

# 进一步加强慢性丙型肝炎的临床实用性研究

李梦东, 聂青和

李梦东, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军感染病研究所  
重庆市 400038  
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: 029-83377742 传真: 029-83537377  
收稿日期: 2004-09-20 接受日期: 2004-10-08

李梦东, 聂青和. 进一步加强慢性丙型肝炎的临床实用性研究. 世界华人消化  
杂志 2004;12(10):2365-2368  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2365.asp>

## 1 慢性丙肝危害人类健康的严重性及其潜在威胁

自从首次承认并证明有丙型肝炎病毒(HCV)以来15 a已经过去,对丙肝的研究已经取得惊人的成就,但是关于丙肝的诊断、治疗以及预防等课题的研究仍较欠缺.慢性丙肝对人类健康的潜在威胁仍在日益显现,这是当前医学界普遍关注的热门话题.目前,在世界范围内至少有1.7亿以上的人是HCV慢性感染者,这些人中约有20-50%经过20-30 a,会发展成肝硬化及肝细胞癌,除HCV因素外,年龄、性别、肝脏铁含量、HCV基因型及嗜酒等都是促进肝硬化的重要因素<sup>[1-2]</sup>.

在发达国家,HCV感染的发病率在一般人群中大约为1-2%.美国的一般人口中HCV的发病率为1.8%,大约有400万人已经成为HCV的感染者.埃及一般人群中HCV感染率可达10-30%,类似的情况也见于日本及意大利.在许多国家,HBV感染仍然是发生肝癌的主要原因.然而,在日本、朝鲜及欧洲南部,肝癌患者中50-75%伴有HCV感染.日本的报告提出HCV感染者肝癌的发生率比慢性HBV感染者增加3倍.意大利有报告指出HCV感染见于肝癌患者中的71%,而HBV感染者仅占15%.

我国的调查表明<sup>[3]</sup>,一般人群抗-HCV阳性率为3.2%,长江以北为3.6%,高于南方的2.9%.感染HCV者,病毒血症持续6 mo仍未清除者称为慢性感染,丙肝慢性化率为50-85%.感染后20 a,儿童及年轻妇女肝硬化发生率为2-4%;中年人因输血感染者为20-30%,一般人群为10-15%.HCV感染后肝癌发生率在30 a后为1-3%.一旦发展成肝硬化,肝癌的年发生率为1-7%.肝硬化患者10 a存活率约为80%,如出现肝功能失代偿,10 a的存活率仅为25%.早年关于丙肝的病理组织学研究已经发现,慢性HCV感染者中约50%以上都有不同程度的脂肪肝存在,而且认为脂肪肝的发生可能与肥胖、药物、酒精、2型糖尿病等有关联.近期的研究提示,相当多的慢性丙肝患者的脂肪肝可能是HCV特异性的直接致病作用,而且脂肪肝对肝纤维化的促进作用更不容忽视<sup>[4]</sup>.

慢性HCV感染者有脂肪肝更是非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的重要因素,特别是体重指数(body mass index, BMI=体重kg÷身高公尺的平方时,此数应在10-50之间,<18.5属于过轻,18.5-24.9为健康体重,25-29.9为一级过重,30-39.9为二级肥胖,>40为三级肥胖即病理性肥胖-作者注释)过高以及胆固醇升高者.HCV基因1型感染者的脂肪肝似乎是由于NASH与HCV感染共同作用的结果,这些患者也常有肝小血窦的纤维化(subsinusoidal fibrosis)及BMI过高.

有学者证明脂肪肝与HCV基因3型及2型之间的关联,例如对除外肥胖、饮酒及糖尿病后的106例慢性HCV感染者进行分析,证明在基因3型及2型HCV感染者与基因1型感染者作比较,脂肪肝的发生率分别为80.1%及88.9%比37%( $P=0.0001$ )<sup>[4]</sup>,进而证明脂肪肝的程度与肝内HCV的含量及复制水平有关联,以及与HCV基因3型核心蛋白(core protein)的表达相关.转基因小鼠的实验研究已经证明这种蛋白的表达能引起肝脏的脂肪性变,这些资料均提示HCV感染所致脂肪肝可能是病毒的直接作用<sup>[4-5]</sup>.又如慢性HCV感染者大多有 $\beta$ 脂蛋白降低,提示极低密度脂蛋白(VLDL)的组装集聚已受到干扰.这种干扰现象可能是HCV核心蛋白使微粒体甘油三酯传输蛋白(microsomal triglycerides protein)活性降低,并干扰肝脏VLDL产生,从而导致脂肪性变.不少研究均指明,慢性HCV感染者有氧化应激作用(oxidation stress)及脂质过氧化作用(lipid peroxidation)的发生.脂质过氧化作用可引起肝星状细胞(HSC)活化及1型胶原的合成,成为加速肝脏纤维化发展的重要辅助因素<sup>[4-5]</sup>.

