

278 例慢性乙肝病毒携带者中医证型与肝脏组织病理学的关系*

李惠敏, 刘云华, 刘立, 李卫昆, 贾婷, 常丽仙,
彭丹, 刘春云, 周敏, 李晓非, 王琳

(云南省昆明市第三人民医院, 云南 昆明 650204)

摘要: **目的** 探讨慢性乙肝病毒携带者的中医证型与肝组织纤维化分期、炎症分级的关系, 为中医辨证施治提供循证医学依据。**方法** 选择慢性乙肝病毒携带者 278 例分为 HBeAg 阳性慢性 HBV 携带者 144 例、HBeAg 阴性慢性 HBV 携带者 134 例 2 组, 进行中医辨证分型为: 正虚邪恋、肝气郁结、肝郁脾虚、肝肾阴虚、气滞血瘀 5 种证型, 并行肝穿刺检查, 确定肝组织病理炎症分级、纤维化程度分期, 找出中医证型与肝组织病理改变的相关性。**结果** ①HBeAg 阳性慢性 HBV 携带者 144 例, 其中正虚邪恋占 51 例, 肝组织炎症坏死程度(G)分布中, G1 占明显优势, 纤维化程度(S)主要为 S1; 肝气郁结型 31 例, 以 G1~G2, S1~S2 居多; 肝郁脾虚 25 例, 主要见 G2, S2; 肝肾阴虚 25 例, 主要为 G2~3, S2~S3; 气滞血瘀 12 例; 以 G3, S3~S4 多见。②HBeAg 阴性慢性 HBV 携带者 134 例, 其中正虚邪恋占 39 例, G1 和 S1~S2 占明显优势; 肝气郁结型 34 例, G1~G2, S1~S2 为主; 肝郁脾虚 28 例, G2, S1~S2; 肝肾阴虚 18 例, 主要为 G2~3, S2~S3; 气滞血瘀 14 例, G2~3, S3~S4 为主。③HBeAg 阳性的患者 HBV-DNA 数值较高, 处于 HBV-DNA 高水平复制, 而 HBeAg 阳性多为低水平复制, 肝组织炎症活动度与 HBV-DNA 无相关性; 乙肝病毒携带者肝脏炎症程度与纤维化程度存在正相关性。④肝组织免疫组化 HBsAg 检出率 87.8%, HBeAg 检出率 66.9%, HBsAg 与 HBV-DNA 无相关性, HBV-DNA 与 HBeAg 阳性率呈正相关。**结论** ①HBV 携带者中医 5 个证型与肝组织病理改变有一定的相关性, 从正虚邪恋到气滞血瘀, 随着肝组织病理损害逐渐加重, 由气及血, 至肝、脾、肾功能失调, 符合气血脏腑传变规律; ②肝脏炎症和纤维化程度与 HBV-DNA 数值无相关性, 验证了乙肝的发病机理并非乙肝病毒的直接损伤, 而是免疫损伤的病理机制; ③肝组织免疫组化 HBsAg 与 HBV-DNA 无相关性, 但 HBV-DNA 数值越高, HBeAg 阳性率也越高, 呈正相关, 是由于 HBV-DNA、及 HBeAg 均是病毒复制的标志。

关键词: 慢性乙肝病毒携带者; 中医证型; 肝脏病理

中图分类号: R256.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2016)01-0077-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.01.018

1 临床资料

1.1 一般资料

收集我院 2011 年 9 月—2015 年 11 月慢性 HBV 携带者住院病例 278 例, 病史在半年以上, 年龄在 17~58 岁, 平均 (38±7) 岁, HBeAg 阳性慢性 HBV 携带者 144 例, 男 62 例, 女 82 例, 年龄 17~55 岁, 平均 30 岁; HBeAg 阴性慢性 HBV 携带者 134 例, 男 77 例, 女 57 例, 年龄 18~57 岁, 平均 37 岁。2 组患者例数、性别、年龄均具有可比性 ($P>0.05$)。

