

83 例白塞病临床特征及中医证候分布的回顾性分析

曲环汝 奚善君 曹左媛

(上海中医药大学附属龙华医院风湿科,上海 200032)

摘要 目的:分析白塞病临床特征及中医证候分布,以提高白塞病的中医证治认识。方法:收集 2002 年至 2013 年上海龙华医院 83 例住院白塞病患者的病例资料,回顾性地总结其临床表现、实验指标及中医证候信息。结果:83 例白塞病的临床特征:口腔溃疡 82 例 (98.8%)、生殖器溃疡 21 例 (25.3%)、肛周溃疡 4 例 (4.8%), 关节肿痛 22 例 (26.5%), 皮疹 39 例 (46.99%), 眼部病变 25 例 (30.1%), 血管病变 3 例 (3.6%), 消化系统病变 14 例 (16.9%), 血液系统病变 2 例 (2.4%), 神经系统病变 1 例 (1.2%), 泌尿系统病变(附睾炎)1 例 (1.2%)。83 例白塞病的中医证型分布:肝脾湿热证 10 例 (12.05%), 热毒蕴结证 16 例 (19.28%), 阴虚热毒证 23 例 (27.71%), 脾肾阳虚证 10 例 (12.05%), 气虚瘀毒证 24 例 (28.92%)。83 例白塞病患者中热毒蕴结证、肝脾湿热证型组血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)水平高于其他三种证型组($P<0.05$);脾肾阳虚证型组 CD4+T 细胞亚群表达水平低于其余四组($P<0.05$)。结论:白塞病临床表现复杂,常累及多系统,以眼部病变、消化道病变为多见;中医证型分布,气虚瘀毒证、阴虚热毒证略高于其他证型,且在病程超过 3 年的患者中有虚证要素者更多,因此治疗时注重扶正;反映“邪实”的证型炎性指标 ESR、CRP 水平较“正虚邪实”“正虚”的证型为高,单纯“正虚”(脾肾阳虚)证型 CD4+T 细胞亚群水平低。

关键词 白塞病 血沉 C-反应蛋白 T 细胞亚群表达 证型分布 气虚瘀毒

中图分类号 R597.9 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2016)05-0052-03

白塞病(Behcet's disease, BD)是一种以血管炎为病理基础的慢性进行性、复发性、系统损害性疾病,其主要临床表现为口腔溃疡、生殖器溃疡、眼炎及皮肤损害,也可累及血管、神经系统、消化道、关节、肺、肾等器官。BD 临床中因其表现复杂且缺乏特异血清学诊断,故极易被误诊。中医学依据 BD 的临床表现多将其归属于“狐惑病”范畴,倡湿热为源,并奠定了清利湿热治疗本病的基础,但实际上本病多样化的表现、迁延的病程以及西药激素、免疫抑制剂干预治疗等因素不可避免地决定了本病中医辨证的复杂性。因此,我们对上海龙华医院风湿科 83 例住院白塞病患者的临床特征及中医证候分布加以总结分析,以提高对本病重视及进一步了解、规范本病中医证治认识。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2002 年 4 月至 2013 年 4 月上海龙华医院风湿科明确诊断为 BD 的住院患者病历资料。收治的 142 例白塞病患者中符合入组条件者 83 例:女 51 例 (61.4%), 男 32 例 (38.6%), 男女比 1:1.59, 女性患者为多;平均年龄为 (49.41±14.60) 岁;病程 ≤3 年者 21 例 (25.3%), >3 年者 62 例

(74.7%)。

1.2 纳入标准 符合 1989 年国际 BD 研究小组制定的国际分类标准^[1]。

1.3 排除标准 病历资料残缺,不符合研究要求者;病历资料未有中医辨证或干预治疗者;1 年内重复住院或多次住院无明显症状改变的 BD 患者。

2 研究方法

采集 BD 患者的病历信息,填写临床试验观察表(CRF 表),对 BD 患者的中医证型分布及临床特点加以分析,比较不同证型 BD 患者的年龄分布情况和炎性指标、T 细胞亚群表达情况。

2.1 收集指标

2.1.1 临床表现 包括口腔溃疡、外阴溃疡、皮疹、眼部病变、关节病变、血管病变、呼吸系统相关病变、消化系统相关病变、神经系统相关病变、血液系统相关病变等的发生情况。

