

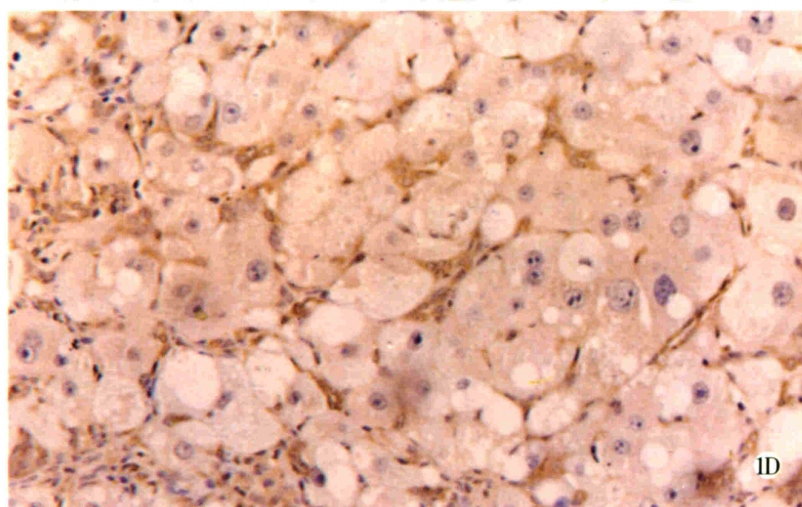
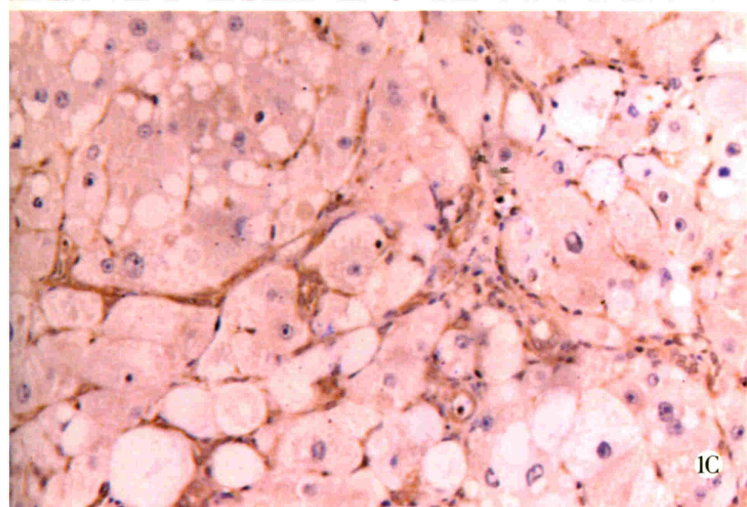
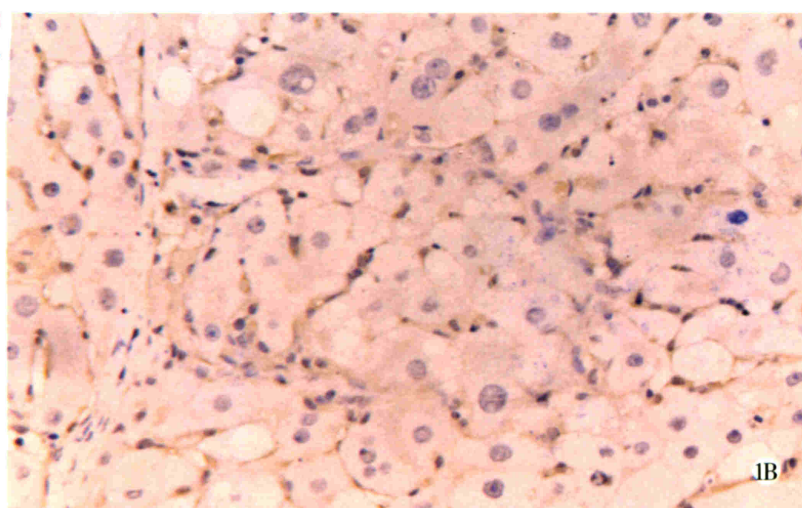
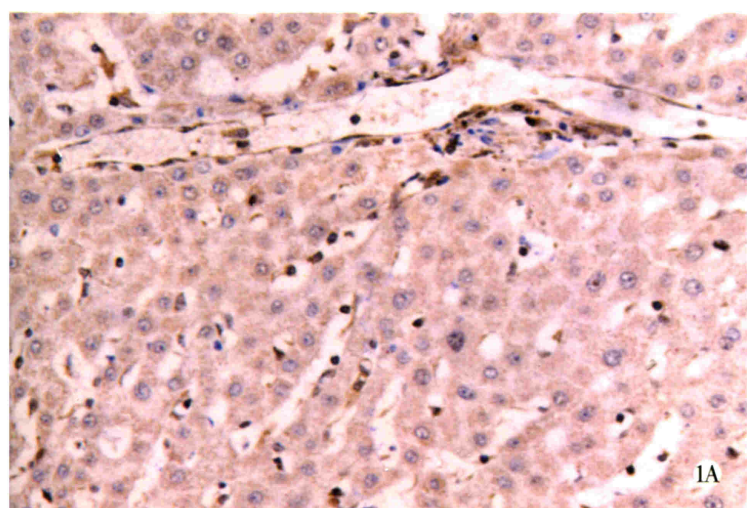
世界华人消化杂志®

