

## · 专家经验 ·

## 杨大国教授正肝方在慢性肝病治疗中的应用

陈文林<sup>1,2</sup> 吴其恺<sup>2</sup> 冉云<sup>3</sup> 杨大国<sup>2</sup>

杨大国教授是深圳市名中医,湖北中医药大学教授,博士研究生导师,深圳市名老中医学术经验继承指导老师。杨教授长期从事肝病中西医结合科研、教学和临床工作。正肝方是杨大国教授经 40 余年潜心研究及临床验证的、根据慢性肝炎发生、发展、转变的基本规律而创建的治疗慢性肝炎的经验方。其临床应用范围广泛,杨教授多用此方加减治疗肝纤维化、肝硬化、肝癌前病变等具有正虚邪恋体征的相关病症,临床疗效满意。该方充分体现了杨教授采用整体观念、辨证与辨病相结合治疗慢性肝炎的学术思想,兹论述如下。

1 理论依据 慢性肝炎病机复杂,病程较长。杨教授通过长期临床观察认为慢性肝炎的病因、病机多因外感湿热邪毒内侵,或母毒内传,导致脏腑功能失调,气血化生不足,从而造成机体正气亏损,痰瘀内停。随着病情进一步的发展,最终导致虚实转化、虚实夹杂的病候演变。杨教授基于《内经》“正气存内,邪不可干”、“邪之所凑,其气必虚”的理论创立了具有益气健脾、清热解毒、活血祛瘀、滋阴软坚的正肝方。邓欣等<sup>[1]</sup>通过实验研究发现,正肝方具有抗黄曲霉毒素 B1 (Aflatoxin B1, AFB1) 导致的肝损伤,保护肝功能的作用。杨大国等<sup>[2,3]</sup>研究显示,正肝方对 AFB1 诱发的肝癌前病变具有一定的预防作用,可减轻肝细胞异常增生。邓欣等<sup>[4]</sup>对其正肝方及拆方进行研究显示,正肝方及其拆方可抑制 Bel 7402 细胞的增殖及其端粒酶活性,其机制主要通过方中活血软坚及益气养阴类药物的作用实现,进一步证实正肝方具有抑癌及抗癌的功效。杨大国等<sup>[5,6]</sup>研究表明,正肝方能有效降低肝硬化伴高甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)血症患者血清 AFP 水平,并具有抗肝损伤、抗肝纤维化作用,可提高患者细胞免疫功能<sup>[6]</sup>。正肝方通过祛邪和补正两大立方原则,使其祛邪不伤正,补益不留

邪,从而邪去正安,机体阴阳、气血、脏腑功能调和。

2 组方方义 正肝方基本组成为:黄芪、丹参、炙鳖甲、川芎、女贞子、枸杞子、半枝莲、白花蛇舌草等,方中以川芎、丹参活血化瘀,炙鳖甲软坚散结,共为君药;生黄芪、女贞子、枸杞子补虚扶正,使活血而无伤正之忧,共为臣药;半枝莲、白花蛇舌草清热解毒,祛除毒邪,去除病因,共为佐药。全方共奏活血软坚、益气养阴、清热解毒之功。

## 3 临床应用

## 3.1 肝纤维化

张某,男,37 岁。2012 年 6 月 25 日初诊。患者有乙肝病史 10 余年,平素无明显症状,因乏力,肝区不适 3 月余就诊。曾于 2009 年 4 月口服替比夫定抗病毒治疗,期间间断服用甘草甜素片,于 2012 年 5 月“双达标”即乙肝病毒 DNA 检测转阴,e 抗原发生血清学转换。在本院检查肝功能示 ALT:270 U/L,AST:180 U/L,ALB:45.7 g/L,GGT:59 U/L,乙肝 6 项示:HBsAg、HBeAb、HBcAb 阳性;HBV-DNA 定量 PCR 5.00E+2 IU/mL;肝纤维化 4 项检查示:透明质酸酶:202.4 ng/mL,Ⅲ型前胶原:157.0 ng/mL,Ⅳ型胶原:186.29 ng/mL,层粘连蛋白:162.05 ng/mL。腹部彩超示:肝内回声明显增粗,考虑肝纤维化,胆囊壁毛糙。初诊时证见:乏力,肝区不适,纳食差,小便黄。面色微黯,舌质暗红,苔薄黄,脉弦滑。证属肝郁脾虚,湿热互结,瘀血内阻;治以疏肝健脾,解毒化湿,祛瘀软坚。药用:葛根 30 g 柴胡 10 g 苍术 30 g 白术 30 g 川芎 10 g 桃仁 15 g 红花 10 g 丹参 30 g 黄芪 30 g 板蓝根 30 g 贯众 15 g 金银花 15 g 炙鳖甲 15 g 田基黄 30 g 藿香 10 g,每日 1 剂,开水煎服,分 3 次服。服上方 14 剂后,纳食尚可,肝区偶有刺痛,舌质淡暗,苔薄,脉弦涩。上方去葛根、柴胡、苍术、板蓝根、贯众、金银花,加荷叶 10 g 延胡索 15 g 白芍 15 g 肉桂 5 g;上方随症加减治疗 6 个月后复查肝功能及肝纤维化 4 项均正常。复查腹部彩超示:肝脏回声增粗。现精神、食欲正常,未见不适。继续门诊随诊,定期复查相关指标。

