

# 光明良醫

讚



搞定B肝已美夢成真

慢性B肝问题似乎已得到了解决。许多西医与病患对疗效均表满意，自口服抗病毒的核(昔)酸类似物(NAs)问世后，

## NAs療效雖快 停藥易復發

# 治療B肝勿掉以輕心

(吉隆坡讯)自NAs问世后，由于使用方便，抑制B肝病毒复制指数(HBV-DNA)的疗效显著，肝功能恢复正常，让B肝患者额手称庆。

但陆庭译中医师提醒，NAs并未能使HBsAg转阴，停药后往往复发，所以，慢性B肝感染这种动态性疾病(dynamic disease)并未真正获得解决，病患仍持续受肝硬化与原发肝癌(HCC)的威胁。

他说，慢性B肝感染问题依然严峻，不容我辈掉以轻心，误判情势。

他表示，慢性B肝带原者也可获HBsAg转阴的效果。为诏告众多求医无门、求药无方的慢性B肝感染者，他已撰妥第二篇论文“Induction of Endogenous Cytokines by Traditional Chinese Medicine Leading to Reduction of Serum HBsAg Levels”，刻正由国际期刊审稿当中，可望于今年内刊出。

“这是一个突破性的进展，也是众多慢性B肝感染者期待已久的福音。需要靠各种文宣与活动让众多的B肝族知道。”

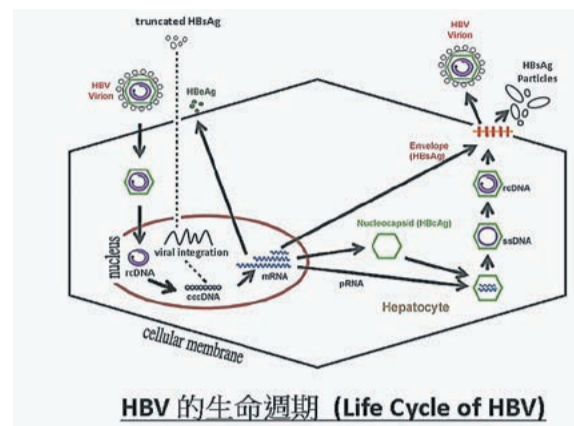
### 制造三种型态HBsAg

陆医师解释，cccDNA中文名为“闭锁环状共价键去氧核糖核酸”(covalently closed circular, DNA)。有科研人士称cccDNA为根治B肝的圣杯，其关键性或重要性可见一斑。

“因此，有必要了解HBV各项标记的意义，以掌握当时所处的病程阶段。若有精密的检验数据，那就更清楚HBV的复制状况，以及治疗是否有效。与医师讨论病情时，就不会显得外行。”

他说，这一切得从HBV生命周期谈起。由于这涉及生物学、分子生物学、分子遗传学等，相当深奥，专有名词更是艰涩，绝非短时间内阅读一两次可以了解的。但这又攸关B肝朋友的健康与生命，

兹以简单的说法阐述HBV生命周期如下(图1)：



1 HBV进入肝细胞：肝细胞表面有层膜，防止外来物质进入，造成伤害。过去仅能推论HBV是如何进入的。现已明确知道HBV颗粒依附在高亲和性的牛黄胆酸盐(sodium-taurocholate)多胜肽(polypeptide)后进入。HBsAg在HBV进入肝细胞后融化，只剩下裸露的核壳体(nucleocapsid)，即HBcAg，内含HBV-DNA。

2 HBcAg进入肝细胞核(nucleus)：进入后，HBcAg融化，释出部份双股松弛的环状DNA(rcDNA)，进一步利用多聚酶修复成cccDNA，这就是HBV复制模板，长期盘据在肝细胞核中。

3 cccDNA转录(transcription)：cccDNA利用多聚酶转录成4种RNA：Pre-S1 mRNA, Pre-S2/S mRNA, Precore mRNA, Pregenomic RNA。所谓转录就是将遗传指令纪录于mRNA股上。

