

肝硬化中医证型与 肝脏超微结构改变指标的相关性

张均倡

医学博士、中西医结合主任医师
广东省中医院珠海医院 肝病科主任

研究目的

- ① 寻找合适的反映肝硬化程度的超微结构可评价指标;
- ② 了解超微结构的变化与肝硬化各期(程度)的关系;
- ③ 了解超微结构的变化与中医证型(证要)的关系。

最终,用于肝硬化疗效的客观评价!

研究对象

研究对象主要来自于2012年1月至2012年12月在广东省中医院珠海医院肝病科住院及中山大学附属第三医院肝胆外科住院的病人。

肝硬化临床诊断标准

主要指征

- (1) 内镜或食管吞钡X线检查发现食道静脉曲张;
- (2) B超提示肝回声明显增强、不均、光点粗大;或肝表面欠光滑,凹凸不平或呈锯齿状;或门静脉直径 $\geq 1.4\text{cm}$;或脾脏增大,脾静脉直径 $\geq 1.0\text{cm}$;
- (3) 腹水,伴腹壁静脉怒张;
- (4) CT显示肝外缘结节状隆起,肝裂扩大,尾叶/右叶比例 >0.05 ,脾大;
- (5) 腹腔镜或肝穿刺活组织检查诊断为肝硬化。

肝硬化临床诊断标准

次要指征

(1) 化验:一般肝功能异常(A/G倒置,蛋白电泳A降低, $\gamma\text{-G}$ 升高,血清胆红素升高,凝血酶原时间延长等),或血清透明质酸(HA)、III型前胶原肽(PIIIP)、单氨氧化酶(MAO)、腺苷脱氨酸(ADA)、层粘蛋白(LN)增高;

(2) 体征:肝病面容(脸色晦暗无华),可见多个蜘蛛痣,色黯,肝掌,黄疸,下肢水肿,肝脏质地偏硬,脾大,男性乳房发育。主要指征任何一项结合部分次要指征,可以确诊。

肝硬化临床分期标准

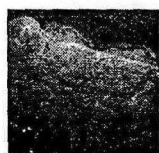
凡具有较明显的肝功能损害(血浆白蛋白低,直接胆红素升高,凝血酶原时间延长等)及门脉高压表现(脾肿大,脾功能亢进,腹水等)者,可定为失代偿期。

一般Child-Pugh分级中A级属于临床前代偿期及代偿期,B、C级属于失代偿期。

问题?漏诊!

腹腔镜下大体形态学表现

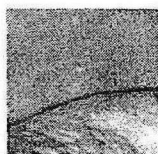
形态学诊断标准-"金标准"



大结节型



大小结节混合型

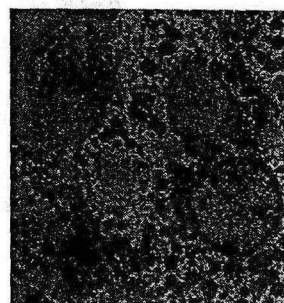


小结节型

肝硬化肝窦毛细血管化程度（窦周隙胶原纤维沉积程度）采用的评判标准

正常(-):

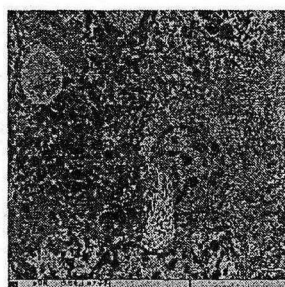
透射电镜
见标本肝窦横
断面窦周隙胶
原纤维沉积 $\leq$
10%。



肝硬化肝窦毛细血管化程度（窦周隙胶原纤维沉积程度）采用的评判标准

轻度(+):

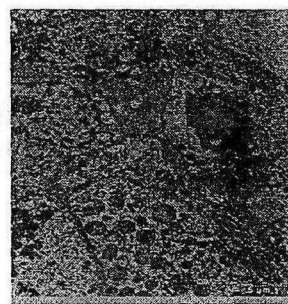
透射电镜
见标本肝窦横
断面窦周隙胶
原纤维沉积 $>$
10%且 $\leq$ 50%。



肝硬化肝窦毛细血管化程度（窦周隙胶原纤维沉积程度）采用的评判标准

重度(++):

透射电镜
见标本肝窦横
断面窦周隙胶
原纤维沉积 $>$
50%。



肝硬化中医标准证型诊断

标准证型有:

肝气郁结证、湿热蕴结证、瘀血阻络证、肝
肾阴虚证、脾肾阳虚证、水湿内阻证。

瘀血阻络证量化诊断标准

诊断标准, 参考王阶的瘀血证诊断标准研究

以19分以下为非瘀血阻络证(-);

20-49分为轻度瘀血阻络证(+);

50分以上为重度瘀血阻络证(++).

