

以中醫輔助慢性B型肝炎之治療—是否有進行大型臨床試驗之價值？

謝德熾¹ 林恭儀² 陳立奇¹ 鄭振鴻^{2,3}

臺北市立聯合醫院 ¹院本部藥劑部 ²中醫院區中醫內科 ³中醫醫療部

摘要

慢性B型肝炎是併發肝硬化與肝癌的重要危險因子，也是台灣乃至全球的重要公共衛生議題。目前全球對慢性B型肝炎的治療共識是：(1)現有的藥物尚無法完全治癒；(2)應利用抗病毒藥物持續抑制HBV DNA的複製；以(3)預防或延緩肝纖維化、肝硬化、肝衰竭甚至HCC的疾病進行過程，提升病人生活品質及延長存活。有鑒於西醫藥治療效果不盡理想，有證據顯示傳統的中醫藥在慢性B型肝炎的治療，能有著協同西醫藥物治療的應用潛力。現在已有數篇系統性的綜合分析研究，回顧了過去以傳統中醫輔助治療慢性B型肝炎的隨機臨床試驗的結果，顯示以傳統中醫輔助 α 干擾素或抗病毒藥物治療時，可以有顯著更好的ALT正常比率、病毒抑制效果及e抗原血清轉陰率等。然而這些綜合分析研究的臨床試驗樣本主要來自中國的研究，普遍有著研究品質不佳的問題，也影響了證據效力，故以中醫輔助慢性B型肝炎之治療仍有待大型且嚴謹的臨床試驗加以驗證。由於此議題頗有研究的價值，未來我國在組織臨床試驗時，應採用更嚴謹的研究方法，多中心、大規模的隨機、雙盲試驗將是必要的。

關鍵詞：慢性B型肝炎 (Chronic hepatitis B)
傳統中醫 (Traditional Chinese medicine)
中醫輔助治療 (Integrated traditional Chinese medicine)

背景

一、慢性B型肝炎的重要性

慢性B型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 為影響人類健康的重要問題；全球大約3 億5 千萬人為B型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 帶原者，其中67 %居住於亞洲和太平洋島嶼上。在台灣約有80 %成人曾經感染過B型肝炎，15~20 %成為慢性帶原者，而所有慢性帶原者中約50 %是經由母親傳染給孩子的垂直感染，其餘的也

多在六歲以前發生感染。CHB每年有2.1 %的機率發展成肝硬化 (cirrhosis)，肝硬化病人每年約有3-6 %的機會併發肝細胞癌 (hepatic cell carcinoma)；整體而言，25~40%的CHB病人將發展成肝硬化及肝癌等疾病，因此B型肝炎的預防及治療是台灣乃至於全球的重要公共衛生課題¹⁻³。

二、現今B型肝炎的治療

現今臨床上用來治療CHB的藥物主要包括兩類：(1) α 干擾素(interferon α , IFN- α)

表一：現今用於慢性B型肝炎之藥物有效性比較⁴

	治療期間	HBeAg血清轉陰率 (%)	治療第一年時HBV DNA降至無法偵測比例 (%)
Peg IFN- α	48週	27	37
lamivudine	1年	18	40-44
	3年	40	
adefovir	1年	18	21
	3年	13	
entecavir	1年	21	67
	3年	39	
telbivudine	1年	22	60
	3年	33	
tenofovir	1年	21	76
	3年	NA	

表二：HBV抗病毒藥物耐藥性突變累積發生率⁴

治療內容	抗藥性基因發生率 (%)				
	第1年	第2年	第3年	第4年	第5年
lamivudine	24	38	49	67	70
telbivudine	3-4	8-21			
entecavir (無治療經驗)	0	0.5	1.2	1.2	1.2
entecavir (lamivudine抗藥性)	6	15	36	46	51
adefovir (無治療經驗)	0	3	11	18	29
adefovir (lamivudine抗藥性)	5	20	16		
adefovir + lamivudine (lamivudine抗藥性)	0	0	0	0	
tenofovir (無治療經驗或lamivudine抗藥性)	0	0			

類，包含聚乙二醇化 α 干擾素(pegylated IFN- α , peg IFN- α)；以及(2)口服核苷類(nucleoside/nucleotide analogue, NUC)藥物，如lamivudine(LAM)、adefovir(ADV)、entecavir(ETV)、telbivudine(LdT)及tenofovir(TDF)等；其他還有一些新發展中的免疫調節或增強劑等等^{1,2,4}。

