

症状携带者到表现为症状轻重不一、进展快慢不等的各种各样的肝脏炎症和纤维化,所以给临床诊断带来很大的困难.本文首先阐述了慢性丙型肝炎的概念及诊断依据,同时提出专科医生应对不明原因转氨酶升高者、对有输血或血液制品史者提高警惕;应熟悉该病的流行病学特点和临床特点;对怀疑者必须仔细询问病史;然后根据流行病学资料,临床表现的特点及实验室检测或肝穿刺组织学检查结果等相关问题进行综合分析,从而提高诊断率.

3 参考文献

- 1 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
- 2 中华医学会传染病与寄生虫病分会和肝病分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2004;8:324-329
- 3 中华医学会肝病分会、传染病与寄生虫病分会. 丙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志* 2004;12:194-198
- 4 Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The Metavir Cooperative study group. *Hepatology* 1996;24:289-293
- 5 Bruguera M. Histologic diagnosis of chronic hepatitis, grading and staging. *Gastroenterol Hepatol* 1997;20:190-192
- 6 程勇前, 聂青和, 周永兴. 丙型肝炎病毒母婴传播机制研究. *世界华人消化杂志* 2002;10:445-447
- 7 Afdhal NH. Diagnosing fibrosis in hepatitis C: is the pendulum swinging from biopsy to blood tests. *Hepatology* 2003;37:972-974
- 8 Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatology* 2001;34:730-739
- 9 Bain VG, Bonacini M, Govindarajan S, Ma M, Sherman M, Gibas A, Cotler SJ, Deschenes M, Kaita K, Jhangri GS. A Multicentre study of the usefulness of liver biopsy in hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004;11:375-382
- 10 National Institutes of Health. National institutes of health consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12: 2002. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl):S3-20
- 11 Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl):S179-184

慢性丙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症

江河清

江河清, 郑州大学第一附属医院感染科 河南省郑州市 450052
项目负责人: 江河清, 450052, 河南省郑州市, 郑州大学第一附属医院感染科. jiangheqingem@hotmail.com
收稿日期: 2004-09-20 接受日期: 2004-10-08

江河清. 慢性丙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症. *世界华人消化杂志* 2004; 12(10):2371-2373

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2371.asp>

0 引言

HCV 感染是全球性疾病,感染率 1-3% 左右,我国一般人群抗-HCV 阳性率为 3.2%. 输血、静脉药瘾或某些医学操作是 HCV 感染传播的主要途径,慢性丙型肝炎是其重要的临床转归形式之一.慢性丙型肝炎临床表现多样,除了有肝脏病变外,还会有多个肝外系统的损害,因此本文将对慢性丙型肝炎的鉴别诊断和并发症做一综述.

1 慢性丙型肝炎的鉴别诊断

1.1 慢性乙型肝炎 HBV 感染、HBV 合并 HDV 感染临床上均可以引起慢性肝炎,且其传播途径与 HCV 感染相似,鉴别诊断应根据血清学检查结果.还应注意 HBV 合并 HCV 感染.

1.2 自身免疫性肝炎 自身免疫性肝炎是慢性肝炎的一种,目前病因尚不清楚.其特点为: (1)大多发生在年轻女性当中; (2)临床大多数隐匿起病,逐渐出现疲乏无力、恶心、食欲不振、腹胀及体重减轻等肝炎症状,可伴有发热、关节酸痛或慢性关节炎症状.面部鼻翼两侧可出现像蝴蝶一样的对称红斑,红斑处皮肤有轻微肿胀,还伴有其他一些临床综合征. (3)有自身免疫性抗体 ANA(抗核抗体), SMA(抗平滑肌抗体), 抗 LKM-1(抗 I 型肝肾微粒体抗体)存在; (4)各型肝炎病毒指标均为阴性; (5)血清球蛋白,尤其是 γ -球蛋白增高; (6)容易反复发作; (7)对激素治疗效果显著.鉴别诊断应根据原发病的临床特点及血清学检查结果.

1.3 非嗜肝病毒引起的肝炎

1.3.1 巨细胞病毒肝炎 巨细胞病毒(CMV)感染可以引起肝炎表现. CMV 性肝炎主要表现为全身不适、低热、白细胞减少、血小板减少和肝功能异常.消化道症状和血清转氨酶增高都不及病毒性肝炎明显.发热是较显著的症状,可持续至黄疸后不退.偶尔发生致死性的大块肝细胞坏死,有时引起肉芽肿性肝炎.可伴长期不明热,偶有胆汁淤滞.巨细胞病毒可引起输血后肝炎,在免疫抑制患者则可引起播散性疾病.慢性HBV混合感染巨细胞病毒的患者大多病变加重,可使病变活动,甚至发生活动性肝硬化.单靠临床表现不能诊断CMV感染,从临床标本中分离出病毒,同时抗体呈出4倍以上增加或持续抗体滴度升高,有助于诊断.也可采用DNA探针、PCR 分子生物学方法确定病原体.

