

非酒精性脂肪肝病的中西医治疗

黄兰蔚 周康年

(上海市宝山中心医院 上海 201900)

关键词:非酒精性脂肪肝病;中西医治疗;综述

中图分类号:R 575.5

文献标识码:A

文献编号:1671-4040(2007)04-0088-03

美国一项大型健康调查表明,有 30%的成人肥胖,其中有 75%的肥胖者患有脂肪肝^[1];日本有报道儿童中患病率为 2.6%,而在肥胖儿童中高达 53%^[2];中国上海肝病研究中心 2004 年统计数据表明,上海地区脂肪肝发生率较 5 年前增加了 50 倍,且渐趋低龄化,脂肪肝患病率达 17.3%,其检出率位居各大医院健康体检项目中的第一位,60%~90%的肥胖患者肝细胞脂肪变性。脂肪肝已影响到各个年龄及种族,可能是最普遍的肝病^[3]。现将其中医、西医、中西医结合治疗综述如下:

1 基本定义

脂肪肝是指肝脂含量超过肝脏湿重的 5%~10%,它并非临床上的一个独立性疾病,而是多种疾病和原因引起的肝内脂质(主要为甘油三酯)蓄积过多的一种病理状态,也是多种肝脏疾病发展中的常见病理过程。非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 是一种无过量饮酒史、饮酒折合乙醇量小于 140 g/周 (女性 < 70g/周) (有建议饮用乙醇量女性 <20g/d, 男性 <30g/d), 以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床病理综合征^[4]。NAFLD 进一步肝纤维化的发生率约高达 25%, 1.5%~8.0%患者可进展为肝硬化^[5]。疾病谱随病程的进展表现不一,包括单纯脂肪肝、脂肪性肝炎 (NASH)、脂肪性肝纤维化和肝硬化。诊断标准:其易患因素有肥胖、2 型糖尿病、高脂血症等;除病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养等可导致脂肪肝的特定疾病;除原发疾病临床表现外,可有乏力、消化不良、肝区隐痛、肝脾肿大等非特异性征象;可有体重超重 / 内脏性肥胖、空腹血糖增高、血脂紊乱、高血压等代谢综合征相关表现;血清转氨酶和 γ -GT 水平可有轻至中度增高 (小于 5 倍正常值上限), 通常以丙氨酸转氨酶 (ALT) 增高为主 (但血清转氨酶和纤维化标记物不能准确反映肝内坏死性炎症和纤维化的有无及程度^[6]); 组织学或影像依据。

2 机制研究

2.1 西医发病机制 西医认为 NAFLD 发病机制复杂,至今尚缺乏完满解释其所有临床现象的理想学说,胰岛素抵抗 (IR) 是其主要危险因素^[7],遗传易感性与多元代谢紊乱相互作用参与其发病,其它还涉及极低密度脂蛋白 (VLDL) 合成受损,外周脂肪、脂质萎缩、脂肪异位、肝成脂性改变,脂肪激素和脂肪细胞因子,游离脂肪酸 (FFA)、线粒体功能障碍,能量稳态改变,氧应激与脂质过氧化损伤,肠道菌群紊乱、内毒素血症与库普弗细胞活化等^[8]。

2.2 中医病因病机 中医古籍中无“脂肪肝”之名,结合其病因、病机及临床表现属于中医“痰浊”、“胁痛”、“积聚”、“湿阻”等范畴。病因多责之于七情郁结、饮食内伤、酒食失节^[9]。病机方面,目前主要认为是肝郁脾虚、气滞湿阻、痰浊瘀血互结,导致肝脏脉络痹阻,胆汁排泄失畅而形成脂肪肝^[10]。司晓晨等^[11]认为脂肪肝的发生除了与痰、湿、瘀、毒有关外,还与机体气血亏虚、肝肾阴虚、水不涵木有关。

3 NAFLD 的治疗

3.1 非药物方法

3.1.1 一般措施 NAFLD 患者是否需戒酒至今尚无定论,如果患者存在进展性肝纤维化则应戒酒。此外,需权衡利弊决定是否停用胺碘酮等可致脂肪性肝炎的药物,并尽可能减少接触有机溶剂。

3.1.2 锻炼和节食 对于超重或肥胖患者此为目前治疗 NAFLD/NASH 的基础措施^[12]。对于 BMI 不高的内脏性肥胖患者,节食和锻炼即使未能减重,亦可通过减少体脂含量和改变体脂构成等途径改善 IR 和代谢紊乱,高强度锻炼改善代谢效果更明显。节食和运动均可降低任何年龄患者的血清转氨酶等生化指标,增加胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗^[13]。但每周体重下降 >1.6kg 可致肝组织学恶化。

