

· 论著 ·
· 学术探讨 ·

难治性慢性丙型肝炎的中医辨证论治

薛博瑜* (南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210023)

摘要: 难治性丙型肝炎主要是指经干扰素联合利巴韦林初次标准治疗后无应答或治疗后复发的病例。认为病机要点在于热毒瘀结, 肝脾损伤, 本虚标实, 虚实夹杂。治疗原则当清化瘀毒, 调养肝脾, 扶正祛邪。肝郁脾虚瘀阻证, 治以疏肝健脾、行气活血, 逍遥散、四逆散加减; 热毒瘀结证, 治以清热凉血、化瘀解毒, 犀角地黄汤合四逆散加减; 气虚阴伤证, 治以益气养阴、清化瘀毒, 四君子汤合生脉散、沙参麦冬汤加减; 肝肾阴亏证, 治以滋水涵木、养阴柔肝、化瘀通络, 滋水清肝饮、鳖甲煎丸加减。

关键词: 难治性丙型肝炎; 病机; 辨证论治

中图分类号: R242 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-0482(2015)01-0001-03

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2015.0001

Syndrome Differentiation and Treatment of Refractory Chronic Hepatitis C

XUE Bo-yu*

(The First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: Refractory hepatitis C cases refer to patients who show no response or even suffer from relapse after treated by interferon combined with Ribavirin, which are administered for the first time. We think that the key pathogeneses are heat and toxin stagnation, injury of liver and spleen, deficiency in origin and excess in superficiality and intermingled deficiency and excess. The principle of treatment is to eliminate blood stasis and toxin, nourish liver and spleen and strengthen vital qi to dispel evil qi. As for liver stagnation spleen deficiency and blood stasis syndrome, Xiaoyaosan and modified Sinisan can be used to soothe liver, strengthen spleen and invigorate qi and blood circulation. Modified Xijiao Dihuang decoction and Sinisan can be applied to clear heat, cool blood and remove blood stasis and toxin for heat and toxin stagnation syndrome. Sijunzi decoction together with Shengmaisan and modified Shashen Maidong decoction can nourish qi and yin and eliminate blood stasis and toxin for qi and yin deficiency syndrome. As for liver kidney yin deficiency syndrome, Zishui Qinggan decoction and modified Biejia decoction is useful in nourishing liver and kidney, nourishing yin and liver and removing blood stasis.

KEY WORDS: refractory hepatitis C; pathogeneses; syndrome differentiation and treatment

1 难治性丙型肝炎的概念

目前慢性丙型肝炎(CHC)的标准治疗方案为聚乙二醇化 α 干扰素联合利巴韦林, 疗程 24~48 周, 并在整个疗程中坚持足剂量使用。经标准治疗后丙型肝炎患者可达到持续病毒学应答(SVR, 即治疗结束时及随访 24 周患者外周血 HCVRNA 均低于 50 U/mL 或达到更低的标准)。然而, 各种基因型患者经标准治疗后仍有 30%~60% 的患者未能达到 SVR 并成为难治病例^[1-3]。

难治性丙型肝炎主要是指经干扰素联合利巴韦林初次标准治疗后无应答(治疗 12 周时 HCVRNA 降低小于 2 个对数级或治疗 24 周后仍可检测到 HCVRNA)或治疗后复发(治疗结束后 HCVRNA

低于检测下限后又再次被检测出)。CHC 的 SVR 率与病毒基因型、治疗过程中的快速病毒学应答(RVR)、病毒载量、干扰素和利巴韦林的剂量与疗程、胰岛素抵抗以及是否合并肝脏脂肪病变等相关。有研究提出难治性丙型肝炎应有更广义的范畴: ①治疗前定义, 即根据患者的基线特征来定义。难治性丙型肝炎应包括 HBV/HCV、HIV/HCV 合并感染者、基因 1 型丙型肝炎伴高病毒载量者、丙型肝炎肥胖患者(体质量指数 ≥ 40)、基因 1 型丙型肝炎伴胰岛素抵抗及丙型肝炎肝硬化患者。②治疗中定义, 即根据患者对治疗的不同应答模式来定义。难治性丙型肝炎应包括标准治疗无应答者、延迟应答者、基因 1 型且高病毒载量无早期应答者。③治疗

