·临床论著·

HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者阴虚体质及 Atg5 基因多态性与聚乙二醇干扰素 α 治疗应答的关联

韩文秀[1]　荀运浩[1]　过建春[1]　梁　娴[2]　王薇薇[1]

摘要　目的　观察 HBeAg 阳性慢性乙型病毒性肝炎(CHB)患者中医阴虚体质及 Atg5 基因与聚乙二醇干扰素 α(Peg-IFNα)应用疗效的关联。**方法**　收集 Peg-IFNα 治疗的 HBeAg 阳性 CHB 患者 120 例;通过体质分类判定中医体质类型,分为阴虚组(51 例)和非阴虚组(69 例);两组均应用 Peg-IFNα-2a(180 μg)或 Peg-IFNα-2b(1.0 ~1.5 μg/kg 体重)皮下注射,每周 1 次,24 周后初步判断疗效,有应答者完成 48 周疗程,无应答者终止治疗(本研究纳入样本量为除去终止治疗后的最终人数)。聚合酶链反应扩增目的片段,限制性内切酶反应判定 Atg5 基因多态类型;检测肝功能、乙肝三系、HBV DNA 定量,评估疗效;分析阴虚体质及 Atg5 基因多态性与 Peg-IFNα 治疗应答的关联。**结果**　HBeAg 阳性 CHB 患者接受 Peg-IFNα 治疗 48 周后:(1)阴虚组 HBV DNA 阴转率及 HBeAg 血清学转换率均低于非阴虚组($P<0.05$),ALT 复常率组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(2)rs573775C/T 中 TT 型与 CC 型及 CT 型比较,TT 型 HBV DNA 阴转率及 HBeAg 血清学转换率均低于 CC 型和 CT 型($P<0.05$),ALT 复常率差异无统计学意义($P>0.05$)。(3)rs17587319C/G 中 GG 基因型 ALT 复常率、HBV DNA 阴转率和 HBeAg 血清学转换率均低于 CC 型和 CG 型($P<0.05$)。(4)rs573775C/T 中 TT 型阴虚体质比例最高,与 CC 型及 CT 型比较,差异有统计学意义($P<0.05$);rs17587319C/G 中 GG 型阴虚体质比例高于 CC 型及 CG 型($P<0.05$)。**结论**　HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者中医体质和 rs573775C/T 基因多态性影响 Peg-IFN 的应答,阴虚体质和 rs573775C/T 的 TT 基因型不利于应答。

关键词　乙型病毒性肝炎; HBeAg 阳性; 中医体质; 阴虚; Atg5; rs573775C/T; rs17587319C/G; 聚乙二醇干扰素

Correlation between Constitution of Yin Deficiency Syndrome and Polymorphism of Atg5/Treatment Response of Peg-IFNα Therapy in HBeAg Positive Chronic Hepatitis B Patients

HAN Wen-xiu[1], XUN Yun-hao[1], GUO Jian-chun[1], LIANG Xian[2], and WANG Wei-wei[1]　*1 Ward of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Xixi Hospital of Hangzhou City, Hangzhou (310023); 2 School of Graduate, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310053)*

ABSTRACT　Objective　To observe the correlation between constitution of yin deficiency syndrome (YDS) and polymorphism of Atg5/treatment response of peginterferon (Peg)-IFNα therapy in HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB) patients, and to explore constitutions of Chinese medicine (CM) in response of interferon therapy. Methods　Totally 120 HBeAg positive CHB patients treated with Peg-INFα were enrolled, and assigned to YDS group (51 cases) and non-YDS group (69 cases) according to classification of CM constitutions. All patients were subcutaneously injected with Peg-INFα-2a (180 μg) or Peg-INFα-2b (1.0 −1.5 μg/kg body weight), once per week. Efficacy was primarily assessed after 24 weeks. Patients with response completed 48-week therapy course, while those without response en-

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(No. 2014ZA089, No. 2015ZA167);杭州市科技发展计划项目(No. 20140733Q40);浙江省卫生高层次人才培养工程(No. 医坛新秀, 2015);浙江省中青年临床名中医培养项目(No. 2017)

