

doi: 10.3969/j.issn.1005-0264.2011.04.011

从络病理论探讨肝豆状核变性的发病机制

王共强 叶群荣 马心锋

安徽中医学院神经病学研究所 (安徽 合肥, 240000)

摘要 目的: 探讨肝豆状核变性的发病机制及治疗原则。方法: 运用中医学络病理论与现代医学阐述肝豆状核变性毒损脉络的基本病机。结果: 肝豆状核变性病机包括毒邪伏络、毒损肝络、肝络瘀阻、毒邪逆传四个时期。毒邪逆传可以损害脑络、肾络、骨络、胞络等。结论: 虚、瘀、痰、毒夹杂的本虚标实是肝豆状核变性毒损脉络的基本病机特点, 铜毒只是毒邪致病的始动因素。扶正驱毒通络是肝豆状核变性治疗的基本原则。

关键词 肝豆状核变性; Wilson 病; 络病理论; 发病机制

Investigation of pathogenesis of hepatolenticular degeneration according to the collateral disease theory

WANG GONG-QIANG, YE QUN-RONG, MA XIN-FENG. Research Institute of Neurology, Anhui College of TCM, (Hefei Anhui, 230061) China

Abstract Objective: To investigation the pathogenesis and principles of treatment in hepatolenticular degeneration. **Methods:** The basic pathogenesis process of the toxin impairing collaterals of hepatolenticular degeneration was described by the TCM collateral disease theory and modern medicine. **Results:** There were four periods in the pathogenesis process including pathogenic toxin hiding collaterals, liver-collaterals impaired by toxin, blood stasis in liver collaterals and toxin retrograde conduction. Toxin retrograde conduction can damage brain-collaterals, kidney-collaterals, bone-collaterals, uterine-collaterals and so on. **Conclusion:** Primary asthenia-secondary sthenia including deficiency, blood stasis, phlegm and toxin were basic pathogenesis of toxin impairing collaterals in hepatolenticular degeneration, copper toxin was only the initial pathogenic factor. Strengthening body resistance, eliminating toxin and dredge collaterals were the basic treatment principles.

Key Words hepatolenticular degeneration; Wilson's disease; collateral disease theory; pathogenesis

肝豆状核变性又称 Wilson 病, 现代医学属常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病, 临床有肝脾肿大、腹水、震颤、扭转痉挛、精神障碍等多种表现。中医学将其归属于“黄

疸”、“积聚”、“颤证”、“癫狂”等范畴, 大致认为先天禀赋不足, 后天脾胃运化失常, 泌别清浊功能受损, 铜浊积聚体内伤及脏腑为其病机。络病理论是中医理论的重要组成部分,

属于有效低毒药物, 具体机制尚待研究。

参考文献

[1] 崔大江, 聂丹丽, 衣蕾. 太白榿木对大鼠肝星状细胞核因子- α B 活性表达的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12 (4): 48-49.

[2] 衣蕾, 吉海旺, 白雪贞. 太白榿木抗肝纤维化的实验研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2008, 18 (2): 96-98.

[3] 欧阳雁玲, 李泽林, 曾毅, 等. 中药提取物人衔草对乙型肝炎病毒的抑制作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15 (4): 394-398.

[4] 张晓刚, 吕志平, 谭秦湘, 等. 白背叶根抗乙型肝炎病毒的体外

实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17 (8): 1437-1438.

[5] CHANG JS, LIU HW, WANG KC, et al. Ehtanol extract of polygnum cuspidatum inhibitis hepatitis B virus in a stable HBV-producing cell line [J]. Antiviral Res, 2005, 66: 29-34.

[6] ROMERO MR, EFFERTH T, SERRANO MA, et al. Effect of artemis in in/artesunate as inhibitors of hepatitis B virus production in an "in vitro" replicative system [J]. Antiviral Res, 2005, 68 (2): 75-83.

[7] 李瑾, 李杨, 郭东艳, 等. 太白榿木药材质量标准研究 [J]. 医学研究杂志, 2010, 39 (12): 82-84.

