

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.23.010

慢性乙型肝炎恶性转化过程证候、 证素演变规律的临床研究

余思邈^{1,2}, 丁霞³, 李萍¹, 王思慈¹, 李佳辉², 景婧², 何婷婷²,
孙永强², 王丽革², 张傲哲², 林洁⁴, 李园⁴, 王睿林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. 中国人民解放军总医院第五医学中心; 3. 北京中医药大学中医学学院; 4. 北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院

[摘要] 目的 明确慢性乙型肝炎(CHB)恶性转化过程中不同阶段的证候演变规律。方法 收集2020年7月1日至2021年6月30日就诊于北京中医药大学东直门医院、解放军总医院第五医学中心门诊及住院的乙型肝炎病毒感染者共671例, 其中CHB 120例, 乙型肝炎肝硬化(HBLC) 340例, 乙型肝炎肝硬化伴肝细胞癌前病变(PLHC) 64例, 乙型肝炎肝硬化伴肝细胞癌(HCC) 147例。设计“慢性乙型肝炎恶性转化中医证候临床调查表”, 记录患者一般资料、辅助检查结果及中医四诊信息。基于因子分析及K-均值聚类分析对其证候、证素进行判定及统计分析。结果 得到CHB中医证候类型5个, 肝硬化(HBLC、PLHC、HCC)中医证候类型6个。其中CHB患者的证候分布主要以肝郁脾虚证(53.33%)、肝胆湿热证(21.67%)为主, 证素分布以气滞(27.60%)、热(17.71%)、气虚(17.71%)为主; HBLC阶段证候分布以瘀血阻络证(23.83%)、肝郁脾虚证(22.35%)为主, 证素分布以血瘀(19.25%)、湿(17.46%)、气虚(15.01%)为主; PLHC阶段证候分布以瘀血阻络证(29.68%)、肝肾阴虚证(20.31%)为主, 证素分布以血瘀(22.12%)、阴虚(15.93%)、气虚(15.04%)为主; HCC阶段证候分布以瘀血阻络证(33.34%)、肝肾阴虚证(19.73%)为主, 证素分布以血瘀(24.52%)、阴虚(16.09%)、气虚(15.33%)为主。CHB恶性转化的过程中, 呈现出实证(肝胆湿热证、水湿内阻证)占比逐渐减少(21.67%→19.04%), 虚证(肝肾阴虚证、脾肾阳虚证)占比逐渐增多(15.83%→31.97%), 且实性证素(气滞、热、湿)比例逐渐减少(59.89%→34.48%), 虚性证素(气虚、阴虚、阳虚)比例逐渐增加(32.30%→41.00%)。结论 慢性乙型肝炎恶性转化的过程中, 存在气滞、热、气虚→血瘀(偏实)、湿、气虚→血瘀(偏虚)、阴虚、气虚的“虚实夹杂、由实转虚”的证候、证素演变趋势。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒感染; 恶性转化; 证候; 证素; 演变规律

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是世界范围内的主要健康问题之一, 中国是世界上HBV感染负担最重的国家^[1]。慢性HBV感染的发病机制复杂, 主要为HBV引起机体的过度免疫应答导致肝细胞炎症坏死及损伤, 持续或反复出现的慢性非可控炎症是HBV感染者疾病进展的主要因素, 且疾病进展过程多遵循“慢性乙型肝炎→肝硬

化→肝细胞癌前病变→肝细胞癌”的演变模式^[2-3]。对于疾病已进展至肝硬化, 甚至出现不典型增生结节等癌前病变的患者, 西医学缺乏有效的早期干预治疗手段, 多以定期随访观察为主^[4]。中医学在“治未病”思想及整体病证结合的指导下, 对延缓、阻断或逆转慢性肝炎的恶性转化过程具有明显优势^[5]。精准辨证论治是保证中医药疗效的前提和关键, 然而由于其证候的复杂多维性以及诊断的主观局限性, 现行相关辨证标准^[6]、指南^[7]、共识意见^[8-12]中对其不同阶段的证候诊断规范和标准尚

基金项目: 国家自然科学基金(81673806, 81630080); 中国医药教育协会2020重大科学攻关问题和医药技术难题科研课题(2020KTY001)

✉ 通讯作者: WRL7905@163.com

未达成统一,限制了其临床疗效的可重复性和国际的认可度。因此,我们基于主成分分析和因子分析等多元数理统计方法针对临床大样本慢性乙型肝炎恶性转化过程中不同阶段的证候、证素演变规律进行研究,以期为指导临床规范化辨证论治及证候客观化研究提供依据。本研究方案经解放军总医院第五医学中心伦理委员会审查批准(审批编号 2020050D)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准:慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)诊断参照《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》^[13];乙型肝炎肝硬化(hepatitis B liver cirrhosis, HBLC)诊断参照《肝硬化诊治指南》^[14];乙型肝炎肝硬化伴肝细胞癌前病变(pre-cancerous lesions with hepatitis B liver cirrhosis, PLHC)诊断参照《肝细胞癌前病变的诊断和治疗多学科专家共识(2020版)》^[3];乙型肝炎肝硬化伴肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)诊断参照《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》^[15]。