作者单位:1. 浙江省杭州市西溪医院中西医结合病区(杭州 310023);2. 浙江省中医药大学研究生院(杭州 310053)

通讯作者:荀运浩, Tel: 13732250369, E-mail: xyhao1977@126.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20190419. 132

中国中西医结合杂志

ded the therapy. The sample size recruited in this study was the final numbers after subtracting those who ended the therapy. Atg5 polymorphism were detected by PCR-RFLP. The liver functions, hepatitis B three series, HBV DNA quantitative level were detected and efficacies analyzed. The correlation between constitution of YDS and polymorphism of Atg5 in patients′ response to Peg-INFα was analyzed. Results After 48 weeks treatment with Peg-IFNα, (1) the rates of HBeAg seroconversion and HBV DNA negative were lower in YDS group than in non-YDS group (P <0.05). ALT normalization was not statistically different (P >0.05). (2) Compared with the CC type and CT type of rs573775C/T gene, the rates of HBeAg seroconversion/HBV DNA negative were significantly lower in TT type than in CC/CT type (P <0.05), ALT normalization rate was not statistical difference (P >0.05). (3) Compared with the CC type and CG type of rs17587319C/G gene, the rates of HBeAg seroconversion/HBV DNA negative, and ALT normalization rate in GG type were significant lower (P <0.05). (4) In rs573775C/T, TT type had the highest proportion of YDS, statistically different to CC type and CT type (P <0.05). The proportion of YDS of GG type in rs17587319C/G was higher than that of CC type and CG type (P <0.05). Conclusions Both constitutions of CM and rs573775C/T gene polymorphism affected HBeAg positive CHB patients′ response to Peg-INFα. Constitution of YDS and gene TT of rs573775C/T was not favorable to response, but their association needed to be further studied.

KEYWORDS viral hepatitis B; HBeAg positive; constitution of Chinese medicine; yin deficiency; Atg5; rs573775C/T; rs17587319C/G; pegylated interferon

我国现有慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者约2 000 万人[1]。目前在无干扰素治疗禁忌症的年轻 CHB 患者中聚乙二醇干扰素(peg interferon, Peg-IFN)α 为推荐抗病毒药物[2]。近年来研究提示细胞自噬与乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)的复制存在关联性[3],细胞自噬相关基因的多态性可能会影响 CHB 患者干扰素治疗应答。Atg5 为自噬关键基因,其多态性可能是 CHB 患者干扰素治疗应答的影响因素。中医体质是由先天遗传和后天获得所形成的、个体在形态结构和功能活动方面相对稳定的特性[4]。本课题组近年来针对中医体质与 HBV 慢性感染结局关系的系列研究发现,中医体质类型可影响慢性 HBV 感染者的肝脏病理进展和疾病转归,其中阴虚体质与慢性 HBV 感染者多种不良临床转归有关[5,6]。阴虚体质 CHB 患者干扰素应用疗效不佳[7],是否和 Atg5 基因多态性有关联,需要深入研究。

资料与方法

1 诊断标准 所有入选病例均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》的 CHB 诊断标准[8]。中医体质类型参照中医体质分类标准制定[9]。

2 纳入与排除标准 纳入标准:符合上述诊断标准的成人(年龄≥18 岁)CHB 患者,治疗前 HBsAg 阳性并持续 6 个月以上,HBeAg 阳性且 HBV DNA≥20 000 IU/L,ALT 和(或)AST 持续≥2 倍正常上限;汉族;自愿签署 Peg-IFN α 抗病毒及疗效监测知情同意书。排除标准:(1)合并有心、脑、肾、血液系统等脏器功能严重损伤者及精神病患者;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)合并其他类型病毒性肝炎、中毒性肝炎、自身免疫性肝病、酒精性肝病及肝豆状核变性等其他特异病因引起的慢性肝病;(4)经组织学或影像检查确认已进展至肝硬化的患者。

