

## 7 参考文献

- 1 胡大荣. 病毒感染与肿瘤. 见: 李梦东. 实用传染病学. 第二版, 北京: 人民卫生出版社, 1998:874-880
- 2 苏勤. 病毒性肝炎致癌机制. 见: 刘泽富, 聂青和. 病毒性肝炎的诊断与治疗. 北京: 人民军医出版社, 2001:221-240
- 3 Omata M, Yoshida H. Prevention and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004;10:S111-114
- 4 Kirk GD, Lesi OA, Mendy M, Akano AO, Sam O, Goedert JJ, Hainaut P, Hall AJ, Whittle H, Montesano R. The gambia liver cancer study: Infection with hepatitis B and C and the risk of hepatocellular carcinoma in West Africa. *Hepatology* 2004; 39:211-219
- 5 Sarbah SA, Gramlich T, Younoszai A, Osmack P, Goormastic M, Grosso L, Cooper JN, Di Bisceglie A, Seneca R, Younossi ZM. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2004;49:850-853
- 6 Trevisani F, Cantarini MC, Labate AM, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Del Poggio P, Di Nolfo MA, Benvegno L, Zoli M, Borzio F, Bernardi M. Surveillance for hepatocellular carcinoma in elderly Italian patients with cirrhosis: effects on cancer staging and patient survival. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1470-1476
- 7 聂青和. 丙型肝炎病毒感染无关的非甲非乙型肝炎. 见: 郝飞. 丙型肝炎—基础与临床. 北京: 人民卫生出版社, 1998:223-240
- 8 Suriawinata A, Xu R. An update on the molecular genetics of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:77-88
- 9 Lee JS, Chu IS, Heo J, Calvisi DF, Sun Z, Roskams T, Durnez A, Demetris AJ, Thorgeirsson SS. Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling. *Hepatology* 2004;40:667-676
- 10 Watabe H, Shiratori Y, Tateishi R, Fujishima T, Akamatsu M, Koike Y, Obi S, Hamamura K, Sato S, Teratani T, Shiina S, Omata M. Clinical features of patients with HCC who are negative for both HBV and HCV markers. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2157-2160
- 11 Kulesza P, Torbenson M, Sheth S, Erozan YS, Ali SZ. Cytopathologic grading of hepatocellular carcinoma on fine-needle aspiration. *Cancer* 2004;102:247-258
- 12 Morishita A, Masaki T, Yoshiji H, Nakai S, Ogi T, Miyauchi Y, Yoshida S, Funaki T, Uchida N, Kita Y, Funakoshi F, Usuki H, Okada S, Izuishi K, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S. Reduced expression of cell cycle regulator p18(INK4C) in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:677-686
- 13 聂青和, 李梦东. 肝病中的肝细胞凋亡. *中华传染病杂志* 1997; 15:122-124
- 14 聂青和, 李梦东, 胡大荣, 陈国致. HCV感染后机体保护性免疫缺陷原因探讨. *世界华人消化杂志* 2000;8:28-30
- 15 Narimatsu T, Tamori A, Koh N, Kubo S, Hirohashi K, Yano Y, Arakawa T, Otani S, Nishiguchi S. p16 promoter hypermethylation in human hepatocellular carcinoma with or without hepatitis virus infection. *Intervirology* 2004;47:26-31
- 16 Samonakis DN, Koutroubakis IE, Sfiridaki A, Malliaraki N, Antoniou P, Romanos J, Kouroumalis EA. Hypercoagulable states in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2004;49:854-858
- 17 Marotta F, Vangieri B, Cecere A, Gattoni A. The pathogenesis of hepatocellular carcinoma is multifactorial event. Novel immunological treatment in prospect. *Clin Ter* 2004;155:187-199

