

· 临床报道 ·

从六经之厥阴病论治阳虚血瘀型乙肝后肝硬化 55 例

周晓玲 刘莹 余静芳 覃凤传 陈峭 李泽鹏 李灿

【摘要】 目的 从六经厥阴病阳虚血瘀角度出发,探讨乙肝后肝硬化患者的六经辨证诊疗思路及观察其临床疗效。**方法** 运用仲景六经辨证体系,纳入符合厥阴病之阳虚血瘀的 110 例乙肝后肝硬化患者,按随机数字表随机分为对照组与观察组,每组 55 例。对照组患者继续予核苷类药物为主的既有抗病毒方案,治疗组在核苷类药物为主的既有抗病毒方案上加用温经汤。观察疗程均为六个月,治疗前后对两组患者的肝功能、肝纤维化、乙型肝炎病毒 DNA 病毒载量、B 型超声及总有效率等指标进行比较,采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理分析。**结果** 治疗组患者有效率高达 92.72%,显著优于对照组 76.36% ($P<0.05$);治疗组与对照组的肝功能比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$);肝纤维化 4 项比较,差异有显著统计学意义 ($P<0.01$);B 型超声(门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度)比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$);乙型肝炎病毒 DNA、乙型肝炎 e 抗原比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 从仲景六经辨证之厥阴病理论出发,验证了温经汤治疗阳虚血瘀型乙肝后肝硬化患者的临床有效性。

【关键词】 肝硬化; 厥阴病; 阳虚血瘀; 六经辨证; 温经汤; 临床研究

【中图分类号】 R259 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.07.034

《伤寒论·厥阴病篇》337 条:“凡厥者,阴阳气不相顺接,便为厥。厥者,手足逆冷者是也。”阴阳气不相顺接,指出了厥阴病的基本发病机理。疾病发展至三阴尽头,多表现为阳气的衰败,阴从中生。足厥阴经恰是肝经所过之处,在中医理论中有“肝藏血,主疏泄”之说,疾病从太阳病至厥阴病,是一个从实到虚、从轻到重的阴阳失调的病情演变规律,此时“肝藏血,主疏泄”功能亦出现异常,血行不利多夹瘀血,故对于肝硬化患者,肝病后期发展至厥阴病的阶段,其基本病机多表现为阳虚血瘀。

治疗乙肝后肝硬化的患者,不仅需要长期的抗病毒治疗,更需要采取有力的抗纤维化治疗手段,以期尽可能延缓肝硬化患者的病情进程。在慢性肝炎发展至肝硬化的发病过程中虽常常表现出邪实标急,但由于其既往的慢性疾病基础,其病机已是正气亏虚,故而表现多为寒热虚实错杂之阳虚夹瘀的“厥阴为病”病机特点。笔者在长期的临床实践中运用具有“调和阴阳并柔肝养阴”的温经汤治疗厥阴病之阳虚血瘀的肝硬化患者疗效显著。现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

110 例患者均是选自 2014 年 1 月至 2015 年 1 月期间柳州市中医院脾胃病科收治的乙型肝炎后肝硬化患者,纳入病例均符合纳入标准。110 例患者按随机数字表随机分为两组:治疗组 55 例,男 40 例,女 15 例,年龄为 25~65 岁,平均 (40.2 ± 10.1) 岁,病原学均乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)-DNA $>10^3$ copies/mL,合并腹水者 5 例;对照组 55 例,男 42 例,女 13 例,年龄为 30~64 岁,平均 (42.3 ± 12.1) 岁,病原学均 HBV-DNA $>10^3$ copies/mL,合并腹水者 3 例。两组在年龄、性别等一般资料上,差异无显著性意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究经柳州市中医院伦理委员会通过,同时符合以下乙肝后肝硬化诊断标准及厥阴阳虚血瘀证纳入标准的患者,入选患者在受试前均已签署知情同意书。治疗期间两组患者均未出现病例脱落情况。