3 一般资料 本研究收集的 120 例患者均为 2014 年 6 月—2015 年 11 月于浙江中医药大学附属杭州市西溪医院住院部及门诊接受满48 周 Peg-IFNα 治疗的 HBeAg 阳性 CHB 患者。年龄 18 ~40 岁,平均(30.52 ±5.96)岁。其中男性 81 例(67.5%),女性 39 例(32.5%),ALT (263.14 ± 328.36) IU/L、HBeAg (464.173 ± 453.874) S/CO、HBV DNA (6.792 ±1.306) Log_{10}IU/mL。120 例患者按中医体质类型分为阴虚组和非阴虚组。其中阴虚组患者 51 例,男性 34 例,女性 17 例,年龄 19 ~39 岁,平均(30.78 ±5.85)岁;非阴虚组患者 69 例,男性 47 例,女性 22 例,年龄 18 ~40 岁,平均(30.32 ±6.74)岁,两组性别、年龄比较,差异无统计学意义(P >0.05)。本研究经杭州市西溪医院伦理委员会审核(No. 2013 年伦审第 09 号)。

4 中医体质分型判断 参考王琦[9]中医体质分类标准制定,从形态特征、常见表现、心理特点、对外界适应能力和发病倾向 5 个方面对 CHB 患者进行综合判断,由 3 位主治中医师以上职称医师独立观察舌像、脉象,出现分歧时采取差额原则判定。原则上避免判

定兼挟体质类型。阴虚体质评判标准:形体多消瘦,心烦颧红,手足心热,午后尤甚,口燥咽干,目干涩,眩晕耳鸣,睡眠差,大便干燥,舌红苔少而干,脉细数。

5　治疗方案　所有患者均应用 Peg-IFNα-2a(派罗欣,由上海罗氏制药有限公司生产)180 μg 或 Peg-IFNα-2b(佩乐能,爱尔兰先灵葆雅公司,经美国先灵葆雅公司授权生产)1.0 ~1.5 μg/kg 体重皮下注射,每周 1 次;具体注射剂量可根据 CHB 患者的应答和耐受性等因素予以调整。24 周后初步判断疗效,有应答者完成 48 周疗程,无应答者终止治疗(本研究纳入样本量为除去终止治疗后的最终人数)。

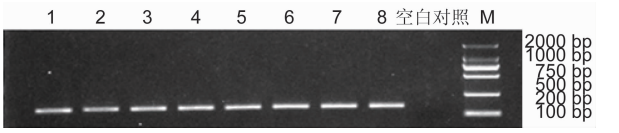
6　观察指标及方法　无菌采集所有入组患者静脉血 8 mL,其中 5 mL 分离血清,用于检测 HBV DNA、乙肝三系、肝功能(ALT 采用全自动生化分析仪测定,HBV DNA 定量检测采用荧光定量 PCR 法,乙肝三系指标采用化学发光法,试剂由雅培公司生产,结果来自杭州市西溪医院)。另 3 mL 全血 EDTA 抗凝 -70 ℃低温冰箱保存,集中行基因组 DNA 提取和 Atg5 基因型检测。治疗后前 4 周,每 2 周测血常规;治疗中每 4 周测肝功能;每 12 周测乙肝三系、HBV DNA 定量、甲状腺功能、自身免疫性指标、尿常规、血糖等。48 周疗程结束时根据 HBeAg 血清学转换率,HBV DNA 阴转率,ALT 复常率评价患者疗效。

7　Atg5 基因型检测

7.1　DNA 提取　参照全血 DNA 小量提取试剂盒说明书提取基因组 DNA,试剂盒由杭州爱思进生物科技有限公司提供。

7.2　引物及 PCR 扩增　rs573775C/T 引物序列:上游 5′-TGTCCTTATGCCATACCT-3′,下游 5′-TTCAAATCCCTACTCTGC-3′,预扩增片段 149 bp。rs17587319C/G 引物序列:上游 5′-CAACTGTAATCTGAGGTC-3′,下游 5′-TATCACAAATAAAATCTT-3′,预扩增片段 106 bp。引物由上海英潍捷基公司合成。取基因组 DNA 模板 6 μL,按照 PCR 说明加入反应体系,反应条件:rs573775C/T:94 ℃预变性 3 min,94 ℃变性 30 s,55 ℃ 退火 30 s,72 ℃延伸 30 s,37 个循环,72 ℃最后延伸 5 min。rs17587319C/G:94 ℃预变性 3 min,94 ℃变性 30 s,45 ℃退火30 s,72 ℃延伸 30 s,37 个循环,72 ℃最后延伸 5 min。根据小片段 PCR 纯化试剂盒说明书纯化 PCR 产物。取 3 μL 纯化后产物,进行 1.5% 琼脂糖凝胶电泳鉴定,并测定产物浓度(图 1、2)。

