

86 例肝硬化随访患者中医证候演变研究

周 扬¹ 胡鑫才² 张 华¹ 平 键¹ 赵长青¹ 徐列明¹

(1 上海中医药大学附属曙光医院, 上海中医药大学肝病研究所, 上海, 201203; 2 江西中医药大学附属医院脾胃肝胆科, 南昌, 330006)

摘要 目的: 观察肝硬化患者中医证候的动态变化。方法: 对 86 例肝硬化患者进行 1~3 年的随访, 采集患者不同时间的中医四诊信息, 通过聚类分析等方法对患者前后两次主要的症状、体征以及中医证候因子积分进行比较分析。结果: 肝硬化患者的症状体征主要表现为肝肾阴虚的临床征象, 中医证候积分上, 肝肾阴虚中医证候因子积分明显高于其他证候组, 阴虚血热、肝气郁结、脾肾阳虚这三类中医证候积分均较第一次随访时有明显增加 ($P < 0.05$), 而肝肾阴虚、脾虚湿盛两组随访前后证候积分变化不明显 ($P > 0.05$)。结论: 肝硬化阶段呈现虚实夹杂的证候特点, 正虚以肝肾阴虚为主, 并且随着病情进展, 肝肾阴虚证候更加明显。

关键词 肝硬化; 中医证候; 随访

Study on the Evolution of TCM Syndromes in 86 Followed-up Patients with Liver Cirrhosis

Zhou Yang¹, Hu Xincan², Zhang Hua¹, Ping Jian¹, Zhao Changqing¹, Xu Lieming¹

(1 Shuguang Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Institute of Liver Diseases of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2 Department of Spleen, Stomach, and Hepatology, Hospital Affiliated to Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

Abstract Objective: To investigate the dynamic changes of TCM syndromes in patients with liver cirrhosis. **Methods:** One to three years of follow-ups were conducted to 86 patients with liver cirrhosis to collect TCM information of the four diagnostic methods at different time. Cluster analysis was used to compare and analyze the two main symptoms, signs and TCM syndrome factor scores. **Results:** The symptoms of patients with liver cirrhosis showed clinical signs for yin deficiency of liver and kidney. As for TCM syndrome integral, yin deficiency of liver and kidney syndrome factor score was significantly higher than other syndrome group. The scores of yin deficiency and blood heat, stagnation of liver qi, deficiency of spleen and kidney yang were obviously increased compared with the outcomes of the first follow-up visit ($P < 0.05$). The scores of liver and kidney deficiency, spleen deficiency and exuberant dampness did not change significantly during the two follow-ups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The characteristics of TCM syndromes in patients with liver cirrhosis manifests deficiency-excess complication, and the deficiency is mainly of liver and kidney yin deficiency, which aggravates with the development of the disease.

Key Words Liver cirrhosis; TCM syndrome; Follow-up

中图分类号: R256.4 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2014.05.002

证候是灵活多变的, 这种灵活性既可以表现为同一疾病的不同阶段有不同的证, 也可以表现为同一患者在不同的时间可有不同的证。我们曾对 493 例慢性肝炎、肝硬化代偿期以及肝硬化失代偿期患者的临床信息进行分析, 发现慢性肝炎向肝硬化发展的过程中, 肝肾阴虚、脾肾阳虚两种证候越来越明显, 尤其以肝肾阴虚证最为突出, 这说明肝肾阴虚与肝脏损伤的程度密切相关。在进行上述横向分析的同时, 我们也进行了纵向研究, 对其中的 86 例肝硬化患者跟踪随访 1~3 年, 通过对随访前后临床信息的调查, 希望探知肝硬化阶段中医证候的动态变化。

1 材料与方法

1.1 研究对象 86 例随访患者来自于上海中医药大学附属曙光医院、上海市公共卫生中心 2008 年 8 月至 2011 年 10 月之间的门诊及住院患者。86 例患者中男性 58 例 (67%), 女性 28 例 (33%), 男女比例 2.07:1, 平均年龄 (50 ± 8.39) 岁。其中肝硬化代偿期 67 例, 肝硬化失代偿期 19 例。乙肝肝硬化 81 例, 丙肝肝硬化 1 例, 酒精性肝硬化 3 例, 自身免疫性肝炎后肝硬化 1 例, 随访 1 年的患者 62 例, 随访 3 年的患者 24 例。在 67 例肝硬化代偿期患者中, 有 2 例患者第二次随访时 Child 评分较第一次随访时降低, 说明病情好转; 但同

