

## 论著·临床研究

## 肝胆湿热证与肝郁脾虚证慢性乙型肝炎患者血清细胞因子表达差异及特点研究

邹丹容<sup>1,2</sup>, 康燕能<sup>3△</sup>

(1. 福建中医药大学, 福建 福州, 350100; 2. 福建中医药大学附属厦门中医院, 福建 厦门, 361000; 3. 厦门弘爱医院, 福建 厦门, 361000)

**[摘要]** 目的 研究肝胆湿热证和肝郁脾虚证的慢性乙型肝炎(CHB)患者血清白细胞介素(IL-6)、IL-10、IL-17、转化生长因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)水平,探索不同证候之间的表达差异,同时探究CHB患者细胞因子在不同肝组织病理中的表达特点。方法 选取福建中医药大学附属厦门中医院2021年1月至2022年3月住院的CHB患者共138例为研究对象,检测所有患者的血清学指标和细胞因子水平,并同步进行经皮肝脏穿刺活检获取组织病理情况,对患者进行中医辨证分型,比较肝胆湿热证型和肝郁脾虚证型,不同炎症活动度、纤维化分期的CHB患者细胞因子表达差异。结果 IL-6及IL-17在肝胆湿热证患者中表达水平高于肝郁脾虚证,差异均有统计学意义( $P=0.002, 0.025$ ),而IL-10及TGF- $\beta$ 1则在肝郁脾虚证患者中表达水平高于肝胆湿热证,差异均有统计学意义( $P=0.001, 0.005$ )。根据患者肝组织病理学结果显示,138例CHB患者中肝脏炎症活动度G1~G4分别有31、84、20、3例,肝胆湿热证与肝郁脾虚证CHB患者在炎症分布上比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );而138例CHB患者中肝纤维化分期S1~S4分别有106、26、4、2例,CHB患者中肝胆湿热证和肝郁脾虚证在肝脏纤维化分期的分布比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 CHB患者中肝胆湿热证和肝郁脾虚证之间细胞因子表达水平、炎症活动程度具有差异性,有助于识别肝胆湿热证和肝郁脾虚证,或可为临床评判病情和中医辨证分型提供个性化方法与治疗策略。

**[关键词]** 慢性乙型肝炎; 血清细胞因子; 肝胆湿热证; 肝郁脾虚证; 病理; 表达差异

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.05.013 中图法分类号:R575.1;R256.4

文章编号:1009-5519(2024)05-0784-05

文献标识码:A

Difference and characteristics of serum cytokine expression in patients with chronic hepatitis B with hepatobiliary humid fever and hepatic depression and spleen deficiency syndrome

ZOU Danrong<sup>1,2</sup>, KANG Yanneng<sup>3△</sup>

(1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350100, China; 2. Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Fujian University of Chinese Medicine, Xiamen, Fujian 361000, China; 3. Xiamen Humanity Hospital, Xiamen, Fujian 361000, China)

**[Abstract]** **Objective** To study serum interleukin (IL)-6, IL-10, IL-17 and transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1 levels in patients with chronic hepatitis B (CHB) with hepatobiliary humid fever and hepatic depression and spleen deficiency, to explore the expression differences between different syndromes, and to explore the expression characteristics of cytokines in CHB patients in different liver tissues and pathologies. **Methods** A total of 138 CHB patients hospitalized in Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM) Affiliated to Fujian University of Chinese Medicine from January 2021 to March 2022 were selected, serological indexes and cytokine levels of all the patients were detected, and percutaneous liver biopsy was performed simultaneously to obtain histopathological conditions and TCM differentiation classification was performed on the patients, and cytokine expression differences in CHB patients with different inflammatory activity and fibrosis stages were compared with those with hepatobiliary humid fever and hepatic depression and spleen deficiency syndrome. **Results** The expression levels of IL-6 and IL-17 in patients with hepatobiliary humid fever syndrome were higher than those in patients with hepatic depression and spleen deficiency syndrome ( $P=0.002, 0.025$ ), while the expression levels of IL-10 and TGF- $\beta$ 1 in patients with hepatic depression and spleen deficiency were higher than those in patients with hepatobiliary humid fever syndrome ( $P=0.001, 0.005$ ). According to the results of liver histopathology, there were 31 cases, 84 cases, 20 cases and three cases of liver inflammatory activity G1-G4 in the 138 CHB patients, and the difference in inflammatory

distribution between hepatobiliary humid fever and hepatic depression and spleen deficiency CHB patients was statistically significant ( $P < 0.05$ ). However, there were 106 cases, 26 cases, four cases and two cases of liver fibrosis stage S1–S4 in the 138 CHB patients, and there was no significant difference in the distribution of hepatobiliary humid fever and hepatic depression and spleen deficiency in liver fibrosis stage in the CHB patients ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** There are differences in cytokine expression level and inflammatory activity between hepatobiliary humid fever and hepatic depression and spleen deficiency syndrome in CHB patients, which is helpful to identify hepatobiliary humid fever and hepatic depression and spleen deficiency syndrome, or can provide a method and treatment strategy for clinical evaluation of the disease and TCM differentiation classification.

