

· 论著 ·

非酒精性脂肪肝同病异证与肝活检病理学的相关性研究

林立¹, 梁惠卿¹, 陈少东², 陈国良¹, 吴耀南¹, 蔡洋³, 罗晨³, 罗丹³, 蔡珊珊³, 孙华胜³, 毛乾国¹¹厦门市中医院肝病中心, 厦门 361009; ²厦门大学医学院, 厦门 361102;³福建中医药大学中医系, 福州 351012)

摘要: 目的: 观察非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 患者不同中医证型与临床指标、肝活检病理学的关系。方法: 选择312例NAFLD患者进行辨证分型, 均进行肝组织活检, 常规判定NAFLD活动度积分 (NAS) 和肝纤维化分期。结果: NAFLD患者的中医证型频数分布为痰湿内阻证>肝郁脾虚证>湿热蕴结证>肝郁气滞证>痰瘀互结证。NAFLD患者性别、年龄、病程、血生化、体质量指数、肝硬度值、NAS积分等指标在不同中医证型的分布差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。结论: NAFLD患者痰湿内阻证、痰瘀互结证、湿热蕴结证三型NAS积分较高, 故NAFLD的治疗应着重于健脾化痰、清热利湿、活血化痰。

关键词: 非酒精性脂肪肝; 同病异证; 肝活检病理学; 证型

基金资助: 国家自然科学基金项目 (No.81503529, No.81673660, No.81873242), 福建省科技计划引导性项目 (No.2015D007, No.2016D012), 厦门市科技计划项目 (No.3502Z20174028), 厦门市重要重大疾病联合攻关项目 (No.3502Z20179047), 福建省卫生计生医学创新科研人才培养项目 (No.2018-CXB-28), 福建中医药大学基金项目 (No.XB2016080), 陈国良名老中医传承工作室 (厦门市卫生局资助项目), 全国第六批老中医药专家学术经验继承工作 (2017年)

Correlation study of different syndromes of non-alcoholic fatty liver disease and liver biopsy pathology

LIN Li¹, LIANG Hui-qing¹, CHEN Shao-dong², CHEN Guo-liang¹, WU Yao-nan¹, CAI Yang³,
LUO Chen³, LUO Dan³, CAI Shan-shan³, SUN Hua-sheng³, MAO Qian-guo¹¹Center for Liver Disease, Xiamen Hospital of TCM, Xiamen 361009, China; ²Medical College of Xiamen University, Xiamen 361102, China; ³College of Traditional Chinese Medicine, Fujian University of Chinese Medicine, Fuzhou 351012, China)

Abstract: Objective: To observe the relationship between different TCM syndrome types and clinical indicators and liver biopsy pathology in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Methods: A total of 312 patients with NAFLD were selected for syndrome differentiation, liver biopsy was performed, and NAFLD activity score (NAS) and liver fibrosis stage were routinely determined. Results: The frequency distribution of TCM syndromes in patients with NAFLD was stagnation and blockade of phlegm-damp syndrome > liver stagnation and spleen deficiency syndrome > dampness-heat amassment pattern > liver depression and qi stagnation syndrome > syndrome of intermin-gled phlegm and blood stasis. The distribution of gender, age, course of disease, BMI, liver stiffness value, NAS integral etc. in NAFLD patients with different syndromes were statistically significant ($P<0.05$). Conclusion: The three types of NAS scores of stagnation and blockade of phlegm-damp syndrome, syndrome of intermin-gled phlegm and blood stasis and dampness-heat amassment pattern of patients with NAFLD are higher. The treatment of NAFLD should focus on invigorating spleen and resolving phlegm, clearing heat and promoting diuresis, activating blood circulation to dissipate blood stasis.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease; Different syndromes of the same disease; Liver biopsy pathology; TCM syndromes

Funding: National Natural Science Foundation of China (No.81503529, No.81673660, No.81873242), Pilot Project of Science and Technology Planning of Fujian Province (No.2015D007, No.2016D012), Projects of Xiamen Science and Technology Program (No.3502Z20174028), The Joint Research of Xiamen Important and Major Disease Project Program of Preventing and

