

不同免疫状态慢性乙型肝炎患者中医体质类型分布

徐强, 刘凤, 范灵芝, 刘妍君, 王菁, 王晓忠*

(新疆维吾尔自治区中医医院, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市黄河路 116 号, 830000)

摘要 目的 探讨慢性乙型肝炎患者不同免疫状态、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平、乙肝病毒的脱氧核糖核酸 (HBV DNA) 载量、乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 状态下中医体质类型的分布特点。方法 将 129 例慢性乙型肝炎患者根据免疫状态分为免疫耐受期 55 例、免疫清除期 53 例、低水平复制期 21 例, 运用问卷调查方法对患者进行中医体质类型判定, 同时记录患者相关实验室指标, 统计并比较不同免疫状态、ALT 水平、HBV DNA 载量、HBeAg 状态下中医体质类型分布情况。结果 129 例患者各体质类型共出现 401 次, 其中免疫耐受组体质频次 141、免疫清除期组 194、低水平复制期组 66。全部患者体质类型出现频数百分比由高到低依次为气虚质 (18.7%)、阳虚质 (15.2%)、湿热质 (12.5%)、痰湿质 (12.2%)、平和质 (11.5%)、阴虚质 (10.2%)、气郁质 (8.7%)、血瘀质 (7.7%)、特禀质 (3.2%)。不同免疫状态组间比较 9 种体质类型分布差异具有统计学意义, 其中平和质在免疫耐受期分布最多 (21.3%), 气虚质在免疫清除期 (22.2%) 和低水平复制期 (21.2%) 分布最多 ($P < 0.05$)。不同 ALT 水平患者中医体质分布比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同 HBV DNA 载量以及 HBeAg 状态之间中医体质类型分布比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 慢性乙型肝炎患者的免疫状态对其中医体质类型分布有一定影响, 其在免疫耐受期多见平和质, 在免疫清除期和低水平复制期多见气虚质。

关键词 慢性乙型肝炎; 中医体质; 免疫状态; 丙氨酸氨基转移酶

目前认为, 乙型肝炎病毒对人体肝细胞没有直接致病性, 其在人体的清除主要依赖于机体的免疫力, 机体的免疫应答是影响乙型肝炎临床转归及治疗的决定性因素^[1]。中医体质学说是中医理论的基本内容之一, 中医体质的差异可以决定疾病的发生、发展、转变及预后, 目前已在一些疾病中得到证实^[2-3]。本研究旨在探索慢性乙型肝炎患者不同免疫状态、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平、乙肝病毒脱氧核糖核酸 (HBV DNA) 载量和乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 状态下中医体质的分布特点, 并揭示慢性乙型肝炎患者免疫状态及相关实验室指标与中医体质的关系。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照《慢性乙型肝炎防治指南(2010 版)》^[4], 根据乙型肝炎感染的自然史分为 3 期: 1) 免疫耐

受期: 血清乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 和 HBeAg 阳性, HBV DNA 水平高 ($> 200\,000\text{ IU/ml}$), ALT 正常, 肝组织无明显异常或轻度炎症坏死, 无或仅有缓慢肝纤维化的进展; 2) 免疫清除期: 血清 HBV DNA 水平 $> 2000\text{ IU/ml}$, ALT 持续或间歇升高, 肝组织中度或严重炎症坏死, 肝纤维化可快速进展; 3) 低水平复制期: 血清 HBeAg 阴性, 乙型肝炎 e 抗体 (抗 HBe) 阳性, HBV DNA 低水平或检测不到 ($< 2000\text{ IU/ml}$), ALT 正常, 肝组织无炎症或轻度炎症。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准者; 年龄 18 ~ 65 岁; 未接受干扰素、核苷类似物或免疫调节剂治疗者。

1.3 排除标准

感染其他肝炎病毒; 终末期肝病; 合并严重器质性疾病或恶性肿瘤者。

1.4 一般资料

129 例研究对象来自新疆维吾尔自治区中医医院 2014 年 3 月至 2015 年 12 月慢性乙型肝炎肝病

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2014211C092)

