

# 韩辉运用肝豆补肾汤辨治男性肝豆状核变性合并生殖系统损害经验<sup>※</sup>

王路瑶 韩辉<sup>▲</sup> 赵丹 房新如 刘千琢

**摘要** 总结韩辉主任医师运用肝豆补肾汤辨治男性肝豆状核变性合并生殖系统损害经验。韩辉主任认为,肾气亏损、铜浊毒邪是男性肝豆状核变性合并生殖系统损害发病的关键病机,二者又互为因果,相互影响。先天禀赋不足,肾精素亏,导致铜毒内聚,痰瘀互结;同时,铜浊毒邪蓄积于肾则肾愈虚。治疗上宜补肾化痰,祛瘀通络,标本兼治,拟肝豆补肾汤,收效显著。

**关键词** 肝豆状核变性;生殖系统损害;肝豆补肾汤

韩辉主任医师(以下简称为“韩师”)为教育部新安医学重点实验室学术带头人,安徽省委组织部“特支计划领军人才”,安徽省首届卫生健康杰出人才。其从事临床、教学及科研工作 20 余年,主要的研究方向为肝豆状核变性的基础和临床。其治学严谨,在运用中医药辨证治疗肝豆状核变性合并生殖系统损害方面积累了丰富的经验。

肝豆状核变性(Hepatolenticular degeneration, HLD),又称 Wilson 病,是一种由 ATP7B 基因突变引起的常染色体隐性遗传病。ATP7B 基因突变引起体内铜离子排泄不畅,全身各个器官及组织中有大量的铜沉积,导致肝脏、大脑和其他器官中的铜稳态失衡,从而引起神经症状及肝损伤症状等。肝豆状核变性在不同地区患病率具有差异性,据统计,世界人群的发病率约为 1/10 万~3/10 万<sup>[1]</sup>。此外,肝豆状核变性男性患者生殖系统的损害也很常见,根据有关的调查和实验结果,男性肝豆状核变性的病人经常会出现生殖内分泌方面的异常症状,青少年第二性征发育延迟的患者高达 50%<sup>[2]</sup>。生殖系统损害已成为继肝脏、大脑损害以外的第三大临床表现,甚至可能作为首发症状出现<sup>[3]</sup>。

根据肝豆状核变性可出现黄疸、腹水、言语不清、手抖、流涎、消化道出血、肢体扭转、精神行为异常等临床表现,中医学将其归属于“癥瘕”“积聚”“鼓胀”“颤证”“黄疸”“癫狂”等病证范畴。现代医学研究认为肝、脑髓是其核心病位,并与脾、肾、胆相关,涉及心、胃等脏腑。韩师通过对肝豆状核变性中医证候特征进行大样本临床调查,将该病的基本病因总结为痰浊、瘀血等病理产物长期胶着,疾病过程主要体现为痰瘀互结证<sup>[4]</sup>。“肝豆灵汤”对痰瘀互结型的肝豆状核变性患者具有良好的治疗效果<sup>[5]</sup>。男性肝豆状核变性常伴有生殖系统损害,在中医理论中属于“不育”“无子”“阳痿”“乳疔”等范畴。韩师研究发现,肾虚、痰浊及血瘀是本病的主要病因病机<sup>[6,7]</sup>,主张在“肝豆灵汤”的基础上加用补肾药物,在临床上创制并运用“肝豆补肾汤”治疗男性肝豆状核变性合并生殖系统损害,取得了良好疗效,现将其经验介绍如下。

## 1 “虚、瘀、痰、毒”为关键病机

**1.1 先天不足,肾精素亏** 肝豆状核变性作为一种神经系统遗传病,基因突变是其发病的关键。中医学认为,肾与基因有着密切的关系。韩师通过大样本的中医证候调查研究,将男性肝豆状核变性伴生殖系统损害的中医病因病机总结为肾虚为本,痰湿、瘀血为标<sup>[6]</sup>。肾为先天之本,主藏精,肝豆状核变性患者发病早期常有肝肾不足、气血亏虚的表现。《黄帝内经》记载:“肾主骨,生髓,通于脑。”肾精不足,天癸不充,冲任失畅,会直接影响生殖功能<sup>[8]</sup>。《素问·上古天真论》

