

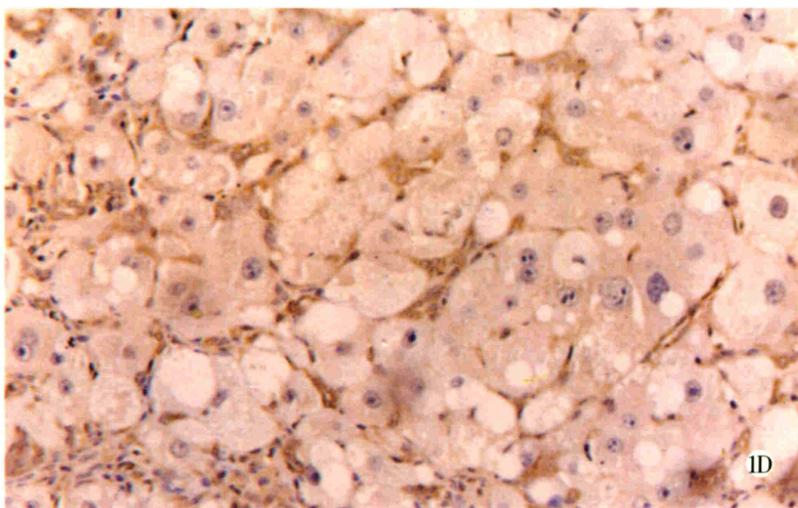
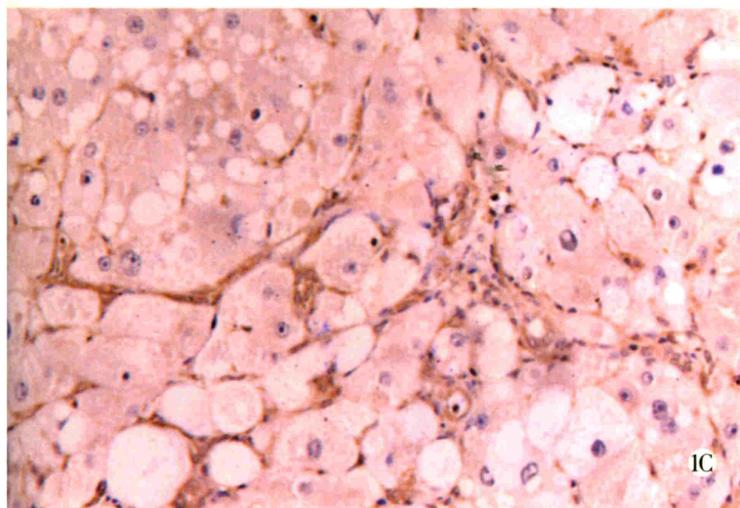
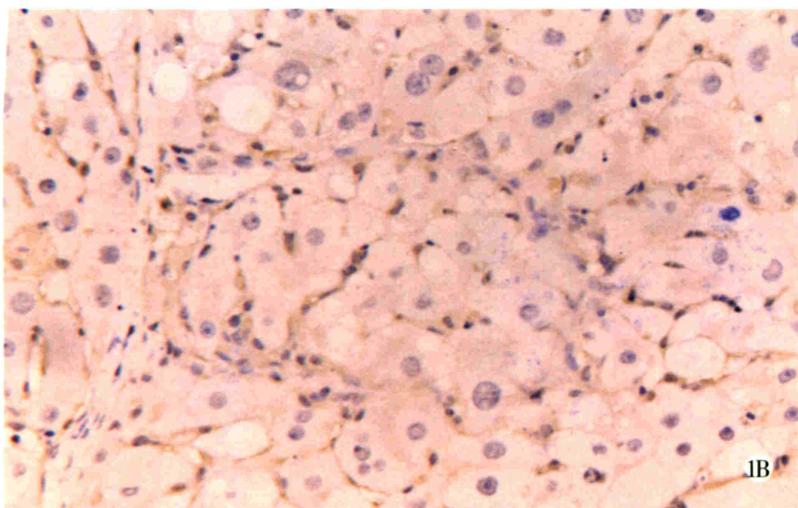
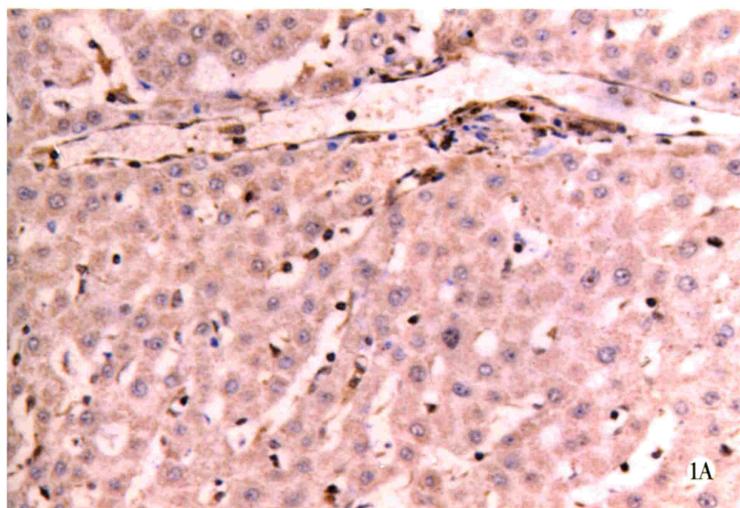
# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年6月15日 第11卷 第6期

