

本文引用:彭杰,宋征福,陈斌,陈祥军.轻型慢性乙型肝炎湿热蕴结证与肝郁脾虚证肝组织纤维化分级及肝脏硬度值的比较[J].湖南中医药大学学报,2017,37(10):1124-1127.

轻型慢性乙型肝炎湿热蕴结证与肝郁脾虚证肝组织纤维化分级及肝脏硬度值的比较

彭杰¹,宋征福²,陈斌^{1*},陈祥军²

(1.湖南中医药大学第一附属医院肝病科,湖南长沙 410007;2.湖南中医药大学研究生院,湖南长沙 410007)

〔摘要〕目的 比较轻型慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B,CHB)湿热蕴结证与肝郁脾虚证患者肝组织纤维化分级、肝脏硬度值的差异。方法 回顾性分析161例轻型CHB患者的临床资料,依据中医辨证分型,分为湿热蕴结证组和肝郁脾虚证组,采用倾向得分匹配法(propensity score matching,PSM)按1:1匹配后,比较两组间肝组织纤维化分级、肝脏硬度值的差异。结果 (1)倾向得分匹配后,共纳入116例轻度CHB,分为湿热蕴结证和肝郁脾虚证组,各58例,两组间临床基本特征差异无统计学意义($P>0.05$);(2)89.7%(104/116)轻型CHB患者肝组织纤维化分级为S0-2,湿热蕴结证肝组织纤维化程度明显重于肝郁脾虚证($P<0.05$);(3)湿热蕴结证组肝硬度值(LSM)明显高于肝郁脾虚证($P<0.05$)。结论 轻型CHB患者病程早期,湿热蕴结证较肝郁脾虚证其纤维化程度重,启动抗病毒治疗时,及时运用中医辨治抗肝纤维化,力求及早延缓、阻断纤维化进展。

〔关键词〕慢性乙型肝炎;肝纤维化;肝硬度值;湿热蕴结证;肝郁脾虚证

〔中图分类号〕R256.4;R575.1

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.010.020

The Comparison of Liver Tissue Fibrosis Degree and Liver Stiffness Measurement in Mild CHB Patients with Damp-Heat Accumulation Syndrome and Liver Stagnation and Spleen Deficiency Syndrome

PENG Jie¹, SONG Zhengfu², CHEN Bin^{1*}, CHEN Xiangjun²

(1. Department of Liver Disease, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

〔Abstract〕 Objective To compare the difference of liver tissue fibrosis degree and liver stiffness measurement value in mild chronic hepatitis B (CHB) patients with damp-heat accumulation syndrome and liver stagnation and spleen deficiency syndrome. Methods The clinical data of 161 mild CHB patients were retrospective analysed. Based on TCM syndrome types differentiation, the invalids were divided into damp-heat accumulation syndromes (DAS) group and liver stagnation and spleen deficiency syndrome (LSS) group. The differences of liver tissue fibrosis stage and liver stiffness measurement value were analyzed by applying propensity score matching (PSM) method (1:1). Results (1) After PSM, 116 mild CHB patients were divided into DAS group and LSS group, 58 cases in each group. The clinical demographic characteristics were not statistically significant ($P>0.05$). (2) The liver tissue fibrosis stage of 89.66% (104/116) mild CHB patients was S0-2, liver tissue fibrosis of DAS was significantly higher than that of LSS ($P<0.05$). (3) The liver stiffness measurement value of DAS group was significantly higher than that of LSS group ($P<0.05$). Conclusion In the early course of mild CHB, the liver fibrosis degree of DAS was seriouser than LSS. Starting antiretroviral treatment in mild CHB patients, the operation of TCM syndrome differentiation should be timely applied to block the progression of liver fibrosis as early as possible.

