

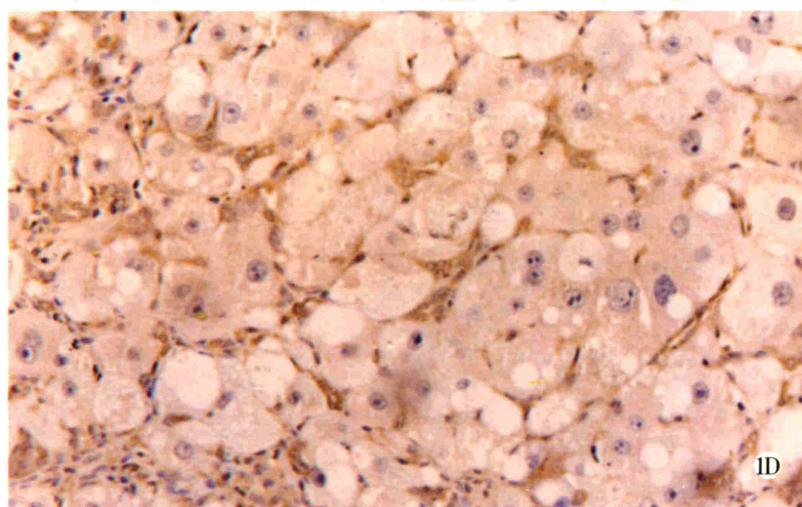
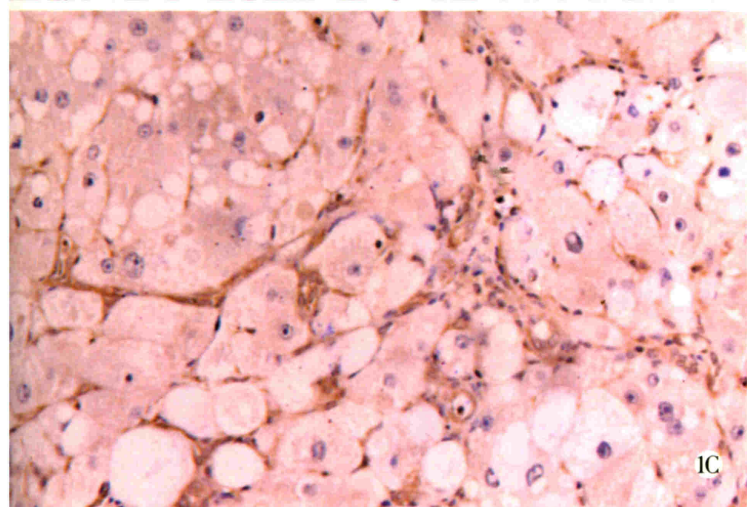
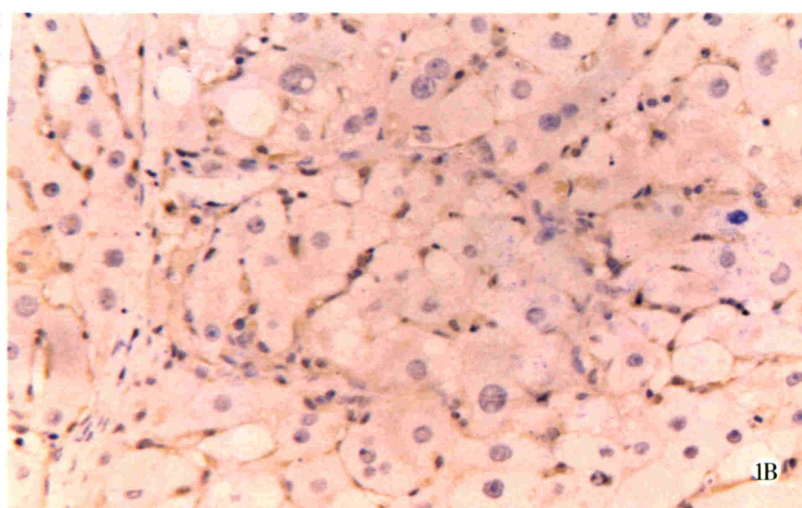
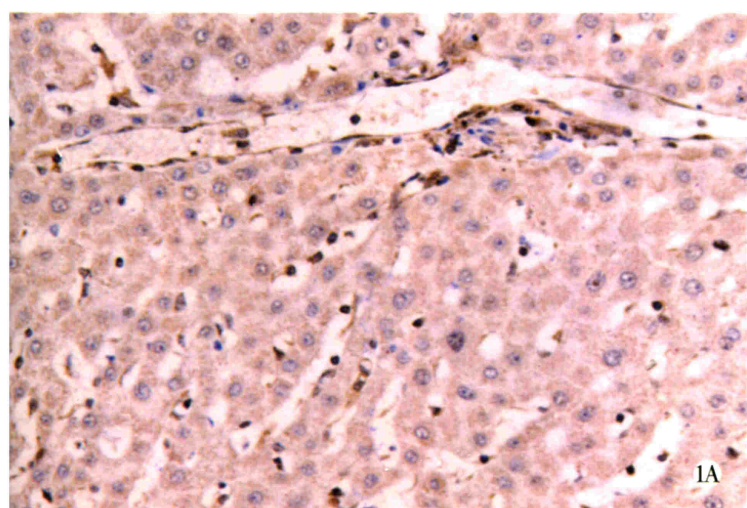
世界华人消化杂志®