(收稿日期: 2011-03-09 编辑: 彭 萌)

从毒损脉络理论出发认识许多疑难疾病成为中医学界的一种新思路。笔者试从络病理论出发来分析肝豆状核变性的发病机制,探索治疗原则,以进一步提高中医药治疗本病的临床疗效。

1 络病理论的涵义

络病学说首见于《黄帝内经》,清代医家叶天士提出“久病人络”,标志着络病学说已成为中医学重要的病机理论。“病久入深,荣卫之行涩,经络时疏,故不通”;“病在血,调之络”;“疏其血气,令其条达,而致和平”,这些经典名句高度概括了络病的病机与治则。现代医学研究发现许多难治疾病在病变过程中都不同程度地存在着血瘀络阻的现象,而且病程愈长愈明显。目前络病理论已广泛应用于心脑血管疾病、慢性阻塞性肺疾病、慢性肝炎、糖尿病等慢性疾病的治

2 肝豆状核变性的发病机制

现代医学认为肝豆状核变性的发病机制是铜长期在体内各脏器沉积(例如在大脑豆状核、肝脏、肾脏及角膜的大量沉积),导致肝脏、脑等器官损害。铜是人体必需的微量元素之一,在成年正常人体内含量约为 60~120mg,分布在身体各部分,在肝、脑、心脏及肾内浓度较高。必需微量元素铜转化为致病因素的“铜毒”是有中医理论根据的。中医认为脏腑功能和气血运行失常,使体内的生理和病理产物不能及时排除,蕴积体内过多,以致邪气亢盛,败坏形体即转化为“毒”^[1]。可见肝豆状核变性的“毒”除“铜毒”之外还有各种内生之毒,“铜毒”只是发病的始动之毒。本病毒损络脉发病机制、中医证型、现代医学临床表现演变过程可分为以下四个时期,见图 1。

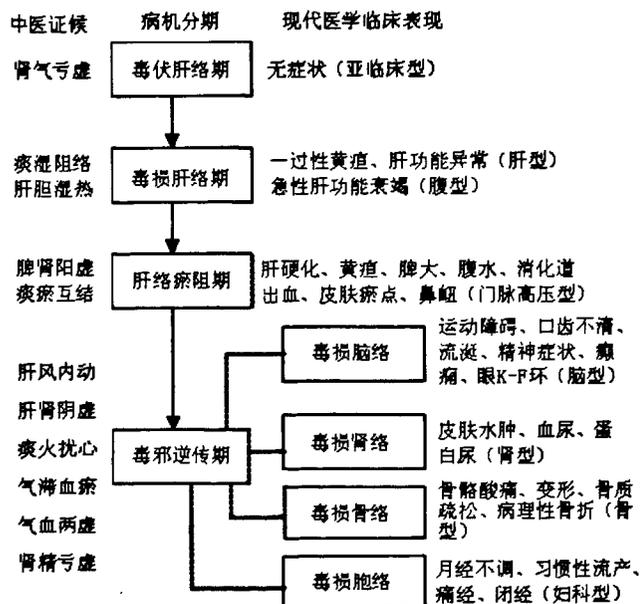


图1 肝豆状核变性的病机分期、中医证型、临床表现演变模式

2.1 毒邪伏络期 肝豆状核变性的邪毒属于内生伏毒。伏毒具有潜藏人体、待时而发的病理特性,感邪之后未即发病,

邪气伏藏,遇感而发,且发病迟早不一,一旦发病,既可表现为发病急骤,亦可见迁延难愈^[2]。肝脏是机体重要的解毒器官,各种毒素都要经过肝脏转化和排泄。中医学认为肝脏主藏血,主疏泄,为气血调节的枢纽。所以肝脏成为内生伏毒主要潜藏的脏腑。元气充足情况下内生伏毒并不立即引起疾病,随着机体元气的损伤和伏毒的自我积聚到一定程度时,元气已经不能抵抗伏毒,这时伏毒猛然发作,便引起相应的疾病,且病情随毒力的增强而加重。“正气存内,邪不可干”、“邪之所凑,其气必虚”,这是中医病因学在伏毒致病方面的基本理论。伏毒是在正虚的基础上,复加内外多种诱发因素侵袭而发病。肝豆状核变性毒邪伏络期不定,个体差异极大。大部分患者可由于情绪刺激、外伤或手术等应激因素诱发^[3]。其机制是因为肝是人体应激反应的调节中枢。肝主疏泄、调气机,气机调畅则气血津液运行、脏腑功能保持正常,而任何形式的应激首先影响机体气的正常运行。另外肝的疏泄功能对于应激状态下物质能量的合成代谢,满足机体适应性反应需求十分重要。因此各种应激因素导致肝豆状核变性正气耗伤变虚,正不胜邪导致毒损脉络。正虚是伏毒的病理基础,“至虚之处,便是留邪之地”。由于肝脏是伏毒的主要潜藏脏腑,也就成为毒损脉络的首选目标。