按:慢性肝炎、肝纤维化是肝硬化、肝癌的病理基础,其邪气正盛,治疗上以祛邪为先,方中桃仁、红花、

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.30873348)

作者单位:1.湖北中医药大学中医临床学院(武汉 430065);2.深圳市第三人民医院中西医结合肝病科(深圳 518112);3.深圳市龙岗区中医院肝病科(深圳 518172)

通讯作者:吴其恺, Tel:0755-61222333 转 3133, E-mail:szwqk@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.09.1141

丹参、川芎、鳖甲、延胡索等活血祛瘀、通络软坚；板蓝根、贯众、金银花、田基黄、葛根、荷叶清热利湿；藿香芳香化湿，佐少量肉桂温阳化气，防苦寒伤阳；柴胡、白芍、苍术、白术、黄芪疏肝健脾益气，则脏腑调和，气血调畅，正气方可御邪外出。全方解毒化湿，祛瘀软坚，益气疏肝健脾而获效。

### 3.2 肝硬化伴高 AFP 血症

熊某，男，44 岁。2011 年 8 月 25 日初诊。既往有乙肝病史 20 余年，曾因肝功能反复异常在当地医院住院治疗，诊断为肝硬化失代偿期，曾于 2005 年 6 月口服拉米夫定抗病毒治疗，近 6 个月使用胸腺肽、双环醇等治疗，病情反复不愈。2012 年 2 月在本院检查肝功能示 ALT: 20 U/L, AST: 50 U/L, ALB: 46 g/L, TBIL: 76.57  $\mu\text{mol/L}$ , DBIL: 37.48  $\mu\text{mol/L}$ , 乙肝 6 项示: HBsAg、HBeAg、HBcAb 阳性; HBV-DNA 定量 PCR:  $6.16\text{E}+3$  IU/mL; 肝纤维化 4 项示: 透明质酸: 1 230.79 ng/mL, III 型前胶原: 241.33 ng/mL, IV 型胶原: 151.79 ng/mL, 层粘连蛋白: 283.60 ng/mL, AFP 268.72  $\mu\text{g/L}$ 。腹部彩超示: 肝体积缩小, 其右斜径为 95 mm, 肝内回声增粗增强, 见 14 mm  $\times$  8 mm 强回声, 脾 169 mm  $\times$  58 mm, 考虑肝硬化, 胆囊炎性改变, 脾肿大。遂来求诊, 诊见肝区不适, 时有隐痛, 面色微黯, 乏力纳差, 睡眠不佳, 时耳鸣。舌质淡红、苔薄黄, 脉沉细。辨证为气血亏虚、湿热留恋、血瘀内阻, 治宜益气疏肝、健脾化湿、化瘀软坚, 予正肝方加减: 黄芪 50 g 茯苓 15 g 苍术 30 g 白术 30 g 汉防己 30 g 柴胡 10 g 白花蛇舌草 30 g 川芎 10 g 牛膝 30 g 鳖甲 30 g 三棱 10 g 莪术 10 g 丹参 30 g 豨莶草 30 g 半枝莲 15 g, 连服 14 剂, 自觉精神好转, 即去茯苓、柴胡、半枝莲、豨莶草, 加鹿虫 10 g 茜草 20 g 女贞子 30 g。服用 2 个月后, 精神面色好转, 肝区隐痛消失, 症状改善后与原方交替应用, 前后共治疗 6 月余, 2013 年 4 月复查乙肝三系 HBsAg、HBeAg、HBcAb 阳性, HBV-DNA 定量 PCR:  $<5.00\text{E}+2$  IU/mL; 肝功能正常; 肝纤维化 4 项示: 透明质酸酶: 765.47 ng/mL, III 型前胶原: 66.35 ng/mL, IV 型胶原: 62.44 ng/mL, 层粘连蛋白: 78.35 ng/mL; AFP: 47.43  $\mu\text{g/L}$ ; 腹部彩超示: 肝体积缩小, 其右斜径为 96 mm, 肝内回声增粗增强, 见 9 mm  $\times$  7 mm 强回声, 脾 133 mm  $\times$  64 mm, 考虑肝硬化, 胆囊炎性改变, 脾肿大。无明显自觉不适, 舌质暗红, 舌边有印, 脉沉涩, 工作后有疲劳感。仍以正肝方加减。门诊定期随访治疗。