**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,毕建成,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,游晓功,施宝民,穆庆岭,吴秦璜 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

(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: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

异性的,并不能准确地反映病变的特点,因此难以作为鉴别活动性的可靠依据.若无肝组织病理检查,有时很难明确诊断.肝穿刺组织学病理检查虽是确诊慢性乙型肝炎的金标准,但有时由于病变分布不均匀,仍有

偶尔误诊的可能.表3列举了部分鉴别的要点,对判定慢性乙型肝炎的活动性可能有所帮助.正确的鉴别有赖于临床资料和病理检查的综合分析,对一时难以确定的病例,进行定期复查将能提高确诊率.

表2 HBV感染的常见并发症

并发症	肝炎病期	发生频率	可能机制
相关性肾炎	多见于AsC	儿童不少见	循环免疫复合物沉积、病毒侵袭
轻型肾病	急性乙肝	不少见	不明
肾小管酸血症	慢性肝病	较少见	肝、肾抗原交叉免疫
胆道感染	急性乙肝,慢性肝病	约50%	病毒侵袭、细菌感染
急性胰腺炎	重型乙肝最常见	很常见	病毒侵袭
溶血性贫血	急性或慢性乙肝	较常见	传缺陷、自身免疫
再生障碍性贫血	肝炎恢复后	罕见	病毒损害骨髓细胞、染色体异常

表3 慢性乙型肝炎活动性与非活动性的鉴别

活动性慢性乙型肝炎	非活动性慢性乙型肝炎
症状重,黄疸,肝脾肿大,ALT持续增高(确诊)	症状轻微(可能确诊)
出现肝外病变,或自身抗体阳性(很可能确诊)	罕见
血清白蛋白偏低,球蛋白偏高(很可能)	罕见
血象一种或数种血细胞降低(可能)	罕见
症状虽轻微,观察中病情有较大的波动(可能)	症状轻微,长期稳定(很可能)
虽抗HBe阳性,病情仍活动(很可能)	抗HBe阳性,病情稳定(确诊)
明显的界面性炎症伴桥接坏死(确诊)	汇管区炎,界板完整(确诊)
无汇管区周围炎,但腺泡内炎症明显(可能取样不足)	

5 参考文献

- 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.中华肝病杂志 2000;8:324-329
- Sherlock S. Clinical features of hepatitis. In: Zuckerman AJ, Thomas HC. Viral hepatitis. London: Churchill Living, 1997:1-14
- 刘泽富,聂青和.病毒性肝炎的诊断与治疗.第1版.北京:人民军医出版社, 2001:449-477
- 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, 2001:445-472
- 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

特殊人群乙型肝炎的临床特点及处理

罗新栋,聂青和

罗新栋,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

罗新栋,聂青和.特殊人群乙型肝炎的临床特点及处理.世界华人消化杂志 2003;11(6):768-772

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/768.asp>

1 儿童与乙型肝炎

我国是乙型肝炎的高发区,从人群总体乙型肝炎病毒(HBV)感染率分析,大约10%的儿童也被HBV所感染.绝大多数儿童慢性肝炎仍以慢性乙型肝炎为主,好发年龄7-9岁,男性多见,其中大约10%为二重感染.新生儿和幼儿感染HBV后,因免疫耐受及免疫系统发育不全等常形成携带状态或轻型慢性乙型肝炎,相当一部分成人原发性肝细胞癌由此发展而来.因此,儿童乙型肝炎的防治具有重要的临床意义.

