

中 西 医 结 合

诊 治 重 度 黄 疸 肝 炎

主 编 汪承柏

副主编 贺江平 李树清

协 编 李 筠 王安生

孟 琦 傅学凯

中国中医药出版社

(京) 新登字025号

中西医结合诊治重度黄疸肝炎

汪承柏 主编

*

中国中医药出版社出版
(北京市东城区新中街11号)

邮编: 100027 电话: 4652210 电挂: 3406

新华书店科技发行所发行 北京市海淀区跃华印刷厂印刷
787×1092毫米 32开本 9.5印张 213千字

*

1994年4月第1版 1994年4月第1次印刷
印数1—7000册

ISBN 7-80089-250-6/R·251 定价: 7.50元

内 容 提 要

本书共分为三篇。第一篇重点介绍了作者结合临床、动物实验及查阅的大量文献资料对各种类型重度黄疸肝炎的发生机制、黄疸进行性加深或持久不退的原因、诊断与鉴别诊断以及对西药治疗的评价。第二篇系统地介绍了古代医家有关黄疸的病因病机、临床见症、治则方药。难能可贵的是重点介绍了作者对血瘀血热型重度黄疸肝炎创用的“凉血活血重用赤芍”的选药原则、常用药物、作用机制研究及消退黄疸、恢复肝功、改善病理、转换乙肝病毒标记物等疗效，阐述极为深刻详尽。第三篇系选自作者长期临床实践中的典型病案，以阐明不同证型、不同症状、不同诊断、不同现代医学指标、不同并存病及激素治疗无效者如何灵活用药，每个案例都有按语，充分体现了作者应用中西医结合诊治重度黄疸肝炎独特的思路与方法。对于从事肝病的西医、中医、中西医结合临床医师有重要参考价值。

目 录

第一篇 现代医学研究

第一章 重度黄疸发生机制	(1)
第一节 摄取障碍.....	(2)
第二节 结合障碍.....	(3)
第三节 运输障碍.....	(4)
第四节 弥散障碍.....	(5)
第五节 排泄障碍.....	(7)
第二章 诊断与鉴别诊断	(13)
第一节 重度黄疸的诊断程序.....	(13)
第二节 肝内外胆汁郁积的鉴别诊断.....	(13)
第三节 慢性肝炎胆汁郁积同慢性重症肝炎的鉴别.....	(23)
第四节 胆汁郁积的诊断要点.....	(27)
第五节 慢性重症肝炎诊断标准.....	(27)
第三章 黄疸加深原因	(28)
第一节 胆汁郁积因子.....	(29)
第二节 TXB_2 、 $PGF_{1\alpha}$ 升高.....	(31)
第三节 内毒素血症.....	(37)
第四节 激素治疗.....	(44)
第五节 牛石胆酸.....	(54)
第六节 微循环障碍.....	(55)
第四章 西药治疗	(58)
第一节 补充维生素.....	(58)

第二节	补充钙剂	(59)
第三节	补充脂肪	(59)
第四节	限制胆固醇	(60)
第五节	补充热量	(60)
第六节	补充能量合剂	(60)
第七节	补充谷胱甘肽	(61)
第八节	皮肤瘙痒的治疗	(61)
第九节	支持疗法	(62)
第十节	肝细胞生长素	(63)
第十一节	消退黄疸	(64)

