

- [6] Kotton DN, Summer R, Fine A. Lung stem cell; new paradigms[J]. *Exp Hematol*, 2004, 32(4):340-343.
- [7] Schoch KG, Lori A, Burns KA, et al. A subset of mouse tracheal epithelial basal cells generates large colonies in vitro[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 286(40):631-642.
- [8] Kim CF. Paving the road for lung stem cell biology: bronchioalveolar stem cells and other putative distal lung stem cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293(5):1092-1098.
- [9] Reynolds SD, Malkinson AM. Clara cell: progenitor for the bronchiolar epithelium[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(1):1-4.
- [10] Chen H, Matsumoto K, Stripp BR. Bronchiolar progenitor cells[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6(7):602-606.
- [11] Swain RJ, Kemp SJ, Goldstraw P, et al. Spectral monitoring of surfactant clearance during alveolar epithelial type II cell differentiation[J]. *Biophys J*, 2008, 95(12):5978-5987.
- [12] Griffiths MJ, Bonnet D, Janes SM. Stem cells of the alveolar epithelium[J]. *Lancet*, 2005, 366(9481):249-260.
- [13] Zhou S, Schuetz JD, Bunting KD, et al. The ABC transporter *Bcrp1/ABCG2* is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype[J]. *Nat Med*, 2001, 7(9):1028-1034.
- [14] Weiss DJ, Kolls JK, Ortiz LA, et al. Stem cells and cell therapies in lung biology and lung diseases[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5(5):637-667.
- [15] Loebinger MR, Aguilar S, Janes SM. Therapeutic potential of stem cells in lung disease: progress and pitfalls[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2008, 114(2):99-108.
- [16] Umar S, de Visser YP, Steendijk P, et al. Allogenic stem cell therapy improves right ventricular function by improving lung pathology in rats with pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(5):1606-1616.
- [17] Yamada M, Kubo H, Ishizawa K, et al. Increased circulating endothelial progenitor cells in patients with bacterial pneumonia: evidence that bone marrow derived cells contribute to lung repair[J]. *Thorax*, 2005, 60(5):410-413.
- [18] Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: insights from recent research[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2007, 4(7):512-521.
- [19] 包新杰, 王任直. 间充质干细胞的免疫学特性[J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志: 电子版*, 2011, 1(1):93-97.
- [20] 张超凤, 区庆坚, 王志红, 等. 骨髓间充质干细胞移植治疗大鼠慢性阻塞性肺疾病[J]. *心肺血管病杂志*, 2011, 30(1):62-66.
- [21] Gupta N, Su X, Popov B, et al. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice[J]. *J Immunol*, 2007, 179(3):1855-1863.
- [22] 黄芸, 欧阳海峰, 吴朔, 等. 外源性间充质干细胞减轻支气管哮喘小鼠气道炎症的研究[J/CD]. *中华哮喘杂志: 电子版*, 2010, 4(2):102-106.
- [23] Lee SH, Jang AS, Kwon JH, et al. Mesenchymal stem cell transfer suppresses airway remodeling in a toluene diisocyanate-induced murine asthma model[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2011, 3(3):205-211.
- [24] Dittmar T, Nagler C, Schwitalla S, et al. Recurrence cancer stem cells—made by cell fusion[J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73(4):542-547.
- [25] 孙芬芬, 叶小群. 肿瘤干细胞耐药机制及对策[J]. *重庆医学*, 2010, 39(5):540-544.
- [26] Akunuru S, James ZQ, Zheng Y. Non-small cell lung cancer stem/progenitor cells are enriched in multiple distinct phenotypic subpopulations and exhibit plasticity[J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(2):352-361.
- [27] Badylak SF, Weiss DJ, Caplan A, et al. Engineered whole organs and complex tissues[J]. *Lancet*, 2012, 379(9819):943-952.
- [28] Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, et al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway[J]. *Lancet*, 2008, 372(9655):2023-2030.

