

干扰素治疗CHB所致外周血细胞减少的 中西医研究进展

曹彦晶^{1*}, 姜莉云^{2#}, 耿嘉蔚^{3#}, 罗金波³, 张茹蕙³, 周文棋⁴

¹云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明

²昆明市中医医院脾胃肝病科, 云南 昆明

³云南省第一人民医院感染科, 云南 昆明

⁴昆明理工大学医学院, 云南 昆明

收稿日期: 2024年7月8日; 录用日期: 2024年8月2日; 发布日期: 2024年8月9日

摘要

当乙肝病毒(HBV)的感染持续超过六个月时, 就形成了慢性乙型肝炎(CHB)。它是肝脏纤维化的首要成因。CHB迁延难愈, 如果得不到及时有效的治疗, 则可进展为肝硬化、肝功能衰竭甚至肝癌。当前在慢性乙型肝炎(CHB)的治疗领域, 干扰素(即IFN- α)扮演着至关重要的作用, 但其治疗通常伴有多种副作用, 大多数副作用相对较轻, 并且一旦停止使用干扰素, 这些副作用将会逐步消退。而干扰素导致的外周血细胞减少是一种常见的副作用, 这直接关系到患者的治疗效果以及能否完成整个疗程。中医药在治疗干扰素引发的白细胞减少中具有显著优势。本文就近年中医药干预干扰素治疗CHB发生的白细胞减少及处理办法的相关研究进行综述。

关键词

慢乙肝, 干扰素, 白细胞减少, 中医药, 综述

Research Progress of Interferon in Treatment of Peripheral Blood Cytopenia Induced by CHB in Chinese and Western Medicine

Yanjing Cao^{1*}, Liyun Jiang^{2#}, Jiawei Geng^{3#}, Jinbo Luo³, Ruyi Zhang³, Wenqi Zhou⁴

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 曹彦晶, 姜莉云, 耿嘉蔚, 罗金波, 张茹蕙, 周文棋. 干扰素治疗 CHB 所致外周血细胞减少的中西医研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 416-421. DOI: 10.12677/acm.2024.1482231

¹The First Clinical College of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

²Department of Spleen, Stomach and Hepatology, Kunming Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming Yunnan

³Department of Infection, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan

⁴School of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming Yunnan

Received: Jul. 8th, 2024; accepted: Aug. 2nd, 2024; published: Aug. 9th, 2024

Abstract

When infection with the hepatitis B virus (HBV) persists for more than six months, chronic hepatitis B (CHB) forms. It is the leading cause of liver fibrosis. Prolonged CHB is difficult to cure, if not timely and effective treatment, it can progress to cirrhosis, liver failure and even liver cancer. Interferon (IFN- α) currently plays a vital role in the treatment of chronic hepatitis B (CHB), but its treatment is usually associated with a variety of side effects, most of which are relatively mild, and these side effects will gradually resolve once interferon is discontinued. Interferon-induced leukopenia is a common side effect, which is directly related to the patient's treatment effect and whether the whole course of treatment can be completed. Traditional Chinese medicine has significant advantages in the treatment of interferon-induced leukopenia. This article reviews the recent studies on leukopenia and treatment methods of interferon in the treatment of CHB by Chinese medicine.

Keywords

Chronic Hepatitis B, Interferon, Leukopenia, Traditional Chinese Medicine, Summarize

