

饮食不规律、缺乏体育锻炼等有关。女性在 ≥ 50 岁以后,随着绝经后卵巢功能的下降,雌激素水平下降和雄性激素水平增高,导致了血脂水平的升高。因此,应该关注本地区青中年男性和绝经后女性血脂水平,避免由于血脂异常而导致心血管疾病的发生。

本研究也存在一定局限性:未评估膳食结构、合并疾病及药物等影响血脂水平的因素;研究对象局限于本院健康体检者,未能代表左江河流域壮族人群血脂整体水平,后续研究应对以上不足进行改进。

综上所述,左江河流域人群血脂异常检出率较高,并有明显的性别和年龄差异。应加强对本地区人群血脂异常知识的宣教,特别关注青中年男性和绝经后女性,积极改善不良生活、饮食习惯,对导致血脂异常的危险因素进行干预,有效预防人群心脑血管疾病的发生。

参考文献

- [1] 陈灏珠,林果为.实用内科学[M].14版.北京:人民卫生出版社,2013:2101-2103.
- [2] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J].中华心血管病杂志,2016,44(10):833-853.
- [3] 李莹.我国人群血脂的流行病学[J].中国实用内科杂志,2004,24(5):259-261.
- [4] 徐格林.中国卒中带[J].医学研究生学报,2014,27(8):

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.20.029

- 785-788.
- [5] 辛华.探究血脂检验在临床糖尿病患者诊断中的应用[J].中国保健营养,2017,27(9):410-411.
- [6] 刘业六,钱海鑫,秦磊,等.血脂与乳腺癌远处转移的关系[J].中华肿瘤杂志,2012,34(2):129-131.
- [7] 张锐.血脂水平异常与结直肠癌肝转移的相关性研究[J].中国医药导报,2017,14(17):92-95.
- [8] 李剑虹,米生权,李镒冲,等.2010年我国成年人血脂水平及分布特征[J].中华预防医学杂志,2012,46(7):607-612.
- [9] 陈智,陈青云,李春灵,等.南宁市居民血脂异常患病率调查分析[J].广西医科大学学报,2013,30(2):310-313.
- [10] 李黎.某市部分职业人群血脂水平调查分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(15):1730-1731.
- [11] 张和君,刘春龙,韦祖兴,等.2011年桂林市健康体检人群血脂水平调查[J].中国心血管病研究,2012,10(11):834-836.
- [12] 潘兴寿,李天资,陆克兴,等.壮族成年人不同性别年龄与血脂水平变化的关系[J].右江医学,2006,34(4):345-347.
- [13] 李苏宁,张林峰,王馨,等.2012—2015年我国 ≥ 35 岁人群血脂异常状况调查[J].中国循环杂志,2019,34(7):681-687.
- [14] 李玉中.临床医学检验学高级医师进阶[M].北京:中国协和医科大学出版社,2018:77-86.

(收稿日期:2020-01-16 修回日期:2020-05-09)

慢性乙型肝炎中医证型与 HBV-DNA 的相关性研究

郭慧娟¹,郭 朋²,张引强²,郑 颖¹,李 琦^{1△}

中国中医科学院西苑医院:1.检验科;2.肝病科,北京 100091

摘要:**目的** 探讨慢性乙型肝炎主要的 4 种中医证型与 HBV-DNA 拷贝数以及 DNA 核苷酸突变之间的关系。**方法** 选择慢性乙型肝炎患者 119 例,根据不同的中医证型分组(湿热内蕴组、肝肾阴虚组、肝郁脾虚组、气滞血瘀组),分析 4 种中医证型与 HBV-DNA 拷贝数的关系。对 HBV-DNA 阳性的标本进行 X 蛋白区、前 C 区和 C 区基因位点测序,分析不同中医证型患者的 HBV 核苷酸突变情况。**结果** 湿热内蕴组与肝郁脾虚组、气滞血瘀组的 HBV-DNA 平均拷贝数差异有统计学意义($P < 0.05$),肝肾阴虚组、气滞血瘀组的 HBV-DNA 平均拷贝数差异有统计学意义($P < 0.05$),肝郁脾虚组和气滞血瘀组的 HBV-DNA 平均拷贝数差异有统计学意义($P < 0.05$)。HBV-DNA 核苷酸突变率最高的为湿热内蕴组,其余 3 组突变率由高到低依次分别为肝肾阴虚组、肝郁脾虚组、气滞血瘀组,但 4 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 湿热内蕴组、肝肾阴虚组、肝郁脾虚组以及气滞血瘀组的 HBV-DNA 拷贝数依次下降,湿热内蕴组的病毒复制能力最强。HBV-DNA 核苷酸突变率最高的为湿热内蕴组。