(收稿日期:2013-06-04 修回日期:2013-07-12)

· 综 述 ·

4 项动脉粥样硬化的相关因子研究进展*

方海洋 综述, 吴延庆[△] 审校

(南昌大学第二附属医院心内科, 南昌 330006)

关键词: Endoglin; Toll 样受体; MicroRNA; Humanin; 动脉粥样硬化

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.32.044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)32-3958-04

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是众多心脑血管疾病共同的病理基础, 严重危害人类的健康。随着对 AS 的不断研

究, 认为 AS 是一种炎症性自身免疫性疾病, 慢性炎症和免疫功能失调在 AS 的形成中起着重要作用^[1]。近年来, 各种炎症

* 基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金资助项目(81260025)。 作者简介: 方海洋(1985~), 硕士, 主要从事冠心病临床与基础研究。 [△] 通讯作者, E-mail: wuyanqing01@sina.com。

以及免疫相关的因子与 AS 的关系是当今研究的热点。现对 AS 的相关因子作一综述。

1 Endoglin

Endoglin 又名 CD105 或 EDG, 为转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β) 超家族受体复合物成分之一, 并在多种 TGF- β 信号通路中起调节作用, 在心血管发育、血管生成和重构等方面起着关键作用^[2]。Endoglin 是一个由二硫键相连的相对分子质量为 95×10^3 的亚基组成的二聚体。研究表明 Endoglin 影响 TGF- β 信号通路主要与激活素受体样激酶 (activin receptor-like kinases, ALKs) 和称为 SMADs 蛋白的细胞间信号能量转换器的活性调节有关^[3]。

无论在健康还是 AS 的小鼠血管, Endoglin 几乎仅在血管腔内皮细胞中表达, 而在血管平滑肌细胞或巨噬细胞中并不表达^[4]。最近, 在 ApoE^{-/-}/LDL^{-/-} 小鼠 AS 斑块的內皮细胞发现 Endoglin 的表达, 同时伴有 ALK-1、ALK-5、內皮型一氧化氮合酶 (eNOS)、SMAD1、SMAD2 和血管內皮生长因子 (VEGF) 这些 TGF- β 信号分子的表达^[5]。这些研究提示 Endoglin 的表达多数都伴随有 TGF- β 信号通路的其他相关因子的表达, 但对 Endoglin 在动脉硬化形成中是否直接在內皮细胞通过 ALKs 和 SMADs 作用于 TGF- β 尚无直接的证据。对人类 AS 的研究中表明 Endoglin 在正常的动脉几乎不表达, 而在 AS 的动脉则高表达, 且它的表达与 TGF- β 1 的表达明显相关^[6]。

血清中可发现可溶性 Endoglin, 也称 S-Endoglin, 是蛋白水解酶通过水解 Endoglin 透明带的 437 氨基酸位点, 向血清中释放可溶性 Endoglin。Li 等^[7]认为 AS 形成的早期 S-Endoglin 水平升高是內皮细胞损伤所致, 而严重的冠心病患者 S-Endoglin 水平下降为 Endoglin 与 TGF- β 1 在血清中形成复合物所致。阿托伐他汀可降低血浆胆固醇和血清 Endoglin 水平并减小动脉粥样斑块体积, 同时能增加主动脉 Endoglin、ALKs、SMADs、VEGF 和 eNOS 的表达。这些具有动脉硬化保护作用的信号通路的激活和粥样斑块体积的减小可能支持阿托伐他汀具有抗 AS 作用, 而 Endoglin 可能成为 AS 治疗的新标记物^[8]。最近, 对经皮冠脉介入治疗 (PCI) 后稳定的冠心病患者的随访研究中发现, 血清 S-Endoglin 水平最高的组主要不良心血管事件 (MACE) 发生率明显高于 S-Endoglin 水平最低组。多因素分析显示血清 S-Endoglin 水平与左室射血分数及慢性肾衰均为 MACE 的独立预测因子, 提示血清 S-Endoglin 水平为 PCI 术后慢性冠心病患者预测心血管事件的一个标记物^[9]。

综合以上研究, Endoglin 明显的与 AS 的形成和进展相关, 检测血中 S-Endoglin 水平可能有助于判断动脉硬化病变的进展和治疗效果的评判。但 Endoglin 在 AS 中是促进还是抵抗作用目前尚无证据支持。

2 Toll 样受体

Toll 样受体 (Toll-Like Receptors, TLRs) 是在人和小鼠细胞上发现的一种介导天然免疫的跨膜信号传递受体家族, 是联系天然免疫与获得性免疫的桥梁。迄今为止, 已在哺乳动物中发现了 13 种 TLRs 分子, 相对分子质量为 $(90 \sim 115) \times 10^3$ 。TLRs 能识别在哺乳动物组织中缺少而常由病原微生物刺激释放的多种分子, 称为病原相关分子模式 (PAMPs) 或模式识别受体 (PRRs)^[10]。对于冠状 AS, 研究最多的 TLR 配体是內源性配体, 称为损伤相关分子模式 (DAMPs) 如人热休克蛋白-60 (HSP-60) 和氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL)。PAMPs 和 DAMPs 刺激 TLR 会导致细胞间信号通路真核转录因子- κ B