第二篇 中医证治

第一章	黄疸分类	(79)
-----	------	--------

第二章	病因病机	(79)
-----	------	--------

第一节	湿热	(79)
-----	----	--------

第二节	火盛	(80)
-----	----	--------

第三节	寒湿	(81)
-----	----	--------

第四节	瘀热	(81)
-----	----	--------

第三章	临床见症	(83)
-----	------	--------

第一节	湿热发黄	(83)
-----	------	--------

第二节	火盛发黄	(83)
-----	------	--------

第三节	寒湿发黄	(84)
-----	------	--------

第四节	瘀热发黄	(85)
-----	------	--------

第四章	历代医家治验	(86)
-----	--------	--------

第一节	清热利湿法	(86)
-----	-------	--------

第二节	泻火滋阴法	(88)
-----	-------	--------

第三节	温补肾阳法	(98)
-----	-------	--------

第四节	凉血活血法	(98)
-----	-------	--------

第五章 凉血活血重用赤芍	(99)
第一节 治疗原则.....	(99)
第二节 选药原则.....	(99)
第三节 常用药物.....	(99)
第四节 作用机制.....	(104)
第五节 临床疗效.....	(111)
第六节 抗病毒作用.....	(113)
第三篇 病案举隅	
第一章 重用赤芍	(122)
第一节 偶然一得.....	(122)
第二节 验证案例.....	(125)
第二章 血瘀血热治验	(128)
第一节 急性肝炎肝内严重胆汁郁积.....	(128)
第二节 慢性肝炎肝内严重胆汁郁积.....	(134)
第三节 肝硬化肝内严重胆汁郁积.....	(139)
第三章 兼心下停饮治验	(144)
第一节 急性肝炎肝内严重胆汁郁积.....	(144)
第二节 慢性肝炎肝内严重胆汁郁积.....	(150)
第四章 兼阳明腑实治验	(159)
第一节 急性肝炎肝内严重胆汁郁积.....	(159)
第二节 慢性肝炎肝内严重胆汁郁积.....	(161)
第三节 肝硬化肝内严重胆汁郁积.....	(166)
第五章 兼湿热治验	(169)
第一节 急性肝炎肝内严重胆汁郁积.....	(169)
第二节 急、慢性肝炎湿邪弥散三焦.....	(171)
第三节 急性肝炎严重胆汁郁积痰热互结于心下.....	(175)
第六章 兼中焦虚寒治验	(179)
第一节 急性肝炎肝内严重胆汁郁积.....	(179)

第二节	老年急性肝炎肝内严重胆汁郁积	(182)
第七章	针对现代医学指标 治 验	(184)
第一节	肝内严重胆汁郁积TXB ₂ 增高	(184)
第二节	慢性肝炎肝内严重胆汁郁积合并内毒素血症	(186)
第三节	药物性胆汁郁积胆红素结合障碍	(189)
第四节	药物性肝炎肝内胆汁郁积胆红素排泄障碍	(191)
第五节	慢性肝炎肝内严重胆汁郁积合并抗体过剩	(194)
第六节	慢性肝炎肝内严重胆汁郁积HBsAg/IgM 阳性	(197)
第七节	急性肝炎肝内严重胆汁郁积合并冷球蛋白血症	(200)
第八章	药物性肝内严重胆汁郁积治验	(205)
第一节	中成药丸剂引起的肝内严重胆汁郁积	(205)
第二节	灭滴灵引起的肝内严重胆汁郁积	(207)
第三节	阿斯匹林引起的反复发作肝内严重胆汁郁积	(210)
第九章	各型重症肝炎治验	(213)
第一节	亚急性重症肝炎恢复期重度黄疸	(213)
第二节	慢性重症肝炎早期	(217)
第三节	慢性重症肝炎中期	(226)
第四节	慢活肝应用免疫激活剂引起的慢性重症肝炎	(229)
第五节	慢性重症肝炎不规则发烧	(234)
第六节	慢性重症肝炎酶活性抑制	(249)
第七节	慢活肝长期高黄疸发展为慢性重症肝炎	(251)
第八节	慢性肝炎重叠感染发展为慢性重症肝炎	(254)
第九节	慢性重症肝炎合并B型预激综合征	(258)
第十节	慢性重症肝炎合并无汗症	(260)

第十一节	慢活肝月经来潮诱发PA下降	(264)
第十章	激素治疗无效案例	(268)
第一节	黄疸反跳血瘀血热证	(269)
第二节	黄疸反跳胆红素结合与排泄障碍	(273)
第三节	黄疸反跳脾肾阳虚证	(279)

