

基于德尔菲法的慢性乙型肝炎(ALT $\geq$ 2ULN)证候诊断标准的调查分析

茹淑瑛 叶永安

(北京中医药大学东直门医院,北京,100700)

摘要 目的:运用德尔菲法进行专家咨询,探讨慢性乙型肝炎(ALT $\geq$ 2ULN)的常见证候诊断标准。方法:在 1 003 例临床资料基础上,通过数据挖掘,对全国肝病专家进行 4 轮咨询调查,从慢乙肝常见证型、主次症、诊断标准等方面进行咨询。结果:专家积极系数为 100%,专家权威程度分别为 0.94、0.945。结论: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。各证型的诊断标准有 3~4 种主次症的不同组合。

关键词 慢性乙型肝炎;德尔菲法;诊断标准

Research on Syndrome Diagnosis Criteria for Chronic Hepatitis B (ALT $\geq$ 2ULN) by Delphi Approach

Ru Shuying, Ye Yong'an

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

Abstract Objective: This study aims to investigate the common syndromes diagnosis criteria for chronic hepatitis B (ALT $\geq$ 2ULN) in Delphi approach. **Methods:** Based on 1 003 previous cases that were publicized in "National 15 Major Research Projects" in China, the study collected data and used Delphi approach to consult liver experts all over the country, including chronic hepatitis B common syndromes, primary and secondary symptoms, diagnostic criteria, etc. **Results:** Active coefficient of the experts was 100%, and their authority coefficient were 0.94 and 0.945. **Conclusion:** The common single syndromes of chronic hepatitis B includes liver stagnation and spleen deficiency, dampness-heat of liver and gallbladder, liver blood stasis, yin deficiency of liver and kidney, spleen deficiency and dampness. The diagnostic criteria of each syndrome combines 3 to 4 main and secondary symptoms.

Key Words Chronic hepatitis B; Delphi approach; Diagnostic criteria

中图分类号:R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.09.008

慢性乙型肝炎是严重危害人类健康的常见传染病,目前西医疗效还不够理想,中医药防治该病虽具有一定优势,但存在临床辨证证型多、证型不规范等问题,要提高临床疗效,证候诊断是关键,为此本研究对“十五”攻关项目 1 003 例病例资料进行数据分析与挖掘,初步取得慢性乙型肝炎(ALT $\geq$ 2 $\times$ ULN)证候特征,通过德尔菲法 4 轮专家咨询修正、补充,制定完成慢性乙型肝炎(ALT $\geq$ 2 $\times$ ULN)中医证候诊断标准,为实现慢性乙型肝炎证候的规范化、标准化提供循证医学证据。

1 对象与方法

1.1 对象 遵循代表性与权威性相结合、多学科相结合的原则,根据专家的知识结构、职称等遴选专家 40 人,所选专家符合以下任一选项:1)具有高级职称的中医临床肝病方面的专家;2)具有高级职称的中医诊断方面的专家;3)具有高级职称的中医科研

方面的专家。本研究所选专家均为省级或全国肝病学会理事。

1.2 方法

1.2.1 专家咨询表的制定 通过对“十五”攻关项目在文献研究、专家论证基础上制定量表,前瞻性、多中心收集完成的 1 003 例病例资料进行数据分析与挖掘,拟定专家问卷调查表。专家问卷采用半封闭类型、自填方式,请专家根据自己的专业知识、实践经验、对本行业的了解等方面对有关问题作出判断、备选指标重要性程度,问卷设计附加栏,让专家充分发表自己的意见和建议。咨询表中术语规范主要参考《中医药基本名词》《中医证候的国家标准》《中医症状鉴别诊断学》等书对文献资料中的症状用语进行术语规范。

1.2.2 专家咨询 通过四轮问卷调查征求慢性乙型肝炎(ALT $\geq$ 2 $\times$ ULN)中医证候规范化意见,调查

表通过电子邮件方式发放、回收。每一轮问卷回收后,通过对各位专家的评估意见进行统计分析、归类整理,完成下一轮调查表。其中第四轮专家咨询请专家组中的9位权威专家对第三轮结果进行进一步评价,最终确定证候诊断标准终稿。

1.2.3 统计指标量化方法 专家对于各项指标、条目的重要性量化为指标重要程度依据李克5分量表法(5-Likert scale)赋值。考虑到每位专家对不同问题的权威程度不同,需了解专家对每个指标的熟悉程度和判断依据,熟悉程度分为5个等级,熟悉程度系数分别是0.2~1.0。判断依据按常规分为理论分析、实践经验、参考国内文献、参考国外文献、对国内外有关进展的了解、直觉6类,影响程度分为大、中、

