

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.07.010

1119 例药物性肝损害患者中医证候规律分析

郭玉明, 张 宁, 毕京峰, 王仲霞, 肖小河*

(中国人民解放军第三〇二医院, 北京市西四环中路 100 号, 100039)

摘要 目的 分析药物性肝损害 (DILI) 中医证候规律, 为辨证施治提供依据。方法 收集 1119 例 DILI 病例资料, 包括年龄、性别、疾病分型、中医临床症状体征 (乏力、纳差、厌油、尿黄、身黄、恶心、腹胀、腹痛、发热、肝肿大、呕吐、皮肤瘙痒、皮疹等 23 项)。采用频数描述与 Logistic 回归分析方法, 探讨肝细胞损伤型、胆汁淤积型及混合型 DILI 患者中医症状特征及其分布规律。结果 1119 例 DILI 患者中肝细胞损伤型 746 例, 胆汁淤积型 233 例, 混合型 140 例, 乏力、尿黄、纳差、目黄、身黄、恶心的出现频数较高, 分别占 60.14%、57.82%、42.72%、42.63%、27.61%、16.35%。Logistic 回归分析显示, 纳差、厌油、恶心、发热与肝细胞损伤型相关性较大; 皮肤瘙痒与胆汁淤积型相关性较大; 尿黄、身黄、纳差与混合型肝损伤相关性较大。结论 肝细胞损伤型 DILI 多见肝郁脾虚、肝胃不和证, 胆汁淤积型 DILI 多见肝胆湿热证, 混合型 DILI 可能涉及肝郁脾虚、肝胃不和、肝胆湿热、下焦湿热等证型。

关键词 药物性肝损害; 中医证候; Logistic 回归分析

药物性肝损害 (drug induced liver injury, DILI) 是指药物和/或化学物质经呼吸道、消化道、皮肤黏膜、肌肉和静脉等各种途径进入人体而导致的肝脏损害。肝脏是机体物质代谢的重要脏器, 参与多种生化反应的调节, 包括很多小的或者复杂分子的分解与代谢, 是大多数药物在体内的代谢场所, 药物在此进行聚合、氧化、还原等一系列的代谢过程^[1]。因此, 药物本身及其代谢产物的转运和清除过程极易侵害肝脏, 导致 DILI 频发。根据血清酶学丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和碱性磷酸酶 (ALP) 升高程度, DILI 可分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型及混合型药物性肝损害^[2-3]。本研究通过对中国人民解放军第三〇二医院 1119 例 DILI 住院患者的病历信息进行回顾性研究, 对患者的中医临床症状体征进行了分析, 尝试归纳其证候规律, 以期为该病的中医临床诊疗与研究提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

DILI 诊断参照 1993 年国际共识会议通过的改良 Danan 方案^[4], 分型标准参考医学科学国际组

织委员会 (CIOMS) 1990 年提出的分类标准^[5]。

1.2 研究对象

收集 2005 年 1 月至 2010 年 12 月中国人民解放军第三〇二医院 DILI 住院患者, 符合上述诊断标准, 年龄 18~65 岁, 相关中医症状体征资料完整。

1.3 研究方法

收集中国人民解放军第三〇二医院的医院信息系统 (hospital information system, HIS), 以“主要诊断”和“入院时间”为检索字段, 检索式为: 药物性肝炎 [主要诊断] OR 药物性肝病 [主要诊断] OR 药物性肝硬化 [主要诊断] AND 开始时间 2005-01-01 截止时间 2010-12-31 [入院时间], 共检索出符合条件的 DILI 患者 1980 例。收集其中 18~65 岁患者 1119 例。所有病例信息直接导出, 减少数据转录的人为误差。

主要研究目标包含年龄、性别、疾病分型、中医临床症状体征。临床特征共采集了包括乏力、纳差、厌油、尿黄、身黄、恶心、腹胀、腹痛、发热、肝肿大、呕吐、皮肤瘙痒、皮疹等 23 项相关症状体征。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计处理数据, 计数资料采用 χ^2 检验, 采用 Logistic 回归分析方法研究中医症状

基金项目: 国家自然科学基金 (81330090)

* 通讯作者: pharmacy302@126.com, (010) 66933322

体征与临床分型的相关性, 以 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

1119 例 DILI 患者中肝细胞损伤型 746 例, 男 322 例, 女 424 例; 平均年龄 (42.22 ± 12.15) 岁, 中位病程 47 (0, 11436) 天。胆汁淤积型 233 例, 男 119 例, 女 114 例; 平均年龄 (43.59 ± 12.06) 岁, 中位病程 118 (17, 11819) 天。混合型 140 例, 男 52 例, 女 88 例; 平均年龄 (44.13 ± 11.83) 岁, 中位病程 46 (1, 10863) 天。各型患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 各型患者中医症状体征分布情况

