

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.07.011

临床研究

96 例原发性胆汁性肝硬化患者中医证候调查

杜宏波¹, 江宇泳², 薛亚春³, 王菲³, 宋媛媛⁴, 李尚恒³, 万钢², 王宪波^{2*}

(1. 北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓 5 号, 100700; 2. 首都医科大学附属北京地坛医院; 3. 首都医科大学研究生部; 4. 北京中医药大学研究生部)

摘要 目的 研究原发性胆汁性肝硬化的临床特征、中医证候分布规律与病机演变规律。方法 收集 2012 年 6 月至 2014 年 9 月在北京地坛医院就诊的 96 例原发性胆汁性肝硬化患者, 调查并记录患者一般情况、主要症状及体征、中医四诊信息, 统计不同疾病阶段(慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化)症状、证候分布特征。结果 96 例患者病位证素以肝、脾、肾为主, 部分涉及胆; 病性证素有 10 种, 出现频次前 5 位的依次是气虚(78)、气滞(64)、湿(48)、阴虚(34)、血瘀(33), 湿、热表现相对不突出; 脏腑失调证素有 10 种, 出现频次前 5 位的依次是, 脾虚(63)、肝郁(57)、肝阴虚(23)、肾阴虚(23)、肾虚(9)、脾阳虚(3)。不同疾病阶段病位证素均以肝、脾为主, 后期影响至肾; 病性方面, 气虚、气滞贯穿全程, 阴虚、血瘀渐进加重, 湿与热在肝纤维化期最突出; 脏腑失调方面, 脾虚、肝郁全程较高, 肝阴虚、肾阴虚逐渐加重, 其中脾虚表现最为突出。结论 原发性胆汁性肝硬化患者以气虚、气滞、阴虚、血瘀较为突出, 病位以肝、脾、肾为主。

关键词 原发性胆汁性肝硬化; 中医证候; 证素

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是临床最为多见的自身免疫性肝病。由于表现隐匿, 确诊困难, 既往一直缺乏系统的中医研究。近 15 年来, 随着诊断标准的明确和自身抗体检测水平的提高, PBC 的中医实践及研究逐渐增多。现将首都医科大学附属北京地坛医院开展的有关本病的中医证候调查结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照美国肝病研究学会 2000 年制定的 PBC 诊断标准^[1]。

中医辨证标准参照世界中医药学会联合会肝病专业委员会制定的《慢性乙型肝炎(ALT ≥ 2 × ULN)中医证候诊断标准》^[2]及《中医诊断学》^[3]中有关标准。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准; 年龄 18 ~ 80 岁; 自愿签

署知情同意书且能配合证候调查的序列病例。

1.3 排除标准

合并其他系统严重疾病; 经课题专家组讨论, 认为可能对四诊产生明显影响者。

1.4 一般资料

收集 2012 年 6 月至 2014 年 9 月首都医科大学附属北京地坛医院门诊及病房住院患者 96 例, 其中男 18 例, 女 78 例; 年龄 23 ~ 77 岁, 平均(57.10 ± 9.97)岁; 体重指数(BMI, 22.20 ± 2.60); 自出现症状后确诊时间 1 周 ~ 13 年, 平均确诊时间(1.90 ± 2.49)年。

2 方法

2.1 数据采集及处理方法

使用临床试验观察(CRF)表, 收集患者人口学资料、自身抗体、肝功能、血常规、彩超等相关信息。由课题组专家进行四诊采集并辨证, 疑难者专家会商确定。

2.2 信息管理与统计方法

填写完毕的 CRF 表信息统一保存, 使用 EPI-
DATA 3.1 软件建立数据库, 双人录入, 软件校对;

基金项目: 北京市中医管理局中医药科技项目(JJ2012-15); 北京市中医管理局人才培养项目[2011]-146)

* 通讯作者: dzmyypwbk@163.com, (010) 84015592

通过 Excel 2013 及 SPSS 18.0 进行统计分析。计数资料使用频数及百分比等指标描述。证候规律研究通过降阶为病位、病性及脏腑失调等证素进行数据汇总及分析。