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

CHB 是全球尚未解决的难治性疾病之一, 具有起病隐秘、进展持续、病情复杂的特点。数据分析表明, 在 2019 年世界范围内新发现乙肝病毒感染者约 150 万人, 但长期携带此病毒的人数已达 2.96 亿。此中, 共有 82 万人因感染乙型肝炎病毒(HBV)引起的肝衰竭、肝硬化或是肝细胞癌(即肝癌, 亦称为 HCC)相关并发症不幸身亡[1]。中国颁布的《慢性乙型肝炎预防与控制指南》[2]提到, 当前应对 CHB 的主要抗病毒治疗药物涵盖了核苷酸类似物(NAs)和多种类型的干扰素, 包含 PEG-IFN- α 与 IFN- α 在内。虽然干扰素在对抗病毒以及调节免疫系统的能力上表现优异, 具有较低的耐药性, 并能够在停用后继续为免疫功能提供长效保障[3], 但其不良反应若处理不当, 可能导致疗效不佳或治疗失败。特别是白细胞的显著减少, 不仅延长了干扰素治疗所需的时间, 同时也增加了患者的医疗费用。近来, 大量研究[4] [5]发现, 在缓解和预防干扰素治疗过程中的白细胞减少症状, 以及提升治疗成效上, 中医药展现出了显著的功效。同时, 中药的取材容易, 使用适应性强, 且疗效突出。本研究工作的目标在于汇编和总结有关使用中药作为辅助手段以缓解由干扰素引起的白细胞减少的症状和其它副作用的研究成果, 期望能够为实际的临床治疗提供建设性的参考和指导。

2. 中西医对于干扰素所致白细胞减少的认识

2.1. 西医

使用干扰素后出现外周血细胞减少可能是由很多机制导致的。有相关研究[6]认为干扰素对 WBC 的抑制不是直接抑制造血干细胞,而是通过可逆地抑制骨髓细胞的释放,或消耗或隔离外周血成熟血细胞来实现。Mangan [7]等人研究认为干扰素通过激活骨髓抑制 T 细胞或 NK 细胞产生抑制造血作用。

2.2. 中医

中医将由干扰素治疗 CHB 而引起的白细胞降低的现象视作一项未曾经历的新课题。这类现象在古代中医文献中缺乏记载。但将患者出现的全身无力、头昏、脸色苍白、食欲下降、呼吸短促、恶心呕吐或发烧、脉细弱等临床症状,归纳为“虚劳”“气血不足”等中医病症类别[8],这是针对现代医药引发的不良反应进行治疗的一个创新尝试。虚劳通常是由于先天不足、劳累过甚、饮食失调、久病不愈、误用药物等导致。尽管干扰素引起的一系列气血不足症状并非药物使用不当所引发,但是这些症状的出现却有可能对抗病毒治疗的顺利实施产生不利影响。许多专家的观点认为,白细胞减少症是虚证的一种,其根本原因是心、脾、肝、肾等脏器功能不足,特别是与脾、肾功能的亏虚有着极为紧密的联系[9]。

3. 中西医针对白细胞减少的处理办法

3.1. 西医

干扰素为治疗 CHB 的一线用药。目前临床上常采用注射升白药物、减少干扰素注射剂量、延长干扰素的注射时间、暂停甚至中断干扰素治疗等方案来处理干扰素相关外周血细胞减少的发生[10]。

目前国内外仍无治疗干扰素副作用的经济有效药物。利血生、鲨肝醇等药物,升白细胞速度慢,疗效不肯定[11]。重组人粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子能有效激发骨髓血细胞生成,然而它作为一种生物制剂,所促进产生的血细胞多为初生状态,尚未完全具备成熟细胞的所有功能。在没有迫切需求的情况下,最好避免轻易使用此类药物,且重复应用亦应慎重[12]。

3.2. 中医

3.2.1. 经方验方

根据《黄帝内经》,肝属木性,脾则是土性。书中也提到,肝若出现疾病,脾功能亦会受到影响,可见肝与脾之间的关系密不可分。作者翁蓉蓉[13]通过配合使用“加味一贯煎”和“干扰素- α ”对 CHB 患者所患的肝肾阴虚证进行治疗,在治疗后,患者白细胞、中性粒细胞、血小板和血红蛋白的下降程度均较对照组有明显的疗效。《慢性乙型肝炎中医诊疗指南》推荐,采用茵陈蒿汤治疗肝胆湿热证,逍遥散治疗肝郁脾虚证,附子理中汤或金匮肾气丸等方剂治疗脾肾阳虚证。针对肝胆湿热型、脾肾阳虚型、瘀血阻络型等其他临床症型的传统中药方剂,仍需要进一步研究来核实其是否能有效缓解白细胞减少的情况。

