

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.03.002

泉州地区非酒精性脂肪性肝病合并原发性高血压 人群肝郁脾虚证量化辨证研究^{*}

吴秋英¹ 蔡月虹¹ 郭伦聪¹ 陈弼沧²

¹福建省泉州市中医院脑病科,福建泉州 362000

²福建省厦门市中医院全科医疗科,福建厦门 361009

摘要 目的 探索泉州地区非酒精性脂肪性肝病合并原发性高血压肝郁脾虚证量化辨证方法。**方法** 遴选 420 例于泉州市中医院体检中心诊断的非酒精性脂肪性肝病合并原发性高血压且辨证为肝郁脾虚证的患者为研究对象,采用“专家研讨法”确定泉州地区上述人群肝郁脾虚证的基本症状,采用条件概率换算法对基本症状进行赋分,采用最大似然判别法计算辨证阈值,最后对量化辨证法进行回顾性和前瞻性卡方检验。**结果** 该量化辨证法的回顾性卡方检验显示其敏感度为 86.12%,特异度为 86.95%,准确度为 87.19%,阳性似然比为 7.01;前瞻性卡方检验显示其敏感度为 86.05%,特异度为 87.14%,准确度为 86.71%,阳性似然比为 6.96。**结论** 非酒精性脂肪性肝病合并原发性高血压肝郁脾虚证量化辨证法具有客观、量化、准确、简便等优点,值得在临床上进一步推广使用。

关键词 非酒精性脂肪性肝病;原发性高血压;肝郁脾虚证;量化辨证

中图分类号 R256.49 **文献标志码** A

Study on Quantitative Syndrome Differentiation of Stagnation of Liver Qi and Spleen Deficiency in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Essential Hypertension in Quanzhou

WU Qiuying¹, CAI Yuehong¹, GUO Luncong¹, CHEN Bicang²

¹Department of Encephalopathy, Quanzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Quanzhou 362000, China

²Department of General Medicine, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiamen 361009, China

Abstract Objective To explore the quantitative syndrome differentiation method of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) complicated with essential hypertension (EH) of syndrome of stagnation of liver qi and spleen deficiency in Quanzhou. **Methods** A total of 420 cases of NAFLD complicated with EH diagnosed in the physical examination center of Quanzhou hospital of traditional Chinese medicine were selected as the subjects, which syndrome differentiation were stagnation of liver qi and spleen deficiency. The basic symptoms of stagnation of liver qi and spleen deficiency in the above-mentioned population in Quanzhou were determined by expert discussion method. The basic symptoms were scored by conditional probability conversion method, and the threshold of syndrome differentiation was calculated by maximum likelihood discriminant method. Finally, the quantitative syndrome differentiation method was retrospectively and prospectively analyzed by doing the chi-square test. **Results** The retrospective chi square test showed that the sensitivity, specificity, accuracy and positive likelihood ratio were 86.12%, 86.95%, 87.19% and 7.01 respectively. The prospective chi square test showed that the sensitivity, specificity, accuracy and positive likelihood ratio were 86.05%, 87.14%, 86.71% and 6.96 respectively. **Conclusion** The quantitative syndrome differentiation method of NAFLD complicated with EH of syndrome of stagnation of

^{*} 泉州市科学技术局科研项目 (No. 2014Z074); 第六批全国老中医药专家学术经验继承工作项目 (No. 国中医药人教发[2017]29 号); 厦门市科学技术局科研项目 (No. 3502Z20189006)

liver qi and spleen deficiency has the advantages of objectivity, quantification, accuracy and simplicity. It is worth further promotion and application in clinical practice.

Key words non-alcoholic fatty liver disease; essential hypertension; syndrome of stagnation of liver qi and spleen deficiency; quantitative syndrome differentiation

近年来,我国非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)合并原发性高血压(essential hypertension, EH)人群的规模不断扩大。有研究发现:2002 年我国 EH 的患病率为 18.8%,至 2012 年则高达 23.2%,且 70.2%的 NAFLD 患者合并有 EH^[1]。据此数据大致估算,我国 NAFLD 合并 EH 人群应不低于 2 亿人。泉州作为东南沿海经济发达地区,NAFLD 合并 EH 的患病率可能高于全国平均水平。现代医学研究表明,胰岛素抵抗和肥胖是 NAFLD 合并 EH 共同的发病基础和危险因素。NAFLD 合并 EH 人群更易罹患心脑血管疾病和 2 型糖尿病。故临床上应根据二者的共同发病基础和并发症,将 NAFLD 合并 EH 作一“共病”进行治疗,而非“分头治疗”。

