

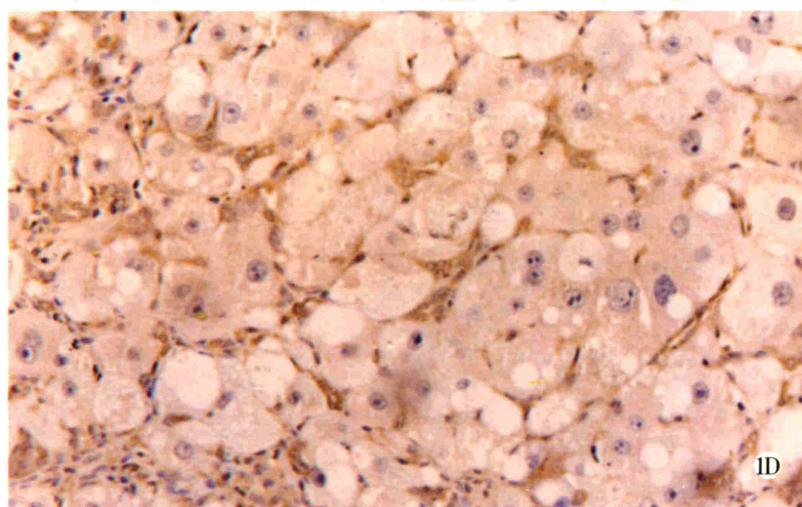
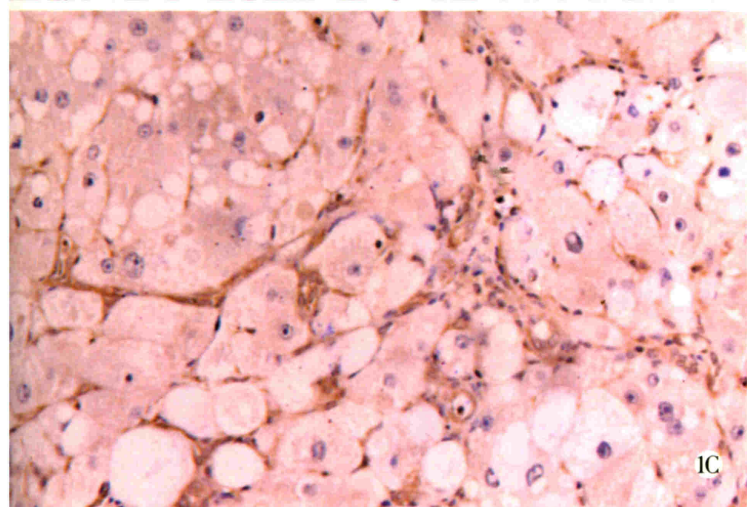
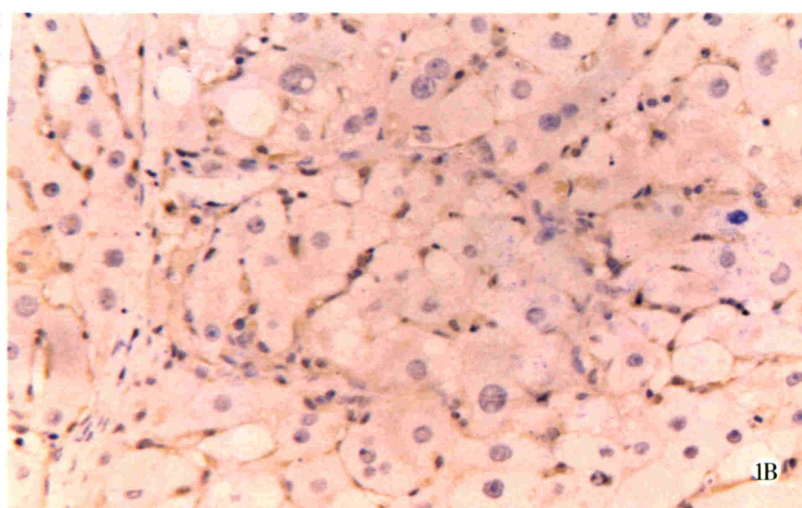
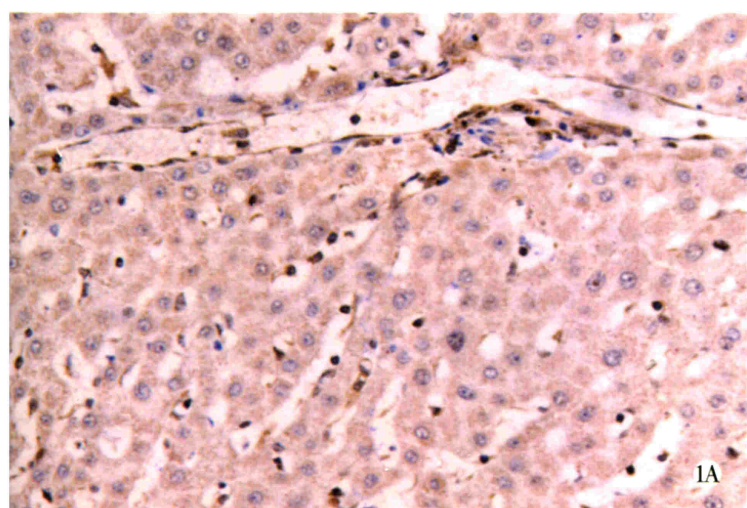
世界华人消化杂志®

**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,游晓功,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

- (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

胆红素 $<2\text{UNL}$, 且无上升趋势者. 有下列情况之一者不宜用 INF- α 治疗: (1)血清胆红素升高 $>2\text{UNL}$; (2)失代偿性肝硬化; (3)自身免疫性疾病; (4)有严重脏器病变(如严重心、肾疾病、糖尿病、甲亢或甲减、神经精神异常等).

INF- α 治疗过程中可出现流感样症状、骨髓抑制现象、精神神经系统症状, 并可诱发一些自身免疫性疾病等不良反应, 这些不良反应与 INF- α 剂量呈依赖关系. 其中流感样症状最常见, 多发生在第 1-2 次注射 INF- α 治疗后 2-4 h, 表现为发热、全身肌肉酸痛、乏力、厌食等, 患者一般可以耐受, 无需停药, 仅予解热镇痛药对症处理, 以后再注射上述症状减轻不再出现. 骨髓抑制现象表现为血小板或白细胞减少, 通过减少剂量至原剂量的 40% 或停药后可恢复. 一旦出现精神神经系统症状或诱发自身免疫性疾病如甲亢、血小板减少性紫癜等, 应立即停药, 停药后症状亦可缓解.

长效干扰素(PEG-IFN)是大分子物质聚乙二醇(PEG)与 INF 的连接体. 由于 PEG 在 INF 分子表面形成一个分子屏障, 降低了 INF 的免疫原性, 保护其免受酶的分解, 使其半衰期延长, 排泄慢, 能较长时间维持恒定的有效血浓度, 更有效地降低血中病毒水平, 用于治疗慢性丙型肝炎, $180\text{ }\mu\text{g}$, 1 次/wk, 疗程 6 mo, 疗效优于一般基因工程 INF, 其治疗慢性乙型肝炎的临床试验仍在进行中.

近年的研究表明肝实质细胞诱生的内源性 INF 较外源性 INF 治疗效果^[2], 如何制备一种稳定高效的 INF 诱生剂用于慢性乙型肝炎的治疗将成为肝病学者又一研究热点.

2 核苷类似物

老一代核苷类似物如阿糖腺苷、阿昔洛韦等也曾用于治疗慢性乙型肝炎. 由于毒性大, 疗效差, 现已少用. 新一代核苷类似物由于具有较强的抗毒作用, 不良反应轻、少, 使用方便, 已成为目前抗病毒药物研究领域的热点. 新一代核苷类似物分嘧啶衍生物和嘌呤衍生物两大类, 前者代表的有拉米呋啶(lamivudine, LAM); 后者有泛昔洛韦(famciclovir, FCV)、潘昔洛韦(penciclovir, PCV). 我国目前只有拉米呋啶及泛昔洛韦正式上市用于临床, 现将应用情况作一简要介绍.