**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,吴本俨,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	张金哲
黄象谦	张学庸
黄志强	赵东海
黎介寿	周殿元
刘耕陶	社长总编辑 马连生
裘法祖	中文编辑 潘伯荣
汤钊猷	王瑾晖
王宝恩	英文编辑 张建中
危北海	排版 李少华
吴孟超	校对 李天华
吴咸中	

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

术、分叶切取术和快速肝穿刺术等。目前,经皮快速肝穿刺术较安全,多为临床所采用。但必须预先训练患者屏息动作,以配合操作。穿刺针进入肝脏后绝对不得搅动,穿刺深度一般不超过6 cm。有下列情况者应视为禁忌:(1)出血倾向;(2)大量腹水;(3)肝缩小或浊音界叩不清;(4)疑肝包虫病或肝血管瘤者;(5)严重贫血或一般情况差;(6)肝外胆道阻塞;(7)细菌性胆管炎;(8)右侧胸腔或其他脏器有急性疾患者。(9)患者不能配合。最近的研究认为对于镰状细胞贫血肝病患者不应进行肝组织活检穿刺^[9],然而也有报告认为^[10],即便对于患有血友病的丙型肝炎患者,只要有适当的防范意识,也可进行肝组织活检。

对于肝脏活检穿刺的成功率方面,有时由于病灶太小,定位困难,未能刺中目标。但通常原因为:(1)穿刺针与注射器连接处漏气,未形成负压,故术前要仔细检查穿刺器械,要用玻璃注射器;(2)患者腹水较多,穿刺针进入腹腔后吸入腹水使负压消失;(3)重型肝炎患者由于肝细胞大块坏死,肝组织结构塌陷、缩小,穿刺抽不到肝实质组织。

随着影像医学的发展,B超引导下自动活检术和CT引导下的经皮肝穿刺活检技术,使取材准确,成功率高。回顾性研究发现,尽管超声引导的肝组织活检与肋间盲目穿刺下组织损伤没有显著区别,但超声引导下活检成功率明显升高,准确成功率可达99.8%^[11]。MRI可清晰显示病变大小、性状、位置以及病变与相邻结构的空间关系,尤其是能显示分辨出CT并扫时难以显示的等密度病灶。因此,MRI导引可精确地测算出进针角度和深度,并且显示进针路径,采用合适的MRI扫描有利于穿刺小的病灶,提高刺中率和活检正确率。据报道MRI导引针尖定位精确性在直径2-3 mm的范围^[12]。张雪哲 et al^[13]应用常规0.5T MRI扫描机对13例患者作MRI引导经皮肝穿刺活检,刺中率为100%,活检正确率为92.3%,未出现任何并发症。他们认为MRI导引经皮肝穿刺活检是一种安全、正确有效的诊断和鉴别诊断方法。

3 参考文献

- 1 Muir AJ, Trotter JF. A survey of current liver biopsy practice patterns. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:86-88
- 2 Carvalho A, Leitao J, Louro E, Maia R, Galdes C, Ventura C, Silvestre M, Porto A. Small dose of recombinant factor VIIa (rFVIIa) to perform percutaneous liver biopsies in cirrhotic patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94:280-285
- 3 Lachaux A, Le Gall C, Chambon M, Regnier F, Loras-Duclaux I, Bouvier R, Pinzaru M, Stamm D, Hermier M. Complications of percutaneous liver biopsy in infants and children. *Eur J Pediatr* 1995;154:621-623
- 4 Cohen MB, A-Kader HH, Lambers D, Heubi JE. Complications of percutaneous liver biopsy in children. *Gastroenterology* 1992;102:629-632
- 5 Van Leeuwen DJ, Wilson L, Crowe DR. Liver biopsy in the mid-1990s: questions and answers. *Semin Liver Dis* 1995;15: 340-359
- 6 Rossi P, Sileri P, Gentileschi P, Sica GS, Ercoli L, Coscarella G, De Majo A, Gaspari AL. Delayed symptomatic hemobilia after ultrasound-guided liver biopsy: a case report. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1659-1662
- 7 Wawrzynowicz-Syczewska M, Kruszewski T, Boron-Kaczmarek A. Complications of percutaneous liver biopsy. *Rom J Gastroenterol* 2002;11:105-107