(Volume 11 Number 6)



### 6/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001年 JCR® 报告 WJG 影响因子 1.445. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003年6月15日 第11卷 第6期 (总第110期)

|       |   |
|-------|---|
| 述 评   | 689 肝脏胶原蛋白检测进展与评析 刘成海   |
| 病毒性肝炎 | 693 甲型肝炎减毒活疫苗(LA-1株)大规模免疫长期效果观察 龚健,李荣成,徐志一,江世平,罗东,杨进业,李艳萍,陈修荣,黄贵彪,凌文武,韦光武,汪莹怡<br>697 HCV-Fc融合基因疫苗真核表达载体的构建及表达 冯志华,王全楚,周永兴,郝春秋,聂青和<br>701 胸腺肽 $\alpha 1$ 对慢性乙型肝炎患者免疫系统的影响 段国荣,聂青和,周永兴,王全楚,田长印,刘拉羊,薛红安<br>705 蛋白激酶C对肾小球前小动脉平滑肌细胞I型IP <sub>3</sub> 受体表达影响 王静艳,刘沛,韩峰  |
| 肝 癌   | 708 抗肝癌单链免疫毒素基因修饰的PBMCs在动物体内的抑瘤作用 程虹,刘彦仿,张惠中,沈万安,张菊,张静<br>712 经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗肝癌31例 钱国军,陈汉,吴孟超<br>716 大鼠肝细胞癌形成过程中MMP-2mRNA的表达及应用BB-94的影响 张志,方石岗,高毅,蒋泽生,孙尔维   |
| 基础研究  | 719 西安酒精性肝病流行病学 鲁晓岚,陶明,罗金燕,耿燕,赵平,赵红莉<br>723 蛋白激酶C在肝细胞缺氧预处理中的作用 单毓强,高毅,王瑜,潘明新<br>726 肝硬化不同病期ET-1,NO对离体肝脏血流动力学的调节作用 姚冬梅,姚希贤,杨川杰,冯志杰,房红梅,高军萍<br>730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才<br>733 环氧合酶-2反义核酸对人胆管癌细胞增生的影响 吴高松,武小勇,邹声泉,裘法祖<br>737 ONO-3403对胆囊收缩素刺激的大鼠胰腺外分泌的影响 陈少夫,刘维新,山本光勝,大槻真<br>741 内皮抑素-可溶性血管内皮细胞生长抑制因子融合基因重组腺病毒的包装与鉴定 李喆,潘欣,潘卫,曹贵松,闻兆章,方国恩,戚中田,毕建成,华积德<br>745 激活素A对肝星状细胞细胞外基质合成的影响 刘清华,李定国,黄新,尤汉宁,潘勤,徐雷鸣,徐芹芳,陆汉明<br>749 脾静脉结扎诱导继发性脾功能亢进犬动物模型的评价 刘全达,马宽生,何振平,丁钧,董家鸿<br>753 IL-6与整合素家族细胞黏附分子在大鼠急性坏死性胰腺炎合并多器官损伤模型中的表达 孙威,张俊东,赵滢,赵宇,王强 |
| 临床研究  | 756 老年消化道多原发癌的早期诊断及综合治疗 蔡昌豪,吴本伊,吴道宏,邵勇,王孟薇  |
| 焦点论坛  | 760 进一步深化慢性乙型肝炎诊断治疗的实用性研究 李梦东,聂青和<br>762 慢性乙型肝炎临床分度、诊断的一些问题 周永兴<br>766 慢性乙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症 聂青和<br>768 特殊人群乙型肝炎的临床特点及处理 罗新栋,聂青和<br>772 病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值 郎振为<br>775 经皮肝脏活体穿刺活检技巧及研究进展 滕光菊,聂青和<br>776 乙型肝炎的实验检查及其临床意义 郝春秋,聂青和<br>780 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 程明亮,吴亚云<br>783 慢性乙型肝炎的免疫治疗 施光峰<br>785 慢性乙型肝炎的中医药治疗 申德林,王全楚,焦栓林<br>787 乙型肝炎病毒携带者的诊断与治疗 江家骥,朱琪<br>789 慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断与治疗 蔡卫民,张彬彬<br>791 乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生 苏勤<br>795 治疗性疫苗-慢性乙型肝炎患者的希望 王全楚,聂青和  |
| 文献综述  | 799 抗乙型肝炎病毒肝靶向药物制剂的研究进展 王九平,白雪帆<br>803 腺病毒载体的特点及其在HCV研究中的应用 郝春秋,冯志华,聂青和<br>806 HCVC区DNA疫苗的研究现状 孙利,周永兴<br>810 病毒性肝炎基因治疗的研究和面临的挑战 贾战生,冯志华,周永兴   |

