

“肝臭”的中医嗅诊辨证理论源流及客观化研究现状

李佳辉¹ 荣文雅² 程爽¹ 袁卓雅¹ 梁子晗¹ 马瑞雪¹ 崔延飞³ 王睿林³

(1. 河南中医药大学, 郑州 450000; 2. 南方医科大学中医药学院, 广州 510405; 3. 解放军总医院第五医学中心
中医肝病科, 北京 100039)

【摘要】对肝臭的中医理论进行溯源, 总结和整理肝臭成分的现代研究成果, 探讨中医肝臭嗅诊辨证与现代医学肝臭物质基础之间的关联。将肝臭中医嗅诊理论与肝臭成分的现代医学客观化研究成果相结合, 旨在阐释中医肝臭嗅诊辨证及其客观化在肝病诊疗中的应用价值, 为临床肝病中西医结合诊疗提供参考。

【关键词】肝臭; 嗅诊; 中西医结合; 肝病; 挥发性有机物

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.10.024

“肝臭”(feto hepaticus)作为肝衰竭阶段特征性的临床症候, 是因肝脏不能将含硫氨基酸等中间代谢产物清除而进入血液中, 通过肺部呼出体外而产生的特殊气味^[1]。基于“司外揣内”的诊法原理对“肝臭”进行嗅诊辨证是中医诊断学的基本内容之一。但凭借个人嗅觉进行气味辨证, 主观性较强, 难以量化, 而现代的呼出气收集技术、代谢组学检测技术使“肝臭”中医嗅诊辨证的客观化研究成为可能, 是实现肝病中西医结合诊疗的有效途径。

1 中医对“肝臭”的表述

古代中医典籍没有对“肝臭”进行明确定义, 但不乏相关描述。《黄帝内经·素问》已有对肝病产生相关气味的描述:“东方青色, 入通于肝……其臭臊”, 即肝病气味可以感知为“臭臊”。《难经》云:“肝臭臊……五脏各有臭, 而皆心主之故。”对“肝臭”进行了具体脏腑辨证的区分。对“肝臭”的嗅诊辨证历代都有所发展, 元代朱震亨《丹溪手镜》云:“妨于食(肝伤脾), 病至先闻腥臊臭”;《景岳全书》载“肝脾阳明之火……臭烂之证”;《马培之医案》载:“肝病……痰腥肢冷”;《吴鞠通医案》曰:“痰有臭味, 即系肝着成痼”;清·叶其蓁《女科指掌》载:“肝劳支满妨于食,

时觉喉间有臭腥”;清·叶天士《临证指南医案》曰:“内应乎肝……口气皆臭。”都是对肝病不同病理情况下出现的肝臭及其辨证的具体描述。在现代中医肝病的临床诊疗过程中, 同样利用中医嗅诊收集的气味诊察资料对肝衰竭进行辨证论治。《中医诊断学》指出:“气味酸臭腐秽者, 多属实热; 气味不重, 或微有腥臭者, 多属虚寒”, 可以认为是对“肝臭”的寒热虚实辨证, 为肝衰竭的中医诊疗提供依据。

2 肝臭客观物质组成的研究

通过呼出气体中的挥发性有机物(VOCs)诊断疾病越来越受关注。PAULING等^[2]在1971年率先发表了呼出气测试的研究成果。20世纪90年代, TANGERMAN等^[3]确定了二甲基硫化物是肝臭的主要来源。之后兴起的代谢组学集成功能概念, 可以较好地与中医理论进行对接互释^[4]。呼出气代谢组学技术具有良好的物质发现潜力, 灵敏度高, 已用于筛选多种疾病相关的呼出气标志物。通过呼出气代谢组学对肝臭进行客观化研究, 发现肝臭中挥发性硫化物是蛋氨酸代谢过程中的重要产物^[5]; 蛋氨酸在相关肠道菌群的作用下进行转硫化, 最终产生内源性含硫化合物^[6], 提示了肝臭的形成可能与肠道菌群相关。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81673806); 中国医药教育协会2020重大科学攻关问题和医药技术难题(2020KTY001)

作者简介:李佳辉, 男, 24岁, 硕士研究生。研究方向: 肝病的中西医诊断与治疗。

通信作者:王睿林, E-mail: wr17905@163.com

引用格式:李佳辉, 荣文雅, 程爽, 等. “肝臭”的中医嗅诊辨证理论源流及客观化研究现状[J]. 北京中医药, 2022, 41(10):

2.1 肝臭的臊味与氨类物质建立关联

氨气 (NH_3) 是一种无色有刺激性气味的物质, 其味道类似“尿骚味”。WAKABAYASHI 等^[7]通过测定呼出气中的 NH_3 浓度来早期诊断可能发生肝昏迷的患者, 当患者血氨 $>90 \mu\text{mol/L}$ 时, 呼出气中的 NH_3 就会增加。“肝臭”“臊”味与血氨代谢及肝性脑病的关联角度为治疗肝性脑病的疗效提供了参考, 现代研究也发现通过下法可改善肠道菌群从而减轻肝性脑病^[8], 而增加排便次数能够减轻“肝臭”的气味^[9]。

