

● 学术探讨 ●

桂枝茯苓丸开玄通络化瘀拮抗肝脏微循环障碍防治 肝纤维化理论探析*

李雪萍¹, 刘伟伟¹, 姚欢², 陈甜甜³, 陈佳逸⁴, 龚圆渊^{1, Δ}

(1. 成都中医药大学基础医学院, 四川 成都 611137; 2. 成都中医药大学临床医学院, 四川 成都 610075;
3. 成都市第二人民医院皮肤病医院, 四川 成都 610031; 4. 成都第一骨科医院内科, 四川 成都 610031)

摘要: 肝脏微循环障碍是肝纤维化关键病机之一, 细胞外基质过度沉积及肝窦毛细血管化为肝纤维化主要病理改变。中医学中肝具有气血并调的生理功能, “体阴用阳”的生理特性, 以“肝玄府-肝络脉”为结构基础。中医学“肝玄府闭郁-肝络脉阻滞”致气滞血瘀为癥积, 与西医学肝窦内皮细胞失窗孔致肝窦毛细血管化, 从而障碍肝脏微循环, 终致肝纤维化的病机认识内涵一致。活血祛湿、缓消癥块的桂枝茯苓丸可缓解“玄府闭郁-络脉阻滞”以防治肝纤维化。

关键词: 桂枝茯苓丸; 开玄通络化瘀; 肝纤维化; 肝脏微循环障碍

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 81904179), 四川省自然科学基金青年科学基金项目 (编号: 2023NSFSC1831), 成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划 (编号: QNXZ2020001)。作者简介: 李雪萍, 讲师, 博士, 主要研究方向: 玄府学说与络病的理论与应用基础研究。Δ 通讯作者: 龚圆渊, 讲师, 硕士, 主要研究方向: 中医药防治阿尔兹海默症的理论及应用基础研究。

通, 易于溃散。”针钩法可使脓管得通, 开窍发泄, 迫毒外出; 拔法可助局部脓毒外提, 脱腐定痛^[10]; 而热葱汤淋于局部皮肤不仅可以促进该处气血流通, 肌肉不死, 脓毒易于溃散, 还可以防止开泄过度而被风邪侵犯, 三者协用, 使得外窍有孔, 内窍亦通, 毒邪随脓从肌理皮腠间脱出, 开户逐贼, 不致内陷。

1.5 脏腑九窍与托法之体用关系 《外科正宗·痈疽原委论第一》论述到: “五脏不和则六腑不通, 六腑不通则九窍疲癯, 九窍疲癯则留结为痈。盖痈疽必出于脏腑乖变, 开窍不得宣通而发也。”故五脏、六腑、九窍、联系紧密, 三者形成完整的关系链, 且以通为用, 凡一处闭塞不用, 则气血不通, 壅结于肌表可生痈疽, 而痈疽发生之后, 也会使脏腑失和, 窍道不通。如脏腑之气升降失常, 可导致便秘, 而便秘反过来也会阻滞气机运行而致脓出不畅, 托举不效甚则邪毒郁滞反而攻内, 二者互成因果。知道成病原委后的治疗便可正本清源, 标本同治, 获得良好效果。如寒凝冷痛则以温热散之, 湿聚重痛者以渗泄导之, 先使脏腑气机通调、表里相续、窍道通畅, 而后用托举法, 才不致使闭门留寇, 邪毒壅盛。另外, 脏腑之体气机通调, 才能顺畅化生气血, 托法之用才有根基。

2 小结

《外科正宗》凝集了陈实功中医外科学思想的精华, 我们总结其记载的内托法中所蕴含的“开户逐贼”思想可为同道临证提供临床诊疗思路。托法运

用的前提是脾胃相调, 正气充足, 托前注意脏腑机体的气机顺调, 窍道通畅, 托后注意肿疡局部的拔毒排脓, 气血流通, 通彻内外, 整个诊疗过程非常注重以通为用, 滞者行之, 结者开之, 内外皆畅才能给邪以出路, 最终达到开户逐贼的目的。

参考文献

- [1] 沃立科, 楼丽华. 《外科正宗》诊治述要 [J]. 浙江中医杂志, 2016, 51 (06): 408-409.
- [2] 陈红风主编. 中医外科学. 第5版 [M]. 北京: 中国中医药出版社. 2021, 31.
- [3] 王缙, 刘珊, 戴铭, 等. 外治祛邪视域下的消、托法理论内涵与应用 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37 (02): 764-767.
- [4] 常晓丹, 石志强, 荣宝山, 等. 宋代及以前中医外科托法演变与组方评述 [J]. 西部中医药, 2022, 35 (03): 68-71.
- [5] 罗明碧, 朱宝华, 陈明岭. 《外科正宗》“消补”之法探微 [J]. 中医药通报, 2022, 21 (03): 30-32.
- [6] 李正欢, 张晓云. 《外科正宗》的论治特色 [J]. 现代中医药, 2018, 38 (01): 69-72.
- [7] 张电冲. 中医“窍”理论研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [8] 韩秀丽. 官窍理论在现代耳鼻喉咽喉临床的运用 [J]. 环球中医药, 2021, 14 (11): 2033-2036.
- [9] 朱晨. 浅谈陈实功《外科正宗》外治法 [J]. 中医临床研究, 2015, 7 (02): 46-48.
- [10] 刘淑珍, 王纯, 武亦阁, 等. 陈实功《外科正宗》之针法探析 [J]. 中医文献杂志, 2019, 37 (05): 14-18.

