

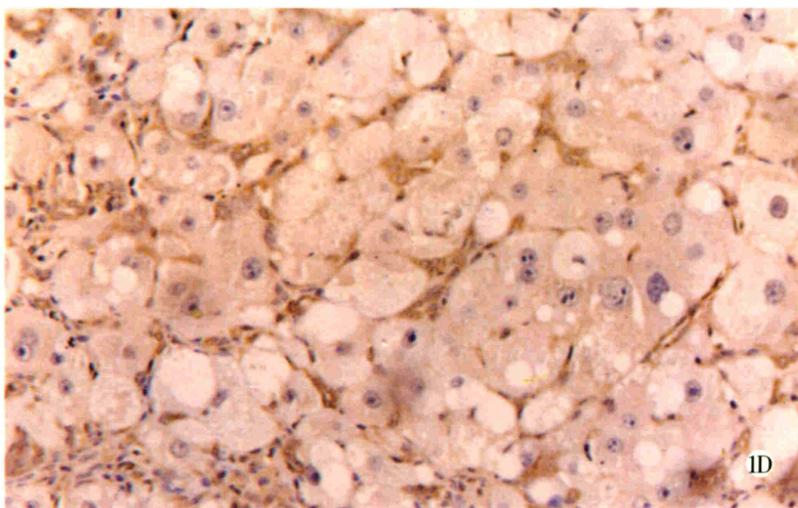
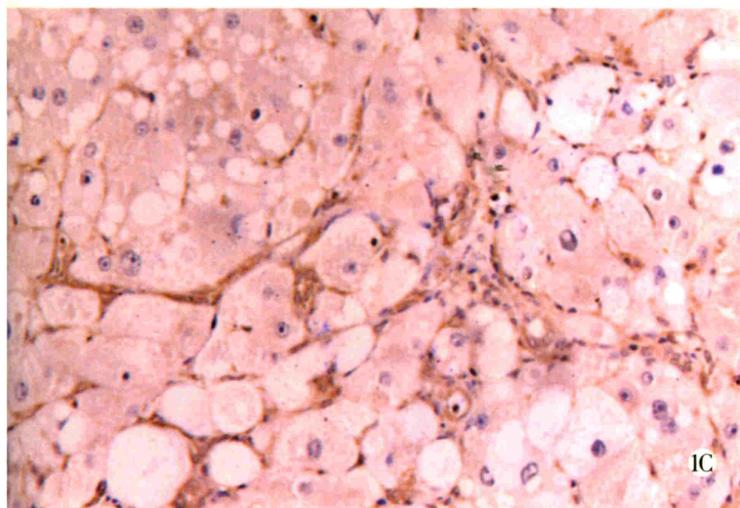
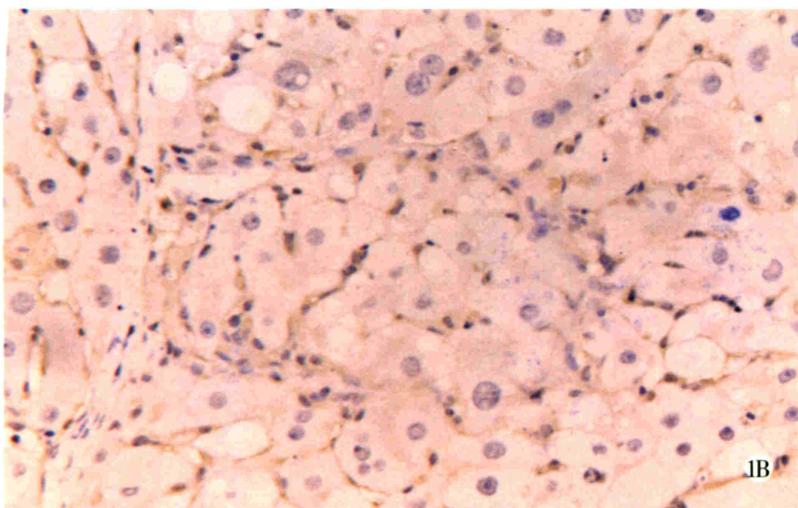
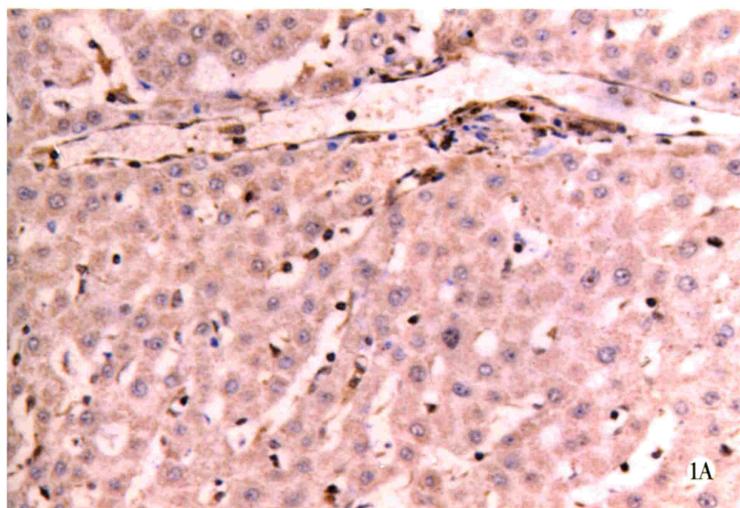
世界华人消化杂志®