1.2 纳入标准

1)符合上述疾病西医诊断标准;2)年龄18~65岁;3)自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)合并丙型肝炎或其他如甲型肝炎、戊型肝炎、EB病毒及巨细胞病毒等感染;2)自身免疫性肝病、酒精性肝病、药物性肝损伤等其他肝病者;3)原发性肝癌病理诊断分型为胆管细胞癌或混合型肝癌;4)合并除HCC外其他恶性肿瘤者;5)妊娠或哺乳期妇女;6)合并心、脑、肺、造血系统等原发性疾病和精神病者;7)自我症状叙述不清或调查不合作者。

1.4 一般资料

收集2020年7月1日至2021年6月30日就诊于北京中医药大学东直门医院、解放军总医院第五医学中心的门诊及住院患者共671例。其中,CHB患者120例,HBLC患者340例,PLHC患者64例,HCC患者147例。

2 方法

2.1 数据采集

参照《病毒性肝炎中医辨证标准(2017年版)》^[6]、《慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)》^[7]、《肝硬化中西医结合诊疗共识》^[8]、《积聚

(肝硬化代偿期)中医诊疗方案》^[16]、《肝硬化腹水中医诊疗专家共识意见(2017)》^[9]、《原发性肝癌中西医结合诊疗专家共识》^[10]、《原发性肝癌中西医结合介入诊疗专家共识(试行第一版)》^[11]、《原发性肝癌微创消融联合中医诊疗专家共识》^[12],并根据《中医临床诊疗术语·证候部分》^[17]以及《中医药学名词》^[18]对研究所涉及的证候名称进行规范,同时结合《中医诊断学》^[19]、《证素辨证学》^[20]和《中医证候鉴别诊断学》^[21]对相关证候进行补充,最终形成统一规范的证候名。依据各疾病西医诊断标准,结合本专业领域专家临床经验,设计“慢性乙型肝炎恶性转化中医证候临床调查表”(见附件,请扫描本文二维码获取),内容主要涵盖患者一般情况、既往史、家族史、个人史、体格检查、辅助检查及中医症状、舌象、脉象等。参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[22],采用半定量分级计分标准,其中症状信息分为无(0分)、轻度(1分)、中度(2分)、重度(3分)四个等级,舌象及脉象信息分为无(0分)、有(1分)两个等级,对上述信息进行数据录入,进行下一步因子分析及聚类分析。所有患者信息采集工作均由经过标准操作规程培训的临床医生完成,背对背双人双机独立数据录入,建立Excel数据库。

2.2 资料分析方法

应用SPSS 22.0软件将“慢性乙型肝炎恶性转化中医证候临床调查表”中包括中医症状、舌象、脉象的全部条目信息作为对象,进行因子分析、聚类分析,综合考虑累计贡献率及特征值,并以特征值为最终依据,分别提取特征值>1的主成分数目。因子分析中,运用KMO检验及Bartlett球型度检验进行因子分析的适用性检验若 $KMO > 0.5$ 、Bartlett球型度检验 $P < 0.05$ 说明适合进行因子分析,若 $KMO \leq 0.5$ 或Bartlett球型度检验 $P \geq 0.05$,则不适宜作因子分析。采用主成分分析法提取公因子,综合考虑累计方差贡献率及特征值,选取累计方差贡献率 ≥ 70 或特征值 ≥ 1 为公因子,Kaiser标准化的最大方差法进行因子旋转。聚类分析采用K-均值聚类法进行分析。

2.3 中医证候证素遴选及辨识方法

选取载荷系数0.3作为因子构成遴选阈值,得到疾病的公因子内涵及系数,根据各公因子变量组成及载荷系数大小,参照《证素辨证学》^[20]判别各因子病性及病位证素,并将因子分析中用回归法算出的因子得分作为变量,进行K-均值聚类分析,

再由 2 名副主任医师或主任医师进行辨证, 归纳主要中医证型。

3 结果

3.1 慢性乙型肝炎恶性转化过程中不同阶段患者四诊信息分布情况

本研究共涉及患者四诊信息 96 个, 以出现频率≥5% 的四诊信息作为因子分析条目, 获得 CHB 四诊信息 59 个, 其中症状信息 40 个、舌象信息 13 个、脉象信息 6 个; HBLC、PLHC、HCC 三者为肝硬化或肝硬化基础上合并疾病, 故而合并分析为肝硬化 (HBLC、PLHC、HCC), 得到四诊信息 69 个, 其中症状信息 49 个、舌象信息 14 个、脉象信息 6 个。