核苷类似物的作用靶位是 HBV DNA 多聚酶亦称逆转录酶(reverse transcriptase, RT). 核苷类似物通过抑制 HBV DNA 多聚酶的活性, 与 DNA 合成所需的底物三磷酸脱氧核苷酸(dNTP)竞争逆转录酶上的结合位点, 掺入至延长中的 DNA 链后, 因其缺乏 3'-OH 而不能与其后的 dNTP 形成 3', 5'-磷酸二酯键, 导致 DNA 合成提前终止, 从而抑制 HBV 复制过程. 因不影响病毒蛋白的表达, 核苷类似物治疗有效的患者表现为 HBV DNA 阴转, 而 HBeAg 常不阴转. 各种核苷类似物必须在细胞中转化成磷酸盐的有效形式后才能发挥抑制 HBV 复制作

用, 具有(1)迅速、有效地降低血清 HBV DNA 水平; (2)可改善肝功能及肝组织病变; (3)不良反应轻、少, 耐受性好, 口服方便(除潘昔洛韦需静脉注射外)等优点. 却有停药后复发率高及长期治疗可发生病毒变异, 产生耐药的缺点.

2.1 拉米呋啶 拉米呋啶化学名称为 2', 3'-二脱氧-3-硫胞嘧啶核苷, 是第一个用于治疗慢性乙型肝炎患者的口服抗病毒药物. 口服后在体内磷酸化成三磷酸拉米呋啶后才能抑制 HBV DNA 多聚酶活性, 并与脱氧胞嘧啶核苷竞争性掺入至合成中的 HBV DNA 链中, 使其不能继续延伸而终止 DNA 合成, 从而抑制 HBV DNA 复制. 肝细胞内 HBV 复制减弱, 释放入血中的 HBV DNA 和抗原减少, 免疫清除机制作用的新的靶抗原合成减少或停止, 肝脏炎症便随之减轻或停止. 肝细胞内 HBV 抗原在机体免疫机制作用下被逐渐清除, 最终清除与否主要取决于宿主自身的免疫清除能力. 拉米呋啶不仅可防止肝纤维化, 还可使肝纤维化逆转^[3]. 大量临床资料表明, 口服拉米呋啶 100 mg/d , 2-4 wk 后, HBV DNA 水平开始下降, HBV DNA 阴转率达 90%. 治疗 1 a, HBV DNA 持续阴转率为 80%, ALT 持续复常率为 60%, 50-70% 患者肝组织炎症坏死病变及肝纤维化程度明显改善, 但 HBeAg 阴转率及 HBeAg 转换率(即 HBeAg 阴转, 抗-HBeAg 阳转)却不高, 分别为 20-25% 和 15-20%. 以下因素可影响拉米呋啶的疗效: (1)延长疗程能提高的 HBeAg 血清转换率. 用拉米呋啶治疗 2、3、4 a, HBeAg 转换率分别为 29%、40% 和 47%^[4]. (2)治疗前 ALT 水平与 HBeAg 血清转换率呈正比, 治疗前 ALT $>5\times\text{UNL}$ 患者, 1 a 后其血清转换率为 65%, 而 ALT $<2\text{UNL}$ 患者, 血清转换率仅为 5%^[5]. (3)治疗前 HBV DNA 水平低者, 血清转化率高. 采用拉米呋啶 100 mg/d , 治疗慢性乙型肝炎 12 mo, 治疗前血清 HBV DNA $<1.5\times 10^4\text{ fg/ml}$ 组 6、12 mo 的血清转化率分别为 41.7% 及 58.3%, 治疗前血清 HBV DNA $\geq 1.5\times 10^4\text{ fg/ml}$ 组 6、12 mo 的血清转化率分别为 26.3% 及 26.3%. 因此, 拉米呋啶治疗慢性乙型肝炎患者, 应选择治疗前 HBV DNA 及 ALT 水平明显增高 HBV 复制期患者. 血清 HBeAg 及 HBV DNA 均阴性、ALT 持续正常的 HBV “健康”携带者, 由于 HBV 复制基本停止, 使用拉米呋啶治疗, 意义不大.

拉米呋啶由于不能清除肝细胞内的 cccDNA(闭合共价环状 DNA), HBV 感染患者使用拉米呋啶后, 如果 HBeAg 持续阳性, 所有患者停用后都将出现血清 HBV DNA 水平的反跳, 回升到治疗前水平. 少数患者因肝细胞内 HBV 复制迅速增加, 抗原表达增加, 这使特异性 T 细胞作用的靶抗原增加, 免疫清除和肝细胞损伤增加, 肝脏炎症再度出现甚至加重. HBV “健康”携带者由于处于免疫耐受期, 除 HBV DNA 回升外, ALT 无变化, 无病情加重表现. 因此, 慢性乙型肝炎患者在停用拉米呋啶后应密切观察 6-12 mo.

在长期使用拉米呋啶过程中, 特别是疗程超过 6 mo

时,部分患者体内开始出现HBV基因变异,以DNA多聚酶C区第552位蛋氨酸(M)被缬氨酸(V)或异亮氨酸(I)取代的YMDD变异(M552V、M552I)最常见,常同时伴有DNA多聚酶B区第528位亮氨酸为蛋氨酸取代的变异(L528M)。YMDD变异最早可在拉咪呋啶治疗后2 wk内出现,一般出现在治疗后6 mo后,表现为HBV DNA水平再次升高或阳转,ALT异常升高,一般低于治疗前水平。YMDD变异的发生可能与下列因素有关:(1)疗程延长,变异发生率逐渐升高,拉咪呋啶治疗1、2、3、4 a变异发生率分别为14-32%、38%、49%、及66%^[6]。(2)HBeAg阳性较HBeAg阴性易发生变异;(3)治疗前HBV DNA水平高者易发生变异;(4)使用免疫抑制剂者易发生变异,多见于肝移植患者,但变异出现并不影响肝移植的预后;(5)作用于不同靶位的抗病毒药物联合治疗,可减少YMDD变异发生。拉咪呋啶联合INF-治疗者未见或极少发生YMDD变异,而单用拉咪呋啶治疗患者,30%左右发生YMDD变异。迄今为止,尚未发现YMDD变异与药物治疗剂量、病毒基因、性别、年龄、种族等有关。由于YMDD是逆转录酶结合dNTP及合成DNA所必需的重要功能性序列。拉咪呋啶对HBV DNA多聚酶的亲和力与存在于第552位核苷酸的侧链氨基酸长度有关,蛋氨酸被异亮氨酸、缬氨酸取代,使得其侧链长度进行性缩短,导致HBV DNA多聚酶与拉咪呋啶结合力下降,诱发耐药,使得HBeAg血清转换率降低。同时HBV DNA多聚酶与dNTP结合力也下降,使HBV变异株复制能力下降。为了避免、延缓、降低耐药性的发生,除了很好地掌握拉咪呋啶治疗适应证外,缩短疗程、不同抗HBV作用机制的药物联合治疗不失可行之举。YMDD变异后,虽致HBV DNA水平再次升高或阳转,ALT升高,但临床研究表明相当一部分患者仍获得血清转换和肝组织的改善,说明对拉咪呋啶治疗仍然有效,因为拉咪呋啶仍可继续抑制残余野生株的复制。ALT升高是机体对变异株的识别激发免疫清除机制所致。免疫清除机制的激发,可阻止变异株复制,继而有可能发生HBeAg血清转换。故发生YMDD变异并不是停止治疗的指征。YMDD变异株复制能力较野生株低,停药后野生株很快恢复为优势株,而可能导致病情加重。

凡是在用拉咪呋啶期间,出现ALT异常波动,在除外引起ALT升高的其他原因,如是否合并其他病毒特别是嗜肝病毒的感染,有无酗酒,是否合并酒精性或非酒精性脂肪肝,有无同时使用其他损肝药物,是否按规定、正规服药等后,应注意是否出现了YMDD变异,有条件的医院可进行HBV基因测序检测。如ALT回升<2UNL,HBV DNA水平低于治疗前水平,可继续拉咪呋啶治疗;如ALT<5UNL,HBV DNA高于治疗前水平或持续不降,疗程>6 mo考虑拉咪呋啶对病毒抑制作用下降,可停用拉咪呋啶或改用其他有效治疗;如ALT≥5 UNL或合并胆红素等生化指标明显异常,出现肝失代偿迹象者,不宜轻易停药,应进行积极的保肝、对症治疗。

