

基于络病理理论探讨乙肝肝纤维化的病因机制

李英宵¹, 李 鲜²

¹河南中医药大学第二临床医学院, 河南 郑州

²河南省中医院, 河南 郑州

Email: lyx201402010212@163.com, Lixian_king@163.com

收稿日期: 2021年7月13日; 录用日期: 2021年9月23日; 发布日期: 2021年9月30日

摘 要

在我国, 引起肝纤维化发病的主要原因是乙肝病毒感染, 但其发病机制尚未被完全阐明。基于络病理理论, 从传统中医与现代医学相结合的角度来认识乙肝肝纤维化的病因机制, 其中医关键病机为“毒损肝络”和“瘀阻肝络”, 并与现代医学中的免疫学说和微循环学说具有一定相关性。而毒邪为害、毒瘀互结则是络病经久不愈, 渐成痼疾的关键所在, 这也是治疗乙肝肝纤维化的难点关键所在。

关键词

肝纤维化, 络病, 病机

The Etiology and Mechanism of Hepatitis B Fibrosis Were Discussed Based on Collateral Disease Theory

Yingxiao Li¹, Xian Li²

¹The Second Clinical Medical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou Henan

²Henan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou Henan

Email: lyx201402010212@163.com, Lixian_king@163.com

Received: Jul. 13th, 2021; accepted: Sep. 23rd, 2021; published: Sep. 30th, 2021

Abstract

In China, the main cause of liver fibrosis is hepatitis B virus infection, but its pathogenesis has not been fully elucidated. This paper is based on the collateral disease theory to understand the etio-

文章引用: 李英宵, 李鲜. 基于络病理理论探讨乙肝肝纤维化的病因机制[J]. 中医学, 2021, 10(5): 737-741.

DOI: 10.12677/tcm.2021.105102

logical mechanism of hepatitis B fibrosis from the perspective of combining traditional Chinese medicine with modern medicine. The key pathogenesis of hepatitis B liver fibrosis in Traditional Chinese medicine is “poison damage liver collaterals” and “blood stasis blocking liver collaterals”, which has a certain correlation with immunology and microcirculation theory in modern medicine. It is the key to chronic collateral disease and gradually becomes chronic disease, which is also the key to the difficulty of treating liver fibrosis of hepatitis B.

Keywords

Hepatic Fibrosis, Collateral Disease, Pathogenesis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是一种伴随于慢性肝病过程中,发生结缔组织异常增生的病理改变,是各种致病因素导致肝细胞损伤的一种修复反应。若致病因子长期持续地存在于体内, HF 将可能进一步发展为肝硬化甚至肝癌,从而造成不可挽回的局面。据世界卫生组织公布的数据显示,在我国的肝硬化患者中,约有 77% 的患者由病毒性乙型肝炎发展而来[1],在此过程中,必然伴随着 HF 的存在。因此,研究乙肝 HF 的病因机制,探索其有效防治策略,具有十分重大的意义。随着对络病学说研究的不断深入,近年来,络病学在慢性进展性疾病中的应用愈加广泛,且逐渐展现出独特的中医学优势,甚至目前相当一部分学者认同慢性肝病的发展过程与络络病变的过程有很大程度上的相似之处[2]。故本文将从络病学说入手,浅谈乙肝 HF 的病因机制,以期为本病的临床防治提供参考。

2. 络脉与络病

2.1. 络脉

络脉是经脉的分支结构,《灵枢·脉度》云:“经脉为里,支而横者为络,络之别者为孙”。经脉横别而出形成络脉,经逐层细分之后,形成大络、支络、细络、孙络、毛脉等,并且在毛脉末端形成独特的结构功能单元——络脉缠绊[3]。如《医门法律·络病论》中记载:“十二经生十二络,十二络生一百八十系络,系络生一百八十缠络,缠络生三万四千孙络。自内而生出者,愈多则愈省,亦以络脉缠绊之也。”络脉在全身纵横交贯,向内扩散,深入组织,向外扩散,布于体表,从而将人体内外、脏器、肢体关节连成一个有机的整体。络脉系统既是气血津液贯通的枢纽,也是机体内外沟通的桥梁,具有输布津液,运行气血,调节人体机能活动等作用[4]。络脉在输布气血津液的同时,可通过血液的回流,不断将机体废物代谢排出体外,以保持脏腑清洁,从而维持脏腑的正常生理机能[5]。同样,肝络作为肝脏行使其功能的结构基础,与其他脏腑联络的通道,也具有上述功能,可以助肝行使疏泄、藏血以及解毒之职。

