

引用:欧阳冀琪,张润顺,吕文良.吕文良基于“正气化邪”理论辨治原发性胆汁性胆管炎的经验[J].中医导报,2026,32(4):213-218.

吕文良基于“正气化邪”理论辨治原发性胆汁性胆管炎的经验*

欧阳冀琪,张润顺,吕文良

(中国中医科学院广安门医院,北京 100053)

[摘要] 原发性胆汁性胆管炎(PBC)是一种临床常见的自身免疫性肝病,具有隐匿发病、渐进性病程、内外邪交织的特点。吕文良认为“正气化邪”是贯穿PBC动态演变的关键病机,该病始于禀赋异常与后天失养致正气失和、邪气内伏;进而肝失疏泄、胆失清净使伏邪外发;后期瘀血阻滞、浊毒内蕴使肝络形变。吕文良根据邪气“潜伏-外发-扩展”三步病理状态,提出早期调肝理气扭转邪气潜伏以恢复免疫环境平衡,中期清利枢机截断伏邪外发以调节胆汁酸代谢,后期固本化积直捣邪毒窠囊修复组织损伤。形成独特的时空辨治观,在临床中重视PBC不同阶段病机演变和病变位置分步辨治,取得显著疗效。

[关键词] 原发性胆汁性胆管炎;分步辨治;正气化邪;吕文良;名医经验

[中图分类号] R249 [文献标识码] B [文章编号] 1672-951X(2026)04-0213-06

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2026.04.034

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种以慢性自身免疫介导的胆管破坏和胆汁淤积为特征的肝病,其核心病理机制为线粒体丙酮酸脱氢酶复合体E2亚基(PDC-E2)的免疫耐受丧失介导胆管上皮细胞(biliary epithelial cell, BEC)损伤及免疫微环境失衡,形成胆汁淤积与胆管损伤恶性循环,最终引发肝纤维化甚至肝衰竭^[1]。中医学无与之对应的特定病名,根据病程进展不同阶段的临床表现属“痒风”“胁痛”“黄疸”“积聚”“臌胀”等疾病范畴,多见于中老年女性。PBC具有隐匿发病、渐进性病程、内外邪交织的特点。

吕文良教授,岐黄学者,首都中青年名中医,国务院政府特殊津贴专家,中国中医科学院首席研究员,致力于中西医结合防治肝病的临床、科研、教学工作近四十载。吕文良赓续古籍经典,结合自身多年临床实践经验,在中医药治疗PBC领域形成独特见解。吕文良基于《景岳全书·传忠录》“正气即病气,病气即正气”^[2]的论述,认为自身免疫性肝病具有正邪同源性的特点,提出“正气化邪”为贯穿PBC动态演变的关键病机^[3],即各种原因所致的正气失衡转化为邪气是PBC发生、发展与转归的病机关键,在治疗时应动态把握邪气所处的时空特点分步辨治。该理论与现代医学中PBC免疫系统“自我-非我”识别紊乱相对应,免疫耐受机制的“正气”与自身抗原原

常活化的“邪气”之间时空博弈,形成“正气化邪”的病理特征。正气转化为邪气起始于免疫失衡导致的自身反应性T/B细胞异常活化和抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)对胆管上皮的持续性攻击。BECs的碳酸氢盐屏障破坏^[4]则为胆失清净的现代医学证据,最终诱发胆汁酸毒性代谢产物蓄积则形成“浊毒内蕴”。目前熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)为治疗PBC的一线药物,但40%~50%患者存在治疗应答不足的临床困境^[5],严重影响患者远期预后。近年研究显示,中医药在恢复免疫稳态、调节代谢及抑制纤维化等方面具有独特优势,可为PBC提供多靶点干预策略。笔者有幸跟师学习,受益良多,现将吕文良对PBC的病机认识及辨治经验总结如下,以飨同道。

1 “正气化邪”理论下PBC病机动态演变规律

吕文良指出PBC的发生发展在空间维度遵循“胆腑(胆管内皮)→经脉(门静脉区)→肝络(肝实质)”逐步扩展,时间维度经历“虚郁-湿热-瘀毒”的病理转化。在认识其病机时,应用时空视角看待,把握正邪双方的动态变化过程。在“正气化邪”理论下深入探究PBC的中医病机,对明晰其发病规律、优化诊疗策略具有重要意义。

1.1 禀赋异常,后天失养为正气化邪之始 《灵枢·天年》言:“人之始生,以母为基,以父为楫。”^[6]《类经》亦写道:“夫禀赋

*基金项目:中央高水平中医医院临床研究和成果转化能力提升项目-传承名老中医药专家学术经验专项(HLCMHPP2023013);深圳市医疗卫生三名工程项目(SZZYSM202311014);国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者支持项目(国中医药人教函[2022]6号)

