

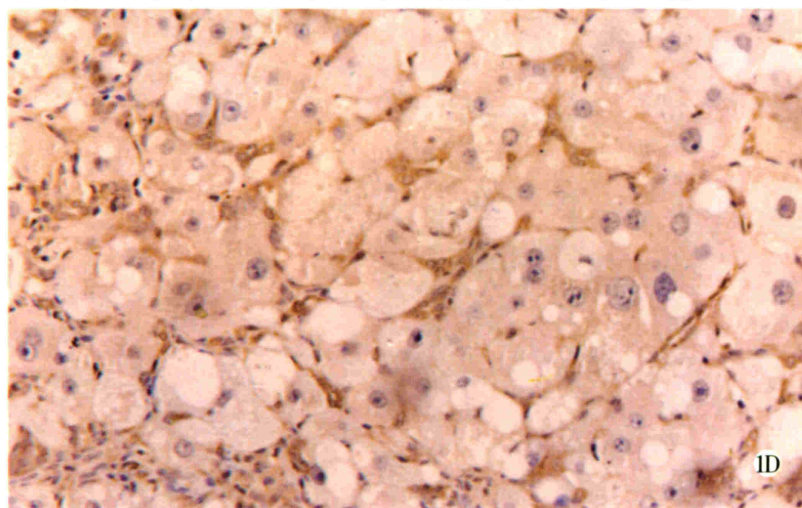
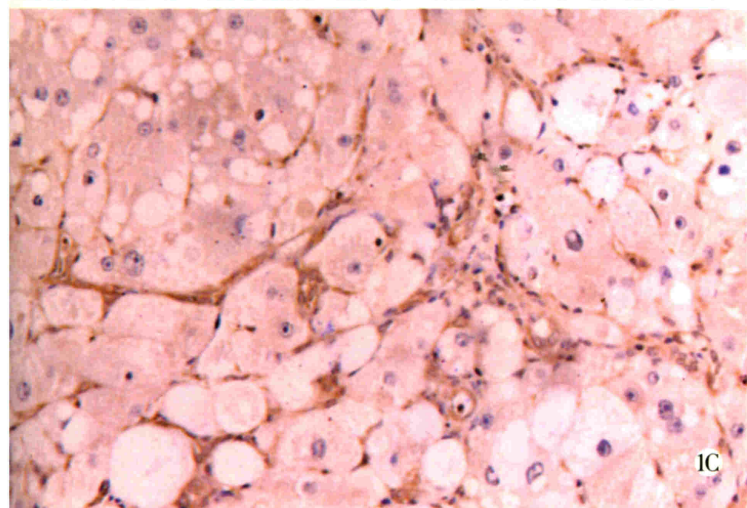
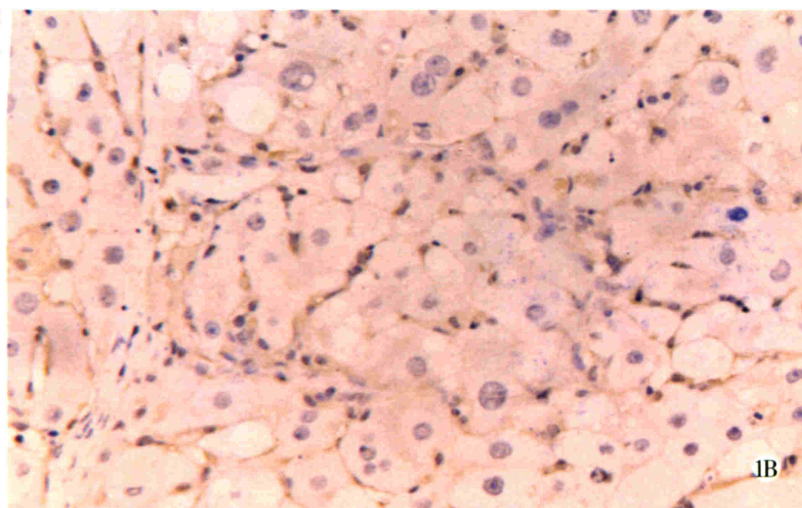
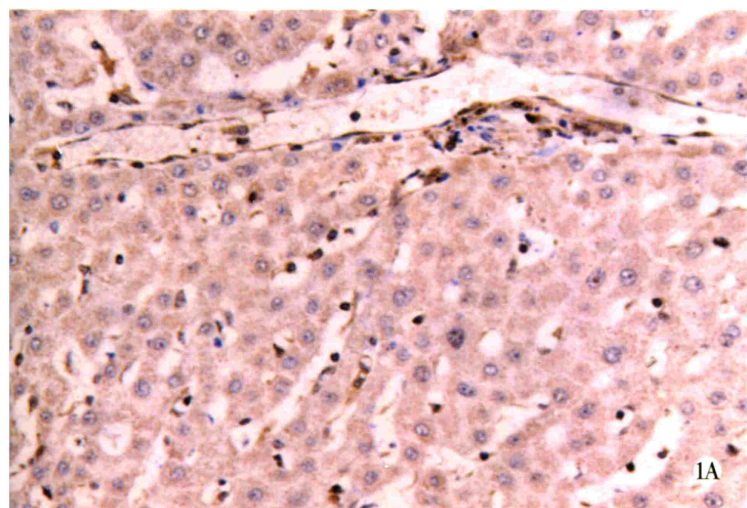
世界华人消化杂志®