- 8 Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2:165-173
- 9 Zakaria N, Knisely A, Portmann B, Mieli-Vergani G, Wendon J, Arya R, Devlin J. Acute sickle cell hepatopathy represents a potential contraindication for percutaneous liver biopsy. *Blood* 2003;101:101-103
- 10 Venkataramani A, Behling C, Rond R, Glass C, Lyche K. Liver biopsies in adult hemophiliacs with hepatitis C: a united states center's experience. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2374-2376
- 11 Gunneson TJ, Menon KV, Wiesner RH, Daniels JA, Hay JE, Charlton MR, Brandhagen DJ, Rosen CB, Porayko MK. Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy performed by a physician assistant. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1472-1475
- 12 Langen HJ, Stutzer H, Kugel H, Hesselmann V, Schulte O, Walter C, Landwehr P. Precision of MRI-guided needle placement-experimental results. *Rofo Fort Geb Rontg Neuen Bild Verf* 2000;172: 922-926
- 13 张雪哲,卢延,王武,洪闻,陆立,黄振国. 磁共振成像引导肝脏穿刺活检. *中华医学杂志* 2001;81:968-970

乙型肝炎的实验检查及其临床意义

郝春秋,聂青和

郝春秋,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

郝春秋,聂青和. 乙型肝炎的实验检查及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2003; 11(6):776-780

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/776.asp>

0 引言

乙型肝炎在临床上的表现千变万化,给临床医生的诊断和治疗带来困惑。为了准确恰当的评估乙肝患者的病情,必须依赖相关的实验室检测和辅助检查,主要包括HBV血清标志物检测、肝脏酶类生化检测、肝组织病理学检查和B超、CT、MRI等影像学检查及胃镜等器械检查。本文主要探讨以上几种检查在乙型肝炎诊断中的临床意义。

1 HBV血清标志物的检测意义

1.1 HBV的抗原抗体系统

1.1.1 HBsAg和抗-HBs HBsAg是HBV的外膜蛋白,可作为HBV感染的标志,但不能反映病毒有无复制、传染性和预后^[1]。HBsAg有10个亚型,在流行病学及疫苗研制上有重要意义;临床可有不同亚型的HBV交叉感染,与病情轻重、转归及肝外表现有关^[2]。HBsAg阴性并不能完全除外HBV感染,人群中约有3%的HBV携带者HBsAg阴性,可能与S基因突变或HBsAg低水平表达使常规方法难于检出有关^[3]。

抗-HBs 为 HBV 抗体系统中唯一的中和抗体, 对 HBV 有保护性免疫作用, 主要见于乙肝恢复期、痊愈期或疫苗接种后. 慢性乙肝患者抗-HBs 出现后仍可有 HBV 复制, 但通常在 1 a 内 HBV-DNA 滴度逐渐下降至消失. HBsAg 和抗-HBs 通常不同时存在, 但当 a 决定簇变异时, HBV 能逃避抗-HBs 的中和并表达变异株的 HBsAg, 出现 HBsAg 和抗-HBs 的共存现象^[4]. 此外, 临床上也会遇到抗-HBs(+)而 HBsAg(-), 但病情仍继续发展的情况, 也是由于 a 决定簇变异所致, 需引起注意^[5].

1.1.2 HBeAg 和抗-HBe HBeAg 是 C 区编码的核壳蛋白的分泌型, 由前 C 蛋白在肝细胞内转移过程中, 经氨基端与羧基端分别去除 19 和 33 个氨基酸的修饰加工, 分泌到肝细胞表面和血液中形成 HBeAg^[6]. HBeAg 是临床上简便实用的判定 HBV 复制的血清标志物, HBeAg 存在于 HBV 感染早期, 如持续存在常提示慢性化. 在慢性 HBV 相关肝病中, HBeAg 的存在多伴有病变活动和 ALT 波动.

抗-HBe 阳性常提示 HBV 复制减少或停止, 病变趋向稳定, 但其并非保护性抗体. 血清 HBeAg/抗-HBe 转换被认为是 HBV 感染过程的转折点, 即由免疫耐受转为免疫激活, HBV 由复制活跃转为相对静止. 但当出现 HBV 前 C 区和 C 区基因突变时, HBeAg 不能表达, 此时尽管 HBeAg(-), 仍有 HBV-DNA 复制^[7], 且可能使其致病力增强, 这就是临床上常见到的 HBeAg(-), 抗-HBe(+)患者仍有高滴度 HBV-DNA 存在的原因.

1.1.3 HBcAg 和抗-HBc HBcAg 为 HBV 的核壳蛋白, 并不能直接在血清中检出, 通常用去垢剂除去血清中 Dane 颗粒外壳或将 HBcAg 与抗-HBc 免疫复合物离解时才能测到^[8], 其存在也是 HBV 复制的标志之一, 但并不列为常规检测项目, 不在乙肝五项检测项目之中.

