

· 综 述 ·

中医药治疗肝性脑病的研究进展

黄云义 张 群 时 克 王宪波

肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 是由急、慢性肝功能严重障碍或各种门静脉-体循环分流引起的以代谢紊乱为基础、中枢神经系统功能失调的临床综合征^[1]。HE 包括一系列可逆的认知改变,轻者注意力不集中、执行功能减退、定向力障碍,严重者可以发生昏睡,甚至昏迷。历代医家经典著作中并无“肝性脑病”的病名,根据近现代西医对 HE 症状、体征的描述及众多医家的认识,HE 可归属于中医学的“黄疸”“鼓胀”“神昏”的范畴。病位以心、脑为主,可波及肝肾。心藏神,主神明;脑为元神之府,为清窍,故心脑受邪,则闭阻清窍,致神志不清。其病机多为肝肾亏虚,感受湿热疫毒之邪,导致热毒炽盛、热入心包、痰浊内盛、痰迷心窍而发病^[1]。运用中医中药方法治疗肝性脑病是目前治疗 HE 的常用方法。中药剂型种类丰富,给药方法及途径多种多样。本文结合中医学传统理论,对中医药治疗 HE 进展进行综述。

1 通腑开窍灌肠法治疗 HE

中医学认为“清阳出上窍,浊阴出下窍”。通腑开窍法被广泛应用于 HE 的防治,代表性方剂有承气汤类、大黄乌梅煎剂,也有学者尝试西医常规治疗联合安宫牛黄丸或食醋保留灌肠在降低转氨酶、胆红素、血氨水平及促进神志恢复方面疗效显著^[2,3]。常占杰教授^[4]认为 HE 的病机为本虚标实,正气亏虚的基础上发生了痰浊、湿热、瘀毒集结肠道,肠道如有积滞,腑气不通,肝失疏泄,浊气上冲,则携毒上犯于脑,出现神志异常。宜上证下治,邪去正安,以达开窍醒神的目的。常教授自拟益木脑液(生大黄 30 g 蒲公英 30 g 石菖蒲 30 g 芒硝 20 g 乌梅 30 g 煅牡蛎 20 g)煎药 400 mL,保留灌肠,生大黄与芒硝相须为用通腑泄热,釜底抽薪;蒲公英清热解毒;石菖蒲芳香走窜,开

窍醒神,宁神益智;乌梅味酸,性平,偏于收敛,现代研究证实乌梅可促进肠蠕动,抑制肠道菌群,保护肠黏膜,同时可酸化肠道,减少血氨的吸收,通中有收,可防止泻下过度而耗伤正气^[5]。杨文聪等^[6]研究表明星萎承气汤经结肠途径给药可明显降低 HE 患者转氨酶、总胆红素及血氨水平,缩短 HE 患者清醒时间。另有研究在常规西医治疗的基础上联合安宫牛黄丸保留灌肠,取得了相似的效果^[7]。孙春田等^[8]用小承气汤对经颈静脉肝内门-体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)术后患者保留灌肠,与常规支持性治疗组比较,发现小承气汤可以有效预防 TIPS 术后 HE 的发生,分析其效果与君药大黄清热解毒、泄下攻积作用密切相关。另有研究证实,大黄的提取物大黄酸可稳定肝细胞膜,保护线粒体的溶酶体,抑制自由基产生和过氧化脂质形成,清除内毒素和拮抗内毒素,阻断炎症介质释放的恶性循环,促进肝功能恢复^[9]。万兆娟等^[3]研究表明,对肝硬化合并消化道出血患者给予乳果糖联合食醋灌肠治疗,可有效的预防 HE 的发生,改善患者神经功能和智力。结合西医研究进展,考虑食醋灌肠改变肠道环境减少氨的重吸收,同时在酸性环境有利于益生菌的生长,抑制产氨细菌的生长^[10]。

现代研究显示肝脏与肠道具有相同的胚胎起源,在一定程度上保持着“天然”的解剖和功能联系。自 1998 年马歇尔提出了“肠-肝轴”的概念后,随后的学者^[11]对其研究发现肠屏障功能和肝脏解毒作用对于机体的内环境稳定至关重要。肠道屏障作为人体同外源性物质接触的第一道“防线”,发挥机械、生物、免疫和化学屏障作用,而对那些逃逸胃肠黏膜免疫监视的抗原和炎症因子,肝脏的固有免疫系统则发挥人体的第二道“防线”作用^[12]。

