

# 基于温病邪伏理论探讨慢性乙型肝炎免疫耐受期机制

王俐钧<sup>1</sup>, 孙建光<sup>2</sup>

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014

**[摘要]** 慢性乙型肝炎是我国突出的公共卫生问题之一, 严重威胁到公众的健康。笔者根据现代医学对乙型肝炎的微观研究, 结合中医学的温病邪伏理论, 从正气与致病邪气角度探讨乙肝免疫耐受发生的中医机制, 从而丰富了慢性乙型肝炎免疫耐受的理论和温病学说内容。

**[关键词]** 乙型肝炎; 免疫耐受; 温病邪伏

**[中图分类号]** R512.6\*2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 03-0271-04

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2019.03.084

## Discussion on Mechanism of Chronic Hepatitis B in Immune Tolerance Phase Based on Warm Disease and Latent Pathogen Theory

WANG Lijun, SUN Jianguang

**Abstract:** Chronic hepatitis B is one of the prominent public health problems in China, which seriously threatens the public health. The paper discussed the Chinese medicine mechanism of B immune tolerance of hepatitis from the healthy qi and pathogenic qi based on the microscopic study of hepatitis B in modern medicine, combining the theory of warm disease and latent pathogen in Chinese medicine, which thereby enriched the theory of immune tolerance of hepatitis B as well as the warm disease theory.

**Keywords:** Hepatitis B; Immune tolerance; Warm disease and latent pathogen

乙型肝炎在世界范围内流行, 全球约有 20 亿人既往或当前感染乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV), 其中 2.4 亿人为慢性 HBV 感染者<sup>[1]</sup>, 每年约有 65 万人死于 HBV 感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和肝细胞癌<sup>[2]</sup>。我国是乙肝大国, 慢性 HBV 感染者约 9 300 万人<sup>[3]</sup>, 5 000 万左右患者处于免疫耐受期<sup>[4]</sup>。HBV 感染人体后, 最常见的表现是无症状乙肝病毒携带者(Chronic asymptomatic HBV carrier, ASC), 该类患者存在不同程度肝脏炎症和纤维化, 其中约 50% 为轻度改变, 8.6% 炎症和 / 或纤维化程度在 3 期及以上<sup>[5]</sup>。免疫耐受(hepatitis B immunetolerance, HBT)是造成 ASC 的主要原因<sup>[6]</sup>, 西医学认为 HBT 机制为机体免疫状态不佳, 无法对病毒产免疫应答。笔者根据 HBT 的发病特点及机制, 将其归属于温病邪伏范畴, 并从该视角探讨相关机制, 以期为预防和治疗乙肝提供思路和指导。

### 1 温病邪伏理论

温病邪伏理论最早见于《素问·生气通天论》: “冬伤于寒, 春必温病。”多数医家将此视为伏邪温病的理论根据, 认

为其发病机理为冬感风寒, 邪潜体内, 至春天阳气回升, 引动肝阳风木而发。晋·王叔和首创“伏气”之名, 倡导“伏寒化温”, 认为“冬日伤寒, 即病者, 为伤寒; 不即病者, 寒毒藏于肌肤, 至春变为温病。”明·吴又可《温疫论》倡导“邪伏膜原”, 认为伏邪“如鸟栖巢, 如兽藏穴”, 部位相对稳定, 给伏气温病学说增添了新内容。清·柳宝诒《温热逢源》倡导“邪伏少阴”, 认为“伏温之邪, 冬时之寒邪也。其伤人也, 本因肾气之虚, 始得入而据之”, 肾虚乃邪伏之基础, 寒邪内侵, 伏于少阴, 郁久化热, 为伏气温病说的一大发展。

### 2 乙肝 HBT 期微观机制

乙肝 HBT 特征是血清 HBsA 和 HBeAg 阳性, HBeAb 阴性, HBV-DNA 高复制, 血清 ALT 水平正常, 传染性较强。HBT 的发生是人体免疫系统和乙肝病毒正邪对立制约的结果, 正气不足是 HBT 发生的根本条件, 邪气侵袭是发病重要因素。其发生包括内外两方面的因素, 下面笔者将从邪伏角度探讨 HBT 的微观机制。