|      |  |
|------|--|
| 文献综述 | 815 抗HCV树突状细胞疫苗的制备及功能研究 王全楚,冯志华,周永兴<br>819 疫苗新概念及新型疫苗的研制 冯志华,王全楚<br>823 特殊状态下的逆行胰胆管造影检查术 智发朝<br>824 胃肠道出血的内镜诊治 陈村龙,宋于刚,周殿元<br>827 介入内镜学在胆胰疾病中的应用 刘思德<br>829 老年期消化性溃疡与恶性肿瘤溃疡、应激性溃疡的鉴别 吴保平,肖冰<br>831 老年人消化道急症 黄纯炽  |
| 研究快报 | 834 肠癌细胞 BAI1 基因表达的检测及其抗肿瘤作用 王志华,康熙雄,张智清,申宝忠,李莹<br>836 三氧化二砷对鸡胚移植胆管癌生长的抑制作用 喻智勇,王曙光,郑秀海,李昆<br>838 小鼠实验性肝损伤中 NO 的动态检测及意义 陈会松,柳利明,黄华,杨晋辉   |
| 临床经验 | 841 结肠黑变病 25 例 孙军,李岩<br>842 保留胰腺的脾动脉干及脾切除术在胃癌根治术中的意义 陈志新,胡建昆,张波,陈佳平,周总光<br>844 萎缩性胃炎临床证型分类研究 朱方石,姒健敏,王良静<br>846 叶酸对胃癌前细胞凋亡的影响 曹大中,刘顺英,赵建学<br>848 短肠综合征的远期并发症 4 例 周伟,江志伟,姜军,朱维铭,张佃良,李宁,黎介寿<br>851 幽门螺杆菌感染与慢性肝病的临床关系 焦建中,聂青和,赵春林,吴永胜,文绍先,吴群<br>853 内支架术与腔内近距离放射治疗联合应用治疗晚期食管癌 8 例 申宝忠,于友涛<br>855 组织黏合剂 Histoacryl 治疗胃静脉曲张活动性出血的疗效 曾黎明,陈村龙,智发朝<br>856 肝病患者血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平变化 徐学刚,张美稀,董惠芳,杨协珍,金树根,陈建杰,王灵台<br>859 尼美舒利引起肝脏损害 14 例 关英,徐峰,胡莲,周甘平<br>861 脾脏体积、脾静脉血流及血细胞计数在门静脉高压症分期中的意义 王秀艳,游晚功,施宝民,穆庆岭,吴泰璜<br>863 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群的比较 孙艳,刘波,赵静玫,王海岩,徐和利,李雪驼<br>865 影像学检查对肝门部胆管癌进展范围评价的临床价值 张国梁,韦斌,朱春兰,任旭<br>867 分离培养在 Hp 感染诊断中的重要地位 史济经,闵海阳,王青,杨慧芳,王洪涛,张振华<br>870 HBV 感染者 HBV DNA 与抗原抗体标志物的关系 陈雪娟,李刚,刘淑芳,陈文思,李桂侠<br>871 乙型肝炎肝组织中细胞间黏附分子-1 及 Fas 的表达及意义 张闯峰,郑瑞丹,孟家榕,郭以河,林福地<br>873 轮状病毒全身感染对肝胆胰的影响 姚英氏,李宁,欧巧群<br>877 良性肝病患者血清 AFP 升高的临床意义 程天霞<br>875 胆源性胰腺炎手术治疗 58 例 黄建勇,马清涌,马建新<br>879 经皮肝穿刺胆道引流治疗外伤后胆瘘 汪邵平,霍枫,张玉新,裴世强 |
| 病例报告 | 840 以肠梗阻为首发表现的原发性小肠肿瘤 4 例 赵永玲,魏芳   |
| 编委来信 | 707 711 江学良  |
| 投稿细则 | 附 1-4 世界华人消化杂志投稿细则   |
| 封面故事 | 730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才   |