按: 肝硬化伴高 AFP 血症往往是癌前兆, 是终

末期肝病的难治阶段。其病理性质往往是正虚邪恋、虚实夹杂。治疗上以补中为主, 兼以祛邪。方中大剂量黄芪配苍、白术、茯苓益气健脾, 女贞子、牛膝补益肝肾; 三棱、莪术、丹参、川芎、鳖甲、牛膝、鹿虫、茜草等活血祛瘀、软坚散结, 半枝莲、豨莶草、汉防己解毒利湿。全方益气健脾、滋补肝肾、解毒利湿、化瘀软坚而获效。

### 3.3 原发性胆汁性肝硬化

患者女, 60 岁, 2011 年 10 月 23 日初诊。主诉: 肝功能反复异常 6 年, 皮肤瘙痒伴目黄、身黄、小便黄 6 月余。既往病史: 2011 年 5 月因肝功能异常、皮肤瘙痒入院治疗, 病理诊断为原发性胆汁性肝硬化, III 期。2011 年 9 月查肝胆脾彩超图像可见: 肝包膜表面欠光滑, 肝内回声明显增粗, 脾厚: 47 mm, 脾长: 143 mm。提示弥漫性肝损害、脾肿大。期间曾口服熊去氧胆酸胶囊、双环醇片、泼尼松及中药等效果不佳。2011 年 12 月查肝功能示: ALT: 191 U/L, AST: 138 U/L, TBIL: 68.0  $\mu\text{mol/L}$ , DBIL: 41.31  $\mu\text{mol/L}$ , ALP: 470 U/L,  $\gamma$ -GT: 360 U/L, Anti-AMA-M2 (+), Anti-gp210 (+)。初诊时证见: 面淡黄, 巩膜黄染, 乏力, 腰酸, 口干, 手足心热, 皮肤瘙痒明显, 无恶心呕吐, 小便深黄, 大便正常, 舌质红略紫暗, 苔少, 脉细数。西医诊断: 原发性胆汁性肝硬化, III 期。中医诊断: (1) 皮肤瘙痒; (2) 黄疸。辨证: 肝肾阴虚, 湿热内蕴, 瘀血阻滞。治法: 滋补肝肾, 凉血止痒, 活血利湿。处方: 生地 15 g 枸杞子 15 g 女贞子 15 g 大黄 10 g 丹皮 30 g 赤芍 60 g 秦艽 15 g 乌梢蛇 10 g 丹参 30 g 炙鳖甲 30 g 汉防己 30 g 白茅根 30 g 茜草 30 g 茵陈 30 g。水煎, 每日 1 剂分两次服。另服泼尼松片 10 mg, 口服, 隔日 1 次。

二诊(2011 年 11 月 7 日), 身痒明显减轻, 手足心热减少, 面目黄染消失, 小便变清, 仍腰酸, 乏力, 舌质红略紫暗, 少苔, 脉弦细。原方加黄芪 30 g 续断 30 g 知母 10 g。以后以原方略有加减。服药 6 个月后, 复查肝功能示 ALT: 71 U/L, AST: 50 U/L, TBIL: 20.2  $\mu\text{mol/L}$ , DBIL: 7.6  $\mu\text{mol/L}$ , ALP: 215 U/L,  $\gamma$ -GT: 212 U/L。肝胆脾彩超图像示: 肝包膜表面欠光滑, 肝内回声明显增粗, 脾厚 42 mm, 脾长 128 mm。提示弥漫性肝损害、脾稍大。主诉: 无瘙痒, 面、巩膜黄染消失, 腰不酸, 无乏力, 如常人。仍用正肝方加减, 门诊治疗, 定期随访。

