

· 思路与方法 ·

中医药治疗乙型肝炎病毒携带者管理策略初探

何 泽 民

(邵阳学院医院, 湖南省邵阳市李子园, 422000)

[摘 要] 阐述了乙型肝炎病毒携带者(ASC)需要选择治疗的原因,并在ASC无症状可辨的条件下,提出了多种中医药防治方法,以及疗效监测、疗程的确定和提高ASC患者的依从性,以利于中医药有效干预治疗ASC的管理。

[关键词] 乙型肝炎病毒携带者;ASC疗法;疗效监测;疗程

我国是乙型肝炎病毒(HBV)感染高发区,乙型肝炎病毒携带者(ASC)约9300万人,由于ASC发展变化具有多样不同特点,对人体健康构成严重威胁^[1]。因此,如何合理选择ASC的适当治疗对象、方法、疗程和监测,提高依从性,使乙型病毒性肝炎(乙型肝炎)病的防治前移,降低病毒的变异和耐药性,阻止或减轻肝组织的炎症及纤维化,防止向肝硬化和肝癌发展,取得最佳干预治疗效果,这是一个值得探索的课题。多年来,笔者探索中药复方治疗ASC的管理策略,积累了初步经验,现报告如下。

1 ASC的选择

中华医学会肝病学会和感染病学会2005年联合制订《慢性乙型肝炎防治指南》^[2],把ASC分为两类:第一类为慢性HBV携带者:血清乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)和乙型肝炎病毒DNA(HBV DNA)阳性,乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)或乙型肝炎病毒抗体(抗-HBe)阳性,1年内连续随访3次以上,血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)均在正常范围,肝组织学检查一般无明显异常,多为免疫耐受期。第二类为非活动性HBsAg携带者:血清HBsAg阳性、HBeAg阴性、抗-HBe阳性或阴性,HBV DNA检测不到(PCR法)或低于最低检测限,1年内连续随访3次以上,ALT均在正常范围。肝组织学检查显示:Knodell肝炎活动指数(HAI) < 4 或其他的半定量计分系统病变轻微,一般为非活动或非复制期。很显然,前者由于血清HBsAg和HBV DNA阳性,HBeAg阳性,体内存在病毒复制,对ASC的潜在危险性要大得多,因此,就病情而言,第一类比第二类要差。那么,有必要提出ASC相对健康者应具备的条

件:①HBsAg阳性持续6个月以上;②无乙型肝炎的症状和体征;③血清转氨酶正常,HBV复制指标(HBeAg、乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸聚合酶的活性增高)为阴性;④肝组织病理检查基本正常或仅有轻度非特异性或局灶性改变。具备以上全部条件才能确诊为ASC相对健康者。而在临床实际中,这种相对健康的ASC极为少见,绝大多数为隐蔽状态的亚临床型的轻微乙型肝炎,虽然没有临床症状,也无明显不适,但是肝脏内部的病变却在悄悄地发生、发展,对肝细胞的极轻微的损伤持续存在。

因此,对于ASC是否选择干预治疗,既不能提倡全面扩大化治疗,也不宜把其中必须治疗的放弃而加重病情,应该区别对待:第一类中ASC相对健康者和非活动性HBsAg携带者,此时机体已经通过自身的免疫清除作用,清除掉了血液中的病毒,肝脏的炎症病变已恢复,肝功能正常,而且没有明显的肝脏纤维化改变。此时HBeAg转阴或抗-HBe转为阳性,HBV DNA为阴性,患者基本上无传染性,病毒和病变都已不活动,病情较为稳定,可以暂不治疗,但应定时进行肝功能、乙肝五项、肝脏B超、甲胎蛋白(AFP)等检查和临床医学观察,防止产生不良变化。而对于第一类中除去只占少数的相对健康者以外的绝大多数ASC,即隐匿状态的亚临床型的轻微乙型肝炎,血清HBsAg和HBV DNA阳性,HBeAg或抗-HBe阳性,应动员其做肝穿刺检查,以便进一步确诊和进行相应干预治疗。可以控制其传染性,并阻止向慢性乙型肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝功能衰竭、肝癌发展。

2 中药复方治疗ASC疗法的选择

国内外有关慢性乙型肝炎自然史的研究结果表明,慢性乙型肝炎患者体内的病毒载量是决定疾病进展和预后的主要因素。临床研究结果显示,抗病毒治疗可改善患者的远期预后。被选择治疗的ASC本质上就

