

## 综述

引用:胡钰玲,李晓阳,尧捷,李校.慢性乙型肝炎中医证型与现代医学诊断的相关性研究进展[J].中医导报,2023,29(12):96-101.

# 慢性乙型肝炎中医证型与现代医学诊断的相关性研究进展\*

胡钰玲<sup>1,2</sup>, 李晓阳<sup>3</sup>, 尧捷<sup>3</sup>, 李校<sup>1</sup>

(1.四川大学生命科学学院,四川 成都 610065;

2.四川省第四人民医院,四川 成都 610020;

3.四川省肿瘤医院/电子科技大学医学院附属肿瘤医院,四川 成都 610041)

[摘要] 中医在乙型肝炎治疗方面有着丰富的临床经验,根据患者的体质、病因和病程进展等进行辨证诊疗。中医诊断的标准化、客观化研究取得了一定的进展。综述了乙型肝炎患者中医证型与性别、年龄、实验室指标、分子生物学和影像学的关系。结果表明,乙型肝炎中医证型与这些因素存在一定的相关性,可以为乙型肝炎的中医辨证分型提供客观依据。目前的研究还存在一些问题,如样本量不足、证型与基因表达或蛋白表达的相关性分析不足等。慢性乙型肝炎中医各证型的特异指标等研究有待继续开展。

[关键词] 慢性乙型肝炎;中医证型;诊断学;相关性;中医客观化;综述

[中图分类号] R256.43 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2023)12-0096-06

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.12.020

## Research Progress on the Correlation between Chronic Hepatitis B TCM Symptom Type and Modern Medical Diagnosis

HU Yuling<sup>1,2</sup>, LI Xiaoyang<sup>3</sup>, YAO Jie<sup>3</sup>, LI Xiao<sup>1</sup>

(1.College of Life Science, Sichuan University, Chengdu Sichuan 610065, China; 2.The Fourth People's Hospital of Sichuan Province, Chengdu Sichuan 610020, China; 3.Sichuan Cancer Hospital/Affiliate Cancer Hospital of UESTC, Chengdu Sichuan 610041, China)

[Abstract] TCM has rich clinical experience in the treatment of chronic hepatitis B (CHB), which diagnoses and treats patients based on their physical condition, etiology, and progression of the disease. There has been some progress in the standardization and objectivity of traditional Chinese medicine diagnosis research. This article reviews the relationship between traditional Chinese medicine syndrome types and gender, age, laboratory indicators, molecular biology, and imaging in patients with CHB. The results indicate that there is a certain correlation between the TCM syndrome types of CHB and these factors, which can provide objective basis for the TCM syndrome differentiation and classification of CHB. There are still some problems in current research, such as insufficient sample size, insufficient correlation analysis between syndrome types and gene or protein expression. Further research is needed on the specific indicators of various TCM syndromes in CHB.

[Keywords] chronic hepatitis B; TCM syndrome types; diagnosis; correlation; objectification of TCM; summarize

乙型肝炎(以下简称“乙肝”)在全球范围广泛传播,少数患者可恶化为肝硬化或肝癌<sup>[1]</sup>,其中大约40%患者恶化为肝癌,并且肝癌死亡率位居全球第二位<sup>[2]</sup>。根据世界卫生组织的数

据,截至2015年,全球约有2.57亿人感染乙肝病毒<sup>[3]</sup>。目前我国慢性乙肝病毒感染约8 600万例<sup>[4]</sup>,我国属于乙肝中度流行地区<sup>[5]</sup>。现代医学认为:慢性乙肝病毒感染是病毒、肝细胞

\*基金项目:四川省自然科学基金项目(2023NSFSC1672)

通信作者:李校,E-mail:lix@scu.edu.cn

和人体免疫系统三者之间相互作用、相互影响的动态过程<sup>[6]</sup>。目前现代医学在乙肝治疗上取得了较为显著的成果,但是不能彻底治愈乙肝,不能逆转肝硬化或阻断癌变进程<sup>[7]</sup>。我国在治疗乙肝方面有着丰富的临床经验,中医诊疗会根据患者的体质、病因及病程进展等进行辨证诊疗<sup>[8-10]</sup>。此外,中医药治疗一些慢性疾病,如癌症和慢性乙肝,特别是与西医相结合,可以产生令人难以置信的效果<sup>[11-12]</sup>。2022年我国“十四五”中医药发展规划全文发布,里面明确规划的一条基本原则:坚持中西医并重,提升中西医结合能力,促进优势互补,共同维护人民健康。长久以来,国内外学者一直在研究着中医证型和现代医学诊断客观指标的相互关联<sup>[13-14]</sup>。笔者在国内外多位学者研究的中医辨证和西医诊疗乙肝相互关系的基础上,按照最新的中医证型诊断指南《慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)》<sup>[15]</sup>统一分型(肝胆湿热证、肝郁脾虚证、肝肾阴虚证、瘀血阻络证、脾肾阳虚证)进行综述。

