

早期乙型肝炎肝硬化湿热证素兼夹特征及其与肝纤维化指标的相关性研究

石志平¹ 吴同玉¹ 廖凌虹¹ 刘 瑶¹ 李东良² 沈建英¹ 张凌媛¹ 丁珊珊¹

(1.福建中医药大学,福建福州 350122;2.南京军区福州总医院,福建福州 350025)

摘 要 目的:探讨早期乙型肝炎肝硬化湿热证患者证素兼夹分布特征及其与肝纤维化指标水平关系,为中医证的研究提供参考依据。方法:共收集 212 例早期乙型肝炎肝硬化患者四诊信息资料,通过证素辨证法对其中的湿、热证素积分均 ≥ 100 的判定为湿热证,筛选湿热证患者共 100 例。运用中医证素辨证方法判断早期乙型肝炎肝硬化中医病理特征,应用酶联免疫试剂盒(ELISA)分析福州地区早期乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化指标水平与其病性证素湿、热的关系。结果:早期乙型肝炎肝硬化湿热证的主要兼夹病位在肝、脾,其次为胆、胃、肾。实性证素兼夹以气滞多见,其证素等级分布特征中Ⅰ级证素以阳亢、痰分布比例较高,Ⅱ级证素以热、湿、血瘀、气滞分布比例较高,Ⅲ级证素以湿、气滞分布比例较高;虚性证素兼夹以阴虚最为多见,其证素等级分布特征中Ⅰ级证素以血虚、阳虚分布比例较高,Ⅱ级证素以气虚、阴虚、阳虚分布比例较高,Ⅲ级证素以阴虚分布比例较高。Ⅲ型前胶原(HPC-Ⅲ)含量与湿、热证素积分均呈正相关。结论:湿热是早期乙型肝炎肝硬化的主要病理性质,随着湿热程度的加重及其兼夹病性和病位的变化,其肝纤维化程度也相应加重。

关键词 乙型肝炎肝硬化 湿热 肝纤维化指标

中图分类号 R512.630.5

文献标识码 A

文章编号 1672-397X(2014)09-0023-03

中国乙肝病毒携带者达 1.2 亿,慢性乙型肝炎患者约为 3000 万,30%可转化为肝硬化^[1]。有学者认为,肝纤维化和早期肝硬化可以因中医药的治疗而逆转^[2],而阐明乙型肝炎肝硬化中医证候与现代医学的关系,可为从中医治疗逆转早期肝硬化提供思路。本研究拟以福建早期乙型肝炎肝硬化患者湿热证特征及其与肝纤维化指标的相关性为研究对象,为乙型肝炎肝硬化的中医药防治提供参考文献。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2011 年 9 月~2013 年 10 月

在南京军区福州总医院肝硬化门诊或病房的乙型肝炎肝硬化患者 212 例。其中男 161 例,女 51 例;年龄最小 18 岁,最大 65 岁;平均年龄 (47.94 ± 13.30) 岁;其中湿热证患者 100 例。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参见中华医学会肝病学分会、感染病分会于 2010 年制订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[3]中乙型肝炎肝硬化的诊断标准。早期肝硬化即代偿期肝硬化,根据肝硬化 child-Pugh 评分 ≤ 6 分,A 级^[4]。

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81102559)

- [3] 张声生,汪红兵,李乾构.功能性消化不良中医诊疗规范(草案).中国中西医结合消化杂志,2002,25(1):30
- [4] Jáuregui Lobera,Santed MA,Bolaños Ríos P.Impact of functional dyspepsia on quality of life in eating disorderpatients;the role of thought-shape fusion. Nutr Hosp,2011,26(6),1363
- [5] 刘玉兰,胡大一.消化内科.北京:科学技术出版社,2010:77
- [6] 陈云.功能性消化不良中医药治疗进展.河南中医学院学报,2003,18(6):78
- [7] 张锡纯.医学衷中参西录.太原:山西科学技术出版社,2009:244

