瘀之功;佐以黄芩驱瘀热而坚肠胃;苦杏仁利气,白芍、生地黄等以滋补阴之虚损;白芍、甘草扶脾胃,解药毒,调和诸药。因此,《金匱要略心典·血痹虚劳病脉证并治第

六》载“此方润以濡其干,虫以动其瘀,通以去其闭,而仍以地黄、芍药、甘草和养其虚”,乃标本兼治之法。

临床研究表明,鳖甲煎丸和大黄廔虫丸可以降低患者肝脏硬度,减少炎症浸润,并促进白蛋白合成,改善肝功能,有效缩减门静脉主干宽度、提高门静脉血流速度,抑制细胞外基质的合成,提高胶原酶活性,促进胶原的降解^[23-25]。

3 小结

目前,肝纤维化的西医治疗多以对症治疗为主。虽然症状有所缓解,但对于组织反复炎症损伤和纤维物质的积累,疗效有限,难以从根本上阻止肝纤维化的进展。相比之下,中医对肝纤维化的病机发展和干预治疗有着丰富的认识,其核心病机为“虚损生积”,即正气亏虚、邪气内侵,导致气滞血瘀、痰湿内生,最终形成肝纤维化。本文从肝纤维化患者反复遭受邪气侵袭、出现“积聚”之证的角度,深入探讨气血津液等物质的亏虚在疾病各个阶段对“积聚”的影响。因此,在进行肝纤维化治疗时,应充分认识“虚损生积”这一病机。针对初期(肝郁脾虚)、中期(肝肾阴虚)、末期(瘀血阻络)三期进行分期论治,初期以疏肝健脾为主,常用方剂如逍遥散加减,药物包括:醋柴胡、白芍、茯苓等,旨在疏肝健脾、理气解郁;中期以滋补肝肾为主,常用方剂如黄芩茯苓丸、一贯煎等,药物包括:生地黄、丹参、麦冬等,旨在滋阴养肝;末期以活血化瘀为主,常用方剂如鳖甲煎丸、大黄廔虫丸等,药物包括:鳖甲、丹参、大黄、桃仁等,旨在软坚散结、活血化瘀。治疗不可一味攻积祛邪,运用虚实兼顾的治法,往往能取得较好的疗效。

参考文献

[1] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版)[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11): 1286-1295.

[2] 张轻舟. 肝纤维化病名中医传统历史文献研究[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(4): 132-134.

[3] 朱亭亭, 李正鑫, 袁杰, 等. 慢性肝病不同肝纤维化阶段的肝脏体积及其病理变化特点[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(6): 517-524.

[4] 王伟芹, 高占华, 尹常健, 等. 慢性乙型肝炎不同中医证型患者肝纤维化特点分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(2): 135-137.

[5] 罗苒艺, 贾可欣, 张蕾, 等. 从虚论治肝纤维化相关方剂的现代药理作用研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(22): 7554-7563.

[6] 窦婧, 牛丽娜, 王晓忠. 基于数据挖掘探讨“和法”在肝郁脾虚型肝纤维化治疗中的用药规律[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(3): 384-389, 398.

[7] 赵晓威. 慢性乙型肝炎中医辨证分型与细胞免疫功能关系的临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2002, 12(1): 35-37.

[8] 吴淑琼, 张振鄂, 朱毅. 肝纤维化指标与中医辨证分型的关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 2000, 10(2): 48-49.

[9] 刘佳, 许可, 张兰. 肝郁脾虚证动物模型评价方法[J]. 中医药导报, 2019, 25(23): 120-122.

[10] 赵文晓, 于镇玮, 崔宁, 等. 黄芪多糖对脾虚水湿不化模型大鼠血清 GAS、CCK、VIP 及尿 D 木糖排泄率的影响[J]. 山东中医杂志, 2019, 38(6): 573-576.

[11] 谷红苹, 倪约翰, 康年松, 等. 马伟明从郁论治非酒精性脂肪性肝病经验介绍[J]. 新中医, 2020, 52(1): 190-191.

[12] 周迪, 徐列明. 肝气虚研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(4): 74-77.

[13] 齐婧姝, 胡旭东, 刘成海. 肝纤维化的逆转机制[J]. 中华肝脏病杂志, 2022(6): 577-582.

[14] 李瀚旻. 肝硬化“虚积互生”的病机探讨[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(12): 2825-2827.

[15] 胡哲君, 汤穆洽, 张锐, 等. 基于“肝病实脾”理论探讨逍遥散对肝纤维化大鼠肝星状细胞铁死亡的影响[J]. 陕西中医, 2024, 45(2): 159-164, 170.

[16] 中华中医药学会肝胆病分会. 肝爽颗粒治疗肝纤维化临床应用专家共识[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(5): 后插 1-后插 2.

[17] 路振凯, 张利丹, 吕健, 等. 肝爽颗粒治疗肝硬化(肝郁脾虚证)的临床综合评价[J]. 中草药, 2023, 54(22): 7526-7535.

[18] 刘成海, 赵志敏, 吕靖. 中医对肝纤维化逆转的认识与治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(4): 728-733.

[19] 曹艺. 中医思维对肝硬化病因病机认识及治疗运用体会[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(21): 40-41.

[20] 辛小娟, 黄文祥. 安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 92-95.

[21] 田由武, 张沁舒, 夏中和. 夏中和运用“强肝汤”治疗无症状慢性乙肝经验[J]. 光明中医, 2016, 31(6): 777-779.

[22] 谢萍, 孙勤国, 易慧芳. 化滞柔肝颗粒对湿热中阻型非酒精性脂肪性肝病患者的临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 中国医药导报, 2024, 21(11): 117-121.

[23] 黄志恒. 《金匱要略》中鳖甲煎丸在肝脏疾病中的研究[J]. 中医研究, 2022, 35(11): 92-96.

[24] 黄露, 刘旭东, 李品桦, 等. 大黄廔虫丸在肝脏疾病中的研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(5): 364-369.

[25] 赵康. 鳖甲煎丸治疗肝硬化瘀血内结证的临床研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.

(本文编辑 田梦妍)