

· 论 著 ·

从伏邪理论辨治乙型肝炎肝纤维化*

葛阳^{1,2}, 王振常²

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200; 2. 广西国际壮医医院, 广西 南宁 530001

摘要:乙型肝炎肝纤维化的病因病机与伏邪理论具有高度内在统一性。伏邪易潜藏于人体至虚之处, 正邪盛衰影响发病; 伏邪多为小邪、偏风, 难以祛除; 伏邪久留易入络、结络, 成积聚、臌胀。从伏邪之风邪辨治乙型肝炎肝纤维化, 易感期宜补益脾胃中州; 风邪初起期宜补气通阳祛风; 风邪壅盛期宜清热化痰、理脾散结; 风邪后期宜和血通阳祛风或行气散结、化痰利湿或益阴润燥填精; 积病期宜攻补兼施、缓缓消削。

关键词:乙型肝炎肝纤维化; 伏邪; 风邪

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.09.298

中图分类号: R256.49 文献标志码: A 文章编号: 1674-8999(2024)09-1811-05

Syndrome Differentiation and Treatment of Hepatitis B Liver Fibrosis from Perspective of Latent Evil Factor Theory

GE Yang^{1,2}, WANG Zhenchang²

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi China 530200; 2. Guangxi International Zhuang Medical Hospital, Nanning Guangxi China 530001

Abstract: The etiology and pathogenesis of hepatitis B fibrosis and the evil factor theory have a high degree of internal unity. Evil factors usually hide in the places of deficiency of the human body, and the rise and fall of Zheng Qi and evil factors affect the onset of the disease; Most of the evil factors are small evil factors or evil Wind, which are difficult to get rid of; Latent evil factor for a long time is easy to enter the collaterals and stay there, causing blood clump or Qi clump in the abdomen, or chronic liver and gallbladder diseases characterized by abdominal distension, yellowish skin and vein exposure. Hepatitis B liver fibrosis can be treated from the Wind evil factor and the Spleen and Stomach should be tonified during the susceptible period; At the beginning of the Wind evil factor injury, it is advisable to replenish Qi, dredge the Yang and dispel the Wind; In the peak period of the Wind evil factor injury, it is advisable to clear away Heat and dispel stasis, regulate the Spleen and disperse knots; In the later stage of the Wind evil factor injury, it is advisable to harmonize blood, dredge the Yang and dispel the Wind, or activate Qi and disperse knots, or dissolve Phlegm and relieve Dampness, or benefit Yin, relieve Dryness and fill the Essence; During the period of disease accumulation, it is advisable to attack and tonify at the same time, to slowly relieve the symptoms.

Key words: hepatitis B liver fibrosis; latent evil factor; Wind evil factor

慢性乙型肝炎指由乙型肝炎病毒 (hepatitis B

virus, HBV) 感染引起的, 病程超过 6 个月的肝脏传染性疾病。据统计显示, 目前全世界已有 20 亿人感染了乙型肝炎病毒^[1], HBV 每年导致近 90 万人死亡^[2]。慢性乙型肝炎在我国也属于常见病、高发病, 是引起肝纤维化甚至肝硬化的主要病因之一。

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81960910); 广西中医药管理局基金适宜技术项目 (GZSY21-45); 广西中医药多学科交叉创新团队项目 (GZKJ2311); 广西中医药重点学科中医肝胆病学学科项目 (GZXK-Z-20-06)

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是指各种致病因素引起的肝组织内细胞外基质积累、过度增生与异常沉积所导致肝脏结构和(或)功能发生异常改变的一种病理变化^[3]。肝纤维化是各种慢性肝病共同病理过程,也是慢性肝病向肝硬化发展的基础和必经阶段,具有可逆性,逆转肝纤维化是防治慢性肝病和肝硬化的关键^[4]。

由于HBV DNA已整合到人类基因组中,HBV的根除或治愈仍然是一项重大挑战。乙肝肝纤维化的治疗无特效的药物和手段,主要疗法包括抑制HBV复制、抗纤维化、免疫调节疗法、基因技术等。乙肝病毒基因组的各个片段都可能发生变异,随着核苷类似物的频繁应用,包括前核心终止密码、核心启动子及核心基因都可发生突变而出现变异株,导致抗病毒药物失效。

