

· 思路与方法 ·

中医药干预核苷类似物耐药的思路与方法

史文丽 赵艳玲 刘士敬 孙永强 宫 嫒 张 毅 吴 欣 李忠斌

(中国人民解放军第三零二医院中西医结合十六科、中药研究所,北京市丰台区西四环中路 100 号,100039)

[摘要] 临床观察表明,将扶正培本、调控免疫、辨证施治、病证同治以及活血化瘀、改善循环等中医药思路和方法,适时恰当地应用于核苷类似物治疗慢性乙型肝炎患者的过程中,既可以显著提高抗病毒的作用,又可减少或延缓核苷类似物耐药变异的发生,从而拓展了抗病毒治疗的途径。为进一步提高慢性乙型肝炎的抗病毒治疗展现了良好前景。

[关键词] 慢性乙型肝炎;耐药;核苷类似物;中医药干预

核苷类似物是治疗慢性乙型肝炎患者的重要药物,但因对乙型肝炎病毒共价闭环状 DNA (HBVcccDNA) 无直接作用,且须长期使用,从而易导致乙型肝炎病毒产生耐药变异,这已成为目前治疗慢性乙型肝炎甚为棘手的难题。那么,如何根据中医药的特点及其在治疗中的不同作用,寻求干预核苷类似物耐药变异的最佳位点及措施,提高疗效,减少或延缓耐药变异的发生率,是当今中西医结合治疗慢性乙型肝炎研究中的一个重要课题。

1 联合抗病毒治疗,发挥中药的协同作用

针对核苷类似物使用中患者易出现耐药变异及乙型肝炎病毒 e 抗原 (HBeAg) 血清转换率不高等问题,联合具有抗病毒功效的中药或复方,可起到相互协同,有机结合,提高抗病毒疗效,降低耐药变异率发生的作用。近年来的研究和实践表明,许多中药(苦参、虎杖、叶下珠等)和复方(双虎清肝颗粒、朝阳丸、珠子肝泰颗粒、乙肝清热解毒胶囊等)都有良好的抗病毒作用。中药的此种作用不仅仅局限于清热解毒药物(如苦参、叶下珠、败酱草等),一些益气药(黄芪)、养血药(当归、何首乌等)、温阳药(巴戟天、菟丝子等)都有一定抗病毒作用或可协同提高抗病毒的效果。由此所组成的复方也显示出了抗病毒的显著疗效。如舒小清^[1]将拉米夫定和双虎清肝颗粒联用 1 年治疗慢性乙型肝炎 68 例,YMDD 变异率为 14.7%,停药 1 年后为 5.9%;而拉米夫定组 53 例分别为 31.5%和 11.1%,联合用药组 YMDD 变异率较对照组低,特别是在用药 1 年后差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而停药 6 个月、1 年后 YMDD 变异率逐渐减少。又如黄正昌等^[2]将 90 例慢性乙型肝炎患者随机分成叶下珠复方胶囊组、拉米夫定

组、叶下珠复方胶囊联合拉米夫定组,连续治疗 52 周,结果显示,拉米夫定与叶下珠复方胶囊联合用药组的 HBeAg 转阴率与单用该药组相仿 ($P > 0.05$),而高于拉米夫定组 ($P < 0.01$),HBVDNA 转阴率均高于单用叶下珠复方胶囊组和拉米夫定组 (P 均 < 0.01),肝功能复常率高于拉米夫定组 ($P < 0.05$),YMDD 变异率仅 3.3%,明显低于拉米夫定组的 23.3% ($P = 0.05$)。再如王岭等^[3]将拉米夫定联合扶正解毒颗粒治疗慢性乙型肝炎 58 例,与单用拉米夫定 55 例对照,连续治疗 1 年。结果显示,拉米夫定联合扶正解毒颗粒组的 HBVDNA 阴转率较对照组高 ($P < 0.05$);YMDD 变异率较对照组低,但 $P > 0.05$;HBeAg 阴转率较对照组高 ($P < 0.05$)。我们认为,将核苷类似物与具有抗病毒的中药联合应用,不仅可达到强效的抗病毒作用,又可以减少或延缓耐药变异的发生。临床中此法多用于抗病毒治疗的开始或有病毒突破或是迟发应答者。

2 扶正培本,调控免疫

慢性乙型肝炎持续病毒复制及其诱发的机体免疫应答是造成肝细胞损害的主要原因,机体免疫调节的过程可直接反映肝功能损害及病情的严重程度,而抗病毒的疗效又受多种因素影响,其中机体免疫状态是重要因素之一。故调控免疫,是治疗慢性乙型肝炎的重要手段之一,也是减少耐药变异的关键环节。

