

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.07.010

◇临床医学◇

肝豆状核变性中医证型与统一 Wilson 病评定量表相关性分析

张娟¹, 王云宝², 谢道俊¹, 鲍远程¹, 韩辉¹, 董婷¹, 周磊¹, 黄晓峰¹, 陈宏², 马莹²作者单位:¹安徽中医药大学第一附属医院神经内科, 安徽 合肥 230038;²安徽中医药大学研究生院, 安徽 合肥 230038

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81774299);安徽省自然科学基金面上项目(170805MH199);安徽省重点研究和开发计划项目(1804h08020243)

摘要:目的 探讨肝豆状核变性(又称威尔逊病, Wilson Disease, WD)病人中医证型与统一 Wilson 病评定量表相关性。方法 纳入 2016 年 8 月至 2018 年 9 月在安徽中医药大学第一附属医院住院的肝豆状核变性病人 80 例, 对其进行中医证候辨证分型, 进行统一 Wilson 病评定量表评分。采用方差分析、二元 logistic 回归分析探讨不同中医证型 WD 与统一 Wilson 病评定量表评分的相关性。**结果** 80 例病人中, 痰瘀互结证是最为常见的中医证型, 其次为湿热内蕴证。痰瘀互结证(36.82±21.13)分的神经功能评分高于脾肾阳虚证(12.25±14.40)分, 且低于肝气郁结证(59.5±22.74)分的神经功能评分, 差异有统计学意义; 肝气郁结证的神经功能评分明显高于脾肾阳虚证, 差异有统计学意义; 湿热内蕴证(5.33±1.85)分及脾肾阳虚证(5.50±2.28)分的肝脏功能评分均高于痰瘀互结证(3.51±1.59)分, 均差异有统计学意义; 肝气郁结证(9.67±2.34)分精神症状评分高于痰瘀互结证(2.00±1.73)分、湿热内蕴证(2.67±2.35)分及脾肾阳虚证(1.50±1.62)分, 差异有统计学意义。神经功能评分与痰瘀互结证呈正相关($OR = 1.767, P < 0.05$)而与脾肾阳虚证呈负相关($OR = 0.849, P < 0.05$), 肝脏功能评分与湿热内蕴证、脾肾阳虚证与呈正相关($OR = 1.384, P < 0.05, OR = 2.976, P < 0.05$), 而与痰瘀互结证呈负相关($OR = 0.516, P < 0.05$), 精神症状评分与肝气郁结证呈正相关($OR = 3.128, P < 0.05$)。**结论** Wilson 病不同中医证型之间的统一 Wilson 病评定量表功能评分具有一定的差异性, 并且不同中医证型与统一 Wilson 病评定量表功能评分具有一定相关性。

关键词:肝豆状核变性/中医病机; 湿热; 脾肾阳虚; Wilson 病评定量表; 中医证型; 相关性

Correlation analysis between the TCM syndromes of hepatolenticular degeneration and unified Wilson's disease rating scale

ZHANG Juan¹, WANG Yunbao², XIE Daojun¹, BAO Yuancheng¹, HAN Hui¹, DONG Ting¹, ZHOU Lei¹,
HUANG Xiaofeng¹, CHEN Hong², MA Ying²

Author Affiliations: ¹Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230038, China; ²Graduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230038, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between the TCM syndromes of hepatolenticular degeneration and Unified Wilson's Disease Rating Scale in Wilson disease (WD) patients. **Methods** A total of 80 patients of WD patients in the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine from August 2016 to September 2018 were included, and their TCM syndromes were classified into different types to score the Unified Wilson Disease Rating Scale. Variance analysis and binary Logistic regression analysis were used to explore the correlation between the TCM syndromes and Unified Wilson's Disease Rating Scale in WD patients. **Results** Among the 80 patients, phlegm-stasis syndrome was the most common TCM syndrome, followed by dampness-heat syndrome. The score of nerve function in the syndrome of phlegm-stasis (36.82±21.13) points was higher than that in the syndrome of Pi-Shen yang deficiency (12.25±14.40) points, and lower than that in the syndrome of liver-qi stasis (59.5±22.74) points, and the difference was statistically significant. The neurological function score of liver-qi stasis syndrome was significantly higher than that of Pi-Shen yang deficiency syndrome, and the difference was statistically significant. The liver function scores of damp-heat syndrome (5.33±1.85) points and Pi-Shen yang deficiency syndrome (5.50±2.28) points were higher than those of phlegm-stasis syndrome (3.51±1.59) points, and the differences were statistically significant. The scores of mental symptoms of liver-qi stasis syndrome (9.67±2.34) points were higher than those of phlegm-stasis syndrome (2.00±1.73) points, damp-heat syndrome (2.67±2.35) points and Pi-Shen yang deficiency syndrome (1.50±1.62) points. Neurological function score was positively correlated with syndrome of phlegm-stasis ($OR = 1.767, P < 0.05$) and negatively correlated with syndrome of Pi-Shen yang deficiency ($OR = 0.849$,