**[Key words]** Chronic hepatitis B; Serum cytokine; Hepatobiliary humid fever; Hepatic depression and spleen deficiency; Pathology; Expression difference

慢性乙型肝炎(CHB)是由于乙型肝炎病毒(HBV)在人体内长时间存在引起肝细胞损伤,进一步导致慢性肝脏炎症及纤维化。CHB的发病机制是因为机体启动免疫进行清除 HBV 所引发细胞免疫的病理改变<sup>[1]</sup>。据统计,在我国 HBV 感染人数高达 9 300 万,其中 CHB 患者超 2 000 万,因 CHB 死亡人数约为 30 万/年,HBV 感染及死亡总数占全球总数的 1/3<sup>[2]</sup>。HBV 感染给患者带来严重的身心问题及经济压力,是严峻威胁全球人类健康的公共卫生问题<sup>[3]</sup>。长久以来,中医药作为我国传统中医药文化的重要组成部分,在调节人体免疫方面、抗肝纤维化等治疗上疗效确切,效果显著,无可替代。辨证论治是现代中医学的核心理念,辨证是论治的前提,辨证是否准确直接影响中医药的疗效,辨证论治是治疗疾病的根本策略。“证候”生物学基础和生物学标志物的发现和阐明,是中医临床应用及其理论研究突破的关键所在,有利于中医药精准化防治 CHB<sup>[4]</sup>。目前,CHB 的中医证型包括肝肾阴虚证、肝胆湿热证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证、瘀血阻络证等 5 个证型<sup>[5]</sup>。其中肝郁脾虚证与肝胆湿热证是临床常见的证候类型<sup>[6]</sup>,二者的临床表现存在明显差异。

HBV 属于一种嗜肝 DNA 病毒科,是非致细胞病变、嗜肝、部分双链的小 DNA 病毒,其通过 RNA 复制并整合宿主在基因组中。HBV 在潜伏期进入肝细胞进行复制,产生自己的抗原,并通过识别宿主的 toll 样受体和病原体相关分子模式中等外来结构启动免疫反应。由免疫系统介导的清除机制试图清理机体内的 HBV 感染细胞并终止感染,长时间的炎症坏死活动将导致肝细胞损伤。在此过程中,机体的免疫成熟度和免疫反应程度一起决定了肝炎的严重程度。有研究证实了辅助性 T 细胞(Th)1/Th2 细胞免疫失衡在 CHB 患者肝纤维化病程中起到至关重要的作用,而谷丙转氨酶(ALT)等肝功能指标是反映肝脏炎症情况、肝脏代谢功能及储备能力的关键指标,且研究表明 ALT 指标与肝脏纤维化的相关血清学指标具有一定关联性,可在一定程度上评估肝脏炎症程度及纤维化进展<sup>[7]</sup>。

本研究通过对 138 例肝胆湿热证和肝郁脾虚证

CHB 患者血清中白细胞介素(IL)-6、IL-10、IL-17、转化生长因子  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) 表达进行研究,从免疫学角度来揭示两证型的部分实质;同时对入组的所有患者进行肝穿刺活检,评估 CHB 患者不同证型肝组织病变程度差异,进一步揭示两证型之间肝脏损伤及免疫反应情况的差异,以期更好地指导中医临床辨证。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 研究对象** 选择福建中医药大学附属厦门中医院 2021 年 1 月至 2022 年 3 月住院的 CHB 患者共 138 例。其中男 106 例(76.8%),女 32 例(32.2%);年龄 18~63 岁,平均(37.67 $\pm$ 9.133)岁;肝郁脾虚证 83 例(55.3%),肝胆湿热证 55 例(36.7%)。本研究通过福建中医药大学附属厦门中医院临床伦理委员会批准(批准号:2019-K014-01)。

