

浅谈脾气虚在肝纤维化中的作用

郭 涛¹ 赵志敏^{1,3} 陶艳艳¹ 刘成海^{2,3}

(1 上海中医药大学附属曙光医院·上海中医药大学肝病研究所,上海,201203; 2 上海高校中医内科学 E-研究院,上海,201203; 3 上海市中医临床重点实验室,上海,201203)

摘要 肝纤维化是慢性肝病进展的共同病理阶段,属于中医的“症积”“胁痛”等疾病范畴。在慢性肝病的早期及中期阶段,由于正气不足,无力抵邪外出;病程日久,正虚加剧,脾气虚证为其常见证型,并贯穿疾病始终。目前临床使用的治疗肝纤维化有效方药中多含有“健脾”“益气”“扶正”等作用的药物。因此在临床治疗肝纤维化时应重视健脾益气。

关键词 脾气虚;肝纤维化;健脾

Role of Spleen Qi Deficiency in Liver Fibrosis

Guo Tao¹, Zhao Zhimin^{1,3}, Tao Yanyan¹, Liu Chenghai^{2,3}

(1 Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Hepatopathy Research Institute of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2 Traditional Chinese Internal Medicine Academy of Shanghai High Education Institutes, Shanghai 2012; 3 Key Laboratory of Clinical Traditional Chinese Medicine of Shanghai City, Shanghai 201203, China)

Abstract Liver fibrosis is a common pathological stage in chronic liver disease, which belongs to “concretions and accumulations” and “hypochondriac pain” in traditional Chinese medicine. In the early and middle stages of chronic liver disease, the body cannot push the evil out due to the deficiency of right qi; after a long time, the right qi deficiency becomes even more severe. It is common to see the pattern of spleen qi deficiency, and it is consistent in the whole period of this disease. Currently, the effective prescriptions to treat liver fibrosis often contain some herbs with the function of “tonifying spleen”, “enriching qi” and “strengthening right”. Therefore, it is important to pay attention to tonifying spleen and strengthening right when treating liver fibrosis.

Key Words Spleen qi deficiency; Liver fibrosis; Tonifying spleen

中图分类号:R256.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.05.004

肝纤维化是慢性肝病的进展过程,属于可逆性创伤修复反应,表现为细胞外基质的沉积,进一步引起肝脏结构和功能的异常改变,是进一步发展成肝硬化必经的病理过程。中医学中虽无“肝纤维化”的病名,但根据其临床表现、发病特点,“肝纤维化”应属中医的“症积”“胁痛”等疾病范畴,基本病机为正虚血瘀,病位在肝脾肾,正虚表现为气阴两虚,血瘀为瘀血阻络。姜春华认为“瘀血郁肝是病原”,但也强调“气虚脾弱是病体”。关幼波在论述肝纤维化“血滞”的同时,也强调了“肝硬化本于气虚血滞”,虚损生积,正气尤其是脾气虚弱在其中发挥重要的作用。重视脾气虚在肝纤维化中的作用,并对脾气虚证进行健脾益气治疗是治疗肝纤维化的重要治法。

1 脾气虚是肝纤维化疾病的重要表现

中医对脾气虚在肝纤维化中的重要作用早有记

载,如《诸病源候论·虚劳积聚候》中:“虚劳之人,阴阳伤损,血气凝涩,不能宣通经络,故积聚于内”,提示可“因虚生积”。《景岳全书·积聚》也指出:“凡脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病”;《医宗必读》则明确指出“壮人无积、虚人则有之”。《卫生宝鉴》中记载:“善治者,当先补虚,使血气壮,积自消也”“养正则积自除”。全国中医肝病学会早在 1990 年天津会议上就组织委员会讨论制定了“慢性肝炎的辨证分型标准”。慢性肝病按病因病机规律归纳为五个证型:肝胆湿热证;肝郁脾虚证;肝肾阴虚证;瘀血阻络证;脾肾阳虚证。在肝纤维化进展过程中,正气不足是病机之本,兼之以湿、热、瘀、毒等实邪,而脾气不足是正气不足的重要部分,不培补脾气不足以驱邪外出。王伯祥^[1]等综合众多学者的观点认为慢性肝炎的进展中,正虚有三:脾虚;肾虚;肝阴虚。其病因是毒侵、正虚、气郁、脏

