

# 中华传染病杂志<sup>®</sup>

CHINESE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES

月刊 1983年2月创刊 第31卷 第12期 2013年12月15日出版

**主管**  
中国科学技术协会

**主办**  
中华医学会  
100710,北京市东四西大街42号

**编辑**  
中华传染病杂志编辑委员会  
200040,上海市北京西路1623号  
电话:(021)62670744  
Email:crb@xy00030.com  
http://www.medline.org.cn

**总编辑**  
缪晓辉

**编辑部负责人**  
金昱

**出版**  
《中华医学杂志》社  
有限责任公司  
100710,北京市东四西大街42号  
电话(传真):(010)85158180  
Email:office@cma.org.cn

**广告经营许可证**  
沪工商广字3100620050043号

**印刷**  
上海市中华印刷有限公司

**发行**  
范围:公开  
国内:上海市报刊发行局  
国外:中国国际图书贸易集团  
有限公司  
(北京399信箱,100044)  
代号M698

**订购**  
全国各地邮政局  
邮发代号4-352

**邮购**  
中华医学会上海分会发行部  
200040,上海市北京西路1623号  
电话:(021)62670744

**定价**  
每期12.00元,全年144.00元

**中国标准连续出版物号**  
ISSN 1000-6680  
CN 31-1365/R

2013年版权归中华医学会所有

未经授权,不得转载、摘编本刊文章,不得使用本刊的版式设计

除非特别声明,本刊刊出的所有文章不代表中华医学会和本刊编委会的观点

本刊如有印装质量问题,请向上海市中华印刷有限公司调换

## 目次

第31卷终,本期附有索引

### 专家共识

成人急性感染性腹泻诊疗专家共识 … 缪晓辉 冉陆 张文宏等 705

### 临床论著

结核性胸膜炎患者结核特异性T淋巴细胞的  
免疫应答及其迁徙作用 …… 郑建 欧勤芳 刘袁媛等 715

慢性乙型肝炎患者肝硬化无创诊断模型的  
验证 …… 刘豫瑞 曾达武 崔首华等 719

艾滋病患者中乙型和丙型肝炎病毒合并  
感染的临床特征与治疗 …… 杨蓉蓉 桂希恩 熊勇等 724

山东省1992年至2011年艾滋病流行特征  
分析 …… 张娜 王国永 杨兴光等 728

肾综合征出血热患者凝血、纤溶功能和可溶性  
血栓调节蛋白的变化 …… 李宏良 张东军 章莉莉等 733

708例腹泻患者粪标本病毒检测及临床  
特点 …… 度尧 吴缨芳 陈云天等 740

丙型副伤寒性脊柱炎一例的影像学 and 临床特征  
分析 …… 王玉涛 王海涛 王兴武等 744

### 专家建议讨论

延长治疗提高慢性乙型肝炎治疗终点的理论和  
临床实践 …… 谢尧 李明慧 747

## 病例报告

氨苯砜综合征一例 ..... 郑新杰 曹明 樊莉莉等 750

## 综 述

抗结核药物引起肝损伤的现状和应对策略 ..... 阮巧玲 张文宏 751

## 读者·作者·编者

医学论文中有关实验动物描述的要求 ..... 718

关于文稿中统计学符号的使用 ..... 732

关于一稿两投问题处理的声明 ..... 739

“临床病例讨论”栏目征稿启示 ..... 743

有关文稿中法定计量单位的书写要求 ..... 768

## 消 息

欢迎订阅《中华传染病杂志》 ..... 755

《中华传染病杂志》2013 年第 31 卷主题词索引 ..... 756

《中华传染病杂志》2013 年第 31 卷作者索引 ..... 765

本刊稿约见第 31 卷第 1 期第 63 页、第 7 期第 447 页

---

本期执行编委 翁心华 万谟彬 责任编辑 沈洁 英文审校 邵凌云 吴吉芹 王佳俐

# CHINESE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES

Monthly      Established in February, 1983      Volume 31, Number 12      December 15, 2013

## Responsible Institution

China Association for Science  
and Technology

## Sponsor

Chinese Medical Association  
42 Dongsi Xidajie, Beijing 100710, China

## Editing

Editorial Board of Chinese  
Journal of Infectious Diseases  
1623 West Beijing Road, Shanghai  
200040, China  
Tel: 0086-21-62670744  
Email: crb@xy00030.com  
http://www.medline.org.cn

## Editor-in-Chief

MIAO Xiao-hui (缪晓辉)

## Managing Director

JIN Yu (金昱)

## Publishing

Chinese Medical Journals  
Publishing House Co., Ltd.  
42 Dongsi Xidajie, Beijing 100710, China  
Tel(Fax): 0086-10-85158180  
Email: office@cma.org.cn

## Printing

Shanghai Zhonghua Printing  
Corporation Limited

## Overseas Distribution

China International Book  
Trading Corporation  
(P. O. Box 399, Beijing 100044, China)  
Code No. M698

## Mail-Order

Publishing & Circulation  
Section, Chinese Medical  
Association, Shanghai Branch  
1623 West Beijing Road, Shanghai  
200040, China  
Tel: 0086-21-62670744

## CSSN

ISSN 1000-6680  
CN 31-1365/R

## Copyright © 2013 by the Chinese Medical Association

No content published by the journals  
of Chinese Medical Association may  
be reproduced or abridged without  
authorization. Please do not use or  
copy the layout and design of the  
journals without permission.

All articles published represent the  
opinions of the authors, do not reflect  
the official policy of the Chinese  
Medical Association or the Editorial  
Board, unless this is clearly specified

## CONTENTS IN BRIEF

### Clinical Research Articles

#### Immune responses and immigration of *Mycobacterium*

*tuberculosis*-specific T lymphocytes in patients with

tuberculous pleuritis ..... 715

ZHENG Jian, OU Qin-fang, LIU Yuan-yuan, et al

#### Validation of a noninvasive diagnostic model for liver cirrhosis in

patients with chronic hepatitis B ..... 719

LIU Yu-rui, ZENG Da-wu, CUI Shou-hua, et al

#### Clinical features and treatment of hepatitis B virus and

hepatitis C virus co-infection among patients with

acquired immune deficiency syndrome ..... 724

YANG Rong-rong, GUI Xi-en, XIONG Yong, et al

#### Epidemiological characteristics of acquired immune deficiency

syndrome in Shandong Province from 1992 to 2011 ..... 728

ZHANG Na, WANG Guo-yong, YANG Xing-guang, et al

#### Changes of blood coagulation and fibrinolysis functions and

plasma thrombomodulin levels in patients with

hemorrhagic fever with renal syndrome ..... 733

LI Hong-liang, ZHANG Dong-jun, ZHANG Li-li, et al

Clinical and etiological analysis of 708 diarrheal cases ..... 740

DU Yao, WU Ying-fang, CHEN Yun-tian, et al

# 成人急性感染性腹泻诊疗专家共识

缪晓辉 冉陆 张文宏 黄祖珩 翁心华

感染性腹泻呈高流行性和高发病率,发展中国家因腹泻病所致的医疗负担和经济负担严重,故仍然是值得关注的全球性公共卫生问题。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估计,全球每天有数千万人罹患腹泻病,每年发生腹泻病达 17 亿例次,其中有 220 万例患者因严重腹泻而死亡<sup>[1-2]</sup>。

我国是发展中国家,感染性腹泻病的发病率一直位居肠道传染病的首位<sup>[3-4]</sup>。近年来,在腹泻病的预防和诊治研究方面取得不少进展,病毒性腹泻的病原学研究、新的致腹泻病原体的发现、取代粪便常规检查的 WBC 酯酶检测、基于细菌毒力编码基因的分子生物学诊断、WHO 推荐的低渗补液方案、肠黏膜保护剂、抗分泌药物、新型肠道抗微生物制剂和肠道微生态制剂的应用,以及腹泻病疫苗研发等,都取得了长足发展<sup>[5]</sup>。近十年来,我国儿科学和消化病学领域的专家,针对**儿童腹泻病、功能性腹泻病和炎症性肠病**(inflammatory bowel disease, IBD)等,制定了多部指南和共识<sup>[6-7]</sup>,但缺乏针对成人感染性腹泻病的规范性指导意见。与儿童感染性腹泻病、功能性腹泻病和 IBD 等比较,成人急性感染性腹泻病在流行病学、病原学、临床表现、治疗和预后等方面均有显著差别。《中华传染病杂志》编辑委员会组织感染病科及其他学科有关专家,参考国内外相关文献制定了本共识,供感染性疾病科及相关学科的临床医师或社区医疗卫生人员参考。

本共识定义急性腹泻为:每天排便 3 次或 3 次以上,总量超过 250 g,持续时间不超过 2 周的腹

泻。粪便性状可为稀便、水样便、黏液便、脓血便或血样便,可伴有恶心、呕吐、腹痛或发热等全身症状<sup>[4]</sup>。

## 一、病原学和流行病学

根据我国部分省市的腹泻病疾病负担社区调查研究资料,全人口腹泻病发病率为 0.17~0.70 次/人年,5 岁以下儿童则为 2.50~3.38 次/人年<sup>[3]</sup>。感染性腹泻一般表现为散发,也经常有暴发报告。引起感染性腹泻的病原体包括**细菌、病毒、寄生虫和真菌**等。《中华人民共和国传染病防治法》规定,霍乱为甲类传染病;细菌性和阿米巴痢疾、伤寒和副伤寒为乙类传染病;除霍乱、细菌性和阿米巴痢疾、伤寒和副伤寒以外的感染性腹泻,称为其他感染性腹泻,为丙类传染病。2011 年至 2012 年,在 39 种法定报告传染病的报告病例数中,其他感染性腹泻居第 4 位,细菌性和阿米巴痢疾居第 7 位<sup>[8]</sup>。

### (一) 细菌感染

1. 霍乱:霍乱弧菌污染水和食物而引起本病传播,患者和携带者为传染源。从 2002 年开始,霍乱在我国总体处于低发水平,但局部地区暴发疫情时有发生,以食源性感染为主,特别是因霍乱弧菌污染水产品而引起的暴发占有较大比例,除了 O1 群 El Tor 型菌株的流行, O139 群霍乱弧菌也持续引起散发以及暴发。2006 年至 2012 年,我国平均每年报告霍乱病例 100 例左右<sup>[9]</sup>。

2. 痢疾:分为细菌性痢疾(志贺菌感染)和阿米巴痢疾,通过粪-口途径传播,食物、水源、日常生活接触和苍蝇均可传播,感染主要与环境卫生条件和个人卫生习惯有关。志贺菌可分为 4 个血清群, A 群(痢疾志贺菌)、B 群(福氏志贺菌)、C 群(鲍氏志贺菌)和 D 群(宋内志贺菌)。志贺菌都能产生内毒素。痢疾志贺菌能产生志贺外毒素,患者病情常较重;宋内志贺菌感染通常病情较轻;福氏志贺菌感染则易转为慢性迁延性腹泻。近十年

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2013.12.001

作者单位:200003 上海长征医院感染科(缪晓辉);中国疾病预防控制中心传染病预防控制处(冉陆);复旦大学附属华山医院感染科(张文宏、翁心华);江苏省卫生厅(黄祖珩)

通信作者:翁心华, Email: w8061938@163.com

来,我国痢疾报告发病数和发病率整体呈下降趋势。2012 年全国共报告痢疾病例 207 429 例,死亡 13 例,报告病例中,绝大部分为临床诊断病例<sup>[8]</sup>。

3. 致泻大肠埃希菌:根据致病机制和细菌毒力,引起肠道感染的大肠埃希菌可分为 5 类:①肠产毒素性大肠埃希菌(enterotoxigenic *E. coli*, ETEC),是旅行者腹泻的重要病原菌,产生不耐热的肠毒素和(或)耐热肠毒素,导致肠黏膜细胞分泌大量液体而致腹泻,腹泻物中含大量蛋白质。②肠侵袭性大肠埃希菌(enteroinvasive *E. coli*, EIEC),通过侵袭基因编码的蛋白介导侵袭和破坏肠上皮细胞,引起炎症反应和溃疡,症状与痢疾很难区分。③肠出血性大肠埃希菌(enterohaemorrhagic *E. coli*, EHEC),能产生溶血素、志贺样毒素(或称 Vero 毒素)等,故该菌又名产志贺样毒素大肠埃希菌(shiga toxin-producing *E. coli*, STEC),或产 Vero 毒素大肠埃希菌。已经证实有 40 余种血清型的大肠埃希菌产志贺样毒素,其中 O157:H7 所占比例最大,O26、O45、O111、O103、O121 和 O145 等也是常见产毒素血清型。STEC 能引起血性腹泻,部分患者并发溶血性尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)和血栓性血小板减少性紫癜等。2011 年德国产志贺样毒素的大肠埃希菌 O104:H4 感染暴发,HUS 发生率约 22%<sup>[10]</sup>。④肠致病性大肠埃希菌(enteropathogenic *E. coli*, EPEC),是引起婴幼儿腹泻最常见的病原之一。⑤肠黏附性大肠埃希菌(enteroadhesive *E. coli*, EAEC),其毒力基因编码蛋白介导集聚性黏附上皮细胞,阻碍肠道液体吸收,导致腹泻。我国河南省腹泻病原谱研究结果显示,门诊腹泻患者中占第一位的细菌性病原是致泻大肠埃希菌,分离率在 10%左右。阳性率最高的是 EAEC,其他依次排序为 EPEC、ETEC、EIEC 和 EHEC<sup>[11]</sup>。

4. 副溶血弧菌:是一种嗜盐细菌,人的感染多来自于海产品及海产品造成的交叉污染,在我国沿海地区夏秋季散发病例和暴发事件中较为常见。我国常见的副溶血弧菌的血清型为 O3:K6、O1、O4:K8、O4:K68、O1:K25、O3:K29 和 O1:K56 等。河弧菌、拟态弧菌、创伤弧菌等弧菌也能引起感染性腹泻<sup>[12-13]</sup>。

5. 沙门菌:是人兽共患菌,有 2500 多个血清型,以鼠伤寒和肠炎沙门菌最常见,一年四季都有发病。污染的动物、植物、加工食品和水都能引起感染,经常有食源性暴发。自患者分离的菌株常有多重耐药性。在我国,沙门菌是感染性腹泻最常见的细菌性病原,也是食物中毒暴发最常见的病原<sup>[14]</sup>。

6. 弯曲菌:是人兽共患菌,主要通过未彻底煮熟的鸡肉、被交叉污染的蔬菜、牛奶和水传播。在发达国家,弯曲菌感染年发病率为 44/10 万~93/10 万<sup>[15]</sup>。弯曲菌感染后腹泻常为脓血便,部分患者会发生严重的并发症,如吉兰-巴雷综合征、反应性关节炎和肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)<sup>[16]</sup>。

7. 气单胞菌(嗜水气单胞菌、豚鼠气单胞菌和温和气单胞菌等)和类志贺邻单胞菌:广泛分布于淡水环境中,能引起感染性腹泻,主要通过淡水产品或淡水产品的交叉污染传播,也有水产养殖从业人员感染的报道<sup>[17]</sup>。

8. 蜡芽芽胞杆菌:为条件致病菌,部分菌株能产生肠毒素,有以突发恶心、呕吐为主和以腹痛、腹泻为主的两种类型。呕吐型多与食用未冷藏的剩米饭有关,腹泻型多与加工处理不当的食物有关<sup>[18]</sup>。

9. 产气荚膜梭菌:属于厌氧菌,A 型菌产生的肠毒素导致腹泻, $\beta$  毒素可引起坏死性肠炎。食源性感染通常与室温下保存时间较长的动物性食品,特别是肉汤类食品有关。产气荚膜梭菌也是部分抗菌药物相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)的病原菌<sup>[19]</sup>。

10. 小肠结肠炎耶尔森菌:该菌广泛分布于自然界,能产生耐热性肠毒素,进食被该菌污染的食物可引起肠炎。该菌在 4℃左右也能生长,长时间冷藏的食品食用前如不彻底加热,有结肠炎耶尔森菌感染的危险<sup>[20]</sup>。

## (二) 病毒感染

病毒感染导致急性腹泻病的比例远超过其他病原体,在急性感染性腹泻病中,自限性的病毒感染超过 50%。导致成人急性腹泻的病毒主要是诺如病毒和 B 组轮状病毒。

1. 诺如病毒:属于杯状病毒科、无包膜单股正链 RNA 病毒。该病毒可以通过食品、水及患者呕

吐物造成的气溶胶传播,很容易引起暴发,是成人病毒性腹泻最常见病原。在发达国家暴发型胃肠炎中,由诺如病毒引起者占 68%~80%<sup>[21]</sup>。根据我国北京市调查,秋冬季门诊成年散发腹泻患者粪便的诺如病毒阳性率超过 50%<sup>[22]</sup>。诺如病毒也是医院感染腹泻病的重要病原体,可引起院内暴发流行<sup>[23]</sup>。

2. B 组轮状病毒:能导致成年人腹泻病的暴发,对成年散发腹泻患者中轮状病毒的监测和研究资料少见,有监测报告成人腹泻病患者阳性率为 5%~23%<sup>[24-25]</sup>。

3. 其他:导致成人腹泻的病毒还有腺病毒和星状病毒等。某些呼吸道病毒也能引起腹泻的症状<sup>[26]</sup>。

### (三) 寄生虫感染

1. 贾第虫:是蓝贾第鞭毛虫的简称,感染多由不清洁的饮用水或者不良卫生习惯导致,是旅行者腹泻的主要病原体之一。贾第虫病现被列为全世界危害人类健康的 10 种主要寄生虫病之一。HIV 感染者常合并贾第虫感染,且症状严重、病程长<sup>[27]</sup>。

2. 溶组织内阿米巴:为阿米巴痢疾的病原体。溶组织内阿米巴的生活史包括感染性包囊和增殖性滋养体两个阶段。滋养体是虫体的侵袭形态,但其在外界自然环境中只能短时间存活,而包囊则可以在外界生存和保持感染性数天至 1 个月。溶组织内阿米巴对宿主组织的侵袭过程有赖于一些毒力因子,如蛋白酶、金属蛋白酶等<sup>[28]</sup>。

3. 隐孢子虫:该寄生虫广泛寄生于脊椎动物体内,是人兽共患病。隐孢子虫多为水源性传播,进入体内的隐孢子虫的子孢子侵入肠上皮细胞,其后的裂体增殖破坏肠绒毛结构,是致病的主要原因<sup>[29]</sup>。隐孢子虫主要感染免疫功能低下人群,但也可以感染免疫功能正常者<sup>[30]</sup>。

4. 环孢子虫:是一种寄生于肠道的球虫,人类为唯一天然宿主。含卵囊的粪便污染水、食物和土壤后在人际间传播,多见于卫生习惯差和经济欠发达的国家或地区,也是常见旅行者腹泻的致病原。环孢子虫病易发展为迁延性腹泻<sup>[31]</sup>。

5. 其他:血吸虫等寄生虫感染也可引起急性腹泻。

### (四) 特殊的感染性腹泻病

1. AAD:是指应用抗菌药物后发生的、与抗菌药物有关的腹泻,尤其多见于长期、大量和使用广谱抗菌药物者。通常在开始使用抗菌药物后 5~10 d 发病。艰难梭菌、产肠毒素的产气荚膜梭菌、金黄色葡萄球菌、克雷伯菌属、白念珠菌等均可以引起 AAD,尚可合并肠道机会菌(如变形杆菌属、假单胞菌属、非伤寒沙门菌属等)感染<sup>[32]</sup>。AAD 中,艰难梭菌感染(*Clostridium, difficile* infection, CDI)占 20%~30%,而在医院获得性 AAD 中,CDI 占 15%~25%。CDI 还与强烈的胃酸抑制、机体免疫功能抑制,以及应用细胞毒性药物等有关<sup>[33]</sup>。

2. 医院获得性腹泻:以腹泻为主要症状的医院感染的主要致病菌为大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌和铜绿假单胞菌,其次为白念珠菌、变形杆菌属、克雷伯菌属、沙门菌属等。这些病原菌多为多重耐药菌,主要来自于交叉感染或肠道内源性感染。临床研究表明,在住院患者中,医院获得性腹泻的发生率为 12%~32%,其中有近 20%为 CDI<sup>[34]</sup>。

3. 免疫缺陷相关腹泻:先天性和获得性免疫缺陷人群容易发生感染性腹泻,且不易治愈,易发展为慢性腹泻,如 HIV 感染相关腹泻和老年人群的腹泻等<sup>[35]</sup>。前述细菌、真菌、寄生虫和病毒等均可能成为免疫缺陷者腹泻的病原体。

## 二、诊断和鉴别诊断

感染性腹泻病的诊断包括临床诊断和病原学诊断,后者不仅为合理治疗提供依据,还为流行病学调查以及预防和控制腹泻病的传播和流行提供线索。多数急性腹泻病患者病程较短,且医院就诊率较低。据调查,在我国急性腹泻病的就诊率仅为 30%~40%<sup>[36]</sup>。

### (一) 临床诊断

1. 流行病学史:流行病学史可以为病原学诊断提供一定的参考依据。感染性腹泻病的季节特征和地区特征比较明显,夏季多见细菌性感染,秋季多见诺如病毒和轮状病毒性腹泻,冬春季节亦多见各种病毒性腹泻<sup>[37-38]</sup>。养老机构、集体单位或局部地区腹泻病流行或暴发流行,应首先考虑急性感染性腹泻。近期旅行史是诊断感染性腹泻的重要线索,尤其是从卫生条件较好的发达地区前往欠发达地区旅行。

动物宿主、患者及带菌者的粪便污染食品和水的机会较多,是感染性腹泻病原体的主要传染源。弧菌、气单胞菌和邻单胞菌主要存在于水环境中;弧菌耐盐,主要通过海产品传播;气单胞菌和邻单胞菌主要通过淡水产品传播;诸如病毒也可以通过海产品传播。进食可疑食物史有助于判断感染的病原,可作为经验性诊断依据<sup>[2,5,26]</sup>。

2. 临床表现:成人急性感染性腹泻病,不仅临床表现多样、病情轻重不一,而且致病病原体种类繁多。不同病原体感染或不同个体感染后的预后差异甚大,轻者为自限性过程,重者可能因严重脱水、中毒和休克等致死。① 潜伏期:急性感染性腹泻病的潜伏期不一,细菌感染所致腹泻,从感染到腹泻症状出现,数小时至数天不等,而细菌毒素所致腹泻潜伏期较短,如金黄色葡萄球菌毒素致泻时间可短至 1~2 h;病毒性胃肠炎的潜伏期 12 h 至 3 d 不等。先于腹泻的前驱症状有发热、不适和恶心等<sup>[26]</sup>。② 腹泻特征:腹泻为主要症状,不同微生物感染所致腹泻的表现各异。病毒性腹泻一开始表现为黏液便,继之为水样便,一般无脓血,次数较多,量较大。细菌性痢疾多表现为黏液脓血便。如果细菌侵犯直肠,可出现里急后重的症状。某些急性细菌性腹泻病可有特征性的腹泻症状,如副溶血弧菌感染表现为洗肉水样便,霍乱可以先出现米泔水样便,后为水样便。细菌毒素所致腹泻病多为水样便,一般无脓血,次数较多<sup>[39]</sup>。极少数 EHEC 感染患者表现为血便而无腹泻的表现<sup>[40]</sup>。③ 其他胃肠道症状和体征:腹痛是仅次于腹泻的另一症状,根据感染肠道部位和病原体的不同,腹痛的部位和轻重有所不同。病毒性腹泻者,病毒多侵犯小肠,故多有中上腹痛或脐周痛,严重者表现为剧烈的绞痛,局部可有压痛,但无反跳痛;侵犯结肠者,多有左下腹痛和里急后重;侵犯至结肠浆膜层者,可有局部肌紧张和反跳痛;并发肠穿孔者,表现为急腹症。腹胀、恶心和食欲减退可见于大多数感染性腹泻患者。呕吐的表现多见于细菌性食物中毒,系细菌毒素所致<sup>[41]</sup>。④ 全身症状:病毒血症和细菌毒素可干扰体温调节中枢,因此腹泻伴发热很常见;中毒性菌痢患者可能仅有高热而无腹泻。乏力、倦怠等表现可以与发热同时出现,也可以与发热无关,系全身中毒症状的一部分。⑤ 脱水、电解质紊乱和酸碱失衡:

成人急性感染性腹泻病一般无严重的脱水症状。一旦出现严重脱水表现,多提示病情严重,或有基础疾病,或未及时就诊、未及时有效补液。较长时间高热又未得到液体的及时补充,也可导致或加重水电解质紊乱。感染性腹泻从肠道失去的液体多为等渗液体;如果伴有剧烈呕吐,则可出现低氯、低钾性碱中毒;严重脱水、休克未得到及时纠正可引起代谢性酸中毒。

## (二) 实验室诊断

1. 粪便常规检测:简便易行,临床实用价值大。肉眼观腹泻物性状,如是否为水样便、有否脓血和黏液便等,即可大致判断腹泻的病因;光学显微镜高倍视野下见多个 RBC 和大量脓细胞,或 WBC $\geq$ 15/高倍视野者,有助于确定急性细菌性腹泻<sup>[38]</sup>。粪便光学显微镜检查可发现虫卵、滋养体、包囊和卵囊,是确诊肠阿米巴病、贾第虫感染和隐孢子虫病的重要方法。

2. 乳铁蛋白和钙卫蛋白检测:乳铁蛋白是中性粒细胞颗粒中具有杀菌活性的单体糖蛋白,其在粪便中含量升高,提示结肠炎性反应。钙卫蛋白是中性粒细胞和巨噬细胞中的一种含钙蛋白,因此粪便钙卫蛋白含量与粪便中 WBC 数呈正比,也是结肠炎性反应的重要指标。研究显示,乳铁蛋白和钙卫蛋白用于诊断感染性肠道炎,其敏感性和特异性均优于隐血试验。该两项试验可用于肠道炎性病变与功能性肠病的鉴别诊断,但不能区分感染性腹泻病与 IBD<sup>[42-43]</sup>。

3. 粪便细菌培养:应根据流行病学、临床表现、腹泻物性状、病情轻重和粪便常规检查结果,初步判断后再决定是否做细菌培养。对疑似霍乱的患者,必须采集腹泻标本检测霍乱弧菌;对发热和(或)脓血便的患者,应采集腹泻标本分离病原体并做药物敏感试验,有助于经验治疗后调整治疗方案。粪便细菌分离培养结果的数据分析和积累,在腹泻病流行病学和病原学监测方面有重要意义<sup>[44]</sup>。

4. 血清免疫学诊断:基于肠道感染微生物的血清免疫学诊断试验,有助于协助部分感染性腹泻病的病原学诊断,但目前临床应用价值有限,有待于进一步研究。

5. 分子生物学诊断技术的应用:基于 PCR 的基因诊断技术,具有快速、特异和敏感的特点。粪

便提取物检测轮状病毒和诺如病毒特异性基因,不仅有助于诊断,也是病毒性腹泻病分子流行病学调查的主要手段。该技术还可用于致病病原体特异性毒力基因检测<sup>[45]</sup>。

### (三) 病情评估

水、电解质和酸碱平衡的评估是成人急性感染性腹泻病诊断的重要组成部分,其中脱水的评估尤为重要。脱水程度主要通过以下体征来判断:皮肤是否干燥和皮肤弹性试验,是否无泪、眼球凹陷,脉搏次数,是否有体位性低血压或低血压,体质量下降程度,以及意识状况。据此将脱水分型如下:①无脱水。意识正常,无眼球凹陷,皮肤弹性好,无口干。②轻度脱水。脉搏加快,烦躁,眼球凹陷,皮肤弹性差,口干。③严重脱水。血压下降或休克,嗜睡或倦怠,眼球凹陷,皮肤皱褶试验 2 s 不恢复,少尿或无尿<sup>[46]</sup>。

病毒性腹泻病多见脱水和电解质紊乱,伴呕吐者可有低氯、低钾性碱中毒;霍乱弧菌感染可有严重脱水和电解质紊乱。脱水严重,尤其是伴低血压或休克者,有代谢性酸中毒。

严重失水,有效肾脏循环血容量减少可致肾损伤。某些病原体感染如 EHEC 可致 HUS<sup>[40]</sup>。HUS 的主要临床表现为微血管病性溶血性贫血、急性肾功能不全和 PLT 减少。EHEC 感染者使用抗菌药物治疗易诱发或加重 HUS,需要引起高度警惕。

### (四) 鉴别诊断

1. IBS: IBS 为功能性胃肠病,各项检查无异常,肠镜检查亦缺少可以解释患者症状的异常发现。临床表现为稀便、水样便或黏液便,无血性便或脓血便。腹泻在白天多见,夜间缓解,与精神紧张和情绪变化有关,也可能与摄入某种特定食物有关,语言暗示可以诱发或缓解。部分 IBS 患者近期有志贺菌、沙门菌和空肠弯曲菌感染史,称之为感染后 IBS (post-infectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)。沙门菌感染后,患 IBS 的概率增加 8 倍<sup>[47]</sup>。因此,容易被误诊为前一次感染性腹泻的延续。IBS 发病率超过 10%, 在我国的漏诊或误诊率较高,常被误诊为感染性肠炎而误用或滥用抗菌药物<sup>[48]</sup>。

2. IBD: IBD 病因未明,可能为免疫异常或与病毒感染有关,表现为慢性病程,但可以急性发

作,发作可能与饮食成分或情绪有关。腹泻表现为黏液血便或脓血便,脱水不明显。可有胃肠道外表现,也可有发热等全身症状。肠镜检查有特征性的表浅溃疡。该病初次发作很容易与细菌性感染性腹泻病(如细菌性痢疾)混淆,尤其是在 IBD 合并细菌感染时<sup>[47]</sup>。鉴别诊断参见中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组制定的《中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》<sup>[7]</sup>。

3. 其他肠道疾病的鉴别:药物不良反应(胃肠道反应)、憩室炎、缺血性肠炎、消化不良、肠道肿瘤等可表现为急性腹泻,通过询问病史、用药史、病程、腹泻特征、肠道检查等加以鉴别。

### (五) 特殊的感染性腹泻病的诊断和鉴别诊断

1. AAD: 轻型 AAD 患者仅表现为解稀便 2~3 次/d,持续时间短,无中毒症状;中型患者常有明显的肠道菌群失调,腹泻次数较多;重型患者有大量水样泻,腹泻次数可达 30 次/d,部分患者可排出斑片状伪膜,称伪膜性结肠炎,可伴发热、腹部不适、里急后重;少数极其严重者除有腹泻外还可发生脱水、电解质紊乱、低蛋白血症或脓毒血症等,甚至出现中毒性巨结肠,可发生肠穿孔<sup>[49]</sup>。

AAD 中, CDI 最常见。研究表明,40% 的 CDI 患者可出现外周血 WBC 增加,76% 患者发生低白蛋白血症,粪便伪膜仅见于 50% 的患者。CDI 病原学诊断技术尚未广泛采用,可先通过酶联免疫分析技术(enzyme immunoassay, EIA)检测艰难梭菌谷氨酸脱氢酶作筛查试验,然后采用 EIA 法、细胞毒性试验或 PCR 法检测 B 毒素来确诊<sup>[50]</sup>。

2. 急性血性腹泻:年龄在 50 岁以下者要注意排除 IBD, 50 岁以上者则要考虑憩室炎、缺血性肠炎和恶性肿瘤。某些病原体感染后表现为血样便,如 EHEC。应根据患者的人口学特征、血性便的特征、既往史、用药史(非甾体类抗炎药、抗凝药、糖皮质激素等)等综合鉴别。腹部体格检查以及直肠指检非常重要;病原微生物检查要特别针对 STEC;溶组织内阿米巴肠道感染也可能是血性腹泻的病因,可通过粪便检查明确;无禁忌证者可做结肠镜检查,以诊断肠黏膜和肠腔的病变<sup>[51]</sup>。

3. 老年人急性腹泻:一项来自美国的报道,老年人的感染性腹泻发病率为 14.2%<sup>[52]</sup>;另一项来自澳大利亚、加拿大、爱尔兰和美国协同研究的结



果显示,年龄在 65 岁及以上的老年人的腹泻率为 3.9%。老年人常有基础疾病,用药较多,因此药物相关性腹泻,即药物不良反应引起的腹泻更多<sup>[53]</sup>。需要与之鉴别的其他非感染性腹泻病有功能性腹泻、肿瘤(可能表现为腹泻与便秘交替)、肠道血管病变等<sup>[54]</sup>。

4. 旅行者腹泻:导致旅行者腹泻的病原体以细菌为多,ETEC 最常见,其次为沙门菌、弯曲菌和志贺菌等,通常为水和食物传播。轮状病毒和人型贾第虫也是常见病原体。腹泻一般发生在到达旅行地后的 4~14 d 内,以水样泻多见,少见血性或脓血性腹泻。诊断主要依靠临床表现,并结合旅行地的腹泻病流行状况、季节特征、饮水和饮食情况、卫生习惯和卫生资源等。粪便常规检查可以提供病原学线索,但对病毒性腹泻病无诊断价值。有发热和明显的结肠炎表现时应做粪便培养<sup>[55]</sup>。

### 三、治疗

#### (一) 饮食治疗

绝大多数未发生脱水的腹泻病患者可通过多饮含钾、钠等电解质且有一定含糖量的运动饮料,以及进食苏打饼干、肉汤等补充丢失的水分、电解质和能量。腹泻尤其是水样泻患者的理想饮食以含盐的淀粉类熟食为主,补充能量和电解质。饼干、酸奶、汤、熟制蔬菜也是较好的选择。部分患者因腹泻可能发生一过性乳糖酶缺乏,最好避免牛奶摄入。粪便成形后,饮食可逐渐恢复正常。急性感染性腹泻患者一般不需要禁食,如有较严重呕吐的患者则需要禁食,口服补液疗法或静脉补液开始后 4 h 内应恢复进食,少吃多餐(建议每日 6 餐),进食少油腻、易消化、富含微量元素和维生素的食物(谷类、肉类、水果和蔬菜),尽可能增加热量摄入。避免进食罐装果汁等高渗性液体,以防腹泻加重<sup>[56]</sup>。

#### (二) 补液治疗

轻度脱水患者及无临床脱水证据的腹泻患者也可正常饮水,同时适当予以口服补液治疗(oral rehydration therapy, ORT)。水样泻及已发生临床脱水的患者应积极补液治疗,尤其在霍乱流行地区。口服补液盐(oral rehydration salts, ORS)应间断、少量、多次,不宜短时间内大量饮用,口服剂量应是累计丢失量加上继续丢失量之和的

1.5~2.0 倍<sup>[46]</sup>。WHO 推荐的标准 ORS 配方为:氯化钠 3.5 g、柠檬酸钠 2.9 g 或碳酸氢钠 2.5 g、氯化钾 1.5 g、蔗糖 40 g 或葡萄糖 20 g,加水至 1 L。ORS 中含  $\text{Na}^+$  90 mmol/L、 $\text{K}^+$  20 mmol/L、 $\text{Cl}^-$  80 mmol/L、 $\text{HCO}_3^-$  30 mmol/L、无水葡萄糖 111 mmol/L,电解质渗透压为 220 mmol/L,总渗透压为 311 mmol/L<sup>[31]</sup>。近年来 WHO 推荐一种更加有效的低渗透压 ORS,其中含  $\text{Na}^+$  75 mmol/L、 $\text{K}^+$  20 mmol/L、 $\text{Cl}^-$  65 mmol/L、无水葡萄糖 75 mmol/L、柠檬酸盐 10 mmol/L,总渗透压 245 mmol/L。与标准 ORS 相比,其钠和葡萄糖浓度较低,能减轻呕吐、减少粪便量并减少静脉补液量。低渗 ORS 和标准 ORS 用于成人急性水样腹泻的治疗,其疗效相当,在腹泻量、腹泻持续时间、ORS 摄入量、分组后接受计划外静脉补液量方面并无显著性差异<sup>[57]</sup>,但在安全性方面低渗 ORS 优于标准 ORS。服用低渗 ORS 导致的低钠相关癫痫或意识障碍的发生率(0.03%~0.05%)比标准 ORS(0.10%)明显降低<sup>[58]</sup>。ORT 除引起麻痹性肠梗阻的风险外,口服补液疗效与静脉补液并无任何差异,但前者可以减少住院时间,避免血管炎的发生<sup>[59]</sup>。

成人急性感染性腹泻病患者,应尽可能鼓励其接受 ORT<sup>[54]</sup>,但有下述情况应采取静脉补液治疗:①频繁呕吐,不能进食或饮水者;②高热等全身症状严重,尤其是伴意识障碍者;③严重脱水,循环衰竭伴严重电解质紊乱和酸碱失衡者;④其他不适于口服补液治疗的情况。静脉补液量、液体成分和补液时间应根据患者病情决定。脱水引起休克者的补液应遵循“先快后慢、先盐后糖、先晶体后胶体、见尿补钾”的原则。

#### (三) 止泻治疗

1. 肠黏膜保护剂和吸附剂:蒙脱石、果胶和活性炭等,有吸附肠道毒素和保护肠黏膜的作用。蒙脱石制剂被证实急性腹泻中能够缩短腹泻病程,降低腹泻频度。蒙脱石对消化道内的病毒、细菌及其毒素有固定和抑制作用;对消化道黏膜有覆盖能力,并通过与黏液糖蛋白相互结合,提高肠黏膜屏障对致损伤因子的防御能力,促进肠黏膜修复,可以减轻急性感染性腹泻病的症状,并缩短病程。蒙脱石制剂在儿童腹泻病治疗中,有多中心临床试验证实其可以减少腹泻次数和腹泻时

间,耐受性良好<sup>[60]</sup>。近年来有多中心随机双盲临床试验也证实了蒙脱石可以降低成人水样泻患者的腹泻次数和腹泻时间<sup>[61]</sup>。成人用量和用法为 3.0 g/次,3 次/d 口服。

2. 益生菌:肠道微生态失衡可能是成人急性感染性腹泻的诱发因素,也可以是后果。近年来已有较多证据表明,由肠道益生菌组成的特殊活性微生物制剂,不仅对人体健康有益,还可以用于治疗腹泻病。多项循证医学证据证明,益生菌能有效减少 AAD 的发生<sup>[62]</sup>。研究显示,益生菌能显著降低 CDI 的发生率<sup>[63]</sup>。益生菌的常见不良反应包括胃肠胀气和轻度腹部不适,严重不良反应罕见。免疫功能缺陷及短肠综合征为禁忌证。益生菌的活菌制剂,应尽可能避免与抗菌药物同时使用。

3. 抑制肠道分泌:①次水杨酸铋。其为抑制肠道分泌的药物,能减轻腹泻患者的腹泻、恶心、腹痛等症状。3 项随机对照双盲试验发现,次水杨酸铋能有效减少腹泻次数,并证实在治疗期间可以显著减少腹泻伴随症状。该药的安全性较好,可用于旅行者腹泻的治疗<sup>[64]</sup>。②脑啡肽酶抑制剂。脑啡肽酶可降解脑啡肽,而脑啡肽酶抑制剂(如消旋卡多曲)则可选择性、可逆性地抑制脑啡肽酶,从而保护内源性脑啡肽免受降解,延长消化道内源性脑啡肽的生理活性,减少水和电解质的过度分泌<sup>[65]</sup>。口服消旋卡多曲作用于外周脑啡肽酶,不影响中枢神经系统的脑啡肽酶活性,且对胃肠道蠕动和肠道基础分泌无明显影响。使用方法为 100 mg,3 次/d,餐前口服,治疗时间不超过 7 d。随机对照研究结果显示其与洛哌丁胺疗效相当<sup>[66]</sup>。

4. 肠动力抑制剂:①洛哌丁胺。洛哌丁胺直接作用于肠壁肌肉,抑制肠蠕动和延长食物通过时间,还能减少粪便量,减少水、电解质丢失,多用于无侵袭性腹泻症状的轻、中度旅行者腹泻,可以缩短 1 d 的腹泻病程;但对于伴发热或明显腹痛等疑似炎性腹泻以及血性腹泻的患者应避免使用<sup>[67]</sup>。成人初始剂量为 4~8 mg/d,分次给药,根据需要调整剂量;如果给药数天后无改善,应停止用药。该药不进入中枢神经系统,无成瘾性。②苯乙哌啶。其为合成的哌替啶衍生物,对肠道的作用类似于吗啡,可减少肠蠕动而止泻,但无镇

痛作用。该药可直接作用于肠平滑肌,通过抑制肠黏膜感受器,消除局部黏膜的蠕动反射而减弱肠蠕动,同时可增加肠的节段性收缩,使肠内容物通过迟缓,利于肠液的再吸收。黄疸、肠梗阻及伪膜性结肠炎或产肠毒素细菌引起的急性感染性腹泻者禁用。如果每天用药 20 mg,连续 10 d,仍未见症状改善,则停止用药<sup>[68]</sup>。

#### (四) 抗感染治疗

1. 抗感染药物应用原则:急性水样泻患者,排除霍乱后,多为病毒性或产肠毒素性细菌感染,不应常规使用抗菌药物;轻、中度腹泻患者一般不用抗菌药物。以下情况考虑使用抗感染药物:①发热伴有黏液脓血便的急性腹泻;②持续的志贺菌、沙门菌、弯曲菌感染或原虫感染;③感染发生在老年人、免疫功能低下者、败血症或有假体患者;④中、重度的旅行者腹泻患者。可先根据患者病情及当地药物敏感情况经验性地选用抗感染药物。研究表明,有适应证的重度细菌感染性腹泻患者,在培养结果和药物敏感试验结果明确之前采取经验性抗菌治疗,可缩短 1~2 d 的病程。但应结合药物不良反应、正常肠道菌群是否被抑制、是否诱导志贺毒素产生,以及是否增加抗菌药物耐药性等情况来权衡利弊<sup>[56]</sup>。

EHEC 引起的腹泻患者是否使用抗菌药物宜慎重决定。由于出血性肠炎为一种自限性疾病,抗菌药物的使用并不能够缩短病程或住院时间,因而不主张使用抗菌药物。目前认为抗菌药物的应用还可能使细菌释放的志贺样毒素增多,增加 HUS 的发生率。尤其要避免使用可能有肾毒性的抗菌药物,如氨基糖苷类抗菌药物<sup>[69]</sup>。

2. 抗菌药物的选择:应用抗菌药物前应首先行粪便标本的细菌培养,以便依据分离出的病原体及药物敏感试验结果选用和调整抗菌药物。若暂无培养和药物敏感试验结果,则应根据流行病学史和临床表现,经验性地推断可能的感染菌,同时参照所在区域公布的细菌药物敏感数据选择抗菌药物<sup>[46]</sup>。对有适应证的社区获得性细菌感染性腹泻病,经验性抗菌治疗可以缩短 1~2 d 的病程。喹诺酮类药物为首选抗菌药物,复方磺胺甲噁唑为次选。具体方案为诺氟沙星 400 mg,2 次/d 口服;或左氧氟沙星 500 mg,1 次/d 口服,疗程 3~5 d;复方磺胺甲噁唑的用法为甲氧苄啶 160 mg、磺胺

甲基异噁唑 800 mg, 每日分 2 次口服。红霉素现已几乎不用于治疗细菌感染性腹泻病<sup>[45]</sup>, 鉴于细菌对喹诺酮类耐药情况越来越严重, 对于严重感染者, 以及免疫功能低下者的腹泻, 在获得细菌培养结果并对大环内酯类敏感的患者, 仍可以考虑使用红霉素或阿奇霉素。阿奇霉素的推荐剂量为 250 mg 或 500 mg, 1 次/d, 连续 3~5 d。如用药 48 h 后病情未见好转, 则考虑更换其他抗菌药物<sup>[45]</sup>。

利福昔明是一种广谱、不被肠道吸收的抗菌药物, 亦可选用。该药系利福霉素衍生物, 对革兰阳性需氧菌中的金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌及粪链球菌, 对革兰阴性需氧菌中的沙门菌属、大肠埃希菌、志贺菌属、小肠结肠炎耶尔森菌等有良好抗菌活性; 对变形杆菌属、艰难梭菌、革兰阴性厌氧菌中的拟杆菌属, 均有较高抗菌活性。该药口服不被吸收, 在肠道内保持极高浓度, 不良反应较少, 对细菌性腹泻的抗感染治疗有较强适应证, 但不可用于对利福霉素类药物过敏者<sup>[70-71]</sup>。

3. CDI 的治疗: 首先应停止正在使用中的抗菌药物, 但对于不能停用抗菌药物治疗的患者, 最好能改用与 CDI 相关性相对较小的抗菌药物, 如氟喹诺酮类、磺胺类药物、红霉素、四环素、第一代头孢菌素等。抗动力止泻药(如洛哌丁胺)可能增加发生中毒性巨结肠的风险, 应避免使用<sup>[45]</sup>。甲硝唑是轻中型 CDI 治疗的首选药物, 用法为 500 mg, 3 次/d 口服, 疗程 10~14 d。对于重型 CDI, 或甲硝唑治疗 5~7 d 失败的患者应改为万古霉素治疗, 用法为万古霉素 125 mg, 4 次/d 口服; 合并肠梗阻、中毒性巨结肠、严重腹胀的重症患者, 建议增加万古霉素剂量, 并联合甲硝唑, 用法为万古霉素 500 mg, 4 次/d 口服; 或 500 mg, 溶于 100 mL 的 0.9% 氯化钠溶液中, 保留灌肠, 每 6 h 一次, 联合静脉使用甲硝唑, 用法为 500 mg, 静脉滴注, 每 8 h 一次<sup>[72]</sup>。

4. 病毒性腹泻的病原学治疗: 病毒性腹泻为自限性疾病, 一般不用抗病毒药物和抗菌药物。**硝唑尼特**对病毒性腹泻有一定治疗作用。来自美国的一项单中心研究显示, 经 EIA 法确诊为诺如病毒、轮状病毒和腺病毒感染的 50 例 12 岁以上(平均 33.5 岁)门诊腹泻患者, 给予硝唑尼特 500 mg, 2 次/d, 连服 3 d, 结果所有患者的症状改

善, 治疗组平均症状改善时间为 1.5 d, 而对照组平均症状改善时间为 2.5 d, 无明显不良反应<sup>[73]</sup>。

5. 急性寄生虫感染性腹泻的治疗: ①贾第虫病。可使用替硝唑, 2.0 g/次, 1 次/d 口服, 或甲硝唑, 200 mg/次, 3 次/d, 疗程 5 d。②急性溶组织内阿米巴肠病。原则上采用组织内杀阿米巴药物, 甲硝唑 400~600 mg, 3 次/d 口服, 共 10 d, 或替硝唑 2.0 g, 1 次/d, 共 3 d; 随后加用腔内杀虫剂巴龙霉素 25~35 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 3 次/d, 共 7 d; 或二氯尼特 500 mg, 3 次/d 口服, 10 d 为一个疗程, 以清除肠内包囊<sup>[74]</sup>。疗程结束后粪便检查随访, 每月 1 次, 连续 3 次, 以确定是否清除病原体, 必要时可予复治。③隐孢子虫病。螺旋霉素 1.0 g, 3 次/d 口服。

(五) 中医药治疗

中医药制剂治疗急性腹泻在我国应用广泛, 如盐酸小檗碱(盐酸黄连素)对改善临床症状和缓解病情有一定效果<sup>[75]</sup>。

参加审稿和修改的专家(按汉语姓氏拼音排序): 江建宁、李智伟、刘正印、聂青和、唐红、唐小平、田德英、王慧芬、王建设、肖永红、张跃新、赵敏、邹多武

参 考 文 献

[1] Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. Bull World Health Organ, 2003, 81: 197-204.