1.3.2 EB 病毒肝炎 EB 病毒也可以引起肝炎表现,其临床特点为:血清ALT多明显增高,但不及病毒性肝炎.可伴有发热、咽峡炎、皮疹、全身性淋巴结肿大、脾肿大.约半数患者有轻微黄疸.外周血白细胞数正常或增高,异型淋巴细胞占 10-50%. EBV 抗 IgM 是特异性的血清标志物.鉴别诊断应根据原发病临床特点和血清学检查结果.

1.3.3 其他非嗜肝性病毒肝炎 疱疹病毒、腺病毒等非嗜肝性病毒均可以引起肝炎表现,应根据原发病的临

床特点和血清学检查结果相鉴别。

1.4 血吸虫性肝硬化 血吸虫性肝硬化见于血吸虫病的晚期,是由血吸虫虫卵大量沉积引起,应与慢性丙型肝炎引起的肝硬化相鉴别。血吸虫性肝硬化多有门脉高压,可发生食管、胃底静脉曲张破裂出血,脾肿大程度较丙肝后肝硬化为重。患者曾到过血吸虫病流行区并有疫水接触史,B型超声检查表现为纤维网状图像,有长方形线性纤维结构。可从患者粪便或直肠黏膜活检中找到虫卵及进行血清学检查加以鉴别。

1.5 酒精性肝病 长期嗜酒可导致慢性肝炎、肝硬化,血清 γ -GT升高显著,ALT、AST轻度升高。可根据个人饮酒史和血清酶学检查加以鉴别。

1.6 药物性肝炎 由药物或其代谢产物引起的肝脏损害称药物性肝炎,目前有600多种药物可引起药物性肝炎,其表现与其他各种肝病的表现相同,可表现为胆汁淤积、慢性肝炎和肝硬化等。有用肝损害药物的历史,首发症状主要为发热、皮疹、关节痛、嗜酸性粒细胞增多等,偶然再次用此药时可再引起肝病。

1.7 先天性疾病

1.7.1 肝豆状核变性 又称Wilson病,是一种常染色体隐性遗传的铜代谢缺陷病,儿童期患者常以肝病为首发症状:食欲不振、呕吐、黄疸、浮肿、腹水等,成人患者常有肝炎病史。患者肝脏肿大,质较硬而有触痛,肝脏损害逐渐加重可出现肝硬化症状,应与慢性丙型肝炎引起的肝硬化相鉴别。鉴别要点如下:(1)本病好发于儿童和青年;(2)血清铜及铜蓝蛋白降低;(3)角膜色素环(K-F环)为本病重要体征,一般于7岁之后可见;(4)神经症状:成人多为动作减少,肌强直、慌张步态为主,儿童以舞蹈、手足徐动、肌张力减低为主,可有癫痫发作;(5)精神症状:注意力不集中记忆力差,情绪不稳,后期可有痴呆,可有幻觉,妄想;(6)可出现蛋白尿、糖尿、氨基酸尿、尿酸尿、肾性佝偻病、骨质疏松、骨骼变形、病理性骨折及溶血等。

1.7.2 血色病 为一种罕见的先天性代谢缺陷病,由于过多的铁质沉着在脏器组织所致,引起不同程度的基质细胞破坏、纤维组织增生及脏器功能障碍,患者可出现皮肤色素沉着和肝硬化表现,需与慢性丙型肝炎所引的色素沉着和肝硬化相鉴别。慢性丙型肝炎和血色病均可有皮肤色素沉着,但前者皮肤色素沉着为晦暗色,后者为青灰色或青铜色;前者一般先出现肝功能异常,待发展到慢性肝炎后期才出现面色晦暗,后者常先出现皮肤色素沉着,待大量铁在肝脏沉积后才造成肝功能异常。血色病除有色素沉着和肝硬化等临床表现外,还可引起糖尿病、内分泌紊乱、心脏和关节病变,实验室检查血清铁、血清铁饱和度和血清铁蛋白均增高。遗传性血色病可并发HCV感染,Diwakaran *et al*^[11]认为,与无HCV的血色病患者相比,并发HCV的遗传性血色病患者出现晚期纤维化较早、肝脏铁浓度较低。