虽然中医学的“整体观念”对于“共病”治疗具有较强的优势,但经文献检索发现,有关 NAFLD 合并 EH 的基础和临床研究偏少。陈文鑫等^[2]认为,规范辨证是中医临床研究的基础,可直接影响研究结论的可重复性。因此,建立准确、可量化的辨证标准是证型客观化研究的基础。根据既往研究经验,采用条件概率换算法和最大似然判别法建立的量化辨证方法具有客观、简便的优点^[3]。基于此,本研究选择泉州地区 NAFLD 合并 EH 人群较常见的肝郁脾虚证开展量化辨证研究,以期对 NAFLD 合并 EH 临床辨证论治和证型客观化研究提供参考。

1 一般资料

1.1 研究对象

选取 420 例 2020 年 1 月—6 月于泉州市中医院(以下简称本院)体检中心诊断的 NAFLD 合并 EH 且辨证为肝郁脾虚证的患者作为研究对象。

1.2 西医诊断标准

NAFLD 诊断采用《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)》制定的诊断标准^[4]。EH 诊断采用《中国高血压病防治指南 2010(第三版)》制定的诊断标准。

1.3 中医辨证标准

肝郁脾虚证采用国家标准《中医临床诊疗术语·证候部分》中的有关辨证标准^[5]。

1.4 纳入标准

同时符合上述西医诊断标准和中医辨证标准。在泉州地区居住时间≥10 年且年龄≥18 岁。

1.5 排除标准

①继发性高血压,如肾脏疾病、内分泌疾病、颅脑病变和其他因素(妊娠高血压综合征、红细胞增多症、药物等)引起的高血压;②存在高血压急性并发症病史,如急性心肌梗死或脑卒中;③存在高血压严重并发症病史,如高血压性肾病肾功能 CKD 分级≥3b 级、Keith-Wagener 眼底分级≥Ⅲ级;④有嗜酒史:男性每日饮酒≥20 g(每周≥140 g),女性每日饮酒≥20 g(每周≥70 g);⑤药物所致的脂肪性肝病,如大环内酯类、糖皮质激素、人工合成雌激素等;⑥病毒性肝炎所致的脂肪性肝病;⑦合并其他神经、心血管、呼吸、消化、血液、泌尿系统等急性并发症以及恶性肿瘤;⑧妊娠或哺乳期妇女;⑨不能独立完成病史陈述者;⑩近 1 月内服用过中药或中成药者。

2 研究方法

2.1 分组方法

2.1.1 运算组和检验组 由本院科教信息科临床试验管理人员进行随机分组;在卡西欧 FX-991CN X 科学函数计算器上连续取随机数字 420 次,依次与按就诊号升序编号的连续数字 1~420 相对应。奇数归入运算组,用于运算量化辨证和回顾性卡方检验;偶数归为检验组,用于前瞻性卡方检验。并采用随机数字表法调整 2 组人数相等,即每组均为 210 例。运算组:男 125 例,女 85 例,平均年龄(53.63±12.84)岁;检验组:男 118 例,女 92 例,平均年龄(55.02±10.17)岁。经 χ^2 检验和独立样本 t 检验显示,2 组性别和年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.1.2 专家辨证方法 由本院 3 位中医内科学专业具有副主任医师及以上职称的医师根据上述辨证标准,独立对所纳入的 NAFLD 合并 EH 患者进行辨证,

如遇分歧则再由 3 位专家进行磋商,最终形成统一意见。根据专家辨证结论,分别将纳入运算组和检验组的患者分为“肝郁脾虚证组”和“非肝郁脾虚证组”。运算组:肝郁脾虚证患者 114 例,非肝郁脾虚证患者 96 例;检验组:肝郁脾虚证患者 107 例,非肝郁脾虚证患者 103 例。

2.2 确定肝郁脾虚证基本症状的方法

由本院牵头,召集福建医科大学附属第一医院、第二医院和福建中医药大学附属晋江中医院等泉州地区 4 家三级甲等医院 20 位中医内科学专业、副高及以上职称的医师,采用量表调研法,遴选出泉州地区 NAFLD 合并 EH 肝郁脾虚证的候选基本症状。继而对候选基本症状在量表调研中出现的频率采用两两比较的 χ^2 检验,凡候选基本症状出现频率 $>50\%$,且频率进行两两比较的 χ^2 检验差异无统计学意义($P>0.05$),但和其他候选基本症状在量表调研中出现频率进行两两比较的 χ^2 检验差异有统计学意义($P<0.05$)的,则确定为基本症状。