不少研究也曾指出,HCV感染与2型糖尿病的关联密切.探讨HCV感染何以能导致对胰岛素的抗性并促进2型糖尿病的问题,是近年来研究的又一新领域.推测对胰岛素的抗性可能是脂肪贮积的后果;另一种设想是HCV蛋白对胰岛素信号传导途径的直接作用,即通过TNF- $\alpha$ 对胰岛素受体基质(insulin-receptor substrates即IRS-1, 2, 3),及其配基活化酪氨酸激酶(ligand-activated tyrosine kinase)的抑制作用而实现<sup>[5]</sup>.

以上资料不仅说明HCV慢性感染与肝纤维化、肝硬化以及肝癌的发生密切相关,而且这些严重并发症的发生发展过程与脂肪肝以及2型糖尿病也有密切的内在联系.

## 2 实验诊断方法有待充实及规范

HCV感染主要依靠实验检查才能肯定诊断,当前在临床上应用的方法是首先检测抗-HCV,然后再检测病毒核酸(RNA)以便证明有病毒血症.目前,主要应用第三代酶免疫测定(enzyme immunoassay, EIA)检测抗-HCV,其抗原性可覆盖:核心抗原(C22-3)、NS3区(C33c或C200)、NS4区(C100-3)、及NS5区,其敏感性可达97%,在感染HCV后6-8 wk可检测出抗-HCV<sup>[6]</sup>.

重组免疫印迹试验(recombinant immunoblot assay, RIBA)是美国FDA(the food and drug administration, 食品及药物管理局)已经批准的补充试验, 其抗原包括: C22-3、C33c、C100-3和克隆5-1-1共4种, 与EIA配合应用, 使抗-HCV的结果更加可靠而准确, 甚至可以代替HCV RNA的定性测定. 有些情况下HCV感染的患者, 抗-HCV可呈阴性, 例如急性HCV感染, 或处于免疫抑制状态者(HIV感染), 或慢性血液透析者, 此时HCV RNA检测阳性有助于确立诊断, 因在HCV感染后1-2 wk即可测出HCV RNA. HCV RNA定量测定对于了解治疗前病毒载量及治疗效果的判断是很有价值的, 但是大多数HCV感染者的HCV RNA水平较低, 加之定量测定并不一定敏感, 而且操作易受多种因素影响. 因此, 有些专家宁愿要HCV RNA的定性试验, 既作为初步检测, 也可作为抗-HCV阳性的佐证.

当前已被FDA批准的HCV RNA定性试验有两种PCR技术: (1)Amplicor Hepatitis C virus Test, version 2.0; (2) Cobas Amplicor Hepatitis C virus Test, version 2.0. 这两种试剂皆罗氏公司产品, 其检测范围较低, 大约为50 IU/mL. 另外还有一些尚未被批准的市售试剂也在一些实验室应用.

HCV RNA定量测定可以用转录介导的靶扩增(transcription-mediated target amplification, PCR, TMA)或信号扩增技术(signal amplification)如分支DNA测定(branched DNA assay). 当前已被FDA批准的仅有的定量试验是Versant HCV RNA version 3.0(拜耳公司). 然而, 目前各实验室所用的方法及试剂并不统一(表1), 很难把各家所得资料进行比较, 所以应将检测结果加以标准化, 均以国际单位报告为好. 例如用上述拜耳公司的Versant HCV RNA定量测定, 5.2 copies/mL相当于1 IU, 其检测值变动范围是615-700.000 IU/L. 国内一些学者<sup>[3,7,8]</sup>仍习惯用IU/mL表示, 相差甚大, 可能是引用资料来源不同所致. 总之, 用同一种方法动态观察HCV RNA的变化, 远比单独一次报告的结果更有意义. 国内的实时荧光定量PCR法已获得正式批准并已广泛用于

临床, 其特异性好、价廉、防污染好, 灵敏度为 $1 \times 10^3$  copies/mL.