张绪清. 慢性丙型肝炎与自身免疫性肝炎关联性研究. *世界华人消化杂志* 2004;12(10):2400-2402

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2400.asp>

## 0 引言

慢性丙型肝炎是由丙型肝炎病毒(HCV)感染所致的一种慢性肝脏炎症性疾病, 易发展成肝硬化, 并与原发性肝癌的关系密切. 据估计, 全球约有1.7亿慢性HCV感染者. 在日本和欧美等国家, 慢性HCV感染是慢性肝炎、肝硬化和原发性肝癌的主要病因. 自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种原因不明的肝脏持续性炎症性疾病, 是由于机体免疫系统对自身抗原的免疫耐受性丧失致使其攻击自身的肝组织抗原而导致肝组织炎症坏死. 自身免疫性肝炎多见于成年女性, 其他人群也可发生. 不同国家和地区报告的自身免疫性肝炎的发病率存在较大差异, 挪威为160-170/10万、意大利为0.01-0.02%、北欧为1.9/10万<sup>[1-2]</sup>. 近年, 我国自身免疫性肝炎的发病率也呈增加趋势. 宿主遗传易感性、病毒感染、环境污染、疫苗预防接种及药物等都与自身免疫性肝炎的发生存在某种关联<sup>[1, 3-4]</sup>. 自从1989年证实HCV感染存在后, 就发现慢性HCV感染者伴有混合冷球蛋白血症、膜增生性肾小球肾炎、Sjögren综合征等自身免疫现象存在<sup>[5]</sup>. 有关慢性HCV感染与自身免疫性肝炎的关系更是引起国内外学者的关注, 现将有关的研究进展综述介绍如下.

1 自身免疫性肝炎的分型<sup>[6]</sup>

目前国际上通常根据血清中自身抗体的类型将自身免疫性肝炎分为三种类型: AIH-1、AIH-2和AIH-3. 血清中存在平滑肌抗体(SMA)和/或抗核抗体(ANA)者为AIH-1, 存在抗肝肾微粒体抗原的自身抗体(抗-LKM-1或抗-LKM-3)者为AIH-2, 存在抗可溶性肝抗原(抗-SLA)或抗肝胰抗原(抗-LP)的自身抗体者为AIH-3. AIH-1在临床上最常见, 多见于中年女性. AIH-2常发生于2-14岁的儿童, 在成人自身免疫性肝炎中, 仅4%属于此型. 与AIH-1相比, AIH-2患者血清总胆红素、转氨酶水平更高, 肝组织炎症更重, 且更容易进展到肝硬化. AIH-3很少见, 且常具有AIH-1的部分特征, 因此有人认为AIH-3仅仅是AIH-1一个不常见的变异形式而不是一个独立的亚型.

2 自身免疫性肝炎的发病机制<sup>[1-2, 6]</sup>

自身免疫性肝炎的发病机制相当复杂, 且并未完全阐明, 现简要介绍如下: (1)宿主遗传易感性与自身免疫性肝炎的发生存在某种关联, 如AIH-1常发生于HLA-DR3(DRB1\*0301)和/或DR4(DRB1\*0401)阳性的人群; AIH-2的基因倾向性尚未完全明了, 其在欧洲和南美洲某些国家比在美国更常见, 其易感性也可能与DRB1\*0701存在某种关联; (2)针对肝组织中无唾液酸糖蛋白受体

## 慢性丙型肝炎与自身免疫性肝炎关联性研究

张绪清

张绪清, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军感染病研究所重庆市 400038

项目负责人: 张绪清, 400038, 重庆市, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军感染病研究所. xujing651005@tom.com

收稿日期: 2004-09-20 接受日期: 2004-10-08

(ASGPR)等自身抗原的抑制性T细胞(Ts)功能存在缺陷, 宿主免疫系统对肝组织抗原等自身抗原的免疫耐受丧失, 致使其对肝组织等产生持续的细胞免疫应答和体液免疫应答(产生自身抗体); (3)外界因素如病毒感染等启动宿主免疫系统对ASGPR等自身抗原产生T细胞和B细胞应答并持续存在; (4)CD8<sup>+</sup>的细胞毒性T细胞(CTL)攻击肝组织中的ASGPR、肝肾微粒体抗原等自身抗原导致肝组织炎症损伤, 血中的自身抗体与肝组织中相应的自身抗原结合产生抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用, 从而引起肝组织的炎症坏死. 另外, 细胞黏附分子(如细胞间黏附分子-1, ICAM-1)、细胞因子等在自身免疫性肝炎的发生中也起一定的作用.