2.3 对肝郁脾虚证基本症状赋分的方法

采用条件概率换算法的《概率值与指数值转换表》,对基本症状出现频率进行指数转换^[6]。见表 1。

表 1 概率值与指数值转换表

出现频率(%)	指数值	出现频率(%)	指数值
0.00~1.09	-10	11.00~13.99	1
1.10~1.39	-9	14.00~17.99	2
1.40~1.79	-8	18.00~22.99	3
1.80~2.19	-7	23.00~28.99	4
2.20~2.79	-6	29.00~35.99	5
2.80~3.49	-5	36.00~44.99	6
3.50~4.49	-4	45.00~56.99	7
4.50~5.99	-3	57.00~70.99	8
6.00~6.99	-2	71.00~88.99	9
7.00~8.99	-1	89.00~100.00	10
9.00~10.99	0	—	—

2.4 统计学分析

采用最大似然判别法^[6]运算泉州地区 NAFLD 合并 EH 肝郁脾虚证的量化辨证阈值,采用配对资料四格表检验法分别对“量化辨证法”和“专家辨证法”所得的证型结论进行回顾性和前瞻性卡方检验,若回顾性和前瞻性卡方检验的结果均显示 $P>0.05$,则认为上述 2 种辨证方法无明显差异。

3 结果

3.1 泉州地区 NAFLD 合并 EH 人群肝郁脾虚证的基本症状

专家量表调研结果显示:胁胀(痛)、脘腹胀闷、胸闷、暖气/反酸、失眠/多梦、急躁易怒、形体肥胖、头痛、纳差、便溏、神疲乏力、舌淡、脉弦等 13 项症状为泉州地区 NAFLD 合并 EH 人群肝郁脾虚证的候选基本症状。在用于量化辨证的运算组 114 例 NAFLD 合并 EH 肝郁脾虚证患者中,舌淡、脘腹胀满、形体肥胖、急躁易怒、纳差、失眠多梦、脉弦等 7 项候选基本症状的出现频率均 $>50\%$,而其余 6 项候选基本症状的出现频率均 $<50\%$ 。对上述的 13 项候选基本症状的频率进行两两比较的 χ^2 检验发现,舌淡、脘腹胀满、形体肥胖、急躁易怒、纳差、失眠多梦、脉弦等 7 项候选基本症状的出现频率两两比较差异无统计学意义($P>0.05$),然而和其他 6 项候选基本症状的出现频率两两比较差异有统计学意义($P<0.05$)。故将舌淡、脘腹胀满、形体肥胖、急躁易怒、纳差、失眠多梦、脉弦确定为泉州地区 NAFLD 合并 EH 人群肝郁脾虚证的基本症状。

3.2 泉州地区 NAFLD 合并 EH 人群肝郁脾虚证基本症状赋分值

例如:肝郁脾虚基本症状“舌淡”症状在专家量表调查中出现的频率为 65.79%,对照《概率值与指数值转换表》,其指数值为 8。继而采用条件概率换算法计算泉州地区 NAFLD 合并 EH 人群肝郁脾虚证基本症状的赋分值。肝郁脾虚基本症状“舌淡”的赋分值 = (肝郁脾虚 X_{11} 指数值 - 非肝郁脾虚证 X_{11} 指数值) + (非肝郁脾虚 X_{12} 指数值 - 肝郁脾虚证 X_{12} 指数值) = $(8-3)+(9-5)=9$ 。各项基本症状赋分值见表 2。

3.3 泉州地区 NAFLD 合并 EH 人群肝郁脾虚证辨证阈值

根据表 2,肝郁脾虚 X_{j2} 指数总和 = $X_{12} + X_{22} + X_{32} + X_{42} + X_{52} + X_{62} + X_{72} = 5 + 5 + 6 + 6 + 7 + 7 + 7 = 43$,非肝郁脾虚证 X_{j2} 指数总和 = $X_{12} + X_{22} + X_{32} + X_{42} + X_{52} + X_{62} + X_{72} = 9 + 9 + 10 + 9 + 9 + 10 + 10 = 66$;肝郁脾虚证辨证阈值 = 非肝郁脾虚证 X_{j2} 指数总和 - 肝郁脾虚证指数 X_{j2} 总和,即 $66-43=23$ 。故舌淡、脘腹胀满、形体肥胖、急躁易怒、纳差、失眠多梦、脉弦等 7 项基本症状的赋分值相加需 >23 分,方可辨证为肝郁脾虚证,即泉州地区 NAFLD 合并 EH 人群肝郁脾虚证辨证阈值为 23。

