

乙型肝炎肝硬化及其气虚血瘀证患者轻微型肝性脑病发病与相关性研究

张 鹏 杜宏波 甘大楠 叶永安
(北京中医药大学东直门医院,北京,100700)

摘要 目的:探讨乙肝肝硬化及其中气虚血瘀证患者轻微型肝性脑病(MHE)发病情况及影响因素。方法:选取114例乙肝肝硬化患者,另取健康者100例为对照,探讨乙肝肝硬化及其中气虚血瘀证患者MHE发病情况及影响因素。结果:乙肝肝硬化患者MHE发病率51.75%,发病与TBIL水平呈正相关($P < 0.05$),其中气虚血瘀证患者发病与TBIL水平有相关性($P < 0.05$)。结论:乙肝肝硬化患者MHE发病率较高,整体发病及其中气虚血瘀证患者发病与TBIL水平相关。

关键词 乙型肝炎;肝硬化;气虚血瘀证;轻微型肝性脑病

Research on Morbidity and Correlation of Minimal Hepatic Encephalopathy Patients with Hepatitis B Virus-related Cirrhosis and Syndrome of Qi Deficiency and Blood Stasis

Zhang Peng, Du Hongbo, Gan Da'nan, Ye Yong'an

(Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract Objective: To study the morbidity and relevant factors of minimal hepatic encephalopathy (MHE) patients with hepatitis B virus-related cirrhosis and syndrome of qi deficiency and blood stasis. **Methods:** A total of 114 patients with hepatitis B virus-related cirrhosis were selected, and 100 healthy people were taken as the control group. To analyze the condition and pathogenic factors of MHE in patients with hepatitis B and of qi deficiency and blood stasis syndrome. **Results:** The morbidity of MHE patients with hepatitis B virus-related cirrhosis was 51.75%, and was positively correlated with TBIL level ($P < 0.05$). The incidence of MHE hepatitis B virus-related cirrhotic patients of qi deficiency and blood stasis syndrome was also related to TBIL level ($P < 0.05$). **Conclusion:** The morbidity of MHE in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis and of qi deficiency and blood stasis syndrome, and this is related to TBIL level.

Key Words Hepatitis B; Cirrhosis; Syndrome of qi deficiency and blood stasis; Minimal hepatic encephalopathy

中图分类号:R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.09.007

轻微型肝性脑病(Minimal Hepatic Encephalopathy, MHE)是肝性脑病(Hepatic Encephalopathy, HE)的早期阶段,无明显临床表现,可通过神经心理学或神经生理学测试发现异常。近年来越来越多的中西医学者关注MHE,但相关研究中尚存在一些待解决的问题,如诊断方法不统一,缺少探讨MHE发病与中医证型相关性的研究等,一定程度上妨碍了中医药认识和防治MHE的进展。本研究依据2014年AASLD/EASL慢性肝病HE实践指南^[1]和2013年中国HE诊治共识^[2]对MHE诊断检测方法的建议,确定了合理的MHE诊断方法,对乙肝肝硬化及其中气虚血瘀证患者MHE发病及相关影响因素进行探讨,分析气虚血瘀证MHE发病与中医症状间的联系。

1 资料

1.1 一般资料 2014年9月至2015年7月于北京中医药大学东直门医院、解放军第三零二医院门诊选取符合入组条件的乙肝肝硬化患者114例,其中

中医辨证为气虚血瘀证患者59例,气滞湿阻证34例,其他证型21例。同期选取100例健康者(患者家属)为正常组。乙肝肝硬化患者中男性81例,女性33例,年龄29~73岁,平均年龄(46.87 ± 10.35)岁,受过高等教育者54例,未受高等教育者60例;正常组中男性56例,女性44例,年龄25~75岁,平均年龄(49.63 ± 13.18)岁,受过高等教育者43例,未受高等教育者57例,经t检验及卡方检验,乙肝肝硬化患者与正常组在年龄、受教育水平等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 乙型肝炎肝硬化的诊断参考中华医学会肝病学会、感染病学分会2010年联合制定的《慢性乙型肝炎防治指南》^[3]。中医证候的诊断,依据中华中医药学会2008年制定的肝硬化(肝硬化腹水)诊疗指南、2011年制定的鼓胀诊疗指南,中华中医药学会脾胃病分会2011年制定的肝硬化腹水中医诊疗规范专家共识,以及中国中西医结合学会