通信作者:吕文良,男,主任医师,研究方向为中医药防治肝胆脾胃病

为胎元之本,精气之受于父母者是也。”^[7]皆表明先天禀赋强弱取决于父母精气等物质基础充盛与否,而DNA序列的编码表达更可视气血津液输布及脏腑经络功能的微观映射。PBC患者先天肾精亏虚,肾气不充,乙癸无以相互滋养,致肝木不得肾水涵养。《石室秘录》言:“肝为木脏,木生于水,其源从癸。”^[8]肝血亏虚,肝疏泄异常,则胆络失于濡养,正气化生不足,为邪气内生理下伏根。全基因组关联研究提示,PBC风险位点(如HLA-DRB1、IL12RB2)与T细胞受体信号相关^[9],其功能变异可引发自身反应性CD8⁺T细胞对胆管上皮的异常攻击^[10],类似“正气失守,虚热内生”之态。此时“正气”对应免疫耐受维持功能(如PD-1/PD-L1通路),正气失和导致Treg/Th17免疫轴失衡,而“邪伏”体现为PDC-E₂抗原表位暴露引发持续性Th1应答^[11]。吕文良指出此即中医“正气不固,邪气内伏”的微观呈现。作为首个明确自身抗体靶抗原的自身免疫性肝病,血清中特异性AMA及抗核抗体检测,为PBC患者临床前期邪伏肝胆的实验室依据。而后天失养亦是正气化邪的启动因素,饮食不节、后天脾胃失养,脾虚酿生湿热,蕴结肝胆,导致胆汁淤积。近期越来越多研究发现,PBC与肠道生态失调之间的关系,与“湿热蕴结肝胆”病机高度契合。情志失调方面,研究表明,有抑郁症状的患者对UDCA治疗的反应较差(79.2% vs 55.3%)^[12]。忧思郁怒,肝失疏泄,胆气郁滞,气郁化火,影响胆汁正常排泄。其他因素,如环境毒素及药物损伤,可直接破坏胆管上皮细胞屏障。《灵枢·天年》言:“五十岁,肝气始衰,肝叶始薄,胆汁始减。”^[16]与PBC好发于中年的流行病学特征相符。综上,正如《医门法律》所言“气失其和则为邪气,气得其和则为正气”^[13],先后天不同因素导致正气失和,化生毒邪,致肝失疏泄,胆管进行性损伤。

1.2 肝失疏泄,胆失清净为邪伏而发之要 PBC病位主要为肝、脾、肾三脏,与胆腑密切相关。吕文良认为该病在临床前期和无症状期正气化邪,邪气潜伏,以肝失疏泄、气虚湿热为病机关键。《外经微言》^[14]载:“胆之汁主藏,胆之气主泄,故喜通不喜塞也。”肝气郁滞,枢机不利,脾肾亏虚,水液代谢异常,使得胆腑清浊不分,均影响胆汁藏泄通降。现代研究表明,肝脏库普弗细胞TLR4受体被肠源性脂多糖(LPS)过度激活^[15],触发NLRP3炎症小体释放IL-1 β /IL-18,诱导BEC的PDC-E₂抗原呈递异常。肝胆互为表里,肝气虽强而取决于胆也,《灵枢·本脏》^[9]载“肝坚则脏安难伤,肝脆则善病消瘕,易伤”。早期炎症及异常结缔组织虽局限于汇管区,但同样影响肝脏代谢。肝细胞线粒体自噬障碍,无法及时清除受损线粒体释放的自身抗原。此外,肝肾二脏共主水液与阴精,肝疏泄气机,助肾蒸腾水液;肾阴为肝阴之根,制约肝阳不致过亢,肾精不足体现为维生素D受体表达下降可削弱胆汁酸解毒能力^[16],加剧胆汁酸毒性对BEC线粒体的氧化损伤。当肝肾阴虚,则虚火内生,煎灼津液,如《丹溪心法》云“阴虚则发热,火动则生燥”^[17],因此内生燥邪。“凡属肝病,势必乘土”,肝气横逆,以强凌弱,脾胃虚损,一方面气血生化乏源,血虚生风。内生邪气具有一定的脏腑经络倾向性,在PBC疾病伏于胆络,在伏匿期,无明显临床症状,当机体受到外界各种因素干扰,则外界客邪引动内部主气,致使伏邪外发,患者出现疲乏、皮肤

瘙痒等典型临床症状。另一方面脾虚生湿,郁而化热,致使肠道屏障通透性增加^[18],菌群代谢产物(如二次胆汁酸DCA)通过门静脉入肝,诱导Th17极化,使免疫失衡进一步加剧。

