

· 临床论著 ·

Fabry 病的中医症状特点与证型分布

符馨文^{1,2} 李 爽³ 刘伟敬¹ 刘玉宁¹ 谢院生³

摘要 **目的** 探讨 Fabry 病的中医症状特点与证型分布规律。**方法** 通过现场问诊和问卷调查的方式,收集 179 例患者的一般信息及中医症状,将患者分为男(117 例)、女(62 例)不同性别组,根据年龄分为未成年组(<18 岁,17 例)、青年组(18~45 岁,131 例)和中老年组(>45 岁,31 例),根据不同西医临床表现分为不完全经典型(100 例)、完全经典型(61 例)、肾脏变异型(15 例)、心脏变异型(3 例),探讨不同性别、不同年龄以及不同西医临床型 Fabry 患者的中医症状特点与证型分布规律。**结果** 共收集了 179 例病例资料,年龄 7~79 岁,平均(34.23±12.70)岁。中医症状发生率前 10 位依次为:肢端疼痛或腰痛固定或刺痛(81.56%),神疲乏力(76.54%),口唇紫暗(74.86%),心烦易怒(73.74%),耳鸣耳聋(70.95%),畏寒肢冷(70.39%),无汗/少汗(67.04%),失眠多梦(64.25%),咽干口渴(57.54%),焦虑抑郁(57.54%)。中医证型分布按发生频率高低依次为:血瘀阻络证(88.83%),肝肾阴虚证(74.30%),脾肾阳虚证(73.18%),肝气郁滞证(72.63%),脾肾气虚证(72.07%),痰浊内阻证(64.80%),溺毒潴留证(60.33%),湿热内蕴证(56.98%)。男、女两组比较,男性患者面色㿔白、面色黧黑、面浮肢肿、无汗/少汗、身有溺味、皮下瘀斑瘀点、纳呆便溏、身困肢肿、血管角质瘤、肢体浮肿按之如泥、肾功能不全和蛋白尿的发生率均高于女性 2 倍($P<0.05$),脾肾气虚证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、溺毒潴留证、血瘀阻络证的发生率均为男性高于女性($P<0.05$);未成年组、青年组和中老年组比较,青年组与中老年组患者中医症状如面色萎黄、乏力、身体困倦、心烦易怒、善太息、失眠多梦、口中黏腻、耳鸣耳聋、咽干口渴、胸闷心悸、肢端疼痛或腰痛固定或刺痛、肾功能不全、蛋白尿症状的发生率明显高于未成年组($P<0.05$),面色黧黑、易感冒、无汗/少汗、肌肤甲错、血管角质瘤症状的发生率,青年组明显高于其他年龄组($P<0.05$);腰膝酸软、尿少浮肿或夜尿频多症状,中老年组发生率高于其他年龄组($P<0.05$)。脾肾气虚、肝肾阴虚、血瘀阻络、肝气郁滞、溺毒潴留证,青年组和中老年组的发生率明显高于未成年组,且肝肾阴虚证、肝气郁滞证和溺毒潴留证发生率随年龄增长呈递增趋势($P<0.05$);不完全经典型各证型发生率均比完全经典型患者低,除肝气郁滞证外,差异均有统计学意义($P<0.05$);完全经典型患者均有血瘀阻络证的表现,肾脏变异型患者更易出现肝气郁滞证及溺毒潴留证。**结论** Fabry 病最常见且典型的中医证型为血瘀阻络证,主要表现为肢端疼痛或腰痛固定或刺痛;脾肾气虚证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证为 Fabry 病患者的基础证型;溺毒潴留证主要见于完全经典型和肾脏变异型 Fabry 病患者;各中医证型之间有交叉重叠,并与性别、年龄和西医临床型有关。

关键词 Fabry 病;中医症状;中医证型;性别;年龄;临床型

TCM Symptoms Characteristics and Syndromes Distribution of Fabry Disease FU Xin-wen^{1,2}, LI Shuang³, LIU Wei-jing¹, LIU Yu-ning¹, and XIE Yuan-sheng³ 1 Department of Endocrinology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100700); 2 The First Department of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 3 Department of Nephrology, Chinese PLA General Hospital, Chinese PLA Institute of Nephrology, State Key Laboratory of Kidney Diseases, National Clinical Research Center for Kidney Diseases, Beijing (100853)

基金项目:国家重点研发计划(No. 2016YFC0901502);国家自然科学基金面上项目(No. 81774027)

作者单位:1. 北京中医药大学东直门医院肾病内分泌科(北京 100700); 2. 北京中医药大学第一临床医学院(北京 100029); 3. 中国人民解放军总医院第一医学中心肾脏病科,解放军肾脏病研究所,肾脏疾病国家重点实验室,国家慢性肾病临床医学研究中心(北京 100853)

通讯作者:刘玉宁, Tel: 010-84013142, E-mail: yunin1946@sina.com; 谢院生, Tel: 010-66937889, E-mail: xieyuansn@aliyun.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200819. 329

