● 文献综述 ●

引用:刘水馨,刘琳,刘洁. 基于肝-肠-脑轴探讨承气汤联合针灸对肝性脑病的治疗作用[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(4): 181-183, 196.

基于肝-肠-脑轴探讨

承气汤联合针灸对肝性脑病的治疗作用

刘水馨¹, 刘琳², 刘洁²

(1. 天津中医药大学, 天津, 301617;

2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津, 300250)

[关键词] 肝性脑病; 肝-肠-脑轴; 承气汤; 针灸; 综述; 学术性

[中图分类号] R259.753 [文献标识码] A DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.04.061

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-体循环分流异常所致的, 以代谢紊乱为基础、轻重程度不同的神经精神异常综合征, 是严重肝病患者常见的并发症及病死原因之一^[1]。目前肝性脑病的发病机制被普遍认可的是氨中毒学说, 认为其发生是由于胃肠黏膜发生病变出现淤血水肿, 消化吸收功能紊乱导致饮食物不能正常排空以及细菌在肠道内大量繁殖, 使得肠道游离氨升高并直接进入血液, 血氨升高, 从而形成了肝性脑病^[2]。本病主要临床表现为人的性格行为发生异常, 出现扑翼样震颤、嗜睡、昏不识人等, 早期识别、及时治疗对于改善本病预后起着十分关键的作用。目前治疗主要以去除诱因、营养支持、个体化治疗、分级预防为原则, 临床常用乳果糖、拉克替醇、门冬氨酸-鸟氨酸、α-晶体利福昔明等降血氨类药物。近年来的研究发现中医药在改善肝性脑病患者便秘症状及神志状态上有着独特的优势, 2018 年《肝硬化肝性脑病诊疗指南》也首次肯定了中医药在 HE 的防治中发挥了重要的作用^[1]。

中医古籍对于该病虽无明确的记载, 但所记载的相关症状与目前肝性脑病临床表现较为相似, 如“神昏”“谵妄”“癫狂”“胁痛”等。《素问·藏气法时论》言:“肝病者, 两胁下痛引少腹……善恐, 如人将捕之”。《素问·刺热论》:“肝病热者……热争则狂言及惊, 胁满痛, 手足躁, 不得安卧。”指出其主要表现为胁痛及部分精神症状。《伤寒论》第 107 条载:“伤寒八九日, 下之, 胸满、烦惊、小便不利、谵语……柴胡加龙骨牡蛎汤主之”, 治疗主要以疏肝解郁、镇静安神为法^[3]。由此可知, 邪入少阳, 枢机不利, 胆热内郁, 胆火上炎, 则导致心神被扰, 继而出现神昏、癫狂、谵妄、甚至昏不知人的肝性脑病症状。根据疾病发展的不同阶段, 或可出

现烦躁谵语、大便不畅的痰热腑实证, 或可出现嗜睡狂躁间作、语无伦次、入夜尤甚的痰瘀互结证, 或可出现神志丧失、口唇干燥的气阴两竭证。由此可见, 肝性脑病作为消化系统疾病, 却不局限于该系统, 还受到神经系统的支配与调节, 二者相互作用, 不可分割, 其发病机制与肝、肠、脑密切相关, 形成了“肝-肠-脑轴”有机整体。三者相互作用, 相互制约, 在肝性脑病的形成过程中起到了重要作用。现将其中西医理论依据及应用研究综述如下。

1 肝-肠-脑轴的认识

1.1 肝与肠 唐宗海《血证论·脏腑病机论》载:“木之性主于疏泄, 食气入胃, 全赖肝木之气以疏泄之, 而水谷乃化; 设肝之清阳不升, 则不能疏泄水谷, 渗泄中满之证, 在所难免”^[4]。肝脏发挥正常的疏泄功能有赖于大肠的升清降浊, 若大肠传导功能失常, 浊气不降反升, 则影响肝的疏泄, 浊气上行入脑, 则会出现神昏、谵妄等肝病症状。相反, 若肝主疏泄功能失职, 亦影响大肠泌别清浊, 浊气上扰清窍, 同样会出现神志病变。《医学入门》载:“肝与大肠相通, 肝病宜疏通大肠”, 指出了肝与大肠之间的联系, 提供了肝病可从肠腑论治的思路。