中医药治疗慢性肝病具有悠久的历史、切实的疗效,在改善肝功能、抗纤维化、缓解临床症状等方面的优势日益凸显。从病因病机角度来说,中医伏邪理论与乙型肝炎肝纤维化具有内在统一性。本文从伏邪理论源流探析乙肝肝纤维化,寻求新的辨治思路,以期促进中医药防治乙肝肝纤维化的研究发展。

1 伏邪概论

1.1 伏邪内涵 “伏”在《说文解字》中解释为:“司也,从人从犬”,“伏”之意为潜伏、静息、匿藏。“邪”通“斜”,意为不正^[5],与“邪气”同义,指一切致病因素^[6]。《中医大辞典》言:“伏邪,是指藏伏于体内而不立即发病的病邪^[7]。”因此,伏邪是潜藏伏留于人体的邪气,不会立即引起发病,常常迁延日久、伺机而发,导致疾病难愈。

1.2 伏邪理论溯源 伏邪理论源于《黄帝内经》,书中对伏邪的性质特点、病变部位等作了相关论述。如《灵枢·邪气脏腑病形》曰:“正邪之中人也微,先见于色,不知于身,若有若无,若亡若存,有形无形,莫知其情。”知邪气伤人隐匿,不立即发病,潜伏于体内,病情不明。《灵枢·贼风》中论:“此亦有故邪留而未发”,认为人体感受的风邪可以伏留于“血脉之中、分肉之间”而不发。至《温疫论》成书,吴又可首次提出“伏邪”并做出区分:“凡邪所客,有行邪,有伏邪”,伏邪内容逐渐体系化。《医学举要·时邪合论》曰:“四气著人,每多伏邪为患。”《素问·生气通天论》曰:“春伤于风,邪气留连,乃为洞泄。夏伤于暑,秋为痄疰。秋伤于湿,上逆而咳,发为痿厥。冬伤于寒,春必病温。”说明四气皆可作为伏邪致病。

病。《伏邪新书》言:“夫伏邪,有伏燥,有伏寒,有伏风,有伏湿,有伏暑,有伏热。”清代医家刘吉人根据邪气性质对伏邪进行了明确分类。

1.3 外感伏邪与内生伏邪 《太平圣惠方·治心腹鼓胀诸方》指出:“脾虚风冷乘之,伏留在脏,则心腹坚满,饮食不消。”阐明了臌胀病因为风邪伏留在脾,伤及脾气、脾阳,引起中焦气机壅滞、饮食不化。《伏邪新书》曰:“感六淫而即发病者,轻者谓之伤,重者谓之中。感六淫而不即病,过后方发者,总谓之曰伏邪。已发者而治不得法,病情隐伏,亦谓之曰伏邪。有初感治不得法,正气内伤,邪气内陷,暂时假愈,后仍作者,亦谓之曰伏邪。有已治愈,而未能除尽病根,遗邪内伏,后又复发,亦谓之曰伏邪。”此处论述了外感邪气后潜伏成为伏邪的多种致病方式:有发病后因失治误治而引起邪气隐匿;有感邪后因治疗不当,伤及正气,无力祛邪而致邪气内陷潜藏,反复发作;亦有经治愈后余邪未尽、隐伏于体内待时而发。

《伤寒寻源》有言:“伏邪者,阴分自病,风自内生。”指出伤阴后致风邪内生伏留。随着对于伏邪的认识逐渐深入,从外感扩充到内生因素,皆可导致伏邪。《三因极一病证方论·眩晕证治》述:“喜怒忧思,致脏气不行,郁而生涎,涎结为饮,随气上厥,伏留阳经,亦使人眩晕呕吐。”因为情志不遂致脏腑气机郁滞,津液不行而生痰饮,随气升后可潜伏于阳经,导致眩晕。内生伏邪源于内生邪气,内生邪气是由于脏腑经络功能失常引起的各种病理因素。有些内生邪气因素可以直接作为伏邪隐匿致病,或引起其他邪气潜藏致病。