2.2. 络病

关于“络病”的概念,王永炎院士认为:络病泛指发生于以络脉为主要病位、以络脉的功能和(或)结构失常为主要病机的一类疾病[6]。吴以岭院士则指出,络病不仅是由各种致病因素所引起的络脉自身病变,还包括由致病因素和原发的络脉病变共同引起的继发性脏腑组织病理变化[7]。因此,络病是广泛

存在于多种疾病发展过程中的一种病理状态, 其病位也比较广泛, 络脉所及之处皆可发生络病。络病的病因既有外感, 亦有内伤: 外感如六淫、疫疠之属, 内伤如情志、痰饮、瘀血之类[8]。根据络脉的生理功能特点, 当各种外感、内伤因素伤及络脉致使络脉发生病变时, 可出现络脉瘀阻、络脉空虚和络脉损伤等病机变化[9], 继而会出现气血津液运行不畅, 机体内外沟通缺乏联络, 营养代谢失调, 脏腑机能活动紊乱等一系列病理改变。关于络病的特点, 总的来说是“久病入络”, 这也是叶天士络病学说的核心观点之一。叶天士《临证指南医案》一书中指出“初病气结在经, 久则血伤入络”, “经几年宿病, 病必在络”, 说明络病的形成并非在疾病发展过程之初, 而是疾病长久不愈, 或反复发作, 病邪由表及里, 由经入络, 逐渐深入, 形成络病, 这也体现了络病的长期性和难治性的特点。

3. 乙肝 HF 发病机制与络病的相关性

3.1. 毒损肝络与免疫学说的相关性

毒之含义非常广泛, 总的来说就是对人体有害的物质[10]。毒, 按其产生来源, 可被分为“外毒”和“内毒”。外毒是由外而来侵袭人体, 对人体造成危害的一类致病因素, 如六淫、疫疠、蛇毒等; 而内毒则是由于机体的生理病理产物蓄积于体内, 代谢不利, 而造成机体损害的一类物质如内生痰饮、瘀血等[11]。乙肝 HF 由慢性乙型肝炎发展而来, 为人体感染 HBV 所致, 具有一定的传染性, 与疫毒“五疫之至, 皆相染易, 无问大小, 病状相似”之特点相似。故中医学认为慢性乙型肝炎由湿热疫毒之邪内侵, 伏留体内, 因外感、情志、饮食、劳倦而诱发[12]。因此, HBV 可归类于疫毒的范围, 属于外毒。毒邪由外至里, 寻经入络导致肝络受损, 出现气血运行不畅、代谢失常、脏腑功能紊乱等病理改变。

毒邪侵犯人体, 则会引起正气奋起反抗, 这与现代医学对乙肝 HF 病因机制认识中的免疫学说有相同之处。现代医学对 HBV 感染引起 HF 的机制的认识尚未得到全面系统的阐明, 但目前普遍认同的是 HBV 引起的肝细胞损伤与机体的免疫应答密切相关[13]。HBV 作为“外毒”不直接杀伤肝细胞, 病毒引发的免疫应答反应是导致肝细胞损伤及炎症坏死的首要机制。在免疫反应过程中, X 抗原 HBxAg 可刺激纤连蛋白的生成, 并通过多种机制刺激 TGF- β 1 的生成及活性。TGF- β 1 为现知促纤维化的最强因子, TGF- β 1 可直接促进炎症介质的释放和细胞外基质的沉积, 造成了肝脏结缔组织的异常增生, 同时可通过多种信号转导通路参与肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化[14]。众多研究证实, 活化的 HSC 是促进细胞外基质分泌、导致 HF 发生发展的主要细胞[15]。

从上述机制看出, 除外来毒邪外, 内生毒邪在 HF 过程中也发挥着一定作用。内生毒邪是在人体感染 HBV 后, 经过一系列生化反应后, 蕴结蓄积在肝脏的病理产物, 如纤连蛋白、TGF- β 1、细胞外基质之属。内毒在肝脏内不断蓄积, 导致肝络功能失常, 进一步影响肝络的代谢功能, 加重内毒在肝脏的蓄积, 造成结缔组织异常增生并最终导致 HF 的发生。所以, 在乙肝 HF 的发病过程中, “毒损肝络”是其中的关键一环。因此, 临床治疗上“解毒”首当其要。尤其在本病初期, 解毒通络之法在预防和逆转 HF 方面起了极为重要的作用。研究表明, 徐福光教授基于“毒损肝络”机制的自拟方——益气解毒通络方联合恩替卡韦乙肝肝硬化患者的临床症状, 改善肝功能, 抑制肝组织纤维化, 且疗效确切, 值得临床进一步推广与应用[16]。此外, 临床应用中, 有很多对清解浊毒行之有效的方剂, 如温胆汤、三仁汤、龙胆泻肝汤等。

