

拮抗剂的抗增殖作用。在本研究中,笔者证明了 GHRH 拮抗剂 JV-1-36 抑制 ESC 的增殖。JV-1-36 对 GHRH 受体具有高度特异性,而且, JV-1-36 在低浓度(如 0.1mmol/L)对子宫内膜异位细胞的抗增殖作用,与在肿瘤细胞中用相同浓度或使用其他拮抗剂相比,抗增殖作用更显著<sup>[8]</sup>。GHRH 能诱导表达 GHRH 受体和 SV1 的细胞产生 cAMP,这包括子宫内膜异位细胞<sup>[9]</sup>。此外,笔者还发现 JV-1-36 及其他 GHRH 拮抗剂能减少肿瘤细胞内 cAMP 水平,并抵消 GHRH 诱导的 cAMP 增加<sup>[10]</sup>。在本研究中, JV-1-36 能极大降低异位 ESC 细胞 cAMP 水平,表明 GHRH 拮抗剂的抑制作用涉及 cAMP 的信号途径。cAMP 在不同类型细胞增殖和生存中起重要作用,这表明异位 ESC 的增殖可能需要环磷酸腺苷。

目前的研究表明, GHRH 拮抗剂 JV-1-36 抑制表达 GHRH 受体及 SV1 mRNA 的人类异位 ESC 增殖,此外, JV-1-36 还显著降低 cAMP 的产生,综上所述, GHRH 拮抗剂调节子宫内膜异位细胞生长,且与 cAMP 通路相关,为确定其抑制作用及相关机制,需要进一步的子宫内膜异位症细胞和子宫内膜异位症动物模型中的研究。

参考文献

1 Hatok J, Zubor P, Galo S, *et al.* Endometrial aromatase mRNA as a possible screening tool for advanced endometriosis and adenomyosis [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2011, 27(5):331-336

2 Hoa DB, Takayuki O, Afit - Azzouzene D, *et al.* Peripheral B cell toler-

ance and function in transgenic mice expressing an IgD superantigen [J]. *J Immunol*, 2010, 184(8):4143-4158

3 Neil S, Yue F, Lijuan H, *et al.* Retinoic acid is a cofactor for translational regulation of vascular endothelial growth factor in human endometrial stromal cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(1):148-160

4 Tang X, Yano T, Osuga Y, *et al.* Cellular mechanisms of growth inhibition of human epithelial ovarian cancer cell line by LH-releasing hormone antagonist cetrorelix [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(8):3721-3727

5 Fu L, Osuga Y, Yano T, Takemura Y, *et al.* Expression and possible implication of growth hormone-releasing hormone receptor splice variant 1 in endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(1):47-53

6 Martari M, Salvatori R. Diseases associated with growth hormone-releasing hormone receptor (GHRHR) mutations [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2009, 88:57-84

7 Khan MA, Sengupta J, Mittal S, *et al.* Genome-wide expressions in autologous eutopic and ectopic endometrium of fertile women with endometriosis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2012, 10(1):84

8 Papadia A, Schally AV, Halmos G, *et al.* Growth hormone-releasing hormone antagonists inhibit growth of human ovarian cancer [J]. *Horm Metab Res*, 2011, 43(11):816-820

9 汪期明, 黄勇. 生长激素释放激素受体剪接变体 1 在子宫内膜异位症中的表达 [J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27(28):4441-4444

10 Granata R, Trovato L, Gallo MP, *et al.* Growth hormone-releasing hormone promotes survival of cardiac myocytes in vitro and protects against ischaemia-reperfusion injury in rat heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(2):303-312

(收稿日期:2012-11-19)

(修回日期:2012-11-26)

# 慢性乙型肝炎中医证型与临床生化指标的关联性分析

李红山 朱德东 傅琪琳 应豪 李德周

**摘要** 目的 探讨慢性乙型肝炎中医证型与临床单一生化指标的关联性。方法 选择慢性乙型肝炎肝胆湿热证和肝郁脾虚证患者各 200 例,观察两组患者血清 TBIL、DBIL、TBA 含量,血清 ALT、AST、GGT、ALP 活性,血清总蛋白、白蛋白含量及血清蛋白电泳等指标的变化。**结果** 不同证型的慢性乙型肝炎患者,血清 TBIL、DBIL、TBA 含量,血清 ALT、AST、GGT、ALP 活性,血清总蛋白、白蛋白含量组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),血清蛋白电泳组间比较差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 慢性乙型肝炎肝功能、血清蛋白电泳等单一疾病指标与中医证型无关联性;本研究提示作为整体功能变化表现的中医“证候”,其生物学基础研究应从“指标群组合”入手的研究思路。