拉咪呋啶治疗过程中,少数患者可出现乏力,恶心,头痛,肌痛等不良反应。由于耐受性良好,可用于失代偿性肝硬化、重型肝炎及肝移植患者。不良反应不随疗程延长而增加。

2.2 泛昔洛韦 泛昔洛韦属嘌呤核苷类似物,口服迅速吸收,并转化成三磷酸泛昔洛韦发挥抗病毒作用,其作用机制与拉咪呋啶大致相似。采用泛昔洛韦500 mg,3次/d,治疗慢性乙型肝炎16 wk,HBeAg阴转率为14%,70%患者HBV DNA下降,阴转率为21%,ALT水平较治疗前明显下降^[7]。泛昔洛韦抗病毒效果与药物剂量大小及用药时间有关,要达到较满意的远期的抑制病毒效果需延长用药时间^[8]。与拉咪呋啶一样,长期应用泛昔洛韦亦可诱发HBV变异,变异位于DNA多聚酶B区,即第528位亮氨酸被蛋氨酸取代(L528M)。泛昔洛韦与其他作用于病毒不同靶位的抗病毒药物联合应用,亦有相加或协同作用。拉咪呋啶耐药株多发生DNA多聚酶的C区YMDD变异,伴或不伴DNA多聚酶B区的变异,而泛昔洛韦耐药株多发生DNA多聚酶B区变异(L528M)。因而拉咪呋啶耐药伴B区变异者与泛昔洛韦有交叉耐药,否则对泛昔洛韦敏感。

HBV DNA复制周期开始于cccDNA转录前基因组RNA。cccDNA存在于肝细胞核中,他的半衰期很长,与肝细胞的寿命相仿,一般为10-100 d,只肝细胞内有cccDNA,病毒复制就不会停止,而病毒复制率取决于cccDNA的数量,只有机体的细胞免疫功能被充分激发,才能耗竭cccDNA,持久地抑制HBV的复制和表达,才可能获得持续的抗病毒效应。INF-α及核苷类似物由于均不能完全抑制和清除HBV cccDNA,单用于治疗慢性乙型肝炎,虽能取得一定疗效,一旦停药,cccDNA又重新复制和表达,出现HBV DNA和HBeAg阳性。cccDNA的清除必须借助于机体的免疫调节。目前,有人应用具有免疫调节作用的INF-α与拉咪呋啶等核苷类似物联合或序贯治疗慢性乙型肝炎。常用序贯治疗方法为先用拉咪呋啶20 wk,然后联合INF-α 4 wk,停用拉咪呋啶,再单用INF-α治疗24wk。认为有较好的疗效,但由于报道的病例数不多,还需进行深入研究。

3 参考文献

- 1 陆坚,马为民,周伯平,敖飞建,王召钦,刘艳,戴炜,王平.不同剂量干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效的比较.中华肝脏病杂志 2000;8:313
- 2 Wieland SF, Guidotti LG, Chisari FV. Intrahepatic induction of alpha/beta interferon eliminates viral RNA-containing capsids in hepatitis B virus transgenic mice. *J Virol* 2000;74:4165-4173
- 3 Boni C, Bertolotti A, Penna A, Cavalli A, Pilli M, Urbani S, Scognamiglio P, Boehme R, Panbianco R, Fiaccadori F, Ferrari C. Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 1998;102:968-975
- 4 Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Chien RN, Dent J, Roman L, Edmundson S, Lai CL. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia hepatitis lamivudine study group. *Gastroenterology* 2000;119:172-180
- 5 Farrell G. Hepatitis B antigen seroconversion: effects of lamivudine alone or combination with interferon alpha. *J Med Virol* 2000;61:374-379

- 6 李晓迎,王晶波,王磊. 拉咪呋啶治疗慢性乙肝 HBeAg 血清转化及其影响. 山东医药 2001;20:36-37
- 7 Trepo C, Jezek P, Atkinson G, Boon R, Young C. Famciclovir in chronic hepatitis B: results of a dose-finding study. *J Hepatol* 2000;32:1011-1018
- 8 陈压西,郭树东,齐珍元. 泛昔洛韦体内抗鸭乙型肝炎病毒核酸的疗效研究. 中华肝脏病杂志 2000;8:51

慢性乙型肝炎的免疫治疗

施光峰

施光峰,复旦大学附属华山医院传染病科 上海市 200040
项目负责人:施光峰,200040,上海市乌鲁木齐中路12号,复旦大学附属华山医院传染病科. gfs@shmu.edu.cn
电话:021-62489999-6565 传真:021-62489015
收稿日期:2002-10-30 接受日期:2003-01-10

施光峰. 慢性乙型肝炎的免疫治疗. 世界华人消化杂志 2003;11(6):783-785
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/783.asp>

0 引言

慢性乙型肝炎患者均存在免疫功能紊乱,如其外周血的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 与 LAK 细胞活性均明显下降等. 针对 HBV 抗原的特异性 CD8⁺T 细胞免疫功能低下是造成乙肝慢性化的主要原因^[1]. 国内多数患者在幼年时感染 HBV,处于对 HBsAg 的免疫耐受状态. 肾上腺皮质激素曾被应用于慢性活动性乙型肝炎的治疗,但是激素可抑制抗体的产生,且长期应用易继发感染. 所以近年来乙肝免疫学治疗的关键在于如何打破免疫耐受状态,诱导有效的机体免疫,抑制并清除 HBV. 近期国内外的研究,均侧重于免疫调节剂和乙肝治疗性疫苗的研究.

1 免疫调节剂的应用

此类药物通过增加机体的免疫功能使病毒有可能被清除. 国内曾应用猪苓多糖和香菇多糖等非特异性免疫增强剂治疗肝炎,具有一定疗效. 近年来,国内外均已应用 IL-2 和胸腺肽等免疫促进剂治疗乙肝.

1.1 IL-2 和 LAK 细胞 IL-2 主要由活化的 Th1 细胞产生,和靶细胞膜表面相应的 IL-2R 结合后,可刺激免疫细胞增生和活化,提高 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 比值,促进细胞免疫和体液免疫. LAK 细胞,即淋巴因子活化杀伤细胞,由 IL-2 等淋巴因子刺激 LAK 前体细胞后产生,具有杀伤肿瘤细胞和病毒感染细胞的细胞毒性. 慢性乙肝患者体内因 IL-2 和 LAK 细胞活性低下而使机体的免疫功能下降,不能有效清除被 HBV 感染的肝细胞. 所以外源性地补充 IL-2 或 LAK 细胞,能起到调节免疫、控制病毒感染的目的. LAK 细胞悬液静脉回输治疗慢性乙肝的方法在国内应用已有 10 a,但是近年更多见的是使用 IL-2 的相关报道. 除了单用法外,目前更主张 IL-2

与 LAK 细胞或其他细胞因子、抗病毒药物和治疗性疫苗联合应用^[2]. 其给药方式包括静脉、皮下和肌肉给药等途径. 日剂量根据给药途径有所不同,1 000-40 000 U/d,间断或持续应用,疗程一般为 1-2 mo. 包括发热在内的多种不良反应均和其剂量密切相关. IL-2 在动物实验研究中效果良好,但是其半衰期短和大剂量应用时不良反应多等缺点限制了其在临床上的应用.

1.2 胸腺肽(TF) 国内应用胸腺肽治疗慢乙肝已有 10 a,由于其有效成分含量低,目前国内外多主张应用胸腺肽提纯物 TF α 1 治疗慢乙肝,并对其机制进行了研究. You et al^[3] 的研究显示,IFN α 治疗有效的慢乙肝患者多在前 4 mo 内发生 HBeAg 血清转换,停药后随访过程中血清转换率下降. 而单用 TF α 1 的治疗有效率,随着疗程的结束逐渐增高,类似情况也见于其他一些临床试验. Mutchnick et al^[4] 的研究中,在 TF α 1 治疗期间和治疗结束后,机体外周血中的 CD4⁺ Th 细胞和由单核细胞产生的 IFN γ 均增高. 可能 TF α 1 激活了 HBV 特异性的 Th 细胞,增强机体对病毒抗原的体液免疫;通过分泌 IFN α、IFN γ、TNF 和 IL-2 以及加强 IL-2R 的表达诱导 CTL 细胞加强细胞免疫^[5,6]. 可见,TF α 1 治疗有效者中出现的延迟反应主要由于其能持久加强 Th 细胞功能的免疫调节能力. 以 SciClone 制药公司生产的日达仙(1.6 mg/支)为例,采用皮下注射的方式,一般 1-2 次/wk,疗程为 6 mo 左右. 患者对该药的耐受性好. 目前认为,将 TF α 1 与抗病毒药物如 IFN 或拉咪呋啶等核苷类似物联合治疗的方法更佳,但具体的方案有待进一步的临床试验加以印证.

1.3 干扰素(IFN α) 在应用 IFN α 治疗慢乙肝患者期间随访患者的外周血,可见 NK 细胞杀伤活性增高,CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 比值上升,提示其除了直接的抗病毒活性外,也有提高机体免疫的作用.

