

基于 2015 年版慢性乙型肝炎防治指南谈中医药治疗的机遇与挑战

李小科 叶永安 杜宏波

(北京中医药大学东直门医院,北京,100700)

摘要 2015 年,包括 WHO, APASL, AASLD 及我国学术组织均颁布了针对慢性乙型肝炎最新的防治指南,结合更新的临床证据对慢性乙型肝炎规范化治疗给予指导。中医药是我国医药卫生资源的独特优势,在本次指南的更新中,包括我国指南在内,各指南均未对中医药疗法(包括其他辅助或替代疗法)的作用进行明确评价。文章通过对各指南在防治目标、治疗终点、目标人群、停药时机等方面的意见进行比较,并分别结合中医药治疗自身优势进行分析,对该病的治疗中如何发挥中医特色优势进行讨论。

关键词 慢性乙型肝炎;防治指南;中医药

Challenges and Opportunities Met by TCM Treatment for Chronic Hepatitis B: Based on 2015 Prevention and Cure Guidelines of the Disease

Li Xiaoke, Ye Yong'an, Du Hongbo

(Dongzhimen Hospital affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract In the year of 2015, WHO, APASL, AASLD and some academic organizations in China updated the Prevention and Cure Guidelines of Chronic Hepatitis B (CHB), so as to provide standard guidance to CHB treatment based on the latest clinical evidence. Traditional Chinese Medicine (TCM) has inherent advantage in China's medical care, however, none of the new guidelines evaluated the efficacy of TCM treatment (or any other complementary therapies) for CHB. In this article, the potential advantages and applications of TCM treatment for CHB were discussed by comparing views of the guidelines in the aspects of treating goals, clinical end points, target populations and discontinuation time etc.

Key Words Chronic Hepatitis B; Prevention and Cure Guidelines; Traditional Chinese medicine

中图分类号:R575.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.02.048

在 2015 年度,随着更新研究证据的出现,以及临床经验转化的逐步完善,多个国家/区域性学术组织均颁布了新的慢性乙型肝炎防治指南,包括中华医学会肝病学会、感染病学分会的《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)》^[1](后简称我国指南)、美国肝病学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)的 *AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B*^[2](后简称 AASLD 指南),亚太肝病学会(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)的 *Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update*^[3](后简称 APASL 指南)。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)也针对慢性乙型肝炎的防治等问题,首次发布了《慢性乙型肝炎病毒感染预防、关怀和治疗指南》^[4](后简称 WHO 指南)。上述指南对乙型肝炎治疗的临床目标、目标人

群、疾病分期与评估、治疗方案、治疗终点以及特殊人群的治疗等方面给出建议。我们结合上述指南意见,在目前西医治疗意见尚不能完全解决的、中医药治疗具有优势的方面进行分析,为在执行指南基础上仍有待解决的临床问题提供中医药治疗思路。

1 防治目标及其实现途径

在各地区性指南中,均将阻断乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)传播,提高慢性乙型肝炎患者的生活质量,降低肝硬化(Liver Cirrhosis, LC)、终末期肝病、肝癌发生率为重要目标。而达到这一目标的途径为乙型肝炎病毒水平的持续控制。在本次指南中,WHO 提出了应在其他区域性指南(更多适用于高收入国家)基础上同时关注中低收入国家(LMICs)的需要,从而达到“所有人获得最大可能的健康保护”的总体目标。中国指南提出对部分适合的患者应尽可能追求乙型肝炎的“临床治愈”(即停

基金项目:国家科技重大专项(重大传染病防治)课题“慢性病毒性肝炎中西医结合治疗方案优化研究”(编号:2012ZX10005004)

作者简介:李小科(1984—),男,汉族,博士,主治医师,研究方向:中医肝病病学,E-mail:lixiaoke@vip.163.com

通信作者:叶永安(1963—),男,汉族,博士研究生导师,教授,主任医师,研究方向:中医肝病病学,E-mail:yeyongan@vip.163.com

止治疗后持续的病毒学应答,HBsAg消失,并伴有ALT复常和肝脏组织学的改善)。APASL指南提出了(通过接种疫苗、药物治疗和阻断传播)在全球HBV感染的慢性乙型肝炎治疗目标,并指出通过接种乙型肝炎疫苗、治疗感染者、对高危人群应该采取保护措施加以实现。