(收稿日期 2023-01-11)

中图分类号: R 575.2 文献标志码: A 文章编号: 1000-3649 (2023) 09-0029-06

Guizhi Fuling Wan Improve Hepatic Microcirculation by Opening Xuanfu and Unblocking Collaterals to Prevent and Treat Hepatic Fibrosis/LI Xueping¹, LIU Weiwei¹, YAO Huan², et al// (1. School of Basic Medicine Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan 611137, China; 2. College of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan 610075, China)

Abstract: In western medicine (WM), hepatic microcirculation disorder is one of the key pathogenesis of hepatic fibrosis, which mainly pathologically featured as excessive deposition of extracellular matrix and hepatic sinusoidal capillarization. In Traditional Chinese medicine (TCM), liver, with *xuanfu* and collaterals as one of the structural bases, functions to regulate qi and blood and has the physiological characteristics of ‘yin in form but yang in function’. If *xuanfu* and collaterals of liver were stagnated and blocked, the movement of qi and circulation of blood would be disturbed to cause accumulation even concretions, which is consistent with the WM in understanding the pathogenesis of hepatic fibrosis. In WM, liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) lose fenestrae and undergo capillarization to disturb hepatic microcirculation and eventually lead to hepatic fibrosis. *Guizhi Fuling Wan*, acting to promote blood circulation, dispel dampness and resolve masses, could open *xuanfu*, unblock collaterals and dissolve stasis to prevent and treat hepatic fibrosis.

Keywords: *Guizhi Fuling Pill*; Open *xuanfu*, Unblock collaterals and dissolve stasis; Hepatic fibrosis; Hepatic microcirculation disorder

肝纤维化是各种慢性肝损害的重要病理转归, 研究显示早期及时的干预可阻断其向肝硬化、肝癌等终末期肝病发展, 甚至可良性逆转。但肝纤维化病理机制复杂, 针对单一靶标研发的化学药物或生物药物难以取得良效。而中药复方具有整体性、多组分和多靶点等特点, 对病理机制复杂的疾病, 可整体调节多个环节, 通过多靶点产生协同效应, 从而取得良效。根据肝纤维化病理变化及临床表现, 多归属于中医学“积聚”“胁痛”“黄疸”“癥积”“肝积”等病证范畴。其病机为湿热疫毒入侵, 正气亏虚, 气虚血瘀, 络脉瘀阻, 终致湿毒瘀互结, 入肝滞络。桂枝茯苓丸具有“活血祛湿, 缓消癥块”之功效, 与肝纤维化呈“方证对应”, 且符合“异病同治”的辨证论治原则。随着“玄府学说”“络病理论”的发展与丰富, 及相应生物学基础的研究, 笔者团队就管见所及提出中医学“肝玄府-肝络”及“肝玄府闭郁-肝络脉瘀滞”为肝纤维化生理病理基础之一, 这与西医学肝纤维化“肝窦内皮细胞-肝窦”及“肝脏微循环障碍”的生理病理基础内涵相一致; 并基于上述认识从开玄通络化瘀新识桂枝茯苓丸防治肝纤维化的作用。

1 中医学“肝玄府-肝络”与西医学“肝窦内皮细胞-肝窦”内涵一致

1.1 “肝玄府-肝络”生理病理

1.1.1 玄府是遍布人体、网络全身、沟通内外的孔道状微观结构 玄府一词首见于《素问·水热论》: “所谓玄府者, 汗空也”, 指出玄府即汗孔。金元时期著名医家刘完素在《素问玄机原病式》中提出玄微府, 将玄府泛化为无物不有的微观结构, 是无物不有的气机升降出入的门户: “玄府者, 无物不有, 人之脏腑、皮毛、肌肉、筋膜、骨髓、爪牙, 至于世之万物, 尽皆有之, 乃气升降出入运行之道路门户也。”清代·周学海在《形色外诊简摩·舌质舌苔

辨》中指出: “刘河间极论玄府之功用, 谓眼耳鼻舌身意, 皆借玄府以成其功用者也。上言舌体隐蓝, 为浊血满布于细络, 细络即玄府也……”表明其认为玄府为细络。后世学者继承与发扬玄府学说, 进一步充实完善玄府相关理论。著名中医眼科学家陈达夫教授将其独创的眼科六经辨证与玄府理论巧妙结合以论治多种疑难眼病, 且对玄府理论内涵作了重要发挥与补充, 认为“玄府就是洞, 肉眼看不见的极小的洞”^[1]。受其师陈达夫教授启发, 王明杰教授提出: 玄府当属中医学经络系统中细小的孙络的进一步分化, 是迄今为止中医学有关人体结构层次中最为细小的单位^[2], 王明杰首倡将玄府分为广义和狭义, 最终定义其为一种遍布人体、网络全身、沟通内外的孔道状微观结构。其学生提出“玄府为络脉之门户”^[3]之见解。杨辰华等^[4]提出“五脏六腑皆有玄府”。综上, 玄府是无物不有的微观结构, 是遍布全身五官九窍、脏腑内外的一种微观孔窍与微小通道^[5,6]。

