

翘、赤芍各 30 g, 生首乌、生山楂、丹皮、炒栀子、蒲公英各 15 g, 柴胡 10 g, 水煎服, 每日 1 剂分 2 次口服。3 mo 为 1 疗程。治疗慢性丙型肝炎 128 例, 结果:痊愈 71 例, 显效 36 例, 有效 12 例, 无效 9 例, 治愈率 53.9%, 总有效率为 92.9%。

洪宁<sup>[8]</sup>拟丙肝 I 号由黄芪、女贞子、何首乌、桑寄生、丹参、赤芍、板蓝根、白花蛇舌草等药物组成。针对丙型肝炎热、毒、瘀、虚的病机, 采用清热解毒, 活血化瘀, 健脾益肾为处方原则, 治疗组 40 例, 对照组 30 例(用  $\alpha$  干扰素)。治疗 6 mo 时, 临床症状改善明显( $P < 0.05$ , ALT、AST 有显著性降低( $P < 0.01$ )。治疗组治疗 6 mo 后 HCV RNA 阴转率为 25%, 随访 6 mo 后 HCV-RNA 阴转率维持在 25%; 对照组阴转率为 23%。提示丙肝 I 号对慢性丙型肝炎有较好疗效, 与  $\alpha$  干扰素疗效相似。

近年来, 多数医者采用的是中西医结合方法, 西药干扰素加上中医辨证分型组方、中医一型一方治疗丙肝, 提高了治疗效果, 减少了干扰素的副作用。如孙学华<sup>[9]</sup>用清肝冲剂治疗 127 例慢性丙型肝炎, 并用干扰素(赛诺金)为对照用药, 疗程均为 6 mo, 随访 12 mo。结果患者症状消失, 治疗 6 mo 时肝功能中 ALT、AST 复常率分别为 60% 和 52.9%。1 a 时随访, ALT、AST 复常率达 88%。血清 HCV RNA 阴转率为 30.71%。殷杰 *et al*<sup>[10]</sup>认为慢性丙型肝炎的主要病机是热毒瘀结, 肝脾失调, 既有邪实, 又有正虚, 治疗应以凉血解毒, 调肝运脾为大法, 据此研制的丙肝宁冲剂(由水牛角、虎杖、大黄、赤芍等组成)治疗慢性丙型肝炎 32 例取得较好效果。并与干扰素联合病毒唑 30 例及单用干扰素 32 例治疗慢性丙型肝炎进行了随机的分组对照研究, 观察到祖国传统医学在治疗慢性丙型肝炎的疗效, 其近期疗效和远期疗效与干扰素联合病毒唑方案相仿( $P > 0.05$ )。临床观察发现, 丙肝宁冲剂治疗慢性丙型肝炎时有明显抗病毒作用, 且无严重毒副作用, 耐受性好。

### 3 展望

丙型肝炎发病机制复杂, 多数学者认为与湿、热、疫、毒有关, 但湿、热、疫、毒之间的关系如何? 他们带给感染者机体气血阴阳损耗变化机制如何? 临床中医辨证分型标准确定的疑难点如何解决? 如何应用随机双盲法提高临床研究结果的可信度等等, 都是尚待研究解决的问题。大量实践证明, 中西医结合治疗丙肝是有效的, 应该给予高度重视, 积极研究。

### 4 参考文献

- 1 陈立华. 丙型肝炎的特点及中医治法. 中医杂志 1994;35:621-622
- 2 汪承伯. 关于丙型肝炎治疗对策的探讨. 中医杂志 1995;36:69
- 3 车念聪. 北京地区慢性丙型肝炎中医证候学研究及辨证分型的初步调查. 北京中医 2002;21:300-304
- 4 沈启明, 高士卿, 李金中. 丙型肝炎病毒性肝炎 156 例临床分析. 全国中医肝病第六届学术会议论文汇编 1994:P43-46
- 5 金实. 丙型肝炎的临床表现及中医辨证的比较研究. 中医杂志 1994;35:538-540

- 6 上海曙光医院肝病科. 慢性丙型肝炎中医辨证方案. 全国第九届中医肝胆病学术会议论文汇编 2000:P17-25
- 7 苏进才. 丙型肝炎的中医论治. 陕西中医学院学报 2003;26:24-25
- 8 洪宁. 丙肝 I 号治疗慢性丙型肝炎临床研究. 福建中医学院学报 2004;14:10-11
- 9 孙学华. 清肝冲剂治疗慢性丙型肝炎的研究. 上海中医药杂志 2003;37:20-22
- 10 殷杰. 丙肝宁冲剂治疗慢性丙型肝炎的临床研究. 南京中医药大学学报·自然科学版 2002;18:21-23

