

在 IFN α 抗病毒治疗期从肾论治慢性乙型肝炎肝胆湿热证

● 吴春城¹ 毛乾国²▲ 陈国良² 唐金模² 顾冲² 梁惠卿²

摘要 肝胆湿热证是慢性乙型肝炎常见中医证型之一,临床常治以“清热利湿”,然而,接受 α -干扰素治疗的肝胆湿热证慢性乙型肝炎是否也应“清热利湿”,值得探究。

关键词 慢性乙型肝炎 肝胆湿热证 清热 利湿 α -干扰素 补肾

慢性乙型肝炎(Chronic Hepatitis B, CHB)治疗的总体目标是:最大限度长期抑制或消除乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),减轻肝细胞炎症坏死及肝脏纤维化,延缓和阻止疾病进展,减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、肝癌及其并发症的发生,从而改善生活质量和延长存活时间^[1-3]。其治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎保肝、抗纤维化和对症治疗,其中抗病毒治疗是关键,只要有适应证,且条件允许,就应进行规范的抗病毒治疗^[1-3]。 α -干扰素(interferon- α , IFN α)是目前治疗 CHB 的常用药物,但其疗效有限,6 个月疗程的持续效应大都在 25%~40%,因此,必须设法提高 IFN α 疗效,中西医结合疗法也许是途径之一。

许多中药具有“清热利湿、清热解毒”之功效,能够降酶退黄,并缓和 CHB 患者临床症状,因此,传统中医理论指导下的辨证论治强调对 CHB 肝胆湿热证患者应该

“清热”、“利湿”,如,新世纪(第二版)全国高等中医药院校规划教材《中医内科学》^[4,5]指出:肝胆湿热证中医治法为“清热”、“利湿”;国家中医药管理局中医肝病重点专科协作组全部 10 家医疗机构中多达 9 家在其 CHB 诊疗常规中指出 CHB 肝胆湿热证(湿热中阻证)治以清热利湿^[6]。

然而,在 CHB 肝胆湿热证患者接受 IFN α 时,也必须“清热利湿”吗?

1 CHB 免疫损伤是机体对 HBV 免疫清除所必需^[7-11]

免疫应答贯穿于 HBV 感染过程的始末,HBV 主要通过 2 个途径被清除,即溶细胞途径和非溶细胞途径。非溶细胞途径中,活化的 T-辅助淋巴细胞及其亚群 Th1 可诱导产生一系列细胞因子,如 γ -干扰素(interferon- γ , IFN γ),这些细胞因子抑制 HBV 复制并进而清除之,但不发生明显的肝细胞溶解。Th2 产

生的细胞因子如白细胞介素(interleukins, ILs),尤其 IL-4 和 IL-8,协助 B 细胞分化、成熟为浆细胞,浆细胞分泌免疫球蛋白中和 HBV。这些细胞因子尚诱导单核细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等炎症细胞向 HBV 趋化,这些炎症细胞在 HBV 感染肝细胞附近浸润、累积,参与清除 HBV,同时也能引起肝细胞炎症性坏死^[7,8]。在肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF α)等细胞因子参与下、由 Fas-FasL 系统介导的细胞凋亡亦属于非溶细胞途径。溶细胞途径中,免疫细胞[以细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T cell, CTL)为主]、主要组织相容性复合体 I 类分子(major histocompatibility complex class-I, MHC-I)、HBV 抗原肽、以及一系列细胞因子共同参与,最终通过穿孔素和颗粒酶等溶解受 HBV 感染的肝细胞,从而实现 HBV 的清除。

在 CHB,非溶细胞途径和溶细胞途径同时进行,而且,免疫清除与免疫损伤伴随发生,换言之,有免疫清除就有免疫损伤,血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高是这种免疫损伤

● 作者单位 1. 福建中医学院 2007 级研究生(350108);2. 厦门市中医院肝病中心(361009)