时有 9 例患者 Child 评分升高,这部分患者病情是加重的;在 19 例肝硬化失代偿期患者中,有 5 例患者 Child 评分较第一次随访时升高;没有患者在随访期间出现 Child 评分下降。

1.2 入组标准

1.2.1 西医诊断标准 参照 2005 年中华医学会发布的《慢性乙型肝炎防治指南》^[1] 制定,分为代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化,具体分级根据 Child - Pugh 评分进行确定。

1.2.2 中医辨证标准 参照 2003 年由中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定的《肝硬化中西医结合诊治方案》^[2] 分型证治制定。

1.3 纳入标准 凡符合肝硬化诊断标准,年龄 18 ~ 80 岁,性别不限。

1.4 排除标准 合并严重的心、脑、肾、肺、内分泌及造血系统严重原发疾病;患有肝癌等严重的肝胆疾病及精神病患者;并发肝性脑病Ⅱ度以上患者,严重的自发性细菌性腹膜炎、上消化道出血、肝肾综合征患者。

2 方法

2.1 肝硬化临床信息调查表的设计 参阅文献并请专家论证,制定中医四诊信息半定量标准,结合课题组的前期研究结果,筛选出能反映慢性肝炎及肝硬化临床特征的中医信息,在原有调查表的基础上调整,建立具有中医特色的慢性肝炎及肝硬化临床生物信息调查表。

2.2 临床生物信息调查表内容及采集 包括一般资料、证候表(症状、体征、舌诊、脉诊)、实验室检查资料。收集并填入事先设计的量表中,按照调查表客观、准确地收集患者的临床生物信息。

2.3 统计学方法 所有数据输入电脑,建立电子数据库,全部记录输入完成后,对所有数据进行检查,核查无误,转入 SPSS 17.0 统计软件包进行数据处理。统计方法采用因子分析、加权分析和聚类分析。

表 1 第一次随访患者临床症状体征表达频数		
症状和体征	频数	发生率/%
口干	53	61.6
面晦暗	49	57.0
腰酸	47	54.7
乏力	46	53.5
易醒	42	48.8
耳鸣	38	44.2
齿龈衄	38	44.2
纳差	38	44.2
口苦	38	44.2
抑郁	38	44.2

3 结果

3.1 肝硬化随访患者的临床症状、体征信息表达情况

86 例肝硬化患者第一次调查时最常见的症状为口干,其发生率为 61.6%,其次发生率较高的症状为腰酸、乏力、易醒、耳鸣、纳差、口苦、抑郁等;面晦暗是发生率最高的体征,为 57%。(见表 1)

第二次随访时最常见的症状为乏力,其发生率为 51.2%,其次发生率较高的症状为口干、腰酸、膝软、视物模糊、口苦、易醒,面晦暗仍然是发生率最高的体征,为 88.4%。(见表 2)

表 2 第二次随访患者临床症状体征表达频数		
症状和体征	频数	发生率/%
面晦暗	76	88.4
乏力	44	51.2
肝掌	42	48.8
口干	39	45.3
腰酸	37	43.0
膝软	35	40.7
视物模糊	35	40.7
口苦	37	43.0
蜘蛛痣	26	30.2
易醒	26	30.2

3.2 肝硬化患者随访前后证候因子积分变化情况

前期我们对 493 例慢性肝病患者的中医症状信息进行了因子分析,找出公因子,然后对优化的症状群进行证素的提炼,最终得到 10 个优化的症状群,根据症状群的特点,分别给每个症状群命名,同时对症状群进行辨证,确定中医证候。并对 10 个症状群归纳出的中医证候进行整理,最终得出慢性肝炎及肝硬化患者主要的中医证候为肝气郁结、肝肾阴虚、阴虚内热、肝胆湿热、脾虚湿盛、瘀血阻络、脾肾阳虚,参照《病毒性肝炎中医辨证标准》及《肝硬化中西医结合诊疗方案》,并结合因子分析结果,对所得出的七类证候进行主症次症设定,计算时采用(主症×2+次症)对 86 例随访患者两次的四诊信息进行证候积分,然后对证候积分进行配对样本的非参数检验,比较各中医证候前后两次的积分变化情况。