〔Keywords〕 chronic hepatitis B; liver fibrosis; liver stiffness measurement value; damp-heat accumulation syndrome; liver stagnation and spleen deficiency syndrome

〔收稿日期〕2016-12-26

〔作者简介〕彭杰,男,主治医师,研究方向:中西医结合防治肝病的临床与基础研究。

〔通讯作者〕*陈斌,男,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:chenbin0410@126.com。

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是严重危害人类健康的公共卫生问题,随着病情进展,极易发展为肝硬化、肝硬化失代偿期、肝衰竭和肝癌。最新的慢乙肝防治指南指出对于 ALT 处于 1~2ULN(正常值上限)者,明确肝纤维化情况后给予抗病毒治疗^[1]。轻型 CHB 患者有抗病毒指征者,其早期抗病毒可阻断或延缓肝纤维化的发生和发展,中医药在抗肝纤维化治疗上具有独特的优势,辨证论治是中医获得临床疗效的前提,而肝郁脾虚证和湿热蕴结证为 CHB 临床中常见的证型。本研究通过分析轻型 CHB 患者湿热蕴结证和肝郁脾虚证的肝组织纤维化分级、肝脏硬度值的差异,为轻型 CHB 患者早期抗病毒治疗和中医药辨治抗纤维化提供可客观量化的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2014 年 1 月至 2016 年 6 月在本院国家中医肝病中心住院的 CHB 患者临床资料,符合纳入标准者共 161 例,其中湿热蕴结证 86 例,肝郁脾虚证 75 例;经倾向得分匹配法(PSM)处理混杂因素的影响,按 1:1 匹配成功后共纳入 116 例,其中男 87 例,女 29 例,年龄 18~58(34.85±11.47)岁,体质指数(BMI)为(22.82±4.16) kg/m²,ALT 为(50.23±17.63) U/L,AST 为(53.48±16.73) U/L,TBIL 为(13.18±3.24) μmol/L。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者 PSM 后一般资料比较

组别	性别		年龄		病程		BMI/kg·m ⁻²		ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TBIL/μmol·L ⁻¹
	男	女	<30 岁	≥30 岁	<10 年	≥10 年	<24	≥24			
湿热蕴结证	45	13	22	36	28	30	30	28	49.12±14.64	52.14±17.16	13.47±3.24
肝郁脾虚证	42	16	15	43	16	39	22	36	51.68±15.54	55.98±15.62	12.80±2.49
χ^2/t	0.414		1.945		2.941		2.231		-0.916	-1.261	1.28
P	0.520		0.163		0.086		0.135		0.362	0.210	0.222

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 CHB 诊断符合 2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]:既往有乙型肝炎病史或 HBsAg 阳性超过 6 个月,现 HBsAg 和(或)HBV-DNA 仍为阳性者。

1.2.2 中医证候诊断标准 辨证符合《慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识》^[2] 湿热蕴结证和肝郁脾虚证的证候诊断标准:(1)湿热蕴结证:主症:身目黄染,黄色鲜明;小便黄赤;口干苦或口臭;舌苔黄腻;次症:脘闷或纳呆,或腹胀;恶心或呕吐;大便秘结或粘滞不畅;胁肋胀;脉弦滑或滑数;凡具备主症中的 2 项加次症 2 项,可定为本证。(2)肝郁脾虚证:主症:胁肋胀痛;情绪抑郁;纳差或食后胃脘胀痛;倦怠乏力;次症:口淡乏味,便溏不爽,暖气,乳房胀痛或结块,舌质淡红,舌苔薄白或薄黄,脉弦缓;凡具备主症中“胁肋胀痛/情绪抑郁”任一项加“纳差或食后胃脘胀满/倦怠乏力”任一项,可定为本证。全部病例均由两名副主任医师以上同时进行辨证分型。

1.3 病例纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准 (1)年龄 18~65 岁之间;(2)肝穿前 6 个月内血清谷丙转氨酶(ALT)持续低于 2ULN,总胆红素(TBIL)<51.3 μmol/L,排除其他原因肝病