※基金项目 国家自然科学基金项目(No.82374212;No.81673811);安徽省科技厅临床专项转化项目(No.202204295107020044);安徽省教育厅重点项目(No.2022AH050523)

▲通信作者 韩辉,男,主任医师,副教授,博士研究生导师。研究方向:中医药防治神经系统疾病。E-mail:46467654@qq.com

•作者单位 安徽中医药大学第一附属医院(安徽 合肥 230031)

谓“丈夫……二八，肾气盛，天癸至……故能有子”“有其年已老而有子者……此其……肾气有余”，指出男性生育能力的关键在于肾中精气的强弱，肾或精室功能失用，则会出现男科诸证<sup>[9]</sup>。故韩师认为先天不足、肾精亏虚应是肝豆状核变性合并生殖系统损害发病的基础。

**1.2 铜毒内聚，痰瘀互结** 肝豆状核变性的主要表现为体内铜代谢障碍，从而引起大量的铜沉积在体内多处器官。铜蕴于津液之中，在生理上通过津液输布至身体各部位；在病理上，若津液代谢紊乱，凝结为痰，则铜随津液的淤积而积聚，淤积日久，即为“铜毒”。脏腑亏虚或先天不足易致肾之开阖功能失调，二便不通，造成铜毒外泄之路受阻，酿生痰浊、瘀血等病理产物，从而引发不育、阳痿、乳房等。隋代巢元方《诸病源候论》谓：“诸痰者，此由血脉壅塞，饮水积聚而不消散，故成痰也。”明确指出痰积体内可导致多种病理变化。清·唐容川在《血证论》中亦指出“须知痰水之壅，由瘀血使然”“血积既久，亦能化为痰水”，可见痰、瘀之间有密切关系。在肝豆状核变性的发病中，痰、瘀两者之间存在着交互作用，常形成痰瘀互结之候<sup>[10]</sup>。痰邪阻滞气机，气血运行不畅，则易致血瘀，血瘀日久必然影响水液的正常代谢，易使水湿停聚而生痰，二者胶结为患，终至痰瘀交阻不通而成为本病的发病原因。男性生殖功能赖于生殖之精，生殖之精旺盛，肾气充足，阴阳调和乃有子，若痰瘀互阻，气血不通，无法正常输布津液，久之气血两虚，阳气也随之亏损、削弱，生殖之精无以生长、成熟，则男子生育功能受损。

## 2 治法方药

**2.1 “补肾化痰，祛瘀通络”为基本治法** 肝豆状核变性合并生殖系统损害患者，主因先天不足，肾气素亏，铜毒内聚，痰瘀互结。唐代孙思邈云：“凡人无子，当为夫妇具有五劳七伤，虚羸百病所致，故有绝嗣之殃。”历代医家在治疗男性生殖系统损害时，多从肾论治，并重视痰湿、气滞、血瘀等病理因素的治疗。韩师认为，肾虚是肝豆状核变性合并生殖功能损害的主要病机之一，多由于先天禀赋不足引起肾之开阖失司，肾开窍于二阴，二便功能失调，则铜毒不能排出体外，加之瘀血、痰浊等堵塞，铜毒不断累积，则进一步酿生湿热、痰浊等病理产物，多种致病因素相互交织、相互影响，从而导致复杂多样的临床症状。故其从“肾主

生殖”理论出发，在对男性肝豆状核变性合并生殖系统损害的病因认识上，强调先、后天并重，结合男性肝豆状核变性患者肾虚、痰浊、瘀血的证候特点，确立了“补肾化痰，祛瘀通络”为男性肝豆状核变性合并生殖系统损害的主要治法。