**关键词** 慢性乙型肝炎 中医证候 临床生化指标 关联性

基金项目:肝肾疾病病证教育部重点实验室开放基金资助项目(GS090201)

作者单位:315000 宁波市第二医院肝炎科(李红山、朱德东、应豪、李德周);201203 上海中医药大学肝肾疾病病证教育部重点实验室(傅琪琳)

通讯作者:李红山,电子信箱:lihongshan\_1982@126.com

**Relativity Research on Chronic Hepatitis B TCM types and Clinical Biochemical Markers.** Li Hongshan, Zhu Dedong, Fu Qilin, Ying Hao, Li Dezhou. Ningbo Number 2 Hospital, Zhejiang 315000, China

**Abstract Objective** To explore the relevance between chronic hepatitis B (CHB) TCM types and clinical biochemical markers. **Methods** We selected patients who were corresponding to diagnosis on chronic hepatitis B standards, with syndrome of dampness - heat of liver and gallbladder and syndrome of stagnation of liver qi and spleen deficiency with 200 cases for each. And the changes of serum TBIL, DBIL, TBA content, serum ALT, AST, GGT, ALP activity, serum TP, ALB and serum protein electrophoresis indexes of two group were observed. **Results** There was no significant difference between the patients of two TCM types in serum TBIL, DBIL, TBA content, serum ALT, AST, GGT, ALP activity and serum TP, ALB ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference between the patients of two TCM types in serum albumin,  $\alpha_1$  globulin,  $\alpha_2$  globulin,  $\beta$  globulin,  $\gamma$  globulin too ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** There were no relevance between chronic hepatitis B TCM type and single clinical biochemical markers of liver function indexes and serum protein electrophoresis. The study provides the idea for that the research on the biology basis of Chinese syndrome which changes as an overall function should start with investigation and study from "combination of index group".

**Key words** Chronic hepatitis B; TCM syndromes; Clinical biochemical markers; Relevance

慢性乙型肝炎是严重影响人类健康的疾病,据世界卫生组织报道,全球约 20 亿人曾感染过乙肝病毒 (HBV),其中 3.5 亿人为慢性 HBV 感染者,每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌 (HCC)<sup>[1]</sup>。而我国是乙肝高发区,2006 年全国流行病学调查发现,我国一般人群 HBsAg 携带率为 7.18%,据此推断,我国约有 9300 万慢性乙肝病毒感染者<sup>[2,3]</sup>。因此,慢性乙型肝炎是我国的重大公共卫生问题,积极防治慢性乙型肝炎,具有十分重要的社会和经济意义。长期以来,以整体观念和辨证论治为特色的中医药在我国慢性乙型肝炎防治中发挥了重要的作用。然而,进一步提高中医药防治慢性乙型肝炎的能力,需要突破“证候分类生物学基础的阐释”即证的客观化这一瓶颈。为此,本文以慢性乙型肝炎肝胆湿热证和肝郁脾虚证患者为研究对象,观察两组患者肝功能、血清蛋白电泳等指标的变化和差异,探讨慢性乙型肝炎中医证型与临床理化指标变化的关联性,为中医证候的客观化提供部分依据。

### 资料与方法

1. 疾病临床诊断标准:慢性乙型肝炎西医诊断标准:参照 2005 年 12 月中华医学会肝病学会、感染病学分会制订的《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[4]</sup>。

2. 中医辨证标准:中医辨证标准参照 1992 年中国中医药学会内科分会肝病专业委员会制定的《病毒性肝炎中医辨证标准》<sup>[5]</sup>,肝胆湿热证:主证:①身目发黄、色泽鲜明;②苔黄腻。次证:①恶心、厌油、纳呆;②胁胀、皖闷;③尿黄。辨证要求:(1)具备主证①②者,即属本证。(2)具备主证②及次证中的任何两项者,即属本证。(3)具备主证①及次证①②者,即属本证。肝郁脾虚证:主证:①胁肋胀痛;②腹胀便溏。次证:①抑郁烦闷;②神倦乏力;③舌淡有齿痕。辨证要求:(1)具备主证①②者,即属本证。(2)具备主证①及次证②③者,即属