1.1 传播途径 母婴传播是儿童感染乙肝病毒最重要的传播途径,具体包括宫内感染、分娩时感染、出生后密切接触感染.据统计,母亲呈HBsAg和HBeAg双阳性分娩的婴儿,其HBV感染率高达95%,其中大部分在分娩

过程中感染, 10-20 %可能为宫内感染. 宫内感染的具体分子机制尚不十分明确. 已证实母乳、唾液中均含低滴度 HBV DNA, 可通过破损的口腔、消化道黏膜感染婴儿, 故 HBsAg、HBeAg 双阳性或 HBV DNA 阳性的母亲应避免母乳喂养.

1.2 儿童的病理生理特点 胎儿期肝胆系统不断生长发育, 出生后仍在继续分化成熟中, 学龄前儿童才逐渐接近成人. 儿童肝脏的病理生理等方面与成人有较大差异, 年龄愈小差别愈大. 儿童肝细胞对一些必需酶类的合成能力较低, 其分解、合成、贮存和解毒等功能均不完善. 婴幼儿对感染的免疫应答不成熟, 宫内暴露的一些母源性抗体可削弱新生儿的免疫应答, 导致儿童感染 HBV 后易于形成慢性化或携带状态, 即使发病其症状也明显较成人轻. 感染的年龄越小, 免疫耐受性越稳定. 这些特点导致儿童乙型肝炎诸多与成人不同之处(表 1)^[1].

表 1 儿童肝脏的生理特点与乙型肝炎临床表现的关系

儿童肝脏生理特点	儿童肝炎临床特点
质量相对较大	肝肿大显著
血流量相对较多	对缺氧敏感, 易受损
肝细胞再生能力强	病毒清除后易恢复
免疫系统发育不全	炎症较轻, 易慢性化
结缔组织发育不全	较少发生肝硬化
合成活跃肝细胞易受损	低白蛋白血症, 凝血酶原降低, 灭活功能较低 高胆固醇血症, 浮肿, 肝掌、蜘蛛痣等

1.3 儿童乙型肝炎临床特点^[2] (1)急性乙型肝炎儿童感染 HBV 后少数发生轻型急性乙型肝炎, 大多是亚临床或轻型慢性乙型肝炎. 与成人比较, 儿童急性乙型肝炎发病更快, 全身症状明显, 前驱期的上呼吸道和肠胃道症状较突出, 黄疸较轻微而肝肿大较明显, 病期短于成人(2-4 wk). 无黄疸者为大多数, 但不易发现, 易误诊为急性胃肠炎、腹泻、上呼吸道感染等. 黄疸前期大多患儿有发热, 少数高热, 大多仅持续 1-3 d, 少数可达 1 wk. 可有鼻塞、流涕、咳嗽、咽充血等呼吸道症状. 消化道症状可有食欲不振、恶心、呕吐, 婴儿多有腹泻. 绝大多数患儿肝脏肿大, 脾脏也常肿大. 某些患儿出现颜面毛细血管扩张、蜘蛛痣或肝掌, 与儿童肝脏的雌激素灭活功能低下有关, 勿诊断慢性肝炎或肝硬化. 极少的儿童急性乙型肝炎可发展为急性肝衰竭, 可能与 HBV 前 C 区变异有关. 尚有淤胆型, 亦少见. 进入恢复期在 2-4 wk 内黄疸可消退, ALT 下降至正常; 肝脏脾脏可在 2-3 mo 内恢复正常. (2)慢性乙型肝炎儿童感染 HBV, 还常见于下列慢性临床经过: (a)慢性迁延性过程 儿童感染 HBV 后, 病程迁延 6 mo 以上不愈. 多黄疸, 常有疲乏、纳差、易呼吸道感染等. 肝脏轻-中度肿大, 一般脾脏不大. 血清转氨酶值有时波动. 慢性活动性过程 病情较重, 多伴脾大, ALT 值增高、球蛋白值增高, 以及各种自身抗体如类风湿因子、抗核抗体等出现. (b)慢性 HBV 携带者 感染 HBV 后症状

