

【中医多学科研究】

中西医学肝硬化逆转问题探讨*

张丽杰¹, 申 弘², 胡 萌², 张均倡^{2,3,△}(1. 澳门科技大学 中国 澳门 999078; 2. 广东省中医院珠海医院 广东 珠海 519000;
3. 南方医科大学深圳医院 广东 深圳 518000)

摘要: 肝硬化是多种慢性肝病进展的晚期阶段, 肝纤维化可以逆转已得到公认。但肝硬化是否可以逆转目前说法不一, 故通过分析整理古今中外关于肝硬化的文献资料, 对肝硬化逆转研究情况进行综述, 认为虽然对肝硬化逆转有不同的观点, 但利用肝硬化逆转的狭义和广义概念去理解, 可以有机统一对肝硬化逆转的认识, 减少相关临床及研究工作中的争拗。

关键词: 肝硬化; 逆转; 中西医; 综述

中图分类号: R575.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-3250(2018)03-0339-03

肝硬化是慢性肝病的终末期, 一旦发生并发症患者5年生存率常低于50%^[1], 目前肝硬化的患病率在全世界大部分地区是不清楚的。近年来, 全球肝硬化发病率有增长趋势^[2]。美国最新研究, 肝硬化患病率大概是0.27%^[3], 我国肝硬化年发病率为17/10万, 城市50~60岁男性肝硬化患者死亡率高达112/10万^[4]。我国肝硬化患者中, 由乙型肝炎病毒感染引起者占60%^[5], 肝硬化的治疗目标是抑制肝纤维化进展和争取早期肝硬化的逆转, 但是肝硬化到底能否“逆转”, 怎样称之为“逆转”? 目前仍存不同见解。

1 中西医学肝硬化的概念及分期

1.1 中医学肝硬化概念

古代中医并无“肝硬化”之名, “肝叶硬”与肝硬化形成的病因病机相符。肝叶硬在中医最早出于清·高鼓峰的《医宗己任编·四明心法》, 其中述“肝藏血, 血少则肝叶硬”^[6]。肝硬化早期属于中医“胁痛”“积聚”“癥积”等范畴, 晚期属于“臌胀”“黄疸”等范畴^[7]。我国现存最早的医学理论著作《黄帝内经》中《素问·刺热》曰“肝热病者, 小便先黄, 腹满多卧, 身热……胁满痛”, 明确指出上述证候与肝脏病变有关。

1.2 西医学肝硬化概念

西医中“肝硬化”或“硬化”即“Cirrhosis”最早起源于希腊词“Kirros”, 意为“黄褐色的”, 最初用于肝硬化的大体形态描述^[8], 后来用于说明肝脏在慢性肝脏疾病过程中组织结构破坏、肝功能紊乱的镜下表现, 并已沿用了200余年。1914年Mallory

Frank Burr^[9]提出肝硬化不仅是一个进行性的慢性过程, 还是一个最终产物。1977年国际肝病病理学组织进一步将肝硬化定义为“肝弥漫性纤维化以及正常肝组织结构转变为异常结节为特征的病理改变”。该组织还指出, 肝硬化是一种慢性、进行性疾病过程, 最终导致门静脉高压与肝细胞功能衰退^[10]。这个概念国内外基本一直沿用至今。

1.3 肝硬化分期

根据肝硬化临床表现和病变特点, 西医学肝硬化分为代偿期和失代偿期, 代偿期多属于中医癥积范畴, “胁痛”“积聚”“癥积”等证候符合早期肝硬化的临床表现; 失代偿期出现腹水则属于“臌胀”范畴, “臌胀”“黄疸”等证候则符合晚期肝硬化的临床表现^[11]。现代病理学家认为, 应用病理生理的方法评价各种慢性晚期肝脏疾病, 比单纯笼统地概括为肝硬化这样一个病理学术语更符合临床实际。2011年美国肝病年会^[12]建议使用“进展期肝病(Chronic liver disease of advanced stage)代替“肝硬化”(Cirrhosis), 并将其分为三期, 即进展期肝病无消退征象、进展期肝病伴消退征象和终末期肝病。然而要更改“肝硬化”这样一个世界范围通用的医学术语, 成功地达成广泛共识并运用到临床上, 可能还需假以时日。