收稿日期: 2014-11-05; 修稿日期: 2014-12-15

基金项目: 国家“十一五”科技重大专项(2008ZX10005-009)

作者简介: 薛博瑜(1957—), 男, 江苏常州人, 南京中医药大学教授, 主任中医师, 博士研究生导师。* 通信作者: xueboyu9502@sina.com

后定义,即根据患者停药后及在随访中的不同状态来定义,包括复发患者、不能耐受标准治疗者^[4]。而临床最多见者为基因 1 型丙型肝炎伴高病毒载量者、标准治疗无应答者、复发患者和不能耐受标准治疗者。从广义的角度探讨难治性丙型肝炎,目前标准治疗方案无效、效果不显著或不符合治疗适应症、出现不良反应的患者均可归属于难治性丙型肝炎的范畴。目前的定义立足于可采用标准治疗的患者,但却排除了因为存在药物禁忌症而不能进行治疗的患者,而这类患者在临床中并不少见。

对基因 1 型丙型肝炎伴高病毒载量者,西医的治疗策略是:①延长疗程,②高剂量诱导治疗,③蛋白酶抑制剂及三联疗法。对于完成全疗程聚乙二醇化 α 干扰素联合利巴韦林标准治疗但未获得 SVR 的患者,不推荐继续原方案治疗。可考虑给予聚乙二醇化 α 干扰素、利巴韦林、蛋白酶抑制剂 3 药联合治疗^[5]。

2 中医病机分析

丙型肝炎病毒属于中医“疫毒”范畴,邪毒直接侵入营血,留于肝脏,影响肝胆疏泄功能,壅遏脾胃运化,且可损伤脏腑;同时丙型肝炎患者常有肿瘤、外伤、消化道出血、肾功能不全等病史,因手术、输血、血液透析等治疗而感染丙型肝炎病毒,正逢机体在大病、久病或损伤阶段,正气亏虚,抗病力弱,湿热疫毒乘虚侵袭,内外相合,从而导致本病的发生。

难治性丙型肝炎病因病机更为复杂。疫毒之邪直袭血中,毒、瘀为其发病主因。毒为外感而得,以湿热为主。湿热为患,疫邪入里,多缠绵反复、迁延难愈;湿热留滞,气郁不行,留而成瘀;久病必虚,肝脾肾虚,气血两亏。故病机要点在于热毒瘀结,肝脾损伤,本虚标实、虚实夹杂。

难治性丙型肝炎往往瘀毒并存,不仅仅是瘀血阻滞,尚有蕴邪成毒的特点。瘀毒对于慢性丙型肝炎来说具有特殊性。一则慢性丙型肝炎的疫毒致病具有其自身特点,不具备流行、口鼻传播、传变急骤等特点,多见毒邪与湿、热、瘀胶结为患;二则慢性丙型肝炎的各种病理因素有“顽固、胶着、叠加、炽盛”等特点,具备“毒”的致病性。瘀、热、毒的关系是热毒重瘀毒亦重,热毒轻瘀毒亦轻。因此临床上可见颈胸部赤痣血缕、肝掌、舌质红绛或有瘀斑,甚则鼻衄、齿衄,这也符合现代医学研究发现慢性丙型肝炎患者组织学观察见有结缔组织增生、正常小叶结构破坏,肝毛细血管阻塞,造成微循环障碍等病理改

变。

肝郁存在于相当多的慢性肝炎病程中。应用干扰素治疗慢性丙型肝炎,其副作用之一就是情感障碍,情绪改变,神经过敏,有些精神抑郁的患者还会出现抑郁性精神病,这也是造成丙型肝炎难治的原因之一。肝气郁滞,脾失健运,心神不宁,久则血瘀,或者伤及脏腑,肝脾肾受损。