关键词:慢性乙型肝炎; 中医证型; 乙型肝炎病毒

中图法分类号:R256.49

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)20-3011-03

我国约有 1 亿慢性乙型肝炎(CHB)患者,每年很多该病患者死于与 CHB 相关的肝硬化、肝癌等疾病^[1]。CHB 属于中国传统医学“胁痛”“黄疸”“虚劳”

等范畴^[2]。辨证论治是中医的核心,确定证型是中医治病的前提^[3]。西方医学认为 CHB 是因为患者被乙型肝炎病毒(HBV)感染所致。西医和中医对 CHB 有

△ 通信作者,E-mail:yourslq@163.com。

着不同的治疗措施。有研究报道,中西医结合治疗 CHB 要优于单独西医治疗或单独中医治疗^[4]。本文把中医的“证”和西医的检测指标结合在一起^[5],探索二者之间的联系,使中医辨证得以客观化和标准化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 2—12 月在本院肝病科门诊就诊的 119 例初诊 CHB 患者,其中男 63 例,年龄 22~80 岁,平均(56±21)岁;女 56 例,年龄 27~87 岁,平均(50±16)岁。通过医院信息系统收集所有患者的证型以及 HBV-DNA 等实验室检查结果,参照相关标准^[6-7]分为湿热内蕴组(12 例,其中男 8 例,女 4 例)、肝肾阴虚组(18 例,其中男 11 例,女 7 例)、肝郁脾虚组(45 例,其中男 22 例,女 23 例)、气滞血瘀组(44 例,其中男 22 例,女 22 例)。各组年龄和性别差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核通过,所有患者及家属均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 DNA 检测仪:Cobas z480 PCR 仪(德国罗氏公司);检测试剂来自上海之江生物科技;分子诊断仪器:美国 ABI 公司的 Gene Amp 7500 ABI 实时荧光核酸检测仪。

1.3 方法 检测不同中医证型组患者的 HBV-DNA 水平。HBV-DNA 拷贝数阴性标准: ≤ 100 IU/mL。对 HBV-DNA >100 IU/mL 的标本进行 X 蛋白区、前 C 区和 C 区基因位点测序,测序区间为 nt1652~nt1976。

1.4 诊断标准

1.4.1 西医诊断标准 参照《慢性乙型肝炎诊断标准(2010 年版)》^[8];既往乙型肝炎病史或乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性超过 6 个月,目前 HBsAg 和(或)HBV-DNA 仍然为阳性者,即可以诊断为慢性 HBV 感染。

1.4.2 中医证型诊断标准 中医证型的分型参考《病毒性肝炎中医辨证标准》^[6]以及《中医诊断学》^[7]相关标准,将 CHB 分为 4 种证型:湿热内蕴型、肝肾阴虚型、肝郁脾虚型及气滞血瘀型。

1.5 统计学处理 使用 SPSS20.0 统计软件对采集的数据进行分析。计数资料以率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用 F 检验,组间两两比较采用 SNK- q 法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同中医证型组 HBV-DNA 阳性率及平均拷贝数比较 4 组 HBV-DNA 阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。其中湿热内蕴组与其他 3 组、肝肾阴虚组与其他 3 组 HBV-DNA 阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);肝郁脾虚组和气滞血瘀组

HBV-DNA 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。4 组 HBV-DNA 平均拷贝数比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。其中湿热内蕴组与肝郁脾虚组、气滞血瘀组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),肝肾阴虚组与气滞血瘀组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),肝郁脾虚组和气滞血瘀组比较,差异有统计学差异($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同中医证型组 HBV-DNA 阴性率、阳性率及平均拷贝数比较

