

锌、铁、铜、镁4种元素在乙型肝炎肝硬化不同分期及中医证候中的分布研究

滕立春, 张炯善, 肖阁敏, 杨宏志 (中山大学附属第三医院 中医科, 广州 510630)

摘要: 目的 初步探讨血清Zn、Fe、Cu、Mg 4种元素在乙型肝炎代偿期与失代偿期肝硬化中的含量情况以及其在不同中医证候间的分布差异。方法 选择符合诊断标准的乙型肝炎肝硬化患者95例, 测定入组患者血清Zn、Fe、Cu、Mg的含量水平, 收集中医四诊资料齐全者按照辨证标准进行分组, 最后进行统计学分析。结果 血清Zn、Mg在乙型肝炎肝硬化失代偿期显著低于乙型肝炎肝硬化代偿期, 肝气郁结证及湿热蕴结证为乙型肝炎肝硬化多发证候, 血清Zn在乙型肝炎肝硬化水湿内阻证组显著低于瘀血阻络证组 ($P < 0.05$)。结论 血清Zn、Mg含量随着乙型肝炎肝硬化病变程度加重而降低, 动态监测两者水平对于判断该病的病情轻重程度及转归具有一定指导意义, 而血清Zn在乙型肝炎肝硬化不同中医证候间的分布存在一定的差异性。

关键词: 锌; 铁; 镁; 肝硬化; 医学, 中国传统

Distribution of serum zinc, iron, copper and magnesium in different stages of HBV-liver cirrhosis and TCM syndromes

TENG Li-chun, ZHANG Jiong-shan, XIAO Ge-min, YANG Hong-zhi (Department of Traditional Chinese Medicine, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: Objective To explore the content of serum zinc, iron, copper and magnesium in different stages of HBV-liver cirrhosis and the distribution of them among the different TCM syndromes. **Methods** Total of 95 patients are collected into the study accorded with the diagnostic standard of HBV-liver cirrhosis, and then test the fasting serum of zinc, iron, copper, magnesium and liver functions. **Results** The level of zinc and magnesium in the lose compensatory phase cirrhosis is significantly lower than that in the compensatory phase cirrhosis, at the same time, the level of zinc in the syndrome of stagnation of fluid-dampness is lower than that in the obstruction of collaterals by blood stasis group ($P < 0.05$). **Conclusions** The level of serum zinc and magnesium decrease gradually with the severity of the liver in HBV-liver cirrhosis, dynamic monitoring of them may be helpful for the judgment of the disease with HBV-liver cirrhosis, and there is a certain correlation between the serum zinc and the syndromes of TCM in the HBV-liver cirrhosis.

Key words: Zinc; Iron; Magnesium; Liver cirrhosis; Medicine, Chinese traditional

乙型肝炎肝硬化是临床中的常见病和多发病, 常出现消化道出血、肝性脑病、腹水等并发症而导致治疗效果差及病死率高。锌、铁、铜、镁等元素在人体内与酶的构成及代谢、组成金属蛋白、构成免疫系统等方面起着重要作用, 故研究其含量变化与肝硬化内环境的关系具有十分重要的意义。有报道^[1]显示肝硬化患者锌、镁明显低于正常对照组, 而铜、铁等高于对照组。另有学者发现肝纤维化与

铁沉积有关, 且补锌可以抑制肝纤维化的发生^[2,3]。但目前有关其在乙型肝炎代偿期肝硬化与失代偿期肝硬化之间以及其在中医证候间的分布情况报道较少。本文对此作了小样本研究, 结果显示, 锌、镁含量随着病情进展而逐渐降低, 锌在不同中医证候间的分布存在一定的差异性, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2010年1月1日至2012年3月1日本院中医科门诊及住院部诊治的乙型肝炎肝硬化患者

95例,包括乙型肝炎代偿期肝硬化患者62例(乙型肝炎代偿期肝硬化组),乙型肝炎失代偿期肝硬化患者33例(乙型肝炎失代偿期肝硬化组)。95例患者包括男性78例,女性17例,年龄29~85岁,平均年龄(48.27 ± 11.38)岁。95例患者中,四诊资料齐全者49例,包括男性37例,女性12例,年龄47~85岁,平均年龄(58.84 ± 14.72)岁。

1.2 方法 入组患者均抽取晨起空腹肘静脉血3 ml,采用日立全自动生化分析仪(7180-ISE)测定血清Zn、Fe、Cu、Mg含量水平。

1.3 诊断标准

1.3.1 西医诊断标准 乙型肝炎肝硬化诊断及分期依据参照《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[4]。

