

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, 继之出现糖尿病, 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<sup>[7]</sup>, 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<sup>[8]</sup>, 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

患者还应该监测AFP. 本文则主要介绍病毒学标志的检测和意义<sup>[1-3]</sup>.

## 1 病毒学检测的技术

病毒学检测的技术: 包括酶免疫技术和分子生物学技术. 酶免疫技术广泛用于血清中的病毒抗原和抗体的检测, 包括检测 HCV 核心抗原与抗-HCV 的酶免疫测定(EIA)或酶联免疫黏附实验(ELISA), 以及检测特异性抗体的免疫印迹测定. 酶免疫技术还可用于HCV的血清学分型. 分子生物学技术既有定性和定量测定病毒基因的靶扩增或信号扩增技术, 也有用于病毒基因分型的序列分析和反向杂交.

检测HCV 基因最常用的靶扩增技术是聚合酶链反应(PCR). 因为 HCV 是 RNA 病毒, 须先经过逆转录(RT)合成互补的双链 DNA, 然后在 DNA 聚合酶作用下, 使病毒某基因片段呈指数扩增, 获得大量的双链 DNA; 另一个靶扩增技术为转录介导的扩增(TMA), 依赖逆转录酶合成互补 DNA 链, 再以 RNA 聚合酶合成扩增产物单链 RNA. 以上两种方法都在获得有效扩增后, 通过特异性探针与扩增产物的杂交而显示. 如在扩增体系中加入标准对照, 即可通过竞争结合的原理, 根据标准对照扩增获得的标准曲线对病毒模板的相对数量进行定量. 近来发展起来的实时 PCR 可以在 PCR 扩增过程中对扩增模板, 可避免因过度扩增而造成的污染, 比传统的靶扩增更敏感, 且所测定的动态范围更宽. 信号扩增是对以特异性探针捕获 HCV 模板后对杂交探针的信号加以扩增, 病毒本身的模板不扩增, 依靠同时检测的标准品制备标准曲线进行定量. 反向杂交主要用于 HCV 基因分型, 其他基因分型的分子生物学技术因为难以标准化已较少使用. HCV RNA 的定量和定向检测敏感性和精确性还需要进一步改善和提高, 从而提高对应答的确定, 同时还加深深对抗病毒治疗拮抗的认识. 在技术上还需要进一步标准化和自动化.

## 2 HCV 感染标志的检测和意义

与HCV感染临床处理有关的病毒感染标志主要有HCV RNA、抗-HCV、HCV 核心抗原和HCV 基因型四种.

### 2.1 HCV RNA

是 HCV 活跃复制的可靠标志, 表示肝内有HCV存在和复制. 常常在感染后1-2 wk即可在外周血中测得, 在自然清除病毒的感染者中, 常在清除前达高峰; 而在慢性感染者, 常常在高峰后逐渐下降至较低水平而维持在稳态, 每天产生 $10^{12}$ 个病毒颗粒, 半衰期3 h. 有时在持续感染中可能有短暂的低水平复制, 低于检测水平. HCV RNA复制水平与疾病严重性无关, 仅仅在终末期肝病因为有功能肝细胞的减少和纤维化而使病毒处于低水平或低于检测水平. 在肝移植后, HCV 可再次升高.

HCV RNA 的检测既可以定性也可以定量, 测定的意义在于确定感染、指导治疗和判断应答. 目前, 定性检测的敏感性高于定量检测试剂. PCR 与 TMA 定性检测试

