

慢性肝炎血浆内毒素水平与中医虚实证及肝脏病理分级分期的关系

陈 云¹ 杜 建² 王玉海³

摘要 目的 探讨慢性乙型肝炎血浆内毒素水平与中医虚实证及肝脏病理损害的关系。方法 对 75 例慢性乙型肝炎患者(其中偏实证组 30 例,偏虚证组 45 例)采用基质显色法检测血浆内毒素(endotoxin, ET)水平,以同期健康体检正常者 15 名作对照。并对其中 20 例患者行肝组织活检。结果 (1)慢性乙型肝炎患者血浆 ET 水平偏实证组较偏虚证组升高明显,二者比较差异有显著性($P < 0.01$)。(2)慢性乙型肝炎患者血浆 ET 水平与肝脏病理分级分期存在相关性。结论 血浆 ET 水平可作为慢性乙型肝炎中医虚、实辨证微观辨证参考指标之一。内毒素血症(endotoxemia, ETM)在肝脏病理损害过程中起重要作用。

关键词 慢性病毒性肝炎 中医分型 内毒素

Relationship of Plasma Endotoxin Level with TCM Deficiency/Excess Syndrome and Grading/Staging of Pathologic Change of Liver in Patients with Chronic Hepatitis CHEN Yun, DU Jian, WANG Yu-hai *Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou (350025)*

Objective To explore the relationship of plasma endotoxin level with TCM deficiency/excess Syndrome and the grading/staging of pathologic change of liver in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** Plasma level of endotoxin (ET) was determined using chromogenic limulus amebocyte lysate (LAL) assay in 75 patients with chronic hepatitis B (30 of excess dominance, 45 of deficiency dominance) and also in 15 healthy subjects for control. Moreover, pathological examination on liver biopsy of 20 patients was conducted. **Results** (1) ET level increased in all CHB patients, and the increment was higher in patients of excess dominance than that in patients of deficiency dominance, showing significant difference ($P < 0.01$). (2) Correlation between ET level and liver pathological grading/staging was shown in CHB patients. **Conclusion** Plasma level of ET could be taken as one of the criteria of TCM microcosmic diagnosis in differentiating deficiency/excess syndrome. (2) Endotoxemia plays an important role in pathologic process of liver injury.

Key words chronic viral hepatitis; TCM Syndrome typing; endotoxin

肝病与内毒素血症(endotoxemia, ETM)关系是近年来有关肝脏病理生理学研究的新课题。人类和动物实验研究已证实^[1,2],肝病时由于肝脏清除内毒素的能力下降,可出现 ETM。但有关慢性乙型肝炎血浆内毒素(endotoxin, ET)与中医证型的关系研究尚少见。本研究旨在探讨慢性乙型肝炎血浆内毒素水平与中医虚、实证的关系,揭示慢性乙型肝炎中医虚、实证的部分实质,更好地指导中医临床虚实辨证。并通过对部分病例进行肝穿刺活检,揭示血浆内毒素水平与肝脏病理损害的关系。

资料与方法

1 研究对象 2002 年 6 月—2003 年 7 月期间住院的符合诊断标准的慢性乙型肝炎患者 75 例,其中男性 48 例,女性 27 例,年龄 16~65 岁,病程最短 8 个月,最长 15 年,临床分度^[3] 轻度 24 例,中度 42 例,重度 9 例。依据中医辨证分型标准^[4],分为肝郁脾虚型、湿热中阻型、瘀血阻络型、脾肾阳虚型、肝肾阴虚型 5 组,每组各 15 例,进一步将湿热中阻型和瘀血阻络型归为偏实证组,肝郁脾虚型、肝肾阴虚型和脾肾阳虚型归为偏虚证组。两组病例在年龄、性别、临床分度等方面差异无显著性,具有可比性(见表 1)。全部病例均为入院时由专人(2 人)同时进行辨证分型,无症状者不纳入研究范畴,并以同期健康体检正常者 15 名为健康对照组,其中男 9 名,女 6 名,平均年龄 38 岁。

作者单位 1. 南京军区福州总医院(福州 350025) 2. 福建中医院 3. 福州市传染病医院

通讯作者 陈 云, Tel 0591-2859317, E-mail: chenyun@medmail.

com. cn 万方数据

表 1 两组临床资料比较

组别	例数	性别		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	临床分度(例)		
		男	女		轻	中	重
偏实证	30	18	12	43.52 ± 6.97	9	17	4
偏虚证	45	30	15	45.26 ± 7.21	15	25	5

2 诊断标准 病毒性肝炎诊断标准 按照 2000 年 9 月西安第十次全国病毒性肝炎及肝病学术会议修订的“病毒性肝炎诊断标准”,肝穿活检病理判断标准亦按此次会议修订的病毒性肝炎炎症活动分级和肝纤维化程度分期标准^[3]。中医分型标准参照 1991 年全国中医学会肝病专业委员会中医辨证分型标准^[4]。

