

张均倡运用经方辨治临床前代偿期肝硬化经验

胡萌¹, 田广俊¹ (指导: 张均倡²)

(1. 广东省中医院珠海医院肝病科, 广东珠海 519015; 2. 南方医科大学深圳医院, 广东深圳 518000)

摘要: 对张均倡教授提出的临床前代偿期肝硬化概念、肝硬化逆转问题及基于“和法”运用经方辨治临床前代偿期肝硬化进行探讨。认为腹腔镜下肝脏形态学和病理学分析可作为临床前代偿期肝硬化诊断的重要手段, 准确评估肝硬化分期对监测疗效和判断预后具有重要价值; 早期肝硬化的逆转可减少与肝病相关的终点事件的发生; 临床前代偿期肝硬化可归属中医“积聚”范畴, 其辨治可借鉴仲景学说, 基于“和法”分初期、中期、末期3个阶段运用经方进行辨治, 即初期以小柴胡汤加减为主进行消散, 中期以柴胡桂枝汤合四君子汤加减为主进行消补兼施, 末期以柴胡桂枝干姜汤加减扶正兼消散。结合经方证治配伍规律, 进一步发掘经方辨治肝硬化的潜力及优势, 对提高中医药治疗肝硬化的临床疗效具有重要的现实意义。

关键词: 临床前代偿期; 肝硬化; 和法; 经方; 小柴胡汤; 柴胡桂枝汤; 张均倡

中图分类号: R657.3¹; R256.42

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2023)01-0209-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2023.01.033

ZHANG Jun-Chang's Experience in Treating Pre-clinical Compensated Cirrhosis with Classical Prescriptions

HU Meng¹, TIAN Guang-Jun¹ (Advisor: ZHANG Jun-Chang²)

(1. Dept. of Hepatology, Zhuhai Hospital of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuhai 519015 Guangdong, China; 2. Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518000 Guangdong, China)

Abstract: This article discussed the definition of pre-clinical compensated cirrhosis, the reversal of cirrhosis and the use of the harmonizing therapy for pre-clinical compensated cirrhosis with the classical prescription based on syndrome differentiation advocated by Professor ZHANG Jun-Chang. It is concluded that the findings of hepatic laparoscopic morphology and hepatic pathology can be used for the diagnosis of pre-clinical compensated cirrhosis, and the accurate assessment of the stage of cirrhosis is of great value in monitoring the clinical efficacy and prognosis. Reversal of early cirrhosis can reduce the occurrence of endpoint events associated with liver disease. The pre-clinical compensated cirrhosis can be classified as “aggregation-accumulation” in the field of TCM, and its treatment can be based on the harmonizing therapy established by ZHANG Zhong-Jing. The treatment can be divided into three stages, i.e., early stage treatment with modified *Xiao Chaihu* Decoction for dissipation, middle stage treatment with *Chaihu Guizhi* Decoction combined with *Si Junzi* Decoction for tonification and resolution, and the final stage treatment with modified *Chaihu Guizhi Ganjiang* Decoction for supporting healthy *qi* and dissipation. Based on the prescription rules of the classical prescription, the further exploration of the potential and advantages of classical prescription for the treatment of liver cirrhosis is of great practical significance in improving the clinical efficacy of Chinese medicine for the treatment of liver cirrhosis.

Keywords: pre-clinical compensated period; liver cirrhosis; harmonizing therapy; classical prescriptions; *Xiao Chaihu* Decoction; *Chaihu Guizhi* Decoction; ZHANG Jun-Chang

收稿日期: 2022-05-10

作者简介: 胡萌(1985-), 男, 硕士, 主治医师; E-mail: humeng1003@126.com

通信作者: 田广俊(1974-), 男, 博士, 主任医师; E-mail: guangjuntian@126.com

基金项目: 广东省中医药局面上项目(编号: 20191299); 广东省名中医传承工作室建设项目(粤中医办函[2020]1号); 广东省中医药局名中医师承项目(粤中医函[2015]20号)