小,分别赋予不同量化值。

1.2.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件,进行均数、满分比、变异系数、协调系数等统计。

表1 第1轮专家一级指标意见集中程度及变异系数

核心问题指标名称	均数($\bar{x}$)	满分比(K)%	变异系数(CV)
肝郁脾虚证	4.775	77.5	0.089
肝胆湿热证	4.325	45	0.169
肝郁脾虚兼肝胆湿热证	3.85	27.5	0.297
肝血瘀阻证	3.575	12.5	0.244
湿热中阻证	3.475	7.5	0.269
肝肾阴虚证	3.4	20	0.351
脾虚湿困证	3.25	10	0.268
肝胃不和证	3.175	12.5	0.370

表2 第1轮专家二级指标意见集中程度及变异系数

核心问题指标名称	均数($\bar{x}$)	满分比(K)%	变异系数(CV)	核心问题指标名称	均数($\bar{x}$)	满分比(K)%	变异系数(CV)
1、肝郁脾虚证				5、湿热中阻证			
情志抑郁	4.525	60	0.141	口苦	4.375	70	0.309
脘腹胀满	4.15	47.5	0.247	尿黄	4.1	52.5	0.34
纳差	4.05	32.5	0.216	口黏腻	4.05	47.5	0.335
烦躁易怒	4	30	0.226	便下不爽	3.975	47.5	0.358
大便稀溏	3.825	25	0.236	脘腹胀满	3.825	22.5	0.329
少气懒言	3.675	17.5	0.257	口干	3.775	25	0.342
脉弦细	3.475	17.5	0.38	纳差	3.675	17.5	0.34
2、肝胆湿热证				6、肝肾阴虚证			
尿黄	4.65	70	0.125	腰腿酸软	4.625	65	0.117
苔色黄	4.35	50	0.177	两目干涩	4.55	62.5	0.14
身目发黄	4.225	42.5	0.197	腰部酸痛	4.075	37.5	0.251
巩膜黄染	4.025	45	0.306	手足心热	4.075	27.5	0.179
恶心	3.925	22.5	0.186	耳鸣	3.95	17.5	0.19
胁肋疼痛	3.9	25	0.208	健忘	3.575	15	0.252
厌食油腻	3.55	15	0.319	目眩	3.5	12.5	0.242
3、肝郁脾虚兼肝胆湿热证				7、脾虚湿困证			
困倦乏力	4.225	55	0.315	大便稀溏	4.35	60	0.268
纳差	4.025	45	0.34	脘腹胀满	4.2	52.5	0.291
脘腹胀满	4.025	40	0.326	便下不爽	3.975	42.5	0.33
口苦	3.9	32.5	0.333	口淡	3.8	27.5	0.305
情志抑郁	3.875	30	0.332	舌有齿痕	3.8	32.5	0.322
胁肋疼痛	3.8	30	0.349	恶心	3.275	7.5	0.317
肢体困重	3.775	42.5	0.409	肠鸣	3.2	10	0.362
厌食油腻	3.75	32.5	0.39	8、肝胃不和证			
口黏腻	3.725	27.5	0.37	吞酸噯腐	3.95	55	0.409
尿黄	3.65	35	0.441	噯气	3.8	37.5	0.414
便下不爽	3.5	12.5	0.36	呃逆	3.75	42.5	0.43
4、肝血瘀阻证				胃脘痛	3.475	10	0.385
面色晦暗	4.675	70	0.112	口秽	2.95	10	0.441
肝掌	4.325	45	0.16	口黏腻	2.825	7.5	0.46
两目干涩	3.375	2.5	0.229	厌食油腻	2.7	5	0.525
神萎	2.95	0	0.316				
困倦乏力	2.925	0	0.25				
目眩	2.9	2.5	0.279				
恶心	2.2	0	0.374				

表 3 第 2 轮专家一级指标意见集中程度及变异系数			
核心问题指标名称	均数($\bar{x}$)	满分比(K)%	变异系数(CV)
肝郁脾虚证	4. 925	92. 5	0. 054
肝胆湿热证	4. 875	90	0. 083
肝血瘀阻证	4. 25	50	0. 224
肝肾阴虚证	4. 025	35	0. 214
肝郁脾虚兼肝胆湿热证	3. 95	45	0. 314
湿热中阻证	3. 675	15	0. 257
脾虚湿困证	3. 5	10	0. 242