* 通讯作者: wxz125@sina.com, (0991) 5589657

科患者,其中男 94 例,女 35 例;年龄 19~65 岁,平均年龄 (42.30 ± 10.17) 岁;病程 1~35 年,平均病程 (13.08 ± 8.99) 年。进一步分为免疫清除期、免疫耐受期、低水平复制期 3 组。免疫耐受期组 55 例,男 41 例,女 14 例;年龄 20~65 岁,平均年龄 (42.47 ± 10.76) 岁;病程 1~35 年,平均病程 (12.07 ± 9.85) 年。免疫清除期组 53 例,男 39 例,女 14 例;年龄 19~64 岁,平均年龄 (40.47 ± 9.44) 岁;病程 1~35 年,平均病程 (13.90 ± 8.73) 年。低水平复制期组 21 例,男 14 例,女 7 例;年龄 25~65 岁,平均年龄 (46.29 ± 9.65) 岁;病程 3~30 年,平均病程 (13.67 ± 7.24) 年。各组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 体质判定

参照 2009 年由中华中医药学会发布的《中医体质分类与判定》^[8],填写体质问卷后计算原始分,并根据转换公式计算转化分,最后根据转换分进行体质判定,判定标准见表 1。其中原始分为各条目分值相加分值;转化分 = $[(\text{原始分} - \text{条目数}) / (\text{条目数} \times 4)] \times 100$ 。

表 1 中医体质判定标准

体质类型	是	基本是/倾向是	否
平和质	转化分 ≥ 60 , 其他八种体质转化分均 < 30 分	转化分 ≥ 60 , 其他八种体质转化分 < 40 分	不满足上述条件
偏颇质	转化分 ≥ 40 分	转化分 30~39 分	转化分 < 30 分

2.2 分析内容

记录入组患者的相关实验室指标,包括肝功能、HBV DNA、HBeAg;同时进行体质问卷调查,考察不同免疫状态患者的体质分布情况;根据患者 ALT、HBV DNA、HBeAg 水平进行分层,并观察不同 ALT 水平、HBV DNA 载量、HBeAg 状态患者的体质分布特点。

2.3 统计学方法

应用 SPSS 17.0 进行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验,多组间计量资料的比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 129 例慢性乙型肝炎患者中医体质分布情况

129 例慢性乙型肝炎患者体质类型共出现 401 次。表 2 示,慢性乙型肝炎患者体质总体分布由高

到低依次为气虚质、阳虚质、湿热质、痰湿质、平和质、阴虚质、气郁质、血瘀质、特禀质。

表 2 129 例慢性乙型肝炎患者中医体质分布情况 (例)

体质类型	体质分级是	倾向是	单一体质类型	体质频数	频数百分比 (%)
气虚质	49	26	11	75	18.7
阳虚质	31	30	5	61	15.2
湿热质	29	21	2	50	12.5
痰湿质	28	21	5	49	12.2
平和质	46	0	46	46	11.5
阴虚质	17	24	1	41	10.2
气郁质	18	17	2	35	8.7
血瘀质	15	16	0	31	7.7
特禀质	3	10	3	13	3.2
合计	236	165	75	401	100

3.2 不同免疫期慢性乙型肝炎患者中医体质分布情况

表 3 示,免疫耐受期组患者体质频数为 141 例次,免疫清除期组患者体质频数为 194 例次,低水平复制期组患者体质频数为 66 例次,各组间比较 9 种体质类型分布差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 29.75$, $P = 0.019$)。平和质在各组之间的分布差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 18.37$, $P < 0.001$),其中在免疫耐受期组分布最多。气虚质在各组之间的分布差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 26.73$, $P < 0.001$),其中在免疫清除期组占 22.2%,低水平复制期组占 21.2%。

表 3 不同免疫期慢性乙型肝炎患者中医体质类型分布情况 [例次 (%)]