1.3 瘀血阻滞、浊毒内蕴为形损络变之果 在疾病发展的中后期,脏腑功能异常使得正失其位,变生邪气,伏邪开始外发可进一步影响精、气、血、津液等人体“免疫”的物质基础。气血津液的滞涩、亏虚、停聚而产生的湿浊、血瘀及水饮等邪气内聚而损伤肝脏胆络。吕文良从组织病理学角度提出,邪气损伤位置从胆腑(胆管内皮)→经脉(门静脉区)→肝络(肝实质)逐层进展。吕文良从中医病机角度指出,中后期病机暗合“湿热-血瘀-水停”阶段式演变,其中“虚”贯穿其中。气郁日久,加之久病耗伤,无力推动血液运行,形成血瘀,血瘀闭阻肝络日久,肝体失养,形成胁下癥积,木郁克土,脾肾两虚,水湿泛溢发为臌胀。《金匱要略心典》^[19]言:“毒,邪气蕴蓄不解之谓。”随着病程进展,湿热、瘀血、水饮等病理产物的蕴结终成浊毒。胆汁淤积持续形成湿热、瘀毒等邪气结于胆道,阻于肝络。从现代医学角度,胆汁酸介导的肝损伤是多层次、多通路的复杂病理网络。长时间的胆汁淤积使得肝内形成毒性微环境^[20],通过直接作用于肝细胞的毒性作用、氧化应激与线粒体功能障碍^[21]、干扰自噬过程,破坏肠肝循环等方式刺激肝细胞释放促炎因子,促使肝星状细胞转化为肌成纤维细胞,分泌I/III型胶原蛋白,使肝纤维瘢痕加速形成^[22]。随着炎症损伤程度加剧,终末期可导致肝纤维化、胆汁性肝硬化及相关并发症。一项前瞻性研究发现,超过50%的I~III期PBC患者在4年内发展为经组织学证实的肝硬化^[23]。而另有研究表明,25%未经治疗的PBC患者会发展为慢性肝衰竭^[24]。因此若不及早干预,PBC患者终会向肝硬化、肝癌或肝衰竭等不良结局进展。

2 “正气化邪”视角下PBC的三步辨治

吕文良强调PBC发病具有隐匿性,患者易错过最佳治疗时期,辨治时应根据“有诸内必形诸外”的思想司外揣内,通过外在四诊信息综合分析患者证型。在治疗时重在把握患者所处的时期,识别邪气“潜伏-外发-扩展”三步病理状态的特点,抓住各阶段主要矛盾,把握动态病机变化,分步辨证施治,延缓疾病进程,使患者最大程度获益。

2.1 潜伏期“化邪内伏”:调肝理气以恢复免疫微环境平衡 PBC早期无明显临床症状,被称为临床前期或无症状期。此时机体免疫系统开始紊乱,但尚未引发明显的不适症状,属免疫激活初期。吕文良认为本阶段核心在于脏腑气机失调,特点为正气郁滞而化邪潜伏,应通过辨证用药从不同途径恢复肝胆免疫环境稳态。《四圣心源》言“气升于肝脾……温暖而化清阳”^[25],而此时木郁而不达,气机不升。一则肝气郁滞,传于脾土,脾失健运,当理气解郁,健脾助运,复胆腑通降及周身气机升降,防止气郁日久生热助邪外发;二则肝气亏虚,脾气不足,当补肝益气,温养后天之本,防止气虚无法祛邪之力。肝气郁滞者,气机凝滞胁下,表现为两胁胀满,肝气上逆则情绪急躁,胆气随肝上泛则口苦。常用柴胡剂类方为基础方,以解郁透邪,疏肝理脾。柴胡禀少阳升发之气,可达木气,疏通土壅,结气自化。研究表明,高剂量柴胡可通过有效调节血清炎症因子水平,调节过度免疫激活状态,有效降低肝脏炎症反应^[26]。

临床可根据肝郁程度灵活配伍,柴胡配伍入肝脾血分的白芍益肝助胆,配伍郁金可增强行气解郁之力。郁金中所含的姜黄素可通过调节诱导肝损伤的信号通路及氧化应激反应,改善线粒体功能障碍^[7]。肝气不足者常用黄芪为君药,张锡纯认为凡是肝气虚弱无法条达,一切补肝药无效者可重用黄芪配理气之品。现代医学证实白细胞介素(IL)-12/IL-23介导的辅助性T细胞(Th1/Th17)信号通路与PBC的病因有关,其有效成分黄芪甲苷被证实可有效减少T细胞向Th1/Th17的分化,且可通过调控Th17/Treg细胞平衡,降低自身免疫反应^[28]。此外,若患者伴有纳呆、大便溏等症状,在此基础上可加入健脾药物调节肠道微生态,例如白术、茯苓、薏苡仁等,白术健脾益气、燥湿利水,可保肝降酶,调节免疫平衡;茯苓利水渗湿、健脾宁心,二者配伍,培补阴土,脾阳得升而化木。腹胀重者可加用香附、青皮等药物,香附善疏肝理气、调经止痛,《玉楸药解》载:“香附开郁止痛,治肝家诸证。”^[29]青皮疏肝破气、消积化滞。正气化邪之初,以调肝理脾为要。