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名  
陈可冀 题写版权刊名  
(月刊)

创刊 1993-01-15  
改刊 1998-01-25  
出版 2003-06-15  
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀  
黄象谦  
黄志强  
黎介寿  
刘耕陶  
裘法祖  
汤钊猷  
王宝恩  
危北海  
吴孟超  
吴咸中

张金哲  
张学庸  
赵东海  
周殿元  
社长总编辑 马连生  
中文编辑 潘伯荣  
王瑾晖  
英文编辑 张建中  
排版 李少华  
校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会  
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号  
E-mail: wjcd@wjnet.com  
出版 世界胃肠病学杂志社  
100023, 北京市 2345 信箱  
E-mail: wjcd@wjnet.com  
http://www.wjnet.com  
电话 (010)85381892  
传真 (010)85381893  
印刷 北京科信印刷厂  
发行 国内 北京报刊发行局  
国外 中国国际图书贸易总公司  
(100044, 北京 399 信箱)  
订购 全国各地邮电局  
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部  
(100023, 北京市 2345 信箱)  
电话:(010)85381892  
传真:(010)85381893  
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外  
检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》  
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》  
俄罗斯《文摘杂志(PЖ)》  
中国科技论文统计与分析  
中国学术期刊文摘  
中国中医药信息服务网  
中国生物医学文献光盘数据库  
《中文科技资料目录(医药卫生)》  
中国生物医学期刊目次数据库  
中国医学文摘外科学分册(英文版)  
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点,除非特别声明.本刊如有印装质量问题,请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079  
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262  
国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证  
1401004000050

# 进一步深化慢性乙型肝炎诊断治疗的实用性研究

李梦东, 聂青和

李梦东, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军感染病研究所  
重庆市 400038  
聂青和, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心  
陕西省西安市 710038  
项目负责人: 李梦东, 400038, 重庆市沙坪坝区高滩岩正街30号, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军感染病研究所.  
电话: 023-68754007  
收稿日期: 2002-12-10 接受日期: 2002-12-20

李梦东, 聂青和. 进一步深化慢性乙型肝炎诊断治疗的实用性研究. 世界华人消化杂志 2003;11(6):760-762

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/760.asp>

## 0 引言

病毒性肝炎是世界性常见病、多发病, 我国是乙型肝炎的高流行区, 全世界的慢性乙型肝炎患者我国占50%以上, 其发展过程充分反映出医学科学工作者坚忍不拔、锲而不舍的精神和实事求是的科学态度. 当前慢性乙型病毒性肝炎有几个值得关注的问题提出来和同道商讨.

### 1 乙型肝炎病毒(HBV)的变异是无止境的

有文献指出所有的病毒分离物都是病毒株的混合, 在一个宿主身上可以发现多种病毒变异株, 这种情况在RNA病毒及逆转录病毒特别明显. 因为当RNA复制或逆转录时缺乏较正确(proof-reading enzyme), 核苷酸的错误植入频率平均是1 000-10万核苷酸中有一个点取代、缺失或插入. 在逆转录病毒复制一个周期的子代中大约有50%会发生某种突变.