至少有15%的急性HCV感染者其病毒血症为暂时性, 在感染后3-24 mo即被自然清除. 病毒的清除与临床上测定的抗-HCV应答并不相关, 表明这种抗体不是中和抗体<sup>[9]</sup>. 能自然清除病毒的人很少发生肝硬化. 85%的急性HCV感染者, HCV RNA可持续存在多年, 但有些慢性感染者HCV RNA可能呈间歇性测不出来, 特别是在感染第1 a, 以及那些病毒血症水平基线较低的患者. 加之抗-HCV出现的时间较晚, 对急性以及慢性丙肝的诊断以及献血员的筛选都造成一定的困难和不便. 如果能加强对HCV中和抗体、抗-HCV-IgM、抗-HCV核心抗体的研究<sup>[9-11]</sup>, 进一步开发对血清及肝组织内HCV抗原的测定<sup>[12]</sup>, 可能会在丙肝的实验诊断方面取得更大进展.

### 3 对慢性丙肝患者的治疗手段仍有待进一步提高

美国肝病研究协会已经制定出丙型肝炎的诊断、治疗处理策略-临床实践指南(AASLD Practice Guideline)<sup>[6]</sup>, 其推荐的治疗方案见(表2).

对HCV感染者治疗的目标是防止HCV感染持续及其并发症, 最佳的成效是根除感染. 因此, 治疗应答常常以HCV RNA的检测结果为标志. 出现持续的病毒学应答(sustained virologic response, SVR)时, 认为病毒已被清除, 其标准是用敏感的检测方法, 在治疗结束时以及6 mo之后, 血清中HCV RNA已不存在. 在某些研究中, 将HCV RNA在治疗12 wk时或此前下降2-logs(对数级)或转为阴性, 定为早期病毒学应答(early virologic response, EVR), 在治疗结束时持续检测不出病毒称为治疗终末应答(end of treatment response, ETR). 虽出现SVR, 但终止治疗后, 再次测到HCV RNA称为复发. 有些患者治疗期间及治疗结束后HCV RNA水平恒定, 可考虑为无应答者(nonresponder), 而有些患者在治疗后HCV RNA水平下降(>2 logs), 但并未转阴者, 可认为是部分应答(partial response). 当前经FDA批准的方案(表2),

表1 血清中HCV RNA定量测定试剂<sup>[6]</sup>

试剂	1 IU/L 转换形式	技术名称	检测值变动范围(IU/L)
Amplicor HCV Monitor version#2.0			
(HCV 监测扩增样本, 罗氏)	0.9 copies/mL	手动竞争性 rt-PCR	600-500 000
Cobas Amplicor Monitor HCV version#2.0			
(Cobas HCV RNA 监测扩增样本, 罗氏)	2.7 copies/mL	半自动竞争性 rt-PCR	600-500 000
Versant HCV RNA version#3.0	5.2 copies/mL	半自动分支 DNA 测定	615-700 000
Quantitation assay			
(Versant HCV RNA 定量测定样本, 拜耳)	3.8 copies/mL	半自动竞争性 rt-PCR	25-2 630 000
LCx HCV RNA 定量测定, 雅培			
SuperQuant	3.4 copies/mL	半自动竞争性 rt-PCR	30-1 470 000
(超级定量试剂, 国立基因研究所)			

表2 治疗慢性丙肝患者的药物及用法

药物名称	推荐剂量及用法
联合疗法-聚乙二醇干扰素(PEG interferon, 下称 PEG IFN)	
加利巴韦林(病毒唑, ribavirin, 下称 RBV)	180 $\mu$ g SQ(皮下注射), 1次/wk, 不计体重
PEG IFN- $\alpha$ -2a (40 kd)(PEGasys, 罗氏)	1.5 $\mu$ g/kg SQ 1次/wk
PEG IFN- $\alpha$ -2b (12 kd)(PEG-intron, 先灵)	800-1 200 mg/d 口服, 分两次服
RBV (先灵、罗氏)	(剂量取决于感染、体重及基因型)
临床应用方案	
PEG IFN- $\alpha$ -2a (40 kd)单一治疗	180 $\mu$ g SQ, 1次/wk, 不计体重
PEG IFN- $\alpha$ -2b (12 kd)单一治疗	1.0 $\mu$ g/kg SQ 1次/wk
IFN- $\alpha$ -2b (intron-A, 先灵) 加 RBV	IFN- $\alpha$ -2b SQ 3 mU/wk 分3次注射
IFN- $\alpha$ -2a (Roferon-A, 罗氏) 加 RBV	RBV $\leq$ 75 kg 者 1 000 mg/d 分两次口服 $\geq$ 75 kg 者 1 200 mg/d 分两次口服
Consensus(intergen, intermun, Brisbane, CA)	9 $\mu$ g SQ 3次/wk, 对无应答者 15 $\mu$ g SQ 3次/wk