2.2 外发期“伏邪外发”:清利枢机以调控胆汁酸代谢 病情进展,伏邪逐渐外发,免疫反应进一步加剧,患者症状逐渐明显,出现瘙痒、疲乏、纳呆等全身症状,甚至出现黄疸,肝功能指标显著异常,碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)大幅升高。吕文良认为本阶段特点为伏邪伺机而外发,此时大量细胞因子释放有害物质,胆汁酸代谢紊乱,致使胆汁淤积加重,湿热之邪蕴结肝胆,引木火上炎,表现为口苦咽干等症状;肝失疏泄,枢机不利,胆汁排泄不利,发为黄疸;中焦湿热熏蒸肌肤,则出现皮肤瘙痒等表现。此时应以清利湿热为基本治法,临床常选以茵陈蒿汤、龙胆泻肝汤为代表的清肝利胆方剂。《本草经解》言“茵陈主风湿寒热邪气,热结黄疸”^[30],茵陈不仅能清肝胆之热,还可解肝胆之郁。龙胆泻肝汤可治肝胆经实火湿热,研究表明该方可通过抑制相关炎症因子,平衡辅助性T细胞数量,调节巨噬细胞极化发挥调节自身免疫、抗炎及减缓肝纤维化的作用^[31]。其中龙胆草的有效成分龙胆苦苷可下调PPAR- α 表达^[32],激活胆汁酸受体,上调相关转运蛋白^[33]以恢复胆汁酸稳态,减轻肝损伤。临床需根据湿热轻重配伍加减,若患者口干口苦明显,舌红苔少津,脉滑数,提示热毒较重,吕文良常用“三黄”即黄芩、黄连、黄柏,清解弥漫于上中下焦的热毒。研究发现黄连可有效降低血清转氨酶水平,三者均具有抗炎和免疫调节的功能^[34]。此外研究表明,金钱莲^[35]、栀子^[36]等药物可通过上调胆汁酸外排转运体、降低肝内胆汁酸合成,有效减轻胆汁酸在肝内蓄积。对于热重导致大便秘结者,应考虑“肠-肝轴”对PBC的影响^[38]。肠道微生物失调损害肠道屏障,使肠道细菌易位肝脏,同时产生胆汁酸代谢相关酶,影响代谢,加剧免疫细胞介导的胆管炎症反应。因此吕文良临证中根据患者大便情况加入大黄、芒硝等泻下通便之品。现代研究证实,大黄可通过促进相关蛋白表达,降低体内胆汁酸水平^[37];芒硝亦可通过促进有益菌增殖调节胆汁酸代谢。若患者身目发黄,口臭呕恶,纳呆,大便黏滞,苔腻,则提示湿邪偏重,则应加淡渗利湿之品,如薏苡仁、茯苓等。薏苡仁甘淡冲和,泻水益土,可调节肠道菌群,健脾以杜化湿之源。再配合利尿之品,如车前子、泽泻,给邪

以出路。此阶段通过“清、利、通”三法协同恢复肠-肝轴,重点调节胆汁酸代谢,促进免疫稳态,截断疾病进展。

2.3 扩展期“邪毒窠囊”:固本化积以修复组织损伤 PBC进展的后期免疫持续失衡,胆汁中的胆盐等成分对肝细胞具有毒性作用,干扰肝细胞的正常代谢和功能,导致肝细胞变性、坏死。本阶段特点为邪气扩展,即邪气由胆腑扩展至肝络,毒邪未尽,耗伤正气,正虚邪恋,损伤肝肾,加快肝纤维化进程,部分患者进展为肝硬化,甚者进一步恶化导致肝衰竭。此阶段毒瘀胶结于肝络,邪毒使营血阻滞,津液煎灼,产生血瘀、痰湿。《丹溪心法》云:“窠囊者,如蜂房之形,痰瘀蕴结而成。”^[17]有形实邪痰、瘀、毒损及肝络成“巢”,而痰瘀质地胶结难消,胶原沉积与再生结节形成的“框架”结构似“巢”,窠囊壅塞,进一步发展成肝内纤维化结节或硬化假小叶。吕文良指出,此时应以化痰消积、扶正固本为基本治法。活血祛瘀、消癥化积法可减缓肝纤维化向肝硬化进展,代表方有鳖甲煎丸、大黄廑虫丸。《长沙药解》言:“鳖甲煎丸,方在鳖甲。用之治疴日久,结为癥瘕,以其泻水而消痰也。”^[38]药理研究表明,鳖甲有效成分可促进肝细胞再生,改善肝脏合成代谢功能^[39]。临床研究证实,鳖甲煎丸联合西药治疗对比单纯西药组可明显改善肝功能、肝纤维化指标及门静脉内径等影像学指标^[40]。吕文良常用丹参、赤芍、桃仁、红花、三棱、莪术等药物化痰通络,不仅具有抗纤维化作用,更可改善肝内微循环。久病必虚,在疾病后期患者常出现乏力,腰酸膝软,口干目涩,五心烦热,少寐多梦,少苔或无苔,脉沉细或细数等肝肾阴虚之象。扶正重在补益肝肾,《医宗必读》云:“东方之木,无虚不可补,补肾即以补肝。”^[41]代表方为一贯煎,《续名医类案·心胃痛门》^[42]载其“可统治胁痛、吞酸、吐酸、疝瘕、一切肝病。”认为其是滋水涵木的名方。一项Meta分析显示,患者在肝纤维化早期可通过一贯煎获益,在抑制炎症反应及抗纤维化方面效果显著^[43]。阴虚热盛,热迫血行者可用二至丸滋补肝肾,凉血止血。研究发现,失笑散合二至丸对胆汁淤积性肝炎大鼠的肝功能及肝纤维化程度具有显著改善作用,其可通过调控尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)纤溶途径相关因子的表达和活性,抑制纤维组织过度沉积,促进肝脏内纤维蛋白溶解,进而改善肝脏的微循环与代谢功能,促进肝细胞修复^[44]。当肾失气化,水液代谢失常,水湿内聚,气滞、血瘀、水湿搏结于腹中发为臌胀。正如《医门法律》言:“胀病亦不外水裹、气结、血瘀。”临床辨证应着重辨气、血、水三者的主次关系,气臌以行气消胀为主,水臌以利水渗湿为主,血臌以活血行瘀为主。此外,在PBC疾病后期应尽早截断肝“炎-癌转化”进展,防止不良后果的发生。