1.2 诊断标准和排除标准

诊断标准: 符合 2010 年中华医学会肝病学分会、感染病学分会制定的《慢性乙肝防治指南》中的

诊断标准^[1], 且 HBV-DNA 为阳性。

排除标准: 丙型肝炎、自身免疫性肝炎、脂肪肝、肝硬化、肝癌、酒精性肝病等肝病; 感染 HIV、怀孕或哺乳期妇女、并有心脑血管等其它严重疾病。

1.3 中医分型

根据中医证候诊断标准文献制订的标准, 1992 年中国中医药学会内科肝病专业委员会制定的病毒性肝炎中医辨证标准^[2], 参考中医乙肝证型研究相关文献^[3-5], 分为正虚邪恋型、肝气郁结型、肝郁脾虚型、肝肾阴虚型、气滞血瘀型。

HBeAg 阳性慢性 HBV 携带者 144 例, 其中正虚邪恋占 51 例; 肝气郁结型 31 例, 肝郁脾虚 25 例,

* 基金项目: 昆明市第三人民医院院内基金(2011—A 院 3)

收稿日期: 2015-12-16

作者简介: 李惠敏(1969-), 女, 四川新津人, 主治医师, 主要研究方向: 中西医结合肝病的诊治。

肝肾阴虚 25 例,气滞血瘀 12 例。HBeAg 阴性慢性 HBV 携带者 134 例,正虚邪恋占 39 例;肝气郁结型

34 例,肝郁脾虚 28 例,肝肾阴虚 18 例,气滞血瘀 15 例。见表 1。

表 1 慢性 HBV 携带者中医分型情况

中医分型	<i>n</i>	正虚邪恋	肝气郁结	肝郁脾虚	肝肾阴虚	气滞血瘀
HBeAg 阳性组	144	51(35.4)	31(21.5)	25(17.4)	25(17.4)	12(8.3)
HBeAg 阴性组	134	39(29.1)	34(25.4)	28(20.9)	18(13.4)	15(11.2)

2 方法

2.1 肝脏组织病理学检查

在 B 超定位后经皮肝穿刺活组织检查,肝组织长度约 15~22mm,用 10%福尔马林溶液固定,常规脱水、包埋、切片。对切片进行苏木素-伊红(HE)染色及网状纤维染色,病理诊断标准参考 2000 年 9 月西安全国传染病与寄生虫病会议修订的《病毒性肝炎防治方案》中分期、分级标准^[9]。

2.2 统计学方法

对符合纳入标准的病例录入 Excel 建立数据库,采用 SPSS 13.0 进行统计分析,计数资料及率的比较采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 HBeAg 阳性慢性 HBV 携带者中医分型与肝组织炎症分级的关系

HBeAg 阳性慢性 HBV 携带者 144 例,肝组织炎症坏死程度(G)正虚邪恋型 51 例,G1 占明显优势;肝气郁结型 31 例,以 G1~G2 居多;肝郁脾虚 25 例,主要见 G2;肝肾阴虚 25 例,主要为 G2~3;气滞血瘀 12 例,以 G3 多见。见表 2。

表 2 HBeAg 阳性慢性 HBV 携带者中医分型与肝组织炎症分级的关系

炎症分期	<i>n</i>	G0	G1	G2	G3	G4
正虚邪恋	51	3(5.9)	28(54.9)	18(35)	2(3.9)	0(0)
肝气郁结	31	2(6.4)	16(51.6)	8(25.8)	2(6.4)	0(0)
肝郁脾虚	25	1(4)	7(28)	17(68)	1(4)	0(0)
肝肾阴虚	25	0(0)	9(36)	13(52)	3(12)	0(0)
气滞血瘀	12	0(0)	1(8.3)	2(16.6)	8(66)	1(8.3)

3.2 HBeAg 阳性慢性 HBV 携带者中医分型与肝组织纤维化分期的关系

HBeAg 阳性慢性 HBV 携带者 144 例,肝组织纤维化程度(S)正虚邪恋型 51 例,主要为 S1;肝气郁结型 31 例,以 S1~S2 居多;肝郁脾虚 25 例,主要见 S2;肝肾阴虚 25 例,主要为 S2~S3;气滞血瘀 12