基金项目:艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治(编号:2014ZX10005001);国家自然科学基金(编号:81173405);上海市医学领军人才计划(编号:LJ10005)

作者简介:郭涛(1988—),男,湖北荆州人,上海中医药大学硕士在读,主要从事中西医结合抗肝纤维化研究

通信作者:刘成海,博士,教授,地址:上海市浦东新区张衡路 528 号曙光医院肝病研究所,邮编:201203,联系电话:(021)20256523,E-mail:cheng-hailiu@hotmail.com

器功能失调四个相互联系,相互影响,共同决定本病的发生、发展和转归。正气不扶则毒邪难祛,毒邪不去则正气难扶,郁不解则血难通,血不行则气必滞。慢性肝病常可见到患者肝脏肿大,肝质柔软而血瘀不著,邓铁涛^[2]认为脾气虚是矛盾的主要方面,病机在正虚邪实,正虚以气虚为主,邪实主要在于气滞血瘀,二者相互影响。脾气不足证候的发生,不仅本于脾,肝纤维化时亦与肝郁和肾阳虚相互兼夹。慢性肝病进展时,肝失疏泄,横逆犯脾,脾气不足,气机郁滞,运化失常。表现以胸胁胀痛,食少纳呆,脘腹胀闷,四肢倦怠,肠鸣矢气。肝病日久,累及于肾或耗损肾阳,肾阳不足无以温煦脾阳,导致脾阳不足,无以运化,表现以四肢厥冷,面色白,腹胀,小便不利,面浮肢肿。

综合脾气虚证在肝纤维化中的分布规律及随疾病进展的变化,各学者进行深入的研究。周滔等^[3]通过120例非酒精性脂肪性肝病患者临床症状表现行症状单元分析发现,本病以单元证脾气虚、肝气郁结、湿热内蕴为临床基本证候,其中脾气虚证占90.8%。高晶^[4]等发现药物性肝损害具有虚实夹杂的病机特点,正虚包含有脾气虚、肝阴虚,标实有气滞、湿热、血瘀、热毒。基本病理性质当属正虚邪实,其中以正虚为发病和邪气留阻的关键,脾气虚贯穿该病的始终。邢宇峰^[5]等对于3 000例慢性乙型肝炎携带者进行中医证候及辨证分析发现脾虚型患者占其中的20.41%,其中脾气虚占总频次的16.28%,认为慢性HBV携带者的最主要的中医证型是肾虚型和脾虚型,病机在疫毒内伏,脾肾亏虚,正气不足,无力鼓邪外出。王立新^[6]等对172例酒精性肝病患者进行临床发病与中医辨证之间的研究显示肝脾气虚型患者占总人数的13.4%,脾气虚患者出现在疾病的早期,在病位上,与肝脾联系密切,在病性上以实证居多,兼见本虚标实,本虚以脾虚为主。

张秋云^[6]等比较484例慢乙肝、肝硬化、乙型慢重肝黄疸病的中医证候发现,随疾病进展,肝胆湿热、肝气郁结、肝郁脾虚证出现几率降低,血瘀证、肝血瘀证、脾气虚几率升高,说明随疾病的进展,正气耗损、瘀血、水饮、邪毒日趋严重。张秋云^[8]比较慢性乙型肝炎和慢性乙型重型肝炎患者的中医证候分布及组合规律发现脾气虚患者占慢性乙型肝炎患者总频数的42%,而在慢性乙型重型肝炎中为69.2%,为虚证证型的第2位,随着疾病的进展,脾气虚证逐渐增加。杨宏志^[9]等分析慢性乙型重型肝炎不同病程的中医证候分布规律发现,在第1周到第8周的证候进展为:肝胆热毒夹湿兼瘀证——瘀毒互结证——瘀热毒水湿互结兼肝脾肾

气阴两虚证——正虚痰瘀互结证,其脾气虚患者数第1周至5周占总频数逐渐增加,到第8周维持稳定。说明脾气虚患者多出现进展阶段。

因此,脾气虚是肝纤维化进展的重要因素,脾气虚影响了慢性肝病的转归。那么脾气虚是如何影响肝纤维化的呢?