3.2. 瘀阻肝络与微循环学说的相关性

李东垣认为: “血者, 皆肝之所主, 恶血必归于肝, 不问何经之伤, 必留胁下”, 叶天士曰“络乃聚血之所”, 吴鞠通在其临床实践基础上, 通过研究与总结, 将二者的上述理论结合起来论述为: “肝治血, 络主血, 肝久滞则血瘀, 血瘀者通络”, 并明确提出了“治肝必治络”的命题[17]。肝藏血于络

之中, 肝络作为肝中气血津液输布贯通的枢纽及废物代谢的通道, 邪气一旦客于肝络, 则肝络中气血的运行、津液的输布以及废物的代谢将受影响, 并发生一系列的病理变化。

从现代医学角度来看, 肝脏中同样分布着类似于络脉这样的微血管结构, 与中医的络脉相类似。肝血窦就是一种特殊的微血管结构, 是维持肝脏微循环正常生理状态的结构基础, 在维持肝脏微循环的正常生理状态方面发挥着十分重要的作用。肝血窦本质上是一种毛细血管, 窦壁由内皮细胞构成, 通透性较大, 非常有利于肝脏中血流与肝细胞之间进行物质交换[18]。因而, 肝窦与肝络同样具有运行气血津液和代谢废物的作用。络脉或肝窦的功能失调会直接影响肝的生理功能, 同样肝脏病变亦会导致络脉或肝窦的损伤。疫毒之邪侵犯人体, 阻滞肝经, 与络中气血相搏结, 将影响“肝主疏泄”之功能, 导致肝气郁结, 病久入络, 气滞血瘀, 造成肝络瘀阻。当肝脏发生纤维化病变时, 大量内皮素 1 合成, 内皮素 1 可以通过强烈收缩使肝窦内皮窗孔逐渐减少或消失, 也就是肝窦毛细血管化, 从而造成肝细胞缺氧, 促进了肝细胞的损伤; 同时, 肝内皮素 1 可作用于 HSC, 促使细胞外基质的大量分泌, 令肝窦逐渐狭窄, 造成肝络瘀阻、微循环障碍, 严重影响了肝细胞与血液之间的物质交换, 造成肝细胞能量代谢障碍与毒性物质积累, 从而进一步加重了其周围肝细胞的损伤[19]。有学者通过研究发现, 乙肝 HF 过程中, 在病情进展过程中, 瘀血阻络随着 HF 程度的加重而愈加明显[20], 与叶天士“久病入络”、“久则血伤入络”的观点相契合。由此可以看出, 肝脏微循环与肝络在概念、生理结构与作用上比较相似, 肝脏微循环受阻与瘀阻肝络病理机制上也有共通之处。

古今诸多医家利用化瘀通络法治疗 HF 也取得令人满意的疗效。如东汉时期张仲景根据胁痛、肝着、癥瘕等疾病的发病机理创立了化瘀通络法, 以及鳖甲煎丸、下癖血汤、抵当汤等诸多活血通络方, 被后世医家所熟知, 且广泛应用于临床。现代也有诸多医家及科研工作者基于 HF 瘀阻肝络的机制, 结合临床实践经验, 现已研制出复方鳖甲软肝片[21]、扶正化瘀胶囊[22]、壮肝逐瘀煎[23]、健脾柔肝活血通络方[24]等诸多中药制剂或复方, 在改善肝脏微循环、抑制或逆转肝纤维化方面收效甚好。