ABSTRACT Objective To observe the traditional Chinese medicine (TCM) symptoms characteristics and regularities of syndromes distributions of Fabry disease. **Methods** The general information and TCM symptoms of 179 patients were collected by on-spot consultation and questionnaire survey. The cases data were divided into male (117 cases) and female (62 cases) groups with different genders. According to their ages, they were divided into children group (<18 years old, 17 cases), youth group (18–45 years old, 131 cases), and middle-aged and elderly group (>45 years old, 31 cases). According to their clinical manifestations of Western medicine, they were divided into incomplete classic type (100 cases), complete classic type (61 cases), kidney variants type (15 cases), and heart variants type (3 cases). On those bases, the TCM symptoms characteristics and regularities of syndromes distributions of Fabry patients with different genders, ages and clinical types of Western medicine were explored in this study. **Results** A total of 179 cases were collected with an average age of (34.23 ± 12.70) years (range: 7–79 years). The top 10 TCM symptoms were listed as follows: limb pain or low back pain (81.56%), tiredness (76.54%), dark lips (74.86%), irritability (73.74%), tinnitus and deafness (70.95%), cold limbs (70.39%), anhidrosis/hypohidrosis (67.04%), insomnia and dreaminess (64.25%), dry throat and mouth (57.54%), anxiety and depression (57.54%) according to the frequency of occurrence from high to low. The distribution of TCM patterns were: blood stasis blocking collaterals pattern (88.83%), Gan-Shen yin deficiency pattern (74.30%), Pi-Shen yang deficiency pattern (73.18%), stagnation of Gan qi pattern (72.63%), Pi-Shen qi deficiency pattern (72.07%), phlegm turbidity internal obstruction pattern (64.80%), urinary toxin retention pattern (60.33%), damp heat pattern (56.98%). Compared with the female group, male group had two times of the occurrence of pale complexion, dark complexion, swelling on the face and limbs, anhidrosis/hypohidrosis, urinary smell, subcutaneous ecchymosis, poor appetite and loose stool, tiredness and swelling limbs, angiokeratoma, pitting edema, kidney dysfunction and proteinuria ($P < 0.05$), and the occurrence rate of Pi-Shen qi deficiency pattern, Pi-Shen yang deficiency pattern, Gan-Shen yin deficiency pattern, urinary toxin retention pattern, blood stasis blocking pattern were also higher than that of female group ($P < 0.05$). Compared with the children group, the incidence of TCM symptoms such as sallow complexion, tiredness, fatigue, irritability, deep sigh, insomnia and dreaminess, greasy mouth, tinnitus and deafness, dry throat and mouth, chest tightness and palpitation, limb pain or low back pain, kidney dysfunction and proteinuria symptoms were significantly higher in the youth group and the middle-aged and elderly group ($P < 0.05$). The incidences of dark complexion, liability to catch cold, anhidrosis/hypohidrosis, squamous and dry skin, and angiokeratoma in the youth group was significantly higher than those in other ages groups ($P < 0.05$). The incidence of soreness and weakness of waist and knees, oliguria and edema or frequent nocturia in middle-aged and elderly group was higher than those in other ages groups ($P < 0.05$). The incidence of Pi-Shen qi deficiency, Gan-Shen yin deficiency, blood stasis blocking, Gan qi stagnation, and urinary toxin retention in the youth group and middle aged and elderly group were significantly higher than those of the children group, and the incidences of Gan-Shen yin deficiency, Gan qi stagnation, and urinary toxin retention increased as one grows ($P < 0.05$). The incidence rate of each incomplete classic pattern type was lower than that of complete classic pattern type, with statistical differences except for Gan qi stagnation pattern ($P < 0.05$). Cases of complete classic type had blood stasis, and cases of kidney variants type were more likely to have Gan qi stagnation syndrome and urinary toxin retention symptoms. **Conclusions** The most common and typical TCM syndrome of Fabry disease is blood stasis blocking pattern, mainly manifested as limb pain or low back pain (fixed or stabbing). Pi-Shen qi deficiency, Pi-Shen yang deficiency and Gan-Shen yin deficiency are basic patterns of Fabry disease patients. Urinary toxin retention pattern mainly occurs in patients with Fabry disease of complete classic and kidney variants types. There is overlapping between TCM patterns, and they are related to gender, age and clinical types of Western medicine.

KEYWORDS Fabry disease; traditional Chinese medicine symptom; Chinese medicine pattern; gender; age; clinical type