在我国2015年指南中,首次明确定义了“临床治愈”的含义是基于停止治疗后依然稳定的病毒学应答,伴有HBsAg消失。这一目标是停药后依然获得持续免疫控制的表现。任红^[5]总结乙肝治疗在获得持续免疫控制的过程中存在三个阶段的难点,分别是免疫启动与激活(打破免疫耐受)、免疫控制(治疗获得应答并巩固)及最终的免疫恢复与重建(停药后病情的稳定控制)。目前的西药抗病毒治疗(包括核苷(酸)类似物(Nucleos(t)ide Analogues, NAs)与干扰素(Interferon, IFN)治疗)均难以使大多数患者达到这一目标。乙型肝炎的慢性化与治疗应答是包括病毒、宿主药物因素共同作用下的免疫平衡与失衡的结果。宿主免疫应答的不足是慢性感染持续存在的主要原因^[6]。

中医理论在认识免疫耐受、免疫清除等慢性乙型肝炎病理阶段的认识有邪正盛衰关系作为其辨证论治的理论基础^[7],HBV慢性感染不同免疫状态的中医证候特征不尽相同^[8],叶永安等^[9]通过对1 003例患者的证候调查研究发现,免疫活动期($ALT \geq 2 \times ULN$ (正常值上限,Upper Limit of Normal)乙型肝炎的核心病机是“肝郁脾虚、肝胆湿热”复合证,说明慢性乙型肝炎在免疫活动期表现出虚实夹杂的复杂证候,而免疫相关研究证实,不同证候之间,包括T细胞、树突状细胞(Dendritic Cell, DC)的数量及功能的相应改变作为功能与物质基础^[10-12],而基于核心病机辨证使用中医药治疗慢性乙型肝炎的本质与免疫功能的调节相关。尽管不同中医药治疗方案对于慢性乙型肝炎患者免疫系统功能的调节作用侧重点可能不同,但与西医指南关于持续免疫控制的目标共识有一定吻合度。

2 治疗终点

在终点指标的选择上,我国指南与APASL指南相仿,治疗终点分为理想终点、满意终点与基本终点(APASL指南称之需达到终点, the next most desirable endpoint),理想与满意终点建立在停药后的病情持续稳定的基础上,前者要求获得HBsAg消失,后者需获得HBeAg的血清转换,ALT的复常和持续的病毒学应答。WHO与AASLD指南并未规定针对慢

性乙型肝炎广义的治疗终点概念。WHO指南将ALT复常、HBeAg血清转换和DNA持续抑制、纤维化改善视作重要的结局指标,认为HBV DNA持续控制可以作为主要终点(Primary end-point),AASLD指南将HBeAg阳性患者获得HBeAg血清学转换、HBeAg阴性患者获得HBsAg消失作为其停止治疗的关键指标。以上指南对于终点的定义虽有所不同,但其核心均围绕持续病毒控制、HBeAg血清转换、ALT复常、HBsAg消失、组织学改善等要素制定。

尽管中医药治疗的系统综述研究提示中医药在保肝降酶、抑制病毒水平及增强抗病毒治疗效果方面均表现出一定的作用^[13],在已完成的国家科技重大专项“十一五”课题也证实,中医药治疗能够在48周疗程上提高核苷酸类似物(阿德福韦酯)HBeAg应答率11.78%^[14-15],说明中西医结合治疗能够在标准治疗基础上提高达到目标终点的可行性,但从临床出发,应结合现有的研究证据客观评价中医药的作用。例如,在单纯抗病毒方面,可能并非中药治疗的最佳优势^[16],而能够在组织学改善、以及提高符合抗病毒治疗适应证且西药应答不佳人群的疗效方面有所突破^[17]。

