

丙型肝炎病毒感染与自身免疫的关系

伍慧丽, 段钟平, 郑素军

■背景资料

慢性丙型肝炎病毒(HCV)通过感染人体后产生自身免疫作用引发各种自身免疫现象, 患者体内常能检测出多种自身抗体, 但其机制及意义目前未完全阐明, 丙肝合并自身免疫现象及自身免疫病的诊断与治疗亦未达成统一的共识。

伍慧丽, 段钟平, 郑素军, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心 北京市 100069

伍慧丽, 主治医师, 主要从事病毒性肝炎方面的研究。

作者贡献分布: 本文综述由伍慧丽完成; 段钟平与郑素军审校。

通讯作者: 段钟平, 教授, 主任医师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心。

duan2517@163.com

收稿日期: 2012-07-26 修回日期: 2012-08-25

接受日期: 2012-09-15 在线出版日期: 2012-10-08

Hepatitis C virus infection and autoimmunity

Hui-Li Wu, Zhong-Ping Duan, Su-Jun Zheng

Hui-Li Wu, Zhong-Ping Duan, Su-Jun Zheng, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Correspondence to: Zhong-Ping Duan, Professor, 8 West You'an Menwai Xitoutiao, Fengtai District, Beijing 100069, China. duan2517@163.com

Received: 2012-07-26 Revised: 2012-08-25

Accepted: 2012-09-15 Published online: 2012-10-08

Abstract

According to the WHO estimates, the rate of hepatitis C virus (HCV) infection is approximately 3% in the world, and approximately 170 million people are infected with HCV. About 3.15 million new cases of HCV infection are diagnosed each year. Multiple autoantibodies can often be detected in patients with chronic HCV infection. Elucidation of the relationship between HCV infection and autoimmunity will open new perspectives for understanding the pathogenesis of HCV infection and the natural history of hepatitis C.

Key Words: Hepatitis C; Autoimmunity; Hepatitis C virus

Wu HL, Duan ZP, Zheng SJ. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(28): 2678-2684

摘要

据世界卫生组织估计, 全球丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染率约为3%, 大约有1.7亿人感染HCV, 每年新发丙型肝炎病例约315万例, 慢性HCV感染者体内常能检测出

多种自身抗体。通过对HCV与自身免疫关系的研究, 有助于从一个新的角度探讨HCV感染的发病机制, 了解慢性丙肝发展的自然史, 同时对指导丙肝诊断和治疗也有重要意义。

关键词: 丙型肝炎; 自身免疫; 丙型肝炎病毒

伍慧丽, 段钟平, 郑素军. 丙型肝炎病毒感染与自身免疫的关系. *世界华人消化杂志* 2012; 20(28): 2678-2684

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2678.asp>

0 引言

据世界卫生组织估计, 全球丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染率约为3%, 大约有1.7亿人感染HCV, 每年新发丙型肝炎病例约315万例^[1]。前瞻性研究表明, 约65%-85%的HCV感染者可发展成为慢性肝炎, 约10%最终发展为肝硬化甚至肝癌^[2]。因此, 对HCV感染及其发病机理的研究始终是近年肝病研究的热点之一。自1989年Esteban等^[3]首次在自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)患者血清中检出抗HCV, HCV感染与自身免疫的关系逐步受到关注。通过对HCV与自身免疫关系的研究, 不仅有助于从一个新的角度探讨HCV感染的发病机制, 了解慢性丙型肝炎发展的自然史, 同时对指导丙肝诊断和治疗也有重要意义。现对近年有关HCV与自身免疫的关系研究作一综述。

1 丙型肝炎病毒引发自身免疫的机制

HCV的发病机制受许多因素调节, 免疫应答机制在其中起重要作用。通过免疫反应, HCV感染肝脏后对肝脏造成损害, 导致炎症和肝纤维化形成。HCV也通过病毒变异等逃逸机制来躲避机体的免疫反应, 从而导致HCV感染慢性化。同时通过感染人体后产生的自身免疫作用引发各种自身免疫现象, 甚至引起自身免疫性疾病。目前对HCV引发自身免疫现象的机制尚不完全清楚, 被普遍认可的有以下两个理论: (1)分子模拟机制, 指HCV病毒蛋白和人体某些自身蛋白之间存在序列相似性, 导致交叉免疫反应, 破坏