2 口服中药汤剂治疗 HE

2018 年中华医学会肝硬化 HE 诊疗指南^[1]推荐,口服乳果糖是显性 HE 发作时的首选治疗,而且推荐其用于 HE 首次发作后复发的预防,但乳果糖的胃肠道不良反应在一定程度上限制了其长期应用,而且过度导泻会影响肠道对营养物质的吸收,内环境的紊乱亦不利于肝功能的恢复。抗菌药物通过抑制肠道细菌过度繁殖,进而减少氨的产生和吸收,因其潜在的毒性

基金资助:首都卫生发展科研专项(No. 2018-1-2172);北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助(No. ZYLX201707);北京市自然科学基金青年基金项目(No. 7184219)

作者单位:首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心(北京 100015)

通信作者:王宪波, Tel: 010-84322586; E-mail: wangxian-bo638@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20200328. 316

和导致耐药株产生,并不被推荐长期临床应用^[13]。利福昔明是目前美国 FDA 唯一批准的用于 HE 治疗的抗生素,其不良反应相对较少。左旋门冬氨酸鸟氨酸是目前临床常用的治疗 HE 的药物,通过促进肝脏鸟氨酸循环和谷氨酰胺合成减少氨的水平^[14]。由上可知,通腑泄浊理论被广泛应用于 HE 的防治,并且取得了一定的疗效,但 HE 的病症特点是本虚标实,纯实无虚的病症较少见,苦寒攻下容易挫伤机体正气,而且肝硬化失代偿期的患者往往由于门静脉高压-痔丛静脉曲张,中药汤剂辅助灌肠甚至诱发出血。

HE 的病理改变之一是炎症反应,炎症因子使血脑屏障遭到破坏,进一步导致星形胶质细胞的水肿^[15]。国内一项关于中西医结合治疗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关慢加急性肝衰竭(acute on chronic liver failure, ACLF)合并 HE 的多中心、随机、对照研究发现,凉血解毒化瘀方(赤芍、栀子、白花蛇舌草、茵陈、茜草、丹参等)或益气解毒化瘀方(黄芪、太子参、炒白术、炙附子、稀莪草、虎杖等)联合西医综合治疗可显著降低 HBV-ACLF 合并 HE 患者的 8 周病死率,提高 8 周生存率,延长生存时间^[16]。现代研究证实,茜草、稀莪草有抗炎及免疫抑制作用^[17,18],茵陈、大黄等具有保肝、养肝、护肝,促进肝细胞再生,改善肝脏的微循环,促进蛋白质的合成,改善肾功能,酸化肠道的作用,可抑制了肠道细菌的生长,减少氮质血症及内毒素血症的发生^[19]。杨华升等^[20]观察加减地黄饮子治疗乙肝肝硬化 HE 热毒炽盛、痰热蒙窍及痰浊蒙窍型的疗效,发现地黄饮子加减具有改善肝功能,降低血氨,改善患者神经精神症状的作用,与常规西医治疗比较具有明显的优势。实验研究^[21]也表明地黄饮子能降低脑组织中乙酰胆碱酯酶活性,提高学习记忆能力,对脑缺血再灌注损伤具有修复的功能,能抗氧化和自由基、减轻细胞凋亡、保护神经元等作用。

3 中成药在 HE 中的合理应用

安宫牛黄丸、至宝丹和紫雪丹合称凉开“三宝”,均具有清热解毒,开窍醒神的作用。吴瑭指出“安宫牛黄丸最凉,紫雪次之,至宝又次之”。安宫牛黄丸长于清热解毒适用于邪热偏盛而身热较重者;紫雪丹长于息风止痉,适用于热动肝风而痉挛抽搐者;至宝丹长于芳香开窍,辟秽化浊,适用于痰浊偏盛而昏迷较重者^[22]。有研究发现对比乳果糖,中药清开灵颗粒在治疗亚临床 HE 中可明显缩短数字连接试验时间^[23]。张裕林^[24]的研究发现,甘露消毒丹联合常规西医治疗可进一步改善肝功能,缩短神志恢复时间。