1.2 诊断标准

经症状体征和实验室检查确诊,参照《慢性乙型肝炎防治指南》^[1] 中乙型肝炎肝硬化的诊断标准。

1.3 厥阴阳虚血瘀证纳入标准

根据长期临床归纳总结的自拟标准。临床症状同时兼备(1)(2)(3)(9)(10)+(4)、(5)、(6)、(7)、(8)中任一条可确诊:(1)困倦乏力;(2)畏寒;(3)少腹拘急或冷痛;(4)心中烦闷;(5)全身不同程度皮疹或色斑;(6)不寐或寐差;(7)月经不调;(8)足厥阴肝经所循行部位出现病变;(9)舌暗淡,有或没有瘀斑、舌底脉络曲张;(10)脉沉细涩。以上

基金项目:柳州市科学研究与技术开发计划(2014J030414)

作者单位:530001 广西柳州市中医院脾胃病科(周晓玲、陈峭、李泽鹏、李灿);广西中医药大学研究生学院[刘莹(硕士研究生)、余静芳(硕士研究生)、覃凤传(硕士研究生)]

作者简介:周晓玲(1977-),女,硕士,副主任医师,硕士生导师。研究方向:中西医结合防治肝病的研究。E-mail:zx_lz@163.com

由本科室 2 位中医副主任以上职称的医师四诊合参,方能辨证为厥阴病阳虚血瘀证者。

1.4 排除标准

年龄>70 岁者;合并其他系统如肾衰竭、甲状腺功能亢进、心功能衰竭等严重疾病者;合并其他类型肝炎或慢性传染病者;依从性差,不能坚持服药及不适合服用本方剂的其他情况者。

1.5 治疗方法

对照组:根据《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]中乙肝后肝硬化患者 HBV-DNA 病毒载量高于检测值上限(HBV-DNA $\geq 10^2$ copies/mL),均建议进行长期抗病毒治疗。对照组患者在原有以核苷类似物抗病毒治疗的基础上,继续予原有以核苷类似物抗病毒治疗方案不变。治疗组:在原有以核苷类似物抗病毒治疗方案上加用温经汤原方进行干预治疗。温经汤组方:吴茱萸 9 g、当归 6 g、白芍 6 g、川芎 6 g、人参 6 g、桂枝 6 g、阿胶 6 g、牡丹皮 6 g、生姜 6 g、甘草 6 g、半夏 6 g、麦冬 9 g,以上药物均采用农本方颗粒制剂[培力(南宁)药业有限公司生产],每天 1 剂,每剂用温开水 150 mL 冲服。两组疗程均为动态观察 6 个月。

1.6 观察指标

每天观察患者临床症状、体征,每两个月复查肝功能、肝纤维化 4 项。治疗前后采用全自动生化分析仪检测患者肝功能[谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, Alb)];采用放射免疫分析法测定肝纤维化指标[透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、IV 胶原蛋白(collagen IV, IV-C)、Ⅲ型前胶原肽(type III procollagen, PC-Ⅲ)];采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)技术检测血清病毒标志物(HBV-DNA)病毒载量。同时观察两组患者治疗前后的临床症状、体征以及 B 型超声(门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度)变化等情况。

1.7 疗效标准

显效:疗程(6 个月)结束时,主要症状明显改善;肝脏体积不变,脾脏肿大稳定或缩小,无叩痛及压痛,有腹水者腹水消失;肝功能恢复正常。以上 3 项指标保持稳定 1/2~1 年。有效:疗程结束时,主要症状明显好转;肝脏体积不变,脾脏肿大稳定或缩小,无明显叩痛及压痛,有腹水者腹水减轻 50.0% 以上而未完全消失;肝功能指标下降幅度在 50.0% 以上而未完全正常。无效:未达有效标准或恶