**[收稿日期]** 2018-06-05

**[基金项目]** 山东省高校中医药抗病毒协同创新中心项目 (XTCX2014A04-03)

**[作者简介]** 王俐钧 (1989-), 女, 博士研究生, 研究方向: 中医药治疗肝胆病的临床与实验研究。

**[通信作者]** 孙建光, E-mail: 15275319001@163.com。

2.1 遗传因素 目前多认为乙肝免疫耐受状态由母婴传播引发,90%携带者的感染时期为胎、婴、幼时期,该期患儿脏腑娇嫩,“稚阳未充,稚阴未长”,肾气亏虚,免疫系统尚未成熟。此时感染HBV,正气难以清除病毒,邪气内伏机体。人体本身存在联合免疫对母婴HBV传播起阻断作用,但母亲的高病毒血症破坏了该机制,提高了婴儿感染HBV的几率<sup>[7]</sup>。另有研究表明,长期慢性HBV携带状态的患者有明显的家族聚集性<sup>[8]</sup>,说明先天遗传是HBT发生的重要因素,正气不足,先天受损是主要原因。

2.2 免疫因素 免疫系统作用是识别并排除异己,与中医学正气防御外邪、抗邪外出功能一致。免疫耐受是免疫细胞的功能和活性受到抑制的结果<sup>[9]</sup>,是HBV感染慢性化的主要机制。细胞免疫反应水平高,机体对伏邪有较强抵抗能力,产生应答,清除病毒;其反应水平低,正气不足,无力驱逐伏邪,病毒滞留体内,产生免疫耐受。参与抗HBV免疫细胞主要包括淋巴细胞、抗原提呈细胞、枯否细胞及其释放的抗体、因子等。

2.2.1 淋巴细胞 肝脏所含的淋巴细胞有两类,一类是以自然杀伤细胞(NK)和自然杀伤T细胞(NKT)为代表的淋巴细胞群体,为免疫防御的第一道防线;另一类指传统T细胞,包括CD8<sup>+</sup>T和CD4<sup>+</sup>T细胞。

NK细胞和NKT细胞共同作用是抗感染、抗肿瘤、抑制自身免疫性疾病。NK细胞通过分泌细胞因子、介导凋亡和杀伤靶细胞等途径参与免疫反应<sup>[10]</sup>。HBV感染慢性化与NK细胞功能异常导致的病毒清除力下降有关<sup>[11]</sup>,NK活性降低,抗感染能力下降,病毒持续复制。iNKT细胞特异性识别糖脂类抗原,分泌大量细胞因子,激活其他淋巴细胞,参与免疫反应<sup>[12]</sup>。Chan EW等<sup>[13]</sup>发现激活HBsAg转基因小鼠NKT细胞,可增高CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞数量,增强细胞毒活性,打破HBT。

CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞是免疫调节的中心环节<sup>[14]</sup>,HBT患者外周血CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T细胞数明显低于正常对照组<sup>[15]</sup>。CD4<sup>+</sup>T细胞生成减少引发特异性抗体产生不足,无以清除游离HBV。CD8<sup>+</sup>T细胞由细胞毒性T细胞(CTL)和抑制性T细胞(Ts)组成,前者在清除病毒感染的细胞、持续免疫应答方面发挥作用,后者能抑制免疫反应。HBT患者免疫应答减弱,表现为感染早期CD4<sup>+</sup>T细胞无效及其后CD8<sup>+</sup>T细胞应答在数量和质量上的失效<sup>[16]</sup>。邢汉前<sup>[17]</sup>报道HBT患者肝组织内CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞、B淋巴细胞、Kupffer细胞明显少于免疫活动期患者<sup>[18]</sup>。

目前对淋巴细胞在HBV感染中的研究尚不充分,从既往研究中不难发现,T细胞、NK细胞、NKT细胞活性下降及低反应是HBT的重要特点,机体免疫力低下,正气不足,无力驱邪外出,病毒得以潜藏。由此可见激活以T细胞、NK/NKT细胞为代表的免疫力量,是打破HBT、清除HBV重要的途径之一,对于判断预后、选择治疗方案有重要的临床指导意义。

2.2.2 抗原提呈细胞 包括肝树突状细胞(DC)、肝窦内皮细胞(LSEC)和肝星形细胞(HSC)。其中DC是功能最强、最有效的专职性抗原提呈细胞,能激活静止T细胞,产生CTL,诱发免疫反应,清除病原体。胡珊珊等<sup>[19]</sup>认为以DCs-T淋巴细胞轴功能低下为中心的细胞免疫功能障碍是导致HBT的主要原因,患者DCs表型不成熟,抗原递呈功能缺陷,特异性T细胞免疫反应低下<sup>[20]</sup>。HBV转基因鼠由于DC缺陷,T淋巴细胞处于无能状态,无法产生免疫应答;但用同系DC过继免疫,诱发CTL反应,则打破HBT<sup>[21]</sup>。

