

对中医药治疗轻微型肝性脑病疗效优势点的分析

甘大楠 叶永安 江 锋

(北京中医药大学东直门医院, 北京, 100700)

摘要 目的: 分析中医药治疗轻微型肝性脑病 (Minimal Hepatic Encephalopathy, MHE) 的疗效优势点; 方法: 回顾既往中医药治疗 MHE 基础与临床研究工作, 分析中医辨证思路, 挖掘中医药疗效优势点; 结果: 中医药治疗 MHE 对改善患者心理智能水平、肝功能恢复、降低血氨、降低单用西药不良反应等方面具有一定优势; 结论: 中医药治疗 MHE 注重心身整体治疗, 可起到多层次多靶点治疗效果, 疗效得到一定认可。然而国内对该病的认识尚处起步阶段, 需通过进一步研究总结中医药治疗 MHE 的疗效优势点。

关键词 轻微型肝性脑病; 中医药治疗; 疗效分析

Analysis on the Preponderant Efficacy of Traditional Chinese Medicine to Treat Minimal Hepatic Encephalopathy

Gan Danan, Ye Yongan, Jiang Feng

(Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract Objective: To analyze the preponderant efficacy of traditional Chinese medicine in treating minimal hepatic encephalopathy (MHE). **Methods:** The basic and clinical researches on Chinese medicine in treating MHE were reviewed, experience of TCM differentiation was summarized and the preponderant efficacy was analyzed. **Results:** The preponderant efficacy of TCM to treat MHE was relevant to enhancing intelligence level, improving liver function, reducing blood ammonia level and decreasing the side-effect of western medicine. **Conclusion:** TCM to treat MHE emphasizes on both physical and mental therapy, and it can exert multiple advantages, its effect on MHE was generally accepted. While the study on MHE is just at primary level, further researches on TCM treating MHE are needed.

Key Words Minimal Hepatic Encephalopathy; TCM treatment; Efficacy Analysis

中图分类号: R259 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.04.033

轻微型肝性脑病 (Minimal Hepatic Encephalopathy, MHE) 以往被命名为亚临床型肝性脑病 (Subclinical Hepatic Encephalopathy, SHE), 是指某些慢性肝病患者无明显相关症状和生化异常, 但用精细的智力试验或神经电生理检查可见智力、神经、精神的异常而诊断的肝性脑病 (Hepatic Encephalopathy, HE)^[1]。1998 年第 11 届世界胃肠病大会在维也纳召开, 会议上世界著名肝脏病学、神经病学和神经心理学专家小组对 HE 的标准化命名进行了讨论, 建议将 SHE 更名为 MHE^[2]。此后, 我国学者也对其命名进行了讨论与修订, 目前 MHE 的命名已得到认同。^[3] MHE 在慢性肝病尤其是肝硬化患者中发病率较高^[4-5], 但也见于其他慢性肝病导致的肝功能损伤。纵观对本病的流行病学报道, 发病率存在较大差异。本病的发病与肝功能损伤程度呈正相关, 其发病率的差异也与肝功能损伤原因、诊断方法的选择、各种检测方法参考值的界定、患者年龄与受教育程度具有相关性。目前本病尚缺乏较

为统一的诊断标准, 临床上常综合对患者的智力检测、脑诱发电位、血氨浓度以及神经系统影像学检测进行诊断。由于缺乏对本病诊断的“金标准”, 通常智力检测、脑诱发电位二者之一异常或二者均异常即可诊断为 MHE^[6]。本病发病隐匿, 患者常无明显自觉症状, 但反应能力及操作能力出现下降, 在从事驾驶、高空作业以及其他较精细作业易出现意外。一项大样本的对肝硬化患者心理学研究发现 60% 蓝领工作者 (相对于 20% 白领工作者) 不适合工作, 认为 MHE 是致使肝硬化患者提前退休的主要原因^[7]。