**2.2 肝豆补肾汤为治疗通用方** 肝豆补肾汤主要由黄连、丹参、姜黄、大黄、鸡血藤、莪术、当归、杜仲、熟地黄、枸杞子、菟丝子、淫羊藿、益母草组成，全方不仅兼顾滋补肾亏之根本，更强调活血化瘀、祛痰散结以治其标，标本兼治，共奏补肾化痰祛瘀之功。该方是在祛痰化瘀之肝豆灵汤的基础上，加用补肾药物如枸杞子、熟地黄、杜仲、淫羊藿、菟丝子等而成，意在培补肾元，使肾精充盛，诸脏腑得以滋养，气血运行有力，津液输布得畅，则痰化瘀祛而络通，故使邪去而正安。方中大黄可以促进铜从大便而出，增加粪铜量，且大黄苷还可刺激肠道运动以减少肠道对铜的吸收<sup>[11]</sup>。黄连不仅可以对肠道吸收食物中铜离子的过程产生有效的抑制作用，又能促进体内铜离子的排泄<sup>[12]</sup>。以上组方中化痰祛瘀之中药能够促进铜的排泄，通过减少“铜毒”在体内各个脏器的沉积而减轻损害<sup>[13]</sup>。现代研究证实，补肾中药可以有效地治疗生殖异常<sup>[14]</sup>，对精子质量提升有明显作用，且优于西药<sup>[15]</sup>。淫羊藿之有效成分淫羊藿苷可以促进睾酮合成，提高精子质量，还能促进男性生殖系统损伤后的恢复<sup>[16]</sup>。菟丝子能明显改善精子质量，有效治疗少弱精子症<sup>[17]</sup>。菟丝子提取物还能升高雄性激素缺乏大鼠的血清睾酮水平，改善大鼠性器官异常<sup>[18]</sup>。杜仲与枸杞子均为入肝、肾经的中药，具有补益肝肾之功效。杜仲叶提取物可通过清除自由基及脂质过氧化产物，对精子膜结构和功能起到保护作用<sup>[19]</sup>。枸杞子中有多种有效成分，其中枸杞多糖可明显改善生殖功能损伤大鼠的精子质量，进而改善其生殖功能<sup>[20]</sup>。熟地黄水提物可增强抗氧化酶的活性，减轻睾丸的氧化应激，促进雄激素的生成<sup>[21]</sup>。益母草中部分化合物可以抑制雌激素磺基转移酶的活性，从而使雌激素水平在体内保持相对平衡<sup>[22]</sup>。综上所述，肝豆补肾汤不论是从中医还是从西医药理学的角度，都具有改善男性肝豆状核变性伴生殖系统损害患者激素水平的作用。韩师强调在治疗男性肝豆状核变性合并生殖系统损害时要根据患者病程及证候变化灵活调整补肾、化痰、祛瘀药物的比例。临床用药可根据具体症状进行化裁，如：肾虚精亏甚者，重用地黄、菟丝子、杜仲等；血瘀极为严

重者,可用三棱、莪术以破血通经。

男性肝豆状核变性合并生殖系统损害的机制与其体内铜过量沉积导致生殖激素分泌异常密切相关。韩师对 100 位男性肝豆状核变性患者进行生殖激素系列检查,发现总体生殖激素异常率高达 78%<sup>[23]</sup>。补肾中药可通过下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴改善生殖激素的合成、分泌与释放<sup>[24]</sup>。研究证实,肝豆补肾汤可有效地改善男性 Wilson 病伴生殖系统损害患者血清中 FSH、T 等性激素水平<sup>[25]</sup>,提高肝豆状核变性合并少、弱精子症患者的精液质量,提高配偶受孕率<sup>[26]</sup>。动物实验也证实,铜沉积可损害雄性肝豆状核变性模型 TX 小鼠睾丸及附睾结构,造成睾丸生精功能损害及细胞凋亡增加<sup>[27]</sup>,并影响生殖激素水平<sup>[28]</sup>。而肝豆补肾汤可以通过改善下丘脑及垂体结构损伤,促进雄激素的分泌,调节 HPT 轴的功能,从而减轻生殖系统障碍<sup>[25]</sup>。目前西医治疗肝豆状核变性主要采用可增加尿铜排泄的铜络合剂如青霉胺、曲恩汀和二巯丙磺酸钠等和减少肠道铜吸收的锌盐<sup>[29]</sup>,但对男性肝豆状核变性合并生殖系统损害尚未有理想有效的治疗方案和药物。而中医药的干预既能增加粪铜、尿铜的排出量,还能提升胆道排铜力,并且具有不良反应小、可长期服用的优势<sup>[30]</sup>。