2 脾气虚与肝纤维化的病理生理关系

2.1 脾与肝、肾在生理上的关系 肝纤维化的主要病位在肝、脾、肾。正常情况下,肝藏血、主疏泄,其特点在于体阴而用阳,以血为功能活动的物质基础。脾位于中焦,主统血、运化,为后天之本,为气血生化之源。首先,肝与脾在肝的疏泄功能和脾的运化功能之间相互影响。脾的运化,有赖于肝的疏泄,肝的疏泄功能正常,则脾的运化功能健旺,脾胃在消化、吸收、分泌和排泄的功能正常。其次,肝与脾在血的生成、贮藏、运行和防止出血等方面亦有密切的联系,脾运化的水谷精微,经过气化作用生成血液,而肝主藏血,调节血的运动及全身的血量,李梴《医学入门》曰:“人动则血运行于诸经,人静则血归于肝脏”,肝脏维持全身血液在人体的衡量。最后,脾与肝在消化上相互协助,肝能促进消化,《经别论》云:“食气入胃,散精于肝”,脾运健旺,生血有源。血不逸脉外,则肝有所藏,有所用。

肾为先天之本,主水;而脾为先天之本,主统水,二者关系主要体现在先后天的相互资生及调控体内水液代谢上,脾气健运依赖肾阳的推动,所以“脾阳根于肾阳”。同时肾中精气有赖于脾气转输的水谷精微充养,才能不断充盈和成熟。脾主运化水液,为水液代谢的枢纽;肾主水液,肾阳的气化作用贯彻在水液代谢始终,故曰“其本在肾,其制在脾”。

脾协调了肝与肾的功能,统治一身之气、血、水的运行。

2.2 脾气虚与肝纤维化的发生、发展中 脾与肝、肾在病理上紧密联系,影响着肝纤维化的发生、发展。肝脏疏泄太过则横逆乘脾犯胃,乘脾则脾之清阳不升,出现头晕、腹胀、泄泻等肝脾不和之证。犯胃则胃失和降,出现呕逆、嗳气、胃脘疼痛等肝胃不和之证,若疏泄不及,肝郁气滞,中焦气机受阻则出现胃脘疼痛、少食纳呆、腹胀便溏或便秘等“木不疏土”之证。若脾失健运,则土不涵木,使得肝胆疏泄不利,则胁痛、黄疸、水肿等。若脾气亏虚,则影响肝脏血液的化生,生血缺乏,肝主藏血之功减弱,表现以舌淡、面晄白、脉虚、视物模糊、肢体麻木等“肝血虚”等症状及头目晕花、爪甲、筋脉失去濡养,若肝血亏虚过甚,不能够制约肝脏的阳气,表现以肝风内动,迫血妄行等病理变化。正如

徐春甫《古今医统大全》中记载“瘦人眩运,血虚有火”。脾与肾在病理亦密不可分。肾阳不足,无以温煦脾阳,导致脾阳不足,出现腹部冷痛、下利清谷或五更泄泻及水肿等证候,而脾阳虚日久则肾阳虚,脾肾阳虚导致肠道传送无力,大便艰涩、排出困难,伴有腹中冷痛,四肢不温,腰膝酸冷等。以慢性乙型病毒性肝炎为例,其发病按照三焦传变为主,发病早期,湿热疫毒之邪损伤中焦脾胃,出现纳差、乏力、疲乏加重等不适,正不胜邪,病情进展,波及下焦肝肾,肝失疏泄,出现胁痛、黄疸等,肾阳气化不足,水液代谢失常,出现水肿等。慢性肝病早期湿热之邪缠绵稽留损伤正气(肝、脾、肾、气血、津液),造成“因病而虚”,正气不足无力逐邪外出,逐步形成脏腑气血功能失调和机体防御能力减弱,以致湿热内侵,造成“因虚而病”。进展为早期肝硬化时气滞血瘀为本,湿热稽留血分为标。故治疗当以调理中州为先,中州运化,后天得养,五脏得充。