丙型肝炎患者多因大病或久病后输血传染,既往即存在正虚的一面。而邪毒深伏于内,必然损伤脏腑精气,暗耗气血津液,脏腑体用皆伤,邪在肝脏则耗伤肝血,肝阴亏虚,以致正虚毒郁,每受诱因而触发。因此我们认为慢性丙型肝炎的基本病机是瘀毒内蕴,正气亏虚。难治性丙型肝炎正虚首先表现为肝脾两伤,肝失疏泄,脾失健运,以功能失调为主。进一步则为肝脾气阴亏损,肝之阴血耗伤而内热炽盛,脾虚健运无权而气血乏源;五脏之伤,穷必及肾,后期可见肝脾肾俱虚,甚则阴虚及阳。此时邪实仍在,湿热瘀毒痼结,病理性质为虚实夹杂,正虚邪盛。

3 中医辨证论治

基于以上病机分析,我们认为治疗原则当清化瘀毒,调养肝脾,扶正祛邪。具体可分以下几个证论治。

3.1 肝郁脾虚瘀阻证

肝郁是慢性肝炎的一个常见病机。部分丙型肝炎患者在应用干扰素治疗后出现情绪精神异常、精神抑郁等症状,难以耐受标准治疗成为难治性丙型肝炎。这类患者在肝郁的病理基础上,因气机阻滞,日久损伤脾胃,多致肝脾失调,同时疫毒深入血分,形成了肝郁脾虚瘀阻的病理特点。

临床常见胁痛,心情抑郁,嗳气太息,胸闷脘痞,口淡乏力,纳食减少,腹胀便溏,面色少华,体倦乏力。舌质紫暗、苔薄白,脉细弦。

治法:疏肝健脾,行气活血。

代表方:逍遥散、四逆散加减。

药用柴胡、枳壳、赤芍药、当归、白术、茯苓、生甘草、薄荷、丹皮、丹参、白花蛇舌草、垂盆草、陈皮。

临证时见湿浊中阻症状,则加用二陈汤,或佩兰、砂仁、蔻仁;脾虚明显者,加淮山药、生黄芪;兼有湿热者,加山栀、蒲公英。

3.2 热毒瘀结证

热毒瘀结是丙型肝炎的关键病理因素,在难治性丙型肝炎中,瘀毒更为常见。患者大多具有舌质红绛伴有瘀斑、舌下静脉迂曲紫暗等热毒瘀结的症

状。特别是体质强盛、正虚不著、邪正交争的患者,热、毒、瘀胶着明显,病毒载量偏高或肝功能异常。

临床表现为胁痛如刺,痛处固定,胁下癥积,面色晦暗,或见赤丝血缕,齿鼻衄血,神疲乏力,纳差便溏。舌红伴有瘀斑,脉象细弦或细涩。

治法:清热凉血,化瘀解毒。

代表方:犀角地黄汤合四逆散加减。

药用水牛角、生地黄、丹皮、赤芍药、柴胡、枳壳、生甘草、丹参、白花蛇舌草、垂盆草、紫草、板蓝根、沙参。

临证见肝气郁结者,急躁,两胁胀痛,加广郁金、广木香疏肝解郁;湿浊中阻加砂仁、白蔻仁、法半夏;脾气虚加黄芪、炒白术;气阴两虚加黄芪、制黄精;湿热甚,口苦恶心,甚则身热发黄,黄色鲜明者,加茵陈蒿、龙胆草、车前草、土茯苓;肝肾阴虚加女贞子、枸杞子、墨旱莲;瘀血甚者加三七、莪术、红花;转氨酶反复增高者加五味子、田基黄、蒲公英^[6]。

3.3 气虚阴伤证

现代研究表明,丙型肝炎病毒感染与胰岛素抵抗等代谢异常密切相关,这类患者往往病程持久,临床上常出现气虚阴伤的证候。患者在干扰素运用后出现骨髓抑制,常有气血亏虚、阴液耗伤之象,存在自身免疫系统疾病的患者也多见气阴两虚之候。

本证病机特点是气血亏虚,瘀毒内滞于血分,同时存在湿、热、瘀、虚等多种病理因素,病机复杂,虚实交错。症见形体消瘦,精神疲惫,动则汗出,胁痛隐隐,心烦口干,头晕目涩,时或齿衄、鼻衄。舌质红或淡红或紫暗、苔少,脉细涩或细数。