剂的敏感性分别达到 50 国际单位(IU)/mL 和 10 IU/mL, 特异性均可达到 98-99%. 定量检测方法除了 PCR 和 TMA 外, 还有信号扩增的分支链DNA. 以往不同定量检测方法的单位不一致, 同一份临床样本不同检测方法所得结果不同. 为此, 世界卫生组织(WHO)近年建立了国际标准以 IU 来反映 HCV RNA 的量, 从而便于 HCV RNA 定量检测的全球标准化<sup>[4]</sup>. 国际单位并不能真正反映样本中的病毒颗粒, 只是反映 HCV RNA 的量. 现行的 HCV RNA 测定都采用国际单位来表示检测值(表 1), 使现在的临床指南和各种诊断治疗推荐意见可比性强. 对于以往非标准化检测的结果也可以通过系数进行转换(表 2). 定量检测的敏感性低于定性检测, 最低检测阈值为 25-615 IU/mL. 线性检测范围的上限 500 000-7 700 000 IU/mL. 对于超过检测线形范围上限的样本应该稀释10-100倍后再检测, 方能获得准确定量. 定量检测的特异性为 98-99%, 不受基因型的影响.

表 1 血清 HCV RNA 定量测定的方法与动态范围<sup>[1]</sup>

测定方法	测定技术	动态范围
Amlicor HCV monitor 2.0	手工操作, 竞争RT-PCR	600-500 000 IU/mL
Cobas Amlicor HCV monitor 2.0	半自动, 竞争RT-PCR	600-500 000 IU/mL
Versant HCV RNA 2.0	手工, 分支链DNA	200 000-120 000 000 基因/mL
Versant HCV RNA 3.0	半自动, 分支链DNA	615-7 700 000 IU/mL
LCx HCV RNA	半自动, 竞争RT-PCR	25-2630000 IU/mL
Superquant	半自动, 竞争RT-PCR	30-1470000 IU/mL

表 2 各种 HCV RNA 定量测定的基因拷贝与国际单位换算<sup>[1]</sup>

测定方法	换算方法
Amlicor HCV monitor 2.0(手工操作)	1 IU/mL=0.9 拷贝/mL
Cobas Amlicor HCV monitor 2.0(半自动)	1 IU/mL=2.7 拷贝/mL
Versant HCV RNA 3.0	1 IU/mL=5.2 拷贝/mL
LCx HCV RNA	1 IU/mL=3.8 拷贝/mL
Superquant	1 IU/mL=3.4 拷贝/mL

### 2.2 抗-HCV

现在临床上常常使用第二代或第三代抗-HCV 试剂, 表 3 概括了国际上现行的第二代与第三代抗-HCV 诊断试剂及其所包被的 HCV 抗原. 现行抗-HCV 诊断试剂的特异性超过 99%, 但由于缺少金标准而难以明确其敏感性. 免疫功能正常的 HCV 感染者中 99%以上抗-HCV 阳性. HCV 感染后产生抗-HCV 的窗口期依不同患者而有所不同, 第三代诊断试剂的窗口期一般为 7-8 wk, 50-70%的感染者再出现症状时抗-HCV 阳性; 在感染自发清除的患者中, 抗-HCV 往往持续终生, 少数可能处于低水平并可能在几年后逐渐消失<sup>[5]</sup>. 除了血液透析和免疫抑制患者以外, 慢性感染者抗-HCV 始终为阳性.

按照美国疾病控制中心2003年新的HCV抗体报告和实验室检测导则<sup>[6]</sup>, 抗-HCV 仅仅在重复检测滴度

$\geq 3.8$  时才可能是真正的抗-HCV 阳性, 而对于抗体滴度低于 3.8 者应该以免疫印迹试验来确认 EIA 检测的抗-HCV。近来, 由于抗-HCV 诊断试剂质量的改善, 免疫印迹试验在临床已很少应用, 但在血库低危人群中的筛查中, 由于抗-HCV 的阳性预测值远低于临床应用, 所以免疫印迹往往只应用于血库低危人群的筛查。在美国和欧盟, 曾有以病毒核酸检测替代免疫印迹试验的趋势, 但其成本-效益问题还有争论。所以, 2003 年的美国 CDC 导则又重新提出免疫印迹检测的应用。国内有关单位在国际科技攻关资金资助下进行了不同区抗原的 EIA 试剂研制, 发现不同区抗原片段抗体的检出率差异较大, 以 NS3 和核心区抗体检出率最高<sup>[7]</sup>。该检测试剂在一定程度上可以完成免疫印迹类似的工作。对于低危人群, 则不需要常规进行抗-HCV 的筛查<sup>[8]</sup>。