3 实验仪器及检测方法 血浆内毒素检测使用细菌内毒素检测仪(BET-32B 型),采用鲎试剂基质显色法,取空腹外周静脉血 1ml 检测。内毒素检测试剂盒由中国湛江经济技术开发区海洋生物制品厂生产。试验用品准备及操作严格按照说明书进行。肝穿活检方法及病理判断标准 用 1S 经皮肝穿术活检取得肝组织,采用 10% 甲醛固定,连续石蜡包埋,连续切片,分别作 HE 及网状纤维染色,专人阅片并报告。

4 统计学处理 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,每项指标各组间比较,采用单因素方差分析,两组间比较,采用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验;两个指标间关系用相关分析。统计软件采用 SPSS 11.0 for windows。

结 果

1 各中医证型内毒素水平及内毒素血症发生率见表 2。湿热中阻型和瘀血阻络型血浆内毒素水平升高明显,较健康对照组差异有显著性($P < 0.01$)。肝郁脾虚型、肝肾阴虚型、脾肾阳虚型血浆内毒素水平也较健康对照组有不同程度升高,但差异无显著性($P > 0.05$)。偏实证组与偏虚证组比较,差异有显著性($P < 0.01$)。

表 2 各中医证型内毒素水平及内毒素血症发生率比较

组别	中医证型	n	ET (EU/L, $\bar{x} \pm s$)	内毒素血症发生率 (例(%))
偏实证		30	72.28 ± 17.58 [△]	14(46.7)
	湿热中阻	15	76.25 ± 21.03 *	9(60.0)
	瘀血阻络	15	68.27 ± 12.79 *	5(33.3)
偏虚证		45	61.29 ± 8.13	8(17.8)
	肝郁脾虚	15	59.86 ± 9.86	3(20.0)
	肝肾阴虚	15	61.57 ± 5.66	2(13.3)
	脾肾阳虚	15	62.44 ± 8.64	3(20.0)
健康对照		15	54.61 ± 4.53	0(0)

注 与健康对照组比较, * $P < 0.01$ 与偏虚证组比较, [△] $P < 0.01$

2 活检病例血浆内毒素水平与中医虚、实证关系进一步分析 20 例活检患者血浆内毒素水平与中医证型关系,结果见表 3。偏虚证组(6 例)ET 水平:(59.04 ±

7.61) EU/L,偏实证组(14 例)ET 水平:(85.12 ± 13.99) EU/L,偏实证组血浆 ET 水平明显高于偏虚证组,两者差异有显著性($P < 0.01$)。

3 内毒素血症发生率与临床分度的关系 见表 3。本组 75 例慢性乙型肝炎患者发生内毒素血症(ETM)22 例,发生率为 29.33%,内毒素血症发生率随肝脏病变加重而升高,其中轻度患者未发生内毒素血症(0/24 例),中度患者内毒素血症发生率为 30.95%(13/42 例),重度患者内毒素血症发生率为 100%(9/9 例),各中医证型内毒素血症发生率为肝郁脾虚型 20%(3/15 例),脾肾阳虚型 20%(3/15 例),肝肾阴虚型 13.3%(2/15 例),湿热中阻型 60%(9/15 例),瘀血阻络型 33.3%(5/15 例),进一步分析偏实证组内毒素血症发生率 46.7%(14/30 例),偏虚证组内毒素血症发生率 17.8%(8/45 例),两者比较差异有显著性($P < 0.01$)。

表 3 内毒素血症发生率与临床分度的关系

组别	中医证型	内毒素血症发生率(例)			
		轻度	中度	重度	合计 {例(%))}
偏实证	湿热中阻	0/3	5/8	4/4	9(60.0)
	瘀血阻络	0/3	3/10	2/2	5(33.3)
偏虚证	肝郁脾虚	0/8	3/7	0/0	3(20.0)
	肝肾阴虚	0/4	1/10	1/1	2(13.3)
	脾肾阳虚	0/6	1/7	2/2	3(20.0)

4 20 例肝穿活检的慢性乙型肝炎患者肝脏病理分级分期与内毒素水平的关系 见表 4。其中炎症活动分级(G)与 ET 水平呈正相关($r = 0.9707, P < 0.01$)。肝纤维化分期(S)与 ET 水平亦呈正相关($r = 0.9054, P < 0.01$)。

表 4 肝脏病理分级分期与血浆内毒素水平的关系

	ET(EU/L)	
肝组织炎症活动分级	G ₁	53.996
	G ₂	58.329
	G ₃	76.770
	G ₄	95.805
肝纤维化分期	S ₁	53.996
	S ₂	59.506
	S ₃	64.030
	S ₄	91.790

讨 论

1 慢性乙型肝炎中医证型与血浆内毒素水平的关系 中医学认为^[5]病毒性肝炎的主要病因是“湿热”邪毒,肝炎慢性化的原因是“湿热余邪未尽”,现代医学认为慢性乙型肝炎主要由于 HBV 的持续感染阶段,内毒素血症主要由于肠道或腹腔的革兰氏阴性细菌死