$P < 0.05$). Liver function score was positively correlated with syndrome of damp-heat ($OR = 1.384, P < 0.05$) and Pi-Shen yang deficiency ($OR = 2.976, P < 0.05$), and negatively correlated with syndrome of phlegm-stasis ($OR = 0.516, P < 0.05$). Mental symptoms score was positively correlated with syndrome of liver-qi stasis ($OR = 3.128, P < 0.05$). **Conclusion** There are some differences as well as correlation between the TCM syndrome types and the functional scores of the Unified Wilson's Disease Rating Scale of Wilson disease.

Key words: Hepatolenticular degeneration/Zhong yi bing ji; Dampness-heat; Spleen-kidney yang deficiency; Unified wilson's disease rating scale; TCM syndromes; Correlation

肝豆状核变性(Hepatolenticular Degeneration, HLD), 又称威尔逊病(Wilson Disease, WD), 是一种遗传性铜代谢障碍所致的肝硬化和以基底核为主的脑部疾病^[1]。为了对WD各系统的严重程度进行评价, 临床使用系列量表包括如改良 Young 量表、WD全面评价量表(GAS量表), 但都具有一定局限性, 不能全面反映WD病人的临床症状。周香雪等^[2], Leinweber等^[3]编撰设计、首个用于Wilson病临床症状全面评估的统一Wilson病评定量表(Unified Wilson's Disease Rating Scale, UWDRS), 研究发现, 其不仅能够较好的评定Wilson病的严重程度及药物疗效, 而且具有较好的效度和信度^[4], 适合进行临床评估和科学研究。辨证论治是中医临床的原则和特色, 中医证型的量化研究对进一步规范辨证提高疗效有重要意义。本研究以肝豆状核变性不同中医证型与统一Wilson病评定量表评分差异性, 探讨各中医证型与其定量表评分的相关性, 以期为肝豆状核变性的中医辨证分型、治疗与科研提供量化依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2016年8月至2018年9月在安徽中医药大学第一附属医院脑病中心符合Wilson病诊断的病人80例。其中男性47例, 年龄范围7~46岁, 年龄(26.34 ± 9.27)岁。女性33例, 年龄范围10~49岁, 年龄(27.30 ± 8.56)岁。

1.2 诊断标准

1.2.1 肝豆状核变性诊断标准 参照人民卫生出版社第七版《神经病学》拟定: ①肝病史, 肝病征或锥体外系表现; ②血清铜蓝蛋白显著降低或肝铜增高; ③角膜K-F环; ④阳性家族史。符合①②③或①②④可确诊为Wilson病; 符合①③④很可能为典型Wilson病; 符合②③④很可能为症状前Wilson病^[5]。

1.2.2 中医辨证分型标准 根据《肝豆状核变性诊疗方案》^[6]及《肝豆状核变性中医临床路径》^[7]辨证标准对入组病人进行辨证分型; 分为湿热内蕴证、痰瘀互结证、肝气郁结证、肝肾阴亏证、脾肾阳虚证以及其他证型^[8]。

1.2.3 Wilson病量表评定标准 参照UWDRS^[3]各项进行评分, UWDRS分为三个亚表, 分别为神经症状亚量表, 肝脏亚量表和精神症状亚量表, 量表共计55个题项, 总分320分, 其中神经症状亚量表共有27题, 肝脏亚量表9题, 精神症状亚量表19题。

1.3 纳入标准 (1)符合WD诊断标准; (2)能配合UWDRS临床调查; (3)中医辨证分型由2名(副)主任中医师完成, 证型一致者, 符合以上中医辨证分型的病人。