1.4 伏邪化气 《泻疫新论》论述:“伏邪内郁,阳气不得宣布,积阳为火。”刘完素亦提出“六气皆从火化”理论,认为诸邪引起阳气郁滞皆可化热化火化毒。“化”义为:变化,改变^[8]。由于抵御邪气时引起了阳气变化,可以产生新的、伤及自身的邪气,即化气^[9],故化气是一种阳邪。《素问·风论》曰:“风气藏于皮肤之间,内不得通,外不得泄……闭则热而闷。”伏邪之风邪伏藏久留,壅塞不通,阳气在抵抗邪气时不断引发阳气郁滞,可化热、化火、化毒,导致新的损伤,亦有化燥伤津耗血之嫌,后期可伤及精血。

2 伏邪的性质特点与乙型肝炎肝纤维化病因病机的相关性

2.1 伏邪易潜藏于人体至虚之处,正邪盛衰影响发病 清代程杏轩根据“邪之所凑,其气必虚”,在其

医案中言：“伏邪粘着，迅速难驱，亦由正气不充，无力托达。”正气旺盛，邪气难以侵入。正气亏虚是邪气得以伏藏的根本。邪气侵袭人体，必然侵犯人体虚处，能否伏留或传变取决于正邪盛衰变化。中医学正气与现代医学免疫系统功能密切相关。涉及人体B细胞和T细胞反应的试验数据表明，增强免疫力可以清除HBV^[10]。感染宿主免疫变态反应与HBV之间的相互作用呈动态过程，决定着是否发病或发生慢性感染。乙肝病毒潜伏在肝细胞内，在一些诱发因素或宿主免疫功能变化时，病毒激活后引起急性感染，这种相对不活跃状态和显性感染可以交替发生^[11]。

乙肝病毒感染常可分为以下三期：免疫耐受期多正气不足，邪气隐匿潜藏，人体对HBV免疫耐受；免疫清除期，正气逐渐充盛抗邪而易发病，对于乙肝病毒有较活跃免疫反应的患者，更容易清除乙肝病毒；低复制期正邪相持，可暂不发病或随正邪盛衰而变化，由于被机体免疫反应抑制，HBV以极低的水平复制，但仍有可能由于HBV的复发导致肝纤维化或肝功能衰竭。正气过于亢盛，则可引发阳气郁滞而产生化气致病，进一步损伤其他脏腑经络。同样，循环免疫复合物会激活补体级联反应，导致器官损伤，最常见的是肾脏、血管壁、皮肤和关节^[12]。

2.2 伏邪多为小邪、偏风，难以祛除 《金匱要略·脏腑经络先后病脉证并治》云：“大邪中表，小邪中里。”“大邪”多见于疫病、戾气，指性质剽悍、能引起正邪剧烈交争之邪气，通常会立即引起发病，不易伏藏。伏邪多为“小邪”，性质隐微、病位较深，多见于偏风、时邪，由于正气不足祛邪无力或不能辨识邪气，暂不引发正邪剧烈交争，邪气易于深伏脏腑经络。这与乙肝病毒的潜伏感染、隐匿性感染特征类似。人体感染乙肝病毒后，由于免疫耐受或功能低下、病毒变异等因素会造成HBV在体内不识别，急性HBV感染潜伏期为28~180 d。病毒进入肝细胞核内易转化为共价闭合环状DNA(cccDNA)，cccDNA在肝细胞核中高度稳定，因为cccDNA结构难以消除，不断复制病毒感染肝细胞，循环往复，导致病毒难以清除^[13-14]。即使在急性肝炎康复的患者中，HBsAg转阴并伴有HBsAg血清学转换，HBV DNA也可能长期潜伏。

《灵枢·贼风》言：“其所从来者微，视之不见，听而不闻，故似鬼神。”论述了风邪易隐匿为伏邪，长期潜藏体内。《素问·风论》亦曰：“风中五脏六腑之俞，亦为脏腑之风，各入其门户，所中则为偏

风。”与其他邪气比较，风邪特点为偏伤一处而不累及他处。乙肝病毒属于嗜肝DNA病毒科，是一种嗜肝性小型包膜DNA病毒，主要伤及肝脏。风性善行而数变，乙肝病毒可发生变异，或短时间内大量复制，导致迅速发病或病情恶化。