现代医学指出, 肝脏与肠道具有相同的胚胎起源, 两者之间存在着解剖和功能上的联系^[5]。门静脉作为肝脏血液的主要来源之一, 大多数血供来自肠系膜上静脉及肠系膜下静脉, 而肠系膜上下静脉血管中均存在着肠道微生物及消化道的产物, 肠道黏膜的屏障作用和肝功能的解毒作用对于内环境的稳定就显得尤为关键, 这种解毒与防御功能一旦遭到破坏, 内环境便会失去稳态, 出现消化道及肝脏损伤^[6]。实验研究发现, 给酒精性肝病患者补充双歧杆菌和胚芽乳酸菌, 可以维持肠道屏障的完整性, 重建肠道微生物

基金项目:天津市教委科研计划项目(2017KJ158)

第一作者:刘水馨,女,2018 级硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗脾胃病

通讯作者:刘洁,女,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗脾胃病, E-mail:liujie1994@126.com

的平衡,防止肠道细菌移位和有害的炎症反应^[7]。运用乳酸杆菌、枯草芽孢杆菌和粪链球菌可以减少酒精性肝病患者肠道内毒素的含量,减少乙醇引起的肝损伤^[8]。可见肝肠之间亦通过肠道微生物群为媒介相互联系、相互影响。

1.2 肠与脑 《灵枢·经脉》云:“大肠手阳明之脉,起于大指次指之端……至目内眦,斜络于颧”,指出手阳明经脉上行至头面,通过督脉与头脑相连,经络上的联系也为肠与脑功能上的联系奠定了基础。《灵枢·本输》云:“大肠小肠,皆属于胃,是足阳明也”。《重订通俗伤寒论》曰:“胃之支脉,上络心脑,一有邪火壅闭,即堵其神明出入之窍,故昏不识人”。足阳明胃化生水谷精气,构成宗气的重要组成部分。《灵枢·口问》指出:“故邪之所在,皆为不足。上气不足,脑为之不满,耳为之苦鸣,头为之倾,目为之眩”。张锡纯《医学衷中参西录》中亦指出:“天上气,乃胸中大气由任脉而上注于脑之气也,设或大气有时辍其贯注,必即觉脑空、耳鸣、头倾、目眩”^[9]。可见手足阳明经脉一气相通,胃病则肠病,邪气郁闭,腑气不通,浊气上扰神明,则蒙蔽清窍,出现神志病变^[10]。

十九世纪时即有学者发现肠和大脑之间存在着双向调节作用。近年来,更是有实验研究认为肠道微生物会影响大脑的发育和反应途径,肠道微生物群或肠道接触特定细菌的变化还可以调节外周神经和中枢神经功能,最终会使大脑的功能也发生变化^[11]。“微生物群-肠-脑轴”的概念被提出后,有人认为存在一种胆碱能抗炎途径可通过迷走神经的纤维来抑制周围炎症和降低肠道通透性,因此也很可能调节微生物群的组成^[12]。还有研究发现胃肠道与大脑之间存在着多个通路,二者关系十分紧密,并且强调了精神因素对于功能性胃肠病及慢性炎症性肠病的重要影响^[13]。因此,可以认为大脑和肠道之间以肠道微生物群为媒介,彼此相互作用,相互影响。

综上所述,肝性脑病病位在肝、脑,但是究其病因,其发病与肠道功能紊乱及肠道微生物群失调存在着密不可分的关系。肝、肠、脑之间或存在着生理相关,病理相互影响的联系,中西医理论研究均提供了可靠的依据。因此,肝性脑病并非单一疾病,其发病与肝-肠-脑轴的失调密切相关,涉及消化及神经系统,治疗上也应围绕三者之间的联系展开,上下同治,荡涤肠腑以泻浊气,调畅气血以醒脑开窍,这也为从肠腑及大脑论治肝性脑病提供了思路,为运用通腑开窍法治疗肝性脑病奠定了理论基础。