目前的研究結果顯示，對B型肝炎e抗原陽性(hepatitis B e-antigen (+), HBeAg(+))的族群來說，peg IFN- α 、LAM、ADV、ETV、LdT及TDF治療1年後之病毒學反應率分別為24%、36-39%、21%、67%、60%及74%，其中IFN- α 及peg IFN- α 的HBeAg血清轉陰(seroconversion)率為30%，而NUC藥物約為20%，且NUC的反應率和HBeAg血清轉陰率與治療期間長短呈正

比，但抗藥性出現的比例亦增加(參考表一、表二)；使用peg IFN- α 1年後的表面抗原(surface-antigen, HBsAg)消失率為3-4%，而LAM、ADV、ETV及LdT則均為0，但TDF有3%。而對HBeAg(-)的族群來說，peg IFN- α 、LAM、ADV、ETV、LdT及TDF治療1年後的病毒學反應率分別為63%、72%、51%、90%、88%及91%，其中1年後peg IFN- α 的HBsAg消失率為3%，而LAM、ADV、ETV、LdT及TDF皆為0^{2,4}。

目前學界對B型肝炎診治有幾點共識：(1)以現有的B型肝炎抗病毒藥物很難將HBV徹底根除，故目前來說B型肝炎尚無「完全治癒」的方法；(2)藉由長期服用抗病毒藥物持續抑制HBV DNA的複製，最好能降至目前所能檢測的範圍

之外；(3)在持續服用抗病毒藥物治療之下，可達到延緩肝病的進行，以及預防或降低肝纖維化(fibrosis)、肝硬化、肝衰竭(hepatic failure)甚至肝癌的衍生，以提升病人的生活品質及延長存活^{4,5}。

由於CHB的治療頗為棘手，且西醫學的治療成果未盡完美，針對西藥上的缺點，1999年美國國家衛生院(National Institute of Health)於馬里蘭州舉辦的Complementary and Alternative Medicine in Chronic Liver Disease會議中指出：傳統醫學用藥對病毒性肝炎，仍有相當大的拓展及輔助的空間^{3,6}。

三、中醫於慢性B型肝炎治療

在我國和中國，有不少的CHB病人係向中醫求診。中醫學與西醫學是完全不同的理論體系。在中醫觀點所指的「肝」，並不同於現代醫學所指的「肝臟」，中醫論述的「肝」主疏洩、藏血、喜條達而惡抑鬱；肝主筋，開竅於目，其華在爪，與膽互為表。在臨床診斷上，中醫是以望、聞、問、切四診與六經、臟腑、衛氣營血、三焦、陰陽、寒熱、表裡、虛實八綱為主要辨證基礎。面對CHB，依此診斷分類方法仍需要實驗室診斷的數據來進行辨病後的辨證施治，然而於古典中醫學中是依據長期臨床中藥方劑與方藥的使用，來積累對慢性肝炎預防與治療上的許多經驗³。

在中醫的古典醫籍中並無「肝炎」之病名，中醫學古籍《內經》醫書中《素問·平人氣象論》：「溺黃赤安臥者，黃疸。」初次提到黃疸的病症⁷，又於《靈樞·論疾診尺》：「寒熱身痛而色微黃，齒垢黃，爪甲上黃，黃疸也。」提到相類似於肝炎的臨床症狀⁸；而於《金匱要略·黃疸病脈証併治》中「寸口脈浮而緩，浮則為風，緩則為痺。痺非中風，四肢苦煩，脾色必黃，瘀熱以行。」也提到脈相診斷上的記錄，《金匱·黃疸病脈証併治》，根據黃疸症狀與病因又可分類為：穀疸、酒疸、女勞疸、黑疸與虛勞萎黃⁹。許多傳統辨證論治的方法與方劑，至今仍在臨床上廣為中醫師所使用³。