3.2 慢性乙型肝炎恶性转化过程中不同阶段证候分布主成分分析及因子分析

分别提取 CHB 和肝硬化 (HBLC、PLHC、HCC) 特征值>1 的主成分数目, 对数据进行 KMO 和 Bartlett 球形检验, 其中 CHB 患者 KMO=0. 619, Bartlett 球度检验 $P<0.001$; 肝硬化 (HBLC、PLHC、HCC) 患者 KMO=0. 722, Bartlett 球度检验 $P<0.001$ 。二者因子分析结果 KMO 统计量均>0. 5, 且 Bartlett 球度检验的概率值均 $P<0.05$, 提示二者所分析的变量之间存在相关关系, 适于进行

因子分析。

根据主成分分析法提取因子, CHB 累积方差贡献率为 73. 57%, 提取出公因子数目 21 个; 肝硬化 (HBLC、PLHC、HCC) 累积方差贡献率为 75. 06%, 提取出公因子数目 24 个。在通过主成分提取法筛选因子之后, 经过平均正交旋转, CHB 和肝硬化 (HBLC、PLHC、HCC) 分别在迭代 16 次和 21 次后旋转收敛, 获得因子载荷矩阵, 选取载荷系数 0. 3 作为因子构成遴选阈值, 得到 CHB 和肝硬化 (HBLC、PLHC、HCC) 的公因子内涵及其载荷系数, 并运用各公因子得分进行 K-均值聚类分析, 拟定聚类数设为 3~8, 分别进行尝试和结果分析, 确定聚类个数。结果表明, 当 CHB 聚类数为 5、肝硬化聚类为 6 时, 进行单因素方差分析均 $P<0.05$, 说明 CHB 聚为 5 类、肝硬化聚为 6 类时聚类效果较好, 结果经 2 名副主任医师或主任医师共同讨论, 并根据证素辨证及中医证候规范标准, 对各公因子进行划分, 最终得到 CHB 中医证型 5 个 (肝郁脾虚证、肝胆湿热证、瘀血阻络证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证), 肝硬化 (HBLC、PLHC、HCC) 中医证型 6 个 (肝郁脾虚证、肝胆湿热证、瘀血阻络证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、水湿内阻证)。具体内容详见表 1、表 2。

表 1 慢性乙型肝炎患者四诊信息因子分析中各公因子变量构成及证素、证型情况
Table 1 Composition, syndrome elements and syndromes of common factors in factor analysis of four examinations in patients with chronic hepatitis B

公因子	四诊信息 (旋转后因子载荷系数)	病性证素	病位证素	中医证型
F1	纳呆食少 (0. 845)、神疲 (0. 818)、乏力 (0. 818)、自汗 (0. 732)	气虚	脾	肝郁脾虚证
F2	苔黄 (0. 787)、苔腻 (0. 644)、苔厚 (0. 618)	湿热	肝、胆	肝胆湿热证
F3	情志不舒 (0. 774)、善太息 (0. 716)、急躁易怒 (0. 714)	气滞	肝	肝郁脾虚证
F4	胁肋隐痛 (0. 759)、潮热 (0. 700)、盗汗 (0. 681)	阴虚	肝、肾	肝肾阴虚证
F5	两胁刺痛 (0. 768)、胁下痞块 (0. 658)、渴不欲饮 (0. 650)	血瘀	肝、脾	瘀血阻络证
F5	胁肋胀痛 (0. 923)、脉弦 (0. 879)	气滞	肝	肝郁脾虚证
F7	畏寒肢冷 (0. 692)、腰膝酸软 (0. 688)、小便清长 (0. 684)、夜尿频数 (0. 591)	阳虚	脾、肾	脾肾阳虚证
F8	恶心呕吐 (0. 673)、厌油腻 (0. 661)、身目发黄 (0. 654)、小便黄 (0. 654)	湿热	肝、胆	肝胆湿热证
F9	腹胀 (0. 744)、便溏 (0. 705)	气虚	脾	肝郁脾虚证
F10	舌红 (0. 755)、少苔 (0. 488)、脉细 (0. 377)	阴虚	肝、肾	肝肾阴虚证
F11	口苦 (0. 798)、口臭 (0. 651)、口中黏腻 (0. 632)、大便秘结 (0. 484)、渴喜冷饮 (0. 381)	湿热	肝、胆	肝胆湿热证
F12	舌边有齿痕 (0. 731)、面色萎黄 (0. 580)	气虚	脾	肝郁脾虚证
F13	脉滑 (0. 790)、脉数 (0. 764)	湿热	肝、胆	肝胆湿热证
F14	舌紫暗 (0. 628)、舌下脉络怒张 (0. 527)、脉涩 (0. 513)	血瘀	肝、脾	瘀血阻络证
F15	失眠 (0. 659)、多梦 (0. 656)、五心烦热 (0. 402)	阴虚	肝、肾	肝肾阴虚证
F16	舌体胖大 (0. 711)、苔白 (0. 609)、苔滑 (0. 609)、脉沉 (0. 595)	阳虚	脾、肾	脾肾阳虚证
F17	大便黏滞不爽 (0. 677)、大便臭秽 (0. 549)	湿热	肝、胆	肝胆湿热证
F18	目干 (0. 700)、口干 (0. 663)、舌有裂纹 (0. 396)	阴虚	肝、肾	肝肾阴虚证
F19	嗝气频作 (0. 758)	气滞	肝	肝郁脾虚证
F20	面色晦暗 (0. 611)、舌有瘀点瘀斑 (0. 432)、面颈胸臂血痣赤缕 (0. 359)	血瘀	肝、脾	瘀血阻络证
F21	下肢浮肿 (0. 572)、面色少华 (0. 364)	阳虚	脾、肾	脾肾阳虚证

