

慢性乙型肝炎肝郁脾虚证证候漂变及其对证候疗效评价结果的影响

● 陈悦¹ 张满英² 毛乾国^{3▲} 吴春城³ 唐金模³ 梁惠卿³

摘要 目的:认识慢性乙型肝炎(Chronic Hepatitis B, CHB)肝郁脾虚证证候漂变现象,评估证候漂变对CHB辨证论治证候疗效现行评价体系的影响。方法:纳入169例HBeAg阳性CHB肝郁脾虚证患者,依患者意愿及其病情,56例未接受任何治疗(未治疗组),113例接受疏肝理气、健脾和胃治疗(辨证论治组),方剂用藿枳汤加减口服,观察或治疗3个月,每1周复诊。证候漂变的定义:病人出现新发证候,但尚不足以辨为别的证型。同时采用尼莫地平法和本研究中改良的尼莫地平法做证候疗效评定。改良尼莫地平法中,治疗后证候积分=原有证候治疗后积分+治疗结束时新发证候积分。全部资料采用ITT分析。借助SPSS 13.0统计软件包进行统计学分析,以两相关样本非参数经验对2种评定方法所得治疗后证候积分和证候疗效做显著性检验。结果:证候漂变发生率:未治疗组42.9%(24/56),辨证论治组25.7%(29/113)($\chi^2=5.142, P=0.023$)。辨证论治组采用尼莫地平法和改良尼莫地平法证候疗效评定结果分别为:临床痊愈10%和10%、显效6.2%和3.5%、有效42.5%和37.2%,无效42.5%和50.4%(Std. MH Statistic = -3.207, $P=0.001$),总有效率分别为57.5%和49.6%($Z=-3.000, P=0.003$)。结论:CHB肝郁脾虚证常见证候漂变现象,证候漂变导致辨证论治时证候疗效评定结果发生正偏倚。

关键词 慢性乙型肝炎 肝郁脾虚证 证候漂变 证候疗效 偏倚

恒动观念、整体观念和辨证论治是中医学核心思想体系和理论体系。“恒动观念”认为疾病的过程是不断发展变化的,疾病由于病变阶段、个人体质、外部环境等不同而表现为不同的证。证候在病邪性质的变化、外界环境的变化及不同的体质等因素作用下,随着时间的推移,在方式、程度、速度等方面都会发生无穷多样的变化。中医学有“传变”、“转化”等术语解释证候变化,但这种“变化”强调的

是“变化”的结果,却没有确切的术语用于描述证候变化这个“过程”。本研究提出“证候漂变”这一术语,旨在用于描述证候变化的过程,丰富证候“变化”的动态性内涵,并评估证候漂变对辨证论治时现行证候疗效评价结果的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 169例HBeAg阳性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)肝郁脾虚证患者,为厦门市中医院肝病中心2010年3月至2012年2月期间的门诊和住院患者。

1.2 诊断标准

1.2.1 CHB 西医诊断标准 参照2010年中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会联合制

▲通讯作者 毛乾国,男,主任医师,教授,医学博士。主要研究方向:中西医诊治病毒性肝炎。E-mail:maoqg@winmail.cn。

●作者单位 1. 福建中医药大学2009级研究生(350108);2. 福建中医药大学2010级研究生(350108);3. 福建省厦门市中医院肝病中心(361009)

订的《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[1],即兼备如下5项:(1)血清 HBsAg 阳性持续时间 >6 个月;(2)血清 HBeAg 阳性;(3)血清乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA 阳性:近3个月内至少2次 $\geq 4.3 \log \text{ IU/mL}$;(4)血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)持续或反复升高;(5)肝穿刺组织学检查结果符合 CHB。

1.2.2 肝郁脾虚证辨证标准 参照1991年中国中医药学会内科肝病专业委员会制定的病毒性肝炎中医辨证标准(试行)^[2]。

1.3 纳入标准 兼备以下3条:(1)符合 CHB 西医诊断标准;(2)符合肝郁脾虚证辨证标准;(3)愿意加入本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 具有以下任何1项者:(1)合并其它肝炎病毒感染;(2)合并其它原因肝脏损害(如酒精性、脂肪性、药物性、自身免疫性等);(3)失代偿期肝硬化;(4)肝癌;(5)合并心脏、肺脏、肾脏、神经系统器质性疾病;(6)具有明确症状的其它疾病;(7)证候相兼,证候错杂;(8)入组前1个月内接受任何药物治疗者。