(NF- κ B) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAP-k) 激活, 之后会产生一系列免疫防御分子和促 AS 因子^[11]。

TLR2 和 TLR4 与 AS 及其并发症相关。Higashimori 等^[12]在 ApoE^{-/-} 小鼠中发现 TLR4 能促进主动脉 AS 易病变区早期內膜泡沫细胞的累积, TLR2 也有同样的作用, 只是程度较轻。病变区围绕及渗透着 SMCs, 这些区域血脂水平升高可增强 TLR4 信号及促进病变进展。在心梗患者血液及斑块破裂处 TLR4 呈高表达^[13], TLR4 在急性冠脉综合征炎症因子激活中起着关键作用。一些研究显示在 AS 患者的血单核细胞中 TLR2 和 TLR4 的表达明显高于健康对照组^[14-15]。

然而, 并非所有的 TLRs 对 AS 的影响都是相似的。Cole 等^[16]发现给予 TLR3 激动剂可以减少颈动脉套诱导损伤模型中新內膜的形成, TLR3^{-/-} 小鼠在颈动脉套诱导损伤后出现了明显的弹力膜损伤, ApoE^{-/-}/TLR3^{-/-} 小鼠形成 AS 病变的面积在早期要明显的大于 ApoE^{-/-} 小鼠。这些现象表明 TLR3 在血管壁中具有保护作用。在 ApoE^{-/-} 小鼠, TLR7 功能失活会加速 AS 病变的形成、加剧管腔狭窄和增加斑块的不稳定性。TLR7 能干扰巨噬细胞对 TLR2 和 TLR4 配体的促炎症反应, 减少单核细胞趋化激活因子-1 (MCP-1) 的产生。在人 AS 组织中 TLR7 的激活显著的抑制促 AS 关键因子 MCP-1 和肿瘤坏死因子的产生。这些现象表明 TLR7 可以抑制炎症因子的激活和细胞因子的释放, 有抗 AS 的作用^[17]。

TLRs 成员较多, 具有 AS 保护性和有害性的 TLR 调节机制的平衡被打破可能与 AS 的发生和进展有关。

3 microRNAs (miRNAs)

miRNAs 是一类生物进化过程中高度保守的, 由內源基因编码的, 含 19~25 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子。miRNAs 通过降解 mRNA 或抑制蛋白质翻译, 调控人类 20%~30% 的基因表达。正在不断积累的研究证据表明, 很多 miRNAs 与炎症、冠心病、心衰等心血管疾病相关^[18]。

內皮细胞特异性表达 miR-126, 可通过减少 TNF- α 诱导的血管细胞黏附蛋白-1 (VCAM-1) 的表达。降低內源性 miR-126 水平可增加白细胞对內皮细胞的黏附。这些结果表明 miR-126 可以调节黏附分子的表达, 对血管的炎症有一定控制作用, 在 AS 中可能有保护作用^[19]。miR-155 和 miR-221/222 在內皮细胞炎症分子的表达中也有调节作用。研究发现在人脐靜脉內皮细胞 (HUVECs) 中血管紧张素 II 1 型受体 (AT1R) 为 miR-155 的靶点, 转染 miR-155 和 miR-221/222 的 HUVEC, 在血管紧张素 II (Ang II) 刺激下, miR-155 和 miR-221/222 出现过表达, 可降低黏附细胞对的 HUVECs 的黏附。通过与 AT1R 的结合, miR-155 也能减少 HUVECs 对 Ang II 的迁移^[20]。而 Ang II 在心脏重构、心衰和 AS 方面起着关键作用, 故 miR-155 可能是通过 Ang II 诱导的信号通路拮抗 AS 的发生、发展。