1.3.2 中医辨证标准 乙型肝炎肝硬化辨证标准依据《肝硬化中西医结合诊治方案(草案)》^[5]和《肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见》^[6]分为肝气郁结证、湿热蕴结证、气滞湿阻证、水湿内阻证、瘀血阻络证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证。由于肝肾阴虚证及脾肾阳虚证样本量较少,将其归类为正虚邪恋证。

1.4 统计学处理 应用SPSS 13.0 进行统计学分析,两组间比较采用 t 检验,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清Zn、Fe、Cu、Mg在乙型肝炎肝硬化不同分期中的分布情况 乙型肝炎代偿期肝硬化组血清Zn、Mg显著高于乙型肝炎失代偿期肝硬化组($P = 0.029$, $P < 0.001$),而两组血清Fe、Cu差异无统计学意义($P = 0.347$ 、 3.911),见表1。

2.2 血清Zn、Fe、Cu、Mg在乙型肝炎肝硬化不同证候间的分布情况 水湿内阻证组血清Zn显著低于瘀血阻络证组,两组差异有统计学意义($P < 0.05$),其他各证候组血清Zn差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。各证候组血清Fe、Cu、Mg差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表2。

3 讨论

乙型肝炎肝硬化是临床消化系统中的常见病及多发病,其病程久、治疗金额高、治疗效果差,故探讨各种发病机理促进临床疗效的提高显得尤其重要。血清锌、铁、铜、镁等元素与机体中的生物分子如蛋白质、多糖、核酸和酶等成分的构成有着密切的关系,是维持人体正常生理功能所不可缺少的成份。各种元素的代谢异常也可能会导致肝脏损伤的加重或减缓病情进展,如有学者发现Fe超载可以导致小鼠肝组织发生蛋白质酪氨酸硝化,进一步影响酶的催化活性、细胞信号传递及细胞骨架结构导

表1 血清Zn、Fe、Cu、Mg在肝硬化不同分期比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

	Zn	Fe	Cu	Mg
乙型肝炎代偿期肝硬化组 (n=62)	12.21 ± 4.60	24.06 ± 8.78	12.85 ± 3.51	0.85 ± 0.08
乙型肝炎失代偿期肝硬化组 (n=33)	10.06 ± 4.27	22.27 ± 8.73	13.47 ± 4.34	0.78 ± 0.10
t	2.214	0.945	-0.741	0.460
P	0.029	0.347	3.911	< 0.001

表2 Zn、Fe、Cu、Mg在乙型肝炎肝硬化不同证候间比较[mmol/L, ($\bar{x} \pm s$)/median ($p_{25} - p_{75}$)]

证候	Zn	Fe	Cu	Mg
肝气郁结证 (n=12)	12.48 ± 5.34	20.11 ± 10.01	15.32 ± 4.00	0.85 ± 0.07
湿热蕴结证 (n=13)	11.51 ± 4.07	27.51 ± 11.89	15.54 ± 5.19	0.78 ± 0.11
水湿内阻证 (n=7)	8.34 ± 3.43^a	20.42 ± 7.05	12.56 ± 3.18	0.79 ± 0.12
气滞湿阻证 (n=6)	11.06 ± 4.07	22.38 ± 7.47	12.84 ± 3.99	0.75 ± 0.13
瘀血阻络证 (n=5)	16.26 ± 4.75	20.83 ± 9.82	14.39 ± 2.53	0.84 ± 0.09
正虚邪恋证 (n=6)	8.64 ± 3.37	20.33 ± 11.71	14.37 ± 2.64	0.81 ± 0.05
F	2.680	0.890	0.760	1.140
P	0.034	0.496	0.585	0.356

注: 因数据样本量较少,将肝肾阴虚证、脾肾阳虚证归结为正虚邪恋证。^a与瘀血阻络组比较, $P < 0.05$

致疾病发生^[7,8]。肝脏作为多种元素吸收、转运和分布的重要场所,肝细胞病变常导致体内某些元素的代谢异常,故研究肝脏疾病中各种元素的代谢情况对于把握其病理变化十分重要。