## 1 乙肝患者中医证型与性别、年龄的关系

陈瑞年<sup>[16]</sup>、郭慧娟<sup>[17]</sup>和刘二丽等<sup>[18]</sup>研究证实肝胆湿热证男性患者数明显高于女性,肝郁脾虚证与肝胆湿热证患者的年龄段小于肝肾阴虚证、瘀血阻络证及脾肾阳虚证患者的年龄段。从社会学角度考虑,男性精神压力大,并且由于吸烟、酗酒、熬夜等不健康生活方式可能导致男性患者多于女性患者<sup>[17-19]</sup>,由此看来乙肝中医证型与性别、年龄有一定的关系。

## 2 乙肝中医证型与实验室相关指标的关系

### 2.1 乙肝中医证型与血液指标的关系

赵莉平等<sup>[20]</sup>和张玉刚等<sup>[21]</sup>的研究均表明红细胞分布宽度(RDW)、血小板(PLT)这两个指标在乙肝患者与健康者之间存在明显差异,且不同证型亦存在显著差异。赵莉平等<sup>[20]</sup>对乙肝5组证型与血红细胞平均体积(MCV)、RDW、PLT、血小板平均体积(MPV)等指标的相关性进行了分析,得到结论是MCV、RDW、PLT和MPV与瘀血阻络证关系最为密切,这与王淑云<sup>[22]</sup>的研究结果一致。于中杰等<sup>[23]</sup>研究发现瘀血阻络证患者PLT、白蛋白(Alb)降低最为明显,肝胆湿热证患者谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)升高最为明显。谢爽<sup>[24]</sup>的1077例研究结果得出,肝郁脾虚证患者的红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)水平均高于其他组,而肝肾阴虚证患者白细胞(WBC)、PLT水平最高,该研究结果与王润萍<sup>[25]</sup>一致。王敏等<sup>[26]</sup>研究发现血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)在瘀血阻络证和肝胆湿热证患者中的水平高于其他证型。

由以上研究可发现,不同中医证型之间在血液指标上存在一定的差异,血液指标差异主要反映在肝胆湿热证和瘀血阻络证,常规血液指标的检测可以辅助中医辨证分型。

### 2.2 乙肝患者中医证型与肝功能等相关指标的关系

LI H等<sup>[27]</sup>通过检测壳多糖酶3样蛋白1(CH3L1)水平、透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、纤连蛋白(FN)、IV型胶原蛋白(CIV)和N-末端前胶原III前肽(PHNP)来区分肝胆湿热证和肝郁脾虚证,结果表明肝郁脾虚证患者CH3L1水平高于肝胆湿热证患者。肝郁脾虚证患者的HA、LN、FN、CIV和PHNP水平较低。通过陈瑞年<sup>[16]</sup>、郭慧娟<sup>[17]</sup>和刘二丽等<sup>[18]</sup>的研究发现:肝胆湿热

证患者的乙肝E抗原(HBeAg)、HBV-DNA、ALT、AST、谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)以及间接胆红素(IBIL)的均值均高于其他证型,肝郁脾虚证患者的HBeAg、HBV-DNA、ALT、AST、GGT与ALP的均值均低于其他证型。耿二芳等<sup>[28]</sup>研究发现,ALT、TBIL、AST及DBIL均可以为慢性乙肝的中医辨证提供标准化、客观化依据。另外,郑启忠等<sup>[29]</sup>研究发现肝组织乙肝核心抗原(HBcAg)阳性是肝肾阴虚证除外其余几种中医证型的独立影响因素。清蛋白、球蛋白的比值(A/G)上,也以肝胆湿热证组分值更高<sup>[30]</sup>。

以上研究发现肝功能等相关指标差异主要反映在肝胆湿热证和肝郁脾虚证。肝功能等相关指标可以直接反映肝脏分泌及排泄功能,中医理论认为“湿热相搏,民病黄疸”,肝功能等指标的异常也充分验证了这一理论。

