

發行人
Publisher
顧記華
Jih-Hwa Guh

主編
Editor-in-Chief
顧記華
Jih-Hwa Guh

副主編
Deputy Editor
邱文慧
Wen-Fei Chiou
張恒鴻
Hen-Hong Chang
張永賢
Yung-Hsien Chang
蘇奕彰
Yi-Chang Su

執行副主編
Executive Deputy Editor
林麗純
Lie-Chwen Lin

中醫藥治療慢性 B 型肝炎回顧性資料統計及臨床治療
數據分析研究

**Retrospective Analysis of Traditional Chinese Medicine
Treating Chronic Hepatitis B and Clinical Statistics**

楊賢鴻、陸庭譯

Sien-Hung Yang, Ting-Yee Lok

J. Chin. Med. 28(2): 1-16, 2017

DOI: 10.3966/241139642017122802008

中醫藥治療慢性 B 型肝炎回顧性資料統計及 臨床治療數據分析研究

楊賢鴻^{1,2}、陸庭譯^{3,*}

¹ 林口長庚紀念醫院中醫部，桃園，臺灣

² 長庚大學中醫學系，桃園，臺灣

³ 永康診療中心，馬來西亞

慢性 B 型肝炎感染的形成與宿主感染 HBV 時的年齡與途徑密切相關。許多研究證實，嬰幼兒的天然免疫系統對 HBV 缺乏反應，而獲得性免疫系統則會被 HBV 抑制，因而形成慢性感染，全世界達 2 億 5 千 7 百萬人，75% 分佈在亞洲，其中以華人居最多數。

B 型肝炎疫苗能有效防範 HBV 的傳播，而干擾素與核苷（酸）類似物充實了西醫治療慢性 B 型肝炎的彈藥庫。但是，仍有二個盲點：1. 缺乏治療慢性 B 型肝炎帶原的有效藥物；2. HBsAg 轉陰，產生 Anti-HBs 的終極治癒目標仍遙不可及，尤其是對華人，確切原因不明。

由於中醫藥治療慢性 B 型肝炎帶原的臨床試驗，能符合多中心、隨機、雙盲、安慰劑控制條件且能被國際期刊接受後刊登者非常稀少，為能一窺究竟，本研究特將過去 14 年（2001.1.1 至 2014.12.31）治療慢性 B 型肝炎與帶原病例作一回顧性分析，結論是肯定的：慢性 B 型肝炎帶原不但可以中醫藥治癒，且可達致終極治癒目標：16.5%（21/127）HBsAg 血清轉陰，年轉陰率（每 100 人年）5.26%；在產生 Anti-HBs 的血清轉換方面，比率為 11.81%（15/127），年轉換率 3.76%，均具統計學意義。

另外，在慢性 B 型肝炎的中醫藥治療方面，HBsAg 血清轉陰率為 5.90%（6/102），年轉陰率 1.97%；產生 Anti-HBs 的血清轉換率為 2.94%（3/102），均具統計學意義，且高於自然轉陰率。

中醫藥治療慢性 B 型肝炎帶原與慢性 B 型肝炎有效的機轉可能是活化了對 HBV 特異之免疫系統中某些環節，進而降解了 HBV，甚至包括 cccDNA 在內。但這方面仍需進行一系列的臨床實驗予以證實。

關鍵字：慢性 B 型肝炎、中醫藥

* 通訊作者：陸庭譯，馬來西亞永康診療中心，地址：No. 38A, Jalan Jejaka 7, Taman Maluri, Cheras 55100, Kuala Lumpur, Malaysia.，電話：+ 603-9200-3219，傳真：+603-9200-6892，E-mail：tingyeelok@gmail.com

前言

依據 2012 年聯合國世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 估計，全球有 20 億人感染過 B 型肝炎病毒 (Hepatitis B Virus, HBV)，其中，形成慢性感染者達 2 億 5 千 7 百萬人，係世界性第 1 大傳染病 [1]。在這些慢性 B 型肝炎感染者中，75% 分佈在亞洲，其中又以華人居最多數。

HBV 是種嗜肝性病毒 (hepatotropic virus)，似乎不會直接損傷肝細胞。但是，HBV 長期在肝細胞內複製仍會對慢性感染者造成不同程度的肝臟疾病，其機轉為宿主對 HBV 的免疫反應、HBV 的進化與肝細胞理化方面的變化。成年人感染了 HBV，由於對 HBV 特異免疫功能正常，慢性化相對較低，肝炎只是一個過程。若未及時接種 B 型肝炎疫苗，垂直感染與出生後不久平行感染的幼兒，大部份會形成無症狀 (asymptomatic) 的慢性感染者。其中 15%~40% 在其一生中，將可能發展成為肝硬化、原發性肝細胞癌 (HCC)、肝失代償等疾病 [2,3]。

全世界每年約 100 萬人死於與 HBV 相關之肝硬化、HCC 與肝失代償等疾病 [4,5,6,7]。在台灣，依據衛福部疾管署於 2011 年篩檢統計，在一般成年人中，估計約 250 萬人為慢性 B 型肝炎帶原者，係未來發生慢性 B 型肝炎、肝硬化及肝癌的高危險群，而這些疾病的治療仍有瓶頸，情勢相當嚴峻。

雖然接種 B 型肝炎疫苗可以有效防範 HBV 的傳播，但在慢性 B 型肝炎盛行的地方，仍有 2% 接種過 B 型肝炎疫苗者演變成慢性 B 型肝炎 [8]。這可能是因疫苗無效，產生不了表面抗體 (Anti-HBs)，或是抗體量不足，而又未追蹤檢驗確定後再次接種所造成。

