

· 临床研究 ·

自身抗体和慢性乙型肝炎中医证型及肝组织学的相关性分析[※]

梁惠卿¹ 蔡洋² 陈少东³ 林立¹ 刘焱昱¹ 吴昶辰¹ 肖群霞⁴ 郑晓婷⁴ 庄琳伊⁴ 杨嘉恩^{1▲}

摘要 目的:观察伴或不伴自身抗体阳性的慢性乙型肝炎患者的中医证型分布及肝组织学等相关指标,探讨自身抗体和慢性乙型肝炎的中医证型及肝组织学等指标的相关性,指导临床辨证论治。方法:选取厦门市中医院 2018 年 10 月至 2020 年 6 月住院的自身抗体阳性慢性乙型肝炎患者 200 例,同期纳入自身抗体阴性慢性乙型肝炎患者 200 例,对比两组一般情况、中医证型分布、血清学、肝组织学指标。结果:自身抗体阳性组中湿热内结证最多,而自身抗体阴性组中肝郁脾虚证最多,两组差异有统计学意义($P < 0.05$);自身抗体阳性组 ALT、AST、GGT、ALP、GLB 水平明显较自身抗体阴性组高,两组之间有统计学差异($P < 0.05$);自身抗体阳性组 HBV-DNA 载量、HBsAg 定量较自身抗体阴性组低,两组之间有统计学差异($P < 0.05$);自身抗体阳性组相对于自身抗体阴性组,其肝组织的炎症程度及纤维化程度更高($P < 0.05$);运用二分类 Logistic 回归分析后发现,GLB 是自身抗体产生的独立影响因素。结论:湿热内结型慢性乙型肝炎患者较易出现自身抗体,自身抗体的产生提示自身免疫功能活跃、肝组织炎症及纤维化较严重,若出现自身抗体则应及时护肝抗病毒治疗,警惕病情的进展。

关键词 慢性乙型肝炎;自身抗体;分布特点;中医证型

人体感染乙肝病毒后,可引起细胞免疫和体液免疫应答,并激发自身免疫反应及免疫调节功能紊乱从而导致乙肝的慢性化。研究发现,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)合并自身抗体阳性的现象相当常见,达 20% 左右^[1]。研究还表明,随着 CHB、肝硬化、肝癌的病情进展,抗核抗体的阳性率逐渐增高,这可能是由于肝细胞反复炎症坏死是自身免疫反应的结果,而自身抗体产生是自身免疫反应的外在体现^[2]。中医证型与 CHB 患者的免疫状态具有一定的相关性^[3],因此本研究对比伴或不伴自身抗体阳性 CHB 患者中医证型分布规律及肝组织学等相关指标之间的分布差异,旨在寻找伴或不伴自身抗体阳性的 CHB 患者的临床特征,指导临床辨治。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者来源于北京中医药大学厦门医院 2018 年 10 月至 2020 年 6 月住院的自身抗体阳性 CHB 患者 200 例,同期纳入自身抗体阴性 CHB 患者 200 例。自身抗体阳性组中,男 130 例,女 70 例;年龄(32.55 ± 12.30)岁;病程(120.00 ± 98.00)个月。自身抗体阴性组中,男 121 例,女 69 例;年龄(31.58 ± 11.35)岁;病程(120.00 ± 86.00)个月。两组患者在性别、年龄、病程分布上无统计学差异($P > 0.05$)。

1.2 西医诊断标准 自身抗体阳性 CHB 的诊断标准参照文献^[4]制订,即兼备如下 4 项:①血清 HBsAg 阳性 > 6 个月;②血清 HBV DNA > 500 IU/mL;③血清谷丙转氨酶(ALT)持续或反复升高,或肝组织学检查有肝炎病变;④自身免疫性肝病检测、抗核抗体谱检测提示 1 项及以上自身抗体阳性。

自身抗体阴性 CHB 的诊断标准与自身抗体阳性 CHB 的诊断标准仅在第 4 项具有差别,即:自身免疫性肝病检测、抗核抗体谱检测均阴性。

1.3 中医辨证标准 参照《病毒性肝炎中医辨证标准(2017 年版)》^[5]进行中医辨证,分为湿热内结证、肝郁脾虚证、肝肾阴虚证、瘀血阻络证、脾肾阳虚证共 5

※ 基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81873242; No. 82174141); 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目(No. 国中医药办人教函[2021]200 号); 厦门康氏肝病学术流派传承工作室项目