**1.1.2 纳入标准** (1)西医诊断标准:参照《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》<sup>[2]</sup>中 CHB 的诊断标准。肝组织病理诊断按 Scheuer 评分系统将炎症活动度(G)分为 0~4 级,纤维化程度(S)分为 0~4 期。(2)中医辨证分型标准:按照《慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018 年版)》<sup>[3]</sup>,由 2 名副主任医师进行独立辨证,如果 2 人辨证结果一致即确立证型。若二者辨证结果不一致,则请示事先设定的 1 位主任医师后再次进行辨证。(3)愿意参加本课题且签署知情同意书。

**1.1.3 排除标准** (1)合并其他病毒感染;(2)合并其他病因(包括脂肪性、酒精性或药物性等)导致的慢性肝病;(3)合并严重的心血管、肺、肾、内分泌和造血系统疾病;(4)合并精神疾病;(5)妊娠期或哺乳期;(6)近期进行过抗病毒及免疫调节剂治疗;(7)恶性肿瘤。

### 1.2 方法

**1.2.1 实验室检测指标及方法** (1)血清 ALT 水平检测:采用贝克曼库尔特公司的 Unicel DXC 800 全自动生化分析系统测定,试剂购买于贝克曼库尔特实验系统有限公司。(2)血清 HBV 标志物检测:表面抗原(HBsAg)、表面抗体(抗 HBs)、e 抗原(HBeAg)、e 抗体(抗 HBe)、核心抗体(抗 HBc),采用 Roche 公司电化学发光试剂盒检测。(3)血清 HBV-DNA 定量检

测:采用荧光定量聚合酶链反应(PCR)法,以 Roche 公司的 Lightcycler 荧光定量 PCR 系统测定。(4)血清 IL-6、IL-10、IL-17、TGF-β1 水平检测;所有入组患者均在清晨空腹采血,采用由美国 BECKMAN 公司全自动特定蛋白分析仪,BECKMAN 公司提供试剂盒进行放射免疫分析法测定。

**1.2.2 肝组织病理检查** 所有患者均在彩色多普勒超声引导下采用 16 G 肝穿活检针行经皮肝穿刺活检术,取肝组织约 2 cm 长,置于 10% 甲醛中固定,送福建中医药大学附属厦门中医院病理科行常规苏木素-伊红(HE)、网状纤维染色及免疫组织化学检验,对肝组织炎症活动度分级(G0~G4)和纤维化分期(S0~S4)。

**1.3 统计学处理** 数据采用统计软件 SPSS25.0 进行分析,计量资料不符合正态分布用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,采用 Wilcoxon Mann-Whitney  $U$  秩和检验或 Kruskal-Wallis  $H$  检验,若有统计学意义,则进一步选择 SNK- $q$  检验进行两两比较。对于无序多分类变量的  $R \times C$  表资料,采用 Pearson  $\chi^2$  检验;对于单向有序多分类变量的  $R \times C$  表资料,采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 不同证型 CHB 患者性别、年龄分布情况比较** 肝胆湿热证与肝郁脾虚证 CHB 患者性别、年龄分布情况比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 不同证型 CHB 患者性别、年龄分布情况比较[n(%)]

项目	肝胆湿热证 (n=55)	肝郁脾虚证 (n=83)	$\chi^2/H$	$P$
性别			1.287	0.257
男	45(32.6)	61(44.2)		
女	10(7.2)	22(15.9)		
年龄(岁)			0.742	0.389
≤30	14(10.1)	16(11.6)		
>30	41(39.9)	67(60.1)		

**2.2 不同证型 CHB 患者血清 ALT、IL-6、IL-10、IL-17、TGF-β1 表达水平比较** 肝郁脾虚证 CHB 患者血清 IL-6、IL-17 表达水平低于肝胆湿热证,IL-10、TGF-β1 表达水平高于肝胆湿热证,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。2 种证型 CHB 患者血清 ALT 表达水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同证型 CHB 患者血清 ALT、IL-6、IL-10、IL-17、TGF-β1 表达水平比较

证型	n	ALT [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), IU/L]	IL-6 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), ng/L]	IL-10 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)	IL-17 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), ng/L]	TGF-β1 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), ng/L]
肝郁脾虚证	55	91.00(177, 36)	1.93(2.85, 1.49)	63.98 ± 14.11	3.05(4.09, 2.33)	494.73(565.15, 330.83)
肝胆湿热证	83	105.00(156, 31)	2.47(3.14, 1.99)	54.91 ± 16.93	3.74(4.65, 2.59)	364.36(485.28, 267.25)
Z/t	—	-1.305	-3.040	3.413	-2.248	-2.783
P	—	0.192	0.002	0.001	0.025	0.005