通讯作者: 毛乾国, 福建省厦门市仙岳路1739号厦门市中医院肝病中心, 邮编: 361009, 电话: 0592-5582101

E-mail: 13850005898@163.com

Treating Serious Disease of Xiamen (No.3502Z20179047), Fujian Province Program for the Cultivation of Medicine Innovative Health Talents (No.2018-CXB-28), Fujian University of Traditional Chinese Medicine Fund (No.XB2016080), Construction Program for Inheritance Office of National Famous TCM Experts of CHEN Guo-liang (supported by Xiamen Health Bureau), The Sixth Batch of National Academic Experience in China (2017)

近年来,随着人民生活习惯与饮食结构的改变,我国非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率呈升高趋势,高达17%~33%,已成为严重危害人民身体健康的第一大慢性肝病^[1],积极防治NAFLD成为目前研究热点。笔者旨在通过分析NAFLD患者不同中医证型分布与肝活检病理特征的关系,寻找肝组织病变程度较重的中医证型,结合“治未病”思想,对肝组织炎症、纤维化程度较重的中医证型提前干预,预防患者发展为肝硬化、肝癌。

资料与方法

1. 一般资料 312例患者来源于厦门市中医院肝病中心2015年1月至2017年12月的NAFLD住院患者。

2. 病例选择

2.1 诊断标准

2.1.1 NAFLD诊断标准:参照文献[2]制订的诊断标准,即兼备如下3项:①否认饮酒史或者乙醇的折合量<140g/周(女性<70g/周);②除外药物性肝损伤、自身免疫性肝病、病毒性肝炎、全胃肠外营养、肝豆状核变性等可以导致脂肪肝的特定疾病;③肝活检病理学符合脂肪性肝病的诊断标准。

2.1.2 中医辨证标准:参照文献[2]制订的辨证标准,共包括5个中医证型:肝郁气滞证、肝郁脾虚证、痰湿内阻证、痰瘀互结证、湿热蕴结证。对符合NAFLD诊断标准的患者,由2名副主任医师进行独立中医辨证,若两者辨证结果相同则确立证型,若结果不同,则由预先设定的一位主任医师参加讨论,3位医师一起讨论后确定中医证型。

2.2 纳入标准 ①愿意参加本课题并签署《知情同意书》;②符合前述NAFLD诊断标准及中医辨证标准;③年龄在18~65岁;④入组前3个月内未接受护肝、降脂、降糖、减肥等药物治疗。

2.3 排除标准 具备下列任何一项者:①伴有病毒性肝炎或肝功能失代偿者;②饮酒、自身免疫性肝病、肝豆状核变性、甲状腺功能减退、药物及其他原因导致的脂肪肝患者;③中医症候缺如,常规四诊难以明辨其证;④合并心脑血管、肝、肺、肾、造血系统等严重原发性疾病以及精神病患者。

3. 观察指标

3.1 一般资料 询问患者的年龄、性别、病程,

有无合并高脂血症、高血压病、糖尿病等代谢相关性疾病,测身高、体质量。

3.2 血生化检查 晨起空腹从肘静脉采血5mL,经离心后采用全自动生化仪Olympus AU2700检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HLD)、尿酸(UA)、血糖(Glu)。试剂盒购买于贝克曼库尔特实验有限公司,试剂批号:Lot No.2015801647, Lot No.2016701542。

3.3 肝硬度值测定 患者左侧卧位,选择右侧腋中线第7、8肋间或8、9肋间为探测点,连续有效检测10次,取中位数为最终结果,并以弹性值(kPa)表示。采用法国ECHOSENS公司生产的肝纤扫描仪(FibroScan)检测,检测方法参照FibroScan用户手册。

3.4 肝穿刺活检 所有患者入组后2周内行肝活检。在彩色超声引导下通过弹射式组织活检枪(baibmagun biopsy instrument, 美国)方法取得肝组织。经固定、常规脱水、浸蜡包埋、切片后进行苏木精伊红(HE)常规染色、马松(Masson)染色及网状纤维染色。参照文献[2]常规进行NAFLD活动度积分(NAFLD activity score, NAS)测定和肝纤维化分期。NAS积分>4分诊断为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH),肝纤维化分期分为5期(S0~S4)。