[2] Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. N Engl J Med, 2004, 350:38-47.

[3] 林玫, 董柏青. 感染性腹泻流行病学研究现状. 中国热带医学, 2008, 8: 675-677.

[4] 缪晓辉. 对感染性腹泻的新认识. 中华传染病杂志, 2006, 24: 217-219.

[5] Pawlowski SW, Warren CA, Guerrant R. Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea. Gastroenterology, 2009, 136:1874-1886.

[6] 中华医学会儿科学分会消化学组, 中华医学会儿科学分会感染学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识. 中华儿科杂志, 2009, 47: 634-636.

[7] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. 中华内科杂志, 2008, 47: 73-79.

[8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 2012 年度全国法定传染病疫情概况 [EB/OL]. (2013-03-15) [2013-11-16]. <http://www.moh.gov.cn/zhuozhan/yqxx/201304/>

b540269c8e5141e6bb2d00ca539bb9f7.shtml.

- [ 9 ] 中国疾病预防控制中心. 全国霍乱监测方案(2012 年版)[S/OL]. 2012 [2013-11-16]. <http://www.chinacdc.cn/tzgg/201207/W20120712509758790617.pdf>.
- [10] Frank C, Werber D, Cramer JP, et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med*, 2011, 365:1771-1780.
- [11] 朱敏, 谢志强, 赵嘉咏, 等. 河南省腹泻病人 5 种致泻大肠埃希菌感染调查. *现代预防医学*, 2010, 37:1148-1150, 1152.
- [12] 林羨华, 冉陆, 马莉, 等. 2010 年全国其他感染性腹泻报告病例信息分析. *中国食品卫生杂志*, 2011, 23:385-389.
- [13] 赵晓玲, 张克春, 杨杰, 等. 2012 年深圳市宝安区病毒性感染性腹泻监测结果分析. *中国民康医学*, 2013, 25:1-3, 82.
- [14] Sánchez-Vargas FM, Abu-El-Hajja MA, Gómez-Duarte OG. Salmonella infections: an update on epidemiology, management, and prevention. *Travel Med Infect Dis*, 2011, 9: 263-277.
- [15] 褚发军, 冉陆, 马莉, 等. 2008-2010 年全国突发公共卫生事件网络报告食物中毒流行病学分析. *中国食品卫生杂志*, 2012, 24:387-390.
- [16] Qin HY, Wu JC, Tong XD, et al. Systematic review of animal models of post-infectious/post-inflammatory irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*, 2011, 46:164-174.
- [17] Janda JM, Abbott SL. The genus *Aeromonas*: taxonomy, pathogenicity, and infection. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23: 35-73.
- [18] Bottone EJ. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23:382-398.
- [19] Brynestad S, Granum PE. *Clostridium perfringens* and foodborne infections. *Int J Food Microbiol*, 2002, 74 (3): 195-202.
- [20] Pfeiffer ML, DuPont HL, Ochoa TJ. The patient presenting with acute dysentery—a systematic review. *J Infect*, 2012, 64:374-386.
- [21] Koo HL, Ajami N, Atmar RL, et al. Noroviruses: The leading cause of gastroenteritis worldwide. *Discov Med*, 2010, 10:61-70.
- [22] 高志勇, 徐潜, 袁利超, 等. 北京市成人诺如病毒性腹泻流行病学调查. *中国预防医学杂志*, 2010, 11:439-441.
- [23] Greig JD, Lee MB. A review of nosocomial norovirus outbreaks; infection control interventions found effective. *Epidemiol Infect*, 2012, 140:1151-1160.
- [24] Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4(2):91-99.
- [25] 胡婷婷, 罗敏红, 冀新风, 等. 广州市医院成人病毒性腹泻的分子流行病学研究. *热带医学杂志*, 2013, 13:20-23.
- [26] Eckardt AJ, Baumgart DC. Viral gastroenteritis in adult. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*, 2011, 6:54-63.
- [27] Dib HH, Lu SQ, Wen SF. Prevalence of *Giardia lamblia* with or without diarrhea in South East, South East Asia and the Far East. *Parasitol Res*, 2008, 103:239-251.
- [28] Baxt LA, Singh U. New insights into *Entamoeba histolytica* pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis*, 2008, 21:489-494.
- [29] Chalmers RM, Davies AP. Minireview: clinical cryptosporidiosis. *Exp Parasitol*, 2010, 124:138-146.
- [30] Kothavade RJ. Challenges in understanding the immunopathogenesis of *Cryptosporidium* infections in humans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011, 30: 1461-1472.
- [31] Chacin-Bonilla L. Epidemiology of *Cyclospora cayentanensis*: A review focusing in endemic areas. *Acta Trop*, 2010, 115: 181-193.
- [32] Gorkiewicz G. Nosocomial and antibiotic-associated diarrhoea caused by organisms other than *Clostridium difficile*. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 33 Suppl 1:S37-41.
- [33] Depestel DD, Aronoff DM. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *J Pharm Pract*, 2013, 26:464-475.
- [34] Polage CR, Solnick JV, Cohen SH. Nosocomial diarrhea: evaluation and treatment of causes other than *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*, 2012, 55:982-989.
- [35] Krones E, Högenauer C. Diarrhea in the immunocompromised patient. *Gastroenterol Clin North Am*, 2012, 41:677-701.
- [36] 于卫力. 全国部分地区腹泻防治现状调查. *中华流行病学杂志*, 1989, 10:257-260.
- [37] 聂青和. 感染性腹泻研究现状. *中国实用内科杂志*, 2003, 23: 631-633.
- [38] 聂青和. 感染性腹泻的临床诊治. *传染病信息*, 2009, 22: 132-136.
- [39] Cangemi JR. Food poisoning and diarrhea: small intestine effects. *Curr Gastroenterol Rep*, 2011, 13:442-448.
- [40] Page AV, Liles WC. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* Infections and the Hemolytic-Uremic Syndrome. *Med Clin North Am*, 2013, 97:681-695.
- [41] Brett MM. Food poisoning associated with biotoxins in fish and shellfish. *Curr Opin Infect Dis*, 2003, 16:461-465.
- [42] Marcos LA, DuPont HL. Advances in defining etiology and new therapeutic approaches in acute diarrhea. *J Infect*, 2007, 55:385-393.
- [43] Montalto M, Gallo A, Santoro L, et al. Role of fecal calprotectin in gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17:1569-1582.
- [44] Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis*, 2001, 32:331-351.
- [45] Platts-Mills JA, Operario DJ, Houpt ER. Molecular diagnosis of diarrhea: current status and future potential. *Curr Infect Dis Rep*, 2012, 14:41-46.
- [46] Manatsathit S, Dupont HL, Farthing M, et al. Guideline for the management of acute diarrhea in adults. *J*

- Gastroenterol Hepatol, 2002, 17 Suppl: S54-71.
- [47] Rome Foundation. Guidelines-Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. J Gastrointest Liver Dis, 2006, 15: 307-312.
- [48] Chang FY, Lu CL. Irritable bowel syndrome in the 21st century: perspectives from Asia or South-east Asia. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22: 4-12.
- [49] Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic associated diarrhea. N Engl J Med, 2002, 346: 334-339.
- [50] Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol, 2010, 31: 431-455.
- [51] Holtz LR, Neill MA, Tarr PI. Acute bloody diarrhea: a medical emergency for patients of all ages. Gastroenterology, 2009, 136: 1887-1898.
- [52] Slotwiner-Nie PK, Brandt LJ. Infectious diarrhea in the elderly. Gastroenterol Clin North Am, 2001, 30: 625-635.
- [53] Pilotto A, Franceschi M, Vitale D, et al. The prevalence of diarrhea and its association with drug use in elderly outpatients: a multicenter study. Am J Gastroenterol, 2008, 103: 2816-2823.
- [54] Scallan E, Majowicz SE, Hall G, et al. Prevalence of diarrhoea in the community in Australia, Canada, Ireland, and the United States. Int J Epidemiol, 2005, 34: 454-460.
- [55] Kollaritsch H, Paulke-Korinek M, Wiedermann U. Traveler's Diarrhea. Infect Dis Clin North Am, 2012, 26: 691-706.
- [56] Farthing M, Salam MA, Lindberg G, et al. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. J Clin Gastroenterol, 2013, 47: 12-20.
- [57] Pulungsih SP, Punjabi NH, Rafli K, et al. Standard WHO-ORS versus reduced-osmolarity ORS in the management of cholera patients. J Health Popul Nutr, 2006, 24: 107-112.
- [58] Alam NH, Yunus M, Faruque AS, et al. Symptomatic hyponatremia during treatment of dehydrating diarrheal disease with reduced osmolarity oral rehydration solution. JAMA, 2006, 296: 567-573.
- [59] Harting L, Bellemare S, Wiebe N, et al. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. Cochrane Database Syst Rev, 2006, (3): CD004390.
- [60] Dupont C, Foo JL, Garnier P, et al. Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7: 456-462.
- [61] Khediri F, Mrad AI, Azzouz M, et al. Efficacy of diosmectite (smecta) in the treatment of acute watery diarrhoea in adults: a multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. Gastroenterol Res Pract, 2011, 2011: 783196.
- [62] Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA, 2012, 307: 1959-1969.
- [63] McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. Am J Gastroenterol, 2006, 101: 812-822.
- [64] Steffen R. Worldwide efficacy of bismuth subsalicylate in the treatment of travelers' diarrhea. Rev Infect Dis, 1990, 12 Suppl 1: S80-86.
- [65] Schwartz JC. Racecadotril: a new approach to the treatment of diarrhoea. Int J Antimicrob Agents, 2000, 14: 75-79.
- [66] Wang HH, Shieh MJ, Liao KF. A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults. World J Gastroenterol, 2005, 11: 1540-1543.
- [67] Scarlett Y. Medical management of fecal incontinence. Gastroenterology, 2004, 126(1 Suppl 1): S55-63.
- [68] Omar MI, Alexander CE. Drug treatment for faecal incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 6: CD002116.
- [69] Nelson JM, Griffin PM, Jones TF, et al. Antimicrobial and antimotility agent use in persons with shiga toxin-producing Escherichia coli O157 infection in FoodNet Sites. Clin Infect Dis, 2011, 52: 1130-1132.
- [70] Layer P, Andresen V. Review article: rifaximin, a minimally absorbed oral antibacterial, for the treatment of travellers' diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31: 1155-1164.
- [71] Cottreau J, Baker SF, DuPont HL, et al. Rifaximin: a nonsystemic rifamycin antibiotic for gastrointestinal infections. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8: 747-760.
- [72] Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol, 2013, 108: 478-499.
- [73] Rossignol JF, El-Gohary YM. Nitazoxanide in the treatment of viral gastroenteritis: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 24: 1423-1430.
- [74] Stanley SL Jr. Amoebiasis. Lancet, 2003, 361: 1025-1034.
- [75] 张明发, 沈雅琴. 小檗碱的抗腹泻和抗炎作用. 中国药理学报, 1989, 10: 174.

(收稿日期: 2013-11-16)

(本文编辑: 金昱)

# 结核性胸膜炎患者结核特异性 T 淋巴细胞的免疫应答及其迁徙作用

郑建 欧勤芳 刘袁媛 周敏 陈华昕 钱超 高岩 翁心华 张文宏 邵凌云

**【摘要】 目的** 比较结核性胸膜炎患者外周血和胸腔积液中结核特异性 T 淋巴细胞的免疫反应。**方法** 收集 2012 年 10 月至 2013 年 4 月在无锡市第五人民医院住院的结核性胸膜炎初治患者 12 例。同时采集其外周血和胸腔积液,细胞内细胞因子染色和流式细胞术检测外周血和胸腔积液中 CD4<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> T 淋巴细胞和 CD8<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> T 淋巴细胞的比例。数据分析采用非参数 Mann-Whitney 检验和配对秩和检验。**结果** 入选患者外周血分泌 IFN- $\gamma$  的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞占 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞总数的中位数为 0.91%,而胸腔积液中则达 3.63%,显著高于外周血,差异有统计学意义 ( $U=17.00, P=0.0017$ )。进一步的配对秩和检验分析亦显示,胸腔积液中分泌 IFN- $\gamma$  的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞比例与外周血相比有显著的升高趋势 ( $P=0.0015$ );而 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞则无此变化趋势 ( $P=0.9219$ )。**结论** 在结核性胸膜炎的发病过程中,结核特异性 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞从外周血迁徙至胸腔,在病变局部发挥抗结核免疫作用。

**【关键词】** 结核,胸膜;胸腔积液;干扰素 II 型;CD4 阳性 T 淋巴细胞;CD8 阳性 T 淋巴细胞

**Immune responses and immigration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T lymphocytes in patients with tuberculous pleuritis** ZHENG Jian<sup>\*</sup>, OU Qin-fang, LIU Yuan-yuan, ZHOU Min, CHEN Hua-xin, QIAN Chao, GAO Yan, WENG Xin-hua, ZHANG Wen-hong, SHAO Ling-yun.

<sup>\*</sup> Department of Pulmonary Diseases, Wuxi No. 5 People's Hospital, Wuxi 214005, China

Corresponding author: SHAO Ling-yun, Email: lingyun26@fudan.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To compare the immune responses of *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb*)-specific T lymphocytes between the peripheral blood and pleural effusion in patients with tuberculous pleurisy. **Methods** Twelve initially treated cases of tuberculous pleurisy who were hospitalized in Wuxi No. 5 People's Hospital from Oct 2012 to Apr 2013 were enrolled in this study. Both the peripheral blood and pleural effusion were collected from the enrolled patients. The percentages of CD4<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> T lymphocytes and CD8<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> T lymphocytes in the peripheral blood and pleural effusion were determined by intracellular cytokine staining and flow cytometry. The data were compared by non-parametric Mann-Whitney test and Wilcoxon matched pairs test. **Results** The percentage of CD4<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> T lymphocytes in the total CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in the peripheral blood of the patients was 0.91%, while that was 3.63% in pleural effusion, which was significantly higher than that in the peripheral blood ( $U=17.00, P=0.0017$ ). Further Wilcoxon matched pairs test showed that the proportion of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes secreting IFN- $\gamma$  in pleural effusion was also significantly higher than that in the peripheral blood ( $P=0.0015$ ). However, there was no significant difference of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes secreting IFN- $\gamma$  between blood and pleural effusion ( $P=0.9219$ ).

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2013.12.002

基金项目:2012 年无锡市科技局社会发展指导性项目(CSZ00N1229)

作者单位:214005 无锡市第五人民医院肺科(郑建、欧勤芳、周敏、陈华昕、钱超);复旦大学附属华山医院感染科(刘袁媛、高岩、翁心华、张文宏、邵凌云)

通信作者:邵凌云,Email:lingyun26@fudan.edu.cn

**Conclusions** *M. tb*-specific CD4<sup>+</sup> T lymphocytes immigrate from the peripheral blood to the pleural cavity during the development of tuberculous pleurisy, and exert an anti-tuberculosis immunological effect in local lesion.

**【Key words】** Tuberculosis, pleural; Pleural effusion; Interferon type II; CD4-positive T-lymphocytes; CD8-positive T-lymphocytes

结核性胸膜炎是引起胸腔积液最常见的感染性疾病,是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)及其代谢产物入侵胸膜所引起。结核分枝杆菌是胞内寄生菌,机体针对胞内寄生菌以细胞免疫应答为主,CD4<sup>+</sup>及 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞均是参与其中的重要因素。近年来结核性胸膜炎发病过程、发病机制的研究越来越深入,以 IFN- $\gamma$  为主的 Th1 型免疫应答在结核性胸膜炎的发病机制中起重要作用<sup>[1-2]</sup>。但目前鲜见在结核性胸膜炎患者中直接对其外周血和胸腔积液结核特异性 T 淋巴细胞免疫反应比较的报道。本研究同时收集结核性胸膜炎患者的外周血和胸腔积液,并检测其结核特异性 T 淋巴细胞免疫反应,旨在探讨结核性胸膜炎的免疫发病机制,以期对结核性胸膜炎的诊断和治疗提供线索。

### 对象与方法

#### 一、研究对象

入选 2012 年 10 月至 2013 年 4 月在无锡市第五人民医院因胸腔积液住院治疗的患者 12 例。要求所有入选患者均为初治结核性胸膜炎,年龄 >18 岁,排除肿瘤和 HIV、HBV、HCV 感染,入选时抗结核治疗时间均 <2 周,入选前半年均未接受免疫抑制剂或激素治疗。入选患者均签署知情同意书,由专人随访,核实诊断。

结核性胸膜炎患者入选标准:①胸腔积液为渗出液,普通细菌培养阴性,结核分枝杆菌抗酸染色涂片和(或)培养阳性;②胸膜病理学检查符合结核表现;③符合结核性胸膜炎的临床表现,如低热、盗汗、乏力、胸闷、渗出性胸腔积液等,且抗结核治疗有效。符合上述三条标准之一即可入选。

#### 二、研究方法

1. 标本采集:入选患者均使用肝素抗凝管采集外周静脉血 5 mL,并在无菌操作下经胸腔穿刺收集胸腔积液 50 mL。采用 Ficoll 密度梯度分离法分离外周血单个核细胞(PBMC)和胸腔积液单个核细胞(PFMC)。

2. 细胞内细胞因子染色(ICS):取  $1 \times 10^6$  PBMC 或 PFMC,加入 PPD,终浓度为 25  $\mu\text{g/mL}$ ,和共刺激分子 CD28/CD49,终浓度为 1  $\mu\text{g/mL}$ ; 37  $^{\circ}\text{C}$ ,体积分数为 0.05 的 CO<sub>2</sub> 培养箱中温育 1 h,加细胞因子跨膜分泌阻断剂 1  $\mu\text{L}$ (美国 BD Biosciences 公司),混匀,继续温育 5 h,转入 4  $^{\circ}\text{C}$  冰箱终止。收集细胞悬液到相应的 5 mL 流式细胞管中,加相应荧光抗体进行细胞表面染色,如 CD3-别藻青蛋白(APC)、CD4-太平洋蓝(PB)、CD8-太平洋蓝,美国 BD Biosciences 公司),以及细胞内染色,如 IFN- $\gamma$ -太平洋蓝,藻红蛋白(美国 BD Biosciences 公司)。

3. 流式细胞检测:染色后样品以 MoFlo XDP 超速流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司)检测,数据以 Summit 5.2 软件进行分析。

#### 三、统计学方法

应用 GraphPad Prism 5.01 软件作图进行分析,采用非参数 Mann-Whitney 检验方法;行残差正态性检验,不符合正态分布则采用配对秩和检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

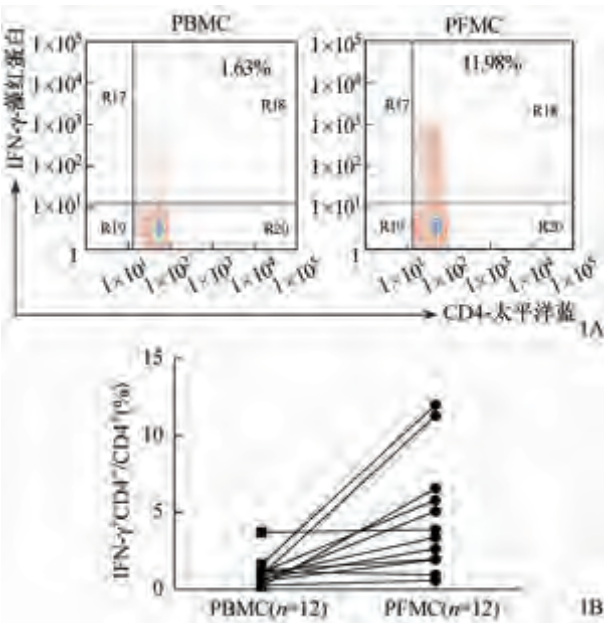
#### 一、一般情况

共入选结核性胸膜炎患者 12 例,男 8 例,女 4 例,平均年龄 44.1(19~84)岁。12 例患者均有卡介苗接种史。12 例患者中有 6 例为实验室确诊病例,其中 1 例为细菌学和胸腔镜同时确诊病例,4 例为细菌学确诊,1 例由胸腔镜病理学确诊;其余 6 例抗结核治疗有效,但无细菌学和病理学依据,为临床确诊病例。

#### 二、结核性胸膜炎患者外周血与胸腔积液中 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞免疫应答的比较

12 例患者同时具有外周血和胸腔积液 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞功能的配对检测结果。入选患者外周血分泌 IFN- $\gamma$  的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞占总 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的中位数为 0.91%,而胸腔积液中的中位数为 3.63%,显著高于外周血,差异有统计学意

义( $U=17.00, P=0.0017$ )。进一步的配对秩和检验分析显示,胸腔积液中分泌 IFN- $\gamma$  的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞比例较外周血中分泌 IFN- $\gamma$  的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞比例有显著升高,差异有统计学意义( $P=0.0015$ ),见图 1。



注:PBMC 为外周血单个核细胞;PFMC 为胸腔积液单个核细胞;IFN- $\gamma$  为干扰素- $\gamma$ 。1A. 1 例典型结核性胸膜炎患者 PBMC 和 PFMC 的细胞内细胞因子染色流式细胞分析图;1B. PFMC 中分泌 IFN- $\gamma$  的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞比例显著高于 PBMC ( $P=0.0015$ )

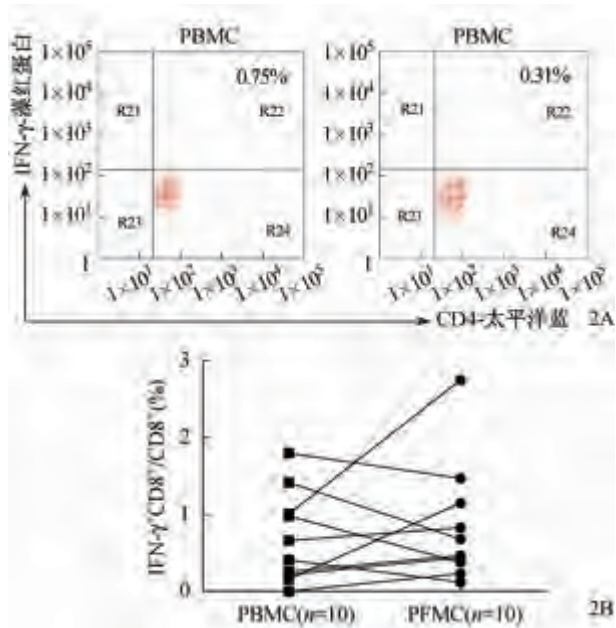
图 1 结核性胸膜炎患者 PBMC 与 PFMC 中 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞功能比较

### 三、结核性胸膜炎患者外周血与胸腔积液中 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞免疫应答的比较

10 例患者同时具有外周血和胸腔积液中 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞功能的配对检测结果。分析显示,入选患者外周血分泌 IFN- $\gamma$  的 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞占总 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的中位数为 0.54%,而胸腔积液中为 0.58%,两者差异无统计学意义( $U=43.00, P=0.6305$ )。进一步配对秩和检验分析显示,与外周血相比,结核性胸膜炎患者胸腔积液中分泌 IFN- $\gamma$  的 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞比例,或升高或降低,但差异无统计学意义( $P=0.9219$ ),见图 2。

## 讨论

在结核病高发地区,结核分枝杆菌感染是引起胸腔积液的主要原因。众所周知,结核分枝杆菌感染后细胞免疫应答起主要免疫应答作用,



注:PBMC 为外周血单个核细胞;PFMC 为胸腔积液单个核细胞;IFN- $\gamma$  为  $\gamma$  干扰素。2A. 1 例典型结核性胸膜炎患者 PBMC 与 PFMC 的细胞内细胞因子染色流式细胞分析图;2B. PFMC 中分泌 IFN- $\gamma$  的 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞比例与 PBMC 比较,差异无统计学意义( $P=0.9219$ )

图 2 结核性胸膜炎患者 PBMC 与 PFMC 中 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞功能比较

CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞在结核性胸腔积液中是优势亚群<sup>[3-4]</sup>,结核性胸腔积液也是研究感染部位保护性免疫应答的良好标本<sup>[5-6]</sup>。

结核分枝杆菌感染后,以 IFN- $\gamma$  为代表的 Th1 型细胞免疫应答起保护作用。IFN- $\gamma$  通过活化巨噬细胞启动机体的免疫反应;也通过诱导巨噬细胞内某些介导呼吸暴发的酶的合成,增加杀菌物质一氧化氮的生成,从而增强巨噬细胞的杀菌能力。结核分枝杆菌可诱导 T 淋巴细胞分泌抗原特异的 IFN- $\gamma$ 。本研究发现,胸腔积液中 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞分泌 IFN- $\gamma$  显著高于外周血,而 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞则无此变化,表明在结核性胸膜炎的发病过程中,结核特异性 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞从外周血迁徙至胸腔,在病变局部发挥抗结核的免疫作用。而结核特异的 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞则无明显的迁徙现象。

鉴于 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞有向病灶迁徙的这种作用,目前临床上用于结核感染诊断的  $\gamma$  干扰素释放试验,逐渐从检测外周血向检测体液扩展,包括浆膜腔积液、脑脊液和肺泡灌洗液等。这与结



核性胸膜炎患者用 PFMC 较 PBMC 进行 T 淋巴细胞体外酶联免疫斑点技术 (T-SPOT, TB) 时反应更为明显是一致的, 甚至有时患者外周血 T-SPOT, TB 试验结果为阴性, 而胸腔积液结果则为阳性。因此, 临床上考虑患者结核性胸膜炎可能时, 用 PFMC 进行 T-SPOT, TB 试验可能较 PBMC 更为灵敏<sup>[7-9]</sup>。

渗出性胸腔积液临床上以结核性和恶性胸腔积液最常见, 因两者的治疗和预后迥异, 故鉴别诊断非常重要。本研究所入选患者取自结核病专科医院, 随访后均确诊为结核性胸腔积液。本研究用结核分枝杆菌特异性抗原 PPD 刺激 PBMC 和 PFMC, 经流式细胞术所检测到的分泌 IFN- $\gamma$  的 T 淋巴细胞为结核特异性 T 淋巴细胞, 结果提示病灶感染部位结核特异性 T 淋巴细胞分泌 IFN- $\gamma$  的水平显著高于外周血, 尤其是 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞, 表明该细胞亚群在结核性胸膜炎中发生了迁移并发挥重要作用。尽管恶性胸腔积液也是以淋巴细胞占优势的渗出液, 但众多研究表明, IFN- $\gamma$  表达水平在恶性胸腔积液中未见明显升高, 采用 ELISA 法检测胸腔积液中的 IFN- $\gamma$  水平甚至可用于两者的鉴别。

近年来, 随着对自身免疫性疾病、炎性反应、肿瘤的深入研究, 已经鉴定了多种细胞亚群, 包括调节性 T 淋巴细胞、Th17、Th9、Th22 等<sup>[10]</sup>, 对这些 Th 细胞的功能和调节机制已有了较多认识。已经证实, 这些 Th 细胞亚群在感染性疾病中也发挥重要作用, 包括结核性胸膜炎, 但结核特异的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞分泌的 IFN- $\gamma$ , 无疑仍是结核性胸膜炎最重要的免疫保护因子, 并可作为诊断和

疗效评价的重要依据。

参 考 文 献

[ 1 ] Salgame P. Host innate and Th1 responses and the bacterial factors that control Mycobacterium tuberculosis infection. *Curr Opin Immunol*, 2005,17:374-380.

[ 2 ] Boehm U, Klamp T, Groot M, et al. Cellular responses to interferon-gamma. *Annu Rev Immunol*, 1997,15:749-795.

[ 3 ] Pettersson T, Klockars M, Hellström PE, et al. T and B lymphocytes in pleural effusions. *Chest*, 1978,73:49-51.

[ 4 ] Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med*, 2002, 346:1971-1977.

[ 5 ] Jafari C, Lange C. Sutton's law: local immunodiagnosis of tuberculosis. *Infection*, 2008,36:510-514.

[ 6 ] Jalapathy KV, Prabha C, Das SD. Correlates of protective immune response in tuberculous pleuritis. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2004,40:139-145.

[ 7 ] Gao Y, Ou Q, Huang F, et al. Improved diagnostic power by combined interferon-gamma release assay and nested-PCR in tuberculous pleurisy in high tuberculosis prevalence area. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2012,66:393-398.

[ 8 ] Patel VB, Singh R, Connolly C, et al. Cerebrospinal T-cell responses aid in the diagnosis of tuberculous meningitis in a human immunodeficiency virus- and tuberculosis-endemic population. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182: 569-577.

[ 9 ] Jafari C, Thijsen S, Sotgiu G, et al. Bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot for a rapid diagnosis of tuberculosis: a Tuberculosis Network European Trialsgroup study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009,180:666-673.

[10] Tong ZH, Shi HZ. Subpopulations of helper T lymphocytes in tuberculous pleurisy. *Tuberculosis (Edinb)*, 2013, 93: 279-284.

(收稿日期:2013-05-26)

(本文编辑:沈洁)

• 读者 • 作者 • 编者 •

医学论文中有关实验动物描述的要求

在医学论文的描述中, 凡涉及实验动物者, 在描述中应符合以下要求: ① 品种、品系描述清楚; ② 强调来源; ③ 遗传背景; ④ 微生物学质量; ⑤ 明确体质量; ⑥ 明确等级; ⑦ 明确饲养环境和实验环境; ⑧ 明确性别; ⑨ 有无质量合格证; ⑩ 有对饲养的描述 (如饲养类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求); ⑪ 所有动物数量准确; ⑫ 详细描述动物的健康状况; ⑬ 对动物实验的处理方式有单独清楚的交代; ⑭ 全部有对照, 部分可采用双因素方差分析。

# 慢性乙型肝炎患者肝硬化无创诊断模型的验证

刘豫瑞 曾达武 崔首华 林苏 游佳 董菁 朱月永 陈靖 郑琦 江家骥

**【摘要】 目的** 验证已建立的肝硬化预测模型——铜蓝蛋白(CP)模型,评价其对肝硬化的诊断价值。**方法** 收集 2011 年 7 月至 2013 年 2 月福建医科大学附属第一医院肝病中心确诊的慢性乙型肝炎(CHB)患者 155 例,作为验证组,同步进行肝活组织病理学、CP 及生物化学指标检查。对前期由 148 例 CHB 患者构建的 CP 模型(模型组)进行内部验证,并与 aspartate aminotransferase/platelet ratio index (APRI)、globulin/platelet model (GP)、aspartate aminotransferase/platelet/ $\gamma$ -glutamyl transferase/ $\alpha$ -fetoprotein index (APGA)、FIB-4 积分和 age/platelet index(AP)分别进行正态性 Z 检验的两两比较。**结果** 将 CP 模型应用于验证组,判断肝硬化的曲线下面积(AUC)为 0.83,灵敏度为 77.9%,特异度为 83.3%,阳性预测值为 46.1%,阴性预测值为 95.4%,验证组与模型组的受试者工作特征(ROC)AUC 分别为 0.83 和 0.87,差异无统计学意义( $Z=1.056, P=0.291$ ),CP 模型在两组的诊断价值相近。与 APRI、GP、APGA、FIB-4 积分和 AP 模型比较,CP 模型与肝硬化的相关性最高( $r=0.554, P<0.01$ );而 APRI 与肝硬化无相关性( $r=0.095, P>0.05$ )。GP、AP、FIB-4 积分、APGA 和 APRI 模型用于预测肝硬化的 AUC 分别为 0.75、0.74、0.73、0.62 和 0.56,与 CP 模型比较,差异有统计学意义( $Z=1.91, 2.11, 2.25, 4.61$  和  $4.02$ , 均  $P<0.05$ )。**结论** CP 模型可较好地预测早期肝硬化,并在一定程度上替代肝组织学检查。

**【关键词】** 血浆铜蓝蛋白; 肝炎,乙型,慢性; 肝硬化; 预测

**Validation of a noninvasive diagnostic model for liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B** LIU Yu-rui, ZENG Da-wu, CUI Shou-hua, LIN Su, YOU Jia, DONG Jing, ZHU Yue-yong, CHEN Jing, ZHENG Qi, JIANG Jia-ji. Liver Center, First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China

Corresponding author: ZENG Da-wu, Email: jelacy@126.com

**【Abstract】 Objective** To validate the diagnostic value of the established noninvasive model—ceruloplasmin (CP) model for predicting liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** Liver biopsies and blood tests including routine biochemical tests and serum CP measurement were performed in 155 consecutive patients with CHB in Liver Center, First Affiliated Hospital, Fujian Medical University between July 2011 and February 2013 as the validation group. The diagnostic value of CP model, which was established from 148 CHB patients as a model group, was validated internally in the validation group, and was compared with five previously published noninvasive indices by Z test, i. e. the aspartate aminotransferase/platelet ratio index (APRI), globulin/platelet model (GP), aspartate aminotransferase/platelet/ $\gamma$ -glutamyl transferase/ $\alpha$ -fetoprotein index (APGA), FIB-4 index and age/platelet index (AP). **Results** Area under the receiving operating characteristic curve (AUC) of CP model to identify patients with liver cirrhosis in the validation group was 0.83, with 77.9% sensitivity, 83.3% specificity, 46.1% positive predictive

value (PPV) and 95.4% negative predictive value (NPV). The diagnostic value of CP model for the validation group and the model group was comparable, with AUC of 0.83 and 0.87, respectively ( $Z=1.056$ ,  $P=0.291$ ). By Spearman rank correlation analysis, CP model was significantly correlated with cirrhosis ( $r=0.554$ ,  $P<0.01$ ). Compared with five available models (APRI, GP, APGA, FIB-4 index and AP), CP model showed a highest correlation coefficient, while APRI was not correlated with liver cirrhosis ( $r=0.095$ ,  $P>0.05$ ). The AUC of the five models (GP, AP, FIB-4 index, APGA and APRI) were 0.75, 0.74, 0.73, 0.62 and 0.56, respectively, which were all significantly lower than that of the CP model ( $Z=1.91, 2.11, 2.25, 4.61$  and  $4.02$ , respectively; all  $P<0.05$ ).

**Conclusion** The CP model can be used to predict early liver cirrhosis and may reduce the need for liver biopsy among patients with CHB infection.