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,游晚功,施宝民,穆庆岭,吴泰璞 863 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群的比较 孙艳,刘波,赵静玫,王海岩,徐和利,李雪驼 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 以肠梗阻为首发表现的原发性小肠肿瘤 4 例 赵永玲,魏芳 |
| 编委来信 | 707 711 江学良 |
| 投稿细则 | 附 1-4 世界华人消化杂志投稿细则 |
| 封面故事 | 730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才 |

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)

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

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

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

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail: wjcd@wjgnet.com
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wjcd@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(PЖ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

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

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
1401004000050

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

- 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
- 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
- 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
- Sherlock S. Clinical features of hepatitis. In: Zuckerman AJ, Thomas HC. Viral hepatitis. London: Churchill Livingstone, 1997:1-30
- 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
- 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
- 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
- Bernardi M, Biselli M, Gramenzi A. Chronic hepatitis B. Recent advances in diagnosis and treatment. *Recent Prog Med* 2002; 93:397-402
- 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(P III P)与 III 型前胶原(PC III), 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,

采用酶标法检测健康人血清TIMP含量为 164 ± 20 ng/mL,慢迁肝、慢活肝及肝硬化患者与健康人相比分别升高10%、36%、62%,并发现血清TIMP与血清胶原酶活性呈负相关,与肝纤维化程度密切相关.1999年Murawaki et al^[4]报道健康人血清TIMP-1浓度为 155 ± 17 ng/mL(酶标法),慢迁肝、慢活肝及肝硬化患者与健康人相比分别升高18%、35%、63%.Lichtinghagen et al^[5]认为外周血白细胞MMP-2、MMP-9、TIMP-1和TIMP-2的mRNA水平与血清中蛋白浓度无关,血循环中MMP-2/TIMP-1的比值与肝纤维化程度相关.聂青和 et al^[6]用固相致敏红细胞黏附技术检测肝硬化患者血清TIMP-1和TIMP-2阳性率分别为73.6%、61.2%,且血清TIMP-1和TIMP-2含量与肝组织中二者的表达水平有明显相关性,认为TIMP-1和TIMP-2,特别是TIMP-1可作为一种有价值的肝纤维化的诊断指标.多数研究证实,血清TIMP-1与血清PⅢP、Ⅳ型胶原密切相关.目前越来越多的研究人员将血清(浆)TIMP-1水平看作肝纤维化诊断指标,但是需要与其他指标联合分析.郑敏 et al^[7]初步研究认为测PBMCs内的TIMP-1mRNA、MMP-1/TIMP-1的mRNA比值对慢性肝炎肝纤维化诊断有较大价值,并且二者联合检测可使灵敏度达82.86%、特异度达100%,而血清TIMP-1对肝纤维化的早期诊断有一定价值,灵敏度为65%,特异度为75%,这与Murawaki et al^[6]的报道一致,若三者联合检测将使特异度达到100%.Li et al^[9]用酶标法检测酒精性肝病患者血清TIMP-1水平,并与组织学对比,发现血清TIMP-1在酒精性脂肪肝时不增高,而在早期酒精性肝纤维化时即有增高,增高水平与肝纤维化程度呈正相关.Koulentaki et al^[10]ELISA法检测19例处于黄疸期的急性病毒性肝炎患者血清TIMP-1、2,发现血清TIMP-2水平与正常对照组比较明显增加,而血清TIMP-1浓度与正常人比较无明显改变.Boeker et al^[11]对59例慢性丙型肝炎、19例丙肝肝硬化、30名健康人血清TIMP-1水平的变化研究后发现:正常对照组 < 慢性肝炎无肝纤维化者 < 慢性肝炎伴有肝纤维化者 < 肝硬化者.对于其他病因引起的肝纤维化,血清TIMP-1是否也同样具有较强的特异性有待于深入研究.