化者^[2]。

1.8 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,数据符合正态分布,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内治疗前后的比较用配对样本 *t* 检验。计数资料样本采用百分率表示,组间比较进行 χ^2 检验。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组患者肝功能变化情况

治疗前后组内比较,两组 ALT、TBil 水平均显著降低,ALB 水平显著升高,差异具有统计学意义(*P*<0.05);组间治疗后比较,治疗组较对照组 ALT、TBil 降低与 ALB 升高更显著,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 治疗前后两组肝硬化患者肝功能变化比较($\bar{x}\pm s, n=55$)

组别	ALT(U/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)
对照组			
治疗前	127.18 \pm 63.55	116.48 \pm 28.45	31.76 \pm 8.62
治疗后	105.27 \pm 48.32 ^a	85.33 \pm 27.15 ^a	32.02 \pm 9.50 ^a
治疗组			
治疗前	130.52 \pm 60.01	112.45 \pm 15.06	33.68 \pm 7.36
治疗后	78.25 \pm 31.76 ^{ab}	37.55 \pm 16.17 ^{ab}	37.76 \pm 6.15 ^{ab}

注:组内治疗前后比较,^a*P*<0.05;治疗组与对照组治疗后比较,^b*P*<0.05。

2.2 治疗前后两组肝硬化患者肝纤维化指标变化情况

治疗前后组内比较,治疗组 HA、LN、IV-C、PC-Ⅲ水平显著降低,差异具有统计学意义(*P*<0.05);组间治疗后比较,治疗组较对照组 HA、LN、IV-C、PC-Ⅲ下降显著,差异具有显著统计学意义(*P*<0.01)。见表 2。

2.3 治疗后两组患者血清 HBV-DNA 病毒载量、HBeAg 阴转变化情况

治疗后,治疗组与对照组在 HBV-DNA、HBeAg 阴转的比较上,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。

2.4 治疗前后两组患者 B 型超声变化情况

治疗前后组内比较,两组门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度值降低,差异均具有统计学意义(*P*<0.05);组间治疗后比较,治疗组较对照组门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度值降低显著,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。

表 2 治疗前后两组患者肝纤维化指标变化比较($\bar{x}\pm s, n=55$)

组别	HA (ng/mL)	PC-Ⅲ (ng/mL)	IV-C (ng/mL)	LN (ng/mL)
对照组				
治疗前	239.56 \pm 61.75	156.18 \pm 68.61	201.65 \pm 85.42	172.61 \pm 55.60
治疗后	253.65 \pm 44.15	139.78 \pm 22.70	173.85 \pm 57.86	179.86 \pm 39.62
治疗组				
治疗前	260.58 \pm 70.20	165.78 \pm 46.16	213.80 \pm 82.20	186.61 \pm 61.14
治疗后	120.48 \pm 36.63 ^{ab}	101.26 \pm 35.52 ^{ab}	132.61 \pm 44.78 ^{ab}	92.18 \pm 43.48 ^{ab}

注:组内治疗前后比较,^a*P*<0.05;治疗组与对照组治疗后比较,^b*P*<0.01。

2.5 治疗总有效率的比较

对照组显效 17 例、有效 25 例、无效 13 例;治疗组显效 24 例、有效 27 例、无效 4 例。治疗组总有效率 92.72% 优于对照组的 76.36% ($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 治疗前后两组患者血清 HBV-DNA 病毒载量变化比较(%, $n = 55$)

组别	HBV-DNA ($< 10^2$ copies/mL)	HBeAg 阴转
对照组	48 (87.27)	24 (43.64)
治疗组	47 (85.45) ^a	27 (49.09) ^a

注:治疗组与对照组比较,^a $P > 0.05$ 。

表 4 治疗前后两组患者 B 型超声变化比较($\bar{x} \pm s$, cm, $n = 55$)