## 特殊人群的丙型肝炎特点及处理

罗新栋, 聂青和

罗新栋, 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

罗新栋, 聂青和. 特殊人群的丙型肝炎特点及处理. 世界华人消化杂志 2004; 12(10):2390-2395

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2390.asp>

### 1 儿童丙型肝炎

1.1 流行病学 我国健康体检儿童 HCV 感染率约为 0.7%, 曾多次接受输血的患儿 HCV 感染率可达到 22.9%。近年来根据国内存在的 HCV 基因型研究报道, 发现常见的基因型为 1-3 型。目前认为感染我国人群的 HCV 主要是 1b/ II 型和 2a/ III 型, 1a/ I 型和 2b/ IV 型少见。香港越南尚有基因 6 型发现。

台湾 8 例手术后发生的慢性丙型肝炎患儿中的 4 例呈现持续性的病毒复制, 但没有肝炎的临床表现。另 3 例有病毒血症和慢性肝炎。5 例病儿的 HCV 基因型为 2 型, 2 例病儿为 3 型。临床转归与性别、年龄、受血量及 HCV 基因型无关。4 例在手术后 1-3 mo 肝功能异常, 2 例感染 HCV, 1 例病儿经历急性而自限性肝炎过程。其他病儿虽然肝功能回归正常值范围内, 但有持续性抗-HCV 和 HCV 病毒血症。这两个病例的 HCV 均为基因 2 型。

美国和西欧丙型肝炎病毒性肝炎占输液(血)注射后肝炎的 90-95%。儿童丙肝占急性病毒性肝炎的 1.7%, 占所有胃肠外肝炎的 11.7%。通过观察住院的 38 例急性丙肝患儿(男 11 例, 女 27 例), 年龄半岁至 14 岁(半岁 1 例, 1-3 岁 4 例, 3-7 岁 9 例, 7-14 岁 24 例)。全部病儿均在血清中发现丙肝病毒特异性抗体(抗-HCV), 排除甲肝、乙肝、丁肝和细胞肥大病毒感染。大多数病前 45 d-5 mo 有胃肠外操作史: 13.2% 病儿输过血或血浆, 15.8% 作过静注, 34.2% 作过肌注, 2.6% 作过口腔操作, 10.5% 作过手术<sup>[1-3]</sup>。

国内采用ELISA法检测输血组59例、非输血组161例、健康儿童217名血清抗HCV, 结果发现阳性18名, 其中输血组11名(18.64%), 非输血组4名(2.48%), 健康儿童组3名(1.38%), 表明输血是传播丙型肝炎病毒的主要途径。

1.2 检测及临床特点 血清HCV标志检测结果表明, HCV RNA是诊断HCV感染的可靠指标. 特别是免疫功能尚不完善的婴儿、免疫抑制个体和急性感染早期, 此时, 抗体尚未产生或呈低水平, 单项抗体检测可致漏诊. 此外, 在慢性丙肝患者抗体阴性而病毒血症阳性的“窗口期”基因检测更具诊断价值. 另一方面, 慢性HCV感染时血清HCV RNA可呈间歇阳性, 故需多次监测才能确定HCV是否被清除. 有症状者多见轻-中度肝肿大和肝酶升高, 黄疸和脾肿大少见. 患者乏力、虚弱、头痛、呕吐、腹痛、发热、黄疸、肝脾肿大及生化变化等与乙肝相似. 而丙肝100%有肝大, 且质地较致密, 麝香草酚试验滴度升高明显(乙肝滴度较低)是急性丙肝特点. 急性丙肝52.8%痊愈, 47.2%形成慢性活动性肝炎, 慢性活动性丙肝出现肝硬化时间早<sup>[2, 4-5]</sup>.

儿童感染HCV后, 少数急性发病, 多数起病缓慢, 缺乏典型的临床症状和体征, 临床上以急性无黄疸型、亚临床型和无症状感染多见, 前者亦仅见纳差、活动耐力下降等轻微症状, 易被家长忽略, 不利于早期诊断, 常因其他疾病就诊或体检时被发现. 但当合并HAV/HBV感染时, 可使临床症状加重. 其中, 慢性型和无症状HCV感染儿童中混合HBV感染最为多见, 故在慢性乙肝病毒感染儿童应常规筛查HCV标志, 以尽早发现二重感染. 这种二重感染对患儿肝脏病变及预后的影响, 还有待进一步观测.

韩志启 *et al* 通过25例儿童慢性丙肝与33例成人慢性丙肝对照观察, 可以看出儿童慢性丙肝肝功能ALT、病毒含量、肝纤维化指标、组织学检查及评分、活性T淋巴细胞水平(CD4)与成人组相比有显著差异. 说明儿童慢性丙肝以低ALT水平、低病毒含量和极轻微的慢性肝炎组织学改变为特点. 其根本因素在于儿童慢性丙肝CD4水平明显减少, NK细胞活性下降, 细胞免疫功能降低, 清除病毒能力下降, 有关资料证明CD4细胞减少易形成免疫耐受<sup>[2]</sup>. 另外儿童期对HCV病毒特异性识别T淋巴细胞克隆缺失, HCV病毒不能形成有效的细胞免疫, 而处于免疫耐受状态. 因此病毒不易被清除, 但病毒处于相对稳定的状态, 不至于因剧烈的免疫反应导致明显肝损害以及并发症的发生, 使患者的病情处于相对稳定状态. 这就决定了儿童慢性肝炎的病程较为延缓和良性. 至于进一步澄清病毒与宿主相互关系和儿童期肝脏疾病的结果(自然病程和发病机制), 还有待于进一步临床验证, 从而指导临床治疗.