4 mRNA翻译(translate)：成相对应的蛋白质，即HBsAg、HBcAg、HBeAg、HBxAg与多聚酶，进入胞浆(cytoplasm)。

5 三种型态的HBsAg：

1 HBsAg会穿越内质网(endoplasmic reticulum, ER)：一部分逸出肝细胞膜，形成“中空”的丝状与圆形HBsAg(filamentous & spherical HBsAg)，未逸出者则形成肝细胞膜的一部分。

2 断裂型的HBsAg：cccDNA会整合进入肝细胞的DNA，因而生成断裂型的HBsAg(truncated HBsAg)，逸出肝细胞膜。

3 完整HBV颗粒的外壳HBsAg。

6 完整HBV颗粒的组装：HBcAg及多聚酶与前基因组RNA(pregenomic RNA)组合成内含RNA的核壳体。之后RNA逆转录成单股DNA(ssDNA)。这单股DNA后形成复制第二股DNA的模板，使部份双股、松弛的环状DNA(rcDNA)因而得以形成。这rcDNA在内质网作用于HBsAg，诱发内部发芽(budding)，结合成为完整的HBV颗粒并逸出肝细胞膜。

综合以上结论，HBV生命周期清楚地提示，慢性B肝感染不容易根治，即使HBV-DNA转阴，还是停留在慢性感染阶段，因cccDNA仍在肝细胞中不断制造出三种不同型态的HBsAg，其中以中空的丝状与圆形的HBsAg量最大，远远超过完整HBV颗粒的外壳HBsAg的量。

## 根治B肝需另起爐灶

陆庭译说，另外，就是断裂型的HBsAg。所以，用NAs治疗符合ALT≥正常值上限2倍条件的慢性B肝，因其作用仅在于抑制HBV-DNA的复制，减少不了已存在血液中的HBsAg，再加上NAs也无法作用于cccDNA，是故，HBV-DNA测不到，但HBsAg的量可以依然很高。

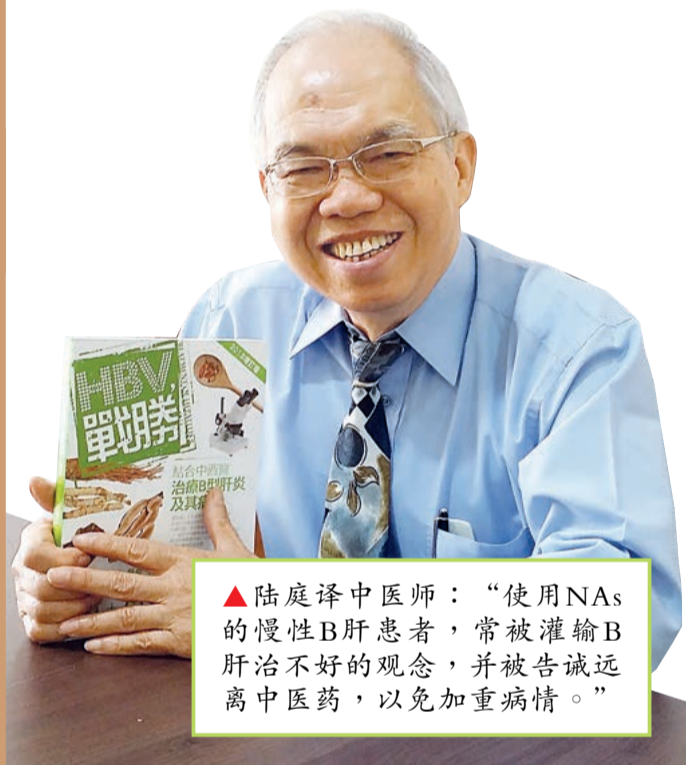
“停止服用NAs，很容易就复发，故需一辈子服用，一如世界卫生组织(WHO)的建议。如欲根治慢性B肝感染，势必要另起炉灶，找出能进入肝细胞核去降解cccDNA的药剂或方法，而不伤及肝细胞。由于肝细胞的DNA也在肝细胞核中，绝不容许为了治B肝而被伤及。”

他指出，另外，由于cccDNA罕能在血液中测到，退而求其次，医界现以HBsAg作为cccDNA的替代性标记。世界肝病病专科医师能接受的计量HBsAg，系以Abbott Laboratories的Architect