**【Key words】** Ceruloplasmin; Hepatitis B, chronic; Liver cirrhosis; Forecasting

肝硬化是慢性乙型肝炎(CHB)发展的一个严重结局,早期诊断对指导治疗有重要意义。然而早期肝硬化很难经过实验室检查及影像学检查发现,目前肝活组织检查仍是判断肝脏纤维化分期的“金标准”,但其存在一定的局限性,如样本误差、病理医师的经验对阅片的影响等。此外,肝活组织检查是有创性检查,存在一定的风险,不容易被患者接受。因此,寻求无创性诊断肝纤维化及肝硬化的指标或模型以替代肝活组织检查是当今研究的热点。

血清学检查具有无创、易检测、重复性好、价格适宜等特点,但没有单一指标能够很好地预测肝硬化,而血清学多指标联合检测可明显提高诊断的准确性<sup>[1]</sup>。福建医科大学附属第一医院肝病中心曾发现铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)与肝脏纤维化呈负相关,可用于预测肝硬化,据此构建的肝硬化预测模型——CP模型用于预测肝硬化的曲线下面积(AUC)高达0.87<sup>[2]</sup>。本研究对该模型进行验证,并与目前已有的常规指标构建的 aspartate aminotransferase/platelet ratio index (APRI)、globulin/platelet model (GP)、aspartate aminotransferase/platelet/ $\gamma$ -glutamyl transferase/ $\alpha$ -fetoprotein index (APGA)、FIB-4 积分和 age/platelet index (AP)模型<sup>[3-5]</sup>进行比较,以验证该模型的预测价值。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 分组:将前期构建的肝硬化无创预测模型(CP模型)<sup>[2]</sup>作为模型组,共纳入148例CHB患者。收集2011年7月至2013年2月福建医科大学附属第一医院肝病中心确诊的CHB患者155例作为验证组,对模型组的肝硬化预测模型进

行验证。

2. 纳入标准:验证组与模型组的纳入标准一致,患者HBsAg阳性>6个月,临床诊断符合中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》CHB的标准<sup>[6]</sup>。

3. 排除标准:合并肝细胞癌,合并HIV、HAV、HCV和HEV感染;伴有自身免疫性肝病、肝豆状核变性、药物性肝病;伴有其他严重疾病。

### 二、肝脏活组织检查

全部病例均在彩色多普勒超声(美国Acuson公司)引导下,用16G Tru-Cut精细活检针(日本日医有限公司生产)进行一秒钟快速肝穿刺术,取肝组织长度 $\geq 1.5$  cm,立即固定于4%中性甲醛液,石蜡包埋,连续切片做HE、Masson和网织纤维染色,由2位以上病理医师独立阅片。肝脏炎症活动度分级(G)、纤维化分期(S)参照2000年《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准<sup>[7]</sup>。

### 三、实验室检查

采集患者空腹静脉血。CP的检测使用德国西门子BN II全自动特定蛋白分析仪,采用免疫散射比浊法,正常参考值范围为200~600 mg/L。血清甲胎蛋白(AFP)的检测使用美国罗氏公司生产的E170及其配套试剂,采用电化学发光法。WBC、PLT检测采用德国西门子ADVIA2120全自动血液分析仪。PT、国际标准化比值(INR)使用法国Stago公司全自动凝血仪检测,同时自动完成INR计算。TBil、Alb、球蛋白(Glo)、ALT、AST、 $\gamma$ -GT、总胆汁酸(TBA)、胆碱酯酶(CHE)及总胆固醇(TCHO)检测采用日本Olympus公司产AU2700全自动生化分析仪,试剂、标准品均由日本Olympus公司提供。

### 四、肝纤维化无创性诊断模型

本研究涉及 6 项肝纤维化无创性诊断模型, 见表 1。

表 1 6 项肝纤维化无创性诊断模型及计算公式

模型	计算公式
CP	$109.5391 - 6.1074 \times \ln(\text{CP}) + 0.5121 \times \ln(\text{AFP}) - 3.3839 \times \ln(\text{PLT}) + 2.2709 \times \ln[\text{年龄(岁)}]$
APRI	$[\text{AST(正常值上限)} / \text{PLT}(\times 10^9 / \text{L})] \times 100$
GP	$\text{Glo}(\text{g/mL}) \times 100 / \text{PLT}(\times 10^9 / \text{L})$
APGA	$1.44 + 0.3308 \log(\text{AST}) - 0.5846 \log(\text{PLT}) + 0.1490(\gamma\text{-GT}) + 0.1148 \log(\text{AFP} + 1)$
FIB-4	$[\text{年龄(岁)} \times \text{AST}(\text{U/L})] / [\text{PLT}(\times 10^9 / \text{L}) \times 1/2 \text{ALT}(\text{U/L})]$
AP	$\text{年龄(岁)} / \text{PLT}(\times 10^9 / \text{L})$

注: CP 为铜蓝蛋白; APRI 为 aspartate aminotransferase/platelet ratio index; GP 为 globulin/platelet model; APGA 为 aspartate aminotransferase/platelet/ $\gamma$ -glutamyl transferase/ $\alpha$ -fetoprotein index; FIB-4 为 FIB-4 积分; AP 为 age/platelet index; AFP 为甲胎蛋白; PLT 为血小板; AST 为天冬氨酸转氨酶; Glo 为球蛋白;  $\gamma$ -GT 为  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶; ALT 为丙氨酸转氨酶

### 五、统计学处理

应用 SPSS 16.0 软件。计量资料以  $M(Q_R)$  表示, 计量资料的组间比较采用单因素方差分析; 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验; 采用 Spearman 等级相关分析法进行相关性分析。用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价各模型的诊断价值。曲线下面积 (AUC) 比较采用正态性 Z 检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、基线特点

验证组 155 例, 年龄 15~66 岁, 平均 37 岁, 男 128 例, 女 27 例。模型组 (148 例) 和验证组 (155 例) 各项指标的基线水平比较, 差异均无统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 二、模型组与验证组之间诊断价值的比较

模型组构建的肝硬化模型为 CP 模型<sup>[2]</sup>, 判断肝硬化的 AUC 为 0.87, 以灵敏度+特异度取得最大的约登指数为条件, 判断肝硬化的界值为 -1.04, 以  $< -1.04$  为排除早期肝硬化 (S4) 的标准, 特异度为 77.8%, 阴性预测值 (NPV) 为 82.7%; 以同样标准应用于验证组, 得出预测肝硬化的 AUC 为 0.83, 判断肝硬化的界值为 -0.68, 以  $< -0.68$  为排除早期肝硬化 (S4) 的标准, 特异度为 83.3%, NPV 为 95.4%。模型组与验证组之间的 AUC 比较, 差异无统计学意义 ( $Z = 1.056$ ,  $P = 0.291$ )。见表 3。

### 三、CP 模型与 APRI、GP、APGA、FIB-4 积分和 AP 模型比较

Spearman 相关分析评估各模型指数与肝硬化的相关系数, CP 模型  $r = 0.554$ , GP 模型  $r =$

表 2 模型组与验证组慢性乙型肝炎患者的各指标基线水平比较 [ $M(Q_R)$ ]

变量	总人群 ( $n=303$ )	模型组 ( $n=148$ )	验证组 ( $n=155$ )	P 值
年龄(岁)	35.0(27.0~42.0)	33.0(26.0~40.0)	37.0(28.0~43.0)	0.42
男性[例, 比(%)]	303(81.5)	119(80.4)	128(82.6)	0.49
CP(mg/L)	200.0(178.0~228.0)	195.5(174.5~220.8)	203.0(182.0~228.0)	0.47
TBil(mmol/L)	13.9(10.3~19.4)	14.8(11.3~21.1)	13.0(9.4~18.4)	0.18
Alb(g/L)	41.6(38.7~44.4)	40.7(37.7~43.3)	42.4(39.9~45.0)	0.72
Glo(g/L)	28.9(26.1~31.7)	30.4(27.3~33.2)	27.7(24.6~30.2)	0.46
ALT(U/L)	72.0(46.0~205.0)	97.0(46.5~231.5)	65.0(45.5~162.0)	0.55
AST(U/L)	50.0(31.0~113.0)	55.0(32.3~125.3)	47.0(29.0~108.0)	0.29
$\gamma$ -GT(U/L)	44.0(25.0~83.0)	48.0(26.0~80.8)	41.0(24.0~84.0)	0.33
TBA(mmol/L)	10.3(5.2~23.0)	10.2(5.3~26.2)	10.3(5.1~22.6)	0.12
CHE(U/L)	7386.0(6248.0~9151.0)	6967.0(5696.2~8816.0)	7760.0(6650.0~9345.0)	0.39
TC(mmol/L)	4.4(3.9~5.2)	4.3(3.8~5.0)	4.5(3.9~5.2)	0.90
PT(s)	12.9(12.3~13.7)	13.3(12.7~14.1)	12.5(12.0~13.2)	0.76
INR	1.0(0.9~1.1)	1.0(0.9~1.1)	1.0(0.9~1.1)	0.62
PLT( $\times 10^{11}$ /L)	1.9(1.5~2.2)	2.0(1.6~2.3)	1.8(1.5~2.2)	0.48
AFP(ng/L)	4.2(2.6~8.9)	4.3(2.7~8.3)	4.0(2.6~9.6)	0.06
纤维化分期[例, 比(%)]				
S1	75(24.75)	35(23.65)	40(25.81)	0.74
S2	94(31.02)	44(29.73)	50(32.26)	0.65
S3	74(24.42)	33(22.30)	41(26.45)	0.36
S4	60(19.81)	36(24.32)	24(15.48)	0.23

注: CP 为铜蓝蛋白; TBil 为总胆红素; Alb 为白蛋白; Glo 为球蛋白; ALT 为丙氨酸转氨酶; AST 为天冬氨酸转氨酶;  $\gamma$ -GT 为  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶; TBA 为总胆汁酸; CHE 为胆碱酯酶; TC 为总胆固醇; PT 为凝血酶原时间; INR 为国际标准化比值; PLT 为血小板; AFP 为甲胎蛋白

表 3 模型组与验证组肝硬化诊断价值比较

组别	例数	AUC(95%CI)	最优截点	灵敏度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)
模型组	148	0.87(0.80~0.94)	-1.04	83.8	77.8	79.0	82.7
验证组	155	0.83(0.74~0.92)	-0.68	77.9	83.3	46.1	95.4

注:AUC为曲线下面积;CI为可信区间;PPV为阳性预测值;NPV为阴性预测值

0.384, AP 模型  $r=0.362$ , FIB-4 积分模型  $r=0.35$  ( $P<0.01$ ); APGA 模型  $r=0.184$  ( $P<0.05$ ); APRI 模型  $r=0.095$  ( $P>0.05$ )。其中 CP 模型与肝硬化的相关性明显高于其他模型。比较 APRI、GP、APGA 和 AP 模型对肝硬化的诊断价值,结果发现仅 GP、AP 和 FIB-4 积分模型具有较好的应用价值,AUC 分别为 0.75、0.74 和 0.73;而 APRI 和 APGA 模型用于诊断肝硬化的准确性较低,其 AUC 均  $<0.70$ 。CP 模型与 APRI、GP、APGA、FIB-4 积分和 AP 模型的 AUC 比较,差异有统计学意义( $Z$  值分别为 4.61、1.91、4.02、2.25 和 2.11,均  $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 CP 模型与 5 种综合模型诊断肝硬化预测价值的比较

模型	AUC (95%CI)	约登 指数	灵敏 度(%)	特异 度(%)	PPV (%)	NPV (%)	$P$ 值
CP	0.87(0.80~0.94)	0.616	83.80	77.8	79.0	82.7	
APRI	0.56(0.45~0.67)	0.142	22.52	91.7	46.5	78.6	$<0.01$
GP	0.75(0.65~0.85)	0.514	81.98	69.4	46.3	92.3	0.06
APGA	0.62(0.53~0.72)	0.266	40.54	86.1	48.4	81.8	$<0.01$
FIB-4	0.73(0.63~0.83)	0.446	61.26	83.3	54.2	87.0	0.02
AP	0.74(0.65~0.84)	0.431	81.98	61.1	40.4	91.3	0.03

注:CP 为铜蓝蛋白;APRI 为 aspartate aminotransferase/platelet ratio index; GP 为 globulin/platelet model; APGA 为 aspartate aminotransferase/platelet/ $\gamma$ -glutamyl transferase/ $\alpha$ -fetoprotein index; FIB-4 为 FIB-4 积分; AP 为 age/platelet index; AUC 为曲线下面积; CI 为可信区间; PPV 为阳性预测值; NPV 为阴性预测值。  $P$  值为 CP 模型与其他模型的两两比较

### 讨 论

血清 CP 作为临床常用的实验室指标,明显下降时有较肯定的临床意义,而亚临床低 CP 水平的临床意义尚无明确共识。研究发现,非酒精性脂肪性肝炎和 CHB 重型患者 CP 下降<sup>[8-9]</sup>。前期研究发现,在 CHB 患者中 CP 与肝脏炎性反应及纤维化程度呈负相关,且 CP 用于预测肝硬化的 AUC 为 0.72,构建的 CP 模型可较好地预测肝硬化<sup>[2]</sup>。本研究对已构建的 CP 模型进行验证,探讨其诊断价值。

到目前为止,尚无单一指标能够较好地预测肝脏纤维化,而无创性检查推测肝脏病理分级主要通过临床评估、血清指标、影像学等多项指标来建立无创预测模型,以提高预测价值。国内外学

者先后建立了不同的无创性肝脏纤维化预测模型,具有一定的诊断价值,但相应的模型 AUC 均  $<0.9$ <sup>[10]</sup>,且纳入的指标如珠蛋白、 $\alpha_2$  巨球蛋白等在临床无法常规开展,限制了其临床应用<sup>[11]</sup>。有的模型纳入脾脏厚度等,虽然可以提高 AUC 值,但人为的主观因素影响了其可靠性<sup>[12]</sup>。本研究通过设立验证组,对已建立的 CP 模型进行验证,模型组与验证组之间的 AUC 比较,差异无统计学意义,说明 CP 模型有可重复性和适用性。随着肝组织纤维化进展、肝细胞产生血小板生成素减少,此外由于肝硬化患者门静脉高压导致脾脏肿大和体内分泌的内毒素,使血小板生成减少、破坏增加,故 PLT 可用于预测有无肝纤维化及肝硬化<sup>[13]</sup>。AFP 已经被用作间接判断肝脏纤维化的指标<sup>[3,14]</sup>。CP 由肝细胞合成,在合成的过程中,结合铜离子,成为具有亚铁氧化酶生物活性的全 CP,如果肝脏受到严重损伤,合成 CP 减少,故 CP 可能作为间接判断病情严重程度的指标。CP 模型纳入的这些血清学指标,具有无创、易检测、重复性好、价格适宜等特点,故可以较方便地用于预测肝硬化。

为了评估 CP 模型的预测价值,本研究比较了 CP 模型与 5 个国内外验证有效的肝纤维化综合模型(APRI、GP、APGA、FIB-4 积分和 AP 模型)的预测价值。Spearman 相关分析发现,CP 模型与肝硬化的相关性最大,提示 CP 模型可较好地地区分肝硬化;而 APRI 与肝硬化无相关性,用于区分是否肝硬化的价值有限。同时比较了 CP 模型与其他模型的 AUC 值,CP 模型最高。发现 5 种模型用于预测肝硬化,仅 GP、AP 和 FIB-4 积分在诊断肝硬化时具有较好的应用价值。APRI、AP 和 FIB-4 积分是基于慢性丙型肝炎(CHC)建立的预测肝纤维化的无创模型,而 GP 和 APGA 是基于 CHB 建立的模型。因 CHC 与 CHB 致纤维化机制、病理表现、纤维化相关指标不同及 CHB 患者的肝活组织检查比 CHC 患者更易出现取样误差<sup>[15]</sup>,所以 CHC 的预测模型不太适用于 CHB。本研究发现 APRI 用来预测肝硬化的价值有限,与 Wai 等<sup>[16]</sup>研究中 APRI 预测 CHB 患者肝纤维

化得出的 AUC 值仅为 0.63 的结果一致。而 AP 及 FIB-4 积分模型的两个指标, 年龄和 PLT 均可用于预测肝硬化, 与 CP 模型共有两个相同的指标, 其预测肝硬化的 AUC 也分别为 0.74 和 0.73。Wang 等<sup>[4]</sup>在验证 FIB-4 积分用于预测 CHB 患者肝纤维化的 AUC 可达 0.81, 提示 FIB-4 积分可用于预测 CHB 患者的肝纤维化。APGA 模型虽然是基于 CHB 患者建立的肝纤维化预测模型, 但其采用的是瞬时弹性图来判断肝纤维化, 而不是采用肝脏活组织检查, 故其准确性及临床应用受到一定的限制, 在本研究中其 AUC 值 < 0.70, 用于预测肝硬化的价值不大。CP 模型与 AP 及 FIB-4 积分的 AUC 比较, 预测肝硬化的价值更好。GP 模型是基于 CHB 而建立的肝硬化预测模型, 用于本研究预测肝硬化的 AUC 值达 0.75, 虽与 CP 比较差异无统计学意义, 但在临界范围, 且 GP 模型预测肝硬化的患者人群包括了 CHB 及慢性 HBV 携带者, 与本研究纳入的 CHB 患者人群有所不同, 故而对于预测 CHB 患者, CP 具有更好的预测价值。

本研究仍存在一些不足, 如未收集体质指数、 $\alpha 2$  巨球蛋白和 HA 等指标, 未与基于 CHB 而建立的肝纤维化预测模型进行比较<sup>[11]</sup>, 从而无法充分证实 CP 模型的优劣性; 本研究并非采用随机分组, 而是根据患者群的就诊时间顺序, 人为地划分为模型组与验证组; 不同模型的建立, 因其不同纤维化分期的构成比不同, 在进行不同模型比较时, 可能影响到预测结果, 而本研究未采用 DANA 方法或 Obuchowski 方法纠正上述偏倚<sup>[18-19]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] Lackner C, Struber G, Liegl B, et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2005, 41:1376-1382.
- [2] 曾达武, 董菁, 朱月永, 等. 血清铜蓝蛋白水平与慢性乙型肝炎患者临床病理关系的初步研究. *中华传染病杂志*, 2012, 30:731-735.
- [3] Fung J, Lai CL, Fong DY, et al. Correlation of liver biochemistry with liver stiffness in chronic hepatitis B and development of a predictive model for liver fibrosis. *Liver Int*, 2008, 28:1408-1416.
- [4] Wang H, Xue L, Yan R, et al. Comparison of FIB-4 and APRI in Chinese HBV-infected patients with persistently normal ALT and mildly elevated ALT. *J Viral Hepat*, 2013, 20:e3-10.
- [5] Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. *J Viral Hepat*, 1997, 4:199-208.
- [6] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). *中华传染病杂志*, 2011, 29:65-80.
- [7] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. *中华传染病杂志*, 2001, 19:56-62.
- [8] 杨旭, 童德军, 梁骏, 等. 中国肝病患者血清铜蓝蛋白水平的研究. *中华内科杂志*, 2005, 44:13-15.
- [9] Nobili V, Siotto M, Bedogni G, et al. Levels of serum ceruloplasmin associate with pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56:370-375.
- [10] Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, et al. Exceeding the limits of liver histology markers. *J Hepatol*, 2009, 50:36-41.
- [11] Zeng MD, Lu LG, Mao YM, et al. Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model. *Hepatology*, 2005, 42:1437-1445.
- [12] 涂相林, 肖影群, 陈芳, 等. 慢性乙型肝炎组织学肝硬化的预测及预测模型的建立. *中华肝脏病杂志*, 2009, 17:28-32.
- [13] Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol*, 2001, 113:590-595.
- [14] Livingston SE, Deubner H, Bruden DL, et al. Factors associated with the progression of fibrosis on liver biopsy in Alaska Native and American Indian persons with chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol*, 2010, 24:445-451.
- [15] Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem*, 2004, 50:1344-1355.
- [16] Wai CT, Cheng CL, Wee A, et al. Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*, 2006, 26:666-672.
- [17] Lambert J, Halfon P, Penaranda G, et al. How to measure the diagnostic accuracy of noninvasive liver fibrosis indices: the area under the ROC curve revisited. *Clin Chem*, 2008, 54:1372-1378.
- [18] Poynard T, Halfon P, Castera L, et al. Standardization of ROC curve areas for diagnostic evaluation of liver fibrosis markers based on prevalences of fibrosis stages. *Clin Chem*, 2007, 53:1615-1622.

(收稿日期:2013-04-08)

(本文编辑:李欣)

# 艾滋病患者中乙型和丙型肝炎病毒合并感染的临床特征与治疗

杨蓉蓉 桂希恩 熊勇 高世成 邓莉平

**【摘要】** 目的 分析 AIDS 患者合并 HBV 和 HCV 感染的临床特征,以及含拉米夫定(3TC)的抗反转录病毒治疗(ART)对肝炎病毒复制的影响。方法 2004 年至 2010 年武汉大学中南医院收治合并 HBV 感染的 AIDS 患者 199 例,其中 HIV/HBV/HCV 三重感染 76 例,HIV/HBV 两重感染 123 例,对患者常规检测 HBsAg 和抗-HBc 等,分析含 3TC 的 ART 前后 HBV DNA 及 HCV RNA 变化,并比较终末期肝病发生率在两组的区别。计数资料比较用卡方检验,计量资料比较采用 *t* 检验。结果 在进行含 3TC 的 ART 前,HIV/HBV/HCV 组的 HBV DNA 阳性率为 25.0%(19/76),HIV/HBV 组为 45.5%(56/123),两组间差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.429, P = 0.004$ );HIV/HBV/HCV 组 HBV DNA 为  $(4.70 \pm 1.84)$ lg 拷贝/mL,HIV/HBV 组为  $(5.61 \pm 1.88)$ lg 拷贝/mL,两组间差异有统计学意义( $t = 2.589, P = 0.003$ )。含 3TC 的 ART 后,HIV/HBV/HCV 组患者 HBV DNA 阳性率为 9.2%(7/76),显著低于治疗前的 25.0%(19/76),差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.681, P = 0.010$ );HCV RNA 阳性率在治疗后为 72.4%(55/76),反较治疗前的 56.6%(43/76)上升,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.136, P = 0.042$ )。在平均观察的 5.6 年间,HIV/HBV/HCV 组终末期肝病发生率为每年 18.8/1000 人年,而 HIV/HBV 组终末期肝病发生率为每年 42.1/1000 人年,两组差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.459, P = 0.035$ )。结论 HBV 和 HCV 合并感染时,两种病毒间可能存在相互影响。选择病例的时机不同可能是影响研究结果的关键因素。

**【关键词】** 获得性免疫缺陷综合征;肝炎病毒,乙型;肝炎病毒属;肝病;重叠感染;抗反转录病毒治疗,高效

**Clinical features and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection among patients with acquired immune deficiency syndrome** YANG Rong-rong, GUI Xi-en, XIONG Yong, GAO Shi-cheng, DENG Li-ping. Department of Infectious Diseases, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: GUI Xi-en, Email: ZNACT@126.com

**【Abstract】** **Objective** To estimate the clinical features of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) co-infection among acquired immune deficiency syndrome (AIDS) patients and the interaction of lamivudine (3TC) contained antiretroviral therapy (ART) with hepatitis virus replication. **Methods** From 2004 to 2010, 199 human immunodeficiency virus (HIV)/HBV co-infected patients admitted to Zhongnan Hospital of Wuhan University were enrolled, including 76 cases of HIV/HBV/HCV triple infection and 123 cases of HIV/HBV dual infection. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and hepatitis B core antibody (anti-HBc) were detected routinely. HBV DNA, HCV RNA before and after ART with 3TC and incidence of end-stage-liver-diseases in two groups were compared. Categorical data were analyzed by chi-square test, and measurement data were compared by *t* test. **Results** Positive rates of HBV DNA in HIV/HBV and HIV/HBV/HCV co-

infection group before treatment were 45.5% (56/123) and 25.0% (19/76), respectively ( $\chi^2 = 8.429, P=0.004$ ). The levels of HBV DNA in the two groups before treatment were  $(5.61 \pm 1.88)$  lg copy/mL and  $(4.70 \pm 1.84)$  lg copy/mL, respectively ( $t=2.589, P=0.003$ ). After ART with 3TC, detectable rate of HBV DNA in HIV/HBV/HCV group decreased to 9.2% (7/76), which was significantly lower than pretreatment ( $\chi^2 = 6.681, P=0.010$ ), but serum HCV RNA increased significantly from 56.6% (43/76) pretreatment to 72.4% (55/76) post-treatment ( $\chi^2 = 4.136, P=0.042$ ). The incidence of end-stage-liver-diseases in HIV/HBV/HCV co-infected group was significantly lower than that of HIV/HBV dual infection group (18.8 per 1000 person years vs 42.1 per 1000 person years;  $\chi^2 = 4.459, P=0.035$ ) during an average of 5.6 years of follow up.

**Conclusion** It is possible that there are interactions between HBV and HCV when the two viruses are co-infected. The timing of patient enrollment might be an impact factor on study results.

**【Key words】** Acquired immunodeficiency syndrome; Hepatitis B virus; Hepacivirus; Liver diseases; Superinfection; Antiretroviral therapy, highly active

HIV、HBV 和 HCV 具有相似的传播途径，HIV 阳性者是感染 HBV、HCV 的高危人群。因此，HIV 感染者和 AIDS 患者更易合并 HBV 和 HCV 感染<sup>[1-5]</sup>，且临床表现更加复杂。拉米夫定 (lamivudine, 3TC) 作为抗反转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 的联合药物，对 HIV 和 HBV 均有抑制作用。ART 对 HIV/HBV/HCV 三重感染者 HCV 复制有何影响，HBV 和 HCV 间存在何种相互影响等均值得关注。本研究分析 AIDS 患者合并 HBV/HCV 感染的临床特征及含 3TC 的 ART 对肝炎病毒复制的影响，随访观察患者终末期肝病的发生情况，现将结果报道如下。

## 对象与方法

### 一、研究对象

2004 年至 2010 年武汉大学中南医院收治患者 199 例，其中 HIV/HBV/HCV 三重感染 76 例，HIV/HBV 两重感染 123 例，诊断标准参考文献<sup>[2]</sup>。HIV/HBV/HCV 组男 45 例，女 31 例，平均年龄  $(36.2 \pm 2.5)$  岁，确诊 HIV 感染的时间为  $(14.3 \pm 2.0)$  年，HBeAg 阳性 9 例 (11.8%)；HIV/HBV 感染组男 66 例，女 57 例，平均年龄  $(34.8 \pm 5.1)$  岁，确诊 HIV 感染的时间为  $(12.3 \pm 3.2)$  年，HBeAg 阳性 15 例 (12.2%)，两组患者性别 ( $\chi^2 = 0.587$ )、年龄 ( $t = 1.701$ )、HBeAg 阳性率 ( $\chi^2 = 0.006$ ) 的差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

### 二、治疗方法

所有患者的 ART 组合均为 2 种核苷类反转

录酶抑制剂 + 1 种非核苷类反转录酶抑制剂，即齐多夫定或司他夫定/拉米夫定/奈韦拉平或依非韦伦。齐多夫定 (东北制药总厂) 300 mg, 2 次/d；司他夫定 (上海迪赛诺生物医药有限公司) 30 mg, 2 次/d；拉米夫定 (葛兰素威康制药有限公司) 300 mg, 1 次/d；奈韦拉平 (上海迪赛诺生物医药有限公司) 200 mg, 1 次/d, 14 d 后增至 200 mg, 2 次/d；依非韦伦 (默沙东公司) 600 mg, 睡前 1 次。

### 三、实验室检测

1. HBV 血清学志物和 HCV 抗体检测：HBV 血清学标志物检测采用电化学发光免疫分析法，检测仪器为罗氏 Cobas e 411，试剂由美国罗氏公司生产，按操作说明书操作。正常参考值范围：HBsAg 0 ~ 1 COI，抗-HBs 0 ~ 10 IU/L，HBeAg 0 ~ 1 COI，抗-HBe > 1 COI，抗-HBc > 1 COI。HCV 抗体检测方法采用河南华美生物工程有限公司生产的 HCV 抗体诊断试剂盒，操作与判定结果按该试剂盒使用说明进行。

2. HBV DNA 和 HCV RNA 的定量检测：HBV DNA 和 HCV RNA 检测采用荧光定量 PCR 法，试剂购自上海科华生物工程股份有限公司，检测仪器为杭州生物技术有限公司 Line-Gene 实时 PCR 检测系统仪，按照试剂盒说明书进行操作及判断结果，分别以 HBV DNA  $\geq 500$  拷贝/mL 和 HCV RNA  $\geq 1 \times 10^3$  IU/mL 为阳性。

### 四、统计分析

采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析，计数资料比较采用卡方检验，计量资料比较采用  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。



## 结 果

### 一、患者基线水平

HIV/HBV/HCV 和 HIV/HBV 组 ART 方案相同,观察时间平均 5.6 年。HIV/HBV/HCV 组与 HIV/HBV 组比较,有静脉吸毒史者分别有 18 例和 17 例,占 23.7% 和 5.7% ( $\chi^2 = 13.845$ ,  $P < 0.01$ );有有偿供血史者分别有 39 例和 21 例,占 51.3% 和 17.1% ( $\chi^2 = 26.154$ ,  $P < 0.01$ );有不洁性接触史者有 0 和 73 例,占 0 和 59.3% ( $\chi^2 = 71.238$ ,  $P < 0.01$ );有受血史者分别有 19 例和 22 例,占 25.0% 和 17.9% ( $P > 0.05$ ); $CD4^+$  T 淋巴细胞分别为  $(102.7 \pm 12.7)/\mu\text{L}$  和  $(114.0 \pm 6.8)/\mu\text{L}$  ( $P > 0.05$ );ALT 分别为  $(35.3 \pm 4.6)$  U/L 和  $(37.3 \pm 2.4)$  U/L ( $P > 0.05$ )。

### 二、患者 ART 前 HBV DNA 阳性率及载量比较

ART 前,HIV/HBV/HCV 组 HBV DNA 阳性率为 25.0% (19/76),HIV/HBV 组为 45.5% (56/123),两组差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 8.429$ ,  $P = 0.004$ );HIV/HBV/HCV 组 HBV DNA 载量为  $(4.70 \pm 1.84)$  lg 拷贝/mL,HIV/HBV 组为  $(5.61 \pm 1.88)$  lg 拷贝/mL,两组差异有统计学意义 ( $t = 2.589$ ,  $P = 0.003$ )。

### 三、患者 ART 后 HBV DNA 及 HCV RNA 阳性率的变化

由于早期 ART 方案中不含有 3TC,本研究积累了 23 例 HIV/HBV/HCV 组患者 ART 前和使用不含 3TC 的 ART 后的临床资料,结果显示 HBV DNA 阳性率在治疗前和治疗后分别为 26.0% (6/23) 和 21.7% (5/23),差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.119$ ,  $P = 0.730$ );HCV RNA 阳性率在治疗前后分别为 56.5% (13/23) 和 43.5% (10/23),差异亦无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.783$ ,  $P = 0.376$ )。

进行含 3TC 的 ART 后,HIV/HBV/HCV 组患者 HBV DNA 阳性率为 9.2% (7/76),显著低于治疗前的 25.0% (19/76),差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 6.681$ ,  $P = 0.010$ );HCV RNA 阳性率在治疗后为 72.4% (55/76),反而较治疗前的 56.6% (43/76) 上升,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.136$ ,  $P = 0.042$ )。

### 四、终末期肝病的发生率

在平均观察的 5.6 年间,HIV/HBV/HCV 组每年观察 426 例次,终末期肝病发生率为每年 18.8/1000 人年,而 HIV/HBV 组每年观察 689 例次,终末期肝病发生率为每年 42.1/1000 人年,两组差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.459$ ,  $P = 0.035$ )。

## 讨 论

不少学者对 HIV 阴性对象进行了 HBV/HCV 合并感染的研究。有的认为,HBV 和 HCV 间存在相互干扰,HBV/HCV 合并感染者病毒复制水平低于单一肝炎病毒感染者;也有研究观察到,合并感染加重了肝病的临床症状,且更易进展为肝硬化<sup>[6-10]</sup>。目前在 AIDS 患者中,观察 HBV/HCV 合并感染的临床特征及其与 ART 治疗的关系的研究鲜见。本研究发现,ART 前,HBV DNA 阳性率及其载量在 HIV/HBV/HCV 组显著低于 HIV/HBV 组。由此推测,HCV 感染可能会降低外周血中 HBV 复制,与文献报道一致<sup>[11-13]</sup>。

3TC 是我国目前 ART 方案中常规药物之一,且具有抗 HIV 和 HBV 双重活性,对 HIV/HBV 合并感染者尤其重要。本研究发现,经过含 3TC 的 ART 后,HIV/HBV/HCV 组 HBV DNA 阳性率由治疗前的 25.0% 降至治疗后的 9.2%,在 AIDS 患者中再次证实了 3TC 能明显抑制 HBV 复制。但 HIV/HBV/HCV 组在 3TC 明显抑制 HBV 复制的同时,HCV 复制随之增多,HCV RNA 阳性率由治疗前的 56.6% 升至 72.4%。这与 Soriano 等<sup>[14]</sup>的报道不同。也有研究发现,治疗前 HBV DNA 阳性且 HCV RNA 阴性的患者,经过含 3TC 和替诺福韦的高效抗反转录病毒治疗后,HCV RNA 反弹<sup>[15]</sup>。发生这一现象可能的原因有:①HBV 和 HCV 间存在相互干扰,使用 3TC 抑制 HBV 复制的同时伴随 HCV RNA 反弹;②AIDS 患者出现了 HCV 感染相关的免疫重建综合征。临床要确诊免疫重建综合征,尚需了解进行 ART 后,患者  $CD4^+$  T 淋巴细胞及 HIV RNA 的变化情况。本研究早期积累了较有限的 HIV/HBV/HCV 组患者资料 23 例,排除 3TC 的影响后,发现 ART 前和进行不含 3TC 的 ART 后,患者 HBV DNA 和 HCV RNA 在治疗前后差异无统计学意义,提示经过抗 HBV 治疗后,患者 HCV 复制更加活跃可能与 HBV 和 HCV 间的相互干扰关系更密切有关。有研究发现,HBV/HCV 合

并感染者用 IFN  $\alpha$ -2b 6 MU 隔日 1 次 + 利巴韦林 1000~1200 mg/d 治疗 24 周后, HBV DNA 阳转率在 HCV 病毒学应答组显著高于无 HCV 病毒学应答组<sup>[16]</sup>。该研究根据 IFN 治疗丙型肝炎的效果, 支持本研究提出的 HBV 和 HCV 间可能存在相互干扰的假设。

随着 ART 的开展, AIDS 患者的生存期得到了延长, 但终末期肝病已成为患者住院、中断 ART、死亡的重要原因之一<sup>[17]</sup>。本研究发现, HIV/HBV/HCV 组终末期肝病发生率低于 HIV/HBV 组。有研究认为, 尽管 HBV 和 HCV 之间存在病毒学抑制, 但 HBV 和 HCV 合并感染加重了患者肝病的病情<sup>[6-9]</sup>。与 HIV 阴性患者不同, Filippini 等<sup>[15]</sup>对 HIV 阳性患者的调查未发现上述结果。Thio 等<sup>[18]</sup>也报道, HIV/HBV/HCV 三重感染者中仅 8% 死于肝病, 而 HIV/HCV 合并感染者为 30%。日本的一项研究显示, HBV/HCV 合并感染者仅 2% 出现肝硬化, 且合并感染未促进肝细胞癌的发生<sup>[19]</sup>。上述报道提示, HBV 和 HCV 合并感染的预后与诸多因素有关, HBV 和 HCV 间存在相互影响, 两种病毒的复制此起彼伏, 选择病例的时机不同可能是影响研究结果的关键因素。本研究也需进一步扩大样本量, 并延长随访时间, 以便观察不同时期的预后差异。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Kalinowska-Nowak A, Bociaga-Jasik M, Garlicki A, et al. Prevalence of hepatotropic viruses HBV and HCV in HIV-infected patients from Southern region of Poland. *Acta Virologica*, 2000, 44:23-28.
- [ 2 ] Zhou J, Dore GJ, Zhang F, et al. Hepatitis B and C virus coinfection in The TREAT Asia HIV Observational Database. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22:1510-1518.
- [ 3 ] Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med*, 2003, 138:197-207.
- [ 4 ] Arribas JR, González-García JJ, Lorenzo A, et al. Single (B or C), dual (BC or BD) and triple (BCD) viral hepatitis in HIV-infected patients in Madrid, Spain. *AIDS*, 2005, 19:1361-1365.
- [ 5 ] Sterling RK. Triple infection with human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus: a clinical challenge. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98:2130-2134.
- [ 6 ] Sagnelli E, Coppola N, Marrocco C, et al. Hepatitis C virus superinfection in hepatitis B virus chronic carriers: a reciprocal viral interaction and a variable clinical course. *J Clin Virol*, 2006, 35:317-320.
- [ 7 ] Liu Z, Hou J. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) dual infection. *Int J Med Sci*, 2006, 3:57-62.
- [ 8 ] Bonacini M, Louie S, Bzowej N, et al. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS*, 2004, 18:2039-2045.
- [ 9 ] Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, et al. Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology*, 2000, 32:1106-1110.
- [ 10 ] Sagnelli E, Pasquale G, Coppola N, et al. Influence of chronic coinfection with hepatitis B and C virus on liver histology. *Infection*, 2004, 32:144-148.
- [ 11 ] Filippini P, Coppola N, Pisapia R, et al. Impact of occult hepatitis B virus infection in HIV patients naive for antiretroviral therapy. *AIDS*, 2006, 20:1253-1260.
- [ 12 ] Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, et al. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2007, 46:160-170.
- [ 13 ] Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfecting patients. *Hepatology*, 2006, 43:100-107.
- [ 14 ] Soriano V, Barreiro P, Martín-Carbonero L, et al. Treatment of chronic hepatitis B or C in HIV-infected patients with dual viral hepatitis. *J Infect Dis*, 2007, 195:1181-1183.
- [ 15 ] Filippini P, Coppola N, Pisapia R, et al. Virological and clinical aspects of HBV-HCV coinfection in HIV positive patients. *J Med Virol*, 2007, 79:1679-1685.
- [ 16 ] Chuang WL, Dai CY, Chang WY, et al. Viral interaction and responses in chronic hepatitis C and B coinfecting patients with interferon-alpha plus ribavirin combination therapy. *Antivir Ther*, 2005, 10:125-133.
- [ 17 ] Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Hepatol*, 2006, 44:S28-34.
- [ 18 ] Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*, 2002, 360:1921-1926.
- [ 19 ] Shiratori Y, Shiina S, Zhang PY, et al. Does dual infection by hepatitis B and C viruses play an important role in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma in Japan?. *Cancer*, 1997, 80:2060-2067.

(收稿日期:2013-07-09)

(本文编辑:金昱)

# 山东省 1992 年至 2011 年艾滋病流行特征分析

张娜 王国永 杨兴光 苏生利 康殿民 陶小润

**【摘要】** 目的 分析山东省 AIDS 的流行特征,为其预防控制提供依据。方法 对 1992 年至 2011 年山东省报告的 HIV 感染者和 AIDS 患者(HIV/AIDS)的流行病学资料进行统计分析。结果 1992 年至 2011 年累计报告 HIV/AIDS 患者 4313 例;年均报告发病率为 2.39/100 万,历年报告发病率呈上升趋势;报告发病率居前 5 位的城市是济南市、青岛市、淄博市、潍坊市和威海市,分别为 5.72/100 万、4.39/100 万、3.29/100 万、3.10/100 万和 3.02/100 万;报告男性年均发病率为 3.74/100 万,高于女性的 1.39/100 万,差异有统计学意义( $\chi^2 = 743.96, P < 0.05$ );20 岁年龄组发病率最高,为 5.56/100 万;57.18% 为性传播感染,同性传播感染数占当年报告病例数的构成比由 2004 年的 1.82% 上升到 2011 年的 37.49%。结论 山东省 AIDS 疫情形势严峻,地区分布不平衡,性传播为主要传播途径,同性传播增加明显。

**【关键词】** 获得性免疫缺陷综合征; 流行病学研究; 山东; 性传播疾病

**Epidemiological characteristics of acquired immune deficiency syndrome in Shandong Province from 1992 to 2011** ZHANG Na, WANG Guo-yong, YANG Xing-guang, SU Sheng-li, KANG Dian-min, TAO Xiao-run. AIDS Prevention, Shandong Center for Disease Control and Prevention, Ji'nan 250014, China

Corresponding author: TAO Xiao-run, Email: taoxiaorun1963@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the epidemiological characteristics of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in Shandong Province, and to provide scientific evidence for formulating prevention and control strategy and carrying out effective measures. **Methods** Epidemiological data of reported human immunodeficiency virus (HIV) infection and AIDS cases (HIV/AIDS) in Shandong Province from 1992 to 2011 were analyzed. **Results** A total of 4313 cases of HIV/AIDS were confirmed and reported by the end of 2011, with an average incidence of 2.39 parts per million (ppm) annually. An upward trend was showed for annual reported incidence. The top 5 cities of incidence were Ji'nan, Qingdao, Zibo, Weifang and Weihai, which were 5.72 ppm, 4.39 ppm, 3.29 ppm, 3.10 ppm and 3.02 ppm, respectively. The average annual reported incidence was 3.74 ppm for male, which was significantly higher than that for female (1.39 ppm;  $\chi^2 = 743.96, P < 0.05$ ). The reported incidence was highest among 20 - 29 age group (5.56 ppm), with 57.18% of homosexual transmission. The proportion of homosexual transmission in annual reported cases increased from 1.82% in 2004 to 37.49% in 2011. **Conclusions** The epidemic situation of AIDS in Shandong Province is severe, with unbalanced geographical distribution. Sexual transmission is the main route of transmission, and cases of homosexual transmission increase sharply.

**【Key words】** Acquired immunodeficiency syndrome; Epidemiologic studies; Shandong; Sexually transmitted diseases

AIDS 是 HIV 引起的一种传染性疾病,该病一直是影响人类健康和社会稳定发展的公共卫生和社会问题。我国在 1985 年发现首例 AIDS 患者后,经过了输入散发期和局部流行期,目前已进入广泛流行期,不同地区的流行水平和特点差异较大<sup>[1-2]</sup>。准确把握各地区的流行特点对有效落实防控措施,遏制流行具有举足轻重的意义。本研究对山东省 1992 年以来的 AIDS 疫情资料进行分析,以期制定有效 AIDS 防控策略和防控措施提供依据。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1992 年至 2011 年山东省报告的 HIV 感染者和 AIDS 患者(HIV/AIDS),以及其流行病学调查资料。

### 二、研究方法

1. 检测方法和纳入标准:检测方法严格按照《全国 HIV 检测管理规范(试行)》、《全国 AIDS 检测工作规范》、《全国 AIDS 检测技术规范》和《全国 AIDS 检测技术规范(2009 年修订版)》中 HIV 抗体检测程序,经初筛、复检和确证 3 个步骤。初筛检测方法为 ELISA、胶体金和明胶颗粒凝集试验(PA),试剂品牌为万泰、丽珠等国家批准使用的试剂;初筛阳性样品送确证实验室/确证中心实验室再使用两种不同厂家的或不同原理的检测试剂进行初筛复检,两种试剂复检结果均呈阳性反应或反应结果矛盾的样本全部进行免疫印迹法(WB)确证试验。试剂品牌为新加坡 MP 公司的 HIV 1+2 型抗体检测试剂盒(MP-WB)。抗体确证阳性者进行病例报告,并纳入研究对象。

2. 流行病学调查:根据《传染病防治法》、《AIDS 防治条例》等要求,对 HIV 抗体确证阳性者进行流行病学个案调查,掌握其姓名、身份证号码、现住址、年龄、婚姻等一般人口学信息,了解注射吸毒史、有偿供血(血浆或全血)史和受血史、不安全性行为史等可能感染 HIV 的高危行为史,根据调查资料判断其可能的感染来源、感染途径和进一步传播的范围等,填写《传染病报告卡》、《传染病 AIDS 相关附卡》和《个案随访表》,并上报中国疾病预防控制中心。

### 三、统计学处理

利用 Excel 和 SPSS 17.0 软件,描述和分析 AIDS 患者的流行病学资料。多个构成比(率)差

异的比较采用  $\chi^2$  检验,不同年份构成比(率)差异的比较用 Pearson  $\chi^2$  趋势检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

### 一、不同年份发病情况分析

1992 年至 2011 年,山东省共确证报告 HIV/AIDS 患者 4313 例,年均报告发病率为 2.39/100 万,其中报告 HIV 感染者 3538 例,AIDS 患者 775 例;死亡 587 例。历年报告发病率总体呈上升趋势( $\chi^2 = 3248.71, P < 0.05$ );2008 年以来增长速度较快,2008 年至 2011 年报告病例 2762 例,占总报告病例的 64.04%,报告发病率由 2008 年的 4.78/100 万上升到 2011 年的 9.97/100 万;HIV 感染者增长速度快于 AIDS 患者,差异有统计学意义( $\chi^2 = 27.78, P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 山东省 1992 年至 2011 年 HIV/AIDS 报告情况

年份	HIV 感染 例数	AIDS 患者 例数	HIV/AIDS 例数	人口 数(万)	发病率 (/100 万)
1992	1	2	3	8502.60	0.04
1993	0	1	1	8537.59	0.01
1994	0	0	0	8591.35	0.00
1995	5	1	6	8701.16	0.07
1996	9	3	12	8747.05	0.14
1997	2	2	4	8809.71	0.05
1998	8	1	9	8871.50	0.10
1999	4	4	8	8921.66	0.09
2000	11	5	16	8947.27	0.18
2001	11	10	21	8965.10	0.23
2002	17	21	38	9002.70	0.42
2003	38	81	119	9032.66	1.31
2004	100	65	165	9168.62	1.81
2005	288	81	369	9194.40	4.01
2006	349	53	402	9248.00	4.35
2007	338	40	378	9309.00	4.06
2008	409	39	448	9367.00	4.78
2009	482	100	582	9417.23	6.18
2010	656	121	777	9470.30	8.20
2011	810	145	955	9579.30	9.97
合计	3538	775	4313	180 384.20	2.39

注:HIV 为人类免疫缺陷病毒;AIDS 为艾滋病

### 二、不同地区 AIDS 发病情况

全省 17 个市均有 HIV/AIDS 报告,但各地报告病例数和报告发病率差异较大,病例分布有明显聚集性。报告发病率居前 5 位的分别是济南市、青岛市、淄博市、潍坊市和威海市,报告发病率居后 3 位的分别是枣庄市、日照市和莱芜市,见表 2。

### 三、不同性别 AIDS 发病情况

报告的 4313 例病例中,男 3074 例,报告发病

率为 3.37/100 万,女 1239 例,报告发病率为 1.39/100 万,男性高于女性,差异有统计学意义 ( $\chi^2=743.96, P<0.05$ )。男女比为 2.48:1,除 2005 年报告女性多于男性,其他年份均男性多于女性,特别是 2006 年以后,男女性别比逐年增大,男性所占构成比由 2006 年的 56.72% 增加到 2011 年的 83.98%,差异有统计学意义 ( $\chi^2=161.11, P<0.05$ )。见表 3。

**表 2** 1992 年至 2011 年山东省各市 HIV/AIDS 报告情况

地区	HIV/AIDS 例数	人口数(万)	发病率(/100 万)
济南市	660	11 533.46	5.72
青岛市	640	14 564.35	4.39
淄博市	270	8214.90	3.29
枣庄市	48	7141.13	0.67
东营市	92	3531.01	2.61
烟台市	319	12 874.87	2.48
潍坊市	527	16 989.83	3.10
济宁市	295	15 722.52	1.88
泰安市	112	10 872.01	1.03
威海市	153	5064.17	3.02
日照市	33	5498.07	0.60
莱芜市	12	2467.10	0.49
临沂市	446	20 125.04	2.22
德州市	110	10 732.88	1.02
聊城市	100	11 126.16	0.90
滨州市	116	7212.42	1.61
菏泽市	380	16 703.21	2.28

注:HIV 为人类免疫缺陷病毒;AIDS 为艾滋病

**表 3** 1992 年至 2011 年山东省报告 HIV/AIDS 性别分布(例)

年份	男	女
1992	3	0
1993	1	0
1995	5	1
1996	11	1
1997	2	2
1998	7	2
1999	6	2
2000	13	3
2001	20	1
2002	22	16
2003	65	54
2004	96	69
2005	179	190
2006	228	174
2007	239	139
2008	309	139
2009	439	143
2010	627	150
2011	802	153