英国一个儿童与成人慢性丙型肝炎的临床和免疫组织化学的对照研究显示, 儿童慢性丙型肝炎大多数有围产期输血史(15/24例, 占65%), 是病毒感染最

常见的原因. 儿童组病毒感染延续期平均为 $11 \pm 4$  a, 成人组为 $11 \pm 9$  a, 二者较为相似, 无统计学差异. 在有输血史病例, ALT水平在儿童组(15例)平均为 $63 \pm 58$  U/L, 成人组则为 $183 \pm 151$  U/L( $P < 0.01$ ), 二者有显著差异. 且HCV基因分布类型相近, 均以1b型HCV为主, 分别为在儿童组占80%, 成人组则占72%, 无统计学差异. 但值得注意的发现是在做肝活检的同时做病毒血症的病毒含量检测, 儿童组明显低于成人组( $365, 923 \pm 33, 483$  病毒/mL vs  $558, 875 \pm 512, 132$  病毒/mL,  $P < 0.05$ ). 在有输血史的慢性HCV感染病例, 组织病理学发现: 炎症程度在儿童组(15例)平均为 $0.6 \pm 0.7$ , 成人组则为 $3.2 \pm 1.1$ ( $P < 0.01$ ). 肝纤维化改变在儿童组平均为 $0.5 \pm 0.5$ , 成人则为 $2.6 \pm 1.2$ ( $P < 0.01$ ). 全面组织学评分儿童组为 $1.1 \pm 1.2$ , 成人组为 $5.8 \pm 2.3$ ( $P < 0.01$ ), 按评分等于4或小于4定义为轻度肝脏损害, 儿童组轻度肝损害者占100%(15/15), 而成人组则为44%(14/32), 严重肝损害在儿童组为0, 成人组为56%(18/32), 统计学比较有显著差异. 在单克隆抗体检测中, 结果是相对应的抗原如CD69(活性T淋巴细胞)、 $\beta_2$ -MG( $\beta_2$ -微球蛋白结构表位)、ICAM-1(细胞间黏附分子-1)、VCAM-1(血管细胞黏附分子-1)、PECAM-1(血小板内皮细胞黏附分子-1)等, 儿童组水平均显著低于成人组( $P < 0.01$ 或 $0.001$ ), 明显提示在生命早期存在免疫耐受状态. 儿童慢性HCV感染以低ALT和低病毒含量及很轻微的慢性肝炎组织学改变为特点. 患儿较弱的肝内免疫学表型的发现, 可能反映了对HCV感染有一定程度的免疫耐受存在, 提示儿童病程较为延缓和良性<sup>[6]</sup>.

一些肝组织病理检查结果表明, 100%标本呈慢性肝炎的病理改变, 41.6%为慢性活动性肝炎, 25%为肝硬化. 随访还发现, 小儿发生HCV感染后, 自愈者不多, 多数病例有向慢性肝炎发展的现象.

1.3 对生长发育的影响 李风云 *et al* 对抗HCV阳性新生儿做10-12 mo随访, 观察HCV感染指标及新生儿喂养、患病、生长发育情况. 抗HCV阴转率为69.23%(9/13), 实验组新生儿母乳喂养率57%明显低于对照组85%, 实验组儿童人均患病1.25次, 而对照组儿童为0.5次, 有非常显著性差异, 身高、体重指标明显落后于对照组. 母婴间存在着HCV的垂直传播, HCVRNA的存在不但增加了母婴垂直传播的比率, 而且延缓了抗HCV的阴转. HCV的感染非常明显地影响了新生儿的体格发育. 对24例抗-HCV阳性患儿随访1 a表明, 感染了HCV的新生儿在生长发育方面未达标准(54.76%)明显高于正常对照组(20%), 有显著性差异. 随访中1例抗HCV和HCV RNA同时阳性的男婴12 mo时(ALT阴性, 无其他疾病记载), 体重仅9 kg、身高74.8 cm, 低于同月龄婴儿平均值2个标准差. 感染HCV的新生儿患病率在5-6 mo随访中两组存在明显差异. 感染了HCV的新生儿母乳喂养率低, 从而导致新生儿患消化不良、肠炎、

支气管炎、肺炎、上感、贫血、佝偻病等患病率高于对照组。由于母乳喂养率低，患病率高等客观影响，感染了HCV的新生儿生长发育明显落后于对照组。研究提示母乳喂养是新生儿生长发育的关键所在，因此抗HCV阳性的孕妇在产前急需检测HCV RNA，对检测HCV RNA阳性的孕妇要采取干预措施，积极治疗<sup>[6-9]</sup>。