Fabry 病于 1898 年由 William Anderson 和 Johannes Fabry 首次提出,故名 Anderson-Fabry 病,简称 Fabry 病^[1],是罕见的 X 连锁隐性遗传的溶酶体脂质贮积病,由于 GLA 基因突变,其编码的 α -半乳糖苷酶 A (α -galactosidase A, α -Gal A) 活性完全缺乏或部分缺乏导致其代谢底物神经鞘脂类化合物,尤其是三己糖酰基鞘酯醇 (globotriaosylceramide, GL3, 或 Gb3) 在体内不能分解,进行性地在肾脏、心血管系统及神经组织等部位沉积而引起一系列脏器病变^[2]。该患病率为 1/4600~1/3100^[3],男女均可发病,男性发病时间早,临床症状相对较多,病情较重,且更容易发生严重脏器病变^[4]。因本病发病率相对较低,临床样本少见,需要基因、酶学或组织活检才能诊断,研究比较困难,目前针对 Fabry 病的临床研究多在欧美地区,国内缺乏大宗病例研究报告。虽然随着分子生物学的发展,对于 Fabry 病的发病机制的认识与诊断水平已有了较大提高,对于其治疗也有了一定的突破,如酶替代疗法、小分子伴侣酶增强疗法及基因和干细胞疗法等均已展开研究^[5],但仍不成熟,且治疗费用高昂,患者经济负担沉重,急需更方便低廉的治疗手段。根据零星经验报道,中医药治疗对于相关遗传性肾脏病的症状改善及延缓肾功能发展有一定疗效,但因临床病例少,尚未形成系统研究体系,关于 Fabry 病的中医研究更是空白。本研究与中国法布雷病友会合作,通过中医临床症状的调查研究探讨 Fabry 病的中医证状与证型分布特点,为今后中医辨证治疗 Fabry 病奠定基础。患者均在中国国家罕见病注册系统 (National Rare Diseases Registry System of China, NRDRS) 注册。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 Fabry 病的诊断标准 参考 2013 国家遗传

咨询师协会 (National Society of Genetic Counselors, NSGC) 推荐意见的法布里病实践指南诊断标准及中国法布里病 (Fabry 病) 诊治专家共识^[6,7]: (1) X 染色体 GLA 基因检测异常,为诊断的金标准; (2) 血白细胞的 α -Gal A 酶活性下降; (3) 血浆 Lyso-GL3 (Gb3) 测定含量升高; (4) 病理检查: 肾脏、皮肤、心肌、神经组织光镜下可见相应的组织细胞空泡改变,电镜下可见胞质内充满嗜银“髓样小体”。符合以上 1 项即可诊断。

1.2 中医证型判定标准 基于本研究前期开展的 47 例 Fabry 患者面诊的中医证候学调查,将本病的证型分为脾肾气虚、脾肾阳虚、肝肾阴虚 3 种虚证证型,痰浊内阻、湿热内蕴、血瘀阻络、肝气郁滞、溺毒潴留 5 种实证证型,共 8 个证型,基本囊括肾脏疾病相关证型。见表 1。脉诊和舌诊仅作为对辨证结果的补充参考,不计入判定标准。脾肾气虚证:主症:面色萎黄,少气乏力,易感冒,纳呆便溏,蛋白尿或尿中泡沫多。次症:面浮肢肿,胸闷脘痞。舌质淡,苔白腻,舌边有齿痕,脉细弱。脾肾阳虚证:主症:面色㿔白,神疲乏力,畏寒肢冷,小便清长。次症:腰膝酸软,肢体浮肿,按之如泥,甚至有胸腹腔积水。舌苔水滑,脉沉细无力。肝肾阴虚证:主症:无汗少汗,口干咽燥,五心烦热,腰膝酸软。次症:心悸气短,小便短赤,大便干结。舌红瘦,苔黄微腻,脉细。痰浊内阻证:主症:面色萎黄,头目昏眩,口中黏腻,脘痞呕恶。次症:耳鸣耳聋,胸闷心悸,大便黏滞。舌质淡或胖大,苔厚腻色白或黄,脉弦滑。湿热内蕴证:主症:口苦口黏,心烦口渴,大便黏滞,小便短赤。次症:胸脘痞闷,身困肢肿。舌质红,苔黄腻,脉滑数或濡数。血瘀阻络证:主症:面色黧黑,肢端疼痛或腰痛固定或刺痛,血管角质瘤,唇色紫暗。次症:肌肤甲错,皮下瘀斑瘀点。舌质暗伴瘀斑瘀点,脉沉涩。肝气郁滞证:主症:焦虑抑郁,失眠多梦,善太息,头部、胁肋部或腹部胀痛。次症:口苦,心烦易怒,胸闷

表 1 Fabry 病证型判定量表

	脾肾气虚	脾肾阳虚	肝肾阴虚	痰浊内阻	湿热内蕴	血瘀阻络	肝气郁滞	溺毒潴留
症状(分)	面色萎黄(4)	面色㿔白(5)	无汗少汗(5)	面色萎黄(5)	口苦(4)	面色黧黑(2)	口苦(3)	身体困倦(2)
	少气乏力(6)	神疲乏力(5)	心悸气短(2)	头目昏眩(6)	口黏(4)	唇色紫暗(8)	焦虑抑郁(5)	身有溺味(6)
	面浮肢肿(2)	畏寒肢冷(5)	咽干口燥(5)	口中黏腻(7)	心烦口渴(6)	肢端疼痛或腰痛固定或刺痛(6)	心烦易怒(4)	皮肤瘙痒(3)
	胸闷脘痞(2)	肢体浮肿,按之如泥(3)	五心烦热(8)	耳鸣耳聋(2)	胸脘痞闷(3)	血管角质瘤(8)	失眠多梦(5)	神识呆钝或烦闷不宁(2)
	纳呆便溏(5)	胸腹腔积水(2)	腰膝酸软(7)	胸闷心悸(2)	身困肢肿(3)	肌肤甲错(3)	胸膈暖气(3)	呕恶纳呆(3)
	易感冒(5)	腰膝酸软(2)	小便短赤(2)	脘痞呕恶(5)	大便黏滞(5)	皮下瘀斑瘀点(3)	头部、胁肋部或腹部胀痛(5)	尿少浮肿或夜尿频多(5)
	蛋白尿(6)	小便清长(8)	大便干结(1)	大便黏滞(3)	小便短赤(5)		善太息(5)	肾功能不全或透析(9)