### 2.3 乙肝患者中医证型与免疫指标的关系

吴琼等<sup>[31]</sup>研究结果发现,乙肝患者各中医证型中,肝肾阴虚证CD3<sup>+</sup>值显著低于肝郁脾虚证、肝胆湿热证,肝郁脾虚证CD4<sup>+</sup>值显著高于肝胆湿热证、肝肾阴虚证。李友白等<sup>[32]</sup>的研究结果显示:肝郁脾虚证患者的CD8<sup>+</sup>、NK水平最高。王晗笑等<sup>[33]</sup>的研究也进一步证实了不同中医证型患者的CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>水平的差异有统计学意义,并且和以上学者研究结果一致。林思萍<sup>[34]</sup>的研究发现不同中医体质慢性乙肝患者血清γ干扰素(IFN-γ)水平有差异,肝胆湿热证最高,血清IL-10以肝郁脾虚证最高。卓锦蓝<sup>[35]</sup>研究发现,不同中医证型的IL-17、转化生长因子β1(TGF-β1)水平分布存在差异。血清白介素-17(IL-17)指标在肝胆湿热证与肝郁脾虚证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证中分布差异具有统计学意义;血清TGF-β1指标在肝郁脾虚证与肝胆湿热证、瘀血阻络证中分布差异具有统计学意义。钟小丽<sup>[36]</sup>研究发现血清IL-21水平在肝胆湿热证最高,脾肾阳虚证最低,血清IL-35水平在肝胆湿热证最低,脾肾阳虚证最高。刘超等<sup>[37]</sup>分析了4种Th相关细胞因子发现,与健康组相比,几乎所有的细胞因子都显著上调,在4种细胞因子中,只有IL-4和INF-γ在肝胆湿热证和肝郁脾虚证之间的差异显示出统计学意义,该结果还表明,几乎所有的细胞因子在肝郁脾虚证中的表达都远高于肝胆湿热证,这表明肝郁脾虚证中的免疫反应可能比肝胆湿热证中更强烈,这一结果也与陆奕宇等<sup>[13]</sup>研究一致。另外陆奕宇<sup>[38]</sup>另一项研究显示IL-18可用来区分肝胆湿热证和肝郁脾虚证。

王月姣等<sup>[39]</sup>研究血清三叶因子3(TFF3)在慢性乙肝患者血清中的表达水平升高,由此推测TFF3可能参与慢性乙肝免疫应答调控,极有可能成为慢性乙肝的诊疗新靶标及中医辨证的客观化依据。梁惠卿等<sup>[40]</sup>运用二分类Logistic回归分析研究乙肝患者自身抗体和中医证型的关系,发现肝胆湿热型慢性乙肝患者较易出现自身抗体,自身抗体的出现预示自身免疫功能活跃,若出现自身抗体则应及时护肝治疗。

由此,免疫相关指标异常亦主要反映在肝胆湿热证和肝郁脾虚证,肝郁脾虚证患者异常指标多余肝胆湿热证。这符合中医外感湿热之邪,阻遏肝胆气机,导致驱邪无力,邪毒聚

增,故而肝细胞被不断破坏,临床表现为炎性反应显著。

由此说明乙肝中医证型和实验室指标具有相关性,临床上可通过实验室检验结果,辅助医者对患者进行中医辨证分型。常见实验室指标总结见表1。

表1 乙肝中医证型与实验室相关指标的关系

指标	肝胆湿热证	肝郁脾虚证	肝肾阴虚证	瘀血阻络证	脾肾阳虚证	参考文献
RDW	↑			↑		[20-22]
MCV	↑			↑		[20-22]
PLT	↓	↑	↑	↓	↑	[20-25,33]
MPV	↑			↑		[22]
WBC			↑			[24-25]
RBC		↑				[24-25]
HGB		↑				[24-25]
hs-CRP	↑			↑		[26]
CHI3L1		↑				[26]
HA		↓				[26]
LN		↓				[26]
FN		↓				[26]
CIV		↓				[26]
PIIINP		↓				[26]
Alb		↑		↓		[23,33]
ALT	↑	↓				[16-18,23]
AST	↑	↓				[16-18,23,33,41]
GGT	↑	↓				[16,17]
ALP	↑	↓				[16]
TBIL	↑					[16,18,33,42]
DBIL	↑					[16,18,42]
IBIL	↑					[16]
A/G	↑					[30]
HBeAg	↑	↓				[16]
HBV-DNA	↑	↓				[16-17]
HBeAg			↑			[29]
CD3+			↓			[31]
CD4+		↑	↓			[31,33]
CD8+		↑	↓			[32,33]
NK		↑				[32]
TGF-β1		↑				[35]
IL-2	↑	↑				[37]
IL-4	↑	↑				[37]
IL-10		↑				[34,37]
IL-18		↑				[38]
IL-17	↑					[35]
IL-21	↑				↓	[36]
IL-35	↓				↑	[36]
INF-γ	↑	↑				[34,37]

### 3 乙肝患者中医证型与分子生物学的关系

3.1 乙肝患者中医证型与基因层面的关系 马建等<sup>[43]</sup>应用人类全基因组芯片,对肝胆湿热证、肝郁脾虚证及正常对照组进行分析及扫描,检测基因54 579个,其中有121个基因在