2 治疗性疫苗的研制

乙肝疫苗问世已经 30 a,经历了从预防性疫苗向治疗性疫苗的发展. 后者的应用对象为慢乙肝患者或 HBV 携带者,可由高纯度和高含量的抗原和免疫佐剂组成而增强其免疫原性,并通过不同途径呈递乙肝抗原,打破机体的免疫耐受,有效诱导免疫应答,产生治疗作用.

部分学者就治疗性疫苗的作用机制进行了探讨,如 Couillinet et al^[7] 应用乙肝疫苗治疗慢乙肝活动期患者后,50 % 的患者在减少病毒复制和消除对 HBsAg 耐受方面产生疗效. 提示疫苗注射后,经 HBV 特异的 CD4⁺ Th1 细胞介导,产生大量 IFN α 或 IFN γ,诱导产生对外膜抗原的外周血单核细胞增生反应,在控制病毒血症方面发挥重要作用. Akbar et al^[8] 报道了 HBV 转基因鼠实验中,疫苗应答组树突状细胞诱导 T 细胞增生能力和抗 HBs 水平明显高于非应答组,提示 MHC-II 和树突状细胞上的 CD86 抗原表达增强,其 IL-12、IL-2 和 TNF-α 产物增加,表明树突状细胞的活性反应是影响疗效的重要因

素. 结合治疗性乙肝疫苗的发展和应用情况, 简介如下.

2.1 基因工程蛋白疫苗 包括 HBsAg 或 HBsAg+Pre-S2 蛋白的亚单位疫苗. 如法国 Pasteur-Merieux 研究所的 Gen-Hevac B 疫苗(含 HBsAg 和 Pre-S2 蛋白), 曾被单用或者和干扰素序贯用于治疗慢乙肝, 患者血清 HBV-DNA 明显下降者和阴转者共达 44-50 %^[9].

2.2 重组活病毒疫苗 利用病毒载体如牛痘活腺病毒表达 HBsAg 接种黑猩猩的实验提示其诱导产生的抗体效价明显低于上述亚单位疫苗. Vical 公司使用带有 HBcAg 基因的重组逆转录病毒注入 HBV 持续感染的黑猩猩体内, 能在肝细胞表面表达 HBcAg 并诱导产生 HBcAg 特异的 CTL, 但同时并未发生 HBV 标志的变化.

2.3 多肽疫苗, 此种疫苗的理论基础正是基于抗原分子表位水平的研究. 由于蛋白质抗原通过表位来体现其免疫特异性, 有效的保护性免疫有赖于一组表位的搭配与组合. 已知 HBcAg 中的多肽 18-27 是 HLA-A2 组织相容性抗原, 可被 CTL 识别而产生免疫应答. 将其和 Th 细胞多肽表位(破伤风类毒素的 T 细胞表位肽, TT830-843) 以及脂质分子共价结合后制成了 Theradign-HBV 疫苗, 提高了 CTL 多肽的免疫原性, 诱导产生特异性 CTL 而有清除 HBV 的作用^[10].

2.4 DNA 疫苗 1990 年 Wolff 通过实验证实了外源基因在体内的转染和表达, 从而为 DNA 疫苗的产生奠定了理论基础. DNA 疫苗的制备包括: (1) 编码某种蛋白质抗原的基因片段的扩增, 包括 HBsAg、HBcAg 和 HBeAg 等基因均可作为目的基因. (2) 插入真核细胞表达载体以构建重组质粒, 可供插入目的基因的载体包括逆转录病毒载体、腺病毒载体和纯化的裸 DNA 载体. 机体接种疫苗后, 宿主细胞摄取质粒并表达抗原蛋白, 诱导机体产生特异性的细胞免疫和体液免疫应答. 如 Davis et al 在小鼠中应用含编码 HBsAg 和 Pres-S 基因和真核细胞启动子的重组质粒 DNA(裸 DNA 疫苗) 免疫后, 可诱导 CTL 和抗 HBs 的产生, 效果较理想^[11]. Davis et al^[12] 在黑猩猩的动物实验中, 应用 2 mg 裸 DNA 肌肉注射一次即可诱生高滴度抗 HBs, 加强免疫后抗 HBs 滴度更高. 而如果用 400 µg DNA 免疫则无法测得抗 HBs, 即使再次免疫, 产生的抗体滴度低、持续时间短, 提示 DNA 疫苗应用于较大体重的动物时, 要求质粒的有效剂量也越大. 但是, 抗体持续时间短暂, 可见 DNA 疫苗对黑猩猩的免疫效果尚不理想.

2.5 免疫复合物型治疗性疫苗 多数疫苗通过提高其抗原的免疫原性而使机体易于发生免疫应答, 发挥其治疗作用. 而闻玉梅 et al 研制的免疫复合物型疫苗是通过改变对 HBsAg 的呈递方式来诱生有效的免疫应答, 消除免疫耐受性. 应用足量 HBsAg 和高效价抗人 HBIg 复合物对 14 例慢性乙型肝炎患者进行了治疗, 效果令人满意.

3 免疫治疗现状的评价

目前乙肝免疫学治疗的方案尚不成熟, 除了单用治疗性疫苗或免疫调节剂外, 目前多主张将他们和其他药

物联合应用, 通过不同机制协同作用, 起到抗病毒和免疫调节作用. 方案包括疫苗和细胞因子、抗病毒药物的合用^[13], 以及不同种类的治疗性疫苗的联合应用等方法. 当然, 其疗效评价应依靠严格的动物实验和临床研究来论证. 在治疗性疫苗的研制与应用中, 以下几个方面值得注意. (1) 佐剂的应用: 部分专家认为提高治疗性疫苗疗效的关键在于佐剂的使用. 多种物质可作为佐剂, 如 Al(OH)₃、QS-21(皂树皮提纯物酰化三萜糖甙) 以及猪苓多糖等多糖类物质、poli I: C、卡介苗和费氏佐剂脂质体、胸腺素和细胞因子等. 其配合乙肝疫苗使用时, 能延缓抗原释放, 延长抗原和免疫细胞的作用时间, 刺激活化单核巨噬细胞并引起淋巴细胞的非特异性增生, 从而增强免疫物质的免疫原性, 促进机体的免疫应答能力. (2) 接种方式: 包括皮内注射和肌肉注射两种途径. DNA 疫苗应用时使用的基因枪, 是种无针头的皮肤粉末推注器. 在氦气冲击下, 可将 HBV DNA 疫苗无痛注入皮内. 黏附在显微金粉颗粒上的 HBV DNA 质粒在表皮细胞内和金粉分离, 表达目的抗原. 此法可大大节省 DNA 疫苗的接种剂量, 而且皮内注射的免疫途径能诱生更强的 HBV 特异性免疫应答. 这是由于树突状细胞在皮肤组织中分布密度高, 更有利于抗原的摄取和呈递. (3) DNA 疫苗的安全性: DNA 疫苗有诸多优点, 他通过人工方法获得天然的免疫效果, 机体对其免疫应答全面, 有利于彻底清除病毒等. 但是, 疫苗的 DNA 可与宿主基因组整合而诱发抑制癌基因的灭活和原癌基因的活化, 注射疫苗后机体可产生抗 DNA 抗体和自身抗体, 诱导机体产生特异的免疫耐受等问题依然存在, 有待进一步解决.

乙肝的免疫治疗, 已经取得很大的进步. 笔者认为, 其未来的发展趋势包括: (1) 治疗性疫苗的研制和应用, 仍然是一大热点; (2) 上述免疫学治疗方法和抗病毒治疗的综合应用; (3) 乙肝的免疫基因治疗: 将抑制病毒复制和表达的基因(如 IL-2、IL-12、IFN 和 B7 等基因) 导入细胞内表达, 诱发机体的免疫应答, 抵抗和清除 HBV; (4) 乙肝的免疫导向治疗: 在医学生物技术基础上, 将治疗药物和导向载体(HBV McAb) 结合制成制剂. 注射机体后, 药物由载体运送到肝脏后发挥治疗作用. 具有效果好、不良反应少的特点.

总之, 乙肝是严重威胁人类生命健康的一大疾病, 而乙肝免疫学治疗方面的进展将有助于该病的更好控制. 由于他是通过提高机体的免疫能力而达到清除病毒的作用, 该方法也可应用于其他的病毒感染, 其发展具有更为深远的意义.

