

浅析慢乙肝经治低病毒血症的病因与治疗

陈玲¹, 黄利坚^{2*}

(1. 福建中医药大学, 福建 福州 350122; 2. 厦门市中医院, 福建 厦门 361009)

摘要:慢性乙型病毒性肝炎患者经治疗后出现低病毒血症, 成为近年来讨论的热点及难点。西医从免疫角度解释慢乙肝的病因病机, 从抑制乙肝病毒方面治疗低病毒血症。中医认为“湿邪”始终贯穿慢乙肝患者病程的各个阶段, 正气亏虚是邪气致病的关键所在, 以辨证论治为核心, 通过“扶正祛邪, 调节免疫”维持患者内环境稳定, 使其恢复到“阴平阳秘”的状态。

关键词:慢乙肝; 低病毒血症; 病因; 治疗

中图分类号: R512.6+2

文献标识码: B

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.005.027

本文引用格式: 陈玲, 黄利坚. 浅析慢乙肝经治低病毒血症的病因与治疗[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(005): 147-151.

Analysis of the Etiology and Treatment of Hypoviremia in the Treatment of Chronic Hepatitis B

CHEN Ling¹, HUANG Li-jian^{2*}

(1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian 350122; 2. Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiamen Fujian 361009)

ABSTRACT: Patients with chronic viral hepatitis B have hypoviremia after treatment, which has become a hot topic and difficulty in recent years. Western medicine explains the etiology and pathogenesis of chronic hepatitis B from the perspective of immunity, and treats hypoviremia from the perspective of inhibiting hepatitis B virus. Traditional Chinese medicine believes that “wet evil” has always run through all stages of the course of patients with chronic hepatitis B. The deficiency of righteous qi is the key to the disease caused by evil qi. With syndrome differentiation and treatment as the core, it maintains the stability of the patient’s internal environment by “supporting the righteousness and dispelling evil, and regulating immunity”, so that it can return it to the state of “Yin Ping Yang Secret”.

KEY WORDS: chronic hepatitis B; hypoviremia; etiology; treatment

0 引言

慢性乙型病毒性肝炎 (chronic hepatitis B, 简称CHB) 是指长期由乙肝病毒感染后引起不同程度肝细胞炎症坏死以及肝脏纤维组织增生的一类慢性肝脏炎症性病变^[1]。相关研究数据表明^[2], 在采用一线抗病毒药物治疗的大环境下, 仍约有20%~37.9%慢乙肝患者处于低病毒血症 (low-level viremia, 简称LLV) 状态。LLV指的是CHB患者血浆中的乙肝病毒能够持续处于较低水平或是偶尔可被检测出, 但

HBV DNA载量的检测值少于2000 IU/mL^[3]。一般情况下, LLV存在两种形式, 一种是持续性LLV, 另一种是间歇性LLV; 前者HBV DNA载量持续处于低水平状态, 但始终能被灵敏qPCR法检测出; 后者则是在获得病毒学抑制之后间歇性被检出HBV DNA阳性。本文讨论的LLV是指CHB患者经核苷(酸)类似物 (nucleos(t)ide analogues, NAs) 治疗至少48周后, HBV DNA采用高敏PCR术仍可被检测到, 但 < 2000 IU/mL。

作者简介: 陈玲 (1996-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 消化系统疾病的临床研究。

通信作者*: 黄利坚 (1972-), 男, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 消化系统疾病的临床研究。