7.3　限制性内切酶反应及产物鉴定　rs573775C/T:反应体系总体积 50 μL,模板 <1 μg,BsrI 1 μL,



注:M 为标准 RNA 对照;1 -8 为入组患者的检测样本;图 2 同

图 1　rs573775C/T 目的片段扩增并纯化后产物电泳

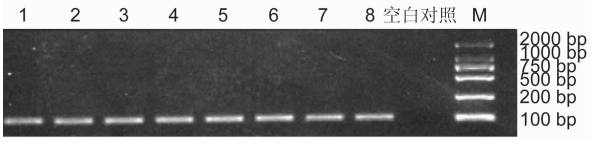
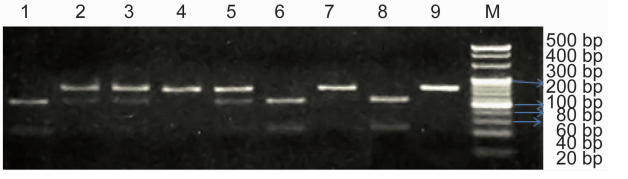


图 2　rs17587319C/G 目的片段扩增并纯化后产物电泳

10 ×NE Buffer 5 μL,条件:65 ℃,20 min,热失活 80 ℃,20 min 终止反应。rs17587319C/G:反应体系总体积 20 μL,模板 <1 μg,Dde I 1 μL,10 ×K Buffer 2 μL,条件:37 ℃,2 h,加入 2 μL 10 ×Buffer 终止反应。取 3 μL 产物,进行 3.5% 琼脂糖凝胶电泳鉴定。rs573775C/T 经 BsrI 酶切后,纯合子 CC 型显示 103 bp 及 46 bp(如图 3 中条带 1、6、8),纯合子 TT 型显示 149 bp(如图 3 中条带 4、7、9),杂合子 CT 型显示 149 bp、103 bp 及 46 bp(如图 3 中条带 2、3、5),其中 46 bp 由于片段过小未能清楚显示。rs17587319C/G 经 Dde I 酶切后,纯合子 CC 型显示为 62 bp、33 bp 及 11 bp(如图 4 中条带 7、8、9),纯合子 GG 型显示为 95 bp 及 11 bp(如图 4 中条带 1、5),杂合子 CG 型为 95 bp、62 bp、33 bp 及 11 bp(如图 4 中条带 2、3、4、6)。因为片段过小,33 bp 片段显示不清晰,11 bp 片段未能显示(图 3,图 4)。



注:M 为标准 RNA 对照;1 -9 为入组患者的检测样本;图 4 同

图 3　rs573775C/T 酶切后产物电泳

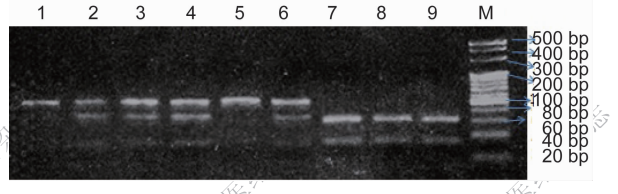


图 4　rs17587319C/G 酶切后产物电泳

中国中西医结合杂志

8 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据分析。基线计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经方差齐性检验后,组间对比用 t 检验和单因素方差分析,组间频率比较的单因素分析采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 阴虚与非阴虚体质患者治疗应答情况比较(表1、2) HBeAg 阳性 CHB 患者在 Peg-IFNα 治疗 0 周时,阴虚组和非阴虚组患者 ALT、HBV DNA、HBeAg 基线水平两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。在 Peg-IFNα 治疗 48 周时,HBV DNA 阴转率和 HBeAg 血清学转换率,阴虚组均明显低于非阴虚组($P<0.05$);阴虚组 ALT 复常率与非阴虚组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组治疗 0 周时各指标基线水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)	HBV DNA ($\log_{10}$ IU/mL)	HBeAg (S/CO)
阴虚	51	265.50 ±251.99	6.786 ±1.296	411.830 ±425.291
非阴虚	69	261.40 ±330.10	6.797 ±1.334	502.847 ±461.202