抗-HBc 为 HBV 的另一种非保护抗体, 与抗-HBs 相比, 其产生更早, 滴度更高, 且存在更久. 高滴度

抗-HBc 表示现行感染, 常与 HBsAg 并存; 低滴度抗-HBc 表示过去感染, 常与抗-HBs 并存. 无论 HBV 是否清除, 抗-HBc 可持续存在数 10 a, 因而临床上常见单项抗-HBc(+)的患者^[9], 可有以下几种解释: (1)假阳性, 常规 ELISA 法假阳性率较高, 可用 RIA 法复查; (2)急性乙肝恢复早期 HBsAg 消失而抗-HBs 尚未出现的所谓“窗口期”; (3)自然感染者数年, 抗-HBs 滴度下降至不能检出而呈单项抗-HBc(+); (4)部分为 HBsAg(-)的 HBV 携带者; (5)被动获得抗-HBc.

1.1.4 HBxAg 和抗-HBx HBxAg 为 X 基因编码蛋白, 可在 HBV 感染的部分阶段检出, 常与病毒复制有关. 抗-HBx 亦为非保护性抗体, 可在 HBeAg(+)的活动性肝炎、肝硬化和原发性肝癌患者血清中检测到. 现认为 HBxAg 可转式激活肝细胞内的原癌基因, 促进肝细胞癌变, 因而 HBxAg 在肝癌细胞中的阳性率较高^[10].

1.1.5 前 S 抗原和抗-前 S 前 S1 和前 S2 抗原均为 HBV 外膜蛋白的组成部分, 见于 HBV 感染的最早期, 在 HBsAg 消失前消失, 为 HBV 清除的最早迹象. 前 S1 持续存在多提示慢性化, 尤以 HBV 慢性感染及 HBeAg(+)的慢性携带者检出率为高. 前 S1 常提示 HBV 复制^[11].

抗-前 S 是 HBV 感染过程中最早出现的抗体, 但存在短暂, 在急性感染的恢复期中仅存在 6-12 mo, 在自然免疫的人群中很少检出. 早期出现抗-前 S 提示 HBV 行将清除; 在急重肝患者中出现, 提示预后良好.

在临床上, 乙肝患者有不同的 HBV 抗原抗体组合, 他们分别代表着不同的临床意义, 要全面的、综合的和正确的对其判断, 才能作出恰当的诊断, 以利于制定正确的治疗方案. 下表列出了临床上常用的乙肝六项不同组合的主要临床意义(表 1).

1.2 DNA 多聚酶 为 HBV 最大的编码区 P 区编码, 是 HBV-DNA 合成必需的多聚酶, 为 HBV 复制的标志.

表 1 HBV 抗原抗体(乙肝六项)不同组合的临床意义

HBsAg	HBeAg	HBcAb	HBcAb-IgM	HBeAb	HBsAb	临床意义
+	+	-	-	-	-	急性 HBV 感染早期, HBV 复制活跃
+	+	+	-	-	-	急慢性 HBV 感染, HBV 复制活跃
+	-	+	+	-	-	急慢性 HBV 感染, HBV 复制中度
+	-	+	+	+	-	急慢性 HBV 感染, HBV 复制低度, 异型慢性乙型肝炎
+	-	+	-	+	-	HBV 复制停止或极低; 或 HBV 突变株感染
-	-	+	+	-	-	平静的 HBV 携带状态, HBsAg 极低
-	-	+	-	-	-	测不出, HBsAg/抗 HBs 空白期
-	-	+	-	-	-	HBV 既往感染, 未产生抗-HBs
-	-	+	+	+	-	抗-HBs 出现现阶段, HBV 复制低
-	-	+	-	+	+	HBV 感染恢复阶段
-	-	+	-	-	+	HBV 感染恢复阶段
+	+	+	+	-	+	不同亚型 HBV 再感染
+	-	-	-	-	-	HBV DNA 整合
-	-	-	-	-	+	病后或接种疫苗后获得免疫

急性乙肝时其出现早于HBsAg,持续增高预示慢性化。

1.3 HBV-DNA 是HBV感染、复制和病情活动的直接指标,较其他HBV标志更具诊断价值,通常以分子杂交法(分辨率为 $2-10\text{ pgmL}^{-1}$ 或每毫升 10^5-10^6 拷贝)或聚合酶链反应法(PCR,分辨率为 $1-10\text{ fgmL}^{-1}$ 或每毫升 10^3-10^4 拷贝)对组织、血液或其他体液中HBV-DNA进行定性、定量或原位检测。分子杂交法特异性强,结果可靠,但阳性率比PCR略低;PCR灵敏度极高,方法简便易行,但有时有假阳性出现,需谨慎。由于HBV-DNA的检测敏感度极高(尤以PCR法为甚),常用于鉴定HBsAg(-)和HBeAg(-)甚至除HBV-DNA以外所有HBV标志均阴性的隐匿性HBV感染和复制^[12]。HBV-DNA的原位检测可以从肝组织上对HBV-DNA进行定位检测,对乙肝的发病机制研究有重要意义,且肝组织之HBV-DNA检测较血清敏感性高,即血清标本HBV-DNA阴性的病例,其肝组织亦不乏得以检出^[13]。HBV-DNA的定量检测是指在传统的定性检测的基础上,再进一步对HBV-DNA进行的量化检测,主要是建立在定量分子杂交和定量PCR基础上。近年迅速发展的HBV-DNA定量检测在判断HBV感染者的病情发展、决定抗病毒治疗方案及评估抗病毒药物疗效等方面有非常重要的意义。但目前定量PCR的分辨率约为每毫升 10^3-10^4 拷贝,尚达不到HBV零拷贝的鉴别,所以定量PCR阴性并不能说明患者体内无HBV存在,只能说明HBV的病毒载量很低。