1 LLV的病因

1.1 患者对抗病毒治疗的依从差

由于慢性乙型病毒性肝炎的抗病毒治疗是一项长期性系统工程，而CHB患者的依从性在其中起着重要作用。《黄帝内经》中所说的“病为本，工为标，标本不得，邪气不服，此之谓也”说的就是一旦病人没有很好配合大夫的诊疗方式，就算大夫的医术再高明，病邪也无法被完全制服。这就表明了医患“标本”中病人的依从性在诊治疾病中居于主要地位。韩宗儒^[4]等人研究表明患者依从性是导致LLV的潜在因素。绝大部分CHB患者希望达到临床治愈的心态很正常，但抗病毒治疗不可能一蹴而就，起效时间或长或短，尤其是口服抗病毒药物。一方面，普通CHB患者的临床症状不明显，患者往往对其不重视；另一方面，普通CHB患者口服NAs药物抗病毒治疗后外在临床表现不明显，倘若未经实验室检测难以发现其抗病毒效果，多数患者会对其产生怀疑、排斥的情绪，甚至自行停药。若CHB患者自行减少抗病毒药物的剂量，或是漏服抗病毒药物，亦或是服用抗病毒药物的方法不当（比如服用恩替卡韦时要求至少前后2h处于空腹状态，而丙酚替诺福韦最好随餐一起服用）等均会使抗病毒的效果受到影响，从而导致病毒反弹乃至病情的恶化。因此，CHB患者在口服抗病毒药物治疗过程中，遵医嘱坚持按时、按点服药以及定期复查对其的预后转归至关重要。

1.2 HBV耐药突变

在CHB患者体中，HBV既处在一种随时被免疫清除又不断复制的动态环境。而NAs是通过控制或破坏HBV核苷酸链上的某些部分，进而达到控制病毒的效果。但HBV在复制过程中，会产生“基因学耐药”，即通过部分核苷酸变异来躲避机体的免疫及药物压力。此时，CHB患者一般无临床症状，只有当耐药的HBV增加到一定数量，通过现有的HBV DNA检测

技术才能被发现。早期的抗病毒药物(例如拉米夫定、替比夫定及阿德福韦酯)由于耐药点靶位不高，因此出现耐药率的风险也较大。为了实现采用抗病毒治疗手段以减少乙肝相关性死亡率，欧美指南和2019版指南以强效低耐药为原则，建议将恩替卡韦（ETV）、替诺福韦酯（TDF）和丙酚替诺福韦（TAF）这三类药品用作一线抗病毒药物。不过，因为恩替卡韦与拉米夫定、替比夫定以及阿德福韦酯这三类常规药品都具有相似的耐药位点，因此对这三类抗病毒药物存在耐药的CHB患者，再发生恩替卡韦耐药的可能性更大。中国香港的一项纳入440例ETV单药治疗慢乙肝患者的研究结果表明^[5]，未发生病毒学应答的患者且HBV DNA水平高于20 IU/mL，在治疗12个月时ETV的耐药率明显增高。所以，即便换成一线用药中的恩替卡韦，也会有相当一部分CHB患者无法避免LLV的出现。

1.3 cccDNA的持续存在

在HBV的生活周期中，共价闭环环DNA（covalently closed circular DNA, cccDNA）作为HBV前基因组RNA（pgRNA）复制的初始模板，具有高度的稳定性，也是HBV持续感染或反复感染肝细胞的主要原因。HBV pgRNA不仅可以逆转录为HBV DNA，又可以从HBV cccDNA可以转录而来，即HBV cccDNA及HBV pgRNA皆可以影响HBV DNA水平。目前临床上的一线抗病毒药物只能通过长期服用抗病毒药物来抑制rcDNA的形成从而达到“耗竭cccDNA”这一目标，并无法直接作用于其中。且以往的研究表明^[6]，即使长期接受NAs治疗，也只能降低肝细胞内的cccDNA含量，并不能彻底消除。NAs在抗病毒治疗过程中仅影响HBV的逆转录过程，通过阻断HBV pgRNA逆转录从而影响HBV DNA的形成。理论上讲，通过长期应用NAs抗病毒治疗可以降低包裹HBV pgRNA的衣壳进入肝细胞核补充cccDNA的储备库，而HBV

cccDNA将逐渐耗竭。由于血清中HBV DNA的阴转,仅表达HBV的逆转录功能遭到限制,而不表达HBV cccDNA的转录活跃阶段。所以,即使血清HBV DNA未能被检测到,HBV cccDNA水平也存在出现阳性表现的可能性。据相关研究表明^[7,8],在经过2年NAs治疗后患者血清中的cccDNA虽然低于检测下限,但是仍然能在患者肝细胞核内被检测出来。这是因为NAs虽然能降低HBV病毒载量,但不能完全阻断肝细胞内HBV DNA的合成,即使只有很低载量的HBV DNA复制,也可以持续补充cccDNA库,使cccDNA持续存在,这也是难以彻底消灭乙肝患者病毒携带状态的主要原因。