表 2 泉州地区 NAFLD 合并 EH 肝郁脾虚证基本症状赋值赋分表

X _j	X _{jk}	Y _i (肝郁脾虚证,n=114)			Y _i (非肝郁脾虚证,n=96)			赋分值(分)
		频数	频率(%)	指数值	频数	频率(%)	指数值	
X ₁ 舌淡	X ₁₁	75	65.79	8	21	21.88	3	9
	X ₁₂	39	34.21	5	75	78.13	9	
X ₂ 脘腹胀满	X ₂₁	73	64.04	8	14	14.58	2	10
	X ₂₂	41	35.96	5	82	85.42	9	
X ₃ 形体肥胖	X ₃₁	67	58.77	8	10	10.42	0	12
	X ₃₂	47	41.23	6	86	89.58	10	
X ₄ 急躁易怒	X ₄₁	64	56.14	7	11	11.46	1	9
	X ₄₂	50	43.86	6	85	88.54	9	
X ₅ 纳差	X ₅₁	62	54.39	7	13	13.54	1	8
	X ₅₂	52	45.61	7	83	86.46	9	
X ₆ 失眠多梦	X ₆₁	60	52.63	7	6	6.25	-2	12
	X ₆₂	54	47.37	7	90	93.75	10	
X ₇ 脉弦	X ₇₁	60	52.63	7	7	7.29	-1	11
	X ₇₂	54	47.37	7	89	92.71	10	

X_j代表基本症状,X_{j1}代表出现基本症状,X_{j2}代表未出现基本症状

3.4 泉州地区 NAFLD 合并 EH 人群肝郁脾虚证量化辨证法回顾性和前瞻性卡方检验

运算组、检验组的配对四格表资料见表 3、表 4。将分别采用量化辨证法和专家辨证法的运算组资料进行回顾性卡方检验,结果显示: $P=0.567>0.05$,敏感度为 86.12%,特异度为 86.95%,准确度为 87.19%,阳性似然比为 7.01。将分别采用量化辨证法和专家辨证法的检验组资料进行前瞻性卡方检验,结果显示: $P=0.865>0.05$,敏感度为 86.05%,特异度为 87.14%,准确度为 86.71%,阳性似然比为 6.96。

表 3 运算组配对四格表资料

量化辨证结果	专家辨证结果		合计
	肝郁脾虚证	非肝郁脾虚证	
肝郁脾虚证	96	13	109
非肝郁脾虚证	18	83	101
合计	114	96	210

表 4 检验组配对四格表资料

量化辨证结果	专家辨证结果		合计
	肝郁脾虚证	非肝郁脾虚证	
肝郁脾虚证	92	8	100
非肝郁脾虚证	15	95	110
合计	107	103	210

4 讨论

现代医学研究发现胰岛素抵抗引起肾脏水钠重吸收增强、交感神经系统亢进、动脉弹性减退等引发 EH。胰岛素抵抗还通过增强激素敏感性脂肪酶活性、增加肝内葡萄糖生成、上调类固醇元件结合蛋白表达水平、增加游离脂肪酸从头合成等途径引发 NAFLD。由此可见,胰岛素抵抗是 NAFLD 和 EH 重要的发病基础。有研究^[7]发现:肥胖症患者存在高胰岛素血症、胰岛素受体减少、胰岛素和受体结合后细胞反应缺陷等病理状态,并存在胰岛素抵抗,且通过增加游离脂肪酸和三酰甘油在肝内的蓄积、加强线粒体氧化应激和脂质过氧化等途径导致 NAFLD 的发病与进展。另有研究^[8]发现:NAFLD 合并 EH 患者较单纯 NAFLD 或 EH 患者具有更高的心脑血管疾病和慢性肾脏疾病的患病率。由此可见,肥胖是 NAFLD 和 EH 主要的危险因素之一。本研究结果亦显示,形体肥胖赋分值为 12 分,在泉州地区 NAFLD 合并 EH 肝郁脾虚证基本症状各项赋分值中最高,故为主要基本症状。

上世纪 60 年代初,“整体观念”和“辨证论治”被确认为中医药学的两大特点正式被写入卫生部组织编写的中医院校教材中。将 NAFLD 合并 EH 作为“共病”进行治疗,正是中医药学“整体观念”的优势所

