

## • 证候诊断 •

慢性乙型肝炎病毒感染者不同免疫状态的  
中医证候特点

杨丽莎\* 范剑薇 梁志清 吴淋淋 苏元英 刘凌生

(桂林医学院附属医院, 广西壮族自治区桂林市乐群路 20 号, 541001)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81260602); 广西科学研究与技术开发计划资助项目

(桂科攻 10124001B-11); 广西中医药管理局中医药科技专项资助项目(GZKZ09-85)

\* 通讯作者: yangsha@glmc.edu.cn, (0773)2807914

**[摘要]** 目的 研究慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者不同免疫状态的证候特点。方法 收集慢性 HBV 感染的免疫耐受、免疫清除和免疫不全患者各 200 例, 制定临床流行病学调查表, 调查各组患者一般情况, 检测肝功能、乙肝病毒学指标, 筛选主要症状及舌脉情况进行中医证候分析。结果 免疫耐受组前 5 型依次为肝郁脾虚、脾气虚、心肝郁热、肝肾阴虚及肝郁气滞; 免疫清除组前 5 型依次为湿热内蕴、肝郁脾虚、肝郁气滞、心肝郁热及气阴不足; 免疫不全组前 5 型依次为肝肾阴虚、气阴不足、脾气虚、肝血虚及肝郁气滞。结论 慢性 HBV 感染不同免疫状态患者涉及中医证候 11 个, 免疫耐受以肝郁脾虚多见, 免疫清除以湿热内蕴多见, 免疫不全以肝肾阴虚多见。

**[关键词]** 乙型肝炎病毒; 免疫耐受; 免疫清除; 免疫不全; 中医证候

## Characteristics of TCM Pattern in Chronic Hepatitis B Virus Infected Subjects in Different Immune Status

YANG Lisha, FAN Jianwei, LIANG Zhiqing, WU Linlin, SU Yuanying, LIU Lingsheng

(Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guangxi Zhuang Autonomous Region 541001)

**ABSTRACT Objective** To research the TCM pattern characteristics of chronic hepatitis B virus (HBV) infected patients in different immune status. **Methods** Totally 200 HBV infected patients were collected and grouped into the immune tolerance group, immune clearance group and immune dysfunction group. The clinical epidemiology survey was designed. The general condition of patients in each group was investigated. The liver function and HBV indicators were detected. The TCM patterns were analyzed by screening main symptoms, tongue and pulse. **Results** The top five TCM patterns in the immune tolerance group were liver depression and spleen deficiency, spleen qi deficiency, heart-liver depressed heat, liver-kidney yin deficiency and liver depression and qi stagnation. The top five TCM patterns in the immune clearance group were damp-heat brewing internally, liver depression and spleen deficiency, liver depression and qi stagnation, heart-liver depressed heat and qi-yin deficiency. The top five TCM patterns in the immune dysfunction group were liver-kidney yin deficiency, qi-yin deficiency, spleen qi deficiency, liver blood deficiency and liver depression and qi stagnation. **Conclusion** The chronic HBV infected patients in different immune status are involved with 11 TCM patterns, mainly liver depression and spleen deficiency in immune tolerance, damp-heat brewing internally in immune clearance and liver-kidney yin deficiency in immune dysfunction.

**Keywords** hepatitis B virus; immune tolerance; immune clearance; immune dysfunction; TCM pattern

乙型肝炎病毒(HBV)感染是严重威胁人类健康的重要疾病之一, 可引起急、慢性乙型肝炎, 并且与肝硬化和肝癌的发生关系密切<sup>[1]</sup>。HBV 感染迄今还没有满意的治疗方法, 国内外大多数学者认为 HBV 本身并无致病性, 其属于一种明显的免疫系统疾病<sup>[2]</sup>。为了解慢性 HBV 感染各不同免疫状态的证候特点, 我们开展了对慢性 HBV 感染免疫耐受、免疫清除和免疫不全 3 个不同免疫状态证候的研究, 现报道如下。