基金项目:北京中医药大学自主选题项目(编号:2013-JYBZZ-XS-135)

通信作者:叶永安(1963—),男,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:yeyongan@vip.163.com

消化系统疾病专业委员会 2011 年制定的肝硬化中西医结合诊疗共识。

1.3 纳入标准 1) 年龄 18 ~ 75 周岁; 2) 符合乙型肝炎肝硬化诊断标准; 3) 中医证候诊断属气虚血瘀证等单纯证型; 4) 自愿参加调查者。

1.4 排除标准 1) 未成年或年龄大于 75 岁者; 2) 西医诊断不能确定为乙型肝炎肝硬化者; 3) 中医证候诊断属复合证型者; 4) 既往曾诊断 HE 或正在接受 HE 治疗; 5) 有精神心理或脑血管疾病; 6) 近 4 周内服用镇静剂或中枢神经系统抑制剂; 7) 长期饮酒超过 5 年, 折合乙醇男性 > 40 g/d, 女性 > 20 g/d, 或 2 周内有大量饮酒史, 折合乙醇 > 80 g/d; 8) 近 2 周内出现消化道出血者; 9) 近 2 周内因使用利尿剂导致水、电解质、酸碱平衡紊乱者; 10) 体温在 37.5 °C 以上者; 11) 伴随严重心、肺、脑、肾、胆囊、胆管疾病者; 12) 严重糖尿病并发症者; 13) 患有各系统恶性肿瘤病者; 14) 矫正后视力不能配合检查者; 15) 因其他原因不能合作者。

2 方法

2.1 研究方法 100 例正常组完成数字连接试验 (NCT-A)、数字符号试验 (DST)、简易智能量表 (MMSE) 测试, 对不同性别、年龄段、文化教育水平的 NCT-A、DST、MMSE 测试结果进行统计分析, 建立经相关影响因素校正后的正常参考值。114 例乙型肝炎肝硬化患者完成 NCT-A、DST、MMSE、脑电图 (EEG) 检测, 以 NCT-A、DST、MMSE 及 EEG 任一项或多项异常为 MHE 诊断方法, 对乙型肝炎肝硬化及其中气虚血瘀证患者 MHE 的发病情况及相关影响因素进行探索, 对气虚血瘀证患者 MHE 发病与中医症状相关性进行分析。

2.2 调查及检测方法 正常组调查表需记录受试者一般情况及 NCT-A、DST、MMSE 检测结果, 乙型肝炎肝硬化患者调查表需记录受试者一般情况、病史、不同证候中医症状积分、辅助检查结果及 NCT-A、DST、MMSE、EEG 检测结果。

中医症状量表的形成: 查阅相关文献, 建立中医症状条目池, 经专家咨询、讨论并依据《中药新药临床研究指导原则》标准, 确定量表条目并进行分级量化 (按症状出现的频率、持续时间、性质程度与外界刺激关系等 4 个方面进行综合量化, 分为无、轻、中、较重、重 5 级, 分别量化为 0、2、4、6、8; 难以分级的分为不出现与出现, 记为 0、1; 舌下静脉分为无、轻、重 3 级, 分别量化为 0、1、2), 形成初步量表。对 5 例乙型肝炎肝硬化患者进行预调查, 根据预调查结果对量表

进行修订完善, 形成最终量表。

NCT-A 的检测: 根据维也纳第 11 届世界胃肠病大会 (WCOG) 推荐使用的 HE 心理学评分中 NCT-A 量表, 受试者将随机排列的 1 ~ 25 数字按顺序连接起来并计时, 如连接过程中出现错误, 要立即纠正并从纠正处继续, 纠正错误所需的时间被计算在内。

DST 的检测: 根据维也纳第 11 届 WCOG 推荐使用的 HE 心理学评分中 DST 量表, 表中由数字 1 ~ 9 以及每个数字相对应的符号所组成, 受试者按照这种对应关系, 按表格顺序尽快填写数字对应符号, 每填对一格得 1 分, 计算 90 s 内的总得分。

MMSE 的检测: 采用中文版 MMSE 量表, 从定向力、记忆力、计算力、回忆力, 注意力及语言能力等方面评估受试者智能障碍程度, 测试共 30 个条目, 总分 30 分。