所谓野生型指的是可以传播, 并且在多种宿主均很稳定的病毒. 但是所有分离株均会有一些分子水平上的变异, 这可称为变异株分为两类: 第一类变异指的是在一群感染宿主中已经存在有自然进化的病毒, 具体表现在基因型及亚型. HBV全序列测定, 基因型间核苷酸序列的差异是8%. 由于S基因序列的变化和全序列的变化一致, 因此根据S基因序列即可分型, 其界限是核苷酸序列的差异是4.2%. 基因型改变而并不改变其抗原性, 但与抗原亚型之间似有某些联系, 基因型更象是不同地理区域的宿主在免疫选择性压力下自然进化的结果. 基因型及亚型的临床意义及其重要性迄今仍难下定论<sup>[1]</sup>.

第二类变异指的是受特异性抗体、疫苗接种以及抗病毒治疗的压力而发生的变异. 当变异株各成员之间差别不超过核苷酸总长度的2-5%时, 这种差别不至于构成病原体的基因型或血清型发生改变, 可将这种变异株称为准种(quasispecies或Swarm). 可以认为准种是所有微生物逃避攻击的一个普遍现象, 并且有可能进

一步被筛选成为优势株.

在丙型肝炎病毒(HCV)感染者血浆及肝脏内任何时候都可以发现HCV的多种变异体. 因此任何一个HCV感染者都存在有准种, 与HCV的基因序列密切相关而又不完全相同<sup>[2]</sup>. 例如在近期感染者的血液中, 从病毒RNA产生的cDNA克隆中的近85%可能表明是独特的基因变异株. 发现有HCV的准种的同时, 也提到HBV有准种存在, 近来国内也已开始注意HBV、HCV的准种现象. 从理论上讲准种的出现, 可能不再被Th、CTL或特异性抗体所识别, 而成为持续性感染的病因.

当前研究者对于HCV易于变异及其易变部位已比较明确. 关于HBV的变异近十多年来的研究颇多, 研究资料比较集中在关于前C区及S基因区的变异.

1989年Carman et al<sup>[3]</sup>首次在乙型肝炎患者中证实, HBsAg、抗-HBe及HBV DNA均持续阳性而HBeAg阴性的患者在前C区末端出现在1 896、1 899 nt(均由A替代G)和1 909 nt(由T替代C)的点突变, 并在1896nt处使原来编码色氨酸的前C区第28个密码子(TGG)转变为翻译终止密码子(ATG), 因而前C蛋白的翻译中断, HBeAg不能产生. 目前一般将这种突变称为A1 896型.

HBV前C区突变株可与野生株同时并存或混合感染. 说明一个病毒家族引起感染者可能有多个成员, 这些变异株能够一起传播, 然后以不同的速度独立复制, 直到有一个优势株出现, 或者借随机突变之后, 在选择作用及传播作用影响下出现优势株, 这一普遍概念在HBV感染中已经得到证实. 野生型HBV感染者中, HBeAg每年自发性转为抗-HBe者约10-20%, 抗-HBe阳性者不一定是突变株HBV感染; 同是突变株感染者的临床表现仍相差悬殊. 关于前C基因变异与临床意义的研究结果并不一致, 抗-HBe阳性者可以是无临床表现的慢性HBsAg携带者, 也可以是严重的慢性肝炎及肝硬化<sup>[4]</sup>. 一些病例在转变为抗-HBe阳性后, 肝脏病变仍持续存在, 另一些患者虽抗-HBe呈阳性, 但肝脏炎症仍可缓解, 此点已得到我国学者的支持.

有报道HBV突变株可发生在干扰素治疗之后, 8例HBV野生型慢性感染者, IFN治疗1-5 mo之后, 3例出现前C区和前S区突变株, 可能与宿主免疫压力及治疗影响有关. 关于前S/S基因区的变异同样受到研究者的重视, 国内学者已经注意到此种变异的重要意义, 并进行了较深入的研究.

HBsAg含有的多肽约占据HBV基因组的1/3以上. 这些氨基酸是高度保守的, 抗原性位点主要在半胱氨酸124/137及139/147之间, 特异性抗体对aa139到147的亲合性更强. HBV感染或免疫接种后的抗HBs主要能识别的位点为主要亲水区(major hydrophilic region, MHR). 表面抗原的“a”决定簇为各种亚型所共有, 次决定簇恰在此区. 因此, 目前公认sG145R变异株(精氨酸取代甘氨酸, 国际上习惯称为sR145)的临床意义较大.

当前对 HBV 感染者母亲所生婴儿主张用特异性高价免疫球蛋白及乙肝疫苗(HBIG/HBsAg)被动加主动免疫,但仍会有2-3%的婴儿出现HBV感染.序列分析证明,这种感染主要是突变株引起,可以逃避免疫攻击.这种突变株主要是 sR145.