3 健脾益气在肝纤维化治疗中的作用

治疗肝纤维化脾气虚时当以健脾益气为主。张景岳认为,“治积之要,在攻补之宜,当于孰缓孰急中辨之。凡积聚未久元气未损者,治不宜缓。盖缓则养成之势,所以难制,此所急在积,速可攻也。若积聚渐久,元气日虚,此而攻之,则积气本远,攻不易及,胃气切近,先受其伤,愈攻愈虚”。对于病久正气渐亏的主张以培护正气为主,“当从缓治”,力求“主气日强,经气日通,则积痞自消”。然脾与肝肾在生理、病理上密切相关,因此健脾还需与疏肝、补肾、活血等法相配合。

3.1 健脾益气 王宝恩等^[10]研制的临床治疗肝纤维化的复方 861 中有黄芪等益气功效的药物,在动物实验和临床上证实具有抗纤维化作用。王灵台^[11]等结合中西医对肝纤维化的研究成果,认为血瘀为肝硬化的共同病理,在活血化瘀药治疗肝纤维化的同时,配合健脾和胃药,可使气血双调,达到抗肝纤维化的作用。北京 301 医院^[13]的复方鳖甲软肝片,主要以党参、黄芪、当归、莪术、赤芍、鳖甲等补气化瘀,用连翘、冬虫夏草等解毒养阴,临床试验显示服用复方鳖甲软肝片 6 个月的患者,肝组织炎症活动度和肝纤维化程度均有明显改善,以方测证,方中重用健脾益气药物具有较好的抗肝纤维化的作用。上海中医药大学肝病研究所在既往国家 973 项目“中医病因病机的理论继承与创新研究——肝硬化虚损生积的中医病因学研究”中,对黄芪汤的抗肝纤维化作用进行多中心、随机、双盲、对照试验,经 112 例肝硬化(S4 期)患者观察,证实益气补虚的黄芪汤的肝组织炎症改善率为 71.4%,纤维化改善率为 53.6%,能有效改善肝细胞炎性坏死与逆转早

期肝硬化。对不同病理特点的肝硬化动物模型观察发现,黄芪汤对二甲基亚硝胺、四氯化碳、胆管结扎等 3 种肝硬化大鼠模型有不同程度抑制肝硬化的形成与发展,促进肝纤维化的逆转的作用^[14]。

3.2 补肾健脾 肝纤维化脾气虚证不惟治脾,亦须补肾。王灵台^[15]等认为慢性肝病病程较长时,久病及肾,伴有乏力、耳鸣、腰酸、足跟痛等肾气不足症状,而肾气不足无以温化脾阳,致脾土受伐,出现腹胀、噎气、黄疸、肝脾肿大等症状或体征,经过补肾法治疗后,肾虚症状消失,消化症状亦随之改变,亦如《济生方》中云“丹田火经上蒸脾土,脾土温和,中焦自治,膈开能食”,因此在肝纤维化时补肾常和健脾益气配合使用。施伯安^[16]等认为慢性乙型肝炎的迁延不愈,在于患者“正虚邪恋”的病机,而正虚多归于脾肾亏虚,邪恋在于湿热之邪,通过自拟健脾益肾方对 100 例病例证实 G2S2 的患者进行治疗后发现,患者治疗前后乙型肝炎表面抗原、乙型肝炎 E 抗原、乙肝病毒脱氧核糖核酸的阴转率分别为 5%,27%,24%,同时对于患者免疫功能有较好的调节作用,对于乙肝病毒脱氧核糖核酸有一定的抑制作用。而王灵台^[17]等认为乙肝后肝纤维化病机在于肝肾不足,气阴两虚及血瘀阻络的特点,自拟补肾柔肝方,具有补肾健脾,活血软坚的功效,通过对慢性乙肝肝纤维化进行治疗后发现,该方具有改善症状,降低血清球蛋白及 γ 球蛋白水平,下调透明质酸水平,改善患者肝组织纤维化分级水平等作用。因此在肝纤维化患者证属脾气不足者在健脾益气治疗时还可以适当配伍培补肾气的药物。