EEG 的检测: 采用澳大利亚康迪 siesta 脑电监测系统, 受试者取坐位, 按 10/20 系统电极放置法在受试者头部安放 16 个电极, 无关电极置于双侧耳垂处, 记录安静闭目状态下的 EEG, 常规描记单-双极导联, 进行睁闭眼及过度换气诱发试验, 描记时间 20 ~ 25 min, 选择伪差少, 波形典型部分采样、统计分析。

2.3 统计学方法 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ (正态分布) 或 $\bar{x}(M)$ (偏态分布) 表示, 比较使用 t 检验、单因素方差分析或非参数检验, 计数资料的比较使用卡方检验, 对 MHE 发病与临床资料的相关性检验使用 Logistic 回归分析, 以上均按 $\alpha = 0.05$ 检验水准。统计软件选用 SPSS 19.0。

3 结果

3.1 NCT-A、DST、MMSE 正常参考值 经 t 检验、单因素方差分析、非参数检验显示, 正常组 NCT-A、DST、MMSE 结果受年龄段、文化教育水平影响, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。对正常组 NCT-A、DST、MMSE 结果根据年龄、受教育水平校正分层, 按照循证医学标准, 对属于正态分布者取 $\pm 2s$, 属于偏态分布者取小于 95% 或大于 5% 百分位数, 确定 NCT-A、DST、MMSE 结果正常范围如表 1。

3.2 乙型肝炎肝硬化及其气虚血瘀证 MHE 发病情况 以 NCT-A、DST、MMSE 及 EEG 任一项或多项异常为 MHE 诊断依据, 筛选 114 名乙型肝炎肝硬化患者, 符合 MHE 诊断者 59 例, 发病率 51.75%。其中乙型肝炎肝硬化气虚血瘀证患者 29 例、气滞湿阻证 15 例、其他证型组 15 例, 不同证型 MHE 发病率经卡方检验 ($\chi^2 = 4.21, P = 0.12$) 显示差异无统计学意义, 其中气虚血瘀证发病率 (49.15%) 与乙型肝炎肝硬化整体发病率相

当($P > 0.05$)。

表1 NCT-A、DST、MMSE 结果正常参考值

分组	NCT-A(分)	DST(分)	MMSE(分)
<40岁且受过高等教育	≤50	≥45	≥30
<40岁且未受高等教育	≤71	≥37	≥29
40~60岁且受过高等教育	≤74	≥33	≥29
40~60岁且未受高等教育	≤69	≥21	≥28
≥60岁且受过高等教育	≤84	≥30	≥28
≥60岁且未受高等教育	≤99	≥17	≥28

3.3 乙肝肝硬化 MHE 发病相关因素 经 Logistic 回归分析,乙肝肝硬化患者 MHE 发病与 TBIL 水平(OR 值 = 3.90, $P = 0.041$)呈正相关,与年龄、受教育水平、母婴传播情况、乙肝病史、肝硬化病史、抗病毒药使用情况、吸烟情况、乙肝五项、HBV DNA、其他肝功能指标(ALT、AST、GGT、AKP、ALB 等)、脾大情况、肝硬化临床分期、肝功能 Child-Pugh 分级无关(均 $P > 0.05$),但可观察到随着肝硬化失代偿和肝功能恶化,MHE 发病率增高的趋势。

3.4 乙肝肝硬化气虚血瘀证 MHE 发病相关因素 乙肝肝硬化气虚血瘀证患者 MHE 发病与 TBIL 水平(OR 值 = 17.39, $P = 0.042$)呈正相关,与年龄、受教育水平、母婴传播情况、乙肝病史、肝硬化病史、抗病毒药使用情况、吸烟情况、乙肝五项、HBV DNA、其他肝功能指标(ALT、AST、GGT、AKP、ALB 等)、脾大情况、肝硬化临床分期、肝功能 Child-Pugh 分级无明显相关性($P > 0.05$)。气滞湿阻证及其他证型 MHE 发病与年龄、受教育水平、母婴传播情况、乙肝病史、肝硬化病史、抗病毒药使用情况、吸烟情况、乙肝五项、HBV DNA、肝功能指标(ALT、AST、GGT、AKP、ALB 等)、脾大情况、肝硬化临床分期、肝功能 Child-Pugh 分级亦无明显相关性($P > 0.05$)。