第一篇 现代医学研究

重度黄疸肝炎,包括急性、亚急性、慢性重症肝炎及因急性肝炎、慢性肝炎、肝炎后肝硬化、自身免疫肝病(如原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎等)、新生儿肝炎、妊娠或药物性肝炎等引起的肝内胆汁郁积。因此重度黄疸是一个涉及内科、传染科、妇科、儿科等多学科的疾病。对不同原因引起的重度黄疸在相应教科书或专著中均有较详细论述。但有些问题,例如发生重度黄疸的几个关键环节、黄疸持久不退或进行性加深原因、诊断中容易混淆的几种疾病以及对西医西药治疗的评价等,都未见详细介绍。而这些问题,正是临床医生在组方选药时所迫切需要了解的问题。我们在“六五”、“七五”期间承担国家科委、国家中医药管理局关于“凉血活血重用赤芍治疗重度黄疸肝炎”的攻关项目时,查阅了大量国内外中西医文献,并进行了一系列临床与实验研究,其中有些研究尚未公开发表。在本篇中我们择其较为重要的内容予以介绍,以供同道参考。

第一章 重度黄疸发生机制

各型肝炎发生重度黄疸与肝脏对血清胆红素的摄取、结合、运输、弥散和排泄五个环节有关。这五个环节中任何一个环节受损均可引起血清胆红素浓度上升。损害越重,血

清胆红素越高。然而这五个环节障碍引起的黄疸发生机制不同，治疗也各异，故了解这五个环节有助于指导治疗。

第一节 摄取障碍

一、肝细胞摄取胆红素的能力

在正常人每分钟有0.4~2.3%的血清非结合性胆红素进入肝脏，肝脏平均摄取胆红素速度相当于4.6微克/分钟/千克，在溶血性黄疸病人，当血清非结合性胆红素达到171~400 $\mu\text{mol/L}$ 时，肝脏摄取的平均速度为80~203微克/分钟/千克，说明肝细胞有巨大摄取非结合性胆红素能力。

二、肝脏摄取胆红素的机制

尽管现在对肝细胞摄取非结合性胆红素的过程与机制还不清楚，但已知肝细胞摄取胆红素是一个主动过程。肝细胞是一类极性细胞，胆红素的转运是朝一个方向进行的，Hidek认为肝脏摄取非结合性胆红素可能涉及多方面机制，其中肝细胞膜上的受体、肝窦状隙膜表面的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性在摄取胆红素过程中起了重要作用，该受体与酶的活性受到抑制或破坏均可影响肝细胞对胆红素的摄取。

三、摄取障碍的生化特征

肝细胞摄取非结合性胆红素发生障碍，致使大量非结合性胆红素循环于血液之中，因此出现以非结合性胆红素为主的高胆红素血症，通过多方面检测若能排除溶血性黄疸及严重肝细胞坏死、胆红素结合所需之酶谱受到抑制，则可判断为摄取障碍。

第二节 结合障碍

非结合性胆红素进入肝细胞后在肝细胞内进行结合。胆红素结合是一复杂的过程，需要各种酶及能量参与这一过程。

一、结合性胆红素种类

血浆中胆红素除与甘氨酸结合外，主要是与葡萄糖醛酸结合，一种为单葡萄糖醛酸胆红素，一种为双葡萄糖醛酸胆红素，前者不溶于水，不从肾脏排泄，胆道排泄很少，后者溶于水，可以从肾脏和胆道排泄。在人、鼠、狗和猫胆汁中胆红素主要是双葡萄糖醛酸化合物，只有少量单葡萄糖醛酸化合物，Gordon等对正常人十二指肠液的胆汁中胆红素进行了分析，86%为双葡萄糖醛酸胆红素，7%为单葡萄糖醛酸化合物及单葡萄糖甙双酯，4%为单葡萄糖醛酸胆红素，3%为非结合性胆红素。