2 针药联合治疗肝性脑病

2.1 通腑开窍法为治疗肝性脑病之重要治则 通腑法归属于中医治疗八法中的下法,仲景运用承气汤化裁治疗不同证型的阳明腑气不通之实证,目的在于荡涤肠腑,泻下通便,引邪气外出,以助正气抗邪,在中医药治疗脑病中起着举足轻重的作用^[14]。《素问·宝命全形论》曰:“土得木而达”。肝的疏泄功能正常,则脾胃能够升清降浊,清气上升,浊气下降,气机条达,腑气通畅,自然神机清灵。若腑气不通,浊气不降反升,必上扰神明,甚则蒙蔽清窍。《温病条辨·中焦》言:“邪闭心包,神昏舌短,内闭不通,饮不解渴

者,牛黄承气汤主之”^[15]。其所描述的是温邪上受,逆传心包,邪热煎熬津液为痰,痰热上蒙清窍,下灼肠液,形成上下皆实之证,治疗宜以牛黄承气汤通腑开窍。现代临床研究发现,大多数的肝性脑病患者发病前便秘居多,观其舌脉,多为舌苔厚腻、脉滑之象,成病多为腑气不通,脑窍被毒、痰、瘀、风等秽浊之气蒙蔽^[16]。《医林改错·癫狂梦醒汤》云:“癫狂……乃气血凝滞脑气”,强调了调畅气血的重要性。腑气不通,浊气上扰,脑之气血运行不畅,凝结于脑,从而使精神活动异常。因此,通腑法与开窍法并进,既可使浊气不能上扰清窍,又可调畅脑部气血,更好地发挥醒脑的作用。毛德文等^[17]认为肝性脑病的治疗主要在肠,通腑开窍法能有效保护肝脏,醒脑开窍。

2.2 承气汤对肝性脑病的治疗作用

2.2.1 古籍记载 承气汤出自于张仲景的《伤寒杂病论》,为荡涤肠腑之要方。《伤寒论》第212条载:“伤寒,若吐若下后,不解,不大便五六日……独语如见鬼状。若剧者,发则不识人,循衣摸床,惕而不安,微喘直视,脉弦者生,涩者死;微者,但发热谵语者,大承气汤主之。”《证治准绳·癫狂痲总论》载:“狂者病之发时猖狂刚暴,如伤寒阳明大实发狂”。《古今医统》载:“大承气汤治疗癫狂热壅,大便秘结。”上述内容都论述了承气汤治疗与肝性脑病相关的神志疾病,为此类方剂治疗肝性脑病提供了依据。

2.2.2 作用机制 从药物组成上看,承气汤主药大黄具有泻火攻积、解毒止血、活血化瘀之效。临床药理研究表明,大黄能直接作用于肠壁,抑制钠从肠壁转运至细胞,肠腔因水分增多而扩张,进而促进肠道的蠕动,达到通下攻积的作用^[18]亦有。研究发现,大黄不仅能有效减轻肝细胞的变性与坏死,降低血氨,还能通过免疫调节功能减少抗体及免疫复合物的形成,达到保护肝细胞的作用^[19-20]。此外大黄在配合治疗阳明腑气不通、浊气上扰神明出现的神昏等症时,酒洗使用有清除上焦邪热的作用^[21]。然大黄性味苦寒,泻热攻积之力虽强,软坚之力相对较弱,故以性寒味咸的芒硝软坚散结、润燥通便,二者配伍使用,使火、热、痰、瘀之邪自下而出,浊毒之邪不得上扰神明^[2]。芒硝主含含水硫酸钠,硫酸根离子在肠黏膜不易被吸收,在肠内存留便形成了高渗盐溶液,肠内的水分随之增加,对肠腔产生机械刺激,进而促进肠道蠕动。但硫酸钠属于盐类,对肠黏膜有一定的化学刺激作用,因此在机体无水、电解质平衡紊乱及肠道无器质性病变时,使用芒硝能起到软坚散结、推陈致新的作用^[22]。厚朴、枳实行气散结,以治痞满,与大黄、芒硝合用,在积热较重时泻下行气并重,共奏峻下热结之功。偏燥者加甘草一味,既甘缓和中,又不影响阴气上承。