由统计结果可以看出,随着时间的推移,阴虚血热、肝气郁结、脾肾阳虚这三类中医证候积分均较第一次随访时有明显增加($P < 0.05$),瘀血阻络证候积分较第一次随访时降低,前后比较有统计学意义($P < 0.05$)。而肝肾阴虚、脾虚湿盛两组第二次随访证候积分虽较第一次增加,但前后比较无统计学意义($P > 0.05$)。(见表 3、表 4)

3.3 肝硬化患者随访前后中医证候变化情况 根据

证候积分结果,将积分最高的证候作为该患者的主症,同时考虑到慢性肝炎肝硬化病情复杂,多为兼夹证,因此将积分位列第二位的证候作为患者的次证,然后两次随访的结果进行分析。

表 3 肝硬化患者随访前后证候因子积分比较

随访时间	中医证候	例数	最小值	最大值	均数 ± 标准差
第一次随访	肝肾阴虚	86	0	20	5.34 ± 5.51
	阴虚内热	86	0	13	1.31 ± 2.60
	肝胆湿热	86	0	13	2.30 ± 3.29
	脾虚湿盛	86	0	23	2.35 ± 4.43
	肝气郁结	86	0	10	0.97 ± 1.86
	脾肾阳虚	86	0	11	1.93 ± 2.39
	瘀血阻络	86	0	11	2.38 ± 2.28
	肝肾阴虚	86	0	16	5.64 ± 4.37
	阴虚内热	86	0	12	2.42 ± 2.85
	肝胆湿热	86	0	15	3.49 ± 3.12
第二次随访	脾虚湿盛	86	0	16	4.60 ± 4.59
	肝气郁结	86	0	9	2.74 ± 2.83
	脾肾阳虚	86	0	12	2.62 ± 2.71
	瘀血阻络	86	0	15	2.33 ± 2.82
	肝肾阴虚	86	-14	15	0.30 ± 4.85
	阴虚内热	86	-12	7	1.10 ± 3.23
	肝胆湿热	86	-12	10	1.19 ± 3.69
	脾虚湿盛	86	-16	14	2.26 ± 4.82
	肝气郁结	86	-8	6	1.78 ± 2.92
	脾肾阳虚	86	-10	9	0.69 ± 3.49
前后变化	瘀血阻络	86	-12	11	-0.058 ± 3.35

表 4 肝硬化患者随访前后证候因子积分 K-S 检验结果

中医证候	K-S 检验	P 值
肝肾阴虚	1.162	0.134
阴虚内热	1.670	0.008
肝胆湿热	1.131	0.155
脾虚湿盛	1.348	0.053
肝气郁结	1.909	0.001
脾肾阳虚	1.434	0.033
瘀血阻络	1.546	0.017

表 5 86 例肝硬化患者随访前后主证分布情况

中医证候	第一次随访主症频数	第二次随访主症频数
肝肾阴虚	30(34.9%)	42(48.8%)
阴虚内热	4(4.7%)	0
肝胆湿热	9(10.5%)	5(5.8%)
脾虚湿盛	19(22.1%)	9(10.5%)
肝气郁结	5(5.8%)	1(1.2%)
脾肾阳虚	4(4.7%)	2(2.3%)
瘀血阻络	15(17.4%)	25(29.1%)
无证可辨	0	2(2.3%)
合计	86	86

第一次随访主症频次较高的依次为肝肾阴虚(34.9%)、脾虚湿盛(22.1%)、瘀血阻络(17.4%);次

证中频次较高的的证候依次是肝肾阴虚(22.1%)、脾虚湿盛(19.8%)、肝胆湿热(18.6%)。

第二次随访时主症频次较高的依次为肝肾阴虚(48.8%)、瘀血阻络(29.1%);次证中频次较高的的证候依次是瘀血阻络(17.4%)、肝肾阴虚(15.1%)。(见表 5、表 6)