### 3 验案举隅

孙某,男,24岁,已婚,2022年9月12日初诊。主诉:渐进性双上肢不自主抖动1年余。病史:患者于2021年在日常生活中出现右上肢不自主抖动,病情渐进发展,累及左上肢,经检查后被确诊为“肝豆状核变性”,并接受二巯丁二酸胶囊、葡萄糖酸锌片等对症治疗。刻下:双上肢不自主抖动,右侧为甚,性功能欠佳。舌暗淡,苔薄腻,脉弦涩。辅助检查:24 h尿铜 1324.86  $\mu\text{g}$ ,铜蓝蛋白 0.042 g/L,血铜氧化酶 0.019 活力单位/L,血清铜元素 4.20  $\mu\text{mol/L}$ ;头颅 MRI 示符合肝豆状核变性表现。查体:神清,言语欠清,双侧瞳孔等大等圆,直径约 3 mm,角膜 K-F 环(+),双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,双上肢不自主抖动,右侧为甚,双上肢肌张力呈铅管样增高,病理征(-),快速轮替动作稍笨拙,右手指鼻试验欠准确。西医诊断:肝豆状核变性。中医诊断:颤证,辨为痰瘀互结证。治法:化痰祛瘀。处方:肝豆灵汤加减。药用:黄连 10 g,姜黄 6 g,大黄 6 g(后下),金钱草 12 g,丹参 15 g,莪术 8 g,鸡血藤 10 g。30剂,每日1剂,水煎服。

2022年10月13日二诊:双上肢不自主抖动较前改善,但性功能仍欠佳,追问后发现患者性欲差,勃起慢,勃起不坚,勃起时间短,早泄,时觉腰酸乏力,胸脘痞满,畏寒,神疲,二便正常,纳、寐可。舌质暗淡,苔薄腻,脉弦涩。辅助检查:24 h尿铜为 1493.52  $\mu\text{g}$ 。查体:双侧乳房女性样改变,压痛(-),乳头无明显渗液。喉结、生殖器发育正常,阴毛分布正常。西医诊断:肝豆状核变性。中医诊断:颤证,辨为肾虚痰浊瘀血证。治法:补肾化痰,祛瘀通络。处方:肝豆补肾汤加减。药用:黄连 10 g,姜黄 6 g,金钱草 12 g,丹参 20 g,大黄 6 g(后下),鸡血藤 10 g,莪术 8 g,当归 10 g,杜仲 10 g,熟地黄 10 g,枸杞子 10 g。30剂,煎服法同上。

2022年11月14日三诊:性功能有所提高,性欲增强,勃起不坚情况改善,腰酸、乏力等症状亦有减轻,但仍勃起时间不长,不能完成满意的性活动,胸脘痞闷,舌苔较前改善,脉弦涩。辅助检查:24 h尿铜为 1560.52  $\mu\text{g}$ 。予原方加淫羊藿 6 g、菟丝子 6 g、益母草 10 g。继服 30剂,煎服法同上。

