

• 病例报告 •

胸腺五肽联合中药治愈慢性乙型肝炎 1 例

朱 云^{1,2} 李永纲¹ 王立福¹ 赵雨来¹

(1. 中国人民解放军第三〇二医院,北京市丰台区西四环中路 100 号,100039; 2. 解放军医学院)

基金项目:国家“十二五”科技重大专项(2012ZX10005010-002-002)

* 通讯作者:zynorway@126.com,13601352197

〔摘 要〕 观察大剂量胸腺五肽联合疏肝健脾、清热利湿中药治疗 1 例伴丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平升高的慢性乙型肝炎患者,以探讨提高乙型肝炎病毒(HBV)感染患者细胞免疫反应的中西医结合治愈慢性乙型肝炎的可能性。

〔关键词〕 慢性乙型肝炎;疏肝健脾;清热利湿;胸腺五肽

1 病历介绍

患者,女,25 岁,未婚,无乙型肝炎家族史,2010 年 6 月因乏力在当地医院诊断为“慢性乙型肝炎”,给予保肝降酶治疗后肝功能恢复正常出院。2011 年 1 月因乏力、尿黄入住中国人民解放军第三〇二医院,化验乙肝五项:HBsAg、HBeAg、抗 HBc(+),抗 HBe、抗 HBs(-);HBVDNA 定量 1.39×10^5 IU/ml;肝功能:白蛋白/球蛋白(A/G)43/37 g/L、直接胆红素/总胆红素(DB/TB)40.2/52.9 μ mol/L、丙氨酸氨基转移酶(ALT)1721 U/L、天冬氨酸氨基转移酶(AST)659 U/L、碱性磷酸酶(ALP)110 U/L、谷氨酰转肽酶(GGT)80 U/L、总胆汁酸(TBA)40 μ mol/L、胆碱脂酶(CHE)5 514 U/L。肝脏穿刺病理检查提示:肝细胞区域性水样变性,散在点灶状坏死,窦周炎较明显,汇管区明显扩大,纤维组织增生,纤维间隔形成,中等量炎细胞浸润,轻度界面炎。病理诊断:慢性病毒性肝炎乙型(G2S2)。给予复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽保肝

降酶治疗。考虑患者为青年女性,根据肝脏穿刺病理结果,符合抗病毒治疗标准,建议患者行干扰素抗病毒治疗。但患者考虑干扰素副作用,要求中西医结合诊治。

症见:面色稍晦暗,肝区不适,纳差,轻度乏力,尿黄,舌质红,脉弦数。中医辨证:肝郁脾虚,外感湿热。治则:疏肝健脾,清热利湿。处方:党参 45 g,川芎 15 g,虎杖 15 g,金银花 30 g。同时给予胸腺五肽每次 20 mg,每日 1 次,肌肉注射。1 个月后复查肝功能正常,临床症状缓解,获生化学应答,停用复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽;2 个月后复查 HBVDNA 定量转阴,获病毒学应答;3 个月后复查乙肝五项:HBsAg、抗 HBc(+),抗 HBs、HBeAg、抗 HBe(-),获血清学应答;3 个月后复查乙肝五项:抗 HBe、抗 HBc(+),HBsAg、抗 HBs、HBeAg(-),乙肝治愈。停用胸腺五肽,每日以金银花 30 g 开水泡服,至今乙肝未复发。

参考文献

- [1]童坦君,张宗玉.衰老机制及其学说[J].生理科学进展,2007,38(1):14-18.
- [2]刘洋,张立侠.龚廷贤延缓衰老理论初探[J].吉林中医药,2008,28(3):158-159.
- [3]钟毅,孙立,朱秉匡.脾肾两虚夹瘀夹痰理论与衰老机理探讨[J].中医杂志,2000,41(6):325-327.
- [4]陈玺.健脾抗衰老的研究[J].中医药信息,1993,1(6):2-6.
- [5]林水淼,赵伟康,徐品初,等.“精血虚衰”理论在中医延缓衰老研究中的地位与作用[J].上海中医药杂志,2000,34(4):8-11.
- [6]张卫,吴焕淦,王米渠.中医传统衰老学说及其防治原则概述[J].中华中医药学刊,2008,26(2):265-266.
- [7]颜德馨,胡泉林,王平平,等.气虚血瘀是人体衰老的主要机制[J].中国医药学报,1989,4(2):10-12.
- [8]韩明向,周宜轩,李平,等.“虚一瘀一衰老”模式初探[J].安徽中医学院学报,1992,11(3):2-6.
- [9]鞠宝兆,李季.益气活血法抗脑老化的实验研究[J].辽宁中医杂志,1997,24(11):524.
- [10]杨丽华,马春.中医衰老机理探析[J].吉林中医药,2008,28(12):862.
- [11]侯俊林.对中医衰老学说的再认识[J].江苏中医药,2009,41(9):4-5.