结合既往的研究和临床我们认为, 将肝硬化患者分成三期, 即临床前代偿期、代偿期和失代偿期会更全面、更符合临床实际^[13]。临床前代偿期患者即指参照目前临床诊断标准尚不能诊断, 但根据肝脏大体形态学改变(目视下肝脏表面结节的形成)或组织病理学改变, 可以确诊为肝硬化的患者, 此类患者属于代偿期, 有别于临床可诊断的代偿期肝硬化患者, 暂称其为临床前代偿期, 其意义在于这些患者经过及时明确诊断后, 部分患者通过积极的中西医结合治疗可有肝硬化“逆转”的表现^[13], 这对于肝硬化的临床与科研都有十分重要的意义。

2 中西医学肝硬化的形成机制

*基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30672575, 81072950); 广东省自然科学基金资助项目(8151901501000004); 广东省中医药强省专项中医优势病种突破项目(2015-19-12)

作者简介: 张丽杰(1977-), 女, 山东人, 副主任医师, 在读博士研究生, 从事中西医结合肝硬化的临床与研究。

△通讯作者: 张均倡, Tel: 13809237386, E-mail: zharzjc@qq.com。

2.1 中医学肝硬化形成机制

中医认为,肝硬化主要是邪毒侵袭、情志郁结、饮酒内伤、劳欲过度、疫虫感染、黄疸等失治,导致肝脾肾功能失调、正虚邪实,出现气滞、血瘀、水停积于中焦而成,病位在肝涉及脾、肾、三焦,病变多虚实夹杂、本虚标实。关幼波^[14]认为,肝硬化本于气虚血滞、络脉不通、气血不行则肝血虚,肝内肝外肝之缠络、孙络、毛络内外血行不畅^[15]、水精代谢不利,从而形成瘀、痰、水、毒及精血亏少肝叶失养而成“肝叶硬”。

2.2 西医学肝硬化形成机制

肝纤维化是慢性肝损伤的修复反应,由于炎症的反复发生与修复,细胞外基质沉积和代谢失衡可导致肝纤维化进行性加重而发生肝硬化,甚至肝功能衰竭^[16]。肝纤维化的表现为细胞外基质(ECM)过度沉积,它是肝硬化的基础。肝星状细胞(HSC)是肝纤维化时ECM的主要来源细胞,其增殖和激活是肝纤维化的中心环节^[17]。肝硬化的病理特点是假小叶形成,肝纤维化和肝硬化表面看假小叶存在与否似乎是质的区别,但实际上是由于纤维间隔的逐渐增粗、变宽所致,是量不断积累的结果,两者共同发展的过程是ECM的沉积大于分解,其逆转就需要ECM分解大于沉积,使肝脏中的纤维组织逐渐变少直至消失^[18]。

3 中西医结合肝硬化的逆转问题探讨

3.1 逆转的含义

肝硬化逆转早期多用“Reversal”,指肝硬化后期病理组织学恢复到正常肝脏组织结构,这类文献报道目前很少见,其概念在该领域一直存在质疑^[19]。2006年Scott L. Friedman^[20]尝试用“Regression”代替“Reversal”,Regression寓指肝纤维化或肝硬化中的纤维化程度较之前减少,没有规定逆转的幅度或者要求组织学恢复到正常,对应的临床概念是达到纤维化稳定或面对持续的肝损伤没有进展,这一概念容易令人接受。但目前将Reversal和Regression进行严格区别应用不能完全做到,肝硬化究竟能不能逆转目前还没有肯定的结论。

结合目前肝硬化可逆转与不可逆转的现存观点及我们既往临床与科研观察结果^[13],对于肝硬化逆转我们认为应该引入广义和狭义的概念理解。狭义的肝硬化逆转概念是指肝硬化特征性病理改变(大体形态学的结节或组织学的假小叶)的消失,同时伴有临床症状和体征的消失,英文可借用“Reversal”。广义的肝硬化逆转概念既是指肝硬化特征性病理改变的稳定或缓解甚至消失(包含狭义的肝硬化逆转),也指肝硬化患者临床症状、体征及客观检测指标(包括血清学的血常规、生化、凝血时间、肝纤指标等;影像学的超声、CT、MRI等)的稳定或好转,英文可借用“Regression”。从狭义角度讲,