如果对 MHE 不进行及时的干预治疗, 患者智能水平将进一步减退, 并有进展为 HE 的趋势。由于 MHE 的发病机制与 HE 相似, 因此西医认为降低血氨仍为本病治疗的关键。本病的治疗尚存在作用范围局限、不良反应复杂、费用高、患者依从性差等缺陷, 致使临床缺乏充分有效的防治策略^[8-9]。近年来, 中医药、中西医结合治疗 MHE 取得一定进展, 在改善患者智能水

基金项目: 北京中医药大学自主选题项目 (编号: 2013-JYBZZ-XS-135); 国家“十二五”科技重大专项课题 (编号: 2012ZX10005010-002-005)

作者简介: 甘大楠 (1984—), 男, 主治医师, 在读博士, 从事中医药防治慢性肝病的基础与临床研究

通信作者: 叶永安 (1963—), 男, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: yeyongan@vip.163.com

平、改善肝功能、提高生活质量等方面具有一定优势,其疗效受到医学界关注与认可,本文将对中医药治疗 MHE 疗效优势点进行分析。

1 心理智能的改善

MHE 患者常见精神萎靡,头晕,情绪低落及不稳定,表达能力差,性格改变,记忆力减退,反应迟钝,智力减退等表现。以上症状由于出现较为隐匿,呈渐进性发展,常被患者及家属忽视,如患者从事有危险性的精细操作,如高空作业、驾驶、机械操作,因其操作水平及应激能力降低,意外的发生率将高于正常人。常规查体往往不能发现异常,而通过精细智力检测及神经电生理检查可发现异常。中医药治疗注重心身整体治疗,在改善患者心理智能方面具有一定优势。魏兰福等^[10]认为肝硬化患者体阴不足者恒多,以柔肝养阴法自拟复方中药汤剂(太子参 10 g、北沙参 15 g、石斛 15 g、枸杞子 15 g、白芍 10 g、当归 15 g、生麦芽 15 g、山药 20 g、合欢皮 10 g),其组方强调柔养肝阴。对连续就诊的肝硬化患者(肝功能 Child pugh A - B 级)进行数字连接试验(NCT)、数符号试验(DST),其一或二者均异常作为诊断标准,筛选出的 40 例 MHE 患者,将其随机分组,治疗 24 周,研究表明,患者 NCT、DST 结果治疗后较疗前明显好转,患者记忆力减退、头晕等症状较前明显缓解,提示患者智力水平及反应能力较前好转。杨守峰等^[11]认为 MHE 属中医郁病、不寐、便秘范畴,其病因病机复杂,概其病机要点为疫毒外邪内侵,或情志、饮食内伤,日久耗伤脾胃,脾失健运,心神失养,致心脾两虚。故治疗上以补益心脾为法。对肝炎肝硬化患者进行 NCT 和划线试验(LT),其一或二者均异常作为 MHE 诊断标准,将符合入组条件的 66 例患者随机分为两组,用单味药生白术颗粒剂对治疗组 33 例 MHE 患者治疗 2 周,结果提示,其疗效在改善患者记忆减退、心烦、失眠、便秘等症状方面具有优势,亦可明显缩短患者 NCT 及 LT 的时间,提示在提高患者智力水平方面取得显著疗效。

2 肝功能的改善

因慢性肝病患者中晚期肝脏结构常出现不可逆损伤,因此肝功能的改善是慢性肝病患者的治疗难点。王灵台等^[12]认为 MHE 病机十分复杂,病因不外于外邪或情志、饮食内伤,致肝气郁结,久而化火生痰,痰火扰心,治疗当以清热解毒、化痰开窍为法,自拟清开冲剂(制大黄 15 g、石菖蒲 15 g、败酱草 30 g)。研究对肝炎肝硬化患者进行 NCT 和 LT,将二者中一项或二者均异常判定为 MHE 患者,对符合入组条件的 39 例患者进行随机分组,以清开冲剂对治疗组 MHE 患者治疗 4