3.1.3 肝移植 目前 NASH 病人发展为肝硬化或肝细胞癌的危险性呈增加趋势^[14],尽管肝移植是治疗终末期肝病唯一有效的手段,但并存的重度肥胖及糖尿病的严重并发症限制了其在终末期 NAFLD 患者中的应用。且 NASH 及隐源性肝硬化患者肝移植后 NASH 极易复发,Laurin^[15]等人追踪了 8 名因 NASH 行肝移植的患者,其中 6 人复发 NASH,复发者中的 3 人进展为肝纤维化。免疫抑制促进脂肪肝进展、糖皮质激素诱发糖尿病以及环孢素对线粒体的直接毒性作用等可能与术后 NASH 复发有关。

3.2 西医治疗 普通保肝药物具有减少肝细胞脂肪浸润、减轻炎症反应、促进肝细胞再生和减少结缔组织形成等作用。S-腺苷甲硫氨酸 (SAME): 通过质膜磷脂和蛋白质的甲基化影响其流动性和微黏性,通过转甲基化增加肝内谷胱甘肽 (GSH)、硫酸根及牛磺酸水平,对恶性营养不良、肝毒素等引起的 NAFLD 等有效。多价不饱和卵磷脂 (PUL): 为肝窦内皮和肝细胞膜稳定剂,可降低脂质过氧化,减少肝细胞脂变及其伴同的炎症和纤维化。但因富含亚油酸,对不能戒酒者应慎用。抗氧化剂:还原型 GSH、牛磺酸、胡萝卜素、维生素 A、维生素 E^[16]、含硒有机化合物 (ebselen) 及氨基类固醇衍化物 lazaroid 等,多项研究表明有可能减少氧应激损害及脂质过氧化诱致的肝纤维化,但有待证明其确切疗效^[17]。熊去氧胆酸 (UDCA): 有类似胆固醇树脂消胆胺的作用,可降低血脂,并可稳定肝细胞膜和抑制单核细胞产生细胞因子。

降血脂药对脂肪性肝病防治的利弊尚无定论。Basaranoglu^[18]等人的临床对照试验表明经过 4 周的降脂药物治疗, NASH 病人的 AST 水平明显降低。也有人认为,脂肪肝本身存在脂代谢紊乱,许多降血脂药可使血脂更集中于肝脏代谢,反而促使脂质储积加重并损害肝功能。所以目前不伴有高脂血症的脂肪肝主张无需应用降血脂药物治疗,而有高脂血症的脂肪肝仅在综合治疗的基础上慎用降血脂药物,并密切监测肝功能。

3.3 中医药治疗 近 20 年来,国内外学者对中草药抗脂肪肝的药理研究验证了一批治疗脂肪肝药物,如:泽泻、丹参、山楂、人参、何首乌、黄芩、姜黄、枸杞子、生姜、黄芪、大蒜、柴胡、大黄、绞股蓝等^[19,20]。药理研究发现这类药具有改善血

液循环、抗氧化、抗自由基等作用。丹参经实验研究发现对实验性动脉粥样硬化大鼠及家兔有降脂的作用,尤其是有降低三酰甘油的作用,其机制可能是促进了脂肪在肝中的氧化作用,从而降低了脂肪在肝中的含量^[21]。绿茶预防脂肪肝发生的机理在于绿茶可能防止烯醇及中性脂肪在肝脏的沉积^[22]。泽泻可抑制外源性甘油三酯、胆固醇的吸收,影响内源性胆固醇代谢及抑制甘油三酯肝内的合成,通过影响与胆固醇代谢有关的酶及抑制肝内甘油三酯合成等作用而抗脂肪肝^[23]。山楂核醇提取物三萜酸和熊果酸均能抑制大鼠高脂血症的 TC(LDL+VLDL)水平升高和 HDL-C/TC、HDL2-C/TC 比值下降,并能使高胆固醇血症大鼠血清 LCAT 的活性提高^[23]。大黄的提取物大黄多糖可使蛋黄及高脂饲料诱导的高脂血症小鼠血清和肝脏总胆固醇、甘油三酯明显降低^[24]。

