

术、分叶切取术和快速肝穿刺术等。目前,经皮快速肝穿刺术较安全,多为临床所采用。但必须预先训练患者屏息动作,以配合操作。穿刺针进入肝脏后绝对不得搅动,穿刺深度一般不超过6 cm。有下列情况者应视为禁忌:(1)出血倾向;(2)大量腹水;(3)肝缩小或浊音界叩不清;(4)疑肝包虫病或肝血管瘤者;(5)严重贫血或一般情况差;(6)肝外胆道阻塞;(7)细菌性胆管炎;(8)右侧胸腔或其他脏器有急性疾患者。(9)患者不能配合。最近的研究认为对于镰状细胞贫血肝病患者不应进行肝组织活检穿刺^[9],然而也有报告认为^[10],即便对于患有血友病的丙型肝炎患者,只要有适当的防范意识,也可进行肝组织活检。

对于肝脏活检穿刺的成功率方面,有时由于病灶太小,定位困难,未能刺中目标。但通常原因为:(1)穿刺针与注射器连接处漏气,未形成负压,故术前要仔细检查穿刺器械,要用玻璃注射器;(2)患者腹水较多,穿刺针进入腹腔后吸入腹水使负压消失;(3)重型肝炎患者由于肝细胞大块坏死,肝组织结构塌陷、缩小,穿刺抽不到肝实质组织。

随着影像医学的发展,B超引导下自动活检术和CT引导下的经皮肝穿刺活检技术,使取材准确,成功率高。回顾性研究发现,尽管超声引导的肝组织活检与肋间盲目穿刺下组织损伤没有显著区别,但超声引导下活检成功率明显升高,准确成功率可达99.8%^[11]。MRI可清晰显示病变大小、性状、位置以及病变与相邻结构的空间关系,尤其是能显示分辨出CT并扫时难以显示的等密度病灶。因此,MRI导引可精确地测算出进针角度和深度,并且显示进针路径,采用合适的MRI扫描有利于穿刺小的病灶,提高刺中率和活检正确率。据报道MRI导引针尖定位精确性在直径2-3 mm的范围^[12]。张雪哲 et al^[13]应用常规0.5T MRI扫描机对13例患者作MRI引导经皮肝穿刺活检,刺中率为100%,活检正确率为92.3%,未出现任何并发症。他们认为MRI导引经皮肝穿刺活检是一种安全、正确有效的诊断和鉴别诊断方法。

3 参考文献

- Muir AJ, Trotter JF. A survey of current liver biopsy practice patterns. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:86-88
- Carvalho A, Leitao J, Louro E, Maia R, Geraldos C, Ventura C, Silvestre M, Porto A. Small dose of recombinant factor VIIa (rFVIIa) to perform percutaneous liver biopsies in cirrhotic patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94:280-285
- Lachaux A, Le Gall C, Chambon M, Regnier F, Loras-Duclaux I, Bouvier R, Pinzaru M, Stamm D, Hermier M. Complications of percutaneous liver biopsy in infants and children. *Eur J Pediatr* 1995;154:621-623
- Cohen MB, A-Kader HH, Lambers D, Heubi JE. Complications of percutaneous liver biopsy in children. *Gastroenterology* 1992;102:629-632
- Van Leeuwen DJ, Wilson L, Crowe DR. Liver biopsy in the mid-1990s: questions and answers. *Semin Liver Dis* 1995;15: 340-359
- Rossi P, Sileri P, Gentileschi P, Sica GS, Ercoli L, Coscarella G, De Majo A, Gaspari AL. Delayed symptomatic hemobilia after ultrasound-guided liver biopsy: a case report. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1659-1662
- Wawrzynowicz-Szczewska M, Kruszewski T, Boron-Kaczmarek A. Complications of percutaneous liver biopsy. *Rom J Gastroenterol* 2002;11:105-107

- Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2:165-173
- Zakaria N, Knisely A, Portmann B, Mieli-Vergani G, Wendon J, Arya R, Devlin J. Acute sickle cell hepatopathy represents a potential contraindication for percutaneous liver biopsy. *Blood* 2003;101:101-103
- Venkataramani A, Behling C, Rond R, Glass C, Lyche K. Liver biopsies in adult hemophiliacs with hepatitis C: a united states center's experience. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2374-2376
- Gunneson TJ, Menon KV, Wiesner RH, Daniels JA, Hay JE, Charlton MR, Brandhagen DJ, Rosen CB, Porayko MK. Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy performed by a physician assistant. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1472-1475
- Langen HJ, Stutzer H, Kugel H, Hesselmann V, Schulte O, Walter C, Landwehr P. Precision of MRI-guided needle placement-experimental results. *Rof Fort Geb Rontg Neuen Bild Verf* 2000;172: 922-926
- 张雪哲,卢延,王武,洪闻,陆立,黄振国. 磁共振成像引导肝脏穿刺活检. *中华医学杂志* 2001;81:968-970

乙型肝炎的实验检查及其临床意义

郝春秋,聂青和

郝春秋,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:029-3377742 传真:029-3537377
收稿日期:2002-12-10 接受日期:2002-12-20

郝春秋,聂青和. 乙型肝炎的实验检查及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2003; 11(6):776-780

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/776.asp>

0 引言

乙型肝炎在临床上的表现千变万化,给临床医生的诊断和治疗带来困惑。为了准确恰当的评估乙肝患者的病情,必须依赖相关的实验室检测和辅助检查,主要包括HBV血清标志物检测、肝脏酶类生化检测、肝组织病理学检查和B超、CT、MRI等影像学检查及胃镜等器械检查。本文主要探讨以上几种检查在乙型肝炎诊断中的临床意义。

1 HBV血清标志物的检测意义

1.1 HBV的抗原抗体系统

1.1.1 HBsAg和抗-HBs HBsAg是HBV的外膜蛋白,可作为HBV感染的标志,但不能反映病毒有无复制、传染性和预后^[1]。HBsAg有10个亚型,在流行病学及疫苗研制上有重要意义;临床可有不同亚型的HBV交叉感染,与病情轻重、转归及肝外表现有关^[2]。HBsAg阴性并不能完全除外HBV感染,人群中约有3%的HBV携带者HBsAg阴性,可能与S基因突变或HBsAg低水平表达使常规方法难于检出有关^[3]。

抗-HBs为HBV抗体系统中唯一的中和抗体,对HBV有保护性免疫作用,主要见于乙肝恢复期、痊愈期或疫苗接种后.慢性乙肝患者抗-HBs出现后仍可有HBV复制,但通常在1a内HBV-DNA滴度逐渐下降至消失.HBsAg和抗-HBs通常不同时存在,但当a决定簇变异时,HBV能逃避抗-HBs的中和并表达变异株的HBsAg,出现HBsAg和抗-HBs的共存现象^[4].此外,临床上也会遇到抗-HBs(+)而HBsAg(-),但病情仍继续发展的情况,也是由于a决定簇变异所致,需引起注意^[5].

1.1.2 HBeAg和抗-HBe HBeAg是C区编码的核壳蛋白的分泌型,由前C蛋白在肝细胞内转移过程中,经氨基端与羧基端分别去除19和33个氨基酸的修饰加工,分泌到肝细胞表面和血液中形成HBeAg^[6].HBeAg是临床上简便实用的判定HBV复制的血清标志物,HBeAg存在于HBV感染早期,如持续存在常提示慢性化.在慢性HBV相关肝病中,HBeAg的存在多伴有病变活动和ALT波动.

抗-HBe阳性常提示HBV复制减少或停止,病变趋向稳定,但其并非保护性抗体.血清HBeAg/抗-HBe转换被认为是HBV感染过程的转折点,即由免疫耐受转为免疫激活,HBV由复制活跃转为相对静止.但当出现HBV前C区和C区基因突变时,HBeAg不能表达,此时尽管HBeAg(-),仍有HBV-DNA复制^[7],且可能使其致病力增强,这就是临床上常见到的HBeAg(-),抗-HBe(+)患者仍有高滴度HBV-DNA存在的原因.