当肝病终末期患者进行肝移植,并用人类抗-HBs或高效价乙肝免疫球蛋白治疗以防止移植物再次感染时,有些病例HBsAg仍为阳性.6例此类患者中有3例呈现HBV在移植物内再次被激活,病毒表面基因测序表明sR145单独感染者1例,第二例除有sR145感染外还有其他突变混合如sT140S(丝取代苏)及sC124Y(取代半胱)或为此例患者的准种;第三例患者为sC137Y(取代半胱).HBIG以及抗-HBs能导致HBV选择性压力,主要能形成sR145突变株已逐渐得到公认.国内不少学者对此问题均有丰富的研究及讨论.HBV表面抗原及其亚型的变异;变异株的单独感染或混合感染,不仅会造成疫苗接种主动免疫及特异性抗体被动免疫预防的失败,这也是市售常规试剂漏检的重要原因.

干扰素治疗的压力除可引起前C区A1896的突变外,也可引起HBsAg/抗-HBs血清转换时出现变异株,这可能是病毒的庇护所.已证明此种突变株也可出现在aa142处为sP142S(丝氨酸取代脯氨酸).此类患者已清除HBeAg及HBsAg,但HBV-DNA仍为阳性伴ALT升高.干扰素治疗后也可出现前S1的缺失,即aa21到47区,一般认为此区是负责HBV与肝细胞接触的受体部位,此区的缺失会影响到HBsAg产量减少.看来干扰素治疗对HBV的压力似乎主要集中在前C/C区及前S区.

拉咪呋啶治疗慢性乙型肝炎,HBV的变异多发生在HBV逆转录酶的活性最强部位,即高度保守的546-575位氨基酸区段中的落氨酸(Y)-蛋氨酸(M)-天冬氨酸(D)-天冬氨酸(D)位点,称为YMDD变异并不妥当,因为552位M被V(缬氨酸)取代而形成YVDD或M被I(异亮氨酸)取代而形成YIDD,二者可单独存在,M552V亦可与YMDD上游23个氨基酸处形成的L528M(在528位上亮氨酸被蛋氨酸取代)合并存在.一般认为这种变异与出现耐药性有关.亚洲的慢性乙型肝炎经拉咪呋啶治疗1a后出现变异者为15%,其中11%(31/295)为野生株与变异株混合感染,其余4%(12/295)为单纯变异株感染.用药2a变异率可达38%,治疗4a的变异率达67%.国内的研究结果与此相似.说明拉咪呋啶的治疗压力可能集中在多聚酶的活性区<sup>[6]</sup>.

其他尚有P基因区的变异,可能阻止HBV的复制,X基因区的变异则可影响HBxAg的表达,启动子(promoter)、增强子(enhancer)的变异也是很诱人的研究课题,并认为可能与临床有关,这些部位变异的研究资料尚不充分.

## 2 目前的抗病毒治疗仍不理想

自从1976年报告干扰素 $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )对慢性乙型肝炎有

较好治疗效果以来,目前应用已较广泛,所用制剂虽然各不相同,但效果近似.国外的报告干扰素5-10 MU/d或3次/wk,疗程4-6 mo,其疗效大约是30-40%,主要表现为HBeAg的消失,随后出现抗-HBe的血清学转换,可能使HBsAg消失者约为7.8%,对照组为1.8%.国内的报告一般认为5 MU/d者优于3 MU/d $\times$ 4 wk者,以后3次/wk $\times$ 20 wk,疗程6 mo,随访1a疗效主要表现为病情好转.HBeAg转阴者达62.7%,出现抗-HBe者达59.3%,HBV-DNA转阴者57.6%,HBsAg转阴者1.7%.