▲ 通讯作者 杨嘉恩,男,主任医师。研究方向:中医肝病。E-mail: 13306051108@163.com

• 作者单位 1. 北京中医药大学厦门医院(福建 厦门 361009); 2. 江西省中医院抚生院区(江西 南昌 330006); 3. 厦门大学医学院(福建 厦门 361002); 4. 福建中医药大学(福建 福州 351012)

种证型。

1.4 纳入标准 ①愿意参加本课题且签署《知情同意书》;②符合前述的诊断标准;③性别不限,18~65岁;④入组前6个月内未接受抗病毒治疗、免疫调节及中药治疗。

1.5 排除标准 ①合并乙型肝炎以外的其他病毒性肝炎,酒精性、药物、中毒性肝损伤和自身免疫性肝病等;②合并干燥综合征、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病;③妊娠或哺乳期妇女;④病情严重,如肝硬化失代偿期、肝癌、肝性脑病、肝内其他占位病变等;⑤因沟通障碍、精神异常等因素而影响资料收集者。

1.6 观察指标

1.6.1 中医证型分布 对纳入的400例CHB患者进行中医四诊信息的采集,由2名副主任医师各自独立辨证,若二者辨证结果一致即确立证型,若二者辨证不一致,则由预先设定的一位主任医师介入讨论,3位医师现场讨论后确定证型。总结中医证型分布的规律并探讨两组在中医证型分布上是否存在差异性。

1.6.2 血生化检查 晨起空腹从肘静脉采血5mL,经离心后常规检测肝功能。采用美国贝克曼公司UniCel DxC 800检测。试剂盒购买于贝克曼库尔特实验有限公司。

1.6.3 血清病毒学指标检测 HBsAg、HBeAg、HBeAb采用Roche公司电化学发光试剂检测;血清HBV DNA定量采用荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)法,以Roche公司的Lightcycler 荧光定量PCR系统测定。

1.6.4 自身免疫性肝病自身抗体谱检测、抗核抗体谱检测 自身免疫性肝病自身抗体谱检测包括:抗Sp100抗体,抗gp210抗体,抗肝溶质抗原抗体,抗可溶性肝抗原/肝胰抗原抗体,抗肝肾微粒体抗体,抗线

粒体抗体。试剂盒由德国欧蒙医学实验诊断有限公司生产,采用免疫印迹法检测。

抗核抗体谱检测包括:抗CENP-B抗体,抗Ds-DNA抗体,抗JO-1抗体,抗U1-snRNP抗体,抗scl-70抗体,抗SmD1抗体,抗SS-A/RO60kd抗体,抗SS-B/La抗体,抗核糖体P0抗体,抗组蛋白抗体,抗ss-A/RO52kd抗体,抗核小体抗体。试剂盒由德国欧蒙医学实验诊断有限公司生产,采用酶联免疫斑点法检测。

1.6.5 肝穿刺活检 患者入组后2周内行肝穿刺活检。在彩色超声引导下通过弹射式组织活检枪(baibmagun biopsy instrument, 美国)方法取得肝组织。肝组织依次进行苏木精伊红(HE)常规染色、网状纤维染色。肝组织炎症活动度分级(Grading, G, G0~G4)和纤维化分期(Staging, S, S0~S4)参照2000年病毒性肝炎防治方案^[6]制定的标准。

1.7 统计学分析 采用SPSS 22.0对数据进行统计学分析,计量资料若符合正态分布采用($\bar{x} \pm s$)表示,若不符合采用中位数(四分位数间距)表示,多组计量资料比较时,符合正态分布的采用t检验进行分析,不符合正态分布的采用Kruskal-Wallis H检验法。计数资料用频数(n)和百分比(%)表示,采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法检验。自身抗体与相关因素的关系分析采用二分类Logistic回归分析。若P<0.05认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医证型分布的比较 两组患者中医证型的分布差异有统计学意义(P<0.05)。自身抗体阳性组中医证型分布以湿热内结证为主,占92例(46%);自身抗体阴性组以肝郁脾虚证为主,占115例(57.50%)。见表1。