1.1.3 HBeAg和抗-HBc HBeAg为HBV的核壳蛋白,并不能直接在血清中检出,通常用去垢剂除去血清中Dane颗粒外壳或将HBeAg与抗-HBc免疫复合物离解时才能测到^[8],其存在也是HBV复制的标志之一,但并不列为常规检测项目,不在乙肝五项检测项目之中.

抗-HBc为HBV的另一种非保护抗体,与抗-HBs相比,其产生更早,滴度更高,且存在更久.高滴度

抗-HBc表示现行感染,常与HBsAg并存;低滴度抗-HBc表示过去感染,常与抗-HBs并存.无论HBV是否清除,抗-HBc可持续存在数10a,因而临床上常见单项抗-HBc(+)的患者^[9],可有以下几种解释:(1)假阳性,常规ELISA法假阳性率较高,可用RIA法复查;(2)急性乙肝恢复早期HBsAg消失而抗-HBs尚未出现的所谓“窗口期”;(3)自然感染者数年,抗-HBs滴度下降至不能检出而呈单项抗-HBc(+);(4)部分为HBsAg(-)的HBV携带者;(5)被动获得抗-HBc.

1.1.4 HBxAg和抗-HBx HBxAg为X基因编码蛋白,可在HBV感染的部分阶段检出,常与病毒复制有关.抗-HBx亦为非保护性抗体,可在HBeAg(+)的活动性肝炎、肝硬化和原发性肝癌患者血清中检测到.现认为HBxAg可转式激活肝细胞内的原癌基因,促进肝细胞癌变,因而HBxAg在肝癌细胞中的阳性率较高^[10].

1.1.5 前S抗原和抗-前S 前S1和前S2抗原均为HBV外膜蛋白的组成部分,见于HBV感染的最早期,在HBsAg消失前消失,为HBV清除的最早迹象.前S1持续存在多提示慢性化,尤以HBV慢性感染及HBeAg(+)的慢性携带者检出率为高.前S1常提示HBV复制^[11].

抗-前S是HBV感染过程中最早出现的抗体,但存在短暂,在急性感染的恢复期中仅存在6-12mo,在自然免疫的人群中很少检出.早期出现抗-前S提示HBV行将清除;在急重肝患者中出现,提示预后良好.

在临床上,乙肝患者有不同的HBV抗原抗体组合,他们分别代表着不同的临床意义,要全面的、综合的和正确的对其判断,才能作出恰当的诊断,以利于制定正确的治疗方案.下表列出了临床上常用的乙肝六项不同组合的主要临床意义(表1).

1.2 DNA多聚酶 为HBV最大的编码区P区编码,是HBV-DNA合成必需的多聚酶,为HBV复制的标志.

表1 HBV抗原抗体(乙肝六项)不同组合的临床意义

HBsAg	HBeAg	HBcAb	HBcAb-IgM	HBeAb	HBsAb	临床意义
+	+	-	-	-	-	急性HBV感染早期,HBV复制活跃
+	+	+	-	-	-	急慢性HBV感染,HBV复制活跃
+	-	+	+	-	-	急慢性HBV感染,HBV复制中度
+	-	+	+	+	-	急慢性HBV感染,HBV复制低度,异型慢性乙型肝炎
+	-	+	-	+	-	HBV复制停止或极低;或HBV突变株感染
-	-	+	+	-	-	平静的HBV携带状态,HBsAg极低 测不出,HBsAg/抗HBs空白期
-	-	+	-	-	-	HBV既往感染,未产生抗-HBs
-	-	+	+	+	-	抗-HBs出现前阶段,HBV复制低
-	-	+	-	+	+	HBV感染恢复阶段
-	-	+	-	-	+	HBV感染恢复阶段
+	+	+	+	-	+	不同亚型HBV再感染
+	-	-	-	-	-	HBV DNA整合
-	-	-	-	-	+	病后或接种疫苗后获得免疫