二、胆红素结合所需的酶谱

胆红素结合需要多种酶，其中 β -葡萄糖醛酸转换酶广泛存在于肝、肾、小肠粘膜、心肌、骨骼肌和脂肪细胞，这种酶只能使胆红素成为单葡萄糖醛酸胆红素，而尿核苷二磷酸盐葡萄糖醛酸转换酶（胆红素UDP—葡萄糖醛酸转换酶）在几种哺乳动物（包括人在内）未能在肝脏以外脏器中发现，仅局限于肝细胞内质网的微粒体中。将鼠肝切除后，血液中只能检出单葡萄糖醛酸胆红素，此酶的活性由肝脏微粒体酶催化（微粒体催化酶）。除上述单葡萄糖醛酸、UDP—葡萄糖醛酸转换酶及微粒体催化酶外，参与胆红素结合或代谢的尚有细胞色素氧化酶(P450)， $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶等。

三、结合障碍的生化特征

胆红素结合所需的酶活性受到破坏或抑制，则可导致胆红素结合障碍，此时血清胆红素有两种情况：一是血清中以结合性胆红素为主，结合性胆红素可占总胆红素的60%或更高，但尿胆红素阴性或含量很低，大便颜色变浅乃至灰白，此种结合性胆红素为单葡萄糖醛酸胆红素。二是以非结合性胆红素为主。我们重用活血化瘀或行气破血之品，如果用药后结合性胆红素比例迅速上升或者尿胆红素出现强阳性，则为酶的活性受到抑制，如果结合性胆红素与总胆红素比例仅一过性上升或不升，甚至继续与凝血酶原活动度同步下降，尿胆红素不增加，则为酶的活性受到破坏，提示肝脏有大块或亚大块坏死。

第三节 运输障碍

一、胆红素运输需要Y、Z蛋白

在肝细胞内，一半以上的结合性胆红素存在于细胞液中，这种胆红素与一个载体结合，运送到毛细胆管周围，这种载体在1967年已被实验证明，其后从鼠肝的细胞浆中分离出来并命名为Y或Z蛋白质，这两种蛋白质在肝细胞内对胆红素及其它阴离子的运输起了重要作用，它们虽然也存在于肝、肾、小肠粘膜、心肌、骨骼肌等组织中，但主要存在肝细胞的线粒体中，而且存在于肝外的Y、Z蛋白对肝细胞内的胆红素运输不起作用。

二、运输障碍的生化特征

线粒体受到破坏或Y、Z蛋白活性受到抑制，则有大量结合性胆红素存在于肝细胞浆中，这些胆红素通过肝细胞膜

返流入血，即可引起以结合性胆红素为主的高胆红素血症。

第四节 弥散障碍

已经结合并运送到毛细胆管中，这是胆红素从肝细胞输入胆道系统的重要环节。这一过程包括胆汁的形成。

一、胆汁的成分

胆汁是由肝细胞将胆汁酸、无机阴离子和水分等分泌到胆小管所形成。从胆管流出，经总胆管到十二指肠。从肝脏刚分泌出来的胆汁，称为肝胆汁，弱碱性（ $\text{PH} = 7.4$ ），其中固体成分占3~4%，水分占96~97%。贮存于胆囊的胆汁，外观呈褐色，呈弱酸性（ $\text{PH} = 6.8$ ），其中含固体成分16%左右。胆汁中特有的成分尚有卵磷脂、胆固醇及 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Cl^- 、 HPO_4^{2-} 、 HCO_3^- 、 CO_3^{2-} 等离子成分和蛋白质、尿素、激素（甲状腺素和性激素等代谢产物）、酶（碱性磷酸酶、亮氨酸氨基肽酶等）。胆盐，主要是由结合的胆汁酸所形成的钠盐。胆盐占胆汁中固体成分的大半。正常人胆汁中的胆酸有游离胆酸和结合胆酸两种，以结合为主。游离胆酸有胆酸（CA），鹅去氧胆酸（CDCA），脱氧胆酸（DCA）三种，并有少量的熊去氧胆酸（UDCA）和石胆酸（LGA）。胆汁中的胆红素绝大部分是结合性胆红素。胆固醇是胆汁酸的前身，正常人胆汁中的胆盐和胆固醇之间的适当比例，是保持胆固醇成溶解状态的必要条件。