2 结果

2. 1 研究的可靠性评价

2. 1. 1 专家基本情况 共有 40 名专家参与了问卷

调查,年龄最小 37 岁,最大 86 岁,平均年龄 53 岁;从事本专业工作年限最短 8 年,最长 48 年,平均 23 年。其中全国肝病学会理事 31 人。

2. 1. 2 专家积极系数 专家的积极系数即专家问卷调查表的回收率,其大小说明专家对该项目研究的关心程度。前三轮发送调查问卷 40 份,回收 40 份;第四轮发送调查问卷 9 份,回收 9 份。四轮咨询的专家积极系数为 100%,说明专家对本项研究给予了高度重视。

2. 1. 3 专家的权威程度 专家的权威程度(Cr)一般由专家评价指标的判断依据(Ca)和专家对指标

表 4 第 2 轮专家二级指标意见集中程度及变异系数							
核心问题指标名称	均数($\bar{x}$)	满分比(K)%	变异系数(CV)	核心问题指标名称	均数($\bar{x}$)	满分比(K)%	变异系数(CV)
1、肝郁脾虚证				②舌质暗、有瘀斑	4. 725	77. 5	0. 117
主症				③肝掌	4. 325	47. 5	0. 169
①情志抑郁	4. 825	85	0. 093	次症			
②脘腹胀满	4. 5	52. 5	0. 123	①舌下静脉迂曲	4. 075	40	0. 263
③纳差	4. 075	35	0. 245	②胁肋刺痛	4. 05	35	0. 243
次症				③胁下痞块	3. 95	32. 5	0. 243
①大便秘溏	4	30	0. 204	④蜘蛛痣	3. 85	22. 5	0. 208
②烦躁易怒	3. 975	35	0. 258	5、湿热中阻证			
③脉弦细	3. 975	32. 5	0. 251	主症			
④乏力	3. 775	27. 5	0. 32	①口苦	4. 45	70	0. 264
⑤胁胀	3. 75	12. 5	0. 335	②尿黄	4. 4	70	0. 281
2、肝胆湿热证				③苔黄腻	4. 4	65	0. 271
主症				次症			
①尿黄	4. 65	77. 5	0. 173	①脘腹胀满	4. 175	47. 5	0. 281
②苔色黄	4. 65	72. 5	0. 134	②便下不爽	4. 1	32. 5	0. 264
③身目发黄,色鲜明	4. 125	27. 5	0. 157	③纳差	3. 725	22. 5	0. 316
次症				④口干	3. 525	17. 5	0. 327
①口苦	4. 1	40	0. 281	6、肝肾阴虚证			
②胁肋疼痛	3. 875	22. 5	0. 204	主症			
③恶心	3. 8	22. 5	0. 225	①腰膝酸软	4. 8	80	0. 084
④厌食油腻	3. 7	15	0. 261	②两目干涩	4. 6	70	0. 189
3、肝郁脾虚兼肝胆湿热证				③舌红少苔或无苔或有裂纹	4. 425	50	0. 144
主症				次症			
①困倦乏力	4. 4	70	0. 29	①手足心热	4. 325	42. 5	0. 152
②纳差	4. 175	47. 5	0. 286	②少寐多梦	4	32. 5	0. 219
③脘腹胀满	4. 275	55	0. 275	③耳鸣	3. 925	25	0. 219
④口苦	3. 85	30	0. 336	④脉弦细数	3. 85	30	0. 285
⑤情志抑郁	3. 825	27. 5	0. 313	⑤胁肋隐痛	3. 775	17. 5	0. 251
次症				7、脾虚湿困证			
①胁肋疼痛	3. 9	25	0. 283	主症			
②肢体困重	3. 9	30	0. 295	①脘腹胀满	4. 25	60	0. 319
③尿黄	3. 825	27. 5	0. 313	②苔白腻	4. 15	55	0. 33
④厌食油腻	3. 625	22. 5	0. 352	③大便秘溏	4. 125	57. 5	0. 352
⑤口黏腻	3. 55	22. 5	0. 366	次症			
⑥便下不爽	3. 475	20	0. 374	①身重	3. 8	35	0. 387
4、肝血瘀阻证				②口淡	3. 725	30	0. 365
主症				③舌有齿痕	3. 675	32. 5	0. 377
①面色晦暗	4. 85	85	0. 075	④乏力	3. 675	27. 5	0. 392

的熟悉程度 (Cs)2 个因素决定。因前三轮调查专家基本相同,故取第一轮及第四轮专家进行统计即可说明问题。第一轮调查专家平均权威程度: Cr = 0.94。第四轮调查专家平均权威程度 Cr = 0.945。说明专家在本专业的理论和实践均具有较高水平。