注:HIV 为人类免疫缺陷病毒;AIDS 为艾滋病

#### 四、不同年龄 AIDS 发病情况

报告发病率最高的是 20~ 岁年龄组,其次是 30~ 岁年龄组,最低的是 0~ 岁组和 60~ 岁年龄组。不同年龄组的报告发病率差异有统计学意义 ( $\chi^2=2560.19, P<0.05$ )。见表 4。

**表 4** 1992 年至 2011 年山东省各年龄段 HIV/AIDS 报告情况

年龄(岁)	人口数(万)	HIV/AIDS 例数	发病率(/100 万)
0~	20 800.79	91	0.44
10~	24 772.20	360	1.45
20~	28 506.37	1586	5.56
30~	31 342.13	1369	4.37
40~	29 188.27	643	2.20
50~	23 022.52	197	0.86
60~	22 751.91	67	0.29
合计	180 384.20	4313	2.39

注:HIV 为人类免疫缺陷病毒;AIDS 为艾滋病

#### 五、HIV/ 的婚姻、文化程度、户籍分布和样本来源

报告的 4313 例病例中,已婚 2101 例,占 48.71%;未婚 1517 例,占 35.17%;离异或丧偶 422 例,占 9.79%;不详 273 例,占 6.33%。文化程度为高中及以上 1107 例,占 25.67%;初中 1098 例,占 25.46%;小学 1062 例,占 24.62%;文盲 889 例,占 20.61%;不详 157 例,占 3.64%。本省户籍 2370 例,占 54.95%;外省户籍 1943 例,占 45.05%,来自 30 个省市自治区,主要来自四川(820 例,占 42.20%),云南(455 例,23.42%),新疆(152 例,占 7.82%),河南(100 例,占 5.15%)。

HIV/AIDS 样本主要来源于临床医疗机构检测、自愿咨询和羁押人员体格检查,分别为 27.36% (1180/4313)、20.33% (877/4313) 和 18.62% (803/4313);其次为专题调查 10.18% (439/4313),阳性者配偶或性伴检测 5.49% (237/4313),无偿献血人员检测 5.45% (235/4313),孕产期检测 2.53% (109/4313),婚前检查 1.67% (72/4313);其他包括女性阳性者子女检测、娱乐场所人员体检、有偿供血浆人员检测、新兵体检等来源,占 8.37% (361/4313)。

#### 六、HIV/AIDS 传播途径分布

报告的 4313 例病例中,主要是性途径传播 2466 例,占 57.18%;其次是注射毒品 842 例,占 19.52%;采血(浆)270 例,占 6.26%;输血/血制品 179 例,占 4.15%;母婴传播 84 例,占 1.95%;

不详 472 例,占 10.94%。

由表 5 可知,2004 年及以前山东省 AIDS 主要传播方式以血液传播为主。2004 年以后,历年报告经血传播病例数逐年下降,占当年报告病例数的构成比由 2004 年的 34.55% 下降到 2011 年的 2.83%;而经性传播病例数逐年增多,构成比由 2004 年的 29.09% 上升到 2011 年的 73.51%,成为主要传播途径;其中,同性传播病例数增加明显,构成比由 2004 年的 1.82% 上升到 2011 年的 37.49%,且 2011 年报告同性传播病例数首次超过异性传播病例数。注射毒品传播病例占历年报告病例数构成比变化不大,但报告病例数却越来越多,由 2004 年的 38 例增加到 2011 年的 199 例。

表 5 1992 年至 2011 年山东省 HIV/AIDS 传播途径分布(例)

年份	血液	同性传播	异性传播	注射毒品	母婴传播	不详
1992	1	0	2	0	0	0
1993	0	0	1	0	0	0
1995	3	0	3	0	0	0
1996	12	0	0	0	0	0
1997	3	0	1	0	0	0
1998	9	0	0	0	0	0
1999	2	1	3	2	0	0
2000	10	0	3	1	0	2
2001	14	0	5	1	0	1
2002	22	0	8	4	0	4
2003	68	1	40	5	2	3
2004	57	3	45	38	1	21
2005	64	6	168	71	5	55
2006	32	24	155	82	14	95
2007	34	37	142	75	13	77
2008	34	62	161	110	10	71
2009	34	138	198	104	16	92
2010	23	229	328	150	10	37
2011	27	358	344	199	13	14

注:HIV 为人类免疫缺陷病毒;AIDS 为艾滋病

## 讨 论

本研究发现,山东省 AIDS 流行有以下特征:

①疫情呈快速增长趋势,环比增长率由 2006 年的 8.94% 增加至 2011 年的 22.91%,而全国疫情环比增长率由 2006 年的 9.0% 下降为 2009 年的 5.8%<sup>[3]</sup>;②疫情波及全省,但地区分布不平衡,具有明显的地域聚集性,主要分布在山东省运输大动脉胶济铁路线贯穿的城市,包括省会济南市和东部的淄博市、潍坊市、青岛市和威海市;③以男

性青壮年为主要感染人群,男性报告发病率高于女性,且历年报告男性病例数所占构成比逐年增大,与浙江省、乌鲁木齐等地的特点不同<sup>[4-5]</sup>;20~ 岁年龄组报告发病率高于其他年龄组;④以已婚者为主,占 48.71%,文化程度较低,初中及其以下占 74.33%,主要通过临床医疗机构检测、咨询和对羁押人员体检发现;流动人口感染比例较大,45.05% 的病例为外省户籍;⑤性传播成为主要传播途径,同性传播感染数量增加明显,占当年报告病例数的构成比上升速度高于全国水平<sup>[6]</sup>,2011 年报告例数超过异性性传播。母婴传播和经血途径传播感染下降,而注射毒品感染逐渐增多,主要为外省籍病例。

2003 年以前山东省 HIV 感染人群主要是既往有无偿献血员、临床受血者和出国劳务人员,传播途径以血传播为主,存在异性传播和母婴传播。2004 年至 2006 年,感染人群包括既往有无偿献血员/临床受血者、由 HIV 感染高发省份嫁到山东省的女性、阳性感染者的配偶/固定性伴和子女,多种传播途径并存,异性传播逐渐增多<sup>[7-9]</sup>。通过彻底清除不安全采供血行为,开展抗病毒治疗、干预关怀等措施,经血途径以及引起的二代传播得到较好控制<sup>[10]</sup>。卫生、公安、计划生育等多部门合作将“关口前移”,加强外来妇女 HIV 筛查工作,因外来妇女导致的异性传播和母婴传播得到较好控制。

山东省注射毒品感染者主要来自四川省、云南省和新疆维吾尔自治区的注射毒品人群<sup>[11]</sup>。随着经济和交通的发展,流动性的增加,该人群越来越多流入山东,导致注射毒品感染数逐年增多<sup>[12]</sup>。

近年来,男男性接触(MSM)人群成为感染 HIV 的高危人群。这与山东省以男性青壮年为主要感染人群且报告男性病例数的构成比逐年增大的特点是一致的。该人群处于性活跃期,有多性伴者居多,同性肛交性行为发生频率较高,安全套使用率较低,感染率增高。山东省哨点监测数据显示,MSM 人群 HIV 感染率由 2010 年的 1.04% 上升为 2012 年的 2.22%。部分 HIV 阳性的 MSM 在了解自身 HIV 感染状态后仍存在较高的无保护性行为<sup>[6,13]</sup>。大多 MSM 由于来自社会风俗压力会选择异性婚姻,部分 MSM 存在双向性行为,导致异性传播,使 HIV 感染向一般人群扩散<sup>[14]</sup>。婚检和产检人群通常作为一般人群代表,这两类人群中发现的 HIV/AIDS 数逐年增多,提

示山东省 HIV 已经由高危人群向一般人群扩散。

AIDS 检测实验室网络日益健全,检测力度和监测范围不断扩大,也是山东省报告 AIDS 疫情上升的原因。截至 2011 年年底,全省建立 591 家 AIDS 初筛实验室,覆盖 17 个地市 140 个县(市、区),HIV 抗体检测由 2005 年的 110.10 万人次增加到 2011 年的 551.92 万人次。随着主动扩大检测工作的开展,疫情报告数还会继续呈快速增长。

山东省 AIDS 疫情形势日益严峻,防治任务艰巨,必须引起高度重视,采取以下措施:①充分发挥“政府主导、多部门合作、全社会参与”的联防联控机制,提高认识,加强领导,营造和谐防控氛围,从生理、心理和行为角度进行“三位一体”的宣传干预,使“知信行”保持一致;②进一步完善监测网络,在扩大常规 HIV 抗体筛查确证工作基础上,积极开展新发感染监测,准确掌握疫情数据,加强疫情资料分析和利用,科学指导 AIDS 防控工作;③根据不同人群特点有针对性地开展健康教育,积极倡导自愿咨询检测,“关口”前移,在高危人群求询检测时,加强信息沟通和行为干预,改变高危行为,降低感染 HIV 风险,从源头做好 AIDS 防控;④加强对 HIV/AIDS 的宣传教育 and 随访干预,使其得到有效的医疗救治和关怀救助,进行早期抗病毒治疗,降低病毒载量,减少二代传播;⑤积极探索 MSM 人群的有效干预模式,试点预防性服药,遏制 HIV 在该人群的快速传播;⑥加强对流动人口监测,特别是对来自 HIV 高发省份的流动人口。及时发现,加强随访,提高转介成功率。

## 参 考 文 献

- [1] 王陇德. 艾滋病学. 北京:北京出版社,2009:29-42.
- [2] 性病艾滋病预防控制中心流行病学室. 2010 年中国艾滋病疫情网络直报现状与分析. 中国艾滋病性病, 2011,17:275-278.
- [3] 中华人民共和国卫生部, 联合国艾滋病规划署, 世界卫生组织. 2009 年中国艾滋病疫情估计工作报告. 2010.
- [4] 徐云, 潘晓红, 杨介者, 等. 1985-2009 年浙江省艾滋病疫情分析. 疾病监测, 2010, 25:877-879,890
- [5] 马玲, 张曼. 乌鲁木齐市 1995-2011 年艾滋病疫情分析. 现代预防医学, 2013, 40:2727-2729.
- [6] 汪宁. 中国艾滋病流行的一些新动向. 中华流行病学杂志, 2011,31:1205-1209.
- [7] 吕翠霞, 傅继华, 张晓菲, 等. 山东省艾滋病疫情与流动人口现状分析. 现代预防医学, 2013,38:4351-4352.
- [8] 傅继华, 吕翠霞, 刘学真, 等. 山东省外来妇女 HIV 感染现状分析. 中国公共卫生, 2009, 25:1004-1005.
- [9] 傅继华, 吕翠霞, 刘学真, 等. 山东省艾滋病流行特征及流行趋势分析. 疾病监测, 2005, 20:368-369.
- [10] 傅继华, 吕翠霞, 刘学真, 等. 1992-2005 年山东省艾滋病流行特征分析. 预防医学论坛, 2007, 13:691-692.
- [11] 胡军, 朱晓艳, 张娜, 等. 山东省男性强制戒毒人员行为特征及 HIV 感染状况调查. 现代预防医学, 2013, 40:2853-2855.
- [12] 张娜, 王国永, 陶小润, 等. 2010 年山东省艾滋病疫情分析. 预防医学论坛, 2011, 17:1040-1041.
- [13] 黄鹏翔, 王永香, 廖玫珍, 等. 山东省男男性行为人群艾滋病、梅毒感染率及其影响因素. 中国艾滋病性病, 2012, 18:471-474.
- [14] Liao M, Kang D, Jiang B, et al. Bisexual behavior and infection with HIV and syphilis among men who have sex with men along the east coast of China. AIDS Patient Care STDS, 2011,25:683-691.

(收稿日期:2013-06-20)

(本文编辑:闫鹏)

## • 读者 • 作者 • 编者 •

### 关于文稿中统计学符号的使用

按 GB 3358—82《统计学名词及符号》的有关规定书写,常用如下:① 样本的算术平均数用英文小写  $\bar{x}$ (中位数仍用  $M$ );② 标准差用英文小写  $s$ ;③ 标准误用英文小写  $s_x$ ;④  $t$  检验用英文小写  $t$ ;⑤  $F$  检验用英文大写  $F$ ;⑥ 卡方检验用希腊文小写  $\chi^2$ ;⑦ 相关系数用英文小写  $r$ ;⑧ 自由度用希腊文小写  $v$ ;⑨ 概率用英文大写  $P$ ( $P$  值前应给出具体检验值,如  $t$  值、 $\chi^2$  值、 $q$  值等)。以上符号均用斜体。

# 肾综合征出血热患者凝血、纤溶功能和可溶性血栓调节蛋白的变化

李宏良 张东军 章莉莉 袁劲涛 赵宏 孙志坚

**【摘要】 目的** 探讨血浆可溶性血栓调节蛋白(TM)、组织因子(TF)、组织因子途径抑制物(TFPI)、P-选择素(P-sel)、血管性血友病因子(vWF)和D-二聚体(D-D)在肾综合征出血热(HFRS)病程中的变化及其临床意义。**方法** 23例HFRS患者按病情分为轻、重两组,轻症组12例,重症组11例。按病期采血,ELISA法检测TM、TF、TFPI、P-sel和vWF,乳胶增强免疫比浊法检测D-D,免疫抑制法检测肌酸激酶同工酶MB(CKMB),常规检测血BUN、Cr、ALT、AST和PLT,血液凝固法检测凝血功能。另取20名健康体检者作为对照。组间比较采用方差分析和双侧 $t$ 检验。**结果** HFRS患者急性期血浆TM、TF、P-sel、vWF、D-D水平均显著升高,活化部分凝血活酶时间(APTT)显著延长,国际标准化比率(INR)显著增高,纤维蛋白原(Fn)和PLT减低。HFRS重症与轻症组在发热期血浆TM分别为 $(1.78 \pm 1.00)$ 和 $(1.33 \pm 0.35) \mu\text{mol/L}$  ( $t=2.600, P<0.01$ ),TF分别为 $(36.63 \pm 8.48)$ 和 $(32.93 \pm 10.61) \text{ ng/L}$  ( $t=3.423, P<0.01$ ),vWF分别为 $(327.1 \pm 57.2)$ 和 $(260.3 \pm 63.2) \mu\text{g/L}$  ( $t=2.257, P<0.05$ ),APTT分别为 $(63.9 \pm 20.5)$ 和 $(48.7 \pm 18.6) \text{ s}$  ( $t=4.920, P<0.01$ ),INR分别为 $1.8 \pm 0.6$ 和 $1.5 \pm 0.4$  ( $t=2.276, P<0.05$ )。TM、P-sel、APTT、INR和D-D的变化与BUN、ALT基本一致,而与PLT的变化趋势相反。**结论** HFRS患者急性期血浆TM、vWF、P-sel、D-D水平显著升高,APTT显著延长,INR增高,Fn和PLT减低,提示体内存在广泛性毛细血管损伤、血小板活化和凝血系统激活,且与肾、肝、心肌损害有密切联系,故在病程早期给予抗病毒、抗凝和合理补液非常必要。

**【关键词】** 肾综合征出血热; 血栓调节蛋白; 凝血致活酶; P选择素; von Willebrand因子; 纤维蛋白原降解物; 血液凝固因子

**Changes of blood coagulation and fibrinolysis functions and plasma thrombomodulin levels in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome** LI Hong-liang\*, ZHANG Dong-jun, ZHANG Li-li, YUAN Jing-tao, ZHAO Hong, SUN Zhi-jian. \* Department of Infectious Diseases, Danyang People's Hospital, Danyang 212300, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the changes of plasma thrombomodulin (TM), tissue factor (TF), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), P-selectin (P-sel), von Willebrand factor (vWF) and D-dimer (D-D) levels in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) and its clinical significance. **Methods** Twenty-three cases of HFRS were divided into two groups according to the severity of disease (12 cases in mild group and 11 cases in severe group), and 20 healthy individuals served as control group. Blood samples were collected at every stage of the disease. Plasma TM, TF, TFPI, P-sel and vWF were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); plasma D-D was detected by nanoparticles enhanced turbidimetric immunoassay; creatine kinase MB isoenzyme (CKMB) was tested by immunosuppression assay; blood clotting time was recorded for blood coagulation functions; blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), alanine aminotransferase



(ALT), aspartate aminotransferase (AST), and platelets (PLT) were also routinely tested. The comparison between groups was done by analysis of variance and two sided *t* test. **Results** During the acute phase of HFRS, the plasma levels of TM, TF, P-sel, vWF and D-D were significantly increased, activated partial thromboplastin time (APTT) was prolonged, international normalized ratio (INR) was elevated, while fibrinogen (Fn) and PLT were decreased markedly as compared to control group. In febrile phase, there were significant differences between severe group and mild group in plasma TM [(1.78 ± 1.00) μmol/L vs (1.33 ± 0.35) μmol/L, *t* = 2.600, *P* < 0.01], TF [(36.63 ± 8.48) ng/L vs (32.93 ± 10.61) ng/L, *t* = 3.423, *P* < 0.01], vWF [(327.1 ± 57.2) μg/L vs (260.3 ± 63.2) μg/L, *t* = 2.257, *P* < 0.01], APTT [(63.9 ± 20.5) s vs (48.7 ± 18.6) s, *t* = 4.920, *P* < 0.01], and INR levels (1.8 ± 0.6 vs 1.5 ± 0.4, *t* = 2.276 *P* < 0.05). The variation curves of TM, P-sel, APTT, INR and D-D were similar to those of BUN and ALT, but contrary to PLT count. **Conclusions** There are significantly elevated plasma levels of TM, vWF, P-sel and D-D, prolonged APTT, increased INR, and much decreased plasma Fn and PLT in the acute phase of HFRS, suggesting the presence of extensive capillary injuries and activation of platelet and coagulation system, which is closely associated with kidney, liver and cardiac muscle damage. Hence, it is essential to use antiviral agents, anticoagulants and fluid resuscitation in the early stage of the disease.

**【Key words】** Hemorrhagic fever with renal syndrome; Thrombomodulin; Thromboplastin; P-selectin; von Willebrand factor; Fibrin fibrinogen degradation products; Blood coagulation factors

汉坦病毒可引起两种临床综合征,一种是肾综合征出血热(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS),表现为发热、出血、循环紊乱、肝肾等多器官损害,典型者有 5 期经过,流行于欧亚地区 30 多个国家,我国受患人数多,为本病重灾区之一;另一种是汉坦病毒肺综合征(Hantavirus pulmonary syndrome, HPS),主要流行于美洲,起病急骤,病情凶险,常表现为急性呼吸衰竭。尽管这两种综合征表现各异,但基本病理变化皆为广泛的毛细血管损伤,由此引发凝血系统和炎性系统的激活,导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)<sup>[1-2]</sup>。本研究观察 HFRS 患者血管损伤标志物、凝血功能和肾、肝、心肌功能,探讨其相互关系,希冀有助于阐明 HFRS 的发病机制,并指导临床治疗。

### 对象与方法

#### 一、临床资料

收集 2009 年 11 月至 2012 年 2 月收治的 23 例 HFRS 患者,均经血清学检查特异性 IgM 阳性而确诊。其中男 13 例,女 10 例,年龄 21~72 岁,平均(49.0 ± 13.5)岁,平均入院时间为发病的(4.4 ± 1.1) d。按 1997 年卫生部颁布的 HFRS

诊断标准分型:轻型 4 例,体温均 < 39 °C,有面部潮红、球结膜充血、头痛、腰痛等症状,无低血压期,尿蛋白(+~++),有少尿倾向和多尿期表现;中型 8 例,体温在 39~40 °C,球结膜水肿明显,有一过性低血压,补液后能迅速纠正,尿蛋白(+++),有 1~2 d 少尿期和 1 周左右多尿期经过;重型 9 例,体温 > 39.5 °C,头痛、腰痛、消化道症状、球结膜水肿等均较严重,有典型 5 期经过,尿蛋白(+++~++++),少尿 2~5 d,皮肤注射部位出现瘀斑,2 例有鼻出血、血尿;危重型 2 例,体温均 > 40 °C,休克期与少尿期重叠,尿中出现膜状物,1 例 BUN 为 50 mmol/L,另 1 例无尿 3 d。为便于统计和比较,将轻型与中型合并为轻症组,重型与危重型合并为重症组;同时因低血压期持续短暂,又常与少尿期重叠,故将此 2 期合并为低血压少尿期。对照组为参加体格检查的健康成人 20 名,男 11 名,女 9 名,年龄 22~58 岁,平均(43.2 ± 11.2)岁。对照组与 HFRS 轻、重二组在性别、年龄方面差异无统计学意义,但 HFRS 患者入院时血 WBC、PLT 和肝肾功能已有明显异常。见表 1。

#### 二、研究方法

1. 治疗措施:所有患者均给予液体疗法为主的对症治疗;起病至入院 < 6 d 者给予病毒唑 500 mg 静脉滴注,每日 2 次,疗程 3~5 d。

表 1 HFRS 患者与健康对照组基线情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	白细胞( $\times 10^9/L$ )	血小板( $\times 10^9/L$ )	ALT(U/L)	AST(U/L)	尿素氮(mmol/L)	肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )
HFRS 轻症组	12	47.1 $\pm$ 11.8	19.2 $\pm$ 8.0	44.2 $\pm$ 19.3	116.0 $\pm$ 143.2	129.0 $\pm$ 112.6	10.2 $\pm$ 3.8	166.9 $\pm$ 79.1
HFRS 重症组	11	52.5 $\pm$ 14.9	22.6 $\pm$ 11.0	32.9 $\pm$ 15.1	98.9 $\pm$ 83.7	205.7 $\pm$ 224.1	14.2 $\pm$ 4.9	227.0 $\pm$ 97.1
对照组	20	43.3 $\pm$ 11.2	6.7 $\pm$ 1.3	187.2 $\pm$ 46.7	24.9 $\pm$ 6.7	27.4 $\pm$ 7.6	4.2 $\pm$ 0.7	75.4 $\pm$ 13.6
F 值		2.199	19.103	34.907	2.645	4.870	18.161	8.630
P 值		>0.05	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01

注:HFRS 为肾综合征出血热;ALT 为丙氨酸转氨酶;AST 为天冬氨酸转氨酶

2. 血浆可溶性血栓调节蛋白(TM)、组织因子(TF)、组织因子途径抑制物(TFPI)、P-选择素(P-sel)和血管性血友病因子(vWF)的检测:按病期采集抗凝血,分离血浆置-80℃待检。TM、TF、TFPI、P-sel、vWF 均采用 ELISA 法检测,试剂盒购自上海活乐生物技术有限公司,严格按说明书操作。

3. D-二聚体(D-D)的检测:按病期采集抗凝血,分离血浆,用纳米颗粒乳胶增强免疫比浊法检测。

4. 血 BUN、Cr、ALT、肌酸激酶同工酶 MB(CKMB)、PLT 的检测:BUN、Cr、ALT 和 AST 采用自动生物化学分析仪检测,CKMB 采用免疫抑制法检测,PLT 采用自动血细胞分析仪检测,血液凝固法检测凝血功能。

5. 统计学方法:采用 SPSS 16.0 软件进行数据处理和统计分析,数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间差异分别用方差分析和双侧 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

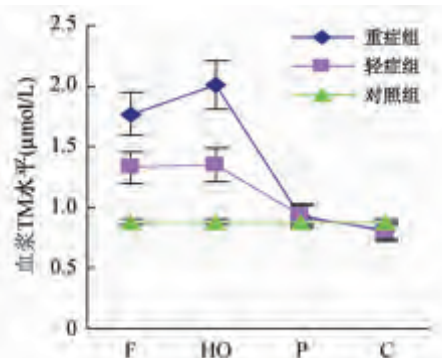
## 结 果

### 一、血浆 TM、P-sel、vWF 的变化

HFRS 患者从发热期至低血压少尿期,血浆 TM、P-sel 与 vWF 均显著高于对照组(均  $P < 0.05$  或  $< 0.01$ ),发热期血浆 TM 与 vWF 水平在轻、重两组 HFRS 间差异有统计学意义( $P < 0.01$ );多尿期以后 TM 和 P-sel 逐渐降至正常,而 vWF 下降较迟缓,见图 1~3;三者的变化趋势与 BUN 和 ALT 的变化大体相似,但与 PLT 的变化相反。

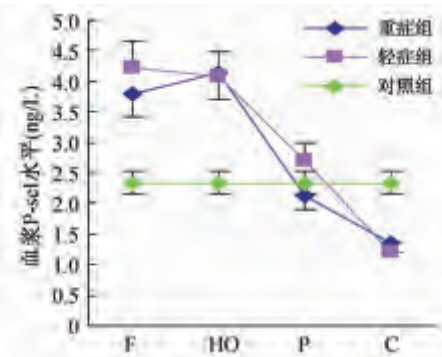
### 二、血浆 TF、TFPI 的变化

HFRS 患者在发热期、低血压少尿期和多尿期血浆 TF 显著高于对照组水平( $P < 0.01$ ),重症组显著高于轻症组( $P < 0.01$ )。TFPI 在发热期低于对照组( $P < 0.05$ ),其他各期与对照组比较差异无统计学意义。见图 4、5。



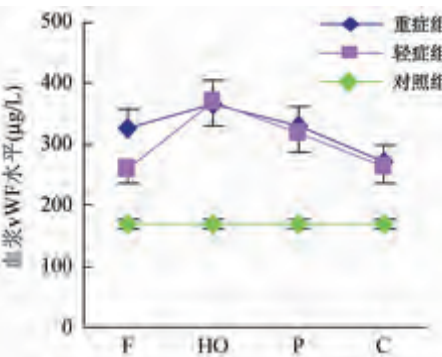
注:HFRS 为肾综合征出血热;TM 为可溶性血栓调节蛋白;F 为发热期;HO 为低血压少尿期;P 为多尿期;C 为恢复期

图 1 HFRS 患者与对照组血浆 TM 水平的变化



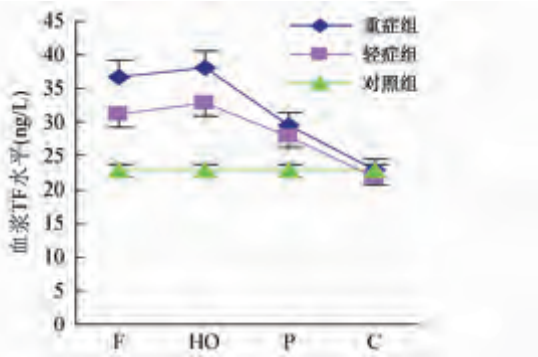
注:HFRS 为肾综合征出血热;P-sel 为 P-选择素;F 为发热期;HO 为低血压少尿期;P 为多尿期;C 为恢复期

图 2 HFRS 患者与对照组血浆 P-sel 水平的变化



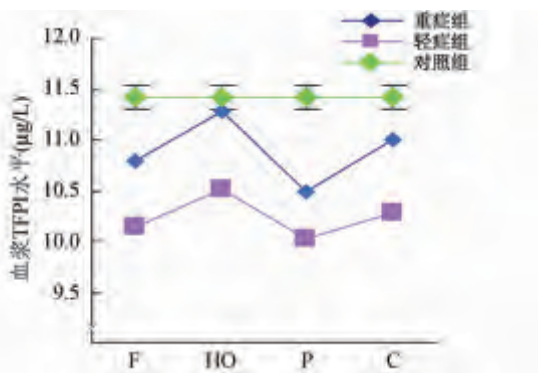
注:HFRS 为肾综合征出血热;vWF 为血管性血友病因子;F 为发热期;HO 为低血压少尿期;P 为多尿期;C 为恢复期

图 3 HFRS 患者与对照组血浆 vWF 水平的变化



注: HFRS 为肾综合征出血热; TF 为组织因子; F 为发热期; HO 为低血压少尿期; P 为多尿期; C 为恢复期

图 4 HFRS 患者与对照组血浆 TF 水平的变化



注: HFRS 为肾综合征出血热; TFPI 为组织因子途径抑制物; F 为发热期; HO 为低血压少尿期; P 为多尿期; C 为恢复期

图 5 HFRS 患者与对照组血浆 TFPI 水平的变化

### 三、血浆凝血功能的变化

HFRS 患者发热期和低血压少尿期血浆活化部分凝血活酶时间 (APTT)、国际标准化比率 (INR)、D-D 均显著高于对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 重症组显著高于轻症组 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。血浆纤维蛋白原 (Fn) 则与之相反, 重症组在发热期、低血压少尿期和多尿期显著低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 但轻症组下降不明显, 见表 2。

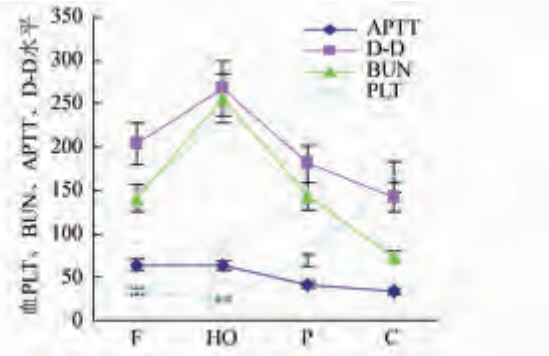
表 2 HFRS 患者凝血功能的动态变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	APTT(s)	INR	Fn(g/L)	D-D( $\mu\text{g/L}$ )	PLT( $\times 10^9/\text{L}$ )	MPV(fL)
HFRS 重症组	11						
发热期	10	63.9 ± 20.5 <sup>abd</sup>	1.8 ± 0.6 <sup>acd</sup>	2.4 ± 1.0 <sup>ab</sup>	2.0 ± 1.0 <sup>a</sup>	33.4 ± 17.0 <sup>ad</sup>	11.7 ± 1.2 <sup>a</sup>
低血压少尿期	11	63.8 ± 18.0 <sup>abd</sup>	1.8 ± 0.6 <sup>acd</sup>	2.1 ± 0.9 <sup>ab</sup>	2.7 ± 1.1 <sup>acd</sup>	24.2 ± 14.0 <sup>ad</sup>	12.4 ± 1.1 <sup>a</sup>
多尿期	10	40.9 ± 5.1 <sup>a</sup>	1.3 ± 0.6 <sup>a</sup>	2.4 ± 0.5 <sup>a</sup>	1.8 ± 0.8 <sup>a</sup>	69.9 ± 21.0 <sup>a</sup>	11.2 ± 1.0 <sup>a</sup>
恢复期	9	33.8 ± 1.3	1.1 ± 0.1 <sup>a</sup>	2.6 ± 0.6 <sup>a</sup>	1.4 ± 0.6 <sup>a</sup>	166.0 ± 72.3	10.2 ± 0.6 <sup>a</sup>
HFRS 轻症组	12						
发热期	11	48.7 ± 18.6 <sup>ad</sup>	1.5 ± 0.4 <sup>ad</sup>	3.1 ± 0.8	1.8 ± 0.9 <sup>ad</sup>	50.5 ± 20.4 <sup>ad</sup>	12.0 ± 0.4 <sup>a</sup>
低血压少尿期	12	46.9 ± 15.0 <sup>ad</sup>	1.5 ± 0.4 <sup>ad</sup>	2.9 ± 0.8	2.0 ± 0.9 <sup>ad</sup>	44.6 ± 14.8 <sup>ad</sup>	12.5 ± 1.6 <sup>a</sup>
多尿期	10	38.4 ± 9.7	1.0 ± 0.1	3.2 ± 1.0	1.4 ± 0.7 <sup>a</sup>	97.5 ± 59.5 <sup>ad</sup>	11.3 ± 1.2 <sup>a</sup>
恢复期	10	33.0 ± 3.7	0.9 ± 0.0	3.4 ± 1.0	1.0 ± 0.4 <sup>a</sup>	150.1 ± 46.7 <sup>a</sup>	10.5 ± 0.9 <sup>a</sup>
对照组	20	31.0 ± 3.5	1.0 ± 0.0	3.2 ± 0.2	0.2 ± 0.1	187.2 ± 46.7	9.2 ± 1.3 <sup>a</sup>

注: HFRS 为肾综合征出血热; APTT 为活化部分凝血活酶时间; INR 为国际标准化比率; Fn 为纤维蛋白原; D-D 为 D-二聚体; PLT 为血小板; MPV 为平均血小板体积。与对照组相比, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与 HFRS 轻症组相比, <sup>b</sup> $P < 0.01$ , <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; 与恢复期相比, <sup>d</sup> $P < 0.01$

### 四、外周血 PLT 的变化

病程早期 PLT 下降, 低血压少尿期降至低谷, 多尿期以后逐渐回升, 其变化曲线与 APTT、D-D、BUN 的变化趋势相反, 见图 6。



注: APTT 为活化部分凝血活酶时间; D-D 为 D-二聚体; BUN 为尿素氮; PLT 为血小板; F 为发热期; HO 为低血压少尿期; P 为多尿期; C 为恢复期。图内 APTT 以 s 表示; D-D 以  $\times 100 \mu\text{g/L}$  表示; BUN 以  $\times 10 \text{ mmol/L}$  表示; PLT 以  $\times 10^9/\text{L}$  表示

图 6 肾综合征出血热重症组患者血浆 APTT、D-D、BUN、PLT 的动态变化

### 五、血 BUN、Cr、ALT、AST、CKMB 的变化

血 BUN、Cr、ALT、AST、CKMB 于发热期开始升高, 低血压少尿期达到高峰, 多尿期以后逐渐趋向正常, 重症组 BUN、Cr、AST、CKMB 之峰值均显著高于轻症组 ( $P < 0.01$ ), 约 25% 的轻症组患者在病程中未见血清 CKMB 升高。见表 3。

### 讨论

汉坦病毒为弱致病性病毒, 在体外细胞培养实验中未见其有明显的致细胞病变作用。以往认为, 汉坦病毒感染所引发的免疫反应与发病机制有很大关联<sup>[2-4]</sup>, 但近年发现,  $\beta 3$ -整合素是致病性

表 3 HFRS 患者肝、肾、心脏功能的动态变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	BUN(mmol/L)	Cr( $\mu$ mol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	CKMB(U/L)
HFRS 重症组	11					
发热期	10	14.0 $\pm$ 4.2 <sup>ace</sup>	215.3 $\pm$ 75.2 <sup>a</sup>	141.0 $\pm$ 149.7 <sup>af</sup>	223.3 $\pm$ 211.0 <sup>ade</sup>	31.0 $\pm$ 25.3 <sup>ade</sup>
低血压少尿期	11	25.6 $\pm$ 9.5 <sup>ade</sup>	643.5 $\pm$ 426.1 <sup>ade</sup>	136.3 $\pm$ 138.2 <sup>af</sup>	238.5 $\pm$ 195.5 <sup>ade</sup>	32.8 $\pm$ 25.8 <sup>ade</sup>
多尿期	10	13.9 $\pm$ 4.4 <sup>adf</sup>	230.9 $\pm$ 76.8 <sup>ad</sup>	85.5 $\pm$ 27.2 <sup>a</sup>	81.0 $\pm$ 18.6 <sup>a</sup>	13.4 $\pm$ 2.4 <sup>b</sup>
恢复期	9	7.0 $\pm$ 3.2 <sup>a</sup>	159.9 $\pm$ 85.5 <sup>a</sup>	49.7 $\pm$ 11.2 <sup>a</sup>	47.4 $\pm$ 20.8	10.7 $\pm$ 1.7
HFRS 轻症组	12					
发热期	11	10.9 $\pm$ 5.0 <sup>ae</sup>	190.8 $\pm$ 94.4 <sup>a</sup>	93.4 $\pm$ 89.9 <sup>a</sup>	104.4 $\pm$ 79.5 <sup>a</sup>	18.2 $\pm$ 8.2 <sup>b</sup>
低血压少尿期	12	15.5 $\pm$ 5.0 <sup>ae</sup>	344.6 $\pm$ 290.0 <sup>a</sup>	113.2 $\pm$ 91.3 <sup>a</sup>	120.5 $\pm$ 89.9 <sup>a</sup>	17.9 $\pm$ 8.3 <sup>b</sup>
多尿期	10	8.8 $\pm$ 3.8 <sup>af</sup>	157.7 $\pm$ 55.5 <sup>a</sup>	82.1 $\pm$ 43.8 <sup>a</sup>	73.7 $\pm$ 23.6 <sup>a</sup>	12.2 $\pm$ 3.5
恢复期	10	5.9 $\pm$ 1.4 <sup>a</sup>	113.5 $\pm$ 32.2 <sup>b</sup>	48.4 $\pm$ 14.3 <sup>a</sup>	44.9 $\pm$ 8.5	10.1 $\pm$ 1.1
对照组	20	4.2 $\pm$ 0.7	75.4 $\pm$ 13.6	24.9 $\pm$ 6.7	27.4 $\pm$ 7.6	10.7 $\pm$ 3.5

注: HFRS 为肾综合征出血热; BUN 为尿素氮; Cr 为肌酐; ALT 为丙氨酸转氨酶; AST 为天冬氨酸转氨酶; CKMB 为肌酸激酶同工酶 MB。与对照组相比, <sup>a</sup> $P < 0.01$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与轻症组相比, <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 与恢复期相比, <sup>e</sup> $P < 0.01$ , <sup>f</sup> $P < 0.05$

汉坦病毒的主要受体,当汉坦病毒与内皮细胞表面的  $\beta 3$ -整合素结合后,能破坏  $\beta 3$ -整合素-血管内皮生长因子受体 2 复合体功能,使细胞间紧密连接的重要成分钙黏蛋白内化分解,从而增强内皮细胞对血管内皮细胞生长因子的敏感性,增加内皮细胞的通透性<sup>[5-6]</sup>,引起血浆外渗。病毒在内皮细胞增殖后又向单核细胞和其他组织扩散,引发免疫反应和炎性反应,进一步加重毛细血管损伤。本研究结果显示, HFRS 急性期血浆 TM、TF、vWF、P-sel 水平均显著升高,证明在病程早期确实存在毛细血管损伤,且内皮细胞与 PLT 皆处于激活状态。

TM 是表达于血管内皮细胞的跨膜糖蛋白,对凝血酶有很高的亲和力,与凝血酶结合后使后者丧失促进凝血和促进 PLT 活化能力;在内皮细胞蛋白 C 受体参与下, TM-凝血酶复合物能迅速使蛋白 C 活化,形成活化蛋白 C,活化后的蛋白 C 在蛋白 S 辅助下,能灭活凝血因子 Va 和 VIIIa,发挥抗凝作用。新近研究发现, TM 胞外区氨基端凝集素样域能抑制 WBC 与内皮细胞黏附、抑制补体激活、干扰内毒素与 CD14 的耦联,降解晚期炎症因子高迁移率族蛋白-1,从而起抗炎作用<sup>[7]</sup>。当内皮细胞遭受炎性反应等损伤性刺激时, TM 发生裂解而释出其胞外部分,使血浆可溶性 TM 增加,残留在细胞膜上的 TM 片段失去抗凝和抗炎功能,血浆可溶性 TM 则成为内皮细胞损伤的标志<sup>[8]</sup>。本研究显示, HFRS 患者急性期血浆 TM 显著升高,且与病情相关,重症组血浆 TM 显著高于轻症组,说明血浆 TM 水平既反映内皮细胞损伤的程度,也反映患者病情之轻重。

小血管损伤后暴露内皮下组织因子,启动外凝血途径,通过 TF-F VII/F VII a-F X 复合物激活凝血酶元(F II),生成少量的凝血酶,完成凝血过程的初步阶段。此后,凝血酶再激活 PLT 和内凝血途径的相关因子,启动内凝血途径和凝血共同途径,从而进入凝血放大阶段<sup>[9]</sup>,此时如无足够的 TFPI、抗凝血酶、活化蛋白等抗凝物质存在,将会产生弥散性血管内凝血(DIC)<sup>[10]</sup>。研究显示, HFRS 急性期血浆 TF 显著升高,而 TFPI 无升高现象,且发热期 TFPI 水平明显降低,提示这一时期凝血与抗凝血失衡,明显向高凝状态偏移。

内皮细胞、单核细胞、PLT 等受到病毒感染、内毒素、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、血管紧张素-II(AT-II)、凝血酶等刺激后,能迅速表达 TF,并通过起泡方式脱落于血液中,形成可溶性富含 TF 的微粒,参与凝血过程<sup>[11]</sup>。以往的研究证明, HFRS 病程中血浆 AT-II、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  均显著增加,这可能是导致血浆 TF 水平升高的重要原因。

P-sel 是一种细胞黏附受体,储存于内皮细胞 Weibel-Palade 小体和 PLT $\alpha$  颗粒内,静止血小板和内皮细胞表面通常不表达 P-sel,但在炎症介质(如 TNF- $\alpha$ 、补体 C5a)、凝血酶、氧自由基等刺激后可迅速表达,通过其凝集素样域与糖蛋白配体(PSGL-1)结合,参与细胞间黏附和信号交流。小血管发生炎性损伤后, PLT 表达的 P-sel 与内皮细胞表达的 PSGL-1 结合,导致 PLT 黏附于内皮损伤处;内皮细胞表达的 P-sel 又与 WBC 表达的 PSGL-1 结合,使 WBC 得以在内皮细胞表面滚动黏附;这种 PLT-内皮细胞-WBC 之间的相互作用可使细胞外信号内向转导,相互诱导活化、表达或

释放各自特有的细胞因子,参与凝血和炎症反应<sup>[12]</sup>。如 PLT 可表达  $\alpha$  II b $\beta$ 3,使 PLT 大量聚集于损伤的血管壁,形成血小板栓<sup>[13]</sup>,单核细胞可释放 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等促炎细胞因子,还能释放含 TF 的微粒促进凝血<sup>[14]</sup>,内皮细胞可表达细胞间黏附分子-1、E-选择素<sup>[15]</sup>,WBC 可表达  $\beta$ 2-整合素<sup>[16]</sup>,使得 WBC 能稳定地黏附在内皮细胞表面,并进而跨膜移行,加重内皮细胞的炎症反应和损伤。

HFRS 患者病程中血浆 P-sel 的变化与 TF 相似,急性期显著上升,多尿期以后逐渐下降,表明其参与炎症反应和凝血过程。

vWF 在内皮细胞和巨核细胞内合成,贮存于血小板  $\alpha$ -颗粒和内皮细胞的 Weibel-Palade 小体内,正常血液中仅存在少量低活性 vWF 多聚物,当内皮细胞、PLT 受到炎症因子、凝血酶等刺激时,便迅速释放出相对分子质量较大、活性较高的 vWF 多聚体。HFRS 急性期血浆 vWF 水平升高,可能与病毒感染引起小血管炎症反应和损伤、血小板活化、肝脏库普弗细胞清除 vWF 功能减退有关。vWF 有两种主要的生物学功能,一是在血管损伤处介导 PLT 的黏附和聚集;二是在血液中与 FVIII 前体结合形成 VIII/vWF 复合物,对 VIII 因子起保护作用<sup>[17]</sup>。有研究发现,vWF 的 A1 域能与内膜下基质中糖胺聚糖结合,A3 域能与 PLT 膜糖蛋白 I b $\alpha$ -IX-V 结合,藉以介导 PLT 和内皮下胶原的黏附反应,vWF 与 GP II b/III a 结合后再经 Fn 桥联,则介导 PLT 的聚集反应<sup>[18]</sup>,HFRS 患者 PLT 减少可能与此有关。