及其他系统疾病,且无肝硬化失代偿腹水及肝癌的临床表现;(3)肝穿前 1 周内具备完整肝脏瞬时弹性成像技术(Fibro Touch)检查、肝功能、乙肝系列(HBsAg、HBeAg)、HBV-DNA 定量检测;(4)中医辨证属于湿热蕴结证或肝郁脾虚证。

1.3.2 排除标准 合并有甲、丙、丁、戊型肝炎病毒或艾滋病病毒感染;合并代谢性或自身免疫性肝病;大量饮酒或非法用药史;入选前 6 个月内有抗病毒及抗肝纤维化等用药史;怀孕或哺乳期妇女;精神病和其他严重脏器器患者;ALT ≥ 2ULN 或 TBIL ≥ 51.3 μmol/L。

1.4 检测方法

1.4.1 肝穿刺检查 超声定位引导下局部麻醉浸润,用 16 G 肝穿刺针获取肝组织,长度均在 1 cm 以上,标本置 40 g/L 甲醛缓冲固定,常规石蜡包埋、切片、HE 及网状纤维染色,由本院 2 位副高以上病理科医师阅片,病理学诊断按纤维化分期(S0-S4),具体标准参照 2000 年《病毒性肝炎防治方案》病理诊断标准^[3]。

1.4.2 肝硬度检测 瞬时弹性成像检测仪由中国无锡海斯凯尔公司生产。患者仰卧,双手置于脑后,探头涂抹耦合剂后置于右侧腋前线至腋中线第 7、8、9 肋间

检测区域,保持探头与肋间皮肤呈垂直状,连续检测成功至少 10 次,取每次有效测量结果的中位数为最终结果,以肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)表示,单位为 kPa。质控要求:要求四分位间距与中位数的比值小于 1/3,且成功率≥60%,结果方为可靠。

1.4.3 血清学指标检查 收集患者在肝活检 1 周内的清晨空腹静脉血,检测肝功能、肝炎病毒标志物、HBV-DNA 等。肝功能的检测采用日系 Olympus 全自动生化检测仪,ALT 正常范围 0~40 U/L; 肝炎病毒标志物和 HBV-DNA 分别采用 ELISA 法和荧光定量 PCR 法检测。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 23.0 统计软件和 GraphPad Prism Version 7.00 软件进行统计分析。计数资料用%表示,采用非参检验;计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,满足正态性和方差齐性用 *t* 检验,否则用非参检验 Mann-Whitney 法。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 轻型 CHB 患者不同证型间肝组织纤维化分级比较

116 例轻型 CHB 患者肝组织纤维化分级以 S0-2 为主,占 89.7%(104/116),在肝纤维化分级 S0-1、S2、S3、S4,采用 Mann-Whitney 检验,湿热蕴结证患者肝组织纤维化程度明显重于肝郁脾虚证(*P*<0.05),见表 2。

表 2 湿热蕴结证和肝郁脾虚证肝纤维化分级比较 [例(%)]

组别	S0-1	S2	S3	S4
湿热蕴结证	34(58.6)	16(29.3)	6(8.6)	2(3.5)
肝郁脾虚证	44(75.7)	10(17.2)	3(5.2)	1(1.7)
<i>Z</i>		-1.989		
<i>P</i>		0.047		

2.2 轻型 CHB 患者不同证型间 LSM 值比较

116 例轻型 CHB 患者湿热蕴结证、肝郁脾虚证的 LSM 值分别为(9.80±2.80) kPa、(8.79±2.50) kPa,两组间差异有统计学意义(*t*=2.005,*P*=0.042)。见图 1。

3 讨论

目前关于 ALT≤2ULN 慢性 CHB 患者是否需要抗病毒治疗及抗病毒治疗时机抉择问题,国内外尚未形成统一认识,中医的“既病防变”思想及中药在 CHB 防治肝纤维化方面具有独特优势,运用中医