本证。(3)具备主证②及次证①者,即属本证。所有病例均由两名研究人员同时进行辨证,结果判定不一致的病例不纳入。

3. 纳入和排除标准:纳入标准:①符合上述中、西医诊断标准者;②患者知情同意;③患者年龄在 18~65 岁。排除标准:①合并其他嗜肝病毒感染的肝炎;②慢性重型肝炎和肝硬化;③孕妇及哺乳期妇女。

4. 一般资料:全部病例均来自 2009 年 11 月~2010 年 5 月宁波市第二医院门诊和住院患者。本研究共入选 400 例。肝胆湿热证和肝郁脾虚证各 200 例,肝胆湿热证组中男性 132 例,女性 68 例;患者年龄 20~65 岁,平均年龄  $40.3 \pm 11.2$  岁;病程最长 32 年,最短 1 年,平均  $12.6 \pm 3.2$  年。肝郁脾虚证组中男性 139 例,女性 61 例;年龄 19~64 岁,平均年龄  $42.3 \pm 10.6$  岁;病程最长 29 年,最短 8 个月,平均  $13.4 \pm 2.8$  年。上述一般临床资料经统计学处理,组间各项参数均衡性良好,具有较好可比性。

5. 生化指标检测方法:所有研究对象均于空腹静脉采血,分离,血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、血清门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转肽酶 ( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素 (total bilirubin, TBiL)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBiL)、间接胆红素 (indirect bilirubin, IBiL)、总胆汁酸 (total bile acid, TBA)、总蛋白 (total protein, TP)、白蛋白 (albumin, ALB) 采用全自动生化仪 OLYMPUS AU2700 检测,血清蛋白电泳采用琼脂糖凝胶电泳法。

6. 统计学方法:所有数据均使用 SPSS 16.0 软件包进行统计学分析。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 形式表示。方差齐性检验采用  $F$  检验,组间比较方差齐采用独立样本  $t$  检验,方差不齐则用  $t'$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 两组不同证型患者血清 TBIL、DBIL、IBIL、TBA 含量变化:肝胆湿热证和肝郁脾虚证组患者血清 TBIL、DBIL、IBIL、TBA 含量比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (表 1)。

表 1 两组不同证型患者血清 TBIL、DBIL、IBIL、TBA 含量变化比较 ( $\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$ )

组别	n	TBIL	DBIL	IBIL	TBA
肝胆湿热证	200	17.89 ± 8.68	5.93 ± 5.02	11.86 ± 4.40	10.01 ± 19.33
肝郁脾虚证	200	19.31 ± 17.95	6.90 ± 12.08	12.41 ± 6.50	11.38 ± 19.31

2. 两组不同证型患者血清 ALT、AST、GGT、ALP 活性变化: 两组不同证型患者血清 ALT、AST、GGT、

ALP 活性比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (表 2)。

表 2 两组不同证型患者血清 ALT、AST、GGT、ALP 活性变化比较 ( $\text{IU/L}, \bar{x} \pm s$ )

组别	n	ALT	AST	GGT	ALP
肝胆湿热证	200	61.82 ± 60.76	48.66 ± 45.40	55.54 ± 72.95	85.71 ± 25.71
肝郁脾虚证	200	65.23 ± 82.35	49.70 ± 48.14	62.78 ± 79.02	85.15 ± 28.93

3. 两组不同证型患者血清 TP、ALB 含量变化: 肝胆湿热证和肝郁脾虚证组患者血清 TP、ALB 含量比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (表 3)。

4. 两组不同证型患者血清  $\alpha_1$  球蛋白、 $\alpha_2$  球蛋白、 $\beta$  球蛋白、 $\gamma$  球蛋白比值变化: 两组不同证型患者血清  $\alpha_1$  球蛋白、 $\alpha_2$  球蛋白、 $\beta$  球蛋白、 $\gamma$  球蛋白比值