3.2.2. 名老中医自拟方

对于治理肝脏病变,医学专家们各抒己见。位于厦门的中医院肝疾病研究所,作为康氏医学流派的承继基地,实践了康良石院士提出的“疫郁理论”,并在应对治疗过程中的诊疗活动上运用之,获悉该理论对于缓解干扰素副作用亦有显著成效。于洪涛[14]等研究者对 CHB 病人进行了随机实验,并依据康教授的学说将病例分为六大类证型;在常规干扰素治疗的基础上辅以康氏系列药方的治疗组的研究结果展现出,与对照组相比,中西并用的疗法显著减低了患者发生白细胞下降等状况的几率($P < 0.05$),且中

断治疗的病人数量亦少于对照组。

3.2.3. 其他方药

在 CHB 演变期, 不仅肝脏功能会自我损伤, 还会波及脾胃, 更可能导致冲任与肾的受损。患者状况依个体差异, 可能从肝郁脾虚演变成脾肾阳虚, 亦或是由肝郁化火上蒸腾造成肝肾阴虚。戴朝明等人[15]对于湿热中阻型的 CHB, 采用二草清肝汤并辅以干扰素进行治疗, 该治疗方案引发的不良反应远低于单独使用干扰素的情况, 差异达到了一半。张思容[16]将补肾健脾方配合 PEG-IFN- α -2a 应用于 CHB 患者中, 该方案包括了仙灵脾、菟丝子、杜仲等多种成分, 其总体疗效显著优于对照组, 且在 24 和 48 周的治疗时间点上, 血白细胞和中性粒细胞降低的情况要好于对照组, 血小板数量虽与对照组无显著统计差异, 下降幅度亦相对较少; 治疗组流感样证候发生率仅为 23.3%。根据吴文泽[17]的研究结果显示, 在气滞血瘀型 CHB 患者中, 使用由醋鳖甲 20 克、丹参 20 克、黄芪 30 克、以及柴胡 10 克、川芎 10 克及莪术 10 克组成的软肝饮与干扰素联合疗法, 治疗效果甚为突出。该治疗方法不只减轻了干扰素导致的外周血细胞减少, 亦促进了肝脏功能恢复正常、增强了防御病毒的能力和病情状况的好转, 并在副作用发生概率上低于对照组, 具有显著性差异($P < 0.05$); 根据祁建平[18]团队的研究, 双黄升白颗粒的应用能够应对因干扰素疗程引起的外周血白细胞减少的挑战, 同时能促进提升免疫力并协助肝脏机能的恢复。赵捷平[19]的研究结果显示, 对于 14 位患有 CHB 的患者来说, 在服用地榆升白片进行主动治疗的过程中, 他们在开始用药的第 3、7、14 和 28 天进行检测时发现, 患者的粒细胞恢复情况及白细胞水平得到了明显的提高, 趋向于健康标准。另外, 治疗的第 3 天和第 28 天的时候, 血小板数量和血红蛋白水平也出现了明显的提升。这些提升在统计学的分析下显示出了显著的差异性(P 值小于 0.05)。经过对患有 CHB 病患在施行干扰素疗法时对其外周血细胞数目进行不断监控, 陈利民[20]发觉联合使用加味当归养血汤有助于缓解干扰素治疗可能导致的白细胞和中性粒细胞数量降低这一不良反应, 这可以作为一种有效的预防策略。

3.2.4. 穴位贴敷

在遵循中医理论的前提下, 我们采纳的中药外敷疗法是基于身体的经络路径, 把草药糊涂抹于人体的穴位处, 目的是为了中药的有效成分透过皮肤到达深层组织, 进而治疗疾病。仵倚[21]等人的研究结果在对 CHB 应用外敷疗法的功效进行分析时指出, 通常选择穴位如章门、期门、日月、肝俞、足三里以及脾俞等时较能见到效果。尽管如此, 在临床实践中, 部分病患可能会对贴敷材料表现出过敏反应, 如皮肤发痒、肿痛或出现荨麻疹等不良反应, 这也迫使医学界去寻找更为安全、对病患皮肤刺激性更小的贴敷药物形式。