■同行评议者

张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系

表 1 HCV感染者自身抗体阳性率及相关因素的既往研究

作者	年份	n	SMA(%)	ANA(%)	有相关性因素	无相关性因素
Clifford等 ^[42]	1995	117	66	14	无	性别, 年龄, 对干扰素反应
Cassani等 ^[43]	1997	290	20	9	ALT, 性别, 汇管区炎症	对干扰素反应
Bayraktar等 ^[44]	1997	162	65	63	无	对干扰素反应
Luo等 ^[45]	1998	122	12	42	无	年龄, 性别, LFTs, 病毒基因型, 肝硬化
Lenzi等 ^[46]	1999	226	10	16	高水平ALT/SGT	病毒基因型, 肝硬化/HCC
Squadrito等 ^[47]	2003	283	13	8	肝硬化, 年龄偏大	性别, 病毒基因型, 病毒载量
Stroffolini等 ^[48]	2004	502	27	16	高球蛋白血症	性别, 病毒基因型, ALT, 病理分级/分期
Yee等 ^[49]	2004	645		4-10	病毒基因型, 性别, 浆细胞浸润(病理)	年龄, 感染持续时间, 病毒基因型, 纤维化
Zusinaite等 ^[50]	2005	90	43	14		性别, 病毒基因型
Muratori等 ^[51]	2005	143	13	7		对联合治疗的反应

SMA: 抗平滑肌抗体; ANA: 抗核抗体; ALT: 谷丙转氨酶。

了免疫耐受和免疫反应的平衡, 从而使机体免疫系统持续不断攻击自身细胞或组织, 产生自身抗体。近年来研究较多的是HCV的非结构基因5b(nc5b)与细胞色素P450(CYPs)之间的分子模拟现象, 主要涉及的细胞色素P450是CYP2E1和CYP2D6^[4,5], 其中CYP2D6与HCV的NS5B之间存在分子序列相似性导致分子模拟现象, 与HCV感染者LKM-1自身抗体的产生相关。Sutti等^[6]报道anti-CYP2E1自身抗体阳性者的HCV感染者占HCV感染者的比率为38%(52/137), HCV感染合并anti-CYP2E1自身抗体阳性者肝脏病理炎症分级>4(Ishack's criteria)、肝纤维化分级>2的风险各增加11倍及4倍, 提示HCV感染合并抗anti-CYP2E1自身抗体阳性可加重肝脏炎症及纤维化。另外, 肝细胞内平滑肌和核蛋白的短的线性序列和HCV蛋白有同源性, 丙肝患者血清亦可识别这两种蛋白, 产生抗体并发生交叉反应造成肝损伤; (2)旁路激活理论, 指病毒感染一个特定的组织后会引发局部炎症反应, 例如某些细胞因子的释放, 最后使得自身反应T细胞被激活^[7], 从而辅助B细胞增殖分化, 并产生自身抗体。HCV与T细胞结合可以促使T细胞释放IL-2和IL-4等, IL-2可以促进T细胞活化、增殖和分化, IL-4可促使CD4+T细胞向Th2方向分化, 从而使浆细胞分化为B细胞并产生自身抗体。许多研究表明, HCV感染者的自身免疫现象与B细胞功能异常有密切联系^[8], 如混合型冷球蛋白血症、类风湿因子产生、淋巴细胞增生异常可能导致的非霍金森B淋巴细胞瘤等。Mizuochi等^[9]观察到HCV感染者外周血CD5+B细胞增多, 且由于血浆IL4、10、12的保护作用较CD5-B更不

易凋亡, 而CD5+B细胞可产生自身抗体, 从而使得HCV感染者出现自身抗体并可持续存在。产生的自身抗体反过来不断增加自身抗原的呈递, 促发肝脏炎症损伤^[10]。Oda等^[11]发现HCV患者B淋巴细胞增加, 但随着抗病毒治疗有效, HCV患者B淋巴细胞减少。除上述两种主要的机制外, 亦有研究发现, 在慢性HCV感染合并自身免疫性疾病的患者中, 发现调节性T淋巴细胞(regulatory T cell, Treg)存在数目和功能的异常^[12], 表明T细胞通过凋亡机制及Treg亦可以介导自身免疫。在遗传水平的研究上, 已有关于HCV自身免疫基因谱HLA的出现, 依地域、种族不同基因型亦有差异。在北美和中国的慢性肝炎患者中分布较广的基因型HLA-A1-B8-DRB1*0301和DRB1*0401是与AIH易感性相关的基因型, 他们可引发抗核抗体的产生和免疫学疾病, HLA-DRB1*0701和DQB1*0201则主要在欧洲的丙型肝炎患者中分布, 这些患者的抗肝肾微粒体抗体I型(liver kidney microsomal antibody, LKM-1)检出率较HCV血清阴性人群高。Kuniholm等^[13]指出HLA基因型可以提升机体清除病毒的能力, 同时引起机体对冷球蛋白血症的易感性。

