

慢性乙型肝炎证候生物物质基础研究进展*

石玉琳, 刘亚敏, 陈 健, 汤琛琛, 苏式兵, 陈启龙**

(上海中医药大学中医复杂系统研究中心 上海 201203)

摘 要:慢性乙型肝炎是一类严重危害人民健康的肝脏疾病。中医药在临床辨证及对证治疗慢性乙型肝炎等方面具有独特作用,但复杂的病证关系依然制约了中医药治疗慢性乙型肝炎的发展。本文从慢性乙型肝炎的中医病证机制出发,分别从基因、蛋白、代谢及表观遗传学水平阐述了慢性乙型肝炎“病”的分子机制及“证”的生物物质基础,以期慢性乙型肝炎中医精确治疗的发展提供参考。

关键词:慢性乙型肝炎 中医证候 生物物质基础

doi:10.11842/wst.2016.09.015 中图分类号:R2-031 文献标识码:A

慢性乙型肝炎(Chronic Hepatitis B, CHB)是指乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)检测为阳性,病程超过半年或发病日期不明确而临床有慢性肝炎表现的一种常见性疾病。目前全球约30%的人口感染或曾感染过HBV^[1]。中国是HBV感染高发区,一般人群乙型肝炎表面抗原(HBsAg)携带率为7.18%,其中约有2 000万患者会发展成为慢性乙型肝炎^[2]。慢性乙型肝炎已成为严重影响我国居民健康的临床与公共安全问题。尽管现有医疗水平已大幅提高,但还不能从根本上解决慢性乙型肝炎的治疗问题。中医辨证治疗慢性乙型肝炎有着独特的作用,在保肝降酶、抗纤维化以及免疫调节等方面具有一定的优势。但不同中医证候的慢性乙型肝炎生物物质基础及其病、证关系机制还未完全阐明,仍有待于深入研究。

1 中西医对慢性乙型肝炎的认识

现代医学认为慢性乙型肝炎是肝脏的慢性炎症坏死性疾病,主要发病原因是HBV感染以及机体免疫功能低下或缺陷所引起。虽然HBV本身并没有

直接的细胞毒性作用,但人体感染HBV后会在体内持续复制,激活机体免疫细胞并引发宿主自身的免疫应答反应。树突细胞(Dendritic Cell, DC)是慢性乙型肝炎患者HBV感染的靶细胞,它是主要的抗原提呈细胞(Antigen Presenting Cell, APC),研究显示慢性乙型肝炎患者体内DC数量及其功能均明显下降,由此导致患者获得性免疫功能也随之下降^[3]。而在免疫系统清除病毒过程中,被感染的肝细胞也会受损,造成肝脏细胞慢性炎症的发生。由于HBV的持续复制是慢性乙型肝炎难以根治的重要因素,因此西医治疗以抗病毒为主,辅以抗炎保肝,最大限度抑制HBV复制来减轻肝脏的损伤,进而延缓肝脏失代偿、纤维化等其它并发症的发生,达到改善患者生活质量、延长生存期的目的^[4]。

中医对慢性乙型肝炎的病因、病机及其变化规律的认识有所不同。包剑锋等^[5]结合现代医学和中医基础理论,认为正气不足是慢性乙型肝炎发病的内因,湿热、疫毒之邪等则是外因,即所谓“正气存内,邪不可干”、“邪之所凑,其气必虚”。正邪交争、彼此消长而导致慢性乙型肝炎的发展和转归。邝卫红等^[6]认为脾虚是慢性乙型肝炎发病的基础,湿热毒邪侵袭是发病的根本,血液淤滞则是发病的关键。

收稿日期 2016-07-12

修回日期 2016-08-29

* 国家自然科学基金面上项目(81473443):基于动态生物网络的慢性乙型肝炎典型证候病证关系分子机制研究,负责人 陈启龙;上海市科学技术委员会自然科学基金面上项目(14ZR1438800):基于转录组学的慢性乙型肝炎“同病异证”分子机制研究,负责人 陈启龙。