表5 第3轮专家对诊断标准的评价

诊断标准	反对率%
1、肝郁脾虚证	
1)具备主症①、②、③者,即属本证	17.5
2)具备主症①和②、③中的任意1项,及次症中的任意1项者,即属本证	27.5
3)具备主症①,及次症①、④两项者,即属本证	25
4)具备主症②、③任意1项,及次症②、③、⑤中任意2项者,即属本证	30
5)具备所有次症者,即属本证	32.5
2、肝胆湿热证	
1)具备主症①、②、③者,即属本证	12.5
2)具备主症①、②中的任意1项,及次症中的②和其它任意1项者,即属本证	17.5
3)具备主症③和①、②中的任意1项,及次症中的任意1项者,即属本证	20
4)具备主症中的③,及次证中的任意2项者,即属本证	20
5)具备所有次症者,即属本证	35
3、肝血瘀阻证	
1)具备主症①、②、③者,即属本证	15
2)具备主症任意2项,及次症任意2项者,即属本证	7.5
3)具备主症任意1项,及次症中任意3项者,即属本证	20
4)具备所有次症者,即属本证	25
4、湿热中阻证	
1)具备主症①、②、③者,即属本证	15
2)具备主症中任意2项,及次症中的②及其他任意1项者,即属本证	5
3)具备主症中的任何1项,及次症中的②及其他任意2项者,即属本证	20
4)具备所有次症者,即属本证	35
5、肝肾阴虚证	
1)具备主症①、②、③者,即属本证	7.5
2)具备主症任意2项,及次症任意2项者,即属本证	7.5
3)具备主症任意1项,及次症中任意3项者,即属本证	22.5
4)具备所有次症者,即属本证	20
6、脾虚湿困证	
1)具备主症①、②、③者,即属本证	12.5
2)具备主症任意2项,及次症中任意2项者,即属本证	12.5
3)具备主症任意1项,及次症中任意3项者,即属本证	22.5
4)具备所有次症者,即属本证	35

2.2 研究指标评价

2.2.1 专家意见集中程度 专家意见包括三类,一为对慢性乙型肝炎 (ALT≥2 × ULN) 常见证型 (即确定一级指标) 的评价;二为对各证型主次症 (即确定二级指标) 的评价,三为对证候诊断标准的评价。专家意见的集中程度主要为均数,均数越大,其对应指标的重要性越高;“满分比”是指:认为该指标给

满分的专家占专家总数的百分比,满分比作为均数的补充指标,满分比越大,说明该指标也越重要。第1轮一级指标评价见表1 (仅列出均数≥3.0,变异系数≤0.4的指标),二级指标评价见表2 (仅列出均数排在前七的指标,由于复合证较复杂,指标放宽至11项)。第2轮一级指标评价见表3 (仅列出均数≥3.5,变异系数≤0.4的指标),二级指标评价见表4 (仅列出均数≥3.5,变异系数≤0.4的指标,在满足上述要求前提下,主症取3个,次症取4~5个)。
2.2.2 专家意见协调程度 变异系数 (CV) 说明专家对各指标相对重要性的波动程度,或者说是协调程度,相互比较,变异系数越小,专家的协调程度越高。详见表1-表4。

专家意见协调系数 (W) 说明 m 个专家对全部指标的协调程度,协调系数 W 在 0~1, W 越大表示协调程度越好。 χ^2 检验旨在评价结论的可信度。见表7。

2.2.3 评价指标筛选 经2轮专家意见评价后,一级指标重要性平均得分在3.5分以上者共7项,占总条目的77.8%,7项中除复合证肝郁脾虚兼肝胆湿热证外变异系数均<0.3,说明专家观点趋于一致,结果表明,常见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、湿热中阻证、脾虚湿困证。结合第4轮专家意见评价,78%的专家认为肝胆湿热证与湿热中阻证应该合并。

从第2轮专家问卷评价结果来看,二级指标变异系数 (CV) <0.4,说明专家观点趋于一致,意见较为集中,专家意见协调系数 (W) 0.305, χ^2 值 179.172, $P < 0.05$,说明专家意见协调性尚好,整体指标评价结果可取。

表6 第4轮专家对诊断标准的评价

诊断标准	反对率%
1、肝胆湿热证、湿热中阻证合并	22
2、肝胆湿热证	
1)具备主症①、②、③者,即属本证	14.3
2)具备主症任意2项,及次症任意2项者,即属本证	14.3
3)具备主症任意1项,及次症中任意3项者,即属本证	28.6
4)具备所有次症者,即属本证	42.9
3、最终证型	
肝郁脾虚证	0
肝胆湿热证	0
肝血瘀阻证	11.1
肝肾阴虚证	0
湿热中阻证	77.8
脾虚湿困证	0

第3、4轮专家意见评价后,取反对率在30%以下的作为诊断标准,结果参看表5-6。

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 轮德尔非法专家咨询,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中心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,中华医学会肝病学分会.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] 中华医学会肝病学分会、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)