1.4 治疗 有关儿童慢性丙型肝炎的治疗经验尚不充分。初步临床研究结果显示，IFN $\alpha$ 单一治疗后的缓解率似高于成人，对药物的耐受性也较好。但是还应根据患儿的年龄、对药物的耐受性、合并症及患者的意愿等因素全面衡量，以决定是否给予抗病毒治疗。美国的方案(AASLD Practice Guideline)中明确提出对18岁以下慢性HCV感染者的IFN治疗应个别慎重地加以权衡，对3岁以下儿童的IFN治疗是禁忌的。

1.5 预防 小儿丙型肝炎对儿童的身体健康危害很大，为防止小儿HC的发生，应用HCV感染的特异检测方法筛选供血者，对血液及血制品进行有效的灭毒处理，严格掌握输血或使用血制品的适应证，从而达到减少丙型肝炎的发生率是极为重要的。儿科医师也应对有输血和应用血制品的小儿作肝功能及与丙肝有关的实验室检查，并嘱家长仔细观察症状，从而达到对小儿HC早期诊断，适当治疗的目的。

在大多数地方学龄儿童体检或就医时，检查丙肝抗原不作为常规检验项目，因此发现丙肝病例数低于乙肝。丙型肝炎与乙型肝炎相似，主要通过输血、使用血液制品及器官移植等引起。丙型肝炎更容易发展成为慢性肝炎，危害很大。目前尚无丙肝疫苗进行预防接种，因而避免医源性感染、避免与慢性HCV携带者密切接触是主要的预防措施。

## 2 孕妇与丙型肝炎

2.1 流行病学 我国近期对中国90 000人调查丙肝流行情况，HCV的感染率为2.2%，孕妇丙型肝炎流行与正常人群无差异。北京对患性病的妇女进行HCV感染的调查，其抗-HCV的阳性率为13.3%，明显高于非性病妇女的抗-HCV阳性率(2.2%)。我国未发现患性病孕妇中丙型肝炎感染率的报道。经过对广州地区3 028例临床健康的孕妇作抗-HCV调查。结果5 a抗-HCV(+)平均13%，PCR HCV RNA(+)0.3%，近年有下降趋势。另检测1 941例孕妇中抗-HCV阳性率0.93%；HBsAg阳性率11.5%，二者重叠感染率11.1%，且HBsAg阳性率还有逐年增长的趋势。故提倡对孕妇产前进行抗-HCV及HBV五项标志物筛查具有重要意义。

目前有许多资料对孕妇丙型肝炎的流行作了研究，研究的样本大小、地域差异以及实验水平及标准的不同导致研究结果也有所不同。综合多项研究表明，抗-HCV阳性率平均为1%(0.1-2.4%)。Nordbo *et al*筛查了29 433例孕妇的HCV抗体阳性情况，0.21%的孕妇HCV抗体阳性，其中又有61%的孕妇检测出HCV RNA。

美国Alter *et al*的研究则认为，HCV抗体在孕妇中的阳性率达2-5%，近半数孕妇有应用血制品、多个性伴侣等高危因素。日本长田郁夫 *et al*报道HCV抗体阳性率较低，为0.57%，HCV抗体阳性的孕妇中56% HCV RNA阳性。埃及Agha *et al*研究结果显示了异常高的HCV感染率，其选择的孕妇中HCV抗体阳性率高达10-20%。刚果Laurent *et al*研究了从事性服务的孕妇及其他孕妇的丙型肝炎流行情况，其HCV抗体检出率分别为6.6%和4.3%。从以上研究表明，孕妇中HCV抗体阳性率与未妊娠妇女相比并没有明显增高。在HCV抗体阳性的孕妇中，大约2/3检测出HCV RNA，显示其在丙型肝炎的活动期<sup>[4-6,9]</sup>。

2.2 HCV的母婴传播 HCV母婴传播目前已经获得确认，有关HCV母婴传播发生率的报道较多，但研究结果差异较大，其感染率各家报道不一。目前多数研究认为单独HCV感染的母亲，母婴传播发生率大约为4-7%左右。也有研究认为HCV母婴传播率是较高的。日本一项综合研究报告认为，HCV母婴感染的可能性大且比例高。

基因检测已经证实HCV的宫内传播途径。理论上宫内途径至少包括羊水途径、胎盘途径。胎盘途径的证实已如上述。我们应用荧光定量PCR和RT-nPCR技术检测孕妇血清和羊水标本34例。结果羊水中HCV RNA阳性率极低，提示羊水不是HCV母婴传播的主要途径<sup>[10-11]</sup>。

我们开展的“滋养层细胞Fc受体介导丙型肝炎病毒跨膜转运研究”(国家自然科学基金资助课题，No. 39970767)<sup>[11-16]</sup>，在试验中以不同方式处理的HCV RNA阳性血清对培养的滋养层细胞进行感染，以定性RT-PCR法检测感染后21 d内细胞内和培养上清中HCV RNA正负链，同时以免疫组化方法检测各组细胞内HCV NS5、NS3、C区抗原表达。结果HCV RNA正链在对照组、血清补体灭活组、CD16 McAb组均未检测到，全血清组细胞内外可以间断测得；HCV RNA负链仅在全血清组细胞内间断测到。感染6 d后检测胞质内HCV表达的NS5、NS3、C区抗原，也仅在全血清组中发现。HCV RNA负链及HCV多抗原在全血清组的短期检出，表明HCV可以在滋养层细胞中复制，但持续时间有限，抗体依赖感染增强(antibody-dependent enhancement of infection, ADE)机制在其中可能起作用。试验初步证实，HCV感染滋养层细胞的过程中存在ADE机制。感染时缺乏补体或使用CD16 McAb，明显影响HCV进入滋养层细胞，提示抗体和补体均参与了HCV的跨膜转运过程，二者可能是协同作用，也可能是经过不同的途径分别作用。