** 通讯作者 陈启龙,副教授,硕士研究生导师,主要研究方向:中医系统生物学及病证机制。

杨广栋等^[7]认为湿热、肝郁、脾虚、气滞、血瘀、阴损、阳虚是慢性乙型肝炎发病的主要因素,其中湿热是构成慢性乙型肝炎的主要病因。湿热内侵会与人体正气相搏,阻碍并耗伤正气,导致肝郁、脾虚及气滞等,进而导致一系列的病变。因此,慢性乙型肝炎的一系列病变过程往往是多个因素同时发生,并依据机体内部邪正盛衰、体质差异等因素而各有差异。

2 慢性乙型肝炎病证关系的内涵

病是生物因素在分子层面上作用于机体并以病理学内容为核心的疾病分类体系,证则是从宏观上观察患者一定阶段内临床综合表现以病机为核心的疾病分类体系^[8]。因此,慢性乙型肝炎“病证”关系的内涵必然体现在微观层面上“病”的分子基础与宏观层面上“证”的动态演化相结合。而这些分子的变化及其分子间的相互关系也就成为阐述“病证”关系机制的前提。

2.1 慢性乙型肝炎中医病证的分子基础

基因表达调控是现代医学研究慢性乙型肝炎分子机制的重点之一。Waidmann等^[9]发现慢性乙型肝炎患者血清 *miR-122* 的表达水平与肝脏损伤严重程度有关。Song等^[10]发现慢性乙型肝炎患者体内 *MOV10*、*A3G* 和 *IFN- α* 的 mRNA 表达水平降低,认为 HBV 能影响慢性乙型肝炎患者先天免疫功能。而在慢性乙型肝炎患者免疫激活及免疫耐受阶段,外周血单核细胞中参与多个信号通路及蛋白质结合的 *miR-548* 和 *miR-4804* 表达均显著上调^[11],但单核细胞中 *A20* 基因表达水平在免疫清除阶段中则显著高于其免疫耐受阶段^[12]。此外,Hong等^[13]发现慢性乙型肝炎患者外周血单核细胞中 *miR-106a* 表达水平下调与患者体内白介素 8 (IL-8) 水平的升高有关,显示 IL-8 可能是 *miR-106a* 的一个重要靶点。Zhang等^[14]研究发现慢性乙型肝炎患者 *ROG*、*GATA3* 以及 *T-bet* 的 mRNA 表达水平明显上调,其中 *ROG* 在维持 Th1/Th2 比例平衡中扮演重要角色。

在慢性乙型肝炎的蛋白水平研究中发现,HBV 能抑制患者体内载脂蛋白 A1 的表达,且低表达的载脂蛋白 A1 又能进一步促进 HBV 复制^[15]。Sun等^[16]研究发现,慢性乙型肝炎患者体内乙肝病毒 X 蛋白 (HBx) 能激活 TGF- β 1 并使其表达上调,进而抑制 NK 细胞激活性受体 *NKG2D* 的表达,导致 NK 细胞的分泌功能受损,使得机体固有免疫调节功能下

降,而 HBx 过表达又证实与肝癌的发生关系密切^[17]。杨汉正等^[18]发现慢性乙型肝炎患者血清白介素 18 结合蛋白 (IL-18BP) 表达水平高于正常人,且随着慢性乙型肝炎的严重程度而逐步升高,而 IL-18BP 能拮抗 IL-18,并抑制 IFN- γ 的产生。张琳等^[19]发现血清免疫抑制酸性蛋白 (IAP) 与慢性乙型肝炎患者肝脏功能受损程度相关。IAP 是恶性肿瘤临床诊断预后评估的指标,对判断慢性乙型肝炎患者的预后有一定参考价值。此外,高尔基体蛋白 (GP73) 与慢性乙型肝炎的进展有关^[20],它可以作为诊断慢性乙型肝炎向肝癌转归的血清生物标志。角蛋白 18 (K18) 磷酸化程度会随着肝细胞损伤程度的增高而增高^[21],可将其作为判断慢性乙型肝炎患者肝脏损伤程度的重要指标。