中医治疗脂肪肝,应根据病因病机、临床症状、舌苔脉象辨证论治。1992 年中国中医药学会肝病委员会制定了脂肪肝辨证分型标准,将其分为湿热中阻、肝郁脾虚、肝肾阴虚和瘀血阻络 4 型。但不同学者各有其论。苗凌娜^[25]分 5 型:湿热内蕴型予以清热利湿,方用三仁汤加减;肝胃不和型予以疏肝和胃,方用柴胡疏肝散加味;脾虚湿困型予以健脾除湿,方用四君子汤合平胃散;瘀血阻络型予以活血化瘀通络,方用膈下逐瘀汤加减;肝肾阴虚型予以滋补肝肾,方用杞菊地黄丸加味。王伯祥^[26]将脂肪肝分为 4 型:肝郁气滞型予以疏肝理气,柴胡疏肝散加减;气血瘀阻型治以疏肝理气、活血止痛,膈下逐瘀汤加减;痰浊内阻型予以疏肝理气、化痰散结,四逆散合导痰汤加减;正虚瘀结型予以大补气血、活血化瘀,八珍汤合化积丸加减。金群^[27]分为 5 型:肝气郁结型予柴胡疏肝散加减;痰湿困阻型予平胃散加减;湿热内蕴型予加味柴胡汤;瘀血阻络型予复元活血汤加减;阴虚肝郁型予滋水清肝饮加减。曹建春^[28]分为 3 型:痰浊中阻型予燥湿化痰祛浊,二陈汤合三子养亲汤加减;脾气虚弱型予益气健脾化痰,参苓白术散加减;气滞血瘀型予理气活血、化瘀通络,血府逐瘀汤加减。

3.4 中西医结合治疗 多项研究表明中西医结合治疗可明显增加疗效。张敏芳^[29]等以祛脂汤(丹参、山楂、何首乌、决明子、泽泻、郁金、苍术、桔梗)配藻酸双酯钠治疗脂肪肝 35 例,并设对照组 23 例(服维生素 C 片、维生素 E、藻酸双酯钠片),结果治疗组临床治愈 11 例,显效 15 例,有效 6 例,无效 3 例,总有效率为 91.4%;对照组临床治愈 4 例,显效 6 例,有效 7 例,无效 6 例,总有效率为 73.9%;差异有非常显著性意义($P<0.01$)。卢卫强^[30]采用中西医结合方法治疗脂肪肝患者,对照组 30 例(口服益肝灵、凯西莱、维生素 E),治愈 14 例、有效 2 例、无效 14 例,总有效率 53.33%;治疗组 39 例在对照组治疗的基础上同服中药(制首乌、泽泻、夏枯草、平地木、虎杖根、石见穿),并随证加减,治愈 14 例、有效 19 例、无效 6 例,总有效率 84.6%;治疗组明显优于对照组($P<0.01$)。林雄^[31]选对照组 38 人[服肌苷片、三磷酸腺苷二钠、维生素 C、护肝片(葵花牌),停用降脂药],总有效率为 63%;治疗组 46 人加服清脂复肝汤(白术、泽泻、茵陈、丹参、山楂、黄芪、薏苡仁、柴胡、郁金、虎杖、黄精、枸杞子)随证加减,3 个月为 1 个疗程,总有效率为 91%;治疗组明显优于对照组($P<0.05$)。

综上所述,因 NAFLD 发病机制复杂、临床表现多样,西医治疗虽方法多但尚缺乏规范性的、完全有效的治疗方法,而中医药治疗脂肪肝具有疗效稳定持久、多靶点、无副作用、价廉等优势,特别是中西医联合治疗疗效明显,有很好的推广前景。

参考文献

[1]Flegal KM,Carroll MD ,Ogden CL,et al.Prevalence and trends in obesity among US adults,1999-2000 [J].JAMA ,2002,288:1 723~1 727

[2]Tominaga K, Kurata JH, Chen YK,et al.Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship toobesity.An epidemiological ultrasonographic survey[J].Dig Dis Sci,1995,40:2 002~2 009

[3]Falck-Ytter Y,Younossi ZM, Marchesini G,et al.Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes [J].Semin Liver Dis,2001,21: 17~26

[4]中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊断标准[J].中华肝脏病杂志,2003,11(2): 71

[5]曾民德.脂肪肝[J].中华消化杂志,1999,19(2): 120~122

[6]Noguchi H,Tazawa Y,Nishinomiya F,et al.The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity[J].Acta Paediatr Jpn,1995,37: 621~625

[7]Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC,et al.NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome[J].Hepatology,2002,35: 373~379

[8]Day CP, James OF. Steatohepatitis:a tale of two "hits" [J].Gastroenterology,1998,114: 842~845

[9]许钰波.护肝降脂胶囊治疗脂肪肝 300 例[J].中医研究,1998,11(5): 16

[10]张天录,刘改莲,吴斌.加味四逆散治疗脂肪肝 17 例疗效观察[J].内蒙古中医药,1996,15(2): 7

[11]司晓晨,陈文培,卑其斯.益肾降脂片治疗脂肪肝 34 例疗效分析[J].江苏中医,1996,17(7): 8~9

[12]American Gastroenterological Association.Medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease [J].Gastroenterology,2002,123: 1 702~1 704