亡而产生的内毒素入血所致。有关慢性乙型肝炎中医证型与血浆内毒素水平的关系,目前国内仅见李筠等^[2]有相关报道,他们对 60 例慢性肝病采用基质显色法定量检测内毒素,结果发现血瘀血热型内毒素均值明显高于肝郁脾虚型,此为中医辨证提供了客观依据。但其中医分型分为肝郁脾虚型、血瘀血热型、脾虚湿困型、气阴两虚型、肝肾阴虚型、湿热内蕴型、痰湿瘀阻型 7 型,未按国内有关慢性肝炎的中医分型统一标准。我们按照 1991 年全国中医药学会内科肝病委员会制订的慢性病毒性肝炎中医辨证分型标准分为 5 种证型,并将其中湿热中阻型和瘀血阻络型归为偏实证组,另外 3 型归为偏虚证组,检测各组的血浆内毒素水平,发现偏实证组血浆内毒素水平升高较明显,与偏虚证组及健康对照组比较差异显著。《素问·通评虚实论》说“邪气盛则实,精气夺则虚”。本研究显示,内毒素水平可作为慢性肝炎中医虚实辨证的微观参考指标之一,为中医临床辨证提供了客观依据,揭示了慢性肝炎虚、实证的部分实质。

2 慢性乙型肝炎内毒素血症的发生率及与病理的关系 有研究报道:各型肝炎内毒素血症发生率分别为急性肝炎 7.8%,慢性肝炎(重度)28%,急性重型与亚急性重型肝炎为 37%,慢性重型肝炎与慢性重症淤胆型肝炎为 100%^[6]。本组病例内毒素血症发生率与文献报道基本一致。已有研究表明,内毒素与肝脏病理损害之间存在密切关系,二者可互为因果,从而对肝病的发生发展产生重要影响^[7]。内毒素通过诱导一系列炎症介质和细胞因子而引起组织的病理改变^[8]。在肝内首先损伤血窦,然后累及肝细胞,在肝外损伤毛细血管内膜,引起血小板聚集,发生慢性弥漫性血管内凝血(DIC),消耗凝血因子导致凝血酶原活动度下降。内毒素还可抑制肝内 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、细胞色素氧化酶、肝脏微粒体混合功能氧化酶,从而导致胆红素结合和排泄障碍,使血液中总胆红素(TBIL)持续上升,还可通过激活枯否氏细胞释放炎症介质,引起肝损伤,最终导致肝功能衰竭。本研究亦证实慢性乙型肝炎内毒素血症的发生随着肝脏病变的加重而升高。因此检测血浆内毒素含量可作为判断病情轻重的指标之一,积极控制内毒素血症,将有利于控制肝损害的加重,对改善慢性乙型肝炎的预后有重要意义。

综上,血浆内毒素水平可作为慢性乙型肝炎中医虚、实辨证的微观参考指标之一,但能否与生化、免疫和病毒学指标等共同构成微观辨证体系,尚待进一步

研究。内毒素血症产生机制主要为湿热疫毒之邪入侵人体阻遏气机,气滞血瘀,瘀久化热。因此内毒素血症治疗的重点是清除湿热毒邪、活血化瘀、祛瘀通络。

参 考 文 献

- 1 Lin RS, Lee FY, Lee SD, et al. Endotoxemia in patients with chronic liver disease: relationship circulation. J Hepatol Fed 1995 ;22:165—169.
- 2 李 筠,汪承柏.慢性肝病 60 例血浆内毒素与生化病理和中医证型关系的研究.新消化病学杂志 1995 ;3(1):24—26.
Li J, Wang CB. The relationship between plasma endotoxin and liver function, pathology and TCM syndromes in chronic liver diseases. Chin J New Gastroenterol 1995 ;3(1):24—26.
- 3 病毒性肝炎的诊断标准.中西医结合肝病杂志 2001 ;11(1):56—60.
The diagnosis criterion of viral hepatitis. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis 2001 ;11(1):56—60.
- 4 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(试行).中医杂志 1992 ;33(5):39—40.
The Speciality Committee of TCM Hepatopathy Chinese Association of Chinese Materia Medica. TCM Syndromes criterion of viral hepatitis. J Tradit Chin Med 1992 ;33(5):39—40.
- 5 韩经寰.中西医结合治疗肝炎及肝硬化的研究.北京:人民卫生出版社,1980:29—30.
Han JH. Study on the therapy of hepatitis and liver cirrhosis treated by combination TCM and Western medicine. Beijing: The People's Medical Publishing House, 1980:29—30.
- 6 汪承柏.重视慢性肝炎内毒素血症的防治.中西医结合肝病杂志 2001 ;11(4):193—194.
Wang CB. Pay more attention on the prevention and cure of endotoxemia. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis 2001 ;11(4):193—194.
- 7 赵龙凤,李 红,韩德伍.肠源性内毒素血症与肝病.世界华人消化杂志 2000 ;8(10):1145—1149.
Zhao LF, Li H, Han DW. Intestinal endotoxemia and liver disease. World Chin Digestol 2000 ;8(10):1145—1149.
- 8 刘泽富,白雪帆主编.传染科医师进修必读.北京:人民军医出版社,1997:228—230.
Liu ZF, Bai XF, editors. A good book for graduate doctors of infectious disease department. Beijing: The People's Army Medical Publishing House, 1997:228—230.

(收稿 2004-01-16 修回 2004-06-20)