1.1.2 络脉实现经脉气血面性弥散, 构成机体功能活动的内环境 吴以岭院士总结络脉及络病理论形成发展历经了《黄帝内经》《伤寒杂病论》及《临证指南医案》3个里程碑。络脉理论肇始于《黄帝内经》经络学说, 首次明确提出“经络”, 并指出其包括“经脉”和“络脉”。络脉以经脉为纪, 支横别出, 由大到小逐层细分出来, 纵横交错, 网络全身。络脉干线^[7]称为“大络”, 是经脉气血营养体内外脏腑组织的重要通道。除大络以外, 络脉系统^[7]构成尚有“横络、丝络、孙络”和“系络、缠络、孙络”之识, 如金代·窦汉卿·《针经指南》: “络一十有五, 有横络三百余, 有丝络一万八千, 有孙络不知其纪。”清代·喻嘉言·《医门法律·络脉论》: “十二经生十二络, 十二络生一百八十系络, 系络分支为一百八十缠络, 缠络分支连系三万四千孙络, 孙

络之间有缠绊。”络脉有气血阴阳之分^[8]。体表者为阳络，体内者阴络，气脉系统分支为气络，血脉系统分支为血络^[7]。综上，络脉系统具有逐层细分，纵横交错，网络全身的结构特点。“阳络-阴络”“气络-血络”协调为用，实现线状流注的经脉气血扩展为面性弥散，发挥对整个机体的渗灌濡养作用，构成机体功能活动的内环境^[9]。

1.1.3 “玄府-络脉”结构相关，功能互用，病理累及 结构上，玄府与络脉皆为遍及人体表里内外的微观结构，但玄府比络脉更微细。二者是相互补充的细微结构，玄府的实质是络脉网状“通路”的“门户”^[10]。如清代周学海提出细络即玄府，现代王明杰^[2]提出玄府为孙络的进一步分化，陆鹏^[3]提出玄府为络脉之门户。赵庆^[11]认为玄府则是络脉道路上的孔穴，或口户（枢纽）。功能上，玄府与络脉主持气血津液运行，以通为顺。门户“玄府”开阖有节，通路“络脉”通利以渗灌气血；络脉渗灌气血以维持玄府开阖有节，从而实现功能互用^[11-12]。玄府具有物质与信息交流，即流通气液、运转神机之功^[13-14]。刘完素将玄府通利，运行营卫、气血、津液以滋养脏腑、经络、形体、百骸、肌肤等称之为“玄府气液宣通”^[15]。罗再琼等^[5-6]指出玄府形态似孔门，具有开阖性，开阖协调以调节并控制气血津液的运行；玄府是连接人体内外上下的微小通道，具有通利性，畅通利滑以保证正常的营卫流通、气机升降、血液灌注、津液输布、神机运转等。络脉贯通营卫、渗灌气血，呈满溢灌注和双向流动的特性。一方面，经脉中的气血流溢于络脉，以散布于脏腑肌腠之中；另一方面，散布于脏腑肌腠的气血渗入络脉而灌注于经脉。如《临证指南医案》云：“凡经脉直行，络脉横行，经气注络，络气还经，是其常度。”^[8]病理上，玄府与络脉均以不通为病，且相互累及。玄府开阖失司或闭郁不通，气液升降出入障碍，百病由生^[16]。如《素问玄机原病式》云：“其目无所见，耳无所闻，鼻不闻香，舌不知味，筋痿，骨痹，齿腐，毛发脱落，皮肤不仁，肠不能渗泄者，悉由热气怫郁，玄府闭塞而气液血脉荣卫精神不能升降出入故也^[17]。”络脉通利不及，阻滞不通，则营卫气血津液渗灌不利，运行不畅。门户“玄府”开阖不利，通路“络脉”失于通利，渗灌气血失司；反之，络脉渗灌气血失司，玄府失养而开阖不利。

1.1.4 “肝玄府-肝络”乃肝体阴用阳的生理病理基础 体用^[18]是中国古代哲学中表达本体与现象、实体与功用、原则与应用的一对基本范畴。中医学将其用于认识藏象理论，如将肝的基本功能及特点概括为“肝体阴用阳”。“体”，即形体、形质、实体，指脏腑的本质属性；“用”即功用、作用，指脏腑表现于外的功能属性^[19]。因此，“肝体”为肝脏本体及本质属性；“肝用”为肝脏的功能属性及其所表现于外的生理现象^[20]。“肝体阴用阳”指肝以藏血为