暖气。舌质红,苔薄腻,脉弦。溺毒潴留证:主症:身有溺味,尿少浮肿或夜尿频多,肾功能下降。次症:身体困倦,皮肤瘙痒,神识呆钝或烦闷不宁,纳呆呕恶。舌质暗,舌苔黄厚污浊。

本表仅作为判定证型使用,总分 30 分, ≥ 8 分则诊断成立。

2 纳入标准 符合 Fabry 病诊断标准者即可纳入。

3 排除标准 必填临床资料收集不全者。

4 一般资料 通过现场调查与发放调查问卷的形式记录收集了 2019 年 4 月—2020 年 3 月的 179 例来自全国各省市的 Fabry 病患者相关资料,皆登记于中国国家罕见病注册系统(NRDRS),并通过中国人民解放军总医院伦理委员会批准(No. 2012-001)。本研究共入组 179 例 Fabry 病患者,年龄 7~79 岁,平均(34.23 ± 12.70)岁。男性 117 例(65.36%),女性 62 例(34.64%)。未成年组 17 例(9.50%),平均年龄(12.18 ± 3.58)岁;青年组 131 例(73.18%),平均年龄(32.61 ± 7.49)岁;中老年 31 例(17.32%),平均年龄(53.16 ± 7.09)岁。不完全经典型 100 例(55.87%),平均年龄(31.25 ± 14.34)岁;完全经典型 61 例(34.08%),平均年龄为(37.66 ± 9.27)岁;肾脏变异型 15 例(8.38%),平均年龄(39.73 ± 7.26)岁;心脏变异型 3 例(1.68%),平均年龄(40.67 ± 12.66)岁。而严重肾脏病变者(已透析或行肾移植术)有 27 例,占总患者数的 15.08%。出现脑梗死或脑出血的患者有 29 例,占填写相关资料患者总数(167 例)的 17.37%。

5 研究方法

根据疾病特点、《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]及专家经验制定 Fabry 病中医症状调查问卷及证候判断标准,问卷内容包括患者的一般资料(年龄、性别、身高、体重等)、病史资料(初发时间、初发症状、确诊时间、确诊方式、既往史等)及中医症状资料。通过面诊和电子调查问卷的形式发放和收集资料。因电子问卷无法直接接触患者,故未收集足够脉诊信息,舌象信息通过照片收集,可能有所偏差,故脉诊和舌诊仅作为对辨证结果的补充参考,不计入判定标准。对 3 种不同分类人群进行了比较分析:(1)根据性别不同分为男、女两组;(2)根据年龄不同分为未成年组(<18 岁)、青年组(18~45 岁)、中老年组(>45 岁);(3)根据临床表现不同分为如下 4 组西医临床型^[6,9]:(a)不完全经典型:具有肢端感觉异常,汗液分泌异常,皮肤血管角质瘤等 Fabry 病典型症状,但尚未造

成明显心、肾等脏器损害。(b)完全经典型:具有 Fabry 病的一般典型症状,受累器官较多,尤其是心、肾等重要器官,程度较重。(c)肾脏变异型:不出现皮肤血管角质瘤、肢端感觉异常或眼部受累等典型 Fabry 病的表现,只有蛋白尿或(和)肾功能不全,随病情进展可能出现肾衰竭。(d)心脏变异型:不出现 Fabry 病典型表现,发病年龄较晚,只出现心肌肥厚、心律失常等心脏异常表现。

比较 Fabry 病患者不同性别及年龄的中医症状和证型分布、不同临床型的中医证型分布。

6 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件。计量资料符合正态分布的,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的,数据以中位数(四分位间距)表示,组间差异比较采用非参数检验。计数资料,数据以例数及百分比表示,组间差异比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 Fabry 病不同性别及不同年龄患者的中医症状分布(表 2) 179 例 Fabry 病患者中,中医症状的发生频率排名前 10 位的依次是:肢端疼痛或腰痛固定或刺痛、神疲乏力、口唇紫暗、心烦易怒、耳鸣耳聋、畏寒肢冷、无汗/少汗、失眠多梦、咽干口燥、焦虑抑郁。男性面色㿔白、面色黧黑、面浮肢肿、无汗/少汗、身有溺味、皮下瘀斑瘀点、纳呆便溏、身困肢肿、血管角质瘤、肢体浮肿按之如泥、肾功能不全和蛋白尿的发生率均高于女性 2 倍,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。女性在一些情绪及气机相关的症状(如头部或胁肋部或腹部胀痛、焦虑抑郁)发生率上略高于男性,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