1.5 退出研究标准 具有以下任何1项者:(1)病人要求退出或自行退出;(2)因病情变化需要接受本设计方案之外的治疗;(3)在观察或治疗过程中出现具有显著症状的其它疾病。

1.6 分组 根据病人病情及其意愿,分为未治疗组和辨证论治组。

1.6.1 辨证论治组 拒绝抗病毒治疗但愿意接受肝穿刺组织学检查、并希望接受中药辨证论治者,在签署《知情同意书》后进入该组。本组于全部病例完成研究后,根据有无证候漂变分为2个亚组,即无证候漂变组和有证候漂变组。

1.6.2 未治疗组 中华医学会《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[1]所建议的 HBeAg 阳性 CHB 抗病毒治疗一般适应证为:(1) HBVDNA $\geq 10^5$ 拷贝/mL(相当于 $4.3 \log \text{ IU/mL}$);(2) ALT $\geq 2 \times$ 正常值上限(upper limit of normal, ULN);(3)若 ALT $< 2 \times$ ULN,但肝组织学显示 Knodell HAI ≥ 4 ,或炎症坏死分级 $\geq G2$,或纤维化分期 $\geq S2$ 。同时,该指南明确指出,治疗前 ALT 水平较高者抗病毒疗效较好,因此,ALT $< 2 \times$ ULN、等待 ALT 升高且拒绝接受中药辨证论治、愿意参加本研究的患者,在签署《知情同意书》后进入未治疗组。

1.7 治疗 未治疗组不接受任何治疗,辨证论治组

接受中医辨证论治。采用国家中医药管理局中医肝病重点专科协作组编辑的《中医肝病诊疗常规》^[3]所提出的方案,对辨证论治组给予疏肝理气、健脾和胃治疗,方剂用藿枳汤(佛藿香 5g,绵茵陈 12g,车前子 10g,白茯苓 10g,炒白术 10g,牡丹皮 6g,金石斛 12g,焦栀子 6g,生白芍 10g,绿枳实 5g,粉甘草 3g),辨证加减:若饥时脘痛,痛时全身无力,得食得暖方缓,可加黄精 10g,砂仁 5g,木香 4g,以理气和胃;若咽中如物梗阻,吞之不下,吐之不出,可加半夏、厚朴各 10g,紫苏 5g,以理气宽中、散结化痰。煎服法:头煎水 400mL 煎至 200mL,二煎水 300mL 煎至 150mL,两煎混合,分早晚2次饭后温服,日1剂。鉴于国家中医药管理局编辑出版的《中药新药临床研究指导原则》所建议的疗程为辨证论治疗程不少于3个月^[4],故辨证论治组的疗程为3个月。

1.8 检测指标及方法 (1)血清 ALT 水平:于入组前1周内或入组后2日内以全自动生化分析仪测定检测。(2)血清 HBV DNA 定量:于入组前1周内或入组后2日内以荧光定量 PCR 法测定,测定下限为 $2.4 \log \text{ IU/mL}$ 。(3)血清 HBV 标志物检测:于入组前1周内或入组后2日内时间分辨法检测。(4)肝穿刺活检:于入组前后2周内进行。肝组织石蜡包埋,连续切片,分别行伊红和浸银染色,明确诊断,并参照2000年我国《病毒性肝炎防治方案》^[5]对肝组织炎症活动度分级(Grading, G, G0 ~ G4)和纤维化程度分期(Staging, S, S0 ~ S4)。