2 肝脏酶类生化检测的意义

肝脏是重要的生化反应器官,含有大量的酶类,当其损伤时肝脏酶的释放是反映肝细胞损伤的重要指标。肝炎时常用于临床检测的酶有以下几类:(1)主要反映肝细胞损伤的酶如ALT、AST、LDH及ChE等;(2)反映胆汁淤积的酶如ALP、 γ -GT及5'-NT等;(3)反映肝纤维化的酶如MAO等。此外ALP、 γ -GT及LDH可能还与肝脏肿瘤有一定关系。

2.1 转氨酶 主要指丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)。ALT主要存在于肝细胞质内,其他脏器如骨骼肌、心肌细胞内也含少量,任何肝细胞损害(膜通透性增加或细胞死亡),血清中酶活性将明显增高。AST的分布以心肌最多,其次为肝脏和肾脏,且其在细胞内有60%分布于胞质中,40%于线粒体中。因而,ALT的升高较AST更能特异性的表示肝细胞的损伤,当有心肌、肾脏等损害时也常可引起AST的升高,需注意与肝细胞的损害鉴别;由于AST有40%存在于线粒体,AST线粒体同工酶的持续增高提示肝细胞损伤严重,预后不良。ALT和AST在不同情况时升高幅度不同:(1)中毒、缺血和缺氧时升高最著,可达 1 万 IU/L ;(2)急性病毒性肝炎次之,约 $300-3\text{ 000 IU/L}$;(3)慢性病毒性肝炎和自身免疫性肝炎一般在 1 000 IU/L 以内;(4)酒精性肝病为轻、中度增高, $100-500\text{ IU/L}$ 之间,且常 $\text{AST} > \text{ALT}$;(5)肝硬化患者正常或轻度增高,常为正常值的2-4倍;(6)其他情况如脂肪肝,常可出现正常值3倍以内的增加。ALT/AST

比值在鉴别诊断中有一定意义^[14],在肝细胞损害时,多数情况下 $\text{ALT/AST} > 1$ 。当 $\text{ALT/AST} < 1$ 时,常见于各种原因的肝硬化;如为慢性肝炎,常提示纤维组织增生或肝硬化进展;在急性肝炎病程后期,提示有重症化倾向,如比值 < 0.5 ,则预后不佳;当 $\text{ALT/AST} < 0.3$,且 $\text{AST} > 500\text{ IU/L}$ 时,常提示心功衰竭或肝脏肿瘤。

应该明确,转氨酶的升高并不能区别肝细胞的损害程度,如急性肝炎时ALT剧烈增高是肝细胞水肿致膜通透性增加引起,而非大量坏死;重症肝炎时因大量肝细胞坏死,使转氨酶释放衰竭,随着胆红素升高和凝血酶原时间延长,ALT反而下降,提示预后不良。

2.2 乳酸脱氢酶(LDH) 组织分布广泛,其水平升高除急慢性肝病外,还见于骨骼肌、心肌损害及脑卒中及肺肾梗死等。由于器官特异性低,其在肝脏疾病中的意义主要是鉴别肝外原因所致的转氨酶升高。

2.3 胆碱酯酶(ChE) 由肝脏合成并存在于血清中,肝脏疾病时此酶活性降低,可用于评价肝脏功能状态,尤其在重症肝炎时常用于判断预后,如ChE活性降至正常的10%以下,常提示预后不良。

2.4 碱性磷酸酶(ALP或AKP) 胆道系统是ALP产生的主要部位,包括毛细胆管、胆囊黏膜及大胆管等,任何原因引起的胆汁阻滞均可导致胆道黏膜合成ALP增加。肝胆疾病时ALP的升高是由于合成的增加和胆道排泌能力下降的共同结果。ALP增高可有多种原因:(1)ALP正常值3倍以内的增高无明显特异性,可发生在包括各型病毒性肝炎在内的各种肝脏疾病^[15];(2)肝浸润性疾病,如肿瘤、肉芽肿及结核等,ALP可显著增高;(3)肝内外胆道病变,包括胆汁淤积、小毛细胆管的炎症损害(原发性胆汁性肝硬化)和肝内外胆道梗阻(肿瘤、结石、炎症等);(4)其他原因,如骨骼系统疾病、肺炎及肺栓塞、右心衰竭等亦可ALP升高。