本文针对肝硬化患者体内元素的变化做了初步研究。结果显示,乙型肝炎肝硬化患者血镁和锌含量在失代偿期显著低于代偿期($P < 0.05$)。锌、镁两种元素是体内几十种酶的活性中心组成成分之一,其在肝脏组织中具有影响肝细胞膜及核酸DNA稳定性、清除自由基、诱导金属硫蛋白合成而抑制肝纤维化、提高免疫功能及协助肝脏解毒等多种作用^[9,10]。乙型肝炎肝硬化患者多数存在以上元素的含量下降,其下降的原因可能有:①摄入减少:肝功能异常,致使胃肠道黏膜吸收力下降,导致锌、镁的摄入不足;②储存下降:各种酶及蛋白等作为锌、镁主要的平衡系统起着关键的作用,肝病活动期,细胞器大量破坏,导致各种酶的活性下降及蛋白生成减少,从而导致两种元素的含量水平下降。本研究结果显示血清锌、镁两种元素在乙型肝炎失代偿期肝硬化显著低于代偿期且差异有统计学意义,说明锌、镁的含量水平随着肝硬化病情的加重而逐渐降低。此外,有研究发现补充锌制剂可以明显减轻肝细胞损害及抑制肝纤维化发生^[3],而Mg对于肝脏急性损害有一定的保护作用^[11],所以对于乙型肝炎肝硬化患者,不但可以通过动态监测血清锌、镁水平的变化情况来判断病情转归,还可以及时发现其代谢异常的情况并给予药物或饮食干预,减缓肝纤维化的进程。

铁、铜两种元素可通过催化脂质过氧化反应、破坏细胞DNA及蛋白、促进肝纤维化及致癌等多方面作用影响肝硬化的进程,故两者的含量水平在不同分期中可能存在一定的差异。本研究结果未提示在乙型肝炎肝硬化不同阶段之间存在差异,这可能与样本量小及分组不均有关。在未来的研究中,将进一步加大样本量进行深入研究,争取发现更有意义的技术支持。

目前有关肝炎及肝硬化中医证候与客观指标相关性的研究认为^[12,13]中医证型与生物化学功能、

肝组织病理程度、乙型肝炎病毒复制程度、血液指标、免疫功能、肝纤维化程度、超声特征等多项指标之间存在一定的相关性,这些研究将微观指标与宏观的中医证候联系起来,促进了中医的现代化发展,但目前尚无各种元素与中医证候的相关性研究。本研究结果显示血清锌在水湿内阻证组显著低于瘀血阻络证组,初步说明锌在乙型肝炎肝硬化以上两种中医证型之间的分布存在一定的差异性。肝硬化活动期炎症反应不断破坏肝细胞,肝脏功能下降,导致锌排泄增加、摄入减少、储存下降,所以,血清锌水平随着肝硬化程度的加重而呈现下降趋势。肝硬化程度加重进入失代偿期,肝脏合成功能显著下降,最终出现低蛋白血症、酶活性下降及血浆渗透压降低,产生腹胀、食欲下降、大量腹水及肢体水肿的表现。从中医方面来讲,肝硬化与中医“积聚、鼓胀”等范畴大致相符,失代偿期肝硬化出现大量腹水、水肿等临床表现与水湿内阻证候的辨证因素大致相符。肝在五行属木,喜条达而恶抑郁,外感邪气与七情内伤均可导致肝气郁滞,日久气滞血瘀,瘀血内生,阻滞经络;而肝郁日久乘脾,脾失健运,水失制约则泛滥肌肤。故肝脏本病则首见气、血失常,影响到脾脏,进一步导致水液代谢失常,产生水湿内停的临床表现,故气滞、血瘀、水湿等病理因素的出现呈现一定的先后顺序。由此可初步推论,锌的含量水平在不同中医病机转变过程中可能存在差异,通过观察锌元素的代谢水平或许可以帮助揭示乙型肝炎肝硬化的中医病机传变规律,还可以指导中医辨证施治用药,通过多用富含锌元素的中药,以达到提高临床辨证施治疗效的目的。

总之,血清锌、镁两种元素随着乙型肝炎肝硬化病情进展而呈现出逐渐降低的趋势,动态监测其两者水平对于判断乙型肝炎肝硬化的病情轻重程度及转归或许有一定的指导意义,通过补锌、镁可能会延缓乙型肝炎肝硬化的病理进展,提高临床疗效。肝气郁结及湿热蕴结是乙型肝炎肝硬化最常见、多发的中医证型。血清锌在乙型肝炎肝硬化的不同中医证候间的分布存在一定差异,这对于阐释