2 丙型肝炎病毒合并非器官特异性自身抗体阳性及意义

自1989年Esterban首次在AIH患者血清中检出抗HCV以来, 就不断有HCV合并自身抗体阳性的报道以及对其意义的探讨(表1)。在近期的报道中, Williams及其研究小组^[14]检测了963例慢性HCV感染者的抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)及抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle anti-

■研究前沿

目前HCV与自身免疫关系的研究是丙肝研究的热点之一, 针对丙肝自然史的研究以及HCV与自身免疫的诊断与治疗的研究为亟待解决的问题。

■应用要点

本文从HCV引发自身免疫的机制、HCV合并非器官特异性自身抗体(NOSA)阳性及意义、HCV感染与自身免疫病、丙肝合并自身免疫现象的治疗4个方面来总结陈述。了解丙型肝炎病毒与自身免疫的关系有利于基础研究及临床诊治。

body, SMA), 结果至少有一项自身抗体阳性者占17.9%(ANA阳性10.8%, SMA阳性5.6%, 两者均阳性为1.5%), 且ANA阳性与年龄具有相关性, 与性别、是否酒精摄入、种族、HCV基因型、肝纤维化程度无相关性; SMA阳性与男性慢性HCV感染者肝脏汇管区界面炎严重程度相关, 与其他肝脏部位炎症程度、肝功能检测、免疫球蛋白无相关性, 自身抗体对抗病毒治疗的反应无影响。Andrade等^[15]对65例未治疗的慢性HCV感染者进行自身抗体SMA检测, 其阳性率为33.8%, 其中有冷球蛋白血症者占36.9%, 通过肝活检病理检查, 发现慢性HCV感染者血清SMA阳性和冷球蛋白血症与肝纤维化进展相关, 而与肝细胞炎症、年龄、性别、HCV基因型无相关。Hsieh等^[16]对614例慢性HCV患者检测ANA阳性率为35%, 在女性、年龄较大者、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平较高、HCV RNA低的患者中易出现, 且随着肝纤维化评分的升高ANA阳性率增高。Chrétien等^[17]对186例慢性HCV患者进行自身抗体检测, 阳性率为40%, 其中ANA占32%, SMA占15%, AMA占0.5%, LKM占0.5%, 阳性率与肝脏炎症程度和肝细胞损伤、纤维化有关, 与年龄、性别、感染途径、感染时间、基因型和病毒载量无关, 且自身抗体阳性的慢性HCV患者常伴有更高的血清ALT、球蛋白、免疫球蛋白IgG。白丽等^[18]回顾性分析360例慢性HCV患者自身抗体(ANA及LKM-1)的检出情况, 结果自身抗体总阳性率为15%, 其中ANA阳性率12.5%、LKM-1阳性率2.5%, 而对照组慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者中自身抗体阳性率2.9%, AIH患者阳性率为47.9%, 女性HCV患者的自身抗体检出率高于男性, 自身抗体阳性组HCV RNA含量低于自身抗体阴性组, 自身抗体阳性组和阴性组患者的年龄、HCV基因型、生化指标、肝硬化发生率以及接受干扰素治疗组和未接受干扰素治疗组患者的自身抗体检出率均无差异。Wu等^[19]对288例HCV感染者行自身抗体(anti-SSA/Ro及anti-SSB/La)检测, 阳性率分别为12.8%及9.7%, anti-SSA/Ro在>55岁感染者中易出现, 2种自身抗体的出现与感染者性别、是否出现自身免疫病临床表现、肝硬化、肝细胞癌之间无相关性。总之, 国内外报导丙型肝炎病毒感染患者自身抗体检出率不一, 差别较大, 总体阳性率范围为10%-66%, 高于HBV感染患者(约7.5%), 但总体低于自身免疫性疾病患者^[20]。而NOSA的出

现与HCV感染的严重程度、病程长短、性别、种族、病毒载量和基因型等因素的关系也存在较大差别, 考虑与自身抗体的多样性以及病例选取与检测局限性有一定关系。故今后对HCV合并NOSA阳性的研究应建立统一的规范。