按: 杨教授认为, 患者身痒, 面目黄染, 口干, 腰酸, 舌质红而紫暗, 少苔, 脉细数。辨证当属肝肾阴虚, 热毒炽盛, 瘀血内阻, 可采用正肝方作为基本方加减。患者皮肤瘙痒, 为阴虚血热, 血虚生风所致。《诸病源候论》曰: “风瘙痒者, 是体虚受风, 风入腠理, 与血气相搏, 而

俱往来在于皮肤之间,邪气微,不能冲击为痛,故但瘙痒也”。故用丹皮、赤芍、秦艽、乌梢蛇、茜草等凉血祛风止痒为先;患者面黄、目黄、小便黄当属黄疸,为湿热邪毒炽盛,故用大黄、丹皮、赤芍、茜草、白茅根、茵陈解毒凉血利湿;乏力,口干,手足心热,腰酸,舌质红而紫色,少苔,脉细数,乃湿热日久,煎熬津液导致肝肾阴虚,瘀血阻滞所致,加用生地、丹皮、枸杞子、女贞子、大黄、茵陈、汉防己、白茅根、赤芍、炙鳖甲、茜草等养阴生津,清热利湿,活血化瘀;杨大国教授指出,患者皮肤瘙痒可能与胆汁酸刺激皮肤末梢神经有关,该患者  $\gamma$ -GT 及 ALP 等胆道酶升高明显,在使用中药时应重用赤芍,既可活血凉血治疗阴血不足导致的血瘀内阻,又可利胆通腑使邪有出路,黄疸随之减轻,胆道酶下降效果明显,而皮肤瘙痒也相应减轻。原发性胆汁性肝硬化是一种病因不明,以肝内胆小管非化脓性炎症为特征的慢性胆汁淤积性自身免疫性肝病。目前治疗上尚无特效药物,免疫功能失衡可能是发病的重要原因,采用肾上腺皮质激素泼尼松片 10 mg,隔日 1 次,并非取其抗炎、抗过敏等作用,而是补充其生理剂量,防其不良作用,从而达到调节机体免疫缺陷的作用。

## 参 考 文 献

- [1] 邓欣,杨大国,吴其恺,等. 正肝方对黄曲霉毒素 B1 诱发的肝癌前病变大鼠肝功能的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2008, 18 (6): 357-359.
- [2] 杨大国,邓欣,吴其恺,等. 正肝方影响大鼠癌前病变肝组织  $\gamma 2$  谷氨酰转移酶和谷胱甘肽 S2 转移酶  $2\pi$  阳性灶的对比研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2009, 17 (5): 281-284.
- [3] 杨大国,邓欣,吴其恺,等. 正肝方对大鼠癌前病变肝组织细胞周期蛋白 D1 及依赖性激酶 4 的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19 (3): 145-148.
- [4] 邓欣,杨大国,吴其恺,等. 正肝方及其拆方影响人肝癌细胞增殖及端粒酶活性的体外实验研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2005, 12(6): 338-340.
- [5] 杨大国,邓欣,李知玉,等. 中药正肝方治疗肝炎后肝硬化伴高甲胎蛋白血症疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2007, 15 (6): 351-353.
- [6] 杨大国,李知玉,邓欣,等. 正肝方治疗肝硬化伴高甲胎蛋白血症的近期疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25 (10): 931-933.

(收稿:2013-08-14 修回:2014-06-04)

## 2015 全国中西医结合皮肤性病学术年会征文通知

经中国中西医结合学会批准,中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会定于 2015 年 4 月 16—20 日在湖南长沙召开 2015 全国中西医结合皮肤性病学术年会。此次会议将发扬历年年会的优良传统,注重中西医结合治疗皮肤病的新方法及新的研究进展等方面的学术交流,内容密切联系临床,切合皮肤科医师的实际需求,会议将邀请知名专家做特邀演讲,阐述皮肤科相关领域的最新研究进展,拟参加会议者请在规定的时间内按要求投稿。

**投稿要求:**(1) 投稿内容:皮肤科各种基础研究论文、皮肤科临床诊断和治疗等方面的论文、典型与疑难病例等;(2) 投稿方式:中文全文和 400 字以内的中文摘要,请通过电子邮件投稿,E-mail: pfkxh@126.com。来稿请注明 2015 会议征文,截稿日期:2015 年 3 月 5 日。(3) 会议交流形式:特邀讲演、大会发言、分会发言、书面交流。

**联系方式:**上海市凤阳路 415 号,上海长征医院《中国真菌学杂志》编辑部,邮编:200003, E-mail: pfkxh@126.com, 联系人:朱和平, 021-81885501, 手机:13671816152