3.3 活血健脾 王清任在《医林改错》中认为肝积者为脾胃虚弱,血行无力可致瘀血,当以补气健脾为主,同时不忘活血,常用处方以补中益气汤配以丹参、山楂等药物,使气血充足,瘀血自除。王者令^[18]等通过针对扶正活血不同组方对肝纤维化大鼠进行研究发现,以桃红活血方为主方加用健脾益气药物组成的活血健脾益气方能够降低四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠血清层黏蛋白、透明质酸、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原的水平,同时还可以降低肝纤维化大鼠肝组织羟脯氨酸的水平,说明活血健脾治法具有抗肝纤维化的作用。

3.4 疏肝健脾 张瑞霞^[19]认为依据《金匱要略》中“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”之古训,慢性肝病多为本虚标实为患,其本虚之本,以脾胃当先,同时肝气郁结常见于慢性肝病患者之中。见到肝实之病时,应该认识到肝病最易传脾,应注意调补脾气,使脾脏正气充实,防止肝病进展,因此在治疗上应注重疏肝健脾,“中土实则元气足,中土虚则肝木重之”。刘中景^[20]等

通过疏肝健脾化痰法对早期肝硬化患者肝组织病理变化发现,经过治疗后,患者肝组织的炎症评分及肝纤维化等级均有显著下降,说明健脾疏肝化痰的中药复方对于肝纤维化具有改善炎性反应,降低肝纤维化程度的作用。

脾气虚证是肝纤维化的常见证型,脾气虚又影响着疾病的转归。在疾病的不同阶段,或为主导,或为加重因素,与发病与传变密切相关。因此,肝纤维化的治疗离不开健脾,针对慢性肝病肝纤维化患者进行健脾益气的辨证论治,应根据不同发展阶段、邪实与正虚的情况,合理配伍疏肝、补肾、活血、调气、清热利湿等药物,促进患者疾病的向愈。

参考文献

- [1] 王伯祥. 慢性乙型肝炎中医证治研究进展[J]. 世界中医药, 2007, 1(2): 61-63.
- [2] 邓铁涛. 邓铁涛医学文集[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
- [3] 周滔, 张声生, 陈喆. 120 例非酒精性脂肪肝单元证特点分析与健脾清肝方临床疗效[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(4): 209-210.
- [4] 高晶, 彭海燕, 章永红. 药物性肝损伤的中医药研究[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(5): 741-743.
- [5] 邢宇锋, 张晓晖, 陈英杰, 等. 慢性乙型肝炎病毒携带者中医证候分布规律调查及病机探讨[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(4): 196-199.
- [6] 王立新, 宓余强, 徐亮. 酒精性肝炎中医证型临床分析[J]. 中国民族民间医药, 2009, 4(5): 125.
- [7] 张秋云, 汪晓军, 刘增利, 等. 慢乙肝、肝硬化、乙型慢重肝黄疸病的证候规律研究[J]. 北京中医药, 2009, 28(12): 976-978.
- [8] 张秋云, 李秀慧, 王融冰, 等. 慢性病毒性乙型肝炎中医证候分

布及组合规律研[J]. 北京中医药, 2008, 27(2): 87-90.