对 1119 例 DILI 患者的中医症状体征数据进行采集, 包含乏力、发热、盗汗等全身症状, 纳差、厌油、恶心、腹胀等消化道症状, 尿黄、身黄、肝肿大、肝掌等肝病特征症状, 以及皮肤瘙痒、皮疹、关节痛、胸闷等共 23 项临床症状体征, 其中乏力、纳差、尿黄、身黄、目黄症状较为常见。3 种病理分型的症状特征分布大体相似, 具体见表 1。

2.3 各型患者中医症状体征的相关性分析

为了进一步分析中医症状体征与临床分型的相关性, 以 DILI 的病理分型为因变量, 23 项症状体征为自变量, 建立 Logistic 回归模型。表 2 示, 肝

表 1 1119 例药物性肝损害患者 23 项中医症状体征分布情况 [例数 (%)]

症状	肝细胞损伤型(746 例)	胆汁淤积型(233 例)	混合型(140 例)	总计(1119 例)
乏力	467(62.60)	119(51.07)	87(62.14)	673(60.14)
纳差	342(45.84)	75(32.19)	61(43.57)	478(42.72)
厌油	53(7.10)	4(1.72)	6(4.29)	63(5.63)
尿黄	432(57.91)	121(51.93)	94(67.14)	647(57.82)
身黄	196(26.27)	64(27.47)	49(35.00)	309(27.61)
目黄	312(41.82)	96(41.20)	69(49.29)	477(42.63)
恶心	141(18.90)	24(10.30)	18(12.86)	183(16.35)
腹胀	115(15.42)	36(15.45)	22(15.71)	173(15.46)
腹痛	47(6.30)	11(4.72)	5(3.57)	63(5.63)
发热	68(9.12)	9(3.86)	13(9.29)	90(8.04)
肝肿大	1(0.13)	0	0	1(0.09)
呕吐	45(6.03)	7(3.00)	6(4.29)	58(5.18)
皮肤瘙痒	63(8.45)	41(17.60)	12(8.57)	116(10.37)
皮疹	24(3.22)	5(2.15)	6(4.29)	35(3.13)
关节痛	2(0.27)	0	0	2(0.18)
嗝气	1(0.13)	0	0	1(0.09)
反酸	5(0.67)	2(0.86)	0	7(0.63)
胸闷	1(0.13)	1(0.43)	0	2(0.18)
下肢浮肿	20(2.68)	9(3.86)	5(3.57)	34(3.04)
肝掌	107(14.34)	42(18.03)	26(18.57)	175(15.64)
蜘蛛痣	4(0.54)	1(0.43)	2(1.43)	7(0.63)
盗汗	1(0.13)	0	0	1(0.09)
口腔溃疡	2(0.27)	0	0	2(0.18)

表 2 肝细胞损伤型与胆汁淤积型药物性肝损害相关症状 Logistic 回归分析

症状	B	S. E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C. I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
纳差	-0.535	0.167	10.231	1	0.001	0.586	0.422	0.813
厌油	-1.009	0.543	3.455	1	0.063	0.365	0.126	1.057
恶心	-0.415	0.251	2.729	1	0.099	0.661	0.404	1.080
发热	-0.955	0.371	6.620	1	0.010	0.385	0.186	0.796
皮肤瘙痒	0.986	0.226	19.008	1	<0.001	2.681	1.721	4.176

表 3 肝细胞损伤型与混合型药物性肝损害相关症状 Logistic 回归分析

症状体征	B	S. E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C. I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
尿黄	0.377	0.225	2.810	1	0.094	1.458	0.938	2.266
身黄	0.379	0.225	2.820	1	0.093	1.460	0.939	2.272
恶心	-0.610	0.278	4.817	1	0.028	0.543	0.315	0.937

表 4 胆汁淤积型与混合型药物性肝损害肝损害相关症状 Logistic 回归分析

症状	B	S. E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C. I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
纳差	0.431	0.243	3.142	1	0.076	1.538	0.956	2.476
尿黄	0.800	0.247	10.458	1	0.001	2.226	1.371	3.616
皮肤瘙痒	-1.202	0.364	10.902	1	0.001	0.301	0.147	0.614

细胞损伤型与胆汁淤积型相比,纳差、厌油、恶心、发热与肝细胞损伤型的相关性较大,皮肤瘙痒与胆汁淤积型相关性较大,预测方程为 $Y = -0.919 - 0.535 \times \text{纳差} - 1.009 \times \text{厌油} - 0.415 \times \text{恶心} - 0.955 \times \text{发热} + 0.986 \times \text{皮肤瘙痒}$;表 3 示,肝细胞损伤型与混合型肝损伤相比,尿黄、身黄与混合型相关性较大,恶心与肝细胞损伤型肝损伤相关,预测方程为 $Y = -1.956 + 0.377 \times \text{尿黄} + 0.379 \times \text{身黄} - 0.610 \times \text{恶心}$;表 4 示,胆汁淤积型与混合型比较,尿黄、纳差与混合型相关性较大,皮肤瘙痒与胆汁淤积型相关性较大,预测方程为 $Y = -1.030 + 0.431 \times \text{纳差} + 0.800 \times \text{尿黄} - 1.202 \times \text{皮肤瘙痒}$ 。