4. 总结及展望

乙肝 HF 的发病机制比较复杂, 从络病学说角度分析, 在乙肝 HF 的发生发展过程中, 其中医关键病因病机为“毒损肝络”和“瘀阻肝络”, 并与现代医学中的免疫学说和微循环学说具有一定相关性。毒损肝络和瘀阻肝络二者关系密切, 互为因果, 贯穿于本病始终。毒邪致病易入血分, 循经入络, 毒伏肝络日久则耗阴伤津或阻滞气机致使血液凝滞、瘀血内生。同时, 瘀本是“内毒”一种。瘀阻肝络, 进一步阻滞气机, 影响肝络的正常生理功能, 则反过来变生它毒, 形成恶性循环。因而毒瘀往往胶结在体内, 难舍难分, 使疾病迁延难愈, 久病入络, 进而引发继发性脏腑组织病理变化, 发生诸多变证。因此, 毒邪为害, 毒瘀互结则是络病经久不愈, 渐成痼疾的关键所在, 这也正是本病治疗的难点关键所在。临床上可运用解毒、化瘀、通络相结合的方法对乙肝 HF 进行干预, 避免其向肝硬化、肝癌的方向发展, 甚至使之逆转。本文立足于络病学说, 从传统中医与现代医学相结合的角度来认识乙肝 HF 的病因机制, 有助于将中医宏观整体辨证思维与现代微观研究有机融合在一起, 从而更好地认识乙肝 HF 的发生、发展及演变的规律, 以期为本病的病机分析和治疗提供新思路。

基金项目

河南省中医药科学研究专项课题重大专项(NO: 20-21ZYZD09)。

参考文献

- [1] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2648-2669.
- [2] 司远, 车念聪, 杜宇琼, 等. 浅析“肝络病”概念与特点[J]. 环球中医药, 2016, 9(2): 214-216.

- [3] 王进. 络脉理论研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1954-1957.
- [4] 董慧琳, 聂红明, 赵彬彬, 等. 络病学说指导下的化瘀通络法治疗肝纤维化的研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(4): 383-385.
- [5] 邱幸凡. 络络病理论及其临床意义[J]. 湖北中医杂志, 2008(6): 22-23.
- [6] 吴以岭. 络病学[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2004: 35, 31, 83-93.
- [7] 王永炎, 常富业, 杨宝琴. 病络与络病对比研究[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(3): 1-6.
- [8] 刘翀羽, 年莉. 叶天士络病理论研究[J]. 天津中医药大学学报, 2009, 28(3): 116-119.
- [9] 燕东, 王少丽, 白宇宁, 马继征, 刘明坤, 姚乃礼. 基于络病理论探析慢性萎缩性胃炎的中医病机[J]. 中医杂志, 2015, 56(15): 1282-1285.
- [10] 占凯, 程良斌. 中医“毒”之浅析[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(1): 47-50.
- [11] 刘震, 姚乃礼. 慢性乙型肝炎毒损肝络病机探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(11): 1126-1127.
- [12] 中华中医药学会肝胆病专业委员会, 中国民族医药学会肝病专业委员会, 王灵台, 等. 慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(12): 39-44.
- [13] 梁晋川, 谭正怀. 乙肝性肝纤维化发病机理研究进展[J]. 西南军医, 2019, 21(1): 41-44.
- [14] 徐明翠, 张峰, 诸葛宇征. 肝纤维化发生发展机制的研究现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(9): 1606-1808.
- [15] 任昌镇, 郝礼森. 肝星状细胞活化过程中的信号转导[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(3): 452-456.
- [16] 赫伟丽, 徐光福, 王宁. 恩替卡韦联合益气解毒通络方治疗乙型肝炎肝硬化代偿期的临床观察[J]. 中医临床研究, 2015, 7(10): 1-2.
- [17] 方华珍, 丁成华, 郑绍勇. 活血化痰药抗肝纤维化的临床体会[J]. 实用中西医结合临床, 2014, 14(3): 60-61.
- [18] 郝菁华, 朱菊人, 王万忠, 等. 慢性乙型肝炎及肝硬化患者肝脏微循环改变[J]. 山东医药, 2001(15): 3-5.
- [19] 韦冬珏, 叶冬梅, 张凤英, 等. 中药复方柔肝化纤颗粒干预肝纤维化模型大鼠肝脏微循环障碍的变化[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(3): 453-457.
- [20] 马建红, 焦亚龙, 方朝义, 等. 慢性乙型肝炎肝纤维化辨证分型与肝纤维化病理及血清学指标的相关性研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(4): 205-207.
- [21] 吕建林, 柳琳琳, 黄瑞, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化的疗效及安全性观察[J]. 中成药, 2018, 40(4): 1000-1005.
- [22] 刘雪冰, 吴玉潇, 刘谢, 等. 扶正化瘀胶囊对肝纤维化患者细胞因子的调控作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(4): 367-371.
- [23] 吴姗姗, 王振常, 黎妍, 等. 中药复方壮肝逐瘀煎对肝纤维化模型大鼠微循环的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 151-156+277.
- [24] 王雪梅, 严光俊, 屈伟. 健脾柔肝活血通络方对肝纤维化患者逆转治疗及微循环改善效果[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(4): 311-313.