2.5 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT) 在体内分布广泛,主要存在于肾、胰、肝和脾脏。其增高主要有以下几种意义:(1)各种原因的胆汁淤积均有 γ -GT增高,他是反映胆汁淤积最灵敏的血清酶,且增高水平与胆汁淤积的程度正相关;(2) γ -GT与AFP同样具有癌胚抗原的性质,在原发和继发性肝癌时均可显著增高;(3)酒精性肝损害时, γ -GT可显著增高(10倍以上);(3)急性病毒性肝炎时可与ALT、AST平行增高(可达5倍),且随病情的好转而下降,但较转氨酶下降为慢;(4)在非酒精性脂肪肝变时(肥胖、糖尿病等),可有 γ -GT的轻度升高;(5)其他疾病包括胰腺病、心肌病、肾脏病、肺脏病及糖尿病也可有 γ -GT的升高。

2.6 5'-核苷酸酶(5'-NT) 主要存在于胆小管窦状隙膜内,其他脏器如心肌、脑、血管及胰腺也可存在,但血清水平的升高仅见于肝胆疾病。5'-NT对肝胆系统疾病诊断的意义与ALP相似,但比ALP更敏感、更具特异性^[16]。

2.7 单胺氧化酶(MAO) 主要存在于肝、肾、脑及各种

器官的结缔组织细胞的线粒体中,少量存在于胞质中。MAO参与胶原纤维的生成,主要用于肝硬化的诊断。肝硬化时MAO的活性明显增高,且与纤维化的程度和范围呈正相关。急性肝炎肝细胞坏死时及明显肝炎活动期部分患者可出现MAO增高,提示纤维组织增生活跃。

3 病理学检测的意义

慢性肝炎临床表现不典型者,应进行肝穿刺病理检查加以确诊。实践证明,通过肝穿刺病理检查,可纠正许多临床诊断。如许多AsC病例肝穿刺病理检查可发现“轻微肝炎(minimal hepatitis)”,部分病例呈中度甚至重度慢性乙肝之改变。慢性HBV感染以后的最终结果取决于病变的活动与否。慢性乙型肝炎的活动性病变是在病情进展中的病变,有发生肝炎后肝硬化、重症肝炎或肝衰竭的可能性;非活动性病变是病情稳定的病变,预后较好。因而区分病变的活动性和非活动性是十分必要的。临床症状、体征和实验室检查的多种参数都是非特异性的,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是确诊慢性乙型肝炎的金标准^[17],但有时由于病变分布不均匀,仍有偶尔误诊的可能。正确的鉴别有赖于临床资料和病理检查的综合分析,对一时难于确定的病例,进行定期复查将能提高确诊率。

4 其他辅助检查

4.1 凝血酶原时间(PT) 血块凝结是一系列复杂化学反应的最终结果,涉及13种因子,其中凝血酶原、V、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ和纤维蛋白原在肝内合成。PT不仅取决于血浆凝血酶原浓度,亦与其他肝内合成的凝血因子有关。因而任何急性或慢性肝脏疾病都可引起PT延长,PT延长标志肝细胞坏死和肝功能衰竭,能迅速反映暴发性肝衰竭,是肝脏疾病预后不良的灵敏标志^[18]。但PT延长并不是肝脏疾病特异的,其用于肝脏疾病的诊断并不灵敏、特异,PT延长还见于一些先天性凝血因子缺陷、获得性凝血因子消耗过多等情况,此外有些药物也影响PT,因而对PT延长的解释须慎重。

4.2 甲胎蛋白(AFP) 在6wk后的人胚胎,AFP是正常的血浆成分,在胚胎生命的12-16wk达到最高浓度,出生后数周在血液中消失。在急性病毒性肝炎、慢性活动性肝炎和活动性肝硬化患者,AFP增高标志肝细胞的活跃再生^[19];在有广泛肝细胞坏死的患者中,AFP升高可能预后较好。患者出现极高的血清AFP水平,或AFP水平呈持续进行性升高,以HCC最为可能,也有可能出现在睾丸和卵巢的胚胎瘤、肝转移的胃肠道肿瘤。AFP轻微增高,也应谨慎除外HCC的可能。

4.3 影像学检查 影像学辅助检查对普通的较轻的慢性乙型肝炎的诊断意义不大。如B超、CT及MRI核素检查在慢性轻度乙肝患者可以无明显异常变化,或轻微

的弥漫性炎症变化。在中、重度慢性乙肝患者检查时可有明显炎症、坏死及肝组织再生的表现,部分较重的患者可有腹水形成、肝脏结构紊乱、早期肝硬化等征象^[20]。影像学检查同时对排除和确诊肝脏占位性病变有决定性意义。