### 3 慢性丙型肝炎血中与自身免疫性肝炎相关的自身抗体<sup>[7-8]</sup>

过去10 a有关慢性丙型肝炎与自身免疫性肝炎关联性研究的文献不断涌现, 文献资料显示慢性HCV感染者血中可检测到许多与自身免疫性肝炎相关的自身抗体. 在慢性HCV感染者血清中, 与AIH-1相关的ANA检出率为9-38%, SMA检出率为5-91%、多数报告为20%左右; 与AIH-2相关的抗-LKM-1检出率为2-30%, Beland *et al*报告与AIH-2相关的针对1型肝胞质溶胶的抗体(抗-LC1)在慢性HCV感染者中的检出率为12%.

### 4 慢性丙型肝炎相关的自身免疫<sup>[9]</sup>

在临床上, 经常见到慢性丙型肝炎伴有自身免疫现象存在. 一组资料显示慢性丙型肝炎患者中, 36%伴有混合冷丙种球蛋白血症, 70%类风湿因子阳性, 41%组织自身抗体(包括ANA、SMA、抗-LKM及抗甲状腺抗体)阳性, 49%伴有唾液腺损害, 5%伴有扁平苔癣.

混合冷丙种球蛋白血症是一种免疫复合物介导疾病, 一般分为I、II、III三型, 常伴有由多克隆IgG和单克隆IgM组成的冷沉淀免疫球蛋白, 血补体C3、C4降低. 混合冷丙种球蛋白血症常由于免疫复合物沉积而出现损害的表现. 近年研究证实, HCV感染与II、III混合冷丙种球蛋白血症的发生密切相关. HCV是一种嗜淋巴细胞病毒, 病毒对免疫系统的持续刺激可能是慢性HCV感染者出现混合冷丙种球蛋白血症的主要原因. 在混合冷丙种球蛋白血症患者中, 90%以上的人血清HCV RNA阳性, 而且发现HCV RNA是冷沉淀的重要组成部分. 此外, 混合冷丙种球蛋白血症患者用 $\alpha$ 干扰素治疗有效也提示HCV感染是其病因之一.

另外, 膜增生性肾小球肾炎、Sjögren综合征、自身免疫性甲状腺疾病及迟发性皮肤卟啉症等自身免疫性疾病也与慢性HCV感染存在关联. 如Fargion *et al*报告迟发性皮肤卟啉症患者血清抗-HCV阳性率高达76%、对照组仅为1-4%, Navas *et al*报告西班牙迟发性皮肤卟啉症患者血清HCV RNA阳性率为45%、肝组

织HCV RNA阳性率为100%.

### 5 慢性丙型肝炎与自身免疫性肝炎相关性的根据

自身免疫性肝炎的发病可以是急性的、甚至是暴发性的. 对此类患者的病理组织学检查, 可发现严重的小叶性肝炎或多个小叶的塌陷, 这些“急性”的表现提示了病毒作为疾病起因的可能. 既往的一些研究证实急性甲型肝炎病毒(HAV)或EB病毒(EBV)感染与自身免疫性肝炎的发生关系密切, 近年的研究结果进一步提示HAV、EBV、麻疹病毒、乙型肝炎病毒(HBV)等病毒感染可能是某些自身免疫性肝炎的始动因子<sup>[1]</sup>. 自HCV发现后, 已有人类免疫缺陷病毒(HIV)感染后发展为自身免疫性肝炎的报告, 特别是有患者自身免疫性肝炎发生在HIV与HCV共同感染后, 由此联想到HCV感染是否也可能与自身免疫性的发生存在关联. 近10 a的研究结果显示慢性丙型肝炎可能与自身免疫性肝炎的发生存在某种关联, 多数学者认为慢性丙型肝炎与AIH-2的发生关系较为密切. 现将有关慢性丙型肝炎与自身免疫性肝炎相关性的根据归纳介绍如下.

在临床上, 20%的自身免疫性肝炎患者病程自限, 还有部分患者治疗结束后发生不可预测的加重等表现都与慢性丙型肝炎相似. 还发现患者的配偶也会出现免疫学标志, 提示他们可能暴露于一个共同的病毒或环境因素.