Conte *et al*认为出生时检测脐血中HCV RNA不能作为筛选婴儿感染HCV的指标，因为在取样过程中很难避免母血的污染，但在他们的研究中发现一些感染了HCV的新生儿出生时脐血中HCV RNA阴性，说明存在出生时婴儿通过与母血接触而感染HCV的可能。

目前有关HCV通过HCV RNA阳性母亲的密切接触如母乳喂养等途径垂直传播的危险性尚无定论. 多数学者认为HCV感染的母亲进行母乳喂养是安全的. HCV母婴传播的影响因素有母亲病毒血症水平、是否合并HIV感染、肝功能、分娩方式等.

**2.3 临床特点与检测** 大多数妊娠期丙肝患者无症状, 10%以下的患者有ALT升高. 急性HCV感染发生在潜伏期30-60 d后, 但75%病例无症状. 如果有症状, 多合并甲肝或乙肝, 可能有黄疸、发热、腹痛、疲劳不适、肝肿大和血清转氨酶(ALT)升高, 血清ALT高峰水平低于甲肝或乙肝患者, 但75%患者持续12 mo左右, 随时间变化而波动, 肝衰竭、暴发性肝炎较罕见. HCV传播较持久, 能导致慢性肝病的发生, 大多数临床症状不明显. 合并HIV感染的患者能加重肝病及肝硬化, 增加HCV血症. HCV较顽固, 有的患者出现意志薄弱和视物不清等症状. 但围产期HIV患者合并HCV感染的比率较高, 其HCV RNA水平高. HCV RNA阳性母亲可垂直传播给新生儿. HIV阴性的围产期丙肝妇女, 其垂直传播的几率在0-33%, 平均为5.2%, 远远低于HIV阳性患者.

妊娠合并丙肝90%以上的病例肝功能检查转氨酶都处于正常的水平, 仅少数(6.9%)的病例孕前已经肝脏活组织病理检查证实有轻度的慢性活动性肝炎者转氨酶高出正常妊娠1.3-3倍. 多数病例转氨酶正常可能与HCV感染的孕妇产生内源性干扰素有关. 胎盘是产生干扰素的部位之一, 在人的羊水、脐血和胎盘均发现存有干扰素. 免疫组织化学检查亦证实胎儿胎盘单位中存在着具有免疫活性的干扰素. 这些生理产生或HCV诱导产生的干扰素可能有助于保护肝细胞, 使转氨酶处于正常水平.

有关妊娠对慢性丙型肝炎的影响研究较少, 研究病例也较少. 现有的研究表明, 慢性丙型肝炎孕妇在孕晚期ALT明显下降或保持不变, 在产后3-6 mo回升到产前水平. 而在孕晚期血清HCV RNA有所上升. 孕晚期ALT的改善可能与妊娠引起的血容量增加、激素水平改变以及机体免疫反应有关. 血清ALT的改善和HCV RNA上升看起来互相矛盾, 也不能仅用血液稀释来解释. 在1篇病例报道中, 1例孕妇孕期ALT正常, 血清HCV RNA水平下降, 产后2 wk血清中检测不到HCV RNA, 该结果可能与HCV感染的自然廓清有关. 另一些患慢性丙型肝炎的孕妇妊娠期肝脏疾病恶化, 其孕前和孕后肝组织活检显示肝组织炎症和坏死均增加. 可见妊娠对慢性丙型肝炎的影响根据个体差异而不同, 机体孕前和孕期的自身免疫状态决定妊娠对肝脏疾病是起改善或恶化作用. 临床研究结果表明血清HCV RNA浓度在不同孕妇中有很大的差异. 50%以上慢性丙型肝炎孕妇孕晚期HCV RNA水平升高, 少数孕妇孕期检测不到HCV RNA, 但产后HCV RNA又恢复阳性. 另一些孕妇孕期HCV RNA水平升高, 产后下降.

慢性丙型肝炎对妊娠过程及新生儿体重影响不大. 慢性丙型肝炎孕妇的自然流产率、胎膜早破发生几率同正常孕妇无明显差异, 产科并发症如妊娠期糖尿病、妊高征无明显增加. 早产率有所增加, 但无显著性差异. 剖宫产率增加2倍, 剖宫产率增加多不是因为产科原因, 主要与胎心率有轻度异常或社会因素放松剖宫产指征有关. 但在HCV抗体阳性的孕妇中患妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)的几率上升. 前瞻性研究5 840例产前检查孕妇丙肝病毒感染与ICP的关系, 56例孕妇合并有ICP(0.96%), 其中12例HCV RNA阳性, 在HCV RNA阳性的孕妇中发生ICP的比例(20.33%)明显高于HCV RNA阴性的孕妇(0.78%).