▲ 通讯作者 毛乾国,男,主任医师,医学博士。主要研究方向:病毒性肝炎。E-mail:maoqg@winmail.cn

的标志之一。

症为病之形。CHB 患者均有肝组织损伤,只是不同个体损伤程度不同而已,并进而有不同的中医症候和证型。

2 IFN α 发挥疗效高度依赖肝组织适度的炎症环境^[7-9]

IFN α 具有抗病毒和免疫调节双重作用,治疗 CHB 主要依靠其免疫调节作用。IFN α 诱导 CD4 + T 细胞产生淋巴因子 IFN γ , IFN α 通过诱导 IFN γ 上调免疫应答。IFN α 治疗增强 Th1 细胞功能,启动 IFN γ 和 TNF α 的产生,这些细胞因子可抑制感染肝细胞内的病毒复制,增强复制病毒的清除。治疗前肝内 CTL 细胞数量增多的病例 IFN α 效应显著较高。IFN α 增强肝细胞表面 MHC-I 和-II 抗原的表达。IFN α 调节一些细胞受体的表达,如巨噬细胞 FcR、IL-2R 和 TNF α R。IFN α 激活巨噬细胞的抗原处理功能,聚集特异性 CTL 应答,增强 NK 细胞活性。

3 肝组织炎症应答活跃者 IFN α 疗效较好

血清 ALT 水平较高者、肝组织炎症坏死分级较高者、HBV DNA 水平较低者 IFN α 疗效较好^[1-3]。

4 肝胆湿热证 CHB 肝脏炎症活跃,基础免疫水平高,IFN α 疗效好

中医证型是病人特定的、错综复杂的病理生理状态的概括、综合体现和表达,它是疾病过程中某阶段本质的反映,体现了疾病的病因、病位、病机和病势,是中医学整体观、系统观的体现。体质不同者,其气血阴阳盛衰有别,又由于

病邪同气相求,所以不同体质对病邪易感性不同。气主卫外,气虚体质者卫外不固,而易受外邪入侵。HBV 为湿热疫毒,当人体感染 HBV 后,正邪相争贯穿在疾病发展的始终,疾病的转归取决于正邪斗争的结果。湿热疫毒入侵,郁遏肝胆,困阻中焦,肝胆疏泄失职,故发为肝胆湿热证。

近年研究结果显示,肝胆湿热证 CHB 患者基础免疫应答较其他证型(肝郁脾虚证、肝肾阴虚证、瘀血阻络证、脾肾阳虚证)活跃。王见义、王灵台等将初治 CHB 患者 515 例分为湿热中阻型、肝郁脾虚型、肝肾阴虚型、脾肾阳虚型和瘀血阻络型,并检测患者周围血 CD3⁺ 细胞、CD4⁺ 细胞、CD8⁺ 细胞和血 IgA、IgG、IgM,结果 CD4⁺ 细胞比例在湿热中阻证中最高,与肝肾阴虚、脾肾阳虚证相比差异有显著性意义;血 IgG、IgM 水平在湿热中阻证中最高,与脾肾阳虚证相比差异有显著性意义^[12]。刘绍能等以 CHB 患者 580 例为研究对象,肝穿作组织学检查进行肝纤维化分期及炎症分级,并四诊合参进行中医辨证分型,结果显示,炎症分级 G1 者以肝气郁结、湿困中焦多见;G2 者以肝郁脾虚、湿困中焦多见;G3 者以瘀血阻络、肝郁脾虚、肝胆湿热多见;G4 者以瘀血阻络、肝胆湿热多见^[13]。施卫兵等将 183 例 CHB 患者按中医辨证分为 5 型(湿热中阻型、肝郁脾虚型、瘀血阻络型、肝肾阴虚型、脾肾阳虚型),检测其肝功能,结果显示湿热中阻和肝郁脾虚型患者的 ALT、AST 明显高于其他 3 型^[14]。楼孝惠等的研究显示,湿热中阻证 IL-10、IL-12、IFN γ 均高于肝郁脾虚证,提示该证型患者免疫应答较为活跃^[15]。综上可见,CHB 肝胆湿