3 结果

3.1 望诊、脉诊及辨证结果

表 1 示, 96 例患者总体形体偏瘦; 面色黄、灰偏多; 舌色以红、淡红为主, 舌质以正常、嫩舌为主。舌苔以薄苔、少苔为主, 苔色以白苔为主, 脉位偏沉, 脉型以弦脉、细脉为主。结合患者的望诊及脉诊拟合信息, 辨证为偏肝肾阴虚、气阴不足。

表 1 96 例原发性胆汁性肝硬化患者望诊、脉诊结果

体型	频数	频率 (%)	面色	频数	频率 (%)	舌色	频数	频率 (%)	舌质	频数	频率 (%)
瘦	5	5.21	白	5	5.21	白	1	1.04	嫩	30	31.25
稍瘦	53	55.21	红	5	5.21	淡红	42	43.75	正常	51	53.13
适中	26	27.08	黄	42	43.75	红	46	47.92	干	14	14.58
稍胖	10	10.42	灰	39	40.63	深红	6	6.25	老	1	1.04
胖	2	2.08	黑	5	5.21	青	1	1.04	其他	0	0
舌苔	频数	频率 (%)	苔色	频数	频率 (%)	脉位	频数	频率 (%)	脉象	频数	频率 (%)
无	22	22.92	无苔	22	22.92	浮	0	0	细	32	33.33
少	35	36.46	黄	20	20.83	中	41	42.71	弦	36	37.50
薄	33	34.38	白	53	55.21	沉	55	57.29	滑	22	22.92
腻	3	3.13	灰	1	1.04	-	-	-	涩	5	5.21
厚腻	3	3.13	黑	0	0	-	-	-	缓	1	1.04

3.2 证候规律研究

3.2.1 病位特征 表 2 示, 病位以肝、脾、肾为主, 部分辨证涉及到胆 (胆络)。

表 2 96 例原发性胆汁性肝硬化患者病位特征

病位	频数	频率 (%)
肝	82	85.42
脾	66	68.75
肾	35	36.46
胆 (胆络)	4	4.17

3.2.2 病性特征 表 3 示, 出现频率 > 10% 的病性证素按降序分别为气虚、气滞、湿、阴虚、血瘀及热。

3.2.3 脏腑失调情况 表 4 示, 脾虚、肝郁是出现频率超过 50% 的高频证素, 肝阴虚、肾阴虚出现频率超过 20%, 肝湿热、胆湿热频率相对较低。

3.3 不同疾病阶段症状、证素分布情况

为评估从慢性肝炎到肝纤维化再到肝硬化三个疾病阶段临床症状及证素分布的特征, 首先参照文献 [4-5] 将 96 例患者分为慢性肝炎组 40 例, 肝纤维化组 39 例, 肝硬化组 17 例。

表 3 96 例原发性胆汁性肝硬化患者病性特征

病性证素	频数	频率 (%)
气虚	78	81.3
气滞	64	66.7
湿	48	50.0
阴虚	34	35.4
血瘀	33	34.4
热	20	20.8
痰	4	4.2
阳虚	3	3.1
血虚	1	1.0
津亏	1	1.0

表 4 96 例原发性胆汁性肝硬化患者脏腑失调情况

脏腑失调	频数	频率 (%)
脾虚	63	65.6
肝郁	57	59.4
肝阴虚	23	24.0
肾阴虚	23	24.0
肾虚	9	9.4
脾阳虚	3	3.1
肾阳虚	3	3.1
肝湿热	2	2.1
胆湿热	2	2.1
胆络不畅	2	2.1

3.3.1 各组患者症状分布情况 表 5 示, 随病情加重, 乏力、纳差持续处于高水平, 皮肤瘙痒有下降趋势, 而尿黄有加重趋势; 腹胀在肝硬化阶段有明显上升, 其余症状出现频率相似。

