

光明良醫

撰文 | 陆庭译 (中医师)



进而缩短疗程。这可证诸于HBsAg量的大幅降低，能更有效地降解cccDNA。而产生协同作用，即能同时诱生一种以上的细胞因子，中医药诱生内源性细胞因子有个独特的现象，

掃一掃，看視頻



HBsAg血清轉陰 作為慢性B型肝炎之治療終點

(台北讯)美国肝病病医学学会(AASLD)于2007年首先倡议以HBsAg血清转阴(不论是产生Anti-HBs, 作为慢性B型肝炎之治疗终点(endpoint of treatment)以来, 欧洲肝病病医学学会(EASL)及亚太肝病病医学学会(APASL)也陆续跟进, 因一旦HBsAg转阴后, 表示B型肝炎病

毒(HBV)在肝细胞核中的复制模板(replication template)cccDNA(covalently closed circular DNA)的量已经很少, 或是其复制活动已降至很低水平, 慢性B型肝炎复发的机率也就降得很低, 排除早先已发生的肝脏病变, 预后良好, 所以病患可以安全停止服用抗病毒的药物。

当然, 肝脏切片作病理检验仍是金标准, 但是, 医者很难获得病患或其家属同意做这种侵入性的采样, 因此, 临床仍以HBsAg血清转阴作为判断依据。



仅抑制HBV-DNA 當今之治療策略

尚難達致HBsAg血清轉陰之治療終點

联合国世界卫生组织(WHO)建议使用核苷(酸)类似物nucleos(t)ide analogues, NAs)治疗慢性B型肝炎, 但是, 很难达致HBsAg血清转阴的治疗终点, 表示在肝细胞核中的cccDNA仍继续在转录, 所以, 停止服用NAs一段期间后, B型肝炎又见复发。因此, NAs必须长期、甚至一辈子服用。但这又必然衍生费用、医从性与HBV耐药性等问题。

至于干扰素(IFN-α), 除可抑制HBV-DNA外, 尚有一些调节宿主免疫功能的作用, 但由于使用后, 经常产生一些令病患难以忍受的副作用, 再加以其对亚洲人的疗效较差, 原因不明, 所以临床上已较少使用。

世界性HBsAg血清轉陰率之荟萃分析

本权威性期刊(Gastroenterology)于2019年登载一篇关于HBsAg血清转阴之系列性评论与荟萃分析文章(Factors Associated With Rates of HBsAg Seroclearance in Adults With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis)。作者群共搜集分析了34篇这方面的研究报告(共计42588个病患; 303754人年的治疗追踪; 3194个病患HBsAg血清转阴)。

综合计算后的年HBsAg血清转阴率为1.02%。这结果不受性别影响。治疗前HBeAg(-)者的年HBsAg血清转阴率较高: 1.33%; HBeAg(+)者则较低: 0.40%。

另外, HBV-DNA于治疗前较低者(6.61 log10 IU/mL)其HBsAg血清转阴率也较高。治疗前HBsAg水平较低者(2.74 log10 IU/mL)其HBsAg血清转阴率也高于治疗前HBsAg水平较高者(3.90 log10 IU/mL)高。另外, HBsAg血清转阴率不受HBV亚型与治疗史的影响。

HBsAg 下降速度很慢

荟萃分析42,588个慢性B型肝炎治療結果 所獲結論如下:

- 1 以NAs或IFN-α治疗慢性B型肝炎, 年HBsAg血清转阴率为1.02%, 而未接受治疗者, 其年HBsAg血清自然转阴率(Spontaneous HBsAg seroclearance rate)为1%, 二者差不多。
- 2 肝病属活动性较低的慢性B型肝炎, 其HBsAg血清转阴率较高。
- 3 慢性B型肝炎病患终生需接受有效的治疗, 以降低原发性肝细胞癌的发生率。

由于灭绝性治疗(sterilizing cure)并不可能实现, 因有些病毒的DNA会随机整合入肝细胞的DNA, 且cccDNA的半衰期(half-life)较长, 所以, 慢性B型肝炎的治疗目标为达致功能性治愈(functional cure)。