4. 统计学方法 采用SPSS 16.0版统计软件对数据进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布用中位数(四分位间距)表示,对于计数资料,各组比较采用卡方检验,对于计量资料,各组比较采用独立Wilcoxon秩和检验;以多元Logistic回归分析肝纤维化的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. NAFLD患者中医证型分布 本研究共纳入312例患者,其中痰湿内阻证95例,占30.45%;肝郁脾虚证78例,占25.00%;湿热蕴结证63例,占20.19%;肝郁气滞证48例,占15.39%;痰瘀互结证28例,占8.97%。

2. NAFLD不同中医证型与性别、年龄、病程、血生化、体质量指数、肝硬度值、NAS积分相关性的比

较 见表1。痰湿内阻证、湿热蕴结证、痰瘀互结证在性别、ALT、AST、GGT、CHOL、TG、LDL、HDL、UA、Glu、BMI、NAS积分方面与其它二型差异有统计学意义($P<0.05$),痰瘀互结证与其它四型在年龄、病程、肝硬度值方面差异有统计学意义($P<0.05$)。

3. NAFLD不同中医证型与NASH、合并代谢综合征及其代谢组分的相关性 见表2。312例NAFLD患者中,138例诊断为NASH,42例合并高血压,45例合并糖尿病,85例合并代谢综合征,134例合并高脂血症,128例合并肥胖症。其中痰湿内阻证、痰瘀互结证、湿热蕴结证50%以上诊断为NASH,与其他二型比较,差异有统计学意义($P<0.05$);痰瘀互结证合并高血压病的比例最高,与其他4型比较,差异有统计学意义($P<0.05$);痰湿内阻证、痰瘀互结证、湿热

蕴结证合并代谢综合征、高脂血症、肥胖症、2型糖尿病的比例较高,与其他二型比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

4. NAFLD不同中医证型与肝组织纤维化程度的相关性 见表3。肝郁气滞证、肝郁脾虚证、痰湿内阻证、湿热蕴结NAFLD患者肝组织纤维化程度多为S1,痰瘀互结证NAFLD患者肝组织纤维化程度多为S2及以上,痰瘀互结证与其他四型比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

5. Logistic回归分析结果 以肝组织纤维化为应变量,中医证型、性别、年龄、病程、血生化、体质量指数、肝硬度值、NAS积分为自变量行多分类有序Logistic回归分析。结果表明中医证型、体质量指数、NAS积分为肝组织纤维化的危险因素。

表1 312例NAFLD不同证型与性别、年龄、病程及血生化等客观指标相关性的比较

| 指标 | 肝郁气滞证(48例) | 肝郁脾虚证(78例) | 痰湿内阻证(95例) | 湿热蕴结证(63例) | 痰瘀互结证(28例) |
|--|-------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 性别[男,例(%)] | 19(39.58) | 38(48.72) | 60(63.16)* | 42(66.67)* | 16(57.14)* |
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 34.92±10.28 | 35.44±10.63 | 31.83±10.22 | 33.17±10.13 | 43.56±12.58 [△] |
| 病程($\bar{x}\pm s$,年) | 3.57±1.96 | 3.27±1.39 | 3.98±1.84 | 4.05±1.95 | 5.37±2.78 [△] |
| ALT [中位数(范围),U/L] | 76.00 [44.00,109.00] | 84 [54.00,125.00] | 109.20 [77.50,154.00]* | 113.00 [81.50,160.00]* | 99.30 [69.40,143.40]* |
| AST [中位数(范围),U/L] | 38.00 [29.50,53.00] | 47.50 [36.00,55.00] | 72.50 [46.50,82.00]* | 75.40 [41.00,89.50]* | 63.50 [44.00,79.40]* |
| GGT [中位数(范围),IU/L] | 52.50 [33.00,132.00] | 50.00 [32.40,90.60] | 66.60 [42.50,92.50]* | 62.30 [36.70,102.60]* | 73.20 [56.40,123.80]* |
| CHOL($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 4.41±1.05 | 4.91±1.19 | 5.60±1.31* | 5.80±1.57* | 5.69±1.37* |
| TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 1.75±0.73 | 1.88±1.12 | 2.36±1.73* | 2.19±1.45* | 2.21±1.52* |
| LDL($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 2.87±0.89 | 2.98±0.93 | 3.58±1.07* | 3.21±1.03* | 3.23±1.05* |
| HDL($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 1.21±0.52 | 1.27±0.56 | 1.06±0.24* | 1.02±0.21* | 1.05±0.22* |
| UA($\bar{x}\pm s$,μmol/L) | 377.76±83.15 | 406.88±103.46 | 437.77±96.60* | 431.56±86.54* | 430.12±84.32* |
| Glu($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 5.92±1.15 | 5.85±1.33 | 6.15±1.61* | 6.13±1.54* | 6.28±1.88* |
| BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²) | 25.09±3.07 | 26.04±3.60 | 29.73±4.37* | 28.52±4.21* | 28.47±4.75* |
| 肝硬度($\bar{x}\pm s$,Kpa) | 7.38±2.33 | 8.13±2.59 | 8.45±2.61 | 8.27±2.75 | 9.51±3.26 [△] |
| NAS($\bar{x}\pm s$,分) | 3.77±2.11 | 3.81±2.13 | 4.77±2.71* | 4.48±2.69* | 4.42±2.23* |