急性乙肝时其出现早于HBsAg,持续增高预示慢性化。

1.3 HBV-DNA 是HBV感染、复制和病情活动的直接指标,较其他HBV标志更具诊断价值,通常以分子杂交法(分辨率为 $2-10\text{ pgmL}^{-1}$ 或每毫升 10^5-10^6 拷贝)或聚合酶链反应法(PCR,分辨率为 $1-10\text{ fgmL}^{-1}$ 或每毫升 10^3-10^4 拷贝)对组织、血液或其他体液中HBV-DNA进行定性、定量或原位检测。分子杂交法特异性强,结果可靠,但阳性率比PCR略低;PCR灵敏度极高,方法简便易行,但有时有假阳性出现,需谨慎。由于HBV-DNA的检测敏感度极高(尤以PCR法为甚),常用于鉴定HBsAg(-)和HBeAg(-)甚至除HBV-DNA以外所有HBV标志均阴性的隐匿性HBV感染和复制^[12]。HBV-DNA的原位检测可以从肝组织上对HBV-DNA进行定位检测,对乙肝的发病机制研究有重要意义,且肝组织之HBV-DNA检测较血清敏感性高,即血清标本HBV-DNA阴性的病例,其肝组织亦不乏得以检出^[13]。HBV-DNA的定量检测是指在传统的定性检测的基础上,再进一步对HBV-DNA进行的量化检测,主要是建立在定量分子杂交和定量PCR基础上。近年迅速发展的HBV-DNA定量检测在判断HBV感染者的病情发展、决定抗病毒治疗方案及评估抗病毒药物疗效等方面有非常重要的意义。但目前定量PCR的分辨率约为每毫升 10^3-10^4 拷贝,尚达不到HBV零拷贝的鉴别,所以定量PCR阴性并不能说明患者体内无HBV存在,只能说明HBV的病毒载量很低。

2 肝脏酶类生化检测的意义

肝脏是重要的生化反应器官,含有大量的酶类,当其损伤时肝脏酶的释放是反映肝细胞损伤的重要指标。肝炎时常用于临床检测的酶有以下几类:(1)主要反映肝细胞损伤的酶如ALT、AST、LDH及ChE等;(2)反映胆汁淤积的酶如ALP、 γ -GT及 $5'$ -NT等;(3)反映肝纤维化的酶如MAO等。此外ALP、 γ -GT及LDH可能还与肝脏肿瘤有一定关系。

2.1 转氨酶 主要指丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)。ALT主要存在于肝细胞质内,其他脏器如骨骼肌、心肌细胞内也含少量,任何肝细胞损害(膜通透性增加或细胞死亡),血清中酶活性将明显增高。AST的分布以心肌最多,其次为肝脏和肾脏,且其在细胞内有60%分布于胞质中,40%于线粒体中。因而,ALT的升高较AST更能特异性的表示肝细胞的损伤,当有心肌、肾脏等损害时也常可引起AST的升高,需注意与肝细胞的损害鉴别;由于AST有40%存在于线粒体,AST线粒体同工酶的持续增高提示肝细胞损伤严重,预后不良。ALT和AST在不同情况时升高幅度不同:(1)中毒、缺氧和缺血时升高最著,可达 1 万 IU/L ;(2)急性病毒性肝炎次之,约 $300-3\text{ 000 IU/L}$;(3)慢性病毒性肝炎和自身免疫性肝炎一般在 1 000 IU/L 以内;(4)酒精性肝病为轻、中度增高, $100-500\text{ IU/L}$ 之间,且常 $\text{AST}>\text{ALT}$;(5)肝硬化患者正常或轻度增高,常为正常值的2-4倍;(6)其他情况如脂肪肝,常可出现正常值3倍以内的增加。ALT/AST

比值在鉴别诊断中有一定意义^[14],在肝细胞损害时,多数情况下 $\text{ALT/AST}>1$ 。当 $\text{ALT/AST}<1$ 时,常见于各种原因的肝硬化;如为慢性肝炎,常提示纤维组织增生或肝硬化进展;在急性肝炎病程后期,提示有重症化倾向,如比值 <0.5 ,则预后不佳;当 $\text{ALT/AST}<0.3$,且 $\text{AST}>500\text{ IU/L}$ 时,常提示心功衰竭或肝脏肿瘤。