慢性丙型肝炎患者血清中与自身免疫性肝炎相关的自身抗体(ANA、SMA、抗-LKM-1、抗-LC1)检出率较高, 并存在许多其他自身免疫现象, 也支持HCV感染为自身免疫性肝炎起因的假说, 最有力的证据为Mackie所报告的1例患儿, 该患儿因抗 $\alpha$ 1胰蛋白酶缺乏症行肝移植术时感染了HCV, HCV感染后继发出现抗-LKM-1阳性<sup>[7-8]</sup>. Vento *et al*<sup>[9]</sup>也报告了1例HCV感染引起的AIH-2. 该患者为一名29岁的护士, 感染了HCV并最终清除病毒, 在急性HCV感染期间血中检测到IgM型抗-LKM-1, 随后转为IgG型抗-LKM-1, 而且这些自身抗体能与细胞色素P450 II D6(CYP2D6)抗原257-269位氨基酸序列发生反应, 作者认为这是1例真正由HCV感染所引发的自身免疫性肝炎(AIH-2).

在AIH-1和AIH-2患者中确实存在着明确的HCV感染, 很可能HCV感染刺激了HLA在肝细胞表面的表达, 从而增加了组织对免疫攻击的敏感性, 或者HCV感染刺激了内源性干扰素的产生, 以此促进了HLA在靶组织表面的表达和抑制了Ts细胞的功能. 所以, 除了自身免疫性肝炎外, HCV感染还可并发其他自身免疫现象.

AIH-2患者血清中的抗-LKM-1攻击的靶抗原是CYP2D6. 现有的研究证实HCV E1蛋白310-324位氨基酸序列与CYP2D6抗原254-271位氨基酸序列存在同源性. 另有学者研究发现, HCV蛋白多个区段(C、E1、NS5)氨基酸排列与细胞色素P450抗原呈不连续性同源

性.进一步用按照 HCV 蛋白和细胞色素 P450 抗原序列合成的多肽建立 ELISA 检测相应抗体,证实二者间有交叉免疫反应. Manns *et al* 报告 85% 的 AIH-2 患者血中的抗-LKM-1 能与 HCV E1 蛋白 310-324 位氨基酸序列及 CYP2D6 抗原 254-271 位氨基酸序列发生免疫沉淀反应. 上述研究表明, HCV 蛋白与细胞色素 P450 间存在抗原的分子模拟, 这为 HCV 感染易并发自身免疫寻找客观依据. 由于 HCV 蛋白与细胞色素 P450 抗原存在交叉免疫, 这样 HCV 感染后可以通过一系列机制激活 T 细胞和 B 细胞, 引起自身免疫性肝炎<sup>[1-2]</sup>.

然而, 临床上也有一些资料并不支持 HCV 感染与自身免疫性肝炎的相关性. 首先不能完全排除 HCV 感染和自身免疫性肝炎同时存在的偶然性; 其次病毒感染的动物模型也未发现并发自身免疫性肝炎. 尽管 HCV 蛋白与细胞色素 P450 间存在抗原的分子模拟, 但这些交叉反应能否引起自身免疫性肝病还存在争议. Lenzi *et al*<sup>[10]</sup> 第一个报告抗-LKM-1 阳性的慢性肝病中存在令人难忘的高 HCV 感染发生率, 认为 HCV 感染在诱导 AIH-2 发生中起一定作用, 但未能提供直接证据. 对英国 25 例血清抗-LKM-1 阳性的患者进行调查后也未能证实 HCV 感染与 AIH-2 存在任何联系<sup>[11]</sup>.

总之, 慢性丙型肝炎存在自身免疫现象, 与自身免疫性肝炎(尤其是 AIH-2) 存在某种关联. 然而自身免疫性肝炎是由于 HCV 感染所诱发, 还是与慢性丙型肝炎重叠存在的一种现象, 目前尚无定论.