周。结果显示,清开冲剂不仅可改善患者心烦、记忆力减退、失眠、便秘等症状和缩短 NCT 和 LT 时间,亦可降低患者 ALT、AST 值,提示在改善患者肝功能方面亦具有优势。姚春等^[13]认为治疗肝性脑病需从降低毒素、改善肝脏解毒功能两方面着手,自拟解毒化瘀方(大黄 10 g、赤芍 15 g、茵陈 20 g、白花蛇舌草 10 g、郁金 15 g、石菖蒲 15 g),诸药共奏解毒化瘀、豁痰醒神、通腑开窍之功,以上方对 MHE 造模后的大鼠进行干预,结果显示,解毒化瘀方具有保护肝细胞线粒体的结构和功能,抗自由基损伤,保护肝细胞等作用。李志伟^[14]认为 MHE 发病多因疫毒、痰浊蒙蔽清窍,扰乱神明所致,他将肝功能 Child pugh A - C 级乙肝肝硬化 69 例患者随机分为两组,其中治疗组予大黄乌梅槐花汤(生大黄粉 4 ~ 12 g、乌梅 10 ~ 15 g、生槐花 15 ~ 30 g)治疗 4 周。治疗结果提示该方案不仅可改善患者智力水平,在降低患者 ALT、TBIL 疗效显著,提示在改善患者肝功能方面具有一定优势。杨华升等^[15]对认为乙肝肝硬化多以肝肾阴虚为核心病机,在此理论基础上对 36 例乙肝肝硬化 HE 患者进行中医辨证论治疗效观察,治疗组给予经典方剂地黄饮子加减配合基础治疗,对照组仅予基础治疗。研究结果发现,治疗后治疗组胆红素、血氨水平较对照组改善明显,提示中医药治疗对患者肝功能恢复的疗效更为显著,同时避免了单一一味大黄过于苦寒之过。

3 血氨水平的恢复

氨中毒学说是 HE 的主要学说之一。毛德文等以通腑开窍为法,通过抑制细菌繁殖、泻下、酸化肠腔减少毒素生成、聚集及吸收,达到“通腑保肝,通腑开窍”的目的,对 HE 具有显著的治疗作用^[16];石青兰等^[17]认为 MHE 关键病机为“痰、瘀、毒”互结,致使“腑气不通、脑窍蒙蔽”,治疗当以通腑开窍为法,祛除肠道毒浊之气,以达开窍醒神之功。对肝炎肝硬化患者行智力检测及诱发电位检测,二者之一异常或二者均异常即诊断为 MHE,共入选 60 例患者,对治疗组 30 例患者行自拟经验方大黄煎剂(醋制大黄 30 g、乌梅 30 g)保留灌肠,疗程为 7 d。经以上治疗,治疗组血氨下降明显,提示在恢复血氨水平方面具有显著疗效。戈水根等^[18]认为大肠具有调控肝、脑的生理功能,一旦阳明大肠失于传导,腑气不通,浊气则上冲,挟毒、痰、瘀、风等浊气蒙蔽脑窍,其中腑气不通和脑窍蒙蔽是基本病机。因此治法当以清热解毒,通腑开窍。对治疗组 43 例患者采用食用醋加大黄保留灌肠治疗,结果显示,该治疗方法使肠腔内的 pH 值迅速下降,形成酸性环境,有利于游离氨与氢离子结合形成结合氨,从而达到降

血氨的目的。孟青芳^[19]通过结肠透析后中药灌肠联合醒脑静治疗肝性脑病35例,治疗组在西医基础加用结肠透析后予中药灌肠,灌肠方药组成:生大黄20g,枳实10g,石菖蒲20g,败酱草20g,蒲公英20g,赤芍20g,乌梅10g。在降结肠保留灌肠,并给予醒脑静静脉点滴,研究结果提示,中医疗法不仅可缩短NCT时间,提高智力水平,亦可显著降低血氨,诸药共奏豁痰开窍,通腑理气的功效。