表2 肝硬化(HBLC、PLHC、HCC)患者四诊信息因子分析中各公因子变量构成及证素、证候情况
Table 2 Composition, syndrome elements and syndromes of common factors in factor analysis of four examinations in patients with HBLC, PLHC and HCC

公因子	四诊信息(旋转后因子载荷系数)	病性证素	病位证素	中医证候
F1	神疲(0.788)、乏力(0.788)、纳呆食少(0.774)、自汗(0.654)	气虚	脾	肝郁脾虚证
F2	面色晦暗(0.836)、脾脏肿大(0.807)、肝掌(0.781)、面颈胸臂血痣赤缕(0.759)、腹壁青筋暴露(0.551)	血瘀	肝、脾	瘀血阻络证
F3	目干(0.803)、口干(0.765)、胁肋隐痛(0.764)	阴虚	肝、肾	肝肾阴虚证
F4	苔黄(0.767)、苔厚(0.646)、苔腻(0.607)	湿热	肝、胆	肝胆湿热证
F5	腰膝酸软(0.788)、畏寒肢冷(0.694)、渴喜热饮(0.651)	阳虚	脾、肾	脾肾阳虚证
F6	情志不舒(0.803)、善太息(0.785)、急躁易怒(0.762)	气滞	肝	肝郁脾虚证
F7	两胁刺痛(0.783)、渴不欲饮(0.683)、舌有瘀点瘀斑(0.586)	血瘀	肝、脾	瘀血阻络证
F8	渴不欲饮(0.843)、恶心呕吐(0.756)、小便短少(0.533)、苔滑(0.406)	水湿	脾、肾	水湿内阻证
F9	舌红(0.722)、少苔(0.546)、舌有裂纹(0.418)、脉细(0.378)	阴虚	肝、肾	肝肾阴虚证
F10	厌油腻(0.762)、身目发黄(0.633)、小便黄(0.633)、大便秘结(0.514)、渴喜冷饮(0.354)	湿热	肝、胆	肝胆湿热证
F11	腹胀(0.785)、便溏(0.595)	气虚	脾	肝郁脾虚证
F12	舌体胖大(0.732)、苔白(0.706)、脉沉(0.477)、面色少华(0.346)	阳虚	脾、肾	脾肾阳虚证
F13	舌紫暗(0.644)、脉涩(0.547)	血瘀	肝、脾	瘀血阻络证
F14	腹部膨隆(0.859)、腹水(0.856)、下肢浮肿(0.771)	水湿	脾、肾	水湿内阻证
F15	口苦(0.770)、口臭(0.541)、口中黏腻(0.502)	湿热	肝、胆	肝胆湿热证
F16	胁肋胀痛(0.853)、脉弦(0.876)	气滞	肝	肝郁脾虚证
F17	失眠(0.677)、多梦(0.677)、五心烦热(0.434)	阴虚	肝、肾	肝肾阴虚证
F18	脉滑(0.784)、脉数(0.623)	湿热	肝、胆	肝胆湿热证
F19	小便清长(0.687)、夜尿频数(0.608)	阳虚	脾、肾	脾肾阳虚证
F20	舌边有齿痕(0.752)、面色萎黄(0.480)	气虚	脾	肝郁脾虚证
F21	舌紫暗(0.633)、舌下脉络怒张(0.546)	血瘀	肝、脾	瘀血阻络证
F22	潮热(0.529)、盗汗(0.513)	阴虚	肝、肾	肝肾阴虚证
F23	暖气频作(0.668)	气滞	肝	肝郁脾虚证
F24	大便黏滞不爽(0.655)、大便臭秽(0.348)	湿热	肝、胆	肝胆湿热证

注: HBLC, 乙型肝炎肝硬化; PLHC, 乙型肝炎肝硬化伴肝细胞癌前病变; HCC, 乙型肝炎肝硬化伴肝细胞癌。

3.3 慢性乙型肝炎恶性转化过程中不同阶段证候、证素分布情况

对慢性乙型肝炎恶性转化过程中不同阶段的证候类型及证候要素分布进行统计。CHB患者的证候分布主要以肝郁脾虚证(53.33%)、肝胆湿热证(21.67%)为主,证素分布以气滞(27.60%)、热(17.71%)、气虚(17.71%)为主;HBLC阶段证候分布以瘀血阻络证(23.83%)、肝郁脾虚证(22.35%)为主,证素分布以血瘀(19.25%)、湿(17.46%)、气虚(15.01%)为主;PLHC阶段证候分布以瘀血阻络证(29.68%)、肝肾阴虚证(20.31%)为主,证素分布以血瘀(22.12%)、阴虚(15.93%)、气虚(15.04%)为主;HCC阶段证候分布以瘀血阻络证(33.34%)、肝肾阴虚证(19.73%)为主,证素分布以血瘀(24.52%)、阴虚(16.09%)、气虚(15.33%)为主。详见表3、表4。