- [9] 杨宏志, 肖阁敏, 戴敏, 等. 慢性乙型肝炎中医证候的动态观察[J]. 中药材, 2010, 33(9): 1519-1521.
- [10] 尹珊珊, 王宝恩, 王泰龄, 等. 复方 861 治疗慢性乙型肝炎肝纤维化与早期肝硬化的临床研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(8): 467-470.
- [11] 高月球, 王灵台, 陈建杰. 补肾冲剂治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 上海中医药大学学报, 2001, 15(1): 34.
- [12] 周光德, 李文淑, 赵景民, 等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机制的临床病理研究[J]. 解放军医学杂志, 2004, 29(7): 563-564.
- [13] Du JX, Sun MY, Du GL, Li, et al. Ingredients of Huangqi decoction slow biliary fibrosis progression by inhibiting the activation of the transforming growth factor - beta signaling pathway[J]. BMC, 2012(12): 33.
- [14] 赵刚. 从“灵甲胶囊”的研制思路及过程, 论王灵台教授对肝纤维化病机学说及治疗的发展[J]. 实用肝病杂志, 2010, 13(1): 58-60.
- [15] 施伯安, 崔丽安, 邵凤珍. 健脾益肾法治疗慢性乙型肝炎病毒携带者 100 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(1): 45-46.
- [16] 王灵台, 陈建杰, 高月求, 等. 补肾法为主治疗慢性肝炎的临床研究[J]. 中医药通报, 2005, 4(2): 26-31.
- [17] 王者令, 刘中景, 宋霆, 等. 扶正活血不同组方对肝纤维化大鼠相关血清指标及肝组织羟脯氨酸的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 21(6): 611-613.
- [18] 李粉萍, 薛敬东. 名老中医张瑞霞疏肝健脾法治疗慢性肝炎经验介绍[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(6): 366.
- [19] 刘中景, 宋霆, 罗玮敏, 等. 疏肝健脾化痰法对早期肝硬化患者肝组织病理变化的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(10): 1113-1114.

(2014-03-17 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 552 页)

- [22] H. Li, Y. Ni, M. Su, Y. Qiu, M. Zhou, M. Qiu, A. Zhao, L. Zhao, W. Jia, Pharmacometabonomic phenotyping reveals different responses to xenobiotic intervention in rats[J]. Journal of Proteome Research, 2007, 6(4): 1364-1370.
- [23] M. Al Zweiri, G. J. Sills, J. P. Leach, M. J. Brodie, C. Robertson, D. G. Watson, J. A. Parkinson, Response to drug treatment in newly diagnosed epilepsy: a pilot study of (1)H NMR - and MS - based metabonomic analysis[J]. Epilepsy Research, 2010, 88(2-3): 189-195.
- [24] 贾伟, 蒋健, 刘平, 等. 代谢组学在中医药复杂理论体系研究中的应用[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(8): 621-624.
- [25] J. K. Nicholson, J. C. Lindon, E. Holmes, 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data[J]. Xenobiotica, 1999, 29(11): 1181-1189.
- [26] 王喜军. 基于药物代谢组学的中药及方剂中组分间协同增效作用

[J]. 中国天然药物, 2009, 7(2): 90-94.

- [27] X. Gou, Q. Tao, Q. Feng, J. Peng, S. Sun, H. Cao, N. Zheng, Y. Zhang, Y. Hu, P. Liu, Urinary metabonomics characterization of liver fibrosis induced by CCl₄ in rats and intervention effects of Xia Yu Xue Decoction[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2013, 74: 62-65.
- [28] X. Wang, Q. Wang, A. Zhang, F. Zhang, H. Zhang, H. Sun, H. Cao, H. Zhang, Metabolomics study of intervention effects of Wen - Xin - Formula using ultra high - performance liquid chromatography/mass spectrometry coupled with pattern recognition approach[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2013, 74(23): 22-30.
- [29] L. Xue, Y. Wang, L. Liu, L. Zhao, T. Han, Q. Zhang, L. Qin, A HNMR - Based Metabonomics Study of Postmenopausal Osteoporosis and Intervention Effects of Er - Xian Decoction in Ovariectomized Rats[J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(11): 7635-7651.

(2014-03-17 收稿 责任编辑: 洪志强)