

92 例 ALT 持续正常的慢性乙型肝炎患者肝组织病理及 HBV-DNA 水平与中医证型相关性分析

杨将领, 张 斌[△]

(上海中医药大学附属曙光医院肝病科, 上海 201203)

摘要: **目的** 探讨乙型肝炎病毒(HBV)HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性 2 种病原学状态下 ALT 持续正常的慢性乙型肝炎患者肝组织病理特点、HBV-DNA 水平及中医证型的分布规律, 观察分析其相互间的联系, 为中医辨证治疗提供客观基础支持。**方法** 筛选 2012 年 4 月—2014 年 6 月在我科就诊的 34 例 HBeAg 阳性和 58 例 HBeAg 阴性 ALT 持续正常的慢性乙型肝炎患者, 比较 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者肝组织病理特点、不同血清 HBV-DNA 水平及中医证型的分布特点。**结果** HBeAg 阳性平均年龄小于 HBeAg 阴性平均年龄, HBeAg 阴性组 HBV-DNA 水平明显低于阳性组, 92 例患者中医证型以肝郁脾虚证、湿热中阻证为主, 分别占 45.7%、33.7%, 炎症活动度以 G2 为主, 肝郁脾虚证占 33.7%、湿热中阻证占 30.4%, 纤维化分级以 S2 为主, 肝郁脾虚证占 37.0%、湿热中阻证 27.2%; 瘀血阻络证患者的肝组织炎症程度和纤维化程度较其余证型严重。湿热中阻证的 HBV-DNA 水平较其余证型高。**结论** 中医证型与其肝组织病理及 HBV-DNA 间具有一定的相关性。

关键词: 慢性乙型肝炎; 病理; 证型

中图分类号: R256.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2014)06-0048-04

慢性乙型肝炎 (CHB) 按照 HBeAg 情况分为 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎和 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 2 种。近年来, 发现 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者有明显增多的趋势^[1], 而这类患者往往临床症状轻微、肝功能指标正常, 在临床中常疏于诊治, 缺乏深入的临床研究。为此, 我们对这 34 例 HBeAg 阳性和 58 例 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者肝组织病理特点、HBV-DNA 水平及中医证型的临床资料进行回顾性分析, 观察探求其相互间的联系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

全部临床病例均为上海中医药大学附属曙光医院肝病科 2012 年 4 月—2014 年 6 月曾接受肝组织活检的患者, 共 92 例。其中, 男性 47 例, 女性 45 例; 年纪最小 19 岁, 最大 65 岁, 平均 39 岁。

1.2 诊断标准

参考 2010 年修订的《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准^[1], 中医辨证分型参照 1991 年中国中医

药学会内科肝病专业委员会天津会议病毒性肝炎中医辨证标准^[2], 分为 5 型: 湿热中阻型、肝郁脾虚型、肝肾阴虚型、瘀血阻络型、脾肾阳虚型。

1.3 纳入标准和排除标准

纳入标准: ①年龄在 18~65 岁的男性或女性; ②符合轻度慢性乙型肝炎诊断标准; ③接受肝组织活检并签署知情同意书; ④配合中医诊断调查。

排除标准: ①合并 HAV、HCV、HDV、HEV 感染的患者; ②脂肪肝、酒精性肝炎、药物性肝损害的患者; ③排除半年内接受过抗病毒和免疫抑制剂治疗者。

1.4 病理检查方法与分级诊断标准

1.4.1 肝组织标本取样与处理

对患者行超声引导下肝组织活检, 用 BIOPINCE 16 G 内槽式活检针, 于合适肋间取肝组织, 长度不小于 15 mm, 所取肝组织用石蜡包埋, 进行连续切片, 分别行 HE 和浸银染色。

1.4.2 病理检查分级标准

参照《病毒性肝炎防治方案》^[3]中慢性肝炎病理

收稿日期: 2014-11-06

作者简介: 杨将领(1985-), 女, 云南大理人, 在读博士研究生, 主要研究方向: 中西医结合防治慢性肝病。

[△]通信作者: 张斌, E-mail: zhangbsh@126.com

诊断标准将炎症活动度分为1-4级(G1-G4,无炎症为G0),纤维化程度分为1-4期(S1-S4,无纤维化为S0)。

1.5 统计学方法

采用SPSS20.0统计软件,计量资料作正态性检验,以 $\bar{x}\pm s$ 描述,2组间比较用独立样本t检验;计数资料,用频数和率描述,4格表用卡方检验,单有序列联表:2组用Mann-Whitney U检验,多组用Kruskal-Wallis H秩和检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中医辨证分型