**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

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

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

705 蛋白激酶 C 对肾小球前小动脉平滑肌细胞 I 型 IP_3 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

712 经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗肝癌 31 例 钱国军,陈汉,吴孟超

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

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

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

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

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

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,山本光胜,大槻真

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,毕建威,华积德

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

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

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

762 慢性乙型肝炎临床分度、诊断的一些问题 周永兴

766 慢性乙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症 聂青和

768 特殊人群乙型肝炎的临床特点及处理 罗新栋,聂青和

772 病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值 郎振为

775 经皮肝脏活体穿刺活检技巧及研究进展 滕光菊,聂青和

776 乙型肝炎的实验检查及其临床意义 郝春秋,聂青和

780 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 程明亮,吴亚云

783 慢性乙型肝炎的免疫治疗 施光峰

785 慢性乙型肝炎的中医药治疗 申德林,王全楚,焦栓林

787 乙型肝炎病毒携带者的诊断与治疗 江家骥,朱琪

789 慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断与治疗 蔡卫民,张彬彬

791 乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生 苏勤

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

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

806 HCVC 区 DNA 疫苗的研究现状 孙利,周永兴

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 819 疫苗新概念及新型疫苗的研制 冯志华,王全楚 823 特殊状态下的逆行胰胆管造影检查术 智发朝 824 胃肠道出血的内镜诊治 陈村龙,宋于刚,周殿元 827 介入内镜学在胆胰疾病中的应用 刘思德 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 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 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 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 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 844 萎缩性胃炎临床证型分类研究 朱方石,姒健敏,王良静 846 叶酸对胃癌前细胞凋亡的影响 曹大中,刘顺英,赵建学 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 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 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 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 856 肝病患者血清肿瘤坏死因子 α 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 859 尼美舒利引起肝脏损害 14 例 关英,徐峰,胡莲,周甘平 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 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,李雪松 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 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 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 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 873 轮状病毒全身感染对肝胆胰的影响 姚英氏,李宁,欧巧群 877 良性肝病患者血清 AFP 升高的临床意义 程天霞 875 胆源性胰腺炎手术治疗 58 例 黄建勇,马清涌,马建新 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

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:wcjd@wjgnet.com
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.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(PJ)》
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录数据库
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

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^[7]。

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^[8,9],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- γ 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^[10]。

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

- 1 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
- 2 Asselah T, Martinot M, Cazals-Hatem D, Boyer N, Auferin 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
- 3 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
- 4 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
- 5 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
- 6 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
- 7 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
- 8 Thursz MR, Thomas HC. Host factors in chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 1997;17:345-350
- 9 Thursz MR, Kwiatkowski 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
- 10 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 Groote et al^[1]的慢性肝炎分类的影响,该分类法以肝组织病理有界