目前在HCV感染者血浆中检出的自身抗体主要有ANA、SMA、抗线粒体抗体(anti-mitochondria antibody, AMA)、LKM-1、抗肝特异性蛋白抗体(liverspecific lipoprotein, LSP)、抗细胞骨架抗体(anti-cytoskeleton, CS)、抗胃壁细胞抗体(anti parietal cell antibody, APCA)、抗心肌抗体(anti myocardial antibody, AHRA), 另外尚有报导抗甲状腺抗体(antithyroglobulin antibody, TGA)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、抗心磷脂抗体(anticardiolipin, ACA)、I型肝胞质溶胶抗体(anti-liver cytosol antibody type 1, LC-1)等。上述抗体在外周血中被检出, 但产生的部位及效应靶器官不一, 这是引起HCV合并自身免疫现象多样性的原因之一, 也是造成丙肝与其他自身免疫病如AIH的鉴别及治疗困难的原因。Hudacko等^[21]研究表明HCV感染者中F肌动蛋白升高者肝组织炎症明显, 且这种炎症表现与AIH相似, 如有明显浆细胞浸润等。王宵伟等^[22]把丙型肝炎合并NOSA患者与AIH患者的自身抗体类型及滴度进行比较发现, 丙型肝炎患者血清中存在多种自身抗体, 但滴度均较低, 可与呈高滴度自身抗体的AIH进行鉴别。

3 慢性丙型肝炎病毒感染与自身免疫病

我们通常把被HCV感染的肝外组织称为“HCV贮池”, 肝外组织中HCV复制和蛋白表达可产生与感染相关的肝外表现。Zignego等^[23]将HCV感染的肝外表现分为4大类: A类密切相关疾病: 目前仅混合性冷球蛋白血症; B类明显相关疾病: 淋巴瘤、单克隆免疫球蛋白病、迟发型皮肤卟啉病、扁平苔藓和干燥综合征; C类可能相关疾病: 自身免疫性甲状腺炎、甲状腺癌糖尿病、动脉硬化、非冷球蛋白血症性肾病、结节性多动脉炎、痒疹和牛皮癣等; D类仅有临床观察: 银屑病、外周或中枢神经病、慢性多发性关节炎、风湿性关节炎、皮炎、白癜风、心肌病、男性勃起障碍、多形性红斑、白塞综合征等。Sousa等^[24]对99例丙型肝炎患者观察发现其中10.1%有高催乳素血症, 38.4%高铁蛋白血症, 而冷球蛋白血症、NOSA出现与高铁蛋白及高催乳素血症之间无相关性, 基因3型HCV感

染与高催乳素血症相关, 血中铁蛋白水平与ALT水平相关. Yang等^[25]对462例甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白(thyroglobulin, TgAb)阳性者及380例TPOAb、TgAb阴性者检测丙肝抗体, 其阳性率分别为1.30%和0.53%, 而在另195例HCV感染者中检测TPOAb、TgAb, 阳性率均为30.77%. Jacobson等^[26]认为慢性HCV感染者的肝外表现如冷球蛋白血症相关血管炎、淋巴细胞增生紊乱、肾脏疾病、胰岛素抵抗、2型糖尿病、干燥综合征、类风湿性关节炎或者NOSA的产生, 导致乏力、沮丧、认知障碍等. 抗病毒治疗对MC血管炎、淋巴细胞增生紊乱、胰岛素抵抗、认知功能有影响. 但是, 丙肝治疗和其他一些社会心理学因素减少生活质量和并发症处理肝外疾病使丙肝治疗经济负担加重, 而HCV感染是冷球蛋白血症血管炎、淋巴细胞增生紊乱、胰岛素抵抗重要机制. Mohammed等^[27]观察306例慢性HCV患者的临床症状, 其中有类风湿表现者16.39%、乏力1.9%、干燥8.8%、关节痛6.5%、肌痛1.3%、纤维肌痛1.9%、关节炎0.7%、冷球蛋白血症血管炎0.7%、自身免疫性溶血0.7%和血小板减少0.7%. 男性患者有明显眼球干燥者, 而纤维肌痛、冷球蛋白血症血管炎、关节炎、自身免疫性溶血以女性居多, 表明HCV感染与自身免疫现象密切相关. Zarebska-Michaluk等^[28]观察340例慢性HCV感染者, 其中210例(61.7%)出现至少一种肝外表现, 包括冷球蛋白血症37.1%、血小板减少27.6%、自身免疫性甲状腺病16.2%、皮肤病27.6%、2型糖尿病4.1%、干燥综合征、肾病、多发神经病、B细胞淋巴瘤少见. 总之, 丙肝合并肝外表现具有多发与多样性, 但究竟是HCV感染者易合并自身免疫现象还是有自身免疫现象者更易感染HCV? 肝外疾病与HCV感染关系是否密切? 其机理是什么? 尚有待进一步深入研究证实.