肝硬化是临床常见的慢性进行性肝病,是由一种或多种病因长期或反复作用而形成的弥漫性肝损害。肝硬化是导致肝癌、肝移植等终末期肝病的重要危险因素,临床主要表现为肝功能障碍和门脉高压症。从肝纤维化到肝硬化是连续动态发展的过程,精准的组织病理学和临床分期对明确肝硬化严重程度、监测疗效、评估预后具有至关重要的作用。中医药在抗肝纤维化、逆转早期肝硬化方面的独特功效越来越受到重视,其中经方辨治肝硬化的临床疗效确切,应用领域广泛,结合有效的病因治疗能显著改善患者预后。

张均倡教授为广东省名中医、博士研究生导师,致力于慢性肝病的临床诊疗与研究工作30余载,尤其在肝硬化领域,研究颇深。张均倡教授创新性地提出临床前代偿期这个分期概念,认为临床前代偿期肝硬化患者仍属肝功能代偿期,但属于在临床标准能够诊断之前的肝硬化,并提出利用狭义和广义的逆转概念去理解和探讨肝硬化逆转问题。张均倡教授临床上基于“和法”运用经方辨治临床前代偿期肝硬化,颇有验效,现将其辨治肝硬化经验总结如下。

1 肝硬化及其逆转问题探讨

“肝硬化”或“硬化”(cirrhosis)一词于1819年由法国医生Laennec R T H首先提出,“硬化”(cirrhosis)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,后来用于说明肝脏在慢性疾病过程中肝组织结构破坏、肝功能障碍的镜下表现^[1]。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以正常肝组织结构转变为异常结节为特征的病理改变”,最终导致门静脉高压与肝功能减退,且呈慢性、进行性加重。这个概念从病理和临床角度对肝硬化进行了描述,一直沿用至今^[2-3]。

目前针对肝硬化的诊断多采用B超、肝脏硬度测定(liver stiffness measurement, LSM)、CT、磁共振成像(MRI)、磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)等影像学检查手段及无创肝纤维化指标、模型来判定,但对早期肝硬化仍不能完全明确诊断,假阴性较多。基于肝穿刺活组织检查的病理半定量评分系统目前被认为是诊断与评价早期肝硬化及炎症活动程度的“金标准”,但

肝纤维化不均匀性分布及阅片主观差异导致组织学评估错误,如应用肝组织纤维化分期评分(Metavir)系统评估肝脏纤维化的分期诊断(S3和S4)可误差1~2期,至少差异1期者为33%^[4]。Schneider A R、Poniachik J等^[5-6]研究发现,腹腔镜下肝脏大体形态学提示有明显肝硬化表现者(如小结节、大结节、大小结节混合),仅68%活检标本显示有肝硬化的组织病理学特征,这表明单纯依靠肝活检组织病理学来诊断早期肝硬化仍存在一定的局限性。

既往的临床研究^[3,7]发现,有相当一部分患者因临床症状、体征、影像及组织学表现不典型,门脉高压症不明显,被诊断为慢性肝炎,而经腹腔镜下肝脏大体形态学检查后发现已出现肝硬化结节,因而常易被误诊。对于这类参照目前肝硬化临床标准尚不能诊断、但根据腹腔镜下大体形态学可以确诊的肝硬化,张均倡教授提出临床前代偿期肝硬化这个概念,以便于临床上能更早地对肝硬化进行病情评估,精准施策,这对肝硬化的临床分期是一种有益补充,也与临床实际更相符。随着腹腔镜检查术的普及和发展,其微创、安全、操作简单的优点非常明显。因此,可以认为,腹腔镜直视下肝脏大体形态学检查依然是临床诊断早期肝硬化的一种准确性非常高的手段,其可作为经皮肝穿刺活检的有益补充,特别是当临床表现与肝组织病理学不相符时。