热证型基础免疫较活跃。

临床表现、体征是疾病的现象,这些现象有其相对应的病理变化,这正是中医理论“有诸内,必形诸外”的科学内涵。上述研究显示,肝胆湿热证免疫应答较为活跃,此种免疫反应一剑双刃,在免疫清除 HBV 同时损伤肝组织。研究显示,肝胆湿热证(湿热蕴结证、湿热中阻证)、肝郁脾虚证 IFN α 疗效好^[16,17]。

5 清热利湿中药能有效减轻肝组织炎症、降低血清 ALT、降低血清 IL-6、IL-8、TNF α 水平,并能抑制肝细胞凋亡

中医辨证施治,肝胆湿热证治以清热利湿,对改善食欲、缓解症状、降酶退黄、改善肝组织炎症具有确切疗效。其中,茵陈蒿汤为清热利湿经典方,临床应用广泛。国内外大量研究显示,茵陈蒿汤改善肝组织炎症如炎症细胞浸润、肝细胞坏死和变性、库普弗细胞超常增生,抑制核因子 kappa B 激活和 TNF α 产生,以及抑制肝细胞凋亡^[18-20]。乐恩施等采取随机、对照方法观察到,清热利湿法能降低 CHB 患者 ALT 水平和体液免疫反应^[21]。邱梅等以随机、对照方法,研究清热利湿法和疏肝健脾法对湿热中阻型 CHB 患者血清 ALT、IL-6、IL-8、TNF α 的影响,结果显示处理组上述指标明显下降,提示清热利湿、疏肝健脾法能够缓和 CHB 肝炎活动度^[22]。

至此,一个困惑油然而生:就肝胆湿热证 CHB 患者而言,一方面,肝组织炎症活跃者 IFN α 疗效较好;另一方面,传统中医理论要求治以“清热”、“利湿”,而“清热”、

“利湿”可缓和 CHB 患者肝组织炎症活动度,矛盾乎?在抗病毒疗法问世之前,“护肝”、降酶药是我国 CHB 治疗中的主力军,并立下了历史性功勋,而在当今强调“抗病毒治疗是关键”的年代,面对适合 IFN α 治疗的肝胆湿热证 CHB 患者,我们何去何从?

6 “从肾”论治 CHB

中西医结合疗法对 CHB 的疗效,不应仅仅体现在改善症状和“降酶”上,也应该、也有可能体现在抗病毒疗效上。苏亚勇等的研究显示,IFN α 伍用健脾生血、补肾填精中成药益血生胶囊治疗 HBeAg 阳性 CHB 可提高 IFN α 的持续效应^[23]。楼建国等的研究显示温阳化痰汤可纠正 CHB 患者的免疫耐受状态,温阳化痰汤联合拉米夫定序贯治疗可提高 HBeAg 阴转率^[24]。杨华升将 82 例 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者随机分为对照组 33 例、治疗组 49 例,对照组用重组干扰素 α -1b,治疗 6 个月;治疗组在对照组用药基础上加用加味真武汤,两组均随访 12 个月,结果提示加味真武汤联合干扰素治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎较单纯应用干扰素可明显提高病毒学应答率、生化学应答率及持续应答率,并能减少反弹和复发^[25]。“正虚邪恋”是 CHB 的基本病机。王正林等指出,机体免疫功能低下属正气不足,正气中的元气和卫气均源于肾,故肾虚是 CHB 致病的根本基础。温阳补肾益气中药对 CHB 患者细胞免疫有正向调节作用,激活免疫,以助清除 HBV,即“扶正”,正胜则邪去^[26]。

遗憾的是,迄今为止,尚未见对比“清热利湿”和“补肾益气”对 IFN α 治疗 CHB 疗效影响的头对

头研究(head-to-head study)结果,致使无以判断两者优劣,因此,有必要进行相关的优效性或等效/非劣效性研究,以弘扬“审证求机论治”、“顺应异法方宜”、“据证因势利导”等中医理论和思想^[27],提高 CHB 疗效。

参考文献

[1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华肝病杂志,2005,13(12):881-891.

[2] EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver[J]. J Hepatol. 2009;51(2):237-67.

[3] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. Hepatology. 2009;50(3):661-2.

[4] 周仲英. 中医内科学[M]. 新世纪第二版. 北京:中国中医药出版社,2007:260-261.