4 丙肝合并自身免疫现象的治疗

干扰素是目前治疗丙型肝炎唯一有效的药物, 配合利巴韦林治疗是目前的首选治疗方案. 丙肝患者自身抗体的出现, 提示病毒复制的同时往往体内免疫功能已出现紊乱, 不恰当地使用干扰素抗病毒会使AIH病情恶化, 而盲目应用免疫抑制剂又可能加重丙型肝炎的病毒血症^[29,30]. 由于干扰素抗病毒活性是通过诱导抗病毒基因的表达而实现, 他还具有生长调控、抑制血管生

成、调节细胞分化、诱导细胞凋亡和增强组织相容性复合体的表达等一系列免疫调节功能, 对体液免疫、细胞免疫均有免疫调节作用, 对巨噬细胞及NK细胞也有一定的免疫增强作用. 因此使用干扰素在治疗丙型肝炎过程中他还可能诱发或加重自身免疫^[31], 故对合并自身抗体阳性的丙型肝炎患者而言干扰素治疗可能是一把双刃剑. 曾有人使用干扰素联合利巴韦林治疗合并抗肝抗原自身抗体阳性的丙肝患者, 观察到随治疗时间延长, 治疗有效组抗肝抗原自身抗体的表达率呈逐渐下降趋势, 无效组自身抗体检出率显著高于治疗有效组, 这表明在治疗过程中干扰素干扰诱导的自身免疫作用强于抗病毒作用, 因而不但病毒未被清除, 反而出现自身抗体升高, 且这一免疫作用有可能加重肝组织的免疫损伤导致治疗难度加大. 因此在临床应用中通过检测自身抗体预测干扰素的疗效非常有意义, 在干扰素治疗中抗肝抗原自身抗体检出率呈逐渐下降趋势, 表明治疗有效, 而治疗过程中自身抗体的检出率呈逐渐上升趋势, 提示干扰素的抗病毒作用弱于诱导自身免疫作用, 应及时终止干扰素治疗^[32]. Covini等^[33]报道在20%使用干扰素治疗的丙肝患者血清中发现自身抗体与细胞质反应后呈杆状或线性的结构, 而这种情况在使用干扰素前的血清中未发现, 干扰素治疗无应答患者较有应答患者更明显, 推测是干扰素引起的自身免疫反应影响了疗效. 另外有人认为, 使用干扰素治疗合并自身抗体阳性的HCV感染者, 自身抗体低滴度时, 干扰素以抗病毒作用, 而高滴度时则免疫反应为主, 从而使病情恶化. 一些研究表明接受干扰素治疗的丙肝患者可发展为甲状腺炎或亚临床甲状腺炎(约占40%), 引起甲状腺炎表现为非自身免疫性甲状腺炎或自身免疫性甲状腺炎, 干扰素通过免疫刺激或直接毒性作用在甲状腺上^[34,35]. 另外一些来自多中心的调查资料表明, 合并自身免疫现象丙肝患者对干扰素联合利巴韦林治疗的应答率低, 且易出现较严重的毒不良反应^[36]. 合并自身免疫现象丙肝患者应用干扰素治疗时, 更易出现不良反应, 且发生较早, 通常是在治疗的最初2 wk内就可发生, 以发热、寒战、肌肉酸痛、食欲减退和流感样症状最为常见. 长期治疗的不良反应主要为骨髓抑制、脱发、血清出现自身抗体, 此外还可出现系统性红斑狼疮样表现、血管炎、严重精神异常, 并发细菌感染等现象, 也有报道干扰素治疗引起甲状腺疾

■同行评价

该文总结了近年丙型肝炎病毒与自身免疫关系的研究进展, 具有一定的参考价值.

表 2 AIH简化评分表

指标		评分
ANA或SMA	>1 : 40	1
IgG或免疫球蛋白	>1 : 80	2
肝组织	>正常组上限	1
	>1.156倍正常值上限(18.5 g/L)	2
病毒标志阳性	有	2
	无	0
总分	≥5分: 可能为AIH	
	≥6分: 肯定为AIH	

SMA: 抗平滑肌抗体; ANA: 抗核抗体。

病、糖尿病、肾病等诸多自身免疫病。近年来应用于临床的聚乙二醇化干扰素(Peg IFN α)的不良反应相对较弱,对合并自身免疫现象丙型肝炎的疗效也明显好于以往的普通干扰素^[37]。

针对干扰素可引起丙型肝炎患者肝脏炎症加重、转氨酶升高的原因,有人解释有3种可能,(1)干扰素诱导的自身免疫反应;(2)患者预先就存在AIH;(3)患者存在丙型肝炎病毒诱导的自身免疫现象^[38]。干扰素诱发的自身免疫现象具有遗传易感倾向,但到目前为止还难以确认体内原已存在的自身抗体与干扰素诱导而产生自身抗体之间的相关性。