1.4 中医的病因病机

1.4.1 外因

在中医学研究领域,从发病特点及临床特征方面将慢乙肝归属于“肝毒”“胁痛”“黄疸”“积聚”等范畴^[9]。沈金鳌在《杂病源流犀烛》中指出:“有天行疫病……杀人最急”,已认识到此病具有传染性。从中医角度分析,乙肝病毒为湿热疫毒,属于“伏毒”范畴,可潜伏于内,伺机而发。吴小明^[10]的研究发现内湿环境更有助于HBV的生存,“湿邪”贯穿与慢乙肝病程的不同阶段,是该疾病的主要病因。《温病条辨》曰:“湿为阴邪……其性氤氲黏腻……故难速已”,说明“湿邪”性质胶着难解,故无法速除,可致病情迁延不愈,当代相关研究亦表明内湿环境与HBV的生存环境息息相关。早期湿热疫毒可潜伏于肝经血分,熏蒸肝胆,故引发“湿热内蕴证”;湿邪阻滞气机则肝失疏泄,横逆犯脾,可导致“肝郁脾虚证”;湿热疫毒郁久耗伤阴津,可致“肝肾阴虚证”;阴损日久,累及至阳,导致“脾肾阳虚证”;湿邪久羁,久病入络,可发为“瘀血阻络证”。《重订广温热论》有云:“邪伏既久,气血必伤”,本病多由湿、热、瘀、毒交杂,邪气久羁,损及肝脾肾之气血阴阳,而致虚实夹杂诸证。

1.4.2 内因

《素问·评热病论》中提到“邪之所凑,其气必虚”,说明素体正气亏虚是导致邪气侵袭致病的内在病因。中医学中人体正气可抗御外邪、调节阴阳以及协调脏腑阴阳气血的功能与现代免疫学所提出免疫系统具有防御、维护内环境及免疫监视的作用相似。LLV患者因正气不足,机体免疫应答无法将乙肝病毒彻底清除体外,使之滞留于血分成为“伏毒”。当LLV患者抵抗力下降或湿热疫毒之邪再次趁袭,可导致乙肝病毒复制引起免疫应答而发病。而机体正气的盛虚对疾病的预后及转归也起着重要作用。当机体正气充盛,则抗病能力强,乙肝病毒可长期处于检测下限,预后向好;反之,机体正气虚弱,则抵抗力下降,乙肝病毒复制活跃,肝损加重,病情进一步恶化。

简而言之,湿热毒邪盘踞于中焦,阻滞气机,导致LLV患者病程漫长,病情迁延不愈,渐损肝脾肾三脏之气血阴阳,而机体正气亏损,无力抗邪,正虚邪恋,内外相召,互为因果,形成恶性循环。

2 慢乙肝低病毒血症的治疗

2.1 西医方面的治疗

目前2019版慢乙肝防治指南推荐慢乙肝的抗病毒药物为NAs和干扰素(IFN),但对于已经使用NAs抗病毒治疗而出现低病毒血症的慢乙肝患者暂无明确的治疗方案推荐。NAs是通过抑制慢乙肝患者血清中HBV DNA的复制,来改善病情。IFN可以通过机体自身的免疫作用以及诱导体内肝细胞产生抗病毒蛋白这双重途径来达到抗病毒的目的。IFN和NAs在抑制HBV DNA复制方面有出色的疗效,但无法彻底清除病毒,当NAs与INF分别单独使用时,对cccDNA库的作用十分有限,会使已经出现低病毒血症的慢乙肝患者的治疗陷入尴尬的处境,难以达到临床治愈的目标。四川华西