1.7.3 α -抗胰蛋白酶缺乏综合征 是血中抗蛋白酶成分

α -抗胰蛋白酶(简称 α -AT)缺乏引起的一种先天性代谢病,通过常染色体遗传,可以引起新生儿肝炎,婴幼儿和成人的肝硬化、肝癌等。成人常以突发的门脉高压症状为首表现,常伴发肺气肿,有家族倾向。通过对 α -AT的检测可确诊。

2 慢性丙型肝炎的常见并发症

2.1 肝硬化和肝细胞癌 现代研究认为,从感染HCV到肝硬化发生约需20 a,到肝癌发生约需30 a,慢性丙型肝炎患者有20-30%的患者最终发展成肝硬化,少数发展为肝癌。Benvegnu *et al*^[12]报道HCV感染者在诊断丙肝后肝硬化的10 a内,原发性肝癌是导致患者死亡的最常见的并发症。

HCV与肝硬化在病因上的相关性日益受到关注。Al-Qaiz *et al*^[13]研究证实,慢性丙型肝炎发生硬化的相关危险因素是年龄、男性、饮酒、合并其他肝炎病毒感染等。肝硬化早期表现隐匿,晚期的临床表现可以归结为:(1)门脉高压所致的侧支循环、脾肿大,脾功能亢进,腹水等;(2)肝功能损害所致的蛋白合成功能降低、黄疸、内分泌失衡及皮肤表现等,除此外还有上消化道出血、自发型细菌性腹膜炎、肝肾综合征、肝肺综合征。

丙型肝炎是肝硬化的主要原因,从而也是肝癌的主要致病因素。HCV与肝癌的关系,近年受到重视。我国肝癌患者中HCV的感染率较低,近年有上升趋势。慢性丙型肝炎与肝细胞癌发生风险上升的相关因素为肝硬化或晚期纤维化(肝活检时)、年龄、男性、纵酒等。

肝癌发生的分子生物学基础包括:染色体畸变、癌基因的激活、生长因子及其受体的异常、抑癌基因的失活等。Machida *et al*^[14]研究表明HCV感染后,通过病毒的核心蛋白和NS3蛋白激活iNOS基因,从而使NO合成量大增。而NO可以诱导宿主基因断裂、发生突变,进一步可以激活前癌基因,产生原发性肝癌。

原发性肝癌起病多较隐匿,早期常缺乏明显的临床表现,出现典型的临床症状和体征时已属中晚期。临床上患者最常见的症状是肝区疼痛,多呈持续性胀痛或钝痛。此外,还可有消化道症状及消瘦、乏力、恶病质等恶性肿瘤的全身表现、伴癌综合征等。患者的预后取决于能否早期诊断和早期治疗。

2.2 慢性丙型肝炎和内分泌疾病 Shintani *et al*^[15]研究HCV感染和2型糖尿病之间的关系时发现,HCV可以使转基因小鼠产生胰岛素抵抗,最终导致2型糖尿病的发生。Caronia *et al*^[16]认为非胰岛素依赖糖尿病(NIDDM)可能与慢性HCV感染相关。研究结果提示HCV相关肝硬化引起糖尿病的发生率较HBV相关肝硬化高,并与Child分级和年龄相关。丙型肝炎患者胰岛素水平检测结果显示其胰岛素抵抗,急性胰岛素反应结果提示 β 细胞功能受损,因此HCV感染与NIDDM具有明确的相关性,(受体的或受体后的)胰岛素抵抗的机制不清。目前治疗HCV感染的主要方案是干扰素联合利巴韦林。

现代研究表明应用干扰素治疗丙肝可导致糖尿病的发生和糖耐量的减低. 临床上多数患者先有肝病症状, 继而出现糖尿病, 并随肝病的好转而好转乃至痊愈. 其临床表现很不一致, 多有肝病症状, 而缺乏糖尿病的症状及体征, 仅实验室检查有糖尿病改变. 少数患者多饮、多尿, 但多无食欲亢进. 即使糖尿病严重继发糖尿病血管改变也较罕见. 少数患者可发生酮症酸中毒甚至死亡.

慢性丙型肝炎患者还容易合并有甲状腺功能的改变. 有研究表明应用干扰素抗病毒治疗是引起甲状腺疾病的主要诱因, 常见的甲状腺功能异常有: 甲减、甲亢、桥本氏病、抗甲状腺抗体升高、自身免疫性甲状腺炎等, 多发生在开始治疗后的 6 wk–12 mo 后.

2.3 慢性丙型肝炎和肾脏疾患 HCV 感染和肾病相关, 最常见的是膜增生性和膜性肾小球肾炎. 通常情况下, 肾脏侵害无明显临床症状. 对于伴有膜增生性肾小球肾炎的患者, 镜下血尿和蛋白尿是最常见的表现. 平均来说, 50% 的患者会表现为轻到中度肾脏功能不全. 在伴有肾脏侵害的患者中, 25% 以肾病综合征为首发表现. 血凝固性过高、甲状腺功能障碍、维生素 D 缺乏和高脂血症也可能是其表现.