2.2 毒损肝络期 内生伏毒常始于微而成于著,是在多类内伤疾病发展过程中,因多种病理因素,如湿、热、痰、瘀等蓄积体内,不得化解,转酿为毒伤害脏腑功能,导致实质性损害。虚实互为因果,形成质变,藏匿深伏,性质多端,且可交错为患,每因多种诱因自内外发而为病^[4]。《临证指南医案》中指出:“初为气结在经,久则血伤入络”。肝络为气血汇聚之处,毒伏肝脏,日久入络,其邪毒、瘀血、痰浊之间的影响通过络脉来实现,肝络成为肝豆状核变性的主要病变部位。毒损肝络一旦发病,正邪交争常表现两种形式:①邪盛正衰可表现为发病急骤,进行性黄疸的急性肝功能衰竭表现,多预后不良。②正虚邪恋、病势胶着可见表现一过性黄疸或持续性肝功能异常,迁延难愈,进入肝络瘀阻期。毒损肝络期的中医证候多表现为肝胆湿热、痰湿内阻。

2.3 肝络瘀阻期 肝豆状核变性毒损肝络先是“铜毒”损伤肝络,毒邪致病侵袭人体,易入血分诱发血行瘀滞,产生内毒循经入络,结聚于肝络,久则湿、热、毒、痰凝滞积聚肝络。肝络行阴阳通营卫功能失常,致津凝为痰、瘀血互结^[5]。肝络受损,脏腑气血失调,形成正虚邪实、病势胶着的病理状态。因此络虚是内在因素,“铜毒”只是始动因素,络脉瘀阻是病理基础,而化毒为害则是络病迁延和深化的关键。肝络瘀滞及其化热生湿日久出现肝纤维化的门脉高压症的临床表现。瘀、热、痰、毒等内生之毒阻滞肝络导致本虚标实是此期主要病机特点。肝脏络病的病理基础与毒、虚、瘀、痰、积有关,即湿热邪毒由气累血,因虚致瘀,痰瘀毒互结,蕴久留恋于络中^[6]。现代血液流变学研究证实肝病肝纤维化存在血液呈高粘滞状态,机体内存在广泛微循环障碍^[7]。

2.4 毒邪逆传期 肝豆状核变性毒损肝络导致脏腑功能和气

血运行失常使内在的生理或病理产物长期不能及时排出, 蕴积体内过多而生成痰湿、血瘀内生之毒。络脉虚损是邪气内侵的条件, 络气不足, 易导致络中出现血瘀和痰凝等因虚而致实^[8]。这些内生之毒逆传其他脏腑可出现脑络、肾络、骨络、胞络等损害症状: ①痰瘀久结不散内蕴成毒, 若髓海空虚, 则血气携毒上袭, 毒损脑络; 毒损肝络后逆传到毒损脑络时间多在 2~21 年^[9]。②疾病迁延, 气阴两伤, 阴损及阳, 渐致血脉瘀阻, 邪毒内生, 毒损肾络。③邪毒内侵, 痰湿凝结, 气血不能畅行, 骨中络脉不通, 筋骨失濡导致毒损骨络。④瘀血内闭, 冲任二脉不畅, 毒损胞络。此期中医证候多虚实夹杂, 可表现为肝风内动、痰火扰心、气滞血瘀等多种形式。在非肝豆状核变性引发肝硬化研究中发现轻微肝性脑病患病率为 30%~84%, 且颅脑 MRI 可见大脑基底节区尤其苍白球呈对称性高信号^[10,11], 说明肝豆状核变性毒邪逆传并不只是“铜毒”的独立作用, 因此需要重视其他内生之毒的病理机制。