在,临床“辨证论治”则突出了个体化的治疗特色。“主症”是能反映疾病某一阶段主要矛盾的某个或某些症状。这个或这些症状可能是“主诉”,也可能是兼证,如《伤寒论》的“柴胡八症”等。“抓主症”长期作为辨证论治,尤其是经方辨证的主要手段^[9]。张静远等^[10]认为,“主症”抓不准导致“证”辨不准,将影响施治的效果,最终可能导致对同一患者进行多番试验用药。传统的辨证论治受辨证者的主观影响较大,导致了中医药的临床研究结论难以进一步推广。本研究采用专家研讨法确定泉州地区 NAFLD 合并 EH 肝郁脾虚证的基本症状;采用条件概率换算方法对基本症状升阶降维、进行赋分;采用最大似然判别法计算辨证阈值;最后对量化辨证法进行检验,其回顾性及前瞻性卡方检验结果表明 P 值均 >0.05 ,敏感度、特异度及准确度均 $>86\%$,说明该量化辨证法兼具客观、量化、准确、简便等优点,值得在今后临床工作中加以推广。

泉州地处我国东南沿海,气候常年温暖多雨,正如章虚谷所言:“(湿)始虽外受,终归脾胃。”泉州地区经济发达,居民工作压力大、生活节奏快,精神紧张、情志不畅等因素容易导致肝气郁结,日久伤及脾胃;且本地居民嗜食海鲜厚味、贪凉饮冷,缺乏锻炼,即“郁、溢、逸”伤及脾胃,导致脾胃升降失常。有学者认为,肝和脾的生理功能分别与现代医学的交感-副交感神经系统和胰岛的生理作用有相似之处。精神紧张和情志不畅容易导致失眠,引起交感神经系统亢进、血浆儿茶酚胺浓度升高,导致血管阻力增强而引发 EH;而罹患 EH 亦导致患者精神紧张和情志不畅,最终形成恶性循环。本研究结果亦显示,失眠多梦和急躁易怒赋分值分别为 12 分和 9 分,为泉州地区 NAFLD 合并 EH 肝郁脾虚证的主要基本症状。脾气虚弱导致水液运化无权,引起水钠潴留,使血压升高;脾虚精微运化无权和现代医学的“胰岛素抵抗”有相似之处,脾虚不能将糖脂等精微物质运化布散至周身,使血糖和血脂水平异常升高,堆积于肝脏、血管内壁形成痰浊和瘀血,这与现代医学的血管粥样硬化的病理学表现有相似之处。此时临床大多以疏肝健脾、化痰活血为主要治疗方法。可见,对于 NAFLD 合并

EH 肝郁脾虚证仍沿用“共病分治”的治疗方法。《类经》提及“枢则司升降而主乎中者也”,对于泉州地区 NAFLD 合并 EH 肝郁脾虚证,应使胃浊气降而脾清气升,寒湿祛除则阳气自复、中焦得通,手足少阳经气自然运行则痰瘀自去。故临床以“疏泄”理论立法,常用升阳益胃汤为基本方进行治疗,方中以半夏、黄连、陈皮仿“半夏泻心汤”之义,辛开苦降;以“风药”独活、防风、羌活升举脾阳;以黄芪、人参健脾;以柴胡、白芍疏肝并通三焦;以白术、茯苓、泽泻燥湿利水。这将是本课题下一步临床研究的重点。

参 考 文 献

- [1] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012-2015[J]. Circulation, 2018, 137(22): 2344-2356.
- [2] 陈文鑫, 吴秋英, 陈弼沧, 等. 在规范化辨证基础上构建量化辨病论治体系[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(5): 401-406.
- [3] 陈弼沧, 韩玉奇, 黄朝阳, 等. 泉州地区代谢综合征痰湿证量化辨证标准的研究[J]. 福建中医药, 2012, 43(6): 9-11.
- [4] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学会, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2): 177-186.
- [5] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语·证候部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 8.
- [6] 姜君. 数理统计方法在中医证候量化研究中的应用[J]. 中医学报, 2010, 25(3): 454-455.
- [7] Chon YE, Kim KJ, Jung KS, et al. The relationship between type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease measured by controlled attenuation parameter [J]. Yonsei Med J, 2016, 57(4): 885-892.
- [8] Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death[J]. Gut, 2004, 53(5): 750-755.
- [9] 陈弼沧, 吴秋英, 蔡月虹, 等. 寒湿内蕴证辨治初探[J]. 国医论坛, 2020, 35(5): 12-15.
- [10] 张静远, 林辰, 周春祥. “辨证论治”问题之审视与探讨[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3366-3368.

(收稿日期: 2021-01-05)