本，阴血是构建、维系肝系统的重要物质基础；以疏泄为用，以肝气之升动散为其功能特性^[21]。肝体阴及用阳相辅相成，协调为用。“肝藏血”是“主疏泄”的物质载体，“肝主疏泄”功能正常是“肝藏血”功能正常发挥的前提，“主疏泄”功能的体现是“肝藏血”调节气机、脾胃、生殖及情志等方面的具体反映^[22]。玄府与络脉为遍及人体表里内外的微观结构，肝必然存在玄府和络脉。巨大数量和容量的肝络系统是“藏血”功能的保障，开阖有度的肝络之“玄府”是“疏泄”功能的保障^[23]。肝体通过肝玄府调节津血互化、精血藏溢或渗灌组织或濡养肝体，体现“体阴”之性；肝气通过玄府深入肝体，再分层次地运行着，升降出入自如，肝气舒畅，以充肝以“用阳”^[24]。王明杰等^[25]认为肝所贮藏阴血，所疏用阳气，必经肝玄府开阖流通以调节全身气机、疏通气血出入，进而调节精神情志、津液运行与输布、脾胃气机升降、胆汁泌泄及排精行经等。黄文强等^[26]认为“肝玄府”是肝脏组织内外环境物质信息交流的“气液循环”微观通道，其正常的开阖是肝主疏泄、主藏血等生理功能实施的结构基础。

1.2 “肝窦内皮细胞-肝窦”是肝脏微循环的生理病理基础 肝脏微循环是以肝窦为中心，门静脉与肝动脉终末支经肝窦至细小肝静脉间的血液循环^[27,28]，主要由肝窦内皮细胞（liver sinusoidal endothelial cells, LSECs）、肝星状细胞（hepatic stellate cells, HSCs）、肝巨噬细胞、肝细胞和细胞外基质（extracellular matrix, ECM）组成^[29]。肝脏微循环在维持肝细胞功能、调节血管张力、控制炎症、免疫反应等方面发挥着重要作用^[29]。作为肝脏微循环的基本单元，肝窦形成了具有肝血流和 Disse 间隙流双层流动、多种细胞共存的独特微血管网络结构^[30]。LSECs 是构成肝窦壁的主要成分，有窗孔而无基底膜或仅有少量不连续基底膜使其具有高度通透性^[31]，在调节肝窦血流与周围组织的物质交换中起着重要作用。LSECs 还具有清道夫、保持 HSCs 静止状态及介导肝损伤自我修复等生理功能^[32]。在正常肝脏中，LSECs 使血细胞保留在血管中，代谢物、血浆蛋白、药物、脂蛋白和较小的病毒等分子则进入 Disse 间隙，被肝细胞和 HSCs 利用^[33]。当 LSECs 功能障碍时，发生肝窦血流异常、脂质代谢紊乱、肝窦毛细血管化及肝细胞代谢障碍等，从而引起肝脏结构和功能异常^[34]。肝窦毛细血管化是肝脏微循环障碍的始动和关键环节^[35]，其表现为 LSECs 持续去窗孔化、基底膜形成和窦壁增厚，伴 LSECs 表型改变和 HSCs 活化，肝窦成为毛细血管样的管道，从而影响肝脏微循环的血流和脂质代谢障碍^[34]。

1.3 中医学“肝玄府闭郁-肝络脉瘀滞”与“肝脏微循环障碍”肝纤维化病机认识相契合 中医学无肝纤维化病名相关记载，根据其病理变化和临床表现可将其归属于“积聚”“胁痛”“黄疸”“癥积”