王明刚等^[25]研究发现,六味醒神颗粒在改善轻微型 HE 患者精神神经功能障碍方面与乳果糖疗效相当。

扶正化瘀片(胶囊)、复方鳖甲软肝片、安络化纤丸等因其扶正补虚、活血化瘀等功效,具有抗肝纤维化或肝硬化的作用,可改善肝功能,修复免疫功能,降低门脉压,对肝硬化 HE 的预防可能会有一定的价值^[1]。因此,充分发挥中医药优势,将解毒、开窍及护肝相结合,可望提高防治 HE 临床疗效。

4 其他疗法治疗 HE 的探索

中医传统制剂“丸、散、丹、膏、汤、酒”,制作工艺相对粗糙,无法得到推广及与国际接轨,剂型改革为中医药事业的发展做出突出贡献,而中成药注射液是中医与国际接轨的一项突破。目前醒脑静、清开灵、复方麝香注射液等被广泛运用于治疗多种原因引起的意识障碍疾患。多项临床研究均表明常规治疗基础上联合醒脑静可以进一步降低血氨、 β -内啡肽水平及血清炎症因子水平,明显改善患者认知功能^[26-28]。一项关于醒脑静治疗 HE 的荟萃分析^[29]显示,醒脑静治疗 HE 的获益比值比为 4.427 (95% CI: 2.955-6.634),提示醒脑静可以改善 HE 患者的预后。

研究表明,针灸对应激状态下神经-内分泌-免疫网络具有良好的调节作用,针灸可通过刺激穴位,达到疏通经络、理气、调神的作用,进而影响神经内分泌免疫系统中的神经递质和激素的释放,提高机体抗应激损伤的能力。HE 发病机制中的神经递质假说认为,假性神经递质被脑细胞摄取取代了突出中的正常递质导致神经传导发生障碍。针刺劳宫、人中、百会、涌泉等穴位,具有醒脑开窍的作用,但针灸改善 HE 预后的研究相对较少,其疗效有待于未来的前瞻随机对照研究证实。

5 问题与展望

HE 作为一种复杂的神经精神疾病,与肝功能障碍有关,是肝硬化患者常见的临床并发症,也是 Child-Turcotte-Pugh 评分的重要组成部分,其发病机制至今尚未完全阐明。传统的去除诱因、脱氨、营养支持、人工肝及肝移植取得的治疗效果,值得肯定,但都有其局限性,探索新的预防及治疗方法有其现实意义。中医药治疗 HE 方式方法多样,包括中药汤剂保留灌肠、口服汤剂扶正祛邪、开窍醒神、中成药注射液及针灸、腹膜透析等。较西医治疗方法而言,临证加减更为个体化。中医“开窍醒神”理论在促进 HE 患者神志恢复中有较好作用,但需辨清证候寒热,施以温开法或凉开。另外,神昏患者可予以针灸治疗。“扶正补虚,活血化瘀”等措施,可抗肝纤维化/肝硬化、改善肝功能、

降低门静脉高压等,对于 HE 的二级预防有一定的价值。中西医结合治疗 HE 的作用中的值得肯定,但仍存在诸多问题:(1)缺乏中医药或中西医结合治疗 HE 的大样本随机对照研究;(2)关于 HE 的辨证分型尚未取得专家共识;(3)中医药存在用药标准不规范、药理机制不清、禁忌症及毒副反应不明确等等。