2.2.3 实验研究 现代实验研究也发现承气汤对于肝性脑病确实存在着一定的治疗作用。桃核承气汤去甘草颗粒剂低、中、高剂量均能不同程度地改善肝性脑病大鼠的神经反射情况,降低HE级别,降低实验室指标的指数以及改善病理结果,其中血氨浓度的显著降低可能对肝性脑病症状的改善起到决定性作用^[23];其作用机制在于桃核承气汤对肠道菌群有明显的回调作用,它能够通过改善肠道菌群的数

量及结肠定植抗力影响氨的吸收,从而达到缓解肝性脑病患者临床症状的目的^[24]。此外,承气汤的其他加减换方也被证明对于肝性脑病有一定的治疗效果。有研究发现,加味小承气汤保留灌肠的中西医结合治疗能显著降低肝性脑病患者血氨水平,改善临床症状^[25]。星萎承气汤通过灌肠给药也可使肝性脑病患者的意识及实验室指标得以改善^[2]。

2.3 针灸对肝性脑病的治疗作用 针灸疗法作为中医特色疗法能疏通气血、沟通脏腑经络,有效地发挥醒脑开窍的作用。

2.3.1 古籍记载 中医古籍中将神志疾病统称为“癫狂”,用来泛指神识及精神异常的病证。早在春秋战国时期,扁鹊便找到了治疗神志病的相关穴位,后经医家孙思邈整理,形成了记录于《千金翼方》与《千金要方》中的十三鬼穴,为后世发展沿用至今^[26]。《席弘赋》记载:“人中治癫功最高”。《针灸甲乙经》记载:“癫疾互引,水沟及龈交主之”,皆说明了水沟穴对于神志病的治疗作用。《千金要方》载:“邪病卧蜷瞎不自知,风府主之。”《铜人腧穴针灸图经》记载:“上星一穴,以三棱针,即宣泄诸阳热气,无令上冲头目。”《医学入门》中有关于神门穴治疗神志病的记载:“神门主惊悸、怔忡、呆痴等疾,及卒中鬼邪,恍惚振禁,小儿惊痫”。宋代王执中《针灸资生经》之“癫邪篇”“鬼邪篇”“癫狂篇”均引用了孙思邈十三鬼穴以治疗神志疾病^[26]。除此之外,《针灸大成》云:“梦魔不止,厉兑相谐于隐白。”《类经·图翼》中记载阳溪“主之狂言喜笑见鬼……厥逆头痛”,指出阳明经上的穴位有泻热通腑、调神通络的作用,对于邪热郁闭、腑气不通引起的肝性脑病症状具有一定的疗效^[27]。这些古医籍中的相关记载均为针刺相关穴位有效治疗神志疾病提供了依据,也为针灸疗法应用于肝性脑病的治疗奠定了理论基础。