南韓之研究

估計NAs治療需52年方能使HBsAg血清轉陰

前述荟萃分析包含了一篇南韩的研究论文, 刊登于2014年的(Gut)。其样本数最多, 达5409人, 治疗追踪6年, 人数33567, 使用NAs治疗, 所获的年HBsAg血清转阴率为0.33%(110/33567)。依据作者群的分析, 由于HBsAg下降的速度很慢, 因此, 估计需52年方能达致HBsAg血清转阴之功能性治愈目标。

台灣醫者感嘆

NAs難以達致功能性治癒目標

2017年刊载于(Hepatology)的一篇台湾研究论文表明, 使用NAs治疗1075个HBeAg(-)的慢性B型肝炎病患, 追踪治疗3.25年, 其年HBsAg血清转阴率仅0.15%, 难怪作者群感慨地写说Obviously, HBsAg seroclearance is an ideal but a remote and unrealistic endpoint of NAs therapy!(很明显的, HBsAg转阴虽然是NAs疗法的理想治疗终点, 但是遥不可及且又不切实际!)

Tenofovir alafenamide (TAF)与Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)治疗慢性B型肝炎亦难以达致HBsAg血清转阴之治疗终点。

2017年于(JOURNAL of HEPATOLOGY)上有一篇论文, 主要内容是探讨TAF与TDF治疗873个HBeAg(+)的慢性B型肝炎病患第三期临床试验的结果。治疗一年的HBsAg血清转阴率分别为1%与0.3%; 治疗2年的均为1%。

类似的一篇论文则于2016年刊载于(Lancet Gastroenterology & Hepatology), 探讨426个HBeAg(-)的慢性B型肝炎病患, 治疗1年, HBsAg血清转阴率皆为0%; 治疗2年, 仅TAF有1个病患其HBsAg转阴。

NAs難以達致 HBsAg血清轉陰的探討

NAs治疗慢性B型肝炎的主要作用在于抑制HBV-DNA的复制, 而非cccDNA的替代性标志, HBsAg。HBV的复制模板cccDNA深藏在肝细胞核中, 非NAs所能及。另外一个因素则是NAs不具备调节功能, 动不了cccDNA, 所以, 难以看到HBsAg血清转阴。这两个因素充分说明为何年HBsAg血清转阴率只有1.02%!

B肝朋友, 你们还在期待奇迹出现吗?

中醫師 陆庭译 (Lok Ting Yee)



中醫藥 能有效治癒慢性B型肝炎與帶原

笔者为证实中医药能有效治愈慢性B型肝炎与慢性B型肝炎带原, 特将2001.1.1至2014.12.31期间治疗1478个慢性B型肝炎与慢性B型肝炎带原病例, 作一回顾性分析。符合规律用药与检验条件的慢性B型肝炎102例, 慢性B型肝炎带原127例, 合计共229例, 分成有效与无效二组。

治疗有效指的是HBsAg、HBeAg与HBV-DNA这三个标志的量, 在中医药治疗后逐渐降低, 以迄转阴。统计分析证实中医药治疗慢性B型肝炎与慢性B型肝炎带原达致HBsAg血清转阴的治愈目标:

1 在整体229个案例中, 11.80%(27/229) HBsAg血清转阴, 年转阴率(每100人年)3.84%, 远高于自然转阴率1.0%与经西医药NAs治疗的1.02%(见前述荟萃分析结果), 疗效显著(P=0.14)。

2 102个HBeAg(-)的慢性B型肝炎与55个慢性B型肝炎带原者, 经中医药治疗后, HBsAg血清转阴率15.90%(25/157), 疗效显著(P=0.007)。

3 127个慢性B型肝炎带原者, 经中医药治疗后, 16.50%(21/127) HBsAg血清转阴, 年转阴率5.26%, 疗效显著(P=0.14)

