

· 临床研究 ·

肝炎后肝硬化代偿期不同证型肝纤维化指标的研究

蒲永莉^{1,2}, 王丹¹, 李勇华¹, 谢家鑫¹, 王净净²

(1. 重庆三峡医药高等专科学校, 重庆万州 404120; 2. 湖南中医药大学, 长沙 410007)

摘要:目的 观察肝炎后肝硬化代偿期中证型与血清肝纤维化指标的关系。方法 选择经确诊的 6 种证型组的肝炎后肝硬化代偿期患者 179 例, 检测血清肝纤维化指标, 分析各种证型与肝纤维化指标的关系。结果 各种证型肝纤维化指标均增高, 与正常对照组比较差异有统计学意义, 其中 HA、LN 及 IV-C 3 项指标均为肝气郁积型最低, 肝纤维化 4 项指标均为血瘀型最高, 指标增高在证型中颇有规律(肝气郁积型小于脾虚湿盛型小于湿热内蕴型小于肝肾阴虚型小于脾肾阳虚型小于血瘀型), 且证型彼此间大多差异明显。结论 肝炎后肝硬化代偿期各证型的肝纤维化指标随虚实转化而有规律变化; 肝气郁积型可能是肝硬化处于最初始阶段的主要证型, 疏肝解郁可能是防止慢性肝炎向肝硬化转变的重要治法; 血瘀型可能是处在肝硬化代偿期与失代偿期过渡交界阶段的主要证型, 活血化瘀可能是防止肝硬化代偿期向失代偿期转化的重要治法。

关键词:肝硬化; 肝纤维化指标; 证型

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.20.011

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)20-2005-03

The research of posthepatic cirrhosis of different syndromes of liver fibrosis

Pu Yongli^{1,2}, Wang Dan¹, Li Yonghua¹, Xie Jiaxin¹, Wang Jingjing²

(1. Chongqing Three Gorges Medical College, Wanzhou, Chongqing 404120, China; 2. Hunan Traditional Chinese Medicine University, Changsha 410007, China)

Abstract: Objective To observe the relationship between posthepatic cirrhosis of different syndromes of liver fibrosis and Likelihood ratio and ROC curve in evaluation of sera marker for liver fibrosis. **Methods** 179 patients with liver cirrhosis were selected, the serum liver fibrosis index was examined, and the relationship between each kin of card and the index was analysed. **Results** Every kind of card liver fibrosis index increased, and had the significance difference with the normal control group comparison. **Conclusion** After the hepatitis, liver cirrhosis commutation time various cards' liver fibrosis index changed along with the actual situation transforms, but in a disorderly way changes; The vital energy of the liver is pent-up possibly is liver cirrhosis is at the most preliminary stage the main card, the sparse liver solution strongly fragrant possibly is prevents the chronic hepatitis to transform to liver cirrhosis governs the law importantly; The blood stasis possibly is occupies liver cirrhosis commutation time with to lose the commutation time transition border stage the main card, blood circulation removing extravasted blood possibly is prevents liver cirrhosis commutation time to lose the commutation time to transform governs the law importantly.

Key words: liver cirrhosis; liver fibrosis target; syndrome

2009 年 9 月至 2010 年 10 月对 179 例 6 种证型肝炎后肝硬化代偿期患者同步进行了物透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原肽(PⅢP)及 IV 型胶原(IV-C)等反映肝纤维化指标的检测, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 179 例均源自重庆三峡医药高等专科学校附属医院住院和门诊的肝炎后肝硬化(代偿期)患者, 其中男 106 例, 女 73 例; 年龄 22~69 岁, 平均 47.5 岁, 乙肝后肝硬化(代偿期)163 例, 丙肝后肝硬化(代偿期)16 例。健康对照组 30 例全部来源于重庆三峡医药高等专科学校附属医院同期健康体检者。