组别	门静脉内径	脾静脉内径	脾脏厚度
对照组			
治疗前	1.36 \pm 0.37	1.15 \pm 0.35	4.68 \pm 0.96
治疗后	1.28 \pm 0.11 ^a	0.89 \pm 0.28 ^a	4.39 \pm 0.72 ^a
治疗组			
治疗前	1.46 \pm 0.26	1.17 \pm 0.36	5.11 \pm 0.91
治疗后	1.29 \pm 0.13 ^{ab}	0.67 \pm 0.31 ^{ab}	4.01 \pm 0.74 ^{ab}

注:组内治疗前后比较,^a $P < 0.05$;治疗组与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

表 5 治疗前后两组患者疗效比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	55	17	25	13	76.36
治疗组	55	24	27	4	92.72 ^a

注:治疗组与对照组治疗后比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

肝炎后肝硬化(hepatic cirrhosis)是临床常见的慢性进行性肝病,中国是肝炎、肝硬化疾病高发国家,慢性乙型肝炎演变为肝硬化的年发生率可高达 0.4% ~ 14.2%^[3]。在各种慢性肝损害所致的肝硬化中,肝纤维化是许多慢性肝病共同的病理过程,且为最终发展为肝硬化、肝癌的必经阶段^[4]。在病毒性肝炎后肝硬化的临床进展中,肝炎病毒和肝组织纤维化是两个关键因素。根据长期临床研究发现^[5-6],现代医学在抗病毒治疗方面具有显著的优势,而中医药在抗纤维化的研究上取得了一定的成果^[7],从而使中医药充分发挥抗纤维化与抗病毒的协同增效作用具有理论性。

厥阴病的病理机制乃为阴阳气不相顺接所致,而阴阳失调可谓是疾病发生、发展的内在根据^[8],是对人体各种功能和器质性疾病的高度概括,其表现多样、各有特点,较常见的有阴阳偏盛偏衰、阴阳互损等。笔者通过检索发现,长期以来国内对中医药抗纤维化的临床研究多为通过中医的脏腑辨证分型而施治,鲜少有通过六经辨证论治肝病。特别是到了厥阴病之阴阳气不相顺接的阶段,大多数中药仍注重于热毒、瘀血、痰浊、湿热,因此多应用化瘀、解毒、凉血、清热、通

腑的方药^[9-11]。而此时病毒性肝炎发展到肝硬化阶段,由于病毒自身对机体阳气的消耗,加上阴随阳出,此时机体已处于阴阳失调的状况,这与肝硬化患者多表现为不耐寒热、脉沉细涩都是有关联的。而厥阴风木疏泄失常,木土失和所表现出的消化道症状,与肝硬化患者纳差、乏力也是相符的。此外,肝不养血,血行不利,故肝硬化患者舌苔多为暗淡夹瘀斑。基于上述表现及病因病机,笔者认为从六经辨证论治肝病,乙肝后肝硬化患者已处于三阴病之厥阴病变证丛生的阶段。温经汤是仲景名方,临床上多用于治疗妇人之妇科疾病,颇见疗效^[12],但鲜少用于治疗肝病。而温经汤的辨证要点为瘀血内阻且气血不足,寒热错杂,本虚标实,这与厥阴病之阳虚血瘀的辨证要点是吻合的。现代药理研究发现,温经汤能有效改善血瘀证的血液流变学指标,改善微循环^[13]。此外温经汤具有双向调节作用^[14],当细胞功能发生障碍或功能低下时可激活细胞功能,反之当细胞功能亢进时,温经汤又可抑制细胞的功能,从而使机体健康,恢复平衡,即调和阴阳使阴平而阳秘。纵观全方,方中吴茱萸与桂枝配伍,温经散寒,通利血脉,共为君药;当归、白芍、阿胶、麦冬养血滋阴,补冲任之虚;川芎、丹皮活血祛瘀;人参、甘草、半夏、生姜益气健脾和中。纵观全方,既有桂枝汤调和阴阳之意,又有四物汤养血以柔肝之效,故全方起到了平调阴阳、血行瘀去的功效。