表3 抗-HCV 检测的酶免疫方法<sup>[1]</sup>

检测试剂	检测技术	包被的HCV抗原
Ortho HCV 3.0(第三代)	EIA	核心, 非结构基因(NS)3, NS4, NS5
Vitros(第三代)	EIA	核心, 非结构基因(NS)3, NS4, NS5
Abbott HCV EIA 2.0(第二代)	ELISA	核心, 非结构基因(NS)3, NS4

**2.3 HCV 核心抗原** 20 面体的 HCV 核衣壳由多聚 HCV 核心蛋白组成。HCV 核心抗原在外周血中有游离抗原与总抗原两种状态, 前者存在于抗-HCV 阳转前, 晚于 HCV 阳性 1-2 d。在抗-HCV 出现后, 所测定的 HCV 抗原为总抗原, 与 HCV RNA 的水平相平行, 其含量可以作为 HCV 复制的标志, 以 pg/mL 表示, 从而可以作为病毒复制的替代检测标志, 1 pg HCV 总抗原相当于 8 000 IU 的 HCV RNA。在不同患者间检测结果略有差异。当 HCV RNA 低于 20 000 IU/mL 时, 现行 HCV 总抗原检测试剂不能检测到 HCV 抗原, 限制了其临床应用。此外, HCV 核心抗原检测对于早期病毒血症的检测是敏感的, 但不适宜用于病毒清除的实时监测<sup>[9]</sup>。

**2.4 HCV 基因分型** HCV 为单股正链 RNA 病毒, 其基因组易于变异。目前已发现 6 个基因型和数十个基因亚型。以 1a、2b、3c 等表示。分子进化分析可以鉴别不同的基因型和基因亚型。基因型、基因亚型和株间的序列异源性分别为 30%、20% 和 10%。

HCV 基因分型的金标准是包膜区(E1)或非结构基因(NS)5B 的序列分析与参考序列的比较以及分子进化分析。临床的基因分型可以通过直接序列分析, 型特异性寡核苷酸探针的反向杂交或限制性酶切长度多态性分析来确定。基于 5' 端非编码区(5' NTR)直接序列分析的基因分型和型特异性寡核苷酸探针的反向杂交均已标准化, 两种方法均能测定 HCV 的 6 个基因型和一系列基因亚型。对基因型的检测误差差不多, 但基因亚型的分型错误约为 10-25%。这些错误并非由技术造成的, 而是与所选择的测定基因区(5' NTR)有关。由于只有基因型与临床的关系密切, 基因亚型的分型检测错

误对临床影响不大。

检测不同基因型的特异性抗体也可以进行基因分型, 但不能区别不同的基因亚型。90% 免疫功能相对正常的慢性感染者可以通过血清学方法鉴别基因型, 与分子生物学方法的符合率达 95%, 对基因 1 型的检测效果优于其他基因型。对于血清学方法与分子生物学方法检测结果不一致的感染者, 以 E1 或 NS5B 区基因的序列分析往往与分子生物学分型结果一致。血清学分型的另一个不足是检测结果有时表现为混合反应, 此时, 不能区别是真正的混合感染抑或为交叉反应, 也可能为一个基因型感染的恢复而另一个基因型感染持续存在的结果。

### 3 不同感染过程与状态下各标志的变化和作用

**3.1 HCV 感染的诊断** 急性丙型肝炎、不明原因的急性肝炎都应该检测 HCV RNA 和抗-HCV。HCV RNA 阳性而抗-HCV 阴性强烈提示急性丙型肝炎, 并且抗-HCV 将在进一步随访中出现阳性。如果 HCV RNA 和抗-HCV 均阳性, 或仅仅抗-HCV 阳性, 则不会是急性丙型肝炎。但是, 由于 HCV 可能出现间隙性病毒血症, 对抗-HCV 阳性而 HCV RNA 阴性者应该在几周后再次检测 HCV RNA。应当指出 HCV RNA 和抗-HCV 均阳性时, 很难鉴别是急性丙型肝炎或慢性丙型肝炎, 也可能是慢性丙型肝炎合并其他肝炎。