**2.4 治疗** 目前丙型肝炎的有效治疗是干扰素与病毒唑联合使用, 但是妊娠期间这两种药物都属于禁止使用. 若无禁忌证, 患者可分娩后按照标准治疗方案进行正规抗病毒治疗. 需要指出, 哺乳并非抗病毒治疗的禁忌.

### 3 HIV/HCV混合感染

HIV与丙型肝炎病毒(HCV)具有相同的传播途径即均可通过静脉注射、性接触、母婴垂直途径传播. 所以HIV与HCV混合感染病例很多见. 在欧洲和美国混合感染率可达30-33%. 在静脉吸毒人群中, 混合感染率高达20%以上. 据我国云南地区报道, HIV阳性的静脉吸毒者抗-HCV阳性率为9.4%, 而一般人群HCV感染率仅为3.2%, 相比有明显差异. 同时HIV感染造成人体免疫功能低下, 也是促进各种感染, 包括HCV感染的因素之一. 研究显示, HIV感染可以加速HCV疾病的进程, 妨碍HCV急性感染者体内HCV的清除, 导致发展为慢性感染的危险性增加, 并易导致肝硬化及出现各种并发症, 可见HIV与HCV之间的密切关系<sup>[17]</sup>.

有关HIV合并HCV感染率的问题, 不同作者的研究结果略有差异, 从56.8-100%的结果均有报告, 除样本大小不同所致的误差外, 主要原因是感染途径的不同, 经血传播的HIV感染者合并HCV的感染率明显高于其他途径. 经血途径的HIV感染者是我国当前HIV感染人群的最主要构成部分, 包括不洁输血、静脉吸毒、不洁注射等<sup>[17-19]</sup>. 从预防角度看, 切实阻断这些途径能有效减少类似感染的发生. 那么, 对于已经出现HIV/HCV合并感染者, 着力研究HCV对HIV感染病程的影响及处理对策乃我国医务工作者的迫切任务之一. 随着高效抗逆转录病毒治疗在艾滋病临床的广泛应用, HIV感染者的发展为艾滋病的时间明显延长、生活质量显著提高, 而合并HCV感染带来肝损害问题更亟需关注.

通过注射针头或污染的血制品感染HIV的患者常见有慢性丙型肝炎. 此类患者较快发展至终末期肝病, 自从抗逆转录病毒疗法开展以来, 艾滋病患者的生活质量得到明显改善. 合并HIV和HCV感染者发展成肝硬化和肝细胞癌的概率大大增加. HIV和HCV感染后确诊的肝细胞癌7(男7例)为研究组, 有HCV感染但无

HIV感染的肝细胞癌31(男21,女10例)作对照组,进行比较.本组研究发现,同时感染HCV和HIV较单纯感染HCV患者,其发展成肝细胞癌的时间缩短,且发病年龄较年轻.作者建议,注意HIV感染者合并慢性丙型肝炎,对丙型肝炎后肝硬化的患者应定期作甲胎蛋白和腹部超声检查.

丙型肝炎合并HBV或HIV感染者,会加速慢性丙型肝炎向肝硬化或肝细胞癌的进展.对于HCV RNA阳性/HBV DNA阴性者,先给予抗HCV治疗;对于两种病毒均呈活动性复制者,建议首先以 $\alpha$ 干扰素加利巴韦林清除HCV,对于治疗后HBV DNA仍持续阳性者可再给予抗HBV治疗.对此类患者的治疗尚需进行深入研究,以确定最佳治疗方案.合并HIV感染也可加速慢性丙型肝炎的进展,抗HCV治疗主要取决于患者的CD4<sup>+</sup>细胞计数和肝组织的纤维化分期.免疫功能正常、尚无即刻进行高效抗逆转录病毒治疗指征者,应首先治疗HCV感染;正在接受抗逆转录病毒治疗、肝纤维化呈S2或S3的患者,需同时给予抗HCV治疗.但要特别注意观察利巴韦林与抗HIV核苷类似物相互作用的可能性,包括乳酸酸中毒等.对于严重免疫抑制者(CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞 $<2 \times 10^8/L$ ),应首先给抗HIV治疗,待免疫功能重建后,再考虑抗HCV治疗<sup>[18]</sup>.

#### 4 血液透析患者HCV感染

随着献血员HBV标志物的检测及乙肝疫苗的广泛应用,血液透析(血透)患者的HBV感染明显减少.血透患者由于长期输血,抵抗力低下,以及医源性的交叉感染等极易并发肝炎病毒感染.目前丙型肝炎感染已成为血透患者一个突出问题.由于丙型肝炎慢性化、肝硬变及肝癌的发生率高,对血透患者的长期生存质量、肾移植成功率等将造成不良影响.因此,有效预防和治疗血透患者的丙型肝炎感染将成为当前和今后一定时期内肾脏病和传染病医务工作者共同关注的课题<sup>[21]</sup>.