肝脏在物质代谢中起着重要作用。涂燕云等^[22]研究发现,重症慢性乙型肝炎患者存在严重的脂代谢紊乱,但是血清瘦素与脂代谢无相关性。陆培新等^[23]研究 HBV 感染后摄入黄曲霉毒素 (AF) 的代谢差异,发现慢性乙型肝炎患者尿中 AFB1 和其血清中的 AFB1-ALB 的排出量均比健康配对人群有明显升高。毛卫林等^[24]研究发现慢性乙型肝炎患者体内血清铁代谢标志物有明显差异,肝损伤可能是引起血清铁代谢异常的主要原因。

表观遗传学研究发现,肝脏组织中 HBV DNA 和 cccDNA 都可以发生甲基化修饰,并影响病毒蛋白质的表达^[25],并且宿主基因甲基化修饰还可以调节 HBV 复制并影响肝脏的炎症程度^[26]。于爱平等^[27]发现慢性乙型肝炎患者体内 HBx 启动子区 CpG 岛甲基化水平升高时,血清及肝组织中 HBSAg 和 HBV DNA 的表达均受到抑制。这为慢性乙型肝炎患者实施精准治疗提供了理论依据。

2.2 慢性乙型肝炎中医病证的分型与演化

与西医研究理念不同,中医对慢性乙型肝炎的治疗注重的是辨证施治。因此,中医证候分型就显得尤为重要。李白雪等^[28]根据慢性乙型肝炎的发病机制和临床特征,将其分为实证(湿热中阻、肝郁脾虚、瘀血阻络)和虚证(脾肾阳虚、肝肾阴虚)。谭展鹏等^[29]指出病毒性肝炎常见实证包括湿热蕴结、气滞血瘀,常见虚证则包括肝郁脾虚、肝肾阴虚。Zhu等^[30]对 871 名慢性乙型肝炎患者证型进行分类,其中 380 例为单一证型者,301 例为夹杂证型,其余 190 例为隐证型。李梢等^[31]根据中医临床信息及实

实验室指标建立慢性乙型肝炎典型证候诊断模型,认为肝胆湿热证和肝郁脾虚证是慢性乙型肝炎的典型证型。此外,不同免疫状态的慢性乙型肝炎证候分布也有很大差异,其中免疫耐受类主要为肝郁脾虚,免疫清除类主要为湿热内蕴和肝郁气滞证,免疫不全类主要为肝肾阴虚、气阴不足和肝血虚证^[32]。

然而,由于临床上慢性乙型肝炎证型复杂,且变证、并证繁多。因此,随着患者病情进展,机体的免疫状态发生改变,中医证型也随之发生动态演化。Zeng等^[33]研究表明肝郁脾虚证、肝胆湿热证、湿热中阻证是慢性乙型肝炎的主要证型,多表现于慢性乙型肝炎的早期阶段,而肝肾阴虚证、脾肾阳虚证多出现在中晚期重症慢性乙型肝炎患者中,血瘀证则多向肝硬化方向发展。随着慢性乙型肝炎病情进展,单纯虚证或单纯实证逐渐减少,虚实夹杂证逐渐增多^[34],证候也在随时间、空间的推移发生动态演化。黄晨昕等^[35]发现慢性乙型肝炎早期多因湿热内蕴导致肝失疏泄、脾失健运,中期会累及脾肾而出现肝血亏虚、肾阴不足之证,后期则因气血不足、血运无力出现瘀血阻络,形成症瘕。Chen等^[36]利用miRNA技术,发现肝胆湿热证(实证)、肝郁脾虚证(虚实夹杂证)、肝肾阴虚证(虚证)在慢性乙型肝炎由实转虚的演化过程中存在着明显差别,其中肝郁脾虚证(虚实夹杂证)和肝肾阴虚证(虚证)更容易向肝癌转归。

3 慢性乙型肝炎证候的生物物质基础

慢性乙型肝炎中医病证在分子水平上体现的可能是由相关基因群、蛋白群体及特异代谢组分等构成的物质基础^[37],这些分子的动态变化及其相互关系是研究病证分子机制的重要切入点。一般而言,基因组学、蛋白组学反映的是可能要发生的事件,而代谢组学则反映确实已经发生了的时间。因此,通过对证候事物物质基础的研究,可能区分同种不同个体之间的病证表型差异,揭示同病异证、异病同证的分子机制。