注:—表示无此项。

**2.3 不同证型 CHB 患者肝组织病理分布特征比较** 肝胆湿热证与肝郁脾虚证 CHB 患者肝组织炎症活动度分级分布情况比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3;而 2 种证型 CHB 患者肝组织纤维化分期分布情况比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。2 种证型 CHB 患者均无 G0 级及 S0 级。

表 3 不同证型 CHB 患者肝组织炎症分级分布情况比较[n(%)]

证型	n	G1	G2	G3	G4
肝胆湿热证	55	13(9.4)	28(20.3)	11(8.1)	3(2.2)
肝郁脾虚证	83	18(13.0)	56(40.6)	9(6.4)	0
$\chi^2$			7.987		
P			0.046		

表 4 不同证型 CHB 患者肝组织纤维化分期分布情况比较[n(%)]

证型	n	S1	S2	S3	S4
肝胆湿热证	55	41(29.7)	11(8.1)	3(2.2)	0
肝郁脾虚证	83	65(47.1)	15(10.9)	1(0.7)	2(1.3)
$\chi^2$			3.513		
P			0.319		

## 3 讨 论

CHB 是 HBV 感染所引起的免疫介导性疾病,其发病机制十分复杂,CHB 的发展和转归主要取决于机体的免疫反应机制,HBV 不直接杀伤肝细胞,而是通过引起的免疫应答使肝细胞损伤及促进炎症进展。长期存在的炎症反复刺激是导致 CHB 患者进展为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌的主要因素。Th 在整个 HBV 感染的免疫反应过程中处于主要位置<sup>[8]</sup>,血清中细胞因子水平可以体现 Th 的功能水平,根据细胞因子在炎症应激反应中的不同作用将其分为促炎细胞因子和抗炎细胞因子。促炎细胞因子也称致炎因子,包括 IL(IL-1、IL-6、IL-8、IL-17 等)、集落刺激因子、肿瘤坏死因子(TNF)-α、干扰素-γ 等,与炎症的发生、发展密切相关;抗炎细胞因子也称抗炎因子,包括 IL-1、IL-2、IL-4、IL-10、IL-13、脂连素、转化生长因子-β(TGF-β)等<sup>[9]</sup>。人体感染 HBV 后体内的免疫系统受到刺激,免疫细胞激活分泌细胞因子,诱导产生 IL-6 等炎性细胞因子,炎性细胞因子介导肝细胞损伤,进一步发展为肝纤维化、肝硬化,因此细胞免疫机制失衡在 CHB 的发病环节及病程进展中处于重要地位<sup>[10]</sup>。

IL-6 是一种多能炎性因子,参与各种生物学过程的促炎和抗炎反应,通过与 IL-6 受体和 gp130 分子结合,激活信号系统,启动细胞内信号传递,参与免疫应答过程、调节 Th17 细胞分化、平衡 Th17 细胞和调节性 T 细胞(Treg),在自身免疫性疾病、炎症反应及肿瘤发生、发展中起着重要作用。IL-10 是一种重要的抗炎因子,可抑制免疫细胞的活化及炎症因子的表达,具有潜在的抗炎和抗纤维化作用。IL-17 是重要的促炎因子,可促进炎症因子 IL-1、IL-6 及 TNF 的合成,聚集和活化中性粒细胞,促进 T 细胞反应及炎症介质释放,在炎症发生过程中起重要作用<sup>[11]</sup>。

TGF- $\beta$ 1 是 TGF- $\beta$  超家族成员之一,由 CD4<sup>+</sup> 及 CD25<sup>+</sup> Treg 细胞分泌产生,是一种具有调节免疫功能的细胞因子,可抑制免疫反应,在维持机体的免疫耐受和避免自身免疫性疾病的发生等方面发挥重要作用。TGF- $\beta$  是肝脏纤维化的重要始动因子,在肝组织严重损伤时其血清浓度显著升高,并与 ALT 和谷草转氨酶(AST)水平紧密相关,因此,TGF- $\beta$  可作为肝脏炎症坏死的标志物<sup>[9]</sup>。近年来,Th17/Treg 平衡的打破与 CHB 发生、发展及转归的关系受到关注,认为 Th17/Treg 失衡可能是病毒长期存在与肝组织炎症损伤的关键因素,Th17/Treg 比例失衡与疾病的进展和愈后密切相关,可作为治疗靶位和疗效判断的指标<sup>[12]</sup>。