慢性肝脏疾病患者 HCV RNA 和抗-HCV 阳性, 诊断为慢性丙型肝炎。HCV RNA 阳性而抗-HCV 阴性很少发生于免疫功能相对正常的患者中, 仅仅出现于血液透析和免疫抑制的患者中。献血员筛选和在高危人群检查中抗-HCV 阳性可以通过检测 HCV RNA 而确定。如果间隔 6 mo 以上 2 次检测 HCV RNA 均为阴性, 则很难区别是既往 HCV 感染后的抗-HCV 抑或假阳性。EIA 测定中 S/Co 比值超过 3.8 往往为真阳性或者通过免疫印迹方法加以确认, 而 EIA 测定中 S/Co 比值低于 3.8, 往往难以确定, 因为部分 HCV 感染自发清除后抗 HCV 逐渐降低。

因为抗-HCV 可以通过胎盘, 且在婴儿出生后不论是否有病毒的母婴传播, 抗-HCV 将持续数月甚至超过 1 a, 所以, 母婴传播的确定只能依靠 HCV RNA 的测定。HCV 的母婴传播一旦发生, 在分娩后几天或稍晚即可在新生儿血清中测到 HCV RNA, 此后可能持续存在也可能自发清除。母婴传播后的 HCV 自发清除率和清除时间都不太清楚, 可以肯定的是 HCV 母婴传播的自发清除率高于成年感染的自发清除率。出生后 HCV RNA 检测的时间不是很明确, 一般推荐时间是 6-12 mo。如果出生 1 a 后抗-HCV 仍持续高滴度, 应考虑感染的慢性化并检测 HCV RNA。

职业性非胃肠途径暴露 1-2 wk 后即可检测到 HCV RNA, 在暴露后 1 wk 即可以进行监测。HCV RNA 阳性是急性感染的标志, 但并不一定立即给予治疗, 仅在

ALT升高和出现症状时开始治疗。

3.2 疾病进展的预测 HCV病毒标志没有预测价值, HCV RNA复制水平和HCV基因型均与肝脏损害的严重程度及纤维化无关, 也不能预测感染的自然史和疾病预后。因此, 临床上患者常规处理和监测并不需要反复检测HCV RNA。

3.3 抗病毒治疗 仅HCV RNA阳性的患者才考虑抗病毒治疗。治疗前应该检测HCV的基因型, 目前慢性丙型肝炎抗病毒治疗最有效的方法是聚乙二醇干扰素联合利巴韦林, 基因型的测定有助于决定疗程和利巴韦林的剂量。基因2和3型感染仅需要治疗24 wk, 利巴韦林用量为800 mg/d即可达到70%~80%的持续病毒学应答。而基因1型感染需要48 wk疗程, 利巴韦林用量应达到1 000~1 200 mg/d。尽管如此, 其持续病毒学应答仅达到40%~45%<sup>[10-13]</sup>。国外认为, 对于这部分感染者应该权衡抗病毒治疗的益处, 不治疗的危险性以及经济价值, 对于肝组织学检查有显著坏死炎症和纤维化者应予以治疗, 而仅有轻度炎症者则不需要治疗。国内对国人的临床研究发现, 单剂聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 2a对基因1型感染的慢性丙型肝炎的治疗结束时应答和持续应答分别为76.8%和35.4%, 非基因1型感染的慢性丙型肝炎的治疗结束时应答和持续应答分别为81.0%和66.7%<sup>[14]</sup>。