表 5 96 例原发性胆汁性肝硬化患者不同疾病阶段主要症状分布情况

症状	慢性肝炎组 (40 例)		肝纤维化组 (39 例)		肝硬化组 (17 例)	
	频数	频率 (%)	频数	频率 (%)	频数	频率 (%)
乏力	31	77.50	28	71.79	12	70.59
纳差	13	32.50	19	48.72	8	47.06
皮肤瘙痒	13	32.50	9	23.08	1	5.88
尿黄	8	20.00	8	20.51	5	29.41
口干	3	7.50	5	12.82	1	5.88
肝区不适	3	7.50	4	10.26	2	11.76
腹胀	5	12.50	3	7.69	8	47.06
胃胀	4	10.00	3	7.69	2	11.76

3.3.2 各组患者病位证素分布情况 表 6 示, 肝、脾均是主要病位。随疾病进展, 肾脏受病快速增加, 胆系表现在肝纤维化阶段最重, 总体表现为由脾、肝及肾的发展趋势。

3.3.3 各组患者病性证素分布情况 表 7 示, 气虚及气滞持续处于较高频率; 阴虚、血瘀随疾病进展频率明显上升; 湿与热在肝纤维化阶段最为突出, 在慢性肝炎及肝硬化阶段相对较低; 痰、阳虚及其他病性证素均处于较低水平。

表 6 96 例原发性胆汁性肝硬化患者不同疾病阶段
病位证素分布情况

病位证素	慢性肝炎组(40 例)		肝纤维化组(39 例)		肝硬化组(17 例)	
	频数	频率(%)	频数	频率(%)	频数	频率(%)
肝	32	80.00	33	84.62	17	100
脾	33	82.50	23	58.97	10	58.82
肾	6	15.00	13	33.33	16	94.12
胆	1	2.50	3	7.69	0	0

表 7 96 例原发性胆汁性肝硬化患者不同疾病阶段
病性证素分布情况

症状	慢性肝炎组(40 例)		肝纤维化组(39 例)		肝硬化组(17 例)	
	频数	频率(%)	频数	频率(%)	频数	频率(%)
气虚	29	72.50	34	87.18	15	88.24
气滞	31	77.50	22	56.41	11	64.71
湿	15	37.50	26	66.67	7	41.18
阴虚	10	25.00	12	30.77	12	70.58
血瘀	7	17.50	12	30.77	14	82.35
热	7	17.50	10	25.64	3	17.65
痰	3	7.50	0	0	1	5.88
阳虚	1	2.50	0	0	2	11.76
血虚	0	0	1	2.56	0	0
津亏	0	0	1	2.56	0	0

3.3.4 各组患者脏腑失调证素分布情况 表 8 示,脾虚及肝郁出现频率持续处于高水平,但随疾病进展有下降趋势;肝阴虚及肾阴虚随疾病进展快速上升,脾阳虚、肾阳虚、肝湿热及胆湿热等均处于较低水平。

表 8 96 例原发性胆汁性肝硬化患者不同疾病阶段
脏腑失调证素分布情况

症状	慢性肝炎组(40 例)		肝纤维化组(39 例)		肝硬化组(17 例)	
	频数	频率(%)	频数	频率(%)	频数	频率(%)
脾虚	31	77.50	22	56.41	10	58.82
肝郁	27	67.50	21	53.85	9	52.94
肝阴虚	4	10.00	9	23.08	6	35.29
肾阴虚	4	10.00	9	23.08	10	58.82
肾虚	2	5.00	4	10.26	3	17.65
脾阳虚	1	2.50	0	0	2	11.76
肾阳虚	1	2.50	0	0	2	11.76
肝湿热	0	0.00	2	5.13	0	0
胆湿热	0	0.00	2	5.13	0	0
胆络不畅	1	2.50	1	2.56	0	0

4 讨论

近代研究提示,多个经典退黄方剂在胆红素代谢、胆汁酸代谢^[8]及免疫调节方面^[9]具有独特的作用。随着中医药在 PBC 治疗领域的实践增多,临床研究质量也不断提高。从个人经验^[8]到临床观察^[9-11],从中医理论探讨^[12-14]到药理机制研究^[15],PBC 的中医研究从深度到广度都在不断推进。文献调查提示目前发表的中医方案离散度较