但是仍有研究者认为丙肝患者自身抗体的存在并不影响对干扰素治疗的反应,Chen等^[39]对460例ANA(7.4%)、SMA(19.3%)阳性HCV患者给予干扰素或联合利巴韦林治疗24 wk,发现自身抗体阳性组未见AST显著升高及发展为严重的自身免疫病。

针对自身抗体阳性的丙肝患者如何在使用干扰素治疗前准确评估患者自身免疫状态及预测治疗后是否可能出现自身免疫现象,建立相应的预警评分系统显得尤为重要。有人建议根据AIH评分标准(表2)对合并自身抗体阳性患者尤其是LKM-1阳性丙型肝炎患者进行评分,若达到上述评分标准则建议加用类固醇激素或免疫抑制剂联合干扰素治疗^[40]。

值得注意的是AIH与HCV重叠者大约占11%,其中4%-5%AIH患者可有抗HCV阳性,这种情况要通过进一步检测自身抗体滴度、丙肝病毒水平及基因型、各种生化指标、肝脏病理检查进行综合判断,尽可能确定导致肝损伤的主要原因,即占主导地位的疾病,方对治疗有指导意义,若AIH占优势,抗HCV假阳性率可达

18%-65%,要同时检测HCV RNA等以助诊断。有的重叠病例只有通过随访观察才能鉴别。针对AIH-HCV重叠患者如何进行治疗仍有争议,目前治疗丙型肝炎干扰素联合利巴韦林治疗是首选方案;而皮质类固醇激素单用或与硫唑嘌呤联用,可有效控制AIH病情也已被证实,如何同时或贯序使用上述治疗方案目前没有统一共识。Petersen-Benz等^[41]报道1例28岁女性AIH(2型)重叠HCV(1b型)患者,在长期使用糖皮质激素治疗效果不显著的情况下,给予短期干扰素联合利巴韦林控制HCV病情,15 wk后AIH反复再次使用糖皮质激素治疗得到较满意疗效。我们认为准确判断AIH-HCV重叠患者占主导地位的疾病,同时掌握好适当的治疗时机,在严密监测的情况下贯序使用干扰素联合利巴韦林、皮质类固醇激素单用或联用硫唑嘌呤的治疗方案也可以作为对这类患者的尝试治疗。

5 参考文献

- 中华医学会肝病学分会、中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南. 中华内科杂志 2004; 43: 551-555
- 李磊, 樊和斌. 亚太肝病研究学会丙型肝炎病毒感染的诊断与治疗共识. 实用肝脏病杂志 2007; 5: 289-295
- Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, López-Talavera JC, González A, Hernández JM, Roget M, Vargas V, Genescà J, Buti M. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989; 2: 294-297
- Sutti S, Vidali M, Mombello C, Sartori M, Ingelman-Sundberg M, Albano E. Breaking self-tolerance toward cytochrome P4502E1 (CYP2E1) in chronic hepatitis C: possible role for molecular mimicry. *J Hepatol* 2010; 53: 431-438
- Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, Mahmoud A, Bogdanos DP, Muratori L, Bianchi F, Williams R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cytochrome P4502D6(193-212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease. *J Immunol* 2003; 170: 1481-1489
- Sutti S, Vidali M, Mombello C, Sartori M, Albano E. Conformational anti-cytochrome P4502E1 (CYP2E1) auto-antibodies contribute to necro-inflammatory injury in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2010; 17: 685-690
- Conca P, Tarantino G. Hepatitis C virus lymphotropism and peculiar immunological phenotype: effects on natural history and antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2305-2308
- Sansonno L, Tucci FA, Sansonno S, Lauletta G, Troiani L, Sansonno D. B cells and HCV: an infection model of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2009; 9: 93-94
- Mizuochi T, Ito M, Takai K, Yamaguchi K. Differential susceptibility of peripheral blood CD5+ and CD5- B cells to apoptosis in chronic hepatitis C patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 389: 512-515