1.2 诊断标准 西医诊断标准: 参照 2000 年 9 月西安中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会联合修订的病毒性肝炎诊断标准^[1]。中医辨证标准: 中医辨证分为 6 种证型, 分型标准参照 1993 年 11 月中国中西医结合学会消化专业委员会第 5 届学术交流会制定的中医辨证标准试行方案^[2], 其中肝气郁积型 49 例、脾虚湿盛型 26 例、湿热内蕴型 33 例、肝肾阴虚型 26 例、脾肾阳虚型 24 例、血瘀型 21 例。

将各组临床资料进行比较, 性别经 χ^2 检验, 年龄经方差分析, 肝炎后肝硬化病毒分型经确切概率法, 各组之间性别构成、年龄构成、病毒分型比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.3 方法 HA、LN、PⅢP 及 IV-C 均采用放射免疫法测定, 检测试剂盒均采用统一标准(试剂盒购自上海海军医学研究所生物技术中心), 检测人员均经统一培训, 按说明书严格进行操作。检测地点统一为重庆三峡医药高等专科学校附属医院检验科。

1.4 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件对肝炎后肝硬化代偿期 6 种证型组与正常对照组及各组间的各纤维化指标的均值进行方差分析比较, 并对每种证型与 4 项肝纤维化指标的相关性进行 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 6 种证型组与正常对照组 HA、LN、PⅢP 及 IV-C 比较 观察组 6 种证型组肝纤维化 4 项指标均较正常对照组升高, 且各型的各指标与正常对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 各组间肝纤维化指标 HA、LN、PⅢP 及 IV-C 比较($\mu\text{g/L}$)

证型	n	HA	LN	PⅢP	IV-C
正常对照组	30	44.52±13.53	89.35±14.45	80.58±16.32	51.72±12.39
肝气郁积型	49	238.18±100.07*	119.52±21.70*	137.00±47.78*	93.07±16.67*
脾虚湿盛型	26	310.71±102.52* Δ	137.36±29.50* Δ	127.23±39.04*	103.29±19.24*
湿热内蕴型	33	326.15±114.20* Δ	157.60±26.07* Δ #	224.95±83.67* Δ #	157.88±30.05* Δ #
肝肾阴虚型	26	361.41±120.25* Δ	166.01±24.60* Δ #	174.30±68.59* Δ # \blacktriangledown	182.97±36.53* Δ # \blacktriangledown
脾肾阳虚型	24	460.63±135.07* Δ # \blacktriangledown *	186.12±26.50* Δ # \blacktriangledown *	161.85±56.13* \blacktriangledown *	197.87±39.43* Δ # \blacktriangledown *
血瘀型	21	496.42±125.81* Δ # \blacktriangledown *	269.79±27.65* Δ # \blacktriangledown *	312.19±96.36* Δ # \blacktriangledown *	241.55±50.11* Δ # \blacktriangledown **

*: $P < 0.01$, 与正常对照组比较; Δ : $P < 0.05$, 与肝气郁积型比较; #: $P < 0.05$, 与脾虚湿盛型比较; \blacktriangledown : $P < 0.01$, 与湿热内蕴型比较; *: $P < 0.05$, 与肝肾阴虚型比较; \blacktriangledown : $P < 0.05$, 与脾肾阳虚型比较。