3 抗病毒治疗的目标人群选择与中医药“治未病”理论的实践

我国2015年指南提出抗病毒治疗的适应证主要根据血清HBV DNA水平、血清ALT及肝脏疾病严重程度确定,对于DNA超过阈值(HBeAg阴性/阳性HBV DNA分别为2 000及20 000 IU/mL)且 $ALT \geq 2 \times ULN$,或存在肝硬化证据的患者应给予抗病毒治疗。对于DNA阳性, $ALT < 2 \times ULN$,但年龄 > 30 岁,有肝硬化或肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)家族史,或明显肝脏炎症或纤维化也应考虑抗病毒治疗。APASL指南与我国指南相仿,对年龄有所调整(HBeAg阳性患者 > 25 岁,HBeAg阴性患者 > 30 岁)。另外,WHO指南建议无肝硬化基础但年龄超过30岁、ALT持续异常、存在HBV高水平复制($HBV DNA > 20\,000 IU/mL$)的人群也应给予治疗,甚至在无条件检查HBV DNA的地区,仅根据ALT异常即可考虑启动治疗。AASLD指南则建议免疫活动期(定义为 $ALT > 2 \times ULN$ 或肝脏组织学显著肝组织学病变且DNA超过阈值)患者接受抗病毒治疗。值得注意的是,WHO和AASLD指南选取的ALT正常参考值为男性 $< 30 IU/mL$,女性 $< 19 IU/mL$ 。

相比较而言,WHO指南更多考虑在LMICs的适

用性,以避免在定量 HBV DNA 检测尚不普及的国家贻误治疗。各国指南启动抗病毒治疗的时机从原则上并无本质区别。同时,AASLD 指南指出不建议对免疫耐受期患者进行抗病毒治疗,WHO 指南亦指出对无肝硬化且 ALT 正常,DNA 低水平($<2\ 000\ \text{IU/mL}$)患者无需治疗。根据以上指南,对于无肝硬化,无 HCC 和/或 LC 家族史,肝组织炎症及纤维化评分 <2 分,且 ALT 正常,HBV DNA 水平不同程度升高的患者,在不考虑 ALT 正常值降低带来的决策改变之外,仍不属于积极给予(包括 NAs 及 IFN)抗病毒治疗的范畴。其主要原因是免疫耐受阶段的自发和/或药物治疗导致的 HBeAg 消失率较低^[18]。但既往发现 HBV 高载量本身即是导致 HCC 发生的独立危险因素^[19-20],此外,研究表明即使是慢性 HBV 携带者,肝组织病理学改变(包括不同程度的炎症及纤维化)在也普遍存在,其中超过 60% 的病例处于炎症及纤维化评分 <2 的阶段^[21-22],在这些患者中,肝脏炎症水平与 ALT 指标之间关联性不强^[23]。HBV 携带者存在广泛肝纤维化及炎症改变的发现值得重视,由于免疫耐受期患者对现行抗病毒治疗方案的应答不佳,而现有指南针对该部分患者缺乏明确的治疗建议,可能导致该部分人群肝纤维化的进展在一定时期内缺乏干预控制,为后续的治疗带来更大的难度与医疗负担。

“治未病”是中医药特色治疗观念,从中医理论角度观察 HBV 携带状态,其既可视作一个疾病的特定阶段,也与患者的体质密切相关。在“治未病”理论指导下通过辨析体质开展的中医药治疗能够取得一定效果。周大桥等^[24]提出,针对慢性 HBV 携带者(主要指免疫耐受期患者)的治疗是控制肝纤维化与肝癌的起点。在“十一五”国家科技重大专项课题研究中,该团队使用“补肾清透方”“补肾健脾方”对 ALT 正常的部分慢性 HBV 携带者共 600 例分组进行纯中药干预,证实中医药治疗在降低 HBeAg 阳性 HBV 携带者的血清 HBV DNA、HBeAg、HBsAg 方面的显著作用^[25]。基础研究还提示了补肾健脾解毒中药复方在促进慢性 HBV 携带者的 DC 成熟并改善其免疫功能方面的作用^[26]以及补肾清透方对升高 IFN- γ 、IL-2 及降低 IL-4 与 IL-10 方面的作用^[27],说明在免疫耐受阶段,中医药治疗依然能够起到调动细胞免疫的作用,并可能是打破免疫耐受的有效手段。通过开展慢性 HBV 携带者中医综合干预方案,在打破免疫耐受,抗轻症肝纤维化方面有所突破,是使中医药在指南基础上有所创新、体现优