粥样硬化斑块破裂是急性缺血事件发生的主要机制。炎症、纤维帽变薄、新生血管和凋亡等在斑块不稳定中起着关键作用。有研究发现某些 miRNAs 的表达与动脉粥样斑块的不稳定性有关^[21]。miR-133a 和 miR-145 的高表达与不稳定型斑块明显相关, 经体外实验发现转染了 miR-133a 和 miR-145 的 HUVECs 卒中相关蛋白 MMP-9 的表达降低。而事实上, 在正常內皮细胞, MMPs 的表达是有益的, 然而在动脉粥样斑块內 MMP 的激活将导致胶原蛋白的消耗, 使纤维帽变薄, 并最终导致斑块破裂。此外, miR-100、miR-133a/b 和 miR-127 表达的上调可以帮助鉴别易发生临床事件的不稳定斑块。

miRNAs 在 AS 形成的炎症机制中起着重要作用。但目

前 miRNAs 与 AS 的研究尚处于起步阶段,仅有少数 miRNAs 的靶点被验证,仍有系列问题需深入研究才能有助于对 AS 的认识和治疗的提高。

4 Humanin(HN)

HN 是一个由线粒体 16SrRNA 编码的含 24 个氨基酸的肽链。最早由日本科学家在 2001 年从阿尔兹海默症(AD)患者脑内未受损的脑区发现的^[22]。对 HN 家族肽的分子研究发现 HN 有明显的结构和功能联系,具有信号肽和神经保护双重作用。这种信号肽序列含有带正电的 N 端区,中央为疏水区以及带负电的 C 端区^[23]。已有研究显示这种蛋白在神经系统以外的其他组织如内皮细胞中具有防止细胞死亡的作用^[24]。

Adi 等^[24]最先在人血管内皮细胞中检测到 HN 的表达。体外实验显示预先经 HN 处理的内皮细胞明显的减少了 ox-LDL 诱导的活性氧的产生和细胞凋亡。这些现象表明 HN 在人类早期 AS 中可能具有保护作用。高脂饮食喂饲的 ApoE^{-/-}小鼠每天腹腔注射 HN 类似物 HNGF6A 共 16 周后,可防止内皮功能障碍和减小近端主动脉处斑块面积。表明 HN 对内皮功能和 AS 进展可能具有保护作用^[25]。在 34 位患者行颈动脉内膜切除术获得的颈动脉斑块的研究中发现,不稳定斑块中 HN 的表达明显高于无症状患者($P < 0.01$)。有明显症状的患者的斑块与无症状患者的斑块相比,斑块中含有更多的凋亡小体。经双重免疫荧光标记显示 HN 的表达与巨噬细胞、平滑肌细胞、树突状细胞以及炎症标记物 MMP-2 和 MMP-9 呈共同表达。这些现象表明 HN 参与了 AS,并可能是一种对 AS 斑块内炎症和凋亡过程的内源性反应^[26]。目前,对 HN 最新的研究提示 HN 可能成为减轻早期 AS 肾损害的新的治疗靶点^[27]。这些研究表明 HN 在 AS 中具有保护作用,可能与抗细胞凋亡、抗炎和抗氧化有关,但还需要进一步的研究明确。

AS 仍然是现代社会致病和死亡的主要因素。对任何机制的理解都能帮助寻求新的治疗来改善众多患者的生活质量。无论是基础研究人员还是临床医生对 AS 的研究也从来没有停止过。然而 AS 的发生、发展受多种因素包括各种细胞因子、免疫分子、相关基础疾病以及环境因素共同作用,因此对 AS 相关分子进行研究将有利于进一步的阐明 AS 的发生机制,也将有利于临床治疗策略的改进和疗效的观察。本文选取了 4 种 AS 的相关因子,对他们的最新研究进行了综述,发现他们对 AS 的治疗可能有一定的帮助,但尚需进一步的基础和临床研究来验证。

参考文献:

- [1] Stojanovich L. Autonomic dysfunction in autoimmune rheumatic disease[J]. *Autoimmun Rev*, 2009, 8(7): 569-572.
- [2] Lopez-Novoa JM, Bernabeu C. The physiological role of endoglin in the cardiovascular system[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(4): H959-974.
- [3] Tian F, Zhou AX, Smits AM, et al. Endothelial cells are activated during hypoxia via endoglin/ALK-1/SMAD1/5 signaling in vivo and in vitro[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392(3): 283-288.
- [4] Strasky Z, Vecerova L, Rathouska J, et al. Cholesterol effects on endoglin and its downstream pathways in ApoE/LDLR double knockout mice[J]. *Circ J*, 2011, 75(7): 1747-1755.
- [5] Vecerova L, Strasky Z, Rathouska J, et al. Activation of