1.9 证候漂变的定义及其判定方法 病人入组后每周复诊,辨证论治组病人并在治疗结束时复诊,2名研究者在对其上次就诊时证候及其严重程度不知情的情况下,独立通过望、闻、问、切中医四诊评估其本次复诊时的证候种类,患者结束就诊时,研究者核对本次与上次就诊时的证候种类,病人若出现新发证候,且新发证候不足以构成新的证型,即判定为证候漂变。若2名研究者辨证意见不一致,则由事先指定的另外1名研究者现场介入讨论后确定辨证结果。对退出和终止研究者,采用末次观测值结转(last observation carried forward),以其最后一次就诊时的证候漂变评定结果为最终证候漂变判定结果。

1.10 证候积分 记录病人基线证候,并按照国家中医药管理局编辑出版的《中药新药临床研究指导原则》中关于中药新药治疗病毒性肝炎的临床研究原则所提出的病毒性肝炎常见症状分级量化标准^[6],对患者基线、每次复诊时和研究结束时的证候

严重程度赋予相应积分,轻度积分1、中度积分2、重度积分3,患者全部证候积分之和为其证候积分。对退出和终止研究者,采用末次观测值结转。

1.11 证候疗效评定

1.11.1 证候积分减少幅度计算公式 (1)《中药新药临床研究指导原则》关于病毒性肝炎证候疗效判定标准中的尼莫地平法^[7]: $[(治疗前积分 - 治疗后积分) \div 治疗前积分] \times 100\%$ 。(2)本研究中的改良尼莫地平法: $[(治疗前积分 - 治疗后积分 - 治疗结束时新发证候积分) \div 治疗前积分] \times 100\%$ 。分别用尼莫地平法和改良尼莫地平法计算证候积分减少幅度。

1.11.2 证候疗效评定标准 按照文献^[7]的标准做证候疗效评定:(1)临床痊愈:症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;(2)显效:症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;(3)有效:症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;(4)无效:症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足30%。总有效率=临床痊愈率+显效率+有效率。分别用尼莫地平法和改良尼莫地平法计算得到的证候积分减少幅度做证候疗效评定。

1.12 统计学分析 借助于 SPSS for Windows (Rel. 13.0. 2004. Chicago: SPSS Inc)完成。所有结果均按组别进行描述。肝组织 G、S、证候积分和证候疗效视为有序分类变量。连续型变量组间比较时,若在任一组中的分布不符合正态分布,则描述其观察值的频数、中位数和范围,否则描述观察值的频数、均值和标准差;对分类变量描述每个类别的频数和百分比。对连续型变量和有序分类变量的组间比较选择 Mann - Whitney U 检验,对有序分类变量的组内前后比较采用边缘齐性检验(Marginal Homogeneity test),对分类资料的组间比较选择 Pearson χ^2 检验。全部显著性和 P 值均为双侧检验。全部资料采用意向治疗(intention - to - treat, ITT)分析,即只要接受至少 1 次观察或治疗,其结果即纳入统计学分析。

2 结果

2.1 基线资料 辨证论治组和未治疗组基线资料见表 1,辨证论治组疗程中发生证候漂变者和未发生证候漂变者基线资料见表 2。

表 1 患者基线资料

	辨证论治组 (n = 113)	未治疗组 (n = 56)	统计量	P
男性[n(%)]	77(68.1)	33(58.9)	$\chi^2 = 1.399$	0.237
年龄[岁,中位数(范围)]	28(12 - 57)	29(19 - 47)	Z = -0.648	0.517
ALT(IU/mL)	178(24 - 927)	78(20 - 173)	Z = -7.355	0.000
AST(IU/mL)	92(18 - 485)	48(18 - 112)	Z = -6.355	0.000
HBVDNA(logIU/mL)	7.25(5.12 - 8.68)	7.27(5.38 - 8.33)	Z = -0.094	0.925
肝组织炎症分级[n(%)]			$\chi^2 = 5.363$	0.147
G1	9(8.0)	3(5.4)		
G2	70(61.9)	43(76.8)		
G3	28(24.8)	10(17.9)		
G4	6(5.3)	0		
肝组织纤维化分期(S)			$\chi^2 = 1.505$	0.826
S1	81(71.7)	44(78.6)		
S2	18(15.9)	7(12.5)		
S3	11(9.7)	4(7.1)		
S4	3(2.7)	1(1.8)		
证候积分[中位数(范围)]	3(2 - 10)	2(2 - 5)	Z = -3.582	0.000