目前国内外维持性血透患者丙型肝炎感染率各家报道不一,最低为3.3%,最高达80%.1995年,美国39%的血透单位报告接受血透的患者丙肝发病率(抗-HCV)为10.4%,工作人员2%,在欧洲HCV是引起慢性肝炎的主要感染源,1990-1997年HCV感染在血透患者中的流行率为10-30%,年发病率为3-7%,1993年罗马尼亚血透患者抗-HCV曾高达73-100%.几个相关的研究提示,透析时间增加是抗-HCV阳性率增高的最常见原因,随着透析时间增加,丙肝发病率从12%上升到37%,这种相关性甚至在没有输血史的患者中也会发现<sup>[19]</sup>.

国内维持性血透患者抗-HCV阳性率一般为30-60%,显著高于非透析对照组的2.4%,显著高于国外报道的10.4%.国内血透患者抗-HCV阳性率高可能与我国促红细胞生成素的应用相对较少,患者多次输血、透析器的复用等有关.有资料显示,在职业献血

员中供全血的献血员抗-HCV阳性率为10.2%,而义务献血员抗-HCV阳性率为0.5%.输血是丙型肝炎的主要传播途径,我们的资料显示,绝大多数抗-HCV阳性患者均有输血或血制品史,且随着输血次数的增加抗-HCV阳性率显著提高,输血小于10次者抗-HCV阳性率小于40%,而输血大于10次者则高达70.2%.

国内外研究还发现血透患者HCV感染明显高于腹透患者,无输血史的血透患者HCV感染高达25%左右,因此认为血透患者存在非输血的医源性传播途径.国外有人用分子流行病学的方法证实血透患者存在医源性感染途径.国内用PCR方法检测到血中HCV RNA阳性患者透析液中存在HCV RNA,推测为透析膜小破口(尚未被机器察觉)引起.他们认为透析液中的HCV RNA可能反渗入血而引起交叉感染.有资料显示,血透患者抗-HCV阳性率除总体上远远高于同期腹透患者外,输血次数相同的透析患者,血透组抗-HCV阳性率亦明显高于腹透组;随血透时间的增加抗-HCV阳性率明显增高,血透时间超过3 a者阳性率高于80%;有的无输血史的血透患者出现了抗-HCV阳性,表明血透患者亦存在非输血HCV感染途径,可能还占有不小的比例.

血透患者感染HCV可能的途径有因针刺伤而引起的传播、感染控制措施不严格、接触传播、共用透析机等<sup>[28]</sup>.

血透患者感染HCV后常无症状,HCV感染的临床表现与是否血透患者无明显差异.研究表明仅不到一半患者出现乏力、纳差等症状.临床上上述症状易被误诊为尿毒症及透析本身的表现.因此单靠临床表现血透患者感染HCV后很容易被漏诊或误诊.定期查抗-HCV及肝功能是诊断血透患者感染HCV的简便方法<sup>[20]</sup>.

对血透患者感染HCV的治疗可用 $\alpha$ -干扰素和利巴韦林常规剂量,持续6-12 mo,但患者对干扰素耐受性较差,出现利巴韦林导致的贫血可用大剂量的促红素或者输血来处理. $\alpha 2 b$ 干扰素治疗HCV I的生化 and 血清学反应良好,对肾移植后肝病患者也非常有益,但耐受性较差,终止治疗达半数,准备做肾移植且有HCV I的透析患者用干扰素治疗还是明智的<sup>[21]</sup>.

加强献血员的抗-HCV筛选,提倡义务献血,广泛使用促红细胞生成素,减少输血是预防维持性血透患者丙型肝炎感染的一项重要措施.血透患者的丙型肝炎医源性传播途径的预防可以从以下几方面着手:(1)透析器、穿刺针和透析管路等有条件时应1次性使用.有资料表明透析器复用组抗-HCV阳性率为60%,而1次性使用组用17%.对于复用的管路等应严格消毒,避免同池清洗,透析器复用前应作破腹试验;(2)严格无菌操作.有人观察发现护士在操作中不带手套可导致患者感染;(3)对已明确抗-HCV阳性患者采取单机透析、病房隔离等<sup>[22]</sup>.