肝硬化的逆转还未见到足够的临床依据;从广义角度讲,肝硬化的逆转是肯定的、客观存在的,这在临床及相关研究中大量存在。

3.2 肝硬化不可逆转的论点

1936年Cameron GR^[21]在CCl₄致鼠肝硬化模型试验中得出结论,肝硬化发展有两个阶段,第一阶段是前肝硬化可逆转阶段(a pre-cirrhotic reversible stage),其组织学特点很难与肝硬化区分;第二阶段是肝脏肝硬化阶段(a cirrhotic stage),一旦达到这个阶段肝硬化就不能再逆转。后有学者^[22]研究认为,肝硬化不可逆转是由肝内门脉血管吻合所决定的,亦有学者^[23]强调酶在肝纤维化逆转中的重要作用,暗示这是肝硬化不可逆转的潜在关键因素,而淡化了细胞吞噬作用。目前多项研究认为,早期肝硬化可以逆转,晚期则不能逆转。肝硬化一旦间隔新生血管形成并形成假小叶,门静脉压力明显升高将不能逆转^[24]。从病理学定义角度来看,只要有假小叶存在,肝硬化诊断就存在,只要肝硬化的病理学诊断不改变,肝硬化可以逆转是难以成立的。这些代表了西方医学界常见的观点。

“风癆臌膈”四症是千年来困扰中医的“四大顽症”,其中“臌症”多是指肝硬化合并腹水。清·日本丹波元坚撰《杂病广要》称臌胀为“死症”:“其若久病羸乏,卒然胀满,喘息不得,与夫脐心突起,或下利频频,百药遍尝,未见一愈者耳。”元·危亦林著《世医得效方》曰:“胀满得之未久,或胀或消……若脐心突起,利后复胀急,久病羸乏,喘息不得安,名曰脾胃俱败,无有愈期。”元·朱震亨撰《格致余论》曰:“以其外虽坚满,中空无物,有似于鼓,其病胶固,难以治疗。”张璐著《张氏医通》曰:“脉弦为肝克脾胃,脉实则胀,此属实。关上脉虚即胀满,此属虚……虚数者不可治,实大浮洪者易治,沉微细小者难痊……胀而上则喘咳,下则泄泻。脉浮大沉细,皆不治。”这些中医文献的观点说明肝硬化发展到臌胀(即失代偿期)后,很难治愈即不可逆转。

3.3 肝硬化可以逆转的论点

肝纤维化是各类肝实质损害转向肝硬化并持续进展的共同而基本的环节,抗肝纤维化是阻止肝硬化发展的重要治疗环节。2000年Wanless等^[25]通过对肝硬化患者病理特征的形态学观察,提出能够反映肝硬化逆转的8项病理特征,并从临床提出了“肝脏修复复合体”的概念,同时认为“不完全性间隔肝硬化”为肝硬化逆转的结果而非肝硬化进展过程,并列举依据直观地反映了肝实质纤维区逆转至正常的外观过程,认为许多不完全性间隔肝硬化的实例可能就是肝硬化逆转后的形态。2005年Scott L. Friedman在“首届国际中西医结合肝病学术会议”的报告^[26]中指出:“不仅肝纤维化是可逆的,肝硬化的可逆问题也逐渐明晰起来。丙、乙、丁型肝炎

和酒精性肝病所致肝硬化的可逆性, 现已被很好地证明了。”2015 年 Bedossa^[27] 回顾了肝硬化形成过程中的病理特征, 认为小叶结构向结节样结构转变只是肝硬化形态改变的一部分, 因为血管再生、血管重建、肝窦毛细血管化、窦周纤维化和代谢区域消失都会造成肝脏重要的功能性改变, 而产生门静脉高压和失代偿表现, 并由此提出了肝硬化逆转的三大机制, 即胶原降解、肝细胞再生和小叶结构重建。

中医学在两千年前《素问·至真要大论》最早提出了积聚的总治疗原则“坚者削之”“结者散之”“留者攻之”, 还强调“大积大聚, 其可犯也, 衰其大半而止”, 即攻治积聚不能伤正气。宋·徽宗时期的《圣济总录》曰“痼者为痼聚……凡使血气沉滞留结而为病者, 治须渐磨溃消, 使气血流通, 则病可愈矣。”元·朱丹溪《丹溪心法》曰“消磨例凡积病, 若下亦不退者, 当消积药融化开, 则积自消矣。”这些经典的中医论点说明肝硬化早期即积聚阶段, 经对症治疗病情可以完全好转, 即可逆转。