1.4 排除标准 (1)合并心血管疾病或其他严重疾病者; (2)存在严重精神行为异常; (3)不能配合者及各种原因拒绝参与者。

1.5 评定工具 (1)制定《肝豆状核变性患者中医辨证量表》包括病人一般资料、中医四诊信息等。(2)《统一Wilson病评定量表》分别包括三个分: UWDRS I: 神经功能评分(208分); UWDRS II: 肝脏功能评分(36分); UWDRS III: 精神症状评分(76分)。UWDRS表评分: 首先对病人进行研究目的及内容介绍, 病人或其近亲属知情同意, 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求, 由2名神经内科专科医师进行UWDRS量表评分。确诊病人入组后进行2次评分, 分别由A医师第一天完成及B医师第二天完成, 以保证评分者之间一致性。为验证重测信度, 初评7d后再由A医师进行第3次评分。计算标准计分: 换算得分 = [(实际得分 - 该方面的可能的最低得分) / 该方面的可能的最高得分与最低得分之差] × 100, 使各维度分数均在0~100分之间; 量表总分为各维度得分之和, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

1.6 病例收集 凡符合入组标准的病人进行统一Wilson病量表评分及中医症状和体征资料收集。

1.7 统计学方法 SPSS 21.0统计软件进行数据处理及分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多个样本间比较采用单因素方差分析。对中医证型与Wilson病评定量表相关性的回归分析以常见5种中医证型为因变量, 是该型的赋值为1, 非该型的赋值为0^[8]。将Wilson病评定量表(包括神经功能评分、肝脏功能评分及精神症状评分)设置成虚拟变量作为自变

量。相关性分析采用二元 logistic 回归, 选入或剔除变量的标准为 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 WD 病人一般情况及中医证型分布 共收集 80 例病人中。痰瘀互结证 39 例(48.8%), 湿热内蕴证 21 例(26.3%), 脾肾阳虚证 12 例(15.0%), 肝气郁结证 6 例(7.5%), 肝肾阴亏证 2 例(2.5%)。因本次研究纳入肝肾阴亏证的病例太少, 故以下在研究中不做比较分析。

2.2 WD 病人不同中医证型之间 UWDRS 评分比较 纳入的 80 例病人中, 痰瘀互结证的神经功能评分高于脾肾阳虚证, 且低于肝气郁结证的神经功能评分; 肝气郁结证的神经功能评分明显高于脾肾阳虚证; 湿热内蕴证及脾肾阳虚证的肝脏功能评分均高于痰瘀互结证; 肝气郁结证精神症状评分高于痰瘀互结证、湿热内蕴证及脾肾阳虚证, 均差异有统计学意义; 其余差异性比较差异无统计学意义。见表 1。

表 1 肝豆状核变性不同中医证型之间 UWDRS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

中医证型	例数	神经功能评分	肝脏功能评分	精神症状评分	总分
痰瘀互结证	39	36.82±21.13	3.51±1.59	2.00±1.73	42.33±22.60
湿热内蕴证	21	43.29±21.77	5.33±1.85 ^a	2.67±2.35	51.29±23.33
脾肾阳虚证	12	12.25±14.40 ^{ab}	5.50±2.28 ^a	1.50±1.62	19.25±15.79 ^{ab}
肝气郁结证	6	59.5±22.74 ^{ac}	5.00±1.67	9.67±2.34 ^{alc}	74.17±24.95 ^{alc}
F 值		8.842	6.877	28.759	9.569
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注: 与痰瘀互结证比较, ^a $P < 0.05$; 与湿热内蕴证比较, ^b $P < 0.05$; 与脾肾阳虚证比较, ^c $P < 0.05$

2.3 WD 病人中医证型与 UWDRS 评分回归分析 神经功能评与痰瘀互结证分呈正相关($OR = 1.767$, $P < 0.05$), 而与脾肾阳虚证呈负相关($OR = 0.849$, $P < 0.05$), 肝脏功能评分与湿热内蕴证、脾肾阳虚证呈正相关($OR = 1.384$, $P < 0.05$; $R = 2.976$, $P < 0.05$), 而与痰瘀互结证呈负相关($OR = 0.516$, $P < 0.05$), 精神症状评分与肝气郁结证呈正相关($OR = 3.128$, $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 肝豆状核变性中医证型与 UWDRS 评分回归分析

中医证型	变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	自由度	P 值	OR 值	95%CI
痰瘀互结证	神经功能评分	0.569	0.172	10.911	1	0.001	1.767	1.262~2.474
	肝脏功能评分	-0.662	0.244	7.351	1	0.007	0.156	0.319~0.812
湿热内蕴证	肝脏功能评分	0.325	0.137	5.632	1	0.018	1.384	1.058~1.811
脾肾阳虚证	神经功能评分	-0.164	0.052	9.978	1	0.002	0.849	0.767~0.940
	肝脏功能评分	1.091	0.355	9.456	1	0.002	2.976	1.485~6.964
肝气郁结证	精神症状评分	1.140	0.400	8.123	1	0.004	3.128	1.428~6.854