4 参考文献

- 1 Jung MC, Pape GR. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:43-50
- 2 Dahmen A, Herzog-Hauff S, Bocher WO, Galle PR, Lohr HF. Clinical and immunological efficacy of intradermal vaccine plus lamivudine with or without interleukin-2 in patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2002;66:452-460

- 3 You J, Zhuang L, Tang BZ, Yang WB, Ding SY, Li W, Wu RX, Zhang HL, Zhang YM, Yan SM, Zhang L. A randomized controlled clinical trial on the treatment of thymosin- α 1 versus interferon- α in patients with hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2001;7:411-414
- 4 Mutchnick MG, Lindsay KL, Schiff ER, Cummings GD, Appelman HD, Peleman RR, Silva M, Roach KC, Simmons F, Milstein S, Gordon SC, Ehrinpreis MN. Thymosin α 1 treatment of chronic hepatitis B: results of a phase III multicentre, randomized, double-blind and placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 1999;6:397-403
- 5 Chien RN, Liaw YF, Chen TC, Yeh CT, Sheen IS. Efficacy of thymosin α 1 in patients with chronic hepatitis B: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 1998;27:1383-1387
- 6 Tong WB, Zhang CY, Feng BF, Tao QM. Establishment of a nonradioactive assay for 2'-5' oligoadenylate synthetase and its application in chronic hepatitis C patients receiving interferon- α . *World J Gastroenterol* 1998;4:70-73
- 7 Couillin I, Pol S, Mancini M, Driss F, Brechot C, Tiollais P, Michel ML. Specific vaccine therapy in chronic hepatitis B induction of T cell proliferative response specific for envelope antigens. *J Infect Dis* 1999;180:15
- 8 Akbar SM, Abe M, Masumoto T, Horiike N, Onji M. Mechanism of action of vaccine therapy in murine hepatitis B virus carriers: vaccine induced activation of antigen presenting dendritic cells. *J Hepatol* 1999;30:755
- 9 Pol S, Driss F, Carnot F, Michel ML, Berthelot P, Brechot C. Efficacy of immunotherapy with vaccination against hepatitis B virus on virus B multiplication. *CR Acad Sci III* 1993;316:688-691
- 10 Pol S, Driss F, Michel ML, Nalpas B, Berthelot P, Brechot C. Specific vaccine therapy in chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1994;334:342
- 11 Vitiello A, Ishioka G, Grey HM, Rose R, Farness P, LaFond R, Yuan L, Chisari FV, Furze J, Bartholomeuz R. Development of a lipopeptide-based therapeutic vaccine to treat chronic HBV infection. I. Induction of a primary cytotoxic T lymphocyte response in humans. *J Clin Invest* 1995;95:341-349
- 12 Davis HL, Schirmbeck R, Reimann J, Whalen RG. DNA-mediated immunization in mice induces a potent MHC class I-restricted cytotoxic T lymphocyte response to the hepatitis B envelope protein. *Human Gene Therapy* 1995;6:1447-1456
- 13 Rahman F, Dahmen A, Herzog-Hauff S, Bocher WO, Galle PR, Lohr HF. Cellular and humoral immune responses induced by intradermal or intramuscular vaccination with the major hepatitis B surface antigen. *Hepatology* 2000;31:521-527

慢性乙型肝炎的中医药治疗

申德林,王全楚,焦桂林

申德林,王全楚,焦桂林,中国人民解放军解放军第153中心医院感染病科 河南省郑州市 450042

项目负责人:申德林,450004,河南省郑州市郑上路须水镇,中国人民解放军解放军第153中心医院感染病科. Delinshen@hotmail.com

电话:0371-7815946 传真:0371-7815946

收稿日期:2002-12-10 接受日期:2002-12-20

申德林,王全楚,焦桂林. 慢性乙型肝炎的中医药治疗. 世界华人消化杂志 2003; 11(6):785-787

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/785.asp>

0 引言

乙型肝炎患者多,乙型肝炎治疗难、预后差、费用

高,这是许多肝病专家对慢性乙型肝炎达成的共识.慢性乙型肝炎治疗难是由多种因素造成的:如确切的发病机制不清楚;免疫应答不完全;病毒的基因变异;肝细胞内的病毒不能有效控制等;最重要的是目前我国尚缺乏有效的具有自主知识产权的抗病毒药物.进口的抗病毒药物种类不多但疗程很长(至6 mo以上),价格昂贵(一疗程约2.3万人民币),易复发,有的慢乙肝患者抗病毒治疗过程中病毒标志阴转,ALT复常,停用抗病毒治疗后病毒标志再度阳转,ALT升高.部分慢乙肝患者反复多次,终因承受不了沉重的经济负担而放弃治疗.

近年来国内广泛开展了中医药治疗慢性乙型肝炎的实验和临床研究,筛选出的中药达数百种,认为具有一定的抑制乙肝病毒复制的效果,概括其主要疗法有解毒养肝、补肾祛邪、益气养阴、活血化瘀、通阳解毒、清热化湿等.据报道,每年发表的中草药治疗慢性乙型肝炎的随机临床实验至少有几十篇,且几乎都报告了有效的阳性结果^[1,2].但勿容置疑的是,近年来中医药治疗慢性乙型肝炎的广告充斥市场,其中有的冠以清除HBsAg阴转率达80%和清除肝细胞内的病毒来夸大疗效的宣传,严重影响及破坏中医中药的声誉,给患者增加不必要的经济负担,在社会上造成不良的影响.目前中医药治疗慢性乙型肝炎的实验和临床报告甚多,但经得起严格检验和重复的甚少,难以取得学术界共识.中医药治疗慢性乙型肝炎的临床疗效究竟如何需要进一步研究.

1 中医药治疗慢性乙型肝炎

慢性乙型肝炎的发病机制,是由多因素造成,往往是诸多矛盾汇集一身.既有HBV的持续存在,又有机体免疫功能失调;既有肝细胞炎症、坏死,又有肝纤维组织增生;既有热毒内蕴,又有瘀血阻络,气阴亏虚;既有肝脏本身病变,还有肝外系统表现^[3,4].目前还没有哪一种药物或方法能解决慢乙肝的全部问题,乙型肝炎的中药治疗包括以下几种方法:(1)清肝利湿促进黄疸消退;(2)活血化瘀改善肝脏微循环;(3)调理气血调动全身免疫功能;(4)健脾益肾改善肝炎的临床症状;(5)滋阴、补气,治疗各种并发症.因此从抗病毒、抗肝脏炎症、抗肝纤维化等三个环节治疗慢乙肝已达成共识.

对于轻度慢性乙型肝炎患者早期抗病毒治疗和免疫调控疗法是控制慢乙肝进展的关键.这类患者转氨酶持续反复升高者多提示病毒的复制,肝脏的炎症,治疗宜采用抑制病毒复制和控制肝脏炎症双管齐下的措施.抗病毒治疗其本,保肝降酶治疗其标,标本兼治是中医药治疗慢性乙型肝炎的法则.例如,慢性乙肝轻度(慢性迁延型肝炎)患者往往是HBVDNA水平高,而肝组织损伤轻,临床见转氨酶长期轻度升高,HBeAg、HBV DNA持续阳转,患者多表现为乏力、纳差、腹胀、胁痛等症状,此阶段多为机体免疫功能不全或呈低反应状态,这类患者抗病毒治疗效果可能没有慢性肝炎中度(慢性活动型肝炎)疗效好.治疗包括两个方面:一是通过调节免疫反

应,常采用干扰素 α ;二是直接抑制病毒复制,常采用核苷酸类药物。此时用干扰素 α 抗病毒可能比用胸腺肽更趋合理,因为干扰素 α 应用后感染的肝细胞也遭到不同程度肝损失,更有利于病毒的清除,中医辨证多属于邪蕴肝郁,脾肾两虚。提示正气不足,抗邪不力,正邪相持,迁延不愈。有人采用补肾固本方法联合西医治疗,以期提高疗效。许多中药在实验室内被证明有明显的抗HBV作用,如对肝癌2.2.15细胞株内HBV的抑制等^[5],但具体应用于临床时,这些中药的抗HBV作用常令人失望。笔者认为,中药抗乙肝病毒的优势是联合西药,仅靠中药难以取得理想疗效。