致使慢性 B 型肝炎 (Chronic hepatitis B, CHB) 病變成肝硬化與 HCC 的危險因子很多，包括年齡、性別、菸、酒、食品毒素、化學致癌因子、輻射線、環境荷爾蒙、激素與基因易感性等。不過其中最重要的則是 HBV。經過許多大規模與長時間的追蹤研究，證實只要 HBV 的標記，如 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 陽性，甚至只要其中一項陽性，慢性 B 型肝炎癌變的機率仍高，例如，即使 HBeAg 陰性、HBV-DNA 測不到、ALT 正常，但 HBsAg 陽性，且濃度 >1,000 IU/mL，癌變的機率仍高 [9,10,11,12]。再再說明完全清除 HBV，亦即使 HBV 複製的各個標記，包括 HBsAg 轉陰，產生免疫性的 Anti-HBs 的重要性。

感染 HBV 後之疾病發展與轉歸

宿主感染 HBV 時的年齡與途徑是影響疾病發展與轉歸的關鍵要素。胚胎時期與出生時的垂直感染，以及出生後 1 年內的平行感染，大部份會形成慢性 B 型肝炎。解決之道就是對新生兒接種 B 型肝炎疫苗。成年人感染 HBV，很少慢性化；據統計，僅 5%，甚至更低，因大部份經急性發作後會痊癒 [5, 13]。

宿主對病毒的侵襲會產生 2 種免疫反應：天然免疫 (innate immunity) 與獲得性免疫 (acquired immunity) [14]，而其中的細胞性與體液性免疫則決定能否將病毒清除與產生免疫性表面抗體 [15]。理論上，天然免疫系統會對入侵的病毒立即產生免疫反應，以限制病毒的擴散與誘生獲得性免疫；病毒的複

製可直接被類鐸受體 (toll-like receptors) 辨識而誘生一型干擾素 (type 1 interferon α/β) [16]，而自然殺手細胞則會被應激 (stressed) 肝細胞分子激活 [17]。

但是，感染初期，HBV 複製速度非常緩慢，HBV-DNA 及各種抗原於感染後 4 ~ 7 週內難以在血液中與肝細胞測得 [18]。之後，HBV 開始迅速複製，對數式地擴展，對大部份的肝細胞造成感染 [19]。由於 HBV 這種特殊的複製動力學，使得一型干擾素不易在感染初期得以產生 [20]。有學者戲稱 HBV 係種匿蹤病毒，有能力滲透宿主的防禦陣線。換言之，宿主對 HBV 的感染缺乏天然免疫，這也將影響獲得性免疫的功能。

獲得性免疫反應係由一個相互影響的多種免疫細胞與細胞因子所組成的複雜網路擔綱。CD₄⁽⁺⁾T 細胞是 CD₈⁽⁺⁾T 細胞與產生抗體的 B 細胞在有效成長及發揮免疫功能上不可或缺的。CD₄⁽⁺⁾T 細胞在合適環境下，針對 HBV 的複製，分泌多種細胞因子以活化 CD₈⁽⁺⁾T 細胞與 B 細胞。CD₈⁽⁺⁾T 細胞則透過細胞毒與非細胞毒機制清除 HBV，同時也造成肝細胞的損傷 [21]。B 細胞產生的抗體則可清除自肝細胞中逃逸出，未被 CD₈⁽⁺⁾T 細胞殺滅的 HBV [22]。

但是，多種因素可導致對 HBV 特異獲得性免疫系統的崩解，進而形成慢性 B 型肝炎感染：

1. 大量持續存在的 HBV 會抑制對 HBV 特異 CD₈⁽⁺⁾T 細胞，使其功能減弱，最終喪失掉 [23]。
2. 超量的 HBeAg 抑制核心抗原特異 T 細胞免疫反應而導致 HBV 慢性感染 [24]。
3. 數量超過完整病毒顆粒 $10^3 \sim 10^6$ 倍的 HBsAg 導致 T 細胞的低反應，最後使其功

能喪失 [25]。

4. 持續存在的 HBV 或 HBsAg 抑制樹突狀細胞之免疫功能 [26]。HBV 及 HBsAg 能抑制 TLR7 ~ TLR9 誘生 IFN- α 之功能 [27]。
5. 慢性 HBV 感染導致 T 調節細胞 (T regulatory cell, Tregs) 誘生高濃度的 IL-10 及 TGF- β ，致使免疫功能下調，而 HBcAg 亦能誘生較高濃度的 IL-10 [28]。
6. 肝細胞表達的 MHC-I 濃度不高，因而需要 100 倍以上濃度的胜肽以活化對 HBV 特異的 CD₈⁽⁺⁾T 細胞，致使它無法辨識低複製率之 HBV [29]。

本研究對新生兒感染 HBV 這種疫毒後，若未及時接種 B 型肝炎疫苗，將大部份形成免疫耐受的慢性 B 型肝炎帶原的看法則是：新生兒臟腑嬌嫩，形氣未充，無法與入侵的 HBV 抗衡，更難以逐邪外出，使 HBV 得以長期盤據在體內。

HBsAg 轉陰之重要性

HBsAg 於 1965 年由布倫伯格 (Blumberg BS) 在澳洲土著身上發現後，就被作為 HBV 感染的標記 [30]。近年來，由於 HBsAg 已能做定量檢驗，使 HBsAg 濃度成為臨床評估治療療效與預後的新指標 [31]。但不宜以它代替 HBV-DNA，因二者臨床意義不一樣。HBV-DNA 來自 HBV 顆粒，其數量反映 HBV 的複製。而 HBsAg 則與肝細胞核中 HBV 複製模板 cccDNA 相關，反映 cccDNA 轉錄及 mRNA 轉譯的活躍程度，也代表宿主抗 HBV 的免疫反應。因此，即使 HBV-DNA 已測不到，但 HBsAg 仍可呈陽性，代表 cccDNA 仍存在。HBsAg 量的下降多少代表 cccDNA 量的減少，因此，可視為 cccDNA 的替代標記