面性炎症(界板破坏, 又称碎屑样坏死)定为慢性迁延性肝炎(CPH) 和慢性活动性肝炎(CAH)的分界线, 无为慢性迁延性肝炎, 有为慢性活动性肝炎; 并认为二者是相互独立的疾病, 他的临床过程、治疗和预后也不相同; 后来增加了慢性小叶性肝炎(C LH), 即肝组织病理仅见小叶内炎症和肝细胞坏死, 比 CPH 病变轻; 这一鉴于病理学标准的命名既忽视了病因学不同所致肝炎的特点, 又混淆几种特殊类型肝炎的诊断, 并由此而影响了治疗。如自身免疫性肝炎、Willson' s 病、 α - 抗胰蛋白酶缺乏症、原发性硬化胆管炎与原发胆汁性肝硬化等都属特殊类别的肝病, 但他们的肝穿刺活检病理特征与慢性病毒性肝炎可有相似的改变, 因而造成将 Willson' s 病等误诊为自身免疫性肝炎或慢性病毒性肝炎, 自身免疫性肝炎误诊为慢性病毒性肝炎。因此 1994 年洛杉矶世界消化病学会学术会议和 1994-06 墨西哥坎肯世界肝病学会学术会议上国际工作小组建议废除 CPH 和 CAH 这种不固定的诊断, 推荐应将病因学、病毒学及病毒血清学、特异免疫学结果和临床表现(包括生化检验和 B 型超声波) 结合起来综合判定^[2]。在我国直到 2000 年中华医学会传染病与寄生虫病学会及肝病学会专家组结合实际重新修订公布了我国病毒性肝炎防治方案, 其对慢性肝炎的定义是急性

肝炎病程超过 6 mo, 或原有乙型、丙型、丁型肝炎或 HBsAg 携带史, 本次又因同一病原再次出现肝炎症状、体征及肝功能异常者可诊断为慢性肝炎。如病原为乙型肝炎病毒, 则诊断为慢性乙型肝炎。

1 慢性乙型肝炎的临床分度

为反映慢性乙型肝炎肝功能损伤程度, 临床上将之分为 3 度, 即轻度、中度和重度^[3]。(1) 轻度: 临床症状、体征轻微或缺, 肝功能检测仅 1 或 2 项指标轻度异常; (2) 中度: 临床症状、体征和肝功能检测结果居于轻度和重度之间; (3) 重度: 有明显或持续的肝炎症状, 如乏力, 纳差, 腹胀; 或有尿黄、便溏; 或伴有肝病面容、肝掌、蜘蛛痣、脾大(除外其他原因), 但无门静脉高压症者。肝功能生化指标检测血清 ALT 和 / 或 AST 反复或持续升高, 血清白蛋白降低或球蛋白明显升高致 A/G 比值异常; 除上述条件外, 凡血清白蛋白 ≤ 32 g/L, 胆红素 > 5 倍正常上限值, 胆碱酯酶 < 2500 U/L, 血液凝血酶原活动度在 60-40 %, 四项指标中有一项达上述程度者即可诊断为重度慢性肝炎。由于慢性乙型肝炎患者临床表现差异较大, 实际工作中肝功能生化指标往往是临床分度的重要依据, 详见表 1。

表 1 临床分度肝功能检测参考指标

| 项目 | 轻度 | 中度 | 重度 |
|----------------------------------|---------------|----------------------|---------------|
| ALT 和 / 或 AST(IU/L) | \leq 正常 3 倍 | $>$ 正常 3 倍 | $>$ 正常 3 倍 |
| 胆红素(μ mol/L) | \leq 正常 2 倍 | $>$ 正常 2 倍 - 正常 5 倍 | $>$ 正常 5 倍 |
| 血清白蛋白(A)(g/L) | ≥ 35 | $< 35 - > 32$ | ≤ 32 |
| A/G | ≥ 1.4 | $< 1.4 - > 1.0$ | < 1.0 |
| 电泳 γ 球蛋白(γ EP)(%) | ≤ 21 | $> 21 - < 26$ | ≥ 26 |
| 凝血酶原活动度(PTA)(%) | > 70 | 70-60 | $< 60 - > 40$ |
| 胆碱酯酶(CHE)(U/L) | > 5400 | $\leq 5400 - > 4500$ | ≤ 4500 |

表 2 慢性肝炎临床分度与肝组织病理变化的关系

| 临床分度 | 肝组织病理变化 |
|------|--|
| 轻度 A | 汇管区炎, 小叶内点状坏死, 少许纤维向外延, 小叶结构完整, 相当于 CLH 及 CPH(G_1 、 S_1) |
| 轻度 B | 汇管区炎并界面炎症, 少数纤维间隔形成, 相当于原轻型 CAH (G_2 、 S_2) |
| 中度 | 汇管区炎症, 界面炎症明显且向腺泡内发展, 呈桥状坏死, 伴纤维间隔形成, (G_3 、 S_3) |
| 重度 | 桥状坏死, 多小叶融合性坏死, 伴肝细胞花结, 再生小结节形成, (G_4 、 S_4) |