是不典型或轻微的乙型肝炎,运用中药复方治疗 ASC,最根本的疗法就是抗 HBV 和增强或调节机体的免疫能力。即一是要有效抑制病毒,以至于最终清除病毒;二是要打破免疫耐受,修复与重建患者自身的抗乙型肝炎病毒特异性免疫应答;三是兼顾抗炎保肝、抗纤维化。

有学者提出了从 ASC 的体质和隐证、HBV 的湿热疫毒伏邪、HBV 感染特征与不同类型,以及五脏的相生相克的关系论治^[3-5]。从 ASC 体质和隐证来辨治,实际上还是辨证论治,具有普通适用性,通常可根据 ASC 不同的体质和隐证辨证。临床上 ASC 较常见的有肝肾阴虚、肝肾阳虚、脾肾两虚、肝郁气滞和肝胆湿热等证型,可分别采用滋养肝肾、温补肝肾、健脾益肾、疏肝解郁和清肝利胆的基本治法。从 HBV 湿热疫毒伏邪论治,其基本出发点是认为,HBV 潜伏肝组织和肝细胞内以及血分中,治疗宜清热利湿,疏肝利胆,引毒邪外出。乙型肝炎病毒感染特征:①HBV 是共价闭环环状 DNA,相对比较稳定,一般药物很难破坏它。②HBV DNA 在复制时缺乏校正功能,很容易发生变异。③HBV 具有泛嗜性,除嗜肝外,还可广泛地在血液、胃、胰腺、肠等其它脏器中存在和复制。④免疫耐受性。基于这 4 点应选择抗 HBV 相对较强的中药组,并定期更换中药以降低病毒耐药性,提高人体对 HBV 的免疫能力,并且要选择与 HBV 所在脏器具有较好亲和力的抗 HBV 的中药,综合加强抗 HBV 的功效,来提高对 ASC 的干预疗效;ASC 中有多种类型:如大三阳、小三阳、双阳及单阳等,这表明感染的不同时期、不同的人体对 HBV 有不同的反应性,针对这不同的类型应探索不同的疗法,大三阳病毒复制明显,应加强抗病毒复制。对小三阳要因势利导,在抗病毒的同时,要提高机体的免疫能力;从五脏相生相克关系来推论 ASC 的传变,在抗 HBV、排毒的同时,采用补肝木之母脏的肾水,并隔脏治脾土,因肝肾同源,肾为人之先天,脾为人之后天,滋肝健脾益肾,三脏同治,根本得固,则抗邪有力,方能见效。在这些治疗方法中,各自有其特点或优势,也存在自身的不足,加之 HBV 感染的病程、变异、ASC 的年龄不同和不同的疗法会有不同的疗效,因此,要根据这些不同情况,综合不同疗法的优势,充分发挥中药复方治疗 ASC 的功效。

选择治疗的 ASC 平时不能饮酒吸烟,不能熬夜,注意保持良好的心态,合理饮食,保证足够的休息,可做一些运动强度较低的体育锻炼,比如太极拳等。

3 疗效的监测

为了了解中药复方治疗 ASC 的疗效,并拟订后续

治疗方案,在治疗初、中、末以及愈后一段时间,必须采取监测与复查,通常例行每治疗 12 周复查 HBV 标志物 5 项和 HBV DNA 载量,以了解治疗动态效果,必要时适当选择快速穿刺肝组织细胞活检及 AFP,以了解肝细胞组织炎性病变状态和是否有癌变。治疗 24~48 周,若患者 HBV DNA 被抑制、HBeAg 发生血清学转换或 HBsAg 被清除,这都能认为已获得了治疗应答,是一种较为理想的治疗效果。而 HBeAg 定量水平较 HBV DNA 水平更有预测价值,即 HBeAg 定量检测是中药复方治疗后发生血清学转换的有效指标,其敏感性和特异性均优于 HBV DNA。也有学者研究表明,HBsAg 定量可反映 cccDNA 水平^[4],在治疗期间判断是否有应答也具有较大的实践意义,因为 cccDNA 水平可直接反映 HBV DNA 复制水平的高低,而 cccDNA 通常只存在于肝细胞核内,如果目前全部要通过肝细胞活检来对 cccDNA 进行直接定量监测抗病毒效果,还存在很大困难。另外,HBsAg 的产生也是以 cccDNA 为模板的,因此,血清学 HBsAg 水平可间接反映肝内 cccDNA 和 HBV DNA 的水平。当然,血清学 HBsAg 水平能够作为判断中药抗 HBV 疗效的无创伤标志物,HBsAg 水平下降也可以作为应答早期预测指标。若经 24~48 周治疗,HBsAg 水平下降不明显,可选择延长治疗时间和多种疗法联合治疗,以进一步提高 HBeAg 的血清转换率和 HBsAg 清除率。对没有应答的 ASC 应停止原治疗,针对不同情形,可改用其他疗法,在治疗 12~24 周复查 HBeAg、HBsAg 和 HBV DNA,再了解是否有治疗应答。对 HBsAg 水平下降缓慢的 ASC 应适当延长治疗时间。