2.1.2 中医证型 参照 1994 年国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》^[2]、《实用中医风湿病学》^[3] 及各类白塞病文献中常见证候,分为肝脾湿热证、热毒蕴结证、阴虚热毒证、脾肾阳虚证、气虚瘀毒证五型加以统计。具体辨证分型标准如下:

基金项目:上海市自然科学基金资助项目(10ZR1430300);上海市卫生局中医药科研基金(2010L009A)

肝脾湿热证:口舌、外阴溃疡,疡面红肿、覆有脓苔,目赤疼痛,畏光羞明,下肢结节红斑,时有低热,口苦黏腻,少腹胀满,男子睾丸隐痛坠胀,女子外阴痒痛、带下黄臭,小便黄赤,大便欠爽或溏薄、黏液便,舌红、苔黄腻,脉弦数或滑数。

热毒蕴结证:高热,口舌、前后二阴多发溃疡,疡面红肿疼痛,皮肤结节红斑或疮疮,关节肿痛,面红目赤,烦渴喜饮,小便短赤,大便干结,舌红、苔黄燥,脉滑数。

阴虚热毒证:口舌、二阴溃疡,疡面暗红,双目干涩不适,午后低热,五心烦热,失眠多梦,腰膝酸软,口干口苦,小便短赤,大便秘结,舌质红少苔,脉细数。

脾肾阳虚证:口舌外阴溃疡,久不敛口,皮肤结节青紫,面色㿔白,形寒肢冷,下肢浮肿,腰膝酸软,便溏,舌淡胖有齿痕,脉迟缓。

气虚瘀毒证:口舌、外阴、皮肤溃疡反复发作,疮面色淡,伴头晕眼花、面色少华、倦怠乏力、心悸失眠、易汗、纳差便溏,舌淡边有齿痕、苔薄白,脉细缓或沉细。

2.1.3 实验室指标 血常规,血沉(ESR),C-反应蛋白(CRP),免疫球蛋白(IgA,IgG,IgM)及补体(C3,C4),T细胞亚群(CD3,CD4,CD8)等。

2.2 统计学方法 用SPSS17.0统计软件包对数据进行统计学处理。计量资料采用 t 检验,计数资料用卡方检验,等级资料用Ridit分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 研究结果

3.1 临床特征 83例BD患者中临床表现为口腔溃疡者82例(98.8%),生殖器溃疡21例(25.3%),肛周溃疡4例(4.8%);有眼部病变者25例(30.1%),主要症状为红眼、目痛、视物模糊、畏光流泪,其中葡萄膜炎20例(前葡萄膜炎6例,后葡萄膜炎7例,全葡萄膜炎7例)、结膜炎4例、角膜炎1例;有皮肤病变者39例(47.0%),其中结节性红斑38例、毛囊炎5例、多形红斑2例;针刺反应阳性者16例(19.3%);关节病变22例(26.5%);血管病变3例(3.6%),表现下肢深静脉血栓2例,肾静脉血栓1例;消化系统病变14例(16.9%),主要表现为腹痛、脓血便及内镜下溃疡;累及血液系统2例(2.4%),1例急性双表型白血病,1例骨髓异常综合征;神经系统相关病变1例(1.2%),表现为脑梗死;泌尿系统病变1例(1.2%),为附睾炎。

3.2 中医证型分布 83例BD患者中肝脾湿热证10例(12.05%),热毒蕴结证16例(19.28%),阴虚热毒证23例(27.71%),脾肾阳虚证10例(12.05%),气虚瘀毒证24例(28.92%)。中医证型分布由高到

低依次为:气虚瘀毒证>阴虚热毒证>热毒蕴结证>肝脾湿热证、脾肾阳虚证,总体上以气虚瘀毒证者略为多见。

3.3 BD中医证型分布与年龄、病程的关系 热毒蕴结证型组年龄最小,脾肾阳虚证型组年龄最高,但不同证型组BD患者的年龄差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。入组的BD患者中以病程>3年以上者为多,其中病程达3年以上患者中阴虚热毒证、气虚瘀毒证、脾肾阳虚证三种证型分布明显高于病程短于3年者,且差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 不同证型BD患者年龄分布情况($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)
肝脾湿热证组	10	50.60±17.92
热毒蕴结证组	16	43.69±18.51
阴虚热毒证组	23	51.26±11.22
脾肾阳虚证组	10	54.60±10.95
气虚瘀毒证组	24	48.79±14.29