比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (表 4)。

表 3 两组不同证型患者的血清 TP、ALB 含量变化比较 ( $\text{g/L}, \bar{x} \pm s$ )

组别	n	TP	ALB
肝胆湿热证	200	78.18 ± 4.92	45.74 ± 3.92
肝郁脾虚证	200	77.50 ± 4.97	45.0 ± 3.80

表 4 两组不同证型患者血清  $\alpha_1$  球蛋白、 $\alpha_2$  球蛋白、 $\beta$  球蛋白、 $\gamma$  球蛋白比较 ( $\%, \bar{x} \pm s$ )

组别	n	$\alpha_1$ 球蛋白	$\alpha_2$ 球蛋白	$\beta$ 球蛋白	$\gamma$ 球蛋白
肝胆湿热证	200	2.70 ± 0.51	8.01 ± 1.23	11.24 ± 1.50	18.10 ± 2.92
肝郁脾虚证	200	2.58 ± 0.51	8.03 ± 1.30	11.34 ± 1.31	18.60 ± 3.54

## 讨 论

慢性乙型肝炎属中医“疫毒”、“癥瘕”、“黄瘵”、“胁痛”等病症范畴, 发病是一个诸因素综合作用的结果, 与六淫、疫毒、情志、饮食、劳倦、虫蛊、痰饮、瘀血等致病因素密切相关<sup>[6]</sup>。临床治疗比较困难, 目前西医治疗的关键是抗病毒治疗, 药物包括干扰素和核苷类似物, 然而, 都无法根本清除乙肝病毒, 疗效欠理想。基于整体观念和辨证论治的中医中药在我国的慢乙肝防治中发挥了重要作用, 尤其是在抗肝纤维化和免疫调节方面。然而, 中医证候的模糊性和缺少量化性, 使中医药疗效难以重复和推广, 因此, 证候的客观化研究迫在眉睫。

中医整体证候的变化, 必然有其生物学基础, 关键是如何找到其生物学基础的表达形式。单一临床“疾病指标”能否反映或能否区分证候? 虽已有几十年的研究, 仍是一个有争议的问题。本文研究结果显示, 肝胆湿热证和肝郁脾虚证患者在肝脏生化 (TBIL、DBIL、IBIL、血清 ALT、AST、GGT、ALP、ALB、TBA) 和血清蛋白电泳指标 (血清  $\alpha_1$  球

蛋白、 $\alpha_2$  球蛋白、 $\beta$  球蛋白、 $\gamma$  球蛋白) 方面, 组间比较均无显著性差异, 即慢性乙型肝炎肝功能、血清蛋白电泳等单一疾病指标与中医证候的变化无关联性。本研究从一定程度上提示中医“证候”作为整体功能变化表现, 难以从单一疾病指标中获得“证”的客观依据。

然而, 在既往研究当中, 有一些研究结果与本文结果不甚一致, 在慢性乙型肝炎的不同证候中, 有某些临床指标的个体变化差异。有学者研究认为湿热中阻型血清 ALT、AST、TBIL 指标均高于其他各型, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其余各型由高至低依次为肝郁脾虚型、肝肾阴虚型、气滞血瘀型、脾肾阳虚型, 各型之间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而气滞血瘀型血清 GGT 指标最高, 与其他各型之间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其余各型由高至低依次为肝郁脾虚型、肝肾阴虚型、脾肾阳虚型、湿热中阻型, 各型之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )<sup>[7]</sup>。亦有学者研究发现, 肝胆湿热证的血清 ALT、AST、GGT、TBIL、DBIL 等指标异常且明显高于肝郁脾虚证

( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ), 肝郁脾虚证的血清 ALT、AST、GGT 等指标异常, 而血清胆红素接近正常。说明肝胆湿热证慢性乙型肝炎患者肝功能指标多数情况下异常, 肝郁脾虚证慢乙肝患者血清 ALT、AST、GGT 异常明显, 而血清胆红素异常不明显<sup>[8,9]</sup>。