## 1 资料与方法

## 1.1 诊断标准

参照《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[3]</sup> 中慢性 HBV 感染诊断标准。感染 HBV 半年以上, 其中血清 HBV 标志物乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝 e 抗原(HBeAg)及乙肝核心抗体(抗-HBc)阳性, HBV-DNA 滴度  $>10^5$  copies/ml, 肝功能丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平正常者为免疫耐受状态; 血清 HBV 标志物 HBsAg、HBeAg 及抗-HBc 阳性, HBV-

DNA 滴度  $10^5 \sim 10^8$  copies/ml, ALT  $\geq 100$ /U 者为免疫清除状态;血清乙肝 e 抗体(抗-HBe)为阳性, HBsAg 及抗-HBc 阳性, HBV-DNA 检测不到, ALT 基本正常(非活动),或 HBV-DNA 滴度  $10^3 \sim 10^5$  copies/ml, ALT 反复轻、中度升高波动(再活动)者为免疫不全状态。

## 1.2 纳入及排除标准

纳入符合上述诊断标准者;年龄 20~60 岁。排除患有心脑血管病和糖尿病等重大疾病者及患非重大疾病但需用药维持者。

## 1.3 一般资料

选择 2008 年 9 月至 2012 年 1 月桂林医学院附属医院体检、门诊及住院中符合慢性 HBV 感染的免疫耐受、免疫清除和免疫不全患者各 200 例,共 600 例,其中男 338 例,女 262 例,平均年龄 29 岁。

## 2 方法

### 2.1 资料采集

采用临床流行病学调查方法,中医辨证诊断以文献研究、专家咨询为基础,筛选 HBV 感染相关的主要症状、伴随症状及舌脉情况,设计制定临床流行病学调查表,由调查组成员组织填写,临床中医医生进行舌脉等体征检查,专家对 HBV 感染不同免疫状态各组入选对象进行证候分析。证候诊断标准参照《中医诊断学》<sup>[4]</sup>、《病毒性肝炎中医辨证标准》<sup>[5]</sup>及《中药新药临床研究指导原则》<sup>[6]</sup>等有关中医证候诊断标准拟定。肝郁脾虚:疲劳乏力,胁肋不适或脘腹闷胀,舌淡有齿印、苔白或薄白,脉弦或弦细;肝肾阴虚:腰膝酸软,健忘,咽干,舌红苔少,脉弦细数;肝郁气滞:胁肋胀痛,心情抑郁,舌淡红苔白或薄白,脉细或弦细;湿热内蕴:胁胀脘闷,黄疸,小便黄,舌红苔黄腻,脉滑数或弦滑数;脾气虚:疲劳乏力,食少,便溏,舌淡苔白,脉沉弱或细弱;气阴不足:疲劳乏力,咽干,便秘,舌淡红苔少,脉细弱;心肝郁热:小便黄,多梦,心烦易怒,舌红苔薄黄,脉数或弦;肝血虚:头晕,目涩,舌淡红苔薄白,脉细弱;肺脾气虚:疲劳乏力,易感冒,舌淡红苔白或薄白,脉细;血瘀证:脘肋不适,舌暗苔薄白,脉涩;脾肾阳虚:畏寒肢冷,神疲乏力,舌淡,脉沉细。

### 2.2 实验室检测方法

检测主要内容包括乙肝病毒学指标(HBsAg、HBeAg、HBeAb、HBcAb、HBsAb、HBV-DNA 等)、肝功能指标[包括 ALT、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)]。肝功能检测试剂采用

上海科华试剂公司产品,仪器为美国 Abbott 公司 AEROSET 型全自动生化仪。HBV 血清标记物五项指标检测采用时间分辨免疫荧光分析法,试剂盒由苏州新波生物技术有限公司提供,仪器为上海新波生物技术有限公司 ANYTEST 2000 时间分辨仪。HBV-DNA 定量检测采用实时荧光定量 PCR 法,试剂盒由上海科华生物工程股份有限公司提供,仪器为美国 MJ Research 公司 MJ Opticon Monitor 2 实时荧光定量 PCR 仪。

### 2.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 进行统计学分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验,计量资料采用非参数检验法。

## 3 结果

### 3.1 各组患者一般资料比较

免疫耐受组 200 例中男 102 例,女 98 例,平均年龄 27 岁;免疫清除组 200 例中男 133 例,女 67 例,平均年龄 30 岁;免疫不全组 200 例中男 103 例,女 97 例,平均年龄 36 岁。各组患者性别分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。免疫耐受组年龄  $< 30$  岁者多于免疫不全组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 3.2 各组患者肝功能和 HBV-DNA 比较