B 超也是慢性乙型肝炎临床分度的重要依据之一。如轻度: B 超结果肝脾无明显改变; 中度: B 超检查则可见肝内回声稍增粗增强, 分布尚 / 欠均匀, 肝和 / 或脾轻度肿大; 重度: B 超显示肝内回声明显增粗增强, 且分布不均; 肝表面欠光滑, 缘钝; 门静脉内径增宽(接近或稍大于正常上限 1.3 cm); 脾肿大变厚变长, 脾静脉内径变宽(接近或稍大于正常上限 0.8 cm)。

这一分度首先反映了慢性乙型肝炎不论临床还是病理具有轻重不同的程度, 反映慢性肝炎不同阶段有不同的病理表现, 且是渐进的(表 2^[4]), 避免了过去出现的将一个病 - 慢性肝炎分割成两个病, 即 CPH 和 CAH。

第二肝炎疾病进展的关键是病原及机体的免疫状况, HBV 本身不直接至肝损伤, 但病毒的复制和病毒抗原的表达可激发机体的免疫反应造成肝脏炎症, 而非病理学决定病变的发展和特异治疗。

第三临床研究大量事实表明肝脏的炎症活动程度可依感染 - 免疫状态的改变而转换, 即免疫耐受时病变轻微, 免疫耐受丢失时病变激活; 病毒复制活跃 HBeAg 阳性被清除时炎症活动, HBeAg 转阴随之病情静息, 部分抗 - HBe 阳性也可因病毒变异而病情加重, 是一个由轻加重和 / 或由重转轻的动态过程, 因此在临床分度时必需根据当时的病情及检测分析, 不要拘泥于既往的分度。

第四乙型肝炎患者起病隐匿,许多患者完全没有自觉症状;而肝穿刺组织病理仅反应一个时间点的变化,如见汇管区轻度炎症、小叶内有点状坏死,这是一种非特异性的病变,当患胃肠道或全身疾病时肝脏可发生这种反应性病变;或急性肝炎缓解期、原发性胆汁性肝硬化的早期也可出现这种变化,因而也很难单凭病理来判定是否为慢性肝炎。所以上述二者都有其片面性,故当前临床和病理学家都认为慢性肝炎应综合病原、临床及病理来判定。虽然肝组织病理变化是临床分度的基础,但临床上不可能每个患者都能做肝穿刺,并且有的患者可能无临床症状,这种情况下实验室肝功能生化指标的检测及B超的检查对于慢性乙型肝炎的临床分度是非常重要的。

2 慢性乙型肝炎的临床诊断

2.1 诊断原则 慢性乙型肝炎的临床诊断原则,我国2000年的方案规定确诊是先以临床分型与病原学分型相结合,辅以肝组织病理学结果,再按慢性乙型肝炎分度标准行临床分度。具体诊断书写方法为“病毒性肝炎 乙型 慢性(轻、中或重度),病理学炎症活动度以G₀₋₄,纤维化程度以S₀₋₄来表示。

2.2 诊断中的若干问题

2.2.1 AsC与慢性乙型肝炎 慢性无症状HBsAg携带者(chronic asymptomatic HBV carrier, AsC)是指HBsAg持续存在6 mo以上,无肝病相关症状和体征,血清ALT正常者。我国有HBsAg携带者约1.3亿人,估计约35-50%是在母婴围产期感染。流行病学调查婴幼儿期感染80-90%成为AsC,成年人感染成为AsC<5%^[5-7]。而慢性乙型肝炎绝大多数是由AsC发展而来。所以AsC与慢性乙型肝炎密切相关。什么情况下将AsC诊断为慢性乙型肝炎呢?(1)根据HBV感染的自然生活史分析:婴幼儿期感染HBV后病毒在人体的自然生活史大致分为三期:免疫耐受期、免疫清除期和病毒低复制期。通常婴幼儿期感染初期绝大多数呈免疫耐受状态,病毒复制活跃,HBVM中HBeAg阳性,HBVDNA高拷贝数,但肝脏无活动性病变,一般持续到20岁左右,这类感染者可能是真正的AsC。约20岁以后进入免疫清除期,CTL对感染细胞发动攻击,则HBeAg可转换成HBeAb阳性,病毒复制受抑制,HBVDNA低拷贝数,肝功能损伤,因多不能彻底清除发展成慢性乙型肝炎,反反复复持续到40岁左右^[8]。所以HBV感染者如无自觉症状,虽HBV血清学检测HBeAg阳性,HBVDNA呈高复制状态,而肝功能正常,B超正常者,一般诊断为AsC。如该类感染者诉与同年龄人比抵抗力低易感冒,易疲乏,或食欲欠佳,或饭后上腹不适,或肝区不适,具其中任何一条、特别是携带到15岁以后,可诊断为慢性乙型肝炎轻度。(2)根据AsC肝组织病理学特点分析:骆抗先 et al^[9] 1985年对257名青年AsC行肝组织学检查,结果10.5%正常,45.5%轻度病变,10.1%呈CLH表现,23.7%为CPH,10.1%显CAH,个别似肝硬化。从这个研究看20岁后的AsC诊断慢性乙