表1 两组患者中医证型分布情况[n(%)]

组别	例数	湿热内结证	肝郁脾虚证	肝肾阴虚证	瘀血阻络证	脾肾阳虚证
自身抗体阳性组	200	92(46.00)	79(39.50)	10(5.00)	15(7.50)	4(2.00)
自身抗体阴性组	200	57(28.50)	115(57.50)	13(6.50)	10(5.00)	5(2.50)

注:两组之间的证型分布比较, $\chi^2=13.321, P<0.05$

2.2 两组患者血液生化指标水平的比较 与自身抗体阴性组相比,自身抗体阳性组患者ALT、AST、GLB、GGT、ALP水平较高,两组间差异均有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.3 两组患者肝组织炎症活动度分级、肝组织纤维化分期的比较 两组的肝组织炎症活动度分级及纤维化分期的差异均具有统计学意义(P<0.05)。

见表3。

2.4 两组患者血清病毒学指标比较 自身抗体阳性组血清HBVDNA、HBsAg水平较自身抗体阴性组低,两组差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

自身抗体阳性组HBeAg阳性124例(62.00%),自身抗体阴性组中HBeAg阳性136例(68.00%),两组间差异无统计学意义(P>0.05)。

表 2 两组患者血生化指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	ALB (g/L)	GLB (g/L)	GGT(IU/L)	ALP (IU/L)
自身抗体阳性组	200	132.30±195.50	78.45±85.55	43.40±04.00	33.40±5.00	38.40±36.00	72.80±23.50
自身抗体阴性组	200	104.40±103.00*	59.65±50.50 ^a	44.50±04.00	31.00±4.50 ^a	26.00±22.00 ^a	61.00±21.50 ^a

注:与自身抗体阳性组比较,* $P < 0.05$

表 3 两组患者肝组织学分布情况比较[n(%)]

组别	例数	G 分级[n(%)]		S 分期[n(%)]	
		G≤2	G>2	S≤1	S>1
自身抗体阳性组	200	141(70.50)	59(29.50)	132(66.00)	68(34.00)
自身抗体阴性组	200	162(81.00) ^a	38(19.00) ^a	163(81.50) ^a	32(18.50) ^a

注:与自身抗体阳性组比较,* $P < 0.05$

表 4 两组患者血清病毒学指标比较(\log_{10} IU/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HBV DNA	HBsAg
自身抗体阳性组	200	7.12±2.36	3.68±3.24
自身抗体阴性组	200	7.68±2.00 ^a	4.12±3.38 ^a

注:与自身抗体阳性组比较,* $P < 0.05$

2.5 CHB 患者是否合并自身抗体阳性的独立影响因素多分类 logistic 回归分析 以自身抗体为因变量,以证型、炎症程度分级、纤维化分期、HBV-DNA、HBsAg 定量、ALT、AST、GLB、GGT、ALP 为自变量,进行二分类 Logistic 回归分析,结果表明 GLB 作为独立因素可影响 CHB 患者自身抗体的产生。自身抗体产生的独立影响因素结果见表 5。

表 5 CHB 合并自身抗体阳性的独立影响因素

影响因素	B	Wald	P	Exp(B)	Exp(B)的 95%CI	
					下限	上限
GLB	0.078	6.196	0.013	1.080	1.016	1.147

3 讨论

根据 CHB 患者的症状和体征,可归类于中医学“胁痛”“黄疸”“肝着”等疾病的范畴。国内学者认为,湿热疫毒之邪侵袭机体,正气亏虚,邪气伏于体内,正虚邪恋,迁延不愈而成为 CHB^[7]。中医证型反映了不同个体发病过程中内在物质及其机能变化的差异,是疾病发展过程中某一个阶段病理属性的概括,体现了疾病的病位、病性、病因和病机。不同证型可能蕴含了不同的免疫状态^[8]。本研究对比两组患者中医证型的分布,发现自身抗体阳性组中湿热内结证最多,达 46%;而自身抗体阴性组中肝郁脾虚证最多,达 57.5%,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$),与国内学者^[9]研究结果相符。本研究结果提示,湿热内结型 CHB 易出现自身抗体阳性,因此,对于自身抗体阳性 CHB 患者的治疗,应注意清热利湿药物的使用;自身

