

慢性乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸基因型 与中医辨证规律初探

李 筠 杨慧银 王立福 周双男 张晓峰 施建秀

摘要 **目的** 研究乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)基因型与慢性乙型肝炎(CHB)中医辨证的相关性。**方法** 采取开放平行对照法对 177 例 CHB 患者在中医辨证基础上,测定外周血 HBV DNA 基因型,观察其与辨证分型、肝炎诊断分度等指标的关联性。**结果** (1)HBV DNA 基因型分布特点:B 型 31 例(17.51%),C 型 131 例(74.01%),B/C 型 11 例(6.21%),D 型 1 例(0.56%),未测出 3 例(1.69%);C 基因型明显高于其他基因型($P < 0.01$)。(2)中医证型分布特点:肝郁脾虚型 98 例(55.37%),肝肾阴虚型 6 例(3.39%),脾肾阳虚型 2 例(1.13%),湿热中阻型 12 例(6.78%),瘀血阻络型 59 例(33.33%)。诊断为重度的 32 例 CHB 患者中,瘀血阻络型 16 例(50.00%),与其他证型比较差异无统计学意义。瘀血阻络型患者 HBeAg 阴性率为 62.71%(37/59)明显高于其他证型($P = 0.00$),提示有血瘀表现的患者肝脏炎症损害较重,炎症反应同时清除了部分病毒。(3)瘀血阻络型有 CHB 家族史者 42.37%(25/59),与肝郁脾虚型比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 中国人感染乙型肝炎病毒,基因 C 型明显高于其他型;瘀血阻络型的 CHB 患者肝脏损伤较重;HBV 基因型与 CHB 中医证型无明显相关性,但瘀血阻络型有 CHB 家族史者比例较高。

关键词 慢性乙型肝炎;HBV DNA 基因型;中医辨证

Relationship between HBV DNA Genotype and Chinese Medicine Syndrome Pattern in Patients with Chronic Hepatitis B LI Jun, JANG Hui-yin, WANG Li-fu, et al *Department of Integrative Medicine on Hepatopathy, 302 Hospital of PLA, Beijing (100039)*

ABSTRACT **Objective** To study the relationship between genotype of HBV DNA and Chinese medicine (CM) syndrome pattern in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** With an open parallel-controlled method adopted, CM syndrome types of 117 CHB patients were differentiated and their genotypes of HBV DNA in peripheral blood were determined to observe the relationship with syndrome pattern and diagnostic degree of hepatitis. **Results** (1) The HBV DNA genotype distribution in CHB patients was: type B in 17.51% (31 cases) of the 117 patients, type C in 131 (74.01%), type B/C in 11 (6.21%) and type D in 1 (0.56%), while the genotype in 3 cases was unable be determined. The proportion of patients with HBV DNA of type C was obviously higher than that with other types ($P < 0.01$). (2) Distribution of CM syndrome pattern was: 98 patients (55.37%) were differentiated as Gan-stagnation Pi-deficiency pattern (I), 6 (3.39%) as Gan-Shen yin-deficiency pattern (II), 2 (1.13%) as Pi-Shen yang-deficiency pattern (III), 12 (6.78%) as damp-heat blocking pattern (IV) and 59 (33.33%) as blood-stasis obstruction pattern (V). Sixteen out of the 32 severe CHB patients were differentiated as pattern V, accounting for 50.00%, but showed no statistical difference in comparing with that in patients of other patterns. However, the HBeAg negative rates in patients of pattern V was 62.71% (37/59), significantly higher than that in patients of other patterns ($P = 0.00$), suggesting that the inflammatory injury of liver was rather severer, and the virus were eliminated partially in the inflammatory reaction. (3) 42.37% (25/59) in patients of pattern V had family history of CHB, the percentage was significantly higher than that in patients of pattern I ($P < 0.05$). **Conclusions** HCV DNA of type C is predominant in CHB patients in China. Liver injury in CHB patients of CM syndrome pattern V is severer than that in patients of other patterns. HBV genotype shows no obvious correlativity with CM syndrome pattern of patients, but the cases with family

基金项目:国家“十五”攻关课题基金资助项目(No. 2004BA721A03)

作者单位:解放军第 302 医院中西医结合肝病科(北京 100039)

通讯作者:李 筠,Tel:010-66933319, E-mail:lijun100039@163.com

CHB infection history of pattern V take a higher proportion.