3.1 基于基因组的证候生物物质基础

管艳等^[38,39]分析了慢性乙型肝炎患者不同证型的基因表达谱,发现湿热蕴结证主要参与细胞因子、免疫应答和炎症反应;肝郁脾虚证主要参与细胞动力学过程、多器官过程的调节和cAMP依赖性蛋白激酶PKA的活化;肝肾阴虚证主要参与过氧化物酶的活性和干细胞的维持。杨婵娟等^[40]也发现慢性

乙型肝炎的肝郁脾虚证、脾胃湿热证主要涉及跨膜运输、钙离子依赖的胞吐作用等过程。Zhang等^[41]发现慢性乙型肝炎肝胆湿热证和肝肾阴虚证之间有22个差异表达miRNA,其中miR-583和miR-663在肝胆湿热证中的表达明显高于肝肾阴虚证,显示这两个miRNA可能是慢性乙型肝炎肝胆湿热证、肝肾阴虚证分型的潜在分子标志物。Chen等^[36]检测了慢性乙型肝炎3种典型证型的血清miRNA表达谱,并构建了慢性乙型肝炎证候演变过程的动态分子网络,结果表明慢性乙型肝炎的夹杂证、虚证主要参与细胞周期(G1/S点, G2/M点)、p53信号通路及肿瘤发生相关等通路,且夹杂证和虚证比实证预后更差。在对慢性乙型肝炎“同病异证”分子机制研究中发现,细胞膜G蛋白受体信号通路相关基因在慢性乙型肝炎的肝胆湿热证和肝郁脾虚证中均表达下调^[42],基因调控网络显示,共表达基因与肝胆湿热证呈低相关,而与肝郁脾虚证呈高相关,显示这些基因可作为证候判别的重要生物物质基础^[43]。

3.2 基于蛋白组的证候生物物质基础

王磊琼等^[44]运用蛋白质组学方法,发现慢性乙型肝炎的虚证(脾肾阳虚、肝肾阴虚)与正常人存在明显的规律性差异,其APO-A2与HP的表达量均下降。刘友平等^[45]在肝肾阴虚证慢性乙型肝炎患者中鉴定出4个有明显规律性变化的差异蛋白,提示这些蛋白的组合变化很可能是肝肾阴虚证的物质基础。Song等^[46]利用SELDI蛋白质芯片分析慢性乙型肝炎患者湿热中阻证和肝肾阴虚证,发现了能够辨别慢性乙型肝炎实证和虚证的潜在蛋白标记物,为中医证型分类提供了客观证据。Liu等^[47]通过血浆蛋白质组分析慢性乙型肝炎中医证型,发现IGJ蛋白表达水平与慢性乙型肝炎中医证型有关,显示IGJ可作为慢性乙型肝炎中医证型分类的潜在标志物。此外,周威龙等^[48]研究慢性乙型肝炎的肝郁脾虚证与脾胃湿热证时发现,两者的差异表达蛋白主要涉及脂肪酸代谢、丙-谷-天冬氨酸代谢、氧化磷酸化代谢以及视黄醇代谢、精脯氨酸代谢等。

3.3 基于代谢组的证候生物物质基础

黄蕾等^[49]对慢性乙型肝炎湿热证、亚急性肝衰竭湿热证的代谢组学数据分析发现,二者共有15个相同的标志物,包括氨基酸、肉毒碱、溶血卵磷脂以及胆汁酸等4类,其中特征性表征肝衰竭和慢性乙型肝炎湿热证的标志物分别有4个和3个,显示中

医证型相同的不同肝病可能存在相同的代谢特征。赵瑜^[50]等利用气相色谱技术对不同舌象慢性乙型肝炎患者的尿液样本代谢指纹谱进行检测,结果显示不同舌象的慢性乙型肝炎患者较之健康者差异代谢物谱主要涉及能量、氨基酸、核苷酸以及肠道菌群四大代谢,且不同舌象慢性乙型肝炎患者均有其明确的特征性尿代谢物谱,其中舌红苔黄与舌淡苔白患者的代谢产物有显著差异。Sun S等^[51]研究分析了慢性乙型肝炎患者的虚证和实证的尿代谢产物,发现虚证和实证患者与隐证型患者相比分别有17种和22种不同的尿代谢产物,其中木吡喃糖苷、核糖酸、尿酸、d-核糖以及环己酮这五种尿产物可作为诊断慢性乙型肝炎虚、实证的生物标志物。