好转或始终无症状出现, 但血清 HBsAg 持续阳性超过 6 mo 以上, 甚至 > 10 a; HBV DNA 阳性. 有的 HBsAg 浓度很低或消失, 表现为抗 HBc、HBV DNA 单项阳性. (c)隐匿 HBV 感染 HBV 标志物阴性而 HBV DNA 阳性, 但 HBV DNA 可以阴转, 常见于乙肝恢复期和无症状的儿童中. (3)可有下列并发症: (a)乙肝病毒相关性肾炎可呈无症状性血尿和或蛋白尿、急性肾炎综合征, 肾病综合征、急性肾衰, 以肾炎综合征为主. 造成临床表现多种多样的原因可能与 HBV 具有多种抗原且各种抗原、抗体分子量大小以及带电荷不同所致免疫复合物沉着部位不同, 从而表现出多样性的临床特征. 目前 HBV 与儿童膜性肾病之间的关系已得到大多数学者公认, 且发现 HBeAg 与膜性肾病可能有关. 症状以肉眼或镜下血尿为主, 水肿及高血压相对较轻, 肾功能多在正常范围. (b)血清病样表现可见皮疹、关节炎等. (c)婴儿丘疹样肢皮炎 为乙型肝炎感染在婴幼儿时期有皮肤病变的特殊类型, 其面部和四肢有非化脓性红色丘疹. 血清中检测出 HBsAg 阳性率相当高. 病毒亚型绝大多数是 ayw. (d)其他再生障碍性贫血、结节性动脉周围炎、过敏性紫癜等. 儿童慢性乙型肝炎也可进展至肝硬化甚至肝细胞癌, 但很少见.

1.4 预防 鉴于目前尚无令人满意的抗 HBV 药物, 因此同时做好预防工作比单纯治疗更为重要. 现有基因工程疫苗较血源性疫苗安全、免疫性强、保护率更高, 但使用中还有不少问题. 如仍有 10-20 % 的人不能产生保护性抗体, 达到起保护作用的抗体滴度维持时间有限(儿童可能仅 4-6 a). 近几年来还发现有 HBV 变异株, 可使已有免疫力者再感染. 但乙型肝炎最终控制的希望还是在于疫苗, 如目前的研究热点 DNA 疫苗. 优质的疫苗结合严格的免疫程序, 希望在不远的将来乙型肝炎成为继天花、脊髓灰质炎后又一个依靠疫苗消灭的疾病. 接种对象应以可能发生母婴传播的婴儿、母亲和入托的学龄前儿童为重点. HBsAg、HBeAg 和 HBV DNA 阳性母亲的婴儿免疫失败率较高, 可达 55 %. 目前认为主要是宫内感染 HBV, 使表面抗体产生较慢或滴度较低. 孕妇在产前多次注射乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白, 可能提高体液免疫反应, 降低宫内感染, 但具体方法还不成熟^[3].

1.5 治疗 总体治疗原则同成人患者, 尚须结合儿童的特点. 儿童的营养要求高于成人. 适当的营养在儿童肝炎的治疗中很重要. 急性期应合理地安排饮食. 根据需要进行三高饮食(碳水化合物、蛋白质、维生素), 以患儿食欲及耐受程度为准, 恢复期食欲有可能亢进, 应注意适当控制, 勿进食过多. 急性肝炎患儿经休息, 适当的营养即可恢复健康, 不必应用太多的药物. 慢性肝炎病程较长, 症状较多, 发病机制比较复杂, 须根据病情全面分析, 采用适当药物进行综合治疗, 其中抗病毒治疗无疑是最关键的(表 2). 儿童慢性乙型肝炎的抗病毒治疗现状与成人类似, 尽管 α 干扰素(IFN- α)有效率不高, 但目前还是抗 HBV 的一线药物. 总体疗效并不理想, HBV 基因组的多样性可能是重要原因之一. 美国肝病学会的推荐儿

童 6 MU/m², 3 次 /wk(不超过 10 MU)疗程 4-6 mo, 依病情可延长至 1 a^[4]. 国内可按实际使用的成人剂量调整.

HBV对拉咪呋啶(lamivudine)耐药性的产生和诱导变异使其长期疗效并不令人满意, 与 IFN- α 常规联用的长期疗效可能并不优于单用 IFN- α , 延长疗程也未获良效^[5], 国外已有不主张使用者^[6]. 12 岁以上儿童最佳剂量为 3 mg/kg, 1 次 /d.

阿德福韦(adefovir)由美国 Gilead 公司生产, 国外的注册商品名为 Hepsera, 已在美国批准上市, 为安全起见还未用于儿童. 阿德福韦是腺嘌呤核苷类似物, 同拉咪呋啶的作用类似, 也可以强有力地抑制乙肝病毒 DNA 复制, 使 HBV DNA 的滴度迅速降低或转阴, 据报告

其有效率同拉咪呋啶接近或更高^[7]. 但阿德福韦对拉咪呋啶应用后出现的 YMDD 变异株(包括 YVDD 和 YIDD 变异)病毒有很强的抑制作用, 强度不低于对野生株的作用, 因此可用于对拉咪呋啶耐药的患者, 也可以用于对拉咪呋啶不敏感的患者. 二是成人长期用药后(目前已用药 2 a 以上)未发现任何与药物有关的病毒变异现象, 因此也就未发现与病毒变异有关的耐药现象. 有希望不久可用于儿童.