5 参考文献

- 1 Giotakos O, Bourtsoukli P, Paraskeypoulou T, Spandoni P, Stasinou S, Boulougouri D, Spirakou E. Prevalence and risk factors of HIV, hepatitis B and hepatitis C in a forensic population of rapists and child molesters. *Epidemiol Infect* 2003;130:497-500
- 2 Newell ML, Pembrey L. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *Drugs Today* 2002;38:321-337
- 3 Foster GR, Tudor-Williams G, White J, Regan L. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *BJOG* 2003;110:91
- 4 Chanpong GF, Laras K, Sulaiman HA, Soeprapto W, Purnamawati S, Sukri N, Sie A, Tan R, Campbell JR, Corwin AL. Hepatitis C among child transfusion and adult renal dialysis patients in Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:317-320
- 5 Resti M, Azzari C, Galli L, Zuin G, Giacchino R, Bortolotti F, Marcellini M, Moriondo M, de Martino M, Vierucci A. Italian study group on mother-to-infant hepatitis C virus transmission. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs. *J Infect Dis* 2002;185:567-572
- 6 Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM, Gotta C, Bentivoglio G, Ragni N. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990-2000). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:229-234
- 7 Steininger C, Kundi M, Jatzko G, Kiss H, Lischka A, Holzmann H. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. *J Infect Dis* 2003;187:345-351
- 8 Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36:S106-113
- 9 Dal Molin G, D'Agaro P, Ansaldi F, Ciana G, Fertz C, Alberico S, Campello C. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors. *J Med Virol* 2002;67:137-142
- 10 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
- 11 聂青和, 白雪帆, 程勇前. 妊娠合并乙型肝炎、丙型肝炎的母婴传播机制及预防进展. *中国实用妇科与产科杂志* 2004;20:72-75
- 12 程勇前, 聂青和, 周永兴, 杜德伟, 杨华光. 人胎盘滋养层细胞的分离培养及IgGFcγR III在人胎盘组织中的表达. *医学研究生学报* 2002;15:105-107
- 13 程勇前, 聂青和, 周永兴, 杨华光, 李谨革. 人滋养层细胞分离培养及HCV体外感染试验. *第四军医大学学报* 2002;23:1544-1547
- 14 程勇前, 聂青和, 周永兴, 黄晓峰, 杨华光. 外感染丙型肝炎病毒的滋养层细胞超微结构变化. *中华妇产科杂志* 2003;38:28-29
- 15 程勇前, 聂青和, 周永兴, 黄晓峰, 罗红, 杨华光. 透射电镜及激光共聚焦技术观察体外丙型肝炎病毒感染的人胎盘滋养层细胞. *世界华人消化杂志* 2003;11:151-156
- 16 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
- 17 Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, Peters MG, Koziel MJ, Bhan AK, Alston B, Colquhoun D, Nevin T, Harb G, van der Horst C. Aids clinical trials group A5071 study team. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004;351:451-459
- 18 Fabrizi F, Bunnapradist S, Lunghi G, Martin P. Kinetics of hepatitis C virus load during hemodialysis: novel perspectives. *J Nephrol* 2003;16:467-475
- 19 Sartor C, Brunet P, Simon S, Tamalet C, Berland Y, Drancourt M. Transmission of hepatitis C virus between hemodialysis patients sharing the same machine. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:609-611
- 20 Furusyo N, Kubo N, Nakashima H, Kashiwagi K, Etoh Y, Hayashi J. Confirmation of nosocomial hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:584-590
- 21 Tanaka M, Fujiyama S, Tanaka M, Itoh K, Matsushita K, Matsushita K, Matsuyama K, Kakuda H, Tomita K. Clinical usefulness of a new hepatitis C virus RNA extraction method using specific capture probe and magnetic particle in hemodialysis patients. *Ther Apher* 2004;8:328-334
- 22 Okuda K, Yokosuka O. Natural history of chronic hepatitis C in patients on hemodialysis: case control study with 4-23 years of follow-up. *World J Gastroenterol* 2004;10:2209-2212

# 丙型肝炎病毒慢性感染与肝癌相关性研究

聂青和

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

聂青和. 丙型肝炎病毒慢性感染与肝癌相关性研究. *世界华人消化杂志* 2004; 12(10):2395-2400  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2395.asp>

## 1 病毒感染与肿瘤

本世纪初病毒学家们就认识到病毒能引起癌症, 1911年 Rous 发现一种滤过性因子能引起鸡的肿瘤, 这就是 Rous 肉瘤病毒(Rous sarcoma virus, RSV). 该病毒为一种 RNA 逆转录病毒. 大约 20 年后, Shope 发现了另一种与肿瘤有关的 DNA 病毒-兔疣头瘤病毒. 但由于缺乏更多的资料说明其他病毒与各种肿瘤之间的关系, 尤其缺乏各种人类癌症与病毒相关的资料, 致使 Rous 放弃了他早先开始的病毒与肿瘤关系的研究.

第一个逆转录病毒-人类T细胞白血病病毒(HTLV)的发现, 再次激起了学者对病毒感染与肿瘤发生关系研究的兴趣. 初步结果显示, 病毒感染与 20% 以上的人类肿瘤的发生有关<sup>[1]</sup>. 目前, 已知与人类肿瘤发生有关的重要病毒、相关肿瘤及相关强度(表 1).

表 1 与人类肿瘤发生有关的病毒

病毒	相关肿瘤	相关强度
DNA 病毒		
EBV	Burkitt	++++
	鼻咽癌	+++
	霍奇金病	+
HPV	宫颈癌	+++
	上皮黏膜癌	++
HBV	原发性肝癌	+++
RNA 病毒		
HTLV	白血病	+
HIV	卡波济肉瘤	++
	淋巴瘤	+
	非霍奇金病	±
HCV	原发性肝癌	+++

通过大规模的流行病学调查和分子生物学研究已证实乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、