表2 辨证论治组疗程中发生证候漂变者和未发生证候漂变者基线资料

	发生证候漂变 (n=29)	未发生证候漂变 (n=84)	统计量	P
男性[n(%)]	20(69.0)	57(67.9)	$\chi^2=0.012$	0.912
年龄[岁,中位数(范围)]	29(21-44)	28(12-57)	Z = -0.734	0.463
ALT(IU/mL)	191(71-617)	161(24-927)	Z = -0.661	0.509
AST(IU/mL)	98(40-439)	91(18-485)	Z = -0.648	0.517
HBVDNA(logIU/mL)	7.28(5.27-8.28)	7.25(5.12-8.68)	Z = -1.433	0.152
肝组织炎症分级[n(%)]			$\chi^2=1.437$	0.697
G1	3(10.3)	6(7.1)		
G2	16(55.2)	54(64.3)		
G3	9(31.0)	19(22.6)		
G4	1(3.4)	5(6.0)		
肝组织纤维化分期(S)			$\chi^2=4.656$	0.324
S1	1(3.4)	0		
S2	19(65.5)	61(72.6)		
S3	6(20.7)	12(14.3)		
S4	0	8(9.5)		
证候积分[中位数(范围)]	3(2-6)	3(2-10)	Z = -0.556	0.578

2.2 研究期间 辨证论治组疗程中位数 120(77-124)日,未治疗组观察时间中位数 121(87-124)日(Z = -1.502, P = 0.133)。

2.3 证候漂变发生率 研究期间,辨证论治组 29 人(25.7%)、未治疗组 24 人(42.9%)发生漂变($\chi^2 = 5.142, P = 0.023$);研究结束时,辨证论治组 21 人(18.6%)、未治疗组 19 人(33.9%)仍然存在新发证候($\chi^2 = 4.880, P = 0.027$)。

2.4 证型转化 2 组各有 2 人在研究期间转化为湿热中阻证或肝郁脾虚证与湿热中阻证证候相兼。

2.5 证候漂变对证候疗效的影响 见表3、表4。

表3 现行尼莫地平法对证候疗效评定结果的影响[n(%)]

	尼莫地平法 a	改良尼莫地平法 b
临床治愈	10(8.8)	10(8.8)
显效	7(6.2)	4(3.5)
有效	48(42.5)	42(37.2)
无效	48(42.9)	57(50.4)
总有效率 c	65(57.5)	56(49.6)

注:a与b相比,Std. MH Statistic = -3.207, P = 0.001。
c: Z = -3.000, P = 0.003。

表4 证候漂变对治疗结束时证候疗效评定结果的影响[n(%)]

	未发生证候漂变组 a (n=92)	发生证候漂变组(n=21)	
		尼莫地平法 b	改良尼莫地平法 c
临床治愈	10(10.9)	0	0
显效	4(4.3)	3(14.3)	0
有效	39(42.4)	9(42.9)	3(14.3)
无效	39(42.4)	9(42.9)	18(85.7)
总有效率	53(57.6)	12(57.1)	3(14.3)

注:a与b相比, $\chi^2 = 5.010, P = 0.171$;a与c相比, $\chi^2 = 12.837, P = 0.000$;b与c相比,Std. MH Statistic = -3.207, P = 0.001。总有效率 a 与 b 相比, $\chi^2 = 0.002, P = 0.969$;a 与 c 相比, $\chi^2 = 13.191, P = 0.001$;b 与 c 相比,Z = -3.207, P = 0.001。

3 讨论

恒动观念是中医学理论体系的核心思想之一。中医学恒动观念认为,从病因作用于机体到疾病的发生、发展、转归,整个疾病的全过程始终处于不停的动态变化之中,疾病的病理变化多表现为一定的阶段性^[8]。每一种疾病都有其发生发展的变化过程,证候则因其不同病机随时间而发生无穷无尽的变化。王永炎院士将证候动态变化概括为“动态时空”特征,