3 验案举隅

患者,女,60岁,2024年4月1日初诊。主诉:全身瘙痒9个月余。患者2023年7月无明显诱因出现全身弥漫性瘙痒,夜间明显,搔之皮肤发红,于当地医院就诊,诊断为“过敏性皮炎”,予抗过敏药治疗,服药后症状未见好转,并出现乏力、腹胀等症状。1个月后再次就诊,完善相关检查,肝功能示:丙氨酸氨基转移酶(ALT)128 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)66 U/L,GGT 391 U/L,ALP 295 U/L;自免肝抗体谱:抗核抗体

(+),抗线粒体M2亚型抗体(+),抗dsDNA抗体(±),诊断为原发性胆汁性胆管炎,予熊去氧胆酸胶囊口服治疗(250 mg/次,3次/d)。半年后行腹部B超提示:肝弥漫性病变,腹水。为求进一步中医诊治就诊于我院门诊。刻下症见:面色晦暗,周身瘙痒,夜间加重,神疲乏力,腹胀,腰酸,口秽,纳可,眠欠佳,入睡困难,大便日一行,较为成形,小便量少。舌质黯红,边有齿痕,苔微黄腻,脉沉弦。西医诊断:原发性胆汁性胆管炎,肝硬化,腹水。中医诊断:积聚类病,腹胀。辨证:气虚水停,瘀血阻滞。治法:益气利水,活血消积。方药:黄芪60 g,炒白术12 g,防风6 g,焦麦芽20 g,焦山楂20 g,焦神曲20 g,白芍30 g,郁金30 g,熊胆粉(冲服)0.25 g,白鲜皮20 g,地肤子9 g,五味子9 g,黄芩6 g,黄连6 g,山药30 g,炙甘草9 g。28剂,1剂/d,水煎服,早晚餐后半小时服。嘱继续口服熊去氧胆酸,忌食牛羊肉、海鲜等发物,少食寒凉辛辣之品,畅情志,避风寒。

2诊:2024年4月29日。患者诉乏力明显减轻,周身瘙痒缓解,夜间仍偶有发作,腹胀稍缓解,口秽消失,二便调。舌黯红,苔白腻,脉沉。方药化裁:上方加炒牵牛子18 g,当归15 g,莪术6 g,鳖甲胶(烊化)4.7 g。28剂,服药方法及医嘱同前。

3诊:2024年5月20日。患者诉时有乏力,腹胀明显减轻,瘙痒偶发,口干明显,矢气频,大便溏泄,日行三四次,小便较前增加。舌黯红,苔薄白,脉弦滑。复查ALT 98 U/L,AST 42 U/L,GGT 239 U/L,ALP 168 U/L,总胆汁酸12 μmol/L。方药化裁:去地肤子、牵牛子,黄芪减至45 g,加蝉蜕20 g,姜厚朴20 g。28剂,服药方法及医嘱同前。

后患者每隔1~2个月规律于我院就诊调方,随症加减,病情平稳,肝功能相关指标未进一步加重,最近一次就诊为2025年1月6日,症见:瘙痒偶尔发作,劳累后乏力,时有腹胀、口秽,纳眠可。舌黯红,苔薄白,脉弦滑。复查腹部B超提示:肝弥漫性病变,腹水较前减少。肝功能示ALT 54 U/L,GGT 127 U/L,ALP 103 U/L,其余指标均无异常。