中老年组与青年组症状发生率高,两组基本平齐,未成年组最低,其中面色萎黄、身体困倦、心烦易怒、乏力、善太息、失眠多梦、口中黏腻、耳鸣耳聋、咽干口燥、胸闷心悸、肢端疼痛或腰痛固定或刺痛、肾功能不全、蛋白尿症状的发生率,中老年组及青年组明显高于未成年组($P < 0.05$)。面色黧黑、易感冒、无汗/少汗、肌肤甲错、血管角质瘤症状发生率,青年组明显高于其他年龄组($P < 0.05$)。腰膝酸软、尿少浮肿或夜尿频多症状,中老年组发生率高于其他年龄组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。仅面色㿔白症状的发生率未成年组相对较高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2 Fabry 病患者不同性别不同年龄的中医证型分布(表 3) Fabry 病患者中医证型频率,从高到低依次为血瘀阻络证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、肝气郁

表 2 Fabry 病不同性别及不同年龄患者中医症状分布 [例(%)]

中医症状	总例数 (179 例)	男 (117 例)	女 (62 例)	P 值	未成年 (17 例)	青年 (131 例)	中老年 (31 例)	P 值
面色萎黄	91(50.83)	62(52.99)	29(46.77)	0.429	4(23.53)	73(55.73)	14(45.16)	0.035*
面色㿠白	53(29.61)	42(35.90)	11(17.74)	0.011*	6(35.29)	39(29.77)	8(25.81)	0.786
面色黧黑	48(26.82)	39(33.33)	9(14.52)	0.007*	2(11.76)	42(32.06)	4(12.90)	0.032*
面浮肢肿	74(41.34)	60(51.28)	14(22.58)	<0.001*	3(17.65)	56(42.75)	15(48.39)	0.096
畏寒肢冷	126(70.39)	89(76.07)	37(59.68)	0.022*	11(64.71)	96(73.28)	19(61.29)	0.364
易感冒	100(55.87)	78(66.67)	22(35.48)	<0.001*	6(35.29)	85(64.89)	9(29.03)	<0.001*
少气乏力	63(35.20)	43(36.75)	20(32.26)	0.549	2(11.76)	46(35.11)	15(48.39)	0.040*
神疲乏力	137(76.54)	95(81.20)	42(67.74)	0.043*	10(58.82)	104(79.39)	23(74.19)	0.161
身体困倦	54(30.17)	41(35.04)	13(20.96)	0.051	0(0.00)	42(32.06)	12(38.71)	0.013*
神识呆钝或烦闷不宁	88(49.16)	62(52.99)	26(41.94)	0.159	4(23.53)	68(51.91)	16(51.61)	0.085
头部或肋肋部或腹部胀痛	60(33.52)	37(31.62)	23(37.10)	0.460	4(23.53)	44(33.59)	12(38.71)	0.567
善太息	88(49.16)	59(50.43)	29(46.77)	0.642	2(11.76)	68(51.91)	18(58.06)	0.004*
焦虑抑郁	103(57.54)	67(57.26)	36(58.06)	0.918	6(35.29)	79(60.31)	18(58.06)	0.145
头昏目眩	99(55.30)	67(57.26)	32(51.61)	0.469	8(47.06)	71(54.20)	20(64.52)	0.450
失眠多梦	115(64.25)	75(64.10)	40(64.52)	0.956	4(23.53)	89(67.94)	22(70.97)	0.001*
心烦易怒	132(73.74)	88(75.21)	44(70.97)	0.539	7(41.18)	104(79.39)	21(67.74)	0.002*
五心烦热	89(49.72)	64(54.70)	25(40.32)	0.067	7(41.18)	68(51.91)	14(45.16)	0.605
无汗/少汗	120(67.04)	96(82.05)	24(38.71)	<0.001*	9(52.94)	97(74.05)	14(45.16)	0.004*
身有潮热	54(30.17)	48(41.03)	6(9.68)	<0.001*	2(11.76)	45(34.35)	7(22.58)	0.097
皮肤瘙痒	87(48.60)	66(56.41)	21(33.87)	0.004*	6(35.29)	62(47.33)	19(61.29)	0.193
肌肤甲错	89(49.72)	68(58.12)	21(33.87)	0.002*	4(23.53)	74(56.49)	11(35.48)	0.008*
皮下瘀斑瘀点	64(35.75)	51(43.59)	13(20.97)	0.003*	4(23.53)	53(40.46)	7(22.58)	0.095
耳鸣耳聋	127(70.95)	93(79.49)	34(54.84)	0.001*	4(23.53)	102(77.86)	21(67.74)	<0.001*
口唇紫暗	134(74.86)	92(78.63)	42(67.74)	0.110	9(52.94)	102(77.86)	23(74.19)	0.083
口中黏腻	74(41.34)	55(47.01)	19(30.65)	0.034*	2(11.76)	60(45.80)	12(38.71)	0.026*
咽干口燥	103(57.54)	74(63.25)	29(46.77)	0.034*	5(29.41)	82(62.60)	16(51.61)	0.026*
口苦	84(46.90)	63(53.85)	21(33.87)	0.011*	4(23.53)	67(51.15)	13(41.94)	0.083
心烦口渴	89(49.72)	63(53.85)	26(41.94)	0.129	5(29.41)	71(54.20)	13(41.94)	0.100
心悸气短	50(27.93)	33(28.21)	17(27.42)	0.911	1(5.88)	37(28.24)	12(38.71)	0.052
胸闷心悸	59(32.96)	36(30.77)	23(37.10)	0.391	1(5.88)	45(34.35)	13(41.94)	0.032*
胸闷暖气	39(21.79)	25(21.37)	14(22.58)	0.852	1(5.88)	30(22.90)	8(25.81)	0.233
胸闷脘痞	43(24.02)	27(23.08)	16(25.81)	0.684	2(11.76)	31(23.66)	10(32.26)	0.278
脘痞呕恶	35(19.55)	23(19.66)	12(19.35)	0.961	4(23.53)	23(17.56)	8(25.81)	0.529
纳呆呕恶	34(18.99)	27(23.08)	7(11.29)	0.056	3(17.65)	26(19.85)	5(16.13)	0.884
纳呆便溏	44(24.58)	38(32.48)	6(9.68)	0.001*	3(17.65)	37(28.24)	4(12.90)	0.160
胸腹积水	7(3.91)	6(5.13)	1(1.61)	0.454	0(0.00)	5(3.82)	2(6.45)	0.405
身困肢肿	41(22.91)	33(28.21)	8(12.90)	0.020*	0(0.00)	32(24.43)	9(29.03)	0.053
肢端疼痛或腰痛固定、刺痛	146(81.56)	103(88.03)	43(69.35)	0.002*	9(52.94)	111(84.73)	26(83.87)	0.006*
血管角质瘤	95(53.07)	78(66.67)	17(27.42)	<0.001*	6(35.29)	78(59.54)	11(35.48)	0.016*
腰膝酸软	101(56.42)	75(64.10)	26(41.94)	0.004*	4(23.53)	72(54.96)	25(80.65)	0.001*
大便干结	30(16.76)	15(12.82)	15(24.19)	0.053	1(5.88)	23(17.56)	6(19.35)	0.438
大便黏滞	32(17.88)	25(21.37)	7(11.29)	0.094	0(0.00)	28(21.37)	4(12.90)	0.070
肢体浮肿按之如泥	54(30.17)	45(38.46)	9(14.52)	0.001*	1(5.88)	43(32.82)	10(32.26)	0.072
肾功能不全	65(36.31)	57(48.72)	8(12.90)	<0.001*	1(5.88)	50(38.17)	14(45.16)	0.018*
蛋白尿	102(56.98)	83(70.94)	19(30.65)	<0.001*	4(23.53)	80(61.07)	18(58.06)	0.013*
小便短赤	62(34.64)	45(38.46)	17(27.42)	0.140	2(11.76)	47(35.88)	13(41.94)	0.093
小便清长	45(25.14)	32(27.35)	13(20.97)	0.349	2(11.76)	34(25.95)	9(29.03)	0.384
尿少浮肿或夜尿频多	65(36.31)	45(38.46)	20(32.26)	0.412	1(5.88)	47(35.88)	17(54.84)	0.003*