4 中医药治疗慢性B型肝炎与慢性B型肝炎带原的年HBsAg血清转阴率3.84%, 远高于分别在台湾与香港使用IFN-α治疗慢性B型肝炎感染的研究计画所获结果: 0.38%与0.45%。这结论仅适合作参考, 不宜作head-to-head的比较。

上述摘要录自台湾林口长庚医院中医部主任杨贤鸿与笔者合撰的回顾性论文《中医药治疗慢性B型肝炎回顾性资料统计及临床治疗数据分析研究》, 于2017年刊登于台湾《中医药杂志》。

中醫藥能無害地

誘生內源性細胞因子以降解cccDNA

为证实中医药能使HBsAg血清转阴的机制(mechanism)系中医药无害地诱生内源性细胞因子(cytokines), 进入肝细胞核降解cccDNA, 导致HBsAg逐渐下降, 以迄转阴, 台湾卫服部国家中医药研究所特于2018年4月进行临床实验, 结果证实94.3%(33/35)的有效组病例能诱生IFN-α, IFN-γ, TNF-α及/或TGF-β1这4种细胞因子中至少1种; 而在无效组中, 仅5.9%(1/17)能诱生一种细胞因子。这2组资料高度相关: Cramer's V value 0.872, 且统计差异非常显著(P<0.0001 by Fisher

Exact test)。

中医药诱生内源性细胞因子有个独特的现象, 即能同时诱生一种以上的细胞因子, 而产生协同作用, 能更有效地降解cccDNA。这可证诸于HBsAg量的大幅降低, 进而缩短疗程。例如有一个病例, 同时诱生了4种细胞因子, 导致HBsAg的量下降了90.3%。另外一个病例则是同时诱生了3种细胞因子, 导致HBsAg的量下降了99.73%, HBsAg血清转阴指日可待。

誘生細胞因子

中醫藥能顯著降低HBsAg的量

从2016年9月4日至2018年9月24日期间, 有效组的病例36人, 其平均HBsAg的量自研究起始日的3858 IU/mL大幅降至结束日的1569 IU/mL, 降幅达40.67%(1569/3858); 无效组则是自4453 IU/mL降至4129 IU/mL, 降幅为7.28%, 远逊于有效组, 其间的差异高达4.84倍。而造成这二组巨大的落差, 主要因素为94.3%的有效组病例, 诱生了至少一种以上的内源性细胞因子, 而无效组仅5.9%诱生了

一种。以上重点摘自台湾卫服部国家中医药研究所临床组研究员兼组长沈郁强博士、台湾长庚大学中医系主任杨贤鸿博士与笔者合撰的论文(Induction of Endogenous Cytokines by Traditional Chinese Medicine Leading to Reduction of Serum HBsAg Levels), 将于今年(2020)6月刊登于《中医药杂志》。

中醫藥是治療

慢性B型肝炎與帶原的首選

以上论述与数据的比较分析, 强力肯定中医药是治疗慢性B型肝炎与慢性B型肝炎带原的首选:

- 1 迄今尚无西药能有效治疗慢性B型肝炎带原, 造成世界三大肝病病医学会的治疗指引中明确指出对慢性B型肝炎带原不予抗病毒的治疗, 但15%至40%的慢性B型肝炎带原者, 终其一生, 若不予以有效的治疗, 将产生肝硬化、原发性肝细胞癌与肝失代偿的病变, 问题严重。中医药不啻是他们的救星! 16.5%的慢性B型肝炎带

原者其HBsAg可达血清转阴的治愈目标, 事实胜于雄辩!

- 2 NAs的治疗作用机制为抑制HBV-DNA, 进而阻断完整病毒颗粒Dane particle的组装, 最后导致进入肝细胞的HBV减少, 间接减少cccDNA, 难怪许多医者都感慨HBsAg血清转阴是个理想但遥不可及的目标。相较之下, 中医药诱生内源性细胞因子, 进入肝细胞核, 直接作用于cccDNA, 疗效快速与确实。
- 3 中医药能同时诱生多种细胞因子, 产生协同效果。