对于慢性乙型肝炎中度患者抗炎治疗有所侧重。慢性乙型肝炎中度(慢性活动型肝炎)患者临床特点为消化道症状明显,一般不能胜任工作,肝功能损害较重,可能会出现黄疸或蛋白代谢异常,血清HBeAg、HBVDNA阳性,此类患者如不采取有效措施有可能向重症化发展。针对这类患者笔者多采用“急则治其标,缓则治其本”的原则,当务之急是控制肝脏炎症,阻止黄疸继续上升,促进肝细胞再生,此时给予中医药将发挥特有的疗效,如强力宁、甘利欣、复方丹参等。黄疸呈上升趋势暂不宜进行抗病毒治疗,尤其是干扰素 α ,否则将会加重肝脏损害,促使黄疸上升。待黄疸呈下降趋势Bil $<50\text{ mmol/L}$ 时可考虑抗病毒治疗,如贺普丁、胸腺肽、干扰素 α 。慢肝中度者中医辨证多属肝胆湿热、瘀血阻络,治疗宜以随证治为主,先从清热解毒、活血化瘀入手,配合西药综合治疗常能收到较好疗效。

慢性乙型肝炎中度或重度患者肝细胞内的炎症、坏死持续存在,必然引起肝内纤维组织增生,有人认为,由母婴传播的慢性乙肝病毒携带者,约有1/3可发展为慢性肝炎,慢乙肝中度约1/3可发展为肝硬化,活动性肝硬化约1/3可发展为肝衰竭,甚至肝癌^[2]。即便是积极的抗病毒治疗,有部分也难以阻止病情发展。所以,在抗病毒、控制肝脏炎症的同时,也应抗肝纤维化治疗。中医认为慢性肝病的基本病理机制是正衰邪盛,湿热未尽,关键在血瘀,在病理上表现为肝纤维化形成。经现代医学研究,中药中“活血化瘀”药物具有抗肝纤维化作用^[6],中医药以活血化瘀为主的整体治疗抗肝纤维化占有重要地位。笔者自拟软肝缩脾丸抗肝纤维化临床和实验研究显示一定的疗效。我们采用益气活血、软坚散结作用的软肝缩脾丸,治疗慢性肝炎及肝纤维化患者,观察发现其具有保护肝细胞,改善血清蛋白代谢,降低血清HA、PCⅢ的作用。动物实验证实,软肝缩脾丸对大鼠中毒性肝纤维化具有一定的预防作用。研究表明,软肝缩脾丸对肝纤维化大鼠TIMP-1、TIMP-2基因调节及蛋白表达的具有明显的抑制作用。其机制可能是通过改善肝内微循环,控制肝细胞炎症反应,改善肝脏功能,减少细胞外基质的生成与沉积,促进胶原的降解,调节免疫功能等作用,从而达到抗肝纤维化的目的。

近年来在实验和临床上,证实有抗肝纤维化作用的

中药有:大黄蛰虫丸、复方鳖甲片、软肝缩脾丸,经过“八·五”“九·五”国家科技公关项目的努力,出现了319平肝胶囊、861冲剂、衰肝冲剂、抗纤方等,为我国广大的临床患者提供了一些新的药物治疗手段,近期出现了丹酚酸乙、氧化苦参碱等一些有良好的抗肝纤维化苗头的新型中药单体成分,充分体现了我国在肝纤维化研究领域的特色。

慢性HBV携带者的中药治疗:慢性HBV携带者的治疗仍是一大难题,既往由于缺乏有效的抗病毒药物,患者多数处于免疫耐受状态,许多抗病毒药物需通过机体的免疫应答发挥作用,故抗病毒治疗难以奏效,致使不少慢性HBV携带者放弃治疗。此类HBV携带者如不进行抗病毒治疗,数年后约1/3患者发展为慢性乙型肝炎或肝硬化。针对上述情况,笔者对80例慢性HBV携带者进行肝穿活检,结果100%肝组织有炎症活动病变,25%肝组织有纤维组织增生,其中3例提示早期肝硬化。对这类患者笔者给予抗病毒和免疫调控以及中药联合治疗,收到一定疗效。通过肝穿活检体会到,对那些乏力、纳差、腹胀、鼻衄或牙龈经常出血和B超提示肝脏弥漫性损伤的患者,即便是肝功能正常,也要给予抗病毒和免疫调控治疗。因为这类患者不属于一般HBV携带者(无任何症状、肝功正常、B超正常、年龄 <15 岁,属于慢性隐匿型范畴。对于隐匿型乙型肝炎临床医师往往放弃治疗,针对这样患者及时肝穿活检,进行病情判断和指导治疗。

2 讨论

乙型肝炎是被世界卫生组织列为全球第九大引起死亡的疾病,全世界已有20多亿人口被感染,约3亿5千万成为慢性乙肝病毒携带者。慢性乙肝病毒携带者易发生肝硬化或肝癌,全世界每年约有100万患者死于肝病,其中1/3在中国^[4]。中西医结合治疗乙型肝炎是我国独特的治疗方法。在肝炎的治疗方面,许多外国学者也不得不承认我国的优势。中西医结合治疗乙型肝炎的优点是:可相互减轻副作用,增加疗效。例如西医的抗病毒药物干扰素可引起发热、白细胞减低等症状,中药可减轻其副作用,改善临床症状,促进肝细胞恢复,使干扰素疗效更佳。还有许多降酶药物、退黄药物都是从中药中提炼出来的。作为祖国传统医学的中医药在治疗慢性乙型肝炎中发挥了一定作用。

然而,中医药抗乙肝病毒的疗效似乎不如西药疗效好,抗肝脏炎症、抗肝纤维化更能显示出中医药的优势。为了评价传统中药治疗慢性乙肝的效果和安全性。Liu, McIntosh, Lin et al 进行至少随访3 mo的随机或半随机试验。将中药(单药或复方成药)与安慰剂、不治疗、常规非特异性治疗或干扰素进行对比的试验均被纳入。中药加上干扰素与单用干扰素进行对比的试验也被纳入。试验可能是双盲、单盲或非盲法。数据由两个评价员独立提取,采用治疗意向分析。9个随机对照试验,包括

936 名患者,符合纳入标准. 只有一个试验的方法学质量被认为是合格的. 这 9 个试验检测了 10 种不同的中药. 与非特异性治疗和安慰剂比较,扶正解毒汤(中药复方)在血清 HBsAg、HBeAg、HBV DNA 转阴方面有显著性效果;猪苓多糖对血清 HBeAg 和 HBV DNA 转阴有效;苦味叶下珠对血清 HBeAg 转阴有效. 与干扰素治疗相比,复方叶下珠和苦参碱对血清 HBeAg 和 HBV DNA 转阴以及转氨酶降低没有显著性差异. 被研究的其他中药没有显著性效果. 某些中药可能对慢性乙肝有效. 但证据不足,以至没法推荐任何一种单独的中药. 还需要设计严密、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验.

中药治疗也并非价廉物美,而且部分中草药有不同程度的毒副作用,尤其是一些肝炎常用药物,如川楝子、龙胆草、山豆根等等,长期使用不仅可以加重乙肝病情,而且可直接引起药物性肝炎. 所以,使用中药也要做到因时、因人而异. 最近国外文献报道使用中草药出现肝脏毒性和其他严重的负性事件. 如日本近年来发表的文献报道小柴胡汤治疗慢性肝病时发生间质性肺炎等,因此对现有治疗慢性乙型肝炎的中草药应当科学验证,重新评价,正确引导,规范管理,从而进一步提高中草药的疗效及中医药的临床应用价值.

3 参考文献

- 1 刘建平,秦献魁,McIntosh H. 中草药治疗慢性乙型肝炎随机对照试验的系统评价. 中国中西医结合杂志 2002;22:58-60
- 2 申德林. 病毒性肝炎的中西医诊治及进展. 第 1 版. 郑州:河南医科大学出版社, 2000:214
- 3 陈立华. 中医中药治疗慢性乙型肝炎的若干问题探讨. 中国中西医结合杂志 2000;20:4-5
- 4 刘平,曾民德,王吉耀. 中西医结合抗纤维化. 中国中西医结合杂志 2002;22:328-332
- 5 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, 2001:573-608
- 6 徐克成,危北海,姚希贤,张万岱. 慢性乙型肝炎当代中西医结合治疗. 世界华人消化杂志 1999;7:970-974

乙型肝炎病毒携带者的诊断与治疗

江家骥,朱 琪

江家骥,朱琪,福州市传染病医院肝病研究所 福建省福州市 3500025
项目负责人:江家骥,350025,福建省福州市西洪路 312 号,福州市传染病医院肝病研究所.