在随机临床研究中已取得很高的 SVR 率。

美国 FDA 已批准两种 PEG IFN 应用于临床, 即  $M_r$  40 000 的 PEG IFN- $\alpha$ -2a (PEGasys, 罗氏公司)及  $M_r$  12 000 的 PEG IFN- $\alpha$ -2b(PEG-intron, 先灵公司)。这类产品皆将干扰素与无活性的聚乙二醇共价结合, 以增长其半寿期, 降低肾脏对他的廓清率, 故每周皮下注射一次即可。大量随机对照研究中均证明有较高的 SVR 率, 两种制剂中何者的效果更好, 目前尚无报道。所有前瞻性治疗研究均证明患者治疗前 HCV RNA 水平较低, HCV 基因型非 1 型(其中绝大多数为基因型 2 或 3, 少数患者为基因型 4、5 或 6)的感染者, 年龄较轻 <40 岁者、体重未超标(<75 kg)者, 并且未发展成桥形纤维化及肝硬化者的疗效较好。在两组用 PEG IFN- $\alpha$ -2a 加 RBV 联合治疗研究中, 基因 1 型感染者的 SVR 为 42-46%, 基因 2 或 3 型者的 SVR 达 76% 及 82%。基因 1 型的患者及高病毒负荷量(>  $2 \times 10^6$  copies/mL, 相当于 800 000 IU/mL)接受联合治疗后 SVR 为 41%, 而基因 1 型低病毒负荷量者(<  $2 \times 10^6$  copies/mL)用同样方法治疗, 其 SVR 为 56%。反之, 基因 2 或 3 型感染者高病毒负荷量者的 SVR 为 74%, 低病毒负荷量者则为 81%。

用 PEG IFN- $\alpha$ -2a 加 RBV 联合治疗研究发现, 在治疗第 12 wk 时 HCV RNA 水平下降至少 2 logs 者为 EVR, 达到 EVR 者中有 65% 的患者以后可达到 SVR。反之, 在不具备 EVR 者中, 97% 的患者未达到 SVR。类似结果也见于 PEG IFN- $\alpha$ -2b 加 RBV 联合治疗研究中, 在治疗后出现 EVR 的患者中, 72% 最终达到 SVR, 未出现 EVR 者均未达到 SVR。

根据当前对慢性 HCV 感染的治疗方案, 不单可使部分患者的病毒得到清除, 而且对防止肝癌的发生也有远期的预防效果。例如在日本有 6 篇文章对近万例患者的观察表明, 在治疗后第 5 a 累积的肝癌发生率在 SVR 组为 0.9-4.3%, TBR(transient biochemical responder)组为 1.9-6.1%, 而无应答组者为 2.9-21.4%<sup>[13]</sup>。

多数研究者均证明目前的治疗方法只能在不到 1/2

的慢性丙肝患者取得治疗效果, 可以清除病毒而不复发, 但对药物的耐受性较差<sup>[1-6]</sup>。因此, 除进一步开发更有效而安全的治疗药物之外, 不少研究者已经注意到从宿主及病毒两方面探讨对药物无应答的原因<sup>[2, 14]</sup>。已知可抑制 IFN- $\alpha$  治疗效果的宿主细胞因子如 IFN- $\alpha$  受体的亚单位 IFN AR 2c、IFN AR 2b 及 IFN AR 2a, TNF- $\alpha$  诱导的 protein tyrosine phosphatases(PTPs), IL-10, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-8 及 IL-6 等。并且已知年轻女性(< 39 岁)对 IFN- $\alpha$  治疗的反应效果较好, 而非洲裔美国人, 肥胖者、每日饮酒者对 IFN- $\alpha$  治疗的效果较差。特别值得重视的是宿主的遗传素质、病毒载量及基因型对治疗效果的影响<sup>[2]</sup>。已有报告认为 HLA DR7、DRB1\*0404、DRB1\*0701、DRB1\*11、DQA1\*0201-DQB1\*02 型的 HCV 感染者对 IFN- $\alpha$  单一治疗或加用 RBV 治疗较易达到 SVR。