注: * $P<0.05$

滞证、脾肾气虚证、痰浊内阻证、潮毒潴留证、湿热内蕴证。血瘀阻络证为男、女性患者的主要证型。女性患者中肝气郁滞证发生率相对较高,列女性患者中医证

型的第 2 位。男、女性两组比较,脾肾气虚证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、潮毒潴留证、血瘀阻络证的发生率均为男性高于女性($P<0.05$)。

表 3 Fabry 病不同性别及不同年龄患者的中医证型分布 [例(%)]

中医证型	总例数(179例)	男(117例)	女(62例)	P 值	未成年(17例)	青年(131例)	中老年(31例)	P 值
脾肾气虚	129(72.07)	96(82.05)	33(53.23)	<0.001*	8(47.06)	99(75.57)	22(70.97)	0.047*
脾肾阳虚	131(73.18)	95(81.20)	36(58.06)	0.001*	10(58.82)	98(74.81)	23(74.19)	0.372
肝肾阴虚	133(74.30)	97(82.91)	36(58.06)	<0.001*	7(41.18)	101(77.10)	25(80.65)	0.004*
痰浊内阻	116(64.80)	80(68.38)	36(58.06)	0.169	7(41.18)	88(67.18)	21(67.74)	0.100
湿热内蕴	102(56.98)	71(60.68)	31(50.00)	0.170	5(29.41)	79(60.31)	18(58.06)	0.053
血瘀阻络	159(88.83)	109(93.16)	50(80.65)	0.011*	12(70.59)	121(92.37)	26(83.87)	0.017*
肝气郁滞	130(72.63)	86(73.50)	44(70.97)	0.717	6(35.29)	99(75.57)	25(80.65)	0.001*
溺毒潴留	108(60.33)	85(72.65)	23(37.10)	<0.001*	4(23.53)	80(61.07)	24(77.42)	0.001*