IL-6、Th17 细胞可促进 HBV 感染后的炎症反应,加重肝脏损伤,而 Treg 细胞通过抑制免疫应答,使得机体清除 HBV 的能力下降,打破这两者之间平衡状态是 CHB 发病的一个关键因素所在,探索 IL-6、Th17、IL-10、TGF- $\beta$  等细胞因子在中医证型表达水平的差异对 CHB 的中医辨证分型及防治措施具有重要的临床价值。近年研究证实,Th17、Treg 细胞在 CHB 的发病过程中扮演重要角色。有研究发现,Th17/Treg 相关细胞因子在 CHB 相关疾病的中医证型中表达存在差异<sup>[13-14]</sup>,这表明 Th17/Treg 相关细胞因子在中医辨别证候时具有临床指导意义,可作为中医辨证的理论依据,同时可反映出不同中医证型的炎症程度和免疫应答状况。

中医学理论认为,阴阳的状态是人体生理病理的物质基础,阴阳平衡、阴阳平秘、消长盛衰状态一旦被破坏,则会阴阳失衡,也是人体生病的根本原因。治病应重在调,即调节阴阳,使阴阳达到平衡。正邪动态平衡决定了人的体质及疾病的发生、发展,“邪之所凑,其气必虚”,疾病由此发生、发展。国内外研究普遍认为,人体的正气与现代免疫功能之间关系密切<sup>[11,15]</sup>。中医的正气作用可以理解为西医的免疫防御功能,正气的盛衰决定了疾病的预后转归。因此,在 CHB 患者不同证型之间由于正气虚损情况不同,常表现出不同程度的免疫反应及病变程度。

本研究通过对入组的 CHB 患者进行辨证分型,

分析、比较不同证型患者血清 ALT、IL-6、IL-10、IL-17 及 TGF- $\beta$ 1 水平,结果显示:肝胆湿热证 CHB 患者血清 IL-6、IL-17 水平均高于肝郁脾虚证,而 IL-10、TGF- $\beta$ 1 表达水平则相对低于肝郁脾虚证,与多项研究结果一致<sup>[11,16-17]</sup>。而张振宇等<sup>[18]</sup>的研究结果表明,肝胆湿热证 CHB 患者 IL-6 水平低于肝郁脾虚证,与以上多数研究结果相反。本研究结果提示证候由正转虚时,患者的免疫应答趋向抑制状态,促进免疫应答反应的细胞因子水平呈现逐渐下降趋势,抗炎的细胞因子水平则呈上升趋势。肝胆湿热证属实,是机体免疫反应处于较活跃状态,属于中医“邪正相争”亢奋阶段,治疗应以清利肝胆湿热为主;另外肝郁脾虚证患者的 IL-10、TGF- $\beta$ 1 水平高,间接说明肝郁脾虚证机体的炎症反应相对不显著,处于免疫抑制状态,属于中医“邪实而正不甚强”类,治疗应以调肝健脾为主。

肝组织病理是一种能对肝组织做出较客观、精确的诊断,并能推断其肝脏病变程度,是目前检查手段中公认的“金标准”。而随着中医证型的虚实、在气在血的不同,肝组织炎症及纤维化程度可能出现改变。《素问·通评虚实论》说:“邪气盛则实,精气夺则虚”,即邪气虽充盛,而正气的抗病能力也充盛,能够奋起抗御邪气,故邪正相争,斗争激烈,反应剧烈,因此会表现出一系列比较明显的病理反应。多项研究表明,肝胆湿热证患者的肝脏炎症程度较重,而纤维化程度较轻;肝郁脾虚证患者的结果相反,随着病情进展,肝脏病理损害以肝纤维化为主,中医证型以肝郁脾虚型为特点<sup>[19-20]</sup>。本研究结果显示:炎症分级在 G1~G2 的以肝郁脾虚证为主,随着炎症反应加重,肝胆湿热逐渐占据主要证型,提示在肝胆湿热证中正邪斗争反应激烈,其肝组织炎症活动度也较剧烈,与相关研究结果一致<sup>[19-20]</sup>。表明中医证型与肝组织病理之间具有相关性,在肝组织病理难以获得的情况下,中医辨证分型可在一定程度上辅助临床疾病的判断、治疗、转归。同时,辨证出现困境时,亦可以参考肝组织病理作为中医治疗的辅助。