- 10 Ferri S, Muratori L, Lenzi M, Granito A, Bianchi FB, Vergani D. HCV and autoimmunity. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 1678-1685
- 11 Oda Y, Kou T, Watanabe M, Sakuma Y, Taguchi N, Kato Y, Kudo Y, Yamauchi A, Sugiura Y, Ohashi S, Asada M, Fukunaga T, Kawaguchi K, Ito H, Nakamura T, Yazumi S. Regression of B-cell lymphoma of the liver with hepatitis C virus infection after treatment with pegylated interferon-alpha and ribavirin. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1791-1793
- 12 Claassen MA, de Knecht RJ, Tilanus HW, Janssen HL, Boonstra A. Abundant numbers of regulatory T cells localize to the liver of chronic hepatitis C infected patients and limit the extent of fibrosis. *J Hepatol* 2010; 52: 315-321
- 13 Kuniholm MH, Gao X, Xue X, Kovacs A, Marti D, Thio CL, Peters MG, Greenblatt RM, Goedert JJ, Cohen MH, Minkoff H, Gange SJ, Anastos K, Fazzari M, Young MA, Strickler HD, Carrington M. The relation of HLA genotype to hepatitis C viral load and markers of liver fibrosis in HIV-infected and HIV-uninfected women. *J Infect Dis* 2011; 203: 1807-1814
- 14 Williams MJ, Lawson A, Neal KR, Ryder SD, Irving WL. Autoantibodies in chronic hepatitis C virus infection and their association with disease profile. *J Viral Hepat* 2009; 16: 325-331
- 15 Andrade LJ, Melo PR, Atta AM, Atta ML, Jesus LS, Sousa GM, Silva CA, Paraná R. Smooth muscle antibodies and cryoglobulinemia are associated with advanced liver fibrosis in Brazilian hepatitis C virus carriers. *Braz J Infect Dis* 2011; 15: 66-68
- 16 Hsieh MY, Dai CY, Lee LP, Huang JF, Tsai WC, Hou NJ, Lin ZY, Chen SC, Wang LY, Chang WY, Chuang WL, Yu ML. Antinuclear antibody is associated with a more advanced fibrosis and lower RNA levels of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Pathol* 2008; 61: 333-337
- 17 Chrétien P, Chousterman M, Abd Alsamad I, Ozenne V, Rosa I, Barrault C, Lons T, Hagège H. Non-organ-specific autoantibodies in chronic hepatitis C patients: association with histological activity and fibrosis. *J Autoimmun* 2009; 32: 201-205
- 18 白丽, 陆海英, 冯珍如, 于敏, 李文刚, 公维波, 赵努恩, 吉雅, 徐小元. 慢性丙型肝炎患者血清ANA、anti-LKM1的检测及其产生机制探讨. *中华实验和临床病毒学杂志* 2009; 23: 278-281
- 19 Wu CS, Hu CY, Hsu PN. Anti-SSB/La antibody is negatively associated with HLA-DR2 in chronic hepatitis C infection. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 365-368
- 20 檀玉芬, 闫惠平, 赵艳, 张海萍, 刘妍, 冯霞, 马冬梅. 丙型肝炎和自身免疫性肝炎自身抗体的特点分析. *中国实验诊断学* 2007; 11: 622-625
- 21 Hudacko RM, Alvarez GA, Talal AH, Jacobson I, Wan DW, Zhou XK, Yantiss RK. Clinical and biologic importance of F-actin autoantibodies in HCV monoinfected and HCV-HIV coinfecting patients. *Am J Clin Pathol* 2010; 134: 228-234
- 22 王宵伟, 王江滨, 孟祥伟. 自身免疫性肝炎与丙型肝炎伴自身免疫现象者抗体水平的比较及临床分析. *中华肝病杂志* 2004; 12: 176-177
- 23 Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 2-17
- 24 Sousa GM, Oliveira RC, Pereira MM, Paraná R, Sousa-Atta ML, Atta AM. Autoimmunity in hepatitis C virus carriers: involvement of ferritin and prolactin. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 210-213
- 25 Yang R, Shan Z, Li Y, Fan C, Li C, Teng W. Prevalence of thyroid autoantibodies in hepatitis C and hepatitis B infection in China. *Intern Med* 2011; 50: 811-815
- 26 Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, Harrison SA, Younossi ZM. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 1017-1029
- 27 Mohammed RH, ElMakhzangy HI, Gamal A, Mekky F, El Kassas M, Mohammed N, Abdel Hamid M, Esmat G. Prevalence of rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C virus infection among Egyptians. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1373-1380
- 28 Zarebska-Michaluk DA, Lebensztejn DM, Kryczka WM, Skiba E. Extrahepatic manifestations associated with chronic hepatitis C infections in Poland. *Adv Med Sci* 2010; 55: 67-73
- 29 Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, Yamamoto AM, Camproux AC, Hausfater P, Musset L, Veyssier P, Raguin G, Piette JC. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 47-56
- 30 Ciesek S, Steinmann E, Iken M, Ott M, Helfritz FA, Wappler I, Manns MP, Wedemeyer H, Pietschmann T. Glucocorticosteroids increase cell entry by hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010; 138: 1875-1884
- 31 Fabris P, Betterle C, Greggio NA, Zanchetta R, Bosi E, Biasin MR, de Lalla F. Insulin-dependent diabetes mellitus during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1998; 28: 514-517
- 32 李颖, 徐鑫, 刘沛, 王雪莲, 王贵新. 慢性丙型肝炎患者自身抗体检测的临床意义. *肝脏* 2007; 12: 17-19
- 33 Covini G, Carcamo WC, Bredi E, von Mühlen CA, Colombo M, Chan EK. Cytoplasmic rods and rings autoantibodies developed during pegylated interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2012; 17: 805-811
- 34 Menconi F, Hasham A, Tomer Y. Environmental triggers of thyroiditis: hepatitis C and interferon-α. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 78-84
- 35 Tomer Y. Hepatitis C and interferon induced thyroiditis. *J Autoimmun* 2010; 34: J322-J326
- 36 Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Complex management issues: management of HCV in the atypical patient. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 277-291
- 37 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL, Häussinger 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
- 38 王江滨. 合并自身免疫现象的丙型肝炎与自身免疫性肝炎的鉴别及干扰素治疗诱导的自身免疫现象. *临床肝胆病杂志* 2004; 20: 223-226
- 39 Chen CH, Lee CM, Chen CH, Hu TH, Wang JH, Hung CH, Chung CH, Lu SN. Prevalence and clinical relevance of serum autoantibodies in patients with chronic hepatitis C. *Chang Gung Med J* 2010; 33: 258-265
- 40 Bianchi FB, Muratori P, Granito A, Pappas G, Ferri