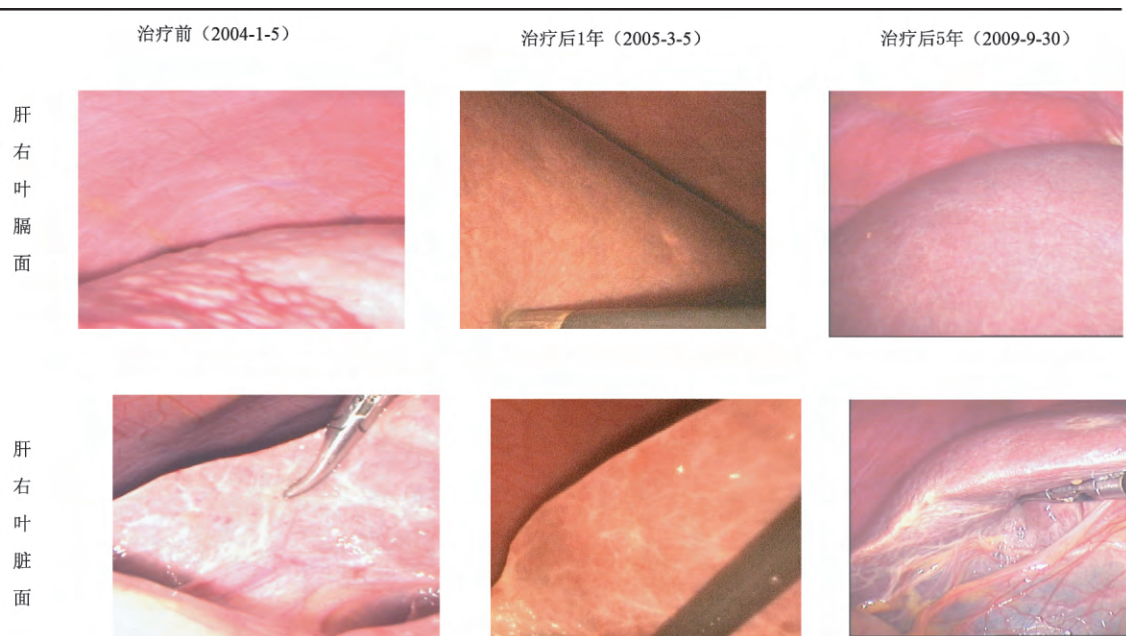
新中国成立后, 我国医务工作者也陆续进行了中医药防治肝硬化及抗肝纤维化的临床实验研究, 并取得可喜的进展。1982 年姜春华^[28] 治疗肝硬化患者 1 例, 经用活血化瘀、软坚散结、益气养阴复方

治疗 3 个月, 肝右叶结节全部吸收, 全身症状亦改善, 说明肝硬化病变经合理治疗是可逆的。1997 年王宝恩^[29] 研究中药 861 合剂应用动物实验得出结论, 肝纤维化及早期肝硬化是可以逆转的, 中医药的疗效是肯定的, 其机理是消除炎症, 抑制肝星状细胞活化, 恢复细胞外基质合成与降解的失衡。2003 年王宝恩^[30] 对中药 861 合剂治疗肝硬化进行临床研究, 均于治疗前及治疗半年后进行肝穿病理组织学研究并得出结论, 肝纤维化的逆转率为 S4 期(肝硬化) 75%, S3 期(肝硬化前期) 82%, S2 期(纤维隔形成) 78%, 从而证实肝纤维化和早期肝硬化是可以中医药治疗而逆转的。2017 年赵国荣^[31] 自拟四逆软肝方治疗肝硬化, 不论是血清学指标还是影像学及肝脏瞬间弹性试验均证实肝硬化可以逆转。

在我们的临床实践中, 一个乙肝肝硬化代偿期患者腹腔镜下大体形态学显示, 肝脏表面弥漫性小结节样改变, 致密粗大的纤维组织条索样增生(2004 年第 1 次)。经抗病毒及中药抗肝纤维化治疗后, 肝脏表面结节消失至光滑、纤维组织也在变疏消散(2005 年第 2 次、2009 年第 3 次)。表 1 说明在肝硬化的适当时期, 采用合理的治疗是可以逆转的。

