

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.  
jmzhang@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(porphyrin 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

表2 与HCV感染相关或可能相关的肝外疾病的发生率

HCV相关的肝外表现	%	可能与HCV相关的肝外表现	%
MC	40-80	淋巴增生性疾病	5-35
肾小球肾炎	4-6	系统性血管炎-多动脉炎	1-2
PCT	3-6	自身免疫性血小板减少症	10-15
Sjogren氏综合征	10-20	关节痛和肌痛	20-30
自身抗体过度产生	20	II型糖尿病	

%表示HCV感染患者中肝外表现的发生率。

以往关于HCV肝外表现的报道存在许多问题: (1)有些研究所包括的病例数太少; (2)无对照组, 或对照组人数不足; (3)许多研究仅在具有一种或几种肝外表现的患者中调查HCV感染的发病率, 没有在人群基础上对HCV感染的肝外表现的发病率进行调查; (4)所报道的肝外表现不能与伴随的疾病相区别, 即不能确定HCV感染与这些肝外表现之间的因果关系. 因此, 很多肝外表现的发生率明显偏高, 或结论相互矛盾, 或为假性相关.

2002年, 一项大规模、随机对照的关于HCV肝外表现发病率的临床流行病学调查研究在美国完成<sup>[1]</sup>. 该项研究对1992-1999年之间曾在172家医院住院的30万男性退伍军人HCV感染的发病率进行了调查, 结果发现, 共有34 204例为慢性HCV感染者, 住院男性退伍军人HCV感染的发病率为1.7%. 进一步将HCV慢性感染者作为研究对象, 按1:4配对, 将同期住院的136 816例非HCV感染者作为对照组, 观察两组病例在常见肝外表现发生率方面的差别. 研究结果发现, 在HCV感染者中, 有6种肝外疾病的发病率显著高于对照组, 即膜型肾小球肾炎(0.33%)、MPGN(0.36%)、扁平苔藓(0.30%)、白癜风(0.17%)、PCT(0.77%)、MC(0.57%)等. 成人期发病的糖尿病的发病率却低于对照组, 而甲状腺炎、Sjogren氏综合征、淋巴瘤等疾病的发病率在两组之间无差别(表3). 从以上的发现可以看出, HCV感染的肝外表现的发病率要远远低于以往报道, 如远低于表2中的各种肝外表现的发病率. 多变量Logistic回归分析的结果显示, 在HCV感染者中, 除MPGN、扁平苔藓、白癜风、PCT、MC等5种疾病的发病率仍显著高于对照组外, 非何杰金氏淋巴瘤(NHL)的发病率也高于对照组, 而膜型肾小球肾炎、Sjogren氏综合征、何杰金氏淋巴瘤、甲状腺炎等疾病的发病率在两组之间无显著差异. 尽管多变量Logistic回归分析的结果仍提示HCV感染组成人期发病的糖尿病的发病率仍低于对照组, 但HCV感染组患者的年龄要远低于对照组年轻11.4岁, 在控制年龄的影响之后, 两组患者糖尿病的发病率并无区别. 该项研究是迄今为止病例数最多的、在人群基础上进行的临床流行病学调查.

表3 美国住院退伍军人中HCV感染者与非HCV感染者的肝外表现的比较

	HCV感染组(%) (n=34 204)	对照组(%) (n=136 816)	未校正的 odds ratio	P
MPGN	123 (0.36)	64 (0.05)	7.71	<0.0001
膜型肾小球肾炎	112 (0.33)	262 (0.19)	1.71	<0.0001
成人期发病的糖尿病	6 622 (19.36)	35 922 (26.26)	0.67	<0.0001
扁平苔藓	104 (0.30)	178 (0.13)	2.34	<0.0001
白癜风	58 (0.17)	130 (0.10)	1.79	0.0002
PCT	265 (0.77)	87 (0.06)	12.27	<0.0001
甲状腺炎	51 (0.15)	270 (0.20)	0.76	0.0652
冷球蛋白血症	196 (0.57)	73 (0.05)	10.80	<0.0001
Sjogren氏综合征	31 (0.09)	155 (0.11)	0.80	0.2555
NHL	421 (1.23)	1 669 (1.22)	1.01	0.8689
何杰金氏淋巴瘤	92 (0.27)	323 (0.24)	1.14	0.2688