按语:本案患者确诊PBC后口服熊去氧胆酸治疗应答不佳,半年时间内迅速进展至肝硬化腹水,遂寻求中药治疗。初诊时患者症见周身瘙痒、神疲乏力、腹胀腰酸等症状,乃PBC后期气虚无以运化水液,以致水停腹中,形成水湿浊毒,发为腹胀;气虚无力推动血液运行,瘀血阻滞体表腠理经络,营血失和,表现为肌肤瘙痒,肝络瘀阻导致肝硬化;久病肝、脾、肾三脏俱虚,出现乏力、腰酸等症状,结合舌脉辨为气虚水停,瘀血阻滞证。吕文良考虑该患者病情已进展至邪气扩展期,虽然邪毒已经深入肝络,属形损络变,正虚邪恋阶段,纤维化病理改变处于主导地位,免疫攻击强度因胆小管减少而降低,但免疫失衡仍可针对剩余的肝细胞及BEC持续攻击,导致炎症及胆管进一步丢失,加剧肝络形变。此外,免疫攻击虽减弱,但胆汁酸毒性持续激活肝星状细胞,肝再生能力下降,属“正虚”,细胞外基质重塑沉积与假小叶形成属“邪实”,二者形成新的正邪关系,细胞外基质沉积通过影响免疫细胞募集和激活,与免疫系统形成双向干扰^[45]。此阶段病位主要在肝、脾、肾三脏,气虚为本,瘀血、水湿、浊毒停聚为标。治疗时应抓“肝络形变”这一主要矛盾,通过活血消积恢复肝细胞功能,同时考虑正邪转化,补益正气,以降低异常免疫反应,减

少免疫攻击进一步加重肝组织病理改变,因此以固本化积为基本原则,治以益气利水,活血消积。

本病始于禀赋不足加之后天失养引发的正气失和,邪毒内生,初诊吕文良考虑患者病久,神疲乏力、腹水症状较为明显,治水先治气,重剂起沉疴。因此重用黄芪为君以复正气枢转之力,一者《本草经解》言“黄芪气微温,入足少阳胆经,入足太阴脾经……黄芪入胆与三焦,甘能解毒,温能散郁”,大剂量应用引诸药达胆、脾,直达病所;二者取其益气活血之功,研究^[46]表明黄芪可通过改善肝血窦灌注等肝内微环境,清除炎症因子及异常免疫反应,另有研究^[47]证实黄芪多糖可通过激活树突状细胞影响T细胞分化,恢复Th17/Treg平衡,维持人体免疫耐受性;三者用其善利水消肿之性,研究^[48]发现黄芪多糖可显著降低腹水中的炎症因子水平,有助于消除腹水。配伍防风、白术合为“玉屏风散”,补三焦而实其卫,白术培土以温分肉,固表实里,最大限度助免疫调节功能趋向稳态,截断正气向邪气的转化,同时加强人体自身排泄水湿、浊邪等病理产物的能力;其次黄芪走经络而益营,善达皮肉腠理,专通肌表,配伍地肤子、白鲜皮透邪止痒,在一定程度改善患者周身瘙痒的主症。方中白芍柔肝养血,配伍五味子发挥保肝降酶之效。配伍郁金理气解郁缓解腹胀。山药合五味子健脾益肾,敛阴益气,焦麦芽、焦山楂、焦神曲消食和胃,固护后天之本。另予熊胆粉清热解毒利胆,协同增强UDCA应答反应;黄芩、黄连清解三焦之热,缓解脾虚湿热导致的口秽之症,方中配伍上述寒凉之品亦可制约大剂量黄芪的温热之弊。2诊时患者疲乏、瘙痒、腹胀等症状减轻,舌脉亦提示正气渐充,此时应用适量攻邪之品,同时防止攻伐太过,加入滋阴养血之品。因此吕文良加用当归养血活血,莪术破血行气,鳖甲胶滋阴消癥,牵牛子泻下逐水,除肿消胀,此阶段攻补兼施,使瘀血和水湿分清走泄。3诊时患者腹胀缓解明显,出现口干、大便次数增多等症状,吕文良指出此为用药后水湿之邪排泄的瞑眩反应,是人体借助正气,速祛邪气的过程。在应用峻下药物时要把握火候,吕文良常会与补益剂间歇使用,给人体适应的过程,因此3诊时患者腹胀已减、大便溏泄日行三四次,为避免攻伐过度损伤正气减牵牛子,用蝉蜕代替地肤子,轻清透达未尽之风邪,防苦寒伤阳影响水湿运化。此后,患者规律就诊,随症加减,病情逐渐平稳,腹部B超提示腹水较前减少。本案充分体现了“正气化邪”理论在PBC疾病中的应用效果,吕文良分步辨治有利于明晰正邪关系,把握扶正祛邪的次序,以截断病程缓解疾病进展。

4 结 语

原发性胆汁性胆管炎是临床最常见的自身免疫性肝病,其病理机制复杂,若不规范用药干预将严重威胁患者的健康和生命质量。吕文良基于“正气化邪”理论,提出PBC的病理演变本质是正气“免疫稳态”与邪气“免疫失衡及胆汁酸毒性”的时空博弈过程。具体表现为禀赋缺陷与后天失调导致肝胆枢机失和,推动虚郁、湿热、瘀毒病机转化,最终形成“邪损肝络”的不可逆损伤。在辨治方面,吕文良强调应将宏观证候与微观机制结合,根据不同阶段邪气特点制定诊治策略,通过调肝理气、清利枢机、固本化积等方法,调节免疫及胆汁酸代