笔者及其所带领的团队在长期的临床工作中,通过灵活运用伤寒六经辨证配合仲景经方(温经汤)治疗阳虚血瘀为主证的乙肝后肝硬化患者,从临床研究的患者治疗前后的数据对比可以看出,取得了良好的疗效。值得一提的是,在原有抗病毒基础上加用温经汤进行治疗的治疗组,尽管在针对抑制 HBV-DNA 方面无明显的作用,但在改善患者肝功能、门静脉内径、脾脏厚度及患者临床疗效总有效率等方面效果较确切($P < 0.05$)。特别在抗肝纤维化方面,对照组患者治疗前后比较无统计学意义,而治疗组患者治疗前后比较具有明显的统计学意义($P < 0.01$)。这表明,运用温经汤治疗厥阴之阳虚血瘀患者的临床治疗效果上是确切的,再次验证中医药在现代医学治疗基础上所起的协同增效作用,特别是发挥抗纤维化的作用。然而,肝纤维化的形成过程中,一种细胞因子可激活多条信号转导途径,一条信号转导通路又可被多种细胞因子激活,不同信号转导通路之间相互交流、相互促进,从而构成一个极为复杂的信号交织网^[15],这也是近年来有些学者主张从肝脏的微环境进行研究的原因所在。现代医学对此多靶点调控的研究尚不明确,临床上尚无十分有效的抗纤维化药物或生物制剂,主要采取的还是针对原发病的抗病毒治疗。温经汤能有效地改善肝硬化患者的肝功能、门静脉内径、脾脏厚度及肝纤维化,可能与其处于厥阴为病的基础上通过调和阴阳而达到改善患者肝脏微环境或阻断肝星状细胞活化信号转导通路有关。这也是笔者及其团队下一步研究的关键点所在,通过扩大样本量进一步验证从厥阴病论治肝病的临床有效性及通过研究其相关信号转导通路构成的肝脏微环境来深入探讨其分子作用机制所在。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2006, 22(1): 3-15.
- [2] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 4(19): 277-279.
- [3] 王吉耀. 内科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 519.
- [4] 中华医学会肝病学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891.
- [5] 占国清, 朱琳, 李金科, 等. 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2009, 25(4): 274-276.
- [6] 袁术生. 阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药性 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效及安全性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2009, 8(6): 37-38.
- [7] 李海元, 林寿宁, 张宁. 中医药抗纤维化分子机制研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2014, 7(30): 172-174.
- [8] 潘毅. 罗元恺教授对阴阳学说在中医理论体系中的定位思想探讨[J]. 环球中医药, 2015, 8(7): 769-772.
- [9] 丽萍, 郎庆波, 翟东霞, 等. 2958 例乙型肝炎病毒感染者证候分布初探[J]. 中医杂志, 2011, 52(17): 1469-1471.
- [10] 童光东, 彭胜权. 从肾虚伏气论慢性乙型肝炎的治疗[J]. 中医杂志, 2004, 45(10): 726-728.
- [11] 何泽民. 中医辨治乙型肝炎病毒携带者的思路与方法[J]. 中医杂志, 2004, 45(4): 301-303.
- [12] 刘颖, 夏阳. 金匱温经汤加减治疗虚寒型原发性痛经 82 例总结[J]. 湖南中医药, 2015, 31(4): 62-63.
- [13] 陆一竹, 王学岭, 姜智浩, 等. 温经汤对寒凝血瘀证大鼠模型血液流变学指标的影响[J]. 北京中医药, 2011, 30(1): 58-59.
- [14] 白宣英. 温经汤对趋化因子 CINC 的作用[J]. 国外医学·中医中药分册, 2001, 23(3): 185.
- [15] 李刚, 龚权. 肝纤维化信号传导通路研究进展[J]. 广东医学, 2014, 3(35): 453-455.

(收稿日期: 2015-08-27)

(本文编辑: 蒲晓田)