表2 气虚血瘀证 MHE 发病与相关症状量表积分比较

中医症状	非 MHE 患者		MHE 患者	
	积分	异常比例	积分	异常比例
神疲乏力	2.93(2.00)	86.67%	3.10(2.00)	96.55%
舌淡	0.60(1.00)	60.00%	0.76(0.00)	75.86%
脉细	0.63(1.00)	63.33%	0.72(0.00)	72.41%

3.5 乙肝肝硬化气虚血瘀证 MHE 发病与中医症状相关性 气虚血瘀证患者中 MHE 发病与未发病的中医症状积分经非参数检验,差异无统计学意义($P > 0.05$),但可观察到 MHE 患者[27.48(24.00)]较非 MHE 患者[23.50(22.00)]中医症状积分更高的趋势,MHE 患者在症状量表中的神疲乏力、舌淡、脉细等常见症状、体征方面也有异常率更高的趋势。

4 讨论

MHE 在慢性肝病中并不少见,其进一步发展为 HE 的可能性更大。MHE 会影响到患者的生活质量,表现为驾驶能力降低、高空作业受限等,对患者个人及社会经济具有潜在危害。中医学辨证论治的特点适合早期防治 MHE 这类表现隐匿的疾病,这也与未病先防、既病防变的“治未病”思想相一致。中医学无 MHE 的病名,现代中医多将其归于“腹胀”“黄疸”“积聚”“便秘”“失眠”“郁证”等范畴。目前中医学对 MHE 相关的研究多关注于治疗经验的验证,而对 MHE 发病与中医证型之间联系的研究较少。

本研究观察到 NCT-A、DST、MMSE 检测结果受年龄、受教育水平两个因素影响,建立了经过年龄、教育水平校正分层的常模。研究发现 MHE 在乙肝肝硬化患者中的发病率较高,结果与既往文献相一致,不同中医证型的 MHE 发病率无统计学意义,其中气虚血瘀证发病率亦与乙肝肝硬化整体发病率相当。TBIL 是血液中直接胆红素和间接胆红素的总和,在乙肝肝硬化患者中能反应肝脏损伤坏死情况和病情的严重程度,乙肝肝硬化及其中气虚血瘀证患者 MHE 发病与 TBIL 水平呈正相关,气滞湿阻证及其他证型 MHE 发病与 TBIL 无关,提示 TBIL 水平与乙肝肝硬化患者 MHE 的发生有一定相关性,且主要与其中气虚血瘀证 MHE 发病相关。既往文献多认为 MHE 发病会随肝功能恶化而增多,对肝硬化代偿期、失代偿期的 MHE 发病率提及较少^[4-6]。本研究中可观察到肝硬化失代偿期较代偿期 MHE 发病率更高,肝功能 Child-Pugh 分级 C 级患者较 A 级、B 级患者 MHE 发病率更高的趋势,但未发现差异有统计学意义,这可能与研究中纳入患者均为门诊患者,失代偿期和肝功能 Child-Pugh 分级中 B 级、C 级患者过少有关。

既往研究工作表明^[7],气虚血瘀证是临床上乙型肝炎肝硬化患者中较常见的证型之一,研究气虚血瘀证相关症状与 MHE 发病的相关性对中医药辨证论治 MHE 有重要意义。本研究发现气虚血瘀证患者中 MHE 发病与中医症状量表积分无明显联系,但可以观察到 MHE 患者中医症状积分更高,以及神疲乏力、舌淡、脉细等常见症状、体征在气虚血瘀证 MHE 患者中更多见的趋势。

本研究观察总结了乙肝肝硬化及其中气虚血瘀证 MHE 发病情况及相关影响因素。但作为对 MHE

(下接第 1327 页)

表7 专家意见协调系数分布表

内容	协调系数 (Kendall's W)	χ 值	P 值
第1轮 1级指标	0.417	133.552	0.000
2级指标	0.463	2428.019	0.000
第2轮 1级指标	0.498	179.172	0.000
2级指标	0.305	1415.324	0.000
第3轮 诊断标准	0.058	77.144	0.000
第4轮 诊断标准	0.220	15.844	0.045

注: $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究数据来源于十五攻关项目,全国多中心临床采集而来,在数据挖掘之后,进行4轮德尔菲法专家咨询,采取匿名方式广泛征求专家意见,经反复多次的信息交流和反馈,使专家意见趋向一致,得出慢乙肝($ALT \geq 2 \times ULN$)证候诊断标准。做到主观和客观的有效结合,既保证研究结果相对客观,又充分考虑专家经验判断。