## 2 肝外表现的发病机制

HCV感染引起肝外表现的机制仍不清楚, 但许多研究提示, HCV本身的作用和肝外表现的发生有密切的关系. (1)虽然HCV主要为嗜肝性, 但也可在非肝组织内复制. 许多研究已经在外周血细胞(包括B淋巴细胞、单核细胞、树突状细胞等)、唾液腺、肾、皮肤、骨髓、胃黏膜、脑脊液中发现HCV的存在和复制, 肝移植后HCV感染的复发也支持HCV可在肝外复制<sup>[6-8]</sup>. 由于HCV除主要表现为肝细胞嗜性之外, 还有一定的淋巴细胞嗜性, 这在一定程度上可以解释HCV感染的大多数肝外表现具有淋巴增生或自身免疫性疾病的特点. (2)HCV的包膜蛋白E2可以与一种细胞膜蛋白CD81结合<sup>[9]</sup>. 在B细胞上, CD81与CD19、CR2、MHC II类分子存在联系, 当HCV与CD81结合后, 可激活上述分子形成的复合物, 降低抗体产生所需的抗原阈, 使B细胞反应性增高, 导致在骨髓和肝脏中形成产生II型冷球蛋白的优势B细胞克隆, 这可能是HCV感染易合并MC的机制. (3)HCV基因组上的一些位点可以与一些细胞内的蛋白结合<sup>[10]</sup>. 这些证据提示, HCV本身的复制可能在肝外表现的发生中起重要作用, 但确切的机制仍需进一步阐明.

## 3 HCV感染的主要几种肝外表现

### 3.1 MC 冷球蛋白血症

是指血液中出现了一种异常的免疫球蛋白, 在37℃或低于37℃条件下, 这种球蛋白可形成可逆性的沉淀. 目前仍采用Brouet的关于冷球蛋白的分类方法<sup>[11]</sup>, 此方法根据免疫球蛋白(Ig)的组成和冷球蛋白血症患者的冷球蛋白的特性将冷球蛋白分为3型: I型由单一的单克隆Ig组成; II型由单克隆的IgM和多克隆的IgG组成; III型由多克隆的IgM和多克隆的IgG组成, 单克隆和多克隆IgM具有RF活性. II型和III型冷球蛋白血症又称为MC. 与HCV感染相关的主要是II型冷球蛋白血症. 免疫复合物中的冷球蛋白成分可介导

血管和肾脏损害。

MC 与 HCV 感染的关系已经明确, HCV 感染者与非 HCV 感染者相比发生 MC 的危险性要高 10 倍以上。长期以来, 文献报道的 HCV 感染者 MC 的发生率差别较大, 发生率在 0-59% 之间, 南部欧洲的发病率要高于北欧和北美洲。造成这种差异的原因除了前面已经提及的之外, 还可能包括: (1) 在评估 MC 发病率时, 多数研究中 HCV 病例是选择性的, 这种病例选择的偏差导致较高的 MC 发病率; (2) 各个地区 HCV 感染的流行率有较大差异; (3) 与检测冷球蛋白的技术相关。因为采用较好的诊断技术可提高冷球蛋白血症的检出率, 冷球蛋白血症流行率高于 50% 的研究一般采用了最敏感的检测方法远高于实际发生率<sup>[3]</sup>。

Meltzer *et al*<sup>[12]</sup> 首先于 1966 年报道了 MC 临床表现, 即表现为可触及的紫癜、关节痛、虚弱三联征。但此定义已不再适用, 因为 MC 患者还有其他临床表现。