- TGF-beta receptors and smad proteins by atorvastatin is related to reduced atherogenesis in ApoE/LDLR double knockout mice[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(2): 115-126.
- [6] Piao M, Tokunaga O. Significant expression of endoglin (CD105), TGFbeta-1 and TGFbeta R-2 in the atherosclerotic aorta: an immunohistological study[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2006, 13(2): 82-89.
- [7] Li CG, Bethell H, Wilson PB, et al. The significance of CD105, TGFbeta and CD105/TGFbeta complexes in coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2000, 152(1): 249-256.
- [8] Rathouska J, Vecerova L, Strasky Z, et al. Endoglin as a possible marker of atorvastatin treatment benefit in atherosclerosis[J]. *Pharmacol Res*, 2011, 64(1): 53-59.
- [9] Ikemoto T, Hojo Y, Kondo H, et al. Plasma endoglin as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery diseases[J]. *Heart Vessels*, 2012, 27(4): 344-351.
- [10] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on toll-like receptors[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(5): 373-384.
- [11] Stassen FR, Vainas T, Bruggeman CA. Infection and atherosclerosis: an alternative view on an outdated hypothesis [J]. *Pharmacol Rep*, 2008, 60(1): 85-92.
- [12] Higashimori M, Tatro JB, Moore KJ, et al. Role of toll-like receptor 4 in intimal foam cell accumulation in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(1): 50-57.
- [13] Ishikawa Y, Satoh M, Itoh T, et al. Local expression of toll-like receptor 4 at the site of ruptured plaques in patients with acute myocardial infarction[J]. *Clin Sci*, 2008, 115(4): 133-140.
- [14] Kuwahata S, Fujita S, Orihara K, et al. High expression level of toll-like receptor 2 on monocytes is an important risk factor for arteriosclerotic disease[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1): 248-254.
- [15] Shiraki R, Inoue N, Kobayashi S, et al. Toll-like receptor 4 expressions on peripheral blood monocytes were enhanced in coronary artery disease even in patients with low C-reactive protein[J]. *Life Sci*, 2006, 80(1): 59-66.
- [16] Cole JE, Navin TJ, Cross AJ, et al. Unexpected protective role for Toll-like receptor 3 in the arterial wall[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(6): 2372-2377.
- [17] Salagianni M, Galani IE, Lundberg AM, et al. Toll-like receptor 7 protects from atherosclerosis by constraining inflammatory macrophage activation[J]. *Circulation*, 2012, 126(8): 952-962.
- [18] Schroen B, Heymans S. Small but smart-microRNAs in the centre of inflammatory processes during cardiovascular diseases, the metabolic syndrome and ageing[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(4): 605-613.
- [19] Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, et al. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105

(5):1516-1521.

[20] Zhu N, Zhang D, Chen S, et al. Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(2):286-293.

[21] Cipollone F, Felicioni L, Sarzani R, et al. A unique microRNA signature associated with plaque instability in humans[J]. *Stroke*, 2011, 42(9):2556-2563.

[22] Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, et al. A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial alzheimer's disease genes and abeta[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(11):6336-6341.

[23] Niikura T, Yamada M, Chiba T, et al. Characterization of V642I-A PP-induced cytotoxicity in primary neurons[J]. *J Neurosci Res*, 2004, 77(1):54-62.

[24] Adi R, Bachar L, Lea S, et al. Humanin is expressed in human vascular walls and has a cytoprotective effect a-

gainst oxidized LDL-induced oxidative stress[J]. *Card Res*, 2010, 88(2):360-366.

[25] Yun K, Adi R, David G, et al. Humanin preserves endothelial function and prevents atherosclerotic plaque progression in hypercholesterolemic ApoE deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(1):65-73.

[26] David G, Zacharias SG, Alfonso EM, et al. Humanin, a cytoprotective peptide, is expressed in carotid atherosclerotic plaques in humans [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e31065.

[27] Xin Z, Victor H, Urbietta-Caceres, AE, et al. Human in prevents intra-renal microvascular remodeling and inflammation in hypercholesterolemic ApoE deficient mice [J]. *Life Sci*, 2012, 91(5/6):199-206.