(surrogate marker) [32]。

HBsAg 可以 3 種不同型態出現：1. 中空不具傳染力的長條狀 (filament) 或圓形 (sphere) HBsAg，2. 經嵌入肝細胞基因體的 HBV 片段所釋出的斷裂 HBsAg，3. 完整 HBV 顆粒的外殼 HBsAg，與 cccDNA 的轉錄活性有關。有研究指出，低 HBV-DNA 的不活動型慢性 B 型肝炎感染，HBsAg 濃度 $>1,000$ IU/mL，罹患 HCC 的風險為 HBsAg 濃度 $<1,000$ IU/mL 者的 13.7 倍 [33]。因此，臨床治療時，應設法降低 HBsAg 的濃度，最終使之轉陰，產生表面抗體。一旦 HBsAg 轉陰，即表示與 HBV 複製相關的其他標記，包括以 PCR 方式檢測的 HBV-DNA，亦將消失。所以，排除之前已肝硬化或是交叉感染了其他型病毒，HBsAg 血清轉陰後的預後良好 [34]。

另外，值得一提的是，HBsAg 自然轉陰率不高，例如，於 2007 年，針對台灣 1,965 個慢性 B 型肝炎帶原者，進行長達 10 年的追蹤研究，發現其年 HBsAg 自然轉陰率為 1.15% [34]。另外，有研究指出，HBsAg 自然轉陰率與基線 HBsAg 的濃度相關，即 HBsAg 濃度愈高，自然轉陰率愈低 [35]。

慢性 B 型肝炎之西藥治療

依據歐洲 European Association for the Study of the Liver (EASL)，美國 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 與亞太 Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 三大肝臟病醫學會對慢性 B 型肝炎臨床治療指引 [36,37,38]，可供使用的藥物有標準型干擾素 (IFN- α)、長效型干擾素 (Peg IFN- α)、

干安能 (Lamivudine)、干適能 (Adefovir Dipivoxil)、貝樂克 (Entecavir)、喜必福 (Telbivudine) 與惠立妥 (Tenofovir)。治療的短期目標為抑制 HBV 的複製與肝炎症狀的緩解。長期目標則是預防肝硬化、肝失代償與 HCC。針對肝功能正常或稍高的慢性 B 型肝炎帶原者原則上不予治療。對 ALT 值大於正常值上限 2 倍以上，HBeAg (+) 者，HBV-DNA $>20,000$ IU/mL；HBeAg (-) 者，HBV-DNA $>2,000$ IU/mL，皆應積極展開治療。未肝硬化的 HBeAg (+) 者，停藥標準為 HBeAg 轉陰，HBV-DNA $<$ 標準值，ALT 恢復正常，但需經一段鞏固性治療。至於 HBeAg (-) 者，由於極難清除 cccDNA，所以必須無限期治療 [39]。

干擾素的一個優點是固定的使用期限，但對亞洲人之療效較差 [40]，原因不明。而核(昔)酸類似物則沒有使用期限的問題，但長期服用卻易衍生耐藥性、醫從性與經濟負擔等問題。

各種西醫藥在抑制 HBV-DNA 與促使 HBeAg 血清轉陰方面的療效令醫師與病患感到滿意，但在慢性 B 型肝炎帶原與達致 HBsAg 血清轉陰／轉換方面則有待突破。

中醫藥治療慢性 B 型肝炎

B 型肝炎是西醫學的現代疾病。歷代醫家留下治療肝膽病的良方，以及現代中醫的驗方，用來治療慢性 B 型肝炎的安全性與效果如何？

針對這個問題，前後有 2 篇薈萃分析 (meta-analysis) 如下 [41,42]：

1. 中國大陸自 1966 年至 2000 年間，共 587 篇有關中醫藥治療慢性 B 型肝炎之研究報

告中，選出 27 篇隨機與控制的臨床試驗（randomized and controlled clinical trials）報告進行分析，探討中醫藥與干擾素，中醫藥聯合干擾素使用與干擾素之比較，針對 HBsAg 與 HBeAg 轉陰、HBV-DNA 消失 3 個指標比較分析。但是，由於僅 3 個月的臨床試驗時間，且研究設計品質不佳，作者無法肯定中醫藥的療效，例如 HBsAg 轉陰率高達 28.6%（104/364），而干擾素僅 0.76%（27/262）；HBeAg 轉陰率 49%（304/620），而干擾素則是 38.9%（184/473），中醫藥之療效似乎誇大了，難以令人置信。

2. 自 1998 年 1 月迄 2008 年 6 月間，在中國大陸發表過的中醫藥以及中西醫結合治療慢性 B 型肝炎的臨床試驗報告共 643 篇，不論是雙盲、單盲，甚至不盲，只要符合隨機與控制的條件，就納入薈萃分析，共 53 篇。對傳統中醫藥（traditional Chinese medicine, TCM）治療慢性 B 型肝炎的結論是肯定的：

a. TCM 促使 ALT 恢復正常的療效較 IFN 佳（ $p=0.0003$ ），與 Lamivudine（LAM）

比較則略佳（ $p=0.001$ ）。

b. TCM 促使 HBeAg 轉陰與降低 HBV-DNA 之療效與 IFN 及 LAM 相當。

c. TCM 與 IFN 或 LAM 聯合使用有助於提升抗 HBV 之療效與改善肝功能。

d. TCM 之副作用少。

但是，這些臨床試驗在方法學方面，例如研究設計等的評價不高，Jadad score=2，而且沒有一個臨床試驗是大規模、多中心、雙盲、隨機、控制的前瞻性研究。另外，僅 24.5% 做過長期追蹤。

這些臨床試驗共用了 230 個方，使用的中藥達 203 種。每個臨床試驗所採用的方劑均異於它方。在所用的中藥中 50%~60% 則相同。其中 30 種最常用的中藥如下：

黃芪、丹參、白朮、柴胡、虎杖、白花蛇舌草、甘草、茵陳、赤芍、鬱金、茯苓、白芍、當歸、黨參、大黃、板藍根、五味子、枸杞子、女貞子、垂盆草、苦參、山楂、梔子、陳皮、薏苡仁、葉下珠、鱉甲、黃芩、半枝蓮、何首烏。