正相反, 绝大多数丙肝相关性膜性肾小球肾炎的患者表现为突出的肾病综合征. 在丙肝合并肾病表现的患者中, 约 75% 的患者血清转氨酶升高, 仅有 25% 的患者有慢性肝病的临床征象. 在已有 HCV 感染的情况下, 及早确定肾脏情况及经常监测肾功能非常重要, 及时的治疗能防止肾病的进一步发展.

2.4 皮肤并发症 慢性丙型肝炎可以导致皮肤并发症^[7], 如冷球蛋白血症、迟发性皮肤卟啉症、白细胞破碎性血管炎、网状青斑、荨麻疹、多形红斑、结节性红斑、白塞氏病等, 最常见的是冷球蛋白血症. 有研究显示^[8], 约 40–54% 慢性丙肝患者伴有冷球蛋白血症, 而在乙型肝炎中仅有 15%, 其他原因的肝脏疾病为 32%. 冷球蛋白血症典型症状是疲困、肌痛、关节痛、皮疹(紫癜、荨麻疹、过敏性血管炎)、神经病、肾炎(肾小球肾炎)等, 实验室检查可见类风湿因子、冷球蛋白(含丙肝抗体和 HCV RNA)升高、补体水平下降. 该症患者存在一种遇冷沉淀、温暖后又溶解的免疫球蛋白, 因此而得名. 冷球蛋白血症严重者可致末期肾病或严重神经疾病.

3 参考文献

- 1 Diwakaran HH, Befeler AS, Britton RS, Brunt EM, Bacon BR. Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002;36:687–691
- 2 Benvegnu L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744–749
- 3 Al-Qaiz MN, Madani TA, Karawi MA. The natural history of hepatitis C virus infection. *Saudi Med J* 2003;24(Suppl 2):S67–70
- 4 Machida K, Cheng KT, Sung VM, Lee KJ, Levine AM, Lai MM.

- Hepatitis C virus infection activates the immunologic (type II) isoform of nitric oxide synthase and thereby enhances DNA damage and mutations of cellular genes. *J Virol* 2004;78:8835–8843
- 5 Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004;126:840–848
 - 6 Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, O'Rahilly S, Shore S, Tom BD, Alexander GJ. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;30:1059–1063
 - 7 Nocente R, Ceccanti M, Bertazzoni G, Cammarota G, Silveri NG, Gasbarrini G. HCV infection and extrahepatic manifestations. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1149–1154
 - 8 Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, Voisin MC, Intrator L, Roudot-Thoraval F, Deforges L, Duvoux C, Zafrani ES, Duval J. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994;9:841–848

丙型肝炎的实验室诊断和临床意义

魏 来

魏来, 北京大学人民医院肝病研究所 北京市 100044
项目负责人: 魏来, 100044北京市, 北京大学人民医院肝病研究所. weelai@163.com
收稿日期: 2004–09–20 接受日期: 2004–10–08

魏来. 丙型肝炎的实验室诊断和临床意义. 世界华人消化杂志 2004;12(10):2373–2376

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2373.asp>

0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染的实验室诊断是丙型肝炎诊断的重要依据, 主要包括特异性抗体(抗-HCV)的检查、HCV 基因和 HCV 核心抗原的检测以及肝细胞损害的检查. 抗-HCV 阳性是感染的标记, 感染的间接证据; 而病毒基因和抗原检测阳性是病毒存在的直接证据. 肝细胞损害的检查往往以肝脏酶学检查, 特别是丙氨酸氨基转移酶(ALT)来反映, ALT、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平变化可反映肝细胞损害程度, 但 ALT、AST 水平与 HCV 感染引起的肝组织炎症分度和病情的严重程度不一定平行, 慢性丙型肝炎患者中, 约有 30% ALT 水平正常, 约 40% ALT 水平低于 2 倍正常值上限. 非侵袭性的肝纤维化评价非常困难, 也没有可靠的指标来预测肝纤维化的进展速度, 仅肝组织学检查是金标准. 高水平的 ALT 往往伴有高危险的肝纤维化. 常规实验室检查中血小板计数降低、AST/ALT 比值增高和凝血酶原时间延长是肝硬化和门静脉高压最早的标志. 此外, 有一些生物化学检查来间接反映肝脏的纤维化情况, 其可靠性需要进一步评价. HCV 感染者一旦发生肝硬化, 肝癌的年发生率为 1–4%, 对于这部分