应该明确,转氨酶的升高并不能区别肝细胞的损害程度,如急性肝炎时ALT剧烈增高是肝细胞水肿致膜通透性增加引起,而非大量坏死;重症肝炎时因大量肝细胞坏死,使转氨酶释放衰竭,随着胆红素升高和凝血酶原时间延长,ALT反而下降,提示预后不良。

2.2 乳酸脱氢酶(LDH) 组织分布广泛,其水平升高除急慢性肝病外,还见于骨骼肌、心肌损害及脑卒中及肺肾梗死等。由于器官特异性低,其在肝脏疾病中的意义主要是鉴别肝外原因所致的转氨酶升高。

2.3 胆碱酯酶(ChE) 由肝脏合成并存在于血清中,肝脏疾病时此酶活性降低,可用于评价肝脏功能状态,尤其在重症肝炎时常用于判断预后,如ChE活性降至正常的10%以下,常提示预后不良。

2.4 碱性磷酸酶(ALP或AKP) 胆道系统是ALP产生的主要部位,包括毛细胆管、胆囊黏膜及大胆管等,任何原因引起的胆汁阻滞均可导致胆道黏膜合成ALP增加。肝胆疾病时ALP的升高是由于合成的增加和胆道排泌能力下降的共同结果。ALP增高可有多种原因:(1)ALP正常值3倍以内的增高无明显特异性,可发生在包括各型病毒性肝炎在内的各种肝脏疾病^[15];(2)肝浸润性疾病,如肿瘤、肉芽肿及结核等,ALP可显著增高;(3)肝内外胆道病变,包括胆汁淤积、小毛细胆管的炎症损害(原发性胆汁性肝硬化)和肝内外胆道梗阻(肿瘤、结石、炎症等);(4)其他原因,如骨骼系统疾病、肺炎及肺栓塞、右心衰竭等亦可ALP升高。

2.5 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT) 在体内分布广泛,主要存在于肾、胰、肝和脾脏。其增高主要有以下几种意义:(1)各种原因的胆汁淤积均有 γ -GT增高,他是反映胆汁淤积最灵敏的血清酶,且增高水平与胆汁淤积的程度正相关;(2) γ -GT与AFP同样具有癌胚抗原的性质,在原发和继发性肝癌时均可显著增高;(3)酒精性肝损害时, γ -GT可显著增高(10倍以上);(3)急性病毒性肝炎时可与ALT、AST平行增高(可达5倍),且随病情的好转而下降,但较转氨酶下降为慢;(4)在非酒精性脂肪肝变时(肥胖、糖尿病等),可有 γ -GT的轻度升高;(5)其他疾病包括胰腺病、心肌病、肾脏病、肺脏病及糖尿病也可有 γ -GT的升高。

2.6 $5'$ -核苷酸酶($5'$ -NT) 主要存在于胆小管窦状隙膜内,其他脏器如心肌、脑、血管及胰腺也可存在,但血清水平的升高仅见于肝胆疾病。 $5'$ -NT对肝胆系统疾病诊断的意义与ALP相似,但比ALP更敏感、更具特异性^[16]。

2.7 单胺氧化酶(MAO) 主要存在于肝、肾、脑及各种

器官的结缔组织细胞的线粒体中,少量存在于胞质中.MAO参与胶原纤维的生成,主要用于肝硬化的诊断.肝硬化时MAO的活性明显增高,且与纤维化的程度和范围呈正相关.急性肝炎肝细胞坏死时及明显肝炎活动期部分患者可出现MAO增高,提示纤维组织增生活跃.

3 病理学检测的意义

慢性肝炎临床表现不典型者,应进行肝穿刺病理检查加以确诊.实践证明,通过肝穿刺病理检查,可纠正许多临床诊断.如许多AsC病例肝穿刺病理检查可发现“轻微肝炎(minimal hepatitis)”,部分病例呈中度甚至重度慢性乙肝之改变.慢性HBV感染以后的最终结果取决于病变的活动与否.慢性乙型肝炎的活动性病变是在病情进展中的病变,有发生肝炎后肝硬化、重症肝炎或肝衰竭的可能性;非活动性病变是病情稳定的病变,预后较好.因而区分病变的活动性和非活动性是十分必要的.临床症状、体征和实验室检查的多种参数都是非特异性的,并不能准确地反映病变的特点,因此难以作为鉴别活动性的可靠依据.若无肝组织病理检查,有时很难明确诊断.肝穿刺组织学病理检查是确诊慢性乙型肝炎的金标准^[17],但有时由于病变分布不均匀,仍有偶尔误诊的可能.正确的鉴别有赖于临床资料和病理检查的综合分析,对一时难于确定的病例,进行定期复查将能提高确诊率.