B超作为现代影像学的重要诊断辅助工具,具有安全、价廉、重复性好、无创伤等优点在肝病的诊断、鉴别诊断、疗效观察和预后及肝活组织检查等许多方面均发挥着积极的作用。随着慢性肝炎患者的肝组织炎症活动程度的加重,其肝右叶最大斜径、脾厚和脾门静脉宽度也将出现明显的异常改变,并且随着肝纤维化的加重,可使肝小叶结构紊乱和假小叶形成,B超声像图表现为回声增强、光点增粗、分布不均和血管(尤其3级血管)走行不清等。当B超表现为大小不等的结节状或地图状的强回声分布并伴有条索状和网状回声增强等改变时,常提示为慢性重度肝炎或早期肝硬化。但在临床上,尚有为数不少的伴有早期肝硬化的慢性重度肝炎患者并不一定会出现门脉压增高。因此,单凭门静脉宽度作为诊断肝硬化的主要依据,可使许多早期肝硬化患者被延误诊断。而且,有的学者提出,门静脉的宽度并不能准确反映门脉高压的程度。因此,在应用B超诊断慢性肝病时,尚应注意结合临床资料、肝功能检查、HBV血清标志和CT、MRI等其他影像学资料,才能得出正确的判断。

5 参考文献

- 1 Bernardi M, Biselli M, Gramenzi A. Chronic hepatitis B. Recent advances in diagnosis and treatment. *Recenti Prog Med* 2002; 93:397-402
- 2 Sanchez LV, Maldonado M, Bastidas-Ramirez BE, Norder H, Panduro A. Genotypes and S-gene variability of Mexican hepatitis B virus strains. *J Med Virol* 2002;68:24-32
- 3 Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002;2:479-486
- 4 Yukimasa N, Ohkushi H, Fukasawa K, Fukuchi K, Takagi Y, Gomi K. Hepatitis B virus gene mutations in the sera of three patients with coexisting hepatitis B surface antigen and anti-surface antibody. *Rinsho Byori* 2000;48:184-188
- 5 Cabrerizo M, Bartolom inverted question marke J, Caramelo C, Barril G, Carreno V. Molecular analysis of hepatitis B virus DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells from hepatitis B surface antigen-negative cases. *Hepatology* 2000; 32:116-123
- 6 Liang TJ, Ghany M. Hepatitis Be Antigen-the dangerous endgame of hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;347:208-210
- 7 Acharya SK. HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Indian J Gastroenterol* 2002;21:93-95
- 8 Fabrizi F, Lunghi G, Martin P, Poordad FF. Serological and molecular testing in hepatitis B and the dialysis patient. *Int J Artif Organs* 2002;25:91-99
- 9 Ali HY, Faransawy ZE, Al-Megthab NA. Clinical and prognostic values of anti-hepatitis B core immunoglobulin M detection in asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Saudi Med J* 2002;23:777-781
- 10 Yeh CT. Hepatitis B virus X protein: searching for a role in hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:339-341
- 11 Fan YF, Lu CC, Chen WC, Yao WJ, Wang HC, Chang TT, Lei HY, Shiau AL, Su JJ. Prevalence and significance of hepatitis B virus

- (HBV) pre-S mutants in serum and liver at different replicative stages of chronic HBV infection. *Hepatology* 2001;33:277-286
- 12 Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat* 2002;9:243-257
- 13 Kasprzak A, Wysocki J, Zabel M, Surdyk-Zasada J. Detecting the replication of the hepatitis B virus using the ImmunoMax technique following treatment with interferon-alpha in children with chronic hepatitis. *Med Sci Monit* 2002;8:PR1-PR7
- 14 Zamin JJ, de Mattos AA, Perin C, Ramos GZ. The importance of AST/ALT rate in nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *Arq Gastroenterol* 2002 ;39:22-26
- 15 Hasan KN, Rumi MA, Hasanat MA, Azam MG, Ahmed S, Salam MA, Islam LN, Hassan MS. Chronic carriers of hepatitis B virus in Bangladesh: a comparative analysis of HBV-DNA, HBeAg/anti-HBe, and liver function tests. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002;33:110-117
- 16 Rathnakumar G, Raste AS. Can 5' nucleotidase estimation be a predictor of liver metastases? *Indian J Cancer* 2000;37:23-26
- 17 Hahm GK, Niemann TH, Lucas JG, Frankel WL. The value of second opinion in gastrointestinal and liver pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:736-739
- 18 Friedberg B, Watine J, Miedouge M. Unresected colorectal liver metastases: prognostic value of laboratory variables. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:962-966
- 19 Yang SS, Cheng KS, Lai YC, Wu CH, Chen TK, Lee CL, Chen DS. Decreasing serum alpha-fetoprotein levels in predicting poor prognosis of acute hepatic failure in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2002;37:626-632
- 20 Semelka RC, Martin DR, Balci C, Lance T. Focal liver lesions: comparison of dual-phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imag* 2001;13:397-401