- S, Muratori L. Hepatitis C and autoreactivity. *Dig Liver Dis* 2007; 39 Suppl 1: S22-S24
- 41 Petersen-Benz C, Kasper HU, Dries V, Goeser T. Differential efficacy of corticosteroids and interferon in a patient with chronic hepatitis C-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 440-443
 - 42 Clifford BD, Donahue D, Smith L, Cable E, Luttig B, Manns M, Bonkovsky HL. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21: 613-619
 - 43 Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Muratori P, Giostra F, Francesconi R, Muratori L, Lenzi M, Bianchi G, Zauli D, Bianchi FB. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology* 1997; 26: 561-566
 - 44 Bayraktar Y, Bayraktar M, Gurakar A, Hassanein TI, Van Thiel DH. A comparison of the prevalence of autoantibodies in individuals with chronic hepatitis C and those with autoimmune hepatitis: the role of interferon in the development of autoimmune diseases. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 417-425
 - 45 Luo JC, Hwang SJ, Li CP, Lu RH, Chan CY, Wu JC, Chang FY, Lee SD. Clinical significance of serum auto-antibodies in Chinese patients with chronic hepatitis C: negative role of serum viral titre and genotype. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 475-479
 - 46 Lenzi M, Bellentani S, Saccoccio G, Muratori P, Masutti F, Muratori L, Cassani F, Bianchi FB, Tiribelli C. Prevalence of non-organ-specific autoantibodies and chronic liver disease in the general population: a nested case-control study of the Dionysos cohort. *Gut* 1999; 45: 435-441
 - 47 Squadrito G, Previti M, Lenzi M, Le Rose EP, Caccamo G, Restuccia T, Di Cesare E, Pollicino T, Raimondo G. High prevalence of non-organ-specific autoantibodies in hepatitis C virus-infected cirrhotic patients from southern Italy. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 349-353
 - 48 Stroffolini T, Colloredo G, Gaeta GB, Sonzogni A, Angeletti S, Marignani M, Pasquale G, Venezia G, Craxi A, Almasio P. Does an 'autoimmune' profile affect the clinical profile of chronic hepatitis C? An Italian multicentre survey. *J Viral Hepat* 2004; 11: 257-262
 - 49 Yee LJ, Kelleher P, Goldin RD, Marshall S, Thomas HC, Alberti A, Chiaramonte M, Braconier JH, Hall AJ, Thursz MR. Antinuclear antibodies (ANA) in chronic hepatitis C virus infection: correlates of positivity and clinical relevance. *J Viral Hepat* 2004; 11: 459-464
 - 50 Zusinaite E, Metskula K, Salupere R. Autoantibodies and hepatitis C virus genotypes in chronic hepatitis C patients in Estonia. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 488-491
 - 51 Muratori P, Muratori L, Guidi M, Granito A, Susca M, Lenzi M, Bianchi FB. Clinical impact of non-organ-specific autoantibodies on the response to combined antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 501-507

编辑 田滢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE 权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发,采用定量评价和定性分析相结合的方法,对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究,得出了65个学术期刊排行榜,其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位。(编辑部主任:李军亮 2010-01-08)