中医药在增强或调节免疫功能方面有独到之处,益气健脾、滋阴补肾、补养气血等治法,通过调理脏腑,补益气血起到改善和提高免疫功能的作用,许多中药或复方特别是一些补益药可双向调节机体的免疫状态,既能激活清除病毒的细胞,又对自身免疫功能具有抑制效应,一方面具有免疫增强和免疫恢复作用,另一方面又具有抗变态反应的作用。如党参、黄芪、白术、灵芝等有增强免疫作用,提高机体的应激能力。实验证

明,益气药有增强T 细胞比值作用;当归、何首乌、阿胶等能促进淋巴细胞转化;仙茅、菟丝子等可促进抗体生成;三七有提高细胞免疫,抑制体液免疫反应的作用。需要强调是免疫增强或免疫调节作用应与辨证相结合,根据阴、阳、气、血亏虚的不同,辨证用药,则可增强或调节免疫作用的效果。如陈培琼等^[4]将慢性乙型肝炎患者 60 例,随机分为拉米夫定联合灵芝胶囊治疗组与拉米夫定对照组各 30 例。连续治疗 1 年,结果显示,拉米夫定联合灵芝胶囊组在促进 HBVDNA 阴转、HBeAg 阴转及 HBeAg/HBeAb 血清转换,肝功能复常率方面明显优于拉米夫定组($P < 0.05$),YMDD 变异率为 3.3%,明显低于拉米夫定组的 20%($P < 0.05$)。又如周飞等^[5]用拉米夫定联合补肾冲剂治疗慢性乙型肝炎 88 例,在治疗 52 周时,拉米夫定联合补肾冲剂组无论是 HBVDNA 阳性率(6.45%),还是 YMDD 变异率(3.23%)都比拉米夫定组低。我们认为,发挥中医药扶正培本,调控免疫,以强化细胞免疫的应答,减低免疫损伤,是提高抗病毒疗效,减少耐药变异的可靠途径。其对于体质虚弱的慢性乙型肝炎或 HBVDNA 已经阴转但 HBeAg 未血清转换的患者更为适用。

3 辨证施治,病证同治

众所周知,辨证施治是中医学的精华,它反映了中医整体恒动观。开展中医辨证与西医辨病是中西医结合临床研究的基本思路方法。慢性乙型肝炎不仅仅是肝脏的病变,而是波及各个脏器影响全身的疾病。既要重视肝脏的局部组织形态变化,又要重视全身整体反应;既要重视肝脏的各个指标的微观改变,还不可忽视宏观的机体功能调整;既要掌握共性的规律,还要注意个性的差异;既要治本,还不可忽视治标。也就是说,在慢性乙型肝炎抗病毒治疗中,由于疗程漫长,变化多端,因此,既要注意症状、体征的综合分析归纳,还要结合肝功能代谢、乙肝病毒标志、肝纤维化指标、B 超影像,肝穿刺活检以及基因变化等微观特点,更准确地确立客观反映疾病的证型和证治规律,从而药随证施,对症下药,达到病与证同治,全面改善机体内环境之目的,这无疑会进一步提高疗效,减少或延缓耐药变异的发生。例如邢练军等^[6]通过大样本的临床回顾性调查形式对慢性乙型肝炎中医证型与病毒复制的关系进行总结,临床上各证型的分布为肝郁脾虚>肝胆湿热>瘀血阻络>肝肾阴虚>脾肾阳虚,其中肝郁脾虚和肝胆湿热型与病毒复制状态具有显著的关联性,建议在中医辨证治疗时应更多地采用清热、解毒、利湿和疏肝理气,益气健脾等方法。周飞等^[7]开展乙型肝炎病毒 BCP 联合点突变与中医证型的关系的研究,结果实证

组(湿热中阻型和瘀血阻络型)的变异株检出率明显高于虚证组(肝郁脾虚型,肝肾阴虚型和脾肾阳虚型),且易发生 BCP 联合点突变,其中湿热中阻型患者更为显著。池晓玲等^[8]通过中医辨证治疗慢性乙型肝炎 360 例,分为拉米夫定组,中医辨证联合拉米夫定组,治疗 18 个月,中医辨证联合拉米夫定组在肝功能复常率、HBeAg 阴转及 HBeAg/HBeAb 血清转换率均优于拉米夫定组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),YMDD 变异率较单用拉米夫定组低($P > 0.05$)。蔡红兵等^[9]以逍遥丸联合阿德福韦治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎 37 例,并与单用阿德福韦组对照,结果治疗 12 个月,治疗组无论是肝功复常率,还是 HBVDNA 阴转率均优于对照组($P < 0.05$)。我们认为,发挥辨证施治的特点,是中医药干预核苷类似物耐药变异中不可忽视的一个方面,它可以贯穿于慢性乙型肝炎抗病毒治疗的始终。