现代医学的肝脏归属于中医脾系统^[15]。乙型肝炎的伏邪之所在为脾^[16]。故乙肝肝纤维化的病因病机为风邪伏留于脾，导致脾运化不利、脾气亏虚，可见食少或吸收不良；化生精微气血不足，不能输布于全身，四肢肌肉失养，则乏力倦怠、消瘦、面色萎黄、便溏；气不摄血，则见血证；若风邪入血分，与血搏结，生瘀化热，则见黄疸。正如《诸病源候论·劳黄候》所言：“脾脏中风，风与瘀热相搏，故令身体发黄。”

2.3 伏邪久留易入络、结络，成积聚、臌胀 根据“伏邪”学说和“久病入络”理论，肝炎病毒病位归属在络脉^[17]。《普济方·诸风门》曰：“贼风邪气所中……传入于孙脉，孙脉满则入传于络脉，脉满则输于大经中成病。”指出风邪久留传变，易入络为病。络脉是由经脉别出的细小分支。

伏邪久留易入络，因络脉细小、运行气血缓慢，伏邪又易结络为病。《灵枢·刺节真邪》曰：“邪之入于身也深……有所结，气归之，卫气留之，不得反。”由此看出，“结”的病机特点为郁滞、不能通行的状态。伏邪若侵入气血经络，可引起气血经络不畅，但气血经络尚能通行；若邪气与气血经络相结，则局部经络气血不能通行，郁结化热，成瘀生湿，则易变生他证，故结必有热、结必有瘀、结必有水^[18]。《医学衷中参西录》云：“臌胀者，当以理脾胃为主也。西人谓脾体中虚，内多回血管。若其回血管之血，因脾病不能流通，瘀而成丝成块。”指出臌胀为脾病，久病诸邪壅结于脾脏络脉，造成气血不通、血络瘀滞。

络病包括现代医学的微血管及微环境病变，微循环障碍，细胞外基质异常等^[19]。肝血窦属于血管的终末分支，肝窦毛细血管化是肝纤维化的病理基础。肝纤维化发病机制为细胞外基质生成与降解异常，肝血窦毛细血管化后引起肝脏微循环障碍，使肝细胞缺血、坏死，会引发肝纤维化^[20]。肝纤维化临床表现为腹部胀满、青筋暴露、黄疸、呕血便血、血缕赤痕等，亦符合络病范畴。肝纤维化在病理上与中医伏邪入络、结络病机是一致的^[21]。

3 从风邪辨治乙型肝炎肝纤维化

根据伏邪之风邪致病特点辨治乙型肝炎肝纤维

化,可将其分为易感期、风邪初起期、风邪壅盛期、风邪后期、积病期分期论治。治风当遵“风淫于内,治以辛凉,佐以苦,以甘缓之,以辛散之”。若气分热盛,当加石膏或黄芩清气分之热,黄芩苦寒,去脾热,叶天士治伏气:“昔贤以黄芩汤为主方,苦寒直清里热”;若血分热盛,《成方便读》指出:“伏邪化热,苔刺唇焦,此人之府火,火从邪化之证”,加水牛角、牡丹皮、地黄等凉血解毒;若风邪化燥伤阴耗血,当滋阴液、养血脉、填精气。伏邪病机多表现为虚实夹杂,同时应注意标本兼顾、扶正祛邪。

3.1 易感期:宜补益脾胃中州 《金匱要略》云:“四季脾旺不受邪。”平素脾气充盛,外邪则不易侵犯。脾气亏虚之人,正气不足,易于感邪、留邪,故治疗应以补益脾胃中州为原则,方以四君子汤、六君子汤或补中益气汤之类加减。《类证普济本事方释义》言:“以四君子护持正气,以苦辛之药清其伏邪,则邪既去而正气复。”