医院团队的回顾性研究中^[11]，将143例经ETV治疗后出现低病毒血症的慢乙肝患者分为TDF单药治疗组与两药联合治疗组进行对比，发现单药治疗组的病毒学应答率低于联合治疗组。据OSST和NEW SWITCH的研究结果显示^[12,13]，经NAs治疗的慢乙肝患者如果已经获得部分免疫学应答并且HBV DNA处于低复制水平再序贯接受IFN- α 治疗后的应答率较高。2019版慢乙肝防治指南对依从性良好且应答不佳的CHB患者，提到服用ETV者可换成另外两种一线抗病毒药物，服用TDF或TAF者换成ETV，或是两种一线抗病毒药物联合使用，或是联合IFN- α 抗病毒。

2.2 中医方面的治疗

2.2.1 祛湿

中医认为“湿邪”导致慢乙肝患者病情迁延不愈的核心病机，陈建杰教授^[14]在长期临床经验总结中提出“湿邪”贯穿在慢性乙型肝炎的各个阶段。因此，在LLV患者治疗上，陈教授^[15]提倡以“运湿”为主，其善用白术燥湿健脾，苍术燥湿运脾，二者合用共奏祛湿之效。诚如《金匱要略》所云：“见肝之病……当先实脾”，说明肝脾两脏关系密切，肝木易横逆犯脾，而湿邪为患，亦妨碍脾之运化。启示我们在慢乙肝患者的治疗中应该注重“健脾祛湿”，通过改变机体的内在湿性环境，从而恢复内在环境的平衡，使其达到“阴平阳秘”的状态，HBV DNA也随之降低。

2.2.2 透邪

湿热邪毒隐伏机体，伺机而发，临床可表现为肝功能异常、HBV DNA阳性等特点。上海市大华医院中医肝病科崔剑巍等研究人员^[16]在“达原饮”基础上，拟中药方“肝复康”以清热解毒，通过增强免疫细胞的清除作用，进而影响HBV复制的进度，使潜伏于机体的疫毒之邪透泄而出。张传涛^[17]以“肾虚伏邪”为理论，通过透解方治疗无症状的低病毒复制慢乙肝患者，从而降低其血清中HBV DNA的水

平。加之，湿热邪毒久羁，久病入络，阻滞经络，易结聚成瘀，在祛邪过程中可裁酌应用活血通络之品。

2.2.3 扶正

张锡纯在《医学衷中参西录》中提到“人之元气萌发于肝”，故在治疗慢乙肝中切忌过用苦寒攻伐之品损伤肝气。正所谓“正气存内，邪不可干”，对低病毒载量的慢乙肝患者来说，充盈机体正气，提高自身免疫力在抗病毒治疗中尤为重要。郭元彪等人^[18]研究表明，四君子汤可健脾补虚，增强机体免疫功能。陈建群教授认为“脾虚”是慢乙肝发病的根本，正虚邪恋，注重以顾护中州为大法，重在健脾运湿。赵超群^[19]在系统学习并总结陈教授治疗慢乙肝低病毒血症的经验后，以“重视脾胃，顾护中州”为治疗大法，在临床上常用白术、苍术、炒党参、茯苓益气健脾，又用煅瓦楞、乌贼骨、炙鸡内金来制酸护胃。

3 结论

近几年来，在接受一线抗病毒药物治疗的慢乙肝患者中出现LLV的现象日益显著，本文对其中西医方面的病因病机及治疗方法进行总结与分析。目前对于慢乙肝低病毒血症患者的治疗，西医暂无根除乙肝病毒的特效药，因此，对未完全达到理想疗效的慢乙肝患者要动态检测其HBV DNA水平，做到早发现、早干预，以期降低病情恶化的风险。目前我国注重中西医结合方法治疗低病毒载量的CHB。以辨证论治为核心，对慢乙肝低病毒血症患者进行辨证施治，必要时配合西医的抗病毒治疗，从而达到“扶正祛邪，调节免疫”的目的，既激发人体正气，驱除疫毒之邪，又提高人体免疫力，维持患者内环境的稳定，使其恢复到“阴平阳秘”的状态。