CHB的病理基礎可概括為濕、熱、鬱、

毒、痰、瘀、疫毒等病因，病位主要在肝此臟象，並涉及到脾、腎二臟，而臨床中醫辨證證型又可分為肝鬱氣滯、肝血不足、肝陽上亢、肝鬱化火、肝經濕熱、肝風內動、肝腎陰虛和肝氣犯胃等證候^{3,10}。現今臺灣中醫診斷肝炎係以ICD-9為主(中國大陸則以ICD-10為主)，中醫臨床診斷上是先「辨病」再「論證」施治，也就是以實驗室生化檢驗確立疾病診斷碼，再以四診分別證型，加以區分各證型後用藥治療，因此在慢性肝炎的用藥與分型的經驗累積上與古人古籍經驗累積大相逕庭，也增加了準確度，而與西醫相同。

四、以中醫輔助慢性B型肝炎治療的潛力

HBV病毒本身的致病性並不高，但宿主的免疫系統在清除病毒的過程中卻會導致肝細胞發炎壞死，因此CHB可被視為是一種自體免疫疾病。因同時牽涉到了HBV的複製與宿主的免疫機制，故CHB的治療除了用抗病毒藥物抑制病毒複製之外，理論上適當地調節宿主的免疫機制(這也是IFN- α 的作用)來抑止肝臟發炎的進行顯然有其價值⁵。

研究顯示，在中醫辨證論治理論之下使用傳統方劑、刺絡拔罐或中藥與西藥聯合運用，在改善CHB之症狀、調節人體免疫及抑制病毒複製等方面顯出其優勢，甚至在延緩肝纖維化、肝硬化等階段的病程中，均有其獨特的價值。因此於CHB的治療上，中西醫的合併使用似乎是值得探索的領域^{10,11}。

中醫輔助慢性B型肝炎之治療：研究現況

在1999年陳明豐等曾報告小柴胡加減方單獨使用，HBeAg血清轉陰率比起IFN- α 約為35%：50%，而兩者併用卻可使HBeAg轉陰率提高至65%，且e抗原抗體(e-antigen antibody, HBeAb)之出現率也從單獨使用IFN- α 的25%提高到IFN- α + 中藥的45%¹²；李純青等則報告了加味小柴胡湯用於慢性C型肝炎(chronic hepatitis C)的治療，與IFN- α 比較時，兩者皆可降低血清轉胺酶ALT(alanine amino-transferase)與AST(aspartate amino-transferase)，但卻只有

IFN- α 組有部分病人的病毒聚合酶鏈鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 檢驗轉為陰性 (6/20), 且僅有一例C型肝炎病毒抗體 (hepatitis C virus antibody) 呈陰性反應¹³。然而2006年台灣北區某醫學中心曾經報導因為服用小柴胡湯導致急性肝炎的單一個案¹⁴, 此結果與1995年日本本土藥物性肝炎的四個個案報告相仿¹⁵。小柴胡湯於我國並非臨床中醫師最常用的肝炎治療處方, 但在日本卻是慢性肝炎與肝硬化患者的長期單一處方¹⁶, 因此相關結論, 仍有待大規模的流行病學調查資料分析或嚴謹的臨床試驗來證實相關的因果關係。

蔡宗龍、許金川等於2005年發表的一個小型的研究 (N=120) 結果曾證實: 丹梔逍遙散合併LAM比起各別使用的兩組, 能顯著改善HBeAg(-)病人的肝功能和降低HBV-DNA, 而對HBeAg(+)病人治療期間的HBeAg轉陰率亦較高, 但未達顯著差異。研究者預測在較大的樣本數之下, 此差異可能達到統計學上的顯著, 因此認為有進行大型研究的價值^{17,18}。

事實上過去以傳統中藥 (traditional Chinese medicine, TCM) 合併西藥治療CHB的臨床試驗已相當多, 並已有數篇採用綜合分析 (meta-analysis) 的系統性回顧 (systemic review) 研究文獻被發表。

The Hepatology於2010年2月的一篇系統性回顧, 即分析了過去相關的臨床試驗與臨床使用經驗報告等文獻, 並評估臨床試驗效果與TCM的方劑組成。研究收納了53篇隨機對照臨床試驗 (randomized control trial, RCT) 以進行綜合分析, 其中TCM單獨使用或TCM+IFN- α 的有34篇, TCM單獨使用或TCM+LAM的有24篇; 而在排除使用單味藥材或單味藥材提取物的臨床試驗文獻後, 納入TCM的方劑組成分析之文獻報告有230篇。此外, 本篇論文也有對所收案之RCTs進行研究品質的評分¹⁹。

關於RCTs綜合分析的主要結果如下¹⁹:

一、TCM單獨使用對IFN- α 單獨使用: 共16篇RCTs, TCM單獨使用有顯著較好的ALT改善比率 (OR=2.42 (95% CI= 1.51-3.89), $p=0.0003$), 而HBeAg降低 (OR=1.60

(1.00-2.54), $p=0.07$) 和HBV-DNA清除比率 (OR=1.31 (0.87-1.98), $p=0.20$) 則相當。

二、TCM+IFN- α 對IFN- α 單獨使用: 共18篇RCTs, TCM+IFN- α 有顯著較好的HBeAg清除率 (OR=2.17 (1.74-2.72), $p=0.00001$)、HBV-DNA清除比率 (OR=2.05 (1.59-2.65), $p=0.00001$) 和ALT正常比率 (OR 3.07, (2.35-4.00), $p=0.00001$)。

三、TCM單獨使用對LAM單獨使用: 共6篇RCTs, TCM單獨使用有顯著較好的ALT改善比率 (OR=1.96 (1.15-3.32), $p=0.01$), 而HBeAg降低 (OR=1.57 (0.60-4.12), $p=0.36$) 和HBV-DNA清除的比率 (OR=1.20 (0.61-2.36), $p=0.59$) 則相當。

四、TCM+LAM對LAM單獨使用: 共14篇RCTs, TCM+LAM有顯著較好的HBeAg清除比率 (OR=2.54 (1.95-3.32), $p=0.00001$)、HBV-DNA清除比率 (OR=3.20 (2.09-4.92), $p=0.00001$) 和ALT正常比率 (OR=3.40 (2.45-4.70), $p=0.00001$)。

方劑的內容分析方面發現: 所有研究所使用的方劑內容均不相同, 然而有50-60%的藥材使用是重複的, 其使用頻率的排名列於表三。由於所收納的研究樣本採用的TCM處方全部係複方之方劑, 故無法比較表三所列的藥材何者有較好的治療效果, 只能顯示各個藥材被應用至方劑處方中的頻率¹⁹。

研究品質分析方面發現: 依據Jadad score評分達3分以上僅16篇(27%), 1-2分者則有37篇(73%), 且僅有13篇曾進行長期追蹤, 故綜合分析並無長期追蹤的結果呈現。納入分析的53篇RCTs中有23篇採用較敏感的PCR檢測來測定HBV DNA變化, 2篇採用斑點雜交法 (spot hybridization methods), 其餘則未交代HBV DNA的檢測方法; 53篇研究中僅20篇有不良事件 (adverse events, AE) 報告, 其中13篇為IFN- α 和TCM, 7篇為LAM和TCM。在使用TCM的病人中並無嚴重的AE事件, 而主要的AE事件係來自於使用IFN- α 之病人¹⁹。

在The Cochrane Library 2009, Issue 1亦有一綜合分析報告探討了TCM使用於CHB治療的效

表三：用於CHB治療最常使用之藥材前30種¹⁹

藥材名稱	於230方劑中出現頻率	總使用病人數
黃耆 (Astragalus)	143	12,674
丹參 (Salvia miltiorrhiza)	135	10,784
白朮 (Largehead atractylodes rhizome)	113	8,304
柴胡 (Radix bupleuri)	108	9,888
虎杖 (Polygonum cuspidatum)	102	8,700
白花蛇舌草 (Oldenlandia diffusa)	92	9,198
甘草 (Radix glycyrrhizae)	85	7,219
茵陳 (Herba artemisiae capillaries)	79	7,545
赤芍 (Radix paeoniae rubra)	71	5,580
鬱金 (Radix cureumae wenyujin)	64	6,323
茯苓 (Poria cocos)	60	4,528
白芍 (Radix paeoniae alba)	60	4,040
當歸 (Radix angelicae sinensis)	56	4,391
黨參 (Radix codonopsis)	46	3,308
大黃 (Radix et rhizoma rhei)	38	3,719
板藍根 (Radix isatidis)	35	2,554
五味子 (Fructus schisandrae chinensis)	33	3,096
枸杞 (Lycium chinensis mill)	32	3,480
女貞子 (Fructus ligustri lucidi)	32	3,319
垂盆草 (Herba sedi sarmentosi)	29	2,365
苦參 (Radix sophorae flavescens)	28	1,697
山楂 (Hawthorn)	28	2,805
梔子 (Fructus gradeniae)	26	2,475
陳皮 (Pericarpium citri reticulatae)	25	1,959
薏苡仁 (Semen coicis)	25	2,767
珍珠草 (Phyllanthus urinaris)	24	2,071
鱉甲 (Carapax triocycis)	24	1,939
黃芩 (Radix scutellariae baicalensis)	24	1,952
半支蓮 (Herba scutellariae)	23	2,239
何首烏 (Radix polygoni multiflori)	23	2,313