(收稿日期:2013-07-01 修回日期:2013-08-26)

• 综 述 •

肝硬化腹水的中医药诊治进展*

夏 莉 综述,祝峻峰[△] 审校

(上海中医药大学附属市中医医院肝病科,上海 200071)

关键词:肝硬化腹水; 腹胀; 辨证论治; 中医外治

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.32.045

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)32-3961-03

肝硬化腹水是肝硬化失代偿期最常见的临床表现^[1],是多种慢性肝损害动态发展的严重阶段^[2],属中医“鼓胀”、“肿胀”等病的范畴,以“腹大如鼓,皮色苍黄,腹部青筋显露”为特征,为中医四大危重症之一。目前西医对该病仍未取得理想的治疗效果且复发率高,而中医从整体观念辨证论治和特色治疗出发,取得了一定的疗效。本文将对近年来肝硬化腹水的中医药治疗情况进行概述。

1 病因机制

关于腹胀的病机,早在《内经》中就有不少记载,如《素问·至真要大论》中说:“诸腹胀大,皆属于热”、“诸病有声,鼓之如鼓,皆属于热”。至金元时期对本病的认识有了很大的发展,如李东垣独创的脾胃论思想,提出鼓胀是由“皆由脾胃之气虚弱,不能运化精微而制水谷,聚而不散,而成胀满”。而张子和非常重视气机失调在本病发病过程中的作用,认为“阳气耗减于内,阴精损削于外,三焦闭塞,水道不行”(《儒门事亲·湿门》)也是鼓胀的一个主要病机。此外,朱丹溪将腹胀归纳为七情内伤、六淫外袭、饮食不节、房劳致虚等多种病因,导致“脾土之阴受伤,转输之官失职,胃虽受谷不能运化”,因而“清浊相混,隧道壅塞,气化浊血瘀郁而为热。热留而久,气化成湿,湿热相生,遂生胀满”(《格致余论·鼓胀论》)是“脾虚之甚”的表现。现代医家大多认为肝硬化腹水的主要病因有情志所伤、饮食不节、劳欲过度、感染血吸虫及黄疸、积聚失治等,导致肝脾肾三脏功能失调,气滞、瘀血、水湿互结于腹中而发病,本病特点为本虚标实、虚实错杂。虚以肝、脾、肾气血虚弱为主,实以肝郁气滞、

瘀血阻络、湿热滞留、水停腹中为主,且气滞、血瘀、水阻各因素间相互影响,互为因果,导致病情不断加重。王灵台认为肾气不足、肾阴亏虚为其中医的主要病机,肝脾病久,肾精乏源,日久必虚。腹水郁久,化热伤阴,阴虚及肾。腹水难消,反复利尿,耗伤肾阴。有学者则认为肝硬化腹水的形成与三焦的生理功能、病理变化密切相关。三焦为水液、气、水谷的通道,三焦功能正常则气、血、水运行有常,否则气虚、气滞、血瘀、水停等病理机转出现,产生疾病,以气滞血瘀为本,水停为标。王振常等^[3]认为肝硬化腹水不仅仅与肝、脾、肾三脏相关,与肺脏的生理功能、病理变化也密切相关。肺气的宣发和肃降,不仅能使水液运行的道路上下内外通畅,而且在维持水液代谢平衡中发挥着重要的调节作用,肺气不足,气机升降失调,则水道亦难以肃降正常,从而形成水停。

2 辨证论治

中医药治疗本病多从整体入手,根据病因病机辨证论治,进而以辨证分型治疗本病。刘鲁明^[4]对 172 例肝硬化腹水进行了辨证分型治疗,气滞血瘀型治宜疏肝理气、活血化痰为法,方用血府逐瘀汤化裁加疏肝利湿药;脾肾阳虚型以温补脾肾、益气行水为法,方用桂附苍防黄精汤;湿热蕴结型以清热解毒、利湿退黄为法,方用茵陈四苓散加味;肝肾阴虚型以滋阴利水为法,方用一贯煎或六味地黄汤加减。总有效 75.6%,通过临床观察及对证型疗效统计结果,发现气滞血瘀型疗效较好,脾肾阳虚型次之,肝肾阴虚型疗效较差。王灵台教授则根据气、血、痰、水之偏重盛衰,脏腑功能之强弱,强调整体辨证与分期

* 基金项目:上海市卫生局中医药科研基金资助项目(2010L035A);丁氏内科传人韩哲仙肝病临床传承研究基地(ZYSNXD-CC-HPGC-JD-003)。 作者简介:夏莉(1989~),在读硕士,主要从事慢性肝病的中医治疗研究。 △ 通讯作者,E-mail:zhujftongling@163.com。