体质类型	例次	免疫耐受期组	免疫清除期组	低水平复制期组
气虚质	75	18 (12.8)	43 (22.2)	14 (21.2)
阳虚质	61	21 (14.9)	30 (15.5)	10 (15.2)
湿热质	50	20 (14.2)	24 (12.4)	6 (9.1)
痰湿质	49	18 (12.8)	24 (12.4)	7 (10.6)
平和质	46	30 (21.3)	8 (4.1)	8 (12.1)
阴虚质	41	11 (7.8)	23 (11.9)	7 (10.6)
气郁质	35	11 (7.8)	19 (9.8)	5 (7.6)
血瘀质	31	8 (5.6)	16 (8.2)	7 (10.6)
特禀质	13	4 (2.8)	7 (3.6)	2 (3.0)
合计	401	141 (100)	194 (100)	66 (100)

3.3 不同实验室指标水平慢性乙型肝炎患者中医体质分布情况

表 4 示,不同 ALT 水平中医体质类型分布比较,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同 HBV DNA 载量、HBeAg 状态的慢性乙型肝炎患者体质类型分布比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 4 不同实验室指标水平慢性乙型肝炎患者中医体质分布情况 (例次)

实验室指标	分层	例数	平和质	气虚质	阳虚质	阴虚质	痰湿质	湿热质	血瘀质	气郁质	特禀质	χ^2 值	P 值
ALT	ALT < 2 × ULN	84	37	42	39	22	27	22	14	15	4	26.89	0.04
	2ULN ≤ ALT ≤ 5 × ULN	25	4	20	14	9	10	14	8	10	6		
	ALT > 5 × ULN	20	5	13	8	10	12	14	9	10	3		
HBV DNA	HBV DNA < 10 ⁴	43	18	24	21	17	12	13	9	10	2	14.64	0.55
	10 ⁴ ≤ HBV DNA ≤ 10 ⁶	33	14	18	17	6	14	17	10	9	7		
	HBV DNA > 10 ⁶	53	14	33	23	18	23	20	12	16	4		
HBeAg	阳性	75	31	42	37	24	26	28	18	19	7	2.83	0.95
	阴性	54	15	33	24	17	23	22	13	16	6		

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; HBV DNA, 乙肝病毒脱氧核糖核酸; HBeAg, 乙型肝炎 e 抗原; ULN, 正常值上限

4 讨论

西医学认为, 免疫系统是机体抵御病原菌最重要的保卫系统, 能够识别“异己”, 排除“非己”, 并通过自身免疫耐受和免疫调节使免疫系统内环境保持稳定, 其免疫平衡观念与中医学阴阳平衡的理念极其相似。中医学认为, “阴平阳秘” 机体才能维持正常生理功能 “正气存内” “精神内守, 真气存之”, 是机体防御、协调五脏六腑十二经络气血、驱邪外出的重要内在功能。可见, 中医与西医虽然属于不同的医学体系, 但对免疫状态的认识方面却有相似之处。

本研究结果提示, 免疫清除期、免疫耐受期、低水平复制期慢性乙型肝炎患者中医体质类型分布不同。肝脏具有激发免疫应答以清除病毒抗原, 或诱导免疫耐受以避免免疫损伤的双重功能。有研究^[4]表明, 乙型肝炎病毒不直接杀伤肝细胞, 但其引起的免疫应答是肝细胞损伤及炎症发生的主要机制。当机体处于免疫耐受状态, 大量病毒复制, 不引起宿主的免疫反应, 肝脏细胞不受累, 肝脏组织无炎症或仅有轻度炎症反应, 多成为无症状携带者, 临床症状表现轻微, 对于体质的影响较小, 因此总体表现以平和质为主。患者免疫耐受消失进入免疫活跃阶段, 处于免疫清除状态时, 既可清除病毒, 亦可导致肝脏炎症, 肝脏组织呈现中度或重度的炎症坏死, 出现乏力、纳差、恶心呕吐、黄疸等临床表现, 部分患者可进展至肝硬化和肝衰竭, 体质当以气虚体质为主。低水平复制期也被称为非活动性 HBsAg 携带状态, 是乙型肝炎病毒获得免疫控制的结果, 故而体质表达均衡。句运浩等^[5]认为体质与乙型肝炎病毒感染结局相关, 并指出阴虚质、痰湿质、湿热质、瘀血质患者更易进展为慢性乙型肝炎。王志强等^[6]针对无症状慢性乙型肝炎病毒携带者的研究表明, 阴虚质人群免疫抵抗力和应激力相对下降, 容易发展为慢性肝炎和肝细胞