DC功能缺陷及活性降低,引发T细胞低反应,免疫应答未能激活,正邪相持,病程缠绵,病毒伏藏体内。因此,激活HBT患者DC功能,提高特异性抗HBV病毒免疫反应的水平,增强正气祛除病邪的能力,对于打破HBT、清除病毒及丰富温病邪伏学说具有重要意义。

2.2.3 枯否细胞 枯否细胞是肝脏抵抗病毒及细菌感染的主要屏障。活化的枯否细胞与肝脏HBT机制的形成有关,枯否细胞分泌免疫抑制性因子,抑制T细胞增殖并诱导其凋亡,发挥负向调节作用<sup>[22]</sup>。研究表明,HBT期患者肝内枯否细胞多于正常肝组织,明显少于免疫活动期患者<sup>[17]</sup>。

邪毒入侵,枯否细胞吞噬潜在免疫原性的大颗粒抗原,释放出不易消化的无抗原分子,从而将未被杀灭的致病微生物隔绝于其内<sup>[23]</sup>,形成伏邪,逃避宿主防御机制的攻击。对枯否细胞负向免疫调控的研究将大大拓展对HBT的认识与理解,为进一步研究机体正气在对抗致病邪气方面的微观作用、肝脏内环境稳定与病毒之间的关系开拓新的思路。

2.3 HBV感染 导致HBT的外因主要是致病毒邪,即HBV。共价闭合环状DNA(Covalent Closed Cyclic DNA, cccDNA)的持久存在是清除病毒的主要障碍<sup>[24]</sup>,与伏邪胶着难解、粘滞缠绵的特点相似。HBV DNA以负链DNA为模板延长正链修补裂隙区,形成cccDNA<sup>[25]</sup>。cccDNA半衰期长,难以短时间内彻底清除,且新转录的病毒有核衣壳包裹,可逃避免疫监视,毒邪长期伏于人体特赦之处,日益消耗正气,经久不愈。邪毒潜遗、反复发作是伏邪另一特点,与HBV经抗病毒治疗易产生耐药、停药后易复发相一致。正如清·刘吉人所言:“有已治愈而未能尽除病根,遗邪内伏,后又复发,亦谓之曰伏邪。”

### 3 乙肝HBT与温病邪伏

中医历代文献中无乙型肝炎之名,据发病特点、临床表现、预后转归等归属中医学胁痛、鼓胀、黄疸、虚劳等范畴。乙肝免疫耐受期是乙肝病毒和免疫细胞和平共处的一段时期,HBV侵入人体之后并不马上发病,而是深伏于机体某一部位,免疫系统既不能识别病毒,也不能清除病毒,由正虚邪实、正不胜邪形成正气与伏邪相持状态,产生免疫耐受。

伏邪亦称伏气,有广义和狭义之分。狭义伏气指外感六淫之邪,犹指寒邪;广义伏气指除外感邪气之外的一切伏而不即发的致病因素,包括六淫、疫毒、七情内伤、饮食失宜、劳逸

失度、痰浊瘀血、内毒等。正如清·王燕昌《王氏医存》所言：“伏匿诸病，六淫、诸郁、饮食、瘀血、结痰、积气、蓄水、诸虫皆有之。”乙肝病毒属于伏邪范畴，归属于戾气、疫毒、痰湿一类，笔者认为伏邪不仅仅指病因学概念，亦属于病机学范畴，邪伏体内是导致疾病呈慢性进展的关键因素，基本机制为正气不足，邪气侵扰，潜伏体内，耗伤正气，而使疾病迁延难愈。病机关键在于“伏”，即邪毒伏而不发，其机制有如下两个方面。

从正气方面，免疫力低，无力驱逐病邪，细胞免疫水平表现为T细胞、NK细胞、NKT细胞、DC、枯否细胞等活性下降，无法产生应答以排除病毒，邪毒内陷，遗留体内。“四时皆有伏气”，以冬春为多，凡由遗传、外感、内伤等导致正气不足、病毒感染者，皆可能发生HBT。其发病具有自里而发、伏而后发的特点。清·王士雄《温热经纬》曰：“伏气温病，自里出表，乃先从血分而达气分，……不比外感温邪，由卫及气，自营而血。”HBT患者细胞免疫低下或功能缺陷，HBV持续复制携带，依患者体质和感邪的差异，有疫毒、湿热、寒湿、痰浊、瘀血等之分，病发于里在气血，初起多无特异性临床表现。