KEYWORDS chronic hepatitis B; HBV DNA genotype; Chinese medicine syndrome differentiation

慢性乙型肝炎(CHB)是我国多发性与高发性传染性疾病,慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染后具有较为广泛的肝脏疾病谱,有研究^[4]认为:基因型C是肝细胞肝癌与肝硬化发展的高危因素之一。为此我们对177例CHB患者中医辨证与HBV DNA基因型的关系进行了研究分析,报告于下。

资料与方法

1 诊断标准 根据2000年《病毒性肝炎防治方案》中慢性乙型肝炎诊断标准^[1]进行诊断。

2 中医辨证 根据中国中医药学会内科肝病专业委员会制定的“病毒性肝炎中医辨证标准”^[2]由专人进行辨证。

3 临床资料 符合上述标准的CHB患者177例,为2003年3月—2007年3月本科住院及门诊患者,男138例(77.97%),年龄16~66岁,平均(35.61±10.04)岁;女39例(22.03%),年龄18~60岁,平均(38.82±11.76)岁;病程0.1~40.0年,平均(8.90±7.26)年;病情分度:轻度100例(56.50%),中度45例(25.42%),重度32例(18.08%)。采取开放平行对照法。

4 实验室检查 所有病例采用全血细胞分析仪检测血常规、血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、白/球比值(A/G),采用ELISA法检测乙肝抗原抗体5项指标,荧光定量PCR法检测乙肝病毒DNA定量(HBV-DNA),采用PCR荧光分子信标探针检测技术及PCR微板核酸杂交-ELISA技术^[6]进行HBV YMDD变异株及HBV基因分型检测。所有检测项目系本院检验中心完成。

5 统计学方法 运用STATA 7.0统计软件,计数资料用 χ^2 检验。

结 果

1 177例中医证型在病情不同阶段的分布(表1) 177例中肝郁脾虚证98例(55.37%),肝肾阴虚证6例(3.39%),脾肾阳虚证2例(1.13%),湿热中阻证12例(6.78%),瘀血阻络证59例(33.33%)。中医证型在不同病情CHB中的分布,体现出肝郁脾虚及湿热中阻型主要分布于轻度阶段,随着病情加重,肝肾阴虚、脾肾阳虚以及瘀血阻络相对处于优势证型的趋势特点,但由于前两者例数相对较少,未发现有统计

学意义。

表1 177例中医证型在病情不同阶段的分布 [例(%)]

证型	例数	轻度	中度	重度
肝郁脾虚	98	58(59.18)	27(27.55)	13(13.27)
肝肾阴虚	6	2(33.33)	3(50.00)	1(16.67)
脾肾阳虚	2	0	2(100.00)	0
湿热中阻	12	8(66.67)	2(16.67)	2(16.67)
瘀血阻络	59	32(54.24)	11(18.64)	16(27.12)*

注:与肝郁脾虚型比较,*P=0.075

2 177例CHB患者HBV DNA基因分型分布特点(表2) 177例慢性乙型肝炎中基因B型31例(17.51%),C型131例(74.01%),B/C型11例(6.21%),D型1例(0.56%),未分型3例(1.69%)。经 χ^2 检验,C基因型明显高于其他基因型,差异有统计学意义(P<0.01)。虽然不同HBV DNA基因分型在不同病情CHB中的分布特点均以病程早期分布为主,随着病情的加重呈现出降低的趋势,但差异无统计学意义(P>0.05)。

表2 177例CHB患者HBV DNA基因型在病情不同阶段的分布 [例(%)]

HBV DNA 基因分型	例数	轻度	中度	重度
B	31	15(48.39)	10(32.26)	6(19.35)
C	131	72(54.96)	33(25.19)	26(19.85)
B/C	11	9(81.82)	2(18.18)	0
D	1	1(100.00)	0	0
未测出	3	3(100.00)	0	0

3 177例CHB患者中医证型与HBV DNA不同基因类型的关系(表3) B基因型中医证型的分布频率表现为脾肾阳虚型>肝肾阴虚型>肝郁脾虚型>湿热中阻型>瘀血阻络型;C基因型中医证型的分布频率表现为瘀血阻络型>肝郁脾虚型>肝肾阴虚型、湿热中阻型>脾肾阳虚型。虽然各型之间比较,差异均无统计学意义(P>0.05);但仍体现出B基因型者以虚证为主,C基因型者虚实夹杂、以瘀血阻络为主的优势趋势特点。

表3 177例CHB患者中医辨证与HBV DNA基因型的关系 [例(%)]

证型	例数	HBV DNA 基因型				
		B型	C型	B/C型	D型	未测出
肝郁脾虚	98	19(19.39)	69(70.41)	9(9.18)	0	1(1.02)
肝肾阴虚	6	2(33.33)	4(66.67)	0	0	0
脾肾阳虚	2	1(50.00)	1(50.00)	0	0	0
湿热中阻	12	2(16.67)	8(66.67)	1(8.33)	1(8.33)	0
瘀血阻络	59	7(11.86)	49(83.05)	1(1.69)	0	2(3.39)