2 孕妇与乙型肝炎

妊娠以后, 孕妇新陈代谢增加, 营养消耗过多, 机体发生一系列生理变化. 妊娠期肝炎以乙型占绝大多数. 随妊

表 2 儿童慢性乙型肝炎治疗策略

HBeAg	HBV DNA	ALT	治疗策略
+	+	<2 倍正常值	IFN- α 及拉咪呋啶效果差, 监测患者若 ALT 升高, 可以考虑治疗
+	+	>2 倍正常值	IFN- α 及拉咪呋啶治疗, 对 IFN- α 无效或有禁忌证的患者, 拉咪呋啶治疗
-	+	>2 倍正常值	IFN- α 及拉咪呋啶治疗, 需要长期治疗
-	-	<2 倍正常值	不需治疗
+/-	+	肝硬化	代偿期: IFN- α 及拉咪呋啶治疗(密切监测患者)失代偿期: 拉咪呋啶, 目前未定最佳疗程.
+/-	-	肝硬化	代偿期: 观察 失代偿期: 肝移植

表 3 妊娠期黄疸的鉴别诊断

	肝组织学	妊娠期	黄疸	临床表现	ALT
急性脂肪肝	脂肪变	36-40 wk	呕吐, 1-2 wk 后黄疸	脑病、肾衰、出血	增高
妊娠期肝内淤胆	灶性淤胆	7~39 wk, 再孕再发	瘙痒后见黄疸	消化道症状、肝肿痛	正常
先兆子痫	出血、梗死性坏死	> 20wk	少数为溶血性	水肿、高血压、蛋白尿、	正常
毒血症			黄疸	DIC	增高

娠周数的增加, 妊娠期肝炎的发病率、重症肝炎的发生率及死亡率亦增加, 肝炎和妊娠间互有影响也加重, 对胎儿及新生儿可造成威胁, 甚至早产、死胎. 2.1 妊娠期生理特点 妊娠期肝大小和组织学正常. 妊娠时肝脏的负荷增加, 子宫压迫引起门静脉系统循环减缓, 导致肝脏处理解毒能力的相对和绝对下降, 并随妊娠期增加而更趋严重. 2/3 健康孕妇因雌激素过高出现肝掌和蜘蛛痣, 而分娩后很快消失, 原因就在于此. 正常妊娠不会引起 ALT 和 AST 的升高, 而血清 ALP 自妊娠开始就逐渐升高, 分娩时达正常 2-4 倍, 产后 2-8 wk 恢复正常. 妊娠中期白蛋白下降大约 20%, 而 α 和 β 球蛋白末期轻度升高, γ 球蛋白末期可轻度降低. 妊娠时期的免疫状态轻度降低对 HBV 感染的发生发展无明显影响.

2.2 妊娠期肝炎临床特点 除一般的肝炎症状外, 在肝炎基础上合并妊娠其妊娠反应可较重, 而孕期乙型肝炎可发生在妊娠的任何时间, 症状如恶心、呕吐、疲

乏、不适, 可类似正常妊娠反应. 孕妇乙型肝炎与同龄妇女在发病后的临床过程、生化试验和肝组织病变并无明显差异. (1) 乙型肝炎对孕妇的危害病毒 HBV 携带者早孕反应加重, 妊娠中、晚期妊高征发生率增高, 其原因可能与肝脏功能有损害时, 对醛固酮灭活能力下降有关. HBsAg 阳性产妇比阴性产妇的产后出血、切口感染、宫内感染增多. 实际上对所谓 HBV 携带者活检可见基本肝组织正常者只有 1/2 左右, 其余均为慢活肝、脂肪肝等, 而且妊娠使肝脏受损可能性更大、更重, 故不可掉以轻心. (2) 妊娠对乙型肝炎的影响仅个别情况妊娠可致 HBV 携带者病变活动; 轻型患者如多次妊娠、或产后哺乳, 可能加重病情. 较重的慢性乙型肝炎或肝硬化患者, 常有闭经和性欲减退, 很少怀孕. 怀孕后尤其在妊娠期晚期肝脏负荷达高峰, 易引起肝脏大块坏死性病变, 临床发生急性或亚急性重型肝炎, 导致肝功能衰竭. 另外在妊娠期由于内分泌变化, 卵巢和胎盘产生激素增多, 妨碍肝脏的脂肪运转及胆汁排