注: * $P<0.05$

不同年龄段发生率前 3 位的中医证型,未成年组依次为血瘀阻络证、脾肾阳虚证、脾肾气虚证;青年组依次为血瘀阻络证、肝肾阴虚、脾肾气虚、肝气郁滞;中老年组依次为血瘀阻络证、肝肾阴虚证、肝气郁滞证;3 个年龄段的 Fabry 病患者均以血瘀阻络证发生率最高。未成年组、青年组与老年组比较,脾肾气虚、肝肾阴虚、血瘀阻络、肝气郁滞、溺毒潴留证,青年和中老年组的发生率明显高于未成年组,且肝肾阴虚证、肝气郁滞证和溺毒潴留证发生率随年龄增长呈递增趋势,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3 Fabry 病不同临床型患者中医证型分布(表 4) 不完全经典型患者以血瘀阻络证发生率最高,肝肾阴虚证其次;而完全经典型患者血瘀阻络证的发生率为 100%,溺毒潴留证为 98.36%,其他证型的发生率也远高于其他临床型。肾脏变异型以肝气郁滞证发生率最高,其次为溺毒潴留证。心脏变异型患者数量最少,仅 3 例,分别为脾肾气虚证(中青年男性),肝气郁滞合并血瘀阻络证(中青年女性),脾肾气虚、肝肾阴虚、肝气郁滞、血瘀阻络及湿热内蕴 5 证合并(中老年女性)。除心脏变异型患者外,其他三组各证型比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。而两两比较,不完全经典型各证型发生率均低于完全经典型患者,除肝气郁

滞证外,差异均有统计学意义($P<0.05$);与肾脏变异型比较,完全经典型肝肾阴虚证、湿热内蕴证和血瘀阻络证发生率明显较高;与肾脏变异型患者比较,不完全经典型患者溺毒潴留证发生率降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

讨 论

Fabry 病是因为体内的 α -半乳糖苷酶 A (α -Gal A) 的编码基因 GLA 基因发生突变, α -Gal A 酶活性部分或完全丧失,导致酶的代谢底物神经鞘脂类化合物在体内病理性蓄积,造成多系统的结构和功能的损害,临床表现各异^[10]。本研究是目前针对 Fabry 病最大样本量的回顾性横断面研究,也是首次对 Fabry 病中医症状证型分布情况进行系统分析的临床研究报告。本研究探讨了 Fabry 病患者不同性别及年龄的临床中医症状的发生率异同和不同中医证型在 Fabry 病患者总体、不同性别和年龄中的分布情况,创新性提出完全经典和不完全经典的西医临床分型,并分析了不同西医临床型与中医证型的关系。首先发现 Fabry 病最常见、最典型的中医证型为血瘀阻络证,主要表现为肢端疼痛或腰痛固定或刺痛;脾肾气虚证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证为 Fabry 病患者的基础证型;溺毒潴留证主要见于完全经典型和肾脏变异型 Fabry 病患者;各证型之间有交叉重叠,并随性别、年龄和西医临床型变化而有所不同。

本研究发现血瘀阻络证是本病最常见、最典型的证型,这可能与本病因酶代谢底物的病理性堆积而发病密切相关,属于中医学的“血瘀”“痰浊”致病范畴。完全经典型患者均有血瘀阻络证的表现。而脾肾阳虚、肝肾阴虚、脾肾气虚等正虚证型在所收集病例中发生比例也很高,男性虚证的发生率较女性更高,更容易发展到溺毒潴留证,尤其是西医经典型患者,本病与遗传有关,而 α -Gal A 功能的缺失是本病发生的根本,这与患者病情与先天禀赋不足的特点明显相关。这也可以解释本研

表 4 Fabry 病不同临床型患者中医证型分布 [例(%)]

中医证型	不完全经典型 (100例)	完全经典型 (61例)	肾脏变异型 (15例)	心脏变异型 (3例)
脾肾气虚	63(63.00)*	54(88.52)	10(66.67)	2(66.67)
脾肾阳虚	66(66.00)*	55(90.16)	10(66.67)	0(0.00)
肝肾阴虚	70(70.00)*	54(88.52) [△]	8(53.33)	1(33.33)
痰浊内阻	60(60.00)*	48(78.69)	8(53.33)	0(0.00)
湿热内蕴	50(50.00)*	46(75.41) [△]	5(33.33)	1(33.33)
血瘀阻络	86(86.00)*	61(100.00) [△]	10(66.67)	2(66.67)
肝气郁滞	65(65.00)	50(81.97)	13(86.67)	2(66.67)
溺毒潴留	36(36.00)* [△]	60(98.36)	12(80.00)	0(0.00)

