

慢性乙型肝炎 HBeAg 阴性患者乙肝病毒变异与中医辨证分型的关系

肖 倩*

摘要 目的:探讨慢性乙型肝炎 HBeAg 阴性患者乙型肝炎病毒(HBV)变异状况与中医辨证分型的关系。方法:将 84 例慢性乙型肝炎 HBeAg 阴性患者按中医辨证分为 5 种证型,采用迈科锐 HBV 突变检测基因芯片,进行乙型肝炎病毒 C 基因启动子(BCP)和前 C 基因终止变异检测。结果:与 HBeAg 阳性组患者相比,HBeAg 阴性患者 HBV 变异的发生与中医各证型无明显相关性;分为偏实证组和偏虚证组后,BCP 区和/或前 C 区变异率偏实证组为 34.5%,偏虚证组为 65.5%,偏虚证组明显高于偏实证组。结论:BCP 区和/或前 C 区变异与中医辨证分型存在相关性,实证变异率低于虚证。

主题词 肝炎,乙型/诊断 辨证分型 肝炎病毒,乙型/遗传学

Relationship between Hepatitis B Virus Variation and TCM Syndrome Types in HBeAg-Negative Patients of Chronic Hepatitis B

Xiao Qian

(The Second Hospital of Nanjing City, Jiangsu Province 210003)

Objective:To probe the relationship between hepatitis B virus(HBV) variation and TCM syndrome types in HBeAg-negative patient of chronic hepatitis B. **Methods:**Eighty-four cases of HBeAg-negative patient of chronic hepatitis B were divided into 5 syndrome types according to TCM differentiation. C gene promoter (BCP area) and pre-C gene termination variation in HBV were detected with gene chip for HBV mutation detection. **Results:**There was no significant correlativity between generation of HBV variation and TCM syndrome types in HBeAg-negative patient of hepatitis B as compared with HBeAg-positive patient. The variation rate of the BCP area and/or the pre-C area was 34.5% in prevailing excess syndrome group and 65.5% in the prevailing deficiency group, the former being higher than the latter. **Conclusion:**There is correlativity between variation of BCP area and/or pre-C area and TCM syndrome types, with the variation rate of the excess syndrome being lower than that of the deficiency syndrome.

Key Words Hepatitis, type B/diagnosis;TCM syndrome classification;Hepatitis virus,type B/genetics

近年来,慢性乙型肝炎患者中 HBeAg 阴性的比例呈逐年上升趋势,据有关研究结果分析,在中国大陆,此类患者约占 21%,而 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎比例升高的原因是:(1)持续免疫压力导致突变株选择;(2)长期治疗导致病毒变异;(3)前 C 和 C 启动子(BCP)变异。2003 年 6 月~2005 年 2 月,我们为在院的 96 例 HBeAg 阴性患者进行了前 C 区和 BCP 区变异检测,其中发生上述变异的患者达 84 例,并对这 84 例患者进行中医辨证分型,就其变异发生位点与中医辨证分型的相关性进行研究,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 诊断标准:病毒性肝炎临床诊断按照 2000 年(西安)中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的《病毒性肝炎诊断标准》^[1];中医证型诊断标准参照 1991 年制订的《中国中医药学会肝病专业委员会》中医辨证分型标准^[2]。

1.2 研究对象:2003 年 6 月~2005 年 2 月住院的慢性乙型肝炎 HBeAg 阴性患者 84 例,其中男 82 例,女 2

例,年龄 14~74 岁,平均(35.19±12.52)岁;患者主诉病程 1 周~20 年,平均(60.52±62.10)个月。同期选取 102 例 HBeAg 阳性患者进行对照,其中男 91 例,女 11 例,年龄 16~72 岁,平均(36.21±12.07)岁;患者主诉病程半个月~20 年,平均(59.55±61.16)个月。依据中医辨证分型标准,将 84 例 HBeAg 阴性患者分为湿热中阻型、肝郁脾虚型、肝肾阴虚型、瘀血阻络型和脾肾阳虚型,其中湿热中阻型、瘀血阻络型归为偏实证组,肝郁脾虚型、肝肾阴虚型、脾肾阳虚型归为偏虚证组。全部病例均由专人(2 人)同时进行辨证分型。

1.3 排除标准:凡合并其他类型病毒(包括甲、丙、丁、戊型等)感染者均排除在外。

1.4 实验仪器及检测方法:病毒基因突变位点的检测采用联合基因集团上海博华基因技术有限公司出品的迈科锐乙型肝炎病毒(HBV)突变检测基因芯片,试验用品准备及操作严格按说明书进行。

1.5 统计学方法:计数资料用 χ^2 检验;两个指标间的关系采用相关分析;采用 SPSS 11.0 统计软件进行数据处理。

2 结果

2.1 HBeAg 阴性与 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者

* 江苏省南京市第二医院中西医结合科,南京市钟阜路 1-1 号(210003)

收稿日期:2005-04-26;修回日期:2005-08-20

中医辨证分型情况:表 1 示,经组间比较,两组患者各中医证型的分布差异无显著性($P>0.05$)。HBeAg 阴性组中肝郁脾虚型的比例明显高于其他各型。偏虚证组分布例数比较,HBeAg 阴性组明显高于 HBeAg 阳性组,差异有显著性($P<0.05$)。