癌; 湿热质人群可表现为免疫应答增强, 较早出现肝组织损伤。由此可见, 机体的免疫力与体质密切相关, 并影响体质类型分布, 甚则影响疾病转归及预后。

ALT 是反应肝脏炎症的指标, 当机体处于免疫清除期时, 多表现为临床症状复杂。一项多中心研究^[7]发现, 1003 例慢性乙型肝炎患者的常见症状有 90 余种, 另一项关于四川地区慢性乙型肝炎患者中医证候的研究^[8]得出相似结论。此外, 体质决定着机体感邪后的证候类型。Meta 分析^[9]结果显示, 肝胆湿热证型与 ALT 和总胆红素间均存在明显的相关性, ALT 的水平在一定程度上可反映疾病严重程度。随着疾病进展, 平和质逐渐减少, 各种偏颇体质如气虚、阴虚、湿热等出现频率增高, 偏颇体质的出现频率也与慢性乙型肝炎患者的中医证型部分一致^[10]。王娜等^[12]对乙型肝炎相关肝硬化的研究指出, 随着病情进展, 气虚质更加多见。本研究发现, ALT < 2 × ULN 时慢性乙型肝炎患者气虚质构成比为 50%, 2 × ULN ≤ ALT ≤ 5 × ULN 时气虚质构成比为 80%, 而 ALT > 5 × ULN 时气虚质为 65%, 提示气虚质的分布与转氨酶的升高、疾病的严重程度有关, ALT 对慢性乙型肝炎中医体质的分布有一定影响。

HBV DNA 以及 HBeAg 是反映乙型肝炎病毒复制的指标, HBeAg 随着乙型肝炎病毒的复制而增加, 活跃的复制激发免疫应答, 导致肝细胞破坏, ALT 水平升高, 而后在持续的免疫应答过程中, HBV DNA 水平下降、HBeAg 被清除。病毒的复制是造成机体免疫反应的主要因素, 但病毒载量以及 HBeAg 状态与肝脏的炎症程度、纤维化分期没有显著的相关性。对于慢性乙型肝炎分期的确定主要根据临床病程、乙型肝炎病毒血清学、病毒复制以及血清转氨酶的水平, 而机体的免疫应答主要表现在肝细胞病变, 因此 ALT 是临床用于判定其分期

的主要指标。本研究根据患者相关实验室指标分为免疫耐受期、免疫清除期、低水平复制期, 各组间比较中医体质的分布差异具有统计学意义, 将其按相关病毒学指标进行分组分析时, HBV DNA 载量以及 HBeAg 状态对慢性乙型肝炎患者中医体质类型的分布影响差异无统计学意义, 提示对于慢性乙型肝炎患者体质的研究不应局限于肝功能以及相关病毒指标, 更应着眼于疾病的免疫分期。

参考文献

- [1] 王福生. 天然免疫应答清除 HBV 的作用及其临床免疫治疗的前景 [J]. 中华医学杂志, 2005, 85(17): 1158-1159.
- [2] 向先玉, 冉颖卓. 270 例 2 型糖尿病患者体质类型和中医临床证型调查研究 [J]. 世界中医药, 2014, 9(12): 1599-1602.
- [3] 李海强, 张伟宏, 植华, 等. 广西贺州市 480 例无症状 HIV 感染期及 AIDS 前期患者中医体质与 T 淋巴细胞亚群相关性研究 [J]. 环球中医药, 2013, 6(5): 261-262.
- [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 版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- [5] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定 [J]. 世界中医

医结合杂志, 2009, 4(4): 303-304.