抗体阴性 CHB 患者最易出现肝郁脾虚证,因此,对于自身抗体阴性 CHB 患者的治疗,可以适当加强疏肝健脾。

本研究发现两组患者的年龄、性别、病程分布无统计学差异($P > 0.05$),两组性别均以男性为主,达 60% 以上,此结果与“女性好发自身免疫性疾病”^[10]这一说法不符,原因可能为本研究的主体为 CHB,CHB 好发于男性,而 CHB 自身抗体阳性主要与 HBV 导致的免疫功能紊乱有关,而与宿主本身的免疫状态关系较小,故男性多于女性^[11]。此研究为肝功反复异常或肝组织炎症的 CHB 患者,故均以免疫功能活跃的中青年为主,病程均为 10 年左右。

本研究结果表明,自身抗体阳性 CHB 患者 ALT、AST、GLB、GGT、ALP 等指标明显升高,这与国内研究相符^[12-13]。ALT、AST 升高主要反映肝细胞的损伤程度,而 GGT、ALP 升高常反映胆管系统的炎症,所以自身抗体阳性组的 ALT、AST、GGT、ALP 水平明显升高提示自身抗体阳性 CHB 存在较严重的肝细胞、肝内毛细胆管损伤。GLB 反映机体免疫功能及肝脏炎症,自身抗体阳性组的 GLB 水平较高可能提示其机体免疫功能更为活跃,肝脏炎症程度更为严重^[14]。此外,与自身抗体阴性组比较,自身抗体阳性 CHB 患者的 HBV DNA 定量、HBsAg 定量水平明显较低($P < 0.05$);对于两者患者 HBeAg 阳性率的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果提示,自身抗体阳性组机体免疫可能更为活跃^[3],故清除病毒的能力增加,HBsAg 定量、HBV-DNA 载量下降更为明显,同时强烈的免疫应答引起的肝细胞炎症损伤也更为严重,故 ALT、AST、GGT、ALP 等指标也有较大幅度升高。

本研究结果显示,两组患者的肝组织炎症分级及纤维化分期的分布有统计学差异,且自身抗体阳性组其肝组织炎症分级 G>2、纤维化分期 S>1 的人数所占

比更大,说明其肝组织的炎症分级及纤维化分期相对更高。国内学者刘育琼等^[1]观察了自身抗体阴性组和自身抗体阳性组 CHB 患者的检测指标,发现自身抗体阳性组 CHB 患者的层粘连蛋白、透明质酸酶、IV 型胶原水平均显著高于自身抗体阴性组。推测自身抗体阳性组自身免疫功能较活跃,自身免疫反应较严重,肝脏免疫炎症损伤较明显,而损伤后继发的肝组织纤维化也更严重。

运用二元 Logistic 回归分析探讨影响自身抗体产生的独立因素,结果发现血清 GLB 是自身抗体产生的独立影响因素,且 GLB 的水平与自身抗体的产生有正相关性。提示 GLB 水平是机体自身免疫功能活跃的指标,GLB 水平越高则自身抗体产生的概率越大。

因此,本研究提示,湿热内结型 CHB 患者较易出现自身抗体,自身抗体的产生提示自身免疫功能活跃、肝组织炎症及纤维化较严重,对于自身抗体阳性 CHB 患者应注意监测病情变化,及时进行护肝抗病毒治疗,警惕病情的进展。

参考文献

[1] 马 兰. 自身抗体检测在慢性肝病诊断中的意义[J]. 医疗装备, 2017, 30(15):54-56.
 [2] 汪永强,周振忠,李 婷,等. 抗核抗体与免疫性肝病抗体对乙型肝炎患者预后与转归的意义[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(1):141-143, 146.