2.3.2 现代研究 现代研究表明,针灸特定穴位能够对肝性脑病起到治疗作用。肝性脑病的发生与肝、肠、脑密切相关。脾为气血生化之源,胃为水谷气血之海,脾胃为气机调节的中枢,其中胃与大肠相表里,阳明脉为多气多血之脉,针刺手足阳明脉上的穴位能有效调理气血,对于气血瘀滞于脑及气血逆乱所致的神志错乱有较好的治疗效果^[27]。近年来,孙思邈的十三鬼穴被研究证实能够改善肝性脑病患者神经心理学测试结果,显著改善肝功能、降低血氨水平^[28]。针刺十三鬼穴可通过神经、内分泌、免疫多个系统对大脑皮层中兴奋和抑制过程起到双向调节的作用,并可平衡脑内神经突触间的各种递质,使患者应激性增强,促进肾上腺分泌,使精神症状得到改善^[29]。其中,十三鬼穴中的承浆穴为任脉与足阳明胃经的交会穴,隐白为脾经的井穴,曲池、合谷分别为手阳明大肠经的合穴与原穴,颊车穴为足阳明胃经在头部之要穴,针刺上述穴位可通腑泄热,使胃肠气机升降有度,促进肠道蠕动,使氨的吸收减少,排泄增多,进而降低了血液中氨的浓度,改善肝性脑病患者的精神症状^[30]。足厥阴肝经与督脉会与巅顶,督脉循行入脑,因此,针刺十三鬼穴中的水沟、上星也能对肝性脑病的神志状况起到有效的治疗作用。此外,实验研究通过观察慢性应激

状态下大鼠海马神经元及脑源性神经影响因子的形态,发现针灸可改善应激状态对中枢神经元的损害,并对脑源性神经营养因子有良性调节作用^[31]。

3 小 结

随着“肝-肠-脑轴”理论的提出,肠道功能及肠道微生物群在肝性脑病的发生发展中发挥的作用越来越引起广泛重视。承气汤为荡涤肠腑之代表方剂,研究证实该方对肝性脑病有较好的治疗效果,并对肝脏存在着一定的保护作用。针灸对于疏通脑部气血、醒脑开窍有着较好的治疗效果,能有效降低血氨浓度,改善肝性脑病患者的精神状况。因此,基于“肝-肠-脑轴”理论的基础上运用承气汤或针灸疗法及二者的联合运用均能较好地发挥通腑开窍的作用,可有效缓解肝性脑病患者症状,同时保护肝功能,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 徐小元,段钟平. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志,2018,26(10):721-729.
- [2] 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.
- [3] 龙艺方. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗轻微型肝性脑病的临床研究[D]. 南宁:广西中医药大学,2018:12-13.
- [4] 唐宗海. 血证论[M]. 魏武英,李佺,编校. 北京:人民卫生出版社,2005:5.
- [5] MIYAKE Y, YAMAMOTO K. Role of gut microbiota in liver diseases[J]. Hepatol Res,2012,43(2):139-146.
- [6] 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,2014,3(2):3405-3406.
- [7] KIRPICH LA, SOLOVIEVA NV, LEIKHTER SN, et al. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study[J]. Alcohol,2008,42(8):675-682.
- [8] HAN SH, SUK KT, KIM DJ, et al. Effects of probiotics in the treatment of alcoholic hepatitis: randomized-controlled multicenter study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2015,27(11):1300-1306.
- [9] 张锡纯. 重订医学衷中参西录(下册)[M]. 柳西河,重订. 北京:人民卫生出版社,2006:555.
- [10] 马艳茜,孙琳,梁琦,等. 基于《伤寒论》阳明探讨脑肠相关与中医通下的关系[J]. 中华中医药杂志,2017,32(6):2405-2406.
- [11] 杨帆,张伦,朱佳妮,等. 肠道微生物和肠-脑轴在肥胖发展中的作用[J]. 中国食物与营养,2019,25(5):57-61.
- [12] BONAZ B, BAZIN T, PELLISSIER S. The vagus nerve at the interface of the micro-biota-gut-brain axis[J]. Front Neurosci,2018(12):49.
- [13] LABANSKI A, LANGHORST J, ENGLER H, et al. Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: a transdisciplinary challenge[J]. Psychoneuroendocrinology,2019(12):104501.
- [14] 黄峰,刘凤莉. 化痰通腑法治疗肝性脑病探讨[J]. 陕西中医,2009,30(12):1634.
- [15] 吴鞠通. 温病条辨[M]. 北京:人民卫生出版社,1973:67-70.
- [16] 周大桥. 中医通腑开窍法治疗肝性脑病[J]. 北京中医药,2008,27(11):91-93.