4 降低单用西药引起的不良反应

乳果糖具有降低血氨和改善MHE患者智力水平的作用,是治疗MHE的经典药物,然而长期使用有导致患者肠道菌群失调风险,造成患者腹泻^[20]。常洁等^[21]观察到中药煎剂健脾醒神汤(主要有党参、茯苓、酸枣仁、郁金、大黄、石菖蒲等)可显著改善MHE患者NCT,提高患者智力水平,而且能显著改善患者肝功能,降低HE的发病率,同时还避免了乳果糖致腹泻的不良反应,从而在一定程度上改善了患者生存质量,值得临床推广。魏兰福等^[22]对肝功能Child pugh分级A-B级患者进行NCT及DST试验,二者之一或二者均异常的随机分为四组,即A组(对照组)、B组(中药组)、C组(乳果糖组)、D组(中药+乳果糖组),按照各组治疗方案给予24周干预,中药以柔肝养阴法予口服汤剂治疗,依次在开始、结束时作血氨、肝功能、NCT、DST、生存质量的检测。试验结果显示,中医药治疗既能降低MHE患者的血氨,又可改善MHE患者的智力水平及生存质量,对MHE发挥了较满意疗效;中药加乳果糖在证候学积分、NCT、DST、血氨水平、生存质量等具有较理想疗效,中药联合乳果糖能协同改善MHE的发病情况;而在治疗过程中,乳果糖组在治疗开始时部分患者有大便次数过多甚至腹泻的情况,对患者的治疗依从性造成影响,经剂量调整后尚可缓解;并且部分患者在单用乳果糖使出现一定程度的腹痛、腹胀、恶心呕吐等不适反应,并有患者不能耐受其口感而难于配合治疗。这些情况在中药组及中药加乳果糖组并未出现。提示中医药治疗不仅可以达到较满意疗效,亦可降低单用西药引起的不良反应。

MHE据临床表现可归属于中医“郁证”“神昏”等范畴,其病因病机复杂,概其要点为外邪或情志饮食内伤,肝气郁结,化火生痰,心神被扰。MHE发病机制与HE的发病机制基本相同,随着诊断水平的提高,MHE的发病逐渐受到人们重视。曾峥等的一项调查发现,慢性肝炎患者智力水平与正常人无显著差异,而肝硬化患者智力水平则显著差于正常人和慢性肝炎患者。^[23]然而,我国作为肝炎大国,有着庞大的肝炎后肝

硬化社会群体,因此关注MHE患者的生活质量、评估MHE患者的工作风险、阻止MHE患者病情进展十分必要。目前常用的西药在醒脑开窍、解毒护肝等方面作用尚不明显,且长期服用会产生恶心、腹胀、菌群失调等不良反应,患者依从性差。因此,发挥中医药多层次多靶点的优势,早期干预,有助于防治MHE的进展。中医药治疗MHE疗效已取得了一定认可,从目前的科研成果可以看出,中医药治疗MHE的疗效优势点集中体现在提高患者智力水平、改善肝功能、降低血氨、避免单用西药造成的不良反应等方面。

然而在我国,中西医领域对于该病的研究还处于起步阶段。该疾病自1978年首次明确诊断术语以来,仍缺乏统一的诊断标准,其实际发病率有待进一步通过大样本流行病学调查以明确。目前,中医亦缺乏完善的证候学调查,中医药治疗MHE的优势人群尚不清晰。通过多中心、大样本临床研究制定MHE中医诊疗方案应是今后研究的重点。