表 2 两组治疗 48 周时应答情况比较 [例(%)]

组别	例数	ALT 复常	HBV DNA 阴转	HBeAg 血清学转换
阴虚	51	30(58.8)	31(60.8)*	7(13.7)*
非阴虚	69	50(72.5)	55(72.5)	22(31.9)

注:与非阴虚组比较,*$P<0.05$

2 rs573775C/T 基因多态组间患者治疗应答情况比较(表3、4) rs573775C/T 基因型分布经 χ^2 检验符合 Hardy-Weinburg 平衡规律,表明研究纳入人群基因型分布达到遗传平衡,其中 χ^2 值为 0.87,P 值为 0.35。Peg-IFNα 治疗 0 周时,CHB 患者 ALT、HBV DNA、HBeAg 基线水平,rs573775C/T 基因 CC 型、TT 型、CT 型各组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。Peg-IFNα 治疗 48 周时 CHB 患者 rs573775C/T 基因多态组间比较,HBV DNA 阴转率及 HBeAg 血清学转换率 TT 基因型最低,CC 基因型最高($P<0.05$);ALT 复常率 CC 型、TT 型及 CT 型组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 治疗 0 周时基因多态组间各指标基线水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

rs573775C/T 基因型	例数	ALT (U/L)	HBV DNA ($\log_{10}$ IU/mL)	HBeAg (S/CO)
CC 型	25	336.33 ±303.34	6.85 ±1.39	515.59 ±455.28
TT 型	30	187.84 ±88.22	7.13 ±1.02	414.69 ±404.72
CT 型	65	269.51 ±349.46	6.62 ±1.39	466.89 ±466.11

表 4 治疗 48 周时基因多态组间应答情况比较 [例(%)]

rs573775C/T 基因型	例数	ALT 复常	HBV DNA 阴转	HBeAg 血清学转换
CC 型	25	19(76.0)	23(92.0)	11(44.0)
TT 型	30	19 (63.3)	18(60.0)	4(13.3)
CT 型	65	42(64.6)	45(69.2)	14(21.5)
χ^2 值		1.253	6.487	7.532
P 值		0.534	0.039	0.023

3 rs17587319C/G 基因多态组间患者治疗应答情况比较(表5、6) rs17587319C/G 基因型分布经 χ^2 检验不符合 Hardy-Weinburg 平衡规律,表明受试人群基因型分布未达到遗传平衡,其中 χ^2 值为 24.93,$P<0.01$。Peg-IFNα 治疗 0 周时,CHB 患者 ALT、HBV DNA、HBeAg 基线水平,rs17587319C/G 基因 CC 型、GG 型、CG 型各组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。Peg-IFNα 治疗 48 周时,rs17587319C/G 基因多态组间比较,ALT 复常率、HBV DNA 阴转率及 HBeAg 血清学转换率,GG 型低于 CC 型及 CG 型($P<0.05$)。

表 5 治疗 0 周时基因多态组间各指标间基线水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

rs17587319C/G 基因型	例数	ALT (U/L)	HBV DNA ($\log_{10}$ IU/mL)	HBeAg (S/CO)
CC 型	58	312.16 ±377.89	6.94 ±1.18	539.14 ±462.15
GG 型	31	222.19 ±234.02	6.43 ±1.28	479.84 ±428.29
CG 型	31	211.88 ±130.38	6.87 ±1.54	306.93 ±408.09