大,疗效评价研究水平普遍较低,PBC 的中医诊疗尚未取得共识^[16]。在病机研究方面,较大样本量且跨越疾病不同发展阶段的长期动态证候观测是最有价值的研究方法,但临床开展十分困难。此外,基于地域或特定医院的较大规模横断面调查基础上,按照疾病进展阶段进行的分层研究,也可提供类似信息。本研究采取第二种策略,即在特定医院进行的横断面调查基础上,按照疾病阶段进行分层研究,探讨 PBC 不同阶段的中医证候特征及病机演变规律。

从四诊信息看,96 例患者呈现的总体特征为:中老年女性偏多,形体偏瘦,面色偏黄偏灰,舌质偏红、稍暗,苔偏薄白,脉弦细偏沉,中医辨证为偏肝肾阴虚、气阴不足。患者的病位以肝、脾、肾为主,涉及胆和胆络。胆络是该病的特有病位,我们认为“毒滞胆络”是该病的重要病理环节。初期治疗多从肝脾论治,后期应兼顾肾^[17],而全程使用利胆药物是该病治疗的重要原则之一。患者的病性因素中,与史文丽等报道结果^[18]相比,血瘀比率相对较低,可能与本组患者中肝硬化患者相对较少有关。但气虚及气滞均为高频病性,与我们前期文献调研及刘文莉报道^[19]一致,值得重视。

随疾病阶段的进展,PBC 的主要症状及病位也存在典型变化规律。乏力、纳差可作为该病的特征性症状,而尿黄、腹胀在肝硬化阶段加重,与胆道损害、消化功能失调不断加重的临床演变规律相符。其中病位以脾、肝为主,后期波及肾,提示该病从消化系统逐渐波及至全身的疾病发展方向。从病性演变看,气虚、气滞贯穿全程,湿与热在疾病中期最重,而阴虚、血瘀渐进加重是该病的主要病性演变规律。与一般慢性肝炎表现不同,PBC 中湿热表现相对不突出。在脏腑失调方面,脾虚、肝郁全程较高,肝阴虚、肾阴虚逐渐加重,其中脾虚表现最为突出。这与慢性肝炎初期肝郁突出,兼有脾虚,后期多肝阴虚、肾阴虚的表现既相似,又不同。或许因为传统理论中关于胆的论述较少,本次调查中关于胆的辨证出现频率也偏低。

此外,本研究结果显示,PBC 以气虚、气滞、阴虚、血瘀的特点较为突出,湿热表现相对较少。除热之外,燥邪最易伤及气阴,导致血瘀。结合 PBC 患者皮肤易干燥瘙痒,易合并干燥综合征等特点,未来应注意燥邪在该病发病中的作用。因条件限制,本研究纳入样本量、四诊信息采集的客观性仍待提高,所获得临床特征及病机观点仍需要更多临床实践检验。