已知 HCV 基因组极易变异, 在较保守的 5' 非编码区(5' NC 区)已证明至少有 1-a、b、c, 2-a、b、c, 3-a、b, 4、5 及 6 等 6 个大的基因型。美国大多数分离株为基因 1a 型(60%)及 1b 型(20%)。王宇 *et al* 的调查证明我国北方地区(沈阳、哈密及兰州)3 型感染率为 30-50%, 南方地区(南京、南宁、成都)则以 2 型感染为主(91-100%)。而杜绍财 *et al* 的报告则认为北方(北京、西安)2 型感染者为 80-85%, 3 型感染者为 15-19%; 南方(重庆、武汉、广州、广西)2 型感染者为 80-100%, 3 型感染者为 0-13%<sup>[15]</sup>。新近的结论认为我国 1b 型(约占 60-80%)和 2a 型较常见, 其中以 1b 型为主, 某些地区有 1a、2b 和 3b 型报道, 6 型主要见于香港、澳门地区及南方边境省份<sup>[3]</sup>。这种研究方法的不统一, 所得结果的混乱局面, 使人很难进行评估。当前已经明确的是被 HCV 基因 1 型感染的患者, 经治疗后 SVR 率显然不如基因 2 型或 3 型感染者的治疗效果。深入研究影响 HCV 感染者治疗效果的宿主因素具有重要的实际意义。美国肝病研究协会制定的丙肝患者诊断、治疗指南中, 认为治疗最佳的适应证如(表 3)<sup>[6]</sup>。

表3 应接受治疗的HCV慢性感染者的特征(HCV RNA均为阳性)

年龄至少18岁

ALT升高

肝活检证明有慢性肝炎,有明显纤维化(Metavir 计分 $\geq 2$ , Ishak 计分 $\geq 3$ )

代偿性肝病(血清总胆红素 $< 1.5$  mg/dL, INR $< 1.5^1$ , 白蛋白 $> 3.4$ g/dL, 血小板计数 $> 75\ 000/\text{mm}^3$ ,

无肝性脑病,无腹水)

血液及生化指标尚可(HB: 男性 $> 13$  g/dL, 女性 $> 12$  g/dL, 中性粒细胞计数不低, 肌酐 $< 1.5$  mg/dL)

有抑郁病史,但患者目前情况控制较好

愿意接受治疗,并遵守治疗规定

<sup>1</sup>INR-国际正常化比值(international normalized ratio).

由于急性HCV感染而且症状明显者(例如有轻度黄疸),大约有52–85%的患者可于12 wk内自发地清除病毒,因此他们建议对急性HCV感染者的治疗应延迟到发病第12 wk之后<sup>[6]</sup>,此点与我国专家的意见<sup>[3]</sup>是有差别的.美国的方案中明确提出对18岁以下慢性HCV感染者的治疗应个别慎重地加以权衡,对3岁以下儿童的治疗是禁忌的.

#### 4 对HCV感染的预防策略亟待加强

加强对传染源的管理、切断传播途径对预防HCV感染显得特别重要.然而,由于抗-HCV的产生存在窗口期、抗-HCV检测试剂的质量不稳定及少数HCV感染者不产生抗-HCV,因此,目前尚无法完全筛除HCV RNA阳性者,大量或多次输血和血液透析仍有可能感染HCV.在发展中国家1986年以前,输血后丙型肝炎的发生率为5–13%,1990年开始对献血员实行抗-HCV筛选之后降至0.6–3%.但必须看到,目前在WHO所属的191个成员国中,仅70个国家执行了关于采血和输血的技术要求,每年仅有20%的鲜血未受污染.估计全球因输血而感染HCV者每年约有230–470万人<sup>[16]</sup>.

在美国献血员抗-HCV的阳性率大约少于0.5%,而且自1991年普遍筛选献血员以来,输血后丙型肝炎已大幅度减少,但丙肝的发生率仍很高,通过不洁的注射器传播者在丙型肝炎患者中约占到60%左右<sup>[11,6]</sup>.说明控制传染源的问题并未解决,也说明开发研制更简易、敏感的检测HCV抗原或其核酸的手段迫切需要<sup>[3]</sup>.