各種藥物之療效彙總如表 1-1。

表 1-1 30 種治療慢性 B 型肝炎最常用之中藥療效彙總表

編號	中藥名	療效
1	黃芪	補氣升陽、益衛固表、利水消腫、托毒生肌
2	丹參	活血祛瘀、涼血消腫、除煩安神
3	白朮	健脾益氣、燥濕利水、固表止汗、安胎
4	柴胡	疏肝解鬱、升舉陽氣、解表退熱
5	虎杖	利濕退黃、清熱解毒、活血祛瘀、祛風勝濕
6	白花蛇舌草	清熱解毒、散瘀消腫、利濕退黃
7	甘草	補中益氣、祛瘀止咳、和中緩急、調和諸藥、解毒

編號	中藥名	療效
8	茵陳	清熱利濕、利胆退黃
9	赤芍	清熱涼血、活血祛瘀、清肝明目
10	鬱金	利胆退黃、清心解鬱、涼血止血、行氣活血
11	茯苓	利水滲濕、健脾和胃、寧心安神
12	白芍	養陰平肝、柔肝止痛、補血斂陰
13	當歸	補血活血、潤燥滑腸、調經止痛
14	黨參	補中益氣、養血生津
15	大黃	瀉火通便、逐瘀通經、涼血解毒
16	板藍根	清熱解毒、涼血利咽
17	五味子	收斂固澀、益氣生津、寧心安神
18	枸杞子	養肝明目、補腎益精
19	女貞子	補益肝腎、清虛熱、明目
20	垂盆草	清熱利濕、解毒
21	苦參	清熱燥濕、祛風殺蟲
22	山楂	消食化積、行氣散瘀
23	梔子	瀉火除煩、清熱利濕、涼血解毒
24	陳皮	理氣調中、燥濕化痰、降逆止嘔
25	薏苡仁	利水滲濕、健脾止瀉、清熱排膿、祛溼除痹
26	葉下珠	清熱、明目、消積、利尿
27	鱉甲	滋陰退蒸、潛陽熄風、軟堅散結
28	黃芩	清熱燥濕、瀉火解毒、止血、安胎
29	半枝蓮	清熱解毒、活血消腫
30	何首烏	養血滋陰、潤腸、祛風、解毒

本薈萃分析目的之一在於找出最常用於治療慢性 B 型肝炎之中藥。西醫學治病偏重於找出並使用針對性強的有效成份，而中醫則是整體宏觀的治療，在四診八綱的基礎上，辨證施治。遣方用藥則是依據君臣佐使法則。本薈萃分析中的 230 個方劑平均每個方使用 9

味藥（最少 3 味，最多 18 味藥）。相信療效並非各單味藥的藥效加總，而是在於該藥方是否對證，配伍是否得當。至於西醫學最感興趣的有效成份則不得而知。四種具治療慢性 B 型肝炎潛力之中藥療效彙總表如表 1-2。

表 1-2 四種具治療慢性 B 型肝炎潛力之中藥療效彙總表

編號	中藥名	療效
1	黃芪	黃芪皂苷與黃芪多糖這二種成分具免疫調節與抗 HBV 作用。黃芪能強力抑制 Hep G 2.2.15 cell line 的 HBsAg 與 HBeAg 分泌。黃芪多糖臨床實驗顯示在 ALT 復常、降低 HBeAg 濃度與清除 HBV-DNA 之功效優於控制組。單獨黃芪多糖在一項體內實驗表明能提升內源性干擾素水準。
2	虎杖	虎杖之活性成分虎杖苷在中國大陸被廣泛使用來治療肝臟疾病。另一成份白藜蘆醇能有效抑制 Hep G 2.2.15 cell line 的 HBV 複製與誘導細胞凋零死亡。此成份亦能減輕氧化壓力與肝臟組織之改變。
3	大黃	大黃素為大黃主要的活性成分，在體外實驗顯示能抑制 HBV。大黃醇提取物能顯著抑制 Hep G 2.2.15 cell line 之 HBsAg 與 HBeAg 分泌。大黃另一活性成分大黃酚 8-O-B-D 葡萄糖苷在開發抗 HBV 新藥方面頗具潛力。
4	葉下珠	苦味葉下珠能抑制 Huh-7 cell lines 的 HBV 逆轉錄。并沒食子酸在轉基因小鼠實驗中能遏阻免疫耐受。葉下珠種屬在抗病毒與肝臟生化方面的作用值得進一步研究。

中醫藥治療慢性 B 型肝炎帶原乍現曙光

囿於迄今尚未開發出對慢性 B 型肝炎帶原有效的西藥，所以，世界三大肝臟病醫學會的治療共識是不予以治療，除非已有嚴重的肝硬化等疾病 [36,37,38,39]，相信這是一個不得已的選擇，因無症狀的慢性 B 型肝炎感染者，終其一生，其中 15%~40% 將可能發展成肝硬化、HCC 或肝失代償等嚴重疾病 [2,3]，理應儘早把病因 HBV 予以清除。

針對中醫藥治療慢性 B 型肝炎帶原的問題，符合多中心、隨機、雙盲、安慰劑控制條件的臨床試驗且在國際期刊上發表過的，非常稀少，稱得上是鳳毛麟角。為瞭解實際狀況，本研究特地整理統計臨床 14 年之實