QT assay或Roche Diagnostic的Elecys HBsAg II Quant assay所测得的HBsAg的量。

他强调，有效的慢性B肝感染治疗指的是HBsAg的量逐渐下降，以至于转阴，表示患者已拿到了根治B肝的圣杯。换言之，即cccDNA已停止或仅极微量地转录mRNA。

“以此观之，HBV-DNA测不到，HBeAg阴性，ALT正常的B肝朋友尚需努力，为了自己的健康与生命、家庭，必须在HBV-DNA已阴转的基础上，作最后的冲刺。希望大家能提醒自己：HBV-DNA测不到，ALT正常，HBeAg阴性者，若HBsAg>1,000 IU/mL，罹患原发性肝癌(HCC)的机率，是HBsAg<1,000 IU/mL者的14.5倍，一如前述3个案例。另外值得一提的就是年纪愈大，HCC的机率愈高。”



▲陆庭译中医师：“使用NAs的慢性B肝患者，常被灌输B肝治不好的观念，并被告诫远离中医药，以免加重病情。”

## 細胞因子降解cccDNA 降伏B肝病毒不是夢

陆庭译说，深藏在肝细胞核中的HBV复制模板cccDNA并非金刚不坏之身。它也有能克制它的天敌，那就是细胞因子(cytokines, CK)。近几年的多次严谨实验已证实CK确能降解cccDNA，表明根治慢性B肝感染并非梦想。

他说，所谓CK是由免疫细胞或非免疫细胞，如骨髓细胞、血管内皮细胞等合成、分泌的，能调节多种细胞生理功能的低分子量蛋白质的统称。

### cccDNA脱胺后被核酸降解

“依据功能，CK大致可分成7大类：白细胞介素(interleukins, ILs)、干扰素(interferons, IFN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)、转化生长因子(transformation growth factor)、趋化

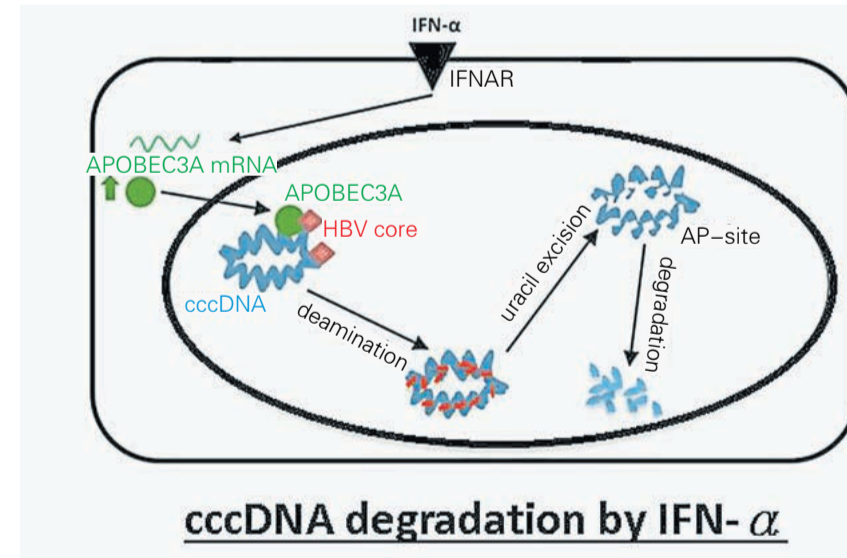
因子(chemokines)、生长因子(growth factor, GF)。”

他表示，经已证实能进入肝细胞核在未损及肝细胞情况下降解cccDNA的CK为IFN-α、IFN-γ、IFN-λ、TNF-α与TGF-β1。它们有各自不同的活化与降解cccDNA的模式，大致的机制如下：

CK活化脱胺酶家族(APOBEC family)的不同成员，例如IFN-α能活化APOBEC 3A这种脱胺酶，进入肝细胞核后，利用HBV的核心(core)接近cccDNA并将它的胺基分解，即移除分子上的一个胺基，使cccDNA转录时暂时变成单股。

脱胺后的cccDNA因而会被核酸(nucleases)降解：cccDNA上的尿嘧啶会被尿嘧啶-去氧核糖核酸-糖基酶(uracil-DNA-glycosylase, UNG)辨识而切除，形成缺嘌呤/缺嘧啶位点(apurinic/

apyrimidinic site, AP site)，进而被AP核酸内切酶(endonuclease)降解，



cccDNA degradation by IFN-α

下星期四預告：

誘生CKs發揮協同作用 中藥治B肝療效顯著