(收稿日期:2013-03-15;修回日期:2013-04-22)

[编辑:黄 健]

2 分析

慢性乙型肝炎病毒 HBV 感染患者处于免疫清除期, HBV 特异性 CD8⁺ T 淋巴细胞被部分激活, 杀伤受 HBV 感染肝细胞, 同时释放细胞因子如 TNF- α 、IFN- γ 等非细胞溶解抑制 HBV 病毒复制。但部分激活的 HBV 特异性 T 细胞免疫反应不足以完全清除 HBV 病毒, 导致肝功反复异常、病情迁延不愈^[1-2]。如果在 HBV 特异性 T 细胞免疫反应部分激活的基础上, 加强机体免疫反应, 充分激活 T 细胞免疫功能, 刺激 TNF- α 等细胞因子释放, 当免疫反应足够强效, HBV 病毒可以被全部清除, 从而治愈慢性乙型肝炎。《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》中提出免疫调节治疗有望成为治疗慢性乙型肝炎的重要手段^[3]。

本例患者两次出现肝功能异常, 结合肝脏穿刺病理结果, 慢性乙型肝炎诊断明确。目前乙肝抗病毒治疗药物中, 干扰素具有抑制病毒和免疫调节的双重作用。但患者为未育青年女性, 考虑干扰素有骨髓抑制, 且价格昂贵及可能的生殖毒性等不良反应, 要求采用副作用较小的中西医结合治疗。患者此次发病肝功能明显异常, ALT 高达 1721 U/L, 提示患者体内免疫反应已较大程度被激活, 在此基础上进一步提高机体的特异性免疫功能, 或可利于治愈。所以本例采用大剂量胸腺五肽联合具有提高机体免疫、抑制病毒复制作用的中药进行治疗, 最终结果证实获得了 HBsAg 血清学转换。

胸腺五肽是具有与胸腺生成素 II 相同生物学活性的人工合成肽链片段, 能促进 T 淋巴细胞分化、成熟及活化, 调节 T 淋巴细胞亚群比例, 增强巨噬细胞的吞噬功能, 提高自然杀伤细胞介导的细胞毒作用, 诱导白介素 2、 γ -干扰素等细胞因子产生, 从而增强机体的免疫反应, 发挥抗病毒作用^[4]。有文献报道, 胸腺五肽单独或联合核苷(酸)类似物、干扰素治疗慢性乙型肝炎, 均获得较好的临床疗效^[5-7]。根据胸腺五肽说明书中“参考源自意大利的文献资料, 本品每天可以用到 50 mg 剂量”, 本例患者采用胸腺五肽每次 20 mg, 每日 1 次, 肌肉注射, 通过增加剂量以提高其增强免疫反应的作用。

基于中西医结合原则, 中医组方既要符合中医理、法、方、药, 又要针对西医发病机制。本例患者临床表现为肝区不适、纳差、乏力、尿黄、舌红、脉弦数等肝郁脾虚兼湿热之证候, 病情相对较轻, 外感湿热尚未壅滞脾胃、陷入血分, 治以党参健脾益气, 川芎疏肝理气, 虎杖清热利湿, 金银花清热解毒, 共奏疏

肝健脾、清热利湿之效。现代研究证明, 党参多糖具有增强巨噬细胞数量和功能、促进淋巴细胞转化、增强抗体产生细胞的功能、诱导白介素 2 产生等免疫调节作用^[8]。川芎嗪能明显增加外周血 T 淋巴细胞的数量, 增强巨噬细胞的吞噬活性, 促进机体细胞免疫、体液免疫与非特异性免疫反应^[9]。虎杖蒽醌类对乙型肝炎抗原具有抑制作用, 并能清除过氧化脂质, 对肝细胞有保护作用^[10]。金银花能显著促进白细胞的吞噬功能, 提高淋巴细胞活性、促进白介素 2 的产生, 同时具有保肝利胆作用, 明显减轻肝脏病理损伤的严重程度^[11]。党参、川芎、虎杖、金银花配伍, 能显著增强机体免疫反应、抑制病毒复制、保护肝细胞。

3 结语

通过本例分析, 伴高 ALT 水平的慢性乙型肝炎患者, 应用大剂量胸腺五肽联合疏肝健脾、清热利湿中药治疗, 以弥补慢性 HBV 感染患者的免疫功能缺陷、充分诱导机体对 HBV 的免疫应答, 有可能终止 HBV 的持续感染, 获得治愈, 但需要大样本临床观察进一步验证。

参考文献

- [1] 王福生, 张纪元. HBV 感染免疫应答和免疫治疗新进展[J]. 传染病信息, 2011, 24(4): 193-198.
- [2] 史鸣树, 闵建荣. 乙型病毒性肝炎[M]. 北京: 人民军医出版社, 2009: 74-83.
- [3] 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(2010 年版)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3(1): 40-56.
- [4] Gonser S, Weber E, Folkers G. Peptides and polypeptides as modulators of the immune response: thymopentin-an example with unknown mode of action[J]. Pharm Acta Helv, 1999, 73(6): 265-273.
- [5] 姜艳玲, 沈科书, 高雪娟, 等. 胸腺五肽治疗低复制状态慢性乙型肝炎的临床疗效[J]. 中国生物制品学杂志, 2011, 24(9): 1084-1086.
- [6] 李玲, 王宇明. 阿德福韦酯联合胸腺五肽治疗慢性乙型肝炎初探[J]. 免疫学杂志, 2008, 24(1): 103-105.
- [7] 胡继伟. 胸腺五肽与干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(9): 905-906.
- [8] 张晓君, 祝晨露, 胡黎, 等. 党参多糖对小鼠免疫和造血功能的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(3): 174-176.
- [9] 张道宏, 王婷婷, 陈勤. 川芎嗪对免疫低下小鼠免疫功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(4): 23-24.
- [10] 孔晓华, 周玲芝. 中药虎杖的研究进展[J]. 中医导报, 2009, 15(5): 107-110.
- [11] 张铁军, 陈常青. 调节免疫和保肝中药现代研究与应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 856-863.

(收稿日期: 2013-04-06; 修回日期: 2013-06-06)

[编辑: 洪 涛]