2.2 6 种证型组间 HA、LN、PⅢP 及 IV-C 比较 HA、LN 及 IV-C 值均以肝气郁积型为最低, PⅢP 值以脾虚湿盛型最低。4 项指标在各证型中均以血瘀型为最高。HA 值水平在各证型中高低次序为肝气郁积型小于脾虚湿盛型小于湿热内蕴型小于肝肾阴虚型小于脾肾阳虚型小于血瘀型, 其中脾虚湿盛型、湿热内蕴型、肝肾阴虚型之间两两比较, 脾肾阳虚型与血瘀型比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 其余各证型之间两两比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。LN 值水平在各证型中高低次序为肝气郁积型小于脾虚湿盛型小于湿热内蕴型小于肝肾阴虚型小于脾肾阳虚型小于血瘀型, 其中湿热内蕴型、肝肾阴虚型之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 其余各证型之间两两比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。PⅢP 值水平在各证型中高低次序为脾虚湿盛型小于肝气郁积型小于脾肾阳虚型小于肝肾阴虚型小于湿热内蕴型小于血瘀型, 其中脾虚湿盛型与肝气郁积型比较、肝气郁积型与脾肾阳虚型比较、脾肾阳虚型与肝肾阴虚型比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 其余各证型之间两两比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。IV-C 值水平在各证型中高低次序为肝气郁积型小于脾虚湿盛型小于湿热内蕴型小于肝肾阴虚型小于脾肾阳虚型小于血瘀型, 其中肝气郁积型与脾虚湿盛型比较、肝肾阴虚型与脾肾阳虚型比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 其余各证型之间两两比较差异有统计学意义, $P < 0.05$ (见表 1)。

2.3 各证型组与各肝纤指标的相关性比较 结果显示观察组每种证型与 4 项肝纤维化指标无相关性($P > 0.05$)。若不分证型, 通过 Logistic 回归分析得出 Logistic 回归方程式 $y = -170.887 + 2.051\text{HA}$, 显示 HA 的危险度系数为 7.779, 与其他 3 项指标比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 与肝炎后肝硬化(代偿期)的关系最为密切。

3 讨论

从研究的 179 例肝炎后肝硬化代偿期患者的中医证型来看, 其证型分布以肝气郁积为主, 与国内部分学者研究的证型分布结果基本一致^[3-5]。肝硬化代偿期即肝硬化早期, 患者肝功能绝大多数对应 Child A 级^[6], 此时患者处于肝纤维化初级阶段, 患者正气受损较轻, 脾胃功能轻度失调, 脏腑气血轻度受损, 肝胃不和、肝脾不调, 故证型多以肝气郁积为主。

肝纤维化是各种慢性肝病演变为肝硬化的共同病理过程, 研究证实早期肝硬化(即肝硬化代偿期)是可逆的, 由于肝活检取样的误差性和创伤性, 故早期检测肝纤指标对于慢性肝病的治疗和预后判断具有重要意义^[7]。

本研究结果显示, 肝炎后肝硬化代偿期患者不同证型血清 HA、LN、PⅢP 及 IV-C 值均较正常对照组增高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 与以往文献报道一致^[8-10]。但中医证型不同, 肝纤维化指标升高幅度不一, 且随病理发展及证型的变化, 各指标值呈相应变化, 说明中医证型不同, 肝纤维化进程不一。