際案例，以治療前後 HBeAg、HBV-DNA、HBsAg 等標記的濃度變化供參考。

自 2001.1.1 至 2014.12.31 計 14 年間，筆者在馬來西亞所開設的 4 間肝病專科診所，共收治了 1,478 個肝臟病患。對求醫者，不限年齡與性別，也不論是否使用過青草藥或西藥如干擾素或核（昔）酸類似物，均予以診治。但用藥前請病患務必先抽血做一次精密完整檢驗，項目包括肝腎功能、血液常規（CBC）、肝癌指標 AFP、HBeAg 與 Anti-HBe（開始時 RIA 定量，現則是 ECLIA 定量）、HBV-DNA（早期採用 Quantitative PCR（Light Cycler-Roche, USA），現則是 COBAS Taqman Assay）、HBsAg 與 Anti-HBs 定量（Architect i2000 Assay），以掌握其 HBV 相關蛋白的量與複製狀況。治療期間，每 3~6 個月必須追蹤檢驗，以評估療效。在排除 C 肝（Anti-HCV（+））、HCC

(AFP 異常、輔以影像學檢驗結果)、肝硬化(凝血酶原時間異常、輔以影像學檢驗結果)、自身免疫性肝炎(HBsAg(-)、Anti-HCV(-)、ALT 異常、自身免疫抗體(+))、猛爆性肝炎(膽酶分離)、懷孕、同時患有其他嚴重疾病,以及未遵醫囑規律用藥與檢驗者後,共得 229 個符合慢性 B 型肝炎與慢性 B 型肝炎帶原標準如下:

1. HBsAg (+) 半年以上
2. HBeAg (+) / (-)
3. HBV-DNA >10 IU/mL
4. ALT 持續 ≤ 40 U/L 為慢性 B 型肝炎帶原
5. ALT 持續 ≥ 40 U/L 為慢性 B 型肝炎

由於療程長,使得病患的醫從性,即規律用藥與每 3-4 個月定期追蹤檢驗的配合異常重要。而絕大部份的病患都因無法堅持而被排除在外。

針對符合規律用藥與檢驗條件共 229 個案例,含 127 個慢性 B 型肝炎帶原與 102 個慢性 B 型肝炎病患,本研究體認到肝為五臟之賊,意即 HBV 侵入人體,長期滯留在肝,危害不單是肝,如“見肝之病,知肝傳脾”、“肝腎同源”、“久病及腎”、“久病必虛”等。由於肝與脾腎氣血關係密切,HBV 致病,最後將導致肝脾腎氣血陰陽失調。臨床則四診合參,全面蒐集每個求診病患某一階段病變的各種現象,歸納分析,並參考各種檢驗資料,找出病變本質,以正確診斷、辨證。若無證可辨,則採體質辨證。

奠基於辨證結果,由於大部份案例為本虛標實,涉及多個臟腑與氣血,因而往往是標本兼治,兼採多個治法,例如清熱利濕解毒、疏肝理氣、健脾益氣、滋補肝腎、活血化瘀、涼血解毒等,不一而足。當然臨證也

仍有所側重,旨在調節免疫功能、緩解臨床症狀。

處方用藥則是在既定治法下,依君臣佐使的配佐原則,有是證用是藥,同時能順肝疏達之性,適其柔潤之體。總結研究期間的用藥,發現頗多與表 1-1 的 30 種治療慢性 B 型肝炎最常用之中藥雷同,相當一致。

個別案例資料起始日為 2001 年 1 月 1 日或之後開始服藥的日期。截止日期則是 2014 年 12 月 31 日,或在此之前 HBsAg 血清轉陰的日期,以較早發生者為準。

由於這是一個回顧性的研究,未設控制組。療效係以這些案例服藥前後自我對照比較,換言之,即統計分析這些案例服藥前後的相關指標,主要是 HBsAg、Anti-HBs、HBeAg、Anti-HBe 與 HBV-DNA 等濃度。治療有效指的是這些 HBV 標記的濃度在治療後逐漸減少,以迄 HBsAg 血清轉陰,有些同時或之後看到 HBsAg 血清轉換。

人年的計算則是以服藥日期為起始點,截止日期則是 HBsAg 轉陰日亦或 2014 年 12 月 31 日,以較早發生者為準。

本回顧性研究的統計分析主要是相關指標的案例數與百分比。至於統計學意義則是採用 Exact Significance (2-sided) of Pearson Chi-Square Test。本研究主要在探討中醫藥治療慢性 B 型肝炎帶原與慢性 B 型肝炎是否有效,是否能達致 HBsAg 血清轉陰與血清轉換的終極治癒目標。表 2 顯示答案是肯定的:

- 1) 在整體 229 個案例中,11.80% (27/229) HBsAg 血清轉陰,年轉陰率(每 100 人年) 3.84%,遠高於自然轉陰率 1.15% [34]。產生 Anti-HBs 的年轉換率 7.86% (18/229),年轉換率 2.56%。2 者療效顯著 ($p=0.14$)

表 2 與 HBsAg 轉陰及產生 Anti-HBs 相關因素之個別分析

基線變數	人數 (%)	治療時間 (人年)	HBsAg 轉陰人數	HBsAg 轉陰率	HBsAg 人年轉陰率 (每 100 人年)	Anti-HBs 產生人數	Anti-HBs 產生比率	Anti-HBs 年產生率 (每 100 人年)
整體	229(100)	703	27	11.80	3.84	18	7.86	2.56
HBV-DNA (IU/mL)								
0-20	4(1.75)	8	2	50.00	25.00	-	-	-
21-400	16(6.99)	53	3	18.75	5.06	2	12.50	3.77
401-10,000	42(18.34)	111	8	19.05	7.21	6	14.29	5.41
10,001-20,000	16(6.99)	54	3	18.75	5.56	3	18.75	5.56
>20,000	151(65.93)	427	11	7.28	2.31	7	4.64	1.64
ALT(U/L)								
≤ 40	127(55.45)	399	21	16.50	5.26	15	11.81	3.76
≥ 41	102(45.54)	304	6	5.90	1.97	3	2.94	0.99
HBeAg								
(+) 陽性	72(31.44)	258	2	2.80	0.78	2	2.78	0.78
(-) 陰性	157(68.56)	445	25	15.90	5.62	16	10.19	3.60
年齡 (歲)								
<30	40(17.47)	129	1	2.50	0.78	1	2.5	0.78
30-39	71(31.00)	224	5	7.04	2.23	4	5.63	1.79
40-49	61(26.64)	180	7	11.48	3.89	5	8.20	2.78
50-59	41(17.90)	132	10	24.39	7.58	7	17.07	5.30
≥ 60	16(6.99)	38	4	25.00	10.53	1	6.25	2.63