凝血的最后步骤是血浆中的 Fn 在凝血酶作用下,从其  $\alpha$  链和  $\beta$  链氨基端分别释出两个纤维蛋白肽 A 和肽 B,形成可溶性纤维蛋白单体,后者在因子 XIII 作用下互相交联,形成不溶性纤维蛋白,再网络 RBC 和 WBC,便形成稳定的纤维蛋白栓。正常人体内凝血与纤溶处于动态平衡,以保持血流通畅。故交联纤维蛋白形成后立即遭到纤溶酶的降解,生成各种片段,其中 D 区两条  $\gamma$  链交联的小片段便是 D-D。非交联的纤维蛋白和 Fn 在纤溶酶作用下虽也能产生各种降解片段,但不会形成 D-D,故 D-D 的检出既反映凝血系统的激活,又反映继发性纤溶的存在<sup>[19]</sup>。HFRS 急性期血浆 D-D 显著高于对照组,低血压少尿期尤为明显,说明凝血酶和纤溶酶均已激活。

PLT 在发热期下降,低血压少尿期降至低谷,多尿期以后逐渐回升,其变化与 D-D 的趋势相反。可能原因是病程早期全身小血管受到广泛性损伤,PLT 参与止凝血过程导致其消耗减少<sup>[20]</sup>,多尿期以后损伤小血管逐渐修复,PLT 消耗减少,故而逐渐回升。在病程早期 PLT 平均体积明显增大,与健康对照组相比差异有统计学意义,可能是骨髓巨核细胞加速产生 PLT 所致。大体积 PLT 一般是新生的幼稚 PLT,其黏附性较强,易发生释放反应,更有利于微血栓形成,这与病程早期 D-D 的变化一致。

HFRS 急性期血浆 APTT 显著延长,INR 显著增高,Fn 和 PLT 显著减少,D-D 水平显著上升,说明体内已存在明显的凝血功能紊乱。此外,患者 BUN、Cr、ALT、AST、CKMB 也有异常,与病情轻重成比例上升,而且 TM、TF、P-sel、vWF、D-D 的变化曲线与 BUN、Cr、ALT、AST、CKMB 的变化趋势大体一致,而与 PLT 的变化趋势相反,重症患者多表现为低血压休克和急性肾功能衰竭,提示由毛细血管损伤所引发的凝血级联反应是造成多器官功能障碍的重要原因。

综上所述,HFRS 病程中存在着以血浆 TM、TF、P-sel、vWF 升高为标志的毛细血管炎性损伤,以 APTT 延长、INR 增高、Fn 和 PLT 减低为标志的消耗性凝血机制紊乱,存在着肾、肝、心肌等多个器官的损害,而且器官损害的程度与上述标志物的变化相关,说明汉坦病毒感染是引起毛细血管损伤的始动因子,而毛细血管损伤又是引起 PLT 聚集和凝血瀑布反应的重要原因,若凝血和纤溶失调,则可导致 DIC。HFRS 重症组多数已出现 DIC 前期表现,这些结果不仅有助于阐明 HFRS 的发病机制,而且也有助于指导临床治疗,在病程早期给予病毒唑或 IFN 治疗,可望减轻病毒引起的毛细血管损伤;当出现高凝状态或 DIC 前期表现时,除合理补液外,还应及早应用低分子肝素、低分子右旋糖酐等抗凝剂治疗,以阻止或减轻微血栓形成,改善微循环。

志谢 江苏省医学会主任委员、前江苏省卫生厅副厅长刘听曜教授指导和修正

## 参 考 文 献

- [1] Mackow ER, Gavrilovskaya IN. Hantavirus regulation of endothelial cell functions. *Thromb Haemost*, 2009, 102:

- 1030-1041.
- [2] 王锁荣, 孙志坚, 马志俊, 等. 促炎与抗炎细胞因子在肾综合征出血热发病中的作用. 中华传染病杂志, 2007, 25: 43-46.
- [3] Klingström J, Ahlm C. Hantavirus protein interactions regulate cellular functions and signaling responses. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2011, 9: 33-47.
- [4] Terajima M, Ennis FA. T cells and pathogenesis of hantavirus cardiopulmonary syndrome and hemorrhagic fever with renal syndrome. *Viruses*, 2011, 3: 1059-1073.
- [5] Gorbunova EE, Gavrilovskaya IN, Pepini T, et al. VEGFR2 and Src kinase inhibitors suppress Andes virus-induced endothelial cell permeability. *J Virol*, 2011, 85: 2296-2303.
- [6] Wang W, Zhang Y, Li Y, et al. Dysregulation of the  $\beta 3$  integrin-VEGFR2 complex in Hantaan virus-directed hyperpermeability upon treatment with VEGF. *Arch Virol*, 2012, 157: 1051-1061.
- [7] Ito T, Maruyama I. Thrombomodulin; protectorate God of the vasculature in thrombosis and inflammation. *J Thromb Haemost*, 2011, 9 Suppl 1: 168-173.
- [8] Lin SM, Wang YM, Lin HC, et al. Serum thrombomodulin level relates to the clinical course of disseminated intravascular coagulation, multiorgan dysfunction syndrome, and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med*, 2008, 36: 683-689.
- [9] Vine AK. Recent advances in haemostasis and thrombosis. *Retina*, 2009, 29: 1-7.
- [10] Semeraro N, Ammolto CT, Semeraro F, et al. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res*, 2012, 129: 290-295.
- [11] Del Conde I, Shrimpton CN, Thiagarajan P, et al. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood*, 2005, 106: 1604-1611.
- [12] Wang Y, Sakuma M, Chen Z, et al. Leukocyte engagement of platelet glycoprotein Iba1 via the integrin Mac-1 is critical for the biological response to vascular injury. *Circulation*, 2005, 112: 2993-3000.
- [13] Reininger AJ. Coagulation activity of platelets. *Hamostaseologie*, 2007, 27: 247-250.
- [14] Lechner D, Weltermann A. Circulating tissue factor-exposing microparticles. *Thromb Res*, 2008, 122 Suppl 1: S47-54.
- [15] 张东军, 孙志坚, 马志俊. 肾综合征出血热血清单核细胞趋化蛋白-1、E-选择素、细胞间黏附分子-1、 $\gamma$ -干扰素、白细胞介素-10 变化的临床意义. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24: 40-43.
- [16] Cerletti C, Tamburrelli C, Izzi B, et al. Platelet-leukocyte interactions in thrombosis. *Thromb Res*, 2012, 129: 263-266.
- [17] Melo-Nava B, Peñaloza R. Molecular biology of von Willebrand disease. *Rev Invest Clin*, 2007, 59: 401-408.
- [18] Reininger AJ. Function of von Willebrand factor in haemostasis and thrombosis. *Haemophilia*, 2008, 14 Suppl 5: 11-26.
- [19] Stokol T. Plasma D-dimer for the diagnosis of thromboembolic disorders in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2003, 33: 1419-1435.
- [20] Saracco P, Vitale P, Scolfaro C, et al. The coagulopathy in sepsis: significance and implications for treatment. *Pediatr Rep*, 2011, 3(4): e30.

(收稿日期: 2013-01-11)

(本文编辑: 沈洁)

## • 读者 • 作者 • 编者 •

### 关于一稿两投问题处理的声明

为维护中华传染病杂志的声誉和广大读者的利益, 根据中华医学会杂志社的统一要求, 中华传染病杂志编辑委员会就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下: ① 一稿两投和一稿两用的认定: 原始研究的报告, 同语种一式两份投寄不同的杂志, 或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿, 分别投寄不同的杂志, 属一稿两投; 一经为两个杂志刊用, 则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志, 以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一种杂志, 不属一稿两投。但作者若要重复投稿, 应向有关杂志编辑部作出说明。② 作者在接到收稿回执后满 2 个月未接到退稿通知, 表明稿件仍在处理中, 若欲投他刊, 应先与本刊编辑部联系。③ 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时, 应认真收集有关资料并仔细核后再通知作者, 在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时, 由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。④ 一稿两投一经证实, 则立即退稿, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2 年内将拒绝在本刊发表。本刊还将就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

# 708 例腹泻患者粪标本病毒检测及临床特点

度尧 吴缨芳 陈云天 崔剑岚 谢德胜 黄建芳 黄海滨 柳春霞 马璠 何泽宝

**【摘要】 目的** 了解成人散发性腹泻病毒感染情况,为临床防治提供依据。**方法** 收集上海市第五人民医院肠道门诊 2012 年 5 月至 2013 年 4 月腹泻患者粪便标本 708 份,送上海市闵行区疾病预防控制中心采用反转录(RT)-PCR 进行病毒检测。统计学处理采用 Pearson 卡方检验和 Fisher 确切概率检验。**结果** 708 份粪便标本中,检出诺如病毒 G I 型 7 份,占 0.99%;诺如病毒 G II 型 150 份,占 21.19%;轮状病毒 21 份,占 2.97%;星状病毒 3 份,占 0.42%;腺病毒 4 份,占 0.56%。男性腹泻患者感染诺如病毒 G II 占 26.80%,高于女性的 15.32%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 13.957, P < 0.01$ )。**结论** 本组腹泻患者粪便标本检测结果以诺如病毒 G II 型多见,男性高于女性,其次为轮状病毒、星状病毒和腺病毒感染。本组成人腹泻病例病程短,预后良好。

**【关键词】** 腹泻; 诺罗病毒; 轮状病毒属; 星状病毒属; 腺病毒科; 粪便

**Clinical and etiological analysis of 708 diarrheal cases** DU Yao\*, WU Ying-fang, CHEN Yun-tian, CUI Jian-lan, XIE De-sheng, HUANG Jian-fang, HUANG Hai-bin, LIU Chun-xia, MA Jin, HE Ze-bao. \* Department of Infection Diseases, The Fifth People's Hospital of Shanghai, Fudan University, Shanghai 200240, China

Corresponding author: HE Ze-bao, Email: shwyhezebao@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the viral pathogens of adult sporadic diarrhea, and to provide a theoretical basis for the clinical prevention and treatment. **Methods** A total of 708 stool samples were collected from diarrheal patients in Enteric Diseases Clinic of Fifth People's Hospital of Shanghai from May 2012 to April 2013. Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) assay was used for detection of viruses in Minhang District Centers for Disease Control and Prevention in Shanghai. Pearson chi-square test and Fisher exact test were used for statistical analysis. **Results** Norovirus G I was present in 0.99% (7/708) of cases; Norovirus G II was present in 21.19% (150/708) of cases; Rotavirus was present in 2.97% (21/708) of cases; Astrovirus was present in 0.42% (3/708) of cases; Adenovirus was present in 0.56% (4/708) of cases. Incidence of Norovirus G II was significantly higher in males (26.80%) than in females (15.32%,  $\chi^2 = 13.957, P < 0.01$ ). **Conclusions** Norovirus G II is common etiologic agent of adult sporadic diarrhea, with incidence rate higher in males than in females. Other less common viral pathogens include Rotavirus, Astrovirus and Adenovirus, which are all with short disease duration and good prognosis.

**【Key words】** Diarrhea; Norovirus; Rotavirus; Mamastrovirus; Adenoviridae; Feces

腹泻是指每日大便 3 次以上、粪便稀软、24 h 粪便量超过 200 g,或每日粪便量虽 < 200 g,但便

次多于 3 次,并伴有肛门周围不适、里急后重或大便失禁<sup>[1]</sup>。按照病因可分为感染性腹泻和非感染性腹泻,感染性腹泻指由细菌、病毒、真菌或寄生虫引起、以腹泻为主要临床表现的肠道传染病,为当今全球重要的公共卫生问题之一<sup>[2]</sup>。病毒性腹泻,是一组由多种病毒引起的急性肠道传染病,主要有诺如病毒(norovirus)、轮状病毒(rotavirus)、星状病毒(astrovirus)和肠道腺病毒(enteric

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2013.12.007

作者单位:200240 复旦大学附属上海市第五人民医院感染科(度尧、吴缨芳、谢德胜、黄建芳、黄海滨、柳春霞、马璠、何泽宝);上海交通大学医学院附属第九人民医院呼吸内科(陈云天);复旦大学公共卫生学院卫生统计教研室(崔剑岚)

通信作者:何泽宝, Email:shwyhezebao@163.com

adenovirus)等。目前国内外研究主要针对暴发性流行腹泻<sup>[3]</sup>,而对散发病例,尤其是成人病毒性腹泻研究较少。本研究对复旦大学附属上海市第五人民医院肠道门诊 2012 年 5 月至 2013 年 4 月间,成人散发性腹泻患者的粪便进行病毒检测,并进行统计分析,以了解其病原体构成及其流行病学特点,为预防、控制和治疗提供参考依据。

## 对象与方法

### 一、研究对象

收集复旦大学附属上海市第五人民医院肠道门诊 2012 年 5 月至 2013 年 4 月间符合每日排便 3 次及以上,伴粪便性状改变(稀便、水样便、黏液便或脓血便等)的散发性腹泻患者 708 例。

### 二、研究方法

1. 病例信息采集:使用“上海市腹泻病监测系统”对每例患者完成个案信息登记,内容包括病例基本信息、主要症状和体征、诊疗信息等。

2. 标本收集:对收集的监测病例进行随机采样,并尽可能在急性期(3 d 以内)及应用抗菌药物之前采样。采用自然排便采集法,排便后采集粪便 8~10 mL,置于无菌粪便采样杯中(不添加任何试剂),-20 ℃ 保存,保存期间避免反复冻融。

3. 标本检测:将标本统一送至上海市闵行区疾病预防控制中心,用 RT-PCR 进行病原学检测与鉴定,对检测有困难的样本和 20% 的阴性样本送上海市疾病预防控制中心进行复核及质量控制。

### 三、统计学分析

采用 Excel 2003 工作表录入数据,利用 SPSS 16.0 软件进行数据整理分析,计数资料采用 Pearson 卡方检验和 Fisher 精确检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般情况

共收集 708 例腹泻患者,男 362 例,女 346 例,男女比例为 1.04:1。其他伴随症状主要为恶心、呕吐、发热、腹痛、腹胀、腹鸣、水样便。体征主要为剑突下和(或)脐周压痛,无反跳痛,伴肠鸣音亢进。

### 二、病毒检测情况

1. 各种病毒检出情况:708 份粪便标本中,病毒检测阳性 185 份,阳性率为 26.13%。其中诺如病毒 G I 型 7 株,占 0.99%;诺如病毒 G II 型 150 株,占 21.19%;轮状病毒 21 株,占 2.97%;星状病毒 3 株,占 0.42%;腺病毒 4 株,占 0.56%。

2. 全年病毒分布情况:2012 年 5 月至 2013 年 4 月,每个月均有不同病毒检出,各月份间病毒阳性的检出率比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 23.909, P = 0.013$ )。见表 1。

表 1 708 例腹泻患者各月份粪便标本病毒检出情况

时间	粪便标本(份)	阳性(份)	检出率(%)
2012 年 5 月	32	6	18.75
2012 年 6 月	31	4	12.90
2012 年 7 月	71	9	12.68
2012 年 8 月	91	22	24.18
2012 年 9 月	129	45	34.88
2012 年 10 月	113	37	32.74
2012 年 11 月	65	15	23.08
2012 年 12 月	68	14	20.59
2013 年 1 月	28	10	35.71
2013 年 2 月	22	9	40.91
2013 年 3 月	25	7	28.00
2013 年 4 月	33	7	21.21
合计	708	185	26.13

诺如病毒 G II 型在 2012 年 5 月至 2013 年 4 月所占比例最高,其次为轮状病毒,诺如病毒 G II 型阳性检出数以 2012 年 9 月、10 月为高峰;轮状病毒、诺如病毒 G I 型、腺病毒、星状病毒呈散在分布,见表 2。

3. 不同性别病毒检出情况:男性粪便标本中诺如病毒 G II 型的检出率高于女性,差异有统计学意义( $\chi^2 = 13.957, P < 0.01$ ),见表 3。

### 四、临床特点分析

对粪便标本检出阳性的病例进行临床特点分析,诺如病毒 G II 型感染的腹泻患者 90.0% 为水样便,常伴有恶心(25.3%)、呕吐(20.7%)、腹痛(21.3%),4.67% 的患者有发热症状,14% 的患者每日腹泻次数 > 10 次;轮状病毒感染的腹泻患者,76.2% 为水样便,常伴有恶心(14.3%)、腹痛(23.8%)症状,无发热、呕吐、腹胀、肠鸣病例。诺如病毒 G I 型、腺病毒和星状病毒因检出数较少,需继续加大样本量进行统计。感染诺如病毒 G II 型的腹泻患者呕吐、水样便的发生率高于感染轮状病毒者,差异有统计学意义,见表 4。



**表 2** 185 份病毒阳性粪便标本中各种病毒检出结果[株,比(%)]

时间	诺如病毒 G I 型	诺如病毒 G II 型	轮状病毒	腺病毒	星状病毒	合计
2012 年 5 月	1	4	0	0	1	6
2012 年 6 月	0	2	1	1	0	4
2012 年 7 月	1	6	0	2	0	9
2012 年 8 月	0	22	0	0	0	22
2012 年 9 月	1	43	1	0	0	45
2012 年 10 月	0	34	3	0	0	37
2012 年 11 月	0	11	4	0	0	15
2012 年 12 月	0	10	4	0	0	14
2013 年 1 月	2	4	3	1	0	10
2013 年 2 月	1	4	4	0	0	9
2013 年 3 月	0	6	1	0	0	7
2013 年 4 月	1	4	0	0	2	7
合计	7(3.78%)	150(81.08%)	21(11.35%)	4(2.16%)	3(1.62%)	185(100%)

**表 3** 不同性别粪便标本病毒检出情况

病毒类型	男性		女性		$\chi^2$ 值	P 值
	阳性 (份)	率 (%)	阳性 (份)	率 (%)		
诺如病毒 G I 型	5	1.38	2	0.58	1.166	0.28
诺如病毒 G II 型	97	26.80	53	15.32	13.957	<0.01
轮状病毒	10	2.76	11	3.18	0.107	0.74
星状病毒	2	0.55	1	0.29	0.291	0.59
腺病毒	1	0.28	3	0.87	1.099	0.29

**表 4** 感染诺如病毒 G II 型与轮状病毒患者临床特点比较[例,率(%)]

临床症状	诺如病毒 G II 型(n=150)	轮状病毒(n=21)	$\chi^2$ 值	P 值
发热	7(4.7)	0(0)		0.599 <sup>a</sup>
腹胀	6(4.0)	0(0)		>0.999 <sup>a</sup>
恶心	38(25.3)	3(14.3)	1.2334	0.267
肠鸣	5(3.3)	0(0)		>0.999 <sup>a</sup>
腹痛	32(21.3)	5(23.8)	0.0666	0.796
呕吐	31(20.7)	0(0)	5.3010	0.021
腹泻>10 次/d	21(14.0)	0(0)	3.3516	0.067
水样便	135(90.0)	16(76.2)	3.4014	0.065

注:<sup>a</sup>Fisher 确切概率检验

五、治疗及预后

所有病例均采用对症和支持治疗,708 例患者中,13 例住院治疗,其余均门诊治疗,未出现严重并发症及死亡病例。病程 < 7 d 者占 96.75% (685/708), > 7 d 者占 3.25% (23/708)。

讨 论

我国感染性腹泻的发病率居传染病之首,每年约有 8.36 亿人次发生腹泻。随着分子生物学技术的进展,对病毒性腹泻病原的研究越来越多,使过去所谓的“非特异性腹泻”的病原体得以明

确,证明大部分急性腹泻是由病毒引起,病毒已成为感染性腹泻的重要病因<sup>[4-5]</sup>。

婴幼儿腹泻 40%~50% 由轮状病毒感染所致,明显高于细菌和寄生虫感染<sup>[6-7]</sup>。本研究发现,在成人散发的病毒性腹泻中,病原与婴幼儿不同,最常见为感染诺如病毒 G II 型。本研究中诺如病毒 G II 型的检出率明显高于其他病毒,各种病毒的检出率从高到低依次为诺如病毒 G II 型、轮状病毒、诺如病毒 G I 型、腺病毒、星状病毒。在欧美国家,诺如病毒也被认为是导致成人病毒性胃肠炎的首要病原<sup>[8]</sup>。

在本研究中,男性感染诺如病毒 G II 型明显高于女性,与国内其他文献报道有所不同<sup>[9]</sup>;而腺病毒和轮状病毒等均无性别易感性的差异。诺如病毒主要经粪-口途径传播,可通过被污染的食物或水引起人群胃肠炎散发甚至暴发。此次调查地点位于上海市闵行区开发区,工厂及建筑工地较多,从业人员多为男性,且男性在此季节又喜食生冷食物,可能导致男女感染率的差异。今后可进一步加强监测,寻找诺如病毒 G II 型其性别易感性差异的原因。

本次诺如病毒 G II 型感染病例从 8 月份开始上升,9 月份达高峰,10 月份仍较多,11、12 月份开始下降,但感染率仍然较高,与国内报道相近<sup>[10]</sup>。既往研究显示,儿童轮状病毒腹泻发病有明显季节性,发病高峰在 12 月至次年 2 月<sup>[11]</sup>,而本研究中成人轮状病毒感染无明显季节高峰,每月均有检出病例,呈散在分布。

本组感染诺如病毒 G II 型的腹泻患者中发生呕吐症状者较多。感染诺如病毒 G II 型患者常伴

有恶心、呕吐、腹痛、水样便(每日>10次),可伴有发热;而感染轮状病毒患者主要伴有腹痛、恶心、水样便(每日<10次),未监测到发热病例。本组诺如病毒 G II 型感染者的呕吐及水样便重于轮状病毒感染。高志勇等<sup>[12]</sup>报道,成人诺如病毒性腹泻患者易出现呕吐症状,而胃排空延迟、胃动力下降有可能是该病恶心和呕吐的原因<sup>[13]</sup>,这对以后临床诊治提供了一定参考。

目前尚无针对病毒性腹泻有效的特异性治疗,一般采取对症支持治疗,可采用世界卫生组织推荐的口服补液盐维持水、电解质平衡。治疗的目的主要为控制腹泻、呕吐等症状,对于腹泻次数较多、出现脱水的病例,需及时输液,纠正水、电解质、酸碱平衡失调,避免出现严重并发症。本组成人病毒性腹泻病程较短,预后好,无严重并发症及死亡病例。

本研究收集了全年散发的腹泻患者 708 例,结果在 9、10 和 1 月份病毒检出率最高,推测病毒性腹泻在秋冬季节具有较高的发病率,而夏季可能是细菌性腹泻的高发季节,但尚需在今后研究中进一步证实。

### 参 考 文 献

- [1] Santosham M, Chandran A, Fitzwater S, et al. Progress and barriers for the control of diarrhoeal disease. *Lancet*, 2010, 376:63-67.
- [2] Nylund CM, Denson LA, Noel JM. Bacterial enteritis as a risk factor for childhood intussusception: a retrospective

cohort study. *J Pediatr*, 2010, 156:761-765.

- [3] 靳森,孙军玲,常昭瑞,等. 中国 2006—2007 年诺如病毒胃肠炎暴发及其病原学特征分析. *中华流行病学杂志*, 2010, 31:549-553.
- [4] Shigemoto N, Fukuda S, Tanizawa Y, et al. Detection of norovirus, sapovirus, and human astrovirus in fecal specimens using a multiplex reverse transcription-PCR with fluorescent dye-labeled primers. *Microbiol Immunol*, 2011, 55:369-372.
- [5] 林焱华,冉陆,马莉,等. 2010 年全国其他感染性腹泻报告病例信息分析. *中国食品卫生杂志*, 2011, 23:385-389.
- [6] 杨胜,李刚. 2655 例腹泻婴幼儿轮状病毒感染状况分析. *浙江预防医学*, 2011, 23:54-55.
- [7] 丁华,刘和录,陈伟光,等. 1760 例婴幼儿腹泻中轮状病毒检出率及临床意义. *中国实验诊断学*, 2010, 14:244-245.
- [8] Hall AJ, Rosenthal M, Gregoricus N, et al. Incidence of acute gastroenteritis and role of norovirus, Georgia, USA, 2004-2005. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17:1381-1388.
- [9] 李晓宇,边城,刘超,等. 青岛市 2010 年夏季病毒性腹泻流行病学特点. *齐鲁医学杂志*, 2012, 27:43-45.
- [10] 胡婷婷,罗敏红,冀新风,等. 广州市医院成人病毒性腹泻的分子流行病学研究. *热带医学杂志*, 2013, 13:20-23.
- [11] 康俊辉. 1022 例儿童腹泻病原学检测结果分析. *国际检验医学杂志*, 2012, 33:539-540,542.
- [12] 高志勇,徐潜,袁利超,等. 北京市成人诺如病毒性腹泻流行病学调查. *中国预防医学杂志*, 2010, 11:439-441.
- [13] Khan RR, Lawson AD, Minnich LL, et al. Gastrointestinal norovirus infection associated with exacerbation of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 48:328-333.

(收稿日期:2013-05-25)

(本文编辑:李欣)

## • 读者 • 作者 • 编者 •

### “临床病例讨论”栏目征稿启事

临床医学是实践性很强的应用科学,临床医师需要在工作中不断提高自己的诊疗水平。鉴于感染性疾病的特点,本刊拟设立“临床病例讨论”栏目。为把栏目办好、办活,更好地为作者、读者服务,特征集“临床病例讨论”稿。要求如下:

讨论的病例是涉及感染病领域的疑难病例或者诊疗过程曲折,有明确的经验教训;或者诊断明确,但治疗棘手,最终治疗成功或失败者。病例资料完整,能提供必要的实验室、影像学或者病理确诊证据,经过大查房。文稿包括病历摘要、讨论和专家点评三部分,讨论可以按依次发言形式,也可以是经过系统归纳后,思路清晰、条理清楚的分析结果,并可应用必要的参考文献。文稿字数以 3000 字左右为宜。此类文章须经过相关专家审阅,确认对启迪临床医师诊疗思路有帮助者方可录用。本刊稿件远程处理系统:<http://www.cma.org.cn/ywzx/index.html>。欢迎投稿。

• 临床论著 •

# 丙型副伤寒性脊柱炎一例的影像学 and 临床特征分析

王玉涛 王海涛 王兴武 吴盛赞 邓生德 汪建华

丙型副伤寒性脊柱炎是一种罕见疾病,检索国内外文献,至今仅有少数个案报道。本研究分析 1 例丙型副伤寒性脊柱炎患者的相关临床情况及动态影像学观察,并复习文献资料,初步探讨其影像学表现和临床特征,以提高对该病的认识。

## 临床资料

### 一、临床经过

患者男,64 岁。因腰背部疼痛、活动受限 17 d 入院。患者于 17 d 前扛重物后出现腰背部持续性疼痛,未向他处放射,无法站立、行走,无下肢疼痛、麻木,伴畏寒、发热、便秘,在当地卫生院给予静脉滴注头孢噻肟和止痛治疗,腰背部疼痛较前好转,但站立、行走困难,停药后症状加重。体格检查:体温 38.0 ℃,脉搏 74 次/min,呼吸 18 次/min,血压 120/70 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),浅表淋巴结未扪及肿大,脊柱胸腰段无畸形、肿胀,皮肤温度不高,L1 附近叩痛明显,骶脊肌紧张,双髌“4”字试验、直腿抬高试验阴性,双下肢肌力 V 级,双膝、踝反射迟钝,病理征未引出。实验室检查:血 WBC  $7.46 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞 0.813,淋巴细胞 0.099,Hb 118.0 g/L,PLT  $350 \times 10^9/L$ ;粪尿常规正常;血免疫球蛋白 M 2.86 g/L,超敏 C-反应蛋白 162.6 mg/L,红细胞沉降率 106 mm/1 h;甲胎蛋白、癌胚抗原和糖抗原-199 均正常。入院后查 PPD 阴性,肥达试验阴性,血培养提示丙型副伤寒沙门菌,对头孢曲松、左氧氟沙星、头孢他啶敏感。

入院 4 周后因 MRI 检查示椎体及椎体旁病灶扩散,为进一步明确诊断,行椎体穿刺活组织检查,病理示纤维组织增生,慢性炎性反应伴中性粒

细胞浸润。穿刺液涂片偶见革兰阴性杆菌,无抗酸杆菌;培养未见细菌生长。先后给予静脉滴注哌苄西林 2.0 g,2 次/d 共 3 d;头孢地嗪 2.0 g,2 次/d+左氧氟沙星 0.5 g/d 联合抗感染 5 d,口服利福平+异烟肼+吡嗪酰胺+乙胺丁醇治疗 4 周;头孢曲松钠 2.0 g/d +左氧氟沙星 0.5 g/d 联合抗感染 7 周,营养支持、绝对卧床等治疗。治疗 10 周后红细胞沉降率恢复正常,MRI 检查示病灶吸收好转,患者腰托保护下可站立、行走。出院后随访 2 年余,患者一般情况良好,无复发。

### 二、动态影像学检查

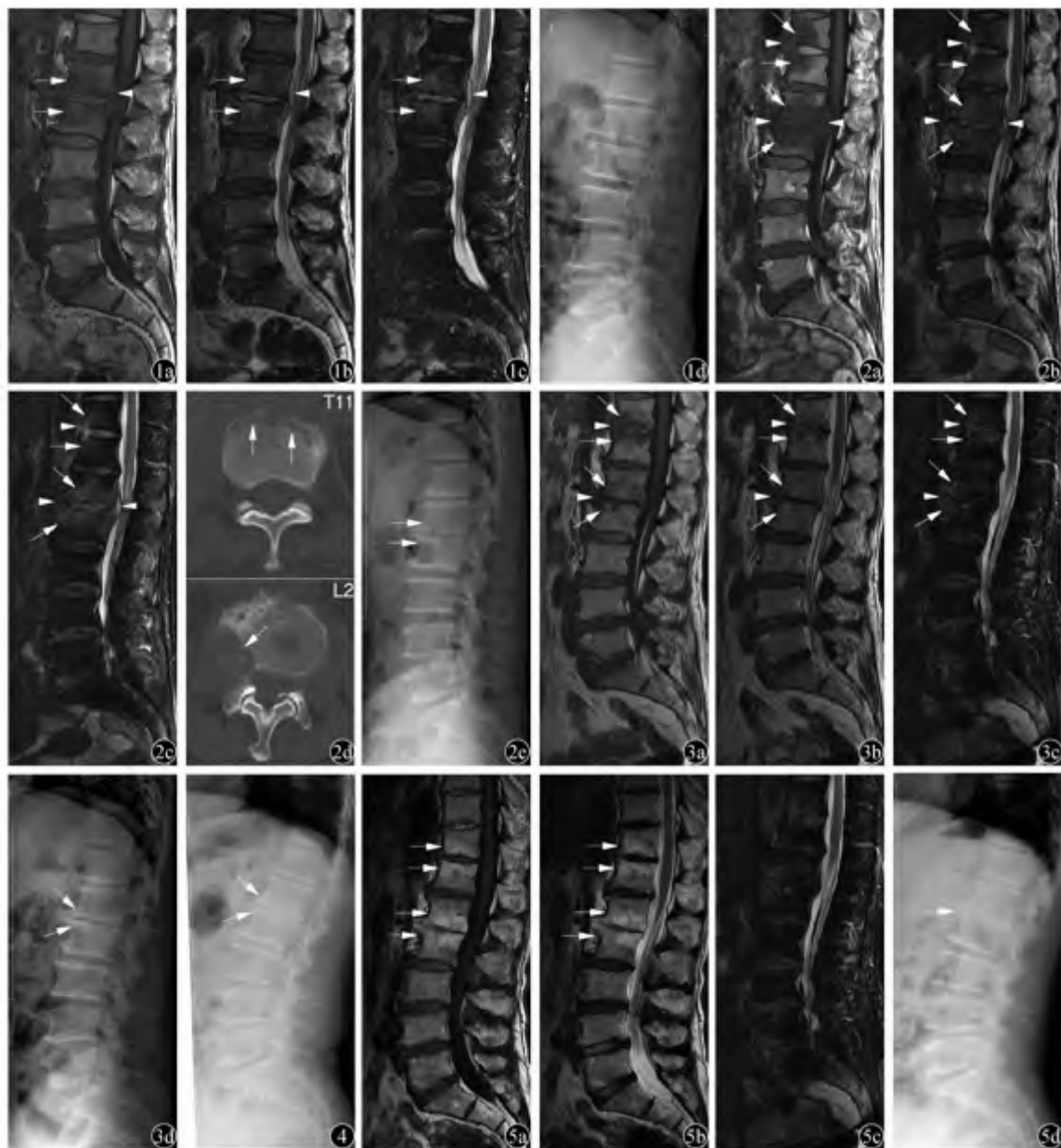
入院后治疗前和治疗后、出院后动态随访患者的影像学检查。使用美国 GE Signa Infinity Twinspeed 1.5T 扫描仪行 MRI 检查。腰椎扫描序列:矢状面 T<sub>1</sub>WI, T<sub>2</sub>WI 及脂肪抑脂 T<sub>2</sub>WI,横断面 T<sub>2</sub>WI。扫描层厚 4~5 mm,间距 1 mm。使用美国 GE HiSpeed CT/I 扫描仪行 CT 检查,胸腰段椎体横断面扫描,层厚、间距 1 mm。使用德国西门子 AXIOM Aristos VX Plus 摄影系统行数字化 X 射线摄影(DR)检查,摄腰椎正、侧位片。

1. 入院后治疗前: MRI 表现为 L1、L2 椎体内见片状异常信号影, T<sub>1</sub>WI 呈低信号影; T<sub>2</sub>WI 及 T<sub>2</sub>WI 抑脂像呈高信号影,病灶边界不清; L1、L2 水平椎体旁及椎管内见梭形、斑片状异常信号影, T<sub>1</sub>WI 呈等低信号影, T<sub>2</sub>WI 呈等高混杂信号影; L1/2 椎间盘变扁, T<sub>2</sub>WI 呈高信号影,椎间盘中心的线条状低信号裂隙消失, L1/2 椎间隙略变窄,见图 1a~1c。DR 表现为 T11~L5 椎体边缘见不同程度骨质增生影, L1、L2 椎体骨质密度未见异常, L1/2 椎间隙略变窄,见图 1d。

2. 入院治疗后 4 周: MRI 表现为 T11~L2 椎体信号不均匀, T<sub>1</sub>WI 示 T11~L2 椎体呈片状低信号影; T<sub>2</sub>WI 及 T<sub>2</sub>WI 抑脂像示上述椎体呈高信号影或高信号为主混杂信号影,病灶边界不清; T11~L2 水平椎体旁及椎管内见梭形、斑片状异常信号影, T<sub>1</sub>WI 呈等低信号影, T<sub>2</sub>WI 呈等高混

杂信号影,以 L1、L2 椎体水平为著,椎体及椎体旁病灶范围均较治疗前扩大;L1/2 椎间盘变扁, T<sub>2</sub>WI 呈高信号影,椎间盘中心的线条状低信号裂隙消失, L1/2 椎间隙狭窄,见图 2a~2c。CT 表现为 T11~L2 椎体见虫蚀状、溶骨性骨质破坏,椎体

边缘较明显,以 L1、L2 椎体为著,骨质破坏区周围未见骨质硬化边缘,相应椎体旁软组织肿胀,见图 2d。DR 表现为 T11~L5 椎体边缘见不同程度骨质增生影, L1、L2 椎体骨质密度略不均匀, L1/2 椎间隙狭窄,见图 2e。



注: MRI 为磁共振成像; DR 为数字化 X 射线摄影; CT 为计算机断层扫描

**图 1** 入院治疗前的影像学表现 MRI T<sub>1</sub>WI(1a)示 L1、L2 椎体片状低信号影(长箭头), T<sub>2</sub>WI(1b)及 T<sub>2</sub>WI 抑脂像(1c)呈高信号影(长箭头),椎旁及椎管内异常信号影(短箭头), L1、L2 椎间盘中心的低信号裂隙消失; DR(1d)示 L1、L2 椎体骨质密度无改变 **图 2** 入院治疗后 4 周 MRI T<sub>1</sub>WI(2a)示 T11~L2 椎体片状低信号影(长箭头), T<sub>2</sub>WI(2b)及 T<sub>2</sub>WI 抑脂像(2c)呈高信号影(长箭头),椎旁及椎管内异常信号影(短箭头), L1/2 椎间盘中心的低信号裂隙消失; CT(2d)示 T11、L2 椎体虫蚀状骨质破坏(长箭头),周边无硬化; DR(2e)示 L1、L2 椎体骨质密度略不均匀(长箭头) **图 3** 入院治疗后 10 周 MRI T<sub>1</sub>WI(3a)示 T11~L2 椎体斑片状低信号影(长箭头), T<sub>2</sub>WI(3b)及 T<sub>2</sub>WI 抑脂像(3c)呈高信号影(长箭头),椎旁软组织稍肿胀(短箭头); DR(3d)示 L1、L2 椎体边缘骨质密度略增高(长箭头) **图 4** 出院后 7 个月 DR 表现与图 3d 相仿 **图 5** 出院后 25 个月 MRI T<sub>1</sub>WI(5a)及 T<sub>2</sub>WI(5b)示 T11~L2 椎体片状呈脂肪样高信号影(长箭头), T<sub>2</sub>WI 抑脂像(5c)信号下降; DR(5d)示 L1/2 椎间隙消失, L1、L2 椎体趋向骨性融合(长箭头)

3. 入院治疗后 10 周: MRI 表现为 T11~L2 椎体信号不均匀, T<sub>1</sub>WI 示 T11~L2 椎体呈多发斑片状、点片状信号影; T<sub>2</sub>WI 及 T<sub>2</sub>WI 抑脂像示上述椎体呈高信号影, 病灶边界不清; T11~L2 水平椎体旁软组织稍肿胀, 椎体及椎体旁病灶范围均较治疗后 4 周时缩小; L1/2 椎间盘变扁, T<sub>2</sub>WI 呈稍低信号影, L1/2 椎间隙仍狭窄, 见图 3a~3c。DR 表现为 T11~L5 椎体边缘见不同程度骨质增生影, L1 椎体前下缘、L2 椎体前上缘骨质密度略增高, L1/2 椎间隙狭窄, 见图 3d。

4. 出院后 7 个月: DR 表现为 T11~L5 椎体边缘见不同程度骨质增生影, L1 椎体下缘、L2 椎体上缘骨质密度略增高, L1/2 椎间隙狭窄, 见图 4。

5. 出院后 25 个月: MRI 表现为 T11~L2 椎体见片状异常信号影, T<sub>1</sub>WI 及 T<sub>2</sub>WI 均呈脂肪样略高信号影, 边界尚清; T<sub>2</sub>WI 抑脂像信号下降; L1/2 椎间盘变扁, T<sub>2</sub>WI 呈高低混杂信号影, L1/2 椎间隙明显狭窄, 见图 5a~5c。DR 表现为 T11~L5 椎体边缘见不同程度骨质增生影, L1/2 椎间隙消失, L1、L2 椎体趋向骨性融合, 见图 5d。

## 讨 论

脊柱感染的致病菌通常为结核分枝杆菌、金黄色葡萄球菌, 由丙型副伤寒沙门菌感染导致的脊柱炎临床上极为罕见。丙型副伤寒临床表现复杂, 急性起病, 热型不规则, 败血症型较多见, 以全身化脓性迁徙灶为特征; 其次为伤寒型或胃肠炎型<sup>[1]</sup>。本例患者椎体多发感染考虑为化脓性迁徙灶。

病原菌的分离鉴定和血清学检验是副伤寒临床诊断的主要方法。治疗原则主张保守处理, 采取制动和足量、足疗程应用敏感抗菌药物; 手术仅限于静脉注射抗菌药物 2~3 周症状未改善, 或出现神经症状的患者<sup>[2-3]</sup>。近年来, 丙型副伤寒沙门菌耐药呈上升趋势<sup>[4]</sup>。本例患者血培养提示为丙型副伤寒沙门菌, 但影像学表现难与脊柱结核鉴别, 肥达试验阴性, 故待活组织检查病理学和细菌涂片排除结核后, 才停止抗结核治疗。

影像学检查, 尤其是 MRI, 对副伤寒性脊柱炎的检出有较高的敏感性, 既往文献对于该病的影

像学报道较少。本例患者的影像学表现具有以下特征: ①病变累及多个椎体, 椎体和椎间盘同时受侵犯。②受累椎体呈虫蚀状、溶骨性骨质破坏, 以椎体边缘较显著, 骨质破坏区周围无硬化边缘, MRI T<sub>1</sub>WI 呈低信号, T<sub>2</sub>WI 呈高信号为主混杂信号, T<sub>1</sub>WI 较 T<sub>2</sub>WI 显示病灶范围略大, 可能与炎性水肿的长 T<sub>1</sub> 信号更易与黄髓的背景形成对比有关, 它反映了急性感染的 MRI 特点。杨景震等<sup>[5]</sup>认为, T<sub>1</sub>WI 的病变范围是临床治疗随访的敏感衡量指标, 而 T<sub>2</sub>WI 的皮质下小灶或串珠样高信号则是判断预后的依据。③受累椎间盘早期被破坏, T<sub>2</sub>WI 椎间盘中心的线条状低信号裂隙消失, 椎间隙变窄, 邻近椎体可相互融合。④椎体旁软组织因受累而呈不规则增厚, 肉芽组织多包绕椎体前方和侧方。

副伤寒性脊柱炎需与以下疾病鉴别。①脊柱结核: 多有全身中毒症状, 常发生于相邻 2 个椎体, 并伴椎间盘破坏。②化脓性脊柱炎: 骨质破坏较快, 早期一般不累及椎间盘, 常出现骨膜反应及骨质增生。③脊柱转移瘤: 绝大部分为多发性转移灶, 一般不累及椎间盘, 常首先侵犯椎体的后部和椎弓根。

丙型副伤寒性脊柱炎的诊断主要依赖于病原学检查, 故应反复多次行血、粪便培养, 结果阴性可能与病程、抗菌药物应用有关, 行骨髓培养是必需的。MRI 能显示病变的范围和部位, 还可以观察髓内和椎间盘的改变, 密切结合临床表现和实验室检查, 有助于提高对该病的诊断能力。

## 参 考 文 献

- [1] 王明琼. 传染病学. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 6.
- [2] 薛文, 刘林, 王和平. 甲型副伤寒沙门菌致脊柱骨髓炎 1 例. 中华创伤杂志, 2006, 22: 640.
- [3] 祁全, 杨鑫. 丙型副伤寒性髋关节感染 1 例. 中国骨与关节损伤杂志, 2011, 26: 669.
- [4] 肖正军, 刘淮, 付颖. 多重耐药丙型副伤寒致椎体感染 1 例. 中国医学创新, 2011, 9: 162.
- [5] 杨景震, 王成健, 何凤丽, 等. 脊柱感染的 MR 研究: 附 11 例报告. 中国医学影像技术, 2002, 18: 488-489.