表 1 两组中医证型分布情况比较(例)						
组别	例数	湿热中阻型	瘀血阻络型	肝郁脾虚型	肝肾阴虚型	脾肾阳虚型
HBeAg 阴性组	84	16	13	34	17	4
HBeAg 阳性组	102	33	19	22	23	5

2.2 慢性乙型肝炎 HBeAg 阴性患者 HBV 突变位点与中医辨证分型的关系:表 2 示,84 例患者中湿热中阻型 16 例(占 19.0%),瘀血阻络型 13 例(占 15.5%),肝郁脾虚型 34 例(占 40.5%),肝肾阴虚型 17 例(占 20.2%),脾肾阳虚型 4 例(占 4.8%);其中发生 CP 双变异合前 C 区终止变异者 21 例(占 25.0%),单发生 CP 双变异 33 例(占 39.3%),仅发生前 C 区终止变异者 27 例(占 32.1%),发生 1764 变异合前 C 区终止变异者 2 例(占 2.4%),发生 1764 变异而无前 C 区终止变异者 1 例(占 1.2%)。经组间比较,变异发生的类型与中医辨证分型无明显相关性($P>0.05$),但是否发生变异与中医证型有关($P<0.05$)。另外,偏实证组变异发生率为 34.5%,偏虚证组为 65.5%,两组间差异有显著性,而各证型之间差异无显著性;可见 HBeAg 阴性患者乙型肝炎病毒突变位点与中医辨证分型无明显相关性。

表 2 慢性乙型肝炎 HBeAg 阴性患者 HBV 突变位点与中医辨证分型的关系(例)							
组别	中医证型	例数	变异类型				
			1	2	3	4	5
偏实证组	湿热中阻型	16	3	9	4	0	0
	瘀血阻络型	13	2	5	4	2	0
偏虚证组	肝郁脾虚型	34	10	13	10	0	1
	肝肾阴虚型	17	6	4	7	0	0
	脾肾阳虚型	4	0	2	2	0	0

注:变异类型 1 为 CP 双变异合前 C 区终止变异;变异类型 2 为 CP 双变异,无前 C 区终止变异;变异类型 3 为无 CP 双变异,有前 C 区终止变异;变异类型 4 为 1764 变异合前 C 区终止变异;变异类型 5 为 1764 变异,无前 C 终止变异

3 讨论

病毒变异是生物遗传进化的基本因素之一。HBV 变异是在慢性感染过程中为适应生存环境而自然发生的,也可见于应用药物或接种疫苗后,现已发现 HBV 序列的变异在基因组各个区域均可发生。与感染野生株的患者相比,存在前 C 区及 BCP 区变异的患者对于

扰素治疗的反应差^[3];而贺普丁也容易发生治疗后 HBV-DNA 定量的反跳和肝功能波动,给临床治疗带来极大困难。中医药在长期的临床实践中,运用辨证与辨病相结合的方法治疗慢性肝炎积累了丰富的经验,具有疗效确切、副作用小、不易反跳等多种优势。因此,把中医辨证分型与 HBV 变异情况相结合加以研究,以为此类患者的治疗提供依据。

中医学理论认为,慢性乙型肝炎的发病与湿热密切相关,而血瘀是其主要病机。本研究发现,HBeAg 阴性乙型肝炎患者湿热中阻、肝郁脾虚、肝肾阴虚、瘀血阻络和脾肾阳虚 5 种证型间病毒突变位点差异无显著性($P>0.05$);分为偏实证组(包括湿热中阻型、瘀血阻络型)和偏虚证组(包括肝郁脾虚型、肝肾阴虚型、脾肾阳虚型)后,BCP 区和/或前 C 区变异率偏实证组为 34.5%,偏虚证组为 65.5%,虚证组明显高于实证组。这可能与 HBeAg 阴性患者大多病史较长(或 HBsAg 携带史较长)有关,湿热瘀血为其病理基础,复引起气滞、阴虚、阳虚等病理变化,致使病情迁延难愈,因实致虚,完全符合慢性乙型肝炎的自然发展进程,也说明虚证患者(尤其是肝郁脾虚型和脾肾阴虚型)较实证患者更易发生前 C 区和/或 BCP 区变异。通过检测前 C 区变异患者的外周血证实,CD4、CD4/CD8 比值下降及 CD8、sIL-2R 水平上升情况较正常对照组和野生株组差异均有显著性,提示前 C 区变异患者存在更严重的免疫紊乱,这种状况可能引发更严重的肝损害^[4]。这与虚证的病理学、免疫学基础相吻合。所以,在治疗此类患者时是否可以考虑加用疏肝健脾益肾之品,以辅助抗病毒治疗,或许能产生意想不到的效果。当然,实际出现这种状况的原因还需要病理学、免疫学及分子生物学等方面的研究来进一步证实。

因病例数有限,且在干扰素或贺普丁治疗 HBeAg 阴性患者同时加用中医药治疗的例数太少,有关前 C 区和/或 BCP 区变异与中医辨证分型间关系的探讨仍有待继续深入进行。

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.病毒性肝炎的诊断标准.中西医结合肝病杂志,2001,11(1):56~60.

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).中医杂志,1992,33(5):39~40.

3 Erhardt A, Reineke U, Blondin D, et al. Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. Hepatology, 2000, 31(3):716~725.

4 万学发,肖宏,任松,等.外周血 T 细胞亚群及 sIL-2R 水平与 HBV 前 C 区变异相关性研究.中西医结合肝病杂志,2004,14(3):164~165.