4 其他辅助检查

4.1 凝血酶原时间(PT) 血块凝结是一系列复杂化学反应的最终结果,涉及13种因子,其中凝血酶原、V、VII、IX、X、XI、XII和纤维蛋白原在肝内合成.PT不仅取决于血浆凝血酶原浓度,亦与其他肝内合成的凝血因子有关.因而任何急性或慢性肝脏疾病都可引起PT延长,PT延长标志肝细胞坏死和肝功能衰竭,能迅速反映暴发性肝衰竭,是肝脏疾病预后不良的灵敏标志^[18].但PT延长并不是肝脏疾病特异的,其用于肝脏疾病的诊断并不灵敏、特异,PT延长还见于一些先天性凝血因子缺陷、获得性凝血因子消耗过多等情况,此外有些药物也影响PT,因而对PT延长的解释须慎重.

4.2 甲胎蛋白(AFP) 在6wk后的人胚胎,AFP是正常的血浆成分,在胚胎生命的12-16wk达到最高浓度,出生后数周在血液中消失.在急性病毒性肝炎、慢性活动性肝炎和活动性肝硬化患者,AFP增高标志肝细胞的活跃再生^[19];在有广泛肝细胞坏死的患者中,AFP升高可能预后较好.患者出现极高的血清AFP水平,或AFP水平呈持续进行性升高,以HCC最为可能,也有可能出现在睾丸和卵巢的胚胎瘤、肝转移的胃肠道肿瘤.AFP轻微增高,也应谨慎除外HCC的可能.

4.3 影像学检查 影像学辅助检查对普通的较轻的慢性乙型肝炎的诊断意义不大.如B超、CT及MRI核素检查在慢性轻度乙肝患者可以无明显异常变化,或轻微

的弥漫性炎症变化.在中、重度慢性乙肝患者检查时可有明显炎症、坏死及肝组织再生的表现,部分较重的患者可有腹水形成、肝脏结构紊乱、早期肝硬化等征象^[20].影像学检查同时对排除和确诊肝脏占位性病变有决定性意义.

B超作为现代影像学的重要诊断辅助工具,具有安全、价廉、重复性好、无创伤等优点在肝病的诊断、鉴别诊断、疗效观察和预后及肝活组织检查等许多方面均发挥着积极的作用.随着慢性肝炎患者的肝组织炎症活动程度的加重,其肝右叶最大斜径、脾厚和脾门静脉宽度也将出现明显的异常改变,并且随着肝纤维化的加重,可使肝小叶结构紊乱和假小叶形成,B超声像图表现为回声增强、光点增粗、分布不均和血管(尤其3级血管)走行不清等.当B超表现为大小不等的结节状或地图状的强回声分布并伴有条索状和网状回声增强等改变时,常提示为慢性重度肝炎或早期肝硬化.但在临床上,尚有为数不少的伴有早期肝硬化的慢性重度肝炎患者并不一定会出现门脉压增高.因此,单凭门静脉宽度作为诊断肝硬化的主要依据,可使许多早期肝硬化患者被延误诊断.而且,有的学者提出,门静脉的宽度并不能准确反映门脉高压的程度.因此,在应用B超诊断慢性肝病时,尚应注意结合临床资料、肝功能检查、HBV血清标志和CT、MRI等其他影像学资料,才能得出正确的判断.