参考文献

[1] 王贵强,王福生,庄辉,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019

- 年版[J].临床肝胆病杂志,2019,35(12):2648-2669.
- [2] Meng X,Liu S,et al. Chronic Hepatitis B Management in Clinical Practice in Fuzhou Province,China: Retrospective Cross-Sectional Analysis of Electronic Medical Record Data[J]. APASL,2020, 03.
- [3] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018,67(4) : 1560-1599.
- [4] 韩宗儒,闵晓春,沈启刚,等.慢性乙型肝炎患者服用核苷(酸)类药物的依从性调查及其影响因素分析[J].肝脏,2020,25(11):1148-1152.
- [5] Wong GL, Wong VW, Chan HY, et al. Undetectable HBV DNA at month 12 of entecavir treatment predicts maintained viral suppression and HBe Ag-seroconversion in chronic hepatitis B patients at 3 years[J].Aliment Pharmacol Ther, 2012,35(11):1326-1335.
- [6] Mak LY, Seto WK, Fung J, et al. Novel developments of hepatitis B:treatment goals, agents and monitoring tools[J]. Expert Rev Clin Pharmacol,2019,12(2):109-120.
- [7] Zhang CH, Cheng Y, Zhang S, et al.Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia[J]. Baillière's best practice & research. Clinical gastroenterology, 2015,29(6): 919-928.
- [8] 王艺颖,刘熙称,朴荣利,等.靶向共价闭环状DNA抗HBV治疗的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2021,37(05):1189-1192.
- [9] 中华中医药学会肝胆病专业委员会,中国民族医药学会肝病专业委员会,王灵台,等.慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(12):39-44.
- [10] 吴小明.从湿论治慢性乙型肝炎的中医思考[J].新中医,2019,51(02):284-286.
- [11] Wang YH,Liao J,Zhang DM,et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir plus entecavir combination therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis patients with partial virological response to entecavir[J].J.Med.Virol,2020,92(3):302-308.
- [12] P Mutz, Metz P, Lempp F-A, et al. HBV Bypasses the Innate Immune Response and Does Not Protect HCV From Antiviral Activity of Interferon[J]. Gastroenterology, 2018,154(6):1791-1804.
- [13] Meifang Han, Jiang Jiaji, Hou Jinlin, et al. Sustained immune control in HBe Ag-positive patients who switched from entecavir therapy to pegylated interferon- α 2a: 1 year follow-up of the OSST study[J]. Antiviral therapy, 2016, 21(4): 337.
- [14] 宋乐冬,王维伟,陈建杰.陈建杰运用逍遥散治疗慢性肝病的经验[J].光明中医,2008(10):1476-1477.
- [15] 王维伟,陈建杰.陈建杰善用苍白二术从湿论治慢性乙肝经验[J].辽宁中医杂志,2008(10):1477-1478.
- [16] 崔剑巍,张菁,成伟忠.中药复方“肝复康”对慢性乙型肝炎患者HBsAg水平观察[J].中华中医药杂志,2018,33(02):545-549.
- [17] 张传涛,扈晓宇,周道杰,等.基于“肾虚伏邪”理论论治HBeAg阳性慢性无症状乙型肝炎病毒携带者的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(03):175-179.
- [18] 郭元彪,应海峰,郑岚,等.健脾克癌宁联合四君子汤加减治疗脾气虚型胃癌术后患者疗效及对机体免疫功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(12):1280-1282+1286.
- [19] 赵超群,陈建杰.陈建杰教授治疗低病毒载量慢性乙型肝炎经验总结[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(02):155-156+172.