(收稿日期: 2013-05-14)

(本文编辑: 沈洁)

## · 专家建议讨论 ·

# 延长治疗提高慢性乙型肝炎治疗终点的理论和临床实践

谢尧 李明慧

慢性乙型肝炎的发生是由于病毒复制刺激机体免疫反应,再由免疫反应导致肝细胞和组织损伤。因此,在慢性乙型肝炎的治疗中,一是有有效的对病毒复制的抑制,使其不足以刺激免疫反应,从而减轻对肝脏组织的损伤,如核苷(酸)类似物(NA)的治疗;二是通过有效的免疫刺激,使机体的免疫足以有效抑制病毒复制和清除病毒感染的肝细胞,减轻肝脏组织损伤,延缓疾病进展。而要使患者在停止治疗后仍能控制病毒的复制和继续清除病毒感染的肝细胞,最终需要依赖机体对 HBV 的免疫控制能力。因此,免疫控制的概念逐步发展:患者获得持久的免疫控制能力,即意味着患者在停止治疗后能持续抑制病毒的复制,以及阻止或延缓肝脏疾病的进展,也即意味着患者能停药,或达到治疗的终点。

一、治疗终点是通过抗病毒治疗所达到的一种持久免疫控制状态

慢性乙型肝炎的抗病毒治疗走过了十余年历程,疗效评价由当初的达到病毒学应答(HBV DNA 转阴),到 HBeAg 阳性患者的血清学转换,再到 HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性患者 HBsAg 消失/血清学转换,治疗目标不断提高。在对不同治疗目标的认识及其临床意义不断深入研究发现,无论对 HBeAg 阳性还是阴性患者,治疗过程中仅获得 HBV DNA 复制的抑制是不够的。对 HBeAg 阳性患者,无论治疗中 HBV DNA 复制的抑制有多长时间,也无论是 IFN 治疗还是 NA 治疗,如未获得 HBeAg 血清学转换,停药后绝大多数患者多可出现 HBV DNA 复制和疾病复发;HBeAg 阴性患者,治疗中如果仅获得病毒学应答而无 HBsAg 水平下降,停止治疗后也将导致复

发。通过治疗,在抑制 HBV DNA 复制的基础上获得 HBeAg 血清学转换的 HBeAg 阳性患者、有 HBsAg 显著下降的 HBeAg 阴性患者,在停药后常可有持久的病毒学应答。

2012 年欧洲肝病研究学会(EASL)指出,停药后持久的 HBV DNA 低于检测下限和 HBeAg 血清学转换为满意的治疗终点,停药后持久的 HBsAg 消失或血清学转换为理想的治疗终点。可见,治疗终点是通过治疗达到的一种状态,一种停药后仍能对 HBV 免疫控制的状态;而不是治疗时间的长短或简单的以时间为计算的疗程。虽然在药物说明书中有疗程,但只是在药物上市前临床试验所设计的能使患者获得疗效的治疗时间。

## 二、治疗终点和临床预后

慢性乙型肝炎抗病毒治疗目的是长期最大限度地抑制病毒复制,从而减轻肝脏的炎性反应,延缓和阻止肝脏疾病的进展,最终降低肝功能衰竭、肝硬化及其并发症和肝细胞癌的发生率,延长患者的生存期,提高患者生活质量。而要达到以上治疗目的,关键在于治疗是否达到治疗终点,即在停药后仍能持久抑制病毒复制。大量的临床研究表明,治疗后达到临床治疗终点可为患者带来长期良好的结局。HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者,通过治疗发生 HBeAg 血清学转换(满意治疗终点),停止治疗后 86% 的患者可获得持久病毒复制的抑制,随着时间的延长,免疫控制者发生 HBsAg 消失的患者逐年递增。而治疗中未获得 HBeAg 血清学转换的患者,停药后有 96% 出现 HBV DNA 反弹。而理想终点(HBsAg 消失/血清学转换)的获得,可为患者带来更良好的临床结局,一项对慢性 HBV 感染者长期队列研究结果显示,对慢性 HBV 感染者个体,能带来长期良好结局的唯一指标是 HBsAg 消失。而另一项研究结果显示,慢性 HBV 感染者在发生肝硬化前如获得

HBsAg 消失,长期的临床随访发现其肝硬化、肝细胞癌和 HBV 相关肝病死亡的发生率为 0。因此,达到治疗终点(获得持久免疫控制)是慢性乙型肝炎抗病毒治疗所追求的治疗目标。

### 三、HBV 病毒学、血清学指标和治疗终点的评判

虽然 2012 年 EASL 指出, HBeAg 血清学转换是满意的治疗终点,而 HBsAg 消失/血清学转换是理想的治疗终点,但在临床实践中应充分理解血清 HBV DNA 水平、HBeAg 血清学转换和 HBsAg 消失三者之间的关系。首先,治疗过程中 HBV DNA 转阴是 HBeAg 血清学转换和 HBsAg 消失的必要条件。如 HBV DNA 未达到检测下限,即使发生 HBeAg 血清学转换,也难以在停药后持久抑制病毒复制。其次,要注意 HBeAg 血清学转换是否真正反映对病毒的免疫控制。临床实践中常有高 HBV DNA、低 HBeAg 水平的患者,其低 HBeAg 水平常是病毒变异引起,而非对病毒免疫清除所致。对治疗前高 HBV DNA 水平而低 HBeAg 水平者,虽然通过治疗也达到 HBV DNA 阴转和 HBeAg 血清学转换,如无 HBsAg 水平下降,也难以表明对病毒感染肝细胞的清除和免疫控制。第三,HBsAg 消失对患者个体的真正意义。研究显示,HBsAg 含量与肝脏 HBV 共价闭合环状 DNA(cccDNA)含量和病毒感染肝细胞的清除程度有关,HBsAg 消失应建立在治疗后血清 HBV DNA 阴性和 HBeAg 血清学转换的基础上,在临床实践中虽可有少数患者 HBsAg 消失,但 HBeAg 仍为阳性,这只是 HBeAg 和 HBsAg 消失的先后模式有一定差异,多数患者是先有 HBeAg 血清学转换再到 HBsAg 消失,但确实也有少数患者 HBsAg 消失在先,HBeAg 血清学转换在后。而治疗中 HBsAg 消失时,HBeAg 仍高水平者,只能认为是病毒变异所致,其未必是理想的治疗终点。2009 年 EASL 对慢性 HBV 感染临床问题的解决(HBsAg 消失)定义为:HBsAg 消失或血清学转换、HBV DNA 检测限以下和 ALT 水平正常。在临床上应根据患者治疗前后 HBV DNA 水平、HBeAg 水平和 HBsAg 水平的变化及其相关性进行综合分析,特别要考虑检测试剂的精确性所带来的误差。

### 四、延长治疗提高免疫控制率的理论依据

治疗终点是一种通过治疗达到的、在停止药

物治疗后对 HBV 的免疫控制状态,而其发生的基础是通过 IFN 治疗,在有效抑制 HBV 复制的同时,将感染病毒的肝细胞清除到一定程度。然而,患者的疗效受病毒、机体免疫状态、IFN 治疗中的免疫应答强度和药物剂型等多方面的影响。研究显示,血清中游离的 HBV 颗粒清除速度、IFN 治疗过程中血液内病毒清除的半衰期、病毒感染肝细胞清除半衰期、cccDNA 清除速度在个体间存在巨大差异。自然感染状态下的慢性乙型肝炎患者,血液中 HBV 清除的半衰期决定于宿主的免疫状态、血液中 HBV 含量和 HBeAg 状态。血液中病毒含量越低,病毒清除则越快。HBeAg 阳性 HBV 感染者血液中 HBV 清除的半衰期为 4~224 min,平均 46 min;HBeAg 阴性患者的中位数为 2.5 min。而在聚乙二醇 IFN  $\alpha$ -2b 联合拉米夫定治疗的 HBeAg 阴性患者,血液中游离病毒的半衰期为 2.4~69.2 h,病毒感染细胞清除的半衰期为 2.5~75 d,而在猩猩急性乙型肝炎的恢复过程中,HBV cccDNA 半衰期为 0.6~8 d。在 IFN 抗病毒治疗过程中,IFN 的疗效也与免疫细胞表达的 IFN 受体量有关,而不同患者免疫细胞的 IFN 受体表达水平也有显著差异。在 IFN 抗 HBV 治疗过程中,免疫控制状态的获得依赖于病毒的清除速度,更取决于病毒感染细胞的清除速度和程度。因此,IFN 治疗的慢性乙型肝炎患者个体间获得免疫控制的概率、获得免疫控制所需的时间和免疫控制状态的程度(HBeAg 血清学转换和 HBsAg 消失)存在很大差异。这也意味着为达到免疫控制有些患者需延长治疗时间,有些为了追求更高免疫控制目标,需要更长时间治疗。

### 五、延长治疗患者的选择和疗效判断

实现免疫控制有 3 层涵义:①无论 HBeAg 状态,必须有持久的病毒学应答;②在 HBeAg 阳性患者有持久的 HBeAg 血清学转换;③无论 HBeAg 阳性还是阴性患者,理想的治疗终点是 HBsAg 消失或血清学转换。而在这 3 层涵义中,对绝大多数患者来说,以追求 HBeAg 血清学转换、又以 HBsAg 消失/血清学转换最为重要。众多研究结果显示,延长治疗可显著提高 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的 HBeAg 血清转换率,提高 HBeAg 阴性患者的持久病毒学应答率和 HBsAg 消失率。虽临床对照研究证实,延长治疗可提高持久免疫控制的获得率,但在实际应用中,可能更

需要对患者进行个体化治疗,才能使患者有更高概率获得持久免疫控制或更高的免疫控制水平,临床上须辨别需要延长治疗的患者、延长治疗的时间、患者的停药标准等。在综合循证医学证据的基础上,《干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议的若干补充》(《专家建议》)对慢性乙型肝炎患者的延长治疗与否提出以下建议:①对 HBeAg 阳性患者,治疗 24 周时,如 HBsAg 下降至 $\leq 1500$  IU/mL,继续治疗至 48 周。对 48 周发生 HBeAg 血清学转换且 HBsAg 定量持续、明显下降至 250 IU/mL 以下者,可延长疗程至 72 周或更长,争取实现 HBsAg 清除;对 48 周仍未发生 HBeAg 血清学转换的患者继续延长至 72 周。如治疗 24 周时 HBsAg 定量下降至 1500~20 000 IU/mL,可继续延长至 72 周。②IFN 治疗 HBeAg 阴性患者 24 周时,如 HBsAg 定量下降 $> 1$  lg IU/mL,继续治疗至 48 周。治疗 48 周时,HBsAg 定量 $< 10$  IU/mL 且持续下降者可延长治疗 72 周或更长,争取实现 HBsAg 清除;治疗 48 周时,HBsAg $> 10$  IU/mL,但仍持续稳定下降的患者可继续延长治疗至 72 周或更长,以减少停药后病毒学的复发。

《专家建议》提出了决定患者是否延长治疗的评判指标,但对慢性乙型肝炎患者的治疗个体,更需要注意以下几点。①虽然在建议中未特别指出 HBV DNA 变化对预测达到治疗终点的作用,但治疗中 HBV DNA 达到检测限以下是能否获得持久免疫学控制和能否达到治疗终点的基础,因此,治疗早期 HBV DNA 未能达到检测限以下的患者应及时调整方案。②虽然在 24 周时 HBsAg 水平可预测 HBeAg 血清学转换的获得,但作为治疗个体,与基线比较,HBsAg 水平的下降幅度可能更为重要,HBsAg 下降幅度可能更能反映 IFN 治疗对病毒感染肝细胞的清除程度,对治疗 24 周无显著下降者,即使 HBsAg 水平 $< 1500$  IU/mL,也难以获得免疫控制目标。③在观察 HBsAg 变化的同时,需要观测 HBeAg 水平有否下降和下降程度,对治疗 24 周 HBeAg 水平无下降或仅轻度下降者,也需调整治疗策略,而不仅是延长疗程。研究显示,单用聚乙二醇 IFN  $\alpha$ -2a 治疗的慢性乙型

肝炎,24 周 HBeAg 水平仍 $> 100$  PEIU/mL 的患者,治疗 48 周仅有 4% 的患者能获得 HBeAg 血清学转换。④对 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者,在观察治疗中 HBsAg 和 HBeAg 变化的同时,要分析治疗前 HBeAg 水平与 HBV DNA 含量的匹配程度,对高 HBV DNA 含量、而低 HBeAg 水平的患者,某种程度上可能要以 HBeAg 阴性患者对待之,要更注重 HBsAg 水平的变化。⑤延长治疗至 72 周,也不是仅治疗到 72 周,治疗时间不是终点,而应看是否发生 HBeAg 血清学转换或 HBsAg 消失。聚乙二醇 IFN  $\alpha$ -2a 治疗如未获得 HBeAg 血清学转换,停药 1 年后 96% 的患者出现 HBV DNA 反弹。⑥延长治疗期间,要注意疗效进入平台期,即随着疗程延长,HBeAg 水平,特别是 HBsAg 含量无进一步下降。当延长治疗期间 HBsAg 或 HBeAg 无进一步下降,可能与治疗初期的 24 周无下降的意义相似,意味着再延长治疗也不能提高疗效。⑦虽然 HBsAg 消失是理想的治疗终点,但更应追求 HBsAg 血清学转换,因为血清学转换可更真实反映 HBsAg 消失,在急性乙型肝炎恢复期,抗-HBs 一般在 HBsAg 消失后 2~3 个月出现,因此,即使 HBsAg 水平达到检测限以下,如无血清学转换,很难鉴别是 HBsAg 在检测限以下还是 HBsAg 消失,因此,要重视和追求抗-HBs 的产生,在 HBsAg 达到检测限以下继续治疗,以达到 HBsAg 血清学转换的目的。

## 六、小结

慢性乙型肝炎抗病毒治疗终点是一种对 HBV 的免疫控制状态,患者的疗程取决于达到治疗终点所需要的时间,对治疗中疗效的判断应当综合分析 HBV DNA、HBeAg 水平和 HBsAg 含量的变化,HBV DNA 达到检测限以下是患者能否达到治疗终点的基础,对治疗中 HBeAg 和 HBsAg 水平持续下降的患者,应延长疗程,逐步追求 HBeAg 血清学转换和 HBsAg 消失,进一步追求 HBsAg 血清学转换,达到对慢性乙型肝炎患者个体治疗的终极目标。

(收稿日期:2013-10-22)

(本文编辑:沈洁)



# • 病例报告 •

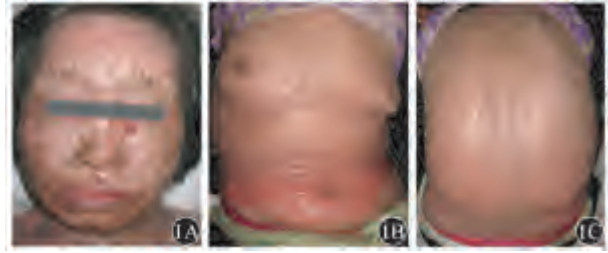
## 氨苯砜综合征一例

郑新杰 曹明 樊莉莉 郑建军

患者女,66 岁。入院前 4 d 不明原因出现全身皮肤发红、瘙痒,逐渐溃烂,以躯干部最明显,部分结痂、脱落,伴发热,体温最高 39.6 ℃,在当地山区医院治疗无效(诊断、用药情况不详),以麻风病可能收住院。其丈夫 2 个月前被确诊为新发麻风病,已转入麻风病疗养院治疗至今。患者 3 周前感身体不适,面部麻木,在勉县疾病预防控制中心指导下预防性服用氨苯砜(上海华氏制药有限公司)100 mg/d。既往无药物过敏史。入院体格检查:体温 40.6 ℃,脉搏 130 次/min,呼吸 28 次/min。神志恍惚,烦躁不安,精神差。全身皮肤充血潮红,面部、胸腹部、背部可见大片干燥、皲裂、鳞片状皮肤,转动体位时发生大片鳞片状脱皮;脐周皮肤表皮层缺失,暴露出鲜红色真皮层,可见明显渗液,见图 1。肺部无阳性体征,心率 130 次/min,律齐,心音有力。因腹部皮肤溃烂,故肝、脾未查。脊柱四肢和神经系统无异常。实验室检查:血 WBC  $2.88 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞 0.472,淋巴细胞 0.354,RBC  $2.35 \times 10^{12}/L$ ,Hb 75 g/L,PLT  $69 \times 10^9/L$ ;尿蛋白(+);血 TBil 6.2  $\mu\text{mol}/L$ ,DBil 3.0  $\mu\text{mol}/L$ ,ALT 98 U/L,AST 101 U/L,碱性磷酸酶 114 U/L, $\gamma$ -GT 51 U/L,Alb 30 g/L,总胆汁酸 8.0  $\mu\text{mol}/L$ ,BUN 4.9 mmol/L,血电解质正常;甲、乙、丙、戊型肝炎病毒标志物均阴性。心电图示窦性心动过速。

入院后立即停用氨苯砜,并给予头孢噻肟钠 4 g/d 和地塞米松 10 mg/d 静脉滴注,异丙嗪 50 mg/d,肌肉注射,2 次/d。同时加强补液营养支持,做皮肤日常护理、保持干燥清洁。次日起体温逐渐下降至正常。全身鳞片状皮肤继续脱落,新生皮肤潮红渐消退。脐周皮肤逐渐干燥、结痂,颜色转为正常,见图 2。期间查体发现双侧颈淋巴结肿大,腹部彩色超声示肝脾肿大、腹腔淋巴结肿大。入院 5 d 后复查血 WBC  $4.52 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞 0.602,淋巴细胞 0.338,RBC  $3.23 \times 10^{12}/L$ ,Hb 95 g/L,PLT  $225 \times 10^9/L$ ;血 TBil 6.2  $\mu\text{mol}/L$ ,DBil 2.4  $\mu\text{mol}/L$ ,ALT 83 U/L,AST 52 U/L,碱性磷酸酶 64 U/L, $\gamma$ -GT 49 U/L,Alb 33.3 g/L,总胆汁酸 4.5  $\mu\text{mol}/L$ ,BUN 1.7 mmol/L。入院治疗 1 周后皮肤恢复正常,症状体征消失出院。出院诊断:

氨苯砜综合征。出院 1 个月后复查血常规、肝功能均正常。随访至今正常。



注:1A. 面部;1B. 胸腹部;1C. 背部

图 1 氨苯砜综合征患者可见大片干燥、皲裂的鳞片状皮肤



注:2A. 面部;2B. 胸腹部;2C. 背部

图 2 氨苯砜综合征同一患者恢复期不同部位皮肤表现

**讨论** 氨苯砜治疗麻风病,常于用药后 1~4 周发生不良反应,如发热、恶心、呕吐、头痛、头晕、心动过速、白细胞减少、剥脱性皮炎、肝坏死并发黄疸、淋巴结肿大和溶血性贫血等,即所谓的麻风样反应,也称氨苯砜综合征。本例患者起病前有明确服用氨苯砜史,病后临床过程与氨苯砜综合征完全相符,但其主要的表现是以全身皮肤弥漫性潮红、浸润、肿胀、鳞片状脱屑为特征的剥脱性皮炎。磺胺、青霉素、抗疟药和生物制品等因素导致的药物过敏是发生剥脱性皮炎主要的病因。对此例麻风病密切接触者预防性应用氨苯砜,是导致其出现包括剥脱性皮炎、发热、血细胞减少、肝功能损害、腹腔淋巴结肿大的最根本原因。对氨苯砜综合征患者,立即停用氨苯砜并给予糖皮质激素、抗过敏等治疗,可迅速控制病情。此例临床表现非常典型,过程凶险,值得借鉴。

(收稿日期:2013-07-30)

(本文编辑:沈洁)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2013.12.010

作者单位:724200 陕西省勉县医院传染病科(郑新杰、曹明),药剂科(樊莉莉);陕西省勉县疾病预防控制中心地方病科(郑建军)

## • 综述 •

## 抗结核药物引起肝损伤的现状和应对策略

阮巧玲 张文宏

目前,结核病是全球性的公共卫生问题。世界卫生组织(WHO)估计,2011年全世界有近870万例新发和复发结核病例,每年约有140万人死于结核病<sup>[1]</sup>。中国是结核病的高负担国家,每年约有100万例新发和复发结核病例<sup>[1]</sup>。另外,WHO报告全世界约有三分之一的人口可能有潜伏性结核感染(latent tuberculosis infection,LTBI),患者无任何临床表现,但LTBI是活动性结核的重要来源<sup>[2]</sup>。

无论是活动性结核还是LTBI,抗结核药物是治疗的关键。但临床治疗中使用的抗结核药物均能引起不同程度、不同频度的不良反应,其中抗结核治疗引起的药物相关性肝损伤(drug-induced liver injury,DILI)最为严重,可能导致治疗的中断,进而降低抗结核治疗的有效性,最终导致治疗失败、复发或者耐药的出现<sup>[3]</sup>。目前,比较认同的抗结核药物引起DILI的诊断标准是:在抗结核药物治疗过程中,虽无肝炎症状但ALT升高至正常值上限的5倍以上,或有肝炎症状且ALT升高至正常值上限的3倍或胆红素升高至正常值上限的2倍以上,同时除外病毒性肝炎、自身免疫性肝炎和其他原因引起的肝炎<sup>[3-5]</sup>。此外,慢性肝病,特别是病毒性肝炎、肝硬化,是抗结核治疗中发生DILI的危险因素,而抗结核药物同时也可能加速患者潜在肝病进展。对于存在慢性肝病的患者如何使用抗结核药物,是临床上抗结核治疗的难题。现就标准、多药联合抗结核治疗(包括一线和二线抗结核药物)和LTBI治疗引起DILI的发生率和相关危险因素,特别是合并慢性肝病和抗结核药物治疗的关系作一综述,并探讨抗结核药物引起DILI的临床预防和处理。

## 一、抗结核药物引起肝损伤的发生率

抗结核药物治疗周期较长,且为多药联合,DILI发生率较高。由于各个研究缺乏抗结核药物引起的肝损伤明确、统一的诊断标准,研究的标准不同影响了统计的准确性。Tostmann等<sup>[3]</sup>报道,标准、多药联合治疗后的肝损伤发生率在2%~28%,研究数据多来自欧洲、亚洲和美国。Keshavjee等<sup>[6]</sup>的一项包含608例患者的队列研究发现,接受耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis,MDR-TB)治疗的患者DILI的发生率为16.5%。我国的一项系

统综述曾综合分析1996年至2005年国内发表的117篇关于抗结核药物治疗不良反应的研究,报告的肝损伤发生率为11.9%,多发生在用药1周至3个月<sup>[7]</sup>。Lv等<sup>[8]</sup>在一项研究中发现,国内接受直接督导下短程药物治疗(directly observed treatment+short course chemotherapy,DOTS)的4304例肺结核患者,肝功能异常(转氨酶或胆红素高于2倍正常值上限)的发生率为6.34%(273例),重度肝损伤者占8.79%(24例),131例因肝功能异常改变治疗方案。

1. 一线抗结核药物引起的DILI:以肺结核为例,一线抗结核治疗药物包括异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇。尽管大多数患者能耐受长期抗结核治疗,但有部分患者可出现不同程度的DILI,且DILI的发生与使用药物的种类、剂量、药物之间的相互作用有关<sup>[9]</sup>。

不同抗结核药物的肝脏不良反应不同,且可能呈剂量相关性。抗结核药物引起DILI的机制各异,既有药物本身或其代谢组分引起的不良反应,又可能有免疫性损伤机制参与,如表1所示<sup>[3,5,10-14]</sup>。另外,抗结核治疗大多采用联合给药,所以很难明确指出肝损伤由其中某一种药物引起,也很难评价每种药物在肝损伤过程中的权重。每种药物单独的肝损伤发生率数据大多来自LTBI治疗的相关研究。在一线抗结核药物中,除乙胺丁醇外,异烟肼、利福平和吡嗪酰胺均经肝脏代谢,都有潜在的肝脏不良反应,其中吡嗪酰胺的肝脏不良反应最强,利福平最小<sup>[3,5,15]</sup>。吡嗪酰胺的肝脏不良反应呈剂量依赖性。20世纪50年代,吡嗪酰胺开始用于抗结核治疗,当剂量为40~70 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>时肝损伤发生率高,几乎被弃用。目前,WHO推荐使用20~30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>的较低剂量,或每周使用3次,每次30~40 mg/kg,且多用于抗结核治疗的强化期<sup>[9]</sup>。有趣的是,近年一项包括29个研究的Meta分析发现,高剂量吡嗪酰胺(60 mg/kg)与中等剂量(40 mg/kg)、低剂量

表1 一线抗结核药物肝损伤机制和发生率

药物	肝损伤机制	发生率
异烟肼	经肝脏代谢生成中间产物肼,肼转变为氨基自由基,直接损伤肝细胞 <sup>[3,5]</sup>	0.1%~4% <sup>[10]</sup>
利福平	竞争性抑制胆盐转运泵,引起结合胆红素升高;肝细胞损伤少见,见于超敏反应 <sup>[11]</sup>	2% <sup>[12]</sup>
吡嗪酰胺	尚未明确,可能与异烟肼类似;最新研究在动物实验中证实其中间产物5-OH-PA直接造成肝细胞损伤 <sup>[13]</sup>	50% <sup>[14]</sup>
乙胺丁醇	尚无明确肝损伤报道	

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2013.12.011

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院感染科

通信作者:张文宏,Email:zhangwenhong@fudan.edu.cn

(30 mg/kg)方案比较,肝损伤发生率的差异无统计学意义<sup>[16]</sup>。

抗结核药物之间存在相互作用。患者对异烟肼和利福平的耐受良好,但异烟肼和利福平合用时 DILI 发生率增加。这是由于利福平在代谢过程中脱乙酰基,为异烟肼代谢提供乙酰基,同时也可诱导肝药酶(细胞色素 P450),加快异烟肼代谢,增加对肝细胞的不良反应。早期的一项研究发现,如患者的治疗方案包括异烟肼和不含利福平的其他抗结核药物,DILI 的发生率为 1.6%;如同时包括异烟肼和利福平,则上升至 2.5%<sup>[17]</sup>。

2. 二线抗结核药物引起的 DILI: 二线抗结核药物为 WHO 界定的第二到第五类抗结核药物(除外链霉素),常用于 MDR-TB 和不能耐受一线抗结核药物治疗的患者。其中卷曲霉素、环丝霉素不经过肝脏代谢,被认为无肝脏不良反应<sup>[5]</sup>;喹诺酮类抗结核药物中有部分经过肝脏代谢,但肝损伤大多为轻症且可逆<sup>[18]</sup>;对氨基水杨酸、丙硫异烟胺是引起肝损伤的主要药物,两者联用时更容易发生肝损伤。丙硫异烟胺和异烟肼同属于异烟酸衍生物,化学结构相似,不良反应也相似。国外研究认为,使用该药发生肝脏不良反应的可能性为 2%<sup>[11]</sup>。丙硫异烟胺与异烟肼合用可能增加肝脏不良反应,一项国内研究发现,在复治患者中,573 例接受丙硫异烟胺和异烟肼治疗的患者中有 18% 出现肝功能异常,257 例仅接受丙硫异烟胺治疗的患者中为 14%<sup>[19]</sup>。对氨基水杨酸的肝脏不良反应相对小,肝脏不良反应来源于在胃发生乙酰化后的产物,一篇包含 7492 例结核治疗患者的综述分析,38 例患者(0.5%)发生肝炎,其中 28 例(0.3%)与对氨基水杨酸相关<sup>[20]</sup>。

3. 治疗 LTBI 引起的 DILI: 治疗 LTBI 是控制结核病的关键之一,发达国家已普遍开始治疗 LTBI。与活动性结核病的治疗不同,LTBI 的治疗属于预防性治疗,应更加关注其安全性。推荐治疗 LTBI 方案及疗效和 DILI 发生情况如表 2 所示<sup>[21-22]</sup>。LTBI 治疗中采用的药物一般仅 1~2 种,通过这些研究可更精确地获得这些药物的不良反应,而排除了联合治疗对单一药物不良反应评价的影响。

**表 2 潜伏结核感染预防性治疗推荐方案和肝损伤风险**

方案	疗程(月)	发生肝损伤的风险	预防效果	研究类型
INH 单药治疗	6~12	低于 RFP+INH 联合治疗	好	Meta 分析 <sup>[21]</sup>
RFP+INH 联合治疗	3~4	高于或等于 INH 单药治疗	好	Meta 分析 <sup>[22]</sup>
RFP 单药治疗	4~6	低于 INH 单药治疗和 RFP+INH 联合治疗	好	Meta 分析 <sup>[22]</sup>

注:INH 为异烟肼;RFP 为利福平

单用异烟肼 6~12 个月治疗 LTBI 可降低活动性结核发生的危险 60%~70%<sup>[23]</sup>,异烟肼相关的肝损伤发生率为 0.6%(0~2.8%),绝大部分出现在治疗的前 3 个月<sup>[24]</sup>。早期研究发现,>35 岁是异烟肼治疗 LTBI 发生肝损伤的

危险因素<sup>[25]</sup>,但高龄作为高危因素的“危险程度”存在争议。美国胸科协会(American Thoracic Society,ATS)目前建议不将年龄作为治疗 LTBI 的限制因素<sup>[11]</sup>。Kunst 和 Khan<sup>[25]</sup>对 7 项(包含 18 610 例患者)研究资料进行分析后认为,35 岁以上的 LTBI 患者,异烟肼单药治疗 DILI 的发生率仅轻度升高,未增加患者的死亡风险。异烟肼单药治疗虽安全有效,但疗程长,服药依从性低。ATS 推荐利福平单药短程治疗作为替代方案。Menzies 等<sup>[26]</sup>进行的一项随机试验发现,患者对利福平单药治疗 4 个月的依从性、治疗完成率明显好于异烟肼单药治疗 9 个月,DILI 的发生率显著降低。一项包含 4 篇研究的 Meta 分析得到相同的结论<sup>[21]</sup>。英国胸科协会(British Thoracic Society,BTS)推荐异烟肼与利福平合用 3 个月,与单用异烟肼 6 个月效果类似,而依从性更好<sup>[27]</sup>,但肝脏不良反应可能增加<sup>[24-25]</sup>。另外,利福平与吡嗪酰胺合用 2 个月虽有效,但严重肝损伤和死亡的发生率高,已不作为非 HIV 感染者的推荐方案<sup>[11]</sup>。目前又完成了一些新的短程方案的临床评价,如美国疾病预防控制中心牵头的临床研究比较了大剂量利福喷丁(900 mg/周)联合异烟肼(900 mg/周)每周 1 次治疗 3 个月与异烟肼单药治疗 9 个月的传统方案,发现预防效果相似,不良反应未明显增加<sup>[28]</sup>,已作为 LTBI 治疗的新推荐方案。

二、慢性肝病与抗结核治疗

多项研究均发现,高龄、女性、营养不良、饮酒、妊娠、感染 HIV、慢性肝病等因素,可使抗结核药物引起 DILI 发生的风险增加<sup>[3-5,25]</sup>。慢性肝病与抗结核药物引起的 DILI 之间互为促进因素,同时慢性肝病造成的肝功能检查结果的波动也会增加 DILI 的诊断难度。

在活动性结核治疗过程中,病毒性肝炎与抗结核药物引起的 DILI 关系最为密切,也最受关注,尤其是 HBV 和(或)HCV 与结核分枝杆菌共感染。Lee 等<sup>[29]</sup>发现,HBsAg 携带者发生 DILI 的风险是非携带者的 4 倍。在 HCV 感染者中,即使患者肝功能基线正常,在抗结核治疗中转氨酶升高的风险是未感染 HCV 者的 3.4 倍( $P=0.03$ )<sup>[30]</sup>。其他慢性肝病,如酒精性肝硬化、自身免疫性肝病等与抗结核药物引起的 DILI 的关系报道尚少,有待更多的研究来阐明。另外,各种原因导致的肝硬化都是结核病的独立危险因素,肝脏代偿能力减弱,是抗结核药物引起肝损伤等不良反应的重要危险因素,处于失代偿期的患者应慎用有肝损伤的抗结核药物,应设计最低肝损伤风险的个体化抗结核治疗方案<sup>[5]</sup>。施海燕等<sup>[31]</sup>进行的一项包含 102 例慢性 HBV 感染合并肺结核患者的前瞻性队列研究发现,早期使用核苷(酸)类药物抗病毒治疗可明显减少治疗过程中肝损伤的发生。但该研究例数少,且不能区分慢性肝炎的活动期和非活动性携带,以及肝功能正常的免疫耐受期慢性乙型肝炎患者。因此建议对处于活动期的慢性乙型肝炎及早抗病毒治疗,而处于非活动性携带期或免疫耐受期肝功能正常的患者尚不能形成预防性抗病毒治疗的

建议。

在 LTBI 预防性治疗中,病毒性肝炎与抗结核药物引起的肝损伤的关系尚不明确。Bliven 和 Podewils<sup>[2]</sup>对 11 项相关研究进行系统综述,发现目前尚不能认为病毒性肝炎是异烟肼单药治疗 LTBI 中发生肝损伤的危险因素。但需要更多的随机对照试验来进一步证实病毒性肝炎患者在 LTBI 治疗中的安全性和依从性。目前,ATS 不推荐接受 LTBI 治疗的患者积极、系统地进行肝炎病毒检测<sup>[11]</sup>。

### 三、抗结核 DILI 的预防和处理

抗结核治疗应在有经验的临床医师指导下进行,抗结核治疗前进行 DILI 危险因素评估和转氨酶基线值检测,对存在相关危险因素和基线转氨酶升高的患者,在治疗中加强转氨酶监测,有利于评估风险和及时诊断抗结核药物引起的 DILI。一旦确立诊断需要立即停药,并在转氨酶恢复正常后有序恢复抗结核治疗,必要时调整抗结核治疗方案。

1. 抗结核治疗前的 DILI 风险评估和转氨酶基线监测:开始抗结核治疗前应评估发生肝损伤的高危因素,对存在高危因素的患者使用肝脏不良反应相对小的治疗方案,并对其进行宣传教育,让患者尽早识别 DILI 相关症状和体征(如黄疸、恶心、呕吐、消瘦等),并避免肝损伤发生的危险因素(如饮酒)。由于年龄是危险因素之一,一项最近的研究认为,超过 60 岁的抗结核治疗患者同时服用 N-乙酰半胱氨酸可预防 DILI 的发生<sup>[32]</sup>,但需要进一步的研究证实这一结论。对于合并有慢性肝病的患者,应早期治疗肝病。

关于治疗前是否有必要进行转氨酶基线值的检测,ATS 和 BTS 存在争议。ATS 仅推荐在有相关危险因素(如慢性肝炎)的患者中进行转氨酶基线值检测;BTS 建议所有患者均应进行转氨酶基线值检测。实际上,抗结核治疗前行转氨酶的基线值检测有利于发现患者潜在的慢性肝病等危险因素,便于实施预防。另外,抗结核药物引起的 DILI 是一个排除性诊断,抗结核治疗前行转氨酶的基线值检测,有助于鉴别 DILI 和其他原因肝病引起的肝功能异常,且结核病本身也可引起肝功能的异常,但在有效的抗结核治疗后肝功能通常好转。

2. 抗结核治疗过程中的肝功能监测:在抗结核治疗过程中,是否应进行肝功能监测,以及监测的频率都存在争议,目前相关的临床证据仍有限,多停留于专家建议。常规肝功能监测增加患者支出,给患者和临床医师带来不便,因此未能得到很好的执行<sup>[33]</sup>。ATS 仅推荐存在危险因素的患者在治疗开始后进行每 2~4 周一次的常规肝功能监测,这些危险因素包括:酗酒、HBV 或 HCV 感染、长期服用具有肝脏不良反应的药物、基础肝功能异常、有潜在肝脏疾病和 HIV 感染<sup>[11]</sup>。目前,一项最新的包含 288 例患者的前瞻性队列研究首次评估了治疗后 2 周行肝功能检测在诊断 DILI 中的价值,并与 ATS 的推荐方案进行对比。早期的、增强的肝功能检测诊断的早期 DILI 患者

(约 4%),并不能很好地预测发生于 2 周以后的后期 DILI 患者(约 3%)<sup>[34]</sup>。实际上,频繁的肝功能监测可能发现较多一过性的转氨酶升高,反而不能很好地地区分药物性肝损伤适应现象和真正的 DILI,导致不必要的治疗中断。因此,仅对存在相关危险因素的患者才有必要定期行肝功能监测,但需要更多的研究证实。

值得注意的是,诊断 DILI 不能依赖单次转氨酶升高,需同时结合患者用药情况记录、停药或恢复用药后肝功能指标的变化来判断,在停用抗结核药物之前仍需谨慎地排除其他可能引起肝损伤的原因<sup>[9]</sup>。此外,除了肝功能指标,症状通常是发现 DILI 的首要线索,不容忽视。

3. 肝功能恢复正常后的抗结核治疗:肝功能恢复正常后宜有序恢复抗结核治疗。诊断 DILI 后,首先要立即停用异烟肼、利福平和吡嗪酰胺。多数患者停药后肝功能可恢复正常,也有少数患者会继续进展。ATS 和 BTS 均建议,患者在肝功能恢复正常后立即继续抗结核治疗,但如何恢复患者抗结核药物存在较大争议。ATS 推荐的方案是逐一恢复各个药物,首先启用肝脏不良反应最小的利福平,3~7 d 后启用异烟肼<sup>[11]</sup>。如患者可以耐受,则在监测肝功能的前提下使用吡嗪酰胺。另一个方案是不再使用吡嗪酰胺,根据病情延长利福平和异烟肼疗程至 9~12 个月。最近的一项研究评估 3 种恢复抗结核药物方案的安全性,将 175 例抗结核药物引起 DILI 的患者分成 3 组:同时恢复最大剂量的抗结核药物;按照 ATS 方案,以利福平-异烟肼-吡嗪酰胺的顺序恢复到最大剂量;按照 BTS 方案,以利福平-异烟肼-吡嗪酰胺的顺序并逐渐增大剂量;研究发现 3 组 DILI 的复发率相似<sup>[35]</sup>。但 Tahaoglu 等<sup>[36]</sup>发现,方案中包含最大剂量吡嗪酰胺的患者再次发生肝损伤的比例高于不包含吡嗪酰胺组。由于这些研究均存在不足,所以很难下定论。逐一恢复抗结核药物的优点在于能更好地评估各个药物的肝脏不良反应,并判断是否继续使用吡嗪酰胺。如患者病情严重,停药可能导致死亡,可选择肝脏不良反应较小的其他一线或二线抗结核药物,如链霉素、阿米卡星、乙胺丁醇和喹诺酮类药物<sup>[9]</sup>。特别是喹诺酮类药物目前被证明是较强的抗结核药物,发生肝损伤的风险较低,应作为停用一线抗结核药物后的重要补救方案。

有慢性肝病基础等高危因素的患者,以及肝功能恢复正常后仍难以耐受常规一线抗结核再治疗方案的患者,应予以更加审慎的调整方案。特别是慢性肝脏疾病可影响抗结核药物的代谢和吸收,患者在普通剂量下发生肝功能损伤的风险也更高,需要调整抗结核药物的使用。调整的原则就是使用肝脏不良反应小的药物并延长疗程。药物可按照以下方案调整:①仅包含 2 种可能的具有肝脏不良反应的药物,避免吡嗪酰胺、利福平、异烟肼;②仅包含一种可能的肝脏不良反应的药物;③不包含有潜在肝脏不良反应的药物<sup>[9]</sup>。肝硬化患者则需从治疗开始就改良治疗方案,避免肝脏不良反应大的药物。有一些研究者认为,

治疗方案应以患者肝功能 Child-Pugh 评分分级为指导,见表 3<sup>[5]</sup>。

表 3 肝功能 Child-Pugh 分级和抗结核药物选择

Child-Pugh 分级	抗结核治疗
A 级	避免使用吡嗪酰胺 强化期:异烟肼、利福平和乙胺丁醇(2 个月) 巩固期:异烟肼和利福平(7 个月)
B 级	避免使用吡嗪酰胺和异烟肼 推荐使用利福平、乙胺丁醇、链霉素(或阿米卡星)和喹诺酮类/环丝氨酸(12~18 个月)
C 级	避免使用吡嗪酰胺、异烟肼和利福平 使用乙胺丁醇、链霉素(或阿米卡星)、喹诺酮类和 1 种二线抗结核药物(18 个月,不宜使用丙硫异烟胺),必要时使用三线抗结核药物(即世界卫生组织界定的临床尚未列入适应证的第五类抗结核药物)

#### 四、小结

抗结核治疗周期长,抗结核 DILI 降低患者依从性,从而降低抗结核治疗效果。抗结核药物的肝脏不良反应与药物的种类、剂量和相互作用有关。结核治疗前的危险因素评估和转氨酶基线检测有利于评估风险和尽早诊断;有慢性肝病等相关危险因素的患者发生肝损伤的风险增加,需要在治疗过程中加强肝功能监测。一旦诊断为 DILI,应立即停用造成肝损伤的药物,待症状消失、肝功能正常后,有序恢复抗结核治疗,必要时调整治疗方案,同时尽量减少患者再发生 DILI 的风险。

#### 参 考 文 献

[ 1 ] World Health Organization. Global tuberculosis report 2012 [EB/OL]. 2013 [2013-07-10] [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).

[ 2 ] Bliven EE, Podewils LJ. The role of chronic hepatitis in isoniazid hepatotoxicity during treatment for latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009,13:1054-1060.

[ 3 ] Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008,23:192-202.

[ 4 ] Devarbhavi H. Antituberculous drug-induced liver injury: current perspective. *Trop Gastroenterol*, 2011,32:167-174.

[ 5 ] Senousy BE, Belal SI, Draganov PV. Hepatotoxic effects of therapies for tuberculosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010,7:543-556.

[ 6 ] Keshavjee S, Gelmanova IY, Shin SS, et al. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012,16:596-603.

[ 7 ] 夏憎憎,詹思延. 国内抗结核药物不良反应发生率的综合分析. *中华结核和呼吸杂志*,2007,30:419-423.

[ 8 ] Lv X, Tang S, Xia Y, et al. Adverse reactions due to directly observed treatment strategy therapy in chinese

tuberculosis patients: a prospective study. *PLoS One*, 2013, 8:e65037.

[ 9 ] World Health Organization. *Treatment of Tuberculosis: Guidelines*,4th edition. Geneva: WHO Press, 2010.

[10] Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, et al. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest*, 2005,128:116-123.

[11] Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006,174:935-952.

[12] Fountain FF, Tolley EA, Jacobs AR, et al. Rifampin hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Med Sci*, 2009,337:317-320.

[13] Shih TY, Pai CY, Yang P, et al. A novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013,57:1685-1690.

[14] Younossian AB, Rochat T, Ketterer JP, et al. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J*, 2005,26:462-464.

[15] Arbex MA, Varella Mde C, Siqueira HR, et al. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. *J Bras Pneumol*, 2010,36:626-640.

[16] Pasipanodya JG, Gumbo T. Clinical and toxicodynamic evidence that high-dose pyrazinamide is not more hepatotoxic than the low doses currently used. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010,54:2847-2854.

[17] Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest*, 1991,99: 465-471.

[18] Wolfson JS, Hooper DC. Overview of fluoroquinolone safety. *Am J Med*, 1991,91:153S-161.

[19] 詹枝华,张丽,魏明. 异烟肼、丙硫异烟胺联合用药不良反应分析. *中国药理学杂志*,2008,43:319-320.

[20] Rossouw JE, Saunders SJ. Hepatic complications of antituberculous therapy. *Q J Med*, 1975,44:1-16.

[21] Ziakas PD, Mylonakis E. 4 months of rifampin compared with 9 months of isoniazid for the management of latent tuberculosis infection: a meta-analysis and cost-effectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. *Clin Infect Dis*, 2009,49:1883-1889.

[22] Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2005,40:670-676.