组别	<i>n</i>	HBV-DNA 阴性[<i>n</i> (%)]	HBV-DNA 阳性[<i>n</i> (%)]	HBV-DNA 平均拷贝数($\bar{x}\pm s, \times 10^2$ IU/mL)
湿热内蕴组	12	2(16.7)	10(83.3)	6.73±1.78
肝肾阴虚组	18	8(44.4)	10(55.6)	6.05±1.20
肝郁脾虚组	45	30(66.7)	15(33.3)	5.24±1.10
气滞血瘀组	44	29(65.9)	15(34.1)	3.78±1.16
合计	119	69(58.0)	50(42.0)	5.45±1.18

2.2 不同中医证型组基因突变情况比较 对 HBV-DNA >100 IU/mL 的标本(共 50 例)进行 DNA 测序。湿热内蕴组、肝肾阴虚组、肝郁脾虚组、气滞血瘀组的核苷酸突变率分别为 90.0%(9/10)、70.0%(7/10)、66.7%(10/15)、60.0%(9/15),但差异无统计学意义($P>0.05$)。湿热内蕴组、肝肾阴虚组、肝郁脾虚组、气滞血瘀组人均核苷酸突变数为 2.30、1.90、1.47、1.60 个。统计这 10 个核苷酸位点,突变率位于前 3 位的分别是 A1762T、G1764A、G1896A。核苷酸突变率最高的 2 个位点分别是 nt1762 和 nt1764。见表 2。

表 2 不同证型组核苷酸突变数量统计(*n*)

项目	湿热内蕴组 (<i>n</i> =10)	肝肾阴虚组 (<i>n</i> =10)	肝郁脾虚组 (<i>n</i> =15)	气滞血瘀组 (<i>n</i> =15)	合计
T1753C/A/G	1	2	0	0	3
T1754G	1	0	1	2	4
T1758C	1	0	1	1	3
A1762T	7	6	5	6	24
G1764A	8	5	5	5	23
C1766T	2	1	3	1	7
T1768A	2	0	2	1	5
G1862T	0	0	0	0	0
G1896A	1	5	4	7	17
G1899A	0	0	1	1	2
合计	23	19	22	24	88

3 讨 论

在 4 组中,以湿热内蕴组 HBV-DNA 阳性率最高,说明 HBV 的复制与湿热具有高度联系。有研究

发现,在一定程度上,HBV 复制的活跃程度是与湿热轻重呈正相关的^[9],即 HBV 复制越活跃,其湿热之邪越重。血清 HBV-DNA 是 HBV 复制和传染性的重要标志物,在 HBV 感染者血清中,HBV-DNA 结果可持续阳性。中医理论认为,HBV-DNA 可以归属于“疫毒”。“邪气”。人体“正气”可理解为西医的免疫系统。关于 CHB 不同证型的 HBV-DNA 病毒载量的比较有很多报道,但 HBV-DNA 阳性率比较的报道较少。本研究得出:湿热内蕴组的 HBV-DNA 阳性率最高,与另外 3 组相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$);肝肾阴虚组 HBV-DNA 阳性率与另外 3 组相比,差异也有统计学意义($P < 0.05$);肝郁脾虚组和气滞血瘀组的 HBV-DNA 阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。有报道称,HBV 拷贝数与湿热程度密切相关,湿热越重者 HBV 拷贝数越高,测定 HBV-DNA 水平可以作为中医辨证中湿热的客观指标^[10]。本研究中湿热内蕴组与肝郁脾虚组、气滞血瘀组的 HBV-DNA 拷贝数差异有统计学意义($P < 0.05$),并且 4 组中湿热内蕴组 HBV-DNA 平均拷贝数最高,说明病毒复制能力在湿热内蕴组是最强的。