4 展望

病证关系是一个动态时空的、多维界面的、非线性的复杂系统。疾病可能是由基因、蛋白及代谢物等组成的表达调控网络被外界“干扰”而失衡所致,证候则可能是疾病过程中这些基因、蛋白及代谢等组成的生物物质被“干扰”失衡后所发生的一种阶

段性状态变化^[52]。因此,病是决定证的内在的、稳定的因素,证是病的外在的综合的表现,二者在时间与空间上形成一种复杂的交叉网络关系,从不同的切入点来研究疾病的发生发展规律。然而,尽管中医病证的生物物质基础和分子机制已从基因组、蛋白组、代谢组及表观遗传组等方面获得了一定的研究进展,但依然面临缺少基因、细胞、组织和器官等从低层次到高层次关联研究的窘境,这也可能是今后慢性乙型肝炎病证关系研究的重要方向之一。

随着对慢性乙型肝炎研究的深入,人们对其认识和治疗方面都有了很大进展,但慢性乙型肝炎病与证关系十分复杂,其相应的病证分子机制也不尽相同,仍需要我们借用现代科学技术从多层面对其进行探究。而随着医学和生命科学进入大数据时代,精准医疗已成为目前预防和治疗疾病的一种新方法。由于精准医疗是以组学技术为基础,通过大样本的分析、鉴定、验证来精确寻找致病原因及治疗靶点^[53],因此,以病证结合为基础的慢性乙型肝炎证候生物物质基础研究必然对提高慢性乙型肝炎诊治效率及预防等方面产生重要的作用。

参考文献

- 1 Trepo C, Chan H L, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*, 2014, 384(9959): 2053–2063.
- 2 庄辉,李杰.《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》解读:乙型肝炎流行病学及预防.中国病毒病杂志,2011,1(5):325–328.
- 3 van der Molen R G, Sprengers D, Binda R S, et al. Functional impairment of myeloid and plasmacytoid dendritic cells of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2004, 40 (3): 738–46.
- 4 贾继东,李兰娟.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版).临床肝胆病杂志,2011,27(1):113–128.
- 5 包剑锋,黄劲松.慢性乙型肝炎中医辨治思考.中华中医药学刊,2007,25(5):996–998.
- 6 邝卫红.许鑫梅教授治疗慢性乙型肝炎经验介绍.新中医,2006,9:13–14.
- 7 杨广栋,吕文良,陈兰羽,等.中医对慢性乙型肝炎的认识与治疗.中华中医药学刊,2012,3:602–604.
- 8 常存库.病证关系及病证的重合与分离.中医药信息,2009,1:1–4.
- 9 Waidmann O, Bihrer V, Pleli T, et al. Serum microRNA-122 levels in different groups of patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*, 2012, 19(2): e58–65.
- 10 Song Z W, Ma Y X, Fu B Q, et al. Altered mRNA levels of MOV10, A3G, and IFN- α in patients with chronic hepatitis B. *J Microbiol*, 2014, 52(6): 510–514.
- 11 Xing T J, Xu H T, Yu W Q, et al. MiRNA-548ah, a potential molecule associated with transition from immune tolerance to immune activation of chronic hepatitis B. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(8): 14411–14426.
- 12 Sun Y Y, Fan Y C, Wang N, et al. Increased A20 mRNA level in peripheral blood mononuclear cells is associated with immune phases of patients with chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (52): e2428.
- 13 Hong Z, Hong H, Liu J, et al. MiR-106a is downregulated in peripheral blood mononuclear cells of chronic hepatitis B and associated with enhanced levels of interleukin-8. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 629862.
- 14 张卡,舒欣,骆海飞,等.慢性乙型肝炎患者PBMCs中ROG、GATA3和T-bet mRNA水平及其意义.南方医科大学学报,2016,36(2): 186–189.
- 15 Wang Y, Hao J, Liu X, et al. The mechanism of apolipoprotein A1 down-regulated by Hepatitis B virus. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 64.
- 16 Sun C, Fu B, Gao Y, et al. TGF- β 1 down-regulation of NKG2D/DAP10 and 2B4/SAP expression on human NK cells contributes to HBV persistence. *PLoS Pathog*, 2012, 8(3): e1002594.
- 17 蔡平平,黄建伟,苏成豪,等.乙型肝炎病毒X蛋白与肝癌的关系.药学报,2016,2:165–173.
- 18 杨汉正,吴建成,成玉生,等.IL-18结合蛋白在慢性肝炎及肝癌