二、胆汁形成机制

胆汁形成有两种机制：

（1）水、胆汁酸和电解质由肝细胞自动分泌进入胆小管，随后水和电解质经渗透性扩散（Osmotic diffusion）进

入小胆管。

(2) 在促胰腺素的影响下,胆管上皮分泌电解质溶液。通过这两种机制形成胆汁酸的三个部分。①肝细胞小管的依赖胆汁酸的部分是由第一种机制产生的,当结合的胆盐经肠肝循环回到肝脏,被肝细胞摄取,随后由肝细胞排泄到小管内,牛磺酸胆盐是主要物质。在对牛磺酸胆盐灌注反应中,胆汁的水和电解质的流量,直接与牛磺酸胆酸流量有关,在小胆管内胆汁酸所构成的渗透压梯度,很可能为穿过小管膜的水和电解质提供驱动力,小管流量可用甘露醇或赤藓醇量出来。并非所有的胆汁酸都可引起胆汁分泌。事实上,牛磺胆酸与牛黄胆酸钠反可导致胆汁郁积,可能是因其溶解度低而沉积,由此引起部分胆管的梗阻。②肝细胞小管不依赖胆汁酸的部分,上述第一种机制中肝细胞自动分泌的水和电解质,在胆汁的小管内的形成中,胆汁的排泄不是唯一因素,即使胆汁酸排泄为零时,仍有一些胆汁形成,不依赖胆汁酸部分约构成静息分泌的40~70%,个别人可高达1.5~2微升/Kg/分钟。③小胆管部分,由上述第二种机制形成,应用促胰腺素可增加胆汁流量和磷酸盐的含量,胰高血糖引起促胰素的分泌,刺激胆汁流量的非竞争性增加。

三、胆汁的弥散

肝胆汁必须伴有 Na^+ 的转运而进入胆管系统, Na^+ 的主要来源为毛细胆管基膜和侧膜上的 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶,此酶经分解后释放 Na^+ 以维持毛细胆管内电化梯度。此外,胆汁中除胆红素以外,其它有机阴离子(包括酚类、药物等)也依赖于这种梯度。这种梯度还可推动 Na^+ -阴离子耦联载体。一旦梯度透渗压形成,大部水、电解质可弥散入胆汁以

达到渗透平衡，带电荷的阴离子从胆汁弥散出去速度减慢，而分子量较大的溶质，则被停滞在微胆管内，通过毛细胆管内水静压和机械运动将胆汁顺着肝内胆管网排出肝外。

四、胆汁弥散障碍的生化特征

如果肝内（包括肝窦状隙膜表面及毛细胆管膜上） $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性受到破坏或抑制，则胆汁难以弥散至毛细胆管，聚积在肝细胞内的胆汁返流入血，则形成以结合性胆红素为主的高胆红素血症。

第五节 排泄障碍

一、毛细胆管排泄障碍

（一）微丝损伤

胆汁在毛细胆管中由胆汁酸依存性部分和非依存性部分的共同作用而使之流动。这一过程有赖于毛细胆管的生理功能和结构完整。在毛细胆管周围外质，没有膜的构造，也没有空泡与小泡。到达这里的空泡与小泡在此融合，胆汁成分以分子形式排泄到毛细胆管内。与这种毛细胆管相连接的是为数众多的微丝（microfilament）。微丝对于保持毛细胆管的形态和管腔的大小起着重要作用。若将单个毛细胆管在电镜下进行观察，在毛细胆管周围有两种微丝，其直径分别为 $50 \text{ \AA}$ 及 $100 \text{ \AA}$ 。 $50 \text{ \AA}$ 的细纤维称为微丝（microfilament）， $100 \text{ \AA}$ 的细纤维称为中间丝（intermediate filament）。后者与结合体（Juncturoecomplex）的关系极为密切。前者与大量的肌球蛋白结合，具有肌动蛋白（actin）的性质。这种网状结构与毛细胆管膜结合，称之为毛细胆管周围性微细纤维网，与细胞支架的毛细胆管微绒毛有关，为微