自1993年使用拉咪呋啶治疗慢性HBV感染以来,已取得一定疗效.美国FDA于1998年正式批准后已广泛应用于临床,治疗前肝炎活动程度明显者疗效较好,口服100 mg/d,血清ALT水平 $>$ 正常上限1倍或2倍者治疗1a,HBeAg血清转换率可达17-21%.治疗2a HBeAg血清转换率可达27-38%,治疗3a达40-53%,HBV DNA下降,临床病情好转.国内对429例患者的治疗观察,其中304例完成3a的治疗,其效果与上述结果相似,ALT复常率达68%,YMDD区出现变异者达71%<sup>[6]</sup>.国内近期报告用拉咪呋啶治疗慢性乙型肝炎肝硬化失代偿患者89例,血清HBV DNA均阴性;治疗组49例,其中HBeAg阳性29例,阴性20例;对照组40例,其中HBeAg阳性21例,阴性19例.持续服药52 wk.治疗组HBV DNA阴转率55.81%(24/43例),对照组阴转率5.26%(2/38例)( $P < 0.01$ ).治疗组ALT复常率为67.57%(25/37例),对照组为43.48%(10/23例)( $P \geq 0.05$ ).国内学者用拉咪呋啶治疗慢性重型乙型病毒性肝炎20例(对照20例),拉咪呋啶150 mg/d,口服2 wk后改为100 mg/d.随访观察1a以上者11例,6 mo者4例.治疗2 wk后临床表现好转,疗程中治疗组死亡者1例(5%),对照组死亡者8例(40%).治疗组存活者肝功能维持正常,HBV DNA持续阴性,仍在继续治疗中.从上述结果来看,干扰素治疗虽要求HBsAg阴转,但达到阴转的比例甚低.干扰素与拉咪呋啶的近期与远期临床效果大体上看来是近似的.很难得的是拉咪呋啶可用于治疗慢性乙型重型肝炎及肝硬化,并收到较好的效果.

国内近期报告用磷甲酸钠3 g静滴,2次/d,疗程15 d.治疗慢性乙型肝炎47例(对照组20例),肝功能较对照组有好转,42例HBV DNA水平下降,2例HBeAg阴转(对照组1例阴转).用单磷酸阿糖腺苷5-10 mg/(Kg $\cdot$ d)静滴,疗程28 d,治疗结束时HBeAg及HBV DNA阴转率分别为43.5%(166/382)及41.5%(132/318例),联合胸腺肽治疗28例,治疗结束后2a随访HBeAg及HBV DNA阴转率分别为42.8%及44.3%,干扰素对照组(3 MU/d)分别为50.0%及53.1%( $P > 0.05$ ).国内近期报告用苦参素治疗慢性乙型肝炎的效果,治疗2 mo时ALT复常率与硫普罗宁治疗对照组无显著差别,但停药后随访6 mo ALT复常率为53.3-58.3%之间,显著高于硫普罗宁组.HBeAg阴转率苦参素组为30-40.9%,高于对照

组的16.7%。HBV DNA阴转率苦参素静滴组和肌注组在治疗2 mo时,分别为42%和32.7%,均优于苦参素口服组和对照组。即使用左旋咪唑涂布治疗慢性乙型肝炎患者,2次/wk,1支/次(500 mg/5 ml),3 mo为1疗程,其疗效在治疗组HBsAg、HBeAg、HBV DNA转阴率分别为2.6%(3/117例)、35.1%(34/97例)、43.0%(40/93例)、对照组则分别为1.7%(1/58例)、25.5%(13/51例)、3.6%(1/28例)。

以上是治疗慢性乙型肝炎的几种药物,如果加用胸腺肽其疗效可能会更好。即使如此,如果从清除病毒的角度来衡量其疗效,可能都是不理想的。大致上看来,很难评价那一种疗法更为优越。因此,对慢性乙型肝炎的治疗药物仍有待进一步开发研制。在临床研究及评价药物疗效时,必须制定更为严格的科研设计,合理的病例及标本收集方案、统一而标准的检测试剂及操作方法,才能得出有说服力的结论<sup>[7]</sup>。

### 3 应加强对宿主的研究

以HBV感染为例,是否急性自限性或急性暴发性;慢性感染的临床表现如何,宿主的免疫应答因素显然起决定性作用,这是许多感染性疾病发病机制中的普遍规律。因此,除对肝炎病毒的致病性进行深入的研究之外,应进一步开展对宿主免疫耐受状态及激活免疫应答机能的研究。