HBV-DNA 长链主要分为 P、C、X、S 4 个区,能够编码蛋白质。本研究对 HBV-DNA 阳性的患者进行核苷酸检测,从 nt1652~nt1976 对 T1753、T1754、T1758、A1762、G1764、C1766、T1768、G1862、G1896、G1899 这 10 个基因位点进行测序,发现湿热内蕴组 HBV-DNA 阳性患者核苷酸突变率最高,达 90.0%,其次是肝肾阴虚组,基因突变率为 70.0%,接下来为肝郁脾虚组和气滞血瘀组,突变率分别是 66.7%和 60.0%。但是这 4 组的基因突变率差异无统计学意义($P > 0.05$)。考虑可能是本研究选取的病例数太少所致,以后在研究中还要增加病例数,减少因抽样所引起的误差。这 4 组的人均核苷酸变异个数分别是 2.30、1.90、1.47 和 1.60 个。本研究 50 例 HBV-DNA 阳性的患者核苷酸突变的总数为 88 个,以碱基改变为计数基准,其中核苷酸突变率最高的是 A1762T,占核苷酸突变总数的 27.3%(24/88),其次为 G1764A,占 26.1%(23/88),第 3 为 G1896A,占 19.3%(17/88)。核苷酸突变率最高的 2 个位点分别是 nt1762 和 nt1764,与相关的报道结果大致相同^[11]。这 2 个位点皆与肝损伤和 E 抗原假性转阴相关。有研究表明,HBV 的突变与 HBV 导致的慢性肝脏疾病的长期感染密切相关^[12]。本研究发现:人均 A1762T 突变在湿热内蕴组、肝肾阴虚组、肝郁脾虚组和气滞

血瘀组分别为 0.7、0.6、0.3、0.4 个;人均 G1764A 突变在湿热内蕴组、肝肾阴虚组、肝郁脾虚组和气滞血瘀组分别为 0.8、0.5、0.3、0.3 个。相关研究指出,肝损伤及肝病进程与 HBV 的 BCP 区、PreC 区和 C 基因区突变相关,特别是影响 E 抗原前体表达的 nt1762 和 nt1764 双突变,此双突变与肝损伤直接相关^[13]。

由于时间有限,样本例数较少,本研究只做了大致趋势的说明,为了避免偏倚,未进一步分析。希望能在以后的研究中增加更多的数据,来研究突变位点和中医证型的关系。

参考文献

- [1] 蒋健. 中医药防治慢性乙型肝炎的成绩、问题与展望[J]. 中西医结合肝病杂志,2009,19(3):129.
- [2] 王政. 1 260 例慢性乙型肝炎常见中医证型与实验室指标的相关性研究[D]. 成都:成都中医药大学,2011:12.
- [3] 陈涛. 慢性乙型肝炎(重度)中医证候分布特征的研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2014:9.
- [4] 肖德梅. 中西医结合疗法对慢性乙肝患者乙肝病毒和免疫功能的影响[J]. 实用中西医结合临床,2015,15(4):15-16.
- [5] 谢伟. 慢性病毒性乙型肝炎辨证论治规律探讨[D]. 南京:南京中医药大学,2009:6-12.
- [6] 中华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.
- [7] 朱文锋. 中医诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:1-10.
- [8] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2010 年版)[J]. 中西医结合肝病杂志,2011,21(2):121-122.
- [9] 张俊富,崔丽安,黄越,等. 慢性乙型肝炎中医辨证分型和乙肝病毒复制关系的初步研究[J]. 中医杂志,1989,30(12):25.
- [10] 杨丽莎,蒋就喜,陈廷生,等. 乙肝病毒 DNA 含量与中医辨证的研究[J]. 四川中医,2000,18(8):14-16.
- [11] 包晗. 基于乙肝病毒基因突变分析的乙肝个体化诊断与应用研究[D]. 西安:第四军医大学,2014:60.
- [12] LIN C L, KAO J H. Hepatitis B viral factors and clinical outcomes of chronic hepatitis B[J]. J Biomed Sci,2008,15:137-145.
- [13] ZHENG J X, ZHENG Z, ZHENG Y Y, et al. Role of hepatitis B virus base core and precore/core promoter mutations on hepatocellular carcinoma in untreated older genotype C Chinese patients[J]. J Viral Hepat,2011,8(10):e423-e431.