我们早年曾用HCV基因组的核心区和非结构区合成肽包被反应板称为EIA-3,检测不同人群的HCV核心抗体(抗-HCVc),并用美国RIBA试剂加以对照,发现541名献血员中有5%(27例)EIA-3阳性,用RIBA对照后单项抗-HCVc阳性者为2.8%(15例)<sup>[11]</sup>,提示这种血液仍有传染性.近年来用PCR技术对7 173份献血员的血液进行复查,规定HCV基因拷贝数 $\geq 10^3/\text{mL}$ 为阳性,发现有21份(0.29%)为阳性<sup>[17]</sup>,也说明HCV传染源并未能完全控制.

预防丙肝一方面应严格筛查出传染源,另一方面应进一步切断传播途径.已经证明HCV可以垂直传播以及宫内感染<sup>[18–19]</sup>,但是仍有10–30%的HCV感染者始

终不能明确其感染来源<sup>[16]</sup>,流行病学研究仍有待加强.虽然HCV的变异性较大,体外培养仍未成功,动物及细胞模型有限,但是公认HCV与黄病毒种系相关,包括:黄热病病毒、登革病毒及疫病毒(pestivirus)种系如:牛病毒性腹泻病毒、传统的猪瘟病毒(classic swine fever virus),甚至于与GBV-C/HGV也有亲缘关系.打破传统的研制疫苗的模式,HCV疫苗是有可能被研制成功的<sup>[20]</sup>.

#### 5 参考文献

- 1 Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362:2095–2100
- 2 Gao B, Hong F, Radaeva S. Host factors and failure of interferon- $\alpha$  treatment in hepatitis C virus. *Hepatology* 2004;39:880–890
- 3 中华医学会肝病学会、中华医学会传染病与寄生虫病学会. 丙型肝炎防治指南. *中华传染病杂志* 2004;22:131–136
- 4 Ramalho F. Hepatitis C virus infection and liver steatosis. *Antiviral Research* 2003;60:125–127
- 5 Weinman SA, Belalcazar LM. Hepatitis C: A metabolic liver disease. *Gastroenterology* 2004;126:917–919
- 6 Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis Management and treatment of Hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147–1171
- 7 陆志稼. 丙型肝炎诊断试验及其应用的解析. *中华传染病杂志* 2003;21:214–216
- 8 姚光弼. 丙型病毒性肝炎治疗的决策和选择. *中华传染病杂志* 2003;21:381–385
- 9 Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999;29:908–914
- 10 郝飞, 李梦东. 输血后丙型肝炎早期抗体应答规律的观察. *中华内科杂志* 1994;33:593–594
- 11 郝飞, 李梦东, 陈国致. 不同人群血清单项丙型肝炎病毒核心抗体存在状态. *中华传染病杂志* 1996;14:141–143
- 12 王闯, 李梦东, 郝飞, 胡大荣, 姚仲寅, 崔大敷. 抗丙型肝炎病毒核心抗原单克隆抗体杂交瘤细胞株的建立及初步鉴定. *第三军医大学学报* 1995;17:289–291
- 13 Hino K, Okita K. Interferon therapy as chemoprevention of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrobiol Chemotherapy* 2004;53:19–22
- 14 聂青和, 李梦东, 胡大荣, 陈国致. HCV感染后机体保护性免疫缺陷原因探讨. *世界华人消化杂志* 2000;8:28–30
- 15 杨东亮, 郝连杰. 我国丙型肝炎病毒基因变异及分型研究现状. *中华传染病杂志* 1996;14:41–44
- 16 王耀宗. 正视我国丙型肝炎的严重性. *中华传染病杂志* 2003;21:211–213
- 17 邢文革, 徐宏艺, 马嵘. 聚合酶链反应技术对丙型肝炎病毒感染献血员的筛查. *中华肝脏病杂志* 2002;10:211–212
- 18 郝飞, 李梦东, 陈国致. 包膜糖蛋白序列分析鉴定丙型肝炎病毒宫内感染. *中华肝脏病杂志* 1996;4:74–77
- 19 聂青和, 王平忠, 周永兴. 丙型肝炎病毒感染孕妇羊水中丙型肝炎病毒RNA检测的临床意义. *中华妇产科杂志* 2002;37:19–21
- 20 聂青和. 基因疫苗的基础研究及应用现状. *世界华人消化杂志* 2003;11:125–129