绒毛和整个毛细胆管蠕动提供必要的机械能。长期胆汁酸滞留时这些微丝受到损害，并对重度黄疸发展起着重要作用。

Phillips等用细胞松弛素B引起肝细胞损害并证明有毛细胆管的扩大，微绒毛消失，可损害肌动蛋白的作用机制，其结果造成毛细胆管周围网崩坏，毛细胆管的突起作用麻痹，而引起胆汁排泄障碍。

（二）毛细胆管腔堵塞

毛细胆管腔堵塞可以由胆管上皮脱落、胆栓形成及胆管增生、肝纤维化使毛细胆管扭曲变形等原因所致。福本用 α -萘异硫氰酸酯（ANIT）造成鼠的胆汁郁积型肝炎实验中观察到，由于肝细胞中含有的P450药物代谢酶而使之成为活性物质，引起肝细胞的胆汁酸从肝细胞排泄障碍，损害毛细胆管中胆汁酸非依存性部分，其后又对胆管上皮的机能有迟缓作用，造成形态学上的损害，进而由于胆管上皮的坏死、脱落而引起管腔闭塞致使胆汁排泄障碍。一次给予大量ANIT能见到胆汁分泌减少和高胆红素血症，组织学方面有胆管上皮变性坏死，认为由坏死物质而引起的胆道阻塞是胆汁排泄障碍的主要原因。小剂量长期给药时，所见到的胆管上皮与胆管堵塞类似于胆汁性肝硬化。

（三）毛细胆管膜通透性改变

兼高达貳等认为肝内胆汁郁积是由于肝细胞分泌胆汁过程发生障碍，毛细胆管膜及胆管上皮通透性增高所致，而这种改变可以受多种因素影响。

二、胆汁返流

不少学者认为高胆红素血症的发生与胆汁逆流入血有

关。Min曾提倡胆汁移行倒错学说 (Pararedesis), 因为结合性胆红素同Y蛋白的结合率比非结合性胆红素低, 而且比较容易与血液中白蛋白结合, 因而更易返流到Disse腔。Kerr关于胆汁逆流所见的胆红素具有肝细胞内小器官自身消耗空泡以及继发性的Sysosome的形成, 因此提示向Disse腔排出, 故有逆流的可能性。目前认为胆汁返流至少有三种机制:

(一) 毛细管直接与Disse腔相通

毛细胆管直接与Disse腔相通的原因可能是多方面的, 肝细胞水肿、变性、坏死以及毛细胆管破裂, 致使毛细胆管与血窦相通。毛细胆管侧枝形成也可能使胆汁漏出。Matter等认为即使是正常肝脏, 毛细胆管也有侧枝延伸通向Disse腔。在毛细胆管内压升高时, 更易与Disse腔交通。Yoshino k等对结扎总胆管的鼠肝进行电子显微镜观察, 确认有毛细胆管侧枝与Disse腔相通。用胆汁郁积时脂蛋白-X(LP-X)的变化更易说明这种现象。青岛满等用LP-X₁/LP-X₂比值的推测, LP-X₁直接由胆汁返流入血, 即从毛细胆管漏出的胆汁而进入Disse腔及血窦, 因为LP-X₁在此处形成。

排泄到毛细胆管腔的胆汁也可再逆流入血, 因胆管内压上升而与肝细胞间分离, 出现毛细胆管与Disse腔之间沟通。肝细胞通常不易分开, 除非伴有肝细胞坏死末期的状态, 多数学者都不考虑这种沟通。大北达男等通过电镜观察肯定了这种学说。根据Simon对肝细胞膜—毛细胆管面、Disse腔面的组织化学研究, 胆汁郁积时所见到酶的变化, 特别是AKP从毛细胆管膜沿着细胞间细胞膜面向Disse腔溢出现