根据本虚标实辨证原则,我们将慢性乙型肝炎

恶性转化过程中的6种主要中医证候分为单纯实证、单纯虚证和虚实夹杂证3种类型,其中肝胆湿热证、水湿内阻证属于单纯实证;肝肾阴虚证、脾肾阳虚证属于单纯虚证;而肝郁脾虚证包含脾气虚和肝气郁结,瘀血阻络证包含气虚血瘀和气滞血瘀,将二者归为虚实夹杂证。表3示,CHB患者以虚实夹杂证居多(62.50%),其次为实证(21.67%),而虚证少见,仅15.83%。至HBLC阶段,肝郁脾虚证比例下降,但瘀血阻络证明显增多,此时仍以虚实夹杂证居多,为46.18%,实证占比有所增加,为30.00%,虚证占比亦有所增加,达23.82%。而至PLHC和HCC阶段,仍然主要虚实夹杂证为主,但实证占比逐步下降,虚证占比逐渐增加;至HCC阶段,实证占比仅为19.04%,而虚证占比31.97%。

对证素分布进行统计分析发现,在CHB阶段,气滞比例明显高于其他病性证素,同时亦见湿、热的实性证素,实性证素累计频次比为59.89%,而

表3 671例慢性乙型肝炎恶性转化不同阶段中医证候分布情况

Table 3 Syndrome elements in 671 cases of chronic hepatitis B at different stages of malignant transformation [频次(%)]				
中医证候	CHB (120例)	HBLC (340例)	PLHC (64例)	HCC (147例)
肝郁脾虚证 (虚实夹杂)	64 (53.33)	76 (22.35)	11 (17.19)	23 (15.65)
肝胆湿热证 (实)	26 (21.67)	61 (17.94)	9 (14.06)	16 (10.88)
瘀血阻络证 (虚实夹杂)	11 (9.17)	81 (23.83)	19 (29.68)	49 (33.34)
肝肾阴虚证 (虚)	15 (12.50)	54 (15.88)	13 (20.31)	29 (19.73)
脾肾阳虚证 (虚)	4 (3.33)	27 (7.94)	6 (9.38)	18 (12.24)
水湿内阻证 (实)	0	41 (12.06)	6 (9.38)	12 (8.16)
总频次	120 (100)	340 (100)	64 (100)	147 (100)

注：CHB，慢性乙型肝炎；HBLC，乙型肝炎肝硬化；PLHC，乙型肝炎肝硬化伴肝细胞癌前病变；HCC，乙型肝炎肝硬化伴肝细胞癌。

气虚、阴虚、阳虚的虚性证素相对较少，累计频次比32.30%。当疾病进展至HBLC阶段时，血瘀成为主要病性证素，气滞较CHB阶段有所减少，湿、热比例略有上升，实性证素累计频次比43.88%，气虚比例相对减少，但阴虚、阳虚比例明显增加，虚性证素累计频次比36.87%。PLHC和HCC阶段，血瘀仍为主要病性证素，气滞、热、湿的实性证素比例逐渐减少，而阴虚、阳虚的虚性证素比例逐渐增加，至HCC阶段已整体以虚性证素为主，气虚、阴虚、阳虚的虚性证素累计频次比为41.00%，而气滞、热、湿的实性证素累计频次比仅为34.48%。详见表4。

4 讨论

我国是肝癌高发国家，HBV感染为其主要致病因素^[23]。肝癌的发生发展是一个多因素、多阶段、多步骤的过程，历经了慢性炎症、肝硬化、癌前病变等阶段，最终形成恶性转化^[24]。既往有研究报道了不同中医证候在慢性炎症向肝癌的恶性转化过程中存在动态变化^[25]。也有对慢性肝炎恶性转化过程中单一阶段的中医证候学研究，如有研究者报道了肝胆湿热证和肝郁脾虚证是CHB阶段的主要中医证型^[26]；瘀血阻络证是HBLC阶段最常见