2.2 肝臭的腥味与二甲基硫醚 (CH_3SCH_3) 有关

在自然界中, 二甲基硫醚常由蛋白质的分解产生, 是海鲜腥味的来源之一。肝功能受损会增加含硫化合物的水平^[10]。中医将“肝臭”的腥味归为“肺”, 提倡肝病从肺论治。但目前通过“肝臭”腥味来进行处方用药的临床实践以及机制研究较少, 需要进一步深入研究来提供思路。

2.3 肝臭的腐味与甲基硫醇 (CH_3SH) 有关

甲基硫醇具有烂白菜或臭鸡蛋的气味, 即腐味。游离甲基硫醇 (MT) 是唯一存在于呼出气样品中的 MT 形式^[11]。肝功能受损患者的呼出气中甲基硫醇水平升高, 而中医将其对应的“腐”味归因于肾病, MT 水平可能与中医肾系统有关, 目前临床应用及研究较少, 需要更加深入的研究。

2.4 肝臭的香味与柠檬烯 ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}$) 有关

柠檬烯有类似柠檬的香味。人体中的柠檬烯来源于饮食, 肝损伤患者的细胞色素氧化酶 P450 (CYP 酶) 活性降低, 导致柠檬烯在脂肪组织中累积, 增加其在体内的留存时间, 在呼出气中的水平升高^[12]。“肝臭”的“香”味与脏腑的“脾”对应, 临床通过中医嗅“香”味进行辨证论治的临床记载较少, 通过对呼出气中柠檬烯的分析为丰富“肝臭”中医嗅诊“香”味辨证提供了可能。

肝臭分为“臊”“焦”“香”“腥”“腐”5 种气味, 混合起来人类嗅觉无法分辨, 目前的研究可以证实呼出气的腥味、腐味、臊味、香味都有相应的物质基础, 通过呼出气代谢组学区分其种类、各成分比例加以呈现, 为肝臭的中医脏腑辨证提供客观支持, 能够为临床治疗侧重点提供依据。

3 肝臭中医嗅诊辨证及其客观化在肝病诊疗中的应用

肝衰竭进展迅速、病情危重, 及早找到特异

性诊断及预后判断的相关指标至关重要。肝衰竭“肝臭”呼出气组成包括多种化合物, 不同的化合物共同组成“肝臭”味, 通过分析化合物的组成和含量, 及其与肠道菌群代谢物、血浆代谢物的关联程度, 可以为中医治疗肝衰竭的侧重点提供客观依据, 为提高临床疗效提供支撑。

3.1 肝臭客观化对临床诊断的作用

通过肝臭嗅诊辨证可判断病证的寒热虚实, 为治疗和预后分析提供依据, 对肝臭呼出气的客观研究与此目的一致, 研究发现肝硬化轻症患者硫化氢、柠檬烯明显升高^[13]; 通过比较呼出气中羰基硫化物、二硫化碳和异戊二烯的水平可区分慢性肝病患者和正常人群^[14]; 肝硬化患者呼出气中二甲基硫醚、丙酮、2-丁酮和 2-戊酮含量升高, 吡啶和二甲基硒含量降低, 敏感性和特异性分别为 100% 和 70%^[15]; 通过分析呼出气中柠檬烯成分, 可区分肝硬化患者及健康人群区分, 区分肝硬化轻症及重症^[16]; 肝移植后患者的柠檬烯水平在术后几天会逐渐下降^[17]; 呼出气图谱 (BPs) 可区分肝硬化的不同严重程度, 敏感性和特异性分别为 87.5% 和 64.7%^[18]。此类研究充分证实了肝臭在肝病诊断中的客观价值, 也证实了肝臭中医嗅诊辨证客观化研究的价值。

3.2 肝臭客观化对预后判断的作用

研究发现, 电子鼻可以精确识别有住院风险和死亡风险的肝硬化患者。景婧等^[19]发现与终末期肝病模型评分 (MELD) 和血清钠与终末期肝病模型联合评分 (MELD-Na) 相比, 呼出气冷凝物 (EBC) 相关代谢物特征模型可以更好地预测慢加急性肝衰竭 (ACLF) 患者的不良预后。王仲霞等^[20]发现通过十二烷醇 (1-dodecanol) 生物标志物, 可预测乙肝失代偿期肝硬化进展为慢性肝衰竭的风险。此类研究是肝臭中医嗅诊辨证的延伸和细化, 进一步研究需要将中医嗅诊辨证的诊断和预后判断与呼出气客观化研究进行深入地对接互证, 为临床用药和机制分析提供参考。

4 讨论

肝臭作为一种特殊口气, 是最显著的肝功能不全症状之一, 而西医目前对肝病诊断过于依赖有创性检查, 局限性较大, 传统中医依靠人鼻嗅诊, 难免主观, 故肝臭的研究需要客观化, 现代呼出气物质检测及其代谢组学特征分析成为传统中医嗅诊的延伸。在肝病的诊断、监测和预后判