表 6 治疗 48 周时基因多态组间应答情况比较 [例(%)]

rs17587319C/G 基因型	例数	ALT 复常	HBV DNA 阴转	HBeAg 血清学转换
CC 型	58	40(69.0)	41(70.7)	28(48.3)
GG 型	31	15(48.4)	18(58.1)	3(9.7)
CG 型	31	25(80.6)	27(87.1)	12(38.7)
χ^2 值		7.525	6.487	7.129
P 值		0.023	0.039	0.028

4 不同基因多态组患者阴虚与非阴虚体气分布比较(表7、8) rs573775C/T 基因 TT 型中,阴虚体质患者比例为 63.3%,明显高于非阴虚体质患者比例(36.7%,$P<0.05$);CC 基因型阴虚体质比例 44.0%,CT 基因型为 32.3%,TT 基因型阴虚体质比例明显高于 CC 型及 CT 型($P<0.05$)。rs17587319C/G 基因 GG 型中,阴虚体质患者比例为 67.7%,明显高于非阴虚体质患者比例(32.3%,$P<0.05$);CC 基因型阴虚体质比例 34.5%,CG 基因型为 32.3%,GG 基因型阴虚体质比例明显高于 CC 型及 CG 型($P<0.05$)。

中国中西医结合杂志

表 7　rs573775C/T 基因多态组中阴虚与非阴虚体质分布比较　[例(%)]

基因型	例数	阴虚体质	非阴虚体质
CC	25	11(44.0)	14(56.0)
TT	30	19(63.3)	11(36.7)
CT	65	21(32.3)	44(67.7)
χ^2 值		8.114	
P 值		0.017	

表 8　rs17587319C/G 基因多态组中阴虚与非阴虚体质分布比较　[例(%)]

基因型	例数	阴虚体质	非阴虚体质
CC	58	20(34.5)	38(65.5)
GG	31	21(67.7)	10(32.3)
CG	31	10(32.3)	21(67.7)
χ^2 值		10.939	
P 值		0.004	

讨　论

本研究发现,中医体质与 Atg5 中的 rs573775C/T 及 rs17587319C/G 基因多态性均与 HBeAg 阳性 CHB 患者对 Peg-IFNα 的治疗应答有关,其中阴虚体质不利于应答,rs573775C/T 中 TT 基因型及 rs17587319C/G 中的 GG 型不利于应答,阴虚体质类型多分布在 rs573775C/T 中的 TT 型和 rs17587319C/G 中的 GG 型。

中医体质学说和现代医学宿主遗传学个体性有相似之处,都可能影响疾病的进展、预后和治疗效果。荀运浩等[5]研究发现,人群感染 HBV 后,阴虚质及痰湿质人群易进展为 CHB,且预后不佳。中医体质研究发现,阴虚体质在基因表达谱中上调基因多和炎性细胞因子相关[10,11]。干扰素在治疗 CHB 时,主要依靠调动宿主自身免疫功能,而阴虚质自身免疫功能的失调可能是其药物应用疗效不佳的原因。研究提示,阴虚证型干扰素、拉米夫定和阿德福韦酯应用疗效均不理想[12]。本研究发现,HBeAg 阳性 CHB 患者中医体质类型和 Peg-IFNα 的治疗应答有关,其中阴虚体质患者 Peg-IFNα 应答效果低于年龄、性别匹配的非阴虚体质患者,提示阴虚体质是干扰素应答的不利因素。结合本课题组既往关于中医体质与慢性 HBV 感染者的肝脏病理进展和疾病转归的研究分析[5,6],相对偏重的肝纤维化程度可能是阴虚质患者干扰素治疗应答较差的原因之一。考虑本研究病例数偏少且来自单中心,中医体质对干扰素应答的影响尚有待进一步研究证实。