泄, 可造成肝内胆汁瘀滞而发生瘀胆型肝炎. (3)乙型肝炎对妊娠的影响国外以往多认为肝炎对妊娠除早产率较高外, 无其他影响, 产儿的存活率取决于分娩时其成熟程度, 与母亲病情直接关系较小, 但目前观点以有所变化^[6]. 国内统计早、中期妊娠约有 20-30 % 流产, 尤其以中、晚期妊娠者胎儿及新生儿死亡比较高, 其原因主要是此期重型肝炎发生率过高. 在妊娠末期发生的急性乙型肝炎, 可能引起早产、死产和新生儿窒息. 慢性乙型肝炎已经静息、肝硬化者的代偿功能良好, 可能无明显妨碍; 但亦可引起早产、死产或新生儿窒息. 死亡率以晚期妊娠患者最高. HBV 感染对胎儿似无致畸作用, 亦不引起先天性疾病. 肝炎患者流产、早产及胎死率较高, 其原因可能有全身病毒血症, 胆红素代谢障碍, 血中胆酸含量增高, 共同刺激易引起子宫兴奋收缩.

2.3 鉴别诊断 孕妇出现黄疸必须与以下可引起妊娠期黄疸的疾病鉴别^[1], 见表 3.

2.4 治疗处理及预后 对肝炎的处理在孕妇与非孕妇的原则相同. 目前大部分临床肝炎治疗用药对孕妇禁用或慎用, 加上孕期肝脏负荷较大等因素, 孕期肝炎的恢复常不理想, 肝功能持续恶化者不在少数, 治疗较为棘手. 具体用药可根据经验和药物说明来选择, 尽可能减少药物数量和种类, 治疗时间选择妊娠中晚期, 可不必等妊娠结束后才进行抗病毒治疗. 患有乙型肝炎的妇女, 最好在 HBV DNA 阴转及肝功能基本正常 6 mo 后怀孕, 妊娠晚期酌情使用抗病毒治疗, 拉咪呋啶可试用^[9].

妊娠早期发生肝炎一般较轻, 妊娠对轻、中型病毒性肝炎也没有明显的影响, 预后大多良好, 可在密切观察下继续妊娠, 但须特别注意休息和营养. 早期重型慢性乙型肝炎和代偿性肝硬化, 食管静脉无明显曲张, 无明显出血倾向, 孕妇年龄不大, 若患者要求也可在密切观察下继续妊娠. 妊娠中、晚期发生肝炎, 尤其是中晚期重型肝炎或失代偿的肝硬化, 妊娠和肝炎相互影响较大, 常促使流产、早产、死胎、死产和产后大出血, 最好尽早终止妊娠; 妊娠末期发生急性乙型肝炎, 应密切观察病情. 如病情较重, 须警惕加重为急性肝衰竭, 此时不一定终止妊娠. 因衰竭的肝脏常难负荷较大手术, 应尽量避免剖腹产. 胎儿确已死亡者及早引产有利于肝功能恢复, 可用产钳以缩短产程. 对有凝血机制障碍者, 产前适当补给维生素 K、少量新鲜冰冻血浆, 尽量减少会阴切开术及剖宫产术, 必要时加强对切口护理, 同时应用对肝损害小的广谱抗生素预防感染. 对晚期妊娠的暴发型肝炎及早应用大量冻干血浆有预防弥散性血管内凝血所致大出血的作用^[3].

3 HIV 感染者与乙型肝炎

人类免疫缺陷病毒(HIV)与 HBV 具有许多重要共性, 如二者有相似的传播途径, 故二者重叠感染的机会是非常大的. 目前尚无国内 HIV/HBV 重叠感染率的准确报道, 根据国外报道 HIV/AIDS 患者的 HBV 感染率高达 61-95 %,

从国内 HBV 的高感染率推测 HIV/HBV 重叠感染率也相近. HIV/HBV 重叠感染患者男性显著高于女性, 青少年患者占半数以上, HIV/HBV 的传播途径主要为血液和性乱传播. HIV/HBV 的重叠感染可改变 HBV 自然病史, 加剧 HIV 感染的病程, 严重影响临床防治^[10].

3.1 临床特点 HIV/HBV 重叠感染者的起病多较缓, 肝病的临床症状多不明显, 主要特征为长期发热、消瘦、全身酸痛、浅表淋巴结肿大、慢性腹泻及瘙痒性皮炎, 但无特异性. 重叠感染者中 HBsAg、HBeAg 阳性而无症状者比例明显增多, 急性肝炎极少(<5 %). 试验室检查总胆红素、ALT 轻微异常者居多, 持续时间较长. 死亡率非常高.