HA 是肝细胞外间质中的蛋白多糖, 主要由肝内间质细胞合成, 内皮细胞参与降解。肝纤维化时 HA 合成增加, 降解减少, 血清水平升高。LN 是细胞外基质糖蛋白成分, 是细胞外骨架的支撑结构, 并对细胞外基质其他成分有黏附作用。血清 LN 值可反映肝窦的毛细血管化和汇管区纤维化的范围。IV-C 主要存在于 Disse 腔及汇管小血管周围, 是基底膜的主要成分, 肝纤维化时 IV-C 沉积增加, 是反映肝基底膜胶原变化的可靠指标。本研究结果显示, HA、LN 及 IV-C 3 个指标值基本上是肝气郁积型小于脾虚湿盛型小于湿热内蕴型小于肝肾阴虚型小于脾肾阳虚型小于血瘀型, 提示肝气郁积型可能是肝硬化最初阶段的主要证型, 气郁可能是肝纤维化的关键启动病理因素。随着病情发展, 证型向脾虚湿盛型、湿热内蕴型、肝肾阴虚型、脾肾阳虚型与血瘀型转化, 此时肝纤维化程度逐渐加重, 血瘀型肝纤维化程度最重^[11-13], 病情逐渐向失代偿期(中晚期)进展。随着病程进展, 由实转虚, 肝纤维化指标增高, 久病成瘀, 患者出现面黑等表现, 指标最高, 与临床相符, 据此可认为肝纤维化指标的增高可提示证型虚实的转化。由实转虚是由于机体正气由强转弱, 提示肝纤维化指标的变化能表现人体正气强弱(总的来看, 实证的指标低, 虚证的指标高, 晚期瘀血严重者最高)。证型间指标的差异, 提示有微观辨证的意义。可以认为, 肝纤维化进程随证型而异, 不同证型在某种程度上, 亦可反映肝纤维化的轻重程度^[14]。联合检测肝纤维化指标可能有助于肝炎后肝硬化代偿期中医辨证分型的判断。虽然本研究尚未证实每种证型与 4 项肝纤维化指标相关度的差异性, 但至少证实了 HA 与肝硬化代偿期的相关性与其他 3 项指标比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此, HA 可作为早期判断肝硬化的灵敏指标, 此结果与文献报道结果大致是一致的^[7, 15-16]。HA 的危险度系数为 7.779, 提示 HA 对肝硬化有一定的辨病意义。

肝气郁积型、脾虚湿盛型与湿热内蕴型以实为主, 肝肾阴虚型与脾肾阳虚型以虚为主, 血瘀型属实, 随着证型的虚实变化, 肝纤维化指标呈递进关系, 提示证型之间的变化与病情发展有明显关系, 即代偿期初期多为实, 代偿期后期阶段多为虚, 代偿期晚期阶段为血瘀。血瘀型是代偿期终点的主要证型, 提

示瘀血是代偿期向失代偿期转变的关键病理因素。

由上可知,肝气郁积型可能是肝硬化处于最初始阶段的主要证型,气郁是肝硬化的启动因素,提示疏肝解郁可能是防止慢性肝炎向肝硬化转变的重要治法。血瘀型可能是处在肝硬化代偿期与失代偿期过渡交界阶段的主要证型,是疾病中晚期的重要转折阶段,瘀血是代偿期向失代偿期转变的关键病理因素,提示活血化瘀可能是防止肝硬化代偿期向失代偿期转化的重要治法。

参考文献:

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [2] 张育轩, 危北海. 肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准(试行方案)[J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(4): 237-238.
- [3] 芮玩珠. 肝硬化中医证型与胃镜下表现的相关性研究[D]. 广州中医药大学硕士论文, 2009.
- [4] 王超. 不同时期肝硬化形态学改变与中医证候分布的关系[D]. 广州中医药大学硕士论文, 2009.
- [5] 袁虹, 曹廷智, 刘红, 等. 302 例乙型肝炎肝硬化患者中医证候学探讨[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(6): 346-348.
- [6] 陈建国. 肝炎后肝硬化的中医证型分析及 child-pugh 分级探讨[D]. 南京中医药大学硕士论文, 2005.
- [7] 刘杰, 王吉耀, 陆晔, 等. 血清纤维化指标对肝纤维化诊断

价值的研究[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(6): 475-477.