- [8] 况玲,姜萍,王正华,等.陈皮对绵羊小肠电活动的影响.中医药研究,1996(1):49

- [9] 李明珠,邢颖,刘松林.从抑郁症与功能性消化不良发生机制的相关性探讨肝胃不和证的研究思路.湖北中医药大学学报,2013,15(6):36

第一作者:吴凌燕(1986-),女,中医师,硕士研究生,研究方向:中医脾胃病。

通讯作者:熊秀萍,xiongxp1028@126.com

收稿日期:2014-05-15

编辑:韦 杭 吴 宁

1.2.2 中医诊断标准 采用中医证素辨证方法,以《中医主症鉴别诊断学》^[5]“600 常见症状的辨证意义”为依据,结合《中药新药临床研究指导原则》^[6]对症状轻、中、重程度的定义,制定全面、规范的四诊资料规范化采集量表,根据证素积分进行判断。积分<70,归为 0 级,说明基本无病理变化;70≤积分<100,归为 1 级,说明存在轻度病理变化;100≤积分<150,归为 2 级,说明存在中度病理变化;积分≥150,归为 3 级,说明存在严重病理变化。本课题将选取湿和热证素积分均≥100 判定为湿热证。

1.3 排除标准 其他原因引起的肝硬化;合并严重心、胆、肾(Cr>正常值上限)、内分泌、造血系统及精神神经疾病者;妊娠或哺乳期妇女;患者不配合。

2 研究方法

2.1 检测指标 抽取患者空腹静脉全血 3mL,置于 EDTA 抗凝管内(血液:EDTA=10:1),3000r/min,4℃离心 5min,分离上清液(血浆),分装,置-40℃冰箱低温冻存。采用固相放射免疫法,检测肝纤维化四项指标:层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(HPC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(COV-Ⅳ)、透明质酸(HA),试剂盒均由武汉华美生物公司提供。

2.2 统计学方法 所有数据运用 19.0 统计学软件计算,符合正态分布的计量资料,用成组 t 检验,不符合者用非秩和检验;两因素之间的相关分析采取 Pearson 相关分析,课题内计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示。设定 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 研究结果

3.1 早期乙型肝炎肝硬化湿热证的病位、病性兼夹特征

3.1.1 早期乙型肝炎肝硬化湿热证兼夹病位证素特征

早期乙型肝炎肝硬化湿热证的病位证素分布情况为:肝>脾>胆>胃>肾。见表 1。

表 1 早期乙型肝炎肝硬化湿热证病位兼夹证素分布($n=100$)

病位	例数	证素积分($\bar{x} \pm s$)	构成比(%)
肝	82	136.74±53.85	82.00
脾	66	117.93±49.41	66.00
胆	44	112.55±39.95	44.00
胃	34	115.79±48.64	34.00
肾	33	102.11±27.64	33.00

3.1.2 早期乙型肝炎肝硬化湿热证兼夹病性证素特征

早期乙型肝炎肝硬化湿热证实性证素分布特征,实性证素 70 分以上分布情况为:湿、热、气滞、痰、阳亢、血瘀,其中以证素湿、热、气滞、痰占比例较高,其他相对较低。在 3 个证素等级中,Ⅰ级证素以阳亢、痰分布比例较高;Ⅱ级证素以热、湿、血瘀、气滞分布比例较高;Ⅲ级证素以湿、气滞分布比例较高,其次为

热、血瘀、痰。见表 2。早期乙型肝炎肝硬化湿热证虚性证素分布特征,虚性证素 70 分以上分布情况为:阴虚、气虚、血虚、阳虚,其中以证素阴虚、气虚占比例较高,其他相对较低。早期乙型肝炎肝硬化湿热证兼夹虚性证素等级分布特征,在 3 个证素等级中,Ⅰ级证素以血虚、阳虚分布比例较高;Ⅱ级证素以气虚、阴虚、阳虚分布比例较高;Ⅲ级证素以阴虚分布比例较高,其次为气虚、血虚、阳虚。见表 3。

表 2 早期乙型肝炎肝硬化湿热证兼夹实性证素分布($n=100$) 例(%)

实证证素	排序	频数	证素分级		
			I	II	III
湿	1	100	0(00.00)	72(72.00)	28(28.00)
热	1	100	0(00.00)	85(85.00)	15(15.00)
气滞	2	72	26(36.11)	29(40.28)	17(23.61)
痰	3	49	29(59.18)	15(30.61)	5(10.20)
阳亢	4	30	25(83.33)	4(13.33)	1(3.33)
血瘀	5	27	12(44.44)	11(40.74)	4(14.81)