势特色的重要命题之一。

4 关于停药时机的选择

我们对于干扰素疗程的规定不复赘述,为核苷(酸)类似物制定合理疗程是医患普遍关注的热点问题。在治疗终点的选择上,各指南均建议将 HBeAg 阳性患者达到 HBeAg 血清转换、持续 ALT 正常且 DNA 低于检测下限、HBeAg 阴性患者获得 HBsAg 消失作为停用抗病毒治疗的基本条件(注:WHO 指南未对 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者的停药时机给予针对性建议),在总疗程上,WHO 指南与 AASLD 指南未特别说明,APASL 指南指出“疗程未知”,我国指南明确规定 HBeAg 阳性患者总疗程需达到 4 年。在巩固治疗的疗程上,各指南亦有不同要求,除我国指南外,其他指南均建议巩固治疗至少 12 个月(期间 ALT 正常,HBV DNA 低于检测下限)后可考虑停药。我国指南建议将巩固治疗延长至 3 年(APASL 指南亦指出巩固治疗达到 3 年可获得更好效果,但非硬性要求)。

核苷(酸)类似物的长期应用是控制 HBV 感染的必要手段,也是对于现有抗病毒药物尚无法彻底根治 HBV 感染的现状的一种替代方法。庄辉、翁心华等曾对部分执行较规范的 NAs 停药观察研究进行了综述,遵循早于 2015 年指南的停药标准,患者的病毒学复发率可高达 90% 以上^[28]。基于此认识,与 2010 年指南相比,我国 2015 年指南大幅增加了核苷(酸)类似物抗病毒治疗所需的总疗程和巩固疗程,并对 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的停药标准做出了更加严格的规定。慢性乙型肝炎的难治性与复杂性决定其治疗具有长期性和非单一性^[17],中医药治疗在慢性乙型肝炎治疗中所扮演的角色与核苷(酸)类似物不同,其免疫调节作用可能使纯中药或中西医结合治疗成为降低核苷(酸)类似物停药复发率的一种选择。因于停药复发的高风险以及可能存在的安全性与伦理问题,针对这一领域的研究尚不充分,中医药治疗的有效性和风险收益比有待通过严谨设计的临床研究加以证实。

5 结语

在 2010 年我国的慢性乙型肝炎防治指南中曾对中医药保肝降酶、改善症状的作用给予了部分肯定,指出需要更加严谨设计的大样本随机对照研究证明中药治疗对于抗病毒的效果^[29]。在 2015 年指南中,未对中医药治疗的作用给予进一步的确认,提示中医药工作者在遵循上述指南进行乙型肝炎的规范抗病毒治疗与监测同时,应在充分理解指南规则

的基础上,对目前西药治疗尚缺乏足够疗效的领域进行科研攻关,使中医药在本病的某些优势切入点、以及中、西医均认可的结局指标上获得突破。与此同时,还应当意识到,中医药介入 HBV 感染相关疾病的治疗目标虽然应充分参考指南,也需要考虑到各学术组织发布指南的初衷是使现有西药治疗 (NAs 及 IFN) 获得最佳的治疗与经济收益,尚有部分临床问题无法通过实践指南得到足够满意的答案,中医药治疗可能是解决这一问题的有力工具。故在甄别目标人群、决定介入时机等方面,中医、中西医结合治疗在源于指南的同时,更要独立思考,体现特色,合理布局,方能展现其疗效优势。