综上所述,本研究分析了 CHB 患者血清 IL-6、IL-10、IL-17 及 TGF- $\beta$ 1 表达水平及肝组织病理与中医证型的关系,提示炎症细胞因子表达水平可辅助评估病情进展,同时可作为中医客观辨证的部分生物学基础及依据。但本研究仅初步利用横断面研究方法,无法对因果关系进行论证,后期有待继续完善研究,提高临床说服力。

## 参考文献

- [1] 常凤霞,郝娟,朋毛措,等.慢性乙型肝炎患者 HBV DNA 与 Th1/Th2 相关性分析[J].海南医学院学报,2016,22(15):1649-1652.
- [2] 王贵强,王福生,庄辉,等.慢性乙型肝炎防治指

- 南(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12):2648-2669.
- [3] 姜洁, 钱姣, 朱立国, 等. 江苏省 2010 年和 2020 年乙型肝炎血清流行病学特征分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2023, 27(2):238-243.
- [4] 闫秀丽, 商嘉玮, 苏式兵, 等. 慢性乙型病毒性肝炎肝胆湿热证和肝郁脾虚证患者尿液中 mi-croRNAs 的表达研究[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(7):39-46.
- [5] 慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(12):2520-2525.
- [6] 覃秀容, 陈月桥, 石清兰, 等. 慢性乙型病毒性肝炎的中医药治疗研究进展[J]. 中医药学报, 2020, 48(7):66-71.
- [7] 葛婷婷, 刘希双, 刘福国, 等. 慢性乙肝病毒感染患者肝纤维化、肝功能及 Th1/Th2 细胞因子水平变化及恩替卡韦干预研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(10):1972-1977.
- [8] 毛雪, 陈志勇, 顾宇峰, 等. 慢性乙型肝炎患者 CD4<sup>+</sup> Th 细胞中 LSD1 表达及其作用[J]. 中国临床医学, 2021, 28(5):828-832.
- [9] 孙明珠, 党双锁. 细胞因子与慢性肝脏疾病的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(21):2121-2126.
- [10] 沈轶骊, 喻霞云, 丰斌, 等. 血清 Th1/Th2 型细胞因子在乙肝感染不同时期的表达及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(3):325-328.
- [11] 阮连国. 慢性乙型肝炎中医证型与细胞免疫和肝脾调补方对细胞免疫影响研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [12] 霍瑞静, 张翠丽, 李静, 等. NF- $\kappa$ B 信号通路对慢性乙型肝炎患者 Th17/Treg 相关细胞因子水平变化的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(17):2570-2573.
- [13] 程贤文, 王振东, 崔翔, 等. 中医证型与肝纤维化及细胞因子关系分析[J]. 陕西中医药大学学报, 2018, 41(6):46-49.
- [14] 谭年花, 陈斌, 彭杰, 等. 乙肝相关性慢加急性肝衰竭“阳黄-阴阳黄-阴黄”不同证候分型患者 Treg/Th17 的表达[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2):33-38.
- [15] 杨丽惠, 胡凯文, 王婧筱. 基于肝癌免疫微环境探讨活血化痰解毒法在肝癌中的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14):172-178.
- [16] 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.
- [17] 余亚平, 朱肖鸿. 轻度慢性乙型病毒性肝炎不同证型 IL-2、IL-6、IL-10 水平的比较[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(10):705-706.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 彭杰, 宋征福, 陈斌, 等. 轻型慢性乙型肝炎湿热蕴结证与肝郁脾虚证肝组织纤维化分级及肝脏硬度值的比较[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(10):1124-1127.

(收稿日期:2023-05-30 修回日期:2023-10-31)

(上接第 783 页)

- [14] POMATTO J K, CALCATERA J, KELLY K M, et al. A study of family head shape: Environment alters cranial shape[J]. Clin Pediatr (Phila), 2006, 45(1):55-63.
- [15] GRAHAM J M, KREUTZMAN J, EARL D, et al. Deformational brachycephaly in supine-sleeping infants[J]. J Pediatr, 2005, 146(2):253-257.
- [16] NAIDOO S D, SKOLNICK G B, PATEL K B, et al. Long-term outcomes in treatment of deformational plagiocephaly and brachycephaly using helmet therapy and repositioning: A longitudinal cohort study[J]. Childs Nervous System, 2015, 31(9):1547-1552.
- [17] 程晓英, 罗飞翔, 陈朔晖. 婴儿体位性扁头综合征的研究进展[J]. 护理与康复, 2019, 18(3):35-38.
- [18] 郭沙沙. 扁头综合征相关研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(10):1084-1086.

(收稿日期:2023-07-24 修回日期:2023-11-17)