4 我们的观点

表 1 1 例乙肝肝硬化患者治疗前后大体形态学改变情况



根据中医文献内容及现代中西医对肝硬化逆转问题的研究和临床实际情况我们认为, 广义的肝硬化逆转是客观存在的, 狭义的肝硬化逆转还需要时间及耐心观察和期待, 利用狭义和广义的肝硬化逆转概念来理解和分析相关问题, 可以有机地统一肝硬化逆转的概念, 减少相关工作的争拗; 运用中药抑制纤维的增生, 同时促进纤维的降解, 是有可能延缓、阻断甚至逆转肝纤维化和肝硬化的。中药含有多种成分, 发挥作用往往具有多途径、多靶点的特

点, 使其治疗肝纤维化具备较好综合疗效优势。

参考文献:

- [1] 金博. 肝硬化是可以逆转的吗[J]. 中华临床医师杂志, 2015 9(10): 1764-1769.
- [2] TAOCHATZIS E A, BOSCH J, BURROUGHS A K. Liver cirrhosis[J]. Lancet 2014 383(9930): 1749-1761.
- [3] SCAGLIONE S, KLIETHERMES S, CAO G, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study[J]. J Clin Gastroenterol 2015 49(8): 690-696.

(下转第 392 页)

后都没效果。张锡纯认为此证实为寒饮结胸之甚，遂拟用生黄芪 30 g、白术 12 g、干姜 24 g、桂枝尖 6 g、陈皮 6 g、茯苓 6 g，服用 10 余剂后病遂即痊愈。方中用黄芪一两以补胸中大气，生黄芪与干姜及桂枝同用，又能温补助心肺之阳气，心肺之阳气充分，则如日丽中天，阴霾自然散开。采用茯苓、白术以健脾理脾之湿，陈皮和厚朴以通顺胃之气，气顺湿消，则痰饮自除。取炙甘草至甘之味调和干姜之辣味，干姜得甘草能缓其猛烈之性^[3]。

6 主滋阴

张锡纯认为黄芪不仅擅长补气，用之恰当且能滋阴。盖人禀赋天地之气以化生，天地之气化即人身之气化。天地将下雨的时辰必是阳气温暖上升之时，其后阴云四合则大雨遂随之^[3-5]。黄芪之性，用之得当亦如此。张锡纯曾治本村一妇人，年近五旬，身热癆咳嗽，诊其脉至八至，最初给予六味地黄汤剂加减服用无效，继给予左归饮加加减后也无效果。遂踌躇再三终有所会悟，遂改用知母 24 g、生黄芪 18 g 煎汤服用数剂后症状减轻，又加当归、丹参三钱，尽服 10 剂后痊愈。此方中知母性寒、滋阴此乃阴云，黄芪补气升气乃上升之阳气，两药合用具有阳升阴

应、云行雨施之妙，膏泽优渥，烦热自退。一般虚劳者肾多损伤，黄芪补肺气且益肾水之源头，气旺者水自生，知母又能滋润津液，使阴阳不至于偏胜，平和得当。

7 结论

总揽《医学衷中参西录》一书，可见张锡纯对于黄芪研究甚深，不为旧说所局限独辟新义。临床应用也独具特色、运用广泛，为后世提供了宝贵的临床经验以及用药方法，具有很大的指导意义，值得后人精心研习和借鉴。

参考文献：

- [1] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2014: 28-36.
- [2] 闫翠, 宋盛青, 等. 张锡纯运用黄芪经验探析[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(12): 31-32.
- [3] 刘健. 张锡纯用药新解—黄芪[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 22-37.
- [4] 郭瑞华, 宋洪伟. 论黄芪治水之用[C]. 中华中医药学会第十五次中医医史文献学术年会论文集, 北京: 中国中医药出版社, 2013: 351-352.
- [5] 潘登善. 张锡纯应用黄芪经验探要[J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(2): 77-78.