2022年12月15日四诊:性功能较前明显改善,勃起时间较前延长,可完成较满意的性活动,腰酸、乏力、胸脘痞闷不明显,舌质淡红,舌苔薄白,脉弦细。嘱其定期复诊,适度锻炼,保持情绪舒畅,避免熬夜。予上方继服 1个月。

按 本案患者为青年男性,双上肢不自主抖动,右侧为甚,性功能欠佳,舌质暗淡,苔薄腻,脉弦涩,初诊辨为痰瘀互结证,予以化痰祛瘀法治之,服药后可见双上肢不自主抖动症状好转,但二诊追问发现患者性功能差,主要表现为性欲差,勃起慢,勃起不坚,勃起时间短,早泄,时觉腰酸乏力,胸脘痞满,畏寒,神疲,结合舌脉,辨为肾虚痰瘀互结证。治以补肾化痰,祛瘀通络之剂。方中黄连燥湿解毒,姜黄行气活血,共为君药;金钱草利水渗湿通淋;丹参、鸡血藤养血活血,通经活络以利铜毒邪外排;大黄通腑利湿,攻下荡瘀血,促进铜毒从粪便排出,减轻体内铜毒蕴蓄;由于“治痰者当需降其火,治火者必须顺其气”,故配合黄连清中下焦湿热,并加陈皮以化痰理气;当归养血和营,行血去瘀;莪术活血化瘀;其本为肾虚,故见畏寒、腰部酸痛等,故临证配伍补肾药物,加杜仲、枸杞子补益肝肾,加熟地黄入血分,补血滋阴以养肝肾。全方共奏补肾化痰祛瘀之功。三诊时患者性功能有所提高,腰部酸痛、畏寒神疲等症状好转,但仍感勃起时间不长,不能完成满意的性活动,故加菟丝子、淫羊

藿、益母草以加强补肾壮阳,活血化痰之功。四诊时患者症状好转,故原方不变以巩固疗效。

#### 4 结语

中医药在肝豆状核变性伴生殖系统损害的治疗中具有一定优势。在临床实践中,医者应将传统医学与现代医学相结合,充分利用中医药的优势对男性肝豆状核变性伴生殖系统损害进行治疗。韩师提出“肾虚素亏,痰瘀互结”是男性肝豆状核变性伴生殖系统损害的主要病机,强调先、后天同调,体现在治法上即化痰、祛瘀、补肾三者并重,在临床治疗中取得了较为满意的疗效,值得推广。

#### 参考文献

[1] CZŁONKOWSKA A, LITWIN T, DUSEK P, et al. Wilson disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 21.

[2] 赵连旭, 杨任民, 林莲初. 男性肝豆状核变性下丘脑-垂体-睾丸轴功能研究[J]. *中华神经科杂志*, 1998, 31(1): 24-27.

[3] 朱微, 叶红, 沈玲燕, 等. 以复发性流产起病肝豆状核变性 1 例及文献复习[J]. *浙江医学*, 2019, 41(8): 838, 844.

[4] 韩辉, 杨文明, 张娟, 等. 肝豆状核变性的中医证候特征[J]. *中医药临床杂志*, 2014, 26(1): 16-19.

[5] 徐磊, 蔡永亮, 蒋怀周, 等. 肝豆灵片治疗肝豆状核变性痰瘀互结证的疗效观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(15): 173-177.

[6] 奚亚明, 韩辉, 吴丽敏, 等. 男性肝豆状核变性合并生殖功能损害的中医证候特征[J]. *中医药通报*, 2018, 17(5): 56-58.

[7] 宋成玮. 基于临床大数据的中药治疗肝豆状核变性的数据挖掘研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.

[8] 谢金颖, 伍大华, 李映辰. 基于脑肾相济理论异病同治论治常见脑髓病[J]. *世界中医药*, 2023, 18(12): 1689-1692.

[9] 郭军. “脑-心-肾-精室”轴在中医男科学中的理论构建及应用[J]. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(8): 1553-1556.