5 参考文献

- Bernardi M, Biselli M, Gramenzi A. Chronic hepatitis B. Recent advances in diagnosis and treatment. *Recent Prog Med* 2002; 93:397-402
- Sanchez LV, Maldonado M, Bastidas-Ramirez BE, Norder H, Panduro A. Genotypes and S-gene variability of Mexican hepatitis B virus strains. *J Med Virol* 2002;68:24-32
- Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002;2:479-486
- Yukimasa N, Ohkushi H, Fukasawa K, Fukuchi K, Takagi Y, Gomi K. Hepatitis B virus gene mutations in the sera of three patients with coexisting hepatitis B surface antigen and anti-surface antibody. *Rinsho Byori* 2000;48:184-188
- Cabrero M, Bartolom inverted question marke J, Caramelo C, Barril G, Carreno V. Molecular analysis of hepatitis B virus DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells from hepatitis B surface antigen-negative cases. *Hepatology* 2000; 32:116-123
- Liang TJ, Ghany M. Hepatitis Be Antigen-the dangerous endgame of hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;347:208-210
- Acharya SK. HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Indian J Gastroenterol* 2002;21:93-95
- Fabrizi F, Lunghi G, Martin P, Poordad FF. Serological and molecular testing in hepatitis B and the dialysis patient. *Int J Artif Organs* 2002;25:91-99
- Ali HY, Faransawy ZE, Al-Megthab NA. Clinical and prognostic values of anti-hepatitis B core immunoglobulin M detection in asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Saudi Med J* 2002;23:777-781
- Yeh CT. Hepatitis B virus X protein: searching for a role in hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:339-341
- Fan YF, Lu CC, Chen WC, Yao WJ, Wang HC, Chang TT, Lei HY, Shiau AL, Su JJ. Prevalence and significance of hepatitis B virus

(HBV) pre-S mutants in serum and liver at different replicative stages of chronic HBV infection. *Hepatology* 2001;33:277-286

12 Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat* 2002;9:243-257

13 Kasprzak A, Wysocki J, Zabel M, Surdyk-Zasada J. Detecting the replication of the hepatitis B virus using the ImmunoMax technique following treatment with interferon-alpha in children with chronic hepatitis. *Med Sci Monit* 2002;8:PR1-PR7

14 Zamin JI, de Mattos AA, Perin C, Ramos GZ. The importance of AST/ALT rate in nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *Arq Gastroenterol* 2002 ;39:22-26

15 Hasan KN, Rumi MA, Hasanat MA, Azam MG, Ahmed S, Salam MA, Islam LN, Hassan MS. Chronic carriers of hepatitis B virus in Bangladesh: a comparative analysis of HBV-DNA, HBeAg/anti-HBe, and liver function tests. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002;33:110-117

16 Rathnakumar G, Raste AS. Can 5' nucleotidase estimation be a predictor of liver metastases? *Indian J Cancer* 2000;37:23-26

17 Hahm GK, Niemann TH, Lucas JG, Frankel WL. The value of second opinion in gastrointestinal and liver pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:736-739

18 Friedberg B, Watine J, Miedouge M. Unresected colorectal liver metastases: prognostic value of laboratory variables. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:962-966

19 Yang SS, Cheng KS, Lai YC, Wu CH, Chen TK, Lee CL, Chen DS. Decreasing serum alpha-fetoprotein levels in predicting poor prognosis of acute hepatic failure in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2002;37:626-632

20 Semelka RC, Martin DR, Balci C, Lance T. Focal liver lesions: comparison of dual-phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imag* 2001;13:397-401

慢性乙型肝炎的抗病毒治疗

程明亮,吴亚云

程明亮,吴亚云,贵阳医学院感染病学教研室 贵州省贵阳市 550004
 项目负责人:程明亮,550004,贵州省贵阳市,贵阳医学院感染病学教研室.
 chengml@21cn.com
 电话:0851-6828383 传真:0851-6820341
 收稿日期:2002-12-10 接受日期:2003-01-10

程明亮,吴亚云. 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗. 世界华人消化杂志 2003;11(6): 780-783

http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/780.asp

0 引言

慢性乙型肝炎的治疗, 主要从抗病毒、改善肝功能、免疫调节及抗肝纤维化四个方面进行. 有效的抗病毒治疗可减轻肝组织的炎症坏死, 防止慢性乙型肝炎发展至肝硬化和(或)肝细胞癌, 延长患者的生存期, 因而抗病毒治疗是治疗慢性乙型肝炎最主要的措施. 目前, 国内外公认有效的抗乙型肝炎病毒(下英文缩写 HBV)药物主要有干扰素和核苷类似物两大类, 现简介如下.