- 中的表达意义. 第四军医大学学报, 2008, 21: 2005–2007.
- 19 张琳. 血清免疫抑制酸性蛋白在慢性乙型肝炎患者中的表达及与预后的关系. 实用临床医药杂志, 2015, 1: 151–153.
 - 20 Dai M, Chen X, Liu X, *et al.* Diagnostic value of the combination of golgi protein 73 and alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140067.
 - 21 Shi Y, Sun S, Liu Y, *et al.* Keratin 18 phosphorylation as a progression marker of chronic hepatitis B. *Viral J*, 2010, 7(1): 1–8.
 - 22 涂燕云, 刘旭东, 丘海先, 等. 慢性乙型肝炎患者血清瘦素与脂代谢的相关性研究——附 150 例检测分析. 新医学, 2007, 1: 17–19.
 - 23 陆培新, 张启南, 韦耀鹏, 等. 慢乙肝患者血、尿中黄曲霉毒素配对检测. 天津医药, 1996, 11: 685–687.
 - 24 毛卫林, 孙巧玲. 慢乙肝患者血清铁代谢标志物的分析研究. 2015 浙江省检验医学学术年会论文汇编, 2015.
 - 25 Vivekanandan P, Thomas D, Torbenson M. Methylation regulates hepatitis B viral protein expression. *J Infect Dis*, 2009, 199(9): 1286–1291.
 - 26 凌青霞, 陈明泉, 施光峰. DNA 甲基化修饰在乙肝病毒持续感染相关肝病中的研究现状. 肝脏, 2014, 5: 362–364.
 - 27 于爱平. 慢性乙型肝炎患者肝组织内 HBV X 基因启动子甲基化与临床关系的初步研究. 天津: 天津医科大学硕士论文, 2011.
 - 28 李白雪, 张传涛, 张莉敏, 等. 慢性乙型肝炎中医虚实辨证的分子生物学研究概述. 环球中医药, 2013, 11: 871–874.
 - 29 谭展鹏, 罗翌, 李际强, 等. 当代名老中医治疗病毒性肝炎的辨证治疗经验挖掘. 辽宁中医杂志, 2011, 7: 1276–1277.
 - 30 朱蕾蕾, 孟虹, 蒋健, 等. 慢性乙型肝炎中医证型分类的研究. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(1): 20–23.
 - 31 李梢, 张宁波, 李志红, 等. 慢性乙型肝炎患者肝胆湿热证和肝郁脾虚证的决策树诊断模型初探. 中国中西医结合杂志, 2009, 11: 993–996.
 - 32 杨丽莎, 梁志清, 范剑薇, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染不同免疫状态主要证候的研究. 中华中医药杂志, 2014, 1: 102–104.
 - 33 Zeng X X, Bian Z X, Wu T X, *et al.* Traditional Chinese medicine syndrome distribution in chronic hepatitis B populations: a systematic review. *Am J Chin Med*, 2011, 39(6): 1061–1074.
 - 34 刘绍能, 陶夏平, 王融冰, 等. 慢性乙型肝炎中医病因病机演变规律研究. 中国中医药信息杂志, 2007, 12: 14–16.
 - 35 黄晨昕, 夏于芳, 钱祥夕. 谢兆丰老中医治疗慢性乙型肝炎四法. 光明中医, 2010, 12: 2162–2163.
 - 36 Chen Q L, Lu Y Y, Zhang G B, *et al.* Progression from excessive to deficient syndromes in chronic hepatitis B: A dynamical network analysis of miRNA array data. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 945245.
 - 37 杜武勋, 朱明丹, 姜民, 等. 中医证候及证候物质基础研究的思考. 辽宁中医杂志, 2010, 8: 1497–1499.
 - 38 管艳, 张辉, 张玮, 等. 慢性病毒性乙型肝炎肝肾阴虚证和湿热内蕴证患者外周血的差异基因表达谱分析. 中西医结合学报, 2012, 10(7): 751–755.
 - 39 管艳, 苏式兵. 慢性乙型肝炎证候差异基因表达谱分析. 新中医, 2014, 46(9): 56–58.
 - 40 杨婵娟, 刘宏伟, 王丽春, 等. 慢性乙型肝炎肝郁脾虚证和脾胃湿热证患者的差异表达基因研究初探. 中国中西医结合杂志, 2012, 8: 1032–1037.
 - 41 Zhang H, Guan Y, Lu Y Y, *et al.* Circulating miR-583 and miR-663 refer to Zheng differentiation in chronic hepatitis B. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 751341.
 - 42 Guo Z, Yu S, Guan Y, *et al.* Molecular mechanisms of same TCM syndrome for different diseases and different TCM syndrome for same disease in chronic hepatitis B and liver cirrhosis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 120350.