[13]Cox KL, Burke V, Morton AR,et al.Independentand additive effects of energy restriction and exercise on glucose and insulin concentrations in sedentary overweight men [J].Am J Clin Nutr,2004,80: 308~316

[14]Matteoni CA,Younossi ZM, Gramlich T.Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity [J].Gastroenterology,1999,116: 1 413~1 419

[15]Kim WR, Poterucha JJ, Porayko MK,et al.Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation [J].Transplantation,1996,62: 1 802~1 805

[16]Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study[J].J Pediatr,2000,136: 734~738

[17]Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K,et al.Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study [J].Aliment Pharmacol Ther,2001,15: 1 667~1 672

[18]Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis [J].J Hepatol,1999,31: 384

[19]罗国钧,罗海瑛.脂肪肝的诊治思路及临床研究进展[J].山西中医,1999,15(4): 51~53

[20]黄文兴.大蒜及提取物的抗动脉粥样硬化效应[J].中草药,1987,18(5): 37

[21]李富.中西医结合治疗高脂血症脂肪肝疗效观察[J].实用中西医结合杂志,1994,13(2): 62

[22]胡同杰.绿茶预防大鼠脂肪肝的效果[J].第二军医大学学报,1995,16(3): 261

[23]李俊,冯骏.单味中草药降血压、降血脂双重药理作用研究概述[J].时珍国医国药,1997,8(1): 69

[24]钟毛英,曹长恩,刘德洪.大黄廑虫丸的药理研究与应用进展[J].中医药信息,1998,15(2): 10

[25]苗凌娜.中医对脂肪肝的认识与辨证[J].中国现代实用医学杂志,2005,4(8): 80

[26]王伯祥.中医肝胆病学[M].北京:中国医药科技出版社,1993.435

[27]金群.中医分型辨治脂肪肝 76 例[J].江苏中医,1997,18(8): 10

带状疱疹后遗神经痛的研究进展

陈美珍 张少波

(浙江省丽水市人民医院 丽水 323000)

关键词:带状疱疹;神经痛;综述

中图分类号:R 752.12

文献标识码:A

文献编号:1671-4040(2007)04-0090-02

带状疱疹后遗神经痛(PHN)是带状疱疹最常见的并发症,好发于老年人,因疼痛剧烈,持续时间长,严重影响人们正常工作和生活,而带状疱疹经抗病毒及相应治疗可较快消退,故本文将着重介绍近年来带状疱疹后遗神经痛的病因、发病机制及病理研究进展。

1 PHN 的概况

目前关于它的定义仍无统一的意见。一种定义是急性带状疱疹临床治愈后持续疼痛超过 1 个月者^[1-3],而 Rowbotham 等命名系指带状疱疹皮损消退后,其受累皮肤出现疼痛或持续性疼痛达 3 个月以上。其发病率相当高,不考虑年龄因素,带状疱疹后 1 个月 PHN 的发病率为 19.2%,3 个月为 7.2%,1 年为 3.4%^[4]。比嘉和夫等报道日本每年约有 50 万人患带状疱疹,其中约有 5 万人遗留带状疱疹后遗神经痛^[5]。

2 PHN 发病相关因素

2.1 年龄 PHN 发生率随年龄增加而增加。一项研究报告示 62% 的 50 岁以上的带状疱疹患者发生 PHN,其中 20% 疼痛持续时间超过 6 个月^[6]。利物浦有回顾性人口调查资料表明:近 1/4 的老年人患过带状疱疹,其中 15% 的患者发展成为 PHN。而机体细胞免疫功能下降是导致 PHN 发生率随年龄增加而增长的主要原因,特别是肿瘤患者、免疫缺陷者以及心理压力大的病人。

2.2 发病部位 PHN 的发生和带状疱疹的发病部位也密切相关^[7]。Bow shee 研究发现 PHN 发生率在眼部带状疱疹患者中较高^[8]。

2.3 免疫遗传 PHN 的发生存在着免疫遗传因素。Ozawa 研究显示 PHN 与人类白细胞抗 (HLA)- I 抗原 (HLA-33 和 B-44) 正相关,且这两种抗原的基因存在高度的连锁。

2.4 心理因素 社会心理因素也影响着 PHN 的发生。PHN 患者大多有焦虑及其相关症状,有回顾性调查显示患其他疾病伴有心理障碍的人在带状疱疹病毒感染时,PHN 发生率要比不伴心理障碍的人高得多。