谢,逆转肝纤维化等病理改变,实现早期识别、精准用药。

参考文献

- [1] HOURI I, HIRSCHFELDG M. Primary biliary cholangitis: Pathophysiology[J]. *Clin Liver Dis*, 2024, 28(1):79–92.
- [2] 张介宾.景岳全书[M].北京:中国中医药出版社, 1994.
- [3] 尧忠柳,王莘智,叶新萍,等.从“正气化邪”探析自身免疫病的病机及辨治[J].*中医杂志*, 2024, 65(10):1013–1018.
- [4] LLEO A, SELMI C, INVERNIZZI P, et al. Apoptosis and the biliary specificity of primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2009, 49(3):871–879.
- [5] HUANGL X, WANGZ L, JIN R, et al. Incomplete response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: Criteria, epidemiology, and possible mechanisms[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 16(11–12): 1065–1078.
- [6] 黄帝内经灵枢:附黄帝八十一难经[M].李生绍,陈心智,点校.北京:中医古籍出版社, 1997.
- [7] 张介宾.类经[M].郭洪耀,吴少祯,校注.北京:中国中医药出版社, 1997.
- [8] 陈士铎.石室秘录[M].北京:中国中医药出版社, 2019.
- [9] HITOMI Y, NAKAMURA M. The genetics of primary biliary cholangitis: A GWAS and post-GWAS update[J]. *Genes*, 2023, 14(2):405.
- [10] TSUDA M, AMBROSINIY M, ZHANG W C, et al. Fine phenotypic and functional characterization of effector cluster of differentiation 8 positive T cells in human patients with primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2011, 54(4):1293–1302.
- [11] HYDEST J, BLUNTM D, NAFTEL J, et al. Constitutive activation of natural killer cells in primary biliary cholangitis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2633.
- [12] VAN OS E, VANDEN BROEKWW, MULDERPGH, et al. Depression in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2007, 46(6): 1099–1103.
- [13] 喻昌.医门法律[M].程磐基,点评.王尔亮,整理.北京:中国医药科技出版社, 2021.
- [14] 梁玉瑜,传.陈士铎,述.外经微言[M].影印本.北京:中医古籍出版社, 2015.
- [15] BRAGAZZIM C, VENERE R, VIGNONE A, et al. Role of the gut–liver axis in the pathobiology of cholangiopathies: Basic and clinical evidence[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7):6660.
- [16] HAN S X, LI T G, ELLIS E, et al. A novel bile acid-activated vitamin D receptor signaling in human hepatocytes[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(6):1151–1164.
- [17] 朱震亨.丹溪心法[M].沈阳:辽宁科学技术出版社, 1997.
- [18] NICOLETTI A, PONZIANIF R, BIOLATO M, et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(33): 4814–4834.
- [19] 尤在泾.金匱要略心典[M].叶进,点评.柳西坤,整理.北京:中国医药科技出版社, 2018.
- [20] COMBES B, CARITHERS R L J, MADDREY W C, et al. Biliary bile acids in primary biliary cirrhosis: Effect of ursodeoxycholic acid[J]. *Hepatology*, 1999, 29(6):1649–1654.
- [21] CAIS Y, BOYERJ L. The role of bile acids in cholestatic liver injury[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(8): 737.
- [22] FICKERT P, WAGNER M. Biliary bile acids in hepatobiliary injury: What is the link? [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(3):619–631.
- [23] TRIVEDIP J, LAMMERSW J, VAN BUURENH R, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: A multicentre international study [J]. *Gut*, 2016, 65(2):321–329.
- [24] CHRISTENSEN E, NEUBERGER J, CROWE J, et al. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial[J]. *Gastroenterology*, 1985, 89(5):1084–1091.
- [25] 黄元御.四圣心源:黄元御医书精华[M].孙恰熙,校注.北京:中国中医药出版社, 2009.
- [26] 黄祎,夏莉,雷青松,等.柴胡皂苷D对大鼠免疫性肝纤维化的保护作用及其机制研究[J].*陆军军医大学学报*, 2022, 44(14):1410–1420.
- [27] 陈坤玲.柴胡开郁汤联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎(肝郁脾虚证)的随机对照研究[D].成都:成都中医药大学, 2024.
- [28] YANGC Y, MA X, TSUNNEYAMA K, et al. IL-12/Th1 and IL-23/Th17 biliary microenvironment in primary biliary cirrhosis: Implications for therapy[J]. *Hepatology*, 2014, 59(5):1944–1953.
- [29] 黄元御.玉楸药解[M].北京:中国医药科技出版社, 2017.
- [30] 叶天士.本草经解[M].张森,伍悦,点校.北京:学苑出版社, 2011.
- [31] 刘滨,荣立洋,孙园园,等.龙胆泻肝汤对葡萄膜炎大鼠 Notch信号通路的干预作用[J].*眼科新进展*, 2018, 38(2): 106–110.
- [32] 冯帅霞,徐莹,韩涵,等.龙胆苦苷调控PPAR- α 改善胆汁淤积性肝损伤的药效机制研究[J].*上海中医药杂志*, 2024, 58(2):84–91.
- [33] 白金钊,贾立群,陈冬梅,等.中医辨证施治胆管癌用药规律及药理学研究进展[J].*中草药*, 2023, 54(24): 8228–8240.