表2 不同证型BD患者病程分布情况

组别	病程<3年		病程>3年	
	例数	患病率(%)	例数	患病率(%)
肝脾湿热证组	5	6.0	5	6.0
热毒蕴结证组	9	10.8	7	8.4
阴虚热毒证组	3	3.6	20	24.1 [△]
脾肾阳虚证组	1	1.2	9	10.8 [△]
气虚瘀毒证组	3	3.6	21	25.3 [△]
合计	21	25.3	62	74.7

注:△与同证型病程<3年者比较, $P<0.05$ 。

3.4 不同证型BD患者炎症指标表达情况 热毒炽盛证、肝脾湿热证BD患者ESR、CRP表达水平明显高于阴虚热毒、气虚瘀毒、脾肾阳虚证组,且差异具有统计学意义($P<0.05$),但热毒炽盛型、肝脾湿热型组间比较ESR、CRP水平无统计学差异($P>0.05$)。见表3。

表3 不同证型BD患者炎症指标表达情况($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ESR(mm/h)	CRP(mg/dL)
肝脾湿热证组	10	40.14±9.45*	50.65±17.18*
热毒蕴结证组	16	41.43±8.25*	51.72±10.46*
阴虚热毒证组	23	24.25±7.16	32.76±11.22
脾肾阳虚证组	10	22.32±10.13	29.84±18.51
气虚瘀毒证组	24	23.27±7.69	31.16±11.28

注:*与阴虚热毒、气虚瘀毒、脾肾阳虚证组比较, $P<0.05$ 。

3.5 不同证型BD患者T细胞亚群表达情况 脾肾阳虚证型组BD患者CD4+T细胞亚群表达水平明显低于其他四组,差异具有统计学意义($P<0.05$),除此以外其他证型组组间CD3+及CD8+T细胞亚群水平表达无统计学差异($P>0.05$)。见表4。

表4 不同证型 BD 患者 T 细胞亚群表达情况($\bar{x} \pm s$) %

组别	例数	CD3+	CD4+	CD8+
肝脾湿热证	10	70.43±19.36	36.76±12.08	37.16±13.25
热毒蕴结证	16	73.68±15.64	37.64±11.34	38.20±12.32
阴虚热毒证	23	69.83±14.63	36.53±10.15	36.72±10.29
脾肾阳虚证	10	66.45±15.58	30.16±12.04 [#]	35.24±13.46
气虚瘀毒证	24	68.78±14.48	36.67±10.37	36.35±10.48

注: # 与其他证组 CD4+ 表达比较, $P < 0.05$ 。

4 讨论

白塞病是一种少见的血管炎性疾病, 发病率低, 据报道我国患病率约为 14/10 万^[4], 临床辨识度差, 加之本病诊断主要依赖症状, 缺乏特异血清学指标, 同时本病病程冗长, 病变程度不一, 临床症状出现时机不一, 多样化症状导致就诊学科差别, 更增加了本病诊断难度, 误诊率高且易造成严重后果, 因此有必要加强对 BD 所累及系统的研究。本研究结果表明, 83 例 BD 患者中眼部病变 25 例 (30.1%)、血管病变 3 例 (3.6%)、消化系统病变 14 例 (16.9%)、血液系统病变 2 例 (2.4%)、神经系统病变 1 例 (1.2%)、泌尿系统病变 (附睾炎) 1 例 (1.2%), 与文献报道的 BD 眼部、胃肠道、血管、神经、心脏、肺、肾和血液系统病变发生率 34.8%、8.8%、7.7%、6.5%、4.0%、2.2%、1.9% 和 0.8% 接近^[5]。研究中发现白塞病系统累及中以眼部病变、消化道病变为多见, 这值得临床警惕与重视。