国内外学者虽然早已重视这方面的问题<sup>[8,9]</sup>,但研究得并不充分,新的进展不多。近来国内学者的研究认为慢性乙型肝炎患者外周血树突状细胞免疫功能低下,与其表面CD86的表达率下降及树突状细胞分泌IL-12减少密切相关,无法有效地向T细胞呈递抗原信息,加上分泌IL-12减少,内分泌性IFN- $\gamma$ 缺乏,不能产生有效的Th1反应,是造成HBV感染难以清除的重要原因。国外学者证实慢性乙型肝炎患者树突状细胞的表型不成熟和功能缺失,由此导致IL-12的产生和刺激T细胞增生能力的降低,可能是HBV感染持续发展的原因之一。然而国内的学者研究曾认为从慢性乙型肝炎患者外周血培养的树突状细胞刺激T淋巴细胞增生的效应明显高于未经抗原处理的树突状细胞。这方面的分歧可能是病例标本数目过少或研究方法上的不一致所造成的,有待更多的研究资料积累。

国内近期报道HLA-DR12和DRB1\*1201可能对机体免受HBV长期感染有保护性意义,而HLA-DR9或DQ9可能使宿主易发生HBV持续感染。国外学者研究证明MHC II类等位基因DRB1\*1302、DRB1\*02及DRB1\*04对HBV持续感染有抗性,而等位基因DRB1\*07者对HBV持续感染的易感性增加。这些研究均值得进行更多的资料积累,并进行深入的探讨,才有可能阐明HBV持续感染的机制<sup>[10]</sup>。

关于临床研究中病例及标本的收集、考核及评价治疗药物的疗效时,试剂及检测方法的规范和标准,是否

也应在《病毒性肝炎的防治方案》中加以明确,以上拙见供同道及专家们参考。

### 4 参考文献

- Suk FM, Lin MH, Newman M, Pan S, Chen SH, Liu JD, Shih C. Replication advantage and host factor-independent phenotypes attributable to a common naturally occurring capsid mutation (I97L) in human hepatitis B virus. *J Virol* 2002;76:12069-12077
- Asselah T, Martinot M, Cazals-Hatem D, Boyer N, Aupein A, Le Breton V, Erlinger S, Degott C, Valla D, Marcellin P. Hypervariable region 1 quasispecies in hepatitis C virus genotypes 1b and 3 infected patients with normal and abnormal alanine aminotransferase levels. *J Viral Hepat* 2002;9:29-35
- Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A, Thomas HC. Mutation preventing for mutation of e antigen in patients with chronic HBV infection. *Lancet* 1989;II:585-591
- Alexopoulou A, Karayiannis P, Hadziyannis SJ, Aiba N, Thomas HC. Emergence and selection of HBV variant in an anti-HBe positive patient persistently infected with quasispecies. *J Hepatol* 1997;26:748-753
- Ling R, Mutimer D, Ahmed M, Boxall EH, Elias E, Dusheiko GM, Harrison TJ. Selection of mutations in the hepatitis B virus polymerase during therapy of transplant recipients with lamivudine. *Hepatology* 1996;24:711-713
- Honkoop P, Niesters HG, de Man RA, Osterhaus AD, Schalm SW. Lamivudine resistance in immunocompetent chronic hepatitis B-incidence and patterns. *J Hepatol* 1997;26:1393-1395
- 刘泽富, 聂青和. 病毒性肝炎的诊断和治疗. 第1版. 北京:人民军医出版社, 2001:478-630
- Thursz MR, Thomas HC. Host factors in chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 1997;17:345-350
- Thursz MR, Kwiatkowschi D, Allsopp CE, Greenwood BM, Thomas HC, Hill AV. Association between an MHC class II allele and clearance of hepatitis B virus in the Gambia. *N Engl J Med* 1995;332:1065-1069
- Lindemann M, Barsegian V, Siffert W, Ferencik S, Roggendorf M, Grosse-Wilde H. Role of G protein beta3 subunit C825T and HLA class II polymorphisms in the immune response after HBV vaccination. *Virology* 2002;297:245-252

## 慢性乙型肝炎临床分度、诊断的一些问题

周永兴

周永兴,中国人民解放军第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心  
陕西省西安市 710038  
项目负责人:周永兴,710038,陕西省西安市新寺路1号,中国人民解放军第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心. zyxdf@fmmu.edu.cn  
电话:029-3537377 传真:029-3537377  
收稿日期:2002-12-10 接受日期:2002-12-20

周永兴.慢性乙型肝炎临床分度、诊断的一些问题.世界华人消化杂志 2003;11(6):762-766

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/762.asp>

### 0 引言

慢性肝炎的分度和诊断是临床诊断中密切相关的两个问题,长期以来在临床上慢性肝炎的诊断受 De Groot et al<sup>[1]</sup>的慢性肝炎分类的影响,该分类法以肝组织病理有界



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