[23] Dowdy DW, Golub JE. Tests for latent tuberculosis infection and isoniazid preventive therapy. *Lancet Infect Dis*, 2012,12:827-828.

[24] Leung CC, Rieder HL, Lange C, et al. Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*; update 2010.

Eur Respir J, 2011, 37:690-711.

[25] Kunst H, Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection; a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14:1374-1381.

[26] Menzies D, Long R, Trajman A, et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008, 149:689-697.

[27] Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax*, 1998, 53:536-548.

[28] Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*, 2011, 365:2155-2166.

[29] Lee BH, Koh WJ, Choi MS, et al. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. *Chest*, 2005, 127:1304-1311.

[30] Chien JY, Huang RM, Wang JY, et al. Hepatitis C virus infection increases hepatitis risk during anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14:616-621.

[31] 施海燕, 廖宝林, 林思炜, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染合并肺

结核患者抗结核治疗中肝损伤的防治研究. *中华临床感染病杂志*, 2013, 6:90-94.

[32] Baniyasi S, Eftekhari P, Tabarsi P, et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22:1235-1238.

[33] Senior JR. Monitoring for hepatotoxicity: what is the predictive value of liver "function" tests?. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85:331-334.

[34] Singanayagam A, Sridhar S, Dhariwal J, et al. A comparison between two strategies for monitoring hepatic function during antituberculous therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185:653-659.

[35] Sharma SK, Singla R, Sarda P, et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis*, 2010, 50:833-839.

[36] Tahaoglu K, Ataç G, Sevim T, et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5:65-69.

(收稿日期:2013-07-10)

(本文编辑:沈洁)

## • 消息 •

### 欢迎订阅《中华传染病杂志》

《中华传染病杂志》为中国科学技术协会主管、中华医学会主办、上海市医学会承办的感染病专业学术期刊,以广大感染科医师为主要读者,报道感染病领域领先的科研成果和临床诊疗经验,以及对感染科临床有指导作用且与感染科临床密切结合的基础理论研究。栏目设置:述评、专论、共识与指南、基础论著、临床论著、病例报告、临床病例、综述、讲座、专家建议、会议(座谈)纪要等。

目前《中华传染病杂志》已被中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、万方数据库、中国学术期刊文摘(CSAC)、中国生物医学期刊引文数据库(CMCI)、中国核心期刊(遴选)数据库、中国科学引文数据库(CSCD)、美国《化学文摘》(CA)等收录。

《中华传染病杂志》为月刊,每期 64 面,每月 15 日出版,每册定价 12.00 元,邮发代号 4-352。

欢迎广大医务工作者到当地邮局订阅,单册可直接向《中华传染病杂志》编辑部邮购。

地址:上海市北京西路 1623 号《中华传染病杂志》编辑部

邮编:200040 电话:021-62670744 传真:021-62670744

稿件远程处理系统:<http://www.cma.org.cn/ywzx/index.html>



新浪微博



中华医学会感染病学分会官网

# 《中华传染病杂志》2013 年第 31 卷主题词索引

说明:①主题词索引按汉语拼音字母顺序排列;②冠有阿拉伯数字、西文字母、西文姓氏的主题词,按其后汉字的拼音排序,如汉字相同,按数字、英文字母、希文顺序先后排列;③缩略词及未译出的原文英文字母顺序排在各(字母)部之后;④文题、作者后括号内数字为卷号,最后为起页。

## A

**阿苯达唑** 阿苯达唑片和阿苯达唑脂质体治疗囊性包虫病的相关不良反应(李海涛,邵英梅,宋涛,等)(10):620

**氨苯砜** 氨苯砜综合征一例(郑新杰,曹明,樊莉莉,等)(12):750

**氨基糖苷类** 耐药肺炎克雷伯菌 JM45 株氨基糖苷类药物耐药比较基因组学分析(朱健铭,姜如金,吴晋兰,等)(6):327

## B

**白花丹** 白花丹醌对肝纤维化大鼠磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号转导通路的影响(陈小维,张伟伟,陈金霞,等)(9):519

**白细胞介素 17** Th17 细胞在乙型肝炎病毒相关性肝脏疾病中的作用(臧卫波,甄真)(7):435

辅助性 T 淋巴细胞 17 和相关因子在慢性乙型肝炎病毒感染中的作用(刘小琴,陈春华,申红玉,等)(9):552

**百日咳** 小儿百日咳感染 58 例临床分析(王文建,陈杰华,郑跃杰)(8):483

**半乳糖胺** D-氨基半乳糖联合脂多糖诱导急性肝功能衰竭小鼠血清微小核糖核酸的表达(王伟静,安方梅,余东山,等)(1):1

**半乳糖凝集素类** 乙型肝炎病毒感染患者血清半乳糖凝集素-9 含量及其临床意义(余姣,万伟,李云飞,等)(8):475

**鲍氏不动杆菌** 亚胺培南联合头孢哌酮/舒巴坦对耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌的抗菌作用(于亮,王梅)(7):396

**比例危险度模型** 乙型肝炎病毒相关肝功能衰竭预后因素分析及预后评估模型的构建(高海兵,潘晨,林明华,等)(6):347

**编辑方针** 引领 30 年,是标志更是起点(翁心华)(7):385

**丙氨酸转氨酶** 不同丙氨酸转氨酶水平慢性乙型肝炎患者肝组织的病理学特征(尚丹鹤,陈延平,徐光华,等)(3):183

**并殖吸虫病** 家族性群发肺并殖吸虫病六例(吴海清,余敏杰,刘柯慧,等)(11):683

**病毒复制** 沉默信息调节因子 1 活性受抑导致肝细胞糖代谢紊乱促进丙型肝炎病毒复制(孙丽杰,赵勇华,李树臣,等)(10):577

**病毒核心蛋白质类** 丙型肝炎病毒核心蛋白下调沉默信息调节因子 2 相关酶 1-AMP 激活蛋白激酶信号通路活性致肝细胞能量代谢紊乱(于建武,孙丽杰,刘伟,等)(2):71

**病毒激活** 恶性血液病化学治疗后乙型肝炎病毒的激活(卜亚静,孟力,何丽,等)(8):471

**病毒性疾病** 高通量测序技术在病毒感染性疾病研究中的应用(龚玲,张欣欣)(3):187

**病毒载量** 北京地区男男性接触人类免疫缺陷病毒感染人类白细胞抗原-I 类分子多态性对病毒载量的影响(张欣,王熠,王爽,等)(3):173

**不育,男(雄)性** 乙型肝炎病毒感染对精液参数和精子相关功能的影响(郑九嘉,王佩玉,李庆兴,等)(9):543

**布鲁杆菌病** 布鲁杆菌病并发噬血细胞综合征二例(代丽华,熊晖,赵鸿)(2):114

非疫区布鲁杆菌病七例分析(周丽,吴亮,倪明,等)(11):681

威海地区布鲁杆菌病二例(周麟玲,赵克开)(11):688

浙江瑞安地区布鲁杆菌病五例(夏菲,李克诚,洪亮)(2):76

**布尼亚病毒科感染** 新型布尼亚病毒感染二例(魏洪霞,成聰,朱云鸿,等)(3):185

以肾功能损害为主要表现的新型布尼亚病毒感染患者的临床分析(陈芬芳,陈华忠,林希,等)(3):179

## C

**肠道病毒 A 型,人** 2011 年上海地区轻、重症手足口病患者肠道病毒 71 型分离株 VP1、VP4 区的基因特征分析(蔡韵,申惠国,李治俊,等)(1):12

**肠道病毒属** 2011 年上海地区健康儿童血清肠道病毒 71 型免疫水平检测(朱雯,居丽雯,蒋露芳,等)(11):650

**肠球菌属** 肠球菌属医院感染的临床危险因素(张侠家,沈继录,徐元宏,等)(6):336

**超声检查** 肝脏瞬时弹性超声在药物性肝损伤患者肝纤维化诊断中的作用(戴维佳,阮隽,汤伟亮,等)(9):529

**传染病** 12 301 名孕妇相关传染病指标检测结果分析(周玉平,朱传新,陈桃珍,等)(9):557

**磁共振成像,弥散** 磁共振弥散张量成像与静息态功能磁共振成像联合应用对艾滋病患者轻度认知功能下降的初步研究(王玲,史大鹏,闫镔,等)(1):37

**丛林斑疹伤寒** 江苏泰州地区一起秋季恙虫病暴发的调查分析(储凯,谈忠鸣,闻栋,等)(6):358

老年恙虫病合并多器官损害的临床特点(韦启麒,梁飞立,卫奕荣)(2):107

乙型肝炎肝硬化合并恙虫病感染一例(辛杰晶,李延军,陈延平,等)(11):689

**大肠杆菌** 老年性泌尿系统感染的大肠埃希菌毒力因子检测及其与耐药性的关系(马全玲, Kamai Said Abdallah, 魏殿军)(4):227

## D

**胆道疾病** 内镜下逆行胰胆管造影技术诊治成人胆道蛔虫病 19 例的临床分析(杨卓,高峰,赵云峰,等)(9):548

**胆固醇** 不同程度慢性乙型肝炎患者的血脂变化(胡晨波,高勤,唐军英,等)(5):280

**胆红素** 总胆红素反弹率对人工肝治疗慢加亚急性肝功能衰竭的

短期预测(王忠成,邵建国,顾尔莉)(11):678

**蛋白激酶类** 白花丹醌对肝纤维化大鼠磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号转导通路的影响(陈小维,张伟伟,陈金霞,等)(9):519

**蛋白激酶抑制剂** c-jun 氨基末端激酶抑制剂对小鼠急性肝功能衰竭的保护作用(陈珑,杨昊臻,逢非,等)(7):392

**低钠血症** 托伐普坦治疗肝硬化失代偿期患者稀释性低钠血症(阙晓,崔蕾,潘家超,等)(11):658

**多器官功能衰竭** 老年恙虫病合并多器官损害的临床特点(韦启麒,梁飞立,卫奕荣)(2):107

**多态现象,遗传** 核苷酸结合寡聚化结构域 2 基因多态性与肺结核发病风险的关联(潘洪秋,陈永忠,王建明)(7):408

## E

**恶唑烷酮类** 利奈唑胺致 5-羟色胺综合征一例(陈玉麟,李谦,张文宏,等)(11):701

## F

**发热** 发热伴血小板减少综合征并发腹直肌鞘内血肿一例(范雪娟,崔宁,张兰,等)(9):567

**发热,原因不明** 不明原因发热病因诊断的研究进展(时正雨,黄文祥)(2):117

**肺疾病,真菌性** 原发性肺部真菌病计算机断层扫描的表现(王迺诺,高丰,唐平,等)(8):462

舟山海岛地区医院内下呼吸道真菌感染及相关因素分析(丁贤君,陈琼娜,竺王玉,等)(5):299

**肺炎,肺囊虫性** 复方磺胺甲噁唑联合甘草酸二铵治疗艾滋病合并肺孢子菌肺炎的疗效观察(陈仁芳,陆宇红,徒康宛,等)(6):371

HBsAg 阴性或抗-HBc 阳性者肺癌术后辅助化学治疗中乙型肝炎病毒的再激活(于俊岩,呼小红,张蓉,等)(1):24

**分枝杆菌,结核** 结核分枝杆菌感染诱导星形胶质细胞过度表达基质金属蛋白酶-9 的分子机制(李小鹏,张伦理,丁桂兰,等)(5):257

**氟康唑** 两性霉素 B 与氟康唑序贯、联合治疗非艾滋病相关隐球菌性脑膜炎(严颖,麦丽,许文雄,等)(5):295

**腹泻** 成人急性感染性腹泻诊疗专家共识(缪晓辉,冉陆,张文宏,等)(12):705

708 例腹泻患者粪标本病毒检测及临床特点(度尧,吴缨芳,陈云天,等)(12):735

辽宁省 2009 年至 2011 年病毒性腹泻流行病学研究(安淑一,赵卓,郭军巧,等)(3):166

## G

**HIV 感染** 北京地区男男性接触人类免疫缺陷病毒感染人类白蛋白抗原-I 类分子多态性对病毒载量的影响(张欣,王熠,王爽,等)(3):173

人类免疫缺陷病毒/丙型肝炎病毒合并感染抗反转录病毒治疗时机选择(卢瑞朝,张勇,李虹如,等)(6):342

人类免疫缺陷病毒-1 感染者骨质疏松的发病机制(张丽侠,谢静,李太生)(7):438

人类免疫缺陷病毒近期感染的实验室检测和研究进展(白晓燕,曾争)(10):626

人类免疫缺陷病毒毒性静脉注射吸毒者抗反转录病毒治疗现状(赵燕,吴尊友)(3):190

**干扰素  $\alpha$**  聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者专家会议纪要(聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗慢性乙型肝炎专家组)(7):442

**干扰素  $\alpha$ -2a** 阿德福韦酯序贯聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 HBeAg 低效价慢性乙型肝炎患者的疗效(房建婷,纪永健,李菲菲,等)(10):608

聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗家族聚集性慢性乙型肝炎病毒感染(姐弟)获得 HBsAg 血清转换二例(吕东霞,魏倪)(2):115

**干扰素  $\alpha$ -2b** 贵州某地由同一名献血员所致慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗的疗效观察(刘三都,程明亮,贾继东,等)(11):654

**干扰素类** 干扰素  $\lambda$ 1 对慢性乙型肝炎病毒感染青少年患者树突状细胞功能的影响(周俊英,周东方,胡朝刚)(7):399

干扰素刺激基因 15/泛素特异性蛋白酶 18 在丙型肝炎病毒慢性感染和干扰素抵抗中的作用机制(张坤坤,周俊英)(2):125

干扰素治疗慢性病毒性肝炎发生甲状腺功能异常的临床特征和危险因素(桂红莲,吴彦文,周惠娟,等)(2):87

应答指导治疗策略在聚乙二醇干扰素治疗乙型肝炎病毒 e 抗原阳性慢性乙型肝炎患者中的应用(窦晓光,侯金林)(10):623

**甘油三酯类** 不同程度慢性乙型肝炎患者的血脂变化(胡晨波,高勤,唐军英,等)(5):280

**肝,人工** 总胆红素反弹率对人工肝治疗慢加急性肝功能衰竭的短期预测(王忠成,邵建国,顾尔莉)(11):678

**肝功能衰竭**  $^{13}\text{C}$ -美沙西丁呼气试验在评价慢加急性肝功能衰竭患者肝储备功能和预后中的应用(刘磊,韩涛,聂彩云,等)(11):672

恶性淋巴瘤合并慢性乙型肝炎停拉米夫定致肝功能衰竭死亡一例(莫国生,蔡永静,蔡建刚,等)(10):625

肝功能衰竭诊治指南(2012 年版)(中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组)(3):129

乙型肝炎病毒感染患者血清半乳糖凝集素-9 含量及其临床意义(余姣,王伟,李云飞,等)(8):475

乙型肝炎病毒相关肝功能衰竭患者肝组织脂联素及其受体 2 的表达(曹伟,何显,赵彩彦)(4):231

乙型肝炎病毒相关肝功能衰竭患者基质细胞衍生因子-1 $\alpha$  的变化及其意义(张莉,赵彩彦,王亚东,等)(8):488

乙型肝炎病毒相关肝功能衰竭预后因素分析及预后评估模型的构建(高海兵,潘晨,林明华,等)(6):347

乙型肝炎病毒相关慢加急性肝功能衰竭患者外周血中皮质醇水平变化(樊翠琴,赵彩彦,王亚东,等)(6):353

乙型肝炎病毒相关慢加急性肝功能衰竭预后的影响因素分析(蔡文婕,谢琴秀,柯晶,等)(10):617

乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者外周血 T 淋巴细胞受体  $\beta$  链 V 区亚家族的表达及其意义(施文娟,李晓玲,杨正茂,等)(11):667

乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭中期并发肝性脑病的危险因素



分析(林明华,高海兵,潘晨,等)(7):404

吡喹酮清除试验联合终末期肝病模型对肝功能衰竭患者短期预后的评价(冯洪玲,李谦,王麟,等)(10):593

总胆红素反弹率对人工肝治疗慢加亚急性肝功能衰竭的短期预测(王忠成,邵建国,顾尔莉)(11):678

**肝功能衰竭,急性** c-jun 氨基末端激酶抑制剂对小鼠急性肝功能衰竭的保护作用(陈珑,杨昊臻,逢菲,等)(7):392

D-氨基半乳糖联合脂多糖诱导急性肝功能衰竭小鼠血清微小核糖核酸的表达(王伟静,安方梅,余东山,等)(1):1

**肝疾病** 血小板数量和与肝脏疾病的关系研究进展(王莉,于吉广,邹志强)(9):571

**肝性脑病** 乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭中期并发肝性脑病的危险因素分析(林明华,高海兵,潘晨,等)(7):404

**肝炎,丙型** 丙型肝炎肝硬化抗病毒治疗进展(周俊英,赵会芳,周东方)(11):695

人类白细胞抗原-B 特异性抗原表位 Bw4 对丙型肝炎病毒感染的影响(赵艳,刘金花,刘宁,等)(1):19

人类免疫缺陷病毒/丙型肝炎病毒合并感染抗反转录病毒治疗时机选择(卢瑞朝,张勇,李虹如,等)(6):342

**肝炎,丙型,慢性** B 淋巴细胞在慢性丙型肝炎肝纤维化方面的作用(林沪,王福生)(4):250

丙型肝炎病毒自血清清除者的血清代谢组学研究(姜翠,吴瑞红,王晓美,等)(2):101

干扰素刺激基因 15/泛素特异性蛋白酶 18 在丙型肝炎病毒慢性感染和干扰素抵抗中的作用机制(张坤坤,周俊英)(2):125

泰州市 152 例慢性丙型肝炎流行病学特征分析(徐洪涛,肖丽,李阳,等)(7):425

**肝炎,病毒性,人** 重型肝炎的细胞移植治疗(周倩,李君,李兰娟)(11):691

**肝炎,慢性** 干扰素治疗慢性病毒性肝炎发生甲状腺功能异常的临床特征和危险因素(桂红莲,吴彦文,周惠娟,等)(2):87

**肝炎,乙型** 替比夫定阻断乙型肝炎病毒宫内感染的研究进展(卢永平,陈友鹏,梁旭亮)(4):254

乙型肝炎病毒自发阴转的急性乙型肝炎患者肝功能和病毒标志物动态变化特征(柳龙根,邵劭林,张锁才)(7):422

乙型肝炎患者治疗期间病毒基因型与 YMDD 变异的相关性(石铭,王楠,花艳艳,等)(7):429

乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭中期并发肝性脑病的危险因素分析(林明华,高海兵,潘晨,等)(7):404

肝功能正常的乙型肝炎病毒感染者肝组织共价闭合环状 DNA 的研究(江军,陈仕祥,徐文胜,等)(8):458

人类白细胞抗原与乙型肝炎病毒感染转归研究的进展(于雪源,张淑云)(10):635

乙型肝炎病毒感染对艾滋病患者联合抗反转录病毒治疗效果的影响(杨蓉蓉,桂希恩,熊勇,等)(9):533

乙型肝炎病毒感染对精液参数和精子相关功能的影响(郑九嘉,王佩玉,李庆兴,等)(9):543

乙型肝炎病毒感染者外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low/-</sup> 调节性 T 淋巴细胞与肝脏病理的关系(陈慧娟,赵守松,蒋玖)(10):603

HBsAg 阴性或抗-HBc 阳性者肿瘤术后辅助化学治疗中乙型

肝炎病毒的再激活(于俊岩,呼小红,张蓉,等)(1):24

**肝炎,乙型,慢性** 阿德福韦酯治疗 31 例慢性乙型肝炎患儿的疗效及安全性(俞海英,杨永峰,赵伟,等)(4):240

艾滋病患者中乙型和丙型肝炎病毒合并感染的临床特征与治疗(杨蓉蓉,桂希恩,熊勇,等)(12):724

不同丙氨酸转氨酶水平慢性乙型肝炎患者肝组织的病理学特征(尚丹鹤,陈延平,徐光华,等)(3):183

不同程度慢性乙型肝炎患者的血脂变化(胡晨波,高勤,唐军英,等)(5):280

恩替卡韦叠加聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎患者 48 周疗效及安全性(戚勋,戚越纯,张琴)(3):181

辅助性 T 淋巴细胞 17 和相关因子在慢性乙型肝炎病毒感染中的作用(刘小琴,陈春华,申红玉,等)(9):552

辅助性 T 淋巴细胞 9/调节性 T 淋巴细胞平衡在乙型肝炎病毒感染炎症反应中的变化及其意义(刘肆辉,张永华,刘莉,等)(11):646

干扰素 λ1 对慢性乙型肝炎病毒感染青少年患者树突状细胞功能的影响(周俊英,周东方,胡朝刚)(7):399

核苷类药物治疗慢性乙型肝炎预测停药研究进展(蔡少航,彭劼)(11):698

还原型谷胱甘肽肠溶胶囊用于慢性乙型肝炎治疗的多中心临床试验(王迎昕,陈锡美,李军,等)(5):274

聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗家族聚集性慢性乙型肝炎病毒感染(姐弟)获得 HBsAg 血清转换二例(吕东霞,魏倪)(2):115

聚乙二醇干扰素 α 治疗核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者专家会议纪要(聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家组)(7):442

慢性乙型肝炎合并脂肪肝变的影响因素(陈建能,庄群瑛,陈碧芬,等)(3):160

慢性乙型肝炎患者肝硬化无创诊断模型的验证(刘豫瑞,曾达武,崔首华,等)(12):719

慢性乙型肝炎患者肝组织乙型肝炎病毒共价闭合环状 DNA 与血清 HBV DNA、乙型肝炎病毒标志物的相关性(王晓英,余会元)(7):431

慢性乙型肝炎抗病毒治疗与持久免疫控制(张文宏,翁心华)(9):564

替比夫定治疗慢性乙型肝炎患者血清人类白细胞抗原 I 及肿瘤坏死因子相关性凋亡诱导配体的变化(王煜,王海燕,王琦,等)(7):427

微小 RNA 在不同时期慢性乙型肝炎病毒感染者的异常表达谱及其临床意义(邢同京,徐洪涛,余文庆,等)(10):586

延长治疗提高慢性乙型肝炎治疗终点的理论和临床实践(谢尧,李明慧)(12):747

乙型肝炎病毒感染患者血清半乳糖凝集素-9 含量及其临床意义(余姣,万伟,李云飞,等)(8):475

乙型肝炎病毒感染患者血清中双突变 X 抗原/抗体的检测及意义(张晓慧,王永康,杜磊,等)(2):77

乙型肝炎病毒特异性 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞表达 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 和程序性死亡受体-1 的水平及其与肝脏炎症活动度的相关性(谢冬英,刘琼,谢俊强,等)(5):285

乙型肝炎病毒相关慢加急性肝功能衰竭患者外周血中皮质醇

水平变化(樊翠翠,赵彩彦,王亚东,等)(6):353

拉米夫定治疗慢性乙型肝炎患者基线丙氨酸转氨酶水平与 YMD 变异的相关性(刘兴祥,徐云芳,李桂珍,等)(7):433

阿德福韦酯序贯聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 HBeAg 低效价慢性乙型肝炎患者的疗效(房建婷,纪永健,李菲菲,等)(10):608

应答指导治疗策略在聚乙二醇干扰素治疗乙型肝炎病毒 e 抗原阳性慢性乙型肝炎患者中的应用(窦晓光,侯金林)(10):623

**肝炎,中毒性** 肝脏瞬时弹性超声在药物性肝损伤患者肝纤维化诊断中的作用(戴维佳,阮隽,汤伟亮,等)(9):529

抗结核药物引起肝损伤的现状和应对策略(阮巧玲,张文宏)(12):751

**肝炎,丙型,慢性** 贵州某地由同一名献血员所致慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗的疗效观察(刘三都,程明亮,贾继东,等)(11):654

**肝炎 e 抗原,乙型** 阿德福韦酯序贯聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 HBeAg 低效价慢性乙型肝炎患者的疗效(房建婷,纪永健,李菲菲,等)(10):608

应答指导治疗策略在聚乙二醇干扰素治疗乙型肝炎病毒 e 抗原阳性慢性乙型肝炎患者中的应用(窦晓光,侯金林)(10):623

婴儿出生时乙型肝炎 e 抗原对联合免疫应答的影响(岳欣,江红秀,韩国荣,等)(7):413

**肝炎病毒,乙型** 恶性血液病化学治疗后乙型肝炎病毒的激活(卜亚静,孟力,何丽,等)(8):471

乙型肝炎病毒基因型与滤泡辅助性 T 淋巴细胞的关系及其意义(顾锡炳,朱银芳,汪铮,等)(1):46

乙型肝炎病毒基因型与细胞毒性 T 淋巴细胞表面程序性死亡受体-1 表达的关系及其意义(顾锡炳,朱银芳,杨小娟,等)(4):243

乙型肝炎病毒相关肝功能衰竭患者肝组织脂联素及其受体 2 的表达(曹伟,何显,赵彩彦)(4):231

乙型肝炎病毒相关肝功能衰竭预后因素分析及预后评估模型的构建(高海兵,潘晨,林明华,等)(6):347

乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者外周血 T 淋巴细胞受体  $\beta$  链 V 区亚家族的表达及其意义(施文娟,李晓玲,杨正茂,等)(11):668

乙型肝炎病毒异质性及进化研究与临床的关系(沈涛,严新民)(1):54

乙型肝炎病毒自发阴转的急性乙型肝炎患者肝功能和病毒标志物动态变化特征(柳龙根,邵幼林,张锁才)(7):422

Th17 细胞在乙型肝炎病毒相关性肝脏疾病中的作用(臧卫波,甄真)(7):435

乙型肝炎病毒相关慢加急性肝功能衰竭预后的影响因素分析(蔡文婕,谢琴秀,柯晶,等)(10):617

云南省部分乙型肝炎病毒多基因型分布(王炳辉,冯悦,李峥,等)(9):538

**肝炎病毒属** 丙型肝炎病毒核心蛋白下调沉默信息调节因子 2 相关酶 1-AMP 激活蛋白激酶信号通路活性致肝细胞能量代谢紊乱(于建武,孙丽杰,刘伟,等)(2):71

**肝硬化** B 淋巴细胞在慢性丙型肝炎肝纤维化方面的作用(林沪,王福生)(4):250

白花丹醌对肝纤维化大鼠磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号转导通路的影响(陈小维,张伟伟,陈金霞,等)(9):519

丙型肝炎肝硬化抗病毒治疗进展(周俊英,赵会芳,周东方)(11):695

肝纤维化模型中 Nogo-B 参与转化生长因子- $\beta$ 1/Smad2 信号通路的研究(刘真真,陈永平,沈子娟,等)(5):269

肝脏瞬时弹性超声在药物性肝损伤患者肝纤维化诊断中的作用(戴维佳,阮隽,汤伟亮,等)(9):529

慢性乙型肝炎患者肝硬化无创诊断模型的验证(刘豫瑞,曾达武,崔首华,等)(12):719

人脐带间充质干细胞静脉注射联合肝动脉灌注治疗失代偿性肝硬化患者的疗效观察(王莉,郭青,邹志强,等)(8):485

托伐普坦治疗肝硬化失代偿期患者稀释性低钠血症(阚晓,崔蕾,潘家超,等)(11):658

乙型肝炎肝硬化合并恙虫病感染一例(辛杰晶,李延军,陈延平,等)(11):689

转化生长因子- $\beta$ /Smad 和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 的信号串扰与肝纤维化(徐丽红,田德安,郑勇)(2):120

**高血压,门静脉** 原发性骨髓纤维化并发门静脉高压症 17 例临床特点分析(谢琴秀,江晓平,李旭)(6):369

**弓形虫病,脑** 克林霉素联合阿奇霉素治疗艾滋病合并弓形虫脑病一例(成聪,许传军,池云,等)(10):584

**钩端螺旋体病** 钩端螺旋体病 83 例临床特征分析(王贵霞,曾跃,张廷君,等)(6):366

**谷胱甘肽** 还原型谷胱甘肽肠溶胶囊用于慢性乙型肝炎治疗的多中心临床试验(王迎昕,陈锡美,李军,等)(5):274

**骨髓纤维化** 原发性骨髓纤维化并发门静脉高压症 17 例临床特点分析(谢琴秀,江晓平,李旭)(6):369

**骨质疏松** 人类免疫缺陷病毒-1 感染者骨质疏松的发病机制(张丽侠,谢静,李太生)(7):438

**冠状病毒感染** 人新型冠状病毒感染(朱翠云,沈银忠,卢洪洲)(8):507

## H

**汉坦病毒感染** 汉坦病毒二次感染致危重型肾综合征出血热抢救成功一例(刘海玲,聂青和,刘小莹,等)(8):500

**RNA,核糖体** 常见致病性真菌核糖体 RNA 基因分子鉴定(王璇,李莉,王睿莹,等)(3):138

**核苷类** 核苷类药物治疗慢性乙型肝炎预测停药研究进展(蔡少航,彭劼)(11):698

**核苷酸转运蛋白质类** 核苷酸结合寡聚化结构域 2 基因多态性与肺结核发病风险的关联(潘洪秋,陈永忠,王建明)(7):408

**呼吸试验**  $^{13}\text{C}$ -美沙西丁呼气试验在评价慢加急性肝功能衰竭患者肝储备功能和预后中的应用(刘磊,韩涛,聂彩云,等)(11):672

**DNA,环状** 肝功能正常的乙型肝炎病毒感染患者肝组织共价闭合环状 DNA 的研究(江军,陈仕祥,徐文胜,等)(8):458

慢性乙型肝炎患者肝组织乙型肝炎病毒共价闭合环状 DNA 与血清 HBV DNA、乙型肝炎病毒标志物的相关性(王晓英,

余会元)(7):431

**弧菌,创伤** 创伤弧菌经细胞 Toll 样受体 2、4 途径导致树突状细胞急性坏死的研究(王志刚,吴展,徐水凌,等)(5):263

**弧菌感染** 创伤弧菌败血症致急性坏死性筋膜炎一例(杨晴,陈燕鸿,周晓蕾)(6):376

**蛔虫病** 内镜下逆行胆胰管造影技术诊治成人胆道蛔虫病 19 例的临床分析(杨卓,高峰,赵云峰,等)(9):548

**活组织检查,针吸** 两种经皮肝穿刺活组织检查术标本质量的比较(杨守平,郑可飞,段小华,等)(5):311

**获得性免疫缺陷综合征** 303 086 例住院患者梅毒及人类免疫缺陷病毒感染检出情况分析(陈颖,陈惠明,刘茁,等)(5):305

36 例住院艾滋病患者巨细胞病毒血症的临床随访及处理(胡志亮,柏春琴,杨永峰,等)(6):373

艾滋病合并眼部结核一例(陈仁芳,刘莉,冯艳玲,等)(1):52

艾滋病患者中乙型和丙型肝炎病毒合并感染的临床特征与治疗(杨蓉蓉,桂希恩,熊勇,等)(12):724

艾滋病首诊 686 例患者梅毒和肝炎病毒的感染率(王珍燕,郑毓芳,刘莉,等)(8):492

磁共振弥散张量成像与静息态功能磁共振成像联合应用对艾滋病患者轻度认知功能下降的初步研究(王玲,史大鹏,闫骥,等)(1):37

复方磺胺甲噁唑联合甘草酸二铵治疗艾滋病合并肺孢子菌肺炎的疗效观察(陈仁芳,陆宇红,徒康宛,等)(6):371

高效抗反转录病毒治疗 1 年对艾滋病患者免疫重建及细胞因子的影响(罗艳,姚运海,何艳,等)(4):246

克林霉素联合阿奇霉素治疗艾滋病合并弓形虫脑病一例(成聰,许传军,池云,等)(10):584

山东省 1992 年至 2011 年艾滋病流行特征分析(张娜,王国永,杨兴光,等)(12):728

首次住院艾滋病患者机会性感染的特点(刘莉,张仁芳,沈银忠,等)(2):97

乙型肝炎病毒感染对艾滋病患者联合抗反转录病毒治疗效果的影响(杨蓉蓉,桂希恩,熊勇,等)(9):533

**霍乱毒素** 甲型 H5N1 禽流行性感冒病毒血凝素抗原和霍乱毒素 B 亚单位融合蛋白真核表达载体的构建与鉴定(张玲,肖昕,杨旺,等)(7):386

**HIV-1** 北京市人类免疫缺陷病毒-1 B 亚型分子的流行特征(叶景荣,苏雪丽,郝明强,等)(6):331

人类免疫缺陷病毒-1 单纯及合并丙型肝炎病毒感染中人类免疫缺陷病毒-1 特异性 T 淋巴细胞免疫应答(唐漾波,占哈琳,曹孟丽,等)(4):216

亚甲基二氧基甲基苯丙胺对人类免疫缺陷病毒-1 在巨噬细胞中复制的影响(梁冰玉,苏锦明,庄道民,等)(8):454

**J**

**基因,病毒** 成都地区人乳头瘤病毒 16 型 E2 基因和长控制区序列分析(陈刚毅,丁显平,陈林,等)(5):290

乙型肝炎患者治疗期间病毒基因型与 YMDD 变异的相关性(石铭,王楠,花艳艳,等)(7):429

2011 年上海地区轻、重症手足口病患者肠道病毒 71 型分离株 VP1、VP4 区的基因特征分析(蔡韵,申惠国,李治俊,等)(1):

12

**基因,真菌** 常见致病性真菌核糖体 RNA 基因分子鉴定(王璇,李莉,王睿莹,等)(3):138

**基因表达** 梅毒螺旋体 Tp0453 特异性抗原优势表位区段的克隆表达及其在血清学诊断中的初步评价(王宪灵,王缚鲲,贾克然,等)(9):524

**基因沉默** 沉默信息调节因子 1 活性受抑导致肝细胞糖代谢紊乱促进丙型肝炎病毒复制(孙丽杰,赵勇华,李树臣,等)(10):577

**基因型** 乙型肝炎病毒基因型与滤泡辅助性 T 淋巴细胞的关系及其意义(顾锡娟,朱银芳,汪铮,等)(1):46

云南省部分乙型肝炎病毒多基因型分布(王炳辉,冯悦,李峥,等)(9):538

**基因组学** 耐药肺炎克雷伯菌 JM45 株氨基糖苷类药物耐药比较基因组学分析(朱健铭,姜如金,吴晋兰,等)(6):327

**基质金属蛋白酶 9** 结核分枝杆菌感染诱导星形胶质细胞过度表达基质金属蛋白酶-9 的分子机制(李小鹏,张伦理,丁桂兰,等)(5):257

**疾病传播,垂直** 替比夫定阻断乙型肝炎病毒宫内感染的研究进展(卢永平,陈友鹏,梁旭竞)(4):254

**棘球蚴病** 阿苯达唑片和阿苯达唑脂质体治疗囊性包虫病的相关不良反应(李海涛,邵英梅,宋涛,等)(10):620

**脊柱炎** 丙型副伤寒性脊柱炎一例的影像学 and 临床特征分析(王玉涛,王海涛,王兴武,等)(12):744

**N-甲基-3,4-亚甲二氧基苯丙胺** 亚甲基二氧基甲基苯丙胺对人类免疫缺陷病毒-1 在巨噬细胞中复制的影响(梁冰玉,苏锦明,庄道民,等)(8):454

**甲氧西林抗药性** 儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药性和耐药基因研究(吴霞,王传清,严秀峰,等)(11):641

**甲状腺疾病** 干扰素治疗慢性病毒性肝炎发生甲状腺功能异常的临床特征和危险因素(桂红莲,吴彦文,周惠娟,等)(2):87

**假单胞菌,铜绿** 铜绿假单胞菌重组核酸疫苗研究进展(姜明子,冯吁珠,邱文)(10):630

**间质干细胞** 人脐带间充质干细胞静脉注射联合肝动脉灌注治疗失代偿性肝硬化患者的疗效观察(王莉,郭青,邹志强,等)(8):485

**交叉感染** 肠球菌属医院感染的临床危险因素(张侠家,沈继录,徐元宏,等)(6):336

儿童医院获得性血流感染的临床特征和病原学分析(徐月波,董琳,刘琳,等)(4):221

舟山海岛地区医院内下呼吸道真菌感染及相关因素分析(丁贤君,陈琼娜,竺王玉,等)(5):299

**接种** 播散性卡介菌病 23 例分析(卢水华,李涛,席秀红,等)(7):417

**结核** T 淋巴细胞酶联免疫斑点法在肺外结核诊断中的应用(陆迪雅,陈澍)(6):377

**结核,抗多种药物性** 耐多药结核病流行现状分析(王旭)(1):61

**结核,脑膜** 结核性脑膜炎患者颅神经损伤的相关因素及转归(林仕忠,张彦亮,金嘉琳,等)(2):93

**结核,胸膜** 血清及胸腔积液中相关因子的检测在鉴别结核病与恶性肿瘤中的意义(卢莺燕,张伟敏,吴海金,等)(6):362

结核性胸膜炎患者结核特异性 T 淋巴细胞的免疫应答及其迁徙作用(郑建,欧勤芳,刘袁媛,等)(12):715

**结核,肺** 2007 年至 2011 年广西壮族自治区医务人员结核病发病情况调查(崔哲哲,黄敏莹,林玫,等)(9):555

肺间质样改变的痰菌阴性肺结核 11 例临床误诊分析(柳毅,胡燕霞,梅同华,等)(8):496

核苷酸结合寡聚化结构域 2 基因多态性与肺结核发病风险的关联(潘洪秋,陈永忠,王建明)(7):408

江苏省阜宁县活动性肺结核病患者分子成簇与空间聚集研究(刘媛,王学高,刘美伶,等)(8):449

耐药基因检测在预测肺结核患者预后中的作用(周祖模,黄富礼,黄何清,等)(1):28

糖尿病并发肺结核发病机制的研究进展(周利君,卢水华,李亮)(9):568

**结膜疾病** 结膜吸吮线虫病一例(谭朝霞,李玉华,李奇芬,等)(5):279

**筋膜炎,坏死性** 创伤弧菌败血症致急性坏死性筋膜炎一例(杨晴,陈燕鸿,周晓蕾)(6):376

**精子能动性** 乙型肝炎病毒感染对精液参数和精子相关功能的影响(郑九嘉,王佩玉,李庆兴,等)(9):543

**巨细胞病毒感染** 36 例住院艾滋病患者巨细胞病毒血症的临床随访及处理(胡志亮,柏春琴,杨永峰,等)(6):373

**菌血症** 儿童医院获得性血流感染的临床特征和病原学分析(徐月波,董琳,刘琳,等)(4):221

## K

**卡介苗** 播散性卡介苗病 23 例分析(卢水华,李涛,席秀红,等)(7):417

**抗病毒药** 慢性乙型肝炎抗病毒治疗与持久免疫控制(张文宏,翁心华)(9):564

**抗结核药** 抗结核药物相关的视野缺损一例(胡漂,郑建铭,王璇,等)(11):686

抗结核药物引起肝损伤的现状和应对策略(阮巧玲,张文宏)(12):751

**抗逆转录病毒治疗,高效** 高效抗反转录病毒治疗 1 年对艾滋病患者免疫重建及细胞因子的影响(罗艳,姚运海,何艳,等)(4):246

人类免疫缺陷病毒/丙型肝炎病毒合并感染抗反转录病毒治疗时机选择(卢瑞朝,张勇,李虹如,等)(6):342

人类免疫缺陷病毒阳性静脉注射吸毒者抗反转录病毒治疗现状(赵燕,吴尊友)(3):190

乙型肝炎病毒感染对艾滋病患者联合抗反转录病毒治疗效果的影响(杨蓉蓉,桂希恩,熊勇,等)(9):533

艾滋病患者中乙型和丙型肝炎病毒合并感染的临床特征与治疗(杨蓉蓉,桂希恩,熊勇,等)(12):724

**抗体,病毒** 2011 年上海地区健康儿童血清肠道病毒 71 型免疫水平检测(朱雯,居丽雯,蒋露芳,等)(11):650

**抗药性,多种,细菌** 整合子及其耐药基因盒在临床分离多重耐药志贺菌中的分布(闻新棉,边锋芝,郑秀峰,等)(6):321

**抗药性,细菌** 耐药基因检测在预测肺结核患者预后中的作用(周祖模,黄富礼,黄何清,等)(1):28

**抗原,细菌** 梅毒螺旋体 Tp0453 特异性抗原优势表位区段的克隆表达及其在血清学诊断中的初步评价(王宪灵,王缚鲲,贾克然,等)(9):524

**HLA-B 抗原** 北京地区男男性接触人类免疫缺陷病毒感染人类白细胞抗原-I 类分子多态性对病毒载量的影响(张欣,王熠,王爽,等)(3):173

人类白细胞抗原-B 特异性抗原表位 Bw4 对丙型肝炎病毒感染的影响(赵艳,刘金花,刘宁,等)(1):19

**HLA 抗原** 人类白细胞抗原与乙型肝炎病毒感染转归研究的进展(于雪源,张淑云)(10):635

替比夫定治疗慢性乙型肝炎患者血清人类白细胞抗原 I 及肿瘤坏死因子相关性凋亡诱导配体的变化(王煜,王海燕,王琦,等)(7):427

**抗真菌药** 白念珠菌对唑类抗真菌药物耐药的研究进展(章磊,许夕海,胡立芬,等)(5):314

**克雷伯菌,肺炎** 肺炎克雷伯菌 DNA 旋转酶 A 亚单位喹诺酮耐药决定区变异型与底物分子对接分析(糜祖煌,翁幸璧,高军晖)(4):208

耐药肺炎克雷伯菌 JM45 株氨基糖苷类药物耐药比较基因组学分析(朱健铭,姜如金,吴晋兰,等)(6):327

**克隆,分子** 梅毒螺旋体 Tp0453 特异性抗原优势表位区段的克隆表达及其在血清学诊断中的初步评价(王宪灵,王缚鲲,贾克然,等)(9):524

**喹诺酮类** 肺炎克雷伯菌 DNA 旋转酶 A 亚单位喹诺酮耐药决定区变异型与底物分子对接分析(糜祖煌,翁幸璧,高军晖)(4):208

枸橼酸杆菌中质粒介导喹诺酮耐药基因的检测(邵宜波,李旭,胡立芬,等)(9):513

## L

**拉米夫定** 恶性淋巴瘤合并慢性乙型肝炎停拉米夫定致肝功能衰竭死亡一例(莫国生,蔡永静,蔡建刚,等)(10):625

拉米夫定治疗慢性乙型肝炎患者基线丙氨酸转氨酶水平与 YMDD 变异的相关性(刘兴祥,徐云芳,李桂珍,等)(7):433

**类圆线虫病** 粪类圆线虫病二例的临床特征及诊治(李俊达,王晓玲,黄群,等)(5):308

**利巴韦林** 贵州某地由同一名献血员所致慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗的疗效观察(刘三都,程明亮,贾继东,等)(11):654

**痢疾,杆菌性** 合肥地区 2004 年至 2011 年细菌性痢疾流行及菌群分布情况(周雪,孙秋林,叶丽军,等)(1):44

**两性霉素 B** 两性霉素 B 与氟康唑序贯、联合治疗非艾滋病相关隐球菌性脑膜炎(严颖,麦丽,许文雄,等)(5):295

两性霉素 B 脂质体诱导治疗肾综合征并发隐球菌性脑膜炎一例(黄晨,吕奇,皇幼明,等)(1):51

**裂殖子表面蛋白质 1** 恶性疟混合感染及裂殖子表面蛋白 1 和 2 的研究进展(陈柯璇,杨照青)(8):510

**T 淋巴细胞** 其刺激分子 OX40 在内毒素耐受大鼠肝组织中的表达及意义(王柯尹,洪巧,董进中,等)(1):7

**T 淋巴细胞,调节性** 辅助性 T 淋巴细胞 9/调节性 T 淋巴细胞平衡在乙型肝炎病毒感染炎症反应中的变化及其意义(刘肆辉,张永华,刘莉,等)(11):646

乙型肝炎病毒感染者外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low/-</sup> 调节性 T 淋巴细胞与肝脏病理的关系(陈慧娟, 赵守松, 蒋玖)(10): 603