注:与肝郁气滞证、肝郁脾虚证比较,* $P<0.05$;与肝郁气滞证、肝郁脾虚证、痰湿内阻证、湿热蕴结证比较,[△] $P<0.05$ 。表2同。

表2 312例NAFLD不同证型与NASH、合并代谢综合征及其代谢组分的相关性的比较 [例(%)]

| 合并病 | 肝郁气滞证(48例) | 肝郁脾虚证(78例) | 痰湿内阻证(95例) | 湿热蕴结证(63例) | 痰瘀互结证(28例) | 合计(例) |
|-------|------------|------------|------------|------------|-----------------------|-------|
| NASH | 13(27.08) | 12(15.38) | 53(55.79)* | 44(69.84)* | 16(57.14)* | 138 |
| 高血压病 | 4(8.33) | 8(10.26) | 15(15.79) | 7(11.11) | 8(28.57) [△] | 42 |
| 2型糖尿病 | 3(6.25) | 6(7.69) | 17(17.89)* | 12(19.05)* | 7(25.00)* | 45 |
| 代谢综合征 | 9(18.75) | 15(19.23) | 29(30.53)* | 18(28.57)* | 14(50.00)* | 85 |
| 高脂血症 | 9(18.75) | 28(35.90) | 47(49.47)* | 34(53.97)* | 16(57.14)* | 134 |
| 肥胖症 | 12(25.00) | 14(17.95) | 49(51.58)* | 36(57.14)* | 17(60.71)* | 128 |

表3 312例NAFLD不同中医证型与肝组织纤维化程度相关性的比较 [例(%)]

| 肝组织纤维化程度 | 肝郁气滞证 (48例) | 肝郁脾虚证 (78例) | 痰湿内阻证 (95例) | 湿热蕴结证 (63例) | 痰瘀互结证 (28例) |
|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| S1 | 47 (97.92)* | 73 (93.59)* | 85 (89.47)* | 54 (85.71)* | 5 (17.86) |
| S2 | 1 (2.08) | 4 (5.13) | 6 (6.32) | 7 (11.11) | 13 (46.43) |
| S3 | 0 (0) | 1 (1.28) | 3 (3.16) | 2 (3.17) | 7 (25.00) |
| S4 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.05) | 0 (0) | 3 (10.71) |

注:与痰瘀互结证比较,* $P < 0.05$ 。

讨论

NAFLD包括非酒精性单纯性脂肪肝、NASH以及NASH相关的肝硬化^[3]。研究表明,随访10~20年,NASH发展为肝硬化的概率为15%~25%,而NASH发生肝硬化后,每年约1%患者发展为肝癌^[4],因此,积极防治NASH,截断其向肝硬化、肝癌的纵深发展,具有重要的社会意义和经济意义^[5]。目前关于NAFLD的发病机制尚未完全阐明,西药在治疗本病上存在很大的局限性,并无特效药^[6],因此运用中医学理论知识,发挥中医药优势,寻找治疗突破点,在本病的临床治疗中尤为重要^[7]。中医证型是同一种疾病在不同个体的发病过程中体内机能变化形成的不同病理属性,即所谓“同病异型”^[8]。在NAFLD的中医防治中,探讨NAFLD肝组织学与不同中医证型之间的关系,了解肝活检病理病变程度较重的证型,及早进行干预,阻止其发展为肝硬化、肝癌具有极大的价值及创新性。