3 讨论

中医古籍对 WD 并未有明确记载, 但是根据临床症状表现不同, 若以肝脏症状为主症者, 中医学将其归属“肝风”“积聚”“黄疸”“臌胀”等范畴; 以神经系统症状为主要表现者, 可归属于“颤病”“痉病”; 若 WD 以精神症状为突出表现, 可归属于“癫证”“狂证”“郁症”“善忘”等范畴。鲍远程等^[9]认为本病主要责之于肝肾, 与脑髓、心、脾相关, 病性为本虚标实, 以肝肾阴虚、气血不足为本, 邪热、痰浊、瘀血为标。病变初起, 以肝风、邪热、痰瘀等标象突出, 晚期则正气大衰, 先天后天俱损。杨文明等^[10]认为肝豆状核变性临床表现虽复杂多样, 但最多见“肝风”和“癥积”二病, 其病因病机主要有禀赋不足, 铜浊邪毒失于疏泄, 湿热蕴结, 热极动风, 或痰湿阻碍气机, 痰瘀互结、形成癥积。临床辨证分型以湿热内蕴、痰瘀互结、肝气郁结、肝肾阴亏等为主。本研究 80 例 WD 病人中医证型分布情况, 发现痰瘀互结证占 48.8%, 湿热内蕴证占 26.3%, 脾肾阳虚证占 15.0%, 肝气郁结证占 7.5%, 肝肾阴亏证占 2.5%, 这与前期研究^[11]基本一致。

本研究发现应用中文版 UWDRS 量表神经功能评分、肝脏功能评分和精神症状评分均能不同程度的评估 Wilson 病病人的不同中医证型。WD 病人中, 神经功能评分与痰瘀互结证呈正相关, 与脾肾阳虚证呈负相关, Wilson 病病人的神经功能评分, 痰瘀互结证明显高于脾肾阳虚证。这可能与本病早期以先天不足脾肾亏虚为主, 中期因虚致实以痰瘀互结为主, 晚期表现为虚实夹杂的特点有关。Wilson 病神经系统症状发病年龄较晚, 多在肝铜蓄积期、肝铜饱和释放期后出现脑部症状, 主要表现为震颤、肌张力障碍、舞蹈样运动、运动障碍或步行障碍等。后期病邪深入, 铜毒沉积, 络脉瘀阻, 气血不通, 痰瘀互结, 使以上神经系统症状加重。病程越长, 痰瘀证越明显, 神经系统症状越重。疾病早期先天不足, 后天失养, 脾肾阳虚, 或精不足则肝血亦虚, 脾失健运, 不能濡养肝木, 筋脉失养, 可见肢体拘急, 步履艰难, 动作笨拙, 见肢体震颤, 动作增多

等,脾肾阳虚证越明显,则说明疾病部位尚浅,神经系统症状越轻。

研究发现肝脏功能评分与湿热内蕴证、脾肾阳虚证均呈正相关,随着 Wilson 病病人肝脏功能评分的增高,湿热内蕴证、脾肾阳虚证的临床症状越明显^[12]; Wilson 病肝脏损害可参照中医“臌胀、积聚”,其本是脾肾亏虚,《景岳全书·积聚》说:“凡脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病”,脾肾亏虚致肾失气化,脾失健运,津液失布,铜毒不泄,蕴久化热,从而形成铜毒湿热之证,病人表现为铜浊毒邪蓄积肝脏之腹胀如鼓,面目黄染,尿黄,口苦、口干、口臭,舌苔黄腻,脉滑,与 Wilson 病肝脏损害临床症状相符。本病发生虽以虚为主,但往往可因虚致实,其实为铜毒湿热、痰瘀互结,且贯穿疾病始终^[13]。王共强等^[14]通过对 116 例 WD 中医辨证分析,发现肝功能指标中 TBIL、ALT 与肝胆湿热呈正相关,与本研究结果一致。

本研究发现精神症状评分与肝气郁结证呈正相关,随着 Wilson 病病人的精神症状评分的增高,肝气郁结证的表现越明显,并且肝气郁结证病人的精神症状评分明显高于痰瘀互结证、湿热内蕴证及脾肾阳虚证的。国外研究表明,46%~71%WD 病人可出现人格障碍,典型表现为易激惹,与铜沉积引起壳核或苍白球损伤有关^[15-16];30%~60%WD 病人存在抑郁,脑部铜过度沉积是引发抑郁及其他神经精神症状的重要因素^[17-18]。中医认为 Wilson 病精神症状的发病部位在脑,与心、肝、脾、肾有关,五脏主五神。铜毒内聚,使气机不畅,脏腑功能失调,引发神志疾病^[19]。铜毒沉积于肝脏,使肝脏功能失调,胆汁外泄无路,肝气郁结^[20],从而出现肝气不疏、心情抑郁、烦躁易怒、情绪低落、躁动不安等精神症状。与本研究结果一致。