例,以 S3~S4 多见。见表 3。

表 3 HBeAg 阳性慢性 HBV 携带者中医分型与肝组织纤维化分期的关系

纤维化分期	<i>n</i>	S0	S1	S2	S3	S4
正虚邪恋	51	6(15)	19(49)	14(36)	0(0)	0(0)
肝气郁结	31	2(6.5)	18(58.1)	9(29)	2(6.5)	0(0)
肝郁脾虚	25	1(4)	7(28)	17(68)	1(4)	0(0)
肝肾阴虚	25	0(0)	9(36)	13(52)	3(12)	0(0)
气滞血瘀	12	0(0)	1(8.3)	2(16.6)	8(66)	1(8.3)

3.3 HBeAg 阴性慢性 HBV 携带者中医分型与肝组织炎症分级的关系

HBeAg 阴性慢性 HBV 携带者 134 例肝组织炎症坏死程度(G),正虚邪恋 39 例,G1 占明显优势;肝气郁结型 34 例,多见 G1~G2;肝郁脾虚 28 例,主要为 G2;肝肾阴虚 18 例,主要为 G2~3;气滞血瘀 15 例,主要为 G2~3。见表 4。

表 4 HBeAg 慢性 HBV 携带者中医分型与肝组织炎症分级的关系

炎症分期	<i>n</i>	G0	G1	G2	G3	G4
正虚邪恋	39	1(4)	25(63.4)	11(31)	2(8)	0(0)
肝气郁结	34	0(0)	15(44)	17(50)	1(3)	1(3)
肝郁脾虚	28	1(4)	5(18)	20(71)	2(7)	0(0)
肝肾阴虚	18	0(0)	4(22)	11(61)	3(17)	0(0)
气滞血瘀	15	0(0)	1(7)	5(33)	8(53)	1(7)

3.4 HBeAg 阴性慢性 HBV 携带者中医分型与肝组织纤维化分期的关系

HBeAg 阴性慢性 HBV 携带者 134 例,肝组织纤维化程度(S)分期 S1~2 共 108 例(80%)占明显优势,其中正虚邪恋 39 例,S1~S2 居多共 33 例(85%);肝气郁结型 34 例,S1~S2 共 30 例(88%);肝郁脾虚 28 例,S1~S2 共 27 例(96%);肝肾阴虚 18 例,主要为 S2,共 9 例(50%),S3 为 3 例(16%),四组均为 S1~2 居多,气滞血瘀 15 例,主要为 S3~S4

共 12 例(78%)。见表 5。

**表 5 HBeAg 阴性慢性 HBV 携带者中医分型
与肝组织纤维化分期的关系** $n(\%)$

纤维化分期	<i>n</i>	S0	S1	S2	S3	S4
正虚邪恋	39	6(15)	19(49)	14(36)	0(0)	0(0)
肝气郁结	34	3(9)	16(47)	14(41)	1(3)	0(0)
肝郁脾虚	28	0(0)	13(46.4)	14(50)	1(3.6)	0(0)
肝肾阴虚	18	0(0)	6(33)	9(50)	3(16.7)	0(0)
气滞血瘀	15	0(0)	1(7)	2(13)	9(60)	3(20)

3.5 慢性 HBV 携带者 HBV-DNA 与外周血 HBeAg 的情况

HBeAg 阳性的患者外周血 HBV-DNA 数值较高,HBV-DNA 处于高水平复制,而 HBeAg 阴性组外周血多为 HBV-DNA 低水平复制。见表 6。

3.6 HBV-DNA 与肝组织炎症活动度及纤维化程度的情况

肝组织炎症活动度与 HBV-DNA 无相关性;乙肝病毒携带者肝脏炎症程度与纤维化程度存在正相关。见表 7。

表 6 慢性 HBV 携带者 HBV-DNA 与外周血 HBeAg 的情况

BV-DNA 数值	<i>n</i>	E+02	E+03	E+04	E+05	E+06	E+07	E+08	E+09
HBeAg 阳性组例	144	2	7	11	13	15	47	45	4
HBeAg 阳性组(%)		1.3	4.8	7.6	9.0	10.4	32.6	31	2.7
HBeAg 阴性组例	134	20	44	39	10	6	8	7	0
HBeAg 阴性组(%)		14.9	32.8	29.1	7.54	4.5	5.9	5.2	0