治法:益气养阴,清化瘀毒。

代表方:四君子汤合生脉散、沙参麦冬汤加减。

药用党参、白术、茯苓、生甘草、麦冬、五味子、北沙参、玉竹、赤芍药、丹参、白花蛇舌草、垂盆草、板蓝根。

临证胁痛较甚,加醋柴胡、广郁金;阴虚夹血热较甚,加犀角地黄汤或紫草、丹皮;肾虚腰膝酸软,加怀牛膝、杜仲、桑寄生;夹有热毒,加虎杖、蒲公英。

3.4 肝肾阴亏证

许多难治性丙型肝炎患者感染周期长,有的甚至已经出现肝硬化、肝癌或存在其他的基础疾病,常常出现肾阴亏耗,肾精不足,肝郁血瘀络阻。本病病理基础为热毒瘀内蕴,津液暗耗,肾水亏虚,肝肾不足。肝脏体阴用阳,主藏血,肝肾阴亏,肝阳上亢或

肝火上炎,甚至神志蒙蔽,清明失用,出现肝性脑病等终末期表现。

症见头晕目眩,胁痛隐隐时作,腰膝酸软,耳鸣健忘,失眠多梦,口燥咽干,五心烦热,盗汗颧红,舌红少苔,脉细而数。

治法:滋水涵木,养阴柔肝,化瘀通络。

代表方:滋水清肝饮、鳖甲煎丸加减。

药用熟地、当归、白芍、枣仁、山萸肉、山药、柴胡、丹皮、鳖甲、土鳖虫、牡丹皮、丹参、莪术、白花蛇舌草、郁金。

临证瘀血明显者,加赤芍、当归;夹有水湿者,加泽兰、泽泻、土茯苓。

丙型肝炎因其为血行感染病毒后发病,现代医学已经明确病毒的直接感染及其诱导的免疫反应是病情进展的主要原因,因此抗病毒治疗甚为关键。同时部分患者实验室检查提示阳性,却缺乏临床症状或体征,或存在多种证型夹杂,往往使得无证可辨或辨证时难以入手^[7]。此时采取辨证与辨病相结合论治,更具有针对性,利于把握疾病全局。

参考文献:

- [1] Pawlotsky JM. The nature of interferon-alpha resistance in hepatitis C virus infection[J]. Curr Opin Infect Dis, 2003, 16(6): 587-592.
- [2] 李杰,陈杰,庄辉.丙型肝炎的流行病学[J].实用肝脏病杂志, 2012,15(5):379-381.
Li J, Chen J, Zhuang H. The epidemiology of hepatitis C[J]. J Clin Hepatol, 2012,15(5):379-381.
- [3] Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(6):647-662.
- [4] 窦晓光. 难治性丙型肝炎的治疗新进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2004, 20(4):216-217.
Dou XG. Clinical Progress of refractory hepatitis C[J]. Chin J Clin Hepatol, 2004, 20(4):216-217.
- [5] Jacobson IM, Kowdley KV, Kwo PY, et al. Anemia management in the era of triple combination therapy for chronic HCV[J]. Gastroenterol Hepatol, 2012 8(9): 1-16.
- [6] 安云凤,袁枚,倪新.小柴胡汤联合西药治疗丙型肝炎 46 例[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(12):291-292.
An YF, Yuan M, Ni X. 46 cases treatment of hepatitis c with Xiaocaihu decoction combined western medicine[J]. Chin J Exper Tradit Med Formul, 2011, 17(12): 291-292.
- [7] 季雪良,顾雪峰,付茂英. 中西医结合治疗慢性丙型肝炎 26 例临床研究[J]. 江苏中医药,2012,44(7):31-32.
Ji XL, Gu XF, Fu MY. Integrative Medicine treated 26 cases with chronic hepatitis C clinical research[J]. Jiangsu J Tradit Chin Med,2012,44(7):31-32.

(编辑:范欣生)