注:不完全经典型、完全经典型和肾脏变异型三组间比较均有差异, $P<0.05$;心脏变异型因例数过少暂不纳入比较;与完全经典型组比较,* $P<0.05$;与肾脏变异型组比较,[△] $P<0.05$

究中发现的男性患者相比女性,其临床表现更明显,器官损害更重的现象。肝气郁滞证发生率在未成年组、青年组,老年组呈递增趋势,在女性中发生率也较高。肾脏变异型患者除发生溺毒潴留证外,肝气郁滞证的发生率亦较高。肝气郁滞可加重痰浊与瘀血的发生,可能是本病发展的一个推动因素。随年龄增长,正虚进一步加重,生活质量下降,容易出现情志不调的问题,并可能进展到溺毒阶段。痰浊内阻证的发生比例在不同特征人群中稳定,而在女性和青少年以及不完全经典型患者中痰浊内阻证的发生率相对较低,这或许与女性和青少年群体普遍病理性产物蓄积较少的原因有关。溺毒潴留证是患者病情累及肾脏,引起肾功能下降阶段时出现的证型,在男性患者、完全经典型患者及肾脏变异型患者中发生率较高,且随年龄增长呈递增趋势,提示 Fabry 病损伤肾脏后,可导致严重脏器病变,甚至肾衰竭。本研究所收集病例中有 27 例患者进行了肾移植或透析治疗,占比 15.08%。此外,因心脏变异型患者样本量较少,无法反映其真实证候分布规律,目前结果显示患者易出现脾肾气虚、血瘀阻络与肝气郁滞的证型。本病易发脑血管病,本研究中发现有 29 例患者有脑梗死及脑出血相关脑血管病史,占比 17.37%,但多数患者遗留后遗症较轻微,平均年龄较小,且如手足麻木等与本病肢端疼痛症状互有掩盖,故脑血管病症状对于整体证型判断影响较小。

另外本研究发现中医证型中发生率最高的几个中医症状多有重叠,各证型前 10 位中有肢端疼痛或腰痛固定或刺痛、口唇紫暗、神疲乏力、心烦易怒、耳鸣耳聋、畏寒肢冷、失眠多梦这 7 个共同中医症状,说明 Fabry 患者普遍具有这些中医症状。血瘀阻络证、肝气郁滞证、湿热内蕴证大多具有焦虑抑郁和咽干口燥的症状,这与气机不通,气不化津有关。无汗少汗症状为 Fabry 病患者的临床常见症状,在各证型患者中均占较大比例。

由此笔者推断其中医病机,因其与遗传绝对相关的特点,患者病因与先天禀赋不足,肾中精气不足有很大关联。“人与百物各以类滋生,皆气化之自然”,脾肾之气不足,气化功能受损,水谷不能转为津液,故虚者益虚,停聚而成痰浊,则阻滞气机,气行则血行,气滞则血停,故血瘀阻络,疾病由发。痰瘀内生,百病之始。故从病机分析,该病以正虚为因,痰瘀内停为果,因果相生,以致病情进一步发展。

但本研究仍具有一定的局限性,因为 Fabry 病属于罕见病,收集病例困难,样本量虽是国内目前最大,但仍很有限。除部分门诊外,主要通过网络电子问卷

的方式收集信息,部分中医症状患者自行填写的主观性较强。此外,本次研究中放弃了脉诊,舌诊通过照片仅作为参考依据,不除外本次研究反映出的证候分布规律与真实情况可能存在差异。另外,本研究为横断面调查,缺少进一步的随访数据,持续追踪同一个患者的病情发生发展规律可为疾病的证型演变提供更有力的证据。今后可通过坚持随访,扩大面诊研究人群,增加脉诊、舌诊资料,进一步充实、完善 Fabry 病的中医证候特点,为中医中药治疗奠定基础。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Brady RO, Gal AE, Bradley RM, et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramide trihexosidase deficiency [J]. N Engl J Med, 1967, 276 (21): 1163-1167.
- [2] Macdermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males [J]. J Med Genet, 2001, 38(11): 750-760.
- [3] Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening [J]. Am J Hum Genet, 2006, 79(1): 31-40.
- [4] 杨曦, 谢院生, 米悦, 等. 男女性别不同年龄法布里病的临床特点 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(3): 203-208.
- [5] Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement [J]. Genet Med, 2006, 8(9): 539-548.
- [6] 中国法布里病专家协作组. 中国法布里病 (Fabry 病) 诊治专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93(4): 243-247.
- [7] Laney DA, Bennett RL, Clarke V, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors [J]. J Genet Couns, 2013, 22(5): 555-564.
- [8] 郑筱萸主编. 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, 1991: 156-167.
- [9] 杨曦, 米悦, 谢院生. 法布里病 (Fabry 病) 的诊断与治疗 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(4): 360-362.
- [10] 赵飞, 窦艳娜, 赵占正. Fabry 病的诊疗新进展 [J]. 医学理论与实践, 2016, 29(13): 1709-1711.

(收稿: 2019-06-17 在线: 2020-09-17)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