表 7 HBV-DNA 与肝组织炎症活动度及纤维化程度的情况

BV-DNA 数值	E+02	E+03	E+04	E+05	E+06	E+07	E+08	E+09
G0	0	0	1	0	0	0	0	0
G1	6	18	13	5	1	13	22	0
G2	14	31	27	15	16	33	28	3
G3	6	2	6	2	6	6	1	1
G4	0	0	2	0	0	0	0	0
S0	0	0	0	1	0	1	4	0
S1	10	24	22	8	3	21	25	1
S2	10	22	19	10	15	29	20	2
S3	5	3	7	3	5	1	1	0
S4	2	1	1	0	0	1	1	1

3.7 免疫组化 HBsAg、HBcAg 检出率与 HBV-DNA 的情况

免疫组化 HBsAg 检出率 87.8%,HBcAg 检出率 66.9%,HBsAg 与 HBV-DNA 无相关性,HBV-DNA 数值越高,HBcAg 阳性率也越高,呈正相关。见表 8。

4 讨论

乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus,HBV)感染后最多的是 HBV 携带者,分为慢性 HBV 携带者和非活动性 HBsAg 携带者。中医理论无乙肝病毒的概念,《温疫论》中认为:“杂气”乃天地间别有一种异气,有致病性、传染性、潜伏性等特征,温疫等传染病正是由于这种“杂气”的侵犯机体所致,而“杂

表 8 免疫组化 HBsAg、HBcAg 检出率与

HBV-DNA 的情况 $n(\%)$

组织免疫组化	<i>n</i>	HBsAg+	HBsAg-	HBcAg+	HBcAg-
HBV-DNAE+02	26	21(80.7)	5(19.2)	13(50)	13(50)
HBV-DNAE+03	51	48(94.1)	3(5.8)	28(54.9)	23(45.1)
HBV-DNAE+04	49	44(89.8)	5(10.2)	28(57.1)	21(42.8)
HBV-DNAE+05	22	20(90.1)	2(9.1)	16(72.7)	6(27.2)
HBV-DNAE+06	23	17(73.9)	6(26)	17(73.9)	6(26.1)
HBV-DNAE+07	52	47(90.4)	5(9.6)	40(76.9)	12(23.1)
HBV-DNAE+08	51	45(88.2)	6(11.7)	40(78.4)	11(21.6)
HBV-DNAE+09	4	2(50)	2(50)	4(100)	0(0)
	278	244(87.8)	34(12.2)	186(66.9)	92(33.1)

气”、“疫气”属同一范畴,与乙型肝炎病毒相似,“疫毒”故可作为 HBV 携带者的中医病因。

中医认为,“正气存内,邪不可干”,正气不足是发病基础,“邪之所凑,其气必虚”。正气内乏,驱邪无力,乙肝病毒作为“疫毒”感染人体后,有选择地入肝脏,使处于人体携带“疫毒”状态,造成发病,疾病缠绵难愈^[7-10],与西医理论乙肝病毒感染的病理机制确有吻合之处。大多数 HBV 携带者临床表现无不适感觉,难以归入肝气郁结、肝郁脾虚证、肝肾阴虚、气滞血瘀等中医证型,把临床中无症状者辨为正虚邪恋型,是对 HBV 携带者的中医证型的补充。

以上数据表明,不论 HBeAg 阴性慢性 HBV 携带者组 144 例,还是 HBeAg 阴性慢性 HBV 携带者组 134 例,两型慢性 HBV 携带者均表现为正虚邪恋、肝气郁结型多见,G1~G2、S1~S2 占优势;肝郁脾虚、肝肾阴虚居中,主要为 G2~3、S2~S3;气滞血瘀较少,G2~3、S3~S4 居多。由此可见,整个慢性 HBV 携带者肝组织病理检查表明绝大多数有不同程度肝组织炎症,病初其损害轻,患者表象无症状,随着时间的推移,损害逐渐加重,至肝、脾、肾功能失调,其肝脏炎症程度与纤维化程度存在正相关性,相继出现肝气郁结型、肝郁脾虚、肝肾阴虚 3 型,肝脏炎症程度高出现肝组织纤维化程度也越高,由气及血,气滞血瘀是最终转归,符合“久病入络”的理论;病因当为正气亏虚,鼓动病邪“疫毒”无力,表现为正虚邪恋型,郁结肝脏,影响肝的疏泄,肝失调达,至肝气郁结,肝气横逆乘脾,影响脾的功能至脾虚,脾虚影响水湿运化,久而至阴津不足,导致肝肾阴虚,水涸舟停,以至变生瘀血这一病理产物,加之肝滞气虚,至瘀血阻络,出现气滞血瘀,逐渐向肝硬化转变,这与以上文献均相符^[11-15]。两型慢性 HBV 携带者以正虚邪恋、肝气郁结型多见,肝郁脾虚、肝肾阴虚居中,气滞血瘀较少,原因是慢性 HBV 携带者的肝功均正常,相较乙型肝炎而言,其病情尚轻,故对 HBeAg 慢性 HBV 携带者患者应早期治疗,即是中医思想“治未病”的体现,肝组织病理检查也是客观依据,同时为中医治疗乙肝病毒携带者的理论提供了科学的循证依据。