1.3.2 参与调节肝纤维化形成的细胞因子的检测 血清中的TGF- β 1(细胞抑制法和酶标法)与正常人有较大的重叠,其诊断价值国内尚无一致观点.罗瑞红 et al^[12]认为血清TGF- β 1有助于诊断肝硬化和S2期以上的肝纤维化,与血清HA同时检测时,可粗略估计肝纤维化的程度.李成忠 et al^[13]报道200例慢性肝炎患者中,仅个别纤维化病例血清TGF- β 1水平显著高于正常人,认为血小板数量、肝组织炎症程度、血清和血浆中含量不同等因素影响其临床应用的价值.郑敏 et al^[7]用酶标法检测了60例慢性肝炎患者血清TGF- β 1含量,认为其对肝纤维化的诊断价值不大.郑敏 et al 已报道用定量PCR法检测PBMC中TGF- β 1 mRNA水平,并初步发现其在PBMC中

含量与在肝组织中的含量差异无显著性,且认为肝纤维化患者PBMC中TGF- β 1和IFN- γ mRNA含量的比值可能有较大的临床意义.

1.3.3 反映慢性肝损伤指标 蔡卫民 et al 研究认为血清腺苷脱氨酶(ADA)、谷胱甘肽-S-转移酶(GST)等反映慢性肝损伤较ALT为佳.Walsh et al^[14]认为ALT与肝纤维化相关性较差.Tran et al^[15]认为凝血酶原指数是判断肝纤维化的最佳指标之一.Oberti et al^[16]检测了63例慢性肝病患者凝血酶指数、GGT、alpha2巨球蛋白等指标,认为凝血酶指数对诊断肝硬化有重要意义.李成忠 et al^[13]认为GGT可作为有无肝纤维化的指标之一,A/G比值可作为判断肝纤维化程度的指标之一.其他可用于辅助诊断的指标还有 γ -球蛋白、IgG、AFP、APOA1等.

1.4 影像学诊断 超声、CT和(或)MRI的合理选用及相互对照验证,有助于动态观察.使用量化或半量化标准观察肝脏的弹性、肝脏体积、肝脏表面的边缘、肝包膜厚度、肝实质、肝内血管和胆管、脾脏和脾静脉以及胆囊等指标的改变,对肝纤维化的诊断和评估病变的活动度可提供有价值的参考资料.现有的资料表明,门静脉主干,门静脉每分钟血流量参数、脾厚度、脾静脉宽度及肝右叶最大斜径等参数的改变与肝纤维化程度有较好的相关性.

2 乙型肝炎肝纤维化的治疗

目前将肝纤维化治疗分为去除致病因子(彻底治疗原发病)、抗肝纤维化治疗及对症支持疗法,至今已获公认^[17].

2.1 彻底去除原发病因极为重要,抗肝纤维化治疗亦不可忽视 α 干扰素和拉咪呋啶抗HBV作用已获承认,虽不理想,但至今尚无更好者.使用这些药物祛去病毒仍有赖于机体免疫功能,所以在用药同时请勿使用免疫抑制剂为好.中医中药抗HBV已有较多的报道,但确切疗效尚待证实.现有人主张拉咪呋啶加中医中药(如乙肝散)治疗亦获益.业已公认去除病因后,肝纤维化仍可继续发展,因而有必要进行抗肝纤维化治疗.