4 HBV DNA 基因型与 HBeAg、HBeAb 及 CHB 家族聚集性的关系 因 B/C、D 型的患者例数较少,故本研究仅比较了 B、C 两型患者情况(下同)。B 型 HBeAg 阳性 17 例(54.84%),阴性 14 例(45.16%);C 型 HBeAg 阳性 75 例(57.25%),阴性 56 例(42.75%);两型 HBeAg 阳性率比较,差异无统计学意义($P=0.807$);B 型 HBeAb 阳性 11 例(35.48%),阴性 20 例(64.52%);C 型 HBeAb 阳性 27 例(20.61%),阴性 104 例(79.39%);两型 HBeAb 阳性率比较,差异无统计学意义($P=0.079$)。B 型有家族史者占 22.58%(7/31),C 型有家族史者占 33.59%(44/131),两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 中医证型与 HBeAg、HBeAb 及 CHB 家族聚集性的关系

5.1 中医证型与 HBeAg 的关系 肝郁脾虚型 HBeAg 阳性 58 例(59.18%),阴性 40 例(40.82%);肝肾阴虚型 HBeAg 阳性 6 例(100%),阴性 0 例;脾肾阳虚型 HBeAg 阳性 2 例(100%),阴性 0 例;湿热中阻型 HBeAg 阳性 11 例(91.67%),阴性 1 例(8.33%);瘀血阻络型 HBeAg 阳性 22 例(37.29%),阴性 37 例(61.71%)。瘀血阻络型患者 HBeAg 阳性率低于其他证型($P=0.00$)。

5.2 中医证型与 HBeAb 的关系 肝郁脾虚型 HBeAb 阳性 22 例(22.45%),阴性 76 例(77.55%);肝肾阴虚型 HBeAb 阳性 0 例,阴性 6 例(100%);脾肾阳虚型 HBeAb 阳性 0 例,阴性 2 例(100%);湿热中阻型 HBeAb 阳性 1 例(8.33%),阴性 11 例(91.67%);瘀血阻络型 HBeAb 阳性 20 例(33.90%),阴性 39 例(66.10%)。各证型 HBeAb 阳性率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

5.3 中医证型与 CHB 家族史的关系 肝郁脾虚型有家族史者占 24.49%(24/98);肝肾阴虚型有家族史者占 33.33%(2/6);脾肾阳虚型有家族史者占 50.00%(1/2);湿热中阻型有家族史者占 16.67%(2/12);瘀血阻络型有家族史者占 42.37%(25/59)。与肝郁脾虚型比较,瘀血阻络型有 CHB 家族史者比例较高,差异有统计学意义($P=0.019$)。

6 HBV YMDD 变异的发生与 HBV DNA 基因型、中医证型的关系 B 型发生 YMDD 变异的患者 5 例(16.13%),C 型发生 YMDD 变异 22 例(16.79%),两型比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

肝郁脾虚型发生 YMDD 变异 17 例(17.35%);肝肾阴虚型发生 YMDD 变异 2 例(33.33%);脾肾阳虚型发生 YMDD 变异 0 例;湿热中阻型发生 YMDD 变异

1 例(8.33%);瘀血阻络型发生 YMDD 变异 8 例(13.56%)。各证型 YMDD 变异发生率比较,差异均无统计学意义。

讨 论

基因型是指根据不同个体基因序列之间的规律性差异而分成的不同类型,它用来描述基因本身的特征。已发现的 HBV 基因型有 A—H 8 种。基因 B 和 C 型主要分布在亚洲及远东地区。有研究^[3]指出,在 B 型与 C 型中,乙肝病毒携带者(AsC)、CHB、肝硬化(LC)和肝细胞癌(HCC)的构成比差异有非常显著性($P<0.001$),C 型与 B 型相比,C 型发展致 CHB 和 HCC 所占百分比显著高于 B 型,分别为 59.6%、43.2%。在我们的观察中,所选病例均为 CHB 患者,诊断分度与基因分型无明显相关性。由此我们推测基因分型对于疾病远期预后影响较大,对于近期肝脏炎症严重程度可能无明显影响。

乙型肝炎病毒主要通过宿主免疫机制引起肝脏损害,病毒基因异质性影响着抗原的表达,可能也从中扮演了重要的角色。近来大量研究表明 adr 亚型(C 基因型)较 adw 亚型(主要为 B 基因型)更易出现肝脏病变,Kao 等^[4]在台湾做了一较大样本的调查,结果提示 C 基因型要经过较长时间的免疫清除然后进入较严重的肝脏损害阶段,而 B 基因型则经过较短的免疫清除进入较轻的病变阶段。本研究结果显示:与 C 基因型比较,B 基因型患者 HBeAg 阳性率无明显差异,但 HBeAb 阳性率较高,推测与 B 型所经历的免疫反应特点有关。