1 干扰素(interferons, INF)

干扰素主要有 α 、 β 、 γ 三种, 用于病毒性乙型肝炎治疗抗病毒治疗的是 INF- α . INF- α 抗 HBV 的治疗效应是通过其抗病毒活性及免疫调节活性实现的. INF- α 抗病毒活性是通过 INF- α 与靶细胞膜上的 INF- α 受体结合, 在细胞内诱生蛋白激酶、2'-5'-寡腺苷酸合成酶、磷酸二酯酶等抗病毒蛋白, 从而阻碍病毒核酸及蛋白的合成, 抑制病毒复制. INF- α 的免疫调节作用是通过增强靶细胞表面 MHC 分子表达和诱导 Th1 型细胞因子正向调节特异性细胞免疫功能, 以协同增强其直接抗病毒效应. INF- α 的主要作用靶位点是 HBV DNA, 他不仅抑制 HBV DNA 复制, 还可抑制病毒蛋白的表达, 因而 INF- α 治疗有效的患者表现为 HBV DNA 和 HBeAg 同时阴转.

INF- α 多采用 3-5 MU(国外多采用 5-10 MU), 3 次/wk, 肌肉注射, 疗程 3-6 mo. 血清 HBeAg 和 HBV DNA 阴转率可达 40% 左右, 停药 6 mo 后, 持续阴转率达 25% 左右. 为提高疗效,(1)常在治疗开始的最初 15 d-1 mo, 进行诱导治疗, 即每日注射 1 次, 维持较高和稳定的血药浓度, 以便能有效地抑制血清 HBV 水平, 以后改为隔日 1 次注射, 直至疗程结束.(2)加大剂量: 采用 3 MU、5 MU、10 MU INF- α 治疗慢性乙型肝炎 6 mo, 5 MU、10 MU 组在促进肝生化指标改善, 抑制病毒复制, 远、近期疗效上均优于 3 MU 组和对照组; 5 MU、10 MU 剂量组间远、近期疗效未见明显差异, 多项不良反应比较, 10 MU 组明显高于 3 MU 及 5 MU 组. 表明适当加大 INF- α 治疗剂量有助于提高疗效, 在权衡药物疗效及其不良反应发生率和药品费用后, 认为选择 5 MU 的治疗量较为理想^[1]. (3)延长疗程: 部分患者在 6 mo 疗程结束时未获完全效应, 这时只要血清病毒水平比基础水平有显著降低或只要血清病毒水平持续降低, 延长疗程能提高有效率, 获得完全疗效后需再巩固 2-3 mo. (4)联合用药: INF- α 与其他抗病毒药物如核苷类似物或免疫调节剂等联合治疗可提高疗效.

INF- α 治疗慢性乙型肝炎的疗效常与下列因素有关: (1)传播方式: 非母-婴传播者优于母-婴垂直传播者; (2)年龄: 成人优于儿童患者; (3)性别: 女性患者优于男性患者; (4)病程: 感染病程短者优于感染病程长者; (5)血清 ALT 水平: 治疗前血清 ALT 水平高者优于 ALT 水平低者; (6)治疗前血清 HBV DNA 水平: 血清 HBV DNA 水平低者优于水平高者; (7)肝组织炎症: 炎症明显者优于炎症轻者, 炎症在 G₁-G₃ 者效果好; (8)无抗 HBV 药物治疗史患者优于有抗 HBV 治疗史患者; (9)干扰素抗体阴性患者优于阳性患者. 因而, 在选择 INF- α 治疗前应参考这些影响因素, 预测其疗效, 以免造成经济浪费.

INF- α 的适应证为 HBV 复制期患者(HBV DNA 阳性, HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性, 后者为前 C 区变异), 且血清 ALT 升高 >3-5 UNL(正常最高限值), <10 UNL; 肝组织炎症病变较明显(炎症分级在 G₁-G₃); 无黄疸或血清