表 1 示,ALT 及 AST 在免疫耐受组最低,免疫清除组最高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。TBil 在免疫耐受组最低,免疫不全组最高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。HBV-DNA 载量免疫耐受组最高,免疫不全组最低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 各组患者肝功能和 HBV-DNA 比较(中位数)

| 组别    | 例数  | ALT<br>(U/L) | AST<br>(U/L) | TBil<br>( $\mu$ mol/L) | HBV-DNA<br>(copies/ml) |
|-------|-----|--------------|--------------|------------------------|------------------------|
| 免疫耐受组 | 200 | 24.56        | 25.21        | 12.2                   | 106.95                 |
| 免疫清除组 | 200 | 189.74*      | 156.44*      | 36.7                   | 105.73                 |
| 免疫不全组 | 200 | 30.66        | 54.13        | 41.5*                  | 103.22*                |

注:与免疫耐受组比较,\* $P < 0.05$

### 3.3 各组患者证候分布情况

600 例不同免疫状态患者出现的证型有肝郁脾虚 86 例(14.33%)、肝肾阴虚 72 例(12.00%)、肝郁气滞 66 例(11.00%)、湿热内蕴 65 例(10.83%)、脾气虚 64 例(10.67%)、气阴不足 56 例(9.33%)、心肝郁热 55 例(9.17%)、肝血虚 42 例(7.00%)、肺脾气虚 39 例(6.50%)、血瘀证 21 例(3.50%)、脾肾阳虚 10 例(1.67%)、其他 24 例(4.00%)。表 2 示,免疫耐受组以肝郁脾虚、脾气虚、心肝郁热、肝肾阴虚及肝郁气滞多见;免疫清除组以湿热内蕴、肝郁脾

虚、肝郁气滞、心肝郁热及气阴不足多见;免疫不全组以肝肾阴虚、气阴不足、脾气虚、肝血虚及肝郁气滞多见。

表 2 各组患者证候分布情况

| 排序 | 免疫耐受组<br>证候 例(%) | 免疫清除组<br>证候 例(%) | 免疫不全组<br>证候 例(%) |
|----|------------------|------------------|------------------|
| 1  | 肝郁脾虚 41(20.5)    | 湿热内蕴 42(21.0)    | 肝肾阴虚 36(18.0)    |
| 2  | 脾气虚 28(14.0)     | 肝郁脾虚 33(16.5)    | 气阴不足 29(14.5)    |
| 3  | 心肝郁热 25(12.5)    | 肝郁气滞 30(15.0)    | 脾气虚 23(11.5)     |
| 4  | 肝肾阴虚 21(10.5)    | 心肝郁热 18(9.0)     | 肝血虚 21(10.5)     |
| 5  | 肝郁气滞 21(10.5)    | 气阴不足 16(8.0)     | 肝郁气滞 15(7.5)     |
| 6  | 肺脾气虚 14(7.0)     | 肝肾阴虚 15(7.5)     | 肝郁脾虚 13(6.5)     |
| 7  | 湿热内蕴 13(6.5)     | 脾气虚 13(6.5)      | 肺脾气虚 12(6.0)     |
| 8  | 气阴不足 11(5.5)     | 肺脾气虚 12(6.0)     | 心肝郁热 12(6.0)     |
| 9  | 肝血虚 10(5.0)      | 肝血虚 11(5.5)      | 血瘀证 11(5.5)      |
| 10 | 血瘀证 3(1.5)       | 血瘀证 7(3.5)       | 湿热内蕴 10(5.0)     |
| 11 | 脾肾阳虚 2(1.0)      | 脾肾阳虚 3(1.5)      | 脾肾阳虚 5(2.5)      |
| 12 | 其他 11(5.5)       | 其他 0             | 其他 13(6.5)       |