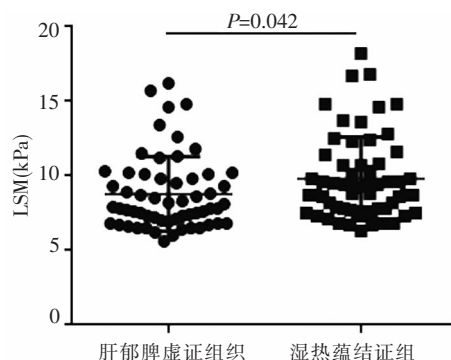


图 1 湿热中阻证和肝郁脾虚证两组间 LSM 值比较

辨证论治临床思维及时有效干预,以求最大限度减少、延缓或阻断肝纤维化进展,而动态监测肝纤维化的发生发展,寻求一种简单准确的肝纤维化评价指标对于中医辨证显得尤其重要。目前评价肝纤维化程度的方法有肝组织活检、血清学指标及影像学等,肝活检作为肝纤维化程度评价的金标准,因其存在侵入性、风险性、结果偏差性等局限性,临床运用难以推广,无创性肝纤维化评价模型准确性不断提高,如血清模型 APRI、FIB-4 等,而肝脏瞬时弹性成像 TE 技术更具发展潜力^[4],韩国学者指出 TE 技术在 CHB 管理中发挥着重要的作用,用于动态监测患者肝纤维化程度及评价抗病毒药物在改善肝纤维化情况等方面^[5]。最近研究显示,肝脏瞬时弹性成像 TE 技术 Fibro Scan 检测肝脏硬度值在诊断明显肝纤维化和早期肝硬化具有很高的准确性,甚至优于 APRI 及 FIB-4 等,其价值已得到国内外学者普遍认可,临床运用广泛^[6]。而中医在辨证论治 CHB 时,结合 TE 技术检测 LSM,可客观、动态评估 CHB 肝纤维化程度,成为研究的热点。

肝纤维化证候的基本病机是正虚血瘀,针对 CHB 病程早期,湿热疫毒邪气的致病因素,主要病机为机体脾肾不足,木旺乘脾,健运失司,水湿不化,郁而化热,湿热内蕴搏结,阻遏中焦,逆泛肝胆。前期多中心大样本回顾性分析 1 868 例 CHB 患者常见中医证型为肝郁脾虚证、湿热蕴结证、肝郁气滞证、肝肾阴虚证、瘀血阻络证、脾肾阳虚证 (42.3%、23.1%、11.9%、5.7%、5.3%、3.4%)^[7],肝郁脾虚证和湿热蕴结证是 CHB 患者较常见的两个证型。以肝组织病理检测评估肝纤维化程度,本研究回顾性分析 116 例轻型 CHB 患者,发现有 32.8% 的患者肝纤维化分级≥S2,在肝纤维化分级 S0-1、S2、S3、S4,湿热蕴结证肝纤维化程度较肝郁脾虚证有加重趋势(*P*<0.05)。关于中度 CHB(2ULN≤ALT≤10ULN)中医证型与肝组织病理学炎症程度及纤维化程度的关系研

究表明,肝郁脾虚证和湿热蕴结证患者,纤维化发生率较高,湿热蕴结证患者更易发生肝硬化,需要抗病毒治疗^[8-9]。

以 Fibro Scan 为代表的快速、客观、可操作性强的 TE 技术检测 LSM 在诊断 CHB 肝纤维化程度,尤其明显肝纤维化和肝硬化方面,同样具有较高的准确性,已广泛运用于临床^[10-11]。另有研究报道慢乙型肝炎肝脏炎症活动度对 LSM 值的影响,发现 ALT、TBIL 水平与 LSM 值呈正相关,尤其超过 2 倍正常值上限时,具有显著影响,因此有学者建议慢乙型肝炎急性发作期患者 ALT 在 2 倍正常值以下至少 3 个月后进行检测,以确保其准确性^[12]。Huang 等对 263 例 ALT<2ULN 慢乙型肝炎患者, Fibro Scan 检测 LSM 值, LSM 值诊断 S1、S2、S3, 其 AUROC 分别为 0.696、0.911、0.923, 其诊断效能较高^[13]。本研究发现 116 例轻度 CHB 患者 LSM 值为 5.6~18.2 kPa, 平均为 (9.30±2.69) kPa, 湿热蕴结证患者明显高于肝郁脾虚证 ($P<0.05$)。