果，研究樣本的選取與前述Hepatology 2010的研究相近，其分析結果發現²⁰：

一、TCM與安慰劑或非特異性治療相比：TCM能顯著改善HBsAg消失比率 (RR = 3.09 (1.50-6.34), p=0.0022)、HBeAg消失率 (RR = 3.25 (1.72-6.13), p=0.00027)、HBeAg血清轉陰率 (RR = 2.74 (1.24-6.05), p=0.013)、HBV DNA消失比率 (RR = 4.91 (2.01-12.01), p=0.00049)與ALT正常化比率 (RR = 1.41 (1.14-1.75), p=0.0017)。

二、TCM單獨使用和IFN- α 單獨使用的比較：在HBeAg消失比率 (RR = 0.85 (0.61-1.20), p=0.36)、HBV DNA消失比率 (RR = 0.82

(0.60-1.12), p=0.22)與ALT正常化比率 (RR = 0.93 (0.65-1.34), p=0.71)並無顯著差異。

三、TCM+IFN- α 和IFN- α 單獨使用的比較發現：TCM+IFN- α 能顯著改善HBsAg消失比率 (RR = 2.61 (1.10-6.21), P = 0.030)、HBeAg消失比率 (RR = 2.02 (1.63-2.51), p < 0.00001)、HBV DNA消失比率 (RR = 1.90 (1.50-2.41), p < 0.00001)、ALT正常化比率 (RR = 1.66 (1.30-2.13), p=0.000061)、AST正常化比率 (RR = 1.83 (1.31-2.55), p=0.00037)與bilirubin正常化比率 (RR = 2.15 (1.22-3.78), p=0.0078)，但HBeAg血清轉陰率 (RR = 2.05 (0.88-4.80), p=0.098)則無顯著

差異。

前述的兩篇綜合分析的主要結果肯定了TCMs應用於CHB的療效，例如：單獨使用時，TCM的抗病毒效果與IFN- α 或LAM相當，且降低ALT的比率更高；而在併用時，TCM可以加強IFN- α 或LAM的抗病毒作用，並顯著改善肝功能指標；而且在安全性上並無重大的不良事件¹⁹。然而兩篇研究均指出，樣本RCTs的品質不佳比率偏高，是一個不得不注意的問題，Cochrane的報告更直指品質偏低的研究樣本，讓綜合分析的證據力也變差，因此對研究的結論較為保留²⁰；此外Hepatology 2010在討論中亦特別點明樣本RCTs中缺乏多中心、大規模且雙盲的研究，然而研究人員針對幾篇研究品質較佳(Jadad scale ≥ 3)的16篇文獻單獨進行綜合分析時卻發現，其結果和研究品質較差的樣本所分析的結果之間，並無顯著差異¹⁹。

討論：未來臨床試驗之展望

學理上併用不同機轉的藥物可以產生協同(synergic)的治療效果，例如過去有數個大型多中心臨床試驗也證實，LAM+IFN- α 合併組比起IFN- α 單獨治療組有更好的抑制病毒負載(viral load)效果⁴。而TCM輔助CHB治療的角色，在相關的研究和綜合分析的成果發表之後，也值得我們進一步探討。

由於前述兩篇綜合分析所採用的RCT樣本，大多是來自中國大陸以簡體中文發表的研究^{19,21}，顯示了中國的學者們在中西醫合併治療CHB領域的研究頗為積極，相對的在我國卻很少有研究被發表。儘管中國的研究在方法學上的嚴謹度偏低引起了質疑並降低了證據效力，而且尚需考慮綜合分析研究所不能避免的出版偏誤(publication bias)問題，故從現有的結果來看，以TCM輔助抗病毒藥物或IFN- α 等標準療法的可能性，仍需要更多效力足夠的臨床試驗來加以驗證。而國內中國醫藥研究所亦有相當豐富的基礎藥理研究資料支持著；因此，如何結合潛力藥物篩選的基礎研究，和臨床方劑與藥物的運用開發，實是國內肝炎領域研究中值得群策群力的一個重要課題^{10,22,23}。