3.2 风邪初起期:宜补气通阳祛风 《医门法律》指出:“治风从外来,入客于络,留而不去,桂枝汤主之。”《伏邪新书》亦曰:“祛其伏风,桂枝汤主之。”此期正虚邪实,风邪初起,伤及脾气、脾阳,致脾气亏虚、脾阳不振,宜用桂枝汤祛风邪、振奋脾阳,此补虚散邪之法。若病在气分,患者无黄疸,治以补气通阳祛风为原则,方以桂枝加黄芪汤加减;若脾阳不振,阳气因虚而郁滞化热,表现为舌红苔黄,病由气分欲入血分,治以清热通阳祛风为原则,方以桂枝加黄芩汤加减。

3.3 风邪壅盛期:宜清热化瘀、理脾散结 此期正盛邪实,正气欲祛邪外出,正气与邪气相争较剧烈,故以“祛邪为第一要义”,但不可祛邪太过,以免耗伤正气。风邪壅盛,若入血分与之搏结,生瘀化热,表现为黄疸。如果病人出现阳黄证,表现为黄色鲜明、舌红苔黄、脉滑数等,治以清热化瘀、理脾散结为原则,方予茵陈蒿汤;若风邪致血分热盛,出现蓄血发黄或发狂,或热盛吐血、衄血、便血,治以清热凉血解毒为原则,方以犀角地黄汤加减;若伤及阳气而致虚寒,出现阴黄证,表现为黄色晦暗、畏寒肢冷、舌淡苔白、脉沉细迟等,然其始内有蕴热,治以温脾散结、清热化瘀为法,主方用茵陈术附汤。

3.4 风邪后期:宜和血通阳祛风或行气散结、化痰利湿或益阴润燥填精 此期正邪相持,正气与邪气交争轻微或暂不交争,风邪久留,致脾气不足、脾阳怠惰,气血不足,祛邪乏力,但风壅期过后,血分恐有余热,用药不可过温。表现为虚劳里急、腹部不适、

心中悸动等,舌暗红少苔、脉细,治以和血通阳祛风为原则,主方以小建中汤加减建立中阳、化生气血;若脾气因虚而致津液不运,痰湿内生与风邪互结,气机痞滞,血行不畅,可出现心烦气躁、痞满、情绪不宁、梅核气等证候,舌暗红苔白腻,治以行气散结、化痰利湿为原则,方以半夏厚朴汤加减;若风邪伤及阴血化燥,精气不足,可出现口干舌燥、眼干、皮肤干痒、干咳等证候,舌暗红少苔、脉细数,治以益阴润燥填精为法,方以三甲复脉汤加减。

3.5 积病期:宜攻补兼施、缓缓消削 《杂病广要·积聚》曰:“积聚者,由阴阳不和,腑脏虚弱,受于风邪,搏于腑脏之气所为也。”风邪伏留日久易成积聚。乙肝肝纤维化属脾积范畴,积病后期可发展为臌胀。《难经·五十六难》曰:“脾之积,名曰痞气,在胃脘,覆大如盘,久不愈,令人四肢不收,发黄疸。”脾积病机为诸邪长期壅积结脾,致脾脏衰败,中焦气机堕怠、痞塞,气血络脉瘀滞不通。若邪与血搏结,生瘀化热则发黄疸。久则络脉坚痼难解、积块结坚。治宜补脾通瘀、化湿利水、理气通阳、软坚散结、消积通络,总之攻补兼施、缓缓消削,以获全功。常用方剂为鳖甲煎丸、柔肝化纤颗粒等方。柔肝化纤颗粒为中药、壮药复方,可补脾通阳祛风、软坚散结、消瘀化积。课题组前期研究发现,该方能有效改善肝纤维化^[22]。柔肝化纤颗粒由生黄芪、生牡蛎、黄精、枸杞子、薏苡仁、橘红、泽兰、鳖甲、虎杖、鸡内金等组成。方中黄芪味甘性温微辛入太阴经,振奋中州脾土之气以通阳祛风、祛邪外出;生牡蛎、鳖甲咸平,合用补虚清热、理脾散结;薏苡仁、泽兰化湿利水、消瘀通络;黄精、枸杞子益阴填精;虎杖清热解 毒,防止伏邪化气之弊;橘红、鸡内金畅行脾气、消积化滞。

4 结语

本文运用伏邪理论探析乙型肝炎肝纤维化,深入剖析相关古代文献,从中医角度阐释乙型肝炎肝纤维化。结合邪气性质特点,明确乙型肝炎肝纤维化的中医病因、病位、病性、病机、传变方式等,根据伏邪之风邪发病特点分期辨治,对于乙肝肝纤维化提出了全新的中医思路和诊治方向,为临床有效干预该病提供可选方案。

参考文献:

[1] 韩玫,李贞,周舟,等. 艾灸联合柴胡疏肝散治疗慢性乙型肝炎肝纤维化[J]. 中医学报, 2021, 36(7): 1562 -

1567.