电话:0591-3722198

收稿日期:2002-10-30 接受日期:2003-01-10

江家骥,朱琪. 乙型肝炎病毒携带者的诊断与治疗. 世界华人消化杂志 2003; 11(6):787-789

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/787.asp>

0 引言

我国为乙型肝炎病毒携带者大国,目前全世界乙型肝炎病毒携带者约为 3.5 亿,我国就有 1.3 亿,因此如何

规范乙型肝炎病毒携带者的诊断与治疗,是摆在我们面前急待解决的问题,本文就此问题作一探讨.

1 乙型肝炎病毒携带者(乙肝病毒携带者)的定义

乙肝病毒携带者到目前为止尚无一个规范的定义,在许多文章中经常出现下列命名:“健康携带者”、“HBsAg 阳性无症状携带者”、“慢性无症状 HBV 携带者”(chronic asymptomatic HBV carrier, AsC),究竟以哪一种命名为妥?多年来大样本的跟踪随访及肝穿活检研究结果表明,这些携带者中仅有少数为真正的“健康携带者”,其余大部分为潜伏状态下的迁延性肝炎或活动性肝炎病例,有的甚至已达到肝硬变程度. 因此真正的“健康携带者”应该具备以下几个条件^[1]: (1)从未有过明确的肝炎发病史(如急性肝炎等),一直没有临床症状(如容易疲劳、食欲不振、肝区不适或疼痛等)和体征(肝掌、蜘蛛、面色晦暗、脾肿大等); (2)血清乙肝表面抗原 HBsAg 阳性,但是肝功能始终正常(如血清转氨酶、胆红素、白蛋白比值等); (3)肝活检组织正常或大致正常,在这些标准中,肝活检组织检查最为关键,也最为困难,严格地说健康携带者只能指肝组织无变化者,但是让每位乙肝病毒表面抗原阳性者都做肝穿刺检查是极不现实的,真正的“健康携带者”仅占乙肝病毒携带者的 15-20%. 因此,以健康携带者来命名是不恰当的,且可能延误治疗,给患者带来负面的影响. 世界各地均有报道 HBsAg 阴性 HBV 感染,经分子生物学和免疫组织化学检出肝细胞内有 HBV 的病毒抗原和病毒核酸以及血中有病毒核酸. 因此,AsC 应包括 HBsAg 阳性和 HBsAg 阴性的仅肝内存在病毒者和同时有病毒血症者. 故以 HBsAg 阳性无症状携带者来定义乙肝病毒携带者,将会对一部分 HBsAg 阴性病例的遗漏,出现漏诊,因此我们认为乙肝病毒携带者应定义为:慢性无症状 HBV 携带者.

AsC 的肝组织可无改变,也可出现由轻微病变至肝硬化的系列慢性肝病谱^[2],我院对 24 例 AsC 患者进行肝穿刺活体组织检查,其中 76.9% 肝脏病理组织有不同的炎症改变,15.4% 肝组织未见炎症反应. 骆抗先研究 261 例 AsC 肝活检的肝组织表现:肝组织正常者仅约 10%,灶性炎症和非特异反应性炎症 45%,仅有汇管区炎的轻度慢性肝炎约 25%,有明显小叶病变的慢性肝炎和有界面炎症的慢性肝炎各约 10%,其中个别已是肝硬化^[3]. 因此,AsC 诊断应通过体征、影像学及肝组织病理诊断来综合判断其处于哪个阶段,而不能简单的认为 AsC 就是健康者. AsC 的诊断依据: (1)HBV 感染时间 6 mo 或 6 mo 以上; (2)无肝炎症状和体征,各项肝功能检查正常,经 6 mo 观察无变化者; (3)影像学和/或肝组织病理正常或不同程度的异常.

2 预后

大多数 AsC 在漫长的 HBV 携带后携带状态能自行结束,AsC 的肝组织病变 60-80% 是非活动性的,进展

性的肝炎仅10-20%。慢性肝炎5a内12-20%进入肝硬化,而肝硬化5a内分别有5%进入肝细胞癌(HCC)或肝衰竭^[4]。

2.1 慢性携带状态的结束 HBV携带者在其少年儿童阶段尽管HBeAg阳性并有大量病毒复制,却多不发病,也无明显的肝细胞损害而表现为HBeAg阳性AsC。至成年期大约20岁左右大多经过一过性的肝细胞损害而后转为抗HBe阳性的AsC,这一过程可视为人体免疫机制将感染的肝细胞加以破坏和清除的过程。抗HBe阳性AsC,处于HBV复制静止状态,其病毒量明显减少,是HBV感染的恢复期,感染终将结束。然而抗HBe阳性是一个较长的过程。每年有超过10%的AsC个例HBeAg阳性转为阴性,而HBsAg转阴的不足2%。1-12岁的AsC,年阴转率0.6%,主要发生在抗HBe阳性、有显著肝组织学改变、母亲HBsAg阴性的小儿。

2.2 病变活动和进展 (1)慢性肝炎:大约20%AsC在不同时期发生肝炎,AsC亚临床活动远比临床诊断慢性肝炎要多,故AsC中慢性肝炎的发生率可能较此为高。(2)肝硬化和肝细胞癌:肝硬化和肝细胞癌是基于炎症坏死后过度增生而发展的,炎症坏死性肝病是发生的必要条件,故AsC并不能直接发生肝硬化和肝细胞癌。但不少AsC有亚临床活动,在数年至数十年亚临床活动后,肝硬化或肝细胞癌似在AsC的基础上“突然”发病。我国有70-90%的HCC为HBsAg阳性^[5]。

3 AsC的治疗

我国有1.3亿的AsC者,因此如何合理而适当地处理这些人群已不仅是医学问题,而且是重要的社会问题^[6]。然而,目前还没有一种较统一而又规范的治疗措施,且市场上又充塞了大量的缺乏经科学验证而又真实有效的药物,给社会资源造成巨大浪费^[7]。我们从以下几个方面着手,为AsC提供一个治疗原则。

3.1 卫生宣传 AsC者大多存在一些心理问题,近90%的AsC者在查出之前无症状或症状轻微不被发觉,但一旦得知为HBV携带者就表现紧张、恐惧、不知所措。逐渐出现倦怠、乏力、肝区不适、多梦、失眠,近30%的人有焦虑,担心发生肝硬化、HCC;担心传染给家人和亲友,从而妨碍正常的学习、工作和生活,有些甚至不敢结婚或婚后不敢怀孕,这主要是由于我国当前对HBV感染的知识的宣传教育还不够,广大社会人士对此问题认识不深,建议全社会动员起来,采用各种宣传形式,包括在中小学中开设卫生课等,做到AsC者了解自己,社会人士不对AsC者歧视。

3.2 对AsC进行科学管理 对AsC者建立一个防治网络系统,以便早期检出病变活动,早期发现肝硬化、HCC的可疑病例,及时诊断、治疗,做好宣传教育,使AsC者对问题有正确认识,减少传播机会。(1)建立保健档案:出诊或体检时,发现的HBsAg携带者需继续复查,如6mo后持续携带,可诊断为AsC,普查或一次门诊,不可

能充分了解其全面情况,因此,最好建立保健档案,了解其病理状态,才能做出相应的适当处理。(2)定期观察:主要观察内容包括症状、肝掌、蜘蛛痣、肝脾肿大、乙肝病毒标志物(HBV-M)、ALT和白/球蛋白(A/G)等。一般HBeAg阳性者每3mo门诊采血复查一次, HBeAg阴性者每6mo查一次,按保健档案内容填写记录。因为AsC发生原发性肝癌(HCC)的危险性较正常人群大为增加(高34倍),因对有肝癌家族史、老年人、长期饮酒者或肝癌好发地区者6mo-1a应进行甲胎蛋白及B超检查一次。无肝癌相关因素者,1-2a应进行甲胎蛋白及B超检查一次。ALT升至正常高限2.5倍以上或不够2.5倍但间隔15d复查仍异常者,表示病情活动,有的个例活动十分隐蔽,ALT仅间歇性轻微升高,对于有病情活动的个例复查应缩短每月一次。特别要加强预防母婴传播的对策,AsC怀孕应缩短检查时间,尤其妊娠晚期应每月查肝功一次,注意发生重型肝炎。(3)保健咨询:主要也是宣传教育,应使AsC能自由接受医学观察,能自我保健。可采取门诊、信函或电话咨询。医务人员应学习有关知识,在定期复查中,正确对AsC者及其家属给予保健指导,如:性生活最好使用安全套,性生活要有节制,尽量避免强体力劳动或剧烈运动,对新生儿指导接种HBIG与乙肝疫苗,HBV不通过蚊虫传染等。对AsC应十分关心,需积极建立医患相互信赖关系,使AsC者信任医生,依从保健指导,需解决心理上的疑难问题,解脱忧愁,提高适应能力,有利身心健康。(4)一切AsC均应有以下一般性约束和要求:(1)不能献血及组织器官,流出的血液、月经必须适当处理,尽量避免他人接触,污染物应彻底消毒或及时烧毁。(2)牙刷、剃刀、浴巾、毛巾和手帕必须专用,采取分餐制(HBV一般不通过消化道传播,但当被接触人群有口腔炎症及黏膜破损或消化道炎症及黏膜破损时可通过消化道传播)。(3)AsC的家属和同居人员亦应接受检查,特别是其母、子女、同胞和配偶也要检查有否感染。(4)求医就诊时,必须主动告诉医生自己是AsC,医生可尽量避免开出损害肝脏的药物,特别是接受手术、分娩、修牙、针灸或有出血(如创伤出血、咯血、呕血或便血)时,以便区别诊疗处理,避免造成院内感染。(5)不宜从事整容、牙医、助产、托幼、食品加工和餐饮服务行业工作。上述约束和要求的贯彻中,应注意无论对AsC本人或其周围人群都不要促成精神紧张,更不能形成顾虑甚至恐惧。不可盲目扩大职业回避范围,不应将AsC列为一切职业择优录取的排斥对象。