## 6 参考文献

- Vento A, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmunity Reviews* 2004;3:61-69
- Dalekos GN, Zachou K, Liaskos C, Gatselis N. Autoantibodies and defined target autoimmune hepatitis: an overview. *European J Internal Medicine* 2002;13:293-303
- Ravel G, Christ M, Horand F, Descotes J. Autoimmunity, environmental exposure and vaccination: is there a link? *Toxicology* 2004;196:211-216
- Pelli N, Setti M. Atorvastatin as a trigger of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2004;40:716
- Manns MP, Rambusch EG. Autoimmunity and extrahepatic manifestation in hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999; 31:39-42
- Diamantis I, Boumpas DT. Autoimmune hepatitis: evolving concepts. *Autoimmunity Reviews* 2004;3:207-214
- Zauli D, Cassani F, Bianchi FB. Auto-antibodies in hepatitis C. *Biomed Pharmacother* 1999;53:234-241
- Beland K, Lapiere P, Marceau G, Alvarez F. Anti-LC1 autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Autoimmunity* 2004;22:159-166
- Vento S, Cainelli F, Renzini C, Concia E. Autoimmune hepatitis type 2 induced by HCV and persisting after viral clearance. *Lancet* 1997;350:1298-1299
- Lenzi M, Ballardini G, Fusconi M, Cassani F, Sella L, Volta U, Zauli D, Bianchi FB. Type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Lancet* 1990;335:258-259
- Gregorio GV, Bracken P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Prevalence of antibodies to hepatitis C and herpes simplex virus type 1 is not increased in children with liver kidney microsomal type 1 autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:534-535

# 慢性丙型肝炎的肝外表现及处理

张继明

张继明, 复旦大学附属华山医院传染病学科 上海市 200040  
 项目负责人: 张继明, 200040, 上海市, 复旦大学附属华山医院传染病学科.  
 jimzhang@fudan.edu.cn  
 收稿日期: 2004-09-20 接受日期: 2004-10-08

张继明. 慢性丙型肝炎的肝外表现及处理. 世界华人消化杂志 2004;12(10): 2402-2405

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2402.asp>

## 0 引言

自从发现丙型肝炎病毒(HCV)以来, 丙型肝炎患者的许多肝外表现(extrahepatic manifestation)被认为与HCV感染有关. 第一个由 312 例慢性丙型肝炎患者参与的大规模多中心调查研究的结果显示, 39% 的患者因至少一种肝外表现而到医院就诊. HCV 感染与一些肝外表现, 如混合性冷球蛋白血症 MC(mixed cryoglobulinemia, MC)、迟发性皮肤卟啉症(porphyrria cutanea tarda, PCT)、膜增生型肾小球肾炎(membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN)等之间的关系已被认可, 但 HCV 感染与其他肝外表现之间的关系仍存在争论<sup>[1-2]</sup>. 本文就HCV感染常见的肝外表现、可能的发生机制及治疗等作简要概述.

## 1 HCV 感染肝外表现的发生率

目前已经报道的与HCV感染有关的肝外表现至少有 36 种(表 1), 其中, 主要是自身免疫性疾病<sup>[3]</sup>. 以往报道的与HCV感染相关的及与HCV感染可能相关的肝外表现的发生率(表 2)<sup>[4]</sup>.

表 1 已报道的可能与 HCV 感染相关的肝外疾病

抗磷脂综合征	MALT 淋巴瘤
再生障碍性贫血	膜增生型肾小球肾炎
自身免疫性溶血性贫血	膜型肾小球肾炎
自身免疫性甲状腺炎	混合性冷球蛋白血症
慢性疲劳综合征	莫伦氏角膜溃疡
白塞氏病	多发性骨髓瘤
颈动脉硬化症	NHL
CRST 综合征	感觉神经损伤
皮炎	胰腺炎
糖尿病	结节性多动脉炎
纤维性肌痛	多发性肌炎
格林-巴利综合征	PCT
肥厚性心肌病	风湿性关节炎
血胆固醇减少症	涎腺炎
特发性肺纤维化	Sjogren 氏综合征
特发性血小板减少性紫癜	系统性红斑狼疮
IgA 缺乏症	葡萄膜炎
扁平苔藓	瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症