3 讨论

中医学认为,由于 DILI 临床表现常见乏力、纳差、肝区疼痛、黄疸等,可归属于“胁痛”“虚劳”“痞块”“黄疸”等范畴。《伤寒贯珠集》载“经曰不宜下而更攻之,诸变不可胜数,……或胁痛发黄。”《类证治裁》曰“大抵肝为刚脏,职司疏泄,用药不宜刚而宜柔,不宜伐而宜和”,如药物过刚或过伐可能导致肝损伤。《金匱要略》曰“病黄疸,发热烦喘,胸满口燥者,以病发时,火劫其汗,两热所得”,为火劫误汗而发黄^[3]。本研究所分析采集的中医临床症状体征,目黄、身黄、尿黄症状在所有症状中占有的频数较高,与中医“黄疸”范畴的表现更为相符。名老中医关幼波认为,有黄是湿热入于血,瘀阻血脉,蕴毒生痰,熏蒸肌肤而发黄^[4]。因此,对于 DILI 的中医病机可以按照“黄疸”病机加以探讨。

DILI 不同分型之间 Logistic 回归分析发现,纳差、厌油、恶心、发热与肝细胞损伤型的相关性较大,皮肤瘙痒与胆汁淤积型相关性较大,提示肝细胞损伤型出现消化道症状的频次较多。从中医学角度分析,纳差、厌油属于脾虚湿困的表现,恶心属于胃气上逆的表现。《黄帝内经》记载“见肝之病,知肝传脾。”五行中肝与脾为相克相侮的关系,故肝经受病克脾可出现脾虚症状。脾胃相为表里,肝气犯胃可致肝胃不和、胃气上逆,则出现恶心。肝胆互为表里关系,胆汁不循常道,肝胆湿热外溢皮肤可出现皮肤瘙痒。

尿黄、身黄与混合型相关性大,恶心与肝细胞损伤型相关性大。混合型 DILI 通常同时存在肝细胞损伤及胆汁淤积,故与肝细胞损伤型相比,黄疸的表现更加明显。尿黄属肝胆湿热下注膀胱的表现,混合型常涉及多脏腑损伤,故尿黄在混合型表现更为明显。而肝气犯胃、胃气上逆的情况在单纯肝细胞损伤型表现更为明显。与胆汁淤积型相比,混合型在脾虚方面表现更为明显。

综上,单纯的肝细胞损伤型常出现肝郁脾虚、肝胃不和的表现。单纯的胆汁淤积型常出现肝胆湿热的表现。混合型则可能涉及多脏腑,如肝郁脾虚、肝胃不和、肝胆湿热、下焦湿热等。由此可见,针对不同分型的 DILI,结合中医辨证施治的治疗精髓,对于 3 种分型的肝损伤中医治疗应有不同治则。从现有的病例资料来看,提示肝细胞损伤型 DILI 应以疏肝解郁、健脾和胃为主,化湿健脾,和胃降逆,从而疏利肝胆;胆汁淤积型 DILI 则应以清利肝胆湿热为主,利胆祛瘀;而混合型 DILI 则在疏利肝胆的同时补益脾胃,兼祛膀胱湿热为宜。当然,对于 DILI 主要证候规律及相应方证的确立还需要更有证据力的临床研究予以支持。

参考文献

- [1] 王伯祥, 张赤志, 聂广. 肝胆病中西医诊疗学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2000: 243.
- [2] Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity [J]. N Engl J Med, 2006, 354(7): 731-739.
- [3] Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting [J]. J Hepatol, 1990, 11(2): 272-276.
- [4] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries [J]. J clin Epidemiol, 1993, 46(11): 1323-1330.
- [5] 朱云, 成佳黛, 王立福, 等. 中医药治疗药物性肝损伤的研究概况 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(4): 254-256.
- [6] 李鸿钧. 关幼波治黄三法举隅 [J]. 北京中医, 1991(4): 53.