2.2 抗肝纤维化治疗

2.2.1 适应证 (1)若HBV DNA和HBeAg阳性、ALT>正常2倍、血清胆红素升高<正常2倍,应予抗病毒治疗,剂量、疗程、疗效考核标准详见有关规定.蔡卫民 et al 进行的肝纤维化动物实验研究显示,在炎症明显活动期,胶原合成、分泌增加,但其降解也增加,胶原沉积增加不明显,血清肝纤维化指标也可明显异常,暂不考虑抗肝纤维化治疗.但也有人主张抗病毒治疗的同时抗肝纤维化治疗;(2)若HBV-DNA和HBeAg阴性,肝活证实肝纤维化程度>2期(S2)或血清肝纤维化指标>正常上限值($\bar{x} \pm 2s$),应予抗肝纤维化治疗.或经降酶、降黄疸等对症治疗后血清肝纤维化指标仍异常者,亦应抗肝纤维化治疗;(3)所谓健康乙型肝炎病毒携带者(血清HBV DNA和HBeAg阳性,但肝功能正常);(4)明显肝硬化者或明显黄疸、腹水者,或伴有其他严重器质性疾病者,目前尚无适宜的抗肝纤维化治疗方法.

2.2.2 抗肝纤维化药物疗效评价 详见有关报道^[18]。
 2.2.3 抗肝纤维化药物 目前国内外学者报道的抗肝纤维化药物多达数十种, 但多限于动物实验或因较大的毒性而在临床研究中停止使用。最近, Dubuisson et al^[19]报道用去甲肾上腺素拮抗剂(OHDA, 6-羟基多巴胺)或特异的 α 1肾上腺素受体拮抗剂(prazosin)阻断交感神经信号传导, 可以抑制肝纤维化的发展。因肾上腺素受体拮抗剂安全性大, 故有望用于临床治疗。国外尚无一种抗纤维化药物获得药品管理机构批准用于临床, 我国已有两种抗肝纤维化药物获得国家药品监督管理局(SDA)批准。一种为注射用重组人 γ 干扰素, 1 MU/支, 9 mo为一疗程。前3 mo 1次/d, 1支/次, 肌注; 后6 mo 隔日1次, 1支/次, 肌注。治疗组总有效率为66%(显效率为24.2%), 对照组总有效率为16.2%(显效率为7.4%), 两组比较差异显著。另一种为解放军302医院研制的复方鳖甲软肝片, 以鳖甲、赤芍、黄芪、冬虫夏草、板兰根等中药组成。在临床上报道较多的抗肝纤维化中药复方有北京友谊医院研制的以丹参、黄芪为主的10味中药组成“816”方和上海中医药大学研制的以桃仁、虫草菌丝、丹参及松黄等组成319肝平胶囊(扶正化瘀319方)。上海第二医科大学新华医院等对汉防己甲素(Tet)进行了体外、动物实验与临床研究, 均证明有较好的抗肝纤维化作用。广泛应用的还有西列宾胺、维生素E、硫酸锌, 虽无明显副作用, 但疗效有限。

3 参考文献

- 1 蔡卫民, 郑敏, 翁红雷, 刘荣华. 慢性肝炎患者血清纤维化指标的检测及其意义. *中华内科杂志* 2001; 40:448-451
- 2 Murawaki Y, Yamamoto H, Kawasaki H, Shima H. Serum tissue inhibitor of metalloproteinases in patients with chronic liver disease and with hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta* 1993;218:47-58
- 3 Murawaki Y, Kawasaki H, Burkhardt H. Serum collagenase activity in chronic liver diseases. *Pathol Res Pract* 1994;190:929-933
- 4 Murawaki Y, Ikuta Y, Kawasaki H. Clinical usefulness of serum tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-2 assay in patients with chronic liver disease in comparison with serum TIMP-1. *Clin Chim Acta* 1999;281:109-120
- 5 Lichtinghagen R, Huegel O, Seifert T, Haberkorn CI, Michels D, Flemming P, Bahr M, Boeker KH. Expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 and their inhibitors in peripheral blood cells of patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2000;46:183-192
- 6 Nie QH, Cheng YQ, Xie YM, Zhou YX, Bai XG, Cao YZ. Methodologic research on TIMP-1, TIMP-2 detection as a new diagnostic index for hepatic fibrosis and its significance. *World J Gastroenterol* 2002;8: 282-287
- 7 郑敏, 蔡卫民, 翁红雷. 肝炎纤维化患者血清及外周血单个核细胞内 MMP-1、TIMP-1、TGF- β 1 和 PDGF-BB 的检测与意义. *临床肝胆病杂志* 2002;18:89-90
- 8 Murawaki Y, Ikuta Y, Okamoto K, Koda M, Kawasaki H. Diagnostic value of serum markers of connective tissue turnover for predicting histological staging and grading in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2001;36:399-406
- 9 Li J, Rosman AS, Leo MA, Nagai Y, Lieber CS. Tissue inhibitor of metalloproteinase is increased in the serum of precirrhotic and cirrhotic alcoholic patients and can serve as a marker of fibrosis. *Hepatology* 1994;19:1418-1423
- 10 Koulentaki M, Valatas V, Xidakis K, Kouroumalis A, Petinaki E, Castanas E, Kouroumalis E. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in acute viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2002;9:189-193
- 11 Boeker KH, Haberkorn CI, Michels D, Flemming P, Manns MP, Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chim Acta* 2002;316:71-81