92例患者中,肝郁脾虚证42例,湿热中阻证31例,肝肾阴虚证9例,脾肾阳虚证2例,瘀血阻络证8例。

2.2 一般资料

92例患者中,HBeAg阳性34例,占37.0%,阴性58例,占63.0%。男性47例,女性45例,男女之比接近1:1。年龄最小19岁,最大65岁,平均39.0岁。2组性别差异不显著($P>0.05$),但2组年龄差异显著($P<0.05$),HBeAg阳性平均年龄小于HBeAg阴性平均年龄,见表1。

表1 2组性别、年龄分布

HBeAg	n	性别		年龄(岁)
		男	女	
阳性	34	20	14	35.82±11.933
阴性	58	27	31	40.83±11.129
<i>P</i>		0.256		0.046

2.3 肝组织病理检查

2组炎症活动度较集中在G2,2组炎症活动度差异不显著($P>0.05$),说明HBeAg阳性组与HBeAg阴性组之间肝组织炎症活动度差别小,见表2。

表2 2组肝组织炎症活动度分布

HBeAg	n	G1	G1-2	G2	G2-3	G3
阳性	34	6	5	20	1	2
阴性	58	4	3	48	1	2
<i>P</i>		0.099				

2组肝纤维化较集中在S2,2组肝纤维化程度差异不显著($P>0.05$),说明HBeAg阳性与阴性之间肝纤维化差别小,见表3。

表3 2组肝纤维化分级情况

HBeAg	n	S1	S1-2	S2	S2-3	S3
阳性	34	6	4	21	0	3
阴性	58	6	4	41	1	6
<i>P</i>		0.204				

2.4 HBV-DNA水平分布

2组HBV-DNA水平差异极显著($P<0.01$),HBeAg阳性HBV-DNA ≥ 107 IU/mL的有15例(44.1%),HBeAg阴性HBV-DNA $\leq 5*10^2$ IU/mL的33例(56.9%),HBeAg阴性组HBV-DNA水平明显低于阳性组,见表4。

表4 2组HBV-DNA水平分布 (IU/mL)

HBeAg	n	$\leq 5*10^2$	10^3-	10^4-	10^5-	10^6-	$\geq 10^7$
阳性	34	3	6	5	3	2	15
阴性	58	33	3	16	5	0	1
<i>P</i>		0.000					

2.5 中医证型与肝组织炎症活动度的关系

肝郁脾虚型和湿热中阻型以G2为主,各中医证型肝组织炎症活动度差异极显著($P<0.01$),瘀血阻络证患者的肝组织炎症程度较其它证型严重,见表5。

表5 中医证型与肝组织炎症活动度的关系

中医证型	n	G1	G1-2	G2	G2-3	G3
肝郁脾虚	42	8	5	31	0	0
湿热中阻	31	1	1	28	0	0
肝肾阴虚	9	0	1	7	0	0
脾肾阳虚	2	1	0	1	0	0
瘀血阻络	8	0	1	1	2	4
<i>P</i>		0.000				

2.6 中医证型与肝组织纤维化的关系

肝郁脾虚型和湿热中阻型以S2为主,各中医证型肝组织纤维化程度差异极显著($P<0.01$),瘀血阻络证患者的肝组织纤维化程度较其它证型严重,表现以S3为主,见表6。

表6 中医证型与肝组织纤维化的关系

中医证型	n	S1	S1-2	S2	S2-3	S3
肝郁脾虚	42	2	5	34	0	1
湿热中阻	31	4	1	25	0	1
肝肾阴虚	9	6	1	2	0	0
脾肾阳虚	2	0	1	1	0	0
瘀血阻络	8	0	0	0	1	7
<i>P</i>		0.000				

2.7 中医证型与 HBV-DNA 水平的关系

各中医证型 HBV-DNA 水平差异极显著 ($P < 0.01$), 湿热中阻证的 HBV-DNA 水平均较其它证型高, 见表 7。

表 7 中医证型与 HBV-DNA 水平的关系(IU/mL)

中医证型	n	$\leq 5 \times 10^2$	10^3-	10^4-	10^5-	10^6-	$\geq 10^7$
肝郁脾虚	42	18	1	16	2	0	5
湿热中阻	31	3	4	5	6	2	11
肝肾阴虚	9	7	2	0	0	0	0
脾肾阳虚	2	1	1	0	0	0	0
瘀血阻络	8	7	1	0	0	0	0
P				0.000			