型肝炎有90%的准确性。(3)AsC不同年龄段的特点:前已述婴幼儿期感染HBV后的自然史,如成年期感染则多自然获得免疫力,成AsC者<5%。但免疫力低下,包括患有其他慢性疾病,或用免疫抑制剂者,感染HBV后可以和婴幼儿期感染类同,成为AsC。老年人感染因免疫力已降低,肝脏免疫损伤轻微,感染后呈轻度慢性乙型肝炎过程,且多为低感染高免疫状况^[9]。

2.2.2 典型慢性乙型肝炎 即便典型慢性乙型肝炎每1例起病及临床表现也均不相同,约有1/3的感染者可突然发病,起始的临床表现和急性乙型肝炎一样,乏力,纳差伴恶心、厌油及上腹不适等明显的胃肠道症状;少数患者有发热,关节痛;部分出现眼结膜黄染甚或皮肤黄染。肝功能ALT升高,持续不正常,HBeAg阳性,HBVDNA高复制。约2/3的慢性感染者常以各种各样的症状就医,如67%的患者以乏力就诊,65%以不固定的上腹部或右肋部痛。多无体征,只有通过实验室检查作出诊断。这类患者100%ALT升高(47-1370U/L),98%AST升高,7%有血清胆红素增高;HBVM HBsAg阳性,部分HBeAg阳性,HBVDNA也阳性^[10]。

2.2.3 抗-HBe阳性慢性乙型肝炎^[5,11-14] 通常HBV感染早期均呈HBsAg、HBeAg、抗-HBc三项阳性,HBeAg阴性,抗-HBe阳性意味着病毒复制变弱。从急性感染发展成慢性乙型肝炎的过程看,急性乙肝经感染病毒与机体免疫相互作用后,如机体免疫清除病毒则病毒血清学标志首先HBeAg转阴,抗-HBe变阳,随后HBV-DNA消失,再HBsAg清除,抗-HBs阳转,疾病痊愈。若免疫不能将病毒彻底清除,仅能将病毒控制在低水平复制状态,则HBsAg不能发生转换,免疫损伤持续缓慢进行形成慢性肝炎,这种静息的低复制的野毒株患者约占慢性乙型肝炎患者的1/3,HBVM为HBsAg、抗-HBe、抗-HBc阳性,HBV-DNA低水平,这类患者肝脏病变静息,肝功损伤轻微。但也可ALT升高,或ALT正常而AST升高,或转氨酶均正常而免疫球蛋白增高,或肝功正常而B超肝回声增强脾脏肿大。

在我国HBV感染者如自发出现抗-HBe阳转可以是病毒C基因变异所致。除少数变异株感染本身表现为慢性过程,ALT可反复轻度升高,HBV-DNA复制水平为中低度,但感染长期持续,病变逐渐进展,肝组织纤维化程度高,易进展成肝硬化。新近台湾学者Hsu et al对CHB患者自发HBeAg转换后的长期预后进行研究,283例最短随访1 a,最长随访18.4 a,平均8.6 a。结果66.8%持续缓解,33.2%仍ALT升高达2倍正常上限值,其中4.2%与HBeAg阳转有关,24%与HBV-DNA阳性有关,4.2%原因不清。结论是HBeAg自发转换总体看多数病情持续缓解,但33.2%的患者病变活动,且易发展成肝硬化和HCC^[11]。