3组互相比较中均表达异常,其中上调基因有46个,下调基因有75个。慢性乙肝组与正常对照组获得差异表达基因409个(上调基因206个,下调基因203个)。由此可以发现慢性乙肝肝胆湿热证与肝郁脾虚证两证型间存在基因表达差异。杨小蓉等<sup>[44]</sup>通过荧光定量PCR方法研究得出,HLA-A24定量结果以脾肾阳虚证最低,HLA-CW1定量结果以肝胆湿热证最低,与肝郁脾虚证及脾肾阳虚证比较,差异有统计学意义。

这些研究都是从基因水平展开研究,提示了不同中医证型具有一定差异表达基因的客观依据。但是这些基因层面的研究证型涉及较少,某种或者某类型基因的表达会与某种特定的中医证型之间的关系是否存在诊断“金标准”,仍有待我们进行大样本的实验研究。

3.2 乙肝患者中医证型与DNA甲基化的关系 从DNA甲基化的角度探索乙肝中医证型的本质取得了初步进展。呼雪庆等<sup>[45]</sup>使用人类甲基化测定试剂盒检测128例乙肝患者全基因组DNA甲基化,并分别使用基于多重生物测定酶联免疫吸附测定(ELISA)的免疫测定和逆转录定量聚合酶链反应(RT-qPCR)评估48种细胞因子和基因的mRNA表达,结果显示5'UTR中CpG位点的去甲基化可能上调HLA-F的mRNA表达,IL-2、巨噬细胞炎症蛋白-1α(MIP-1α)、MIP-1β可明显区分肝胆湿热证和肝郁脾虚证。HLA-DRB1、ADAMTS9、NUDT1、YES1、APOA5、PRKCZ基因的甲基化差异可能与肝胆湿热证、肝郁脾虚证、肝肾阴虚证有关<sup>[46]</sup>。

证型的生物学基础在很大程度上局限于单个或少数基因,证型与缺乏全基因组甲基化水平的关系来解释同病证的本质仍在研究中。乙肝中医证型DNA甲基化的研究促进其客观化、标准化,这反过来又为疾病的诊断、预防和治疗,以及新药的开发提供了理论依据。

3.3 乙肝患者中医证型与细胞因子的关系 冯培民等<sup>[47]</sup>利用细胞因子抗体芯片研究发现:肝胆湿热证和肝郁脾虚证两组相比较有差异性的细胞因子为胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、巨噬细胞集落刺激因子(MCSF)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、干细胞因子(SCF)、重组人趋化因子CCL1(I-309),两者相比MCP-1下调;肝胆湿热证和脾胃湿热证相比,有差异的细胞因子是IGF-1、SCF、MCP-1、SDF-1,两者相比下调明显的有MCP-1;肝胆湿热组和正常组相比较有差异性的细胞因子为IGF-1、MCSF、MCP-1、I-309,两者相比下调明显的有MCP-1。该研究结果和席婷<sup>[48]</sup>的结果相契合。杨健坤等<sup>[49]</sup>应用iTRAQ(同位素标记相对和绝对定量)技术对乙肝肝郁脾虚证、肝胆湿热证的差异蛋白表达谱进行了筛查并发现了肝郁脾虚证中30个差异表达蛋白、肝胆湿热证中24个差异表达蛋白,后续的差异蛋白生物学功能研究表明肝郁脾虚证的差异蛋白α-微管蛋白(TUBA1A)、肝胆湿热证的差异蛋白[主动脉平滑肌肌动蛋白(ACTA2)、平滑肌γ肌动蛋白(ACTG2)、锌指蛋白628(ZNF628)、防御素-1(DEFA1)、防御素-1(DEFA3)、钙调蛋白(CaM)]可能分别是两种证型潜在生物学标志物;此外,后续的研究还发现LGALS3BP(可溶性半乳糖凝集素3结合蛋白)也有可能是肝郁脾虚证的潜在标志物;肝郁脾虚

证中PON3(血清对氧磷酶3)的增加可能对肝细胞凋亡起保护作用<sup>[50]</sup>。陈玲<sup>[51]</sup>通过研究乙肝中医证型和血清高尔基体蛋白73(GP73)的关系发现,乙肝组血清GP73水平高于对照组,不同中医证型乙肝患者血清GP73水平分布比较,差异有统计学意义。

以上研究充分说明不同证型细胞因子发挥作用时的途径不同,各证型均有不同的病理和转归过程,从而有效证明中医有着深刻的物质基础,这与现代西医的“物质可量化”观点之间不谋而合。