本研究表明,痰湿内阻证、湿热蕴结证、痰瘀互结证男性发病率较高,而肝郁气滞证、肝郁脾虚证多见于女性,推测其原因为男性嗜食肥甘厚腻及酒毒之品,易酿生痰湿、湿热、痰热,而女性多多愁善感、情志抑郁,故肝郁气滞证、肝郁脾虚证较多见。而痰瘀互结证患者年龄及病程均明显高于其他四型则因为痰瘀互结证多为痰湿、湿热之邪停滞于肝,迁延不愈,日久脾肾之气日虚,痰浊瘀积体内而引起脂肪肝,故痰瘀互结证患者年龄较大且病程较长。痰湿内阻证、湿热蕴结证、痰瘀互结证的ALT、AST、GGT、CHO、TG、LDL-C、UA、GLU、体质量指数明显升高,HDL-C明显降低,存在明显的肝脏炎症活动及血脂、尿酸、血糖代谢紊乱,提示痰、湿、热3种病邪易壅阻中焦,损伤脾胃,痰湿、湿热胶着流注血脉,血液循环障碍,代谢减慢,使体内血脂、血糖、尿酸升高,脂质积聚于肝则成脂肪肝,故临床上此三型合并代谢综合征、高脂血症、肥胖症、2型糖尿病的比例较高。本研究肝活检病理提示,痰湿内阻证、痰

瘀互结证、湿热蕴结证三型NAS积分较高,此三型50%以上诊断为NASH。痰瘀互结证还易合并高血压病,推测与其日久痰浊瘀积体内阻塞血管、沉积血管壁使得血管硬化、失去弹性有关。本研究还提示,痰瘀互结证NAFLD患者肝硬度值最高,肝活检示肝组织纤维化程度多为S2及以上,提示痰瘀互结证多存在明显的纤维化进展,易发展为肝硬化、肝癌,需积极进行活血化痰抗肝纤维化治疗。

结合上述结果,可以得出如下结论:痰湿内阻证、痰瘀互结证、湿热蕴结证存在明显的肝脏炎症及代谢紊乱,临床上治疗需中西医结合,一方面针对痰湿、痰瘀、湿热等因素使用中药辨证论治祛除病邪,另一方面应针对代谢紊乱酌情进行降脂、降糖、降压等处理;痰瘀互结证多存在明显肝纤维化,易进展为肝硬化、肝癌等不良事件,对于此型患者,一方面应积极使用健脾化痰、活血祛瘀中药进行治疗,另一方面应严密监测肝硬度值、腹部彩超及CT、AFP等情况,谨防发展为肝硬化、肝癌。

参 考 文 献

- [1] 杨蕊旭,范建高.非酒精性脂肪性肝病的流行现状.临床内科杂志,2015,32(5):293-296
- [2] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见.中国中西医结合杂志,2011,31(2):155-158
- [3] Wong R J, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*, 2015, 148(3):547-555
- [4] Cholanteril G, Patel R, Khurana S, et al. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Current knowledge and implications for management. *World J Hepatol*, 2017, 9(11):533-543
- [5] Wang F S, Fan J G, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: The major impact of China. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099-2108
- [6] Papamiliadous E S, Roberts S K, Nicoll A J, et al. A randomised controlled trial of a Mediterranean Dietary Intervention for Adults with Non Alcoholic Fatty Liver Disease (MEDINA): Study protocol. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16(1):14
- [7] Hong Yao, Yujie Qiao, Yali Zhao, et al. Herbal medicines and nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2016, 22(30):6890-6905
- [8] 李秀月,代民涛,柴可夫.《金匱要略》同病异治和异病同治运用析述.中华中医药杂志,2017,32(10):4351-4354

(收稿日期:2018年6月10日)