慢性 HBV 携带者 HBV-DNA 与外周血 HBeAg 的情况:HBeAg 阳性的患者 HBV-DNA 数值较高,

处于 HBV-DNA 高水平复制,集中于 E+07、E+08,而 HBeAg 阳性多表现为低水平复制,多为 E+03、E+04,4 组的病例数量相近,肝脏炎症程度均以 1~2 度为主,肝纤维化程度也以是 1~2 度占优势,4 组无明显差异,提示肝脏炎症和纤维化程度与 HBV-DNA 数值无相关性,验证了乙肝的发病机理并非乙肝病毒的直接损伤,而是免疫损伤的病理机制。

免疫组化 HBsAg、HBcAg 检出率与 HBV-DNA 的情况:免疫组化 HBsAg 总检出率 87.8%,

HBcAg 总检出率 66.9%,与相关文献接近^[6],HBsAg 与 HBV-DNA 数值无相关性,但 HBV-DNA 数值越高,HBcAg 阳性率也越高,呈正相关,考虑原因是 HBV-DNA 及 HBcAg 均为病毒复制的标志,肝脏是乙肝病毒生存和复制的场所,肝内乙肝病毒复制越多,故释放到外周血的 HBV-DNA 也越多。

参考文献:

- [1] 中华医学会肝病学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(1):160.
- [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] 梁柱石,陈祝英,周德玫,等. 147 例慢性肝炎中医证型病理分级分期[J]. 实用中医内科杂志,1998,12(3):25-26
- [4] 李知玉,杨大国,邓欣,等. 500 例不同年龄段慢性乙型肝炎病毒携带者中医证候调查 [J]. 中医药信息,2010,27(3):1-4.
- [5] 项凤梅,邓科穗,江一平,等. 乙型肝炎病毒携带者中医体质分类及与相关体检指标的关系[J]. 南昌大学学报(医学版),2011,51(1):21-23.
- [6] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 传染病信息,2000,13(4):141-150.
- [7] 王志强,车念聪,郭新新,等. 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] 胡翠玲,张梅. HBV-DNA 与 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎病毒携带者中医证型的研究 [J]. 实用中医内科杂志,2012,26(12):58-59.
- [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] 黄祎,黄彦,李梅,等. 303 例慢性乙型肝炎病毒携带人群的中医症状及证候分析 [J]. 中国中医急症,2014(7):1256-1257,1260.

(下转第 98 页)

(上接第 80 页)

- [11] 唐翠兰,杨育林,施维群. 120 例 HBeAg 阳性 HBV 携带者中医证候与肝脏组织病理学关系的研究[J]中华中医药学刊,2011,29(8):1754-1755.
- [12] 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(S1):18-19.
- [13] 王宝珍,刘成,薛惠明. 慢性乙型肝炎肝纤维化中医证型与肝组织病理分级、分期关系的探讨[J]. 上海中医药杂志,2001(12):10-12.

- [14] 莫修哲. 慢性乙型肝炎病毒携带者中医证型分布与 HBV-DNA 定量、免疫学指标相关性研究[D]. 广州: 广州中医药大学,2011.
- [15] 夏巧. 乙肝病毒携带者肝脏病理与中医证型、免疫指标相关性研究[D]. 广州: 广州中医药大学,2013.
- [16] 尹燕耀,林云华,宗亚力,等. 慢性乙肝病毒携带者肝脏病理与中医证候及体质的相关性探讨[J]北京中医药大学学报,2014,37(3):204-208.

(编辑:徐建平)