断中具有一定的优势。通过肝臭呼出气的深入研究,有利于中医嗅诊辨证的客观化,挖掘肝臭对肝病诊断的贡献。

目前研究较多的化合物包括氨、二甲基硫醚、甲基硫醇和柠檬烯,根据人类嗅诊感知的气味性质,可归类为“臊”“腥”“腐”“香”味,这些研究可将中医嗅诊与脏腑对应的内容进行客观表述,发现潜在的脏腑、器官间相互作用,从而为更好地指导中西医结合辨证论治提供客观支持,也是今后深入研究的方向。肝臭客观化只部分阐释了中医嗅诊辨证内容,今后还需进一步细化,以期更好地发挥肝臭中医嗅诊辨证的临床诊疗价值。

参考文献

- [1] DE VINCENTIS A, VESPASIANI-GENTILUCCI U, SABATINI A, et al. Exhaled breath analysis in hepatology: State-of-the-art and perspectives[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(30): 4043–4050.
- [2] PAULING L, ROBINSON AB, TERANISHI R, et al. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1971, 68(10): 2374–2376.
- [3] TANGERMAN A, MEUWESE-ARENDS MT, VAN TONGEREN JH. A new sensitive assay for measuring volatile sulphur compounds in human breath by Tenax trapping and gas chromatography and its application in liver cirrhosis[J]. *Clin Chim Acta*, 1983, 130(1): 103–110.
- [4] 席乐迎, 任献青. 基于代谢组学的中医证型研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(25): 2847–2850.
- [5] WANG SY, WANG WJ, LIU JQ, et al. Methionine restriction delays senescence and suppresses the senescence-associated secretory phenotype in the kidney through endogenous hydrogen sulfide[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(14): 1573–1587.
- [6] JEON JS, OH JJ, KWAK HC, et al. Age-related changes in sulfur amino acid metabolism in male C57BL/6 Mice[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2018, 26(2): 167–174.
- [7] WAKABAYASHI H, KUWABARA Y, MURATA H, et al. Measurement of the expiratory ammonia concentration and its clinical significance[J]. *Metab Brain Dis*, 1997, 12(2): 161–169.
- [8] 李瑞生, 李晓娟, 王仲霞, 等. 桃核承气汤对肝性脑病大鼠肠道菌群的影响分析[J]. *实验动物科学*, 2016, 33(4): 63–66.
- [9] 邓勤智, 夏邦恩, 王世和, 等. 土茯苓组方在乙型肝炎病毒慢加急性肝衰竭中的应用及疗效分析[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(3): 739–742.
- [10] TANGERMAN A, WINKEL EG. Intra-and extra-oral halitosis: finding of a new form of extra-oral blood-borne halitosis caused by dimethyl sulphide[J]. *J Clin Periodontol*, 2007, 34(9): 748–755.
- [11] LI Z, SHU J, ZHANG P, et al. Real-time ultrasensitive VUV-PIMS detection of representative endogenous volatile markers in cancers[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16(3): 477–487.
- [12] TANAKA H, ESAKI N, SODA K. Properties of L-methionine gamma-lyase from *Pseudomonas ovalis*[J]. *Biochemistry*, 1977, 16(1): 100–106.
- [13] FRIEDMAN MI, PRETI G, DEEMS RO, et al. Limonene in expired lung air of patients with liver disease[J]. *Dig Dis Sci*, 1994, 39(8): 1672–1676.
- [14] SEHNERT SS, JIANG L, BURDICK JF, et al. Breath biomarkers for detection of human liver diseases: preliminary study[J]. *Biomarkers*, 2002, 7(2): 174–187.
- [15] VAN DEN VELDE S, NEVENS F, VAN HEE P, et al. GC-MS analysis of breath odor compounds in liver patients[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2008, 875(2): 344–348.
- [16] MORISCO F, APREA E, LEMBO V, et al. Rapid "breath-print" of liver cirrhosis by proton transfer reaction time-of-flight mass spectrometry. A pilot study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e59658.
- [17] FERNÁNDEZ DEL RÍO R, O'HARA ME, HOLT A, et al. Volatile biomarkers in breath associated with liver cirrhosis – comparisons of pre- and post-liver transplant breath samples[J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(9): 1243–1250.
- [18] DE VINCENTIS A, PENNAZZA G, SANTONICO M, et al. Breath-print analysis by e-nose for classifying and monitoring chronic liver disease: a proof-of-concept study[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25337.
- [19] JING J, SANG XX, YOU SL, et al. Metabolomic profiles of breath odor compounds for prognostic prediction in patients with acute-on-chronic liver failure: A pilot study[J]. *Hepatol Res*, 2021, 51(4): 490–502.
- [20] 王仲霞, 桑秀秀, 余思邈, 等. 乙型肝炎失代偿期肝硬化及慢性肝衰竭患者的呼出气代谢组学差异性分析[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(10): 2032–2040.

Study on TCM olfactory diagnosis and syndrome differentiation of fetor hepaticus and its objectification

LI Jia-hui, RONG Wen-ya, CHENG Shuang, YUAN Zhuo-ya, LIANG Zi-han, MA Rui-xue, CUI Yan-fei, WANG Rui-lin

(收稿日期: 2022-05-11)