分子生物学技术的研究提示了乙肝中医分型的分子依据,提高了提高中医证型辨证准确度,为乙肝辨证分型提供了可参考、可量化的指标,促进了中医辨证技术的客观化。以上种种研究结果提示中医证型分类具有基因表达、蛋白差异的依据,基因组学、蛋白质组学等有望为乙肝中医证型分类提供客观依据。

#### 4 乙肝患者中医证型与影像学的关系

临床上有研究采用超声、CT、MRI等来进行乙肝中医辨证分型,常用的指标有门静脉灌注量(PVP)、肝动脉灌注量(HAP)、肝灌注总量(THBF)、肝左叶上下径、脾脏大小、门静脉内径、脾静脉内径、门静脉流速流量、门静脉淤血指数(PVCI)。其中超声具有无电离辐射、价廉、准确率较高等优势;CT有电离辐射,MRI成本较高,但二者在观察肝脏形态分型方面具有一定优势。

周宝鹤<sup>[52]</sup>把乙肝中医证型分成瘀血阻络证和非瘀血阻络证两组,瘀血阻络证PVP、HAP、THBF低于非瘀血阻络证,研究结果和龚红霞等<sup>[53]</sup>、王国鑫等<sup>[54]</sup>研究一致。何少贞等<sup>[55]</sup>通过探讨乙肝肝硬化患者中医证型与超声声像图、门脉血流动力学的关系发现:瘀血阻络证患者肝左叶上下径最小,除脾肾阳虚证外,显著低于其他各证型;肝胆湿热证患者门静脉直径显著低于其他各组门脉直径,瘀血阻络证患者门静脉平均血流速度显著低于其他证型患者。孙兵等<sup>[56]</sup>、魏泉等<sup>[57]</sup>研究结果除了和何少贞一致外,他们还发现瘀血阻络证脾脏长度、厚度均明显大于其他证型。阮新梅<sup>[58]</sup>、王宇等<sup>[59]</sup>、郝尧坤等<sup>[60]</sup>等亦是利用超声的方法,发现乙肝患者超声表现和中医辨证分型有关系。刘海峰等<sup>[61-62]</sup>对纳入的164例乙肝患者在进行标准化中医辨证分型后,行MRI常规序列及弥散加权成像(DWI)检查。结果发现MRI形态学表现和弥散加权功能成像乙肝后肝硬化证候分型有一定的相关性,能为肝硬化中医证候分型提供的诊断价值。此方面研究目前极少,仍需临床开展相关研究以探索期规律。

目前关于乙肝中医证型和影像学的研究取得了一定的成果,CT、超声、MRI通过测定肝脾形态学改变、肝脾血流动力学改变等来反映肝脾形态和功能变化。PVP、HAP、THBF、肝左叶上下径、门静脉流速、流量这些指标的下降和脾脏大小、门静脉内径、脾静脉内径、PVCI升高可能作为瘀血阻络的判断依据,门静脉内径、PVCI升高门静脉流速、流量下降可能与脾肾阳虚密切相关(见表2)。以上研究结果提供了乙肝中医分型的影像依据,可为临床提供参考,但目前研究中仍存在不足,如:部分研究分型方法不一,研究样本量较小,研究

未设置对照组。乙肝患者中医证型与影像学的关系见表2。

表2 乙肝患者中医证型与影像学的关系

指标	肝胆湿热证	肝郁脾虚证	肝肾阴虚证	瘀血阻络证	脾肾阳虚证	参考文献
PVP				↓		[52-54]
HAP				↓		[52-53]
THBF				↓		[52-54]
肝左叶上下径				↓		[55-57]
脾脏大小				↑		[56-57]
门静脉内径	↓			↑	↑	[54-57,60,63]
脾静脉内径				↑		[54]
门静脉流速、流量				↓	↓	[55-57,60,63]
PVCI				↑	↑	[63]

#### 5 讨论

循证医学(EBM)的定义是:慎重、准确和明智地应用当前所能获得的最好的研究证据,同时结合临床医生的个人专业技能和多年临床经验,考虑患者的权利、价值观和期望,对患者采取正确的医疗措施。中医这门传统医学,更看重行医者的经验,其“望闻问切”在中国历史上是根据逻辑推理和经验总结出来的,因此医生个体的辨证分型往往具有一定的主观性和模糊性,当证候发展处于早期或过渡期时(兼杂症),不同医生对具体患者的辨证分型往往存在偏差。客观、量化的客观诊断对于提高中医治疗的疗效具有重要意义。所以中医研究慢性乙肝的成果及整个中医诊疗要得到全世界的认可,就必须遵循循证医学的原则,拿出能够使学者都信服的客观证据。