综上,本研究发现轻度 CHB 患者有 32.8% 的患者肝纤维化分级 \geq S2, 病程早期湿热蕴结证较肝郁脾虚证其肝纤维化程度有加重趋势, 需要启动抗病毒治疗, 及时运用中医辨治抗肝纤维化, 力求及早延缓、阻断纤维化进展。今后研究应采用前瞻性研究, 并扩大样本量, 在诊断肝纤维化时联合多种模型如 APRI、FIB-4 等以提高其诊断效能^[14-15], 以更好地评价中医辨证论治 CHB 抗肝纤维化的疗效。

参考文献:

- [1] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2015, 9(5):570-589.
- [2] 中华中医药学会内科肝胆病学组, 世界中医药联合学会肝病专业委员会, 中国中西医结合学会肝病组. 慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识(2012-01)[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(3):164-168.
- [3] 中华医学会传染病分会和寄生虫学分会, 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.
- [4] Zhang Z, Wang G, Kang K, et al. The Diagnostic Accuracy and

Clinical Utility of Three Noninvasive Models for Predicting Liver Fibrosis in Patients with HBV Infection[J]. PLoS One, 2016,11(4): e0152757.

- [5] Pathik Parikh, John D. Ryan, Emmanuel A. Tsochatzis. Fibrosis assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection[J]. Ann Transl Med, 2017, 5(3): 40.
- [6] Jung Hwan Yu, Jung Il Lee. Current role of transient elastography in the management of chronic hepatitis B patients[J]. Ultrasonography, 2017, 36(2): 86-94.
- [7] 毛果, 蔡光先, 陈斌. 1868 例慢性乙型肝炎患者中医证候分布特征及与血清病毒学指标的相关性分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34(4):24-28.
- [8] 朱开平, 李建鸿, 胡洪涛, 等. 慢性乙型肝炎湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝纤维化 FibroScan 测定与肝组织病理学诊断的比较[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(19):2768-2773.
- [9] 朱肖鸿, 陈丹丹, 宋诗雅, 等. 轻型慢性乙型肝炎肝组织病理与中医证型相关性分析[J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 41(7):508-511.
- [10] Li Y, Huang YS, Wang ZZ, et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016,43(4):458-469.
- [11] Xu X, Su Y, Song R, et al. Performance of transient elastography assessing fibrosis of single hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis of a diagnostic test[J]. HepatolInt, 2015,9(4):558-566.
- [12] Zeng X, Xu C, He D, et al. Influence of Hepatic Inflammation on FibroScan Findings in Diagnosing Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B [J]. Ultrasound Med Biol, 2015,41(6):1538-1544.
- [13] Huang R, Jiang N, Yang R, et al. Fibroscan improves the diagnosis sensitivity of liver Fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Exp Ther Med, 2016,11(5):1673-1677.
- [14] Chang-Feng Dong, Jia Xiao, Ling-Bo, et al. Combined acoustic radiation force impulse, aminotransferase to platelet ratio index and Forns index assessment for hepatic fibrosis grading in hepatitis B[J]. World J Hepatol, 2016, 8(14): 616-624.
- [15] 代倩, 李晶晶, 马双双, 等. 瞬时弹性成像联合 APRI 和 FIB-4 指数模型无创诊断慢性 HBV 感染者肝纤维化的临床价值[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(3):430-434.

(本文编辑 马薇)