参考文献

- [1]贾继东,胡中杰.肝性脑病的诊断和治疗[J].现代消化及介入诊疗,2005,10(02):91-95.
- [2]Ferenci P,Lock wood A,Mullen K,et al. Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working Party at the 11th World congresses of gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology, 2002, 35: 716-721.
- [3]贾林. 建议将亚临床型肝性脑病更名为轻微型肝性脑病[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(2): 432-433.
- [4]Nava LE, Delgadillo AT. Minimal hepatic encephalopathy[J]. Ann Hepatol, 2011, 10(Suppl 2): 50-54.
- [5]曾峥,李瑜元,聂玉强. 肝硬化的亚临床肝性脑病患病率研究[J]. 广州医学院学报, 2002, 30(4): 21-24.
- [6]陈旻湖. 亚临床型肝性脑病[J]. 临床内科杂志, 2001, 18(2): 93-94.
- [7]Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy[J]. Metab Brain Dis, 2001, 16(1-2): 37-41.
- [8]武建华,毛德文,胡振斌,等. 肝性脑病的治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(10): 55-57.
- [9]刘冬,周瑶,果乃鹏. 肝性脑病的中西医结合因及治疗方法进展[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(8): 170-171.
- [10]魏兰福,王德明,田耀洲,等. 复方中药汤剂治疗轻微型肝性脑病的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(32): 4959-4960.
- [11]杨守峰,陈华. 生白术颗粒剂治疗亚临床肝性脑病33例疗效观察[J]. 新中医, 2002, 34(4): 16-18.
- [12]王灵台,高月求,唐靖一,等. 清开冲剂治疗亚临床肝性脑病20例对比观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 1999, 9(1): 14-15.
- [13]姚春,谢武,付蕾,等. 解毒化痰方对轻微型肝性脑病大鼠行为学、学习记忆能力、血浆内毒素、血氨、肝功能及肝脏病理影响随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 1(5): 7-10.

(下接第509页)

问题。

4.2 中医药在防治 ML 常见并发症方面的作用 在 ML 的疾病发展及治疗过程中,几乎所有患者都会出现一种或多种并发症,例如消化道反应、血液学毒性、骨髓抑制、放射性损伤等并发症。这些并发症在影响患者生活质量的同时,可能会直接影响淋巴瘤的治疗。中医药通过治疗这些并发症或合并症,可提高患者生活质量,为进一步积极治疗提供条件^[14]。

4.3 中医药在防治 ML 复发方面的作用 疾病复发是威胁淋巴瘤患者生存的主要事件,目前现代医学在预防淋巴瘤复发方面,常进行细胞免疫治疗,疗效尚不明确而且治疗费用昂贵。在中医治未病思想的指导下,缓解后的 ML 可进行中医系统调治,预防复发。通过扶助正气、减少残留,增强机体免疫监控功能,从而达到防治淋巴瘤复发的目的。

5 实现中医规范化治疗探索

辨证论治是中医治疗疾病的核心,但疾病发展常有一定的规律性,找出疾病的共性有助于探求其本质。中医规范化治疗是建立在具有广泛共识的中医证候分型基础之上,可以进一步指导临床实践。笔者认为可以借鉴国内专家关于证候要素诊断量表编制,运用文献检索建立数据库结合专家问卷调查,在多中心三甲中医院血液科开展前瞻性证候要素调查及归纳,对疾病的中医证型分类、证候诊断标准、证型演变规律、治法及用药规律进行总结,逐步建立证候量表。再经过临床验证,进一步调整证候量表及诊治方案,总结淋巴瘤证候要素及常见证候分布规律,为淋巴瘤证候的标准化研究及探索中医诊治淋巴瘤临床路径提供基础,从而形成 ML 的中医规范化治疗指南。

综上所述,开展中医治疗 ML 规范化研究,通过科学严谨的研究方法,建立具有广泛共识的诊治方案,使基础研究成果转化于临床实践,有助于进一步提高中医治疗淋巴瘤的疗效。