参考文献

- [[1] HEATHCOTE EJ. Management of primary biliary cirrhosis: The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines [[J]. Hepatology, 2000, 31(4): 1005-1013.
- [[2] 世界中医药学会联合会肝病专业委员会. 慢性乙型肝炎(ALT $\geq 2 \times$ ULN) 中医证候诊断标准 [[J]. 中医杂志, 2015, 56(1): 89-90.
- [[3] 季邵良. 中医诊断学 [[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 120-163.
- [[4] WAI CT, GREENSON JK, FONTANA RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C [[J]. Hepatology, 2003, 38(2): 518-526.
- [[5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [[6] 杨涤, 孙凤霞, 郜桂菊, 等. 淤胆汤治疗急性淤胆型肝炎疗效观察 [[J]. 中国肝脏病杂志, 2013, 5(3): 9-11.
- [[7] 朱云. 汪承柏教授重用行气活血药治疗重度黄疸肝病经验 [[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(2): 105-108.
- [[8] 刘本勇, 陈绍瑜, 李丹, 等. 冯兴华治疗原发性胆汁性肝硬化经验 [[J]. 中医杂志, 2015, 56(6): 462-465.
- [[9] 苏经格. 中药治疗原发性胆汁性肝硬化 20 例 [[J]. 中医杂志, 2004, 45(7): 528-529.
- [[10] 史文丽, 张晓锋, 李建宇, 等. 熊去氧胆酸联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化患者 40 例临床观察 [[J]. 中医杂志, 2014, 55(19): 1660-1663.
- [[11] 刘敏. 扶正化瘀通络法治疗原发性胆汁性肝硬化 45 例 [[J]. 中医杂志, 2009, 50(8): 690-691.
- [[12] 蒋健, 何森. 原发性胆汁性肝硬化的中医证候特点及疗效分析 [[J]. 上海中医药大学学报, 2003, 17(3): 15-17.
- [[13] 董振华, 徐慧媛, 齐贺彬, 等. 原发性胆汁性肝硬化 74 例中医辨证规律的研究 [[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(5): 83-85.
- [[14] 卢殿强, 邵铭. 原发性胆汁性肝硬化中医辨治思路 [[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(1): 185-187.
- [[15] 郭晓霞, 李良学, 武玉鹏, 等. 调肝理脾方对原发性胆汁性肝硬化小鼠调节性 T 细胞及肝组织病理的影响 [[J]. 中医杂志, 2016, 57(2): 161-165.
- [[16] 杨秀珍, 韩立彬, 沈美龙, 等. 熊去氧胆酸联合中药治疗原发性胆汁性肝硬化临床疗效和安全性的 meta 分析 [[J]. 光明中医, 2013, 28(12): 2528-2830.
- [[17] 杜宏波, 王宪波. 顽固性黄疸的中西医诊疗思路 [[J]. 中医杂志, 2014, 55(24): 2087-2090.
- [[18] 史文丽, 刘飞飞, 张晓锋, 等. 原发性胆汁性肝硬化的中医证候特点及疗效分析 [[J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(4): 225-226.
- [[19] 刘文莉. 原发性胆汁性肝硬化中医证型分布规律研究 [[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(8): 64-65.

Survey on Chinese Medicine Syndrome of 96 Patients with Primary Biliary Cirrhosis

DU Hongbo¹, JIANG Yuyong², XUE Yachun³, WANG Fei³, SONG Yuanyuan⁴, LI Shangheng³, WAN Gang², WANG Xianbo²

(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700; 2. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University; 3. Graduate Department of Capital Medical University; 4. Graduate Department of Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To explore clinical character, distribution rule of Chinese medicine syndrome and pathogenesis evolution law of primary biliary cirrhosis. **Methods** Collected 96 patients with primary biliary cirrhosis presented at Beijing Ditan Hospital, from June 2012 to September 2014. Surveyed and recorded common condition, main syndrome and signs, Chinese medicine diagnostic information of the patients. Counted symptoms and syndrome distribution character in different disease phases, including chronic hepatitis, liver fibrosis and cirrhosis of the liver.

Results In 96 patients, the syndrome elements of disease location were mainly liver, spleen and kidney, partly involving gallbladder; there were 10 kinds of disease syndrome nature, with the top 5 frequent elements being Qi deficiency (78), Qi stagnation (64), dampness (48), Yin deficiency (34), blood stagnation (33) successively. Dampness and heat were relatively less prominent; there were 10 kinds of viscera disorder syndrome elements, and the top five were spleen deficiency (63), liver stagnation (57), liver Yin deficiency (23), kidney Yin deficiency (23), kidney deficiency (29), spleen Yang deficiency (3) successively. Syndrome elements of disease location in different disease process were all mainly liver and spleen, with kidney involved in later period; in disease nature, Qi deficiency and Qi stagnation went through the whole process while Yin deficiency and blood stagnation worsened gradually. Dampness and heat stood out the most in liver cirrhosis; as for viscera disorders, spleen deficiency and liver stagnation were the highest in the whole process, with liver Yin deficiency and blood stagnation worsened gradually, among which spleen deficiency was the most prominent. **Conclusion** Qi deficiency, Qi stagnation, Yin deficiency and blood stasis stood out in patients with primary biliary cirrhosis, and liver, spleen and kidney stood out in disease location.

Keywords primary biliary cirrhosis; Chinese medicine syndrome; syndrome element

(收稿日期: 2016-11-07; 修回日期: 2016-12-10)

编辑: 叶 晨