- [34] 符华露,叶火成,欧阳子琛,等.清热渗湿降浊法联合水飞蓟宾葡甲胺片治疗湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝炎临床疗效观察[J].广州中医药大学学报,2024,41(7):1744-1750.
- [35] 章方玲,孔向军,吴梅,等.金线莲化学成分与药理作用研究进展[J].亚太传统医药,2025,21(5):223-233.
- [36] 崔爽,田婧卓,梁爱华.从栀子的效-毒双向作用论合理用药与科学监管[J].中国中药杂志,2025,50(13):3635-3644.
- [37] 田婧卓,王连媚,易艳,等.长期给予大黄素诱导的肝损伤与胆汁酸代谢相关的机制研究[J/OL].中国中药杂志,1-10(2025-01-08)[2025-02-08].https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20250103.704.
- [38] 黄元御.长沙药解[M].北京:中国医药科技出版社,2017.
- [39] 温欣,周洪雷.鳖甲化学成分和药理药效研究进展[J].西北药学杂志,2008,23(2):122-124.
- [40] MENG X B, PAN Z Q, ZHAO J W, et al. Efficacy and safety of Fufang Biejia Ruangan Tablets as an adjuvant treatment for chronic hepatitis B liver fibrosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(46):e31664.
- [41] 李中梓.医宗必读[M].北京:中国中医药出版社,2020.
- [42] 魏之秀.续名医类案[M].黄汉儒,点校.北京:人民卫生出版社,1997.
- [43] 张晟安,张炜捷,周文君,等.一贯煎的临床应用:一项Meta分析[J].中西医结合肝病杂志,2024,34(11):1008-1016.
- [44] 陈珺明,安德明,柳涛,等.二至丸与失笑散对胆汁淤积性肝纤维化大鼠uPA的调控[J].时珍国医国药,2009,20(7):1590-1592.
- [45] ARRIAZU E, DE GALARRETA M R, CUBERO J, et al. Extracellular matrix and liver disease[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 21(7):1078-1097.
- [46] 周仪.蒙古黄芪与膜荚黄芪的生长参数、代谢组学及转录组学的比较[D].长春:吉林农业大学,2024.
- [47] AN E K, ZHANG W, KWAK M, et al. Polysaccharides from Astragalus membranaceus elicit T cell immunity by activation of human peripheral blood dendritic cells [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 223(PtA):370-377.
- [48] 施艾每,孙宏新.黄芪多糖抗肿瘤研究的可视化分析[J].中医导报,2024,30(7):118-128,134.

(收稿日期:2025-02-16 编辑:罗英姣)

(上接第212页)

- [10] 还涵,夏星,武九龙,等.针刺治疗运动神经元病的研究进展[C]//新时代 新思维 新跨越 新发展——2019中国针灸学会年会暨40周年回顾.武汉,2025:1192-1195.
- [11] BALENDRA R, AL KHLEIFAT A, FANG T, et al. A standard operating procedure for King's ALS clinical staging[J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2019, 20(3-4):159-164.
- [12] 刘跃斌,杨丹,周晶晶,等.中医药治疗肌萎缩侧索硬化的荟萃分析[J].时珍国医国药,2024,35(11):2692-2697.
- [13] 王明哲,龚帆,张静思,等.不同临床分型与分期的肌萎缩侧索硬化症患者中医证候特征研究[J].上海中医药大学学报,2022,36(2):9-12,19.
- [14] 汪双双,杨晓军.邓铁涛教授治疗肌萎缩侧索硬化症经验整理[J].广州中医药大学学报,2010,27(3):310-312.
- [15] TALBOTT E O, MALEK A M, LACOMIS D. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Handb Clin Neurol, 2016, 138:225-238.
- [16] 谢星宇,李薇晗,阎路达,等.符文彬基于“从阳论治”精灸治疗中医脑病探讨[J].针灸临床杂志,2023,39(9):86-90.
- [17] 中华医学会神经病学分会肌萎缩侧索硬化协作组.肌萎缩侧索硬化诊断和治疗中国专家共识2022[J].中华神经科杂志,2022,55(6):581-588.
- [18] 李莹莹,孙远征,王仕林,等.针刺治疗肌萎缩侧索硬化症研究进展[J].中医学报,2024,39(8):1701-1706.
- [19] 王茸,许军峰,俞晓阳.石学敏院士治疗中风后吞咽障碍思路浅析[J].中医学报,2022,37(12):2608-2612.
- [20] 邢敏,乔丽娜,万红叶,等.基于菌群-肠-脑轴的针刺作用机制研究进展[J].针刺研究,2025,50(6):728-734.
- [21] 骆嵩,李理,马博,等.肌萎缩侧索硬化与肠道微生物关系的研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(12):1581-1584.
- [22] 符文彬.广东省名中医符文彬针灸学术精华与临证[M].广州:广东科技出版社,2023.
- [23] 张丽,杨英豪,刘姝,等.督脉灸疗法的理论基础及临床应用[J].中医临床研究,2017,9(18):113-115.

(收稿日期:2025-11-08 编辑:蒋凯彪)