瘀血阻络证诊断标准计分

舌质紫暗	(轻) 8分 (重) 10分
少腹硬抵抗压痛	(轻) 8分 (重) 10分
舌下静脉曲张	(轻) 8分 (重) 10分
皮下瘀血斑	(轻) 8分 (重) 10分
月经色黑有块(女)	(轻) 8分 (重) 10分
脉涩	10分
邪侵	10分
病理性肿块	10分
脉结代	8分
无脉	10分
腹壁静脉曲张	10分
一般固定性疼痛	8分
口唇齿龈暗红	6分
细络	5分
手足麻木	5分

分组

肝硬化患者按临床及形态学诊断分为三组：

- 临床前代偿期组
- 临床代偿期组
- 临床失代偿期组

对照组分为二组：

- 慢性肝炎组
- 非肝病组

分组标准

临床前代偿期组

符合肝硬化形态学诊断标准，但未达到临床诊断标准。

临床代偿期组

符合肝硬化代偿期诊断标准，有大体形态学及组织学诊断资料支持。

临床失代偿期组

符合肝硬化临床失代偿期诊断标准，有大体形态学及组织学诊断资料支持。

慢性肝炎组

符合慢性肝炎(慢性乙肝、慢性丙肝)但不符合肝硬化形态学诊断标准。

非肝病组

没有上述慢性肝病，且未发现心(EKG)、肺(胸片)、肾(尿、肾功、B超)、胃、肠、胰、神经等重要脏器疾病。

纳入标准

- (1) 年龄大于18周岁且小于65周岁；
- (2) 自愿接受肝脏大体形态学检查、病理学检查及其他相关检查的肝病患者；
- (3) 符合本研究分组及诊断标准的患者。

排除标准

- (1) 年龄小于18周岁或大于65周岁；
- (2) 呼吸衰竭、发热等可影响观察结果者；
- (3) 患有重大循环系统及呼吸系统疾病者；
- (4) 慢性肝炎重度及慢性重型肝炎；
- (5) 急性上消化道出血者；
- (6) 精神障碍不能配合者；
- (7) 妊娠或哺乳期妇女。

研究方法

中医证型诊断资料采集

参照《肝硬化中西医结合诊治方案》所列肝气郁结、脾虚湿盛、湿热内蕴、肝肾阴虚、脾肾阳虚、血瘀证等的诊断标准，记入“中医病证诊断记录表”(CRF)中，如此操作隔1周后再行一次，两次的记录表均及时交给资料管理人员封存，待资料分析时开盲使用。

研究方法

肝脏形态学采集

肝脏形态学检查由外科医生完成,并保留相关的照片或录像,主要观察结节的形态、大小等情况并明确诊断。

研究方法

标本采集及制作

电子显微镜标本由外科医生采集,并用5%戊二醛固定肝组织,由南方医科大学电镜室专业检查人员进行石蜡包埋,连续切片,电镜观察。

重点观察:窦周隙胶原纤维沉积程度。

病例资料记录及统计方法

本研究采用自制的临床病例观察表,定期定时填写

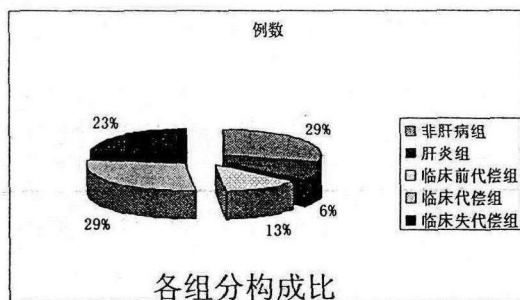
采用统计软件SPSS 13.0版进行相关数据的统计分析,由于标本数量较少且组间例数差别较大,本研究多采用描述性分析;计量资料通过均数及标准差来表示,计数资料通过率、构成比来表示,比较采用 χ^2 检验等;非正态分布采用秩和检验;检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

一般资料

各组研究对象性别、年龄分布表

对象分组	例数	性别		年龄 ($\bar{x} \pm s$)
		男	女	
非肝病组	9	4	5	47.55 $\pm$ 17.31
慢性肝炎组	2	0	2	44.50 $\pm$ 13.44
临床前代偿期组	4	4	0	48.25 $\pm$ 11.84
临床代偿期组	9	7	2	50.14 $\pm$ 7.43
失代偿期组	7	7	0	43.83 $\pm$ 11.82
合计	31	22	9	47.64 $\pm$ 12.43