细胞自噬具有进化高度保守性,受到许多自噬相关基因的调控。自噬对于 HBV 病毒的复制起到了抑制作用,体外实验中用Ⅲ型 PI3K 特异性抑制剂 3-MA 或小干扰 RNA 抑制自噬关键基因 Atg7 或 Atg5 表达均能抑制 HBVDNA 的复制[13,14]。肝细胞自噬参与 HBV 的复制和机体抗病毒免疫应答过程,推测可能与干扰素治疗的病毒学应答有关[3]。本研究结果显示,HBeAg 阳性 CHB 患者 rs573775C/T 中 TT 基因型对 Peg-IFNα 的治疗应答效果低于 CC 型及 CT 型,CC 基因型应答优于 TT 型;rs17587319C/G 中的 GG 基因型对 Peg-IFNα 应答不佳,rs17587319C/G 中 CC 型、CG 型应答优于 GG 基因型。由于 rs17587319C/G 在样本分布不符合遗传学规律,可能与样本量小、单中心有关,故结论科学性有待扩大样本量行进一步研究后验证。目前可推测 rs573775C/T 基因型中,TT 基因型是 HBeAg 阳性 CHB 患者 Peg-IFNα 抗病毒治疗的不利因素,其可能是 HBeAg 阳性 CHB 患者干扰素治疗应答效果不佳的部分分子学基础。

本研究结果显示,阴虚组在 rs573775C/T 中 TT 型分布率最高,在 rs17587319C/G 中 GG 型分布率最高,提示 HBeAg 阳性 CHB 患者阴虚体质类型多分布在 rs573775C/T 中 TT 型和 rs17587319C/G 中 GG 型。rs573775C/T 基因型分布符合遗传学规律,考虑 rs573775C/T 中 TT 基因型可能是阴虚体质的部分分子学基础,但两者关系需进一步研究明确。

利益冲突:无。

参 考 文 献

[1] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J, 2009, 122(1): 3-4.

[2] Buster EH, Jassen HL. Antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection—immune modulation or viral suppression[J]. Neth J Med, 2006, 64(6): 175-185.

[3] Ni Y, Shi Y, Zhang Y, et al. Effect of autophagy on expression of interferon in hepatitis B virus-infected hepatocytes[J]. Acta Microbiol Sin, 2012, 52(11): 1385-1391.

[4] 陆云飞,钱彦方. 首届全国中医体质学说及腹诊研讨会学术总结[J]. 中西医结合杂志, 1987, 7(11): 702.

[5] 荀运浩, 施军平, 过建春, 等. 中医体质和 HBV 感染结局的关联及其与 HLA-DQA1 基因多态性的关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(2): 141-145.

[6] 过建春, 肖丽娜, 荀运浩, 等. 慢性无症状 HBV 携带者阴虚体质与人类白细胞抗原-DRB1、DQA1 基因多态性的联系[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(8): 1038-1041.

[7] 梁娴, 荀运浩, 王薇薇, 等. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎

患者中医体质与聚乙二醇干扰素 α 治疗应答的相关性[J]. 中西医结合肝病杂志, 2016, 26(2): 72 -73.

[8] 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]. 中华实验和临床感染病杂志, 2011, 5(1): 79 -100.

[9] 王琦. 9 种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(4): 1 -8.

[10] 王济, 李英帅, 李玲孺, 等. 9 种中医体质类型的基因组学研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3871 -3873.

[11] Wang Q, Ren XJ, Yao SL, et al. Clinical observation on the endocrinal and immune functions in subjects with yin-deficiency constitution[J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(1): 28 -32.

[12] 周萍, 朱肖鸿. 聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗慢性乙型肝炎不同证型的疗效观察[J]. 山西中医学院学报, 2014, 15(1): 70 -71.

[13] Li J, Liu Y, Wang Z, et al. Subversion of cellular autophagy machinery by hepatitis B virus for viral envelopment[J]. J Virol, 2011, 85(13): 6319 -6333.

[14] Tian Y, Sir D, Kuo CF, et al. Autophagy required for hepatitis B virus replication in transgenic mice[J]. J Virol, 2011, 85(24): 13453 -13456.

(收稿: 2018 -08 -28 在线: 2019 -05 -29)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶

欢迎订阅 2020 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine*

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、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、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、Excepta Media (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。2018 年 6 月底科睿唯安公布 2017 年本刊 SCI 影响因子为 1.346。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约,正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

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 60.00 元/期,全年定价:720.00 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:北京海淀区西苑操场 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_en@cjim.cn; 网址:http://www.cjim.cn。

中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志