参考文献

- [1] Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan; analysis of 2260 cases, 2001 – 2006 [J]. Pathol Int, 2008, 58: 174 – 182.
- [2] 陈信义, 李冬云. 恶性淋巴瘤的中西医结合治疗对策 [M]. 北京: 化学工业出版社医学出版分社, 2008.
- [3] 林炳奎. 恶性淋巴瘤的中医诊治体会 [J]. 江苏中医药, 2008, 40 (9): 5 – 6.
- [4] 贾英杰. 试论肿瘤“正气内虚, 毒瘀并存”的病机观点 [J]. 新中医, 2013, 45 (6): 9 – 11.
- [5] 周岱翰. 中医肿瘤学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 23.
- [6] 林丽珠. 周岱翰教授从痰辩治癌症经验介绍 [J]. 新中医, 2006, 38 (3): 10 – 12.
- [7] 程海波, 吴勉华. 周仲英教授“癌毒”学术思想探析 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25 (6): 866 – 869.
- [8] 凌昌全. “癌毒”是恶性肿瘤之根本 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6 (2): 111 – 113.
- [9] 许亚梅, 贾玫, 张雅月, 等. 恶性淋巴瘤 (石疽) 常见证候要素及中医证型初探 [J]. 北京中医药, 2012, 31 (10): 727 – 728.
- [10] 许亚梅, 白桦, 倪磊, 等. 恶性淋巴瘤中医辩证治疗 [J]. 世界中医药, 2013, 8 (8): 963 – 965.
- [11] 刘平, 司富春, 刘紫阳, 等. 近 30 年来临床淋巴瘤中医证型和用药规律分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5 (10): 829 – 831.
- [12] 章亚成, 沈群, 吴莫. 恶性淋巴瘤中医诊治思路探讨 [J]. 浙江中医杂志, 2010, 45 (4): 256 – 257.
- [13] 孙桂生, 李永辉, 阮挺强. 中西医结合治疗 78 例恶性淋巴瘤的临床观察 [J]. 实用中西医结合杂志, 1997, 10 (1): 13.
- [14] 蔡明明, 吴燕波. 综合治疗恶性淋巴瘤 55 例临床观察 [J]. 江苏中医, 1994, 15 (4): 5 – 6.
- [15] 刘建平. 中医药临床试验的方法学问题与挑战: 循证医学的观点 [J]. 中西医结合学报, 2006, 4 (1): 1 – 6.
- [16] 陈清江, 张智明, 张军辉, 等. 恶性淋巴瘤分子靶向治疗 [J]. 现代预防医学, 2010, 37 (15): 2923 – 2925.
- [17] 刘彬, 张秀华. 恶性淋巴瘤的生物治疗策略 [J]. 药学进展, 2012, 36 (5): 207 – 214.
- [18] 陈均法, 金洁, 郑智茵, 等. 青蒿琥酯联合硼替佐米对 T 细胞淋巴瘤细胞的抑制作用观察 [J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36 (9): 974 – 976.

(2014-02-07 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 506 页)

- [14] 李志伟. 大黄乌梅槐花汤治疗亚临床肝性脑病的疗效观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11 (1): 59.
- [15] 杨华升, 李晶滢, 李秀惠, 等. 加减地黄饮子治疗乙型肝炎肝硬化肝性脑病 36 例 [J]. 环球中医药, 2013, 6 (3): 210 – 212.
- [16] 毛德文, 邱华, 韦艾凌. 肝性脑病的中医证治研究 [J]. 天津中医药, 2007, 24 (3): 225 – 227.
- [17] 石青兰, 毛德文, 吕建林, 等. 加用大黄煎剂保留灌肠治疗轻微型肝性脑病疗效观察 [J]. 广西中医药, 2013, 36 (3): 15 – 16.
- [18] 戈水根, 吴梅香, 黎江萍, 等. 食用醋加大黄保留灌肠治疗肝性脑病的临床研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2012, 12 (3): 19 – 20.

- [19] 孟青芳. 结肠透析后中药灌肠联合醒脑静治疗肝性脑病 35 例 [J]. 四川中医, 2013, 31 (8): 110 – 111.
- [20] 贾林. 我国轻微型肝性脑病的研究现状 [J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12 (6): 1261 – 1263.
- [21] 常洁, 潘雪飞, 邱蔚蔚, 等. 健脾醒神汤治疗亚临床肝性脑病的临床观察 [J]. 解放军医学杂志, 2006, 31 (10): 1027.
- [22] 魏兰福, 田耀洲, 王劲松, 等. 中药合乳果糖治疗轻微型肝性脑病疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35 (9): 1349 – 1351.
- [23] 曾峥, 李瑜元, 贾林, 等. 慢性肝炎患者的亚临床肝性脑病状况分析 [J]. 中国医药, 2006, 1 (5): 281 – 283.

(2013-12-17 收稿 责任编辑: 曹柏)