一般资料



各组中医证型的分布情况

各组中医证型的分布情况

分组	例数	肝气郁结	水湿内阻	湿热蕴结	肝肾阴虚	脾胃阳虚	瘀血阻络	无证可辨
非肝病组	9	7(77.7%)	0	2(22.3%)	0	0	0	0
慢性肝炎组	2	1(50%)	0	1(50%)	0	0	0	0
临床前代偿期组	4	0	0	1(25%)	0	1(25%)	2(50%)	0
临床代偿期组	9	3(33.3%)	0	0	1(11.1%)	0	5(55.6%)	0
临床失代偿期组	7	1(14.3%)	0	0	0	2(28.6%)	4(57.1%)	0
合计	31	12	0	4	1	3	11	0

各组肝脏超微结构改变（窦周隙胶原纤维沉积程度）情况

各组肝脏超微结构改变 (窦周隙胶原纤维沉积程度) 情况 (例/%)					
窦周隙 胶原纤维 沉积 程度	非肝病组	慢性肝炎组	临床前代偿期组	临床代偿期组	临床失代偿期组
-	9	0	0	0	0
+	0	2 (100%)	3 (75%)	6 (66.7%)	2 (28.6%)
++	0	0	1 (25%)	3 (33.3%)	5 (71.4%)
合计	9	2	4	9	7

临床前代偿期组中医证型与其肝脏超微结构改变
(窦周隙胶原纤维沉积程度) 的关系

中医证型	例数	未发现胶原纤维 沉积 (-)	胶原纤维沉积 轻度 (+)	胶原纤维沉积 重度 (++)
肝气郁结	0	0	0	0
水湿内阻	0	0	0	0
湿热蕴结	1	0	1	0
肝肾阴虚	0	0	0	0
脾胃阳虚	1	0	1	0
瘀血阻络	2	0	1	1
无证可辨	0	0	0	0
合计	4	0	3	1

临床代偿期组中医证型与其肝脏超微结构改变
(窦周隙胶原纤维沉积程度) 的关系

中医证型	例数	未发现胶原纤维 沉积 (-)	胶原纤维沉积 轻度 (+)	胶原纤维沉积 重度 (++)
肝气郁结	3	0	2	1
水湿内阻	0	0	0	0
湿热蕴结	0	0	0	0
肝肾阴虚	1	0	1	0
脾胃阳虚	0	0	0	0
瘀血阻络	5	0	3	2
无证可辨	0	0	0	0
合计	9	0	6	3

临床失代偿期组肝硬化中医证型与其肝脏超微结构
改变 (窦周隙胶原纤维沉积程度) 的关系

中医证型	例数	未发现胶原纤维 沉积 (-)	胶原纤维沉积 轻度 (+)	胶原纤维沉积 重度 (++)
肝气郁结	1	0	1	0
水湿内阻	0	0	0	0
湿热蕴结	0	0	0	0
肝肾阴虚	0	0	0	0
脾胃阳虚	2	0	0	2
瘀血阻络	4	0	1	3
无证可辨	0	0	0	0
合计	7	0	2	5

肝硬化组中医证候与其肝脏超微结构改变 (窦周
隙胶原纤维沉积程度) 的关系

中医证型	例数	未发现胶原 纤维沉积 (-)	胶原纤维沉积 轻度 (+)	胶原纤维沉积 重度 (++)
肝气郁结	4(20%)	0	3	1
水湿内阻	0	0	0	0
湿热蕴结	1(5%)	0	1	0
肝肾阴虚	1(5%)	0	1	0
脾胃阳虚	3(15%)	0	1	2
瘀血阻络	11(55%)	0	5	6
无证可辨	0	0	0	0
合计	20	0	11	9

肝硬化组瘀血阻络证严重程度与其肝脏超微结构
改变 (窦周隙胶原纤维沉积程度) 的关系

瘀血阻络证 严重程度	例数	未发现胶原纤维 沉积 (-)	胶原纤维沉积 轻度 (+)	胶原纤维沉积 重度 (++)
- (无)	0	0	0	0
+ (轻度)	4	0	3	1
++ (重度)	7	0	2	5
合计	11	0	5	6



初步印象

① 窦周隙胶原纤维沉积程度可能随肝硬化临床前代偿期、临床代偿期及失代偿期的各期进展而逐渐加重；

② 在肝硬化患者的证型分布中，瘀血阻络为主要中医证型，其窦周隙胶原纤维沉积程度可能与瘀血阻络证的轻重程度成正相关；

③ 采用窦周隙胶原纤维沉积程度相对于采用SEC去窗口化 更有代表性、更具可操作性



Thank you!