3.1 慢乙肝($ALT \geq 2 \times ULN$)证型方面 慢性乙型肝炎病机复杂,辨证标准至今尚未统一,业内缺乏共识。从84年至今,国内5次专业会议对该病的证型标准分为4~6型不等,文献研究将该病的证型统计为70~299种不等^[1-2]。存在临床实际的灵活复杂性和理论的严重脱节,不利于指导临床及科研。本研究经4轮专家意见评价后得出该病常见的单一证型有肝郁脾虚证、肝胆湿热证、肝血瘀阻证、肝肾阴虚证、脾虚湿困证。关于复合证肝郁脾虚兼肝胆湿热证,虽临床常见,均数及满分比也比较高,重要性不容怀疑,但较其他5型变异系数大,可见专家之间存在分歧,最终未能纳入诊断标准中,考虑可能与以

下两点有关:1)涉及诊断标准,以简单明了操作性强为主,复合证相对复杂,不便临床操作;2)目前诊断标准以单一证型为主,临床复合证虽常见,但兼证错杂,组合较多,仅列出一种作为诊断标准,欠妥当。有待以后另作补充。

3.2 慢乙肝($ALT \geq 2 \times ULN$)主次症方面 4轮专家咨询,除了对“十一五”的临床统计数据进行了筛选,每一轮亦加入了部分专家的补充意见,参与下一轮的再评价,使结果更加全面,既不脱离临床实际,又符合中医经验辨证这一特色。主次症的确立,大多数专家认可可以均数高低排序,主症控制在3个,次症4~5个为宜。

3.3 慢乙肝($ALT \geq 2 \times ULN$)诊断标准方面 大多数专家认为各证型具备所有主症者,能确立该证型的诊断,而次症条目虽多,但仅以全部次症就能诊断该证型的占少数,可见主次症在证候诊断上重要性是不同的。本研究基于临床客观数据,结合专家咨询,用相对简单的主次症组合方式明确了慢乙肝($ALT \geq 2 \times ULN$)的常见证候诊断标准,更适合于临床应用。

通过4轮的专家咨询,慢性乙型肝炎($ALT \geq 2 \times ULN$)诊断标准基本得到确定,其有效性有待于进一步的临床验证。

参考文献

- [1]叶永安,江锋,赵志敏,等.慢性乙型肝炎中医证型分布规律研究[J].中医杂志,2007,48(3):256-258.
- [2]王天芳,吴秀艳,赵燕,等.基于经验辨证的抑郁症、慢性乙型肝炎及慢性肾功能衰竭证候与证候要素分布特点的研究[J].云南中医学院学报,2008,31(3):13-20.

(2015-08-20 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第1322页)

与中医证型之间联系的初步探索,受限于研究经费、时间等条件,研究中未发现MHE发病与中医证型、中医相关症状之间的明显联系,这可能与病例样本量偏少有关,后期可通过多中心大样本量的临床研究予以完善。

注:本研究的病例收集工作得到了解放军第三零二医院中西医结合肝病诊疗与研究李筠主任医师的大力支持,在此表示衷心感谢。

参考文献

- [1]Hendrik Vilstrup, Piero Amodio, Jasmohan Bajaj, et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver[J]. Hepatology, 2014, 60(2):715-735.

- [2]中华医学会消化病学分会,中华医学会肝病学会.中国肝性脑病诊治共识意见(2013年,重庆)[J].中华肝脏病杂志,2013,21(9):641-643.
- [3]中华医学会肝病学会、感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.
- [4]Wang JY, Zhang NP, CHI BR, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(30):4984-4991.
- [5]杨廷旭,高毅英,康发财,等.轻微肝性脑病区域性流行病学调查及中西医结合干预研究[J].中国临床研究,2015,28(4):540-542.
- [6]曾峥,李瑜元,聂玉强.亚临床肝性脑病的流行病学调查[J].中华肝脏病杂志,2003,11(11):680-682.
- [7]甘大楠.乙型肝炎肝硬化腹水中医证候特点的临床调查研究[D].北京:北京中医药大学,2010.

(2015-08-20 收稿 责任编辑:洪志强)