上述研究提示不同的研究存在不同的观察结果。即使发现不同证候有个体指标变化的差异, 但结论不尽统一, 甚至互相矛盾。究其原因, 可能有以下两方面的因素。首先是中医证候分类时如何把握“客观化”问题, 辨证是一个抽象思维的过程, 就针对某个个体而言, 也可能存在专家之间的不统一。而证候的临床实际也存在典型与不典型, 甚至有“无证可辨”。因此, 作为“证候分类”过程, 其客观性就存在偏差。在目前研究中, 已开始强调多名专家的联合判断。其次是研究对象的限制问题, 从某些资料看, 获得个体指标差异的, 恰恰反映的是疾病不同阶段的差异, 这对阐述疾病不同阶段的基本证候特征是有意义的。而作为证候本质研究, 理论上应是“同一疾病阶段能否区分不同个体证候状态”, 只有这样, 才能有证候分类的科学意义。

笔者认为, 证候生物学基础的研究, 应从中医理论体系和整体论思路出发, 证候生物学基础表现很可能是以组群的方式来表达的。可进一步探索的途径有以下两方面: ①运用现代信息分析技术, 探索证候的临床理化指标组合信息, 这种信息不仅仅是临床的常规疾病指标; ②应用系统生物学技术加以探讨, 就慢性乙型肝炎而言, 尿代谢组、肠道宏基因组、基因转录组等可能是重要的信息对接窗口。然而, 由于宁波

地处东南沿海, 气候偏于湿热, 导致慢性乙型肝炎患者中医证型以肝胆湿热型和肝郁脾虚型为主, 脾肾阳虚型、肝肾阴虚型、瘀血阻络型等其他证型很少见, 临床很难收集到一定数量的病例用于相关研究。因此, 本文仅能对肝胆湿热型和肝郁脾虚型两种证型的相关临床资料进行分析, 导致结果可能具有一定局限性。今后有必要开展多中心、大样本的相关临床研究, 以进一步揭示慢性乙型肝炎中医证候与临床理化指标的关联性。

参考文献

- 1 中华医学会肝病学会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. 中华内科杂志, 2011, 50(2): 168 - 179
- 2 Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China - declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination [J]. Vaccine, 2009, 27(47): 6550 - 6557
- 3 Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China [J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(1): 3 - 4
- 4 中华医学会肝病学会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(1): 79 - 88
- 5 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 [J]. 中医杂志, 1992, 33(5): 39 - 40
- 6 高月求, 陈建杰, 王灵台. 从毒邪论治慢性乙型肝炎的理论探讨和应用 [J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(3): 8 - 9
- 7 古伟明, 杨以琳, 吕永慧, 等. 慢性乙型肝炎中医证型与相关性实验指标关系 [J]. 广州医药, 2012, 43(1): 42 - 45
- 8 张玲, 蒋桦, 潘虹. 慢性乙型肝炎中医证型与临床检验指标相关性研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(1): 21 - 22
- 9 雷任国, 汤红丽, 马钰婷, 等. 中医干预干扰素治疗慢性乙型肝炎副作用的研究近况 [J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(3): 236 - 237

(收稿日期: 2012 - 11 - 15)  
(修回日期: 2012 - 12 - 13)

## 术前动脉化疗栓塞联合膀胱内灌注对 Ta ~ T<sub>1</sub> 期浅表性膀胱癌复发和生存期的影响

赵红星 钱宇峰 邵四海 王荣江

**摘要 目的** 探讨术前动脉化疗栓塞联合膀胱内灌注对 Ta ~ T<sub>1</sub> 期浅表性膀胱癌复发和生存期的影响。**方法** 选择 2002 年 1 月 ~ 2012 年 6 月间在湖州市第一人民医院治疗的 Ta ~ T<sub>1</sub> 期 60 例浅表性膀胱癌患者随机分为两组。A 组(动脉化疗栓塞组)30 例, 在膀胱动脉化疗栓塞后 15 天经尿道膀胱肿瘤电切术, 电切术后 24h 行膀胱腔内化疗药物灌注。B 组(未动脉化疗栓塞

基金项目: 浙江省科技计划项目(2012KYB199), 获 2012 年浙江省医药卫生科技创新三等奖  
作者单位: 313000 浙江省湖州市第一人民医院放射、介入科(赵红星、钱宇峰), 泌尿外科(邵四海、王荣江)  
通讯作者: 赵红星, 电子信箱: zhx2113408@126.com