肝硬化逆转早期多用“reversal”这一词,意为“反转、反向、颠倒”,寓指肝硬化后完全恢复到正常肝脏组织结构。2006年Friedman S L等^[8]尝试用“regression”代替“reversal”。“regression”意为“往回、倒退、进展减缓”,寓指肝纤维化或肝硬化中的纤维化程度较前减少,但并没有规定逆转的幅度或者要求组织学完全恢复正常^[3]。由于肝纤维化是各种慢性肝损害进展至肝硬化的共同环节,因此纤维化逆转、稳定或不再进展亦是肝硬化逆转的重要前提。

近年来,有学者^[9-10]从组织病理学角度提出了评估肝纤维化/肝硬化逆转的P-I-R新分类和评价新标准,根据纤维间隔(Ishak ≥ 3 期)所占比例不同,将肝纤维化分为进展型(progressive, P)、不确定型(indeterminate, I)和逆转型(regressive, R)。该标准除了包含传统的肝脏炎症活动度和纤维化

分期以外,创新性地引入了P-I-R分类,不仅可用于细分出具有纤维化逆转趋势的患者,也为治疗前后肝纤维化分期无变化患者的疗效评价提供依据。肝纤维化动态变化的评价是对传统分期标准的重要补充。

目前,越来越多的研究证据支持肝纤维化及早期肝硬化可以逆转^[11-12]。本课题组在既往临床观察中^[13]发现,经腹腔镜下大体形态学诊断为临床前代偿期肝硬化的患者,其肝脏表面呈现弥漫性小结节样改变及纤维组织条索样增生、致密粗大(2004年第1次腹腔镜下大体形态学检查提示),经长期联合抗乙肝病毒及中药抗纤维化治疗后,肝脏表面结节消失(2005年第2次、2009年第3次腹腔镜下大体形态学检查提示),前后3次腹腔镜下肝脏大体形态学及穿刺活检病理的动态变化也进一步从肝脏形态学角度证实肝硬化的可逆性。

2 运用经方辨治临床前代偿期肝硬化

临床前代偿期肝硬化可归属中医“积聚”范畴,主要是由邪毒侵袭、情志郁结、饮酒内伤、疫虫感染等多种原因引起,导致肝脾功能失调、正虚邪实,出现气虚血滞、络脉不通,病位涉及肝、脾、肾,根本病机为虚损生积、正虚血瘀,肝失疏泄、肝脾同病、久病耗损肝肾、病邪入络为其病理演变过程,病变后期多虚实夹杂。

中医学文献记载了积聚的治疗原则,如《素问·至真要大论》曰:“寒者热之,热者寒之。微者逆之,甚者从之。坚者削之,客者除之,劳者温之,结者散之,留者攻之”;《圣济总录》提出:“痼者为痼聚……凡使血气沉滞留结而为病者,治须渐磨溃削,使气血流通,则病可愈矣”;《景岳全书》曰:“凡积聚之治,如《经》之云者,亦既尽矣。然欲总其要,不过四法,曰攻,曰消,曰散,曰补,四者而已。”^[14]这些文献记载为临床前代偿期肝硬化即积聚早期阶段的逆转提供了理论依据。

目前对于肝硬化的中医辨治,临床上遣方用药倾向于从脏腑辨证,且多从肝郁脾虚、肝胆湿热、肝肾阴虚等证型入手。但积聚的证候复杂多变,兼夹证型较多,有时不容易把握干预时机及辨证要点。张均倡教授提出,肝硬化的临床辨治不应只局限于“肝”,和阴阳、疏肝郁、畅气机、

调脾胃亦尤为重要,临证推崇中医“和”的理念,并结合《黄帝内经》的理论及张仲景《伤寒论》中的方药及辨证思想,在临床实践中加以灵活运用。“和法”的理论基础源于《黄帝内经》的“阴平阳秘”(即机体平和而无病),在《伤寒论》中得到进一步阐释,即“阴阳自和者必自愈”。“和法”之中,“和”指调和、和解、缓和,其最能体现中医调整阴阳、恢复阴阳平衡的理念。