表 6 肝硬化患者随访前后次证分布情况

中医证候	第一次随访次证频数	第二次随访次证频数
肝肾阴虚	19(22.1%)	13(15.1%)
阴虚内热	4(4.7%)	3(3.5%)
肝胆湿热	16(18.6%)	12(14.0%)
脾虚湿盛	17(19.8%)	12(14.0%)
肝气郁结	9(10.5%)	4(4.7%)
脾肾阳虚	8(9.3%)	12(14.0%)
瘀血阻络	8(9.3%)	15(17.4%)
无证可辨	5(5.8%)	15(17.4%)
合计	86	86

4 讨论

“体阴而用阳”是肝重要的生理特性之一,所谓“体”,是指肝的本身,肝为藏血之脏,血属阴,故肝体为阴;所谓“用”,是指肝脏的功能活动,肝主疏泄,性喜条达,内寄相火,主升主动,故肝用为阳。探讨肝“体阴而用阳”的生理特性,明辨“体阴”与“用阳”之间的相互关系,以生理推测病理,对于把握肝硬化的病机特点,明确肝硬化时正虚的实质,指导肝硬化的治疗有重要意义。

长期以来,对于肝硬化阶段正虚的认识,不同的医家有不同看法。有医家认为主要是气虚,依据是肝硬化患者的一些临床表现,如身倦乏力、气短懒言、纳少腹胀等,加之《金匱要略》上早已有“肝病传脾”之明示,因此,认为正虚即脾气虚,从脾论治成为很多医家治疗肝硬化的法则或切入点^[4-6]。如当代中医肝病大师关幼波^[7]就认为:“肝硬化本于气虚血滞”,“气虚血滞为肝硬化之本。而湿毒热邪、稽留血分是其标”。彭胜权^[8]认为肝硬化病程缠绵,病情复杂,人之正气经较长时间与病邪相持而日渐损耗,往往是邪实未去,正已难支,正虚尤以脾胃气虚为关键,治病重视益气健脾,扶正固本。张琴等^[9-10]在病证结合的基础上,结合临床流行病学,对肝炎后肝硬化的中医临床证候分类、证的病理生理及中医临床疗效评价进行了多中心、大样本的前瞻性临床研究,通过采用因子分析和两阶段聚类分析,发现“气虚血瘀”是肝炎后肝硬化的基本病机。

但也有一些医家从肝硬化后期所表现出来的舌红无苔、容易出血、目糊、腰酸等阴虚之象,结合肝的生理

特点,认为肝硬化阶段的正虚主要在于肝肾阴虚,已故名老中医刘树农^[11]认为:“就肝硬化来说,都是肝脏正气亏虚(主要是肝阴不足),肝炎病毒(湿热之邪)乘虚入侵,留而不去,引起肝脏、血液及循环的改变,造成了血行不利,脉络瘀阻,导致肝脏实质逐渐损坏”。认为肝阴不足、湿热、血瘀是导致肝硬化的最主要的原因。裘沛然^[12]基于张介宾“凡损在形质者,总曰阴虚”的观点,结合临床实践,提出肝硬化为“阴血亏虚”为病机关键,其特点是阴虚与湿热并存,血热与血瘀互结,肝与脾同病,所以在治疗上强调虚中求实,补泻结合。

从我们对肝硬化患者的长期随访情况看,两次随访患者主要的症状体征如口干、腰酸、乏力、目糊提示肝硬化阶段正虚已经比较明显,具体表现为阴虚之象。

从证候因子积分看,两次随访时患者肝肾阴虚证候因子积分均明显高于其他各证候组,与其他各组相比较具有统计学意义,尽管随访前后肝肾阴虚证候因子积分变化不明显,但足以说明在肝硬化阶段肝肾阴虚是非常明显的。