(上接第 16 页)

体整体的作用。中风病主要病位在脑,与肝、脾、肾密切相关,故可针刺相应的背俞穴,如肝俞、脾俞、肾俞以及与其表里相合经脉的背俞穴胆俞、胃俞、膀胱俞来治疗本病。④肝、脾及肾经的特定穴也可调治中风病相关病症。如肝经之荥穴行间、输穴太冲,脾经之井穴隐白、输穴太白,肾经之井穴涌泉、输穴太溪等。

4 小结

中风病的发病机理与经络之气机失调有着密切的关系。人体经脉的生理、循行、主治病症等均与中风病的发生、发展密切相关,尤以肝、脾、肾经为甚。因此,可根据经络学说,通过刺激肝经、脾经、肾经的经脉、络脉、经别和腧穴,配合疏通经气、调理气机的治则治法,以期达到气机调畅的目的。探索针灸治疗中风病的规律,或可为临床对于中风病的治疗提供一条新思路与方法。

参考文献

[1] 邵 壮. 理学疗法对脑血管意外病人神经功能恢复、生活质量的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(1): 102-104.

[3] 张振宇,黄衍松,李伟冰,等. 慢性乙型肝炎中医证型与患者细胞免疫功能关系研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(1):8-10.
 [4] 王贵强,王福生,成 军,等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12):1941-1960
 [5] 中华中医药学会肝胆病分会. 病毒性肝炎中医辨证标准(2017 年版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27(3):附 I -附 II.
 [6] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6):324-329.
 [7] 赵 亮,冯全生,温川飙. 767 例慢性乙型肝炎症状与实验室指标相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4):1761-1764
 [8] 梁惠卿,许诗霖,毛乾国,等. 慢性乙型肝炎患者肝组织 HBeAg 表达模式与中医证型的关系[J]. 中华中医药杂志. 2018, 33(12):123-126.
 [9] 郭明星,李晓东,盛国光,等. 基于临床科研信息共享系统的慢性乙型肝炎中医证候规律研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(7):1775-1777.
 [10] 伍慧丽,时红波,刘燕敏,等. 性别差异对自身免疫性肝炎患者临床特征及预后的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(7):1634-1636.
 [11] 王明儒,刘胜军,刘中芹,等. 乙型肝炎慢性感染者 HBV-DNA 定量与血清学标志物及年龄、性别关系[J]. 预防医学论坛, 2016, 22(1):1-3.
 [12] 魏 方,张 鹏,范德胜. 慢性病毒性肝炎患者抗核抗体检测的临床意义[J]. 实验与检验医学, 2013, 31(4):364-366.
 [13] 樊启艳,杨 京. 慢性 HBV 感染患者血清自身抗体的检测与临床意义[J]. 中国医学创新, 2014, 11(7):27-29.
 [14] 伊国臻. 慢性乙肝患者实施免疫球蛋白检验的临床意义与影响[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(71):114.
 [15] 陈学福,陈小苹,马晓军,等. 低 ALT 水平的慢性 HBV 感染者血清 HBsAg 水平与肝组织学的相关性[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(10):1688-1691.

(收稿日期:2021-10-10)

(本文编辑:金冠羽)

[2] 许 盈,陈伊灵,蔡雲娟,等. 针灸防治中风的理论与临证思路探析[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(12):1970-1974.
 [3] 刘长伟,王祥生. 王祥生治疗中风病经验[J]. 中医药通报, 2021, 20(6):16-18.
 [4] 黄莉娟,黄培冬,耿升俊,等. 从经络理论探讨心肾综合征的治疗思路[J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(17):4-6.
 [5] 殷瑾瑾. 足少阳胆经和足厥阴肝经生理功能的《内经》文献研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2008.
 [6] 刘 锋. 足太阴脾系生理病理的框架研究[D]. 南昌:江西中医药大学, 2019.
 [7] 张国玉,燕树勋. 从“五经”讨论腹型肥胖的病因病机[J]. 中医临床研究, 2020, 12(8):18-21.
 [8] 华雨欣,徐斌彬,周 鑫,等. 中风之外感及脏腑功能失调病因病机初探[J]. 河北中医药学报, 2020, 35(6):10-12.
 [9] 戚桂波,朱 贺,刘江峰,等. 基于经络学说探析卒中后抑郁的发病机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(3):863-868.
 [10] 席晓明,毕鸿雁,曹海豪,等. 基于脑肠轴理论的帕金森病中医康复模式述要[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(1):120-125.
 [11] 郑玉娇,许安萍. 论“脑主神明”与经络的相关性[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(5):725-728.

(收稿日期:2022-04-11)

(本文编辑:黄明愉)