2.2.4 慢性乙型肝炎重度 临床上慢性乙型肝炎重度常常和慢性重型肝炎不易区别,从临床表现、体征和实验室检查数据看,有时很难区别,在缺乏肝组织学依据(肝

组织病理学示亚大块肝坏死及以上为重型) 情况下凝血酶原活动度是诊断的重要鉴别点,活动度<40 %即为重型,相反诊断慢性乙型肝炎重度。

2.2.5 慢性隐匿型乙型肝炎^[14] 急性乙型肝炎恢复的标志是:患者血清HBV-DNA的消失;血清HBeAg转换、HBsAg转换;血清转氨酶正常。这些变化意味着乙型肝炎病毒的清除和疾病的康复。新近法国巴斯德研究所 Brechot 博士提出存在隐匿型乙型肝炎病毒感染。文献及研究表明: (1) 对血清抗-HBc和抗-HBs阳性而发生急性HBV感染,慢性肝炎和HCC不同类型的患者多截面研究,均显示有HBV-DNA的持续存在;一般在肝组织里HBV-DNA的阳性率显著高于血清中; (2) 在抗-HBc和抗-HBs均阴性而有肝炎的临床和生化表现的患者,也证实HBV-DNA呈持续阳性;但HBV-DNA的阳性率以抗-HBc和抗-HBs阳性者最高; (3) HBsAg阴性的急性、尤其暴发性肝炎患者HBV-DNA检测阳性率低,血和肝里分别为10 %与7 %; HBsAg阴性伴有或不伴HCC的慢性肝炎患者30-35 %血清HBV-DNA阳性(范围在5-55 %); (4) 在对HBV高暴露的人群中阳性率在7-60 %;这类人肝组织里的阳性率也显著高于血清中,40-50 %对13-71 %,与是否伴有HCC无关; (5) 随访急性HBV感染康复者,临床生化持续10-30 a均正常,但其中55 %的患者血清HBV-DNA持续阳性(共检45份标本); (6) 随访自发的或抗病毒治疗后HBsAg转为阴性的慢性肝炎患者在血和肝组织中HBV-DNA的检出率分别高达28 %和94 %;这些患者在HBsAg转换后HBV-DNA的水平和抗-HBc与抗-HBs滴度明显低; (7) 自限性肝病患者及肝血清学生化学指标正常的献血和捐器官者HBV-DNA检测均阴性; (8) 许多实验及临床研究也证实HBsAg阴性血液的传染性。Michalak et al 报道鸭急性感染WHV恢复后,WHV-DNA在血、肝和PBMC里持续终生; Thiers et al 用HBsAg阴性HBV-DNA阳性血清给猩猩注射,结果猩猩感染了HBV; 输HBsAg阴性的血和母亲为HBsAg阴性结果发生了输血后肝炎和母婴HBV-DNA的传染; HBsAg阴性肝硬化行肝移植后发生植入肝的再感染; 来自HBsAg阴性的器官致受者发生了感染; 这些观察均系通过检测患者肝组织中病毒的RNA(包括病毒的基因组)和cccDNA证实。因此HBV血清标志的缺乏不能除外HBV-DNA(含有传染性病毒颗粒)在血清中循环,该类血清的传染和HBsAg阳性血的传染是相同的。对土拨鼠的研究也有同样的结论。在人和土拨鼠通过对PBMC系和在肝标本中鉴定HBV基因组的研究也证实HBsAg阳性和阴性HBV感染具相同的细胞向性。由于各作者的PCR方法未能标准化,采用标本量及试剂的不同,HBV-DNA检测差异变化在 10^1 - 10^3 拷贝/mL; 总之,这些研究共同确认了HBV感染是一个长期持续的感染,甚至在病毒免疫反应明显有效时仍有HBV存在。结合临床经常见到HBVM全阴性或抗-HBs与抗-HBc阳性而肝功能异常,反复ALT升高伴脾脏肿大,且迁延数年不能确诊。对这类患者本人认为在排除了其他