“肝积”等病证范畴。肝纤维化发生发展的始动因子和持续因素为湿热疫毒，病机发展为湿热疫毒入侵，正气亏虚，气虚血瘀，络脉瘀阻，终致湿毒瘀互结，入肝滞络，使肝纤维化程度不断加重、肝纤维化持续存在且呈慢性过程。有学者认为慢性肝病的发展过程即为肝络病变的过程，提出肝纤维化可体现肝络病的病理变化，肝络的基本病变是肝络气滞、血瘀、津停及络虚^[36]。王龙等^[37]认为肝纤维化前期以湿热疫毒、痰浊瘀血互结蕴于肝胆、肝络玄府瘀闭为主要病变，后期肝络失荣，玄府衰萎自闭而致正虚邪留、脏腑衰败、气血阴阳失调。研究表明中医学玄府与西医学离子通道、水通道蛋白、血脑屏障、微循环等有诸多共同内涵^[38]。孙学刚等^[39]认为肝窦内皮细胞窗口构成的肝筛结构可能是肝主疏泄调节气机及精微的超微结构，提出肝玄府与肝筛结构相关的假说。黄文强等^[26]认为“肝玄府”与 LSECs 窗孔构成的肝筛结构内涵一致，表现为形态上的相似性及功能上的联系性。“肝玄府”正常的开阖是肝实现主疏泄、主藏血等生理功能的结构基础。“肝玄府”开阖通利，气、血、津液等精微物质则经“肝玄府”进出肝细胞，维持肝内气血津液的循环交通，从而维持肝细胞及 LSECs 窗孔结构正常的形态及生理功能，保证了肝细胞微环境的稳定。若湿热毒邪入侵，壅滞于肝，郁闭玄府，瘀滞肝络，终致气失宣通、津液不布、痰阻血瘀的病理环节。西医学表现为 LSECs 窗孔数量减少、孔径变小而向血管型内皮转化，发生肝窦毛细血管化，阻滞肝细胞与肝窦血液交换的微观通道，导致肝窦微循环障碍。中医学络脉的结构及生理功能类似于西医学的毛细血管、毛细血管网以及组织器官中的微循环结构^[40]，中医学络病类似于西医学脏腑组织微循环病理状态。李岩等^[41]研究认为，络病之血行不畅、气血瘀滞、津凝痰结、络毒蕴结、络脉失养等病理变化涉及血管活性物质调控异常，血管内皮细胞、血管平滑肌细胞的损伤机制，ECM 代谢异常，细胞因子及信号传导通路调控异常等生物学内容。雷燕等^[42]认为络脉系统是维持机体内稳态的功能性网络，其基本病理变化有虚滞、瘀阻、毒损络脉，病理特征是络脉阻滞。并推测血管内皮损伤及血管与血液成分之间相互作用的失调可能是络病形成的病理生理基础之一。胡小勤等^[43]认为络病与痰瘀共同的病理基础是微循环障碍。

2 开玄通络化瘀法药用特点

玄府闭郁当治以开通玄府^[44]，其基本原则是除致闭之因以复玄府通利之性，从而畅达精气血津液神机升降出入^[45]。刘完素有“玄府闭塞→气机升降失常→阳热拂郁→玄府闭塞”恶性循环的病理认识，并以辛、苦、寒药宣通玄府，调畅气机、清解郁热。辛能发散开通郁结以应玄府闭塞，苦以燥气机失常津停所化之湿，寒以胜拂郁之阳热（《素问玄机原病

式》：“盖热能发散开通郁结，苦能燥湿，寒能胜热，使气宣平而已。”）。临证中可微佐辛热，以助发散，开通玄府郁结^[16]。

东汉·张仲景提出辛润通络、通阳通络、养血通络、虫类通络等通络诸法，且首创虫药化瘀通络。如积证，气结血瘀者，可用大黄 8 虫丸 3 鳖甲煎丸及桂枝茯苓丸等^[8]。清代·叶天士提出“络以通为用”的治疗原则，并拟“辛味通络”“大凡络虚，通补最宜”之治法。实证者，以辛润、辛温、辛香、虫蚁等通络；虚证者，以补虚荣络、养阴润燥之品，宜于清补之中适当配伍理气祛瘀通络之品^[46]。

3 桂枝茯苓丸可开玄通络化瘀防治肝纤维化

3.1 桂枝茯苓丸治疗肝纤维化临床疗效及安全性良好，防治肝纤维化实验室依据日趋丰富 “肝玄府闭郁-肝络脉瘀滞”是肝纤维化发生发展的关键病机之一，因证立法，则开玄通络化瘀当为治疗肝纤维化之大法。桂枝茯苓丸原治妇人素有癥块，致妊娠胎动不安、漏下不止之证。《金匱要略·妇人妊娠病脉证并治》载：“妇人宿有癥病，经断未及三月，而得漏下不止，胎动在脐上者，为癥痼害。妊娠六月动者，前三月经水利时，胎也。下血者，后断三月衄也。所以血不止者，其癥不去故也，当下其癥，桂枝茯苓丸主之。”^[47]基于“异病同治”“方证对应”等基本原则与指导思想，桂枝茯苓丸及其加减现已不局限于治疗妇科病证，而是广泛运用于肺系、心系等病证的治疗。秉承国家基于“传承精华，守正创新”的理念大力加强经典名方研发的宗旨，越来越多基础研究探索桂枝茯苓丸治疗其他病证的作用及机制，以期拓展桂枝茯苓丸临床适应证提供实验依据。

针对肝纤维化发生发展的始动因子和持续因素为“湿热疫毒”，病机发展为“湿热疫毒入侵，正气亏虚，气虚血瘀，络脉瘀阻，终致湿毒瘀互结，入肝滞络”的病理认识，功为“活血祛湿，缓消癥块”的桂枝茯苓丸与之呈“方证对应”，且符合“异病同治”的辨证论治原则。李鲜等^[48]认为肝纤维化的基本病机为正虚血瘀，可兼肝郁脾虚、气机郁滞、湿热内蕴等证，治疗以桂枝茯苓丸加鳖甲、三棱、莪术、丹参、川芎、白术等为基础方，随证化裁。如肝郁脾虚者，合用逍遥散加减；气机郁滞者，合用四逆散或柴胡疏肝散加减；湿热内蕴者，合用龙胆泻肝汤或茵陈蒿汤加减；气虚者，加黄芪；血虚者，加当归。张瑜等^[49]临床观察发现桂枝茯苓丸加味能有效改善乙型肝炎肝硬化（瘀血阻络型）患者的临床症状与体征、肝功能、肝纤四项、彩超、Fibrosis-4（FIB-4）指数等，具有良好的临床疗效，且安全性良好。张晓丽^[50]发现桂枝茯苓丸可有效防治大鼠肝纤维化，主要表现为保护肝细胞，减轻肝细胞变性、坏死，维持肝细胞结构和功能；改善血液流变性和肝脏血液循环，促进营养物质供给和有毒物质清除；