收稿日期: 2017-10-09

(上接第 341 页)

- [4] 戈雪婧, 赵长青, 徐列明. 扶正化瘀胶囊对肝硬化患者生存率的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(11): 834-840.
- [5] WANG FS, FAN JG, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: The major impact of China [J]. Hepatology, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [6] 唐文奇, 唐文吉. 中医古籍校注译丛书·医宗己任编[M]. 北京: 学苑出版社, 2011: 79.
- [7] 向武侠, 陈兰玲. 中医对于“肝硬化”病名诊断的研究[J]. 中医药导报, 2015, 21(19): 10-12.
- [8] LAENNEC RTH. Traité de l'Auscultation Médiate, et des Maladies des Poumons et du Cœur[M]. Paris: Chaude, 1819.
- [9] MALLORY FB. The Principles of Pathologic Histology. 1st ed [M]. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1914: 1-677.
- [10] ANTHONY PP, ISHAK KG, NAYAK NC, et al. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature and classification [J]. Bull World Health Organ, 1977, 55: 521-540.
- [11] 向武侠, 陈兰玲. 中医对于“肝硬化”病名诊断的研究[J]. 中医药导报, 2015, 21(19): 10-12.
- [12] HYTIROGLOU P, SNOVER DC, ALVES V, et al. Beyond “cirrhosis”: a proposal from the International Liver Pathology Study Group [J]. Am Clin Pathol, 2012, 137: 5-9.
- [13] 李野平, 王岭, 张均倡, 等. 以肝脏大体形态学联合组织学变化探讨中西医治疗乙型肝炎肝硬化的效果[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(7): 1738-1741.
- [14] 北京中医医院. 关幼波临床经验选[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1979: 127-154.
- [15] 张志强, 任继学. 理论论管窥, 虚损病类钩弦[J]. 中国中医药报, 2005, 7(5): 6-8.
- [16] ZHOU WC, ZHANG QB, QIAO L, et al. Pathogenesis of liver cirrhosis [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(23): 7312-7324.
- [17] PUCHE JE, SAIMAN Y, FRIEDMAN SL. Hepatic stellate cells and liver Fibrosis [J]. Comprphysiol, 2013, 3(4): 1473-1492.
- [18] PELLICORO A, RAMACHANDRAN P, IREDALE JP. Reversibility of liver fibrosis [J]. Fibrogenesis Tissue Repair, 2012, 5 Suppl 1: S26.
- [19] DESMET VJ, ROSKAMS T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth [J]. J Hepatol, 2004, 40: 860-867.
- [20] FRIEDMAN SL, BANSAL MB. Reversal of hepatic fibrosis—fact or fantasy? [J]. Hepatology, 2006, 43(2 Suppl 1): S 82-88.
- [21] CAMERON GR, KARURARATNE WAE. Carbon tetrachloride cirrhosis in relation to liver regeneration [J]. J Pathol Bacteriol, 1936, 42: 1-21.
- [22] POPPER H, ELIAS H, PETTY DE. Vascular patterns of the cirrhotic liver [J]. Am J Clin Pathol, 1952, 22: 717-729.
- [23] POPPER H, UDENFRIEND S. Hepatic fibrosis: correlation of biologic and morphologic investigations [J]. Am J Med, 1970, 49: 707-721.
- [24] GARCIA - TSAO G, FRIEDMAN S, IREDALE J, et al. Now there are many(stages) where before there was one: in search of a Pathophysiological classification of cirrhosis [J]. Hepatology, 2010, 51: 1445-1449.
- [25] WANLESS IR, NAKASHIMA E, SHERMAN M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis [J]. Arch Pathology and Lab Med, 2000, 124: 1599-1607.
- [26] FRIEDMAN SL. 肝纤维化: 肝病领域的新前沿(英文) [M]. 上海: 首届国际中西医结合肝病学术会议论文汇编, 2005.
- [27] BEDOSSA P. Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why? [J]. Liver Int, 2015, 35(Suppl 1): 78-81.
- [28] 张仕玉, 续东鑫, 刘子彬, 姜春华教授治疗肝硬化经验[J]. 中国中医急症, 2008, 10: 1412-1430.
- [29] 王宝恩. 中医中药逆转慢性肝炎肝纤维化和早期肝硬化的研究[A]. 北京: 中国中西医结合学会, 1997: 59-60.
- [30] 王宝恩. 肝纤维化及肝硬化的可逆性[J]. 医学研究杂志, 2003, 32(6): 4-5.
- [31] 赵国荣, 崔玉晖, 戴玉微, 等. 四逆软肝方辨证结合治疗肝硬化特色分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(7): 739-741.

收稿日期: 2017-10-08