4 疗程

一般来说,中药复方干预治疗 ASC 12 周检测时,就会发现一部分有较好的治疗应答,治疗 24 周时应答率相对又会有所提高,经 24~48 周治疗应答率大多数基本上会达到相对较高状态。我们曾观察中药复方序贯治疗 45 例 ASC,在治疗 12 周、24 周、36 周分别查 HBV 5 项和 HBV DNA 载量,结果发现,HBsAg 与 HBV DNA 转阴率、HBeAg 血清学转换率基本成线性上升趋势^[6],也就是说,疗程在 48 周内,中药干预 ASC 的应答率与疗程大致呈正相关。因此,通常把中药复方干预治疗 ASC 的疗程确定为 24~48 周较为合适。这与比较公认的用普通 IFN α 治疗慢性乙型肝炎,疗程至少 1 年才能获得较好的病毒学应答的观点基本上是一致的^[7]。当然在获得治疗应答后,还有必要作相应的巩固治疗。

5 提高 ASC 治疗的依从性

对 ASC 的干预治疗是一个相对较长的持续过程,

天天连续服药治疗 1 年甚至更长的时间,对于 ASC 来说不是一件容易的事情,加之本身无乙型肝炎的症状和体征,而是隐匿状态的亚临床型的轻微乙型肝炎,自己很难直接而明显地感受到其危害,往往容易麻痹大意,忽视每一次或每一天的服药治疗,或者认为间断一天或几天服药也无所谓,治疗复查中产生病毒学应答的毕竟只占一部分,还有极少部分甚至无明显效果,更加容易使他们不重视服药治疗,易导致半途而废。因此,针对这些情况,应当采取相应的措施,提高 ASC 治疗的依从性,以期达到较好的治疗效果。

首先,应对已选择中药复方干预治疗的 ASC 患者讲明治疗的必要性,只有及时治疗,才有可能阻止其病变,甚至治愈,获得较好的生活质量。第二是尽可能选择方便的剂型。第三是客观理性地看待复查结果,若有较好的治疗应答就要鼓励患者坚持治疗;若疗效还不显著,要向患者分析说明可能的原因,针对原因适当调整治疗方案,争取信任,使治疗坚持下去;若治疗足够疗程后毫无效果,就应改变治疗方法或思路。选择治疗方法时要克服急于求成的心态,消除发现检测指标稍有波动就恐慌、焦虑、悲观失望的心理。树立理性的治疗目标,选择治疗方法时可以让患者充分了解,有利于对新的疗法的认同和坚持。

总之,中药复方治疗 ASC 的策略是:首先要选择好适当的 ASC 对象,在这里切忌扩大纳入治疗的 ASC 范围和漏掉应该治疗的 ASC;第二是采用恰当的综合

治疗方法,并要根据治疗结果定期调整疗法和用药;第三是做好治疗监测,及时掌握治疗 ASC 的结果,为调整或更换治疗方药提供客观依据;第四是建立牢固的彼此信赖的医患关系,提高 ASC 的依从性,使治疗能进行到足够的疗程,进而达到较好的干预效果。

参考文献

- [1]段链,潘孝本,魏来.我国乙型肝炎病毒携带者健康权现状分析[J].医学与哲学(临床决策论坛版),2009,30(1):78-80.
- [2]中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会.慢性乙型肝炎防治指南[EB/OL].[2009-08-20].<http://www.120-80.net/ht/edit/Uplod File/2007829911373.pdf>.
- [3]何泽民,中医辨治乙型肝炎病毒携带者的思路与方法[J].中医杂志,2004,45(4):301-303.
- [4]Chan HL, Wong VW, Tse CH, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(12):1462-1468.
- [5]李勇华,赵燕琼,王光富.治疗慢性乙型病毒性肝炎的中西医结合思路[J].中医杂志,2009,50(6):556-558.
- [6]何泽民,姚建华,高贵群,等.中药复方序贯治疗乙肝病病毒携带者 45 例临床观察[J].江苏中医药,2008,40(6):42-43.
- [7]Jonas MM, Little NR, Gardner SD, et al. Long-term Lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety [J]. J Viral Hepat, 2008, 15(1):20-27.