HIV/HBV 均可感染淋巴细胞和肝细胞, 并在分子水平上相互影响, HIV 可增强 HBV 的感染力. 体内外试验表明, HBV 的 X 蛋白亦可刺激 HIV 的潜在基因, 并作为协同因子增强 HIV 复制, 促进 HIV 病情发展及传播. HIV/HBV 重叠感染后, HIV 所致的免疫功能紊乱可使 HBV 的自然病程发生改变, 大约 20 % 的患者可发展为携带状态. Gilson et al^[11]认为 HIV/HBV 重叠感染可致肝细胞表达 HBsAg 和 DNA 聚合酶活性增加, 血液中 HBV DNA 显著增高, 并可使原已无法测出 HBsAg 的乙型肝炎患者的 HBV DNA 被重新检出, 但 ALT 峰值低, 肝组织学损害轻微. 由于慢性患者的肝损害主要属于 T 细胞介导的细胞毒性免疫性肝细胞溶解反应, HIV 致使细胞毒性 T 细胞减少, 因而患者临床症状轻微, 体征和组织学改变不显著^[12].

3.2 预防及处理 吸毒和性乱人群的 HBV 感染率明显高于当地一般人群, 提示该人群特殊的社会行为与 HBV 感染有关, 如静脉吸毒共享注射器及使用未消毒的注射用具和毒品稀释液有密. 因此, 加强对该类人群的管理, 杜绝其不良的社会行为, 提倡使用一次性注射器和进行安全性行为的教育, 不仅对降低 HBV 感染率而且对阻断 HIV 的传播都具有十分重要的意义^[13].

肝炎活动时治疗原则同成人患者, 可根据具体情况调整. 尽管 HIV/HBV 重叠感染者肝组织学损害轻微, 且极少有肝硬化及暴发性肝炎发生, 但 HBV 复制增强, 促使 HIV 难以根除并加速 AIDS 临床症状恶化, 抗病毒治疗更为棘手. 拉咪呋啶及干扰素对 HIV/HBV 重叠感染疗效都不理想, 治疗 4 a 以后约有 90 % 耐药. 阿德福韦用于 HIV/HBV 重叠感染者的疗效尚待观察.

4 参考文献

- 1 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001:304-314
- 2 Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Management of chronic hepatitis B and C virus infections. *Indian J Pediatr* 2002;69:149-154
- 3 刘泽富, 聂青和. 病毒性肝炎的诊断和治疗. 北京: 人民军医出版社, 2001:1-630
- 4 Selimoglu MA, Aydogdu S, Unal F, Zeytinoglu A, Yuce G, Yagci RV. Alpha interferon and lamivudine combination therapy for chronic hepatitis B in children. *Pediatr Int* 2002;44:404-408
- 5 Yuce A, Kocak N, Ozen H, Gurakan F. Prolonged interferon alpha treatment in children with chronic hepatitis B. *Ann Trop*

- Paediatr* 2001;21:77-80
- 6 Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, Dagli A, Davutoglu M, Yagci RV, Haspolat K. Comparison of treatments of chronic hepatitis B in children with lamivudine and alpha-interferon combination and alpha-interferon alone. *Pediatr Int* 2002;44:517-521
 - 7 Papatheodoridis GV, Dimou E, Papadimitropoulos V. Nucleoside analogues for chronic hepatitis B: antiviral efficacy and viral resistance. *Am J Gastroenterol* 2002 ;97:1618-1628
 - 8 Has R, Yuksel A, Topuz S. Hepatitis B infection in pregnancy: is it really not harmful to the fetus? *Prenat Diagn* 2001;21:701-702
 - 9 Tomasiewicz K, Modrzewska R, Krawczuk G, Lyczak A. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection and pregnancy: a case report. *Int J Infect Dis* 2001;5:115-116
 - 10 Berger A, Preiser W. Viral genome quantification as a tool for improving patient management: the example of HIV, HBV, HCV and CMV. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:713-721
 - 11 Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR, Ross E, Waite J, Briggs M, McNally T, Kelly GE, Tedder RS, Weller IV. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS* 1997;11:597-606
 - 12 Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Munoz A, Thomas DL. Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-1926
 - 13 Bonnet F, Lawson-Ayayi S, Thiebaut R, Ramanampamonjy R, Lacoste D, Bernard N, Malvy D, Bonarek M, Djossou F, Beylot J, Dabis F, Morlat P. A cohort study of nevirapine tolerance in clinical practice: French aquitaine cohort, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:1231-1237