2) 在 127 個慢性 B 型肝炎帶原者中，HBsAg 血清轉陰率 16.50% (21/127)，年轉陰率 5.26%；產生 Anti-HBs 血清轉換率 11.81% (15/127)，年轉換率 3.76%。2 者療效顯著 (p=0.14)

3) 西醫學認為 HBeAg (-) 的慢性 B 型肝炎難治，停藥後往往復發，使得病患必須長時間服藥，俟 HBsAg 血清轉陰後方能安全停藥。而這又衍生耐藥性、醫從性與經濟負擔等問題。本研究 102 個 HBeAg (-) 慢性 B 型肝炎與 55 個慢

性 B 型肝炎帶原者，經中醫藥治療後，HBsAg 血清轉陰率 15.90% (25/157)，療效顯著 (p=0.007)；產生 Anti-HBs 血清轉換率 10.19% (16/157)，但不具統計學意義。

4) 慢性 B 型肝炎與 HBeAg (+) 的 HBsAg 血清轉陰率分別為 5.90% (6/102) 與 2.80% (2/72)，雖低於整體轉陰率 11.80%，但仍高於自然轉陰率 1.15%。主要原因為這些案例過早停藥，即於達致臨床治癒標準後 (主要標準為 ALT 復

常、HBeAg 血清轉陰、HBV-DNA 3 次檢驗均 < 10 IU/mL) 停藥所致。

- 5) HBV-DNA > 20,000 IU/mL 與 49 歲以下的案例，其 HBsAg 血清轉陰率亦顯著低於整體轉陰率，主要原因也是臨床治癒後即停藥所致。

在達致 HBsAg 血清轉陰與轉換前，HBeAg 與 HBV-DNA 血清轉陰是 2 個重要的指標，中醫藥在這方面的療效顯著（未在表 2 顯示）：

- 1) HBeAg 轉陰方面，慢性 B 型肝炎為 62.26 % (33/53) ($p < 0.001$)；慢性 B 型肝炎帶原為 84.21 % (16/19)

($p < 0.001$)。

- 2) HBV-DNA 轉陰，即 HBV-DNA < 10 IU/mL 方面，HBeAg (-) 之慢性 B 型肝炎與帶原合計為 87.90 % (138/157) ($p < 0.001$)。若不包括慢性 B 型肝炎，帶原者的 HBV-DNA 轉陰率達 88.19 % (112/127) ($p < 0.001$)

香港於 2001 年有篇臨床試驗報告 [43]，其病例中有部份是慢性 B 型肝炎帶原者。台灣於 2007 年亦有一篇 [44]，都是探討以干擾素治療慢性 B 型肝炎感染的療效，也同時分析 HBsAg 轉陰率。茲列表如表 3。

表 3 干擾素與中醫藥治療慢性 B 型肝炎感染者之療效比較 *

作者	地點	病例數	治療與追蹤時間 (人年)	平均治療與追蹤時間 (年)	HBsAg 轉陰人數	HBsAg 轉陰率	HBsAg 年轉陰率
Yuen 等 (2001)	香港	208	1,854.7	8.91	7	3.37%	0.38%
Lin 等 (2007)	台灣	233	1,554.4	6.67	7	3.00%	0.45%
本研究 (2001 ~ 2014)	馬來西亞	229	703	3.07	27	11.8%	3.84%

* 因三個研究計劃之病例組成不盡相同，且時間亦不一樣，不宜直接比較 (head to head comparison)。

誠然，上述香港與台灣 2 個研究計畫之病例組成與本研究之組合不盡相同，且時間不同，不宜直接比較 (head to head comparison)，例如香港與台灣的臨床試驗僅包括 HBeAg (+) 之慢性感染者，而本研究之病例組合中則包括 68.56% 的 HBeAg (-) 之病患，理論上更不易治癒。另外，台灣之試驗僅包含活動性慢性 B 型肝炎，而本研究則包括 55.45% 的慢性 B 型肝炎帶原，理論

上，治癒更難。由於針對慢性 B 型肝炎帶原與 HBeAg (-) 之華人慢性 B 型肝炎治療之臨床試驗不多，目前只能以這 2 個最相近的作參考。

討論

西醫學認為慢性 B 型肝炎帶原不必治療 [36,37,38,39]，但是，15-40% 的無症狀慢性感

染者，在其一生當中，將可能發展成肝硬化、原發性肝細胞癌、肝失代償等疾病 [2,3]，預後不佳。有效防範之道莫過於儘早把宿主體內之 HBV 徹底予以清除，避免後患無窮。

本回顧性研究的主要目的有二：

探討中醫藥治療慢性 B 型肝炎帶原與慢性 B 型肝炎是否有效及中醫藥治療能否達致終極治癒目標，即 HBsAg 血清轉陰與產生 Anti-HBs 的血清轉換。

統計表 2 清楚顯示答案是肯定的：

中醫藥能有效治癒慢性 B 型肝炎帶原：HBsAg 血清轉陰率 16.5% (21/127)，年轉陰率 5.26%；產生 Anti-HBs 血清轉換率 11.81% (15/127)，年轉換率 3.76%。療效顯著 ($p=0.14$ by exact significance (2-sided) of Pearson Chi-Square Test)。

中醫藥治療慢性 B 型肝炎的 HBsAg 血清轉陰率 5.90% (6/102)，較整體 11.80% 低，但高於自然轉陰率 1.15% [34]。造成這方面比率較低的可能原因為過早停藥或 HBsAg 的濃度超高，需要更長的時間方能奏效。按這些慢性 B 型肝炎經中醫藥治療後，22.55% (23/102) 達臨床治癒標準，即 HBeAg 轉陰，HBV-DNA < 10 IU/mL，ALT 復常，之後其中 5.9% (6/102) HBsAg 血清轉陰。剩餘的 16.67% (17/102) 有很大的機率可循此模式獲得 HBsAg 血清轉陰的結果。