前期研究^[15]发现,临床前代偿期肝硬化对应的中医证候要素主要以“郁”和“瘀”为主,且贯穿于肝硬化病程的始终,其中“郁”的证候要素比例高达76%,故认为“郁”为早期肝硬化进程中非常重要的促进因素。张均倡教授基于“和法”运用经方辨治临床前代偿期肝硬化时,临床常根据初期、中期、末期3个阶段之虚实及中医病机的不同演变进行论治,用药平和而精炼,疗效卓著,分述如下:

2.1 初期以小柴胡汤加减为主进行消散 临床前代偿期肝硬化的病变初期,毒邪入肝,肝失疏泄,气郁而血行不畅,瘀血阻络,病性以邪实为主,治以消散。在气者,治以疏肝行气;在血者,治以活血。临床多见少阳病与太阳病合病,症见口干苦、胁肋胀痛、头晕、心烦欲呕、头身关节烦痛等,常用小柴胡汤加减。小柴胡汤能疏利肝胆、调达枢机、宣畅少阳,既能使气机升降出入自如,又能使少阳郁遏之相火得以敷布,长养心阳,其解郁调和功能主要体现为散郁火,通阳气,转枢而助邪外出,行气以通津液。人体气机畅达,气血流通,肝木调达不息,则诸郁可消。

2.2 中期以柴胡桂枝汤合四君子汤加减为主进行消补兼施 临床前代偿期肝硬化的中期,毒邪不解,肝郁不舒,肝病传脾,肝郁脾虚,由气郁渐至气虚,且瘀血阻络加重,此乃本虚标实、气虚血瘀,病性以邪实正虚为主,治以消补兼施。临床多见少阳病、太阳病、太阴病合病,症见口干口苦、恶寒、疲倦乏力、纳差、腹胀等,常用柴胡桂枝汤合四君子汤加减以疏肝利胆,振奋肝胆脾胃之阳,可加太子参、薏苡仁、苍术以益气健脾利湿。柴胡桂枝汤与四君子汤两方合用,可相互协同促进,不仅有助于少阳维持枢机开合,更有利于促进脾胃气机升降,中轴运转,从而健运中焦,固护后天之本。此期辨治思路亦是张均倡

教授继承和发扬中医治未病学术思想的体现。张均倡教授常用《温病条辨》中“热之邪易伤津耗液，务必先安未受邪之地”及《金匱要略》中“见肝之病，知肝传脾，当先实脾”的理论指导临床实践，突出强调既病防传或既病防变，根据疾病现状及发展规律和趋势，早期实施预见性治疗，防止疾病传变。

2.3 末期以柴胡桂枝干姜汤加减扶正兼消散 临床前代偿期肝硬化病情进一步发展，迁延日久至末期，则出现脾气亏虚，脾失健运，湿聚为痰，形成痰瘀互结之势。痰瘀互结日久，或郁而化热，湿热为患，或寒湿不化，久伤肾阳，致脾肾阳虚，或耗气伤阴，致肝肾阴虚，病性以正虚为主，治以扶正，兼以消散。临床多见少阳与太阴同病，枢机不利，胆热脾寒，症见四肢乏力、胸脘痞满、心烦意乱、便溏、口干苦、舌淡、苔薄黄、脉沉弦等上热下寒之象，常用柴胡桂枝干姜汤加减。若患者素体虚而见痰湿，可加淫羊藿、砂仁振奋脾肾之阳，祛湿化痰；若患者畏寒肢冷、口不渴、舌淡、苔白、脉沉迟等肾阳虚之象明显者，则合用附子理中丸以温补肾阳；若患者出现口干欲饮、短气乏力、舌上裂纹等气血津液受损之症，可酌加石斛、黄芪、生地黄、麦冬等益气养阴清热之品。