注:其中部分患者指标结果因样本量低未检测出或因污染被剔除。

表 3 早期乙型肝炎肝硬化湿热证兼夹虚性证素分布($n=100$) 例(%)

虚证证素	排序	频数	证素分级		
			I	II	III
阴虚	1	70	23(32.86)	34(48.57)	13(18.57)
气虚	2	40	12(30.00)	23(57.50)	5(12.50)
血虚	3	28	16(57.14)	9(32.14)	3(10.72)
阳虚	4	26	12(46.15)	12(46.15)	2(7.69)

注:其中部分患者指标结果因样本量低未检测出或因污染被剔除。

3.2 早期乙型肝炎肝硬化湿、热证素与肝纤维化指标的关系

212 例中共检测出 146 例肝纤维化指标结果,各指标含量均超过正常值范围。因各指标样本量(n)均>50 例,符合正态分布,采用 Pearson 法进行相关分析。

3.2.1 早期乙型肝炎肝硬化湿证素与肝纤维化四项指标

HPC-Ⅲ含量与湿证素积分呈正相关(Pearson 相关系数=0.173, $P=0.037 < 0.05$),LN、COV-Ⅳ、HA 与湿证素积分分级无明显相关($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 早期乙型肝炎肝硬化湿证素与肝纤维化四项指标的关系($\bar{x} \pm s$)

肝纤维化标志物	例数	含量(ng/L)	湿证素积分
LN	140	2.76±1.10	104.19±58.66
HPC-Ⅲ	146	113.93±84.83	105.19±59.79
COV-Ⅳ	145	365.06±330.13	103.73±60.15
HA	129	95.75±91.53	105.53±61.83

3.2.2 早期乙型肝炎肝硬化热证素与肝纤维化四项指标

HPC-Ⅲ含量与热证素积分呈正相关(Pearson 相关系数=0.176, $P=0.033 < 0.05$),HPC-Ⅲ、COV-Ⅳ、HA 与热证素积分分级无明显相关($P > 0.05$)。见表 5。

表5 早期乙型肝炎肝硬化热证素与肝纤维化四项指标的关系($\bar{x} \pm s$)

肝纤维化标志物	例数	含量(ng/L)	热证素积分
LN	140	2.76±1.10	82.95±52.77
HPC-Ⅲ	146	113.93±84.83	84.07±53.08
COV-Ⅳ	145	365.06±330.13	84.69±52.32
HA	129	95.75±91.53	83.40±53.82

4 讨论

4.1 早期乙型肝炎肝硬化湿热证的证素兼夹特征

肝为刚脏,体阴而用阳,主疏泄,喜条达而恶抑郁,感染疫毒后,肝失疏泄,肝气郁结,肝木克脾土,导致肝郁脾虚。脾主运化,脾虚则水液代谢失常,水湿不运,致脾虚湿盛。湿邪日久,郁而化热,见湿热内蕴之证,故早期乙型肝炎肝硬化以湿热证为主。有学者认为肝硬化的中心环节是肝郁脾虚,早期多属肝郁脾虚、气滞血阻,中期多属肝郁脾虚、瘀血内结,晚期多属肝脾肾俱虚、气血津液代谢失调,临床表现则以肝肾阴虚证型为主,此时正虚邪实,为乙型肝炎肝硬化失代偿期^[7]。张光华等^[8]通过因子分析方法发现乙型肝炎肝硬化主要以正虚与邪实并存,邪实以血瘀、湿热为主,正虚以气虚为主,其致病因素为湿、热、瘀、虚。本课题中实性证素以湿、热最常见,故湿热为乙型肝炎肝硬化重要致病因素,结果相符。前期研究发现,早期乙型肝炎肝硬化湿热证患者多与病性证素气滞同见,随着病情进展,湿的病性逐渐加重,阴虚的本质越来越凸显^[9]。疾病初期,病理程度较轻时,乙型肝炎肝硬化患者多以湿、热、气滞、阳亢等,伴随疾病发展,病情变化,久病耗伤,正气亏损,出现阴虚与湿热、气滞相兼存在。本研究结果显示,早期乙型肝炎肝硬化湿热证虚性相兼证素以阴虚为常见,有待进一步扩大样本量研究。