#### 4 讨论

近年来对 HBV 感染引起的慢性乙型肝炎(CHB)证候的研究比较多<sup>[7-8]</sup>。HBV 感染不同免疫状态的辨证思路,是根据 HBV 感染免疫耐受、免疫清除和免疫不全(非活动和再活动)3 个不同免疫状态进行中医辨证<sup>[9]</sup>。由于 HBV 对人体损害的机制主要取决于病毒本身与宿主免疫的相互作用,一方面宿主免疫应答情况决定 HBV 感染后的转归,免疫状态不同临床表现不同,中医证候也有不同。根据现代免疫学理论,机体免疫功能低下或不健全情况下感染了 HBV,表现为免疫系统对 HBV 不能识别,不能发生对病毒的免疫清除,虽可不发病,但又不能清除病毒,使病毒与机体处于共存状态,形成“免疫耐受”,临床上可表现出亚健康状态,如常有疲劳、腕肘不适、食欲不振、紧张或失眠及舌脉象的改变等,中医认为是正虚邪郁,正虚是其关键,邪郁是其表征。随着机体对 HBV 的识别能力逐渐增强,发生免疫应答形成“免疫清除”或“免疫损伤”,可表现为 CHB 活动状态,如两胁胀痛、黄疸、纳差、尿黄及舌苔黄或腻、脉弦滑等,中医认为是正邪相争,正盛邪退则病向愈,正虚邪盛则出现机体损伤。如果机体免疫应答无力,对病毒不能完全清除,形成病毒残留,可表现为亚健康状态并出现相应证候,也有少部分患者出现慢性炎症迁延、肝纤维化甚至肝硬化,形成“免疫不全”,如有头晕、乏力、腰膝酸软、肋肋隐痛、舌质暗红、脉细涩等,中医认为是正虚邪恋。我们既往对 HBV 携带不同免疫状态证候的研究,主

要证候依次为肝郁脾虚、脾气虚证、肝肾阴虚证、肝郁气滞证及心肝郁热等<sup>[10]</sup>。

本研究显示,慢性 HBV 感染不同免疫状态患者出现证候的特点也不同。免疫耐受组前 5 型主要是肝郁脾虚>脾气虚>心肝郁热>肝肾阴虚>肝郁气滞;免疫清除组前 5 型主要是湿热内蕴>肝郁脾虚>肝郁气滞>心肝郁热>气阴不足等;免疫不全组前 5 型主要是肝肾阴虚>气阴不足>脾气虚>肝血虚>肝郁气滞等。同时免疫耐受组年龄<30 岁者多于免疫不全组;ALT 及 AST 在免疫耐受组最低,免疫清除组最高;TbIL 在免疫耐受组最低,免疫不全组最高;HBV-DNA 载量免疫耐受组最高,免疫不全组最低( $P<0.05$ ),说明不同免疫状态慢性 HBV 感染者在年龄、肝功能、HBV-DNA 载量方面有其自身特点。综上所述,HBV 感染后导致机体免疫紊乱,表现出不同的免疫状态与证候有一定的关系,不同免疫状态证候分布各有特点,可为中医防治 HBV 感染的临床诊断和疗效评价提供依据。

#### 参考文献

- [1]贾继东,李兰娟.慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J].临床肝胆病杂志,2011,1(1):113-128.
- [2]Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment[J]. Liver Int, 2009, 29(Suppl 1):100-107.
- [3]中华医学会肝脏病学分会,感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华肝脏病杂志,2005,13(12):881-891.
- [4]陈家旭,邹小娟.中医诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2002:139-169.
- [5]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[J].中医杂志,1992,33(5):39-40.
- [6]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国中医药科技出版社,2002:147-148.
- [7]叶永安,江锋,赵志敏,等.慢性乙型肝炎中医证型分布规律研究[J].中医杂志,2007,48(3):256-258.
- [8]尹英杰,万霞,胡立胜.慢性乙型肝炎中医证候与证候要素文献数据库的建立[J].北京中医药大学学报,2006,29(9):607-609.
- [9]杨丽莎.乙型肝炎病毒感染不同免疫状态证候的研究思路[J].中国药物与临床,2008,8(9):682-683.
- [10]杨丽莎,王秋萍,周劲刚,等.HBV 携带不同免疫状态中医证候的研究[J].中国中医基础医学杂志,2009,15(5):337-338.

China Academic Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(收稿日期:2012-12-05;修回日期:2013-02-21)

[编辑:邓媛]