[5] 周仲英. 中医内科学[M]. 新世纪第二版. 北京:中国中医药出版社,2007:267-268.

[6] 国家中医药管理局中医肝病重点专科协作组. 中医肝病诊疗常规[M]. 上海:上海科技教育出版社,2005.

[7] 骆抗先. 乙型肝炎基础与临床[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2007:359-374.

[8] Howard Thomas, Graham Foster, Dimitris Platis. Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues[J]. J Hepat, 2003, 39: S93-S98.

[9] Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millennium[J]. Ann Intern Med 2000; 132(9): 723-731.

[10] Chien - Fu Huang1, Shih - Shen Lin2, Yung - Chyuan Ho3, et al. The Immune Response Induced by Hepatitis B Virus Principal Antigens[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2006, 3(2):97-104.

[11] 严伟明,邹勇,宁琴. 免疫系统在病毒性肝炎发病中的作用[J]. 中华肝病杂志,2008,16(2):152-153.

[12] 王见义,韩向晖,王灵台,等. 慢性乙型肝炎中医证型与免疫功能的相关性研究[J]. 上海中医药杂志,2007,41(9):35-36.

[13] 刘绍能,陶夏平,王融冰,等. 慢性乙型肝炎肝纤维化分期及炎症活动度与中医证候关系的研究[J]. 中国中医药科技,2009,16(2):

86-87.

[14] 施卫兵. 慢性乙型肝炎中医证型与客观检测指标的相关性研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2007,17(5):275-276.

[15] 楼孝惠,陈智,黄苗,等. 慢性乙型肝炎中医证型与 IL-2、IL-10、IL-12、IFN- γ 水平的关系初探[J]. 中西医结合肝病杂志,2001,11(5):282-28.

[16] 钟建平,沈华江,费迎明,等. 慢性乙型肝炎中医证型与干扰素疗效的关系[J]. 中西医结合肝病杂志,2000,10(4):40-41.

[17] 朱春华,连豫苞,曾祥铨. 慢性乙型肝炎中医证型与干扰素应答的关系[J]. 中西医结合肝病杂志,2001,11(3):147-148.

[18] Yamashiki M, Mase A, Arai I, et al. Effects of the Japanese herbal medicine 'Inchinko-to' (TJ-135) on concanavalin A-induced hepatitis in mice[J]. Clin Sci (Lond), 2000, 99(5): 421-431.

[19] Cai H, Song YH, Xia WJ, et al. Aqueous extract of Yin-Chen-Hao decoction, a traditional Chinese prescription, exerts protective effects on concanavalin A-induced hepatitis in mice through inhibition of NF-kappa B[J]. J Pharm Pharmacol, 2006, 58(5):677-684.

[20] Yamamoto M, Ogawa K, Morita M, et al. The herbal medicine Inchin-ko-to inhibits liver cell apoptosis induced by transforming growth factor beta 1[J]. Hepatology, 1996, 23(3):552-559.

[21] 乐恩施,边壮. 清热利湿法在慢性乙型肝炎中的治疗作用[J]. 天津中医,2002,19(1):24-25.

[22] 邱梅,周大桥,周小舟,等. 清热利湿和疏肝健脾法对慢性乙型肝炎患者血清 IL-6、IL-8 及 TNF- α 的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2003,23(1):22-24.

[23] 苏亚勇,毛乾国,唐金模,等. 干扰素- α 伍用益血生胶囊治疗慢性乙型肝炎[J]. 医学信息,2009,22(5):387-390.

[24] 楼建国,傅智敏,龚启明,等. 温阳化痰汤和拉米夫定序贯治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2009,19(1):13-15.

[25] 杨华升. 加味真武汤联合干扰素治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎临床研究. 中西医结合肝病杂志,2007;17(4):200-202.

[26] 王正林,张东超. 益肾法治疗慢性乙型肝炎初探[J]. 山东中医药杂志,1996,15(2):52-53.

[27] 周仲英. 中医内科学[M]. 新世纪第二版. 北京:中国中医药出版社,2007年:6-9.