3.2.5. 穴位注射

穴位注射法将经络点的刺激、药物效能以及针刺的功效结合在一起, 可调节人体脏腑功能、增进血液的循环、增强机体的免疫。陈靓[22]针对患有 HBeAg 阳性的肝郁脾虚型 CHB 病人, 采用了每周注射 1ml 黄芪液于双侧肝俞、足三里等穴位的辅助治疗方式, 持续 24 周的研究结果显示, 与仅接受常规疗法的患者相比, 参与穴位注射的患者在中性粒细胞及血小板减少的情况上呈现了明显的减少。

3.2.6. 针灸

经针刺体表穴位能调节免疫功能达到治病作用。研究揭示, 通过施行温针灸治疗, 可有效缓解由干扰素引起的白细胞减少现象, 在 56 位患者中, 有 34 位患者显著受益, 整体成功率高达 89.3% [23]。针灸的疗效明确可见; 然而, 此种疗法需要的疗程时间较长, 短则 15 天, 长则达到 24 周, 因此对患者的遵医行为提出了更高要求。易臻等[24]以药膏方组为黄芪、当归, 并与姜汁为调剂, 选穴大椎、三阴交, 将中药、艾灸、经络穴位集于一体, 结果表明起到了补益人体正气、增强体质的功效, 从而预防白细胞

下降疗效确切。程丹[25]等对 78 名患有 CHB 患者执行了随机化分组, 区分为实验组和对照组两部分。这两组人员皆接受了常规的内科治疗手段, 然而对照组另外添加了利用中药配方升白汤进行辅助治疗, 实验组在服用升白汤的同时, 额外施行了子午流注的针灸疗法。通过比较两组病人在治疗前后的白细胞计数数据, 研究发现实验组的总体治愈率高达 89.5%, 对照组则仅为 62.5%, 二者间的治疗效果差异从统计角度看是具有重要性的($P < 0.05$)。基于此项研究结果, 可以明确认为在治疗 CHB 时, 若治疗手段中包含干扰素应用, 配合子午流注针法与升白汤中药疗法能显著减缓因干扰素治疗可能引起的白细胞下降, 且白细胞在治疗过程中波动小。

4. 小结

随着医疗水平技术的提升, 中医药在效益增加和毒性降低上的显著作用愈发得到社会各界的瞩目。在治疗时使用干扰素所导致的一系列副作用, 同样通过中医药的相应手段有了有效的缓解。中医药的使用强调辨证论治, 内治以阴平阳秘、气血调和来达到改善不良反应的目的; 外治疗法则包括穴位贴敷、穴位注射、针灸、艾灸、足浴、刮痧、穴位埋线等多种简便易执行的方式, 这些方法既能够避免繁杂的中药熬煮程序, 又能减轻药物对肝肾的负担, 它们的疗效亟待通过更多的研究加以验证; 除了这些方法, 中医界对耳穴压豆的研究同样广泛应用于治疗 CHB 的领域, 该方法被认为能调整内脏功能和气血流通, 通达经络。

总体来看, 应对 CHB 干扰素疗法引起的白细胞减少问题时, 传统中医药介入起至关重要的作用, 结合内治和外治的双管齐下的方法, 实践中可以针对患者具体条件实施有针对性的调治方案。