3 讨论

我国 2010 年版慢性乙型肝炎防治指南指出^[1], 抗病毒治疗的适应证为乙肝 e 抗原(HBeAg)阳性和阴性者, HBV-DNA 分别 $\geq 10^5$ copies/mL (相当于 20 000 IU/mL) 和 10^4 copies/mL (相当于 2 000 IU/mL), 且丙氨酸氨基转移酶(ALT) ≥ 2 倍正常值上限(ULN); 如 ALT $< 2 \times$ ULN, 但诺德(Knodell)肝组织学活动指数(HAI)评分 ≥ 4 或炎症坏死评分 $\geq G2$, 或纤维化评分 $\geq S2$ 者。新版指南同时指出, 对持续 HBV-DNA 阳性、未能达到上述治疗标准者, 如符合以下条件, 亦应考虑给予抗病毒治疗。① ALT 超过 ULN (但 $< 2 \times$ ULN)、年龄 > 40 岁; ② 对 ALT 持续正常但 > 40 岁者应密切随访, 强烈建议进行肝活检, 肝组织学检查显示 Knodell HAI ≥ 4 , 或炎症坏死 $\geq G2$, 或纤维化 $\geq S2$ 者; ③ 动态观察发现有疾病进展的证据 (如脾脏进行性增大)。由此可见, 单纯依赖血清 ALT 水平来确定慢性 HBV 感染者是否需要治疗存在很大的局限性^[4]。越来越多的报道表明: 慢性 HBV 感染者仅靠 ALT 并不能完全反映肝组织病变程度和病变的活动性。朱雄鹰等^[9]发现, HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 ALT 正常的患者, 血清 HBVDNA $< 10^3$ 拷贝/mL, 约有 30.67% 的患者肝组织存在着明显的炎症反应损伤。杨晓云等^[6]研究表明: ALT 正常或者轻度异常的慢性 HBV 感染者有很大比例肝穿刺病理结果提示有明显的炎症或纤维化。因此, 肝组织病理检查在乙肝治疗方案的选择上显得尤为重要。

本研究发现, HBeAg 阳性平均年龄小于 HBeAg 阴性平均年龄, HBeAg 阴性组 HBV-DNA 水平明显低于阳性组。随着肝穿刺活检术的广泛开展, 越

越多的研究表明, 在 ALT 持续正常的慢性 HBV 感染者中有相当一部分患者肝组织学病理存在显著的改变^[7]。此研究 92 例患者中医证型以肝郁脾虚证 (42 例)、湿热中阻证 (31 例) 为主, 分别占 45.7%、33.7%; 炎症活动度以 G2 为主, 肝郁脾虚证占 33.7%、湿热中阻证占 30.4%, 纤维化分级以 S2 为主, 肝郁脾虚证占 37.0%、湿热中阻证 27.2%; 瘀血阻络证患者的肝组织炎症程度和纤维化程度都比其余证型严重。湿热中阻证的 HBV-DNA 水平均较其它证型高。冯培民等^[8]研究发现: 在慢性乙型肝炎中, 中医证型以肝郁脾虚、湿热中阻为主, 肝郁脾虚证型所占比例最高, 其中湿热中阻证在中度分布较高, 说明慢性乙肝中重度患者体内湿热较盛, 正邪纷争较剧, 此结论与本研究一致。综上可知, 符合本研究诊断标准的慢性乙肝中医证型与其肝组织病理及 HBV-DNA 间具有一定的相关性。特别对于长期 HBV-DNA 长期阳性, ALT 持续正常的慢性乙型肝炎, 在参考诸如肝脏病理及中医证型进行综合考虑来进行抗病毒治疗, 肝组织学检查就显得更有意义。临床中, 我们在保留中医整体性优势的同时吸收西医及现代科学技术成果, 努力推进中医的标准化客观化, 从而更好的提升慢性乙型肝炎的诊治水平。

罗俊华^[9]提到: 中医证型是祖国医学的精髓, 对诊断治疗疾病具有重要价值。在 CHB 中医证型研究方面, 寻找客观指标与证型之间的关系, 已成为中医证型客观化的可行方法之一。本研究提示, 慢性乙肝早期病机主要为肝失疏泄, 犯胃伤脾, 出现肝郁脾虚; 脾失健运, 水湿内停, 郁而化热, 湿热搏结, 逆犯肝胆, 从而出现湿热中阻, 此与聂广等^[10]研究基本一致。瘀血阻络证以 G3、S3 为主, 这与张国良等^[11]报道相符, 提示瘀血阻络证一般发生在慢性乙肝的中晚期, 说明随着病情的发展, 邪客日久, 或损伤阴阳, 肝肾阴虚、脾肾阳虚乃现; 气机不利, 瘀血停滞, 从而出现瘀血证候。此时的慢性乙肝逐渐向肝硬化发展。因此, 对于此类病人, 在调节阴阳的同时要注意活血化瘀药物的配合使用。但中医辨证的主观性和随意性比较强, 严重影响了中医对疾病治疗效果的评价, 因此, 中医证候客观化的研究已成为现今中医临床研究的热点^[12]。目前, 对中医证型的客观化研究还处在小样本的研究基础上, 应进一步着眼于多中心大样本随机对照的研究方案, 提高中医临床辨证的准确性, 从而补充和完善慢性乙型