2.5 其他 除以上因素外,罹患 PHN 的其他危险因素为带状疱疹发作时疼痛的程度、皮损数量、周围神经痛的轻重、持续时间、精神状态与性别。

3 PHN 的病因及发病机理

水痘原发感染后水痘-带状疱疹病毒(VZV)隐藏在感觉神经节中,终身潜伏。在各种诱因的刺激下,病毒复活,生长繁殖,从神经节沿着相应的感觉神经纤维移行到皮肤而产生带状疱疹。VZV 活化导致脊根神经节的炎症及传入神经阻滞,这些改变导致中枢神经系统疼痛信号传递神经元的活动异常性增多,引起相应区域的疼痛。

3.1 与周围神经病变有关 病毒引起损伤后,周围神经元自 [28]曹建春.辨证治疗脂肪肝 60 例疗效观察[J].浙江中西医结合杂志,2002,12(8):490
[29]张敏芳,李会云,王珊.祛脂汤配藻酸双酯钠治疗脂肪肝 35 例[J].陕西中医,2002,23(10):903

发放电阈值降低,对刺激呈超常的反应,轴突末端再长出轴突支芽,也使周围神经元易于自发放电。由于周围神经干的炎症损伤,激活的巨噬细胞产生的细胞因子 TNF2 α 能诱导初级传入伤害感受器异位活动,是患者疼痛和痛觉过敏潜在原因^[9]。

最近一项研究显示:在 PHN 患者疼痛部位的皮肤表皮和真皮上层,皮神经分布密度降低,这与温度感觉功能的丧失有重要的关系,并与异常性疼痛的严重程度呈负相关。这项研究结果支持这样一个假说:皮肤的传入神经在 PHN 的疼痛发生中起作用^[10]。

3.2 中枢神经损害 Rowbotham 观察到急性带状疱疹后遗神经痛患者的神经系统受到水痘-带状疱疹病毒广泛而严重的损害,不仅有后根神经节的脱水,wallerim 退变,明显的囊性变和神经节细胞数量显著降低,尤其是有髓鞘的粗神经纤维轴减少及胶原化,后跟神经节内也可以发现慢性炎性细胞浸润现象,而急性带状疱疹患者无明显这类变化,从而否定 PHN 是单纯的急性带状疱疹疼痛时间延长。

3.2.1 因伤害感受器变性而使中枢突触再生 正是在这种病理变化导致初级传入神经纤维损伤后,幸存的初级传入神经纤维与脊髓疼痛信号传递神经元形成新的连接-中枢突触再生^[10],这些新的连接和背角投射神经元的活动过度,无髓初级传入中枢末梢的变性造成后角内突触再生,导致 A β 类机械感受纤维和后根神经元间错误的方向连接,从而使伤害感受器不能正常输入。

3.2.2 伤害感受器功能亢进使中枢致敏 动物模型实验显示中枢 C2 纤维末梢释放神经肽如 P 物质和兴奋性氨基酸,它们作用于 N-甲基-D-天门冬氨酸盐 (NMDA) 受体上,使中枢致敏。当中枢致敏时,A β 2 机械感受器具有激活中枢疼痛信号神经元的功能^[11]。

3.3 精神因素 带状疱疹并发症中有许多精神症状出现,有些症状一直伴随 PHN 病人。临床资料表明:带状疱疹病人 25% 有失眠,20% 有精神痛苦(无助和沮丧),而老年人伴失眠者更多。精神症状是否与中枢神经病变有关,有待于进一步研究。但精神治疗在 PHN 治疗中起着重要的作用已被证实。

4 PHN 的临床特征

PHN 患者异常痛觉包括自发性、持续性灼痛或持续性深部疼痛、跳痛,自发性刀割样痛或阵发性灼痛,异常性疼痛和痛觉过敏以及难以忍受的瘙痒。以上痛觉伴有自主不稳定性,可因物理、精神紧张而加重疼痛程度,反之可因松弛而使疼痛缓解。某些 PHN 患者的疼痛强度与感觉缺失呈非常显著的负相关,还有的患者感觉缺失部位的周围有一过渡区 (transition zone),即受累皮肤与邻近的正常皮肤间,无害刺激能引起难忍的疼痛并广泛辐射。Bonezzi 等对 158 例 PHN 患 [30]卢卫强.中西医结合治疗脂肪肝 39 例[J].实用中医药杂志,2002,18(1):32
[31]林雄.中西医结合治疗脂肪肝 46 例临床观察[J].现代中西医结合杂志,2005,14(1):29

(收稿日期:2006-10-25)