参考文献

- [1] (2021) Global Progress Report on HIV, Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections, 2021. Accountability for the Global Health Sector Strategies 2016-2021: Actions for Impact. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342808/9789240030985-eng.pdf>
- [2] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版) [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2019, 46(6): 423-446.
- [3] 曹爽, 王春景, 白佳萌, 孙硕, 刘光伟. 慢性乙型肝炎的中西医治疗研究进展[J]. 中医临床研究, 2020, 12(4): 142-145.
- [4] Sulkowski, M.S., Cooper, C., Hunyady, B., Jia, J., Ogurtsov, P., Peck-Radosavljevic, M., et al. (2011) Management of Adverse Effects of Peg-IFN and Ribavirin Therapy for Hepatitis C. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 8, 212-223. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.21>
- [5] 梅灵月, 黄利坚. 干扰素治疗慢性乙型肝炎不良反应的中医药干预研究进展[J]. 中国医药导刊, 2022, 24(3): 253-257.
- [6] Pontali, E., Angeli, E., Cattelan, A.M., Maida, I., Nasta, P., Verucchi, G., et al. (2015) Cytopenias during Treatment of HIV-HCV-Coinfection with Pegylated Interferon and Ribavirin: Safety Analysis of the OPERA Study. *Antiviral Therapy*, 20, 39-48. <https://doi.org/10.3851/imp2781>
- [7] Mangan, K.F., Zidar, B., Shadduck, R.K., Zeigler, Z. and Winkelstein, A. (1985) Interferon-Induced Aplasia: Evidence for T-Cell-Mediated Suppression of Hematopoiesis and Recovery after Treatment with Horse Antihuman Thymocyte Globulin. *American Journal of Hematology*, 19, 401-413. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830190411>
- [8] 张晓丽, 张宁苏, 李夏平. 中药治疗化疗后白细胞减少症的用药规律[J]. 中医临床研究, 2022, 14(31): 49-53.
- [9] 潘琦, 何东初, 陈如泉. 复方地甘口服液对白细胞共同抗原及免疫功能的影响[J]. 临床血液学杂志, 2002, 15(5): 206-207.
- [10] 付吉伟. 聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型病毒性肝炎患者的方案选择、免疫学变化及不良反应分析[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- [11] 郭云岭. 升白汤治疗化疗所致白细胞减少症的临床观察[J]. 吉林中医药, 2006, 26(8): 21.
- [12] 杜镭, 李晓杰. 生血饮预防和治疗干扰素副反应的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(11): 962-964.

- [13] 翁蓉蓉. 加味-贯煎联合干扰素 a 治疗慢性病毒性乙型肝炎(肝肾阴虚型)的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [14] 于洪涛, 吴剑华, 康俊杰, 等. 康氏系列方联合 a2b 干扰素对慢乙肝疗效及副作用的影响[J]. 湖北中医杂志, 2010, 32(4): 20-21.
- [15] 戴朝明, 朱小区, 曹家麟. 等二草清肝汤联合恩替卡韦及干扰素治疗湿热中阻型高病毒载量 HBeA 阳性慢性乙肝的疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(4): 285-286.
- [16] 张思容. 补肾健脾方联合长效干扰素治疗 HBeAg 阳性慢乙肝的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [17] 吴文泽. 中药软肝饮联合干扰素治疗气滞血瘀证 HBeAg 阳性 CHB 疗效的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 安徽中医药大学, 2017.
- [18] 祁建平, 祁晓媛, 王小姐双黄升白颗粒联合干扰素对病毒性肝炎患者白细胞计数及肝功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(3): 319-322.
- [19] 赵捷平, 张欣, 靳嵩. 地榆升白片预防性治疗干扰素所致白细胞减少的临床分析[J]. 中医临床研究, 2018, 10(11): 101-103.
- [20] 郝新洁, 李晓杰, 杜镭. 加味当归补血汤预防干扰素副反应的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(2): 154-155.
- [21] 仵倚, 章新友, 周小玲. 等中药穴位贴敷法治疗慢性乙肝有效性的系统评价[J]. 江西中医药, 2017, 48(4): 64-67.
- [22] 陈靓. 黄芪注射液穴位注射联合干扰素治疗肝郁脾虚型慢乙肝患者的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建中医药大学, 2019.
- [23] 马国俊. 温针灸治疗干扰素所致骨髓抑制 56 例[J]. 光明中医, 2012, 27(2): 317-318.
- [24] 易臻, 肖春玲, 赖姿娜, 等. 隔药灸预防干扰素所致病毒性肝炎病人骨髓抑制的效果观察[J]. 护理研究, 2014, 28(16): 1998-1999.
- [25] 程丹, 邵志林, 陈炎生, 等. 子午流注针法联合中药治疗干扰素致白细胞减少症临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2012, 31(6): 378-379.