嗜肝病毒感染后,应考虑隐匿性慢性乙型肝炎的诊断。

3 讨论

慢性乙型肝炎临床表现复杂,很少在发生后即能作出早期诊断,并且还常被误诊或漏诊。究其原因: (1) 从个体感染的时间看,慢性乙型肝炎在我国感染多发生于婴幼儿期,此期婴幼儿免疫器官尚未发育成熟,免疫功能还不健全,对于HBV呈免疫耐受状态,所以表现长时期的病毒血症和慢性无症状的HBsAg携带,而病变轻微病程漫长。 (2) 感染与免疫。感染后病毒的清除决定于机体的免疫清除能力,后者又取决于人体的免疫遗传素质,如HLA的表型对于限制HBV感染的发展和清除是否发生慢性乙型肝炎重要因素,HLA表达低下CTL不能很好识别感染的肝细胞,因而不能将肝细胞内的病毒彻底清除; T细胞特异性克隆及细胞因子产生的状况也使宿主清除病毒能力受影响, T细胞亚群的失衡致清除能力降低。另一方面病毒干扰机体的免疫功能,如病毒表达的蛋白HBeAg能增强T细胞的免疫耐受; 感染病毒的肝细胞因HBcAg的表达及HBV DNA的复制而抑制HLA的表达,HLA表达水平低既影响CTL的免疫识别又使INF- γ 产生不足,使溶细胞及非溶细胞性清除病毒能力下降; HBV的变异致抗原的低亲和性使APC抗原呈递率低,则诱导CD4⁺T细胞以Th2亚型占优势,免疫失衡,CD8亚型CTL应答低下,清除病毒能力降低。因此,机体免疫清除能力下降和病毒对免疫清除能力的抑制都造成病程迁延,病情反复,时轻时重。 (3) 慢性乙型肝炎临床表现的“沉默”(silent)^[5,14]。Sherlock在Zuckerman et al 编著的病毒性肝炎一书中写道:慢性乙型肝炎常表现沉默,临床表现并不经常与病变的程度一致。如有的患者平时无任何不适,发病即为慢性乙型肝炎,所谓原发性慢性乙型肝炎; 有的患者临床非常稳定不知何时因某一因素,如劳累、感冒、腹泻、某些药物、饮酒、精神刺激等突然复发。相反有的患者肝功能检测转氨酶反复升高,久治不愈,以为病重,而肝组织病理学检查却病变轻微。 (4) 另外临床医生经验的差异,知识面的广博程度不一导致误诊,如有的患者因上腹不适,饭后饱胀而按慢性胃炎治疗10 a,结果查HBVM阳性、肝功异常而确诊为慢性乙型肝炎; 患者的医疗常识、经济水平也给慢性乙型肝炎的诊断带来一些困难,临床上许多患者因无症状而不做健康检查,有的症状模糊,间断发生,或易乏而能坚持工作,或偶有消化不良不耐油腻,因经济或工作问题不看医生,待就医已为明显慢性乙肝。所以如何提高对慢性乙型肝炎的认识在当前仍是值得重视的问题,早期诊断、适时而合理的治疗对于降低传染性,阻断纤维化,减少肝硬化和肝癌的发生起着非常重要的作用。

隐匿性HBV感染最常见于高流行区,在高流行区有70-90 %的人暴露于HBV,低流行区暴露率仅5-20 %。这种长期反复的暴露是形成大量隐匿性HBV感染的重要原因之一^[14,15]。我国为乙型肝炎的高发区,临床上常

见到大量不明原因的肝病患者,我们曾行肝组织活检,并行HBV抗原的免疫组化和原位杂交检测发现血清HBVM全阴性或抗-HBs、抗-HBc阳性患者原位杂交阳性率达15%;但由于肝组织是石蜡包埋,所以免疫组化未能检出,原位杂交阳性率也不高,如采用冰冻切片或检测外周血单个核细胞可能获得更高的阳性率.因此在慢性乙型肝炎诊断时还必需提高对隐匿性HBV感染的认识.

4 参考文献

- 1 De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, Korb G, Popper H, Scheuer PJ, Schmid M, Thaler H, Uehlinger F. A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968;2:626-628
- 2 Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis, An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1409-1417
- 3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000;8:324-329
- 4 骆抗先. 乙型肝炎的基础和临床. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2001:265-286
- 5 Zuckerman AJ, Thomas HC. Viral hepatitis. *London: Churchill Living* 1997:1-14
- 6 高征寿. 病毒性肝炎防治研究. 第1版. 北京: 北京出版社, 1993:27
- 7 Chu CM, Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: an immunopathological study. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:S218-222
- 8 骆抗先,梁焱森. 慢性无症状乙型肝炎病毒感染者的临床病理学特点. 中华内科杂志 1985;24(增刊):37-39
- 9 骆抗先,何超,汪能平,梁焱森. 老年人中无症状乙型肝炎病毒感染. 中华流行病学杂志 1992;13:65-67
- 10 郝连杰. 肝炎及其后果. 第5版. 北京:人民卫生出版社, 2001:127-144
- 11 Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, Liaw YF. Long-Term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-1526
- 12 Amarapurkar DN, Baijal R, Kulshrestha PP, Agal S, Chakraborty MR, Pramani K SS. Profile of hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B. *Indian J Gastroenterol* 2002;21:99-101
- 13 Sung JJ, Chan HL, Wong ML, Tse CH, Yuen SC, Tam JS, Leung NW. Relationship of clinical and virological factors with hepatitis activity in hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B virus-infected patients. *J Viral Hepat* 2002;9:229-234
- 14 Chan HL, Tsang SW, Leung NW, Tse CH, Hui Y, Tam JS, Chan FK, Sung JJ. Occult HBV infection in cryptogenic liver cirrhosis in an area with high prevalence liver disease. *Hepatol Res* 2002;22:139-144
- 15 Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: A hidden menace? *Hepatology* 2001;34:204-206