的中医证型^[27]；肝血瘀阻、脾虚气滞是HCC阶段的主要证候^[28]等研究结果。

本研究通过主成分分析、因子分析、聚类分析等多元统计方法对慢性乙型肝炎恶性转化过程的证候、证素演变规律的客观化研究。其各阶段的研究结果与上述既往研究结果基本相符。此外，本研究还对PLHC阶段的证候学进行了研究，有助于进一步揭示慢性乙型肝炎恶性转化的关键证候及病机演变规律。本研究的结果提示，在慢性乙型肝炎恶性转化进展过程中，肝郁脾虚证和瘀血阻络证的虚实夹杂证为其主要中医证型并贯穿始终，随着疾病进展，肝胆湿热证、水湿内阻证的实证占比逐渐减少，肝肾阴虚证、脾肾阳虚证的虚证占比逐渐增加，说明在由CHB向HCC的恶性转化过程中，存在“虚实夹杂、由实转虚”的证候演变趋势。随慢性乙型肝炎恶性转化，气滞、热、湿的实性证素比例逐渐减少，而阴虚、阳虚的虚性证素比例逐渐增加，整个慢性乙型肝炎恶性转化呈现出气滞、热、气虚→血瘀（偏实）、湿、气虚→血瘀（偏虚）、阴虚、气虚的虚实夹杂、由实转虚的疾病演变趋势，与证候分析结果一致。

通过对慢性乙型肝炎恶性转化过程中证候、证

表4 671例慢性乙型肝炎恶性转化不同阶段证素分布情况

Table 4 TCM syndromes in 671 cases of chronic hepatitis B at different stages of malignant transformation [频次(%)]				
证素	CHB (120例)	HBLC (340例)	PLHC (64例)	HCC (147例)
湿 (实)	28 (14.58)	107 (17.46)	16 (14.16)	36 (13.79)
热 (实)	34 (17.71)	75 (12.23)	12 (10.62)	23 (8.81)
气滞 (实)	53 (27.60)	87 (14.19)	15 (13.27)	31 (11.88)
血瘀 (虚实夹杂)	15 (7.81)	118 (19.25)	25 (22.12)	64 (24.52)
气虚 (虚)	34 (17.71)	92 (15.01)	17 (15.04)	40 (15.33)
阴虚 (虚)	22 (11.46)	82 (13.38)	18 (15.93)	42 (16.09)
阳虚 (虚)	6 (3.13)	52 (8.48)	10 (8.85)	25 (9.58)
总频次	192 (100)	613 (100)	113 (100)	261 (100)

注：CHB，慢性乙型肝炎；HBLC，乙型肝炎肝硬化；PLHC，乙型肝炎肝硬化伴肝细胞癌前病变；HCC，乙型肝炎肝硬化伴肝细胞癌。

素演变规律的深入剖析,我们发现,肝郁脾虚证作为主要证型贯穿慢性乙型肝炎恶性转化进展过程始终,说明本虚标实,正气不足,肝郁脾虚是发生炎癌转化的根本因素,正如《素问·刺法论篇》所云:“正气存内,邪不可干”,《素问·评热病论篇》“邪之所凑,其气必虚”。当肝脏发生疾病时,肝疏泄功能失常,出现肝气郁结。脾胃升清降浊功能与肝之疏泄功能密切相关,木郁克土,常易导致脾胃运化失司,肝脾同病。因此,在慢性乙型肝炎恶性转化过程中,肝气郁结贯穿始终,而又常伴脾气虚的表现。此外,CHB 初起多为外感湿热毒邪而发病,肝失疏泄,脾胃升清降浊不利,水谷津液运化无权,气化失司,易化湿生热,使湿热毒邪加重。故而在 CHB 阶段多以肝郁脾虚证和肝胆湿热证为主,体现为虚实夹杂,总体实证多于虚证。CHB 日久迁延不愈,在 CHB 向 HBLC 转化的漫长过程中,病邪逐渐深入,往往出现肝气不疏,气郁于内,血行受阻;湿热胶着不去,阻滞气血;邪毒久踞,耗气伤阴,气虚血行无力等不同的病机转变,故而在 HBLC 阶段以瘀血阻络证为主。随着病程迁延,正气不足更甚,待疾病发展至 PLHC 和 HCC 阶段时,虚证明显增多,实证明显减少,同时随着气阴耗伤,阴损及阳,阴阳两虚,同时兼见“肝肾阴虚”“脾肾阳虚”的证候类型表现,虽亦可见“湿”“热”“肝郁”等实性证素,但多为本虚标实,虚证多于实证。

慢性乙型肝炎恶性转化是涉及多病理阶段、动态演变的复杂过程,中医药应发挥其辨证论治优势,在中医学“治未病”理论的指导下,阻断或延缓慢性乙型肝炎恶性转化,针对不同疾病进展阶段、不同证候类型、不同人群特点进行分阶段的个体化精准治疗。在 CHB 阶段,多表现为正邪交争、虚实夹杂的疾病特点,核心证候为肝郁脾虚证及肝胆湿热证,此阶段治疗应以清热利湿、疏肝健脾为主。若在早期 CHB 阶段失治误治,湿热内蕴,正气进一步耗伤,气血运行不畅,致气滞血瘀,肝络瘀滞,病情进一步进展至 HBLC 阶段。此阶段正邪交争日久,正气已虚,以气虚血瘀、虚实夹杂为主要病机特点,核心证候为瘀血阻络证及肝郁脾虚证,治疗应以活血化瘀、健脾益气为主。若病情迁延难愈,正虚邪恋,脏腑气血阴阳俱虚,瘀血结于胁下,日久则化积成癌,进展至 PLHC、HCC 阶段,PLHC 和 HCC 具有相似的证候分布特点,核心证候均为瘀血阻络证及肝肾阴虚证,且在 HCC 阶