HBeAg (-) 的慢性 B 型肝炎與帶原經中醫藥治療後，15.90% (25/157)

HBsAg 血清轉陰，年轉陰率 5.62%，療效顯著 ($p=0.007$ by exact significance (2-sided) of Pearson Chi-Square Test)。產生 Anti-HBs 的血清轉換率 10.19% (16/157)，但不具統計學意義。

在另一方面 HBeAg (+) 的 HBsAg 轉陰率僅 2.80% (2/72)，療效似乎較遜。但實際上，這些案例中 68.06% (49/72) 的 HBeAg 已血清轉陰，若非過早停藥，HBsAg 血清轉陰的機率應相當高。

在表 2 中，另有 HBV-DNA > 20,000 IU/mL 與年齡較輕的慢性 B 型肝炎與帶原的 HBsAg 血清轉陰率較低的現象。過早停藥極可能是關鍵因素，因在 HBV-DNA > 20,000 IU/mL 這一組中，該指標降至 < 10 IU/mL 的比率顯著高於其他組別。而在年齡層方面，年紀較輕的 HBV-DNA 轉陰率也遠較 50 歲以上的組別高。意即他們的 HBsAg 血清轉陰率似乎不應該如表 2 所示那麼低。

綜上，中醫藥確能有效治癒慢性 B 型肝炎與帶原，且能達致 HBsAg 血清轉陰與轉換的終極目標。但是，其機轉為何？本研究認為這可能是對 HBV 之特異免疫系統中某些環節被中醫藥活化了，把 HBV 予以降解 (downregulate) [14]，甚至 cccDNA 亦包括在內。按歐美與日本一些研究結果，活化後的 IFN- γ 與 TNF- α 能在肝細胞內降解 HBV，而不傷及肝細胞 [45,46]。但這推論仍需進行一系列的臨床實驗予以證實。這也是本研究將進一步努力的方向。

另外，HBsAg 血清轉陰與轉換既已證實係可達致的目標，日後是否將之列為常規項目，值得探討。

參考文獻

1. World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet No. 204, 2012 and updated April 2017.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
2. Beasley RP. Hepatitis B Virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 61:1942-1956, 1988.
3. McMahon BJ. "Hepatocellular carcinoma and viral hepatitis." in Wilson RA, ed. *Viral Hepatitis: Diagnosis, Treatment, Prevention*. Marcel Dekker, New York, pp. 315-330, 1997.
4. Chen DS. From hepatitis to hepatoma: lessons from type B viral hepatitis. *Science*, 262:369-370, 1993.
5. D. Ganem, AM Prince. Hepatitis B virus infection-Natural History and Clinical Consequences. *N. Engl. J. Med.*, 350(11):1118-1129, 2004.
6. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet*, 373:582-592, 2009.
7. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis*, 2:395-403, 2002.
8. Bertolotti A, Gehring AJ. Immune therapeutic strategies in chronic hepatitis B virus infection: virus or inflammation control? *PLoS Pathog.*, 9(12):e1003784, 2013.
9. Chen CJ, Yu MW, Liaw YF. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 12:S294-S308, 1997.
10. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 347(3):168-174, 2002.
11. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.*, 295(1):65-73, 2006.
12. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Hsu CA, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. *Hepatology*, 57(2):441-450, 2013.
13. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 34:1225-1241, 2001.
14. Busca A, Kumar A. Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection. *Viol. J.*, 11:22, 2014.
15. Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Pathologie Biologie (Paris)*, 58(4):258-266, 2010.
16. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, Kirschning C, Akira S, Lipford G, Wagner H, Bauer S. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science*, 303:1526-1529, 2004.
17. Moretta L, Bottino C, Pende D, Vitale M, Mingari MC, Moretta A. Human natural killer cells: molecular mechanisms controlling NK cell activation and tumor cell lysis. *Immunol. Lett.*, 100:7-13, 2005.
18. Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghayeb J, Riemann KA, Purcell RH, Chisari FV. CD8⁽⁺⁾ T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol.*, 77(1):68-76, 2003.
19. Fong TL, Di Bisceglie AM, Biswas R, Waggoner JG, Wilson L, Claggett J, Hoofnagle JH. High