 - 43 陆奕宇, 宋雅楠, 张贵彪, 等. 慢性乙型肝炎及其肝炎后肝硬化中医证候分类的系统生物学研究. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(6): 1281–1287.
 - 44 王磊琼, 段新科, 董宝刚. 慢性乙型肝炎中医虚证的蛋白质组学规律初探. 光明中医, 2012, 3: 458–459.
 - 45 刘友平, 王磊琼, 郭芳宏, 等. 慢性乙型肝炎肝肾阴虚证血浆蛋白质组学. 世界华人消化杂志, 2011, 7: 718–722.
 - 46 Song Y N, Zhang H, Guan Y, *et al.* Classification of traditional Chinese medicine syndromes in patients with chronic hepatitis B by SELDI-based proteinchip analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 626320.
 - 47 Liu Y, Liu P, Dai R, *et al.* Analysis of plasma proteome from cases of the different traditional Chinese medicine syndromes in patients with chronic hepatitis B. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 59: 173–178.
 - 48 周威龙. 慢性乙型肝炎肝郁脾虚和脾胃湿热证候差异的蛋白组学研究. 成都: 成都中医药大学硕士论文, 2015.
 - 49 黄蕾. 慢加急(亚急)性乙型肝炎肝衰竭湿热证与慢性乙型肝炎湿热证代谢组学比较研究. 武汉: 湖北中医药大学硕士论文, 2014.
 - 50 赵瑜, 苟小军, 戴建业, 等. 慢性乙型肝炎舌红苔黄和舌淡苔白不同舌象的尿代谢组研究. 世界中医药, 2015, 2: 182–185.
 - 51 Sun S, Dai J, Fang J, *et al.* Differences of excess and deficiency zheng in patients with chronic hepatitis B by urinary metabonomics. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 738245.
 - 52 苏式兵, 胡义扬, 赵立平, 等. 慢性乙型肝炎证候生物学基础的研究思路. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(2): 252–255.
 - 53 陈健, 陈启龙, 苏式兵. 中医药精准医疗的思考与探索. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(4): 557–562.

A Research Progress on the Biological Substances of Traditional Chinese Medicine (TCM) Syndrome in Chronic Hepatitis B

Shi Yulin, Liu Yamin, Chen Jian, Tang Chenchen, Su Shibing, Chen Qilong

(Research Center for TCM Complexity System, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)

Abstract: Chronic Hepatitis B (CHB), a kind of liver disease, is a significant health hazard to human beings. Traditional Chinese medicine (TCM) presented special therapeutic efficacy for the treatment of CHB based on syndrome differentiation and treatment. However, the complicated relationship between disease and TCM syndrome led to many causal challenges of the TCM treatments for CHB. In this study, underlying the recognition of CHB from “disease” and “syndrome” in TCM, the molecular mechanism of “disease” and the biological substances of “TCM syndrome” were reviewed from the aspects of genes, proteins, metabolism and epigenetics levels respectively with the provision of a theoretical reference for the development of TCM precision treatment for CHB.

Keywords: Chronic Hepatitis B, traditional Chinese medicine syndrome, biological substances

(责任编辑:朱黎婷, 责任译审:朱黎婷)