中医辨证论治是治疗 CHB 的主要方法。中医证型是运用传统中医学理论,对临床望、闻、问、切四诊所得资料,进行归纳分析,辨证施治的依据。HBV 基因分型是否与中医辨证存在一定关系?在临床治疗上对于用药的选择是否具有一定的指导意义?感染不同的 HBV 基因型患者对临床治疗的药物反应是否存在相关性?纵观本研究分析结果,尚未提示 HBV 基因型与中医证型之间具有明显相关性,因此临床对于不同 HBV DNA 基因型的慢性乙肝患者,仍应根据患者的临床表现进行中医辨证施治,不必拘泥于其基因分型。

本研究发现,CHB 患者中医证型与诊断分度,即病情轻重程度有关,这与我们已有的研究结果相同^[5]。我们还发现辨证分型与 HBeAg 表达有关,瘀血阻络者 HBeAg 多表现为阴性,是否与血瘀证患者免疫反应重,肝细胞损伤明显有关,在炎症反应同时清除了病毒,但由于正气亏虚,免疫反应不足以完成血清转

换,因此 HBeAb 阳性率并未明显高于其他证型组。而且瘀血阻络型有 CHB 家族史者比例较高。根据目前 CHB 治疗现状,特别是对于有 CHB 家族史的患者,临床遣方用药要在扶正固本的同时,注重活血化瘀通络,改善肝脏微循环,防止病变向肝硬化方向进展。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
Chinese Society of Infectious Disease and Parasitology, Chinese Society of Liver Diseases, Chinese Medical Association. A project for the prevention and treatment of viral hepatitis[J]. Chin J Hepatol, 2000, 8(6): 324-329.
- [2] 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.
Professional Committee on Liver Disease, China Association of Chinese Medicine. The standard for traditional Chinese medicine syndrome differentiation on virus hepatitis (Trial)[J]. J Tradit Chin Med, 1992, 33(5): 39-40.
- [3] 许军, 王齐欣, 蒋栋, 等. 乙型肝炎病毒基因型与病情轻重的关系[J]. 中华肝脏病杂志, 2003, 11(1): 11-13.
Xu J, Wang QX, Jiang D, et al. Relationship between the genotypes of hepatitis B virus and the severity of liver disease[J]. Chin J Hepatol, 2003, 11(1): 11-13.
- [4] Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Hepatitis B virus genotypes and spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in Taiwanese hepatitis B carriers[J]. J Med Virol, 2004, 72(3): 363-369.
- [5] 李筠. 慢性重型肝炎中医辨证与临床分期及预后分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2007, 17(6): 343-344.
Li J. A study on relations among traditional Chinese medicine differentiation of symptoms, clinical stage and prognosis in chronic severe hepatitis[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2007, 17(6): 343-344.
- [6] 郭晏海, 赵锦荣. PCR-ELISA 检测血清中 HBV 聚合酶 YMDD 基因变异[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23(4): 347-350.
Guo YH, Zhao JR. Detection of the mutants of YMDD genetic code of HBV polymerase in serum by PCR-ELISA[J]. J Fourth Milit Med Univ, 2002, 23(4): 347-350.

(收稿: 2009-11-13 修回: 2010-07-22)

欢迎订阅 2011 年《Chinese Journal of Integrative Medicine》 (中国结合医学杂志)

《Chinese Journal of Integrative Medicine》(中国结合医学杂志)是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊,旨在促进结合医学及替代医学的国际交流,及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、短篇交流、病例报告、综述、中西药相互作用、政策法规、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录,如: Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/MEDLINE、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excerpta Medica (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2008 年被 SCI-E 收录。根据 2010 年 6 月 19 日汤姆森公司公布的 2009 期刊引证报告,本刊影响因子为 0.42。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约,正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投稿系统。

《Chinese Journal of Integrative Medicine》为大 16 开本,铜版纸印刷,彩色插图,2011 年改为月刊,80 页,国内定价为 40.00 元/期,全年定价 480.00 元。国际标准刊号:ISSN 1672-0415,国内统一刊号:CN 11-4928/R,国内邮发代号:82-825,海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京西苑操场 1 号 中国中西医结合杂志社, 邮政编码: 100091; 电话: 010-62886827, 62876547, 62876548; 传真: 010-62874291; E-mail: cjim@cjim.cn; 网址: http://www.cjim.cn/english/index.asp