- levels of viral replication during acute hepatitis B infection predict progression to chronicity. *J. Med. Virol.*, 43(2):155-158, 1994.
20. Wieland SF, Chisari FV. Stealth and cunning: hepatitis B and hepatitis C viruses. *J Virol.*, 79(15):9369-9380, 2005.
21. Guidotti LG, Chisari FV. To kill or cure: options in host defense against viral infection. *Curr Opin Immunol.*, 8(4):478-483, 1996.
22. Alberti A, Diana S, Sculand GH, Eddleston AL, Williams R. Detection of a new antibody system reacting with Dane particles in hepatitis B virus infection. *Br Med J.*, 2(6144):1056-1058, 1978.
23. Wherry EJ, Blattman JN, Murali-Krishna K, Van der Most R, Ahmed R. Viral persistence alters CD₈ T-cell immunodominance and tissue distribution and results in distinct stages of functional impairment. *J Virol.*, 77(8):4911-4927, 2003.
24. Chen M, Sällberg M, Hughes J, Jones J, Guidotti LG, Chisari FV, Billaud JN, Milich DR. Immune Tolerance Split between Hepatitis B Virus Precore and Core Proteins. *J Virol.*, 79:3016-3027, 2005.
25. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 64(1):51-68, 2000.
26. Op den Brouw ML, Binda RS, Van Roosmalen MH, Protzer U, Janssen HLA, Van der Molen RG, Woltman AM. Hepatitis B virus surface antigen impairs myeloid dendritic cell function: a possible immune escape mechanism of hepatitis B virus. *Immunology*, 126(2):280-289, 2009.
27. Woltman AM, OP den Brouw ML, Biesta PJ, Shi CC, Janssen HLA. Hepatitis B virus lacks immune activating capacity, but actively inhibits plasmacytoid dendritic cell function. *PLOS One*, 6(1):e15324, 2011.
28. Hyodo N, Nakamura I, Imawari M. Hepatitis B core antigen stimulates interleukin-10 secretion by both T cells and monocytes from peripheral blood of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 135(3):462-466, 2004.
29. Bertoletti A, Gehring AJ. The immune response during hepatitis B virus infection. *J. Gen. Virol.*, 87:1439-1449, 2006.
30. Blumberg BS, Sutnick AI, London WT. Hepatitis and leukemia: their relation to Australia antigen. *Bull NY Acad Med*, 44: 12:1566-1568, 1968.
31. Chan HL, Wong VW, Tse AM, Tse CH, Chim AM, Chan HY, Wong GL, Sung JJ. Serum hepatitis B surface antigen quantification can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 5(12):1462-1468, 2007.
32. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, Tillmann HL, Kao JH, Jia JD, Wedemeyer H, Locarnini S, Janssen HLA, Marcellin P. Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011-A core group report. *Hepatology*, 55:1121-1131, 2011.
33. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Kuo FT, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology*, 142:1140-1149, 2012.
34. Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection. *Antivir. Ther.*, 15:133-143, 2010.
35. Tseng TC, Liu CJ, Su TH, Wang CC, Chen CL, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Serum hepatitis B

- surface antigen levels predict surface antigen loss in hepatitis B e antigen seroconverters. *Gastroenterology*, 141:517-525, 2011.
36. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guideline: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 57:167-185, 2012.
37. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 50:661-662, 2009.
38. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, Guan R, Lau GK, Locarnini S. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*, 2:263-283, 2008.
39. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 63(1):261-283, 2016.
40. Lok AS, Chung HT, Liu VW, Ma OC. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa. *Gastroenterology*, 105:1833-1838, 1993.
41. McCulloch M, Broffman M, Gao J, Colford JM Jr. Chinese herbal medicine and interferon in the treatment of chronic hepatitis B: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Public Health*, 92(10):1619-1628, 2002.
42. Zhang LY, Wang GQ, Hou WH, Li P, Dulin A, Bonkovsky HL. Contemporary clinical research of traditional Chinese medicine for chronic hepatitis B in China: an analytical review. *Hepatology*, 51(2):690-698, 2010.
43. Yuen MF, Hui CK, Cheng CC, Wu CH, Lai YP, Lai CL. Long-term follow-up of interferon alfa treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: The effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology*, 34(1):139-145, 2001.
44. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 46:45-52, 2007.
45. Ishikawa T. Immunoregulation of Hepatitis B Virus Infection--Rationale and Clinical Application. *Nagoya J Med Sci*, 74:217-232, 2012.
46. Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, Matzko B, Schreiber R, Chisari FV. Intracellular Inactivation of the Hepatitis B Virus by Cytotoxic T Lymphocytes. *Immunity*, 4(1):25-36, 1996.

Retrospective Analysis of Traditional Chinese Medicine Treating Chronic Hepatitis B and Clinical Statistics

Sien-Hung Yang^{1,2}, Ting-Yee Lok^{3,*}

¹*Department of Chinese Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan*

²*School of Traditional Chinese Medicine, Chang Gung University, Taiwan*

³*Superior Response Sdn. Bhd., Malaysia*

The age at which a person is infected by HBV and the route of transmission are closely related to the chronic evolution of the infection. A great number of studies conclude that the lack of response to HBV by the innate immunity of the neonate and viral suppression of the acquired immunity lead to chronicity. There are estimated 257 million chronically infected people worldwide with 75% among them in Asia making up mostly by Chinese.

A prophylactic HBV vaccine is effective in preventing the spread of the infection. Interferon and nucleos(t)ide analogues bolster up the arsenal of the physician in treating chronic hepatitis B. However, there are still 2 bottlenecks: 1. the lack of an effective regiment in treating chronic hepatitis HBV carriers; 2. achieving treatment end points of HBsAg seroclearance/ conversion is almost unattainable, especially to the Chinese, for unknown reasons.

As clinical trials of Traditional Chinese Medicine(TCM) treatment of chronic hepatitis B carriers meeting the criteria of multicenter, randomized, double-blind and placebo-controlled being accepted for publication in international journal are very rare, we decide to analyze retrospectively our treatment of chronic hepatitis B carriers using TCM over the past 14 years (Jan. 1, 2001 thru Dec. 31, 2014) in order to shed some light on this important issue. The results are affirmative. TCM could not only be used to treat chronic hepatitis B carriers but also achieving treatment end points: 16.5%(21/127) of HBsAg seroclearance with an annual rate of 5.26%; 11.81%(15/127) of HBsAg seroconversion rate with an annual rate of 3.76%, all with statistical significance.

*Correspondence author: Ting-Yee Lok, Superior Response Sdn. Bhd., No. 38A, Jalan Jejaka 7, Taman Maluri, Cheras 55100, Kuala Lumpur, Malaysia., Tel: +603-9200-3219, Fax: +603-9200-6892, E-mail: tingyeelok@gmail.com

Review Article

With regard to treating chronic hepatitis B with TCM, the rate of HBsAg seroclearance is 5.90%(6/102) with an annual rate of 1.97%. The rate of HBsAg seroconversion is 2.94%(3/102). All rates are statistically significant.

The mechanism of the effectiveness of TCM in treating chronic hepatitis B carriers and chronic hepatitis B patients could be activation of certain parts of the immune system specific to HBV. However, it needs to be ascertained by a series of clinical tests.

Key words: Chronic Hepatitis B, Traditional Chinese Medicine.