未來我國若進行類似的臨床試驗，則應該採用更嚴謹的研究方法，以免重蹈過去研究的覆轍。在此建議臨床試驗設計應以多中心為主、隨機分配的方法也必須清楚明確，最好還能解決中藥雙盲的問題，並應結合公共衛生和流行病學專家，估計出能具備統計效力的精確樣本規模。除了顯而易見的方法學改進以外，還可以預見相關的研究仍有一些懸而未決的問題。從現今的CHB治療共識中可知：(1)CHB治療終點仍未有良好的共識，因此研究終點的決定仍有待探討；而(2)過去抗病毒藥物的研究證據顯示，治療期間愈久則治療成功的機會也愈大，但是究竟該多久則尚無定論；故未來TCM輔助治療CHB的臨床試驗，其研究終點的決定、研究期間長短和追蹤期間的長短等，都需要更嚴謹的規劃^{5,24}。

此外，TCM輔助治療CHB的臨床試驗還有著中醫治療的「標準化」與「方劑採用」問題。中醫治療的標準化過去是一個難題，因為以中醫學的辨證論治來說，臨床醫師主觀的認定似乎有著相當程度的影響。所幸CHB治療的中醫辯證問題可能已獲得初步的解決，在2004年行政院衛生署出版的中醫藥年報發表了『常見疾病中醫證型診斷基準之研究整合型計劃』，當中即包括『慢性B型肝炎中醫證型診斷基準之研究』，即嘗試以科學化的方法將CHB的診治辨證論治加以限定與標準化，等未來研究結果發表，則TCM輔助治療CHB的臨床試驗將有共同的標準可供依循^{3,23,25}。而目前國際間的中醫臨床試驗仍是建議將「中醫辨證論治」方法視作一種研究方法學上的『介入』(intervention)，或是稱為另一種變樣性隨機臨床試驗的模式(variations of RCT design)，以符合臨床中醫師的加減方用藥的真實狀況²⁴，這種不局限於單一方劑或單一固定處方的好處是真實地反映出臨床傳統中醫整體觀的辨證用藥模式效度(model validity)，但是也有可能因此增加試驗上的樣本數目與研究費用，或可於RCT中加入質性的研究方法以更貼近傳統中醫學的辨證思維²⁶；而美國FDA更是間接地經由開放傳統醫藥可不經由Phase I-Phase II的研究，直接先取得臨床療效的

結果，再補上先前資料的不足，來鼓勵傳統醫藥的臨床研究^{23,25,27-29}。上述的這些情況都代表著：以中醫輔助CHB之治療的臨床試驗環境已經成熟。

從科學研究的角度，中西醫這兩種全然不同的醫學體系能否合作，讓許多棘手的疾病有更理想的治療效果，一直是眾所矚目的。以現有的證據來看，相較於其他的嚴重疾病，CHB的治療似乎是個理想的平台，因為西醫的治療結果仍未達理想，而中醫治療則有明顯的潛力。而從醫療花費的角度來看，因為今日NUC藥物的治療趨勢是：「延長使用期間，以確保HBV DNA被抑制的期間也延長」，但考慮到抗藥性發生的機率會隨著治療期間的延長而增高，因此治療期間的拉長也代表了許多病人必須持續地換藥；由於NUC藥物不僅單價高，還有著「愈新則愈貴」的現象，再加上因為抗藥性出現而必須改用新的NUC時，可能還需要提高劑量，故隨著單一病人治療期間的拉長，可預期其NUC藥物的費用也可能會持續成長。倘若臨床研究的結果能證實TCM確實能協同NUC藥物的療效，即兩者合用能更有效地壓低病毒量，使CHB治療失敗和抗藥性的發生機會也相應地減少；而因為TCM的費用低廉，故儘管一開始可能會因TCM的加入而讓整體藥費增加，但是若能因而減少需要更換NUC藥物的機會，那麼長期來看，CHB治療的藥物費用支出可能會因而降低；然而一但RCT有結果，這仍需要進一步把醫療照投資回報用貨幣單位呈現的成本效益分析（cost-benefit analysis），或是用來比較同一種疾病不同治療模式介入和產值的成本效性分析（cost-effectiveness analysis）等納入後續研究，來嚴謹呈現TCM結合NUC藥物實際的成本效應，以作為合理分配有限醫療資源之依據³⁰。此外，從國家生物技術產業的發展利基上來說，持續使臺灣肝炎用藥成為亞洲甚至世界一流的研究與治療領導中心，中藥臨床試驗實為一重要的發展特色與值得鼓勵的一環^{22,23,28}。綜上所說，以中醫輔助CHB之治療應該頗具有臨床試驗之價值。