综上所述,肝、脾为早期乙型肝炎肝硬化湿热证的主要病位,临床上肝胆湿热、湿热蕴脾等较为常见,治疗湿热时应注意兼顾肝、脾的病位特性。早期乙型肝炎肝硬化湿热证患者常兼气滞、阴虚,湿热之邪容易阻滞气机,气行不畅,气机郁滞日久则易于化火,加重机体的内热,热邪伤津,久则形成阴虚,临床判断时需注意湿热病性的常见相兼错杂,有利于临床疾病的进一步预防和治疗。

4.2 早期乙型肝炎肝硬化病性湿、热与肝纤维化指标的关系 临床上肝纤维化四项指标是肝纤维化的直接标志物,是针对细胞外基质的相关检测指标,其中属于细胞外基质的胶原类指标是 HPC-Ⅲ、COV-Ⅳ,反映基底膜胶原情况;属于非胶原糖蛋白指标是 HA、LN,是基底膜构成的主要成分。HA 由间质细胞合成,肝窦内皮细胞能将循环血液中的大部分 HA 快速摄取降解^[10]。随着肝硬化病情加重,血 HA

水平增高,肝纤维化和肝硬化可通过血 HA 协助诊断^[11]。中医认为乙型肝炎肝硬化早期以湿热证为主,随着病程发展,湿、热的病理程度逐渐加重,本研究观察到早期乙型肝炎肝硬化中 HA 含量与病性湿、热证素积分无明显相关,提示病性湿、热的病理严重程度影响 HA 含量水平不大。

史连盟等^[12]研究 210 例肝病患者肝纤维指标时发现,肝纤维化时血 HPC-Ⅲ 含量升高,随着疾病发展,到后期血 HPC-Ⅲ 含量不随病情加重而持续升高。本研究观察到 HPC-Ⅲ 含量与病性湿、热证素积分呈弱正相关,表明在乙型肝炎肝硬化病早期以湿热证为主的情况下,病性湿、热病理严重程度影响血 HPC-Ⅲ 含量,且随着病理程度的加重,血 HPC-Ⅲ 含量会慢慢增加,提示病性湿、热影响早期乙型肝炎肝硬化血 HPC-Ⅲ 水平。

以上说明湿热是早期乙型肝炎硬化的主要病理性质,随着湿热程度的加重及其兼夹病性的变化,其肝纤维化程度也相应加重。

5 参考文献

- [1] 吕善东. 肝炎后肝硬化中医治疗近况. 广西中医药, 2006,29(5):1
- [2] 王宝恩. 肝纤维化及肝硬化的可逆性. 医学研究通讯, 2003,32(6):4
- [3] 中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版).肝脏,2011,16(1):2
- [4] 陆再英,钟南山.内科学.7 版,北京:人民出版社,2008:453
- [5] 朱文锋.中医主证鉴别诊断学.长沙:湖南科技出版社,2000:316
- [6] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(第一辑).1993:1
- [7] 卢秉久,刘欣,王文彦教授治疗鼓胀 80 例经验总结.辽宁中医杂志,1998,25(2):75
- [8] 张光华,郝小鹰,张凌云.乙型肝炎肝硬化中医证候规律探讨.第十七次全国中西医结合肝病学术会议论文,2008
- [9] 甘慧娟,吴同玉,陈妍,等.51 例乙型肝炎肝硬化中医证候特征的临床分析.中华中医药杂志,2013,28(3):852
- [10] Guéchet J, Serfaty L, Bonn and AM, et al. Prognostic value of serum hyaluronan in patients with compensated HCV cirrhosis. J Hepatol, 2000, 32:447
- [11] 金宏慧,李仲平.乙型肝炎肝硬化血清透明质酸与 HBV DNA 的相关性.世界华人消化杂志,2012,20(3):229
- [12] 史连盟,郝玉梅.210 例肝病患者血清肝纤维化指标检测结果分析.国际检验医学杂志,2003,34(1):113

第一作者:石志平(1988-),女,硕士研究生,中医内科学专业。

通讯作者:吴同玉,283085458@qq.com

收稿日期:2014-03-24

编辑:吴宁