从伏邪方面来说，病毒潜伏部位不一，既可蛰于少阳、深入少阴，又可伏于膜原，藏于骨髓、肌肤等处。现代医学认为HBV是嗜肝病毒属的一员，其复制的重要中间体cccDNA池具有高度的稳定性，可长期存在于肝细胞内<sup>[29]</sup>，属于温病伏邪。但研究发现，HBV并非专一嗜肝，可在身体多处定植，如心脏、胰腺、肾脏、脾脏、睾丸、胆道上皮、皮肤、肌肉、精子与外周血白细胞等细胞和组织中均可检出<sup>[27-28]</sup>。另外从流行性和传染性角度来看，伏邪温病可经某种传播方式致邪毒某一地区或人群流行、转染，如《温疫论》所云：“疫者感天地之疠气，在岁运有多少，在方隅有轻重，在四时有盛衰，此气之来，……触之者即病。”乙型肝炎尤其是处于HBT阶段时，病毒复制力强、传染性大、流行面广，接触该类致病因子可致感染，这启示我们以伏邪温病为立足点，研究、阐释慢乙肝尤其是HBT的发生机制、病理变化、流行传播，为防治乙肝开辟新思路、新方法。

### [参考文献]

- [1] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBs Ag seroprevalence and endemicity [J]. *Vaccine*, 2012, 30(12): 2212-2219.
- [2] 陈剑锋, 马斌, 费怡, 等. 2016年上海市浦东新区高东社区儿童青少年乙肝病毒感染及乙肝疫苗接种状况调查[J]. *实用预防医学*, 2018, 23(4): 344-347.
- [3] Cohen C, Evans AA, Huang P, et al. Hepatitis B knowledge among key stakeholders in Haimen City, China: implications for addressing chronic HBV infection [J]. *Hepatol Med Policy*, 2016, 1(1): 4.
- [4] 白萧萧, 东冰, 徐光华. 慢性HBV感染免疫控制期与免疫逃逸期研究进展[J]. *肝脏*, 2018, 23(4): 344-347.
- [5] 武琼, 刘娜, 徐光华. 慢性乙型肝炎免疫耐受期的新认识[J]. *肝脏*, 2014, 19(2): 154-156.
- [6] 吴凤萍, 党双锁. 慢性HBV感染免疫耐受研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(5): 949-953.
- [7] 邢汉前, 辛绍杰, 张欣, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染免疫耐受期患者的临床病理特征[J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(14): 1425-1429.
- [8] 刘娜, 武琼, 徐光华, 等. 慢性HBV携带状态自然转归的研究[J]. *肝脏*, 2016, 21(9): 755-758.
- [9] 贾志荣, 杨勇, 季晖. 乙肝免疫耐受分子机制的研究进展[J]. *抗感染药学*, 2014, 11(2): 93-97.
- [10] 欧强, 陈良, 孙洪清, 等. 慢性HBV感染者外周血T淋巴细胞亚群和NK细胞活性变化[J]. *临床肝胆病杂志*, 2006, 22(4): 277-278.
- [11] 张昭萍, 唐勤. 慢性乙型肝炎患者外周血淋巴细胞亚群及NK细胞检测的临床意义[J]. *江苏医药*, 2010, 36(19): 2319-2320.
- [12] Bojarska-Junak A, Tabarkiewicz J, Rolinski J. NKT cells: their development, mechanisms and effects of action [J]. *Postepy Hig Med Dosw(Online)*, 2013, 67: 65-78.
- [13] Chan EW, Wong HT, Cheng SC, et al. An immunoglobulin G-based chimeric protein induced foot-and-mouth disease-specific immune response in swine [J]. *Vaccine*, 2001, 19(4/5): 538-546.
- [14] Alatrakchi N, Koziel MJ. Antiviral T-cell responses and therapy in chronic hepatitis B [J]. *Journal of Hepatology*, 2003, 39(4): 631-634.
- [15] Shimizu Y. T cell immunopathogenesis and immunotherapeutic strategies for chronic hepatitis B virus infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(20): 2443-2451.
- [16] Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection [J]. *Pathol Biol(Paris)*, 2010, 58(4): 258-266.
- [17] 邢汉前, 辛绍杰, 赵景民, 等. HBV慢性感染免疫耐受期患者肝组织内NK细胞及Kupffer细胞的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2007, 1(11): 1330-1333.
- [18] 杨新星, 李东升, 周继光, 等. 乙肝病毒感染不同阶段抗原肽特异性细胞毒性T淋巴细胞的初步研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(10): 1496-1502.
- [19] 胡珊珊, 孙克伟, 张茜茜, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染不同免疫状态患者树突状细胞体外刺激后介导的T淋巴细胞