Analysis on the Regularity of TCM Syndromes in Patients with 1119 Cases of Drug-Induced Liver Injury

GUO Yuming, ZHANG Ning, BI Jingfeng, WANG Zhongxia, XIAO Xiaohe

(302 Hospital of People's Liberation Army, Beijing, 100039, China)

ABSTRACT Objective To analyze the syndrome regularity of drug-induced liver injury (DILI) and to provide basis for treatment based on syndrome differentiation. **Methods** Collected clinical data of 1119 patients with DILI,

including age, sex, disease type, clinical symptoms and signs of traditional Chinese medicine (fatigue, poor appetite, sickness of oily food, yellow urine, yellowish discoloration of body, nausea, abdominal distension, abdominal pain, fever, hepatomegaly, vomiting, skin itching, skin rash and others, totally 23 items) . Adopted frequency description and Logistic regression analysis method to investigate TCM symptom characteristics and its distribution of liver cell damage pattern, cholestasis pattern and mixed pattern of the DILI patients. **Results** Among 1119 DILI patients, 746 cases belong to liver cell damage pattern, 233 cases belong to cholestasis pattern, and 140 cases belong to mixed pattern. Symptoms such as fatigue, yellow urine, poor appetite, yellow eyes, yellow body and nausea have higher frequency accounted for 60. 14% , 57. 82% , 42. 72% , 42. 63% , 27. 61% , 16. 35% , respectively. Logistic regression analysis showed poor appetite, sickness of the oily food, nausea, and fever have greater correlation with the hepatocyte injury pattern; skin itching has greater correlation with cholestasis pattern; yellow urine, yellowish discoloration of body, and poor appetite have greater correlation with the mixed pattern of hepatic injury. **Conclusion** DILI of liver cell injury type mainly belong to liver stagnation and spleen deficiency pattern, liver-stomach disharmony pattern, and cholestasis type is frequently seen in liver-gallbladder damp-heat pattern; DILI of mixed type may involve the liver stagnation and spleen deficiency pattern, and lower-*jiao* damp-heat pattern, liver-stomach disharmony pattern, and damp heat in liver and gallbladder dampness heat in lower-*jiao* pattern.

Keywords drug-induced liver injury; TCM syndrome; Logistic regression analysis

(收稿日期: 2014 - 08 - 29; 修回日期: 2014 - 12 - 18)

编辑: 邓 媛

头针疗法暨神经系统疾病治疗培训班通知

由世针针灸交流中心、世界中医药学会联合会国际合作部、《世界中医药》杂志社联合主办的国家中医药继续教育培训班 2015 年常年招生。由中国工程院资深院士、中国著名针灸学专家、博士研究生和师带徒导师、国医大师程莘农教授,中国中医科学院针灸医院神经内科主任医师、研究生导师蒋达树教授和中国中医科学院针灸医院神经内科主任、主任医师、研究生导师刘家瑛教授等主讲。

1. 授课内容: 头针疗法理论知识: 头针疗法概述: 定义、发展及流派、中医理论基础; 头针疗法原理及研究进展(现代医学相关内容、古文献相关内容); 头针刺激区的定位、主治及处方特点、辨治规律; 头针操作要点及注意事项。神经系统疾病治疗: 神经系统常见病、多发病的临床经验与体会; 脑血管病; 震颤麻痹; 小舞蹈症; 多动症; 秽语抽动症; 头痛; 周围性面瘫。中风的预防与抑郁症的特色疗法、头痛的诊断与治疗等临床经验与体会。

2. 培训对象: 各类医务人员、临床医生、针灸、推拿、按摩、保健、美容师和基层医务工作者及中医爱好者等。

3. 培训时间与学费: 学期 4 天(报名 1 天, 授课 3 天), 每位学员学费 1980 元/人、海外学员 2680 元/人(含午餐费、场地费、讲议费、专家课时费、证书费等)。报名时交个人身份证复印件, 2 寸免冠照片 2 张, 报满 50 人即开班, 提前 1 个月通知开学时间及具体地点。

4. 学满课时待遇: 按国家中医药继续教育有关规定, 学满课时颁发中英文对照结业证书, 并授予 I 类学分 12 学分证书。参加学习班学员的投稿达到《世界中医药》杂志登刊标准者优先发表。

5. 培训地点与住宿: 北京东城区广渠门内夕照寺大街东玖大厦 B 座 7 层, 世界针灸学会联合会世针针灸交流中心。邮编: 100061。联系人: 邓爱英, 手机: 13051608026。邮箱: info@wfas-acu.org。电话: (010) 87190518。

6. 汇款方式: 邮局汇款收款人: 北京华盛国际医药信息交流中心, 地址: 北京市朝阳区小营路 19 号财富嘉园 A 座 301 室。银行汇款户名: 北京华盛国际医药信息交流中心, 开户银行: 兴业银行知春路支行, 帐号: 321180100100043563。

7. 联系方式: 北京市朝阳区小营路 19 号财富嘉园 A 座 301 室, 世界中医药学会联合会国际合作部。邮编: 100101。联系人: 王炳岐、徐晖、赵和爱、景晓杨(手机: 13901318403, 邮箱: 13901318403@139.com, 传真/电话: 010 - 58239066, 电话: 010 - 58239055)。