MC 的临床表现呈多样性, 其主要表现为系统性血管炎和可触及的紫癜。许多 HCV 感染者可从血液中检出冷球蛋白而无任何相应的症状, 因此, 上述三联征仅见于少数冷球蛋白血症患者。这种可触及的紫癜偶尔可发展为坏死性皮肤损害, 严重的系统性血管炎很少见。MC 相关的关节炎常累及单个关节, 如近端指间关节、掌指关节和膝关节, 呈间歇性发病, 一般不引起关节破坏性损害。有些病例遇冷后可出现关节疼痛和僵硬。HCV 感染者虽然可常有有关节疼痛, 但如不合并 MC, 关节炎并不常见。多数患者存在虚弱, 但很难区分是 HCV 感染引起或由 MC 引起。肾脏累及较常见, 表现为 MPGN。外周神经病变和雷诺氏现象也不少见。当出现持续发热和淋巴结肿大时, 要警惕已发展至 NHL。

HCV 感染合并 MC 患者和非 HCV 相关性冷球蛋白血症相比, 其发热、淋巴结肿大、关节累及、雷诺氏现象等表现相对少见, 并且前者 RF 阳性率较高, C4 和 CH50 水平较低, 而后者 ANA 阳性率较高。由于仅有少数 MC 患者有肝外表现, 因此, 无症状的冷球蛋白血症对肝外症状的出现和肝硬化发生的重要性仍需要明确。最近的一项涉及 19 个临床研究、2 323 例慢性丙型肝炎患者的荟萃分析的结果显示, 冷球蛋白血症的流行率为 44%, 并与肝硬化的发生密切相关, 该文作者建议, 可把冷球蛋白血症作为 HCV 感染者发生肝硬化的危险因素<sup>[13]</sup>。但该文的结论可能存在偏差, 因为先前的多中心临床研究提示, 有症状的 II 型冷球蛋白血症患者发生肝硬化的比例较低<sup>[14]</sup>。为了明确冷球蛋白的病理意义, 必须对冷球蛋白的特性及其在相关损害中的作用进行研究。至于是否存在一种与肝硬化相关的特殊类型的冷球蛋白, 迄今为止尚无研究报道。但已经报道, 单克隆 IgM 型 RF 与丙型肝炎合并 II 型冷球蛋白血症患者出现 MPGN 和皮肤损害有关。

50% 以上的病例在用  $\alpha$  干扰素治疗后症状得到缓解, 但如果未取得持久性病毒学应答, 几乎所有病例

在停止治疗后复发<sup>[15]</sup>。长期  $\alpha$  干扰素治疗可有效控制症状, 尤其是对有皮肤血管炎的患者。不主张与类固醇(强的松)合用。对合并严重肾脏疾病者, 可采用抗病毒和免疫抑制剂联合治疗。利巴韦林与  $\alpha$  干扰素联合有可能提高对 MC 的治疗效果, 但对于已有肾功能不全者, 要慎用, 因为可增加利巴韦林的副作用, 且患者的肾功能不全也不能被逆转<sup>[16-17]</sup>。聚乙二醇  $\alpha$  干扰素对 MC 的疗效尚无报道。

3.2 肾脏疾病 最常见的是 MPGN。在美国, 10-20% 的 MPGN 与 HCV 感染有关<sup>[18]</sup>, 在日本, 60% 的成人 MPGN 与 HCV 感染有关<sup>[19]</sup>。大多数 HCV 相关的肾脏疾病与 MC 有关。

HCV 相关性肾病在初次就诊时常表现为肾病综合征(71%)。血清白蛋白常低于 30 g/L, 伴轻微肾功能不全。少数病例已发展到需要透析治疗的阶段。几乎所有病例可检测到 HCV RNA 和抗-HCV 抗体, 85% 的患者可检出冷球蛋白。但仅有 44% 有 MC 的肾外表现。肝脏疾病常呈隐匿性, 82% 无肝脏疾病的临床表现, 44% 的患者肝功能正常, 但 88% 的患者肝组织检查呈现慢性活动性肝炎的表现, 且 50% 已进展至肝硬化阶段。肾穿刺活检检查可呈现与免疫复合物疾病类似的特点。肾小球沉积物中主要是 IgG、IgM 和 C3, 且 IgM 具有 RF 活性。