- 12 罗瑞红, 杨绍基, 谢俊强, 赵志新, 何有成, 姚集鲁. 肝纤维化五项标志物的诊断意义. *中华肝脏病杂志* 2001; 9: 148-150
- 13 李成忠, 万谟彬, 曾民德, 茅益民, 范竹萍, 曹爱平, 李继强, 邱德凯, 苏炳华, 何清波, 陆伦根, 叶军, 蔡雄, 陈成伟, 王吉耀, 胡德昌, 张清波, 巫善明, 周霞秋, 朱金水, 张惠泉. 非创伤性诊断指标优势组合对肝纤维化诊断价值的初步研究. *中华肝脏病杂志* 2001;9:261-263
- 14 Walsh KM, Timms P, Campbell S, MacSween RN, Morris AJ. Plasma levels of matrix metallo proteinase-2(MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases-1and -2(TIMP-1 and TIMP-2)as noninvasive markers of liver disease in chronic hepatitis C: comparison using ROC analysis. *Dig Dis Sci* 1994;44:624-630
- 15 Tran A, Hastier P, Barjoan EM, Demuth N, Pradier C, Saint-Paul MC, Guzman-Granier E, Chevallier P, Tran C, Longo F, Schneider S, Piche T, Hebuterne X, Benzaken S, Rampal P. Non invasive prediction of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:626-630
- 16 Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aube C, Gallois Y, Rifflet H, Maiga MY, Penneau-Fontbonne D, Cales P. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:1609-1616
- 17 叶维法. 肝病治疗学, 第1版. 天津: 天津科学技术出版社, 1990: 341-345
- 18 蔡卫民. 肝纤维化的治疗. *现代医药卫生* 2002;18:259-260
- 19 Dubuisson L, Desmouliere A, Decourt B, Evade L, Bedin C, Boussarie L, Barrier L, Vidaud M, Rosenbaum J. Inhibition of rat liver fibrogenesis through noradrenergic antagonism. *Hepatology* 2002;35:327-331

乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生

苏勤

苏勤, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院病理科 陕西省西安市 710038
 国家自然科学基金项目, No.3880376, 39470778, 30171052
 项目负责人: 苏勤, 710038 陕西省西安市, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院病理科. qinsu@fmmu.edu.cn
 电话: 029-3377467 传真: 029-3552079
 收稿日期: 2002-10-10 接受日期: 2003-01-10

苏勤. 乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生. *世界华人消化杂志* 2003;11(6):791-795
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/791.asp>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是人类最常见的恶性肿瘤之一。在世界范围内居男性最常见恶性肿瘤的第7位, 居女性第9位; 在中国被列为男性恶性肿瘤的第3位, 仅次于胃癌和食管癌。全世界每年大约43.7万人被诊断为HCC, 其中约一半发生在中国。多数HCC在发现时已进入进展期, 恶性程度高, 其5a存活率小于3%^[1]。近年来的流行病学和实验室研究初步表明, HCC的主要发病因素有乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)或丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)慢性感染、黄曲霉素B1(aflatoxin B₁, AFB₁)的摄入以及酗酒。在我国, HBV慢性感染是一种最常见的致病因素, 在启东和广西的某些地区还有AFB₁摄入这一因素同时存在。

1 HBV与HCC的关联: 流行病学证据

HCC在不同国家或地区发生率差别很大, 男性HCC年



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