基线HCV RNA测定对基因2、3型感染者意义不大, 治疗结束时HCV RNA阴性提示获得病毒学应答, 应在24 wk再次检测以评价其持续应答; 而治疗结束时HCV RNA仍然阳性则可能出现复发。基因1型感染者接受聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗时, 在治疗前和12 wk时测定HCV RNA可以评价早期病毒学应答, 12 wk时HCV RNA下降2个对数单位或阴性者应继续治疗至48 wk, 如果未获得早期病毒学应答, 即使治疗48 wk, 获得持续病毒学应答的几率也很低, 此时可以停药或者仅仅为了达到延缓疾病的进展而治疗, 但不能清除病毒。在48 wk疗程后再次测定HCV RNA阳性强烈提示复发。对48 wk疗程结束后HCV RNA阴性者应在24 wk后再次测定, 可以评价持续病毒学应答。

已有证据表明, 对急性丙型肝炎患者予以单剂常规干扰素治疗是有效的, 但是, 病毒学检测对于决定是否干扰素治疗、治疗的剂型、剂量和疗程都没有特殊价值。治疗结束后应测定HCV RNA, 阴性者在24 wk还需再测定一次。

在抗病毒治疗开始后1 wk和4 wk, HCV核心抗原与HCV RNA即降低<sup>[15]</sup>; 在治疗过程中对这两个指标的监测均能反映抗病毒治疗的效果, 但HCV总抗原的检测不能确切反映病毒清除的时间<sup>[9]</sup>。

#### 4 未治疗患者的随访

由于HCV病毒学检测对于预后没有预测价值, 所以, 未治疗的患者不一定需要反复的病毒学检测, 但对ALT和肝组织学进行随访是有意义的。

#### 5 参考文献

- 1 Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S65-S73
- 2 Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S47-S56
- 3 中华医学会肝病学会、传染病与寄生虫病学会。丙型肝炎防治指南。中华肝脏病杂志 2004;12:194-198
- 4 Saldanha J, Lelie N, Heath A. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. Who collaborative study group. *Vox Sang* 1999;76:149-158
- 5 Lefrere JJ, Guiramand S, Lefrere F, Mariotti M, Aumont P, Lerable J, Petit JC, Girot R, Morand-Joubert L. Full or partial seroconversion in patients infected by hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1997;175:316-322
- 6 Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Centers for disease control and prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *Mmwr* 2003; 52:1-13
- 7 张贺秋, 王国华, 陈坤, 夏芳, 宋晓国, 孙科儿, 凌世淦, 马贤凯. 丙型肝炎病毒不同区抗原酶免疫试剂研究. 中华检验医学杂志 1999;22:330-333
- 8 Chou R, Clark EC, Helfand M. US preventive services task force. Screening for hepatitis C virus infection: a review of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2004;140:465-479
- 9 Lorenzo J, Castro A, Aguilera A, Prieto E, Lopez-Calvo S, Regueiro B, Pedreira J. Total HCV core antigen assay; A new marker of HCV viremia and its application during treatment of chronic hepatitis C. *J Virol Methods* 2004;120:173-177
- 10 魏来. 聚乙二醇干扰素及在丙型肝炎治疗中的应用. 世界华人消化杂志 2001;9:1296-1299
- 11 Manns MP, Mchutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965
- 12 Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, Diago M, Jensen DM, Sette H, Ramadori G, Bodenheimer HC, Marcellin P, Lee SD, Roberts PJ, Ackrill AM. Peginterferon alfa-2a(40 KD) (pegasys) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002;36:S3
- 13 Fried MW, Shiffman ML, Reddy K, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982
- 14 谢尧, 徐道振, 陆志檬, 骆抗先, 贾继东, 王宇明, 赵桂珍, 张树林, 张大志. HCV基因型对慢性丙型肝炎干扰素疗效的影响. 中华肝脏病杂志 2004;12:72-75
- 15 Muto H, Tanaka E, Matsumoto A, Yoshizawa K, Kiyosawa K. Nagano interferon treatment research group. Types of human leukocyte antigen and decrease in HCV core antigen in serum for predicting efficacy of interferon-Alpha in patients with chronic hepatitis C: analysis by a prospective study. *J Gastroenterol* 2004;39:674-680