乙型肝炎肝硬化的中医病机传变规律及提高辨证施治的疗效可能起到一定的指导作用,加强微量元素与中医证型的相关性研究具有一定的临床意义。

参考文献

- [1] 王翠兰,周仁,景元海,等.肝硬化患者血清微量元素的检测及其临床意义[J].中国实验诊断学,2006,10:883-885.
- [2] 赵晋英,李艳伟,李琳.铁和铁调素在肝纤维化中的作用[J].生理医学进展,2010,41:183-188.
- [3] 王育强,蔡德海.补锌对大鼠血清锌和实验性肝纤维化的影响[J].世界华人消化杂志,2004,12:2896-2898.
- [4] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].中国肝脏病杂志(电子版),2011,3:40-56.
- [5] 危北海,张万岱,陈治水,等.肝硬化中西医结合诊治方案(草案)[J].中国中西医结合杂志,2004,24:869-871.
- [6] 中国中西医结合学会消化疾病专业委员会.肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见[J].中国中西医结合杂志,2011,31:1172-1174.
- [7] 李海玲,张燕,卢乃浩,等.铁过载促进小鼠肝组织发生蛋白质酪氨酸消化[J].中国生物化学与分子生物学报,2008,24:569-573.
- [8] Schoopfer F, Baker P, Freeman B. NO-dependent protein nitration: a cell signaling event or an oxidative inflammatory response[J]. Trends Biochem Sci,2003,28:646-654.
- [9] 陆东东.微量元素与肝癌[J].湖北预防医学杂志,2000,1:11-12.
- [10] 彭虹,程明亮.金属硫蛋白与肝纤维化关系研究进展[J].中华肝脏病杂志,2008,16:78-79.
- [11] 孙设宗,唐微,张红梅,等.Mg离子、山药多糖对CCL₄肝损伤的保护作用[J].中国现代医学杂志,2009,19:2780-2784.
- [12] 谭竞.慢性肝病中医证型与客观检测指标关系的研究进展[J].时珍国医国药,2005,16:426-427.
- [13] 余晓珂,冀爱英.肝炎肝硬化中医证型与相关指标的研究进展[J].河南中医学院学报,2008,23:95-97.

收稿日期:2014-03-28

· 消息 ·

本刊常用英文缩写词汇

- | | |
|---|---|
| 甲型肝炎病毒 (hepatitis A virus, HAV) | 乙型肝炎病毒表面抗原/乙型肝炎S抗原 (HBsAg) |
| 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) | 乙型肝炎病毒表面抗体/抗-HBs (HBsAb) |
| 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) | 乙型肝炎病毒e抗体 (HBeAb) |
| 慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) | 乙型肝炎病毒核心抗原 (HBcAg) |
| 慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) | 乙型肝炎病毒核心抗体/抗-HBc (HBcAb) |
| 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) | 乙型肝炎病毒e抗原 (HBeAg) |
| 原发性肝癌 (primary hepatocellular carcinoma, PHC) | 乙型肝炎病毒标志物 (HBV-M) |
| 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) | 丙型肝炎病毒抗体 (抗-HCV) |
| 巨细胞病毒 (CMV) | 前S1抗原 (pre-S1Ag) |
| 获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) | 前S2抗原 (pre-S2Ag) |
| 血压 (BP) | 肝功能分级 (Child-Pugh) |
| 红细胞 (RBC) | 持续病毒学应答 (SVR) |
| 白细胞 (WBC) | 聚乙二醇化干扰素 (Peg-IFN) |
| 血小板 (PLT) | 核苷(酸)类似物 (NA) |
| 白蛋白 (ALB) | 拉米夫定 (lamivudine, LAM) |
| 总蛋白 (TP) | 替比夫定 (telbivudine, LdT) |
| 血红蛋白 (Hb) | 阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil, ADV) |
| 免疫球蛋白 (Ig) | 替诺福韦酯 (tenofovir, TDF) |
| 甲胎蛋白 (AFP) | 恩替卡韦 (entecavir, ETV) |
| 白细胞介素 (IL) | 利巴韦林 (ribavirin, RBV) |
| 干扰素 (IFN) | 酶联免疫吸附试验 (ELISA) |
| 总胆红素 (TBil) | 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) |
| 直接胆红素 (DBil) | 荧光定量聚合酶链反应 (FQ-PCR) |
| 丙氨酸氨基转氨酶 (ALT) | 重症监护病房 (ICU) |
| 天门冬氨酸氨基转氨酶 (AST) | 循证医学 (EBM) |
| 谷氨酰转肽酶 (GGT) | 凝血酶原活动度 (PTA) |
| 血清铜蓝蛋白 (CER) | 凝血酶原时间 (PT) |