白塞病依其症状表现可归属中医“狐惑病”的范畴。狐惑一病, 始见于张仲景《金匮要略·百合狐惑阴毒病脉证治》中记载: “狐惑之为病, 状如伤寒, 默默欲眠, 目不得闭, 卧起不安, 蚀于喉为惑, 蚀于阴为狐”, 隋·巢元方《诸病源候论》指出此病“皆湿毒所为也”, 《金匮释义》云“狐惑病者, 亦是湿热蕴毒之病”, 故历代医家对本病多倡导湿热为源, 主张清利湿热治疗^[6]。刘氏等荟萃 58 篇文献, 发现 BD 涉及证型 20 个, 其中常见证型为湿热蕴毒、脾肾阳虚、肝肾阴虚、湿热壅盛, 占总频次的 55.4%, 证候要素中湿热占总频次的 41.3%, 阴虚占 18.1%, 阳虚占 12.9%^[7]。而本研究提示, BD 中医证型分布由高到低依次为气虚瘀毒证 > 阴虚热毒证 > 热毒蕴结证 > 肝脾湿热证、脾肾阳虚证, 总体上以气虚瘀毒证略为多见, 尤其是长病程 BD 患者中气虚瘀毒证、阴虚热毒证、脾肾阳虚证型分布为多, 提示我们长病程 BD 患者除了传统湿热致病的认识外, 应重视正虚的成分, 治疗上扶正达邪, 不应刻板拘泥狐惑病的传统认识。

白塞病是种血管炎性疾病, 病变机制不清, 炎症因素/免疫因素在病变中扮演了重要角色^[8-9], 其中 ESR、CRP 在白塞病活动期明显升高, 证实二者是 BD 疾病活动的重要标志, 而有研究显示 BD 患者外

周血中 CD8+T 细胞亚群是上升的, CD4+/CD8+ 比率下降^[10], 说明 BD 患者体内 T 细胞活化, 且免疫效应细胞比例增加, 存在 T 细胞亚群紊乱。因此, 本研究关注了不同证型 BD 患者炎症指标 (ESR、CRP) 及 T 细胞亚群表达情况, 结果表明热毒炽盛证、肝脾湿热证两型 BD 患者 ESR、CRP 表达水平高与其他三种证型, 脾肾阳虚证型 BD 患者 CD4+T 细胞亚群表达水平明显低于其他四种证型组。这提示不同证型 BD 患者炎症指标、免疫状态是有区别的, 反映“邪实”的证型炎症指标 ESR、CRP 水平较“正虚邪实”“正虚”的证型为高, 单纯“正虚” (脾肾阳虚) 证型 CD4+T 细胞亚群水平低, 这为 BD 中医证型证的实质研究提供了依据, 同样也为 BD 的客观辨证、临床干预指明了方向。

由于本研究为单中心、小样本、回顾性研究, 加之纳入研究病人指向住院 BD 病人, 故研究均衡性及代表性均带有偏倚, 期待今后扩大样本量进行前瞻性研究。

参考文献

- [1] Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease [J]. Lancet, 1990, 335 (8697): 1078.
- [2] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 273.
- [3] 路志正, 焦树德. 实用中医风湿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 444.
- [4] YI D, SHI G Y. The synopsis of the 8th International meeting on BD[J]. Natl Med J China, 1999, 38: 135.
- [5] 张卓莉, 彭劲民, 侯小萌, 等. 1996 例白塞病患者的临床荟萃分析[J]. 北京医学, 2007, 29(1): 10.
- [6] 王晓萌, 刘英, 杨灵森. 中医药治疗白塞病概况[J]. 山东中医杂志, 2015, 34(10): 814.
- [7] 刘维, 陈腾. 白塞病中医证型与用药规律文献分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(1): 40.
- [8] HAMZA OUI K, HAMZA OUI A, GUÉMIRA F, et al. Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity[J]. Scand J Rheumatol, 2002, 31(4): 205.
- [9] HAMZA OUI K, BOUALI E, GHORBEL I, et al. Expression of Th-17 and ROR γ t mRNA in Behcet's Disease[J]. Med Sci Monit, 2011, 17(4): CR227.
- [10] 樊超, 陈宏翔. 白塞病患者及正常人外周血免疫细胞群的比较研究[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2015, 24(4): 327.

第一作者: 曲环汝 (1974—), 男, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事风湿病的基础与临床研究。13761438852@163.com

收稿日期: 2016-03-02

编辑: 吴宁