- [6] 旬运浩, 刘长灵, 过建春, 等. 中医体质和 HBV 感染结局的相关性研究 [J]. 中国中医药科技, 2010, 17(6): 473-474.
- [7] 王志强, 车念聪, 郭新新. 基于现代研究对无症状慢性乙肝病毒携带者人群中医体质与免疫状态相关性探析 [J]. 中医药导报, 2012, 18(12): 13-16.
- [8] 叶永安, 田德禄, 蒋健, 等. 1003 例慢性乙型肝炎(ALT $\geq 2 \times \text{ULN}$) 患者中医常见症状及证候分布特点研究 [J]. 世界中医药, 2015, 10(9): 1293-1298.
- [9] 王恩成, 唐琳, 王健, 等. 基于因子分析的慢性乙型肝炎中医证候特征研究 [J]. 中国全科医学, 2013, 13(28): 3394-3396.
- [10] 陈斌, 毛果, 蔡光先, 等. 慢性乙型肝炎肝胆湿热证与肝功能指标相关性的 Meta 分析 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(3): 177-181.
- [11] 中华中医药学会内科肝病病学组, 世界中医药学会联合会肝病专业委员会, 中国中西医结合学会肝病分会. 慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识(2012 年 1 月) [J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(3): 164-168.
- [12] 王娜, 毛德文, 陈小明, 等. 205 例广西乙型肝炎肝硬化患者的中医体质规律研究 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(10): 118-121.

Distribution of Chinese Medicine Constitution Types in Patients with Chronic Hepatitis B in Different Immune States

XU Qiang, LIU Feng, FAN Lingzhi, LIU Yanjun, WANG Jing, WANG Xiaozhong

(Xinjiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi, 830000)

ABSTRACT Objective To explore the distribution feature of Chinese medicine constitution type in patients with chronic hepatitis B in different immune states, alanine aminotransferase (ALT) levels, hepatitis B virus Deoxyribonucleic acid (HBV DNA) viral load and hepatitis B e antigen (HBeAg) states. **Methods** One hundred and twenty-nine 129 patients with chronic hepatitis B were divided into an immunotolerant phase group (55 cases), an immune clearance phase group (53 cases) and a low replication phase group (21 cases) according to immune state. Chinese medicine constitution types were judged by questionnaire survey. Relative laboratory indexes of patients were recorded. Distribution feature of Chinese medicine constitution types in different immune states, ALT level, HBV DNA viral load and HBeAg states were analyzed and compared. **Results** All the constitution types in 129 patients appeared for 401 times in total, including the immunotolerant phase 141 times, the immune clearance phase 194 times, and the low replication phase 66 times. Based on their incidence, constitution types were ranked in order as Qi deficiency (18.7%), Yang deficiency (15.2%), dampness and heat (12.5%), phlegm and dampness (12.2%), moderate constitution (11.5%), Yin deficiency (10.2%), Qi stagnation (8.7%), blood stasis (7.7%) and intrinsic constitution (3.2%). There were significant differences in distribution of 9 constitution types between different immune states groups. There were most moderate constitution types distributed in immunotolerant phase (21.3%), and most Qi deficiency types distributed in immune clearance phase (22.2%) and low replication phase (21.2%) ($P < 0.05$). There were significant differences in Chinese medicine constitution distribution between the patients with different ALT levels ($P < 0.05$). But there were no significant differences in Chinese medicine constitution distribution between patients with different HBV DNA viral load and HBeAg states ($P > 0.05$). **Conclusion** Immune states of patients with chronic hepatitis B show definite effect on their Chinese medicine constitution. In immunotolerant phase, moderate constitution is more often seen, while Qi deficiency constitution is more common in immune clearance phase and low replication phase.

Keywords chronic hepatitis B; Chinese medicine constitution; immune state; alanine aminotransferase

(收稿日期: 2016-12-01; 修回日期: 2017-03-01)

编辑: 柴倩云