中医学认为慢性乙肝特点是湿热疫毒隐伏血分,引发肝胆湿热证;湿阻气机则肝失疏泄、肝部伤牌或湿热伤牌,可导致肝郁脾虚证;湿热疫毒郁久伤阴可导致肝肾阴虚证;久病致瘀,久病入络即可导致瘀血阻络证;久病阴损及阳导致脾肾阳虚证<sup>[15]</sup>。在乙肝早期,实验室指标多集中在前面3种证型,影像学能观察到的时候,乙肝已处在瘀血阻络证和脾肾阳虚证两证中。根据本文综述可以明显观察到随着乙肝病情进展,西医指标亦呈现出一定的变化规律。病变初期肝功能受损不明显,常以炎性活动、肝细胞受损为主,常可见实验室指标明显升高,随病情进展中晚期,肝功能受损明显,肝纤维化程度加重,常可见血液及免疫指标等明显波动外,影像学检查可明显发现肝脏问题。西医指标和中医证型有着明显的联系,西医各指标可以验证中医辨证分型并给予中医用药指导。分子生物学技术的研究提示了乙肝中医分型的分子依据,提高了提高中医证型辨证准确度,为乙肝辨证分型提供了可参考、可量化的指标,促进了中医辨证技术的客观化。《慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)》里面明确了可以根据中医证候选择中药治疗,乙肝中医证型的辩证分析在现代医学指标的辅助验证下,可更为精确地完成乙肝患者的中医用药问题。

但中医乙肝研究也存在以下几点问题:(1)中医各证型的观测人数不均等,乙肝中医样本总量虽然在不断扩展,从最初的几十例到近年的上千例患者数据,但是各证型的现代医学检测数据还不够多,尤其早些年,中医研究者未对乙肝

中医辨证进行统一分型,给研究造成混淆和不便;(2)在慢性乙肝中医证型与该证型基因表达或蛋白表达数据的相关性分析还有较多的研究空间,例如不同证型患者基因表达是否都存在实质性差异,如果有差异表达基因、差异共表达基因或差异表达蛋白,那么这些基因或蛋白有怎样的功能,控制什么代谢通路等问题亟待研究;(3)乙肝中医证型和西医指标虽然有联系,但指标只是辅助或验证中医辨证,中医证型和西医指标并非必然联系,某些指标的异常并不一定说明是某一证型,目前还未发现指标和中医证型的一一对应关系。中医各证型的特异指标等研究有待继续开展。

参考文献

[1] 尤红,王福生,李太生,等.慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J].传染病信息,2023,36(1):1-17.

[2] REVILL P A, CHISARI F V, BLOCK J M, et al. A global scientific strategy to cure hepatitis B[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2019,4(7):545-558.

[3] 刘芷希,汪业胜,王伟炳.中国1990—2017年乙型肝炎疫情的变化趋势研究[J].*中华流行病学杂志*,2021,42(4):613-619.

[4] COLLABORATORS P O. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2018,3(6):383-403.

[5] World Health Organization. Global hepatitis report, 2017 [EB/OL].<https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.

[6] TU T, BÜHLER S, BARTENSCHLAGER R. Chronic viral hepatitis and its association with liver cancer[J]. *Biological Chemistry*,2017,398(8):817-837.

[7] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*,2017,67(2):370-398.

[8] 刘亚敏,石玉琳,陈健,等.慢性乙型肝炎后肝硬化证候的生物物质基础研究进展[J].*世界科学技术-中医药现代化*,2016,18(9):1493-1499.

[9] WEI L, WANG Z Y, JING N C, et al. Frontier progress of the combination of modern medicine and traditional Chinese medicine in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Medicine*,2022,17(1):1-15.

[10] YIN Y T, ZHANG L, WANG Y G, et al. Question answering system based on knowledge graph in traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of viral hepatitis B[J]. *Biomed Res Int*,2022,2022:7139904.

[11] HAO P P, JIANG F, CHENG J, et al. Traditional Chinese medicine for cardiovascular Disease [J]. *Journal of the American College of Cardiology*,2017,69(24):2952-2966.

[12] LIAO Y H, LI C I, LIN C C, et al. Traditional Chinese

medicine as adjunctive therapy improves the long-term survival of lung cancer patients[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2017,143(12):2425-2435.

[13] LU Y Y, FANG Z Y, ZENG T, et al. Chronic hepatitis B: dynamic change in Traditional Chinese Medicine syndrome by dynamic network biomarkers[J]. *Chinese Medicine*,2019,14(1):52.

[14] 维生素D与BMI及绝经后骨质疏松症中医证型的相关性研究[J].*山东中医杂志*,2023,42(4):346-350,356.