結語

CHB目前仍無完全可靠的治療方法，目前的治療共識是以減緩疾病進行至肝纖維化、肝硬化、終末期肝病以及肝癌的發生，並以改善罹患者生活品質及延長其存活期為目標。藉由抗病毒藥物和免疫調節藥物來持久抑制HBV之複製，可降低其所伴隨的慢性肝炎的組織學活動，減緩CHB的疾病進程，減少發生肝硬化及肝癌的風險⁵。

目前CHB的治療方法未臻理想，而從綜合分析的研究結果可知，以中醫輔助CHB之治療似乎能夠提高疾病的控制率、壓低病毒的繁殖並增加血清轉陰的機會。由於過去的許多臨床試驗有研究品質偏低的問題，故以中醫輔助CHB之治療仍有待大型且嚴謹的臨床試驗加以驗證。而從各方面來考量此議題，似乎也有很高的研究價值。未來我國若欲組織中西醫合併治療CHB的臨床試驗，應注意方法學的改進，而多中心的、大規模的隨機、雙盲試驗將是必要的。

致謝

國立臺灣大學公衛學院預防醫學研究所季瑋珠教授，於論文審查期間給予諸多的指導和建議，讓本篇論文的內容能更加完整，謹此致謝。

參考文獻

1. 葉晶晶。慢性B型肝炎之藥物治療。慈濟藥訊2006；53：1-4。
2. 張定宗。慢性B型肝炎之新治療。台灣內科醫學會92年會員大會學術演講論文。台灣內科醫學會，2003。
3. 林宏任。常見疾病中醫證型診斷基準（3-2）—慢性B型肝炎中醫證型診斷基準研究。中醫藥年報2004；22：177-218。
4. Sievert W. Australian and New Zealand: Chronic Hepatitis B (CHB) Recommendations. 1 ed. Sydney: Gastroenterological Society of Australia; 2008; 1-58.
5. 譚健民。慢性B型肝炎治療的今日觀：由2009年EASL肝病世界年會談起。臺灣醫界2009；52：26-32。
6. Seeff L, Lindsay KL, Bacon B, Kresina T, Hoofnagle J. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. *Hepatology* 2002; 34: 595-603.
7. Li Z. *Yellow Emperor's Canon of Medicine*. Shaanxi, China:

- Xi'an World Publishing Corporation; 2005.
8. Li Z. Yellow Emperor's Canon of Medicine. Shaanxi, China: Xi'an World Publishing Corporation; 2008.
9. Zhang Z. Synopsis of Prescriptions of the Golden Chamber. 1 ed. Beijing, China: New World Press; 2007.
10. 陳建仲、楊中賢、李育臣等。中醫治療慢性B型肝炎療效探討。中央健保局網站2006。存取日期2010/04/15，網址http://www.nhi.gov.tw/webdata/AttachFiles/Attach_9261_2_%E4%B8%AD%E9%86%AB%E7%A7%918%E4%B8%AD%E9%86%AB%E6%B2%BB%E7%99%82%E6%85%A2%E6%80%A7B%E5%9E%8B%E8%82%9D%E7%82%8E%E7%99%82%E6%95%88%E6%8E%A2%E8%A8%E.pdf。
11. 陳明豐。中、西醫學治療B型肝炎的比較。秀傳醫療體系網站2000。存取日期2010/04/15，網址http://www.show.org.tw/health_detail.asp?x_no=000001119。
12. 陳明豐。中西醫結合治療慢性B型肝炎。國際中醫藥學術研討會會序及論文集，1999。
13. 李純青。以加小柴胡及干擾素治療慢性C型肝炎之臨床療效評估。國際中醫藥學術研討會會序及論文集，1999。
14. Hsu L, Huang Y, Tsay S, Chang F, Lee S. Acute hepatitis induced by Chinese hepatoprotective herb, xiao-chai-hu-tang. *J Chin Med Assoc* 2006; 69: 86-8.
15. Itoh S, Marutani K, Nishijima T, Matsuo S, Itabashi M. Liver injuries induced by herbal medicine, syo-saiko-to (xiao-chai-hu-tang). *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1845-8.
16. Shimizu I. Sho-saiko-to: Japanese herbal medicine for protection against hepatic fibrosis and carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: D84-D90.
17. 蔡宗龍、許金川、李宣書、黃冠棠、陳建弘。丹梔逍遙散於慢性B型肝炎的治療效果及對拉美芙錠的助益。台灣內科醫學會94年會員大會學術演講論文。台灣內科醫學會，2005。
18. 許金川。丹梔逍遙散於慢性B型肝炎的治療效果及對拉美芙錠的助益(2-2)。中醫藥年報2005；23：1-14。
19. Zhang L, Wang G, Hou W, Li P, Dulin A, Bonkovsky H. Contemporary clinical research of traditional Chinese medicines for chronic hepatitis B in China: an analytical review. *Hepatology* 2010; 51: 690-8.
20. Liu J, McIntosh H, Lin H. Chinese medicinal herbs for chronic hepatitis B. *The Cochrane Library* 2009, Issue 1.
21. 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 Pub Health* 2002; 92: 1619-27.
22. 高銘欽、魏宗德、張永賢。中草藥征服國際的推手：中藥全球化聯盟任重道遠。中國醫訊2006；41：16-9。
23. 江偉芬。科學化中草藥法規、政策與產業發展趨勢。科技發展政策報導2008；2：99-105。
24. Verhoef M, Lewithb G, Ritenbaugh C, Boond H, Fleishmane S, Leis A. Complementary and alternative medicine whole systems research: Beyond identification of inadequacies of the RCT. *Complement Therap Med* 2005; 13: 206-12.
25. 朱夢麟。制定中藥新藥臨床試驗計畫書申請案及查驗登記申請案申請流程規範之規劃：研究暨臨床試驗查核作業。中醫藥年報2005；23：15-26。
26. Verhoef M, Casebeer A, Hilsden R. Assessing efficacy of complementary medicine: adding qualitative research methods to the "gold standard". *J Altern Complement Med* 2002; 8: 275-81.
27. Division of Drug Information, (CDER). Guidance for Industry: Botanical Drug Products. Research CDER, U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research; 2004: 1-48.
28. Developing Traditional Chinese Medicines as Botanical Drugs for the US Market. Amarex.com, 2009. Accessed date: Apr-15, 2010; Availed at http://www.amarexcro.com/articles/docs/RAPS_Focus_ChineseMeds_BotDrugs_Aug2009.pdf.
29. 高尚德。常見疾病中醫證型診斷基準之研究(3-3)－慢性B型、C型肝炎中醫證型診斷基準之研究。中醫藥年報2005；23：205-56。
30. Muir Gray, 唐金陵(原著)；郭耿南(編譯)。實證醫學：醫療照護決策Evidence-Based Decision Making in Health Care。台北：合記，2007，159-61。

Integrated Traditional Chinese Medicine for Chronic Hepatitis B Treatment: Does It Work or Not ?

Te-Chi Hsieh¹, Justin Kung-Yi Lin², Lih-Chi Chen¹, and Chen-Hung Cheng^{2,3}

¹Department of Pharmacy,

²Division of Chinese Medicine, Branch for Chinese Medicine,

³Department of Chinese Medicine, Taipei City Hospital, Taiwan

Chronic Hepatitis B (CHB) virus infection is a major public health problem worldwide. The treatment consensus of CHB indicates that: first, nowadays, there are still no effective drugs to cure CHB; second, a continued suppression of DNA replication in HBV by anti-viral agents is important; finally, the goal of treatment is to prolong the patients' life and to improved their quality of life by preventing progress of fibrosis, cirrhosis and the development of cancer. Traditional Chinese medicine (TCM) has been used widely for more than thousands years to treat chronic liver disease, including CHB infection, and many controlled trials have been conducted to evaluate their efficacy. In our literature review, data show that some TCMS may have beneficial effects on CHB. Although the quality of some reviewed studies might be poor, the summarized result suggested that well-designed and conducted randomized control trials of TCMS combined with conventional antiviral medicine in CHB infection are justified in Taiwan. (J Intern Med Taiwan 2010; 21: 243-251)