另外，对于初期、中期、末期的辨治，在谨守病机论治的同时，均可兼顾运用软坚散结、化痰逐瘀之法，同时需顾护正气，慎用水蛭、三棱、莪术等破血之品，以防攻伐太过，伤肝耗气。

3 病案举例

患者刘某，男，42岁，2017年3月25日初诊。患者慢性乙型肝炎病史30余年，平素活动后乏力，遇寒怕冷，右胁隐痛，口干口苦，纳差，腹胀，大便不成形，肝掌阳性，舌淡暗，苔薄黄稍腻，脉沉弦。1年前于某三甲医院行上腹部彩超检查，结果提示肝实质回声增粗，脾稍大；上腹部增强磁共振成像(MRI)结果示，早期肝硬化可能性大。于我院行腹腔镜下肝脏大体形态学检查，结果提示肝硬化(小结节型)；肝穿刺活检病理检查结果提示：慢性肝炎(肝脏炎症的活动程度与肝纤维化程度分级为G2S3+)；乙肝五项定量：乙肝

表面抗原、E抗体、核心抗体阳性，HBV-DNA 3.7×10^4 U/mL；肝功能检查结果如下：谷丙转氨酶(ALT)46 U/L，谷草转氨酶(AST)58 U/L，总胆红素(TBIL) 22 μ mol/L，白蛋白(ALB) 37 g/L。西医诊断：乙型肝炎肝硬化(临床前代偿期)；中医诊断：积聚(少阳与太阴同病，胆热脾寒，兼有湿热)。治法：清上温下，寒热同调。初诊处方组成如下：柴胡10 g，桂枝10 g，天花粉15 g，干姜5 g，太子参15 g，生牡蛎30 g(先煎)，黄芩10 g，茯苓15 g，郁金15 g，茵陈15 g，生薏苡仁30 g，炙甘草5 g。7剂，每日1剂，水煎，煎取药汁约300 mL，分两次于早晚常温服用。

2017年4月2日二诊。患者自诉口苦缓解，稍口干，仍感乏力，腹胀，纳欠佳，偶感肝区不适，大便烂，苔薄黄，余同前。上方去黄芩，加生白芍15 g，生黄芪15 g，炒苍术10 g。14剂，每日1剂，煎服法同前。

2017年4月17日三诊。患者自诉乏力减轻，仍时有肝区隐痛，纳食改善，稍腹胀，口干苦缓解，大便好转，舌淡暗，苔薄白，脉沉弦。予自拟扶正益气化痰方加减，方药如下：太子参15 g，生黄芪15 g，茯苓15 g，炒苍术10 g，郁金15 g，炒神曲15 g，丹参10 g，醋鳖甲30 g(先煎)，生牡蛎30 g(先煎)，石斛15 g，生白芍15 g，五指毛桃30 g，炙甘草5 g。30剂，每日1剂，煎服法同前。

三诊后，患者诸症缓解，一直于门诊规律复诊，同时坚持配合恩替卡韦抗病毒治疗及扶正益气化痰方加减治疗，共2年余。2019年8月25日于某三甲医院复查上腹部增强MRI，结果提示肝实质信号分布稍欠均匀，肝脏彩超提示慢性肝病声像，HBV-DNA阴性，肝功能、甲胎蛋白(AFP)及异常凝血酶原均正常，肝硬化较前好转。

按：积聚初期，毒邪入肝，肝郁不疏，日久致脾阳亏虚，寒湿不化，痰瘀互结日久，郁而化热，易生变证。本病案患者病程较长，肝脾受损，由气郁渐至气虚。患者初诊症见口干口苦、苔薄黄稍腻为少阳郁热不解，兼有湿热；遇寒怕冷、大便不成形、舌淡、脉沉为阳气亏损、太阴虚寒之象；中焦脾胃运化无力，气虚日久，则见乏力、纳差、腹胀；右胁隐痛，肝掌阳性，舌质暗为气虚血瘀互结、肝络失养之征。患者病性为上热下寒，虚实夹杂，以虚为主。