肝炎的辨证与治疗,以期通过中西医结合及早治疗,尽量减少慢性乙型肝炎患者向肝硬化、肝癌发展的风险。

参考文献:

[1] 中华医学会肝病学会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 实用肝脏病杂志,2011,14(2): 81-89.

[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(5):39-40.

[3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会. 病毒肝炎防治方案 [J]. 中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.

[4] 宋鸿硕,石爽,庄辉. ALT水平正常的慢性乙型肝炎研究进展[J]. 传染病信息,2007,20(1):7-8.

[5] 朱雄鹰,骆欣,余吉仙,等. HBeAg阴性慢性乙型肝炎病毒感染者肝组织病理改变的相关因素分析[J]. 中华传染病杂志,2008,26(6):362-365.

[6] 杨小云,李韶光,温帆渊,等. 肝活检对转氨酶轻度升高的慢性乙型肝炎患者的临床意义 [J]. 中西医结合肝病杂志,2004,14(6):337-338.

[7] Yamamoto T, Kondo S, Sugawara A, et al. Case of fulminant hepatic failure in an elderly asymptomatic HBV Carrier without Proximate cause [J]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 2008, 105(2): 1781-1786.

[8] 冯培民,龚枚. 慢性乙肝湿热中阻证辨证客观化相关因素多元统计学分析 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 12(23): 1059-1060.

[9] 罗俊华,曹秋实. HBeAg阴性慢性乙型肝炎中医证型与T淋巴细胞亚群及IL-4、IFN- γ 相关性研究[J]. 云南中医学院学报, 2014, 37(4): 1-3.

[10] 聂广,俞伟,盛国光,等. 慢性乙型肝炎辨证分型与肝脏病理及其胶原含量的关系 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2000, 10(增刊): 18-19.

[11] 张国良,吴其恺,林巧,等. 260例慢性乙型肝炎中医证型与肝组织病理改变的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(7): 613-615.

[12] King-Fai C, Ping-Chung L, Lai-Yi W, et al. Patient recruitment for clinical trials on traditional Chinese medicine: challenges, barriers, and strategies [J]. Patient Prefer Adherence, 2008, 2(2): 207-214.

(编辑:徐建平)

The Correlation Analysis of Liver Tissue Pathologies and HBV-DNA Levels with TCM Syndrome for 92 Cases of Chronic Hepatitis B Patients with Persistent Normal ALT Level

YANG Jiang-ling, ZHANG Bin

(Division of Liver Diseases, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: **Objective** To discuss the liver tissue pathology characteristics, HBV DNA levels and TCM syndrome distribution of chronic hepatitis B patients with persistent normal ALT level under the etiologies of Hepatitis b virus (HBV) HBeAg positive and HBeAg negative. Observe and analyze the connection with each other in support of traditional Chinese medicine dialectical treatment. **Methods** Screening 34 cases of HBeAg positive and 58 cases of HBeAg negative chronic hepatitis B patients with persistent normal ALT level who were hospitalized in our hospital from April 2012 to June 2014, and compared their liver tissue pathology characteristics, HBV DNA levels and TCM syndrome distribution. **Results** The average age of HBeAg positive patients was less while the HBV DNA levels was higher than HBeAg negative patients'. Among 92 cases of chronic hepatitis B patients, the principal TCM syndrome were the syndrome of liver-depression and spleen-deficiency and the syndrome of humid heat to hinder type, accounted for 45.7% and 33.7%, respectively; the primary inflammatory activity was G2, and the syndrome of liver-depression and spleen-deficiency and the syndrome of humid heat to hinder type accounted for 33.7% and 30.4%, respectively; the main fibrosis grading was S2, and the syndrome of liver-depression and spleen-deficiency and the syndrome of humid heat to hinder type accounted for 37.0% and 27.2%, respectively; the degrees of liver inflammation and fibrosis for the patients of blood stasis syndrome were serious than any other syndromes. The HBV DNA level of humid heat to hinder type syndrome was higher than the others. **Conclusion** The liver tissue pathologies and HBV-DNA levels of chronic hepatitis B patients have certain correlation with TCM syndrome.

KEY WORDS: chronic hepatitis b; pathology; syndrome