综上所述, Wilson 病不同中医证型的统一 Wilson 病评定量表评分具有一定的差异性,并且不同中医证型与统一 Wilson 病评定量表评分具有一定相关性。 Wilson 病病人中痰瘀互结证、脾肾阳虚证与统一 Wilson 病评定量表中神经功能及肝脏功能评分具有相关性,湿热内蕴证亦与统一 Wilson 病评定量表肝脏功能评分具有相关性。肝气郁结证与统一 Wilson 病评定量表精神症状评分具有相关性。在临床诊治 WD 病人时,统一 Wilson 病评定量表评分可作为辨证论治的客观依据,同时为评估其疗效,提供了更确切可评价指标。但是本研究也尚有一些

不足,如样本量较小等,今后拟可进一步扩大样本量。

参考文献

- [1] ALA A, WALKER AP, ASHKAN K et al. Wilson's disease [J]. Lancet, 2007, 369(9559): 397-408.
- [2] 周香雪, 李润桦, 黄海威, 等. 肝豆状核变性神经症状评价量表-改良 Young 量表 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2011, 37(3): 171-175.
- [3] LEINWEBER B, MÖLLER JC, SCHERAG A, et al. Evaluation of the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease [J]. Mov Disord, 2008, 23(1): 54-62.
- [4] 韩永升, 王训, 韩咏竹, 等. 中文版统一肝豆状核变性评分量表的信度和效度的研究 [J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(4): 241-243.
- [5] 贾建平, 陈生弟, 崔丽英. 神经病学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 284.
- [6] 杨文明, 鲍远程, 张波, 等. 肝豆状核变性诊疗方案 [J]. 中医临床杂志, 2012, 24(11): 1130-1131.
- [7] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医临床路径 (合订本) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 21.
- [8] 韩辉, 郑明翠, 吴丽敏, 等. 肝豆状核变性中医证型与 ATP7B 基因突变的相关性研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(7): 799-804.
- [9] 鲍远程, 杨文明, 张波, 等. 现代中医神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 517-530.
- [10] 杨文明, 韩辉, 鲍远程, 等. 中医对肝豆状核变性病因病机及辨证论治的探索 [J]. 北京中医药大学学报 (中医临床版), 2012, 19(4): 6-9.
- [11] 王元宝, 张娟, 陈宏, 等. 肝豆状核变性伴肝纤维化中医证型分布及其相关临床因素分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(5): 74-79.
- [12] 沈斌, 鲍远程. 鲍远程辨证治疗肝风 (肝豆状核变性) 经验 [J]. 河南中医, 2017, 37(2): 227-229.
- [13] 杨文明, 张春海, 李瑞娟, 等. 毒邪在肝豆状核变性致病中的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(11): 109-111.
- [14] 王共强, 马心锋, 王伟, 等. Wilson 病中医证型与客观指标相关性研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(11): 1489-1493.
- [15] GIAGHEDDU M, TAMBURINI G, PIGA M, et al. Comparison of MRI, EEG, EPs and ECD-SPECT in Wilson's disease [J]. Acta Neurol Scand, 2001, 103(2): 71-81.
- [16] ODER W, PRAYER L, GRIMM G, et al. Wilson's disease: evidence of subgroups derived from clinical findings and brain lesions [J]. Neurology, 1993, 43(1): 120-124.
- [17] ZIMBREAN PC, SCHILSKY ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: a review [J]. Gen Hosp Psychiatry, 2014, 36(1): 53-62.
- [18] PFEIL SA, LYNN DJ. Wilson's disease: copper unfettered [J]. J Clin Gastroenterol, 1999, 29(1): 22-31.
- [19] 汪美霞, 韩明向, 詹宇婷. Wilson 病精神症状的中西医研究进展 [J]. 中医临床杂志, 2018, 30(8): 1566-1570.
- [20] 周涛, 谢道俊, 鲍婷婷, 等. 肝豆状核变性情感障碍探析 [J]. 中医临床杂志, 2014, 26(11): 1179-1181.

(收稿日期: 2019-07-30, 修回日期: 2019-08-15)