**T 淋巴细胞, 辅助诱导** 辅助性 T 淋巴细胞 17 和相关因子在慢性乙型肝炎病毒感染中的作用(刘小琴, 陈春华, 申红玉, 等)(9):552

辅助性 T 淋巴细胞 9/调节性 T 淋巴细胞平衡在乙型肝炎病毒感染炎症反应中的变化及其意义(刘肆辉, 张永华, 刘莉, 等)(11):646

**T 淋巴细胞, 细胞毒性** 乙型肝炎病毒基因型与细胞毒性 T 淋巴细胞表面程序性死亡受体-1 表达的关系及其意义(顾锡炳, 朱银芳, 杨小娟, 等)(4):243

**B 淋巴细胞** B 淋巴细胞在慢性丙型肝炎肝纤维化方面的作用(林沪, 王福生)(4):250

**1-磷脂酰肌醇 3-激酶** 白花丹酮对肝纤维化大鼠磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号转导通路的影响(陈小维, 张伟伟, 陈金霞, 等)(9):519

**流感病毒 A 型** 成功抢救人感染 H7N9 禽流行性感冒一例分析(何泽宝, 谢德胜, 卢洪洲, 等)(5):303

从 H7N9 禽流行性感冒谈新发传染病防控的重要性(卢洪洲, 翁心华)(4):193

人感染 H7N9 禽流行性感冒三例的临床特点及治疗体会(席秀红, 李涛, 刘惜年, 等)(4):201

上海市人感染 H7N9 禽流行性感冒死亡一例报道及相关文献综述(杨飞飞, 蒋琳, 金嘉琳, 等)(4):197

**流感病毒 A 型, H1N1 亚型** 广东地区新型甲型 H1N1 流行性感冒病毒神经氨酸酶基因变异和药物敏感分析(梁丽君, 黄平, 朱晓兰, 等)(4):203

**流感病毒 A 型, H5N1 亚型** 甲型 H5N1 禽流行性感冒病毒血凝素抗原和霍乱毒素 B 亚单位融合蛋白真核表达载体的构建与鉴定(张玲, 肖昕, 杨旺, 等)(7):386

**流行性腮腺炎** 成人流行性腮腺炎并发睾丸炎伴急性乙型肝炎一例(杨兆辉, 马龙, 陈珑斌)(8):506

**颅神经损伤** 结核性脑膜炎患者颅神经损伤的相关因素及转归(林仕忠, 张彦亮, 金嘉琳, 等)(2):93

**颅神经损伤** 隐球菌性脑膜炎并发颅神经损伤的危险因素及预后因素分析(林苏, 张彦亮, 邵凌云, 等)(3):155

**M**

**麻疹** 麻疹儿童死亡危险因素分析(付海燕, 王晓明, 赵瑞芹, 等)(10):598

苏州市 2004 年至 2010 年麻疹流行特征及其野毒株基因特征(詹亚惠, 夏瑜, 栾琳, 等)(3):150

**梅毒** 303 086 例住院患者梅毒及人类免疫缺陷病毒感染检出情况分析(陈颖, 陈惠明, 刘茁, 等)(5):305

81 946 例住院患者梅毒抗体检测结果分析(陈彬, 徐克, 林小敏, 等)(8):479

艾滋病首诊 686 例患者梅毒和肝炎病毒的感染率(王珍燕, 郑毓芳, 刘莉, 等)(8):492

免疫组织化学检测梅毒螺旋体及其临床意义(陈洁, 程浩, 叶俊, 等)(8):466

**梅毒血清诊断** 81 946 例住院患者梅毒抗体检测结果分析(陈彬, 徐克, 林小敏, 等)(8):479

**酶联免疫吸附测定** T 淋巴细胞酶联免疫斑点法在肺外结核诊断中的应用(陆迪雅, 陈澍)(6):377

**泌尿道感染** 老年性泌尿系统感染的大肠埃希菌毒力因子检测及其与耐药性的关系(马全玲, Kamai Said Abdallah, 魏殿军)(4):227

**密螺旋体, 苍白** 梅毒螺旋体 Tp0453 特异性抗原优势表位区段的克隆表达及其在血清学诊断中的初步评价(王宪灵, 王缚鲲, 贾克然, 等)(9):524

梅毒螺旋体基因型流行病学及临床相关性研究进展(李珍, 田洪青)(6):382

免疫组织化学检测梅毒螺旋体及其临床意义(陈洁, 程浩, 叶俊, 等)(8):466

**免疫球蛋白类** 乙型肝炎病毒特异性 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞表达 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 和程序性死亡受体-1 的水平及其与肝脏炎症活动度的相关性(谢冬英, 刘琼, 谢俊强, 等)(5):285

**免疫组织化学** 免疫组织化学检测梅毒螺旋体及其临床意义(陈洁, 程浩, 叶俊, 等)(8):466

**名人** 喜贺翁心华教授荣获“白求恩奖章”(《中华传染病杂志》编辑部)(2):65

**N**

**β 内酰胺酶类** 志贺菌 β-内酰胺酶基因型分布(边锋芝, 闻新棉, 孙玉国, 等)(2):83

**内毒素类** 其刺激分子 OX40 在内毒素耐受大鼠肝组织中的表达及意义(王柯尹, 洪巧, 董进中, 等)(1):7

**脑膜炎, 隐球菌性** 两性霉素 B 与氟康唑序贯、联合治疗非艾滋病相关隐球菌性脑膜炎(严颖, 麦丽, 许文雄, 等)(5):295

隐球菌性脑膜炎并发颅神经损伤的危险因素及预后因素分析(林苏, 张彦亮, 邵凌云, 等)(3):155

隐球菌性脑膜炎血和脑脊液白介素细胞因子表达(黎彦君, 玉艳红, 吴继周)(1):33

**脑炎, 病毒性** 儿童埃可 30 型肠道病毒性脑炎 132 例(林剑生, 温钟文, 吴丽玲, 等)(2):109

**能量代谢** 丙型肝炎病毒核心蛋白下调沉默信息调节因子 2 相关酶 1-AMP 激活蛋白激酶信号通路活性致肝细胞能量代谢紊乱(于建武, 孙丽杰, 刘伟, 等)(2):71

**逆转录酶抑制剂** 依非韦伦致严重精神障碍一例(胡志亮, 魏洪霞, 姚文虎, 等)(1):6

**念珠菌, 白色** 白念珠菌对唑类抗真菌药物耐药的研究进展(章磊, 许夕海, 胡立芬, 等)(5):314

**鸟嘌呤** 恩替卡韦叠加聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎患者 48 周疗效及安全性(戚勋, 戚越纯, 张琴)(3):181

**柠檬酸杆菌属** 枸橼酸杆菌中质粒介导喹诺酮耐药基因的检测(邵宜波, 李旭, 胡立芬, 等)(9):513

**脓毒症** 201 例脓毒症患儿临床特征及预后的分析(陈天明, 陈欣涛, 刘钢)(4):236

**疟疾** 儿童疟疾患者血液学指标的改变及其临床意义(方代华, 季强, 李娟, 等)(2):111

疟疾, 恶性 恶性疟混合感染及裂殖子表面蛋白 1 和 2 的研究进展(陈柯璇, 杨照青)(8):510

## P

片形吸虫, 肝 云南省宾川县大片形吸虫病四例临床分析(张国丽, 苏慧勇, 周俊, 等)(10):613

片形吸虫病 云南省宾川县大片形吸虫病四例临床分析(张国丽, 苏慧勇, 周俊, 等)(10):613

贫血, 再生障碍性 肝炎相关性再生障碍性贫血二例(张沙沙, 王惠, 甄真)(11):686

葡萄球菌, 金黄色 儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药性和耐药基因研究(吴霞, 王传清, 严秀峰, 等)(11):641

葡萄球菌烧灼性皮肤综合征 葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征一例(郑新杰, 欧娟, 高旭东, 等)(6):365

葡萄糖代谢障碍 沉默信息调节因子 1 活性受抑导致肝细胞糖代谢紊乱促进丙型肝炎病毒复制(孙丽杰, 赵勇华, 李树臣, 等)(10):577

## Q

脐带 人脐带间充质干细胞静脉注射联合肝动脉灌注治疗失代偿性肝硬化患者的疗效观察(王莉, 郭青, 邹志强, 等)(8):485

禽流感 成功抢救人感染 H7N9 禽流感流行性感冒一例分析(何泽宝, 谢德胜, 卢洪洲, 等)(5):303

从 H7N9 禽流感流行性感冒谈新发传染病防控的重要性(卢洪洲, 翁心华)(4):193

人感染 H7N9 禽流感流行性感冒三例的临床特点及治疗体会(席秀红, 李涛, 刘惜年, 等)(4):201

上海市人感染 H7N9 禽流感流行性感冒死亡一例报道及相关文献综述(杨飞飞, 蒋琳, 金嘉琳, 等)(4):197

氢化可的松 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝功能衰竭患者外周血中皮质醇水平变化(樊翠翠, 赵彩彦, 王亚东, 等)(6):353

趋化因子, CXCL12 乙型肝炎病毒相关肝功能衰竭患者基质细胞衍生因子-1 $\alpha$  的变化及其意义(张莉, 赵彩彦, 王亚东, 等)(8):488

## R

人乳头瘤病毒 16 型 成都地区人乳头瘤病毒 16 型 E2 基因和长控制区序列分析(陈刚毅, 丁显平, 陈林, 等)(5):290

认知障碍 磁共振弥散张量成像与静息态功能磁共振成像联合应用对艾滋病患者轻度认知功能下降的初步研究(王玲, 史大鹏, 闫镔, 等)(1):37

## S

神经氨酸酶 广东地区新型甲型 H1N1 流行性感冒病毒神经氨酸酶基因变异和药物敏感分析(梁丽君, 黄平, 朱晓兰, 等)(4):203

流行性感冒病毒对神经氨酸酶抑制剂的耐药性及其机制研究进展(杨晓花, 高燕)(8):502

肾病综合征 两性霉素 B 脂质体诱导治疗肾病综合征并发隐球菌性脑膜炎一例(黄晨, 吕奇, 皇幼明, 等)(1):51

肾小管 阿德福韦酯相关性肾小管病四例(陆明晰, 吕芳芳, 苏关

关, 等)(8):499

肾综合征出血热 227 例肾综合征出血热住院病例临床分析(李红兵, 程云, 李永涛, 等)(1):49

汉坦病毒二次感染致危重型肾综合征出血热抢救成功一例(刘海玲, 聂青和, 刘小莹, 等)(8):500

肾综合征出血热患者凝血、纤溶功能和可溶性血栓调节蛋白的变化(李宏良, 张东军, 章莉莉, 等)(12):733

视觉障碍 抗结核药物相关的视野缺损一例(胡漂, 郑建铭, 王璇, 等)(11):685

JNK 丝裂原活化蛋白激酶类 c-jun 氨基末端激酶抑制剂对小鼠急性肝功能衰竭的保护作用(陈珑, 杨昊臻, 逢菲, 等)(7):392

嗜麦芽窄食单胞菌 临床分离的嗜麦芽窄食单胞菌的特征分析及耐药性变迁(胡立芬, 叶英, 许夕海, 等)(4):212

手足口病 2011 年上海地区健康儿童血清肠道病毒 71 型免疫水平检测(朱雯, 居丽雯, 蒋露芳, 等)(11):650

2011 年上海地区轻、重症手足口病患者肠道病毒 71 型分离株 VP1、VP4 区的基因特征分析(蔡韵, 申惠国, 李治俊, 等)(1):12  
41 例成人手足口病患者的相关特征分析(虞玲华, 殷新光, 汪兴菊, 等)(9):560

不同病程手足口病患者咽拭、肛拭配对标本肠道病毒检出率的比较(李颐, 居丽雯, 蒋露芳, 等)(3):170

受体, 抗原, T 细胞 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者外周血 T 淋巴细胞受体  $\beta$  链 V 区亚家族的表达及其意义(施文娟, 李晓玲, 杨正茂, 等)(11):667

受体, 脂联素 乙型肝炎病毒相关肝功能衰竭患者肝组织脂联素及其受体 2 的表达(曹伟, 何显, 赵彩彦)(4):231

受体, 肿瘤坏死因子 肿瘤坏死因子受体相关因子 2 在肝脏疾病中的作用(刘巧丽, 郑敏)(1):57

树突细胞 创伤弧菌经细胞 Toll 样受体 2、4 途径导致树突状细胞急性坏死的研究(王志刚, 吴展, 徐水凌, 等)(5):263

干扰素  $\lambda 1$  对慢性乙型肝炎病毒感染青少年患者树突状细胞功能的影响(周俊英, 周东方, 胡朝刚)(7):399

## T

糖尿病 糖尿病并发肺结核发病机制的研究进展(周利君, 卢水华, 李亮)(9):568

体层摄影术, X 线计算机 原发性肺部真菌病计算机断层扫描的表现(王迹诺, 高丰, 唐平, 等)(8):462

头孢哌酮 亚胺培南联合头孢哌酮/舒巴坦对耐碳青霉烯类不动杆菌的抗菌作用(于亮, 王梅)(7):396

突变 乙型肝炎病毒感染血清中双突变 X 抗原/抗体的检测及意义(张晓慧, 王永康, 杜磊, 等)(2):77

## W

微 RNAs 微小 RNA 在不同时期慢性乙型肝炎病毒感染者的异常表达谱及其临床意义(邢同京, 徐洪涛, 余文庆, 等)(10):586

微丝蚴 微丝蚴感染一例(朱建锋, 王蓓丽, 吴炯, 等)(11):690

## X

细胞凋亡 创伤弧菌经细胞 Toll 样受体 2、4 途径导致树突状细胞急性坏死的研究(王志刚, 吴展, 徐水凌, 等)(5):263

乙型肝炎病毒基因型与细胞毒性 T 淋巴细胞表面程序性死亡受体-1 表达的关系及其意义(顾锡炳,朱银芳,杨小娟,等)(4):243

乙型肝炎病毒特异性 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞表达 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 和程序性死亡受体-1 的水平及其与肝脏炎症活动度的相关性(谢冬英,刘琼,谢俊强,等)(5):285

**细胞移植** 重型肝炎的细胞移植治疗(周倩,李君,李兰娟)(11):691

**TNF 相关凋亡诱导配体** 替比夫定治疗慢性乙型肝炎患者血清人类白细胞抗原 I 及肿瘤坏死因子相关性凋亡诱导配体的变化(王煜,王海燕,王琦,等)(7):427

**纤维蛋白** 隐球菌性脑膜炎和脑脊液白细胞人纤维素的表达(黎彦君,玉艳红,吴继周)(1):33

**腺嘌呤** 阿德福韦酯相关性肾小管病四例(陆明晰,吕芳芳,苏关关,等)(8):499  
阿德福韦酯序贯聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 HBeAg 低效价慢性乙型肝炎患者的疗效(房建婷,纪永健,李菲菲,等)(10):608  
阿德福韦酯治疗 31 例慢性乙型肝炎患儿的疗效及安全性(俞海英,杨永峰,赵伟,等)(4):240

**信号传导** 白花丹醌对肝纤维化大鼠磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号转导通路的影响(陈小维,张伟伟,陈金霞,等)(9):519

**RNA,小核** D-氨基半乳糖联合脂多糖诱导急性肝功能衰竭小鼠血清微小核糖核酸的表达(王伟静,安方梅,余东山,等)(1):1  
微小核糖核酸-34a 对肝星状细胞增殖及活化的影响(陈达之,宋梅,王玉群,等)(2):66

**星形细胞** 甲基莲心碱对转化生长因子- $\beta$ 1 诱导的肝星状细胞增殖及 gremlin 表达的影响(王雅琴,陈水平,刘真真,等)(3):144  
结核分枝杆菌感染诱导星形胶质细胞过度表达基质金属蛋白酶-9 的分子机制(李小鹏,张伦理,丁桂兰,等)(5):257  
微小核糖核酸-34a 对肝星状细胞增殖及活化的影响(陈达之,宋梅,王玉群,等)(2):66

**胸腔积液,恶性** 血清及胸腔积液中相关因子的检测在鉴别结核病与恶性肿瘤中的意义(卢莺燕,张伟敏,吴海金,等)(6):362

**序列分析,DNA** 高通量测序技术在病毒感染性疾病研究中的应用(龚玲,张欣欣)(3):187

**血凝素类,病毒** 甲型 H5N1 禽流感流行性感冒病毒血凝素抗原和霍乱毒素 B 亚单位融合蛋白真核表达载体的构建与鉴定(张玲,肖昕,杨旺,等)(7):386

**血清素综合征** 利奈唑胺致 5-羟色胺综合征一例(陈玉麟,李谦,张文宏,等)(11):701

**血栓调节蛋白** 肾综合征出血热患者凝血、纤溶功能和可溶性血栓调节蛋白的变化(李宏良,张东军,章莉莉,等)(12):733

**血吸虫病** 急性血吸虫病一例(戴维佳,王晖,谢青,等)(3):186

**血小板减少** 发热伴血小板减少综合征并发腹直肌鞘内血肿一例(范雪娟,崔宁,张兰,等)(9):567  
血小板数量和功能与肝脏疾病的关系研究进展(王莉,于吉广,邹志强)(9):571

Y

**亚胺培南** 亚胺培南联合头孢哌酮/舒巴坦对耐碳青霉烯类不动杆菌的抗菌作用(于亮,王梅)(7):396

**药物耐受性** 儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药性和耐药基因研究(吴霞,王传清,严秀峰,等)(11):641

**衣原体,沙眼** 沙眼衣原体分型技术及其应用研究进展(罗若月,熊礼宽)(5):317

**胰胆管造影术,内窥镜逆行** 内镜下逆行胰胆管造影技术诊治成人胆道蛔虫病 19 例的临床分析(杨卓,高峰,赵云峰,等)(9):548

**疫苗,DNA** 铜绿假单胞菌重组核酸疫苗研究进展(姜明子,冯肝珠,邱文)(10):630

**吡喹酮青绿** 吡喹酮清除试验联合终末期肝病模型对肝功能衰竭患者短期预后的评价(冯洪玲,李谦,王麟,等)(10):593

**CD4 阳性 T 淋巴细胞** 结核性胸膜炎患者结核特异性 T 淋巴细胞的免疫应答及其迁徙作用(郑建,欧勤芳,刘袁媛,等)(12):715  
人类免疫缺陷病毒-1 单纯及合并丙型肝炎病毒感染中人类免疫缺陷病毒-1 特异性 T 淋巴细胞免疫应答(唐漾波,占哈琳,曹孟丽,等)(4):216  
乙型肝炎病毒感染者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low/-</sup>调节性 T 淋巴细胞与肝脏病理的关系(陈慧娟,赵守松,蒋玖)(10):603

**CD8 阳性 T 淋巴细胞** 结核性胸膜炎患者结核特异性 T 淋巴细胞的免疫应答及其迁徙作用(郑建,欧勤芳,刘袁媛,等)(12):715  
人类免疫缺陷病毒-1 单纯及合并丙型肝炎病毒感染中人类免疫缺陷病毒-1 特异性 T 淋巴细胞免疫应答(唐漾波,占哈琳,曹孟丽,等)(4):216  
乙型肝炎病毒特异性 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞表达 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 和程序性死亡受体-1 的水平及其与肝脏炎症活动度的相关性(谢冬英,刘琼,谢俊强,等)(5):285

Z

**整合子类** 整合子及其耐药基因盒在临床分离多重耐药志贺菌中的分布(闻新棉,边锋芝,郑秀峰,等)(6):321

**正黏病毒科** 流行性感冒病毒对神经氨酸酶抑制剂的耐药性及其机制研究进展(杨晓花,高燕)(8):502

**脂肪肝** 慢性乙型肝炎合并脂肪肝变的影响因素(陈建能,庄群瑛,陈碧芬,等)(3):160

**脂联素** 乙型肝炎病毒相关肝功能衰竭患者肝组织脂联素及其受体 2 的表达(曹伟,何显,赵彩彦)(4):231

**志贺菌属** 整合子及其耐药基因盒在临床分离多重耐药志贺菌中的分布(闻新棉,边锋芝,郑秀峰,等)(6):321  
志贺菌  $\beta$ -内酰胺酶基因型分布(边锋芝,闻新棉,孙玉国,等)(2):83

**质粒** 枸橼酸杆菌中质粒介导唑诺酮耐药基因的检测(邵宜波,李旭,胡立芬,等)(9):513

**中枢神经系统感染** 中枢神经系统感染患者两个 10 年的临床特征对比分析(杨进孙,王文节,葛宗成,等)(11):663

**重叠感染** 艾滋病患者中乙型和丙型肝炎病毒合并感染的临床特征与治疗(杨蓉蓉,桂希恩,熊勇,等)(12):724

**转化生长因子  $\beta$**  转化生长因子- $\beta$ /Smad 和磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 的信号串扰与肝纤维化(徐丽红,田德安,郑勇)(2):120

**转化生长因子  $\beta 1$**  肝纤维化模型中 Nogo-B 参与转化生长因子- $\beta 1$ /Smad2 信号通路的研究(刘真真,陈永平,沈宇娟,等)(5):

269

甲基莲心碱对转化生长因子- $\beta 1$  诱导的肝星状细胞增殖及 gremlin 表达的影响(王雅琴,陈永平,刘真真,等)(3):144

**组织细胞增多症** 布鲁菌病并发噬血细胞综合征二例(代丽华,熊晖,赵鸿)(2):114

(陈国琪主题法标引, <http://www.chenguoqi.com/docusearch>)

## 《中华传染病杂志》2013 年第 31 卷作者索引

本索引仅收录第一作者姓名,并按汉语拼音字母顺序排列。

《中华传染病杂志》编辑部 喜贺翁心华教授荣获“白求恩奖章”(2):65

安淑一 辽宁省 2009 年至 2011 年病毒性腹泻流行病学研究(3):166

白晓燕 人类免疫缺陷病毒近期感染的实验室检测和研究进展(10):626

边锋芝 志贺菌  $\beta$ -内酰胺酶基因型分布(2):83

卜亚静 恶性血液病化学治疗后乙型肝炎病毒的激活(8):471

蔡韵 2011 年上海地区轻、重症手足口病患者肠道病毒 71 型分离株 VP1、VP4 区的基因特征分析(1):12

蔡少航 核苷类药物治疗慢性乙型肝炎预测停药研究进展(11):698

蔡文婕 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝功能衰竭预后的影响因素分析(10):617

曹伟 乙型肝炎病毒相关肝功能衰竭患者肝组织脂联素及其受体 2 的表达(4):231

陈彬 81 946 例住院患者梅毒抗体检测结果分析(8):479

陈洁 免疫组织化学检测梅毒螺旋体及其临床意义(8):466

陈珑 c-jun 氨基末端激酶抑制剂对小鼠急性肝功能衰竭的保护作用(7):392

陈颖 303 086 例住院患者梅毒及人类免疫缺陷病毒感染检出情况分析(5):305

陈达之 微小核糖核酸-34a 对肝星状细胞增殖及活化的影响(2):66

陈芬芳 以肾功能损害为主要表现的新型布尼亚病毒感染患者的临床分析(3):179

陈刚毅 成都地区人乳头瘤病毒 16 型 E2 基因和长控制区序列分析(5):290

陈慧娟 乙型肝炎病毒感染患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low/-</sup>调节性 T 淋巴细胞与肝脏病理的关系(10):603

陈建能 慢性乙型肝炎合并脂肪肝变的影响因素(3):160

陈柯璇 恶性疟混合感染及裂殖子表面蛋白 1 和 2 的研究进展(8):510

陈仁芳 艾滋病合并眼部结核一例(1):52

陈仁芳 复方磺胺甲噁唑联合甘草酸二铵治疗艾滋病合并肺孢子菌肺炎的疗效观察(6):371

陈天明 201 例脓毒症患儿临床特征及预后的分析(4):236

陈小维 白花丹醌对肝纤维化大鼠磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号转导通路的影响(9):519

陈玉麟 利奈唑胺致 5-羟色胺综合征一例(11):701

成聪 克林霉素联合阿奇霉素治疗艾滋病合并弓形虫脑病一例(10):584

储凯 江苏泰州地区一起秋季恙虫病暴发的调查分析(6):358

崔哲哲 2007 年至 2011 年广西壮族自治区医务人员结核病发病情况调查(9):555

代丽华 布鲁菌病并发噬血细胞综合征二例(2):114

戴维佳 肝脏瞬时弹性超声在药物性肝损伤患者肝纤维化诊断中的作用(9):529

戴维佳 急性血吸虫病一例(3):186

丁贤君 舟山海岛地区医院内下呼吸道真菌感染及相关因素分析(5):299

窦晓光 应答指导治疗策略在聚乙二醇干扰素治疗乙型肝炎病毒 e 抗原阳性慢性乙型肝炎患者中的应用(10):623

度尧 708 例腹泻患者粪标本病毒检测及临床特点(12):740

樊翠翠 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝功能衰竭患者外周血中皮质醇水平变化(6):353

范雪娟 发热伴血小板减少综合征并发腹直肌鞘内血肿一例(9):567

方代华 儿童疟疾患者血液学指标的改变及其临床意义(2):111

房建婷 阿德福韦酯序贯聚乙二醇干扰素  $\alpha 2a$  治疗 HBeAg 低效价慢性乙型肝炎患者的疗效(10):608

冯洪玲 咪喹莫德清除试验联合终末期肝病模型对肝功能衰竭患者短期预后的评价(10):593

付海燕 麻疹儿童死亡危险因素分析(10):598

高海兵 乙型肝炎病毒相关肝功能衰竭预后因素分析及预后评估模型的构建(6):347

龚玲 高通量测序技术在病毒感性疾病研究中的应用(3):187

顾锡炳 乙型肝炎病毒基因型与滤泡辅助性 T 淋巴细胞的关系及其意义(1):46

顾锡炳 乙型肝炎病毒基因型与细胞毒性 T 淋巴细胞表面程序性死亡受体-1 表达的关系及其意义(4):243



桂红莲 干扰素治疗慢性病毒性肝炎发生甲状腺功能异常的临床特征和危险因素(2):87

何泽宝 成功抢救人感染 H7N9 禽流行性感冒一例分析(5):303

胡漂 抗结核药物相关的视野缺损一例(11):685

胡晨波 不同程度慢性乙型肝炎患者的血脂变化(5):280

胡立芬 临床分离的嗜麦芽窄食单胞菌的特征分析及耐药性变迁(4):212

胡志亮 36 例住院艾滋病患者巨细胞病毒血症的临床随访及处理(6):373

胡志亮 依非韦伦致严重精神障碍一例(1):6

黄晨 两性霉素 B 脂质体诱导治疗肾病综合征并发隐球菌性脑膜炎一例(1):51

江军 肝功能正常的乙型肝炎病毒感染肝组织共价闭合环状 DNA 的研究(8):458

姜翠 丙型肝炎病毒自清除者的血清代谢组学研究(2):101

姜明子 铜绿假单胞菌重组核酸疫苗研究进展(10):630

聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗慢性乙型肝炎专家组 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者专家会议纪要(7):442

阚晓 托伐普坦治疗肝硬化失代偿期患者稀释性低钠血症(11):658

黎彦君 隐球菌性脑膜炎血和脑脊液白细胞人纤维介素的表达(1):33

李颐 不同病程手足口病患者咽拭、肛拭配对标本肠道病毒检出率的比较(3):170

李珍 梅毒螺旋体基因型流行病学及临床相关性研究进展(6):382

李海涛 阿苯达唑片和阿苯达唑脂质体治疗囊性包虫病的相关不良反应(10):620

李红兵 227 例肾综合征出血热住院病例临床分析(1):49

李宏良 肾综合征出血热患者凝血、纤溶功能和可溶性血栓调节蛋白的变化(12):733

李俊达 粪类圆线虫病二例的临床特征及诊治(5):308

李小鹏 结核分枝杆菌感染诱导星形胶质细胞过度表达基质金属蛋白酶-9 的分子机制(5):257

梁冰玉 亚甲基二氧基甲基苯丙胺对人类免疫缺陷病毒-1 在巨噬细胞中复制的影响(8):454

梁丽君 广东地区新型甲型 H1N1 流行性感冒病毒神经氨酸酶基因变异和药物敏感分析(4):203

林沪 B 淋巴细胞在慢性丙型肝炎肝纤维化方面的作用(4):250

林苏 隐球菌性脑膜炎并发颅神经损伤的危险因素及预后因素分析(3):155

林剑生 儿童埃可 30 型肠道病毒性脑炎 132 例(2):109

林明华 乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭中期并发肝性脑病的危险因素分析(7):404

林仕忠 结核性脑膜炎患者颅神经损伤的相关因素及转归(2):93

刘磊  $^{13}\text{C}$ -美沙西丁呼气试验在评价慢加急性肝功能衰竭患者肝储备功能和预后中的应用(11):672

刘莉 首次住院艾滋病患者机会性感染的特点(2):97

刘媛 江苏省阜宁县活动性肺结核病患者分子成簇与空间聚集研究(8):449

刘海玲 汉坦病毒二次感染致危重型肾综合征出血热抢救成功一例(8):500

刘巧丽 肿瘤坏死因子受体相关因子 2 在肝脏疾病中的作用(1):57

刘三都 贵州某地由同一名献血员所致慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗的疗效观察(11):654

刘小琴 辅助性 T 淋巴细胞 17 和相关因子在慢性乙型肝炎病毒感染中的作用(9):552

刘兴祥 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎患者基线丙氨酸转氨酶水平与 YMDD 变异的相关性(7):433

刘肆辉 辅助性 T 淋巴细胞 9/调节性 T 淋巴细胞平衡在乙型肝炎病毒感染炎症反应中的变化及其意义(11):646

刘豫瑞 慢性乙型肝炎患者肝硬化无创诊断模型的验证(12):719

刘真真 肝纤维化模型中 Nogo-B 参与转化生长因子- $\beta$ 1/Smad2 信号通路的研究(5):269

柳毅 肺间质样改变的痰菌阴性肺结核 11 例临床误诊分析(8):496

柳龙根 乙型肝炎病毒自发阴转的急性乙型肝炎患者肝功能和病毒标志物动态变化特征(7):422

卢洪洲 从 H7N9 禽流行性感冒谈新发传染病防控的重要性(4):193

卢瑞朝 人类免疫缺陷病毒/丙型肝炎病毒合并感染抗反转录病毒治疗时机选择(6):342

卢水华 播散性卡介菌病 23 例分析(7):417

卢莺燕 血清及胸腔积液相关因子的检测在鉴别结核病与恶性肿瘤中的意义(6):362

卢永平 替比夫定阻断乙型肝炎病毒宫内感染的研究进展(4):254

陆迪雅 T 淋巴细胞酶联免疫斑点法在肺外结核诊断中的应用(6):377

陆明晰 阿德福韦酯相关性肾小管病四例(8):499

吕东霞 聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗家族聚集性慢性乙型肝炎病毒感染(姐弟)获得 HBsAg 血清转换二例(2):115

罗艳 高效抗反转录病毒治疗 1 年对艾滋病患者免疫重建及细胞因子的影响(4):246

罗茗月 沙眼衣原体分型技术及其应用研究进展(5):317

马全玲 老年性泌尿系统感染的大肠埃希菌毒力因子检测及其与耐药性的关系(4):227

糜祖煌 肺炎克雷伯菌 DNA 旋转酶 A 亚单位喹诺酮耐药决定区变异型与底物分子对接分析(4):208

缪晓辉 成人急性感染性腹泻诊疗专家共识(12):705

莫国生 恶性淋巴瘤合并慢性乙型肝炎停拉米夫定致肝功能衰竭死亡一例(10):625

潘洪秋 核苷酸结合寡聚化结构域 2 基因多态性与肺结核发病风险的关联(7):408

- 戚 勋 恩替卡韦叠加聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎患者 48 周疗效及安全性(3):181
- 阮巧玲 抗结核药物引起肝损伤的现状和应对策略(12):751
- 尚丹鹤 不同丙氨酸转氨酶水平慢性乙型肝炎患者肝组织的病理学特征(3):183
- 邵宜波 枸橼酸杆菌中质粒介导喹诺酮耐药基因的检测(9):513
- 沈 涛 乙型肝炎病毒异质性及进化研究与临床的关系(1):54
- 施文娟 乙型肝炎病毒相关慢急性肝衰竭患者外周血 T 淋巴细胞受体  $\beta$  链 V 区亚家族的表达及其意义(11):667
- 石 铭 乙型肝炎患者治疗期间病毒基因分型与 YMDD 变异的相关性(7):429
- 时正雨 不明原因发热病因诊断的研究进展(2):117
- 孙丽杰 沉默信息调节因子 1 活性受抑导致肝细胞糖代谢紊乱促进丙型肝炎病毒复制(10):577
- 谭朝霞 结膜吸吮线虫病一例(5):279
- 唐漾波 人类免疫缺陷病毒-1 单纯及合并丙型肝炎病毒感染中人类免疫缺陷病毒-1 特异性 T 淋巴细胞免疫应答(4):216
- 王 莉 人脐带间充质干细胞静脉注射联合肝动脉灌注治疗失代偿性肝硬化患者的疗效观察(8):485
- 王 莉 血小板数量和功能与肝脏疾病的关系研究进展(9):571
- 王 玲 磁共振弥散张量成像与静态功能磁共振成像联合应用对艾滋病患者轻度认知功能下降的初步研究(1):37
- 王 旭 耐多药结核病流行现状分析(1):61
- 王 璇 常见致病性真菌核糖体 RNA 基因分子鉴定(3):138
- 王 煜 替比夫定治疗慢性乙型肝炎患者血清人类白蛋白抗原 I 及肿瘤坏死因子相关性凋亡诱导配体的变化(7):427
- 王炳辉 云南省部分乙型肝炎病毒多基因型分布(9):538
- 王迹诺 原发性肺部真菌病计算机断层扫描的表现(8):462
- 王贵霞 钩端螺旋体病 83 例临床特征分析(6):366
- 王柯尹 其刺激分子 OX40 在内毒素耐受大鼠肝组织中的表达及意义(1):7
- 王伟静 D-氨基半乳糖联合脂多糖诱导急性肝功能衰竭小鼠血清微小核糖核酸的表达(1):1
- 王文建 小儿百日咳感染 58 例临床分析(8):483
- 王宪灵 梅毒螺旋体 Tp0453 特异性抗原优势表位区段的克隆表达及其在血清学诊断中的初步评价(9):524
- 王晓英 慢性乙型肝炎患者肝组织乙型肝炎病毒共价闭合环状 DNA 与血清 HBV DNA、乙型肝炎病毒标志物的相关性(7):431
- 王雅琴 甲基莲心碱对转化生长因子- $\beta$ 1 诱导的肝星状细胞增殖及 gremlin 表达的影响(3):144
- 王迎昕 还原型谷胱甘肽肠溶胶囊用于慢性乙型肝炎治疗的多中心临床试验(5):274
- 王玉涛 丙型副伤寒性脊柱炎一例的影像学 and 临床特征分析(12):744
- 王珍燕 艾滋病首诊 686 例患者梅毒和肝炎病毒的感染率(8):492
- 王志刚 创伤弧菌经细胞 Toll 样受体 2、4 途径导致树突状细胞急性坏死的研究(5):263
- 王忠成 总胆红素反弹率对人工肝治疗慢加亚急性肝功能衰竭的短期预测(11):678
- 韦启麒 老年恙虫病合并多器官损害的临床特点(2):107
- 魏洪霞 新型布尼亚病毒感染二例(3):185
- 闻新棉 整合子及其耐药基因盒在临床分离多重耐药志贺菌中的分布(6):321
- 翁心华 引领 30 年,是标志更是起点(7):385
- 吴 霞 儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药性和耐药基因研究(11):641
- 吴海清 家族性群发肺并殖吸虫病六例(11):683
- 席秀红 人感染 H7N9 禽流行性感冒三例的临床特点及治疗体会(4):201
- 夏 菲 浙江瑞安地区布鲁菌病五例(2):76
- 谢 尧 延长治疗提高慢性乙型肝炎治疗终点的理论和临床实践(12):747
- 谢冬英 乙型肝炎病毒特异性 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞表达 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 和程序性死亡受体-1 的水平及其与肝脏炎症活动度的相关性(5):285
- 谢琴秀 原发性骨髓纤维化并发门静脉高压症 17 例临床特点分析(6):369
- 辛杰晶 乙型肝炎肝硬化合并恙虫病感染一例(11):689
- 邢同京 微小 RNA 在不同时期慢性乙型肝炎病毒感染者的异常表达谱及其临床意义(10):586
- 徐洪涛 泰州市 152 例慢性丙型肝炎流行病学特征分析(7):425
- 徐丽红 转化生长因子- $\beta$ /Smad 和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 的信号串扰与肝纤维化(2):120
- 徐月波 儿童医院获得性血流感染的临床特征和病原学分析(4):221
- 严 颖 两性霉素 B 与氟康唑序贯、联合治疗非艾滋病相关隐球菌性脑膜炎(5):295
- 杨 晴 创伤弧菌败血症致急性坏死性筋膜炎一例(6):376
- 杨 卓 内镜下逆行胰胆管造影技术诊治成人胆道蛔虫病 19 例的临床分析(9):548
- 杨飞飞 上海市人感染 H7N9 禽流行性感冒死亡一例报道及相关文献综述(4):197
- 杨进孙 中枢神经系统感染患者两个 10 年的临床特征对比分析(11):663
- 杨蓉蓉 艾滋病患者中乙型和丙型肝炎病毒合并感染的临床特征与治疗(12):724
- 杨蓉蓉 乙型肝炎病毒感染对艾滋病患者联合抗反转录病毒治疗效果的影响(9):533
- 杨守平 两种经皮肝穿刺活检组织检查术标本质量的比较(5):311
- 杨晓花 流行性感冒病毒对神经氨酸酶抑制剂的耐药性及其机制研究进展(8):502
- 杨兆辉 成人流行性腮腺炎并发睾丸炎伴急性乙型肝炎一例(8):506
- 叶景荣 北京市人类免疫缺陷病毒-1 B 亚型分子的流行特征(6):331

于亮 亚胺培南联合头孢哌酮/舒巴坦对耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌的抗菌作用(7):396

于建武 丙型肝炎病毒核心蛋白下调沉默信息调节因子 2 相关酶 1-AMP 激活蛋白激酶信号通路活性致肝细胞能量代谢紊乱(2):71

于俊岩 HBsAg 阴性或抗-HBc 阳性者肺癌术后辅助化学治疗中乙型肝炎病毒的再激活(1):24

于雪源 人类白细胞抗原与乙型肝炎病毒感染转归研究的进展(10):635

余皎 乙型肝炎病毒感染患者血清半乳糖凝集素-9 含量及其临床意义(8):475

俞海英 阿德福韦酯治疗 31 例慢性乙型肝炎患儿的疗效及安全性(4):240

虞玲华 41 例成人手足口病患者的相关特征分析(9):560

岳欣 婴儿出生时乙型肝炎 e 抗原对联合免疫应答的影响(7):413

臧卫波 Th17 细胞在乙型肝炎病毒相关性肝脏疾病中的作用(7):435

詹亚惠 苏州市 2004 年至 2010 年麻疹流行特征及其野毒株基因特征(3):150

张莉 乙型肝炎病毒相关肝功能衰竭患者基质细胞衍生因子-1 $\alpha$  的变化及其意义(8):488

张玲 甲型 H5N1 禽流感性感冒病毒血凝素抗原和霍乱毒素 B 亚单位融合蛋白真核表达载体的构建与鉴定(7):386

张娜 山东省 1992 年至 2011 年艾滋病流行特征分析(12):728

张欣 北京地区男男性接触人类免疫缺陷病毒感染人类白细胞抗原-I 类分子多态性对病毒载量的影响(3):173

张国丽 云南省宾川县大片形吸虫病四例临床分析(10):613

张坤坤 干扰素刺激基因 15/泛素特异性蛋白酶 18 在丙型肝炎病毒慢性感染和干扰素抵抗中的作用机制(2):125

张丽侠 人类免疫缺陷病毒-1 感染者骨质疏松的发病机制(7):438

张沙沙 肝炎相关性再生障碍性贫血二例(11):686

张文宏 慢性乙型肝炎抗病毒治疗与持久免疫控制(9):564

张侠家 肠球菌属医院感染的临床危险因素(6):336

张晓慧 乙型肝炎病毒感染者血清中双突变 X 抗原/抗体的检测及意义(2):77

章磊 白念珠菌对唑类抗真菌药物耐药的研究进展(5):314

赵艳 人类白细胞抗原-B 特异性抗原表位 Bw4 对丙型肝炎病毒感染的影响(1):19

赵燕 人类免疫缺陷病毒阳性静脉注射吸毒者抗反转录病毒治疗现状(3):190

郑建 结核性胸膜炎患者结核特异性 T 淋巴细胞的免疫应答及其迁徙作用(12):715

郑九嘉 乙型肝炎病毒感染对精液参数和精子相关功能的影响(9):543

郑新杰 氨苯砜综合征一例(12):750

郑新杰 葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征一例(6):365

中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组 肝功能衰竭诊治指南(2012 年版)(3):129

周丽 非疫区布鲁菌病七例分析(11):681

周倩 重型肝炎的细胞移植治疗(11):691

周雪 合肥地区 2004 年至 2011 年细菌性痢疾流行及菌群分布情况(1):44

周俊英 丙型肝炎肝硬化抗病毒治疗进展(11):695

周俊英 干扰素  $\lambda 1$  对慢性乙型肝炎病毒感染青少年患者树突状细胞功能的影响(7):399

周利君 糖尿病并发肺结核发病机制的研究进展(9):568

周麟玲 威海地区布鲁菌病二例(11):688

周玉平 12 301 名孕妇相关传染病指标检测结果分析(9):557

周祖模 耐药基因检测在预测肺结核患者预后中的作用(1):28

朱雯 2011 年上海地区健康儿童血清肠道病毒 71 型免疫水平检测(11):650

朱翠云 人新型冠状病毒感染(8):507

朱建锋 微丝蚴感染一例(11):690

朱健铭 耐药肺炎克雷伯菌 JM45 株氨基糖苷类药物耐药比较基因组学分析(6):327

(陈国琪标引)

## • 读者 • 作者 • 编者 •

### 有关文稿中法定计量单位的书写要求

具体使用参照 1991 年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如  $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$  应改为  $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ;组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时,应采用负数幂的形式表示,如  $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$  应采用  $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用  $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$  的形式。在首次出现不常用的法定计量单位处用括号加注与旧制单位的换算系数,下文再出现时只列法定计量单位。人体及动物内的压力单位使用 mm Hg 或  $\text{cm H}_2\text{O}$ ,但文中首次出现时用括号加注( $1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$ )。正文中时间的表达,凡前面带有具体数据者应采用 d、h、min、s,而不用天、小时、分钟、秒。量的符号一律用斜体字母。