参 考 文 献

- [1] 徐小元,丁惠国,李文刚,等.肝硬化肝性脑病诊疗指南[J].临床肝胆病杂志,2018,34(10):2076-2089.
- [2] 赵敏,叶丹宁.中西医结合疗法救治肝硬化合并肝性脑病的临床观察[J].中西医结合研究,2017,9(1):6-8.
- [3] 万兆娟,彭海风.乳果糖联合食醋灌肠预防消化道出血后肝性脑病的疗效及对神经功能的影响[J].中国疗养医学,2018,27(6):644-646.
- [4] 陈晨,李京涛,刘永刚,等.常占杰运用涤肠泻毒法治肝性脑病经验[J].四川中医,2019,37(8):6-8.
- [5] 朱小区,吴春明,陶玉.清腑灌肠方保留灌肠对肝性脑病患者 LPS、TNF- α 和 IL-6 的影响[J].中国中医急症,2014,23(3):389-390.
- [6] 杨文聪,苏惠霞.星萎承气汤治疗肝性脑病 31 例[J].现代中医药,2017,37(2):19-21.
- [7] 赵敏,叶丹宁.中西医结合疗法救治肝硬化合并肝性脑病的临床观察[J].中西医结合研究,2017,9(1):6-8.
- [8] 孙春田,孙奕纯,苏惠霞.小承气汤保留灌肠防治 TIPS 术后并发肝性脑病的护理观察[J].中国实用医药,2015,10(9):214-216.
- [9] 武超,曹红燕,孙明瑜.大黄酸在肝病中的应用研究[J].辽宁中医杂志,2015,42(12):2382-2387.
- [10] 陈丽萍,邓彩梅,林丽燕,等.对肝性脑病患者食醋保留灌肠液最佳浓度及配制方法的临床研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2017,38(3):347-349.
- [11] Szabo G, Bala S, Petrasek J, et al. Gut-liver axis and sensing microbes[J]. Dig Dis, 2010, 28(6): 737-744.
- [12] 陈蛟,张映林,刘作金.肝肠轴相关机制研究进展[J].现代医药卫生,2014,30(22):3405-3408.
- [13] 谢渭芬,陈岳群.临床肝脏病学[M].北京:人民卫生出版社,2012:277-285.
- [14] 朱琼香,李小丹.左旋门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病临床疗效观察[J].肝脏,2015,20(3):238-241.
- [15] Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. [J]. J Hepatol, 2010, 54(4): 640-649.
- [16] 宫嫚,周超,张宁,等.中西医结合治疗 HBV 相关慢加急性肝衰竭合并肝性脑病的效果分析[J].临床肝胆病杂志,2018,34(4):795-800.
- [17] 李慧,包永睿,王帅,等.中药茜草抗氧化、抗炎、抗肿瘤不同药用部位精准研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2019,21(3):401-407.
- [18] 吕萍,陈永祥,张振巍,等.豨莶草药效学概述[J].河南中医,2018,38(7):1118-1121.
- [19] 孙建光.加味茵陈蒿汤保留灌肠对慢性重症肝炎患者内毒素和血氨的影响[J].四川中医,2013,31(1):75-77.
- [20] 杨华升,李晶滢,李秀惠,等.加减地黄饮子治疗乙型肝炎肝硬化肝性脑病 36 例[J].环球中医药,2013,6(3):210-212.
- [21] 谢宁,刘艳丽,宋琳,等.地黄饮子的实验研究进展[J].中华中医药学刊,2015,33(12):2823-2825.
- [22] 张晨曦,贡联兵.肝性脑病中成药的合理应用[J].人民军医,2018,61(1):84-85.
- [23] 刘龙民,王灵台,陈建杰,等.清开颗粒对亚临床肝性脑病患者智力测试与诱发电位的影响[J].中成药,2006,28(3):372-375.
- [24] 张裕林.甘露消毒丹配合西药治疗肝性脑病 25 例疗效观察[J].河南中医,2012,32(2):168-170.
- [25] 王明刚,王娜,毛德文,等.六味醒神颗粒治疗轻中型肝性脑病临床研究[J].河南中医,2016,36(12):2112-2114.
- [26] 易文轶,刘正金,韦玲.醒脑静联合纳洛酮对肝性脑病患者认知功能的改善效果及其对血清炎症因子水平的影响[J].海南医学,2018,29(5):616-620.
- [27] 申友平.纳洛酮联合醒脑静对肝性脑病患者的治疗效果[J].吉林医学,2018,39(5):825-826.
- [28] 吴波.门冬氨酸鸟氨酸、醒脑静联合乳果糖治疗肝性脑病的疗效[J].实用临床医学,2016,17(5):21-22.
- [29] 周瑜,代艳梅. Meta 分析醒脑静治疗肝性脑病的效果[J].中外医学研究,2018,16(5):26-29.

(收稿:2019-08-07 在线:2020-04-09)

责任编辑:李焕荣

英文责编:张晶晶