(收稿日期:2009-09-02;修回日期:2010-01-05)

[编辑:黄健]

欢迎邮购《动物本草》

《动物本草》是由杨仓良主任医师主编的我国第一部动物药本草专著,出版后受到全国著名医药学家、动物药专家姜凤梧、谢海洲、谢宗万、邓明鲁等的一致好评(见《新中医》2002 年 2 期,2004 年 9 期,2006 年 10 期的书评)。专家认为本书有:“体例设计新颖,品种收录齐全,辨析药物名实,突出临床应用,提炼古籍精华,广集今贤经验,提示不良反应,防止中毒损害”的特点,是一部有较高学术价值的好书。

《动物本草》是作者继《毒药本草》(曾 3 次获奖重印 4 次)、《毒剧中药古今用》(曾 2 次获奖重印 3 次)等书后的又一力作。《动物本草》128 元,《毒药本草》88 元,《现代中医内科临床评价与进展》45 元,《华佗神秘方》10 元。凡邮寄一套者可获赠《名医与名方》等相关资料。汇款请寄:银川市金凤区满城南街 20 号宁夏秦杨疑难病研究院赵伟收,邮政编码:750011,电话:13014278765(需要相关内容介绍者可通过手机发短信索取即可免费赠阅)。

编纂《中国特色医疗创新研究》征稿通知

为研究、传承我国传统特色医疗的新观点、新突破、新进展,北京展旭医学研究院将编纂《中国特色医疗创新研究》(以成册为准)。征稿内容:中医、中西医结合、针灸、推拿等治疗常见病、多发病、疑难病的新经验、新技术、新思路、新成果。截稿日期至:2010 年 6 月 28 日。注:请在来稿上注明“创新研究”字样。

为贯彻“中医药学科建设和人才规律研究”的战略方针,北京展旭医学研究院拟将编纂《中国当代特色专科名医》(以成册为准)。特面向全国征集:1. 各地区特色专科名医的成长轨迹,在成长轨迹中要详尽地介绍自己的先进事迹、个人业绩、学术成就等;2. 中医、中西医结合、针灸、推拿、外治法等传统特色疗法治疗专科病、多发病、疑难病的思路、用药技巧、经验总结。截稿日期至:2010 年 7 月 7 日。注:请在来稿上注明“特色名医”字样。

将向符合条件的稿件作者颁发“医疗技术创新奖”或“特色专科名医”奖杯、证书。文稿请挂号邮寄:北京市丰台区丰管路 48 号,北京展旭医学研究院学术部收 邮编:100071。电子文稿:xsx@acsyx.com。电话:(010) 63000285, 52204958。注:(1)因编纂工作的需要,诚聘主编、副主编(按常规可作为晋升正高的参考依据),有意者请将简要履历寄至本中心,并注明“编审”字样。(2)我研究院现面向全国招聘研究会会员,有意者请联系我们,投稿者将优先聘任。

欢迎邮购《〈中医杂志〉“专题笔谈”文萃》

备受广大读者关注的《〈中医杂志〉“专题笔谈”文萃》一书已经由人民卫生出版社出版。本书收集了《中医杂志》“专题笔谈”栏目 1995~2004 年 10 年间关于单味中药单独应用或以单味中药为主配合其他药物治疗各类疾病的临床治疗经验共 900 余篇文献。

“专题笔谈”是《中医杂志》特色栏目之一,汇集了全国各地中医师丰富的临床实践经验,其中不乏对一些疑难病症的独特治法,也包括了一些常用中药的非常规用法,深受广大医务人员和读者的欢迎,对于临床医生临证用药具有较高的参考价值。全书共分为两辑,定价 83 元,需要者可通过本刊编辑部邮购。为答谢广大读者长期以来对本刊的支持和厚爱,通过编辑部邮购本书者免邮费。按照著作权法有关规定,我们将向所收载文章的作者寄赠样书 1 册作为全部稿酬的变通支付方式。由于年代间隔较长,不少作者地址变更,为了便于此项工作顺利,请 1995~2004 年期间在《中医杂志》专题笔谈栏目发表文章的作者及时与编辑部联系,并说明目前的详细联系方式,我们将在收到来信后以挂号方式寄赠样书。

联系地址:北京市东直门南小街 16 号《中医杂志》编辑部,邮编:100700,电话:(010) 64014411 转 3040,64013162,联系人:崔京艳、邓媛。

购书者请在汇款单附言栏注明所购书名及联系电话。