[15] 中华中医药学会肝胆病专业委员会,中国民族医药学会肝病专业委员会.慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)[J].*中西医结合肝病杂志*,2019,29(1):97-102.

[16] 陈瑞年.慢性乙型肝炎中医证型与实验室指标之间相关性研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2019.

[17] 郭慧娟.慢性乙型肝炎中医证型与实验室检测指标的相关性研究[D].北京:中国中医科学院,2016.

[18] 刘二丽,汪晓军.451例慢性乙型病毒性肝炎患者中医证型分布及与临床检验指标的相关性[J].*中华中医药杂志*,2019,34(4):1793-1795.

[19] 朱肖鸿,陈丹丹,宋诗雅,等.轻型慢性乙型肝炎肝组织病理与中医证型相关性分析[J].*浙江中医药大学学报*,2015,39(7):508-511,516.

[20] 赵莉平,安荣,李彦魁,等.常规易测检验指标与慢性乙肝中医证型相关性研究[J].*中国医药导报*,2013,10(16):118-120.

[21] 张玉刚,王治平.红细胞宽度、血小板计数水平与慢性乙肝中医证型的相关性[J].*中国民间疗法*,2020,28(13):71-72.

[22] 王淑云.常规易测检验指标与慢性乙肝中医证型的相关性分析[J].*光明中医*,2018,33(1):17-19.

[23] 于中杰,赵文霞,冯蕾心,等.五种肝硬化无创诊断方法对代偿期乙型肝炎肝硬化患者中医证型的诊断价值分析[J].*临床肝胆病杂志*,2022,38(1):104-109.

[24] 孙超.慢性乙肝中医证型与血常规检验指标之间的相关性分析[J].*中国农村卫生*,2017(21):51-52.

[25] 王润萍.血常规检验指标与慢性乙肝中医证型相关性分析[J].*光明中医*,2019,34(10):1466-1468.

[26] 王敏,康燕能,梁惠卿,等.慢性乙型肝炎患者血清超敏C反应蛋白与肝组织病理及中医证型的关系[J].*中华中医药杂志*,2021,36(3):1620-1623.

[27] LI H, XU X L, YI T, et al. Expression of chitinase-3-like protein 1 in different TCM syndromes and its correlation with liver fibrosis[J]. *Ann Palliat Med*,2022,11(1):217-224.

[28] 耿二芳,翟俊丽.肝郁脾虚型与肝胆湿热型慢性乙型肝炎中医证型与临床检验指标的相关性研究[J].*实用中医内科杂志*,2022,36(3):139-141.

[29] 郑启忠,毛乾国,张玉凤,等.慢性乙型病毒性肝炎中医证型与肝组织淋巴细胞亚群分布及HBcAg表达的关系[J].