4 活血化瘀,改善循环

血瘀为肝脏病最为常见的病理因素之一,是肝内细胞炎症坏死持续存在的必然结果,是肝硬化、肝癌的发生基础,也是影响抗病毒药物在病灶局部浓度的主要原因。临床表现主要有两胁刺痛,肝脾肿大,面色晦暗,腹壁静脉曲张,显露,毛细血管扩张(赤缕),蜘蛛痣,舌质紫暗,怒张等特征。刘平^[10]认为,轻度慢性乙型肝炎、中重度慢性乙型肝炎及肝硬化患者的血瘀证分别为 68.1%、83.3% 和 92.9%。说明慢性乙型肝炎与血瘀证是同步发展的。因此,在慢性乙型肝炎抗病毒治疗中必须及早采取活血化瘀法治疗,改善肝脏微循环,扩张肝脏血管,增强肝内血液循环及肝血液量的作用,一则防止肝细胞变性坏死,二则加速抗病毒药物的吸收,促使病灶修复。如张韩英^[11]将 133 例慢性乙型肝炎分为拉米夫定联合复方丹参滴丸组和拉米夫定组,在治疗第 3 个月、第 6 个月及停药后第 3 个月时观察发现,在 HBeAg 阴转率方面拉米夫定联合复方丹参滴丸组明显高于拉米夫定组($P < 0.05$),在治疗第 6 个月及停药后第 3 个月,肝功能复常率、HBVDNA 转阴率联合治疗组均明显高于单用组($P < 0.05$)。又如沈伟生等^[12]采用肝纤方(大黄、鳖甲、何首乌、赤芍等组成)联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎 31 例,并与单用拉米夫定治疗 37 例对照观察 1 年。结果,肝纤方联合拉米夫定组总有效率为 90.3%,与对照组(70.3%)比较差异有统计学意义($P < 0.05$);无 YMDD 变异发生,而对照组出现 YMDD 变异 5 例,占 16.7%。我们认为,活血化瘀法多用于有瘀血证的慢性乙型肝炎患者。

总之,我们通过临床观察表明,将以上思路和方法适时恰当地应用于核苷类似物治疗慢性乙型肝炎过程

中,具有明显优势,既可显著提高抗病毒的作用,还可减少或延缓核苷类似物耐药变异的发生,从而拓展了抗病毒治疗的途径,为进一步提高慢性乙型肝炎的抗病毒治疗展现了良好前景。

参考文献

[1]舒小清.双虎清肝颗粒联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J].白求恩医学院学报,2006,4(2):100-101.
[2]黄正昌,朱辨弦,郑其进,等.叶下珠复方和拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床疗效比较[J].广州中医药大学学报,2004,21(3):161-163.
[3]王岭,张均倡,李春涛,等.拉米夫定联合扶正解毒颗粒治疗慢性乙型病毒性肝炎临床观察[J].湖北中医学院学报,2006,8(2):50-52.
[4]陈培琼,池晓玲,田广俊,等.拉米夫定联合灵芝胶囊治疗慢性乙型肝炎 30 例临床观察[J].新中医,2007,39(3):78-79.
[5]周飞,王灵台,陈建杰,等.拉米夫定和补肾方联合应用治疗慢性乙型肝炎的疗效及对 YMDD 区域的影响[J].中国中西医结合杂志,2003,23(6):417-420.

[6]邢练军,李光.乙肝辨证分型与病毒复制关系的初步研究[J].辽宁中医杂志,2001,28(12):710.
[7]周飞,王灵台,陈建杰,等.乙型肝炎病毒 BCP 联合点突变与中医证型的关系[J].中国中西医结合杂志,2005,25(9):777-779.
[8]池晓玲,萧焕明,吴黎明,等.中医辨证治疗对减少乙型肝炎病毒 YMDD 变异的疗效观察[J].世界中医药,2007,2(2):79-80.
[9]蔡红兵,徐舒,李洪,等.逍遥丸联合阿德福韦治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎疗效观察[J].湖南中医杂志,2007,23(5):1-2.
[10]刘平.现代中医肝脏病学[M].北京:人民卫生出版社,2002:53-54.
[11]张韩英.拉米夫定联合复方丹参滴丸治疗慢性乙型肝炎[J].药物与临床,2007,4(3):52-53.
[12]沈伟生,杨宏志,洪洪,等.肝纤方配合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎 31 例临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2003,10(5):190-192.