[10] 方淑珍, 杨文明, 韩辉, 等. 痰瘀主论肝豆状核变性[J]. *中医药临床杂志*, 2013, 25(11): 970-972.

[11] 袁学山, 陈金亮. 中医药治疗肝豆状核变性进展[J]. *医学综述*, 2008, 14(14): 2205-2207, 2226.

[12] 付琳, 付强, 李冀, 等. 黄连化学成分及药理作用研究进展[J]. *中医药学报*, 2021, 49(2): 87-92.

[13] 赵晨玲, 董婷, 杨文明, 等. 基于网络药理学方法和分子对接技术探讨肝豆灵治疗肝豆状核变性认知障碍的作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(1): 133-139.

[14] 尹静, 张蜀武, 张培海, 等. 张蜀武教授在男性不育症中应用补肾活血法临床经验[J]. *四川中医*, 2019, 37(12): 4-6.

[15] 周建甫, 李倩, 张秋红, 等. 补肾类中医药治疗男性不育症随机对照试验的系统评价[J]. *中华男科学杂志*, 2015, 21(9): 833-840.

[16] 李铖, 崔毓桂, 覃莲菊, 等. 淫羊藿(苷)对男性生殖系统的作用和机制[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2022, 41(3): 236-239.

[17] 孙晶晶, 吴秀娟, 鲍军, 等. 菟丝子总黄酮对氢化可的松致大鼠少弱精子症的治疗作用及其机制[J]. *华西药学杂志*, 2016, 31(1): 14-17.

[18] 苏洁, 陈素红, 吕圭源, 等. 杜仲及菟丝子对肾虚大鼠生殖力及性激素的影响[J]. *浙江中医药大学学报*, 2014, 38(9): 1087-1090.

[19] 相俊, 卞崔冬, 万晓东, 等. 杜仲叶提取物对人精子膜功能损伤的保护作用[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2017, 38(3): 46-49.

[20] 王泽朝, 何文莹, 常青, 等. 枸杞多糖治疗雷公藤甲素诱导雄性小鼠生殖损伤的作用研究[J]. *中国畜牧兽医*, 2023, 50(9): 3719-3729.

[21] 李乃谦. 熟地黄活性成分药理作用的研究进展[J]. *中国处方药*, 2017, 15(1): 14-15.

[22] 卜兰, 刘菲, 熊亮, 等. 益母草属萜类化学成分及其药理作用研究进展[J]. *世界中医药*, 2020, 15(9): 1237-1246.

[23] 奚亚明, 韩辉. 男性肝豆状核变性生殖激素水平临床观察[J]. *中医药临床杂志*, 2019, 31(2): 208-210.

[24] 黄佳妮. 基于“肾主生殖”理论的补肾生精中药治疗男性不育作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.

[25] 王婷婷. 补肾化痰祛瘀方对男性 Wilson 病伴生殖系统损害的临床观察及对下丘脑-垂体-睾丸轴的实验研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.

[26] 韩辉, 郑明翠, 吴丽敏, 等. 补肾化痰祛瘀法治疗肝豆状核变性少弱精子症临床研究[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(10): 2421-2423.

[27] CHEN K, WU L, LIU Q, et al. Glutathione improves testicular spermatogenesis through inhibiting oxidative stress, mitochondrial damage, and apoptosis induced by copper deposition in mice with Wilson disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114107.

[28] WANG T, WU L, CHEN Q, et al. Copper deposition in Wilson's disease causes male fertility decline by impairing reproductive hormone release through inducing apoptosis and inhibiting ERK signal in hypothalamic-pituitary of mice [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 961748.

[29] PALUMBO C S, SCHILSKY M L. Clinical practice guidelines in Wilson disease [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(Suppl 2): S65.

[30] 徐国存, 陈怀珍, 张静, 等. 中西医结合治疗肝豆状核变性的临床研究[J]. *湖北中医药大学学报*, 2014, 16(4): 70-72.

(收稿日期: 2023-08-30)

(本文编辑: 金冠羽)