[2]张若宣,吕文良,曹正民,等.姚乃礼以“肝络”理论辨治慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化[J].中医学报,2020,35(2):304-307.

[3]牛建昭,黄长恩.器官纤维化基础及中医药防治[M].北京:人民卫生出版社,2008:205.

[4]DING B S,CAO Z W,LIS R,et al. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis[J]. Nature,2014,505(7481):97-102.

[5]广东辞源修订组.辞源-第三册[M].修订本.北京:商务印书馆,1981.

[6]张光霁.论中医病因、致病因素、邪气、邪之关系[J].浙江中医药大学学报,2007,31(6):676-677.

[7]李经纬.中医大辞典[M].北京:人民卫生出版社,1995:526.

[8]李恩江,贾玉民.文白对照说文解字译述:全本[M].郑州:中原农民出版社,2000.

[9]郜鹏举,桑希生.内生邪气理论的重构[J].中医药学报,2015,43(6):1-2.

[10]LAU G K K,SURI D,LIANG R,et al. Resolution of chronic hepatitis B and anti-HBs seroconversion in humans by adoptive transfer of immunity to hepatitis B core antigen[J]. Gastroenterology,2002,122(3):614-624.

[11]张卓然,倪语星,尚红.病毒性疾病诊断与治疗[M].北京:科学出版社,2009:3-19.

[12]HAN S H B. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B[J]. Clin Liver Dis,2004,8(2):403-418.

[13]TROPBERGER P,MERCIER A,ROBINSON M,et al. Mapping of histone modifications in episomal HBV cccDNA uncovers an unusual chromatin organization amenable to epigenetic manipulation[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2015,112(42):E5715-E5724.

[14]KO C,CHAKRABORTY A,CHOU W M,et al. Hepatitis B virus genome recycling and de novo secondary infection events maintain stable cccDNA levels[J]. J Hepatol,2018,69(6):1231-1241.

[15]张启明,张惠珍.中医脾与西医学组织器官的相关性研究[J].辽宁中医杂志,2004,31(1):22-23.

[16]顾恪波.从“伏邪学说”探讨慢性病毒性肝炎的治则治法[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(10):34-35.

[17]尹华发,卢建澳,高志良.不同血清标志乙型肝炎病毒感染病毒水平分析[J].中华传染病杂志,2000,18(4):264.

[18]罗成龙,韩浩,刘京丰,等.从伏邪理论探讨慢性前列腺炎的病因病机[J].中医学报,2022,37(1):32-35.

[19]冯淬灵,武维屏.络病理论与慢性阻塞性肺疾病气道重塑[J].北京中医药大学学报,2003,26(4):75-76.

[20]中国中西医结合学会肝病专业委员会.肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)[J].中华肝脏病杂志,2019,27(7):494-504.

[21]舒静,何强,穆静,等.基于肝络病理论治疗婴儿肝内胆汁淤积性肝病[J].中医杂志,2021,62(1):79-81.

[22]王振常,杨删,黄晶晶,等.柔肝化纤颗粒对CCl4诱导的肝纤维化大鼠肝脏MMP-2、TIMP-2的影响[J].疑难病杂志,2014,13(1):74-76,82.

收稿日期:2024-05-02

作者简介:葛阳(1986-),男,吉林榆树人,博士研究生,副主任医师,研究方向:肝纤维化、肝硬化及其并发症的基础与临床研究。

通信作者:王振常(1972-),男,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:肝纤维化、肝硬化及其并发症的基础与临床研究。E-mail:wangzhenchang924@163.com

编辑:孙铮

• 1815 •