段,血瘀及气阴亏虚更为明显,说明正气虚损及瘀血阻滞在 HCC 形成过程中的重要性,正如《医宗必读》有云:“积之成也,正气不足而后邪气踞之”。PLHC 阶段是阻断慢性乙型肝炎恶性转化的关键节点,在这个阶段治疗除活血化瘀外,更需重视补气养阴,扶正以祛邪。

本研究对慢性乙型肝炎恶性转化的证候、证素演变规律进行客观化研究,提炼出其演变过程各阶段的核心证候、核心病机。但由于受地域局限性,以及所调查患者的依从性等多种因素的限制,研究结果尚不能全面反映我国慢性肝病患者全部人群不同阶段证候、证素分布特点,今后可进一步开展全国多中心、大样本的大规模临床流行病学调查,最大限度地减少统计结果偏倚,更好地指导临床,从而提高中医药疗法阻断、延缓,甚至逆转慢性乙型肝炎恶性转化的临床疗效。

参考文献

- [1] LIU J, LIANG W, JING W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China [J]. Bull World Health Organ, 2019, 97(3): 230-238.
- [2] TREPO C, CHAN HL, LOK A. Hepatitis B virus infection [J]. Lancet, 2014, 384(9959): 2053-2063.
- [3] 中华医学会肝病学分会肝癌学组. 肝细胞癌前病变的诊断和治疗多学科专家共识(2020版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3): 514-518.
- [4] 中国人群肝癌筛查指南制定专家组, 中国人群肝癌筛查指南制定工作组. 中国人群肝癌筛查指南(2022, 北京) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(8): 1739-1758, 1954-1967.
- [5] 宁麟, 孙建光. 原发性肝癌癌前病变中西医研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(10): 3590-3598.
- [6] 中华中医药学会肝胆病分会. 病毒性肝炎中医辨证标准(2017年版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27(3): 193-194.
- [7] 中华中医药学会肝胆病专业委员会, 中国民族医药学会肝病专业委员会. 慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(1): 97-102.
- [8] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊疗共识 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(4): 277-279.
- [9] 中华中医药学会脾胃病分会. 肝硬化腹水中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(9): 1621-1626.
- [10] 国家重大疑难疾病(原发性肝癌)中西医临床协作组. 原发性肝癌中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中医药导

- 报, 2021, 27(9): 101-107.
- [11] 2019 年肝癌中西医临床协作专家委员会. 原发性肝癌中西医结合介入诊疗专家共识(试行第一版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 70-77.
- [12] 2019 年肝癌中西医临床协作专家委员会. 原发性肝癌微创消融联合中医诊疗专家共识[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2021, 9(1): 9-19.
- [13] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(4): 5-27.
- [14] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [15] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2): 277-292.
- [16] 国家中医药管理局华东东南中医肝病诊疗中心联盟. 积聚(肝硬化代偿期)中医诊疗方案[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(2): 18-26.
- [17] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语: 证候部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 45-81.
- [18] 全国科学技术名词审定委员会. 中医药学名词[M]. 北京: 科学出版社, 2005: 463.
- [19] 李灿东. 中医诊断学[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 70-80.
- [20] 朱文锋. 证素辨证学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 88-161.
- [21] 姚乃礼. 中医证候鉴别诊断学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 274-363.
- [22] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 143-151.
- [23] 安澜, 曾红梅, 郑荣寿, 等. 2015 年中国肝癌流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(10): 721-727.
- [24] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [25] 秦丽萍, 郎庆波, 翟东霞, 等. 2958 例乙型肝炎病毒感染者证候分布初探[J]. 中医杂志, 2011, 52(17): 1469-1471.
- [26] 叶永安, 田德禄, 蒋健, 等. 1003 例慢性乙型肝炎(ALT $\geq$ 2 $\times$ ULN)患者中医常见症状及证候分布特点研究[J]. 世界中医药, 2015, 10(9): 1293-1298, 1304.
- [27] 李力, 徐懂, 翁奉武, 等. 基于因子分析与聚类分析的 572 例乙型肝炎后肝硬化中医证候规律研究[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(12): 1108-1117.
- [28] 李永健, 方肇勤, 唐辰龙, 等. 2060 例原发性肝癌中医证候分布规律的临床流行病学调查研究[J]. 中国医药学报, 2003, 18(3): 144-146, 192.