抑制肝脏对刺激的炎性反应,减少其对肝细胞的损伤;抑制其对ECM合成的刺激作用,减轻肝脏胶原纤维的增生。李季等^[51]研究证实桂枝茯苓丸混悬液通过抑制ECM合成的相关因子 α -平滑肌肌动蛋白(Alpha-smooth muscle actin, α -SMA),转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1),结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF), I型胶原蛋白(type I collagen, Col-I)和 III型胶原蛋白(type III collagen, Col-III)在肝脏中的表达,从而减少ECM累积,逆转肝纤维化,阻断其进展。李小红等^[52]探究桂枝茯苓丸对大鼠肝纤维化的保护作用及组织病理学形态的影响及可能的作用机制,发现其可降低肝纤维化程度,预防使用效果更为明显,其抑制肝纤维化的作用可能与下调基质金属蛋白酶抑制剂(matrix-metalloproteinase inhibitor, TIMP-1)、TGF- β 1有关。

3.2 桂枝茯苓丸开玄通络化瘀拮抗肝脏微循环障碍防治肝纤维化理论与实验研究 笔者团队结合近年来不断丰富完善的玄府、络脉、络病相关理论,及相应的生物学基础研究,认为“肝玄府闭郁-肝络瘀滞”与肝纤维化“肝脏微循环障碍”的病机及病理特点内涵一致,故开玄通络化瘀可拮抗肝脏微循环障碍以防治肝纤维化。桂枝茯苓丸^[47]出自《金匱要略·妇人妊娠病脉证并治》,具有“活血祛湿,缓消癥块”之功,药用桂枝、桃仁、茯苓、丹皮和芍药各等分。以活血药配祛湿药,血津并调,但以活血为主;活血利湿与益气养阴共施,寓补于消。方中桂枝辛散温通,能开闭郁之玄府及通瘀滞之络脉。桂枝^[53,54]辛以散,温以行,性擅走窜,属阳,可入络入血,以驱散络中血滞、败瘀痹滞。《长沙药解》载:“桂枝,入肝家而行血分,走经络而达营郁”。桃仁味苦,入心肝血分,善泄血滞,祛瘀力强,为治疗瘀血阻滞病证的常用药。王新等^[54]认为桃仁辛润(《长沙药解》:“桃仁,味甘、苦、辛,入足厥阴肝经。通经而行瘀滞,破血而化癥瘕。”),辛以通血络之郁滞,符合络以辛为治的认识,润以滑利血络,增流散之力。基于“津血同源”“血瘀津停”的生理病理,治疗时可津血并调,故活血化瘀为主的方中配伍甘淡利水之茯苓可防“血不利则为水”(《金匱要略》)。牡丹皮味苦辛、性微寒,归心、肝、肾经,具有清热凉血、活血祛瘀之功^[55]。诸多学者从多角度对原方使用白芍还是赤芍,芍药味苦还是味酸等争议进行了考证。如叶亮等^[56]认为仲景方所用芍药当为白芍。丁宝刚等^[57]提出仲景白芍、赤芍同用的几率较大,且二者均以苦味为主,以入血脉活血去瘀利水。张银龙等^[58]亦认为仲景用芍药意在除血痹,破坚除积,通血脉,或散脾络之恶血,以顺气血以流通为贵之性。综上,该方所用诸药符合开玄通络化瘀法的药用特点,且多药归肝经,故笔者团队提出桂枝茯苓丸可通过开玄通络化瘀拮抗

肝脏微循环障碍发挥防治肝纤维化的作用,并开展了文献及实验研究。文献数据挖掘分析总结2015-2020年中国知网有关中医药防治肝纤维化文献的用药规律和组方特色,结果显示中医药对肝纤维化的治疗大法以活血化瘀为主,与桂枝茯苓丸组方规律基本一致。动物实验研究显示桂枝茯苓丸对CCl₄诱导的肝纤维化具有良好地预防作用,表现为减少连续性血管内皮标志物血小板-内皮细胞粘附分子(Platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1/CD31)、白细胞分化抗原34(Cluster of Differentiation-34, CD34)和血管性血友病因子(von Willebrand Factor, vWF)的表达以维持LSECs窗孔数,抑制内皮下连续性基底膜形成,从而防止肝窦毛细血管化;抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及受体VEGFR-2mRNA的表达,阻止病理性血管增生,从而改善肝脏微循环障碍以抑制肝纤维化的发生发展。