(收稿日期:2008-10-09;修回日期:2008-12-18)

[编辑:黄健]

梔子柏皮汤加味治疗多囊卵巢综合征 1 例

汪寅青

(南京市雨花区中西医结合医院,江苏省南京市雨花西路 113 号,210012)

多囊卵巢综合征是一种发病多因性,临床表现呈多态性的内分泌综合征。其发病原因至今尚未阐明。近年中医报道治疗此病多有从脾肾阳虚,痰滞胞宫辨证者。我们于近几年接诊的、经现代医学确认此病的患者,多为知识型的青年女性。她们或学业不顺,或工作紧张,渐致精神焦虑而引发月经不调继则月经稀发,终因不孕或闭经前来就诊。就诊时常诉口干舌燥,性急易怒;甚或面生痤疮,肠结燥便;闭经或月经稀至、量少色暗。望舌多偏红少津,切脉常弦滑或细数。一派相火偏亢之象。何谓相火?“以人身言,则心为君火,包络三焦为相火”(《医旨绪余》);“火内阴而外阳,主乎动者也,故凡动皆属火,……因其动而可见,故谓之相”(《格致余论》)。此乃生理之相火。先贤朱丹溪又云:“相火,元气之贼”;“相火易起,五性厥阳之火相煽,则妄动矣。火起于妄,变化莫测,无时不有,煎熬真阴,阴虚则病”。而“人心听命乎道心,主之以静”(《格致余论》)。今者,心境失静,不静则妄动,火由内生。“又有以五志之火为相火”(《医旨绪余》)。

如何辨治,《金匱钩玄》指出:“相火者,龙火也,不可以湿折之,从其性而伏之,惟黄柏之属可以降之”;朱丹溪又云:“梔子善泻三焦火。”秉承前贤教诲,笔者采用梔子柏皮汤加味治疗多囊卵巢综合征,疗效颇佳。兹举例如下。

张某,女,28 岁,已婚。2007 年 2 月初诊。主诉:婚后 2 年未孕。现病史:上大学期间即月事不调,先后无定;工作后自觉诸

事不顺;婚后又因难以处理好家庭关系而烦懣不已。近年来月经数月一至,量少色暗;口干欲饮,性绪急躁,大解燥结。诊得舌红少津,脉来弦细。妇检:阴唇、腹股沟皮肤灰褐色,呈对称性;子宫略小,双侧附件均可扪及约 4cm×5cm 左右包块。B 超检查:子宫 4.5cm×3.8cm×3.0cm、左卵巢 6.1cm×4.3cm×2.0cm、右卵巢 5.6cm×4.1cm×2.2cm;双侧卵巢内均可见 10 余枚 2.0~8.0mm 大小不等的卵泡。月经后第 14 天生化检查:卵泡刺激素(FSH) 58U/L,黄体生成激素(LH) 178.4U/L,睾酮(T) 1.8pmol/L,孕酮(E1) 768.4pmol/L,雌二醇(E2) 735pmol/L。证属相火偏亢,冲任瘀阻。治宜平抑相火,养血化瘀。方选梔子柏皮汤加味。处方:梔子 10g,黄柏 10g,牡丹皮 6g,白芍 10g,当归 10g,丹参 10g,生地黄 10g,熟地黄 10g,香附 10g,桃仁 10g,红花 6g,益母草 10g。服药 7 剂,口干即缓。二诊月经即色红量增,二便自调。继之,上方出入调治半年有余,心境逐渐平和,月事复如期而至。近日已告知怀孕。

近年来,由于社会变革,人们生活节奏加快,对某些疾病也产生着影响,其中,人们情绪的变化,尤其需要关注。至于多囊卵巢综合征是由于内分泌失调而导致情绪变化,还是情绪变化而导致内分泌失调,目前尚难定论。但五志化火,煎阴成瘀乃中医界的共识。因此,我对表现为相火偏亢患者的治疗,加入平抑相火的梔子柏皮汤,常常告捷。以上是笔者的初步体会,认识当否,祈望同道指正。

(收稿日期:2009-01-15)

[编辑:黄健]