病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值

郎振为

郎振为, 北京佑安医院病理科 北京市 100054
项目负责人: 郎振为, 100054, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 北京佑安医院病理科. langzw@21n.com
电话: 010-63055864 传真: 010-63293371
收稿日期: 2002-12-10 接受日期: 2002-12-20

郎振为. 病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值. 世界华人消化杂志 2003;11(6):772-774

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/772.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒是一种嗜肝病毒, 感染肝组织后, 常使肝脏出现一定的病理变化, 通过对活体或尸解肝组织病理检查, 可以对病变的器官或组织直观地观察形态和结构的改变、了解病变的发展阶段及其趋势, 分析判断机体的抗病毒机能状态, 是明确诊断、判断炎症活动度、纤维化程度以及药物疗效的金标准。此外, 采用分子病理学的检测技术还可以对肝组织中的乙肝病毒的抗原或核酸进行原位检测, 以验证或确定 HBV 的感染及病毒复制状态。

1 慢性乙型肝炎与肝脏活检

限于尸体解剖的广泛开展, 更多的病理诊断是基于肝

脏活检。尽管 1.5 cm 长的肝针吸组织仅占肝组织的 1/10 万, 但许多肝脏疾病时所出现的病变较为均一, 能较准确地反映肝组织的病变指导临床工作。40 a 前, Schiff 的 1 324 例肝活检资料中, 约 75 % 为临床诊断提供了重要帮助; 约 50 % 的检查结果证实了临床诊断; 大约 25 % 的病理检查改变了原临床诊断。近年来的分子生物学突飞猛进, 更大大地提高了病理检查在肝病诊断的价值。

肝脏具有强大的代偿功能, 常常可以观察到肝组织病变十分明显, 而临床症状及实验室改变缺如或轻微, 有时会在肝组织形态学改变很久以后, 才会出现临床和实验室检查的异常。病毒性肝炎是一种变质为主的炎症, 慢性乙型病毒性肝炎除具有肝细胞胞质疏松化、气球样变、嗜酸性变性以及点、灶性坏死等基本病变外, 汇管区及汇管区周围炎症常较明显, 较重者可出现碎屑坏死、桥接坏死及融合性坏死。慢性乙型肝炎时, 常可见到三种桥接坏死形式中的两种类型; 汇管-汇管型桥接坏死最常见于慢性活动性肝炎, 多数学者认为是碎屑坏死扩展而成。汇管-中央型桥接坏死多见于较重的慢性活动性肝炎, 从周边坏死扩大至小叶中央区, 破坏小叶结构, 较易进展成肝硬化。据资料统计, 桥接坏死者中约 18 % 能进展成肝硬化。多小叶融合坏死也常导致小叶结构紊乱。坏死常导致不同程度的肝纤维化, 包括汇管区、汇管区周围纤维化、局限窦周纤维化及纤维间隔形成。

2 慢性病毒性肝炎的病理学诊断标准

2000 年由中华医学会传染病与寄生虫学分会修订的“病毒性肝炎防治方案”中, 将慢性病毒性肝炎病变炎症活动度(G)及纤维化程度(S)分别分为 G1-G4 和 S0-S4。当肝小叶中出现肝细胞变性, 点、灶性坏死或凋亡小体; 汇管区无或有单个核细胞浸润、扩大, 无或有限局性界面性炎症, 而小叶结构完整时, 肝组织学改变可为 G1-2 及 S0-2, 临床上为轻度慢性肝炎。当小叶内炎症明显, 出现融合坏死或少数桥接坏死, 汇管区界面性炎症明显, 约 50 % 的界板被破坏, 出现纤维间隔。但小叶结构大部分仍保存时, 肝组织的病变为 G3 及 S1-3, 临床上为中度慢性肝炎。当汇管区炎症严重或伴重度碎屑坏死; 桥接坏死累及多数小叶, 以及大量纤维间隔形成, 致使肝组织结构破坏时, 肝组织病理学诊断为 G4 及 S2-4, 临床上为重度慢性肝炎。

临床上诊断为轻度、中度和重度慢性肝炎者, 经肝组织病理检测, 其符合率分别为 75.8-85.7 %、43-45.1 % 及 28-55.6 %。因此, 临床上诊断为慢性肝炎中、重度者有必要采用肝穿刺活检证实。临床上诊断为轻型肝炎的患者中有 1/4-1/5 经病理证实为中、重度, 甚至是早期肝硬化。一些资料表明慢性肝炎中度和重度较轻度有更好的抗病毒治疗效果, 因此, 通过肝组织的病理检查及分级, 结合患者的血清转氨酶和病毒水平, 能更准确的预测哪些患者可能获得抗病毒治疗的效应^[1]。



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