首诊方以柴胡桂枝干姜汤清少阳郁热,温太阴虚寒,寒热同调,以治标实为主;二诊时患者口苦缓解,热象已除,但乏力、纳差、腹胀等肝郁犯脾、中焦虚弱之证候仍较明显,故去黄芩,加白芍、黄芪、苍术柔肝健脾益气;三诊时患者诸症减轻,仍有肝区隐痛,乃因久病入络,络脉不和,肝失所养而致,遂以太子参、白芍、黄芪、石斛益气养阴,鳖甲、牡蛎、郁金、丹参化瘀通络,茯苓、苍术、五指毛桃、神曲健脾补气,甘草调和诸药,全方共奏扶正益气、化瘀散结、软肝缩脾之功,攻补兼施,以补为主,兼以消散。

从本病案的经方证治配伍规律来看,以仲景经方和解少阳、疏肝调脾、寒热平调等“和法”理念,用于辨治临床前代偿期肝硬化,应用领域广,适应病证较多,临床疗效佳,具有较强的实用性、科学性以及效验性。若临床能将腹腔镜下肝脏大体形态学和组织病理学所见作为诊断早期肝硬化的重要补充手段,不断完善和细化肝硬化临床分期,治疗时以仲景学说为理论基础,辨证求因、审因立法、依法定方,从广度和深度上发掘经方辨治肝硬化的潜力及优势,从而提高中医药辨治肝硬化的疗效,将对临床治疗肝硬化具有重要的现实意义。

参考文献:

- [1] LAENNEC R T H. Traité de l'auscultation médiate et des maladies des poumons et du coeur: volume 2[M]. Paris: Chaude, 1819.
- [2] 张泰和. 肝脏诊断病理学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2005: 139.
- [3] 张丽杰, 张均倡. 肝硬化逆转问题的思考: 狭义与广义[J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(1): 1-4.
- [4] ROUSSELET M C, MICHALAK S, DUPRE F, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis [J]. Hepatology, 2005, 41(2): 257-264.
- [5] SCHNEIDER A R, BENZ C, ADAMEK H E, et al. Minilaparoscopy versus conventional laparoscopy in the diagnosis of hepatic disease [J]. Gastrointest Endosc, 2001, 53(7): 771-775.
- [6] PONIACHIK J, BERNSTEIN D E, REDDY K R, et al. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis [J]. Gastrointest Endosc, 1996, 43(6): 568-571.
- [7] 李野平, 熊倩, 张均倡, 等. 23例临床前代偿期肝硬化患者的Ishak组织学评分与其中医证候分布特点的相关性初步研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(2): 69-71.
- [8] FRIEDMAN S L, BANSAL M B. Reversal of hepatic fibrosis—fact or fantasy?[J]. Hepatology, 2006, 43(Suppl 2): S82-S88.
- [9] SUN Y, ZHOU J, WANG L, et al. New classification of liver biopsy assessment for fibrosis in chronic hepatitis B patients before and after treatment[J]. Hepatology, 2017, 65(5): 1438-1450.
- [10] 陆伦根, 尤红, 谢渭芬, 等. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(10): 2163-2172.
- [11] CAMPANA L, IREDALE J P. Regression of liver fibrosis [J]. Semin Liver Dis, 2017, 37(1): 1-10.
- [12] 张丽杰, 张古城, 申弘, 等. 中西医结合治疗对乙肝肝硬化代偿期患者逆转情况的队列研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(1): 34-38.
- [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肝肝硬化的效果[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(7): 1738-1741.
- [14] 张丽杰, 申弘, 胡萌, 等. 中医学肝硬化逆转问题探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(3): 339-341, 392.
- [15] 王岭, 李野平, 张均倡, 等. 临床前代偿期肝硬化中医证候要素及其与肝组织分级分期评分的相关性研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(6): 327-329, 390.

【责任编辑: 贺小英】