Evolutionary Law of Syndrome and Syndrome Elements during the Malignant Transformation of Chronic Hepatitis B

YU Simiao^{1,2}, DING Xia³, LI Ping¹, WANG Sici¹, LI Jiahui², JING Jing², HE Tingting², SUN Yongqiang², WANG Liping², ZHANG Aozhe², LIN Jie⁴, LI Yuan⁴, WANG Ruilin²

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700; 2. The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital; 3. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine; 4. National Institute of TCM Constitution and Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To clarify the evolutionary laws of syndromes and syndrome elements at different stages during the malignant transformation of chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 671 patients with hepatitis B virus infection, who were admitted to the outpatient and inpatient departments of Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine and The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital from July 1st, 2020 to June 30th, 2021, were included, involving 120 cases of CHB, 340 cases of hepatitis B liver cirrhosis (HBLC), 64 cases of precancerous lesions with hepatitis B liver cirrhosis (PLHC), and 147 cases of hepatitis B liver cirrhosis with hepatocellular carcinoma (HCC). A Survey form of traditional Chinese medicine syndrome during malignant transformation of chronic hepatitis B was designed, and the general information, auxiliary examination and the four examinations results were collected. Factor analysis and K-means clustering were used to determine and statistically analyze the syndrome and syndrome elements. **Results** Five traditional Chinese medicine (TCM) syndrome types were identified in CHB patients, while there were six TCM syndrome types in HBLC, PLHC and HCC stages. Among CHB patients, the main syndromes were liver constraint and spleen deficiency (53.33%) and liver-gallbladder damp-heat (21.67%), and the dominant syndrome elements were *qi* stagnation (27.60%), heat (17.71%) and *qi* deficiency (17.71%). In the HBLC stage, the syndromes were mainly blood stasis obstructing the collaterals (23.83%) and

liver constraint and spleen deficiency (22.35%), with dominant syndrome elements being blood stasis (19.25%), dampness (17.46%), and *qi* deficiency (15.01%). For the PLHC stage, the primary syndrome types were blood stasis obstructing the collaterals (29.68%) and liver-kidney *yin* deficiency (20.31%), and the leading syndrome elements were blood stasis (22.12%), *yin* deficiency (15.93%), and *qi* deficiency (15.04%). In the HCC stage, the syndrome was dominated by blood stasis obstructing the collaterals (33.34%) and liver-kidney *yin* deficiency (19.73%), with the main syndrome elements being blood stasis (24.52%), *yin* deficiency (16.09%), and *qi* deficiency (15.33%). During the progression of CHB to malignancy, there was a gradual decrease in excess syndromes including liver-gallbladder damp-heat and water-dampness internal obstruction from 21.67% to 19.04%. In contrast, deficiency syndromes including liver-kidney *yin* deficiency and spleen-kidney *yang* deficiency increased from 15.83% to 31.97%. Additionally, excess syndrome elements including *qi* stagnation, heat and dampness decreased from 59.89% to 34.48%, while deficiency syndrome elements including *qi* deficiency, *yin* deficiency and *yang* deficiency increased from 32.30% to 41.00%. **Conclusion** During the malignant transformation of CHB, there exists a progression of syndrome and syndrome elements, shifting from *qi* stagnation, heat and *qi* deficiency to blood stasis (predominantly excess), dampness and *qi* deficiency, and then to blood stasis (predominantly deficiency), *yin* deficiency and *qi* deficiency, characterized by “deficiency-excess complex, and shift from excess to deficiency”.

Keywords chronic hepatitis B; hepatitis B virus infection; malignant transformation; syndromes; syndrome elements; evolutionary law

(收稿日期: 2023-06-27; 修回日期: 2023-09-15)

[编辑: 叶 晨]

珍贵文献 临床科研必备《中医杂志》光盘合订本

广告

《中医杂志》光盘检索系统收录了 1951—2013 年出版发行的《中医杂志》所有期刊(繁体字已转为简体字)。您可借助计算机阅读收录的任意一篇文章,而且可对光盘进行任意词或多组合条件检索,检索结果可以打印或下载保存。您可以在几秒钟内就能检索到某种疾病、某种疗法或某种药的相关文章,本光盘可按自然年、期排序,方便阅读与保存。1951—1986 年光盘还收录了扫描的原文版面图像。

邮购地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社, 邮政编码: 100700

电话: (010) 64035632 联系人: 杨秋雷(请在汇款单附言栏写明购买者的电话)

1951—1986 年光盘合订本每套(4 张光盘) 480 元

1987—1994 年光盘合订本每套(1 张光盘) 260 元

1995—2004 年光盘合订本每套(1 张光盘) 280 元

2005—2013 年光盘合订本每套(1 张光盘) 300 元



欢迎关注《中医杂志》公众号

科技精品光盘全文检索管理系统 3.5—《中医杂志》(1987—1994)

The screenshot displays the '中医杂志' (Journal of Traditional Chinese Medicine) search system interface. It includes a sidebar with a list of journals from 1987 to 1994, a main search area with filters for year, volume, and issue, and a search results table. The table lists articles such as '1. 泄泻证治', '2. 厥脱与中风的关系', '3. 脉法三论', etc. A search form on the right allows users to input keywords and select search criteria. The interface is designed for efficient retrieval of medical literature.