“时”指时间的连续、节奏、周期和进程，“空”指存在于空间范围的各种因素、现象、实体和关系，“动态”则指“时”和“空”的变动、演化、迁移和发展^[9]。中医学有“传变”、“转化”等术语解释证候变化，但这种“变化”强调的是“变化”的结果，却没有确切的术语用于描述证候变化这个“过程”。

本研究中，借用“遗传漂变”概念提出“证候漂变”术语，强调描述证候变化的过程，丰富证候“变化”的动态性内涵。所谓遗传漂变(genetics drift)，是指由于群体样本容量的有限性和基因在世代传递中的随机抽样作用造成的基因频率的随机波动^[10]，小群体中这种世代间的基因频率的随机变化最终导致一个等位基因的固定或丢失。证候漂变不同于中医学的传变或转化。漂变缺乏明确方向性，而传变是指疾病在机体脏腑经络组织中的转移和变化，转化是指证候转化为对立的另一种证候，两者都具有明确的方向性。漂变与传变、转化的关系就如量变与质变。证候漂变发生后，可以随疾病缓解或治疗后而消失，也可能随着疾病本身的演变进一步发展，从而导致原有证候的质变形成新的证型。

国家中医药管理局颁布的《中药新药临床研究指导原则》^[4,6,7]提出在观察中医证候是应注意证候动态转化。然而，在评价证候疗效时(评价其加重、减轻程度、以及消失情况)，针对的仍然只是病人进入研究

时已有的证候，并未顾及是否出现了新证候。本研究结果提示，证候漂变现象不仅对丰富中医学的恒动观念具有理论意义，而且对于改进现行证候疗效评价体系具有实践意义。本研究样本不够大，观察时间不够长，有必要增加样本量，系统观察证候漂变的发生、发展、转归及其对证候疗效评定结果的影响。

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(2010年版)[J]. 中国预防医学杂志, 2011, 12(1): 1-15.
- [2] 中国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[J]. 中医杂志, 1992, 33(5): 39-40.
- [3] 国家中医药管理局中医肝病重点专科协作组. 中医肝病诊疗常规[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2005: 330.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 150-151.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 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.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 148.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 150-151.
- [8] 李家邦. 中医学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 7.
- [9] 郭蕾, 王永炎, 张志斌. 关于证候概念的诠释[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(2): 5-8.
- [10] 陈竺. 医学遗传学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 129-130.

医论

阴阳交并论

阴阳交并，二者乃热病表里俱实者之诊法也。其表里俱实，而复相连互曰交，续自厘清曰并。阴交者，里实较盛，故已得汗，而脉尚躁盛；并阳则初似阴交，而复得汗，脉渐静，以里散表解也。阳交者，表实较盛，故脉常躁盛而不得汗；并阴则初似阳交，而一得汗散热即泄，以表解里微也。故交者皆死，并者皆生。《脉经》曰：热病已得汗而脉尚躁盛，此阴阳之极也，死；其得汗而脉静者，生也。（“得”上当有“复”字。《脉经》热病烦已而汗，脉当静。太阳病脉反躁盛者，是阴阳交，死；复得汗，脉静者，生。又曰：热病已得汗，脉尚躁盛，大热，汗之虽不汗出，若衄，是谓并阳，故活。皆言复汗也。）此合阴交与并阳言之。又曰：热病脉常（各本“常”作“尚”涉上而误）躁盛，而不得汗者，此阳脉之极也，死；脉躁盛，得汗出者，生也。此合阳交与并阴言之。阴极阳极，即里实盛表实盛之谓。大抵表里俱实之症，不交则并，不并则交，死生之关，捷于反掌。《史记·仓公传》脉法曰：热病阴阳交者死。切之不交，并阴。并阴者，脉顺清而愈。其热虽未尽，犹活也。绎仓公“不交”“并阴”四字，则知其转易间难逆料矣。诊交之法，又有进退，诸证在《脉经》中。此皆诊决死生之要，切宜究之。（复得汗以证言，非以治言，故有下之而始得汗者。）《素问》所言，实止是阴交，于阳交无涉。统称阴阳交者，犹男子阴易、女之阳易，统称阴阳易也。

（摘自清·莫枚士《研经言》）