慢性乙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症

聂青和

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:聂青和,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. nieqinghe@hotmail.com
电话:029-3377742 传真:029-3537377
收稿日期:2002-12-10 接受日期:2002-12-20

聂青和. 慢性乙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症. 世界华人消化杂志 2003; 11(6):766-768

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/766.asp>

0 引言

临床医师特别是内科医师会经常遇到肝功能检测持续或反复异常的患者,如能尽快明确其病因、疾病进展程度和预后,给予恰当的治疗,则可有效地阻止疾病恶化,阻断其向肝硬化、肝癌的发展. 多种原因均可引起慢性肝炎,如酒精、药物、代谢性和自身免疫性疾病等,但在我国目前仍以病毒性肝炎(指HBV、HCV、HDV感染)最为多见.

慢性乙型肝炎是指既往有乙型肝炎或HBV携带史,或急性乙型肝炎病程超过6 mo,而目前仍有肝炎症状、体征及肝功异常者可以诊断为慢性乙型肝炎(CHB)^[1]. 严格讲,CHB是HBV感染引起的具有慢性肝炎组织学改变特征的病理过程,他处在急性肝炎之后和肝硬化之前,是病程超过6 mo而持续存在的肝细胞坏死和炎症.

1 慢性HBV感染急性活动^[2]

短期内出现持续数日以上的发热、乏力、消化道症状和肝区疼痛等症状,肝肿大和压痛等体征,ALT升高,参考流行病学资料,可诊断为急性病毒性肝炎,但需与慢性乙肝的急性活动相鉴别. 急性无黄疸病例症状轻微多不自觉,目前求医的“急性”无黄疸性乙型肝炎多为AsC的急性活动,二者可以从表1中的几个方面加以鉴别.

表1 急性乙型肝炎与慢性HBV感染急性活动的鉴别

| 鉴别点 | 急性乙型肝炎 | AsC急性活动 |
|-------------|---------------|----------------|
| 初发症状 | 典型 | 较轻 |
| 过去史 | 无 | 曾检出过HBsAg |
| 家族史 | 一般无慢性HBV感染者 | 常有慢性HBV感染者 |
| 黄疸 | 有或无 | 常无 |
| ALT升高 | 500-1 000 U/L | 200-600 U/L |
| IgM抗HBc(滴度) | > 1:1000 | (-),或< 1:1 000 |
| HBeAg | 早期血清转换 | 持续(+)或转换 |
| HBsAg | 6 mo内阴转 | 炎症可消退,HBsAg持续 |
| 肝组织活检 | 小叶炎症明显而均匀 | 汇管区炎症明显,可有纤维化 |
| 病程 | ≤ 6 mo | >6 mo |

2 慢性乙型肝炎鉴别诊断

2.1 各型肝炎的鉴别^[3] 慢性病毒性肝炎可由HBV、HBV合并HDV或HCV引起,他们在临床、生化及组织学的表现有所不同. (1)慢性丙型肝炎:起病隐匿,患者多有输血或血制品史,症状较轻,多无黄疸或仅有轻度黄疸,肝、脾肿大较少、较轻,ALT轻度增高;病情活动后又缓解,以波动的临床经过为特征;肝组织炎症较轻,界面性炎症仅占汇管区周边一部分,小叶内炎症亦轻微,病程长期迁延后可有较重的纤维化. 病毒标志物检查可有抗HCV和/或HCV-RNA阳性. (2)慢性丁型肝炎:没



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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