3 扶正驱毒通络是治疗肝豆状核变性的基本原则

扶正驱毒通络是中医药治疗本病的基本原则, 宜根据不同病机分期“毒”的特点论治。毒邪伏络期治疗应以祛毒护正为原则, 此期毒主要是“铜毒”, 宜扶正与攻毒并施, 以减少毒邪损络而发病。毒损肝络期毒不只是“铜毒”, 还有湿热等内生之毒, 宜扶正与清热利湿并举。肝络瘀阻期、毒邪逆传期有瘀、痰、火等内生之毒, 宜化瘀、祛痰等法联用以解毒疏络。

参考文献

[1] 雷燕, 王永炎, 黄启福. 络病理论探微 [J]. 北京中医药大学学报, 1998, 21 (2): 18-23.

[2] 叶吉晔. 周仲瑛教授“伏毒”学说初探 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2006, 4 (10): 4-7.

[3] 李凯, 洪晓棒, 杨任民. 外伤与肝豆状核变性附 28 例报告 [J]. 临床神经病学杂志, 1994, 7 (3): 145-146.

[4] 周仲瑛. “伏毒”新识 [J]. 世界中医药, 2007, 2 (2): 73-75.

[5] 徐光福. 络病的内涵及其外延释义 [J]. 中医药学刊, 2005, 23 (1): 96-98.

[6] 齐京. 从络病理论探讨慢性肝炎的病机 [J]. 北京中医, 2004, 23 (1): 16-17.

[7] 王凯, 王东盛, 范晓鹏, 等. 肝病患者血液流变学的研究 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2003, 3 (17): 280-282.

[8] 吴以岭. 络病病机特点与病机变化 [J]. 疑难病杂志, 2004, 3 (5): 283-284.

[9] 王共强, 洪铭范, 杨任民. 肝豆状核变性首发症状与误诊相关性分析 [J]. 实用医学杂志, 2000, 16 (2): 337-338.

[10] 林言, 范燕萍. 肝硬化患者的神经心理测验及轻微肝性脑病调查 [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19 (1): 65-66.

[11] 叶瑞繁, 龚耀先. 肝硬化患者的神经心理功能障碍研究 [J]. 中国临床心理学杂志, 2000, 8 (4): 193-198.

(收稿日期: 2011-06-09 编辑: 韦怡)

(上接第 202 页)

所占比例小, 但肝脏病理损伤程度却相对偏重, 此与聂广等^[7]报道相符。在肝肾阴虚型患者中, 肝脏炎症程度分级 G2 (含 G2) 以上者, 占 93%, 纤维化程度分期 S2 (含 S2) 以上者, 占 67.4%, 因此, 对此型患者在辩证论治基础上, 应尽量予以肝穿活检明确病理诊断, 并进行抗病毒治疗。

本研究通过大样本的分析, 科学地揭示了 CHB 患者中医证型与肝脏组织学之间的相关性。研究结果显示: 肝郁脾虚、肝胆湿热型患者肝脏组织学损害较轻; 肝肾阴虚与瘀血阻络型患者肝脏组织学损害较重。因此, 笔者认为应将中医证型属肝肾阴虚型及瘀血阻络型的 CHB 纳入临床抗病毒治疗的适应证, 只要条件允许, 就应进行规范的抗病毒治疗。

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 (2010 年版) [J]. 中国预防医学杂志, 2011, 12

(1): 1-15.

[2] 中国中医药学会内科肝病专业委员会. 病毒性肝炎中医疗效判定标准 (试行) [J]. 中医杂志, 1992, 33 (6): 373.

[3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8 (6): 324-329.

[4] 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家共识 [J]. 中华实验与临床感染病杂志, 2010, 4 (1): 85.

[5] 张国良, 吴其恺, 林巧, 等. 260 例慢性乙型肝炎中医证型与肝组织病理改变的相关性研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27 (7): 613-615.

[6] 肖和杰, 李平, 张家光, 等. 慢性乙型肝炎患者中医证型与肝组织病理改变肝内 IV 型胶原定量分析研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 1999, 9 (5): 7-9.

[7] 聂广, 俞伟, 盛国光等. 慢性乙型肝炎辩证分型与肝脏病理及其胶原含量的关系 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2000, 10 (1): 18-19.

(收稿日期: 2011-04-27 编辑: 黄育华)