- 中医临床研究,2019,11(10):1-5.
- [30] 刘岳慧.探讨慢性乙型肝炎中医证型与临床检验指标的相关性[J].临床检验杂志(电子版),2020,9(1):67.
- [31] 吴琼,李聪聪,石雪娅,等.159例乙型肝炎肝硬化患者T细胞亚群与中医证型及肝功能分级相关性研究[C]/第二十九届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集,2017:838-841.
- [32] 李友白,薛博瑜,华忠,等.慢乙肝中医辨证分型和细胞免疫功能关系的临床研究[J].江苏中医药,2012,44(1):21-22.
- [33] 王晗笑,于中杰,刘建鹏,等.HBV相关原发性肝癌患者中医证型与T淋巴细胞和生化指标的相关性分析[J].海南医学院学报,2021,27(22):1692-1697,1703.
- [34] 林思萍.慢性乙型肝炎中医体质类型与IFN- $\gamma$ 、IL-10水平的关系研究[D].福州:福建中医药大学,2020.
- [35] 卓锦蓝.慢性乙型肝炎中医证型与Th17/Treg相关细胞因子水平的关系研究[D].福州:福建中医药大学,2020.
- [36] 钟小丽.慢性乙型肝炎中医证型与IL-21、IL-35水平的关系研究[D].福州:福建中医药大学,2020.
- [37] LIU C, ZHENG Y F, LI X A, et al. Study on the Expression differences and the correlation with H2BE gene of Th related cytokines in SSDHS and LDSDS TCM-syndromes of CHB patients[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine,2021,2021:1-8.
- [38] 陆奕宇,苏式兵.基于悬液微珠抗体芯片技术的慢性乙型肝炎病毒性肝炎后肝硬化证候研究[J].中华中医药杂志,2015,30(5):1684-1688.
- [39] 王月姣,宋海燕,张海燕,等.慢性乙型肝炎血清三叶因子3水平观察及其在不同中医证型中的差异性表达[J].上海中医药杂志,2021,55(6):46-49.
- [40] 梁惠卿,蔡洋,陈少东,等.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[J].中医药通报,2022,21(7):37-40.
- [41] 曹承楼,胡大庆,李晨霞.慢性乙型肝炎患者中医证型与血小板参数的关系[J].河南中医,2017,37(6):1018-1020.
- [42] 吴礼锋,邹跃玲,潘光强.慢性乙型肝炎中医辨证分型与肝功能指标相关性研究[J].辽宁中医杂志,2014,41(4):706-707.
- [43] 马建,赵娜,杜丽坤,等.慢性乙型肝炎中医辨证分型基因表达谱的研究[J].中医药信息,2013,30(5):23-25.
- [44] 杨小蓉,蔡祥胜,卢汉威,等.慢性乙型肝炎中医证型与HLA-A24、CW1基因及ALT、AST相关性研究[J].中医临床杂志,2021,33(7):1317-1321.
- [45] HU X Q, ZHOU Y, CHEN J, et al. DNA Methylation and Transcription of HLA-F and Serum Cytokines Relate to Chinese Medicine Syndrome Classification in Patients with Chronic Hepatitis B[J]. 中国结合医学杂志(英文版),2022,28(6):501-508.
- [46] 呼雪庆,苏式兵.基于全基因组甲基化的乙肝后肝硬化典型证候生物学基础观察[J].中华中医药杂志,2016,31(5):1868-1873.
- [47] 冯培民,钟森.慢性乙肝中医证候细胞因子抗体芯片研究[C]/第二十九届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集,2017:720-727.
- [48] 席婷.慢性乙型肝炎肝胆湿热与无证可辨型差异表达蛋白研究[D].成都:成都中医药大学,2019.
- [49] 杨健坤,杨利超,周威龙,等.慢性乙型肝炎肝郁脾虚与脾胃湿热证血清蛋白组学筛选研究[C]/中华中医药学会感染病分会第十三次感染病学术研讨会论文集,2015:114-119.
- [50] YANG J K, YANG L C, LI B X, et al. iTRAQ-based proteomics identification of serum biomarkers of two chronic hepatitis B subtypes diagnosed by traditional Chinese medicine[J]. BioMed Research International, 2016,(2016-11-29),2016,2016:3290260.
- [51] 陈玲.慢性乙型肝炎中医证型与血清高尔基体蛋白73水平的关系研究[D].福州:福建中医药大学,2022.
- [52] 周宝鹤.多层螺旋CT门静脉成像在肝硬化中医证型诊断中的应用研究[J].新中医,2020,52(22):56-58.
- [53] 龚红霞,邱晶.多层螺旋CT门静脉成像在肝硬化中医证型诊断中的应用价值[J].西部中医药,2018,31(12):147-149.
- [54] 王国鑫,倪约翰.多层螺旋CT门静脉成像在肝硬化中医证型诊断中的应用研究[J].新中医,2021,53(12):50-53.
- [55] 何少贞,黄帅,吴红杨,等.乙型肝炎肝硬化患者中医证型与超声声像图、门脉血流动力学和肝功能分级的关系[J].四川中医,2022,40(1):62-65.
- [56] 孙兵,夏艳,张蓉.不同肝硬化中医证型与超声声像图特征的相关性研究[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(4):478-479,486.
- [57] 魏泉,周立琴,郭平波,等.乙型肝炎肝硬化患者中医证型与超声特征及血流动力学参数的相关性分析[J].中西医结合肝病杂志,2017,27(6):338-339.
- [58] 阮新梅.彩色多普勒超声辨别肝硬化患者中医证型的价值研究[J].新中医,2020,52(17):44-47.
- [59] 王宇,袁继丽,赵长青,等.从肝脏储备功能与有效血流量探讨乙型肝炎肝硬化中医证型特点[J].世界中医药,2020,15(19):2868-2872.
- [60] 郝尧坤,邵明义,姬丹,等.乙型肝炎肝硬化患者中医证型与门脉血流动力学参数及Child-Pugh分级相关性分析[J].中医研究,2019,32(4):12-14.
- [61] 刘海峰,赵小菊,胡国翠,等.磁共振成像与乙肝后肝硬化中医证型的相关性研究[J].中医药导报,2019,25(4):40-44.
- [62] 刘海峰,赵小菊,张跃,等.磁共振形态学成像、DWI、DKI在乙肝后肝硬化中医证候分型中的价值[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(5):617-620.
- [63] 杨廷旭,李应东.乙型肝炎肝硬化中医证型与门静脉血流动力学及肝功能相关性研究[J].新中医,2014,46(10):57-60.

(收稿日期:2023-06-28 编辑:李海洋)