初步研究表明,  $\alpha$  干扰素治疗可减少蛋白尿, 但肌酐水平无明显降低。 $\alpha$  干扰素与利巴韦林联合可能提高疗效。作为一种姑息性治疗措施, 类固醇脉冲治疗是有效的, 但应注意副作用。抗病毒与免疫抑制剂联合应用适合于严重的 MPGN 患者以及对单用  $\alpha$  干扰素治疗无效的患者。

3.3 淋巴瘤 尽管有关 HCV 感染与 NHL 之间关系的研究报道很不一致, 但目前认为, HCV 感染可增加 NHL 的发病率, 在所有 NHL 中, HCV 相关的 NHL 占重要的比例, 约 10% 的 II 型 MC 可在确诊数年后发展至恶性淋巴瘤<sup>[20]</sup>。HCV 相关的 NHL 易出现淋巴结外累及, 常见累及部位为肝脏和唾液腺。不常见的部位还有胃黏膜, 即所谓的黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas, MALT 淋巴瘤)<sup>[6]</sup>。HCV 相关淋巴瘤的发生机制可能是 HCV 诱导的 B 细胞的克隆增生。低度恶性的 B 细胞淋巴瘤在  $\alpha$  干扰素治疗后可得到缓解, 但高度恶性淋巴瘤患者需要进行全身化疗。

3.4 PCT PCT 与 HCV 感染的关系已经明确, 但 PCT 是 HCV 感染的一种少见并发症。PCT 的临床表现仅限于皮肤, 表现为皮肤脆性增加、淤斑、小水泡或大小水泡, 在暴露部位, 后者可变成出血性损害。PCT 的出现与尿卟啉原脱羧酶(Uro-D)的活性降低有关(<50%), PCT 分为 2 型, I 型呈散发性, 较常见, 仅肝细胞内的 Uro-D 活性降低; II 型呈家族性, 较少见, 多种细胞内的 Uro-D 活性均有降低。Uro-D 的活性降低是 PCT 出现临床症状的必须条件, 但不是惟一条件。大多数 II 型 PCT 患者的 Uro-D 活性低于 50%, 但几乎都没有临床症状。目

前倾向认为, HCV 对 Uro-D 的活性没有影响, 不直接引起卟啉代谢紊乱<sup>[21]</sup>. PCT 患者本身可能存在潜在的 Uro-D 活性的缺陷, HCV 感染单独或与其他因素, 如嗜酒、雌激素、铁负荷过度等一起触发了 PCT 的临床表现. 目前尚没有发表  $\alpha$  干扰素治疗 HCV 感染合并 PCT 的临床试验报道. 一些病例报告显示, 在用  $\alpha$  干扰素治疗后, PCT 患者的症状得到改善. 目前的观点是, 无论 PCT 患者有无症状、有无肝功能损害, 抗病毒治疗是必要的. 3.5 扁平苔藓 HCV 感染者扁平苔藓的发病率可达 35%, 临床流行病学调查也支持 HCV 感染可增加扁平苔藓的发病率. 少数病例报告提示, 在用  $\alpha$  干扰素治疗后扁平苔藓可消失, 但也有加重的报告. 因此这类病例在用  $\alpha$  干扰素治疗时应特别注意副作用.

总之, HCV 通常影响除肝脏以外的多个器官, 慢性 HCV 感染可引起许多肝外症状, 其中 HCV 感染与 MPGN、扁平苔藓、白癜风、PCT、MC、NHL 之间的因果关系已较为明确, 但 HCV 感染与大多数肝外表现之间的因果的关系尚有待证实.  $\alpha$  干扰素治疗对 HCV 相关的肝外表现有较确切的疗效.