慢性乙型肝炎的抗病毒治疗

程明亮,吴亚云

程明亮,吴亚云,贵阳医学院感染病学教研室 贵州省贵阳市 550004
项目负责人:程明亮,550004,贵州省贵阳市,贵阳医学院感染病学教研室.
chengml@21cn.com
电话:0851-6828383 传真:0851-6820341
收稿日期:2002-12-10 接受日期:2003-01-10

程明亮,吴亚云. 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗. 世界华人消化杂志 2003;11(6): 780-783

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/780.asp>

0 引言

慢性乙型肝炎的治疗,主要从抗病毒、改善肝功能、免疫调节及抗肝纤维化四个方面进行.有效的抗病毒治疗可减轻肝组织的炎症坏死,防止慢性乙型肝炎发展至肝硬化和(或)肝细胞癌,延长患者的生存期,因而抗病毒治疗是治疗慢性乙型肝炎最主要的措施.目前,国内外公认有效的抗乙型肝炎病毒(下英文缩写 HBV)药物主要有干扰素和核苷类似物两大类,现简介如下.

1 干扰素(interferons, INF)

干扰素主要有 α 、 β 、 γ 三种,用于病毒性乙型肝炎治疗抗病毒治疗的是 INF- α . INF- α 抗 HBV 的治疗效应是通过其抗病毒活性及免疫调节活性实现的. INF- α 抗病毒活性是通过 INF- α 与靶细胞膜上的 INF- α 受体结合,在细胞内诱生蛋白激酶、2'-5'-寡腺苷酸合成酶、磷酸二酯酶等抗病毒蛋白,从而阻碍病毒核酸及蛋白的合成,抑制病毒复制. INF- α 的免疫调节作用是通过增强靶细胞表面 MHC 分子表达和诱导 Th1 型细胞因子正向调节特异性细胞免疫功能,以协同增强其直接抗病毒效应. INF- α 的主要作用靶位点是 HBV DNA,他不仅抑制 HBV DNA 复制,还可抑制病毒蛋白的表达,因而 INF- α 治疗有效的患者表现为 HBV DNA 和 HBeAg 同时阴转.

INF- α 多采用 3-5 MU(国外多采用 5-10 MU),3 次/wk,肌肉注射,疗程 3-6 mo. 血清 HBeAg 和 HBV DNA 阴转率可达 40 % 左右,停药 6 mo 后,持续阴转率达 25 % 左右. 为提高疗效,(1)常在治疗开始的最初 15 d-1 mo,进行诱导治疗,即每日注射 1 次,维持较高和稳定的血药浓度,以便能有效地抑制血清 HBV 水平,以后改为隔日 1 次注射,直至疗程结束.(2)加大剂量:采用 3 MU、5 MU、10 MU INF- α 治疗慢性乙型肝炎 6 mo, 5 MU、10 MU 组在促进肝生化指标改善,抑制病毒复制,远、近期疗效上均优于 3 MU 组和对照组;5 MU、10 MU 剂量组间远、近期疗效未见明显差异,多项不良反应比较,10 MU 组明显高于 3 MU 及 5 MU 组. 表明适当加大 INF- α 治疗剂量有助于提高疗效,在权衡药物疗效及其不良反应发生率和药品费用后,认为选择 5 MU 的治疗量较为理想^[1]. (3)延长疗程:部分患者在 6 mo 疗程结束时未获完全效应,这时只要血清病毒水平比基础水平有显著降低或只要血清病毒水平持续降低,延长疗程能提高有效率,获得完全疗效后需再巩固 2-3 mo. (4)联合用药: INF- α 与其他抗病毒药物如核苷类似物或免疫调节剂等联合治疗可提高疗效.

INF- α 治疗慢性乙型肝炎的疗效常与下列因素有关:(1)传播方式:非母-婴传播者优于母-婴垂直传播者;(2)年龄:成人优于儿童患者;(3)性别:女性患者优于男性患者;(4)病程:感染病程短者优于感染病程长者;(5)血清 ALT 水平:治疗前血清 ALT 水平高者优于 ALT 水平低者;(6)治疗前血清 HBV DNA 水平:血清 HBV DNA 水平低者优于水平高者;(7)肝组织炎症:炎症明显者优于炎症轻者,炎症在 G₁-G₃ 者效果好;(8)无抗 HBV 药物治疗史患者优于有抗 HBV 治疗史患者;(9)干扰素抗体阴性患者优于阳性患者. 因而,在选择 INF- α 治疗前应参考这些影响因素,预测其疗效,以免造成经济浪费.

INF- α 的适应证为 HBV 复制期患者(HBV DNA 阳性, HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性,后者为前 C 区变异),且血清 ALT 升高 >3-5 UNL(正常最高限值), <10 UNL; 肝组织炎症病变较明显(炎症分级在 G₁-G₃); 无黄疸或血清



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