- [8] 朱方石, 金实, 汪悦, 等. 肝硬化中医证型与肝纤维化指标相关性研究[J]. 辽宁中医杂志, 2000, 27(11): 481-482.
- [9] 肖和杰, 李从荣, 罗光义, 等. 慢性乙型肝炎患者中医证型与肝组织病理、肝内 IV 型胶原免疫组化及血清肝纤维化指标的关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 2005, 15(6): 334-336.
- [10] 曹家麟. 肝炎肝硬化中医证型与肝纤维化指标及病理改变相关性分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2002, 12(4): 234-235.
- [11] 吴淑琼, 张振鄂. 肝纤维化指标与中医辨证分型的关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 2000, 10(2): 48-49.
- [12] 张威, 张世兰. 慢性乙型肝炎患者病毒复制与肝纤维化关系的研究[J]. 中国医学检验杂志, 2002, 3(1): 7-9.
- [13] 刘敏. 慢性肝炎、肝硬化中医辨证分型与血清肝纤维化 4 项指标的相关性研究[J]. 北京中医, 1999, 16(2): 28-29.
- [14] 侯宝峰, 郭娟逊, 寇小妮. 慢性乙型肝炎肝纤维化中医证型与血清学指标关系的临床研究[J]. 陕西中医, 2008, 29(9): 1108-1109.
- [15] 罗瑞虹, 杨绍基, 谢俊强, 等. 肝纤维化血清 5 项标志物的诊断意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(2): 148-150.
- [16] 王芳, 梁代英, 齐京, 等. 益气活血解毒化痰方对实验性肝纤维化大鼠的胶原合成及 TGF- β 1 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(8): 472-474.

(收稿日期: 2010-11-23 修回日期: 2011-04-11)

(上接第 2004 页)

- Arthroscopic synovectomy, removal of loose bodies and selective biceps tenodesis for synovial chondromatosis of the shoulder[J]. J Bone Joint Surg Br, 2007, 89(10): 1329-1335.
- [3] Samson L, Mazurkiewicz S, Treder M, et al. Outcome in the arthroscopic treatment of synovial chondromatosis of the knee[J]. Ortop Traumatol Rehabil, 2005, 7(4): 391-396.
 - [4] Adelani MA, Wupperman RM, Holt GE. Benign synovial disorders[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2008, 16(5): 268-275.
 - [5] Ranalletta M, Bongiovanni S, Calvo JM, et al. Arthroscopic treatment of synovial chondromatosis of the shoulder: report of three patients[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2009, 18(3): 4-8.
 - [6] Bojanic I, Bergovec M, Smoljanovic T. Combined anterior and posterior arthroscopic portals for loose body removal and synovectomy for synovial chondromatosis[J]. Foot Ankle Int, 2009, 30(11): 1120-1123.
 - [7] Zwaga T, De Schepper A. Synovial osteochondromatosis of the hip[J]. JBR-BTR, 2008, 91(3): 130-131.
 - [8] Murphey MD, Vidal JA, Fanburg-Smith JC, et al. Imaging of synovial chondromatosis with radiologic-pathologic correlation[J]. Radiographics, 2007, 27(5): 1465-1488.

- [9] Frick MA, Wenger DE, Adkins M. MR imaging of synovial disorders of the knee: an update[J]. Radiol Clin North Am, 2007, 45(6): 1017-1031.
- [10] Adams ME, Saifuddin A. Characterisation of intra-articular soft tissue tumours and tumour-like lesions[J]. Eur Radiol, 2007, 17(4): 950-958.
- [11] 杨柳. 加强关节镜技术的临床应用[J]. 重庆医学, 2006, 35(13): 1153-1156.
- [12] Hohlweg-Majert B, Metzger MC, Böhm J, et al. Advanced imaging findings and computer-assisted surgery of suspected synovial chondromatosis in the temporomandibular joint[J]. J Magn Reson Imaging, 2008, 18(5): 1251-1257.
- [13] Jesalpura JP, Chung HW, Patnaik S, et al. Arthroscopic treatment of localized synovial chondromatosis of the posterior knee joint[J]. Orthopedics, 2010, 33(1): 49-55.
- [14] Lin RC, Lue KH, Lin ZI, et al. Primary synovial chondromatosis mimicking medial meniscal tear in a young man[J]. Arthroscopy, 2006, 22(7): 803-806.
- [15] Urbach D, McGuigan FX, John M, et al. Long-term results after arthroscopic treatment of synovial chondromatosis of the shoulder[J]. Arthroscopy, 2008, 24(3): 318-323.

(收稿日期: 2010-11-30 修回日期: 2011-02-15)