从证候角度看,主证候前三位的依次为肝肾阴虚、瘀血阻络、脾虚湿盛;次证候前三位的分别为肝肾阴虚、肝胆湿热、脾虚湿盛。说明这一阶段虽仍有邪气存留,但主要矛盾已经发生变化,表现为肝肾阴虚。具体而言,由于湿热之邪存留,日益胶固,缠绵日久,伤及脏腑、气血的功能,进一步发展而耗伤其实质。后天生化无源,则肝肾阴精无以为济,又因湿热内耗,则肝肾阴精枯涸,肝无血养而失柔,肾无精填而失润,以致肝肾阴虚。

(上接第 544 页)

综上,本研究运用偏最小二乘法探讨临床肝炎后肝硬化中医主证候及其兼夹证候间的关系,发现了肝炎后肝硬化虚实并存的中医证候特点及临床规律,对临床立法、制方具有重要的指导意义。本研究结果与临床实际相符,能够反映肝炎后肝硬化临床证候分类特征与规律,也验证了中医证候理论的科学性,表明中医证候分类具有一定的临床科学基础。同时,也为中医证候主次及兼夹研究提供了有效的方法与示范。

参考文献

- [1] 中华医学会传染与寄生虫学会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [2] 金益强. 中医肝脏象现代化研究与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 128.
- [3] 王家良. 临床流行病学-临床科研设计、衡量与评价[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 131, 418.

综上所述,肝硬化阶段呈现虚实夹杂的证候特点,正虚以肝肾阴虚为主,邪实则主要表现为瘀血阻络,并且随着肝硬化的向前发展,肝肾阴虚有逐渐加重之势。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会、感染病学会联合修订. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-889.
- [2] 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治方案[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(10): 869-871.
- [3] 中华中医药学会内科肝病专业委员会. 病毒性肝炎中医辨证标准(试行)[C]. 天津: 中华中医药学会内科肝病专业委员会, 1991: 135-136.
- [4] 北京中医医院编. 关幼波临床经验选[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1979: 131-137.
- [5] 陈子瑶, 梁健, 邓鑫. 肝病实脾理论在乙型肝炎肝硬化防治中的应用[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(12): 2952-2954.
- [6] 王捷虹, 杨志宏. 沈舒文教授治疗肝硬化的临床经验[J]. 中医药信息, 2012, 29(5): 58-59.
- [7] 李昕, 王天芳, 薛晓琳, 等. 运用复杂网络分析中医药治疗肝炎肝硬化的用药规律[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1495-1499.
- [8] 吴智兵, 邹立华. 彭胜权教授治疗肝硬化经验介绍[J]. 新中医, 2004, 36(5): 9-10.
- [9] 张琴, 刘平, 章浩伟, 等. 900 例肝炎后肝硬化中医证候判别模式的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(8): 694-697.
- [10] 张琴, 刘平, 陈慧芬, 等. 肝炎后肝硬化中医证候特点的临床调查研究[J]. 中西医结合学报, 2003, 1(2): 108-112.
- [11] 刘树农. 刘树农医论选[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1987: 292.
- [12] 单书健, 陈子华. 古今名医临证金鉴黄疸胁痛腹胀卷[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 213.

(2014-03-17 收稿 责任编辑: 洪志强)

- [4] 张琴, 刘平, 陈慧芬, 等. 肝炎后肝硬化中医证候特点的临床调查研究[J]. 中西医结合学报, 2003, 1(2): 108-112.
- [5] 张琴, 陈慧芬, 陈良, 等. 肝炎后肝硬化中医证候与肝功能损伤关系的探讨[J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(3): 8-11.
- [6] 张琴, 张文彤, 魏建军, 等. 公因子和聚类分析联合在肝炎后肝硬化证候分类研究中的应用[J]. 中西医结合学报, 2005, 3(1): 14-18.
- [7] 张琴, 刘平, 章浩伟, 等. 900 例肝炎后肝硬化中医证候判别模式的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(8): 694-697.
- [8] 王惠文. 偏最小二乘回归的线性与非线性方法[M]. 北京: 国防工业出版社, 2006: 2-3.
- [9] 王惠文. 变量多重相关性对主成分分析的危害[J]. 北京航空航天大学学报, 1996, 22(1): 65-70.
- [10] 刘平. 现代中医肝脏病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 300.
- [11] 北京中医医院. 关幼波临床经验选[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1973: 131-137.

(2014-03-17 收稿 责任编辑: 洪志强)