4 小结

针对肝纤维化病机复杂的特点,中药复方可多靶点、多环节整体调控参与肝纤维化发生发展的相关因子及信号通路,以更好地防治肝纤维化。分析桂枝茯苓丸中各药物的性、味、归经及功效,符合开玄通络化瘀法的药用特点,与基于“玄府-络脉”的“肝玄府闭郁-肝络瘀滞”的肝纤维化病机认识呈方证对应,符合因证立法立方的指导原则。课题组在此认识基础上,以成都九芝堂桂枝茯苓丸(桂枝、赤芍、茯苓、牡丹皮、桃仁)为受试药,初探了桂枝茯苓丸预防肝纤维化的作用。然而后世医家对仲景桂枝茯苓丸使用桂枝或肉桂、白芍或赤芍存有颇多争议,在后续的研究中可考虑探究比较不同配伍的结果,以期为临床应用提供更好的思路及依据。

参考文献

- [1] 王明杰. 继河间绝学, 开创玄新法—陈达夫对玄府学说的继承与发扬[J]. 成都中医药大学学报, 2021, 44(2): 1-5.
- [2] 江玉, 王明杰. 叶天士络病学说与刘河间玄府理论[J]. 四川中医, 2008, 26(6): 30-31.
- [3] 陆鹏, 张茂平, 王明杰, 等. 论“玄府”为络脉之门户[J]. 中医临床研究, 2010, 2(21): 4.
- [4] 杨辰华, 王永炎. 玄府理论与临床应用初探[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(6): 15-17.
- [5] 罗再琼, 黄文强, 杨九一, 等. 玄府藏象理论的微观结构[J]. 中医杂志, 2011, 52(16): 1354-1356.
- [6] 罗再琼, 杨青, 张天娥. 浅论玄府[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(12): 1853-1855.
- [7] 王进. 络脉理论研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1954-1957.
- [8] 周水平, 仝小林, 徐远. 络病的基本概念与病理特点探析[J]. 中医药学刊, 2002, 20(6): 724-726.
- [9] 吴以岭. 络病学概要[J]. 疑难病杂志, 2004, 3(1): 37-39.
- [10] 陆鹏, 由凤鸣, 胡幼平, 等. 玄府—络脉体系概论[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(1): 29-30.