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(2015 更新版)[S]. 中华肝脏病杂志,2015,23(12): 888-905.
- [2] Terrault N A, Bzowej N H, Chang K, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2016, 63(1): 261-283.
- [3] Sarin S K, Kumar M, Lau G K, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. Hepatology International, 2016, 10(1): 1-98.
- [4] 政策简报:慢性乙型肝炎病毒感染预防、关怀和治疗指南(2015 年 3 月)[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(6): 824-828.
- [5] 任红. 慢性乙型肝炎治疗的目标与终点:再谈持久免疫控制[J]. 中华肝脏病杂志,2012,20(10): 721-722.
- [6] 纪翠霞,胡九东,邢练军,等. 乙型肝炎慢性化机制的研究现状[J]. 临床肝胆病杂志,2012,28(2): 149-152.
- [7] 袁今奇. 中医学对慢性乙型肝炎免疫耐受的认识与治疗对策[J]. 中西医结合肝病杂志,2007,17(2): 65-67.
- [8] 杨丽莎,梁志清,范剑薇,等. 慢性 HBV 感染不同免疫状态证候分布特点的研究[J]. 中国免疫学杂志,2013,29(9): 935-938.
- [9] 叶永安,田德禄,蒋健,等. 1003 例慢性乙型肝炎 (ALT \geq 2 \times ULN) 患者中医常见症状及证候分布特点研究[J]. 世界中医药,2015, 10(9): 1293-1298.
- [10] 何芳,孙克伟,彭建平. 慢性 HBV 感染不同免疫状态肝郁脾虚证与肝胆湿热证患者外周血树突状细胞功能研究[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(11): 1491-1495.
- [11] 王磊,冯晓霞,张玮,等. 慢性乙型肝炎不同脾虚兼证与外周血树突状细胞表型及功能的关系[J]. Journal of Integrative Medicine, 2010(10): 934-939.
- [12] 孙学华,刘巧丽,李曼,等. 慢性乙型肝炎患者 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞亚群的研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2011,27(5): 545-547,550.
- [13] Zhang L, Wang G, Hou W, et al. Contemporary clinical research of traditional Chinese medicines for chronic hepatitis B in China: an analytical review[J]. Hepatology, 2010, 51(2): 690-698.
- [14] Ye Y, Min L, Zhang Q, et al. Evaluation of 48 week Adefovir dipivoxil (AD) and Chinese Herbal medicine plus AD treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B Chinese patients: A double-blind randomized trial[J]. Hepatology, 2011, 54(4): 1047A-1048A.
- [15] 叶永安,李筠,闵乐泉,等. 中药联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎随机对照研究[A]. 第二十次全国中西医结合肝病学术会议论文汇编,2011: 7-14.
- [16] 叶永安. 慢性乙型肝炎的中西医结合治疗[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(1): 8-9.
- [17] 叶永安. 慢性乙型肝炎中西医结合治疗策略[J]. 传染病信息, 2012, 25(3): 135-137.
- [18] Chien R N, Liaw Y F, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group [J]. Hepatology, 1999, 30(3): 770-774.
- [19] Lok S F. Hepatitis B: 50 years after the discovery of Australia antigen. [J]. Journal of Viral Hepatitis, 2016, 23(1): 5-14.
- [20] Chien-Jen C, Hwai-I Y, Jun S, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA Level [J]. Jama the Journal of the American Medical Association, 2006, 295(1): 65-73.
- [21] 张健珍,张春兰,易俊卿,等. HBeAg 阳性与 HBeAg 阴性慢性 HBV 携带者肝组织病理结果分析[J]. 热带医学杂志,2010, 10(7): 822-826.
- [22] Gobel T, Erhardt A, Herwig M, et al. High prevalence of significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients with normal ALT in central Europe[J]. J Med Virol, 2011, 83(6): 968-973.
- [23] Seto W K, Lai C L, Ip P P, et al. A large population histology study showing the lack of association between ALT elevation and significant fibrosis in chronic hepatitis B[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e32622.
- [24] 周大桥,童光东,贺劲松,等. 慢性 HBV 携带者的中西医诊治概况[J]. 传染病信息,2012,25(3): 138-142.
- [25] 陈英杰,童光东,贺劲松,等. 补肾健脾方对 HBeAg 阳性乙型肝炎病毒携带者的抗病毒疗效[J]. 中西医结合肝病杂志,2012,22(4): 200-204.
- [26] 陈英杰,贺劲松,周大桥,等. 补肾健脾解毒法中药复方对慢性 HBV 携带者树突状细胞的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(6): 332-335.
- [27] 邢宇锋,童光东,贺劲松,等. 补肾清透方对慢性 HBV 携带者血清免疫因子的作用[J]. 传染病信息,2012,25(3): 158-160.
- [28] 慢性乙型肝炎长期治疗讨论会. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的长期性[J]. 临床肝胆病杂志,2014,30(11): 1099-1105.
- [29] 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(2010 年版)[S]. 中华肝脏病杂志,2011,19(1): 13-24.