4 药物治疗

关于HBV携带者的治疗问题,使临床医生感到十分棘手,多年来国内外学者的实践证明,无论是免疫调节还是抗病毒疗法、或二者结合,收获均微^[3-7]。有些药物和疗法由于缺乏严格的双盲和前瞻性研究,结果重复性差。近年来,国内外学者均倾向于对HBV慢性携带者不应常规使用抗病毒药物治疗^[8]。免疫抑制剂可能导致HBV DNA的清除延缓,甚至出现致死性肝炎的发生^[9]。临床医生应根据不同情况采用不同的方法加以处理。

4.1 非复制期的 AsC, 如乙肝两对半呈小三阳, HBV-DNA $<10^5$ copy/mL 或斑点杂交法阴性者, 一般病情不活动, 无需治疗。

4.2 高复制期的 AsC, 如乙肝两对半呈大三阳, 且 HBV-DNA $>10^5$ copy/mL, 肝脏无明显的损害, 原则上不主张进行治疗, 但间断服用一些护肝药物也无不可, 切忌滥用药物造成药物性肝损害。

4.3 对影像学或肝组织学检查有病理改变者, 很可能已是迁延性或活动性肝炎, 他们实际已是亚临床型肝炎, 病变在潜移默化中发生进展。这些人群有必要加以适当的保肝治疗和抗病毒治疗, 但抗病毒治疗效果差。由于儿童乙肝患者的 ALT 变化往往与肝组织的病理改变不一致, 肝组织学改变严重于生化的变化, 这是因为小儿免疫耐受或免疫紊乱等原因, 因此对于小儿只要肝脏有活动性病变, 有病毒活动性复制, 都是抗病毒治疗的指征。

5 对 AsC 的一些建设性意见

5.1 AsC 患者能否饮酒? 饮酒量多少? 是我们所关注的, 我们认为 AsC 患者以不饮酒为宜, 若是确实交际或工作需要饮酒的话, 一定要慎重, 即使原来酒量较大的人, 每日饮酒量亦要 <20 g/d, 饮酒 <40 g/wk。

5.2 AsC 在使用肝损药物时应如何把握? 原则上 AsC 患者尽量避免使用损肝药物, 但是, 当 AsC 合并结核病时, 必须使用抗痨药物时, 可以在保肝的基础上继续使用, 并定期检查肝功, 原则上, ALT $<$ 正常 3 倍, 胆红素 $<$ 正常 2 倍, 白蛋白 >35 g/L, 不主张停药, 可密切观察继续使用但一定要慎重, 每 15 d 检查肝功一次。糖尿病尽量避免口服降糖药物, 改用胰岛素治疗。

5.3 AsC 者接受器官移植、化疗或免疫抑制剂治疗时, 可于术前或化疗前 1-2 mo 给予拉咪呋啶抗病毒治疗, 或密切观察肝功能变化, 一旦 ALT 异常升高, 立即给予拉咪呋啶治疗, 剂量 0.1 mg, 1 次/d, 持续时间依病情而定, 最大限度地减少 HBV 的再活动。

6 参考文献

- 1 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
- 2 骆抗先. 乙型肝炎临床与活体组织病理. 第 1 版. 北京:科学出版社, 2001:160-176
- 3 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, 2001:315-326
- 4 Sherlock S. Clinical features of hepatitis. In: Zuckerman AJ, Thomas HC. Viral hepatitis. London: Churchill Livingstone, 1997:1-30
- 5 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, 2001:221-268
- 6 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 of HBV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1211-1215
- 7 Kato Y, Nakao K, Hamasaki K, Kato H, Nakata K, Kusumoto Y, Eguchi K. Spontaneous loss of hepatitis B surface antigen in chronic carriers, based on a long-term follow-up study in Goto Islands, Japan. *J Gastroenterol* 2000;35:201-205
- 8 Bernardi M, Biselli M, Gramenzi A. Chronic hepatitis B. Recent advances in diagnosis and treatment. *Recent Prog Med* 2002; 93:397-402
- 9 Jung MC, Pape GR. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:43-50

慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断与治疗

蔡卫民, 张彬彬

蔡卫民, 张彬彬, 浙江大学医学院附属第一医院传染病研究所
浙江省杭州市 310003
项目负责人:蔡卫民, 310003, 浙江省杭州市庆春路 79 号, 浙江大学医学院附属第一医院传染病研究所.
电话:0571-87236580
收稿日期:2002-10-30 接受日期:2003-01-10

蔡卫民, 张彬彬. 慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断与治疗. 世界华人消化杂志 2003;11(6):789-791

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/789.asp>

0 引言

肝纤维化可由多种原因引起, 我国以乙型肝炎最为常见, 因其病因难以去除, 故人们十分重视乙型肝炎肝纤维化的研究, 本文就其诊断与治疗作扼要讨论。

1 乙型肝炎肝纤维化的诊断

肝纤维化的诊断仍应强调综合考虑, 笔者等在多年研究肝纤维化血清指标谱的基础上, 于 1995 年提出“肝纤维化诊断的积分方案”, 可供参考。现结合新进展作介绍。

1.1 临床诊断(提供线索) 询问病史, 全面体检。

1.2 组织病理学诊断

1.2.1 肝活检组织病理学检查的基本要求 组织病理学检查是明确诊断, 衡量炎症活动度、纤维化程度, 以及判定药物疗效的重要依据。为避免因肝穿刺组织太小给正确诊断带来困难, 力求用粗针穿刺, 标本长度须在 1 cm 以上(1.5-2.5 cm)。至少在镜下包括 3 个以上汇管区。肝穿标本应做连续切片, 常规作苏木素-伊红、网状纤维和(或)Masson 三色染色, 以准确判断肝内炎症、结构改变及纤维化程度, 并根据需要增加免疫组织化学或病毒抗原或核酸的原位检查。

1.2.2 慢性肝炎组织学分级、分期 详见 2000 年西安全国肝病会议通过的病毒性肝炎防治方案。

1.3 血液学检查

1.3.1 反映间质代谢的指标反映间质代谢的指标可分为 (1)参与间质代谢的酶, 如羟化酶、氧化酶、胶原酶(属金属蛋白酶类, MMPs)和肽酶; (2)胶原和胶原代谢产物, 如Ⅲ型前胶原肽(PⅢP)与Ⅲ型前胶原(PCⅢ), Ⅳ型胶原(C-Ⅳ), I 型和Ⅵ型胶原, 羟脯氨酸(Hyp)等; (3)非胶原糖蛋白, 包括层粘连蛋白(LN), 纤维连接蛋白(FN), 粗纤维调节蛋白(又称波状蛋白 UN)、细胞粘连蛋白等; (4)蛋白多糖, 由一个核心蛋白连接多个糖胺多糖(GAG)组成, 如透明质酸(HA)等。有关 HA、PCⅢ、C-Ⅳ、LN 对肝纤维化的诊断价值已有详尽报道^[1]。本文着重报道 TIMP-1 在肝纤维化中的诊断价值。1993 年 Murawaki et al^[2,3]报道血清 TIMP 以酶复合物形式存在,



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