#### 4 参考文献

- 1 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 multi-center study of 321 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:47-56
- 2 Mayo MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *American J Medical Sci* 2002;325:135-148
- 3 Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: Some current issues. *J Hepatol* 2004;40:341-352
- 4 Zoulim F, Chevallier M, Maynard M, Trepo C. Clinical consequences of hepatitis C virus infection. *Rev Med Virol* 2003;13:57-68
- 5 El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, Rabeneck L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology* 2002;36:1439-1445
- 6 De Vita S, De Re V, Sansonno D, Sorrentino D, Corte RL, Pivetta B, Gasparotto D, Racanelli V, Marzotto A, Labombarda A, Gloghini A, Ferraccioli G, Monteverde A, Carbone A, Dammacco F, Boiocchi M. Gastric mucosa as an additional extrahepatic localization of hepatitis C virus: viral detection in gastric low-grade lymphoma associated with autoimmune disease and in chronic gastritis. *Hepatology* 2000;31:182-189
- 7 Zhu Q, Guo JT, Seeger C. Replication of hepatitis C virus subgenomes in nonhepatic epithelial and mouse hepatoma cells. *J Virol* 2003;77:9204-9210
- 8 Goutagny N, Fatmi A, De Ledinghen V, Penin F, Couzigou P, Inchauspe G, Bain C. Evidence of viral replication in circulating dendritic cells during hepatitis C virus infection. *J Infectious Diseases* 2003;187:1951-1958
- 9 Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, Weiner AJ, Houghton M, Rosa D, Grandi G, Abrignani S. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998;282:938-941
- 10 Inoue Y, Miyazaki M, Ohashi R, Tsuji T, Fukaya K, Kouchi H, Uemura T, Mihara K, Namba M. Ubiquitous presence of cellular proteins that specifically bind to the 3' terminal region of hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;245:198-203
- 11 Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-788
- 12 Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT, Cooper N.

- Cryoglobulinemia—a clinical and laboratory study. II Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 1966;40:837-856
- 13 Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: A Meta-analysis. *Hepatology* 2002;36:978-985
- 14 Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, Pietrogrande M, Renoldi P, Bombardieri S, Bordin G. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian group for the study of cryoglobulinaemias. *QJM* 1995;88:115-126
- 15 Cresta P, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Vitour D, Poynard T, Opolon P, Nguyen DT, Golliot F, Piette JC, Hureau JM, Lunel F. Response to interferon alpha therapy and disappearance of cryoglobulinemia in patients infected by hepatitis C virus. *Gut* 1999;45:122-128
- 16 Misiani R, Bellavita P, Baio P, Caldara R, Ferruzzi S, Rossi P, Tengattini F. Successful treatment of HCV associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis with a combination of interferon alpha and ribavirin. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1558-1560
- 17 Zuckerman E, Keren D, Slobodin G, Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, Sabo E, Tsykounov I, Naschitz JE, Yeshurun D. Treatment of refractory, symptomatic hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon- $\alpha$ . *J Rheumatol* 2000;27:2172-2178
- 18 Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, Couser WG, Corey L, Wener MH, Alpers CE. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993;328:465-470
- 19 Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, Fukushi K, Osawa H, Miyata M, Inuma H, Sasaki T, Kaizuka M, Tamura N. Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:220-223
- 20 Rasul I, Shepherd FA, Kamel-Reid S, Krajden M, Pantalony D, Heathcote EJ. Detection of occult low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma in patients with chronic hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 1999;29:543-5547
- 21 Moran MJ, Fontanellas A, Brudieux E, Hombrados I, de Ledinghen V, Couzigou P, de Verneuil H, De Salamanca RE. Hepatic uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda patients: the influence of virus C infection. *Hepatology* 1998;27:584-589

## 丙型肝炎疫苗研究及面临的挑战

聂青和 罗新栋

聂青和, 罗新栋, 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, 罗新栋. 丙型肝炎疫苗研究及面临的挑战. 世界华人消化杂志 2004; 12(10):2405-2409

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2405.asp>

### 0 引言

丙型肝炎病毒(HCV)是引起人类慢性肝炎的主要病原体