- 功能影响的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(4): 418-422.
- [20] Lee WC, Wang HC, Hung CF, et al. Vaccination of advanced hepatocellular carcinoma patients with tumor lysate-pulsed dendritic cells: clinical trial[J]. J Immunother, 2008, 28(5): 496-504.
- [21] Akbar SMF, Onji M, Inaba K, et al. Low responsiveness of hepatitis B virus-transgenic mice in antibody response to T-cell-dependent antigen: defect in antigen-presenting activity of dendritic cells[J]. Immunology, 1993, 78: 468-475.
- [22] 王茜, 何浩, 宋文刚. 枯否细胞的负向免疫调节作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(6): 611-612.
- [23] 孙庆, 邓存良. 枯否细胞的生物学功能与肝细胞损伤[J]. 西南军医, 2008, 10(2): 109-111.
- [24] Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA[J]. Hepatol, 2005, 42(3): 302-308.
- [25] 高红艳, 刘娜, 卢荣增, 等. 慢性 HBV 感染免疫耐受的研究进展[J]. 肝脏, 2017, 22(9): 848-850.
- [26] 崔美兰, 周海洋, 刘杰, 等. 抗乙型肝炎病毒化学药物研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2012, 39(4): 280-285, 293.
- [27] 王珊珊, 彭桂福, 姜普林, 等. 经垂直传播的乙型肝炎病毒肝外定位与意义[J]. 现代预防医学, 2001, 28(3): 267-268.
- [28] 郎振为, 闫惠平, 黄德庄, 等. 聚合酶链反应检测乙型肝炎患者肝外组织中乙肝病毒 DNA[J]. 中华内科杂志, 1994, 33(4): 232-236.

(责任编辑: 冯天保)

## ◆ 养生康复研究 ◆

## 太极拳和八段锦对慢性心力衰竭患者运动耐量和生活质量的影响

俞达<sup>1</sup>, 蒋朱秀<sup>2</sup>

1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第二医院, 浙江 杭州 310005

**[摘要]** 目的: 观察太极拳和八段锦对慢性心力衰竭 (CHF) 气虚血瘀证患者运动耐量和生活质量的改善作用。方法: 选取 98 例 CHF 气虚血瘀证患者, 随机分为治疗组和对照组各 49 例。对照组给予常规干预措施, 治疗组在对照组基础上予太极拳和八段锦干预。2 组均连续观察 12 周。比较 2 组治疗前后的心功能指标 [左室收缩末径 (LVSEd)、左室舒张末径 (LVDEd)、左室射血分数 (LVEF)、舒张早期最大血流速度/舒张晚期最大血流速度 (E/A)]、6 min 步行距离、心肺运动试验指标 [运动峰耗氧量 (PVO<sub>2</sub>)、每搏耗氧量 (VO<sub>2</sub>/HR)]。采用中文版健康调查简表 (SF-36) 评定 2 组患者治疗前后的生活质量。结果: 治疗后, 2 组 LVDEd 和 LVSEd 均较治疗前减少 ( $P < 0.01$ ), LVEF 和 E/A 均较治疗前提高 ( $P < 0.01$ ); 治疗组 LVDEd 和 LVSEd 均低于对照组 ( $P < 0.01$ ), LVEF 和 E/A 均高于对照组 ( $P < 0.01$ )。2 组 6 min 步行距离、PVO<sub>2</sub>、VO<sub>2</sub>/HR 均较治疗前增加 ( $P < 0.01$ ); 治疗组 6 min 步行距离、PVO<sub>2</sub>、VO<sub>2</sub>/HR 均多于对照组 ( $P < 0.05$ )。2 组 SF-36 量表生理功能、躯体疼痛、生理职能、活力、社会功能、情感职能以及精神健康评分均较治疗前增加 ( $P < 0.01$ ); 治疗组各指标评分均高于对照组 ( $P < 0.01$ )。结论: 在常规治疗基础上加予太极拳和八段锦干预, 可明显提高 CHF 气虚血瘀证患者的运动耐量、生活质量, 进而改善患者的心功能。

**[关键词]** 慢性心力衰竭 (CHF); 气虚血瘀证; 太极拳; 八段锦; 运动耐量; 生活质量; 心功能

**[中图分类号]** R541.6; R212 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 03-0274-04

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2019.03.085

**[收稿日期]** 2018-11-03

**[作者简介]** 俞达 (1979-), 男, 医学硕士, 讲师, 研究方向: 运动康复。