- [11] 赵庆. 张茂平教授学术思想及治疗糖尿病肾病经验的临床研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [12] 朱凤娟, 韦莉, 刘从盛. 从“玄府闭塞”探讨“久病入络”病机 [J]. 针灸临床杂志, 2008, 24 (7): 38-39.
- [13] 王明杰. “玄府”论 [J]. 泸州医学院学报, 1984 (3): 1-5.
- [14] 王明杰. “玄府”论 [J]. 成都中医学院学报, 1985 (3): 1-4.
- [15] 范洪桥, 刘丽芳, 周亮. 基于玄府气液学说的阳和通玄法在阴证疮疡中的应用探讨 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30 (5): 1168-1169.
- [16] 刘琼, 陶春晖. 刘完素建构在玄府学说下的脾胃观 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25 (9): 1192-1194.
- [17] 夏泽鲁, 崔文澜, 徐荣佳, 等. 基于玄府气液学说探讨还魂汤类方治疗心系疾病的机理 [J]. 中医杂志, 2021, 62 (6): 541-543, 546.
- [18] 刘文平, 夏梦幻, 王晔, 等. 从体用观解析五脏“以藏为本、以通为用” [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27 (7): 1052-1055, 1061.
- [19] 李永乐, 翟双庆. 从体用关系分析《黄帝内经》中五脏理论的框架结构 [J]. 中医杂志, 2019, 60 (12): 1001-1003.
- [20] 代静慧, 肖准, 马素平. 基于“肝体阴用阳”理论的肝纤维化分子生物学机制的中医内涵探讨 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33 (1): 169-171.
- [21] 柴毅, 谭峰, 樊巧玲. 《辅行诀脏腑用法要》五脏之体用辨析 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35 (7): 3409-3412.
- [22] 张浩, 魏盛, 李倩, 等. 从 EPO 信号通路途径探讨“肝藏血, 主疏泄”的分子机制 [J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40 (2): 107-111.
- [23] 武庆娟, 吕文良, 李娟梅, 等. 肝小叶内生物流体力—中医药调治“气血津液”防治肝纤维化研究的一个重要切入点 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42 (1): 101-106.
- [24] 王明杰, 罗再琼. 玄府学说 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 249.
- [25] 王明杰, 罗再琼. 玄府学说 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 247.
- [26] 黄文强, 彭宁静, 何利黎, 等. 肝玄府学说理论初探 [J]. 中医杂志, 2012, 53 (11): 901-902+908.
- [27] 郑洋, 王佳慧, 彭岳, 等. 莪术醇对小鼠肝窦内皮细胞结构的影响及其对肝内血管新生的抑制作用 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2021, 47 (5): 1124-1130.
- [28] 许明星, 许瑞云, 林楠, 等. 肝窦毛细血管瘤研究进展 [J]. 器官移植, 2016, 7 (5): 403-406.
- [29] 刘定, 潘富珍, 杨沈秋, 等. 肝脾肾同治法重塑自噬稳态抗肝纤维化的理论探讨 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31 (11): 1521-1525.
- [30] 龙勉. 肝脏微组织/器官的工程化构建与力学调控 [J]. 医用生物力学, 2021, 36 (S1): 11.
- [31] DeLeve L D, Maretta-Mira A C. Liver Sinusoidal Endothelial Cell: An Update [J]. Semin Liver Dis, 2017, 37 (4): 377-387.
- [32] DeLeve L D. Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration [J]. J Clin Invest, 2013, 123 (5): 1861-1866.
- [33] Tsuchida T, Friedman S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14 (7): 397-411.
- [34] 刘静, 张琦. 肝窦内皮功能障碍: 糖尿病肝脏微循环障碍合并脂肪肝的推手. 中华糖尿病杂志, 2015, 7 (6): 341-344.
- [35] Cheluvappa R, Cogger VC, Kwun SY *et al.* Liver sinusoidal endothelial cells and acute non-oxidative hepatic injury induced by *Pseudomonas aeruginosa* pyocyanin [J]. Int J Exp Pathol, 2008, 89 (6): 410-418.
- [36] 刘为民, 姚乃礼. 络病理论与肝纤维化关系探讨 [J]. 中医杂志, 2003, 44 (2): 85-87.
- [37] 王龙, 杨宇, 王宝家. 从“玄府”辨治肝纤维化的理论探析 [J/OL]. 中医药学报, 2022 (3): 9-12 [2022-03-17].
- [38] 张怡, 高维娟. 玄府理论的发展研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29 (06): 1420-1422.
- [39] 孙学刚, 黎春华, 吕志平. 肝主疏泄与肝窦内皮功能关系探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16 (5): 373-375.
- [40] 王宣, 李霞. 从络病理论探讨肺间质纤维化的微循环改变 [J]. 中医杂志, 2018, 59 (9): 743-745.
- [41] 李岩, 赵雁, 黄召福, 等. 中医络病的现代认识 [J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25 (3) 1, 7.
- [42] 雷燕, 黄启福, 王永炎. 论瘀毒阻络是络病形成的病理基础 [J]. 北京中医药大学学报, 1999, 22 (2): 8-11.
- [43] 胡小勤, 陈利国. 瘀毒相关学说在络病认识中的应用 [J]. 辽宁中医学院学报, 2004, 6 (1): 13-14.
- [44] 王龙, 冯贤荣, 杨宇, 等. 开玄通络法调控肝窦内皮细胞窗孔抗肝纤维化的理论基础分析 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31 (9): 842-844.
- [45] 王明杰, 罗再琼. 玄府学说 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 79, 68, 52, 58, 46, 53.
- [46] 张慧, 张云松, 姜璐, 等. 以“络以通为用”为指导探讨溃疡性结肠炎的诊疗 [J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44 (11) 1044-1048.
- [47] 贾波, 王均宁. 方剂学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2018, 3: 170-171.
- [48] 李鲜, 李永亮. 运用桂枝茯苓丸加味治疗肝纤维化经验 [J]. 中医研究, 2016, 29 (2): 45-46.
- [49] 张瑜. 桂枝茯苓丸加味治疗乙肝肝纤维化 (瘀血阻络型) 的临床观察 [D]. 河南: 河南中医药大学, 2016.
- [50] 张晓丽. 桂枝茯苓丸防治肝纤维化的实验研究 [D]. 湖北: 湖北中医学院, 2005.
- [51] 李季, 叶军, 薛冬英, 等. 桂枝茯苓丸抗大鼠肝纤维化作用及其机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (24): 171-175.
- [52] 李小红, 叶军, 王佩. 桂枝茯苓丸对大鼠肝脏纤维化的防治作用及其对肝组织病理学形态的影响 [J]. 抗感染药学, 2020, 17 (10): 1411-1416.
- [53] 陈思雨, 向圣锦, 霍剑, 等. 开玄通络之桂枝汤 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35 (9): 4417-4419.
- [54] 王新, 王雁飞, 刁翰林, 等. 从“久病入络”理论辨治子宫腺肌病探微 [J]. 山东中医药大学学报, 2021, 45 (6): 729-732, 747.
- [55] 高学敏. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007. 1 (2008. 11 重印): 146.
- [56] 叶亮, 范欣生, 段金廛, 等. 仲景方中芍药考证 [J]. 中医文献杂志, 2009, 27 (4): 26-28.
- [57] 丁宝刚, 于东林, 王斌胜, 等. 《伤寒论》芍药之思辨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24 (9): 1292-1294.
- [58] 张银龙, 陈轩, 高乾良, 等. 浅议《伤寒杂病论》芍药 [J]. 中医临床研究, 2019, 11 (16): 17-19

(收稿日期 2022-11-17)